



In COVID-Zeiten besonders auf eine gute Blutzuckereinstellung achten!

Risiko für schweren Verlauf

Diabetes mellitus in Zeiten von COVID-19

Prof. Dr. med. Klaus G. Parhofer – Klinikum der Universität München, Großhadern

Aus zahlreichen Untersuchungen wissen wir, dass Senioren, Männer, Übergewichtige und Patienten mit Vorerkrankungen deutlich höher gefährdet sind, an COVID-19 zu sterben. Unter den Vorerkrankungen sticht der Diabetes mellitus als besonders risikoreich heraus. Dies betrifft sowohl den Typ-1- als auch den Typ-2-Diabetes. Im Folgenden sollen einige mit dieser Beobachtung im Zusammenhang stehende Aspekte diskutiert werden.

Es gibt eine Reihe von Untersuchungen, die zeigen, dass Patienten mit Diabetes Typ 1 und Typ 2 gegenüber Patienten ohne Diabetes insgesamt ein erhöhtes Infektionsrisiko haben [1]. Dabei korreliert das Infektionsrisiko mit der Blutzuckereinstellung und es wird vermutet, dass diabetesbedingte Veränderungen des angeborenen und erworbenen Immunsystems eine Rolle spielen.

Im Zusammenhang mit einer SARS-CoV-2-Infektion ist von besonderer Bedeutung, dass Corona-Viren über einen Rezeptor in die Zelle aufgenommen werden, der bei Diabetikern typischerweise überexprimiert ist: der sog. ACE2-Rezeptor [2]. So konnte zunächst im Tiermodell und später auch am Menschen gezeigt werden, dass das Lungengewebe von Diabetikern mehr ACE2-Rezeptoren exprimiert und dass dies mit der Plasmaglukoseeinstellung korreliert [3]. Auch wenn schlüssige epidemiologische Daten hierzu fehlen, spricht der Befund dafür, dass v. a. nicht gut eingestellte Diabetiker besonders anfällig für eine SARS-CoV-2-Infektion und somit für eine COVID-19-Erkrankung sind.

Warum haben Diabetiker ein besonders hohes Risiko für einen schweren Verlauf?

Wenn ein Diabetiker mit SARS-CoV-2 infiziert ist, hat er ein höheres Risiko für eine Krankenhausaufnahme, für eine Intensivpflichtigkeit und zu sterben. Die genaueste diesbezügliche Studie (aus England) zeigt eine 23%-Steigerung des Sterberisikos unabhängig von Alter, Geschlecht, Ethnizität, Übergewicht und anderen Komorbiditäten [4]. Die zugrundeliegenden Mechanismen sind aber nur partiell verstanden (►Tab. 1).

Inzwischen mehren sich die Daten, dass Patienten mit schwerem COVID-19-Verlauf ausgeprägte Veränderungen im Metabolom und Lipidom aufweisen. Gleichzeitig ist bekannt, dass sich Patienten mit Diabetes mellitus auch ohne Infektion sehr deutlich hinsichtlich Stoffwechseleigenschaften und Blutfettmustern von Personen ohne Diabetes mellitus unterscheiden. Man könnte also postulieren, dass die durch die COVID-19-Erkrankung induzierten Veränderungen im Metabolom und Lipidom bei

T1 Mögliche Mechanismen für die erhöhte COVID-19-Mortalität von Patienten mit Diabetes mellitus

- ▶ Vorbestehende Veränderungen von Metabolom und Lipidom
- ▶ Vorbestehende subklinische Inflammation
- ▶ Vorbestehende Hyperkoagulabilität und Mikroangiopathie

Diabetikern auf einen bereits veränderten Status treffen und so besonders deletäre Auswirkungen haben.

Ähnlich könnte man davon ausgehen, dass die subklinische Inflammation, die viele Patienten mit Diabetes mellitus (und metabolischem Syndrom) charakterisiert, eine Rolle spielt. Auch hier könnte man postulieren, dass die durch die SARS-CoV-2 induzierte Inflammationskaskade anders verläuft, wenn diese auf ein bereits „vorstimuliertes“ System trifft. Daten hierzu fehlen allerdings.

Die schwere COVID-19-Erkrankung ist auch durch Hyperkoagulabilität, Mikroangiopathie und Mikrothromben gekennzeichnet. Diese Veränderungen sind bei Diabetikern gehäuft nachweisbar. Es könnte somit sein, dass die für einen fulminanten COVID-19-Krankheitsverlauf typischen Veränderungen bei Diabetikern besonders stark ausgeprägt sind.

Welchen Einfluss hat die Diabeteseinstellung?

Es gibt zahllose Daten, die belegen, dass Patienten mit einer erhöhten Plasmaglukose bei Krankenhausaufnahme eine schlechtere Prognose haben also solche mit normalen Plasmaglukosewerten. Dies betrifft sowohl Patienten mit bekanntem wie auch solche ohne bisher bekannten Diabetes mellitus. Die Daten sind

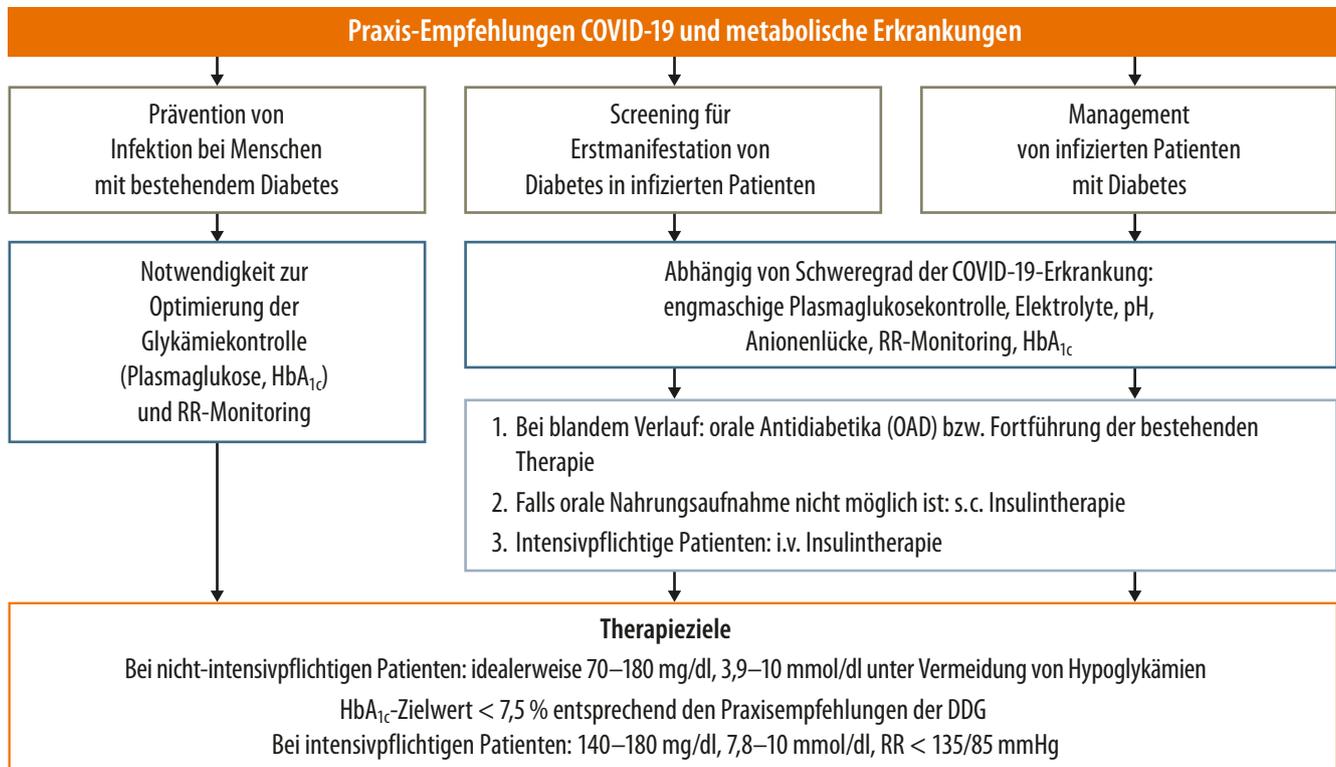
für die COVID-19-Erkrankung besonders eindrücklich; diese Beobachtung trifft aber auch ganz allgemein für Aufnahmen auf die Intensivstation zu.

Hier muss berücksichtigt werden, dass eine Entgleisung der Plasmaglukose im Rahmen einer schweren Erkrankung (bei Patienten mit bisher gut eingestelltem Diabetes mellitus oder

Patienten mit erhöhter Plasmaglukose haben bei Krankenhausaufnahme eine schlechtere Prognose.

ohne bekanntem Diabetes mellitus) die massive Ausschüttung von Stresshormonen und damit die Schwere der Erkrankung widerspiegelt. So haben Patienten mit COVID-19-Erkrankung und erhöhter Plasmaglukose höhere CRP-Werte, andere IL6-Verläufe und deutlich veränderte Lymphozytenzahlen und -funktion [5]. Die Aufnahmeplasmaglukose spiegelt also oft die Schwere der Erkrankung wider.

Lässt sich die Plasmaglukose gut kontrollieren, ist die Überlebensrate deutlich besser als bei schlecht kontrollierbarer Plasmaglukose. Unklar ist, ob die Plasmaglukoseeinstellung per se die Prognose verändert oder letztendlich nur den klinischen Verlauf widerspiegelt. Auch wenn hierzu keine randomisierten Studien vorliegen, mehren sich die Daten, die darauf hinweisen, dass eine konsequente Einstellung der Plasmaglukose zu einem günstigeren klinischen Verlauf führt [6].



1 DDG-Empfehlung zu COVID-19 und metabolischen Erkrankungen (Mod. nach [8])

T2 Antidiabetika bei Patienten mit Diabetes mellitus und COVID-19

Medikament (Gruppe)	„Sorge“	Konsequenz
Metformin	Laktatazidose	Frühzeitiges Absetzen; Umstellung auf Insulin
Sulfonylharnstoffe	Hypoglykämie	Frühzeitiges Absetzen; Umstellung auf Insulin
DPP-4-Hemmer	Effektivität	Ggf. Umstellung auf Insulin
SGLT-2-Hemmer	Ketoazidose	Frühzeitiges Absetzen; Umstellung auf Insulin
GLP-1-Analoga	Effektivität	Ggf. Umstellung auf Insulin
Acarbose	Effektivität	Ggf. Umstellung auf Insulin
Pioglitazon	Herzinsuffizienz	Frühzeitiges Absetzen; Umstellung auf Insulin

DPP-4-Hemmer = Dipeptidylpeptidase-4-Hemmer (Gliptine); SGLT-2-Hemmer = Natrium-Glucose-Cotransporter 2 (Gliflozine); GLP-1-Analoga = Glucagon like peptide-1 Analoga (Inkretinmimetika)

Maßnahmen für an COVID-19 Erkrankte mit Diabetes

Wie sollte mit der „typischen Therapie“ von Patienten mit Diabetes mellitus umgegangen werden, wenn sie eine COVID-19-Erkrankung erleiden? Hierzu hat die Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) bereits im April 2020 eine Stellungnahme veröffentlicht, die weiterhin gilt

(https://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/user_upload/06_Gesundheitspolitik/01_Stellungnahmen/2020/20200403_Positionspapier_COVID19_final_1.pdf).

Darin werden Therapieziele genannt (►Abb. 1) und eine kurze Stellungnahme zu den Antidiabetika abgegeben (►Tab. 2).

Metformin: In Abhängigkeit von der Schwere der Erkrankung sollte die Metformin-Therapie unterbrochen werden. Dabei stehen die Überprüfung der Nierenfunktion und das Risiko für eine Laktatazidose im Vordergrund. Die DDG empfiehlt eine großzügige Unterbrechung der Therapie und eine Wiederaufnahme erst bei Fieberfreiheit und ausreichender Flüssigkeits- und Nahrungsaufnahme sowie Ausschluss einer Hypoxämie.

Sulfonylharnstoffe: Sulfonylharnstoffe erhöhen das Hypoglykämie-Risiko und können bei Niereninsuffizienz akkumulieren. Auch hier ist, spätestens wenn der Patient krankenhauspflichtig wird, eine Unterbrechung der Therapie empfehlenswert.

DPP-4-Inhibitoren: Eine Therapie mit DPP-4-Inhibitoren kann grundsätzlich fortgesetzt werden, wird gerade bei schwereren Verläufen aber häufig nicht ausreichen, um die Plasmaglukose zu kontrollieren. Interessanterweise gibt es eine italienische Studie, in der festgestellt wurde, dass mit Sitagliptin behandelte Patienten eine bessere Prognose hatten als Patienten, die zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme mit anderen Antidiabetika behandelt worden waren [7].

SGLT-2-Inhibitoren: Eine seltene, aber wichtige Nebenwirkung der SGLT-2-Inhibitoren sind Ketoazidosen. Das Risiko hierfür ist bei schweren Erkrankungen (auch ohne COVID-19) oder perioperativ (bei Eingriffen jeglicher Art) erhöht. Es ist deshalb empfehlenswert, bei Fortsetzung der Therapie die Ketonspiegel im Serum oder Urin zu beobachten und ggf. die Therapie frühzeitig zu unterbrechen. Inzwischen werden auch eine Reihe von

Patienten mit Diabetes Typ 1 mit SGLT-2-Inhibitoren behandelt, bei denen das Risiko für die Ketoazidose höher ist. Eine vorbestehende SGLT-2-Inhibitortherapie bei Diabetes mellitus sollte generell bei akuten Infektionskrankheiten pausiert werden.

GLP-1-Analoga: Sie können unter Berücksichtigung der Nierenfunktion weiter eingesetzt werden. Sie werden aber vermutlich bei schweren Verläufen nicht ausreichen, um eine gute Plasmaglukoseeinstellung zu erreichen. Die DDG empfiehlt deshalb, wie andere Fachgesellschaften auch, besonders bei hospitalisierten Patienten eine frühzeitige Umstellung auf eine Insulintherapie.

Fazit für die Praxis

1. Mehr noch als ohne COVID-19 ist auf eine gute Einstellung der Plasmaglukose zu achten, da Patienten mit schlecht eingestelltem Diabetes mellitus besonders anfällig für eine Infektion mit SARS-CoV-2 zu sein scheinen.
2. Die Hygiene-Regeln sollten bei Patienten mit Diabetes besonders konsequent umgesetzt werden, da diese Patienten nicht nur ein erhöhtes Risiko für eine Infektion, sondern auch eines für einen schweren Erkrankungsverlauf haben.
3. Auf die Besonderheiten der blutzuckersenkenden Therapie sollte geachtet werden. Dies betrifft besonders Patienten, die mit schweren Verläufen ins Krankenhaus kommen.
4. Aufgrund der Hyperkoagulabilität, der Mikroangiopathie und der Thromboseeigung ist eine frühzeitige Thromboseprophylaxe zu erwägen.
5. Bei nicht intensivpflichtigen Patienten sollte idealerweise eine Plasmaglukose von 70–180 mg/dl unter Vermeidung von Hypoglykämien angestrebt werden; bei intensivpflichtigen Patienten beträgt der Zielbereich 140–180 mg/dl.

Positionspapier der DDG zu Diabetes und COVID-19: <https://bitly/2VR17p9>

Literatur:

1. Carey, IM, Critchley JA, DeWilde S, et al. Diabetes Care. 2018;41(3):513-21
2. Hoffmann, M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. S. Cell. 2020;181(2):271-80 e8.
3. Rao, S, Lau A, So HC. Diabetes Care. 2020;43(7):1416-26
4. Dennis, JM, Mateen BA, Sonabend R, et al. Diabetes Care 2021;44(1):50-7
5. Zhu, L, She ZG, Cheng X, et al. Cell Metab. 2020;31(6):1068-77 e3.
6. Sardu, C, D'Onofrio N, Balestrieri ML, et al. Diabetes Care 2020;43(7):1408-15
7. Solerte, SB, D'Addio F, Trevisan R, et al. Diabetes Care. 2020ec;43(12):2999-3006
8. Bornstein, SR, Rubino F, Khunti K, et al. Lancet Diabetes Endocrinol. 2020;8(6):546-50.



Prof. Dr. med. Klaus G. Parhofer

Klinikum der Universität München
Medizinische Klinik und Poliklinik IV –
Großhadern
Marchioninistraße 15
91377 München
Klaus.Parhofer@med.uni-muenchen.de