

COVID-19 und Diabetes – ein böses Paar

C. Steenblock¹, S. R. Bornstein¹

Zusammenfassung

Als die Corona-Pandemie vor 2,5 Jahren ausbrach, wurde schnell erkannt, dass Menschen mit Diabetes im Vergleich zu Menschen ohne diese Komorbidität ein erhöhtes Risiko für eine schwere COVID-19-Erkrankung und eine erhöhte Sterblichkeit aufweisen. Zudem führt eine Infektion mit SARS-CoV-2 nachweislich zu einer Verschlimmerung des Diabetes und in Einzelfällen zu neu auftretenden Diabetes. Ob dieser Schaden dauerhaft oder vorübergehend ist, muss weiter untersucht werden. Neben dem erhöhten Risiko für Menschen mit Diabetes in der Akutphase von COVID-19 scheint diese Patientengruppe auch häufiger von Long-COVID betroffen zu sein und mehr Spätfolgen zu erfahren als Menschen ohne Diabetes. Darüber hinaus sind Menschen mit Diabetes anfälliger für schwere Folgen von Impfdurchbruchinfektionen und Reinfektionen. Die Mechanismen hinter diesen Diskrepanzen zwischen Menschen mit und ohne Diabetes in Bezug auf COVID-19 sind noch nicht vollständig verstanden und erfordern weitere Forschung und Folgestudien in den nächsten Jahren.

Hintergrund

Derzeit (Stand Mai 2022) wurde bestätigt, dass mehr als 500 Millionen Menschen weltweit mit SARS-CoV-2 infiziert waren, und mehr als sechs Millionen Menschen sind an COVID-19 gestorben. In Deutschland wurden mehr als 25 Millionen Menschen infiziert und 137.000 starben. Bis zu 50 Prozent von den Verstorbenen litten an Stoffwechselerkrankungen [1]. Die Erkrankung ist

damit einer der Hauptrisikofaktoren für einen schweren oder tödlichen Verlauf. Das ist nicht nur hier in Deutschland ein großes Problem. Im Jahr 2021 wurde die weltweite Diabetes-Prävalenz auf 537 Millionen Menschen geschätzt und es wird erwartet, dass sie bis 2030 auf 643 Millionen und bis 2045 auf 783 Millionen steigt (<https://diabetesatlas.org/>). Ein ähnlicher Trend ist bei Fettleibigkeit zu beobachten. WHO-Berichte schätzen, dass im Jahr 2016 etwa 40 Prozent der Weltbevölkerung übergewichtig oder fettleibig waren, und die Zahl nimmt zu, wobei Fettleibigkeit, wie sie bei Diabetes beobachtet wird, pandemische Ausmaße erreicht (<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>). Zusätzlich zu der akuten Erkrankung schienen Menschen mit Stoffwechselerkrankungen anfälliger für Long-COVID, Impfdurchbruchinfektionen und Reinfektionen zu sein.

Warum erhöht Diabetes das Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf?

Patienten mit Diabetes weisen häufig eine chronische subklinische niedriggradige Entzündung aufgrund einer gestörten Insulinsignalisierung auf.

Dies führt zu einer Abnahme entzündungshemmender Zytokine und zu einer höheren Expression der entzündungsfördernden Zytokine TNF- α , IL-6 und IL-1 β . Diese Zytokine hemmen die Insulinsignalisierung [2] und erhöhen so die Insulinresistenz [3]. Bei schwerem COVID-19 kann die Entzündungsreaktion auf SARS-CoV-2 eine Insulinresistenz und eine endotheliale Dysfunktion fördern [4]. Die Synergie zwischen COVID-19 und Typ-2-Diabetes kann diese Entzündungsreaktion weiter verstärken und dadurch zu einer kritischen Erkrankung beitragen [5]. Durch das Auslösen einer Hyperreaktivität der Atemwege erhöht die Insulinresistenz das Risiko eines Atemversagens und eines kardiopulmonalen Kollapses bei Patienten mit Diabetes und einer COVID-19-Infektion [6] (Abb. 1).

Der Blutzuckerspiegel wird von SARS-COV-2 beeinflusst

Es wird berichtet, dass Patienten mit COVID-19 ohne Vorgeschichte oder Diagnose von Diabetes eine höhere Prävalenz von Hyperglykämie haben [7]. Sowohl Hyperglykämie als auch Hypoglykämie sind bei Patienten mit COVID-19 mit einem schlechten Überleben verbunden. Der Nüchternblutzucker

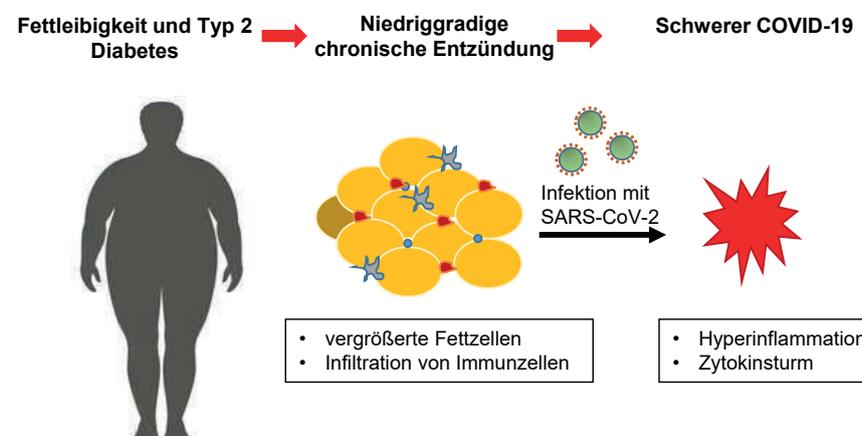


Abb. 1: Diabetes erhöht das Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf

¹ Medizinische Klinik und Poliklinik III, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden

cker bei COVID-19-Patienten mit oder ohne Diabetes bei Aufnahme war ein starker Prädiktor für den Tod bei Patienten, die direkt auf die Intensivstation aufgenommen wurden [8], und schwere Hyperglykämie nach Aufnahme war ein starker Prädiktor für den Tod bei Patienten unabhängig davon, ob die Patienten auf der Intensivstation waren oder nicht [9]. Fast die Hälfte der hospitalisierten COVID-19-Patienten waren hyperglykämisch und sogar normoglykämische Patienten zeigten Veränderungen in ihrer glykometabolischen Kontrolle mit Insulinresistenz und einem abnormalen Zytokinprofil [7]. Außerdem wurden bei Patienten mit COVID-19 neu aufgetretene Komplikationen bei vorbestehendem Diabetes beobachtet [10-17] (Abb. 2).

Noch laufen Forschungen dazu, was der Grund für die negativen Folgen auf den Glukosehaushalt der Patienten ist. Eine Rolle spielt dabei wahrscheinlich das Angiotensin-Converting-Enzym 2, kurz ACE2. An diesen Rezeptor dockt das Virus im Körper an und stört dessen eigentlich regulierenden Einfluss auf den hormonellen Blutdruck. ACE2 wird in vielen Geweben und Zelltypen exprimiert und daher spekulierten wir zu Beginn der Pandemie, dass eine hohe ACE2-Expression für eine Infektion mit SARS-CoV-2 verantwortlich wäre [18]. In den Langerhans-Inseln wurden aber widersprüchliche Ergebnisse vorgelegt. Einige Berichte zeigten keine Expression von ACE2 in den Langerhans-Inseln, aber nur in den Epithelzellen der Bauchspeicheldrüse [19-21], während andere eine Expression von ACE2 in den Insulin-produzierenden β -Zellen bei einer Untergruppe von COVID-19-Patienten zeigten [22-24]. Wir haben selbst eine Studie zur SARS-CoV-2-Infektion von β -Zellen mit elf an COVID-19 verstorbenen Patienten durchgeführt. Hier beobachteten wir im Vergleich zu anderen Studien, dass nur

ein geringerer Prozentsatz der Patienten tatsächlich ACE2 in β -Zellen exprimiert, was darauf hindeutet, dass auch andere Faktoren an der Infektion beteiligt sind [25].

Stresshyperglykämie und Insulinresistenz sind jedoch auch Merkmale anderer akuter kritischer Erkrankungen [26].

Sowohl Hyperglykämie als auch Hypoglykämie sind bei Patienten mit COVID-19 mit einer schlechten Überlebensprognose verbunden.

Daher bleibt unklar, ob COVID-19-assoziierte Hyperglykämie und Insulinresistenz schwerwiegender sind als bei nicht-COVID-Patienten mit ähnlicher Schwere der Erkrankung. Wie bei kritisch kranken Patienten, die nicht an COVID erkrankt sind, muss der ideale Blutzuckerzielwert noch definiert werden, da Patienten mit unkontrollierten oder schlecht kontrollierten Blutzuckerwerten einen schlechteren Krankheitsverlauf zeigten als Patienten mit Normoglykämie [27].

Wie wirkt sich COVID-19 auf die Bauchspeicheldrüse aus?

Pathophysiologisch kann die Bauchspeicheldrüse entweder direkt oder indirekt durch die Virusinfektion geschädigt werden und zur Entwicklung einer neu aufgetretenen Hyperglykämie oder Insulinresistenz bei COVID-19-Überlebenden beitragen. Wir und andere haben gezeigt, dass SARS-CoV-2 in der Lage ist, die Insulin-produzierenden β -Zellen der Bauchspeicheldrüse direkt zu infizieren [23, 25, 28, 29]. Darüber hinaus haben wir eine Infiltration mit Immunzellen und Anzeichen einer bestimmten Form des Zell-

todes, die sogenannte Nekroptose, in der Bauchspeicheldrüse von COVID-19-Patienten beobachtet [25, 29]. Dies könnte bedeuten, dass eine β -Zell-Infektion mit SARS-CoV-2 entweder zu einer direkten oder indirekten Beeinträchtigung der β -Zell-Funktionen führen kann. Diese Ergebnisse wurden in einer aktuellen Studie der American Centers for Disease Control and Prevention bestätigt, in der das Risiko für neu diagnostizierten Diabetes bei Jugendlichen im Vergleich zu Jugendlichen ohne eine Infektion mit SARS-CoV-2 oder mit anderen Infektionen der Atemwege auf mehr als das Doppelte geschätzt wurde [30]. Eine ähnliche Studie mit 600.055 Personen zeigte ein erhöhtes Risiko für einen neu auftretenden Typ-2-Diabetes nach COVID-19. Dieses Risiko war nach mittelschwerem/schwerem COVID-19 höher als nach leichten Symptomen [31]. Darüber hinaus war das Risiko höher als bei Influenza-Kontrollen, wenn man die allgemeine Morbidität nach einer Virus-erkrankung ausschließt [31].

Bei Patienten mit COVID-19 wurden häufig neu auftretende Komplikationen bei vorbestehendem Diabetes beobachtet [4]. Daten des Deutschen Diabetes-Prospektiv-Follow-up-Registers (DPV), einem bundesweiten Register mit einer Abdeckung von mehr als 90 Prozent der pädiatrischen Patienten mit Typ-1-Diabetes, zeigen einen signifikanten Anstieg der diabetischen Ketoazidose und der schweren Ketoazidose bei Diabetesdiagnostik insbesondere bei Kindern unter sechs Jahren während der COVID-19-Pandemie [32]. Bemerkenswert ist, dass indirekte Effekte wie Veränderungen im Verhalten der Eltern und der Zugang zur Gesundheitsversorgung ebenfalls einen Einfluss auf die Zunahme des neu aufgetretenen Typ-1-Diabetes bei Kindern gehabt haben könnten [33]. Dennoch häufen sich Hinweise darauf, dass

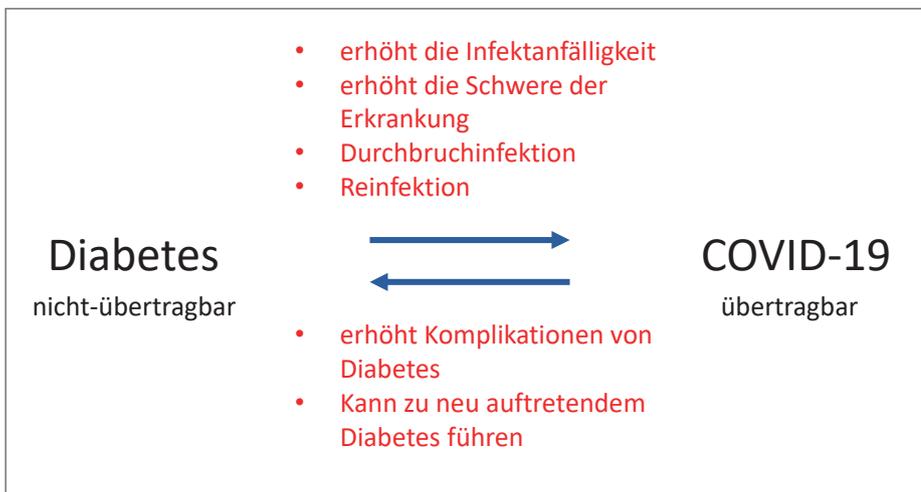


Abb. 2: COVID-19 und Diabetes – ein böses Paar. Einerseits erhöht Diabetes das Risiko einer schweren COVID-19-Erkrankung. Andererseits kann COVID-19 zu einem neu auftretendem Diabetes oder zu einer Verschlechterung eines bereits bestehenden Diabetes führen.

COVID-19 eine Ursache oder ein Auslöser von neu auftretendem Diabetes ist [34]. Auch bei Erwachsenen wurde gezeigt, dass sich in einzelnen Fällen ein neu aufgetretener Diabetes entwickelte und bei circa zehn Prozent der Patienten wurde eine Verschlechterung der Blutzuckerkontrolle dokumentiert [35]. Bereits im März 2020 hatten wir selbst einen Fall mit einem 19-jährigen Mann, der innerhalb weniger Wochen einen insulinpflichtigen Typ-1-Diabetes entwickelte. Er hatte keinen Diabetes in der Vorgeschichte und keine für Typ-1-Diabetes typischen Autoantikörper. Es stellte sich jedoch heraus, dass er fünf bis sieben Wochen zuvor wahrscheinlich mit SARS-CoV-2 infiziert war, was darauf hindeutet, dass die Infektion zur Entwicklung von neu aufgetretenem Diabetes geführt haben könnte [14]. Ob dieser Zustand dauerhaft oder vorübergehend ist, untersuchen wir derzeit systematisch in einem internationalen Register, CoviDIAB (<https://covidiab.e-dendrite.com/>) [36]. Eine italienische Studie zeigte, dass glykämische Anomalien mindestens zwei Monate nach der Genesung von COVID-19 festgestellt werden konnten [7]. Eine neue Studie zeigte jedoch, dass die Prävalenz von Dysglykämien bei den meisten genesenen Patienten

auf die Häufigkeit vor der Aufnahme zurückkehrte [27]. Nach einer Infektion mit den frühen Varianten von SARS-CoV-2 entwickelten sich bei bis zu 40 Prozent der Infizierten Symptome von Long-COVID [37]. Ob Long-COVID auch nach einer Infektion mit der derzeit vorherrschenden Omikron-Variante so häufig auftritt, bleibt zu untersuchen.

Neben der infektionsinduzierten Hyperglykämie ist die kortikosteroidinduzierte Hyperglykämie ein häufiges medizinisches Problem [38], bei dem Glukokortikoide zu einer Erhöhung der Insulinresistenz mit erhöhter Glukoseproduktion und Hemmung der Produktion und Sekretion von Insulin in pankreatischen β -Zellen führen. Dieses Problem tritt auch während der Corona-Pandemie durch Langzeitbehandlungen mit Dexamethason auf, die zu langanhaltenden metabolischen Dysregulationen führen können [5].

Was sind die Auswirkungen auf Medikamente und Therapie?

Diabetes und Fettleibigkeit gehören zu den Hauptrisikofaktoren im Zusammenhang mit COVID-19. Die Reduzierung der Risikofaktoren wäre daher ein vernünftiges Ziel der öffentlichen Gesundheit. Abgesehen von medizini-

schen Erwägungen gehören Patienten mit chronischen Erkrankungen aufgrund des eingeschränkten Zugangs zu medizinischer Versorgung zu einer besonders gefährdeten Gruppe in der Pandemie. In vielen Gebieten war der Zugang zur Diabetesversorgung während der Pandemie eingeschränkt. Zusätzlich zögerten Patienten aus Angst vor einer Ansteckung in medizinischen Einrichtungen, Versorgung in Anspruch zu nehmen. Eine weltweite Umfrage ergab, dass die Behandlung von Diabetes und Bluthochdruck während der Pandemie sehr oft unterbrochen wurde [39]. Zusätzliche Komplikationen waren auf eine signifikante Verringerung der körperlichen Aktivität, verbunden mit einer Gewichtszunahme, aufgrund von Veränderungen der Essgewohnheiten zurückzuführen [40]. Zum Beispiel hat sich auf der ganzen Welt gezeigt, dass die Fettleibigkeit bei Kindern während der Pandemie zugenommen hat. Grund dafür waren Veränderungen in ihrem Tagesablauf wie eine Verringerung der körperlichen Aktivitäten und negative Veränderungen ihres Ernährungsverhaltens während des Lockdowns. Dies hatte zudem negative Auswirkungen auf das psychische Wohlbefinden [41 – 43]. Trotz dieser erwarteten negativen Auswirkungen des Lockdowns haben retrospektive Analysen tatsächlich keine Verschlechterung der Glukosekontrolle aufgrund von Änderungen des Lebensstils ergeben [44]. Auf der anderen Seite ist es offensichtlich, dass eine endemische Zunahme von Übergewicht und Adipositas in der Bevölkerung, von der angenommen wird, dass sie in den letzten zwei Jahrzehnten mehr als eine Verdoppelung der Zahl von Typ-2-Diabetes verursacht hat, nun zu einem Anstieg der Todesfälle aufgrund von COVID-19 beigetragen hat [45]. Daher besteht ein dringender Bedarf an Strategien zur Prävention von Typ-2-Diabetes und Fettleibigkeit. Das Ziel ist, eine Verbesse-

rung der Ernährung und des Lebensstils der Bevölkerung zu erreichen. Individuell ausgerichtete, evidenzbasierte Gesundheitsförderung, Gewichtsmanagement, Verhaltensänderung und psychosoziale Unterstützungsangebote brauchen tatkräftige Unterstützung durch diejenigen, die an vorderster Front stehen [46].

Zu Beginn der Pandemie haben wir Leitlinien und praktische Empfehlungen zur Behandlung von Diabetikern mit COVID-19 veröffentlicht [18]. In den letzten fast 2,5 Jahren haben wir zusätzlich wesentliche Erkenntnisse über den Zusammenhang glukosesenkender Therapien und Wirkstoffklassen und deren Zusammenhang mit der COVID-19-bedingten Sterberate erworben [6, 47]. Diese Ergebnisse zeigten, dass es keinen Grund gibt, während der Pandemie die antidiabetische oder hypertensive Medikation abzusetzen. Es ist aber sehr wichtig, zwischen einer laufenden Diabetesbehandlung und der Situation während einer akuten COVID-19-Infektion zu unterscheiden. Bei schwerem COVID-19 ist eine intravenöse Insulinbehandlung unerlässlich, um eine angemessene Blutzuckerkontrolle aufrechtzuerhalten und die Entwicklung einer Azidose zu vermeiden. In vielen Fällen ist der Insulinbedarf extrem hoch, was die Auswirkungen des hyperinflammatorischen Zustands auf die Insulinresistenz widerspiegelt [48]. Insulin wirkt auch entzündungshemmend, indem es oxidativen und entzündlichen Stress unterdrückt [49]. Viele Patienten, die zuvor orale Antidiabetika erhielten, müssen im akuten Stadium von COVID-19 auf Insulin umgestellt werden und benötigen nach der Entlassung eine laufende Behandlung mit subkutanem Insulin. Darüber hinaus erhalten jetzt fast alle Patienten mit schwerem COVID-19 Dexamethason, ein starkes entzündungshemmendes Glukokortikoid [50]. Während Dexamethason die Entzündung hemmt [51],

ist noch umstritten, ob eine steroidinduzierte Hyperglykämie, die den Bedarf einer Insulintherapie kurzzeitig erhöht, auf eine gestörte Insulinsekretion und/oder eine Verschlechterung der Insulinwirkung zurückzuführen ist [38].

Durchbruchsinfektionen, Reinfektionen und Diabetes

Aktuell ist die Zahl der Durchbruchsinfektionen und Reinfektionen mit SARS-CoV-2 trotz Vollimpfung sehr hoch. Diese Patienten, die infiziert sind, obwohl sie vollständig geimpft sind oder schon infiziert waren, zeigen meist

Das Ziel ist, eine Verbesserung der Ernährung und des Lebensstils der Bevölkerung zu erreichen.

leichte Symptome. Die geimpften Patienten, die doch schwere COVID-19-Symptome entwickeln, sind jedoch häufig ältere Menschen und leiden häufig an Vorerkrankungen wie Bluthochdruck, Diabetes, Herzinsuffizienz und chronischer Nierenerkrankung [52 - 54] (Abb. 2). Angesichts der Tatsache, dass Patienten mit Diabetes und Stoffwechselerkrankungen erneut die anfälligste Gruppe zu sein scheinen und am anfälligsten für schwere Symptome trotz Impfung sind, muss die Notwendigkeit einer angemessenen Kontrolle des Blutzuckers und des Blutdrucks bei unserer älteren Bevölkerung auch nach einem erfolgreichen Impfprogramm mit hoher Priorität gewartet werden.

Fazit für die Zukunft

Mehr und mehr Studien zeigen, dass COVID-19 in einzelnen Fällen mit neu auftretendem Diabetes in Verbindung gebracht wird. Daher ist es sehr wichtig, diese Patienten frühzeitig zu erken-

nen und zu behandeln, um die langfristigen Ergebnisse zu verbessern. Ob erhöhter Blutzucker oder neu auftretender Diabetes auf direkte Infektion von der Bauchspeicheldrüse zurückzuführen sind, oder eine komplexe Kombination von Mechanismen, ist noch nicht bekannt. Der Mechanismus des Virusintritts in die Bauchspeicheldrüse ist zu diesem Zeitpunkt noch nicht vollständig geklärt, da der Rezeptor für SARS-CoV-2 nur bei einer Untergruppe von Patienten in den Insulin-produzierenden β -Zellen exprimiert wird. Daher können andere Rezeptoren/Faktoren an der Erleichterung der Aufnahme von SARS-CoV-2 in die Bauchspeicheldrüse beteiligt sein.

Die Pandemie hat Menschen mit Stoffwechselerkrankungen, einer Gruppe mit einem hohen Risiko für eine schwere COVID-19-Infektion, vor einzigartige Herausforderungen gestellt. Die Bedeutung von Sport und gesunder Ernährung für Menschen mit Diabetes zur Optimierung ihres Diabetesmanagements wird daher immer stärker betont. Darüber hinaus ist es wichtig, Strategien für eine angemessene Behandlung zu entwickeln, sowohl medizinisch als auch psychologisch.

Um den Teufelskreis aus der übertragbaren COVID-19-Pandemie einerseits und den nicht übertragbaren Stoffwechselerkrankungen andererseits weiter zu verstehen, bedarf es dringend der Erforschung der genauen Ursachen und Mechanismen der Pathogenese und pathologische Elemente, um rationale präventive/therapeutische Lösungen zu finden. ■

Literatur unter www.slaek.de →
Presse/ÖA → Ärzteblatt

Interessenkonflikte: keine

Korrespondierender Autor:
Prof. Dr. med. habil. Stefan R. Bornstein
Medizinische Klinik und Poliklinik III
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus
Technische Universität Dresden
E-Mail: stefan.bornstein@uniklinikum-dresden.de