

Der Zusammenhang von Diabetes und COVID-19

Zusammenfassung

Zwischen Diabetes und COVID-19 bildet sich ein Teufelskreis. Einerseits haben Menschen, die an Stoffwechselerkrankungen wie Fettleibigkeit oder Diabetes leiden, ein erhöhtes Risiko, an schwerem COVID-19 zu erkranken, andererseits wurden bei COVID-19-Patienten neu auftretende Blutzuckeranstiege und Komplikationen eines vorbestehenden Diabetes beobachtet. Nun fast zwei Jahre nach Beginn der Pandemie berichten mehrere Studien zudem, dass COVID-19 in Einzelfällen zu einem neuauftretenden Diabetes führen kann. Der genaue Mechanismus ist noch unklar. Inzwischen ist jedoch nachgewiesen, dass das Coronavirus SARS-CoV-2 die insulinproduzierenden Beta-Zellen in der Bauchspeicheldrüse infizieren und schädigen kann. Ob dieser Schaden dauerhaft oder nur vorübergehend ist, muss weiter untersucht werden.

Summary

A vicious circle is forming between diabetes and COVID-19. Firstly, people suffering from metabolic diseases, such as obesity or diabetes, have an increased risk of developing severe COVID-19. Conversely, new blood sugar increases and complications of pre-existing diabetes were observed in COVID-19 patients. Two years after the start of the pandemic, several studies are reporting that COVID-19 can lead to new-onset diabetes in individual cases. The exact mechanism is still unclear. However, it was proven that the SARS-CoV-2 coronavirus could infect and damage the insulin-producing beta cells in the pancreas. Whether this damage is permanent or temporary needs further investigation.

EINLEITUNG

Weltweit gab es schon 5,5 Millionen Tote durch das Coronavirus. Bis zu 50 % davon litten an Stoffwechselerkrankungen. Die Erkrankung ist damit einer der Hauptrisikofaktoren für einen schweren oder tödlichen Verlauf und daraus müssten dringend Konsequenzen gezogen werden. Das ist nicht nur hier in Deutschland ein relevantes Problem. Im Jahr 2019 wurde die weltweite Diabetes-Prävalenz auf 9,3 % (463 Millionen Menschen) geschätzt und es wird erwartet, dass sie bis 2030 auf 10,2 % (578 Millionen) und bis 2045 auf 10,9 % (700 Millionen) steigt¹.

Bei Diabetes mellitus sind die Blutzuckerwerte dauerhaft erhöht. Dazu kommt es, weil zu wenig Insulin im Blut ist oder die Körperzellen nicht genügend darauf ansprechen. Insulin ist ein Hormon, das dafür sorgt, dass die Zellen den Zucker aus dem Blut aufnehmen können. Es gibt zwei unterschiedliche Erscheinungsformen von Diabetes, Typ-1 und Typ-2. Bei Typ-1-Diabetes produzieren die Beta-Zellen in der Bauchspeicheldrüse kein oder wenig Insulin. Die Krankheit bricht oft in der Kindheit oder in jungen Jahren aus und beginnt abrupt. Oft ist es so, dass je früher Typ-1-Diabetes ausbricht, desto aggressiver die Krankheit auch ist. Sie ist bisher nicht heilbar, und darum sind die Patienten ihr Leben lang auf Medikamente angewiesen.

Typ-2-Diabetes ist weitverbreitet. Er entwickelt sich schleichend und bricht oft erst im höheren Alter aus. Dabei werden die Zellen schrittweise unempfindlicher gegen Insulin und langfristig steigt der Blutzuckerspiegel. Neben erblichen Veranlagungen sind Übergewicht und Bewegungsmangel die Hauptursachen.

WARUM HABEN MENSCHEN MIT STOFFWECHSELSTÖRUNGEN EIN ERHÖHTES RISIKO FÜR EINEN SCHWEREN COVID-19-VERLAUF

Übermäßige Adipositas ist ein Risikofaktor für schweres COVID-19 und Mortalität durch eine Reihe von Mechanismen, einschließlich erhöhter Entzündung, Hyperkoagulation und mechanischer Hindernisse². Eine Erklärung für die Veranlagung für einen schweren COVID-19-Verlauf kann dabei die körperliche Belastung der Beatmung durch Behinderung der Zwerchfellelexkursion sein. Darüber hinaus sind sowohl Diabetes als auch Adipositas mit einem erhöhten Risiko für Lungenerkrankung und verminderter Atemfunktion verbunden³. Fettleibigkeit, Diabetes und Bluthochdruck erhöhen das Risiko für Schlaganfälle und kardiovaskuläre Komplikationen⁴, Risikofaktoren, die auch bei schwerem COVID-19 beobachtet werden. Diese Patienten zeigen eine verstärkte Gerinnungsreaktion aufgrund

einer Überexpression von prothrombotischen Faktoren, die in Kombination mit Vorerkrankungen die Wahrscheinlichkeit eines Schlaganfalls oder einer Lungenembolie erhöhen können^{5,6}.

Stoffwechselstörungen können auch zu einem Grundzustand einer chronischen Entzündung führen, da entzündungsfördernde Zytokine im Fettgewebe dieser Patienten hochreguliert sind. Diese Zytokine hemmen die Insulinsignalisierung⁷. Außerdem werden Stoffwechselorgane wie weißes Fettgewebe, Skelettmuskulatur, Leber und Bauchspeicheldrüse mit Makrophagen und anderen Immunzellen infiltriert (**Abb. 1**)⁸.

Typ-2-Diabetes ist eine fortschreitende Erkrankung, die auf Insulinresistenz zusammen mit chronischen Entzündungen und Endothel- und Beta-Zellen-Dysfunktion zurückzuführen ist⁹. Die Synergie zwischen COVID-19 und Typ-2-Diabetes und Fettleibigkeit kann die Entzündungsreaktion weiter verstärken, was zu einer schwereren Erkrankung bei Diabetes und adipösen Patienten beiträgt¹⁰.

DER BLUTZUCKERSPIEGEL WIRD VOM CORONAVIRUS NEGATIV BEEINFLUSST

Sowohl Hyperglykämie als auch Hypoglykämie sind bei Patienten mit COVID-19 mit einem schlechten Überleben verbunden. Der Nüchternblutzucker 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 wurden¹¹, und schwere Hyperglykämie nach Aufnahme war ein starker Prädiktor für den Tod bei Patienten ohne Intensivstation¹². 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 Zytokinprofil¹³. Außerdem wurden bei Patienten mit COVID-19 neu aufgetretene Komplikationen bei vorbestehendem Diabetes beobachtet^{14–21}. 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 spekulieren wir zu Beginn der Pandemie, dass eine hohe ACE2-Expression für eine Infektion mit dem Coronavirus verant-

wortlich wäre²². 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^{23–25}, während andere eine Expression von ACE2 in den Insulin-produzierenden Beta-Zellen bei einer Untergruppe von COVID-19-Patienten zeigten^{26–28}. Wir haben selbst eine Studie zur Coronavirus-Infektion von Beta-Zellen mit 11 an COVID-19 verstorbenen Patienten durchgeführt. Hier beobachteten wir im Vergleich zu anderen Studien, dass nur ein geringerer Prozentsatz der Patienten tatsächlich ACE2 in Beta-Zellen exprimiert, was darauf hindeutet, dass auch andere Faktoren an der Infektion beteiligt sind²⁹.

WIE WIRKT SICH DAS CORONAVIRUS 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 das Coronavirus in der Lage ist, die Insulin-produzierenden Beta-Zellen der Bauchspeicheldrüse direkt zu infizieren^{27,29–31}. Darüber hinaus haben wir eine Infiltration mit Immunzellen und Anzeichen einer bestimmten Form des Zelltodes, die sogenannte Nekroptose, in der Bauchspeicheldrüse von COVID-19-Patienten beobachtet^{29,31}. Dies könnte bedeuten, dass eine Beta-Zell-Infektion mit SARS-CoV-2 entweder zu einer direkten oder indirekten Beeinträchtigung der Beta-Zell-Funktionen führen kann.

Bei Patienten mit COVID-19 wurden häufig neu auftretende Komplikationen bei vorbestehendem Diabetes beobachtet³². Daten des Deutschen Diabetes-Prospektiv-Follow-up-Registers (DPV), einem bundesweiten Register mit einer Abdeckung von mehr als 90 % 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-Pandemie³³. 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 könnten³⁴. Dennoch häufen sich Hinweise darauf, dass COVID-19 eine Ursache oder ein Auslöser von neu auftretendem Diabetes ist³⁵. Auch bei Erwachsenen wurde gezeigt, dass sich in einzelnen Fällen

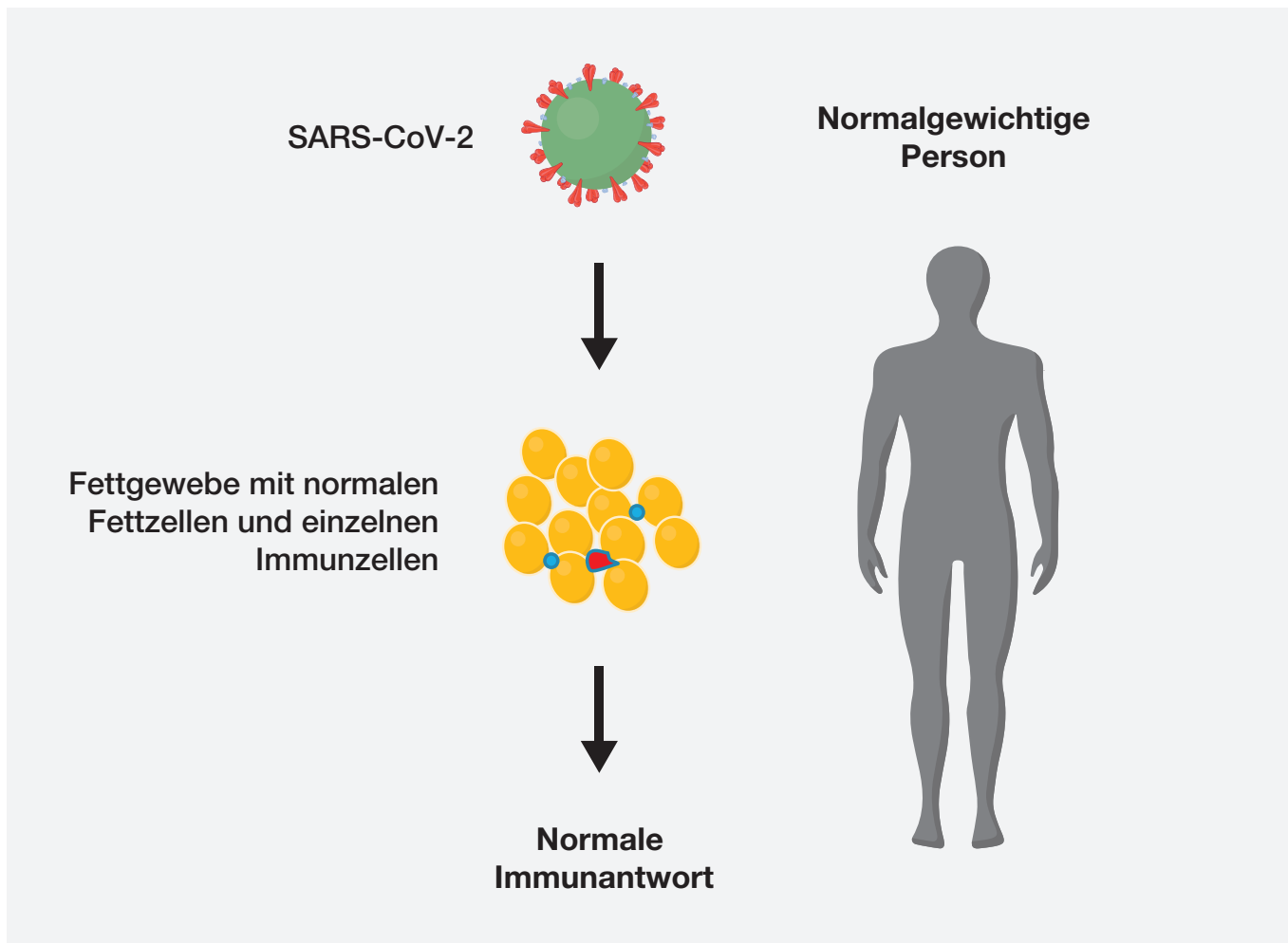


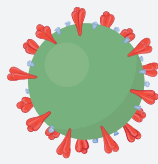
Abbildung 1: Chronische Entzündung im Fettgewebe adipöser Personen. Es gibt mehrere Gründe, warum Fettleibigkeit zu einem schweren Verlauf von COVID-19 führen kann. Mögliche Ursachen sind die chronischen Entzündungsreaktionen im inneren Fettgewebe. Im Fettgewebe mit übermäßig vergrößerten Fettzellen kommt es zu einer Massenproduktion von Entzündungsstoffen (Zytokinen). Außerdem dringen vermehrt Immunzellen in das Fettgewebe ein. Diese Zellen produzieren selbst entzündliche Stoffe. Dabei führt starkes Übergewicht zu einem chronischen Entzündungszustand. Darüber hinaus stehen diese Entzündungsstoffe im dringenden Verdacht, zur Insulinresistenz beizutragen; eine Vorstufe von Typ-2-Diabetes. Kommt es dann zu einer Infektion mit SARS-CoV-2, besteht ein hohes Risiko für eine Überreaktion des Immunsystems, einen sogenannten Zytokinsturm, der eine potenziell lebensbedrohliche Entgleisung des Immunsystems darstellt.

ein neu aufgetretener Diabetes entwickelte und bei ~10 % der Patienten wurde eine Verschlechterung der Blutzuckerkontrolle dokumentiert³⁶. Ob dieser Schaden dauerhaft oder nur vorübergehend ist, muss weiter untersucht werden. Eine italienische Studie zeigte, dass glykämische Anomalien mindestens zwei Monate nach der Genesung von COVID-19 festgestellt werden konnten¹³. Eine neue Studie zeigte jedoch, dass die Prävalenz von Dysglykämien bei den meisten genesenen Patienten auf die Häufigkeit vor der Aufnahme zurückkehrte³⁷.

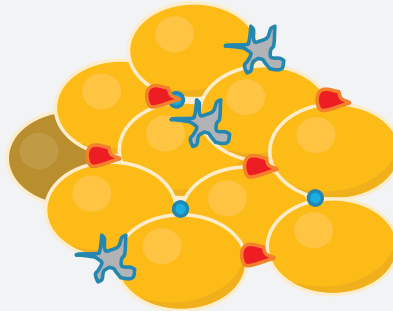
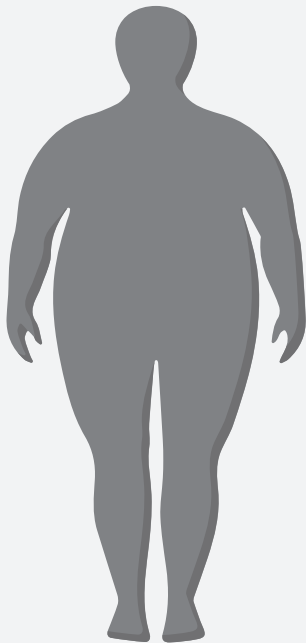
WAS SIND DIE AUSWIRKUNGEN AUF MEDIKAMENTE UND THERAPIE?

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 medizinischen 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

**Übergewichtige Person
mit zentraler Adipositas und
möglicherweise Diabetes**



SARS-CoV-2



**Fettgewebe mit
vergrößerten
Fettzellen und
hoher Infiltration
mit Immunzellen**



Zytokinsturm

Bluthochdruck während der Pandemie sehr oft unterbrochen wurde³⁸. Zusätzliche Komplikationen waren auf eine signifikante Verringerung der körperlichen Aktivität, verbunden mit einer Gewichtszunahme, aufgrund von Veränderungen der Essgewohnheiten zurückzuführen³⁹. 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 Wohlbefinden⁴⁰⁻⁴². Trotz dieser erwarteten negativen Auswirkungen des Lockdowns haben retrospektive Analysen tatsächlich keine Verschlechterung der Glukosekontrolle aufgrund von Änderungen des Lebensstils ergeben⁴³.

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 hat⁴⁴. Daher besteht ein dringender Bedarf an Strategien zur Prävention von Typ-2-Diabetes und Fettleibigkeit. Das Ziel ist eine Verbesserung 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 stehen⁴⁵.

In den letzten fast zwei Jahren haben wir wesentliche Erkenntnisse über den Zusammenhang glukosesenkender Therapien und Wirkstoffklassen und deren Zusammenhang mit der COVID-19-bedingten Sterberate erworben^{46,47}. 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 widerspiegelt⁴⁸. Insulin wirkt auch entzündungshemmend, indem es oxidativen und entzündlichen Stress unterdrückt⁴⁹. 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 Glukokortikoid⁵⁰. Während Dexamethason die Entzündung hemmt⁵¹, 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 ist⁵².

DURCHBRUCHINFEKTIONEN UND STOFFWECHSELERKRANKUNGEN

Aktuell nimmt die Zahl der Durchbruchinfektionen mit SARS-CoV-2 trotz Vollimpfung zu. Diese Patienten, die infiziert sind, obwohl sie vollständig geimpft sind, zeigen meist leichte Symptome. Die geimpften Patienten, die schwere COVID-19-Symptome entwickeln, sind jedoch häufig ältere Menschen und leiden häufig an Vorerkrankungen wie Bluthochdruck, Diabetes, Herzinsuffizienz und chronischer Nierenerkrankung⁵³. Angesichts der Tatsache, dass Patienten mit Diabetes und Stoffwechselerkrankungen erneut die anfälligste Gruppe zu sein scheinen und trotz Impfung am anfälligsten für schwere Symptome sind, muss die Notwendigkeit einer angemessenen Kontrolle des Blutzuckers und des Blutdrucks bei unserer älteren Bevölkerung auch nach einem erfolgreichen Impfprogramm mit hoher Priorität beachtet werden. Auch die Bedeutung einer Booster-Impfung insbesondere für diese Patientengruppen wird dabei unterstrichen.

SCHLUSSFOLGERUNGEN

Kürzlich veröffentlichte Studien haben gezeigt, dass COVID-19 in einzelnen Fällen mit neu auftretendem Diabetes in Verbindung gebracht wird. Daher ist es sehr wichtig, diese Patienten frühzeitig zu erkennen und zu behandeln, um die langfristigen Ergebnisse zu verbessern. Ob erhöhter Blutzuckerspiegel oder neu auftretender Diabetes auf direkte Infektion der Bauchspeicheldrüse zurückzuführen sind, oder auf eine komplexe Kombination von

Mechanismen, ist noch nicht bekannt. Der Mechanismus des Viruseintritts in die Bauchspeicheldrüse ist zu diesem Zeitpunkt noch nicht vollständig geklärt, da der Rezeptor für das Coronavirus nur bei einer Untergruppe von Patienten in den Insulin-produzierenden 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 während der Pandemie zu entwickeln, sowohl medizinisch als auch psychologisch.

Das Coronavirus und seine Folgeerkrankungen werden uns voraussichtlich noch die nächsten Jahre begleiten, sodass wir insbesondere für Menschen mit Diabetes und anderen Stoffwechselerkrankungen lernen müssen, mit dem Virus zu leben und mögliche Komplikationen zu beachten. Tatsächlich kann die nicht übertragbare Pandemie von Patienten mit Stoffwechselerkrankungen aufgrund von Diabetes und Fettleibigkeit, von der weltweit 0,5 Milliarden Patienten betroffen sind, als fruchtbarer Boden für die übertragbare Pandemie von COVID-19 angesehen werden, die insbesondere diese Bevölkerungsgruppe betrifft.

Die Autoren



Dr. Charlotte Steenblock, M.Sc., Ph.D.

Molekulare Endokrinologie
Zentrum für Innere Medizin
TU Dresden
charlotte.steenblock@uniklinikum-dresden.de



Prof. Dr. med. Stefan R. Bornstein

Direktor der Medizinischen Klinik und Poliklinik III und des Zentrums für Innere Medizin
Prodekan Entwicklung und Internationales
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der TU Dresden
stefan.bornstein@uniklinikum-dresden.de

Die Literaturhinweise zu diesem Artikel finden Sie im Internet zum Download unter: www.drk-haemotherapie.de