



# COVID-19: Eine besondere Gefahr für Patienten mit Diabetes

*Verhängnisvolles Wechselspiel* -- Autor: Dr. Peter Stiefelhagen

Auch die Diabetologie bleibt von COVID-19 nicht verschont. Beim diesjährigen Europäischen Diabetologenkongress war dies ein zentrales Thema. Doch viele Fragen, insbesondere im Hinblick auf pathogenetische Mechanismen, sind noch nicht vollständig geklärt.

Dass Diabetiker ein erhöhtes SARS-CoV-2-Infektionsrisiko haben und nicht nur häufiger als Menschen ohne Diabetes mellitus, sondern auch schwerer erkranken, gilt als gesichert. Dabei mehren sich die Befunde, die dafür sprechen, dass es sich nicht nur um eine bloße Assoziation handelt, sondern dass vielmehr eine kausale Beziehung besteht – und zwar in Form eines verhängnisvollen Wechselspiels.

Hinzu kommen auch noch nicht abschätzbare Kollateralschäden durch Defizite bei der Betreuung der Diabetiker während der Pandemie. Aus Angst vor der Infektion haben nämlich viele Betroffene im Lockdown auf Kontrolluntersuchungen verzichtet, sodass notwendige Anpassungen der Therapie und auch Interventionen nicht erfolgten. Ein guter Indikator dafür ist die Anzahl der durchgeführten



# 15%

der hospitalisierten COVID-19-Patienten entwickeln einen Diabetes [1].

#### Literatur:

1. Wu CT et al. Cell Metabolism 2021; doi: 10.1016/j.cmet.2021.05.013

HbA<sub>1c</sub>-Bestimmungen. Die Zahl dieser Untersuchungen ging z. B. in England im Zeitraum von März 2020 bis September 2020 um 2,5 Millionen deutlich zurück, wie die Angaben aus sechs großen britischen Laboren zeigen. Was solch eine Negativentwicklung für den Krankheitsverlauf, die Komplikationsrate und schließlich für die Prognose der Patienten bedeutet, darüber gibt es noch keine genauen Angaben, wie Prof. David Holland von der Keele University, Newcastle, auf dem EASD-Kongress berichtete.

### Die Funktion der Beta-Zellen wird gestört

Das Virus SARS-CoV-2 hat die Fähigkeit, die Funktion vieler Zellen in unterschiedlichen Geweben und Organen anzugreifen. Dies erklärt, warum die Infektion zu Organschädigungen bis hin zu einem Multiorganversagen führen kann. Zu den betroffenen Zellen gehören auch die Betazellen des Pankreas mit der Folge einer Verschlechterung des Stoffwechsells. So könnte das Virus zumindest theoretisch auch zu einer primären Manifestation eines Insulinmangel-Diabetes führen. Versorgungsdaten ergeben allerdings bisher keinen Hinweis darauf, dass die Inzidenz eines solchen Diabetes bei Kindern und Jugendlichen seit Beginn der Pandemie zugenommen hat.

Dies ist die Rationale für die experimentelle Forschung an humanen pluripotenten Stammzellen in Form von Modellen. „Damit hofft man, wichtige Einblicke in die pathogenetischen Mechanismen und die beteiligten Zellsysteme bei einer SARS-CoV-2-Infektion gewinnen und die Wirksamkeit von neuen Medikamenten prüfen zu können“, erläuterte der renommierte Stammzellforscher Prof. Shuibing Chen vom Weill Cornell Medical College, New York.

### Upregulation von ACE2

Mehrere Arbeiten deuten auf eine mögliche Beziehung zwischen einer Coronainfektion, einer Angiotensin-Converting-Enzym 2(ACE2)-Expression und dem Glukosestoffwechsel hin. Signalwege über ACE2 könnten einen spezifischen Einfluss haben, da das Coronavirus-Spike-Protein den ACE2-Rezeptor für den Zelleintritt nutzt. ACE2 selbst zeigte in Zell- und Tiermodellen antiinflammatorische und antifibrotische Effekte. Es konnte nachgewiesen werden, dass die zellschädigenden Wirkungen des Virus über das ACE2-Protein vermittelt werden. Dieses Enzym findet sich auf der Oberfläche vieler Zellen, auch auf den Betazellen. Es gibt erste Daten, die dafür sprechen, dass die Schwere und die Form der Organbeteiligung bei einer SARS-CoV-2-Infektion von der Expression von ACE2 in den verschiedenen Organen bestimmt werden. Bei älteren Patienten und

solchen mit einem Diabetes scheint die ACE2-Expression auch auf den Betazellen gesteigert zu sein, man spricht von einer Upregulation. Das Gleiche gilt für inflammatorische Situationen, wie der Diabetes eine darstellt. „Eine solche Upregulation von ACE2 erklärt das erhöhte Risiko für eine schwere Infektion bei älteren und komorbiden Patienten“, sagte Prof. Francesco Dotta von der diabetologischen Universitätsklinik in Siena.

### Typ-2-Diabetes und chronische Niereninsuffizienz sind Prädiktoren für Tod

Doch warum sind nicht alle Diabetiker von einem schweren, eventuell tödlichen Verlauf einer Coronainfektion gleichermaßen betroffen, und warum ist das Sterberisiko bei Typ-2-Diabetikern höher als bei Typ-1-Diabetikern? Gibt es Prädiktoren für einen tödlichen Verlauf – und wenn ja welche? In der englischen ACCREDIT-Studie erwies sich die Kombination aus höherem Alter und Anstieg des C-reaktive-Protein(CRP)-Wertes als besonders fatal. Auch Diabetiker im Alter unter 70 Jahren mit einer diabetischen Nephropathie hatten ein um den Faktor zwei höheres Mortalitätsrisiko als Patienten ohne Nephropathie. Doch beim Body-Mass-Index (BMI) und dem HbA<sub>1c</sub>-Wert fand sich keine Korrelation zum Sterberisiko. „Auch die Einnahme eines ACE-Hemmers oder AT<sub>1</sub>-Blockers war nicht mit einer schlechteren Prognose assoziiert“, berichtete Studienleiter Prof. Daniel Kevin Llanera, Countess of Chester NHS Foundation Trust.

### Wer Insulin braucht, stirbt eher

Die ACCREDIT-Auswertungen beziehen sich auf Daten von 1.004 Diabetikern mit einem medianen BMI von 27,6 kg/m<sup>2</sup>, von denen jeder zweite Diabetes-bedingt an makrovaskulären und ebenfalls jeder zweite an mikrovaskulären Komplikationen litt. 7,5% dieser Patienten wurden intensivpflichtig und 24% verstarben innerhalb von sieben Tage nach der Klinikaufnahme. Die im Vergleich mit anderen Studien relativ hohe Sterberate erklärt sich durch den niedrigen sozioökonomischen Status und das höhere Alter der Patienten. 9,8% der Studienteilnehmer benötigten eine Insulininfusion, wobei in der Regel ein Switchen von der bisherigen antidiabetischen Medikation erfolgte. Insulinpflichtige Diabetiker verstarben doppelt so häufig wie Patienten, die kein Insulin benötigten. Und Typ-2-Diabetiker verstarben ebenfalls doppelt so häufig wie Typ-1-Diabetiker, was dem höheren Alter und den Komorbiditäten bei Typ-2-Diabetikern geschuldet sein dürfte, so Llanera. ■

Quelle: Virtuelle 57. Jahrestagung der European Association for the Study of Diabetes (EASD) 2021, 27.9.–1.10.2021

# EASD 2021: Neue Studienergebnisse



Bei Diabetikerinnen mit hohem kardiovaskulären Risiko werden die Therapiemöglichkeiten oft nicht voll ausgeschöpft.

## 1. Bei der kardiovaskulären Prävention sind Frauen unterversorgt

Der kleine Unterschied und seine großen Folgen! So könnte man plakativ die Situation umschreiben, dass Frauen in der Medizin oft unterversorgt sind. Dies gilt insbesondere auch für Diabetikerinnen. Bei ihnen werden trotz eines hohen kardiovaskulären Risikos bzw. trotz einer bereits manifesten Atherosklerose die Möglichkeiten der medikamentösen Prävention nicht voll ausgeschöpft, sie erhalten die notwendigen Substanzen (Lipidsenker, Antihypertensiva, ASS) seltener bzw. in einer zu geringen Dosis, fasste Giulia Ferrannini vom Karolinska Institut, Stockholm, die Ergebnisse einer schwedischen Studie zusammen.

Deshalb werden auch die Zielwerte oft nicht erreicht. Doch trotz dieser Defizite fand sich bei Frauen eine bessere Prognose. Bei einem Follow-up von 2 Jahren war das Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis oder Tod bei Frauen im Vergleich zu Männern um 46%, das Risiko für eine stationäre Behandlung wegen Herzinsuffizienz um 38% niedriger.

## 2. Bariatrischer Eingriff: Für Männer gefährlicher

Wenn Männer sich einem bariatrischen Eingriff unterziehen, so ist das gefährlicher als bei Frauen. Bei letzteren werden 70% dieser Operationen durchgeführt (Hauptmotivation: Aussehen und Schönheit). Die 30-Tages-Mortalität ist beim männlichen Geschlecht dreimal höher. Aber auch die Langzeitmortalität ist um den Faktor 3 erhöht, wie eine österreichische Verlaufskontrolle über 10 Jahre zeigt. Dies

lässt sich damit erklären, dass Männer im Durchschnitt älter und komorbider sind, wenn sie sich einem solchen Eingriff unterziehen, referierte Hannes Beiglböck von der Medizinischen Universität Wien. Insgesamt verstarben innerhalb von 10 Jahren < 2% der 19.901 Studienpatienten (176 Männer und 191 Frauen). Doch die Mortalitätsrate pro Jahr war bei Männern dreimal höher (0,64% vs. 0,24%). Bei der 30-Tages-Mortalität waren die Vergleichswerte 0,5% vs. 0,1%. Bei den verstorbenen Patienten waren die KHK (84% bei Männern und 80% bei Frauen) und psychiatrischen Erkrankungen die häufigsten Komorbiditäten. Die verstorbenen Männer waren häufiger an einem Diabetes erkrankt, bei Frauen waren es Malignome.

Diese Studiendaten werfen die Frage auf, ob Männer sich vielleicht früher operieren lassen sollten, und zwar wegen der mit dem Alter zunehmenden Inzidenz an Komorbiditäten.

## 3. Schlaganfallrisiko korreliert mit der Insulinresistenz

Die gefürchtetsten Komplikationen beim Typ-2-Diabetes sind kardio- und zerebrovaskuläre Ereignisse, Schlaganfall und Herzinfarkt sind die häufigsten Todesursachen. Bei der Pathogenese des Typ-2-Diabetes spielen die Insulinresistenz und die Insulinsekretionsstörung die entscheidende Rolle, wobei die Bedeutung dieser beiden Faktoren bei der Manifestation der Erkrankung im Einzelfall durchaus sehr unterschiedlich sein kann.

Der Frage, welcher der beiden pathogenetischen Faktoren für die vaskulären Schäden vorrangig verantwortlich sein könnte, ist man am Stockholmer Karolinska Institut in einer Kohortenstudie nachgegangen. Dabei wurden die Daten aus dem Schwedischen Nationalen Diabetes Register von 104.697 Diabetikern ausgewertet, bei denen die Insulinresistenz mittels Clamp-Technik bestimmt worden war, berichtete Mitautor Alexander Zabala. Während des medianen Follow-up von 5,8 Jahren traten bei dem Studienkollektiv insgesamt 4.201 Schlaganfälle auf.

Dabei zeigte sich eine Korrelation zwischen dem Ausmaß der Insulinresistenz und dem Insultrisiko. Das höchste Risiko fand sich dann, wenn die Insulinresistenz mit einer arteriellen Hypertonie assoziiert war. Aus dieser Beobachtung könnten sich Konsequenzen für die Therapie dahingehend ergeben, dass aus vaskulärer Sicht die Verbesserung der Insulinsensitivität vorrangig sein sollte.



Hier steht eine Anzeige.



#### 4. Auch für normalgewichtige Typ-2-Diabetiker kann eine Gewichtsreduktion sinnvoll sein

Sie sind zwar die Ausnahme, aber es gibt sie. Die Rede ist von normalgewichtigen Typ-2-Diabetikern. Bisher war man der Meinung, dass bei solchen Patienten eine Gewichtsreduktion nicht empfehlenswert bzw. sinnvoll ist. Doch eine britische Studie, präsentiert von Prof. Roy Taylor von der Universität Newcastle, hat jetzt ergeben, dass auch bei ihnen eine Gewichtsreduktion sogar zu einer Remission des Diabetes führen kann.

Bei 8 von 12 Patienten konnte durch eine Gewichtsabnahme von 10–15% nicht nur der Fettgehalt der Leber und des Pankreas reduziert werden, sondern es erholten sich auch die Betazellen, d. h. die Insulinsekretion verbesserte sich. Mit anderen Worten, es kam zu einer Remission definiert als ein  $HbA_{1c}$ -Wert  $< 48$  mmol/mol ohne antidiabetische Medikation. Diese Ergebnisse sprechen dafür, dass es ein für alle Menschen geltendes Normalgewicht nicht gibt. Vielmehr ist die Schwelle, ab welcher das Gewicht, genauer gesagt die Menge an Fett, zu einem metabolischen Problem wird, individuell unterschiedlich. Es gibt eine individuelle „Fettschwelle“. Was für den einen noch unproblematisch ist, kann für einen anderen bereits einen Risikofaktor für die Manifestation eines Diabetes darstellen. Entscheidend ist also nicht der BMI, sondern der Fettgehalt der Leber und des Pankreas.

In der britischen Studie konnten normgewichtige Typ-2-Diabetiker mit einem durchschnittlichen BMI von  $24,5 \text{ kg/m}^2$  mittels Diät und regelmäßiger sportlicher Aktivitäten eine Gewichtsreduktion von im Median  $8,2 \text{ kg}$  ( $-11,9\%$ ) erreichen. Der Fettanteil sank von  $33,1\%$  auf  $27,4\%$ . Der Fettgehalt der Leber sank von  $4,4\%$  auf  $1,4\%$ , das ist doppelt so viel wie in der Kontrollgruppe ohne Gewichtsreduktion. Auch

Auch adipöse Nichtdiabetiker leben mit stark erhöhtem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen.



das Pankreas-Fett sank von  $5,1\%$  auf  $4,5\%$ . Außerdem zeigte sich ein starker Abfall der Triglyceride. Die lebensdiätetischen Empfehlungen für Diabetiker sollten sich deshalb am hepatischen Fett und nicht am BMI orientieren, so Taylors Fazit.

#### 5. Kugelrund und doch gesund?

Die Adipositas gilt als einer der wichtigsten Risikofaktoren für Diabetes, Hypertonie, Herzinfarkt, Schlaganfall, Vorhofflimmern und Herzinsuffizienz. Bei Letzterer ist das Risiko um  $33\%$  erhöht. Dies gilt vorrangig für Patienten mit einem metabolischen Syndrom. Doch nicht alle adipösen Patienten ereilt ein solches Krankheitsschicksal. Deshalb stellt sich die Frage, ob es auch eine „metabolisch gesunde“ Adipositas gibt, die das kardiale Risiko nicht erhöht. Dieser Frage ist man in einer großen französischen Beobachtungsstudie mit einem Follow-up von 5 Jahren nachgegangen. Ausgewertet wurden die Daten von  $2,9$  Millionen Erwachsenen, die metabolisch vollkommen gesund waren und bisher kein kardiovaskuläres Ereignis bzw. eine kardiale Dekompensation erlitten hatten, berichtete der Hauptautor Dr. Laurent Fauchier (Centre Hospitalier Universitaire Trousseau, Tours).

Im Vergleich zu Normgewichtigen war bei diesen adipösen Personen das Risiko für ein größeres kardiovaskuläres Ereignis um  $22\%$ , für Herzinsuffizienz um  $34\%$  und für Vorhofflimmern um  $33\%$  erhöht. Nicht erhöht war das Risiko für kardiovaskulären Tod, Herzinfarkt und Schlaganfall. Fazit der Studie: Auch eine Adipositas ohne metabolische Begleiterkrankungen ist keinesfalls so harmlos, wie bisher gedacht.

#### 6. Schützt Alendronat vor dem Typ-2-Diabetes?

Eine populationsbasierte Fall-Kontroll-Studie von Forschern des Aalborg University Hospital in Dänemark zeigt, dass das Osteoporose-Medikament Alendronat vor der Manifestation eines Typ-2-Diabetes schützen könnte. Eingeschlossen in die Auswertung wurden die Daten von  $163.588$  Typ-2-Diabetikern, erklärte Studienautor Dr. Rikke Viggers. Diese wurden verglichen mit einem Kontrollkollektiv ohne Diabetes. Bei Patienten, die mit Alendronat behandelt wurden, war das Risiko für die Neumantifestation eines Typ-2-Diabetes nach Adjustierung um  $36\%$  geringer, bei einer achtjährigen Alendronat-Therapie waren es sogar fast  $50\%$ . Wie Alendronat in die Glukose-Homöostase eingreift, darüber wird noch spekuliert. Diskutiert wird eine Verbesserung der Insulinsensitivität. ■

Dr. Peter Stiefelhagen

Hier steht eine Anzeige.

