

Diplomarbeit

**Biomarker in hospitalisierten Covid-19-
Patient*innen mit Diabetes mellitus: eine
retrospektive Datenanalyse**

eingereicht von

Hannah Sophie Stöcher

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor(in) der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Klinik für Innere Medizin

Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie

unter der Anleitung von Betreuer/innen

Univ.Prof. Dr. Harald Sourij

und

Sen. Scientist Dr. Norbert Tripolt

Graz, 29.07.2022

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 29.07.2022

Hannah Stöcher eh.

Danksagungen

Ich möchte mich an dieser Stelle bei allen Menschen bedanken, die mich bei der Erstellung dieser Diplomarbeit unterstützt haben.

Zuallererst möchte ich mich bei Univ.Prof. Priv.-Doz. Dr. med. univ. Harald Sourij für die Betreuung und Begutachtung bedanken.

Zusätzlich bedanke ich mich bei den ausgewiesenen Studienkoordinatoren und Klinikern der 10 teilnehmenden Krankenhäusern in Österreich für die

Datenerfassung:

Alexander Bräuer und Peter Fasching von der medizinischen Abteilung für Endokrinologie, Rheumatologie und Akutgeriatrie im Wilhelminen Krankenhaus Wien,

Christian Ciardi von der klinischen Abteilung für Innere Medizin, Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechselkrankheiten im St. Vinzenz Krankenhaus Zams,

Martin Clodi und Carmen Klammer von der klinischen Abteilung für Innere Medizin im Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Linz,

Mario Karolyi und Erich Pawelka von der 4. medizinischen Abteilung mit Infektiologie im SMZ Süd – KFJ-Krankenhaus Wien,

Alexandra Kautzky-Willer und Peter Wolf von der klinischen Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie und Stoffwechselkrankheiten im AKH Wien,

Slobodan Peric, Thomas Stulnig und Andreas Zitterl von der 3. Abteilung und Karl-Landsteiner-Institut für Stoffwechselkrankheiten und Nephrologie, aus der Klinik Hietzing vom Wiener Gesundheitsverbund,

Claudia Ress und Susanne Kaser von der Abteilung für Innere Medizin I an der Medizinischen Universität Innsbruck,

Lars Stechemesser von der Abteilung für Innere Medizin I an der Paracelsus Medizinischen Universität Salzburg,

und bei Harald Stingl und Michael Wagner von der klinischen Abteilung für Innere Medizin im Krankenhaus Melk.

Ich bedanke mich auch bei meinem zweiten Betreuer Sen.Scientist Dr.scient.med. Norbert Tripolt, BSc, MSc als Ansprechpartner bei jeglichen Schwierigkeiten und bei Unklarheiten in der Datenerfassung in Graz.

Ein besonderer Dank gilt Faisal Aziz für die großartige Hilfe bei der statistischen Auswertung und den vielen Hilfestellungen und dem ständigen Feedback zu Aufbau und Struktur der Arbeit.

Ebenfalls möchte ich mich bei meiner Familie bedanken, allen voran bei meinen Eltern und Großeltern, ohne deren Unterstützung ich nicht dort stände, wo ich heute bin und die mir mein Studium überhaupt erst ermöglicht haben. Sie haben mich stets ermutigt über den Tellerrand hinauszublicken. Nicht zuletzt möchte ich mich bei meinem Partner für die mentale Unterstützung und den positiven Zuspruch zu jeder Zeit bedanken.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	3
Abkürzungen	7
Abbildungsverzeichnis.....	9
Tabellenverzeichnis.....	10
Zusammenfassung in Deutsch	11
Ziele	11
Methoden.....	11
Ergebnisse.....	11
Schlussfolgerung	11
Abstract in English.....	13
Aims.....	13
Methods	13
Results.....	13
Conclusion	13
Angaben von bereits erfolgten Veröffentlichungen	14
Einleitung.....	15
Diabetes mellitus	15
Diabetes mellitus Typ 1	15
Diabetes mellitus Typ 2	15
Andere Diabetesformen	17
Diagnostik	17
Klinik.....	17
Therapie	18
Therapieziele.....	18
Komplikationen.....	19
Diabetes mellitus und die Auswirkungen auf das Immunsystem	20

COVID-19	21
Klinik.....	21
Diagnostik	22
Therapie	22
COVID-19 und Diabetes mellitus	23
Biomarker bei COVID-19	25
Fragestellung	25
Material und Methoden.....	26
Studiendesign	26
Studienpopulation und Einschlusskriterien	26
Datenerhebung	26
Studienvariablen	27
Endpunkt.....	27
Prädiktoren.....	27
Ethische Erwägungen.....	28
Statistische Analyse.....	29
Ergebnisse	30
Merkmale der Studienteilnehmer, insgesamt und nach Krankenhausmortalität	30
Biomarker der COVID-19-Mortalität.....	31
Korrelation zwischen Biomarkern	37
Assoziation von Biomarkern mit der Krankenhausmortalität.....	37
Prädiktive Leistung von Biomarkern	40
Diskussion	43
Schlussfolgerung	46
Stärken und Limitationen	46
Literaturverzeichnis	47
Anhang	50

Abkürzungen

LADA	Latenter autoimmuner Diabetes mellitus
DKA	Diabetische Ketoazidose
GAD	Glutamatdecarboxylase-Antikörper
IAA	Insulin-Autoantikörper
HLA	Humane Leukozytenantigene
HbA1c	Glykosyliertes adultes Hämoglobin
OGTT	Oraler Glukosetoleranztest
DPP4-Hemmer	Dipeptidyl-Peptidase-4-Hemmer
GLP-1	Glucagon-like-Peptid-1
SGLT-2-Hemmer	Natrium/Glukose-Cotransporter 2
COVID-19	Coronavirus-Krankheit-2019
ACE2-Rezeptor	Angiotensin-Converting-Enzym-2-Rezeptor
ARDS	Akutes Lungenversagen, Acute Respiratory Distress Syndrome
RT-PCR	Real-Time Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion
RNA	Ribonukleinsäure
SARS-CoV-2	Schweres-akutes-Atemwegssyndrom-Coronavirus Typ 2
CRP	C-reaktives Protein
NT-proBNP	N-terminales pro Brain Natriuretisches Peptid
ÖDG	Österreichische Diabetes Gesellschaft
CRF	Case Report Form
KHK	Koronare Herzkrankheit
CKD	Chronische Nierenerkrankung

COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
NAFLD	Nichtalkoholische Lebererkrankung
HDL-Chol	Lipoprotein hoher Dichte
LDL-Chol	Lipoprotein niedriger Dichte
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
LDH	Laktatdehydrogenase
GOT/AST	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase/Aspartat-Aminotransferase
GPT/ALT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase/Alanin-Aminotransferase
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
PCT	Procalcitonin
IL-6	Interleukin-6
SD	Standardabweichung
IQR	Interquartilsbereich
ROC	Receiver Operating Characteristic, Operationscharakteristik des Beobachters
AUC	Area under the curve
hsCRP	Hochsensitives C-reaktives Protein

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Verteilung der Biomarker nach Krankenhausmortalität.....	36
Abbildung 2 Korrelationsgrafik der logarithmisch transformierten Biomarker	38
Abbildung 3 ROC-Kurven der Biomarker.....	41

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Unterscheidung Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2	16
Tabelle 2 Prädiktorvariablen: Merkmale, Komorbiditäten und Biomarker in Patient*innen mit Prädiabetes und Diabetes mellitus, hospitalisiert mit COVID-19	31
Tabelle 3 Vergleich der Prädiktorvariablen mit der Krankenhausmortalität in Patient*innen mit Prädiabetes und Diabetes mellitus, hospitalisiert mit COVID-19	34
Tabelle 4 Logistische Regressionsanalyse der Biomarker mit der Krankenhausmortalität	39
Tabelle 5 Hosmer-Lemeshow-Test für Anpassungsgüte der Biomarker.....	42

Zusammenfassung in Deutsch

Ziele

Ziel dieser Studie war es, die prädiktive Performance verschiedener inflammatorischer, hepatischer, gerinnungsbezogener und kardialer Biomarker bei Patient*innen mit Prädiabetes und Diabetes mellitus zu analysieren, die aufgrund von COVID-19 in Österreich hospitalisiert wurden.

Methoden

Dies ist eine Analyse einer multizentrischen Kohortenstudie mit 747 Patient*innen mit Diabetes mellitus oder Prädiabetes, die wegen COVID-19 in 10 Krankenhäusern in Österreich hospitalisiert wurden. Ziel der vorliegenden Analyse war es, Prädiktoren für die Krankenhausmortalität in diesem Kollektiv zu untersuchen. Zu den Prädiktorvariablen gehörten demografische Merkmale, klinische Parameter, Komorbiditäten, Medikamenteneinnahme, Schweregrad der Erkrankung und Serum-Biomarker. Der Zusammenhang zwischen Biomarkern und der Krankenhausmortalität wurde anhand einfacher und multipler logistischer Regressionsanalysen untersucht. Die prädiktive Performance der Biomarker wurde anhand von Diskriminierung und Kalibrierung bewertet.

Ergebnisse

In unserer Analyse hatten 70,8 % Typ-2-Diabetes mellitus, 5,8 % Typ 1, 14,9 % Prädiabetes und 8,6 % einen anderen Typ von Diabetes mellitus. Das Durchschnittsalter betrug $70,3 \pm 13,2$ Jahre und 69,3 % der Patient*innen waren Männer. Insgesamt starben 19 % der Patient*innen im Krankenhaus. In der multiplen logistischen Regressionsanalyse waren LDH, CRP, IL-6, Procalcitonin, AST-ALT-Verhältnis, NT-proBNP und Troponin T signifikant mit der Krankenhausmortalität assoziiert. Die Diskriminierung von NT-proBNP betrug 0,74 und die von Troponin T 0,81. Die Kalibrierung für NT-proBNP war angemessen ($p = 0,302$), während sie für Troponin T unzureichend war ($p = 0,010$).

Schlussfolgerung

Troponin T zeigte eine ausgezeichnete prädiktive Performance und NT-proBNP zeigte eine gute prädiktive Performance für die Bewertung der

Krankenhausmortalität bei Patient*innen mit Diabetes mellitus, die mit COVID-19 hospitalisiert wurden. Diese kardialen Biomarker können daher als prognostische Biomarker in dieser Kohorte verwendet werden.

Abstract in English

Aims

This study aimed to assess the predictive performance of various inflammatory, hepatic, coagulation, and cardiac biomarkers in patients with prediabetes and diabetes mellitus hospitalized for COVID-19 in Austria.

Methods

This is a multicentre cohort study of 747 patients with diabetes mellitus or prediabetes hospitalized for COVID-19 in 10 hospitals in Austria. The aim of the current analysis was to identify predictors for in-hospital mortality. The predictor variables included demographic characteristics, clinical parameters, comorbidities, use of medication, disease severity, and laboratory measurements of biomarkers. The association between biomarkers and the in-hospital mortality was assessed using simple and multiple logistic regression analyses. The predictive performance of biomarkers was assessed using discrimination and calibration.

Results

In our analysis 70.8 % had type 2 diabetes mellitus, 5.8 % type 1, 14.9 % prediabetes, and 8.6 % had another type of diabetes mellitus. The mean age was 70.3 ± 13.2 years, and 69.3 % patients were men. A total of 19 % patients died in the hospital. In multiple logistic regression analysis, LDH, CRP, IL-6, Procalcitonin, AST-ALT ratio, NT-proBNP and Troponin T were significantly associated with in-hospital mortality. The discrimination of NT-proBNP was 0.74, and that of Troponin T was 0.81. The calibration of NT-proBNP was adequate ($p = 0.302$), while it was inadequate for Troponin T ($p = 0.010$).

Conclusion

Troponin T showed excellent predictive performance, while NT-proBNP showed good predictive performance for assessing in-hospital mortality in patients with diabetes mellitus hospitalized with COVID-19. Therefore, these cardiac biomarkers may be used for prognostication in these patients.

Angaben von bereits erfolgten Veröffentlichungen

Aziz F, Aberer F, Bräuer A, Ciardi C, Clodi M, Fasching P, u. a. COVID-19 In-Hospital Mortality in People with Diabetes Is Driven by Comorbidities and Age—Propensity Score-Matched Analysis of Austrian National Public Health Institute Data. *Viruses*. Dezember 2021;13(12):2401.

Aziz F*, Stöcher H*, Bräuer A, Ciardi C, Clodi M, Fasching P, u. a. Biomarkers Predictive for In-Hospital Mortality in Patients with Diabetes Mellitus and Prediabetes Hospitalized for COVID-19 in Austria: An Analysis of COVID-19 in Diabetes Registry. *Viruses*. Juni 2022;14(6):1285. *These authors contributed equally to this work

Einleitung

Diabetes mellitus

Diabetes mellitus ist eine metabolische Erkrankung mit erhöhten Glukosewerten im Blut. Es wird unterschieden zwischen Diabetes mellitus Typ 1, 2, 3 und 4, wobei 1 und 2 die weitaus häufigsten Typen darstellen. Zur Unterscheidung der beiden häufigsten siehe auch **Tabelle 1**. (1,2)

Diabetes mellitus Typ 1

Diabetes mellitus Typ 1 ist eine Autoimmunerkrankung, bei welcher Autoantikörper die Betazellen in der Bauchspeicheldrüse, welche das Insulin produzieren, zerstören. Es kommt somit zu einem absoluten Insulinmangel. Der latente autoimmune Diabetes (LADA) wird als eine spezielle Art des Diabetes mellitus Typ 1 angesehen. Dieser tritt erst im Erwachsenenalter auf und ist gekennzeichnet durch einen langsameren Verlust der Insulinsekretion. (1,2)

Diabetes mellitus Typ 2

Die Entstehung eines Diabetes mellitus Typ 2 ist multifaktoriell. Einerseits hat dieser eine starke genetische Komponente, andererseits ist dieser mit Adipositas bzw. einem metabolischen Syndrom (Kombination aus Adipositas und zwei aus drei weiteren Faktoren, nämlich der arteriellen Hypertonie, einer Dyslipidämie und einer peripheren Insulinresistenz) assoziiert. Beim Diabetes mellitus Typ 2 kommt es zu einer Insulinresistenz der Körperzellen (insbesondere der insulinabhängigen Muskel- und Fettzellen) und somit zu einem zunächst relativen Insulinmangel. Die Insulinsekretion ist zu Beginn erhöht. In weiterer Folge kommt es zu einer verminderten Insulinsekretion und später auch Apoptose der Betazellen. Die Hyperglykämie wird zusätzlich verstärkt durch die nicht mehr vorhandene Hemmung der Glykogenolyse und Gluconeogenese in der Leber durch Insulin. (1,2)

Tabelle 1 Unterscheidung Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2

Kriterium	Diabetes mellitus Typ 1	Diabetes mellitus Typ 2
Häufigkeit	< 10 % aller Diabetesfälle	> 90 % aller Diabetesfälle
Manifestationsalter	Meist < 40 a (Cave: LADA)	Meist > 40 a
Körpergewicht	Meist normalgewichtig	Meist übergewichtig/adipös
Symptome	Häufig	Selten
DKA	Ausgeprägte Neigung	Fehlend oder nur gering
Familiäre Häufung	Gering	Häufig
Plasma-C-Peptid	Meist niedrig bis fehlend	Meist normal bis erhöht
Antikörper	85 - 95 % (GAD, IAA, ...)	-
HLA-Assoziation	+	-
Insulintherapie	Sofort erforderlich	Oft erst im Verlauf

LADA: latenter autoimmuner Diabetes der Erwachsenen, DKA: diabetische Ketoazidose, GAD: Glutamatdecarboxylase-Antikörper, IAA: Insulin-Autoantikörper, HLA: Humane Leukozytenantigene

Andere Diabetesformen

Unter Diabetes mellitus Typ 3 versteht man alle weiteren spezifischen Diabetestypen wie genetische Defekte der Insulinsekretion und der Insulinwirkung, andere genetische Syndrome, Erkrankungen der exokrinen Pankreas oder Erkrankungen endokriner Organe, medikamenteninduzierten Diabetes mellitus oder Infektionen der Pankreas. Der Diabetes mellitus Typ 4 ist der Gestationsdiabetes. (1,2)

Diagnostik

Die Diagnose Diabetes mellitus wird mittels der Bestimmung vom Nüchtern glukosewert, dem Nicht-Nüchtern glukosewert („random glucose“), dem HbA1c (glykosyliertes adultes Hämoglobin) oder einem oralen Glukosetoleranztest gestellt. Die Nüchtern glukose und die Nicht-Nüchtern glukose müssen ein zweites Mal bestimmt werden. Von einem manifesten Diabetes mellitus ist die Rede bei einem Nüchtern glukosewert von ≥ 126 mg/dl an 2 Tagen, einem Nicht-Nüchtern glukosewert von ≥ 200 mg/dl an 2 Tagen, einem 2 h Glukosewert nach 75 g OGTT (oraler Glukosetoleranztest) von ≥ 200 mg/dl oder einem HbA1c von $\geq 6,5$ % (48 mmol/mol), wobei ein HbA1c von $\leq 6,5$ % einen Diabetes mellitus nicht ausschließt. Ein Prädiabetes liegt vor bei Nüchtern glukosewerten von 100 - 125 mg/dl, einem 2 h Glukosewert nach 75 g OGTT von 140 - 199 mg/dl oder einem HbA1c von 5,7 - 6,4 %. Zur Unterscheidung zwischen Diabetes mellitus Typ 1 und 2 werden Autoantikörper wie Glutamatdecarboxylase-Antikörper (GAD) oder Insulin-Autoantikörper (IAA) oder das C-Peptid bestimmt. Dieses wird bei der Bildung von Insulin vom primären Proinsulin abgespaltet und korreliert direkt mit dem Insulinspiegel aus körpereigener Bildung. Die Autoantikörper sind bei einem Diabetes mellitus Typ 1 erhöht und das C-Peptid vermindert, bei einem Diabetes mellitus Typ 2 hingegen ist letzteres vor allem am Beginn eher erhöht. (1–3)

Klinik

Als allgemeine Symptome eines Diabetes mellitus können unter anderem Leistungsminderung, Müdigkeit, Polyurie (durch Glucosurie) mit Polydipsie, Wadenkrämpfe, Pruritus und Sehstörungen auftreten. Diabetes mellitus Typ 1 manifestiert sich sehr schnell vor allem bei jungen Patient*innen. Diese Patient*innen sind vom Körperbau her eher asthenisch. Diabetes mellitus Typ 2

hingegen entwickelt sich meist schleichend und eher bei älteren und vor allem übergewichtigen bis adipösen Patient*innen. Die Diagnose eines Diabetes mellitus Typ 2 ist häufig auch ein Zufallsbefund im Labor. (1)

Therapie

Die Therapie bei Diabetes mellitus Typ 1 besteht immer aus der Gabe von Insulin. Beim Diabetes mellitus Typ 2 wird zuerst eine Lebensstilintervention durchgeführt, anschließend mit oralen Antidiabetika therapiert und nur als letzte Eskalationsstufe kann eine Insulintherapie notwendig werden. Bei der Lebensstilintervention stehen körperliche Aktivität, Ernährungsumstellung und Gewichtsnormalisierung im Mittelpunkt. Die Auswahl der oralen Antidiabetika richtet sich unter anderem nach dem HbA1c-Wert. Bei einem HbA1c von über 6,5 % ist die alleinige Lebensstilintervention meist nicht ausreichend. Als erste Wahl wird Metformin gegeben, bei einem HbA1c von > 9 % wird zusätzlich eine weitere Substanzklasse dazugegeben. Diese Therapie wird nach 3 - 6 Monaten reevaluiert und je nach HbA1c-Wert angepasst mit einem weiteren Wirkstoff. Als weitere Substanzklassen neben dem Metformin kommen Alpha-Glukosidase-Inhibitoren, DPP4-Hemmer, GLP-1-Rezeptor-Agonisten, Pioglitazon (ein Insulin-Sensitizer) und Insulinsekretagoga, diese steigern die Freisetzung von Insulin aus der Pankreas, wie Sulfonylharnstoffe und Glinide, in Frage. Auch SGLT-2-Hemmer können in jeder Kombination eingesetzt werden. Die Substanzklassen können in allen Kombinationen als duale oder Triple-Therapie eingesetzt werden, nur DPP4-Inhibitoren und GLP1-Rezeptor-Agonsiten sollten nicht kombiniert werden, da diese Kombination keinen additiven Nutzen auf die Blutzuckersenkung aufweist. GLP-1-Rezeptor-Agonisten und SGLT2-Hemmer können zur Gewichtsreduktion beitragen, Alpha-Glukosidase-Inhibitoren und DPP4-Hemmer sind gewichtsneutral. Die weiteren oben genannten Wirkstoffe können zu einer, meist unerwünschten, Gewichtszunahme führen. SGLT-2-Hemmer, GLP-1-Analoga (und bedingt auch Pioglitazon) haben zusätzlich positive kardiovaskuläre und renale Effekte und sind deswegen bei dementsprechenden Begleiterkrankungen zu bevorzugen. (2)

Therapieziele

Die vorrangigen Therapieziele sind die Vermeidung von Akut- und Folgekomplikationen und die Symptombefreiheit bzw. auch Erhalt oder

Wiederherstellung der Lebensqualität. Als Zielwert orientiert man sich am HbA1c. Bei kurzer Diabetesdauer, langer Lebenserwartung und keinen relevanten kardiovaskulären Komplikationen ist ein Zielwert von < 6,5 % sinnvoll zu erreichen. Bei einem HbA1c von < 7,0 % geht man von einem ausreichenden mikro- und makrovaskulären Schutz aus. Für den Fall, dass mehrere schwere Hypoglykämien aufgetreten sind, eine eingeschränkte Lebenserwartung oder multiple Spätkomplikationen bestehen, ist ein HbA1c von < 8,0 % ausreichend. (2)

Komplikationen

Akute Komplikationen bei einem bisher nicht erkannten Diabetes mellitus oder einem Diabetes mellitus unter unzureichender Therapie können schwere Hyperglykämien bis hin zum Koma sein. Unter ausreichender bzw. zu starker Therapie kann es hingegen unter Umständen zu lebensbedrohlichen Hypoglykämien kommen. Chronische Langzeitkomplikationen sind unter anderem die Makroangiopathie wie eine Koronare Herzkrankheit, eine zentrale oder periphere arterielle Verschlusskrankheit, ein Aortenaneurysma oder eine Aortendissektion und die Mikroangiopathie wie eine Nephro-, Retino-, Neuropathie, ein Fußsyndrom oder eine Kardiomyopathie. Auch eine nicht-alkoholische Fettlebererkrankung und eine erhöhte Infektanfälligkeit gehören zu den Diabetes-assoziierten Erkrankungen. Die erhöhte Infektanfälligkeit resultiert aus der schlechten Gewebeversorgung durch die Makro- und Mikroangiopathie und aus einem geschwächten Immunsystem. (1)

Diabetes mellitus und die Auswirkungen auf das Immunsystem

Verschiedene Mechanismen beeinträchtigen die Immunabwehr von Patient*innen mit Diabetes mellitus. Dazu gehören unter anderem eine Unterdrückung der Zytokinproduktion, Defekte bei der Phagozytose, Funktionsstörungen der Immunzellen und die Unfähigkeit, Mikroben abzutöten. (4)

Die Zytokinproduktion der Leukozyten und deren Rekrutierung ist durch eine Hyperglykämie beeinträchtigt. Außerdem beeinträchtigt die Hyperglykämie auch neutrophile Granulozyten in deren Funktion, wie deren Chemotaxis, Phagozytose und Degranulation. Die Funktion von Makrophagen ist zusätzlich gestört, vor allem deren Phagozytose und antibakterielle Aktivität. Ebenso ist die Degranulation der natürlichen Killerzellen defekt. (4)

Als diabetische Komplikation kann zusätzlich eine Neuropathie auftreten. Durch das fehlende Schmerzempfinden besteht ein erhöhtes Risiko einer Schädigung der natürlichen Hautbarriere bzw. werden solche Schädigungen häufig nicht rechtzeitig erkannt. Diese können wiederum Eintrittspforten für Krankheitserreger darstellen. (4,5)

COVID-19

Ende 2019 wurde in der Stadt Wuhan, China, ein neuartiges Coronavirus entdeckt, das später als COVID-19 bezeichnet wurde. COVID-19 verbreitete sich rasch rund um die ganze Welt und wurde am 11. März 2020 zur Pandemie erklärt.

(6) Bis zum 07. April 2022 gab es weltweit 493.392.853 bestätigte Fälle von COVID-19 und 6.165.833 Todesfälle. (7) Bis zu diesem Zeitpunkt wurden in Österreich 3.950.161 Fälle von COVID-19 registriert und 16.141 Menschen starben an COVID-19. (8)

COVID-19 ist eine durch das Coronavirus SARS-CoV-2 übertragene Infektionserkrankung, welche überwiegend den Respirationstrakt betrifft. Der Hauptübertragungsweg ist wie bei anderen Atemwegserkrankungen die Tröpfcheninfektion. Es ist aber auch eine aerogene Übertragung und eine Kontaktübertragung möglich. Eine Übertragung ist schon vor Ausbruch der Symptome möglich und die Dauer der Virusausscheidung beträgt im Normalfall 7 – 14 Tage nach Symptombeginn. Die Inkubationszeit beträgt im Durchschnitt 3 – 5 Tage, in Einzelfällen kann sie auch bis zu 14 Tage betragen. (9,10)

Das Virus infiltriert viele Organe und das Gefäßsystem über den Angiotensin-Converting-Enzym-2-Rezeptor (ACE2-Rezeptor).(11)

Klinik

Klinisch präsentiert sich die Erkrankung meistens mit folgenden Symptomen: Husten, Fieber, Schnupfen, Halsschmerzen, Myalgien, Kopfschmerzen, Geschmacks- und Geruchsverlust. Es können auch gastrointestinale Symptome wie Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen oder auch Konjunktivitis auftreten. Die Infektionskrankheit kann aber auch völlig asymptomatisch verlaufen. Das Auftreten von Atemnot kann ein Hinweis für einen schweren Verlauf mit Entwicklung einer Pneumonie oder ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome) sein. Auch die Weiterentwicklung zu schweren Hyperinflammationen ist möglich. (10,11)

Zu den Risikofaktoren für einen schweren Verlauf zählen das männliche Geschlecht, ein höheres Lebensalter (> 65 Jahre), chronische Lungenerkrankungen, wie z.B. COPD und schweres Asthma bronchiale, Stoffwechselstörungen, darunter v.a. Diabetes mellitus, kardiovaskuläre

Erkrankungen, Immunsuppression und Immundefekte, ausgeprägte Adipositas, dialysepflichtige Niereninsuffizienz, Leberinsuffizienz, ein niedriger sozioökonomischer Status, enger Sozialkontakt, mangelnde Hygiene und berufliche Exposition. (9)

Diagnostik

Die Diagnose COVID-19 wird mittels RT-PCR (Real-Time Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion) gestellt. Dabei werden Teile der Virus-RNA (Ribonukleinsäure) in respiratorischen Sekreten nachgewiesen. Die Diagnosestellung ist unabhängig von der klinischen Manifestation. (10,12)

Therapie

Bis jetzt (07.04.2022) gibt es keine kausale Therapie gegen COVID-19. Die Behandlung erfolgt symptomatisch. Präventiv gibt es neben den Allgemeinmaßnahmen wie Abstand halten, Händehygiene und dem Tragen eines Mund-Nasen-Schutzes bzw. einer FFP2-Maske auch seit Dezember 2020 zugelassene Impfstoffe. (8,10)

COVID-19 und Diabetes mellitus

Studien aus China, Österreich und anderen europäischen Ländern, die den Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus und COVID-19 untersuchten, haben ergeben, dass sich Diabetes mellitus über verschiedene Mechanismen negativ auf die Prognose von COVID-19 auswirkt. Wie oben beschrieben, beeinträchtigt Diabetes mellitus das Immunsystem. Vor allem Schwankungen des glykosylierten Hämoglobins (HbA1c) und des Plasmaglukosespiegels scheinen dabei eine Rolle zu spielen. Eine Hyperglykämie kann die Entzündungsreaktion verstärken, indem sie zu oxidativen Stress und in der Folge einem verstärkten Zytokinsturm führen kann. (13) Dabei können lebensnotwendige Organe, wie das Herz, die Nieren und die Leber geschädigt werden. (11) Hyperglykämie fördert auch die Virusvermehrung durch eine erhöhte Virusreplikation in Monozyten mit höheren Glukosespiegeln. (14) Die antiviralen Immun- und Entzündungsreaktionen bei infizierten Patient*innen mit Diabetes mellitus können auch die Insulinempfindlichkeit durch Beeinträchtigung des Glukosestoffwechsels verändern. (14) Es wurde berichtet, dass Menschen mit Diabetes mellitus nicht häufiger an einer COVID-19-Infektion erkranken als Menschen ohne Diabetes mellitus; allerdings wurde bei Menschen mit Diabetes mellitus häufiger ein schwererer Krankheitsverlauf und eine erhöhte Mortalitätsrate beobachtet. (15–17) Die oben beschriebenen Mechanismen des oxidativen Stresses und der Zytokinproduktion können auch Endothelschäden hervorrufen, die zu thromboembolischen Ereignissen und Organschäden und damit zu einer höheren Komplikationsrate führen können. (14)

Ältere Personen mit schon lange bestehendem Diabetes mellitus mit fortgeschrittenen diabetischen Komplikationen und einer bestehenden obstruktiven Schlafapnoe scheinen besonders gefährdet zu sein, frühzeitig zu versterben. Der BMI scheint zusätzlich ein unabhängiger prognostischer Faktor zu sein für den Schweregrad der COVID-19-Infektion. Auch das zusätzliche Vorliegen einer arteriellen Hypertonie und von kardiovaskulären oder renalen Vorerkrankungen erhöht die Sterblichkeit. (18,19)

Umgekehrt scheint COVID-19 auch das Risiko zu erhöhen, an Diabetes mellitus Typ 2 zu erkranken bzw. einen bestehenden Diabetes mellitus zu verschlimmern. Personen, welche die ersten 30 Tage einer COVID-19-Infektion überlebten,

zeigten ein erhöhtes Risiko an Diabetes mellitus zu erkranken. Das Virus SARS-CoV-2 kann über den ACE2-Rezeptor direkt an pankreatische Betazellen binden und dadurch möglicherweise diese ungünstig beeinflussen. In weiterer Folge kann es zur Auslösung schwerer Stoffwechsellentgleisungen bis hin zu einer Ketoazidose kommen. (19,20)

Biomarker bei COVID-19

Die hohe Belastung durch COVID-19 und die hohe Mortalitätsrate haben das Interesse von Forschern und Klinikern geweckt, diagnostische und prognostische Marker zu finden. Da es sich bei COVID-19 um eine Multisystemerkrankung handelt, haben Studien gezeigt, dass verschiedene inflammatorische, hepatische, gerinnungsbezogene und kardiale Biomarker mit dem Schweregrad der COVID-19-Erkrankung und der Mortalität korrelieren. Insbesondere wurden erhöhte Werte von inflammatorischen Biomarkern wie dem C-reaktiven Protein (CRP), Procalcitonin und Interleukin-6, aber auch kardiale Biomarker wie NT-proBNP und Troponin T mit einer erhöhten Mortalität in Verbindung gebracht. (21)

Bei Patient*innen mit Diabetes mellitus wurde D-Dimer als signifikanter Prädiktor für die Mortalität an COVID-19 gezeigt (22), während CRP bei COVID-19-Patient*innen mit einem schweren Verlauf in Verbindung gebracht wurde. (23)

Fragestellung

Es gibt nur wenige Belege für die Rolle von Biomarkern bei COVID-19-Patient*innen mit Diabetes mellitus, weshalb weitere Untersuchungen zur Validierung dieser Marker in anderen Kohorten erforderlich sind. Daher haben wir in der Kohorte „COVID-19 bei Diabetes in Österreich“ eine Analyse durchgeführt, um die prädiktive Performance verschiedener inflammatorischer, hepatischer, gerinnungsbezogener und kardialer Biomarker bei Patient*innen mit Prädiabetes und Diabetes mellitus zu bewerten, die aufgrund einer COVID-19-Infektion hospitalisiert wurden.

Material und Methoden

Studiendesign

Wir haben eine retrospektive Datenanalyse von COVID-19-Patient*innen durchgeführt, die in das COVID-19-Diabetes-Register aufgenommen wurden. Das COVID-19-Diabetes-Register ist eine fortlaufende multizentrische, nicht-interventionelle Kohortenstudie von Menschen mit Diabetes mellitus und Prädiabetes, die mit einer bestätigten SARS-CoV-2-Infektion in 10 teilnehmenden Krankenhäusern in Österreich hospitalisiert wurden. Diese Datenerfassung startete am 15. April 2020 und wird von der Österreichischen Diabetes Gesellschaft (ÖDG) durchgeführt. Für diese Analyse wurden Daten berücksichtigt, die bis zum 30. April 2021 gesammelt wurden. Die methodischen Details dieser Datenanalyse wurden schon in der von Sourij und Kollegen veröffentlichten Studie beschrieben. (24)

Studienpopulation und Einschlusskriterien

In diese Analyse werden sowohl Männer als auch Frauen im Alter von ≥ 18 Jahren mit einem positiven Rachenabstrich für SARS-CoV-2 und einer bestätigten Diagnose von Diabetes mellitus oder bestehendem Prädiabetes aufgenommen. Zu den Arten von Diabetes mellitus gehören Diabetes mellitus Typ 1, Diabetes mellitus Typ 2 und andere Arten von Diabetes mellitus. Diabetes mellitus wird gemäß den Leitlinien der Österreichischen Diabetesgesellschaft diagnostiziert und Prädiabetes ist definiert als ein HbA1c-Wert von 5,7 % - 6,4 % (39 – 46 mmol/mol), der gemessen wird, wenn bei Patient*innen ohne bekannte Diagnose von Diabetes mellitus erhöhte Glukosewerte auftraten. (25) In die aktuelle Datenanalyse werden nur Patient*innen einbezogen, die wegen einer COVID-19-Erkrankung hospitalisiert wurden.

Datenerhebung

Ausgewiesene Studienkoordinatoren und Kliniker in jedem teilnehmenden Krankenhaus erheben die pseudonymisierten Daten der in Frage kommenden Patient*innen mithilfe eines elektronischen Fallberichtsformulars (case report form, CRF, siehe Anhang), das mit HybridForms entwickelt wurde und Teil eines validierten elektronischen Datenerfassungssystems mit kontrollierten

Zugriffsebenen ist. Die klinischen Variablen werden aus den Krankenakten der Patient*innen gesammelt, und die Werte der Biomarker und anderer Labormessungen werden vom lokalen klinischen Labor jedes teilnehmenden Krankenhauses erhoben.

Studienvariablen

Endpunkt

Der primäre Endpunkt dieser Studie ist die Krankenhausmortalität, das heißt der Tod während des stationären Aufenthaltes, der aufgrund einer COVID-19-Erkrankung erfolgte.

Prädiktoren

Die Prädiktorvariablen werden zum Zeitpunkt der Aufnahme erhoben und umfassen Daten zu demografischen Merkmalen, klinischen Parametern, Komorbiditäten, Medikamenteneinnahme, Krankheitsverlauf und Labormessungen.

Zu den demografischen Merkmalen gehören Alter und Geschlecht. Zu den klinischen Parametern gehören Gewicht, Größe, Sauerstoffsättigung, systolischer und diastolischer Blutdruck, Puls, Raucherstatus sowie Klassifizierung und Dauer des Diabetes mellitus. Zu den Daten über den Krankheitsverlauf gehören die Dauer des Aufenthalts, die Notwendigkeit der Intensivstation, die assistierte Beatmung und die spezifische Covid-Therapie.

Zu den Komorbiditäten gehören Herzinsuffizienz, koronare Herzkrankheit (KHK), Hypertonie, zentrale arterielle Verschlusskrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit, Schlaganfall, Myokardinfarkt, chronische Nierenkrankheit (CKD), Autoimmunerkrankungen, Tumorerkrankungen, chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), Asthma bronchiale, interstitielle Lungenerkrankungen, Transplantationen und verschiedene Lebererkrankungen, wie die nichtalkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD), bioptisch und anamnestisch bestätigt, gutartige Veränderungen, angeborene Erkrankungen (z. B.: Mb. Wilson), Virushepatitis und Alkoholmissbrauch.

Die folgenden oralen Antidiabetika werden erhoben: Metformin, Sulfonylharnstoffe, Dipeptidyl-Peptidase-4-Hemmer, Natrium/Glukose-Cotransporter 2 und Glucagon-

like-Peptid-1-Rezeptor-Agonisten. Bei der Insulintherapie wird zwischen Mischinsulin, Basalinsulin, Bolusinsulin und/oder Pumpentherapie unterschieden. Zu den Begleitmedikationen gehören blutdruckregulierende Medikamente (Angiotensinkonversionsenzym-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptorblocker, Betablocker, Kalziumantagonisten, zentrale Antihypertensiva, Thiazide, Schleifendiuretika, Mineralkortikoidrezeptorblocker und Sacubitril), immunregulierende Medikamente (Glukokortikoide und andere Immunsuppressiva), Antikoagulanzen (orale Antikoagulanzen und neue orale Antikoagulanzen) und Schmerzmittel (Ibuprofen). Als spezifische Covid-Therapie wird die Verwendung von antiviralen, antibiotischen und antimykotischen Medikamenten, Kortikosteroiden und Antikoagulationen erfasst.

Zu den Labormessungen gehören Glukose, HbA1c, Plasmalipoproteine (Gesamtcholesterin, Lipoprotein hoher Dichte [HDL-Cholesterin], Lipoprotein niedriger Dichte [LDL-Cholesterin], und Triglyceride), hämatologische Marker (Leukozyten, Hämoglobin, Blutplättchen), Nierenwerte (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR]), Hämolyseparameter (Laktatdehydrogenase [LDH]), Leberenzyme (Glutamat-Oxalacetat-Transaminase/Aspartat-Aminotransferase [GOT/AST], Glutamat-Pyruvat-Transaminase/Alanin-Aminotransferase [GPT/ALT], Gamma-Glutamyltransferase [GGT]), Entzündungsmarker (C-reaktives Protein [CRP], Ferritin, Procalcitonin [PCT], Interleukin-6 [IL-6]), Gerinnungsmarker (Fibrinogen, D-Dimer) und Herzmarker (n-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid [NT-proBNP] und Troponin T).

Ethische Erwägungen

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz, Graz, Österreich (EK 32-355 ex 19/20) für die landesweite Datenerhebung genehmigt, wo notwendig, wurden auch lokale Voten der Bundesländer-Ethikkommissionen eingeholt. Wenn möglich, wird von lebenden Patient*innen eine schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie eingeholt. Patient*innen, die vor ihrer Entlassung aus dem Krankenhaus nicht in der Lage sind, ihre Zustimmung zu geben, werden später kontaktiert, um der Verwendung ihrer klinischen Daten zuzustimmen. Bei Patient*innen, die sterben, bevor sie ihre Einwilligung geben können, oder bei denen es nicht möglich ist, eine Einwilligung

einzuholen, können die Daten retrospektiv entsprechend dem Ethik-Kommissions-Votum erfasst werden. Alle Daten werden pseudonymisiert erfasst.

Statistische Analyse

Für diese Studie wurden die Daten im Microsoft Excel-Format extrahiert und in IBM SPSS Statistics 27 analysiert. Kategoriale Variablen wurden als Häufigkeiten mit den entsprechenden Prozentsätzen (%) beschrieben. Quantitative Variablen wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung (SD) oder Median mit Interquartilsbereich [IQR] beschrieben, wenn die Normalverteilung nicht gegeben war. Die Normalverteilung der quantitativen Variablen wurde mit dem Shapiro-Wilk-Test überprüft. Die kategorischen Variablen wurden mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests mit der Krankenhausmortalität verglichen. Quantitative Variablen wurden mit der Krankenhausmortalität unter Verwendung des ungepaarten t-Tests oder des nicht-parametrischen Äquivalents des Wilcoxon-Rangsummentests verglichen.

Da alle Biomarker rechtsschief verteilt waren, wurden sie vor der weiteren Analyse logarithmisch transformiert. Die Korrelation zwischen jedem logarithmisch transformierten Biomarker wurde mit der Pearson-Korrelationsmethode bewertet und als Streudiagramm mit dem entsprechenden Korrelationskoeffizienten und dem p-Wert dargestellt. Die prädiktive Leistungsfähigkeit in Bezug auf die Krankenhausmortalität der transformierten Biomarker wurde dann mithilfe einfacher und multipler logistischer Regressionsanalysen bewertet. Bei der einfachen logistischen Regressionsanalyse wurde der Zusammenhang zwischen jedem Biomarker und der Krankenhausmortalität einzeln untersucht. Bei der multiplen logistischen Regressionsanalyse wurde der Zusammenhang zwischen jedem Biomarker und der Krankenhausmortalität nach Alter, Geschlecht und Diabetes mellitus-Typ angepasst. Die prädiktive Performance der Biomarker wurde anhand von Diskriminierung und Kalibrierung bewertet. Die Diskriminierung wurde anhand der Konkordanzstatistik (C-Statistik) gemessen und als Fläche unter der Operationscharakteristik eines Beobachters (area under the ROC [receiver operating characteristic] curve, AUC) dargestellt. Die Kalibrierung wurde mit dem Hosmer-Lemeshow-Test gemessen, ein statistischer Test für die Anpassungsgüte für logistische Regressionsmodelle.

Ergebnisse

Merkmale der Studienteilnehmer, insgesamt und nach Krankenhausmortalität

Die Verteilung der Merkmale, Komorbiditäten und Biomarker von Patient*innen mit Diabetes mellitus, die wegen COVID-19 hospitalisiert wurden, ist in **Tabelle 2** dargestellt. Insgesamt wurden 747 Personen in die Analyse einbezogen. Das Durchschnittsalter betrug $70,3 \pm 13,3$ Jahre. Es wurden 518 (69,3 %) männliche und 229 (30,6 %) weibliche Patient*innen in die Analyse aufgenommen. Der mittlere BMI betrug $29,04 \pm 5,87$ kg/m². Die Mehrheit der Patient*innen hatte Diabetes mellitus Typ 2 (70,8 %), gefolgt von Prädiabetes (14,9 %), anderen Arten von Diabetes mellitus (8,6 %) und Diabetes mellitus Typ 1 (5,8 %). Häufige Begleiterkrankungen waren die Hypertonie (68 %), die koronare Herzkrankheit (26,5 %), chronische Nierenerkrankungen (21,4 %), Atemwegserkrankungen (19,6 %) und die periphere bzw. zentrale arterielle Verschlusskrankheit (13,9 %).

Tabelle 3 zeigt die Krankenhausmortalität je nach Prädiktorvariable. Insgesamt starben 142 (19,0 %) Patient*innen während des Studienzeitraums im Krankenhaus. Die verstorbenen Patient*innen ($78,6 \pm 10,0$ Jahre) waren signifikant ($p < 0,001$) älter als die Überlebenden ($68,3 \pm 13,2$ Jahre). Auch die Prävalenz von Hypertonie war bei den verstorbenen Patient*innen (78,9 %) signifikant ($p = 0,002$) höher als bei den Überlebenden (65,5 %). Ähnliche Ergebnisse wurden für die koronare Herzkrankheit (36,6 % vs. 24,1 %, $p = 0,002$), den Myokardinfarkt (17,6 % vs. 10,7 %, $p = 0,024$), die Herzinsuffizienz (26,8 % vs. 8,8 %, $p < 0,001$), periphere bzw. zentrale arterielle Verschlusskrankheit (26,8 % vs. 10,9 %, $p < 0,001$), chronische Nierenerkrankungen (36,6 % vs. 17,9 %, $p < 0,001$) und Tumorerkrankungen (19,7 % vs. 10,3 %, $p = 0,002$) beobachtet. Was den Typ des Diabetes mellitus anbelangt, so hatten 82,4 % der verstorbenen Patient*innen einen Typ-2-Diabetes mellitus, im Vergleich dazu litten 68,1 % der Überlebenden an einem Typ-2-Diabetes mellitus. Von den verstorbenen Patient*innen hatten 8,5 % einen Prädiabetes verglichen mit 16,4 % von den Patient*innen, die lebend entlassen wurden. Von den verstorbenen Patient*innen litten 3,5 % an Diabetes mellitus Typ 1 und von den überlebenden Patient*innen 6,3 %. Von den verstorbenen Patient*innen hatten 5,3 % einen als

„anderen Typ“ klassifizierten Diabetes mellitus im Vergleich zu 9,26 % bei den Überlebenden ($p = 0,010$).

Biomarker der COVID-19-Mortalität

Die Medianwerte und der Interquartilsabstand [IQR] der Biomarker sind in **Tabelle 2** dargestellt. Bei den Entzündungsmarkern betrug der Medianwert von LDH 288,00 U/L [160,00], CRP 12,10 mg/dl [43,39], IL-6 41,81 pg/ml [56,80], Procalcitonin 0,10 ng/ml [0,15] und von Ferritin 568 ng/ml [938,00]. Das mittlere AST-ALT-Verhältnis lag bei 1,33 [0,78], der Median des Gerinnungsmarkers D-Dimer bei 0,99 mcg/ml [0,97]. Bei den Herzmarkern lag der Medianwert von NT-proBNP bei 418,50 pg/ml [1464,00] und von Troponin T bei 20,0 pg/ml [31,0].

Der Vergleich der Biomarker mit der Krankenhausmortalität ist in **Tabelle 3** und in der **Abbildung 1** dargestellt und zeigt, dass die Medianwerte von CRP (20,40 [66,92] vs. 10,65 [34,20], $p < 0,001$), IL-6 (IL-6 67,70 [80,70] vs. 38,50 [49,30], $p < 0,001$) und PCT (0,19 [0,38] vs. 0,10 [0,13], $p < 0,001$) bei den im Krankenhaus verstorbenen Patient*innen signifikant höher waren als bei den Überlebenden. Die Medianwerte von LDH (311,50 [165,00] vs. 281,00 [159,00], $p = 0,147$) und Ferritin (562,00 [864,00] vs. 570,00 [944,00], $p = 0,559$) unterschieden sich jedoch nicht signifikant zwischen den Verstorbenen und den Überlebenden. Bei den Leberfunktionsparametern waren die Medianwerte von AST (42,00 [34,50] vs. 36,00 [28,00], $p = 0,027$), ALT (27,00 [20,00] vs. 29,00 [27,00], $p = 0,037$) und das AST-ALT-Verhältnis (1,67 [0,97] vs. 1,28 [0,74], $p < 0,001$) bei den Nicht-Überlebenden signifikant höher als bei den Überlebenden. Der Medianwert des Gerinnungsmarkers D-Dimer (1,28 [4,08] vs. 0,90 [0,98], $p < 0,001$) war bei den Verstorbenen im Vergleich zu den Überlebenden signifikant höher. Ein ähnliches Ergebnis wurde für die kardialen Marker NT-proBNP (1333,50 [5003,50] vs. 297,00 [730,00], $p < 0,001$) und Troponin T (43,0 [44,0] vs. 16,0 [22,0], $p < 0,001$) beobachtet.

Tabelle 2 Prädiktorvariablen: Merkmale, Komorbiditäten und Biomarker in Patient*innen mit Prädiabetes und Diabetes mellitus, hospitalisiert mit COVID-19

Prädiktoren	N	Alle
Alle, n (%)	747	--
Merkmale		
Alter – Jahre, Mittelwert \pm SD	717	70,3 \pm 3,2
<i>Geschlecht, n (%)</i>	747	
männlich		518 (69,3)
weiblich		229 (30,6)
<i>Raucherstatus, n (%)</i>	747	
Nicht-Raucher		372 (49,8)
Ex-Raucher		97 (12,9)
Aktuell Raucher		23 (3)
unbekannt		255 (34,1)
Body Mass Index – kg/m ² , Mittelwert \pm SD	390	29,0 \pm 5,8
<i>Diabetes mellitus Art, n (%)</i>	747	
Prädiabetes		111 (14,8)
Diabetes mellitus Typ 1		43 (5,7)
Diabetes mellitus Typ 2		529 (70,8)
Sonstiger Diabetes mellitus		64 (8,5)
Komorbiditäten		
Hypertonie, n (%)	747	508 (68,0)
KHK n (%)	747	198 (26,5)
Myokardinfarkt, n (%)	747	90 (12)
Herzinsuffizienz, n (%)	747	91 (12,2)
pAVK/ZAVK, n (%)	747	104 (13,9)
Insult, n (%)	747	57 (7,6)
CKD, n (%)	747	160 (21,4)
Tumorerkrankung, n (%)	747	90 (12,0)
Atemwegserkrankung, n (%)	747	147 (19,6)
Lebererkrankung, n (%)	747	57 (7,6)
Inflammatorische Biomarker		
LDH – U/L, Median [IQR]	681	288,00 [160,00]
CRP – mg/dl, Median [IQR]	711	12,10 [43,49]
IL6 – pg/ml, Median [IQR]	489	41,81 [56,80]
Procalcitonin – ng/ml, Median [IQR]	503	0,10 [0,15]
Ferritin – ng/ml, Median [IQR]	555	568,00 [938,00]
Gerinnungsbezogene Biomarker		
D-dimer – mcg/ml, Median [IQR]	140	0,99 [0,97]
Hepatische Biomarker		
AST – U/L, Median [IQR]	565	38,00 [29,00]
ALT – U/L, Median [IQR]	578	29,00 [25,00]
AST-ALT Verhältnis	564	1,33 [0,78]

Kardiale Biomarker

NT-proBNP – pg/ml, Median [IQR]	296	418,50 [1464,00]
Troponin T – pg/ml, Median [IQR]	242	20,0 [31,0]

KHK: koronare Herzkrankheit, pAVK/ZAVK: periphere arterielle

Verschlusskrankheit/zentrale arterielle Verschlusskrankheit, CKD: Chronische

Nierenkrankheit, LDH: Laktatdehydrogenase, CRP: C-Reaktives Protein, IL6:

Interleukin-6, AST: Aspartat- Aminotransferase, ALT: Alanin-Aminotransferase,

NT-proBNP: N-terminal pro brain natriuretisches Peptid

Tabelle 3 Vergleich der Prädiktorvariablen mit der Krankenhausmortalität in Patient*innen mit Prädiabetes und Diabetes mellitus, hospitalisiert mit COVID-19

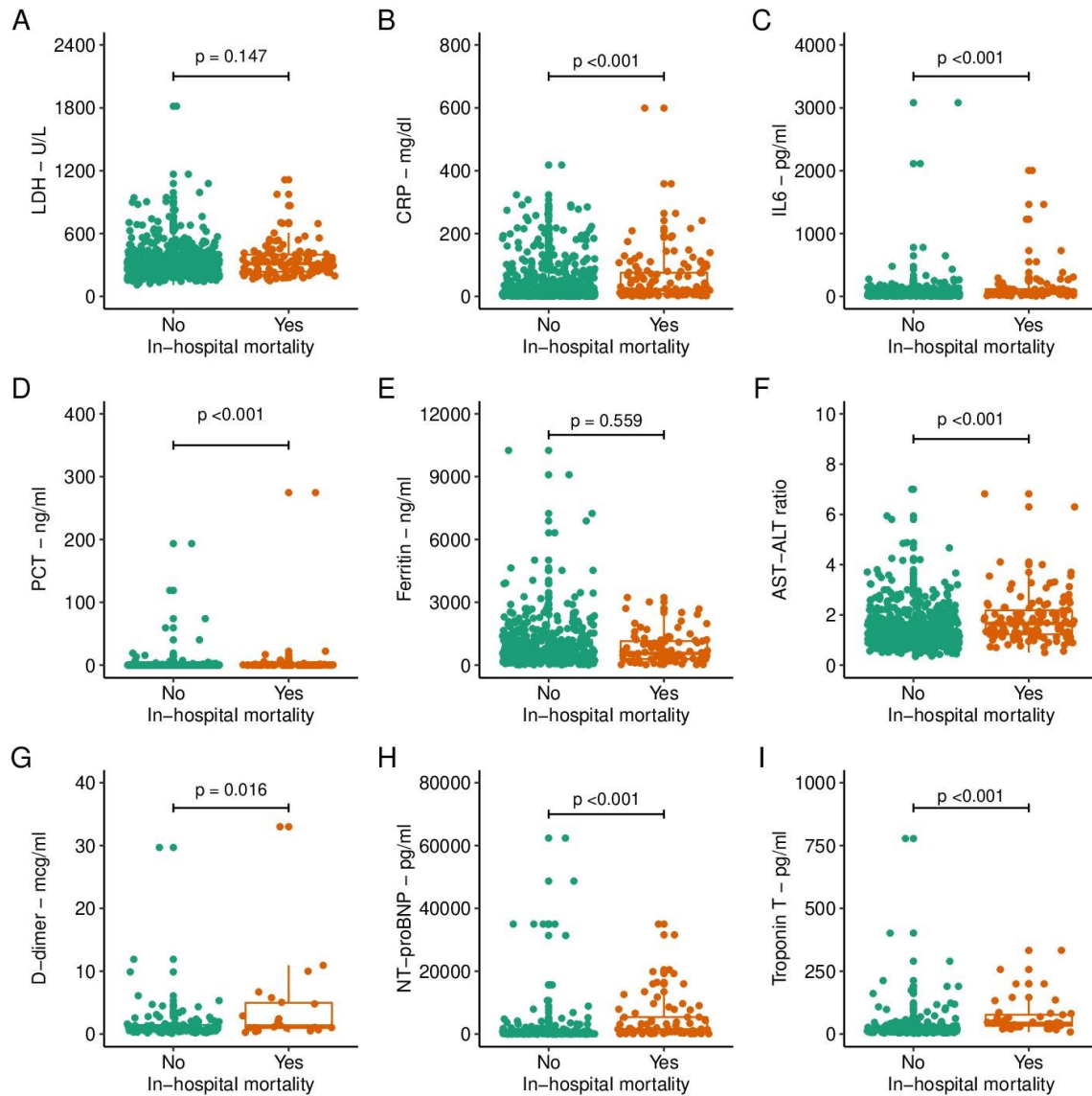
Prädiktoren	N	Krankenhausmortalität		p-Wert
		Ja	Nein	
Alle, n (%)	747	142 (19)	605 (80,9)	--
Merkmale				
Alter – Jahre, Mittelwert ±SD	717	78,6 ± 9,9	68,2 ± 13,2	< 0,001
Geschlecht, n (%)	747			
männlich		95 (66,9)	423 (69,9)	0,483
weiblich		47 (33,1)	182 (30)	
Raucherstatus, n (%)	747			
Nicht-Raucher		70 (49,3)	302 (49,9)	0,399
Ex-Raucher		24 (16,9)	73 (12)	
Aktuell Raucher		5 (3,5)	18 (2,9)	
unbekannt		43 (30,2)	212 (35)	
Body Mass Index – kg/m ² , Mittelwert ±SD	390	29,5 ± 6,6	28,9 ± 5,6	0,439
Diabetes mellitus Art, n (%)	747			
Prädiabetes		12 (8,4)	99 (16,3)	0,01
Diabetes mellitus Typ 1		5 (3,5)	38 (6,2)	
Diabetes mellitus Typ 2		117 (82,3)	412 (68,1)	
Sonstiger Diabetes mellitus		8 (5,6)	56 (9,2)	
Komorbiditäten				
Hypertonie, n (%)	747	112 (78,8)	396 (65,4)	0,002
KHK n (%)	747	52 (36,6)	146 (24,1)	0,002
Myokardinfarkt, n (%)	747	25 (17,6)	65 (10,7)	0,024
Herzinsuffizienz, n (%)	747	38 (26,7)	53 (8,7)	< 0,001
pAVK/ZAVK, n (%)	747	38 (26,7)	66 (10,9)	< 0,001
Insult, n (%)	747	16 (11,2)	41 (6,7)	0,07
CKD, n (%)	747	52 (36,6)	108 (17,8)	< 0,001
Tumorerkrankung, n (%)	747	28 (19,7)	62 (10,2)	0,002
Atemwegserkrankung, n (%)	747	35 (24,6)	112 (18,5)	0,098
Lebererkrankung, n (%)	747	14 (9,8)	43 (7,1)	0,266
Inflammatorische Biomarker				
LDH – U/L, Median [IQR]	681	311,50 [165,00]	281,00 [159,00]	0,147
CRP – mg/dl, Median [IQR]	711	20,40 [66,92]	10,65 [34,20]	< 0,001
IL6 – pg/ml, Median [IQR]	489	67,70 [80,70]	38,50 [49,30]	< 0,001
Procalcitonin – ng/ml, Median [IQR]	503	0,19 [0,38]	0,10 [0,13]	< 0,001
Ferritin – ng/ml, Median [IQR]	555	562,00 [864,00]	570,00 [944,00]	0,559
Gerinnungsbezogene Biomarker				
D-dimer – mcg/ml, Median [IQR]	140	1,28 [4,08]	0,90 [0,98]	0,016
Hepatische Biomarker				
AST – U/L, Median [IQR]	565	42,00 [34,50]	36,00 [28,00]	0,027
ALT – U/L, Median [IQR]	578	27,00 [20,00]	29,00 [27,00]	0,037
AST-ALT Verhältnis	564	1,67 [0,97]	1,28 [0,74]	< 0,001

Kardiale Biomarker

NT-proBNP – pg/ml, Median [IQR]	296	1333,50 [5003,50]	297,00 [730,00]	< 0,001
Troponin T – pg/ml, Median [IQR]	242	43,0 [44,0]	16.0 [22,0]	< 0,001

KHK: koronare Herzkrankheit, pAVK/ZAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit/zentrale arterielle Verschlusskrankheit, CKD: Chronische Nierenkrankheit, LDH: Laktatdehydrogenase, CRP: C-Reaktives Protein, IL6: Interleukin-6, AST: Aspartat- Aminotransferase, ALT: Alanin-Aminotransferase, NT-proBNP: N-terminal pro brain natriuretisches Peptid

Abbildung 1 Verteilung der Biomarker je nachdem ob die Patient*innen im Krankenhaus verstorben sind oder nicht



LDH: Laktatdehydrogenase, CRP: C-reaktives Protein, IL6: Interleukin-6, PCT: Procalcitonin, AST-ALT: Aspartat-Aminotransferase – Alanin-Aminotransferase - Verhältnis, NT-proBNP: N-terminales pro brain natriuretisches Peptid

In-hospital mortality \triangleq Krankenhausmortalität, No \triangleq Nein, Yes \triangleq Ja

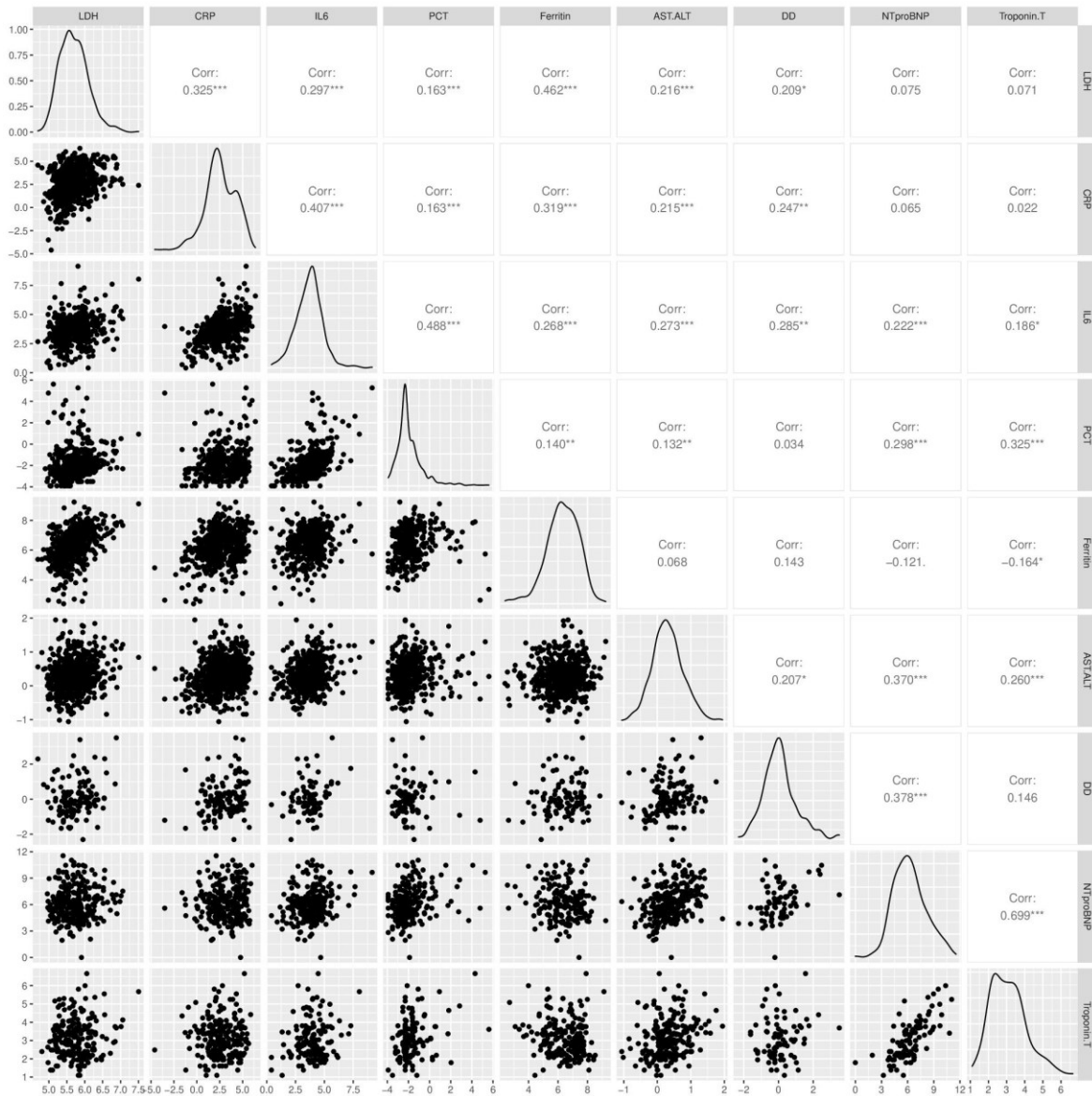
Korrelation zwischen Biomarkern

Abbildung 2 zeigt die Pearson-Korrelation zwischen den Biomarkern. IL-6 weist eine moderate positive Korrelation mit allen anderen Biomarkern auf. NT-proBNP hat eine starke Korrelation mit Troponin T ($r = 0,70$, $p < 0,001$) und eine mäßig positive Korrelation mit IL-6 ($r = 0,22$, $p < 0,001$), PCT ($r = 0,30$, $p < 0,001$), AST-ALT-Verhältnis ($r = 0,37$, $p < 0,001$) und D-Dimer ($r = 0,38$, $p < 0,001$). Ferritin war mäßig-positiv mit LDH ($r = 0,46$, $p < 0,001$), CRP ($r = 0,32$, $p < 0,001$), IL-6 ($r = 0,27$, $p < 0,001$) und PCT ($r = 0,14$, $p < 0,001$) korreliert. Es bestand eine mäßig positive Korrelation zwischen PCT und allen anderen Biomarkern mit Ausnahme von D-Dimer. LDH korrelierte mäßig positiv mit jedem Biomarker, außer mit NT-proBNP und Troponin T. CRP korrelierte mäßig positiv mit allen anderen Biomarkern, außer NT-proBNP und Troponin T. Das AST-ALT-Verhältnis korrelierte mäßig positiv mit allen Biomarkern außer Ferritin. D-Dimer war mäßig positiv mit allen Biomarkern außer PCT, Ferritin und Troponin T korreliert.

Assoziation von Biomarkern mit der Krankenhausmortalität

Tabelle 4 zeigt einfache und multiple logistische Regressionsanalysen von Biomarkern mit der Krankenhausmortalität. In der einfachen logistischen Regressionsanalyse waren CRP, IL-6, Procalcitonin, D-Dimer, AST-ALT-Verhältnis, NT-proBNP und Troponin T signifikant mit der Krankenhausmortalität assoziiert. Bei der multiplen logistischen Regressionsanalyse, die für Alter, Geschlecht und Diabetes-mellitus-Typ adjustiert wurde, blieben CRP, IL-6, Procalcitonin, AST-ALT-Verhältnis, NT-proBNP und Troponin T signifikant mit der Krankenhausmortalität assoziiert. LDH war in der multiplen logistischen Regressionsanalyse signifikant mit der Krankenhausmortalität assoziiert. Während D-Dimer in der einfachen Regressionsanalyse noch signifikant mit der Krankenhausmortalität assoziiert war, blieb der Biomarker in der multiplen logistischen Regressionsanalyse nicht statistisch signifikant. Ferritin war sowohl in der einfachen als auch in der multiplen logistischen Regressionsanalyse nicht signifikant mit der Krankenhausmortalität assoziiert.

Abbildung 2 Korrelationsgrafik der logarithmisch transformierten Biomarker untereinander



*...Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

**...Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

***...Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,001 (2-seitig) signifikant.

LDH: Laktatdehydrogenase, CRP: C-reaktives Protein, IL6: Interleukin-6, PCT: Procalcitonin, AST-ALT: Aspartat-Aminotransferase – Alanin-Aminotransferase - Verhältnis, DD: D-Dimer, NT-proBNP: N-terminales pro brain natriuretisches Peptid

Tabelle 4 Logistische Regressionsanalyse der Biomarker mit der Krankenhausmortalität

Biomarker	einfache logistische Regressionsanalyse		
	OR	95%-KI	p-Wert
<i>Inflammatorische Biomarker</i>			
LDH – U/L	1,40	0,88 – 2,25	0,158
CRP – mg/dl	1,30	1,15 – 1,47	< 0,001
IL6 – pg/ml	1,66	1,34 – 2,06	< 0,001
Procalcitonin – ng/ml	1,31	1,13 – 1,51	< 0,001
Ferritin – ng/ml	0,90	0,74 – 1,10	0,300
<i>Gerinnungsbezogene Biomarker</i>			
D-dimer – mcg/ml	1,93	1,22 – 3,03	0,005
<i>Hepatische Biomarker</i>			
AST-ALT Verhältnis	3,00	1,97 – 4,56	< 0,001
<i>Kardiale Biomarker</i>			
NT-proBNP – pg/ml	1,59	1,35 – 1,86	< 0,001
Troponin T – pg/ml	2,78	1,90 – 4,07	< 0,001
Biomarker	multiple logistische Regressionsanalyse		
	AOR	95%-KI	p-Wert
<i>Inflammatorische Biomarker</i>			
LDH – U/L	2,03	1,21 – 3,42	0,008
CRP – mg/dl	1,33	1,16 – 1,52	< 0,001
IL6 – pg/ml	1,60	1,27 – 2,01	< 0,001
Procalcitonin – ng/ml	1,25	1,06 – 1,48	0,007
Ferritin – ng/ml	1,07	0,86 – 1,35	0,541
<i>Gerinnungsbezogene Biomarker</i>			
D-dimer – mcg/ml	1,66	0,97 – 2,82	0,063
<i>Hepatische Biomarker</i>			
AST-ALT Verhältnis	1,89	1,19 – 3,01	0,007
<i>Kardiale Biomarker</i>			
NT-proBNP – pg/ml	1,50	1,24 – 1,80	< 0,001
Troponin T – pg/ml	2,20	1,44 – 3,35	< 0,001

OR: Odds Ratio/Quotenverhältnis, AOR: angepasste Odds Ratio/Quotenverhältnis, KI: Konfidenzintervall, LDH: Laktatdehydrogenase, CRP: C-Reaktives Protein, IL6: Interleukin-6, AST: Aspartat- Aminotransferase, ALT: Alanin-Aminotransferase, NT-proBNP: N-terminal pro brain natriuretisches Peptid

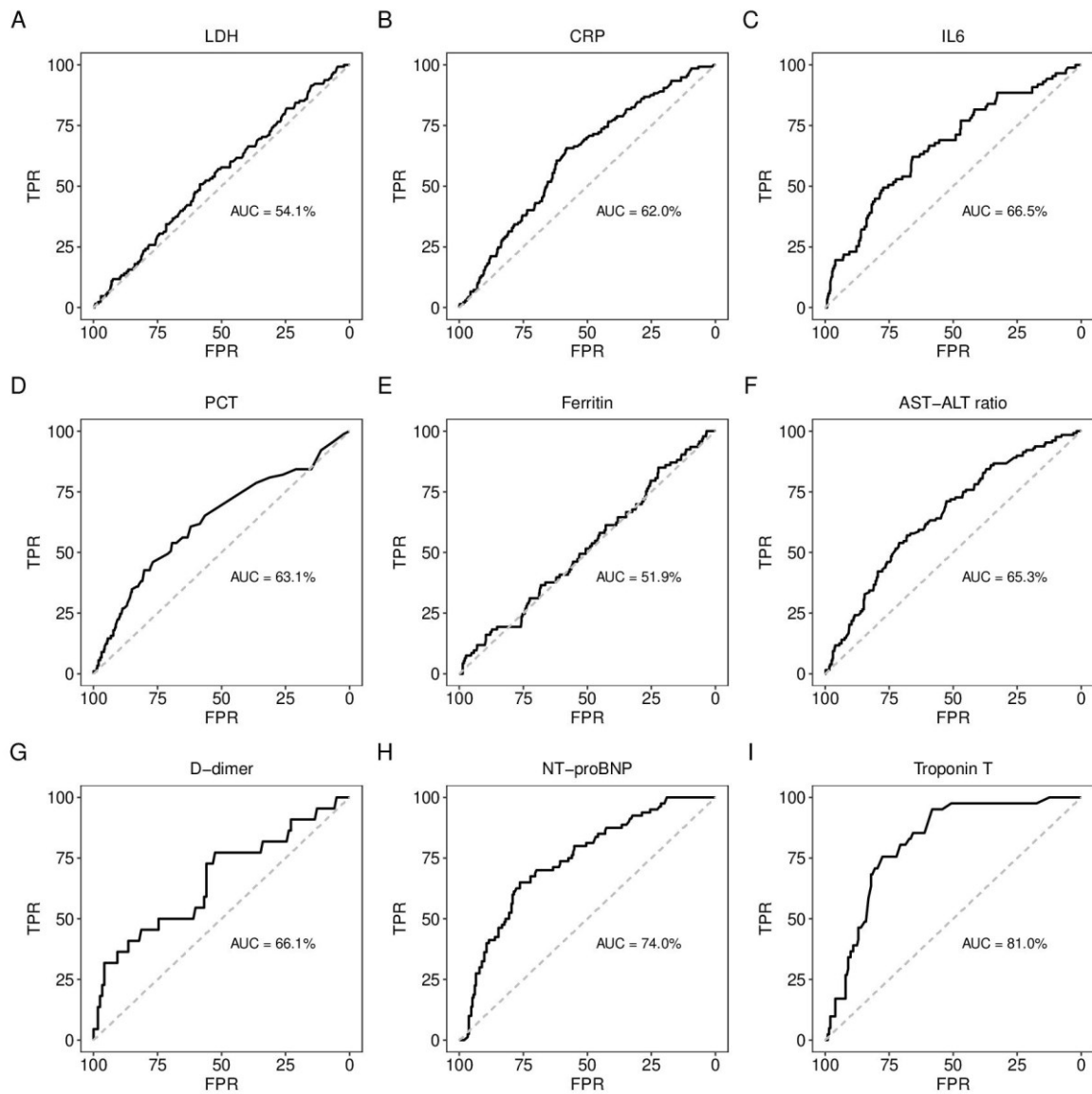
Multiple logistische Regressionsanalyse wurde für Alter, Geschlecht und Diabetes mellitus-Typ angepasst

Prädiktive Leistung von Biomarkern

Abbildung 3 zeigt die ROC-Kurven der Biomarker für die Krankenhausmortalität. NT-proBNP zeigte eine gute Diskriminierung mit einer AUC von 0,74 und Troponin T zeigte eine ausgezeichnete Diskriminierung mit einer AUC von 0,81. Alle anderen untersuchten Biomarker zeigten hingegen keine gute Diskriminierung.

Tabelle 5 zeigt die p-Werte des Hosmer-Lemeshow-Tests für die Anpassungsgüte. Der Biomarker NT-proBNP zeigte eine gute Kalibrierung (H-L-Statistik = 9,499, $p = 0,302$), während Troponin T eine schwache Kalibrierung zeigte (H-L-Statistik = 20,03, $p = 0,010$).

Abbildung 3 ROC-Kurven der Biomarker



LDH: Laktatdehydrogenase, CRP: C-reaktives Protein, IL6: Interleukin-6, PCT: Procalcitonin, AST-ALT: Aspartat-Aminotransferase – Alanin-Aminotransferase - Verhältnis, NT-proBNP: N-terminales pro brain natriuretisches Peptid

Tabelle 5 Hosmer-Lemeshow-Test für Anpassungsgüte der Biomarker

Biomarker	Hosmer-Lemeshow Test	
	Statistik	p-Wert
<i>Inflammatorische Biomarker</i>		
LDH – U/L	3,22	0,92
CRP – mg/dl	5,82	0,667
IL6 – pg/ml	3,81	0,874
Procalcitonin – ng/ml	6,63	0,577
Ferritin – ng/ml	6,42	0,6
<i>Gerinnungsbezogene Biomarker</i>		
D-dimer – mcg/ml	6,19	0,626
<i>Hepatische Biomarker</i>		
AST-ALT Verhältnis	7,96	0,437
<i>Kardiale Biomarker</i>		
NT-proBNP – pg/ml	9,50	0,302
Troponin T – pg/ml	20,03	0,010

LDH: Laktatdehydrogenase, CRP: C-Reaktives Protein, IL6: Interleukin-6, AST: Aspartat- Aminotransferase, ALT: Alanin- Aminotransferase, NT-proBNP: N-terminal pro brain natriuretisches Peptid

Diskussion

In dieser multizentrischen retrospektiven Kohortenanalyse von Patient*innen mit Prädiabetes und Diabetes mellitus, die mit COVID-19 hospitalisiert wurden, haben wir die Performance verschiedener inflammatorischer, hepatischer, gerinnungsbezogener und kardialer Biomarker zur Prädiktion der Krankenhausmortalität untersucht. Von den hospitalisierten Patient*innen hatten 70,8 % einen Typ-2-Diabetes mellitus, 5,7 % einen Typ-1-Diabetes mellitus, 14,8 % einen Prädiabetes und 8,5 % einen anderen Typ von Diabetes mellitus. Insgesamt 19 % der Patient*innen starben im Krankenhaus. Von den untersuchten Biomarkern zeigten die kardialen Biomarker NT-proBNP (74 %) und Troponin T (81 %) eine zufriedenstellende Prädiktion für die Krankenhausmortalität, allerdings zeigte nur NT-proBNP eine gute Kalibrierung. Keiner der inflammatorischen, hepatischen und gerinnungsbezogenen Marker zeigte in unserer Kohorte eine zufriedenstellende Prädiktion.

Während in unserer Studie die Krankenhausmortalität bei 19 % bei Patient*innen mit Prädiabetes und Diabetes mellitus lag, berichteten Hammad et al. über eine höhere Mortalitätsrate im Krankenhaus von 38,2 % bei Patient*innen mit Diabetes mellitus. Acharya et al. berichteten über eine ähnliche Mortalitätsrate von 20,0 % bei Patient*innen mit Diabetes mellitus im Vergleich zu 7,4 % in der Gesamtbevölkerung. (26,27) Im Gegensatz zu anderen Studien unterschied sich die Krankenhausmortalität in unserer Analyse nicht signifikant zwischen Männern und Frauen. (27,28)

Unsere Analyse ergab signifikant höhere NT-proBNP- und Troponin T- Werte bei Patient*innen, die im Krankenhaus starben, im Vergleich zu denen, die überlebten. Darüber hinaus waren erhöhte Werte dieses kardialen Biomarkers signifikant mit der Krankenhausmortalität assoziiert. Nur wenige andere Studien haben die Rolle von Biomarkern im Zusammenhang mit ungünstigen Ereignissen bei Patient*innen mit Diabetes mellitus nach COVID-19 untersucht. Eine kürzlich durchgeführte Meta-Analyse zeigte, dass die Troponin-T-Werte bei Patienten mit Diabetes mellitus und schweren COVID-19 Fällen signifikant höher waren als bei nicht-schweren Fällen.(29) Eine Studie von Ceriello et al. zeigte einen Zusammenhang zwischen erhöhten NT-proBNP- und Troponin-T-Spiegeln und dem Schweregrad von COVID-19 bei Patient*innen mit Diabetes mellitus. (30) In einer anderen

Studie aus China, an der 28 Patient*innen mit Diabetes mellitus und COVID-19 teilnahmen, wurde ebenfalls festgestellt, dass die NT-proBNP- und Troponin-T-Werte bei Intensivpatient*innen im Vergleich zu Nicht-Intensivpatient*innen signifikant erhöht waren. (31) Studien zur Bewertung der prädiktiven Performance kardialer Biomarker bei Patient*innen mit Diabetes mellitus sind rar, jedoch konnten Cunningham und Kollegen eine gute prädiktive Performance von natriuretischen Peptiden (Fläche unter der ROC-Kurve 0,75) und Troponinen (Fläche unter der ROC-Kurve 0,79) bei Patient*innen mit COVID-19 zeigen. (32) Es wurden verschiedene pathophysiologische Mechanismen identifiziert, die die kardialen Marker bei COVID-19 verändern. Es wird postuliert, dass Viruserkrankungen wie COVID-19 Herzmuskelzellen schädigen können, insbesondere bei Patient*innen mit vorbestehenden kardiovaskulären Erkrankungen, und zwar durch Mechanismen wie systemische Entzündungsreaktionen, direkte Schädigung durch das Virus und Hypoxie. (33) Hypoxie induziert eine pulmonale Hypertonie, die in der Folge den ventrikulären Wandstress erhöht und somit wird vermehrt NT-proBNP freisetzt. (34)

Obwohl die meisten Entzündungsbiomarker (CRP, LDH, IL6, PCT, Ferritin) signifikant mit der Krankenhausmortalität assoziiert waren, zeigte keiner dieser Biomarker in unserer Studie eine zufriedenstellende prädiktive Performance. Jayanthi und Kollegen bewerteten die prädiktive Performance von hsCRP (hochsensitives CRP) bei Patient*innen mit COVID-19 und einer Untergruppe von Patient*innen mit Diabetes mellitus und wiesen eine Diskriminierung von 0,72 in dieser Untergruppe nach. (35) In einer anderen von Wang und Kollegen durchgeführten Studie, die Patient*innen mit Diabetes mellitus umfasste, waren LDH, Procalcitonin, CRP, Ferritin und IL-6 bei Intensivpatient*innen im Vergleich zu Nichtintensiv-Patient*innen signifikant erhöht. (31) Sie untersuchten jedoch nicht die prädiktive Performance dieser Biomarker. Hammad und Kollegen hingegen wiesen bei ihren Patient*innen (N = 118) mit Diabetes mellitus abnormale, wenn auch unbedeutende LDH- und CRP-Werte nach. (27) Bhatti und Kollegen zeigten in ihrer Analyse von 103 Patient*innen mit Diabetes mellitus und Prädiabetes mit COVID-19 signifikant höhere Ferritin- und CRP-Werte bei Patient*innen, die auf der Intensivstation behandelt werden mussten. (28) Die Diskrepanzen in den Ergebnissen hinsichtlich der prädiktiven Rolle von

Entzündungsmarkern bei Patient*innen mit Diabetes mellitus rechtfertigen weitere Studien in größeren Patient*innenkohorten.

Der Gerinnungs-Biomarker D-Dimer stand in signifikantem Zusammenhang mit der Krankenhausmortalität, seine Unterscheidungskraft war in unserer Kohorte jedoch nicht zufriedenstellend (0,66). Im Vergleich dazu berichteten Miri und Kollegen über eine AUC von 0,75 für D-Dimer bei COVID-19-Patient*innen mit Diabetes mellitus. (22) Darüber hinaus zeigte die Studie von Wang und Kollegen, dass das D-Dimer bei Intensivpatient*innen im Vergleich zu Nichtintensiv-Patient*innen mit Diabetes mellitus signifikant erhöht war. Ebenso zeigten Bhatti und Kollegen signifikant höhere D-Dimer-Werte bei Patient*innen, die auf der Intensivstation behandelt werden mussten. In diesen Studien wurde jedoch nicht die prädiktive Rolle von D-Dimer untersucht. (28,31) Der Zusammenhang zwischen erhöhten D-Dimeren und der Krankenhausmortalität bei Patient*innen mit Diabetes mellitus lässt sich möglicherweise durch eine hyperglykämiebedingte Veränderung der Thrombosekaskade erklären. (36)

Bei den hepatischen Biomarkern analysierten wir nur das AST-ALT-Verhältnis und stellten fest, dass es signifikant mit der Krankenhausmortalität assoziiert war, wenn auch mit unzureichender prädiktiver Performance. Hammad und Kollegen zeigten, dass ein erhöhter ALT-Wert ein signifikanter positiver Prädiktor für die Mortalität bei Patient*innen mit Diabetes mellitus und COVID-19 ist. (27) Erhöhte Leberenzyme deuten auf eine Leberschädigung hin, die durch immunbedingte Verletzungen oder direkte Leberzytotoxizität entstehen kann. Auch leberschädigende Medikamente wie einige Virostatika und Antibiotika, die bei der Behandlung von COVID-19 eingesetzt werden, können erhöhte Leberenzyme verursachen. (37)

Schlussfolgerung

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die kardialen Biomarker NT-proBNP und Troponin T in unserer Österreichischen Kohortenstudie eine zufriedenstellende Prädiktion von der Krankenhausmortalität bei Menschen mit Prädiabetes und Diabetes mellitus zeigten. Da diese Marker routinemäßig im klinischen Umfeld gemessen werden können, könnten sie als prognostische Biomarker für COVID-19-Patient*innen verwendet werden. Wir empfehlen jedoch weitere Studien zur Validierung der prognostischen Rolle dieser Biomarker in größeren Kohorten.

Stärken und Limitationen

Unsere Studie hat einige Limitationen. Eine Limitation ist die Nichtverfügbarkeit von Vergleichsdaten für Patient*innen ohne Diabetes mellitus, die mit COVID-19 hospitalisiert wurden. Eine weitere Einschränkung ist der geringe Anteil von Personen mit Prädiabetes in unserer Studie. Aus diesem Grund konnten wir keine vergleichende Analyse zwischen Patient*innen mit Prädiabetes und Patient*innen mit Diabetes mellitus durchführen. Wie bei routinemäßig erhobenen Gesundheitsdaten häufig anzutreffen, ist die Klassifizierung des Diabetes mellitus in Subtypen möglicherweise nicht genau erfasst. Darüber hinaus waren aufgrund des pragmatischen Designs dieser Studie nicht für alle Patient*innen Labordaten verfügbar. Außerdem wurden die Biomarker nur zum Zeitpunkt der Aufnahme gemessen, was den klinischen Verlauf und die Prognose von COVID-19 möglicherweise nicht vollständig widerspiegelt. Zudem werden die Biomarker nicht bei allen Patient*innen auf standardisierte Weise (nüchtern) gemessen. Zusätzlich ist die Krankenhausmortalität als Tod aus beliebiger Ursache definiert. Da die verwendete Datenbank jedoch nur Daten über Patient*innen mit COVID-19 enthält, kann davon ausgegangen werden, dass die Zahl der Todesfälle, die nicht auf COVID-19 zurückzuführen sind, gering ist.

Die größten Stärken der Analyse sind die angemessene Stichprobengröße, das Längsschnittdesign der Studie und die Erfassung von Daten aus mehreren Krankenhäusern in ganz Österreich. Eine weitere Stärke unserer Studie ist die Anpassung für bekannte Störfaktoren, um den unabhängigen Zusammenhang von Biomarkern mit der Krankenhausmortalität zu bestimmen.

Literaturverzeichnis

1. Diabetes mellitus - Wissen @ AMBOSS [Internet]. [zitiert 10. Juni 2022]. Verfügbar unter: <https://www.amboss.com/de/wissen/diabetes-mellitus>
2. Diabetes mellitus - Definition, Klassifikation, Diagnose, Screening, Prävention [Internet]. [zitiert 14. Juni 2022]. Verfügbar unter: https://www.oedg.at/pdf/OEDG_Pocket_Guide_2019-07.pdf
3. GmbH DMS. C-Peptid [Internet]. DocCheck Flexikon. [zitiert 23. Juni 2022]. Verfügbar unter: <https://flexikon.doccheck.com/de/C-Peptid>
4. Berbudi A, Rahmadika N, Tjahjadi AI, Ruslami R. Type 2 Diabetes and its Impact on the Immune System. *Curr Diabetes Rev.* 2020;16(5):442–9.
5. GmbH DMS. Neuropathie [Internet]. DocCheck Flexikon. [zitiert 14. Juni 2022]. Verfügbar unter: <https://flexikon.doccheck.com/de/Neuropathie>
6. Weltgesundheitsorganisation Europa. Pandemie der Coronavirus-Krankheit (COVID-19) [Internet]. [zitiert 26. November 2021]. Verfügbar unter: <https://www.euro.who.int/de/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/novel-coronavirus-2019-ncov>
7. WHO. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. [zitiert 7. April 2022]. Verfügbar unter: <https://covid19.who.int>
8. COVID-19-Pandemie in Österreich. In: Wikipedia [Internet]. 2022 [zitiert 7. April 2022]. Verfügbar unter: https://de.wikipedia.org/w/index.php?title=COVID-19-Pandemie_in_%C3%96sterreich&oldid=221860524
9. GmbH DMS. SARS-CoV-2 [Internet]. DocCheck Flexikon. [zitiert 8. April 2022]. Verfügbar unter: <https://flexikon.doccheck.com/de/SARS-CoV-2>
10. COVID-19 - Wissen @ AMBOSS [Internet]. [zitiert 8. April 2022]. Verfügbar unter: <https://www.amboss.com/de/wissen/COVID-19>
11. Ärzteblatt DÄG Redaktion Deutsches. COVID-19 und Diabetes: Gefährliche Interaktionen [Internet]. *Deutsches Ärzteblatt.* 2020 [zitiert 16. April 2022]. Verfügbar unter: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/216454/COVID-19-und-Diabetes-Gefaehrliche-Interaktionen>
12. Neuartiges Coronavirus [Internet]. [zitiert 8. April 2022]. Verfügbar unter: <https://www.sozialministerium.at/Themen/Gesundheit/Uebertragbare-Krankheiten/Infektionskrankheiten-A-Z/Neuartiges-Coronavirus.html>
13. Ceriello A, Standl E, Catrinoiu D, Itzhak B, Lalic NM, Rahelic D, u. a. Issues for the management of people with diabetes and COVID-19 in ICU. *Cardiovasc Diabetol* [Internet]. 2020 [zitiert 22. Dezember 2021];19. Verfügbar unter: <https://www-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5700777.han.medunigraz.at/pmc/articles/PMC7370631/>

14. Lim S, Bae JH, Kwon HS, Nauck MA. COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management. *Nat Rev Endocrinol.* 13. November 2020;1–20.
15. Zhang W, Li C, Xu Y, He B, Hu M, Cao G, u. a. Hyperglycemia and Correlated High Levels of Inflammation Have a Positive Relationship with the Severity of Coronavirus Disease 2019. *Mediators Inflamm.* 18. März 2021;2021:8812304.
16. Liu Y, Lu R, Wang J, Cheng Q, Zhang R, Zhang S, u. a. Diabetes, even newly defined by HbA1c testing, is associated with an increased risk of in-hospital death in adults with COVID-19. *BMC Endocr Disord.* 26. März 2021;21:56.
17. Tirol ORF. Diabetes-Patienten erkranken schwerer [Internet]. tirol.ORF.at. 2021 [zitiert 26. November 2021]. Verfügbar unter: <https://tirol.orf.at/stories/3093684/>
18. Cariou B, Hadjadj S, Wargny M, Pichelin M, Al-Salameh A, Allix I, u. a. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study. *Diabetologia.* 2020;63(8):1500–15.
19. Ärzteblatt DÄG Redaktion Deutsches. COVID-19 und Diabetes: Folgen der Pandemie [Internet]. Deutsches Ärzteblatt. 2021 [zitiert 14. Juni 2022]. Verfügbar unter: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/219094/COVID-19-und-Diabetes-Folgen-der-Pandemie>
20. Narayan KMV, Staimez LR. Rising diabetes diagnosis in long COVID. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 1. Mai 2022;10(5):298–9.
21. Samprathi M, Jayashree M. Biomarkers in COVID-19: An Up-To-Date Review. *Front Pediatr.* 30. März 2021;8:607647.
22. Miri C, Charii H, Bouazzaoui MA, Brem FL, Boulouiz S, Abda N, u. a. D-dimer Level and Diabetes in the COVID-19 Infection. *Clin Appl Thromb* [Internet]. Dezember 2021 [zitiert 26. November 2021];27. Verfügbar unter: <https://www-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b56901a9.han.medunigraz.at/pmc/articles/PMC8495508/>
23. Koh H, Moh AMC, Yeoh E, Lin Y, Low SKM, Ooi ST, u. a. Diabetes predicts severity of COVID-19 infection in a retrospective cohort: A mediatory role of the inflammatory biomarker C-reactive protein. *J Med Virol* [Internet]. [zitiert 26. November 2021]; Verfügbar unter: <https://www-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b56901a6.han.medunigraz.at/pmc/articles/PMC8013709/>
24. Sourij H, Aziz F, Sourij C, Tripolt N, Oulhaj A. COVID-19 fatality prediction in people with diabetes and prediabetes using a simple score upon hospital admission. *Diabetes Obes Metab.* 25. November 2020;23.
25. Harreiter J, Roden M. [Diabetes mellitus-Definition, classification, diagnosis, screening and prevention (Update 2019)]. *Wien Klin Wochenschr.* Mai 2019;131(Suppl 1):6–15.

26. Acharya D, Lee K, Lee DS, Lee YS, Moon SS. Mortality Rate and Predictors of Mortality in Hospitalized COVID-19 Patients with Diabetes. *Healthcare*. September 2020;8(3):338.
27. Hammad MO, Alseoudy MM. The sex-related discrepancy in laboratory parameters of severe COVID-19 patients with diabetes: A retrospective cohort study. *Prim Care Diabetes*. August 2021;15(4):713.
28. Bhatti R, Khamis AH, Khatib S, Shiraz S, Matfin G. Clinical Characteristics and Outcomes of Patients With Diabetes Admitted for COVID-19 Treatment in Dubai: Single-Centre Cross-Sectional Study. *JMIR Public Health Surveill* [Internet]. Dezember 2020 [zitiert 17. Dezember 2021];6(4). Verfügbar unter: <https://www-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5wq03f9.han.medunigraz.at/pmc/articles/PMC7722483/>
29. Hu J, Wang Y. The Clinical Characteristics and Risk Factors of Severe COVID-19. *Gerontology*. 6. Januar 2021;1–12.
30. Ceriello A, Catrinoiu D, Chandramouli C, Cosentino F, Dombrowsky AC, Itzhak B, u. a. Heart failure in type 2 diabetes: current perspectives on screening, diagnosis and management. *Cardiovasc Diabetol*. 6. November 2021;20:218.
31. Wang F, Yang Y, Dong K, Yan Y, Zhang S, Ren H, u. a. Clinical Characteristics of 28 Patients with Diabetes and COVID-19 in Wuhan, China. *Endocr Pract*. Juni 2020;26(6):668.
32. Cunningham JW, Claggett BL, Jering KS, Vaduganathan M, Bhatt AS, Rosenthal N, u. a. Prognostic Value of Natriuretic Peptides and Cardiac Troponins in COVID-19. *Circulation*. 13. Juli 2021;144(2):177–9.
33. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, u. a. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. Juli 2020;5(7):1–8.
34. Yap LB, Mukerjee D, Timms PM, Ashrafian H, Coghlan JG. Natriuretic Peptides, Respiratory Disease, and the Right Heart. *CHEST*. 1. Oktober 2004;126(4):1330–6.
35. J R, Sls R, M R, J V. Evaluation of simple and cost-effective immuno-haematological markers to predict outcome in hospitalized severe COVID-19 patients, with a focus on diabetes mellitus - A retrospective study in Andhra Pradesh, India. *Diabetes Metab Syndr* [Internet]. Juni 2021 [zitiert 22. Dezember 2021];15(3). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5700775.han.medunigraz.at/33819728/>
36. Lemkes BA, Hermanides J, Devries JH, Holleman F, Meijers JCM, Hoekstra JBL. Hyperglycemia: a prothrombotic factor? *J Thromb Haemost JTH*. August 2010;8(8):1663–9.
37. Phipps MM, Barraza LH, LaSota ED, Sobieszczyk ME, Pereira MR, Zheng EX, u. a. Acute Liver Injury in COVID-19: Prevalence and Association with Clinical Outcomes in a Large U.S. Cohort. *Hepatology*. 2020;72(3):807–17.

Ertugliflozin	Nein <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/>	
GLP1-RA	Nein <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/>	
Lixisenatide	Nein <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/>	
Exenatide	Nein <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/>	
Liraglutid	Nein <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/>	
Dulaglutid	Nein <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/>	
Semaglutid	Nein <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/>	
Andere OADs	Nein <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/>	Welches: _____

Insulin	Nein <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/>	Mischinsulin	Nein <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/>	Dosis/Tag: IU
			Basalinsulin	Nein <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/>	Dosis/Tag: IU
			Bolusinsulin	Nein <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/>	Dosis/Tag: IU
			Pumpentherapie	Nein <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/>	Basis: IU/24h Bolus: IU/BE

Begleitmedikation	ACE-Hemmer	Nein <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/>
	ARBs	Nein <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/>
	Beta-blocker	Nein <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/>
	Ca-antagonist	Nein <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/>
	Zentraler RR-Senker	Nein <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/>
	Thiazid	Nein <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/>
	Schleifendiuretikum	Nein <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/>
	Mineralokortikoidrezeptorblocker	Nein <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/>
	Sacubitril	Nein <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/>
	Glukokortikoide (i.v./p.o)	Nein <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/>
	Immunsuppressiva (andere als Glukokortikoide)	Nein <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/>
	OAK	Nein <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/>
	NOAKs	Nein <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/>
	ASS	Nein <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/>
	Thrombozytenaggregationshemmer	Nein <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/>
	Ibuprofen	Nein <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/>
	andere NSAR	welche: _____	

Labor bei Aufnahme	Leukozyten	10 ⁹ /L
	Hämoglobin	g/dl
	Thrombozyten	10 ⁹ /L
	Sauerstoffsättigung (art.od.Pulsoxy.)	%
	eGFR	mL/min/1,73m ²
	LDH	U/L
	GOT/AST	U/L
	GPT/ALT	U/L
	GGT	U/L
	CRP	mg/dl
	Ferritin	ng/ml
	PCT	ng/ml
	IL-6	pg/ml
	Glucose	mg/dl
	HbA1c	mmol/mol
	HbA1c	%
	HDL-Chol	mg/dL
	LDL-Chol	mg/dL
	Triglyceride	mg/dL
	Fibrinogen	mg/dl
	D-Dimer	mg/L
	NT-proBNP	pg/mL
	Troponin t	pg/mL

Erkrankungsverlauf	Heimquarantäne	Nein <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/>
	Stationärer Aufenthalt	Nein <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/>

Bei stationärem Aufenthalt	Datum der Aufnahme: ____/____/____		
	Aufenthaltsdauer:	____ Tage	
	ICU pflichtig	Nein <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/>
		↳ Datum d. Verlegung auf ICU:	____/____/____
		Anzahl der Tage auf der Intensivstation:	____ Tage
		Datum d. Verlegung auf Normalstation:	____/____/____
	Beatmung notwendig	Nein <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/>
		Wenn ja, welche: <input type="checkbox"/> O ₂ <input type="checkbox"/> NIV (CPAP) <input type="checkbox"/> Intubation	
	Spezifische covid- Therapie:	<input type="checkbox"/> antiviral <input type="checkbox"/> antibiotisch <input type="checkbox"/> antifungal <input type="checkbox"/> Corticosteroide (p.o. <input type="checkbox"/> i.v. <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Antikoagulation <input type="checkbox"/> andere, welche: _____	
	Aus dem Krankenhaus entlassen	Nein <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/>
		↳ Datum: ____/____/____	
Im Krankenhaus verstorben	Nein <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/>	
		↳ Datum: ____/____/____	

Kontaktaufnahme	Datum: ____/____/____		
≤ 3 Monate post stat. Aufenthalt	<input type="checkbox"/> nicht kontaktiert <input type="checkbox"/> vollkommen genesen <input type="checkbox"/> lost to follow up <input type="checkbox"/> verstorben		
	wenn verstorben:	Datum: ____/____/____	
Informed Consent	<input type="checkbox"/> IC bei stationärem Aufenthalt <input type="checkbox"/> IC nachträglich schriftlich <input type="checkbox"/> retrospektive Analyse		