

**Diplomarbeit**

**Glykämische Kontrolle und Outcome bei hospitalisierten  
COVID Patient\*innen mit und ohne vorbestehenden Diabetes  
mellitus**

eingereicht von

**Rahel Alena Huck**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde  
(Dr<sup>in</sup>. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Innere Medizin**

ausgeführt an der

**Klinischen Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie**

unter der Anleitung von

Betreuerin Univ. Prof.<sup>in</sup> Priv.-Doz.<sup>in</sup> Dr.<sup>in</sup> med. univ. Julia Mader

Betreuer Priv.-Doz. Dr. med. univ. Dr. scient. med. Felix Aberer

Graz, 17.02.2025

## **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 in den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Des Weiteren erkläre ich hiermit, dass, sofern bei der Erstellung dieser Arbeit Künstliche Intelligenz (KI) Werkzeuge zur Generierung und/oder Korrektur bestimmter Textpassagen verwendet wurden, dieser Einsatz unter Einhaltung ethischer Grundsätze, akademischer Integrität und den Vorgaben meiner Universität erfolgte, sowie in Folge dies transparent gemacht und in angemessener Weise gekennzeichnet wurde.

Graz, 17.02.2025

Rahel Alena Huck eh.

## **Danksagung**

Zuerst möchte ich meiner Betreuerin Univ. Prof.<sup>in</sup> Priv.-Doz.<sup>in</sup> Dr.<sup>in</sup> med. univ. Julia Mader meinen aufrichtigen Dank und meine Wertschätzung für Ihre Betreuung und ihre Anregungen bei der Erstellung meiner Diplomarbeit ausrichten.

Des Weiteren bedanke ich mich bei Frau Mag.phil. Bakk.phil. MA Baumann für Ihre Unterstützung bei der Durchführung der Statistik.

An dieser Stelle möchte ich mich ebenfalls bei all denjenigen herzlich bedanken, die mich während meines Studiums begleitet und motiviert haben.

Im Besonderen gilt mein Dank meinen Eltern Claudia und Jürgen für ihr Verständnis, ihre bedingungslose Unterstützung und ihr stets offenes Ohr.

# **Zusammenfassung**

## **Einleitung und Hintergrund**

Chronische Erkrankungen wie Diabetes mellitus können sich negativ auf das Outcome von Infektionskrankheiten wie Tuberkulose und Influenza auswirken.

Erste Analysen zu COVID-19 zeigten ein schlechteres Outcome bei Menschen mit Diabetes mellitus im Vergleich zu Menschen ohne Diabetes mellitus. Der Großteil dieser Daten stammt aus den USA, Indien, China und Italien. Aufgrund unterschiedlicher medizinischer Standards, Altersstrukturen und Gesundheitssysteme können diese Ergebnisse jedoch nur bedingt auf Mitteleuropa übertragbar sein.

## **Forschungsfrage**

Im Rahmen dieser retrospektiven Studie soll nun untersucht werden, ob es einen Zusammenhang zwischen glykämischer Kontrolle und Outcome bei hospitalisierten internistischen COVID-19 Patient\*innen mit und ohne Diabetes mellitus gibt.

Als primärer Endpunkt ist das schlechtere Outcome einer SARS-CoV-2-Erkrankung definiert. In erster Linie versteht man darunter den Tod. Aber auch eine kritische COVID-19-Erkrankung, ein ICU-Aufenthalt und eine verlängerte stationäre Aufenthaltsdauer sind Faktoren eines schlechteren Outcomes.

## **Material und Methoden**

Es wurden Daten von Patient\*innen im Alter von mindestens 18 Jahren, welche im Zeitraum vom 25.02.2020 bis 31.08.2022 wegen einer SARS-CoV-2-Infektion stationär an der Universitätsklinik für Innere Medizin, der internistischen Intensivstation (ICU) und Notaufnahme (EBA) des Universitätsklinikums Graz versorgt wurden, erhoben.

In die Studie wurden nur Patient\*innen aufgenommen, die mindestens drei Glukosemessungen an mindestens drei verschiedenen Tagen aufwiesen.

Für die glykämische Kontrolle wurde zunächst der Tagesmittelwert des Blutzuckers für jede untersuchte Person berechnet und dann der Gesamtmittelwert des Blutzuckers pro Patient\*in zusammengefasst. Danach erfolgte die Einteilung in eine der zwei glykämischen Kontrollgruppen.

Die Auswertung der Daten erfolgte mittels deskriptiver Statistik. Anschließend erfolgte eine Aufarbeitung in Grafiken und Tabellen.

## **Ergebnisse**

Die durchgeführte deskriptive Statistik legt nahe, dass die glykämische Kontrolle von an COVID-19 erkrankten hospitalisierten internistischen COVID-19 Patient\*innen mit Diabetes mellitus mit der stationären Aufenthaltsdauer in Zusammenhang steht.

Weder der Tod noch der ICU-Aufenthalt oder die Schwere der COVID-19-Erkrankung konnten bei Menschen mit und ohne Diabetes mellitus mit der glykämischen Kontrolle in Zusammenhang gebracht werden.

In dieser Studie schienen die Komorbiditäten, das Alter und die Schwere der COVID-19-Erkrankung in Zusammenhang mit dem Tod, der stationären Aufenthaltsdauer und dem ICU-Aufenthalt in Verbindung zu stehen.

# **Abstract**

## **Introduction and Background**

Chronic diseases such as diabetes mellitus can have a negative impact on the outcome of infectious diseases such as tuberculosis and influenza.

Initial analyses on COVID-19 showed a poorer outcome in people with diabetes mellitus compared to people without diabetes mellitus. The majority of these data comes from the USA, India, China and Italy. However, due to different medical standards, age structures and healthcare systems, these results can only be transferred to Central Europe to a limited extent.

## **Research question**

The aim of this retrospective study is to investigate whether there is a relationship between glycemic control and outcome in hospitalized internal COVID-19 patients with and without diabetes mellitus.

The primary endpoint is defined as the worse outcome of SARS-CoV-2 disease. This is primarily understood to mean death. However, a critical COVID-19 disease, an ICU stay and a longer inpatient stay are also factors of a worse outcome.

## **Material and Methods**

Data were collected from patients aged at least 18 years who were hospitalized for a SARS-CoV-2 infection from 25.02.2020 to 31.08.2022 at the University Department of Internal Medicine, the intensive care unit (ICU) and emergency room (EBA) of Graz University Hospital.

Only patients who had at least three glucose measurements on at least three separate days were included in the study.

For the glycemic control, the daily mean blood glucose value was first calculated for each person and then the total mean blood glucose value per patient was summarized. The patients were then assigned to one of the two glycemic control groups.

The data were analyzed using descriptive statistics. The data were then presented in graphs and tables.

## **Results**

The descriptive statistics suggest that the glycemic control of hospitalized internal COVID-19 patients with diabetes mellitus suffering from COVID-19 is associated with the length of hospital stay.

Neither death nor ICU stay nor severity of COVID-19 disease could be associated with glycemic control in people with and without diabetes mellitus.

In this study, comorbidities, age and severity of COVID-19 disease appeared to be associated with death, length of inpatient stay and ICU stay.

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen und deren Erklärung.....	1
Abbildungsverzeichnis .....	4
Tabellenverzeichnis .....	5
1 Einleitung und theoretische Grundlagen .....	8
1.1 Diabetes mellitus .....	8
1.2 Diabetes mellitus und Infektionsanfälligkeit.....	8
1.2.1 Immunologie.....	9
1.2.1.1 Komplementsystem .....	9
1.2.1.2 Inflammatorische Zytokine.....	11
1.2.1.3 Mononukleäre Zellen des peripheren Blutes (PBMCs).....	14
1.2.1.4 Immunglobuline .....	16
1.2.2 endotheliale Dysfunktion.....	16
1.3 Diabetes mellitus und respiratorische Infektionen .....	19
1.3.1 Influenza .....	20
1.3.2 Tuberkulose .....	21
1.4 Glykämische Kontrolle.....	23
1.4.1 Glykämische Kontrolle und Infektionen .....	24
1.4.2 Glykämische Kontrolle bei Influenza.....	26
1.4.3 Glykämische Kontrolle und Tuberkulose.....	26
1.4.4 Glykämische Kontrolle und vaskuläre Komplikationen .....	28
1.5 Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2.....	29
1.5.1 Pathophysiologie von SARS-CoV-2 .....	30
1.5.2 SARS-CoV-2 und Diabetes mellitus .....	36
2 Material und Methoden .....	41
2.1 Studiendesign und Patientenkollektiv .....	41
2.2 Datenerhebung.....	41
2.2.1 Einteilung und Definitionen .....	43
2.2.2 glykämische Kontrolle.....	43
2.3 Ziele der Studie und Forschungsfrage .....	45
2.3.1 Forschungsfrage .....	45
2.3.2 Primärer Endpunkt.....	45

2.3.3 Sekundäre Endpunkte .....	45
2.4 Statistische Auswertung .....	46
2.5 Literaturrecherche.....	47
3 Ergebnisse und Resultate mit graphischen Darstellungen.....	48
3.1 Baselines und klinische Patient*innenmerkmale .....	50
3.2 Klinisches Outcome.....	53
3.2.1 Primärer Endpunkt – Tod (all cause mortality) .....	53
3.2.2 Sekundäre Endpunkte .....	57
3.2.2.1 Dauer des stationären Aufenthalts .....	57
3.2.2.2 ICU-Aufenthalt und Aufenthaltsdauer .....	59
3.2.2.3 Schweregrad der COVID-19-Erkrankung.....	64
4 Diskussion .....	69
4.1 Interpretation und Zusammenfassung der Ergebnisse.....	69
4.1.1 Primärer Endpunkt – Tod .....	70
4.1.2 Sekundäre Endpunkte .....	71
4.1.2.1 Dauer des stationären Aufenthalts .....	72
4.1.2.2 ICU-Aufenthalt und Aufenthaltsdauer .....	73
4.1.2.3 Schweregrad der COVID-19-Erkrankung.....	74
4.2 Limitationen und Ausblick .....	76
5 Literaturverzeichnis .....	79
6 Anhang .....	91

## **Abkürzungen und deren Erklärung**

Abb. Abbildung

ACE Angiotensin Converting Enzyme

ACE2 humanes Angiotensin-Converting-Enzym II

AGEs Advanced Glycation Endproducts

AK Antikörper

AKI Acute Kidney Injury

ARDS Acute Respiratory Distress Syndrome

BGM Blood Glucose Monitoring

BMI Body Mass Index

CD Cluster of Differentiation

CDC Centers for Disease Control and Prevention

CGM Continuous Glucose Monitoring

CKD Chronic Kidney Disease

CKD-EPI Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

COPD Chronisch obstruktive Lungenerkrankung

COVID-19 Coronavirus Disease 2019

CRP C-reaktives Protein

CT Computertomographie

DM Diabetes mellitus

EBA Erstuntersuchung-Beobachtung-Aufnahme

eGFR geschätzte glomeruläre Filtrationsrate

eNOS endotheliale Stickstoffmonoxid-Synthase

etc. et cetera

F<sub>ab</sub> Fragment antigen binding

F<sub>cγ</sub>-Rezeptor Fragment crystallizable receptor

GCSF granulocyte colony-stimulating factor

GMI Glucose Management Indicator

HbA1c Hämoglobin A1c

HDL high density lipoproteine

HIV humane Immundefizienz-Virus

hsCRP Hochsensitives CRP  
ICD-10-Codierung Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und  
verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision  
ICU Intensive Care Unit  
IDDM Insulin Dependent Diabetes Mellitus  
IFN- $\gamma$  Interferon-Gamma  
Ig Immunglobuline  
IL-1 Interleukin-1  
IL-10 Interleukin-10  
IL-2R soluble interleukin-2 receptor  
IL-6 Interleukin-6  
IL-8 Interleukin-8  
IP10 interferon-gamma induced protein 10 kD, CXCL10  
IQR Interquartilsabstand  
KHK Koronare Herzkrankheit  
KIMCL Klinisches Institut für Medizinische und Chemische Labordiagnostik  
LDH Laktatdehydrogenase  
LDL low density lipoproteine  
LPSs Lipopolysaccharide  
MBL Mannose-bindende Lektin  
MCP1 Monocyte chemoattractant protein-1  
MEDOCS Steiermärkisches medizinisch-pflegerisches Dokumentations- und  
Kommunikationsnetzwerk  
MHC Haupthistokompatibilitätskomplex  
MIP1A Macrophage inflammatory protein 1 alpha  
MODS Multiple Organ Dysfunction Syndrome  
MW Mittelwert  
NET Neutrophil Extracellular Traps  
NIDDM Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus  
NK-Zellen Natürliche-Killerzellen  
noDM non diabetic  
PAE Pulmonalarterienembolie  
PBMCs mononukleäre Zellen des peripheren Blutes

PCT Procalcitonin  
PMN Polymorph Nuclear Neutrophils  
POCT Point-of-Care-Testing  
PRRs Pattern-Recognition-Rezeptoren  
Q1 erstes Quartil  
Q3 drittes Quartil  
RAGE receptor for advanced glycation endproducts  
RAS Renin-Angiotensin-System  
RIPK1 Rezeptor-interagierende Serin/Threonin-Proteinkinase 1  
ROS Reaktive Sauerstoffspezies  
SAPS3 Simplified Acute Physiology Score III  
SARS-CoV-2 Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2  
SD Standardabweichung  
St.p. Status post  
STIKO Ständige Impfkommission  
TBC Tuberkulose  
TIA Transitorische ischämische Attacke  
TIR Toll-IL-1-Rezeptor-Domäne, Time in Range  
TLR Toll-like-Rezeptoren  
TMPRSS2 transmembrane protease serine subtype 2  
TNFR1 Tumornekrosefaktor-Rezeptor Typ 1  
TNFR2 Tumornekrosefaktor-Rezeptor Typ 2  
TNF- $\alpha$  Tumornekrosefaktor- $\alpha$   
t-PA Tissue Plasminogen Activator  
TVT Tiefe Venenthrombose  
v.a. vor allem  
vs. versus  
vWF von-Willebrand-Faktor  
WHO World Health Organization  
z.B. zum Beispiel

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Flowchart mit Darstellung des Patient*innenscreenings und der Studienpopulation (Quelle: Eigendarstellung) .....	49
Abbildung 2: vorhandene Komorbiditäten in % gesamtes Patient*innenkollektiv und nach Diabetesstatus (*Adipositas 19,1% Missing Data) (Quelle: Eigendarstellung) .....	52
Abbildung 3: Anteil der Gruppen der glykämischen Kontrolle in % an den verstorbenen und überlebenden Patient*innen des gesamten Patient*innenkollektivs und nach Diabetesstatus (Quelle: Eigendarstellung).....	55
Abbildung 4: Anteil der verstorbenen und überlebenden Patient*innen in % nach Schweregrad der COVID-19-Erkrankung und des Diabetesstatus (Quelle: Eigendarstellung).....	57
Abbildung 5: Anteil der Gruppen der glykämischen Kontrolle in % an den auf ICU und nicht auf ICU transferierten Patient*innen des gesamten Patient*innenkollektivs und nach Diabetesstatus (Quelle: Eigendarstellung).....	61
Abbildung 6: Anteil der auf ICU-transferierten und nicht transferierten Patient*innen in % nach Schweregrad der COVID-19-Erkrankung des gesamten Patient*innenkollektivs und nach Diabetesstatus (Quelle: Eigendarstellung) .....	63
Abbildung 7: Gruppen der glykämischen Kontrolle in % nach Schweregraden der COVID-19-Erkrankung und nach Diabetesstatus (Quelle: Eigendarstellung) .....	67
Abbildung 8: Einteilung vorhandener Ereignisse insgesamt und nach Diabetesstatus (Quelle: Eigendarstellung).....	91

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Baseline Daten: Anteile des gesamten Patient*innenkollektivs, Menschen mit und ohne Diabetes mellitus und Geschlecht in % (N) (Quelle: Eigendarstellung) .....	50
Tabelle 2: Baseline Daten: Mediane (IQR) der Glukosewerte und des Alters des gesamten Patient*innenkollektivs, der Menschen mit und ohne Diabetes mellitus (Quelle: Eigendarstellung) .....	52
Tabelle 3: vorhandene Komorbiditäten bei Menschen mit und ohne Diabetes mellitus in % nach den Gruppen der glykämischen Kontrolle (Quelle: Eigendarstellung) .....	53
Tabelle 4: Anteile der verstorbenen und überlebenden Menschen mit und ohne Diabetes mellitus an den Gruppen der glykämischen Kontrolle, dem Geschlecht und den Schweregraden der COVID-19-Erkrankung in % (N) (Quelle: Eigendarstellung) .....	54
Tabelle 5: medianer Glukosewert der verstorbenen und überlebenden Menschen mit und ohne Diabetes mellitus (Quelle: Eigendarstellung) .....	55
Tabelle 6: Anteil verstorbener und überlebender Menschen mit Diabetes mellitus in % an den Komorbiditäten nach den Gruppen der glykämischen Kontrolle (Quelle: Eigendarstellung) .....	56
Tabelle 7: Anteil verstorbener und überlebender Menschen ohne Diabetes mellitus in % an den Komorbiditäten nach den Gruppen der glykämischen Kontrolle (Quelle: Eigendarstellung) .....	56
Tabelle 8: Mediane (IQR) der stationären Aufenthaltsdauer bei Menschen mit und ohne Diabetes mellitus und jeweils bei Verstorbenen und Überlebenden und nach Schweregraden (Quelle: Eigendarstellung) .....	58
Tabelle 9: Anteile der auf ICU transferierten und nicht-transferierten Menschen mit und ohne Diabetes mellitus an den Gruppen der glykämischen Kontrolle, dem Geschlecht und den Schweregraden der COVID-19-Erkrankung in % (N) (Quelle: Eigendarstellung) .....	59
Tabelle 10: Median (IQR) der Glukosewerte der auf die ICU und nicht auf die ICU transferierten Menschen mit und ohne Diabetes mellitus (Quelle: Eigendarstellung) .....	60
Tabelle 11: Mediane (IQR) der ICU-Aufenthaltsdauer bei Menschen mit und ohne Diabetes mellitus nach glykämischer Kontrolle, nach Verstorbenen und Überlebenden und nach Schweregraden der COVID-19-Erkrankung (Quelle: Eigendarstellung) .....	62

Tabelle 12: Anteil der auf ICU und nicht auf der ICU transferierten Menschen mit Diabetes mellitus in % an den Komorbiditäten in den Gruppen der glykämischen Kontrolle (Quelle: Eigendarstellung).....	64
Tabelle 13: Anteil der auf ICU und nicht auf der ICU transferierten Menschen ohne Diabetes mellitus in % an den Komorbiditäten in den Gruppen der glykämischen Kontrolle (Quelle: Eigendarstellung).....	64
Tabelle 14: Anteile des Geschlechts und der Gruppen der glykämischen Kontrolle an den COVID-19-Schweregraden bei Menschen mit und ohne Diabetes mellitus in % (N) (Quelle: Eigendarstellung).....	65
Tabelle 15: Mediane (IQR) der Glukosewerte und des Alters, der stationären Aufenthaltsdauer und der ICU-Aufenthaltsdauer nach Schweregraden bei Menschen mit und ohne Diabetes mellitus (Quelle: Eigendarstellung).....	67
Tabelle 16: Anteil der Schweregrade der COVID-19-Erkrankung bei Menschen mit Diabetes mellitus in % an den Komorbiditäten nach den Gruppen der glykämischen Kontrolle (Quelle: Eigendarstellung) .....	68
Tabelle 17: Anteil der Schweregrade der COVID-19-Erkrankung bei Menschen ohne Diabetes mellitus in % an den Komorbiditäten nach den Gruppen der glykämischen Kontrolle (Quelle: Eigendarstellung) .....	68
Tabelle 18: Referenzwerte der Laborparameter nach KIMCL-Angaben (Quelle: Eigendarstellung).....	91
Tabelle 19: Mediane von CRP, PCT, Ferritin, IL-6, Leukozyten, D-Dimer, LDH, Kreatinin, eGFR gesamtes Patient*innenkollektiv (Quelle: Eigendarstellung) .....	92
Tabelle 20: Mediane von CRP, PCT, Ferritin, IL-6, Leukozyten, D-Dimer, LDH, Kreatinin, eGFR nach Diabetesstatus (Quelle: Eigendarstellung) .....	92
Tabelle 21: Mediane (IQR) der Laborparameter nach Gruppen der glykämischen Kontrolle bei Menschen mit Diabetes mellitus (Quelle: Eigendarstellung) .....	92
Tabelle 22: Mediane (IQR) der Laborparameter nach Gruppen der glykämischen Kontrolle bei Menschen ohne Diabetes mellitus (Quelle: Eigendarstellung).....	92
Tabelle 23: Mediane der Laborparameter bei verstorbenen und überlebenden Menschen mit Diabetes mellitus (Quelle: Eigendarstellung) .....	93
Tabelle 24: Mediane der Laborparameter bei verstorbenen und überlebenden Menschen ohne Diabetes mellitus (Quelle: Eigendarstellung).....	93

Tabelle 25: Mediane der Laborparameter bei auf die ICU und nicht auf die ICU transferierten Menschen mit Diabetes mellitus (Quelle: Eigendarstellung).....	93
Tabelle 26: Mediane der Laborparameter bei auf die ICU und nicht auf die ICU transferierten Menschen ohne Diabetes mellitus (Quelle: Eigendarstellung) .....	94
Tabelle 27: Mediane der Laborparameter nach Schweregraden der COVID-19-Erkrankung bei Menschen mit Diabetes mellitus (Quelle: Eigendarstellung) .....	94
Tabelle 28: Mediane der Laborparameter nach Schweregraden der COVID-19-Erkrankung bei Menschen ohne Diabetes mellitus (Quelle: Eigendarstellung).....	94

# 1 Einleitung und theoretische Grundlagen

## 1.1 Diabetes mellitus

Bei Diabetes mellitus handelt es sich um eine Gruppe chronisch metabolischer Erkrankungen, die durch erhöhte Blutglukosewerte gekennzeichnet sind und schwerwiegende Folgeschäden in verschiedenen Organsystemen nach sich ziehen können.

Diabetes mellitus stellt weltweit eine der Hauptursachen für Morbidität und Mortalität dar, und ist stark mit kardio-, zerebrovaskulären und renalen Komplikationen assoziiert.<sup>(1-3)</sup>

Laut World Health Organization (WHO) sind über 422 Millionen Menschen weltweit betroffen, mit stetig steigender Prävalenz (v.a. bei Diabetes mellitus Typ 2). Der überwiegende Teil der Betroffenen findet sich in einkommensschwachen Ländern. Über 1,5 Millionen Todesfälle jährlich lassen sich direkt auf Diabetes mellitus (DM) zurückführen. Für die Betroffenen ist der Zugang zu einer leistbaren Behandlung essentiell.<sup>(4)</sup>

## 1.2 Diabetes mellitus und Infektionsanfälligkeit

An Diabetes mellitus erkrankte Personen haben ein erhöhtes Risiko an Infektionskrankheiten zu erkranken, welche bei Menschen mit Diabetes mellitus wiederum mit einer erhöhten Komplikationsrate und einem generellen schlechterem Outcome einhergehen.<sup>(5, 6)</sup>

Aufgrund des oft symptomarmen Verlaufs ist Diabetes mellitus mit einer hohen Dunkelziffer behaftet. In vielen Fällen wird eine Diabetesdiagnose erst im Rahmen von Infektionen gestellt.<sup>(7)</sup>

Studien deuten darauf hin, dass eine schlecht eingestellte glykämische Kontrolle das Risiko von Infektionen steigert.<sup>(8, 9)</sup>

Ein schlecht eingestellter Diabetes mellitus und die daraus resultierende Hyperglykämie, können zu einer immunologischen Dysfunktion führen, die fast alle Komponenten des Immunsystems betrifft.

Die genauen Mechanismen, die für diese immunologische Dysfunktion verantwortlich sind, sind noch nicht vollständig verstanden. Verschiedene Studien liefern Hinweise auf die möglichen zugrunde liegenden Mechanismen.

So kann es bei Menschen mit Diabetes mellitus zu einer Schädigung der Neutrophilen- und Makrophagenfunktion im Rahmen der angeborenen Immunabwehr, einer Schädigung der humoralen Immunität (wie etwa der abnormalen Funktion des Komplementsystems, einer fehlerhaften T-Zell-Antwort und einer verminderten Interleukinproduktion im Rahmen der Infektion), sowie einer verminderten Wirkung des Antioxidativen Systems kommen.<sup>(7, 10, 11)</sup>

Diabetes mellitus führt aber nicht nur zu einer erhöhter Anfälligkeit gegenüber gewöhnlichen, auch bei Menschen ohne Diabetes mellitus häufig vorkommenden Infektionen, sondern auch gegenüber solchen, die fast ausschließlich Menschen mit Diabetes mellitus betreffen (z.B. Rhinoorbitozerebrale Mukormykose).<sup>(7)</sup>

## **1.2.1 Immunologie**

### **1.2.1.1 Komplementsystem**

Das Komplementsystem gehört mit seinen überwiegend in der Leber gebildeten Bestandteilen (Plasmaproteinen) zur humoralen Immunantwort. Seine drei Hauptaufgaben sind die Opsonierung von Pathogenen und die Phagozytose, die direkte Lyse von Mikroorganismen durch Bildung eines Membranangriffskomplexes und die Induktion von lokalen Entzündungsreaktionen im infizierten Gewebe mithilfe von Chemotaxis und der Steigerung der Gefäßpermeabilität. Es stellt außerdem ein Bindeglied zwischen unspezifischem und spezifischem Immunsystem dar, da es die Wirkung von Antikörpern (AK) komplementiert und das zweite Aktivierungssignal der B-Lymphozyten mitvermittelt und somit zur Bildung von Antikörpern mit beiträgt.<sup>(12)</sup>

Die Aktivierung des Komplementsystems resultiert in der Auslösung von Enzymkaskaden und kann auf drei verschiedenen Wegen erfolgen: dem klassischen Weg (so benannt, da er zuerst entdeckt wurde), dem Lektinweg und dem alternativen Weg (wurde nach dem klassischen Weg entdeckt). Jeder Weg sieht die Bildung einer aktiven C3-Konvertase vor, die zur Spaltung von C3 benötigt wird und das Fragment C3b ergibt. Dieses Fragment bindet dann kovalent an die Pathogenoberfläche und vervollständigt die Enzymkaskade mit den Komplementfaktoren C5 bis C9.<sup>(12)</sup> Der Lektinweg benutzt als Sensor für mikrobielle Oberflächen-Strukturen einen Kollektin-Komplex wie das Mannose-bindende Lektin (MBL). Nach Bindung des Liganden erfolgt eine Aktivierung der Protease, was in der Spaltung von C2 und C4 und terminal in der Bildung der aktiven C3-Konvertase auf der Pathogenoberfläche mündet.<sup>(12)</sup>

Bei Menschen mit Diabetes mellitus stellen durch Glykierung entstandene Advanced Glycation Endproducts (AGEs) eine neue Bindungsstelle für die MBL-Bindung dar. Neue Daten deuten darauf hin, dass durch die Glykierung eine Inaktivierung von komplementregulierenden Proteinen stattfindet, die normalerweise einen Angriff gegen körpereigene Zellen durch den Membranangriffskomplex verhindern würden. Dies würde bei Menschen mit Diabetes mellitus zu den anhaltenden Entzündungen und den mikro- und makrovaskulären Komplikationen beitragen.<sup>(13)</sup>

Diese Beobachtungen stehen im Einklang mit den Erkenntnissen präklinischer Studien, die ebenfalls den Zusammenhang zwischen dem MBL-Signalweg und sowohl mikro- als auch makrovaskulären diabetischen Veränderungen aufzeigten<sup>(14, 15)</sup> und wurden durch mehrere Studien bei Menschen mit Diabetes mellitus Typ 1 und 2 unterstützt. In einer Studie konnte ein Zusammenhang zwischen hohen MBL-Werten, der Entwicklung diabetischer Nephropathie und einer erhöhten (kardiovaskulären) Mortalität bei Menschen mit Diabetes mellitus Typ 1 hergestellt werden.<sup>(16)</sup> In einer anderen Studie wirkte Serum-MBL als Prädiktor, vor allem bei gemeinsamem Auftreten von erhöhtem hochsensitiven CRP (hsCRP), für die Entwicklung von Albuminurie und auch für die Gesamtmortalität bei Menschen mit Diabetes mellitus Typ 2.<sup>(13)</sup>

In einer weiteren Studie wiesen 26% der Personen mit einem insulinabhängigen Diabetes mellitus, unabhängig von ihrer Krankheitsdauer, einen Mangel der Serum-C4-Komponente auf, wobei keiner der nicht insulintherapierten Personen so niedrige Konzentrationen aufwies. Diese Studie sieht jedoch keine Korrelation mit der Komplementaktivierung und führt die Konzentration unterhalb des Normalbereiches auf ein vererbtes Phänomen zurück, da nicht-diabetische eineiige Zwillinge diese Verringerung ebenfalls aufwiesen. Es wird jedoch vermutet, dass der beobachtete Mangel der Serum-C4-Komponente begünstigend auf die Entwicklung eines insulinpflichtigen Diabetes mellitus wirken könnte.<sup>(17)</sup>

### **1.2.1.2 Inflammatorische Zytokine**

Zytokine sind kleine Proteine, die eine Kommunikation ohne Zell-Zell-Kontakt ermöglichen. Sie können entweder direkt Effekte auf die sezernierenden Zellen ausüben (autokrine Wirkung), auf weit entfernte (endokrine Wirkung) oder benachbarte Zellen (parakrine Wirkung). Interleukine sind Zytokine, die der Kommunikation zwischen Leukozyten dienen. Weitere Zytokine sind zum Beispiel Hämatopoetine, Chemokine (Steuerung der Migration von Immunzellen) oder Mitglieder der Tumornekrosefaktor-Familie.<sup>(12)</sup>

Einige Studien zeigen, dass bei Menschen mit Diabetes mellitus die Sekretion von Interleukin-1 (IL-1) und Interleukin-6 (IL-6) durch mononukleäre Zellen des peripheren Blutes (PBMCs) und Monozyten, als Reaktion auf die Stimulation von Lipopolysaccharide (LPSs), eingeschränkt ist.<sup>(7)</sup>

Ein Teil der Studien sieht die Ursache davon als Folge eines intrinsischen Defekts in den Zellen, andere vermuten, dass es als Folge des vermehrten Anfalls von Methylglyoxal bei Menschen mit Diabetes mellitus zur Hemmung der Produktion von Interleukin-10 (IL-10) durch myeloische Zellen (v.a. Lymphozyten und Makrophagen) und von Interferon-Gamma (IFN- $\gamma$ ) und Tumornekrosefaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) durch T-Zellen, kommt.<sup>(7)</sup>

Entgegen diesen Befunden ergaben einige Studien erhöhte Ruhewerte von TNF- $\alpha$ , IL-6 und IL-8. Sie vermuten, dass eine vermehrte basale Zytokinsekretion bei Menschen mit Diabetes mellitus eine Reaktion auf die erhöhte Bildung von AGEs darstellt.<sup>(18-20)</sup>

Diese vermehrte basale Zytokinreaktion soll eventuell zur Induktion einer Stimulationstoleranz führen, weswegen es nach der Stimulation zu einer geringeren Zytokinsekretion komme.<sup>(10)</sup>

Andere Forschungsarbeiten wiederum beschreiben keinen Unterschied in der Zytokinsekretion bei Menschen mit und ohne Diabetes mellitus.<sup>(21, 22)</sup>

Im Folgenden eine kurze Erklärung der wichtigsten oben genannten Zytokine:

IL-1 ist hauptsächlich an der angeborenen Immunität beteiligt und steigert wie Toll-like-Rezeptoren (TLR) unspezifisch die Antigenerkennung und aktiviert die Lymphozytenfunktion. IL-1 enthält die zytoplasmatische Toll-IL-1-Rezeptor-Domäne (TIR), die hochgradig homolog zu den TIR-Domänen aller TLR ist. Deswegen sind grundlegende Reaktionen wie die Induktion von Cyclooxygenase Typ 2, die Zytokinproduktion und Chemokinproduktion, die Erhöhung der Expression von Adhäsionsmolekülen und die Stickstoffsynthese nicht unterscheidbare Reaktionen sowohl auf IL-1- als auch auf TLR-Liganden.<sup>(23)</sup>

IL-6 hat als multifunktionales Zytokin, je nach Kontext der Immunantwort, sowohl entzündungsfördernde als auch entzündungshemmende Wirkung und eine zentrale Rolle bei der Aktivierung und Modulation der Immunantwort.<sup>(24)</sup>

Einige der physiologischen Funktionen von IL-6 sind: die Steuerung der Differenzierung von Monozyten in Makrophagen<sup>(25)</sup>, die Steuerung der Richtung der Differenzierung von naiven T-Zellen<sup>(26)</sup>, die Induktion der endgültigen Reifung von Gedächtnis-B-Zellen und Plasmazellen<sup>(27)</sup> und eine erhöhte Gefäßdurchlässigkeit<sup>(28)</sup> und Sekretion von proinflammatorischen Zytokinen und Chemokinen.<sup>(24)</sup>

Bei SARS-CoV-2 wurde IL-6 eine zentrale Rolle bei der Hyperzytokinämie zugewiesen, die bei der durch COVID-19 verbundene Hyperinflammation und Multiorganversagen auftritt. Dies spiegelt sich auch in der Therapie (mit IL-6-Rezeptor-Blockern) wider.<sup>(29)</sup> Die IL-6-Werte scheinen direkt mit der Schwere der Erkrankung zu korrelieren.<sup>(30-32)</sup>

IL-10 ist ein stark entzündungshemmendes Zytokin und für die Aufrechterhaltung einer normalen Gewebemöostase und Verhinderung von Gewebebeschädigung wichtig. Es dient der Hemmung der Freisetzung proinflammatorischer Mediatoren, der Freisetzung entzündungshemmender Moleküle wie z.B. IL-1-Rezeptorantagonist oder löslicher TNF- $\alpha$ -Rezeptor, der Verringerung von Antigenpräsentation und Phagozytose und Erhöhung der Toleranz und Scavenger-Funktion von Immunzellen. Auch hat es Einfluss auf die Aktivierung und Proliferation bestimmter Immunzellen wie z.B. Natürlicher-Killerzellen (NK-Zellen), Mastzellen, T-Lymphozyten und B-Lymphozyten.<sup>(33)</sup>

IFN-  $\gamma$  ist ein vor allem proinflammatorisch wirkendes Zytokin. Es bewirkt eine Verstärkung der Sensibilisierung von Makrophagen auf verschiedene Entzündungsreize (Zytokine, TNF,...) <sup>(34)</sup> und induziert eine genspezifische Refraktärität gegenüber entzündungshemmenden Faktoren (wie IL-10, Glukokortikoiden und weiteren Zytokinen), die die Auflösung der Entzündung, die Gewebeheilung und Rückkehr zur Homöostase fördern.<sup>(35)</sup>

Es gibt Hinweise, dass IFN-  $\gamma$  auf zahlreiche Stroma- und spezialisierten Gewebszellen wirkt und dessen Bedeutung für Autoimmunität, Stoffwechselerkrankungen, Arteriosklerose, neurologische Erkrankungen und Krebstherapie weitreichender ist als bisher gedacht.<sup>(34)</sup>

TNF- $\alpha$  ist als bedeutender Regulator von Entzündungsreaktionen ein wichtiger Bestandteil für eine normale Immunantwort. Er ist an der Freisetzung von weiteren proentzündlichen Mediatoren beteiligt und stimuliert die Effektorfunktionen von Neutrophilen und Makrophagen.<sup>(36)</sup> Das funktionelle Ergebnis der Bindung an sogenannte Typ-1-Rezeptoren (TNFR1) ist die Induktion zytotoxischer und proinflammatorischer TNF- $\alpha$ -Reaktionen, während es durch Bindung an die Typ-2-Rezeptoren (TNFR2) weitgehend zur Zellmigration, -aktivierung und -proliferation kommt. <sup>(37, 38)</sup>

### 1.2.1.3 Mononukleäre Zellen des peripheren Blutes (PBMCs)

Makrophagen sind wichtige Immuneffektoren und maßgeblich bei der Auslösung entzündlicher Immunreaktionen beteiligt. Sie erkennen Pathogene entweder direkt mittels membranständiger Pattern-Recognition-Rezeptoren (PRRs) oder indirekt über Opsonine (Antikörper, Komplement) auf der Pathogenoberfläche und können diese dann anschließend phagozytieren.<sup>(12)</sup>

Mehrere Studien bei Menschen mit Diabetes mellitus Typ 2 wiesen im Vergleich zu Nichtdiabetikern einen geringeren Prozentsatz aktivierter Makrophagen auf.<sup>(39-42)</sup> So zeigte eine Studie eine bestehende signifikante negative Korrelation zwischen der phagozytotischen Aktivität, der Nüchtern glukose und dem HbA1c. Es gab Hinweise, dass sich diese bei Stoffwechselloptimierung (glykämische Optimierung durch vor allem Ernährung, weniger durch exogenes Insulin) verbesserte.<sup>(43)</sup>

In einer anderen Studie waren Monozyten bei Menschen mit Diabetes mellitus im Vergleich zu gesunden Freiwilligen anfälliger für Apoptose, zeigten eine verringerte phagozytotische Aktivität und reagierten trotz normaler Expression weniger auf TLR. Zusätzlich waren elektronenmikroskopisch nachweisbare Veränderungen im endoplasmatischen Retikulum sichtbar und es konnte eine erhöhte Expression von Stressmarkern in eben diesem nachgewiesen werden. Die erhöhte Expression des Stressmarkers Tunicamycin wurde als ursächlich für die Apoptose ansonsten gesunder Monozyten und die Abschwächung der entzündungsfördernden Reaktionen auf TLR-Liganden interpretiert.<sup>(41)</sup>

Eine weitere Studie zeigte, dass chronische Hyperglykämie mit Defekten der Komplementrezeptoren und F<sub>c</sub>γ-Rezeptoren auf Monozyten verbunden war, was die Fähigkeit zur Phagozytose dieser Zellen beeinträchtigte.<sup>(44)</sup>

Verschiedene Maus-Studien lieferten jedoch widersprüchliche Ergebnisse zur Beeinflussung der Makrophagenfunktion durch eine Hyperglykämie.<sup>(45, 46)</sup>

Neutrophile Granulozyten (PMN) enthalten in ihrer zytoplasmatischen Granula eine Reihe an mikrobioziden Substanzen und Enzymen. Diese dienen hauptsächlich der Abwehr von Bakterien und Pilzen mittels Phagozytose.<sup>(12)</sup>

Einige Studien sehen einen Zusammenhang zwischen einer Hyperglykämie und einer Funktionsstörung der Neutrophilen. So kommt es bei Hyperglykämie etwa zu Defekten in der Reaktiven Sauerstoffspezies-Produktion (ROS)<sup>(21)</sup>, zur Beeinträchtigung der Neutrophilen-Degranulierung<sup>(47)</sup>, der Hemmung der Immunglobulin-vermittelten Opsonierung<sup>(48)</sup> und einer Verminderung der Phagozytose und Neutrophil Extracellular Traps (NET) -Bildungseffekte.<sup>(20)</sup>

Im Allgemeinen scheint die Abtötungskapazität diabetischer PMNs geringer als nicht diabetische PMNs zu sein, vor allem bei unzureichend eingestelltem Diabetes mellitus.<sup>(10)</sup>

Übereinstimmend dazu konnte in einer Studie mit Menschen mit Diabetes mellitus Typ 2 eine verstärkte PMN-Endothel-Interaktion, ROS-Produktion sowie Autophagie-Aktivierung nachgewiesen werden. Die dadurch entstehenden Veränderungen der Endothelfunktion und der PMNs führen wiederum zu einer Verstärkung der PMN-Endothel-Interaktion.<sup>(49)</sup>

Natürliche Killerzellen dienen in erster Linie der Abtötung infizierter Zellen und Tumorzellen. Ihre zytotoxische Aktivität wird durch zwei Klassen von Oberflächenrezeptoren (aktivierend und inhibierend) gesteuert. Diese interagieren mit den MHC-Klasse-I-Molekülen der Zielzelle, wenn diese in zu geringer Ausprägung vorhanden sind. Durch Freisetzung des Inhalts der zytoplasmatischen Granula, kann in einem engen Zell-Zell-Kontakt, eine Apoptose der Zielzelle bewirkt werden.<sup>(12)</sup>

Eine Metaanalyse zeigte leicht erhöhte NK-Zellen-Spiegel und deutliche Unterschiede bei der Regulation von NK-Zellen bei Menschen mit Diabetes mellitus Typ 2 im Vergleich zu Menschen ohne Diabetes mellitus.<sup>(50)</sup>

Es wird auch vermutet, dass die Glykierung die Expression des Haupthistokompatibilitätskomplexes (MHC) der Klasse I auf der Oberfläche

myeloischer Zellen verringert und zu einer erhöhten Apoptoseneigung und verminderter Immunität führt.<sup>(7)</sup>

#### **1.2.1.4 Immunglobuline**

Die biologische Funktion von Immunglobulinen (Igs) kann durch Glykierung bei ansteigendem Blutzuckerspiegel beeinträchtigt werden. Eine Studie zeigt, dass die IgG-Glykierung (genauer des Antigen-bindenden Fragments F<sub>ab</sub>) bei Menschen mit Diabetes mellitus proportional zum Anstieg des HbA1c erfolgt.<sup>(51)</sup>

Über die Klinische Relevanz dieser Beobachtung ist man sich nicht ganz klar, da die Reaktion der AK nach Impfung und bei häufigen Infektionen bei Menschen mit Diabetes mellitus ausreichend scheint.<sup>(52, 53)</sup>

#### **1.2.2 endotheliale Dysfunktion**

Gefäßkomplikationen sind bei Menschen mit Diabetes mellitus weit verbreitet und haben erheblichen Einfluss auf deren Lebensqualität und Sterberate.<sup>(54, 55)</sup>

Eine Funktionsstörung des Endothels, die zur endothelialen Dysfunktion führt, wird als wichtigster Faktor bei der Pathogenese von makrovaskulären (koronare Herzkrankheit, zerebrovaskuläre Erkrankungen, periphere Verschlusskrankheit) und mikrovaskulären Gefäßkomplikationen und -erkrankungen (diabetische Retinopathie, diabetische Nephropathie, diabetische Neuropathie und Kardiomyopathie) bei Diabetes mellitus gesehen.<sup>(56, 57)</sup>

Das Gefäßendothel, die aktive innere Schicht der Blutgefäße, reguliert aktiv den Gefäßtonus mithilfe von Stickstoffmonoxid, die Gefäßpermeabilität, das Gleichgewicht zwischen Gerinnung und Fibrinolyse, die Zusammensetzung der subendothelialen Matrix sowie die Extravasation von Leukozyten. Es beeinflusst die Zellfunktion und Proliferation verschiedenster Zellen, unter anderem von vaskulär glatten Muskelzellen, Mesangialzellen und Leukozyten.<sup>(56)</sup>

Um die oben genannten Funktionen erfüllen zu können, produzieren die Endothelzellen Komponenten der extrazellulären Matrix und vielzählige regulatorische Mediatoren

(wie Stickstoffmonoxid, Prostaglandine, Endothelin, Angiotensin II, Gewebeplasminogenaktivator t-PA, von-Willebrand-Faktor vWF, Adhäsionsmoleküle und Zytokine).<sup>(56, 58, 59)</sup>

Normalerweise kann sich das Endothel den jeweiligen zeitlichen und örtlichen Anforderungen anpassen. Kommt es zu einer Veränderung der Endotheleigenschaften entweder im basalen oder stimulierten Zustand, die zu einer Störung der Gefäßhomöostase führen, spricht man von endothelialer Dysfunktion.<sup>(56)</sup>

Die endotheliale Dysfunktion ist durch eine erhöhte Entzündung, oxidativen Stress (erhöhte mitochondriale ROS-Produktion), Entkopplung der endothelialen Stickstoffmonoxid-Synthase, Produktion von Zytokinen und Chemokinen, Veränderungen des endothelial-mesenchymalen Übergangs, Seneszenz und sogar Zelltod gekennzeichnet.

Es gibt mehrere Studien, die einen Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus und einer endothelialen Dysfunktion aufzeigen.

Endothelfunktionsstörungen bei Diabetes mellitus beziehungsweise Hyperglykämie sind durch Beeinträchtigung der endothelialen Vasodilatatorfunktion<sup>(60-62)</sup>, durch Veränderungen der Proliferation<sup>(63)</sup>, der Zelladhäsion<sup>(63)</sup>, der angiogenen und synthetischen Eigenschaften<sup>(63)</sup> und der Empfindlichkeit gegenüber Apoptose<sup>(64, 65)</sup> gekennzeichnet.

Im Weiteren folgt eine kurze Ausführung von einigen der oben genannten endothel-assoziierten Funktionen:

Vaskuläre Endothelzellen sind ein Hauptort der Expression von endothelialer Stickstoffmonoxid-Synthase eNOS. Dieses Enzym ist für die Aufrechterhaltung der vaskulären Homöostase von entscheidender Bedeutung, da es Stickstoffmonoxid produziert und damit die Entspannung der glatten Gefäßmuskulatur und die Vasodilatation ermöglicht.<sup>(66)</sup>

Stickstoffmonoxid weist allerdings noch weitere Funktionen auf, wie etwa eine thrombozytenaggregationshemmende Wirkung<sup>(66)</sup> und beeinflusst den Leukozytentransport zum Endothel und die Leukozytenadhäsion.<sup>(67)</sup>

Bei Diabetes mellitus kommt es zur Veränderung der Signalwege, die zur endothelialen Stickstoffmonoxid-Synthase-Aktivierung führen.<sup>(68)</sup>

Oxidativer Stress tritt dann auf, wenn das Gleichgewicht zwischen intrazellulärem Prooxidations- und Antioxidationssystem gestört ist.

Eine erhöhte Oxidationsmittelbildung, eine Abnahme des antioxidativen Schutzes oder ein Versagen bei der Reparatur oxidativer Schäden (durch ROS) können zu einem erhöhten oxidativen Stress führen.

Menschen mit Diabetes mellitus scheinen einem erhöhten oxidativen Stress ausgesetzt zu sein.<sup>(69)</sup>

Intrazelluläre Hyperglykämie kann bei diabetischen Endothelzellen die Bildung mitochondrialer reaktiver Sauerstoffspezies und AGEs fördern.<sup>(68, 70, 71)</sup>

In höherer Konzentration können ROS zu oxidativem Stress und Zellschäden führen, was eine Aktivierung der zellulären Entzündungsreaktionen und Apoptose<sup>(65)</sup> bewirkt und die Entstehung von Arteriosklerose fördert.<sup>(68)</sup>

Außerdem können ROS viele Signalwege (Ionenkanäle, Transkriptionsfaktoren, G-Proteine, Proteinkinasen) beeinflussen und Endothelfunktionen verändern, die Expression von Entzündungs- und Adhäsionsfaktoren erhöhen und die Aktivität der endothelialen Stickstoffmonoxid-Synthase verringern.<sup>(68)</sup>

Laut einer Studie induziert oxidativer Stress eine vorzeitige Seneszenz (Verlust der Teilung in normalen diploid differenzierten Zellen) in Fibroblasten. In diesen seneszenten Zellen fand eine hochregulierte Expression von proinflammatorischen Zytokinen und Adhäsionsmolekülen, sowie eine verminderte Produktion von Stickstoffmonoxiden statt. Seneszente Zellen scheinen laut der Studie auch vaskuläre Entzündung und Thrombosen zu fördern und damit die Entwicklung von unter anderem kardiovaskulären Ereignissen. Außerdem scheint es Hinweise zu geben, dass die Seneszenz bei Menschen mit Diabetes mellitus schneller voranschreitet.<sup>(72)</sup>

Unter dem endothelial-mesenchymalen Übergang versteht man einen Prozess unter dem Endothelzellen unter bestimmten pathologischen Bedingungen eine endothelial-mesenchymale Transition durchlaufen, um einen anderen differenzierten Phänotyp zu

erlangen. Dadurch können sie verschiedenste pathologische Prozesse im Organismus beeinflussen.<sup>(73)</sup>

Dieser Prozess scheint bei den meisten diabetischen Gefäßkomplikationen vorhanden zu sein. Hyperglykämie aktiviert viele Signalwege, die diesen Prozess in diabetischen Endothelzellen einleiten.<sup>(74)</sup> Aber auch das Vorhandensein von Entzündung und oxidativem Stress kann Einfluss auf den Prozess haben.<sup>(75)</sup>

Macht ein großer Anteil der endothelialen Zellen diesen endothelial-mesenchymalen Übergang durch, kann es zu einer Störung der Endothelschicht führen. Dies wiederum führt zu Plaquerosion und dem Fortschreiten der atherosklerotischen Erkrankung.<sup>(76, 77)</sup>

Bei einer vorhandenen intrazellulären Hyperglykämie kommt es zur vermehrten Produktion von AGEs, diese interagieren mit ihrem entsprechendem Rezeptor RAGE. AGEs üben durch unterschiedliche Mechanismen Einfluss auf die Endothelfunktion aus. Sie tragen zur Bildung von ROS bei, haben Einfluss auf die Gefäßpermeabilität und wirken auf Zellen des Immunsystems.<sup>(63, 78, 79)</sup>

RAGE fungiert als wichtiger Mediator in mehreren nachgeschalteten komplexen intrazellulären Signalkaskaden, die zur Produktion reaktiver Sauerstoffspezies, immuninflammatorischer Entzündungsreaktionen, zellulärer Proliferation, Migration und Apoptose führen beziehungsweise diese beeinflussen. Zeitgleich erfährt RAGE durch eine positive Rückkopplungsschleife selbst eine Hochregulation seiner Expression, was wahrscheinlich eine Verstärkung oben genannter Effekte bewirkt.<sup>(63)</sup>

### **1.3 Diabetes mellitus und respiratorische Infektionen**

Infektionen des Respirationstrakts sind bei Menschen mit Diabetes mellitus, im Gegensatz zu Menschen ohne Diabetes mellitus, für eine erheblichere Anzahl von Arztbesuchen verantwortlich.<sup>(6)</sup>

Menschen mit Diabetes mellitus haben ein erhöhtes Risiko vor allem an Infektionen des unteren Respirationstraktes zu erkranken.<sup>(80)</sup>

### 1.3.1 Influenza

Bei der endemischen Influenza handelt es sich um eine akute respiratorische Infektionskrankheit, verursacht durch die weltweit vorkommenden Influenza-Viren A und B. Sie kommt in den Wintermonaten vor, zwischen Oktober/November und April auf der Nordhalbkugel und zwischen Mai und September auf der Südhalbkugel und verursacht teils schwer verlaufende Infektionen des Respirationstrakts.<sup>(81)</sup>

Die meisten Erkrankten erholen sich innerhalb einer Woche, allerdings kann Influenza auch sehr schwerwiegend verlaufen und bis zum Tode führen, insbesondere für Risikogruppen mit erhöhter gesundheitlicher Gefährdung. Die typischen Symptome sind: plötzlicher Beginn mit Fieber und trockenem Husten, Kopfschmerzen, Muskel- und Gelenkschmerzen, starkem Krankheitsgefühl, wunden Hals und Schnupfen. Die WHO schätzt, dass die saisonal auftretenden Epidemien weltweit zwischen 3 bis 5 Millionen schwere Krankheitsfälle und zwischen 290 000 bis 650 000 respiratorische Todesfälle verursachen.<sup>(82)</sup>

Vor allem Influenza A Viren sind ständigen genetischen Veränderungen unterworfen und können durch Antigen shift Oberflächenmerkmale austauschen, sodass zahlreiche neue Subtypen entstehen können.<sup>(81)</sup>

Viele Studien zeigen einen Zusammenhang zwischen DM und einer erhöhten Mortalität und Morbidität während Influenza-Epidemien auf.<sup>(83-85)</sup>

Es ist schwierig genau zu sagen, um wie viel Prozent die Sterblichkeit bei Menschen mit DM in den Epidemieperioden ansteigt. Verschiedene Studien geben einen Anstieg zwischen 5-15% an.<sup>(85)</sup>

DM wird in den meisten Studien als einer der wichtigsten Risikofaktoren, nach den kardiovaskulären Erkrankungen und den chronischen Lungenerkrankungen, für einen schweren Verlauf einer Influenzainfektion genannt, vor allem in Kombination mit kardiovaskulären Erkrankungen und einem höheren Lebensalter (>65 Jahre).<sup>(86, 87)</sup>

Menschen mit Diabetes mellitus haben ein erhöhtes Risiko während einer Influenza-Epidemie aufgrund Influenza hospitalisiert zu werden und generell ein schlechteres Outcome<sup>(84, 88-91)</sup> als solche ohne Diabetes mellitus.

Dies könnte sich durch die hohe Prävalenz an Komorbiditäten wie Herzinsuffizienz, durch metabolische Komplikationen wie diabetische Ketoazidose <sup>(92)</sup> oder sekundäre bakterielle Infektionen, wie etwa durch *Staphylococcus aureus*, erklären lassen.

Einige Studien weisen darauf hin, dass ein Zusammenhang zwischen der glykämischen Variabilität und einem erhöhten Risiko einer schwer verlaufenden Influenzainfektion bei Menschen mit Diabetes mellitus bestehen könnte.<sup>(93)</sup>

So empfehlen die WHO, die Centers for Disease Control and Prevention (CDC) sowie die Ständige Impfkommission (STIKO), eine jährliche Impfung gegen das Influenza-Virus für Menschen mit Diabetes mellitus, um die Virus-assoziierte Morbidität und Mortalität zu senken.

### **1.3.2 Tuberkulose**

*Mycobacterium tuberculosis*, der Haupterreger der Tuberkulose (TBC), wurde 1882 von Robert Koch entdeckt. Am häufigsten ist bei dieser Erkrankung die Lunge betroffen. Der Übertragung erfolgt hauptsächlich aerogen.<sup>(94)</sup>

Zu den klassischen pulmonalen Symptomen zählen ein produktiver Husten, Belastungsdyspnoe und gelegentlich Hämoptysen. Häufig vorkommende unspezifische Symptome sind Abgeschlagenheit, Gewichtsverlust, subfebrile Temperaturen und Nachtschweiß.<sup>(95)</sup>

Laut WHO erkranken jedes Jahr über zehn Million Menschen an TBC und bis zu 1,5 Millionen versterben jährlich daran. Obwohl TBC weltweit vorkommt, sind vor allem einkommensschwache Länder betroffen. Ungefähr die Hälfte der Erkrankten findet sich in nur acht Ländern (Bangladesch, China, Indien, Indonesien, Nigeria, Pakistan, Philippinen, Süd-Afrika). Die WHO schätzt, dass etwa ein Viertel der globalen Bevölkerung mit Tuberkulose-Bakterien infiziert ist. Bei den meisten Infizierten kommt es, wenn ein gesundes Immunsystem vorliegt, zu einer latenten Infektion, die nicht ansteckend ist und ausheilen kann. Infizierte haben ein Lebenszeitrisko von etwa 5-10% an TBC zu erkranken. Dies betrifft v.a. immungeschwächte Personen zu denen auch Menschen mit Diabetes mellitus gezählt werden.<sup>(95)</sup>

Der überwiegende Teil der Studien, sieht einen kausalen Zusammenhang zwischen DM und TBC <sup>(96-102)</sup> und macht DM, v.a. einen schlecht eingestellten <sup>(103-106)</sup>, als nicht unerheblichen Risikofaktor für TBC verantwortlich.

Einige Studien machen TBC für eine Glukoseintoleranz und Verschlechterung der glykämische Kontrolle bei Menschen mit Diabetes mellitus verantwortlich. <sup>(107, 108)</sup>

So haben Menschen mit Diabetes mellitus ein dreifach höheres Risiko eine aktive TBC zu entwickeln, als Menschen ohne Diabetes mellitus. <sup>(96)</sup> Menschen mit Diabetes mellitus haben auch ein erhöhtes Risiko für einen schwerwiegenderen Verlauf der Erkrankung. <sup>(109, 110)</sup> Einige Studien, vorwiegend aus Entwicklungsländern, sehen einen Zusammenhang zwischen einer schlechten glykämische Kontrolle und der Schwere des Verlaufes der Tuberkuloseerkrankung. <sup>(105)</sup>

Vor allem in Entwicklungsländern stellt die steigende Prävalenz von Diabetes mellitus ein großes Problem dar, da hier TBC hochgradig endemisch ist.

Es gibt viele Studien, die sich mit dem therapeutischen Ansprechen bei Menschen mit Diabetes mellitus beschäftigen und teilweise widersprüchliche Ergebnisse aufweisen. <sup>(109, 111-113)</sup>

In einkommensschwachen Ländern mit einer hohen TBC-Prävalenz wäre deswegen ein routinemäßiges Screening auf Diabetes mellitus bei an Tuberkulose erkrankten Patient\*innen anzuraten.

## 1.4 Glykämische Kontrolle

Unter glykämischer Kontrolle versteht man die verschiedenen Strategien zur Regulierung des Blutzuckerspiegels (durch das Annähern des Blutzuckerspiegels an einen definierten Zielwert) wie etwa die Verabreichung von (oralen) Antidiabetika, Insulin, Ernährungsumstellung und Bewegung. Dies dient der idealen Einstellung des Diabetes mellitus und der Vermeidung von Komplikationen.

Eine Beurteilung der glykämischen Kontrolle kann durch Messung des HbA1c, eine kontinuierliche Glukoseüberwachung mittels Sensoren (continuous glucose monitoring – CGM) und/oder des Glukosemanagementindikators (GMI) oder durch Selbstüberwachung des Blutzuckers (BGM) erfolgen.<sup>(114)</sup>

Der HbA1c eignet sich (als routinemäßig durchgeführter Test) zur Darstellung der durchschnittlichen Glykämie über die vergangenen drei Monate. Da er die durchschnittliche Glykämie der letzten drei Monate darstellt und unter anderem von der Lebensdauer der Erythrozyten und der Verfügbarkeit von Glukose abhängig ist, unterliegt er Einschränkungen.<sup>(114)</sup>

Der HbA1c dient der Steuerung des Glukosemanagements und stellt ein Risikomarker für die Entwicklung von diabetischen Komplikationen dar.<sup>(115-117)</sup>

Er eignet sich nicht zur Darstellung der glykämischen Variabilität oder von Hypoglykämien.<sup>(114)</sup>

Erkrankungen wie (hämolytische) Anämien, Hämoglobinvarianten, erfolgte Bluttransfusionen, Medikamente wie Erythropoetin, Mangel an Eisen und Vitamin-B12, Nierenversagen im Endstadium und eine Schwangerschaft<sup>(118)</sup>, sowie Einflüsse auf die Erythrozytenmembranpermeabilität und bestimmte Medikamente (Aspirin, hohe Dosen an Vitamin C und E, Dapson, Ribavirin) können zu fehlerbehafteten HbA1c-Ergebnissen führen.<sup>(119)</sup>

Für die Messung der kontinuierlichen Glukoseüberwachung gibt es sogenannte CGM-Geräte. Die Zeit im Zielbereich (Time in Range – TIR) ist neben dem HbA1c ein nützlicher Parameter für die Beurteilung der glykämischen Kontrolle.

Sie hilft bei der Abschätzung des Therapieerfolges und Erreichen des glykämischen Zielwerts. Mithilfe verschiedenster Softwares können Hypoglykämien, Hyperglykämien und die glykämische Variabilität beurteilt werden.<sup>(114)</sup> Die Selbstüberwachung der Glukosewerte hilft die individuelle Reaktion auf die Therapie (vor allem notwendig für die Insulindosisanpassung bei bestehender Insulintherapie) zu bewerten und das Erreichen des glykämischen Zielwerts zu beurteilen.<sup>(114)</sup>

### 1.4.1 Glykämische Kontrolle und Infektionen

Im Folgenden ein kurzer Einblick in die Studienlage, die sich mit dem Zusammenhang zwischen einer über einen kürzeren und längeren Zeitraum bestehenden glykämischen Kontrolle und dem Infektionsrisiko bei Menschen mit Diabetes mellitus befasst.

Eine Studie zeigte einen klaren Zusammenhang zwischen einer steigenden HbA1c-Konzentration und der Inzidenzrate ambulant und im Krankenhaus behandelter Infektionen. Hier betrug für jeden Anstieg der mittleren HbA1c-Konzentration um 1% die angepasste bereinigte Hazard Ratio für ambulant behandelte Infektionen 1.03 und für im Krankenhaus behandelte Infektionen 1.06. Dies war nicht nur bei steigenden ( $\geq 6,5\%$ ), sondern auch bei fallenden HbA1c-Werten unter 5,5% der Fall.<sup>(8)</sup>

Eine andere Studie zeigte, dass es keinen Unterschied bezüglich der mittleren HbA1c-Werten bei Menschen mit Typ 2 Diabetes mellitus mit und ohne Infektionen gibt. Allerdings wiesen die Patient\*innen in den Zeiträumen mit Infektionen höhere mittlere HbA1c-Werte auf als in den Infektions-freien Zeiträumen. Diese Studie vermutete die Hyperglykämie als Folge der Infektionen und nicht als Ursache.<sup>(120)</sup>

Eine 15-jährige dänische bevölkerungsbasierte Fall-Kontroll-Studie brachte Diabetes mellitus mit Bakteriämien durch hämolysierende Streptokokken der Gruppen B und G in Zusammenhang. Personen mit Diabetes mellitus hatten ein 2,1-fach erhöhtes Risiko im Vergleich zur Bevölkerungskontrolle. Es zeigte sich eine höhere Risikoschätzung (adjustierte Odds Ratio 1,5 für einen HbA1c-Wert  $< 7,0\%$  und Odds Ratio 3,6 für einen

HbA1c-Wert 9%) besonders bei Diabetes mellitus Typ 1, länger bestehender Diabetesdauer und bei unzureichender langfristiger Diabeteseinstellung.<sup>(121)</sup>

Dieses Ergebnis wurde von einer zweiten Studie belegt, die das Risiko bei Menschen mit Diabetes mellitus im Vergleich zu Menschen ohne Diabetes mellitus als signifikant höher für Blutstrominfektionen einschätzt (Odds Ratio 1,42). Hier war ebenfalls das angepasste Risiko einer Blutstrominfektion bei Personen mit einem HbA1c-Wert  $\geq 6,5\%$  (Odds Ratio 1,31) gegenüber denen mit einem niedrigeren Wert um das 1,3-fache erhöht.<sup>(122)</sup>

Eine retrospektive Studie befasste sich mit Menschen mit Diabetes mellitus, die wegen verschiedener Infektionen ins Krankenhaus (nicht auf die Intensivstation) eingeliefert worden waren. Ihre Glukosewerte wurden mehr als dreimal täglich kontrolliert. Hypoglykämien zeigten einen signifikanten positiven Zusammenhang mit der Sterblichkeit und erhöhten das Sterberisiko um 266%. Aber auch die Variationskoeffizienten, Standardabweichungen und die mittlere Glukosekonzentration waren signifikant mit einer erhöhten Sterblichkeit verbunden und erhöhten das Sterberisiko um 5-18%.<sup>(123)</sup>

Ein systemischer Review beschäftigte sich mit der Fragestellung, ob eine strenge glykämische Kontrolle bei allen schwer Erkrankten gerechtfertigt sei. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass eine intensivierete Insulintherapie und strengere glykämische Kontrolle bei Schwerstkranken das Risiko einer kurzfristigen Mortalität nicht verringern und keinen Vorteil hinsichtlich der Gesamtmortalität bewirkt, sondern nur die Häufigkeit von Hypoglykämien unterschiedlichen Ausmaßes um etwa das fünf-fache steigern würde.<sup>(124)</sup>

Eine Studie befasste sich mit dem Einfluss von Insulin und Metformin auf Entzündungsmarker wie etwa hsCRP, IL-6 und löslichen Tumornekrosefaktor-Rezeptor 2 bei Menschen mit rezent diagnostiziertem Diabetes mellitus innerhalb der ersten 14 Wochen nach Start der jeweiligen Therapie mit einem Nüchternblutzucker von  $<110\text{mg/dl}$  als Zielwert. Es zeigte sich keine Senkung der Entzündungswerte bei Behandlung mit Insulin oder Metformin im Vergleich zur Placebo-Gruppe trotz verbesserter Diabeteseinstellung.<sup>(125)</sup>

### **1.4.2 Glykämische Kontrolle bei Influenza**

Im Folgenden ein kurzer Einblick in die Studienlage, die sich mit der glykämischen Kontrolle bei Menschen mit Diabetes mellitus und Influenza-Infektionen befasst.

In einer Studie führte die Exposition von Lungenepithelzellen gegenüber erhöhten Glukosekonzentrationen in-vitro zu einer Zunahme an H1N1-Infektionen und Replikationen dieser Viren. Einhergehend mit höheren Glukosewerten konnte eine Zunahme der viralen Proteine in infizierten Zellen und eine Zunahme des Prozentsatzes an infizierten Zellen nachgewiesen werden.<sup>(126)</sup>

In einem Maus-Modell zeigte sich ein proportionaler Zusammenhang zwischen der Virusreplikation von H3N2 in den Mäuse-Lungen zum Blutzuckerspiegel der Mäuse zum Zeitpunkt der Infektion. Die erhöhte Anfälligkeit konnte durch Insulin umgekehrt werden. Bei H1N1 wiederum zeigte sich kein Unterschied in der Virusausbeute bei diabetischen und nicht-diabetischen Mäusen.<sup>(127)</sup>

In zwei Studien zeigte sich, dass die glykämische Variabilität die Schwere einer Influenza A Infektion erhöhen und zu einer Zunahme an oxidativem Stress führen kann.<sup>(93)</sup>

### **1.4.3 Glykämische Kontrolle und Tuberkulose**

Es gibt einige Studien, die sich mit der glykämischen Kontrolle bei Menschen mit Diabetes mellitus und Tuberkulose-Infektionen befassen.<sup>(104, 105, 110, 128-132)</sup>

Im Folgenden ein kurzer Einblick.

Eine Kohortenstudie mit 123 546 Personen zeigte, dass Menschen mit Diabetes mellitus mit schlechterer Diabeteseinstellung (Nüchternplasmaglukose >130mg/dl) ein doppelt so hohes Risiko hatten, an Tuberkulose zu erkranken (adjustierte Hazard Ratio

2,21) als Personen ohne Diabetes mellitus und diese auch schneller entwickelten. Dieses Risiko unterschied sich bei Menschen mit Diabetes mellitus und guter Diabeteseinstellung nicht signifikant von denen ohne Diabetes mellitus (adjustierte Hazard Ratio 0,69).<sup>(105)</sup>

Eine indische Studie mit 8.004 Personen mit Diabetes mellitus kam ebenfalls zu dem Ergebnis, dass Menschen mit Diabetes mellitus und unzureichender Diabeteseinstellung tendenziell ein höheres Risiko haben an Tuberkulose zu erkranken. Die Inzidenzrate stieg mit steigendem HbA1c.<sup>(110)</sup>

Eine andere indische Studie zeigte einen Zusammenhang zwischen einer optimalen Diabeteseinstellung (HbA1c <7,0%) zu Beginn der Tuberkulose-Erkrankung und der Verringerung erfolgloser Behandlungsergebnisse um ca. 30%, einer höheren (2,8-fach) Wahrscheinlichkeit von fehlenden Rezidiven und einer Verringerung der Nicht-Konversion im Sputum nach zwei Monaten. Im Umkehrschluss hatten Menschen mit einer schlechteren Diabeteseinstellung ein deutlich höheres Risiko an (fortgeschrittener und schwerer) Tuberkulose zu erkranken, einen verzögerten Behandlungsabschluss (positiver Sputumausstrich auch nach Monaten der Behandlung), eine höhere Rate an Behandlungsversagen (adjustierte Odds Ratio 0,72) und höhere Rezidivraten (adjustierte Odds Ratio 2,83).<sup>(129)</sup>

Eine weitere Studie aus Peru bestätigte die schnellere Kulturkonversion bei Personen mit Diabetes mellitus mit guter Diabeteseinstellung.<sup>(130)</sup>

Andere Studien wiederum fanden keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der glykämischen Kontrolle und den Behandlungsergebnissen oder der Sputumkonversion.<sup>(131)</sup>

Ob Tuberkulosepatient\*innen mit akuter Hyperglykämie von einer Senkung der Blutzuckerwerte profitieren, ist weiterhin unklar.<sup>(132)</sup>

#### 1.4.4 Glykämische Kontrolle und vaskuläre Komplikationen

Verschiedenste Studien zeigen, dass durch eine optimale Diabeteseinstellung eine Verringerung des Risikos mikro- und makrovaskulärer Komplikationen bei Menschen mit Diabetes mellitus erlangt werden konnte.

Eine Studie untersuchte, ob die Anwendung einer intensivierten Insulintherapie im Vergleich zu einer konventionellen Therapie bei Menschen mit Diabetes mellitus Typ 1 langfristig die Inzidenz von Herz-Kreislauf-Erkrankungen (wie etwa Herzinfarkte, Schlaganfälle, Angina pectoris, Tod durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen, etc.) beeinflusst. Die intensivierte Insulintherapie zeigte eine Verringerung des Risikos jeglicher Herz-Kreislauf-Erkrankungen um 42% und eine Verringerung des Risikos eines nicht tödlichen Ereignisses um bis zu 57% während eines durchschnittlichen 17-jährigen Nachbeobachtungszeitraumes. Es zeigte sich, dass die Abnahme des HbA1c signifikant mit den meisten positiven Auswirkungen der intensivierten Insulintherapie auf das Risiko von Herz-Kreislauf-Erkrankungen verbunden war und Mikroalbuminurie und Albuminurie mit einem signifikanten Anstieg eben dieser einherging.<sup>(133)</sup>

Eine andere Studie mit einer durchschnittlich fünf-jährigen Nachbeobachtungszeit beschrieb wiederum keine Auswirkung einer strengeren Diabeteseinstellung (Zielwert für Menschen mit Diabetes mellitus  $\text{HbA1c} \leq 6,5\%$  vs. Zielwert HbA1c der Standardgruppe auf Grundlage lokaler Richtlinien) unabhängig von der Art der Glukosekontrolle auf schwerwiegende makrovaskuläre Ereignisse oder den Tod durch jegliche Ursache. Es konnte allerdings eine Senkung der Inzidenz kombinierter schwerer makro- und mikrovaskulärer Ereignisse sowie schwerer mikrovaskulärer Ereignisse (hauptsächlich durch die Reduktion von Nephropathien) beobachtet werden.<sup>(115)</sup>

In einer weiteren Studie führte eine intensivere Behandlung (Zielwert für HbA1c  $<6,0\%$  vs. Zielwert für HbA1c 7,0-7,9% in der Standardgruppe) zur Erreichung normaler HbA1c-Werte bei Menschen mit Diabetes mellitus Typ 2 zu einer Erhöhung der Sterblichkeit und zum Therapieabbruch nach dreieinhalb Jahren, ohne dass das Risiko für schwere kardiovaskuläre Ereignisse signifikant reduziert wurde.<sup>(134)</sup>

In einer Kohortenstudie zeigte sich bei Menschen mit Diabetes mellitus Typ 1 und intensiver Insulintherapie ein verringertes kumulatives Auftreten von proliferativen Retinopathien, Nephropathien und kardiovaskulären Erkrankungen, im Vergleich zur Standardgruppe.<sup>(135)</sup>

Eine gemeinsame Stellungnahme der American Diabetes Association mit der American College of Cardiology Foundation und der American Heart Association im Jahr 2009 stellte folgende Formulierungen auf:

Eine Senkung des HbA1c-Wertes  $\leq 7\%$  reduziert bei Menschen mit Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 das Risiko mikrovaskulärer und neuropathischer Komplikationen. Es gibt durch langfristige Nachuntersuchungen Hinweise, dass das Erreichen von HbA1c-Werten  $\leq 7\%$  in den Jahren unmittelbar nach der Diagnosestellung des Diabetes mellitus mit einer langfristigen Verringerung des Risikos makrovaskulärer Erkrankungen verbunden ist.<sup>(117)</sup>

## **1.5 Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2**

Am 31. Dezember 2019 meldete die Gesundheitskommission der Stadt Wuhan, einer Unterprovinz der chinesischen Provinz Hubei, eine Häufung an Pneumonien. Es wurde ein bis daher noch nicht bekanntes Coronavirus, Severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2 (SARS-CoV-2) auch Coronavirus disease 2019 (COVID-19), identifiziert.

Innerhalb kürzester Zeit breitete sich das Virus auf der ganzen Welt aus. Am 11. März 2020 charakterisierte die WHO COVID-19 als Pandemie.

Zum Zeitpunkt dieser Diplomarbeit forderte das Virus Millionen an Toten.

Die klinische Manifestation von COVID-19 variiert von asymptomatischen Infektionen bis sehr schwer verlaufende Infektionen mit Lungenversagen bis hin zum Multiorganversagen und Tod.<sup>(136)</sup>

Die Schwere des Erkrankungsverlaufs wird stark durch das Vorhandensein von Komorbiditäten beeinflusst. Als eine der wichtigsten Komorbiditäten hat sich Diabetes mellitus herauskristallisiert.<sup>(137, 138)</sup>

### **1.5.1 Pathophysiologie von SARS-CoV-2**

SARS-CoV-2 ist ein positivsträngiges einzelsträngiges RNA-Beta-Coronavirus und gehört zur Untergattung der Sarbecoviren (Beta-CoV-Linie B). SARS-CoV-2 stellt das dritte Coronavirus (nach dem Schweren Akuten Respiratorischen Syndrom SARS-CoV1 und dem Nahost-Respiratorischen Syndrom MERS-CoV) dar, das in den letzten Jahrzehnten schwere Infektionen beim Menschen verursacht hat.<sup>(139)</sup>

Die Erkrankung umfasst ein breites Spektrum an Schweregraden, von leichten Symptomen bis zu schwereren Symptomen mit Aufnahme auf die Intensivstation und letzten Endes dem Tod.

Die Übertragung von SARS-CoV-2 findet primär über Tröpfcheninfektion (aber auch über Aerosole und Kontaktflächen) statt.<sup>(140)</sup>

Es gibt Hinweise, dass der fäkal-orale Übertragungsweg sowie die vertikale Übertragung von der Mutter auf das Neugeborene im dritten Trimester möglich sind und eine geringe Relevanz haben könnte.<sup>(141, 142)</sup>

Sowohl asymptomatische, präsymptomatische und symptomatische Träger können SARS-CoV-2 übertragen, wobei die präsymptomatische Übertragung<sup>(143, 144)</sup> (ca. ein bis drei Tage vor dem Auftreten der Symptome) als Hauptfaktor für die Verbreitung angenommen wird und asymptomatische Infektionen<sup>(145)</sup> wahrscheinlich eher selten zur Übertragung von SARS-CoV-2 beitragen.

Die Inkubationszeit ist sehr variabel, ebenso die Dauer von der Ansteckung bis zum Beginn der eigenen Infektiosität.<sup>(143, 146)</sup>

Eine Infektion und Übertragung auf andere Personen ist auch bei geimpften Personen möglich, allerdings in deutlich geringerem Ausmaß als bei ungeimpften Personen.<sup>(143, 147)</sup>

Die Anpassung an neue Wirte und deren Infektion ist durch genetische Rekombination möglich.<sup>(148)</sup>

Das Virus setzt sich unter anderem aus einem RNA-Genom und vier Strukturproteinen (Spikeprotein, Nukleokapsidprotein, Membranprotein und Hüllprotein) zusammen, welche die Bildung reifer Virionen ermöglichen.<sup>(139)</sup>

Zu Beginn der Infektion bindet das Spikeprotein an das humane Angiotensin-Converting-Enzym II ACE2.<sup>(149)</sup>

Nach proteolytischer Spaltung des Spikeproteins durch die in der Wirtszelle vorhandene Transmembran-Serinprotease Typ 2 (TMPRSS2) oder andere Wirtspoteasen, wird der endozytotische Weg aktiviert, was eine Invasion des Virus ermöglicht.<sup>(149, 150)</sup>

Die Expression von ACE2 ist nicht die alleinige Voraussetzung für die mögliche Invasion von SARS-CoV-2. Der Zelleintritt des Virus ist auch von der Bindung viraler Spike-Proteine an zelluläre Rezeptoren und von der S-Protein-Aktivierung durch Proteasen wie etwa der TMPRSS-2 der Wirtszelle, und somit der Verfügbarkeit dieser und anderer Proteasen, abhängig.<sup>(149-151)</sup>

Nach der Membranfusion folgt die Enthüllung der viralen genomischen RNA und die weiteren Schritte der Virusreplikation, die zur Virusassemblierung, Reifung und Virusfreisetzung führen.<sup>(152)</sup>

Es wurde die Vermutung geäußert, dass Medikamente wie ACE-Hemmer und Angiotensin-Rezeptorblocker, die eine Hochregulierung der ACE2-Rezeptoren bewirken, zu einer erhöhten Anfälligkeit für eine SARS-CoV-2-Infektion führen könnten. In einer großen Beobachtungsstudie konnte dieser Zusammenhang nicht bestätigt werden.<sup>(153)</sup>

ACE2 kommt in einer besonders hohen Expression in den Alveolarepithelzellen vom Typ II vor, aber auch in anderen Zellen der Atemwegepithelien.<sup>(151, 154)</sup> Myokardzellen,

Epithelzellen des Ileums und der Speiseröhre, proximale Tubuluszellen der Niere und Urothelzellen in der Harnblase weisen im Gegensatz zu den restlichen Körperzellen ebenfalls eine erhöhte Expression von ACE2 auf.<sup>(151, 155)</sup> Zudem konnte ACE2 in arteriellen und venösen Endothelzellen verschiedenster Gewebe, wie der Haut, der Lymphknoten, dem Knochenmark, der Milz, der Niere und dem Gehirn gefunden werden.<sup>(156)</sup> In den Langerhansinseln und in den exokrinen Drüsen des Pankreas konnte ebenfalls die Expression von ACE2 nachgewiesen werden.<sup>(156, 157)</sup>

Diese Gewebeverteilung von ACE2 könnte die systemischen Auswirkungen (Multiorganversagen) von SARS-CoV-2 erklären.<sup>(158, 159)</sup>

SARS-CoV-2 ist beim Menschen hauptsächlich mit Erkrankungen der Atemwege verbunden. Eine der häufigsten Komplikationen stellt das respiratorische Versagen im Rahmen eines ARDS dar.<sup>(160-162)</sup>

Aber auch gastrointestinale Symptome wie Durchfall und Erbrechen kommen bei SARS-CoV-2 vor.<sup>(162)</sup>

Mögliche kardiale Folgen von COVID-19 sind Myokardschäden und Herzversagen. Hypothesen über zugrunde liegende Mechanismen nennen die direkte Schädigung durch die Invasion des Virus, Induktion durch Hypoxie mit Schädigung der Myokardzellen, Kardiotoxizität antiviraler Medikamente und die indirekte Schädigung durch überschießende Entzündungsreaktionen besonders bei Personen mit relevanten Vorerkrankungen.<sup>(163)</sup>

Verschiedenste Studien weisen auf eine mögliche Replikation von SARS-CoV-2 in Nierenzellen<sup>(164)</sup> und Leberzellen<sup>(165)</sup>, sowie neuronalen Zellen<sup>(166)</sup> hin.

Es bleibt noch unklar, ob eine Nieren- oder Leberschädigung in schweren SARS-CoV-2 Fällen auf eine Virusinfektion oder eine übermäßige Immunreaktion zurückzuführen ist.

Klinische Präsentation der Nierenschädigungen sind akutes Nierenversagen, Elektrolytstörungen, Proteinurie, Hämaturie und Metabolische Azidose.

Laborchemische Präsentation der Leberschädigung sind unter anderem eine Erhöhung der Lebertransaminasen, ein erhöhtes Bilirubin und niedriges Serumalbumin.<sup>(159)</sup>

Neurologische Manifestationen des zentralen Nervensystems (wie Schwindel, Kopfschmerzen, Bewusstseinsstörungen, akute zerebrovaskuläre Erkrankungen, Ataxie und Krampfanfälle), des peripheren Nervensystems (wie Geschmack-, Geruchs-, Sehstörungen, Nervenschmerzen) sowie Verletzungen der Skelettmuskulatur kommen bei SARS-CoV-2 Infizierten ebenfalls recht häufig vor.<sup>(167)</sup>

Die Expression von ACE2 in den Langerhansinseln (und in den exokrinen Drüsen)<sup>(157, 168, 169)</sup> des Pankreas könnte die Schlussfolgerung nach sich ziehen, dass SARS-CoV-2 zu einer vorübergehenden Infektion der Langerhansinseln führt und damit zu einer Störung der Inselfunktion und des Glukosestoffwechsel, insbesondere bei Patient\*innen mit schwerem COVID-19.<sup>(168, 170)</sup>

Mehr Informationen zu SARS-CoV-2 und Diabetes mellitus bzw. Hyperglykämie findet sich in Kapitel 1.5.2.

Eine Studie von 2003 äußerte die Vermutung, dass sich die verschiedenen klinischen Manifestationen der SARS-Infektion nicht nur auf die Virusaktivität und den dadurch verursachten virusbedingten Schaden zurückführen lassen, sondern auch durch immunvermittelte Mechanismen mitbedingt werden.<sup>(171)</sup>

Die Freisetzung großer Mengen proinflammatorischer Zytokine und Chemokine durch Immuneffektorzellen löste bei SARS-CoV- und MERS-CoV-Infizierten eine übermäßige systemische Entzündungsreaktion („Zytokinsturm“) aus und hielt diese aufrecht.<sup>(172)</sup> Diese am Zytokinsturm beteiligten Entzündungsmediatoren trugen auch zur Entstehung von ARDS bei.<sup>(173, 174)</sup>

Als Zytokinsturm bezeichnet man das (potentiell lebensbedrohliche) Ergebnis einer plötzlich akuten Zunahme der zirkulierenden Konzentrationen verschiedener proinflammatorischer Zytokine (wie IL-6, IL-1, TNF $\alpha$  und Interferon). Diese Entzündungsmediatoren werden von verschiedenen Zellen gebildet (Hauptquelle sind Gewebemakrophagen, Mastzellen, Endothel- und Epithelzellen). Durch eine unkontrollierte Immunreaktion werden diese Zellen aktiviert, verteilen sich und produzieren eine enorme Menge an Zytokinen.

Dadurch kommt es zu einem verstärkten Einstrom verschiedenster Immunzellen (Makrophagen, Neutrophile, T-Zellen) an die Infektionsstelle. Die Folgen davon sind eine Schädigung der Gefäßbarriere, Kapillarschäden, eine diffuse Alveolarschädigung, Lungenschädigungen wie ARDS, Multiorganversagen und Tod. Der Zytokinsturm geht mit einer recht hohen Sterblichkeit einher und äußert sich klinisch durch eine systemische Entzündung, Hyperferritinämie, hämodynamische Instabilität, Multiorganversagen und führt unbehandelt häufig zum Tod.<sup>(175)</sup>

Im Rahmen von SARS-CoV-2-Infektionen wurden Beobachtungen über ein Zytokinsturm-Syndrom gemacht, das durch eine fulminante und tödliche Hyperzytokinämie in Verbindung mit Multiorganversagen gekennzeichnet ist.<sup>(162, 175)</sup> Der Zytokinsturm wird durch proinflammatorische Zytokine aufrechterhalten. IL-1 und TNF- $\alpha$  lösen etwa durch gegenseitige Induktion der Genexpression eine Amplifikationsschleife aus.<sup>(176)</sup>

IL-6 wurde bei SARS-CoV-2 eine zentrale Rolle bei der Hyperzytokinämie zugewiesen, die bei der durch COVID-19 verbundenen Hyperinflammation und Multiorganversagen auftritt, was sich auch in der Therapie (mit IL-6-Rezeptor-Blockern) widerspiegelt.<sup>(29)</sup>

Ein systemischer Review mit Metanalyse stellten bei allen eingeschlossenen Studien 2.9-fach erhöhte IL-6-Werte, bei vor allem Patient\*innen mit schwerer oder kritischer COVID-19-Erkrankung, fest.<sup>(32)</sup> Die IL-6-Werte scheinen direkt mit der Schwere der Erkrankung zu korrelieren.<sup>(30-32)</sup>

Aber auch andere proinflammatorische Zytokine und Chemokine konnten im Plasma von SARS-CoV-2-Patient\*innen in höherer Konzentration als bei gesunden Kontrollpersonen oder nicht so schwer Erkrankten nachgewiesen werden.

In einer Studie wiesen auf Intensivstation aufgenommene COVID-19-Patient\*innen höhere Konzentration von GCSF, IP10, MCP1, MIP1A und TNF $\alpha$  auf als Patient\*innen, die nicht auf Intensivstation aufgenommen werden mussten.<sup>(162)</sup>

Eine andere Studie, die sich mit dem Zusammenhang immunologischer Merkmale und der unterschiedlichen Schwere der COVID-19-Erkrankung befasste, brachte einen schwereren Krankheitsverlauf mit höheren Serumspiegeln von IL-2R, IL-6, IL-10, TNF-a und einer verminderten absoluten Anzahl an CD4+- und CD8+-T-Zellen (und dadurch niedrigerer Expression von IFN- $\gamma$  durch CD4+-T-Zellen) in Zusammenhang.<sup>(177)</sup>

Proinflammatorische Zytokine verursachen immunvermittelte Endothelschäden und -veränderungen. Dadurch wird ein prokoagulierender, antifibrinolytischer und inflammatorischer Zustand gefördert. Dies führt zur Einleitung einer Thromboinflammation, der Ablagerung von Mikrothromben, einer mikrovaskulären Dysfunktion und zur Beeinträchtigung der Mikrozirkulation.<sup>(176, 178-181)</sup>

Dadurch werden die Entstehung von Vaskulitis und Endothelitis in den verschiedensten Organsystemen (einschließlich der Lunge, Niere, Herz, Dünndarm und Leber) gefördert und Organschäden begünstigt.<sup>(182)</sup>

Konsequenzen der Hyperkoagulation sind thrombotische Komplikationen wie tiefe Venenthrombose, Lungenembolie, ischämischer Schlaganfall, Herzinfarkt oder systemisch arterielle Embolie bei vor allem schwerkranken COVID-19 Patient\*innen.<sup>(183)</sup>

Alle diese Vorgänge wirken sich förderlich auf die Pathogenese von SARS-CoV-2 und auf die Entstehung eines Multiorganversagen aus.<sup>(176, 178, 179)</sup>

Eine Metaanalyse zeigte, dass eine Standard-Thromboseprophylaxe bei ambulanten COVID-19 Patient\*innen wenig bis kaum Wirkung hat. Bei stationär versorgten Patient\*innen mit mittelschwerem COVID-19 kann eine Antikoagulation in therapeutischer Dosierung thrombotische Ereignisse oder Todesfälle verringern, allerdings mit dem gleichzeitig bestehenden Risiko schwerer Blutungen. Patient\*innen mit schwerem COVID-19 scheinen von einer Antikoagulation in therapeutischer Dosierung nicht zu profitieren.<sup>(184)</sup>

## 1.5.2 SARS-CoV-2 und Diabetes mellitus

Im Zusammenhang mit COVID-19 haben viele Studien gezeigt, dass Diabetes mellitus – insbesondere Diabetes mellitus Typ 2 - ein erheblicher Risikofaktor für ein schlechteres Outcome, einschließlich Hospitalisierung und Tod, darstellt.<sup>(137, 185, 186)</sup>

Laut einem systemischen Review mit Metaanalyse zählen ein höheres Lebensalter, das männliche Geschlecht, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, chronische Nieren- und Lebererkrankungen, Krebs, eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), eine Rauchervorgeschichte und Adipositas ergänzend zu Diabetes mellitus zu den wichtigsten Risikofaktoren bei COVID-19.<sup>(160)</sup>

Diabetes mellitus Typ wurde als eine der häufigsten, in manchen Studien als zweithäufigste Komorbidität von COVID-19 gemeldet.<sup>(138, 187)</sup>

Es gibt immer mehr Studien, die sich mit der wechselseitigen Beziehung zwischen Diabetes mellitus und COVID-19 befassen.<sup>(188-190)</sup>

Die in Kapitel 1.2.1 beschriebene Dysfunktion des Immunsystems und gleichzeitig vorhandene chronische Inflammation und die in Kapitel 1.2.2 beschriebene endotheliale Dysfunktion bei Menschen mit Diabetes mellitus scheinen prädisponierend für eine schwere COVID-19-Infektion zu sein.<sup>(189, 191, 192)</sup>

Durch mikroangiopathische Veränderungen (Veränderung an der Glykokalyx und den Endothelzellen) im Rahmen der präexistierenden Hypyerglykämie, kommt es zu einer erhöhten Gefäßpermeabilität. Diese kann bei COVID-19-Infektionen die Entstehung extravaskulärer oder interstitieller Exsudate fördern. Im Rahmen septischer Zustände kommt es zur Zytokinfreisetzung durch Makrophagen, was zur verstärkten Expression von Adhäsionsmolekülen führt, die die Infiltration entzündlicher Zellen und dadurch eine vaskuläre Entzündung induzieren. Durch die zusätzliche Freisetzung proinflammatorischer Zytokine durch Endothelzellen wird ein prokoagulierender und proadhäsiver Zustand gefördert und es kommt zur Verstärkung der endothelialen Dysfunktion. Dadurch kommt es zu einer Beeinträchtigung der Mikrozirkulation und Förderung von Thromboembolien. Dies wirkt sich förderlich auf die Pathogenese von SARS-CoV-2 und das Multiorganversagen aus.<sup>(189, 191)</sup>

Die zugrunde liegenden molekularen Mechanismen wie genau Diabetes mellitus zu schwerem COVID-19 führt, sind derzeit noch nicht genau geklärt.<sup>(193)</sup> In verschiedensten Studien wurden Ansätze genannt, wie Hyperglykämie über mehrere Mechanismen als Krankheitsmodifikator für SARS-CoV-2 wirken könnte.

Die Expression von ACE2 in den Langerhansinseln (und in den exokrinen Drüsen)<sup>(157, 168, 169)</sup> des Pankreas könnte die Schlussfolgerung nach sich ziehen, dass SARS-CoV-2 eine vorübergehende Infektion der Langerhansinseln bewirkt und damit zu einer Funktionsstörung der Inseln mit Verringerung der Insulinsekretion und des Glukosestoffwechsels führt, insbesondere bei Patient\*innen mit schwerem COVID-19.<sup>(168-170, 194, 195)</sup>

So berichteten verschiedene Studien von Ketosen und Ketoazidosen während und nach einer SARS-CoV-2-Infektion.<sup>(196-200)</sup>

Eine andere Studie berichtet von erhöhten Serum-Amylasewerten und Serum-Lipasewerten bei Personen mit schwerem COVID-19. Einige Patient\*innen wiesen eine fokale Pankreasvergrößerung und Dilatation des Ductus pancreaticus im CT ohne das Vorhandensein von akuten Nekrosen auf.<sup>(157)</sup>

Eine weitere Studie wies nach, dass ein vorhandener hyperglykämischer Zustand bei Menschen mit Diabetes mellitus Typ 2 die Virusreplikation in infizierten Makrophagen erleichtert, die Zytokinproduktion in Monozyten verstärkt und die ACE2 Expression fördert und somit das Fortschreiten der Erkrankung begünstigt.<sup>(201)</sup>

Unter physiologischen Bedingungen besteht ein Gleichgewicht zwischen ACE- und ACE2-Rezeptoraktivität. ACE spaltet Angiotensin I, um Angiotensin II zu produzieren, das eine vasokonstriktorische, proinflammatorische und fibrotische Wirkung besitzt. Durch ACE2 werden Angiotensin I und Angiotensin II in Angiotensin (1-9) und Angiotensin (1-7) gespalten, die vasodilatatorisch, antifibrotisch, antiproliferativ und antiinflammatorisch wirken und zur Zellprotektion beitragen.<sup>(202-204)</sup>

In mehreren Studien wird ein positiver Einfluss der Angiotensin-Converting-Enzym-2/Angiotensin-(1-7)/Mas-Rezeptoren-Achse auf die Glukosehomöostase beschrieben.<sup>(205-207)</sup>

Bei Menschen mit Diabetes mellitus konnte eine Hochregulation der ACE2-Expression und von Angiotensin II nachgewiesen werden.<sup>(208, 209)</sup>

In einem Mausmodell kam es durch Deletion von ACE2 zur Verschlechterung der Glukosehomöostase (Verringerung des Insulingehaltes der Inselzellen, Erhöhung des oxidativen Stresses der Betazellen, Erhöhung von RIPK1-positiven Inselzellen). Diese Mäuse zeigten im Vergleich zur Kontrollgruppe ebenfalls eine erhöhte Expression des ACE und des Angiotensin-II-Typ-1-Rezeptors.<sup>(210)</sup>

In einem anderen Mausmodell kam es bei Mäusen mit Diabetes mellitus Typ 2 in der frühen Phase (acht-wöchige Mäuse) zu einer gesteigerten Expression von ACE2 und in der späten Phase (16-wöchige Mäuse) zu einer Abnahme der ACE2-Expression im Pankreas. Die Autoren deuten diese Beobachtung als möglichen Kompensationsmechanismus auf die durch Hyperglykämie induzierte RAS-Aktivierung. Die Überexpression von ACE2 hatte bei den Mäusen eine Verringerung der Hyperglykämie, eine verbesserte Glukosetoleranz, eine Steigerung der Inselzellfunktion, eine erhöhte Zellproliferation und eine verringerte Apoptose der Betazellen zur Folge.<sup>(211)</sup>

Es konnte ebenfalls nachgewiesen werden, dass ACE2 an der Inselzellentwicklung im Pankreas beteiligt ist und die Betazellfunktion beeinflusst.<sup>(212, 213)</sup>

Im Rahmen der SARS-CoV-2-Infektion kommt es beim Eintritt des Virus in die Zelle zur Herunterregulierung des ACE2-Rezeptors der Wirtszelle und damit zum Verlust der Schutzfunktion, was Zellschäden und Hyperinflammation verschlimmert<sup>(149, 202, 214, 215)</sup>, und auch zu einem negativen Einfluss auf die Glukosehomöostase.<sup>(210)</sup>

Glykosylierung und Glykierung haben Auswirkung auf die Expression und Aktivierung des ACE2-Rezeptors und des SARS-CoV-2-Spike-Proteins sowie deren Bindungsaffinität zueinander.<sup>(216-219)</sup>

Eine Studie über an COVID-19 Verstorbenen wies bei Menschen mit Diabetes mellitus Typ 2 eine erhöhte Gesamtexpression von ACE2 und erhöhte Expressionen an

glykosylierten ACE2 und TMPRSS2 bei ex vivo Kardiomyozyten im Vergleich zu Menschen ohne Diabetes mellitus nach.

In einer zusätzlich durchgeführten ergänzenden in-vitro-Glykationsstudie wurde die Auswirkung von Diabetes mellitus auf die ACE2-Proteinmodifikation und die Auswirkung auf die Bindung an das Spike-Protein von SARS-CoV-2 untersucht. Es konnte nachgewiesen werden, dass Hyperglykämie durch nicht-enzymatische Glykation eine Veränderung des ACE2-Oligomerisierungszustandes bei ex vivo Kardiomyozyten induzierte. Auch konnte belegt werden, dass diese milde Glykation von ACE2 die Bindungseigenschaften an das SARS-CoV-2-Spike-Protein leicht beeinflusste.

Die Autoren vermuten, dass der zelluläre Eintritt von SARS-CoV2 durch die Hochregulierung der ACE2- und TMPRSS2-Expression zusammen mit der nicht-enzymatischen Glykation begünstigt wird und dies zu einer erhöhten Anfälligkeit bei Menschen mit Diabetes mellitus gegenüber einer COVID-19-Infektion führt.<sup>(218)</sup>

In einer anderen Studie wurde gezeigt, dass die Virusclearance von SARS-CoV-2 bei Menschen mit Diabetes mellitus verzögert war.<sup>(220)</sup>

Inflammation ist an der Entstehung von Insulinresistenz beteiligt, indem Zytokine die Betazellfunktion beeinflussen und zur Verringerung der Insulinproduktion beitragen. Insulinresistenz erhöht wiederum den oxidativen Stress in den Betazellen und in peripheren Geweben und beeinträchtigt dadurch die Insulinsekretion und Insulinempfindlichkeit dieser Zellen.<sup>(221)</sup>

Deswegen wurde die Vermutung geäußert, dass die im Rahmen der COVID-19-Infektion vorhandenen hohen Mengen proinflammatorischer Zytokine und Chemokine zur Insulinresistenz beitragen, diese verschlimmern oder neu induzieren und es dadurch zum Auftreten von Hyperglykämie kommt.<sup>(188, 222)</sup> Es wurde ein Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Hyperglykämie und dem Ausmaß des Zytokinsturms beschrieben.<sup>(223)</sup>

Die oben genannten Mechanismen führen in weiterer Folge zu einer erhöhten Anfälligkeit gegenüber einer SARS-CoV-2-Infektion und erklären die mögliche Schwere der Erkrankung.<sup>(188, 192, 202, 218, 219, 224, 225)</sup>

Zusätzlich gibt es Hinweise, dass SARS-CoV-2 das Neuauftreten von Diabetes mellitus fördern kann.<sup>(189, 190, 226-228)</sup>

Deswegen ist es von großer Wichtigkeit, die Risikofaktoren für eine schwere Erkrankung, insbesondere bei Hochrisikopatient\*innen wie Menschen mit Diabetes mellitus, besser zu verstehen.

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Studiendesign und Patientenkollektiv**

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine monozentrische retrospektive Analyse, die am Landeskrankenhaus Universitätsklinikum Graz durchgeführt wurde.

Zu Beginn dieser Arbeit wurde ein Ethikantrag (Kennnummer 35-004 ex 22/23) an die Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz gestellt. Das entsprechende Votum wurde im November 2022 erteilt und mehrfach verlängert.

Nach Zustimmung der Ethikkommission wurden Datensätze von an SARS-CoV-2 erkrankten Patient\*innen der Universitätsklinik für Innere Medizin, der ICU und EBA analysiert. Dabei wurden Daten von Patient\*innen im Alter von mindestens 18 Jahren, welche im Zeitraum vom 25.02.2020 bis 31.08.2022 wegen einer SARS-CoV-2-Infektion stationär versorgt wurden, erhoben.

Allgemeine Einschlusskriterien der Patient\*innen waren ein Alter zwischen 18-100 Jahren, eine bestätigte SARS-CoV-2 Diagnose und vorhandene Blutglukose-Messungen. Ausschlusskriterien waren eine Schwangerschaft und Unstimmigkeiten der Patient\*innendaten.

### **2.2 Datenerhebung**

Das Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Dokumentation der Medizinischen Universität Graz stellte anhand der oben genannten Fragestellung eine Excelltabelle (Microsoft® Excel® für Microsoft 365 MSO) mit Patient\*innennummern, Fallnummern, Geschlecht, Alter in Jahren, ICD-10-Codierungen (U07.1\* und weitere), Freitextdiagnosen, Grunderkrankungen, Dauer des stationären Aufenthaltes, Körpergröße, Körpergewicht, BMI, Tod (all-cause-mortality), Diabetes mellitus, ICU-Aufenthalt und einiger ausgewählter

Laborparameter (CRP im Verlauf, Cholesterin, D-Dimer, Ferritin, Blutglukose im Verlauf (zzl. POCT-Messungen), Leukozyten, HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin, HbA1c, Il-6, Kreatinin, LDH, Leukozyten, PCT, Triglyceride, eGFR CKD-EPI) zusammen. Die Informationen wurden aus dem elektronischen Patient\*innendokumentationssystem (openMEDOCS) erhoben. Als Nächstes wurden die ermittelten Patient\*innen einzeln aufgearbeitet, Daten ergänzt und kontrolliert.

So wurde der jeweilige Diabetestyp, der Simplified Acute Physiology Score III (SAPS3) bei Intensivpatient\*innen, die Einteilung der Schwere der SARS-CoV-2-Erkrankung nach WHO-Definition (Klinische Klassifikation adaptiert nach WHO-Publikation „Therapeutics and COVID-19: living guideline“), Komorbiditäten wie eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)/Asthma, zerebrovaskuläre Erkrankungen wie eine transitorisch ischämische Attacke (TIA)) oder ein Insult, eine chronische Nierenerkrankung (Chronic Kidney Disease - CKD), kardiovaskuläre Erkrankungen wie Hypertonie, Herzinsuffizienz, Herzklappenerkrankungen, ischämische Herzkrankheit und koronare Herzkrankheit (KHK), hämatoonkologische Erkrankungen, Adipositas, Immunsuppression (Chemotherapie, Radiatio, humanes Immundefizienz Virus (HIV), St.p. Transplantation)), sowie sekundäre Ereignisse (definiert als innerhalb von vier Wochen nach stationärer Aufnahme auftretende Ereignisse) wie akutes Nierenversagen (Acute Kidney Injury – AKI), respiratorisches Versagen (Acute Respiratory Distress Syndrome - ARDS), Schock, kardiovaskuläre Ereignisse, zerebrovaskuläre Ereignisse, Sepsis, tiefe Venenthrombose (TVT)/Pulmonalarterienembolie (PAE) und Multiorganversagen (Multiple Organ Dysfunction Syndrome - MODS), erhoben.

Diese Daten wurden ebenfalls aus openMEDOCS (Durchsicht von Arztbriefen, Dekursen, der Historie...) extrahiert und tabellarisch in Excelltabellen übertragen, wobei die Patient\*innen eine Kodierung mit fortlaufender Nummer erhielten. Mit den auszuwertenden Daten wurde auf passwortgeschützten Computern, die nur mit Zugriffsbeschränkung zugänglich sind, gearbeitet.

## 2.2.1 Einteilung und Definitionen

Bezüglich der Entscheidung welche Medikamente und malignen Grunderkrankungen als immunsuppressiv gelten und wie sei einzuordnen sind, erfolgte Rücksprache mit der klinischen Abteilung für Hämatologie der Universitätsklinik für Innere Medizin am Universitätsklinikum Graz.

Ebenfalls wurde mit dem Klinischen Institut für Medizinische und Chemische Labordiagnostik (KIMCL) Graz Rücksprache bezüglich der Eingrenzung der verschiedenen Laborparameter und Probenmaterialien auf Relevanz und Vergleichbarkeit gehalten.

Die Einteilung der Patient\*innen nach Schweregrade der SARS-CoV-2-Erkrankung erfolgte nach der klinischen WHO-Definition (WHO-Publikation „Therapeutics and COVID-19: living guideline, Stellungnahme-Covid-19\_Therapie\_Diagnose.pdf (rki.de)):

- Nicht-schwerwiegendes COVID-19: Fehlen jeglicher Kriterien für eine schwere oder kritische COVID-19-Erkrankung
- schwerwiegendes COVID-19: SpO<sub>2</sub> < 90-94% unter Raumluft, Atemfrequenz > 30/min, radiologische Zeichen einer Pneumonie
- kritisches COVID-19: ARDS, Sepsis, septischer Schock +/- Multiorganversagen (Notwendigkeit einer mechanischen Beatmung oder anderer Art von Organunterstützung oder Vasopressoren-Gabe)

## 2.2.2 glykämische Kontrolle

Die glykämische Kontrolle wurde in dieser Studie anhand definierter Parameter dargestellt:

Nur hospitalisierte Patient\*innen, die mindestens drei Glukosemessungen an mindestens drei verschiedenen Tagen aufweisen, wurden in die Studie eingeschlossen.

Hierfür wurden Werte (unabhängig von nüchternem oder postprandialem Status) aus Plasma-Glukose und POCT-Glukose aus Vollblut verwendet.

Es erfolgte eine Einteilung in zwei Gruppen der glykämischen Kontrolle anhand der mittleren Glukosewerte. Dafür wurde zunächst der Tagesmittelwert des Blutzuckers für jede untersuchte Person berechnet und dann der Gesamtmittelwert des Blutzuckers pro Patient\*in zusammengefasst.

Die zwei Gruppen sind:

- Gruppe<sub>(70-180mg/dl)</sub>
- Gruppe<sub>(>180mg/dl)</sub>

Da bei mehr als 68,6% der Patient\*innen kein rezenter HbA1c-Wert verfügbar war, wurde die Entscheidung getroffen, HbA1c aus der Studie auszuschließen.

## **2.3 Ziele der Studie und Forschungsfrage**

### **2.3.1 Forschungsfrage**

Im Rahmen dieser retrospektiven Studie soll nun untersucht werden, ob es einen Zusammenhang zwischen glykämischer Kontrolle und Outcome bei hospitalisierten internistischen COVID-19 Patient\*innen mit und ohne Diabetes mellitus gibt.

(H0): Es besteht kein Zusammenhang zwischen einer glykämischen Kontrolle bei hospitalisierten internistischen Patient\*innen mit und ohne Diabetes mellitus und dem Outcome einer SARS-CoV-2-Erkrankung.

(H1): Es besteht ein Zusammenhang zwischen einer glykämischen Kontrolle bei hospitalisierten internistischen Patient\*innen mit und ohne Diabetes mellitus und dem Outcome einer SARS-CoV-2-Erkrankung.

### **2.3.2 Primärer Endpunkt**

Als primärer Endpunkt ist das schlechtere Outcome einer SARS-CoV-2-Erkrankung definiert. In erster Linie versteht man darunter den Tod (all cause mortality).

### **2.3.3 Sekundäre Endpunkte**

Sekundäre Endpunkte sind ebenfalls Faktoren eines schlechteren Outcomes, wie eine kritische COVID-19-Erkrankung, eine längere stationäre Aufenthaltsdauer (in Tagen) und ein ICU-Aufenthalt und dessen Dauer (in Tagen).

Zusätzlich wurden sekundäre Ereignisse (AKI, ARDS, Schock, kardiovaskuläre Ereignisse, zerebrovaskuläre Ereignisse, Sepsis, Tiefe Venenthrombose und Pulmonalarterienembolie sowie MODS), die innerhalb von vier Wochen nach

stationärer Aufnahme auftraten und in einem möglichen Zusammenhang mit der Schwere der SARS-CoV-2-Erkrankung stehen könnten, erhoben.

## 2.4 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der gesammelten und gefilterten medizinischen Daten wurde mit Hilfe der Statistikprogramme R Version 4.4.0 (2024-04-24) und IBM® SPSS® Statistics 29.0 und mit Unterstützung von Frau Mag.phil. Bakk.phil. MA Baumann durchgeführt.

Für alle in der Studie vorkommenden Variablen wurde deskriptive Statistik angewandt.

Die Basismerkmale wurden anhand von Häufigkeit und Anteile (%) für kategoriale Variablen beschrieben.

Kontinuierliche Variablen wurden mittels Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung getestet. War der p-Wert  $>0,05$  wurde von keiner Abweichung von der Normalverteilung ausgegangen.

Normalverteilte Daten wurden mittels Mittelwertes (MW) und Standardabweichung (SD) ausgedrückt. Handelte es sich um nicht normalverteilte Daten wurde der Median und die Quartile (Q1 und Q3) bzw. der IQR dargestellt.

Variablen mit mehr als 20% fehlenden Werten wurden aus der Analyse ausgeschlossen. Dazu zählen HbA1c, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin, Gesamtcholesterin, SAPS3, BMI, Gewicht und Körpergröße.

Folgende Laborparameter wurden in die Analyse miteinbezogen: Glukose, Kreatinin, eGFR, D-Dimer, LDH, CRP, Ferritin, IL-6, Leukozyten und Procalcitonin.

Da die Aufenthaltsdauer und die Anzahl der Glukosemessung pro Tag zwischen den Probanden variieren, werden die Zusammenfassungen der Glukoseparameter nach der Gesamtzahl der Glukosemessung pro Patient\*in gewichtet. So kann gewährleistet

werden, dass die Anzahl der Messungen pro Patient\*in die Ergebnisse nicht verzerrt und jeder Patient\*in gleich zur Analyse beiträgt.

Ungewichtete Glukosemittelwerte der Patient\*innen werden zur Definition der Gruppen der glykämischen Kontrolle verwendet, damit Patient\*innen unabhängig von der Messhäufigkeit gleich bewertet werden.

Anschließend erfolgte eine Aufarbeitung in Grafiken und Tabellen sowohl mit Microsoft® Excel® für Microsoft 365 MSO, IBM® SPSS® Statistics 29.0 und Microsoft® Word® für Microsoft 365 MSO.

## **2.5 Literaturrecherche**

Relevante Literatur wurde mithilfe der Online Datenbank PubMed ermittelt. Zusätzlich wurden andere Plattformen, Guidelines, Fachartikel und verschiedenste Fachbücher herangezogen.

### 3 Ergebnisse und Resultate mit graphischen Darstellungen

Das Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Dokumentation der Medizinischen Universität Graz ermittelte im Zeitraum vom 25.02.2020 bis 31.08.2022 917 Patient\*innenfälle mit folgenden Charakteristika: Alter von mindestens 18 Jahren, stationäre Versorgung an der Universitätsklinik für Innere Medizin, der ICU und EBA mit bestätigter SARS-CoV-2-Infektion (Haupt- oder Nebendiagnose).

Im ersten Schritt wurden jene Fälle ausgeschlossen, bei denen keine bestätigte SARS-CoV-2-Infektion nachgewiesen werden konnte (n=2), zum Zeitpunkt des stationären Aufenthaltes eine Schwangerschaft bestand (n=29), eine Entbindung kurz vor dem stationären Aufenthalt stattgefunden hatte (n=1) und bei denen widersprüchliche openMEDOCS Daten bezüglich des ICU-Aufenthaltes aufgefallen waren (n=16).

Insgesamt wurden in diesem Schritt n=48 Patient\*innen ausgeschlossen.

Im zweiten Schritt wurden die verbliebenen 869 Patient\*innen durch das Setzen folgender Kriterien – mindestens drei tägliche Glukosemessungen an mindestens drei verschiedenen Tagen (sowohl Plasma-Glukose als auch POCT-Glukosemessungen wurden miteinbezogen) nochmals reduziert. Schlussendlich standen n=194 Patient\*innen für die statistische Auswertung zur Verfügung.

Diese setzten sich aus n=123 Menschen mit Diabetes mellitus und n=71 Menschen ohne Diabetes mellitus zusammen. (siehe Abb. 1)

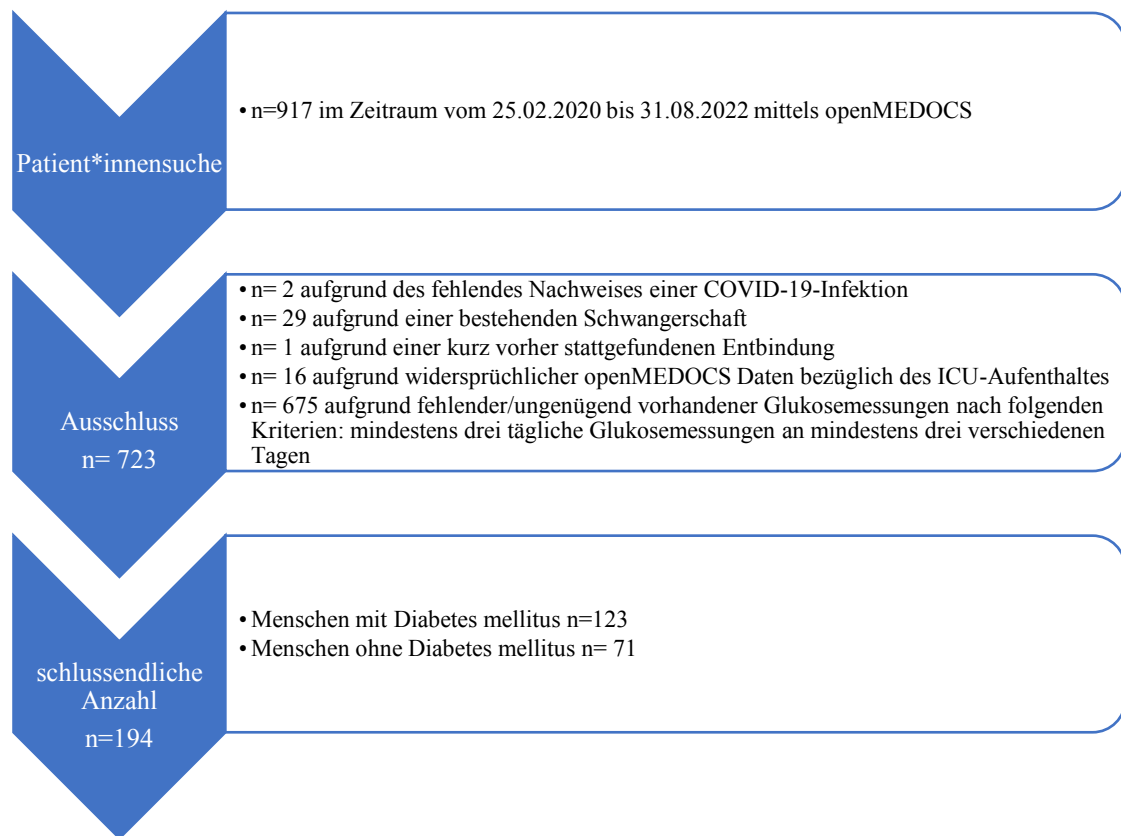


Abbildung 1: Flowchart mit Darstellung des Patient\*innenscreenings und der Studienpopulation (Quelle: Eigendarstellung)

Diese retrospektive Studie beschäftigt sich mit der Frage, ob es einen Zusammenhang zwischen einer unzureichenden glykämischen Kontrolle bei Menschen mit und ohne vorbestehenden Diabetes mellitus und einem verschlechterten Outcome einer SARS-CoV-2-Erkrankung bei hospitalisierten Patient\*innen gibt.

In den folgenden Unterkapiteln wird genauer auf die Ergebnisse der retrospektiven Analyse und Auswertung der oben genannten Daten eingegangen.

### 3.1 Baselines und klinische Patient\*innenmerkmale

Wie in der Tabelle 1 zu entnehmen ist, bestand die endgültigen Studienkohorte aus 194 Patient\*innen, davon 63,4% Menschen mit Diabetes mellitus (DM) und 36,6% Menschen ohne Diabetes mellitus (noDM).

Die Gruppe der Menschen mit Diabetes mellitus setzt sich aus fünf Diabetes-Subtypen zusammen. Der Großteil der Patient\*innen hatte Diabetes mellitus Typ 2 (84,6%) (Diabetes mellitus Typ 1 n=7, Diabetes mellitus Typ 2 n=104, Steroid-Diabetes mellitus n=9, Post-Transplant Diabetes mellitus n=2, pankreopriver Diabetes mellitus n=1).

Sowohl in der Gruppe der Menschen mit als auch ohne Diabetes mellitus waren deutlich mehr Männer als Frauen vertreten.

Parameter	Anteil in % (N)		
	gesamtes Patient*innenkollektiv	Diabetes mellitus	Kein Diabetes mellitus
<b>glykämische Kontrolle</b>			
gesamt	100% (194)	63,4% (123)	36,6% (71)
70-180mg/dl	55,7% (108)	37,4% (46)	87,3% (62)
>180mg/dl	44,3% (86)	62,6% (77)	12,7% (9)
<b>Geschlecht</b>			
Frauen	30,4% (59)	26% (32)	38,0% (27)
70-180mg/dl	66,1% (39)		
>180mg/dl	33,9% (20)		
Männer	69,6% (135)	74,0% (91)	62,0% (44)
70-180mg/dl	51,1% (69)		
>180mg/dl	48,9% (66)		

Tabelle 1: Baseline Daten: Anteile des gesamten Patient\*innenkollektivs, Menschen mit und ohne Diabetes mellitus und Geschlecht in % (N) (Quelle: Eigendarstellung)

Das mediane Alter der Patient\*innen betrug 69,5 Jahre (62,0-77,0). Menschen mit Diabetes mellitus waren älter als Menschen ohne Diabetes mellitus. Die jüngste in die Studie aufgenommene Person war 33 alt und die älteste Person war 92 Jahre alt.

Bei den insgesamt 194 Patient\*innen wurden im Median 43,5 (30,0-73,5) Glukosemessungen durchgeführt.

Hinsichtlich der Gruppen der glykämischen Kontrolle wiesen mehr Menschen mit Diabetes mellitus Glukosewerte von >180mg/dl auf. Bei Menschen ohne Diabetes mellitus kamen Glukosewerte zwischen 70-180mg/dl häufiger vor.

Bei beiden Geschlechtern präsentierte sich der Großteil der Patient\*innen mit Glukosewerten von 70-180mg/dl. In der Gruppe<sub>(70-180mg/dl)</sub> der glykämischen Kontrolle war das mediane Alter niedriger als in der Gruppe<sub>(>180mg/dl)</sub>.

Parameter	Median (IQR)	N
<b>gesamtes Patient*innenkollektiv</b>		
<b>Glukose (mg/dl)</b>		
gesamt	177,8 (158,6-193,2)	194
Diabetes mellitus	183,1 (170,7-204,1)	123
Kein Diabetes mellitus	161,9 (152,6-173,9)	71
<b>glykämische Kontrolle (mg/dl)</b>		
70-180	160,0 (152,6-170,6)	108
>180	195,9 (184,0-223,2)	86
<b>Alter (Jahre)</b>		
gesamt	69,5 (62,0-77,0)	194
70-180mg/dl	67,5 (62,0-75,0)	108
>180mg/dl	71,0 (60,0-80,0)	86
<b>Diabetes mellitus</b>		
<b>glykämische Kontrolle (mg/dl)</b>		
gesamt	183,1 (170,7-204,1)	123
70-180	159,8 (152,9-174,6)	46
>180	196,9 (187,2-227,4)	77
<b>Alter (Jahre)</b>		
gesamt	72,0 (63,0-80,0)	123
70-180mg/dl	72,0 (63,0-79,0)	46
>180mg/dl	73,0 (64,0-80,0)	77
<b>Kein Diabetes mellitus</b>		
<b>glykämische Kontrolle (mg/dl)</b>		
gesamt	161,9 (152,6-173,9)	71
70-180	160,0 (151,0-168,7)	62
>180	184,1 (184,0-186,9)	9

Alter (Jahre)		
gesamt	65,0 (59,0-71,5)	71
70-180mg/dl	66,5 (60,0-73,0)	62
>180mg/dl	55,0 (50,0-64,0)	9

Tabelle 2: Baseline Daten: Mediane (IQR) der Glukosewerte und des Alters des gesamten Patient\*innenkollektivs, der Menschen mit und ohne Diabetes mellitus (Quelle: Eigendarstellung)

Wie in Abbildung 2 ersichtlich, waren die häufigsten erhobenen Komorbiditäten kardiovaskuläre Erkrankungen, Diabetes mellitus, CKD und Adipositas.

Bei Menschen mit Diabetes mellitus kamen vor allem kardiovaskuläre Erkrankungen, zerebrovaskuläre Erkrankungen und CKD als häufige Komorbiditäten in höherer Prozentzahl als bei Menschen ohne Diabetes mellitus vor.

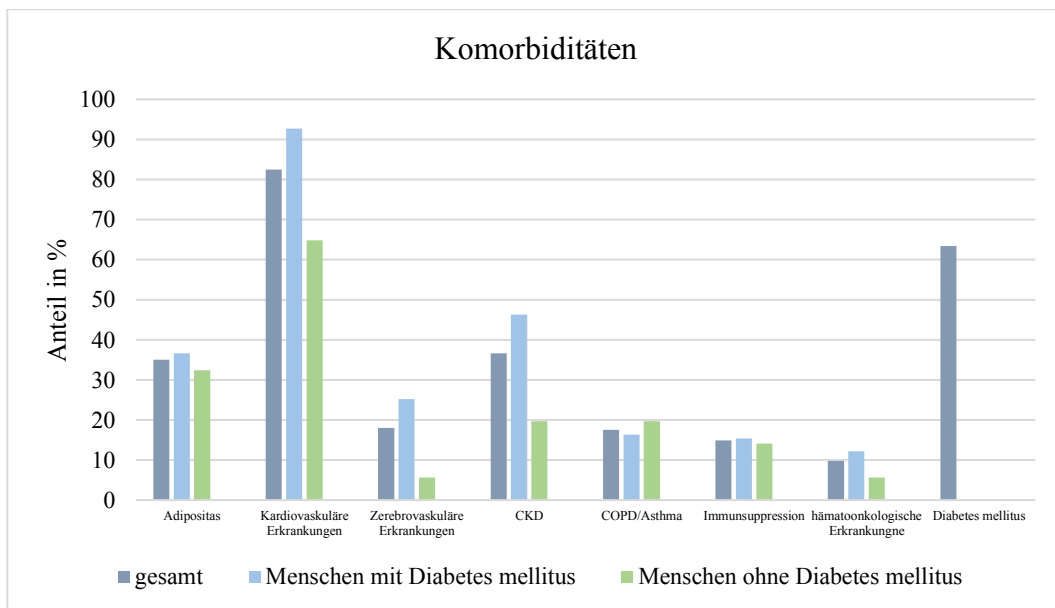


Abbildung 2: vorhandene Komorbiditäten in % gesamtes Patient\*innenkollektiv und nach Diabetesstatus (\*Adipositas 19,1% Missing Data) (Quelle: Eigendarstellung)

In der Tabelle 3 werden die Anteile der Gruppen der glykämischen Kontrolle der Patient\*innen mit vorhandenen Komorbiditäten nach Diabetesstatus dargestellt. Menschen mit Diabetes mellitus zeigten die höchste durchschnittliche Anzahl an Komorbiditäten pro Patient\*in mit 2,5 in der Gruppe<sub>(70-180mg/dl)</sub> (vs. Gruppe<sub>(>180mg/dl)</sub> 2,4), ebenso Menschen ohne Diabetes mellitus mit der höchsten durchschnittlichen

Anzahl an Komorbiditäten pro Patient\*in mit 1,7 in der Gruppe(70-180mg/dl) (vs. Gruppe(>180mg/dl) 1,1).

		DM				noDM			
		70-180mg/dl		>180mg/dl		70-180mg/dl		>180mg/dl	
		Anzahl	(%)	Anzahl	(%)	Anzahl	(%)	Anzahl	(%)
Adipositas	missing	6	33,3%	12	66,7%	16	84,2%	3	15,8%
	ja	16	35,6%	29	64,4%	21	91,3%	2	8,7%
kardiov. Erkr.	ja	44	38,6%	70	61,4%	41	89,1%	5	10,9%
zerebrov. Erkr.	ja	14	45,2%	17	54,8%	4	100%	0	0,0%
CKD	ja	23	40,4%	34	59,6%	13	92,9%	1	7,1%
COPD/Asthma	ja	5	25,0%	15	75,0%	13	92,9%	1	7,1%
Immunsuppression	ja	7	36,8%	12	63,2%	9	90,0%	1	10,0%
hämatook. Erkr.	ja	4	26,7%	11	73,3%	4	100%	0	0,0%

Tabelle 3: vorhandene Komorbiditäten bei Menschen mit und ohne Diabetes mellitus in % nach den Gruppen der glykämischen Kontrolle (Quelle: Eigendarstellung)

## 3.2 Klinisches Outcome

### 3.2.1 Primärer Endpunkt – Tod (all cause mortality)

In der gesamten Untersuchungsgruppe gab es 92 Todesfälle (47,4%).

Es verstarb ein höherer Anteil der Menschen ohne Diabetes mellitus als der Menschen mit Diabetes mellitus. In Tabelle 4 werden die jeweiligen Anteile der verstorbenen und überlebenden Menschen mit und ohne Diabetes mellitus dargestellt.

Das mediane Alter der verstorbenen Menschen mit und ohne Diabetes mellitus war höher als das der Überlebenden und bei Menschen mit Diabetes mellitus tendenziell höher als bei denen ohne Diabetes mellitus (DM: 74,0 Jahre (69,0-80,0) vs. 70,5 Jahre (58,0-80,0) und noDM 68,0 Jahre (62,0-74,0) vs. 62,5 Jahre (55,0-67,0)).

Parameter	Anteil in % (N)			
	Verstorbene DM	Überlebende DM	Verstorbene noDM	Überlebende noDM
<b>glykämische Kontrolle</b>				
gesamt	41,5% (51)	58,5% (72)	57,8% (41)	42,3% (30)
70-180mg/dl	29,4% (15)	43,1% (31)	87,8% (36)	86,7% (26)
>180mg/dl	70,6% (36)	56,9% (41)	12,2% (5)	13,3% (4)
<b>Geschlecht</b>				
Frauen	34,4% (11)	65,6% (21)	63,0% (17)	37,0% (10)
Männer	44,0% (40)	56,0% (51)	54,5% (24)	45,5% (20)
<b>Schweregrad COVID-19</b>				
Nicht-schwergradig	7,8% (4)	15,3% (11)	-	-
Schwergradig	27,5% (14)	45,8% (33)	4,9% (2)	6,7% (2)
Kritisch	64,7% (33)	38,9% (28)	95,1% (39)	93,3% (28)

Tabelle 4: Anteile der verstorbenen und überlebenden Menschen mit und ohne Diabetes mellitus an den Gruppen der glykämischen Kontrolle, dem Geschlecht und den Schweregraden der COVID-19-Erkrankung in % (N) (Quelle: Eigendarstellung)

In der Gruppe der verstorbenen Menschen mit Diabetes mellitus lag der Median des Glukosewertes bei 187,5mg/dl (177,9-203,8) und in der Gruppe der Überlebenden bei 181,9mg/dl (162,8-204,1).

In der Gruppe der verstorbenen Menschen ohne vorbekannten Diabetes mellitus betrug der Median des Glukosewert 163,5mg/dl (155,9-173,9) im Vergleich zur Gruppe der nicht verstorbenen Menschen ohne Diabetes mellitus mit 157,5mg/dl (150,4-167,8).

Innerhalb der Gruppen der glykämischen Kontrolle war der mediane Glukosewert im Bereich 70-180mg/dl (unabhängig vom Diabetesstatus) bei den Verstorbenen höher als bei den Überlebenden und im Bereich >180mg/dl waren die medianen Glukosewerte annähernd gleich zwischen den Verstorbenen und Überlebenden beider Gruppen. (siehe Tab. 5)

Glykämische Kontrolle	Menschen mit Diabetes mellitus		Menschen ohne Diabetes mellitus	
	Verstorbene Median (IQR)	Überlebende Median (IQR)	Verstorbene Median (IQR)	Überlebende Median (IQR)
70-180mg/dl	166,7 (153,4-179,1)	159,8 (152,1-170,7)	162,5 (154,8-170,6)	156,5 (149,1-161,9)
>180mg/dl	196,5 (187,5-223,2)	196,9 (181,9-227,9)	184,1 (182,1-186,9)	184,0 (184,0-184,7)

Tabelle 5: medianer Glukosewert der verstorbenen und überlebenden Menschen mit und ohne Diabetes mellitus (Quelle: Eigendarstellung)

Verstorbene und überlebende Patient\*innen wiesen sehr ähnliche prozentuale Anteile der Gruppen der glykämischen Kontrolle bezogen auf das gesamte Patient\*innenkollektiv auf. Dies zeigte sich ebenso bei den Menschen ohne Diabetes mellitus. Verstorbene und überlebende Menschen mit Diabetes mellitus wiederum stellten unterschiedliche Anteile an den glykämischen Gruppen. (siehe Abb. 3)

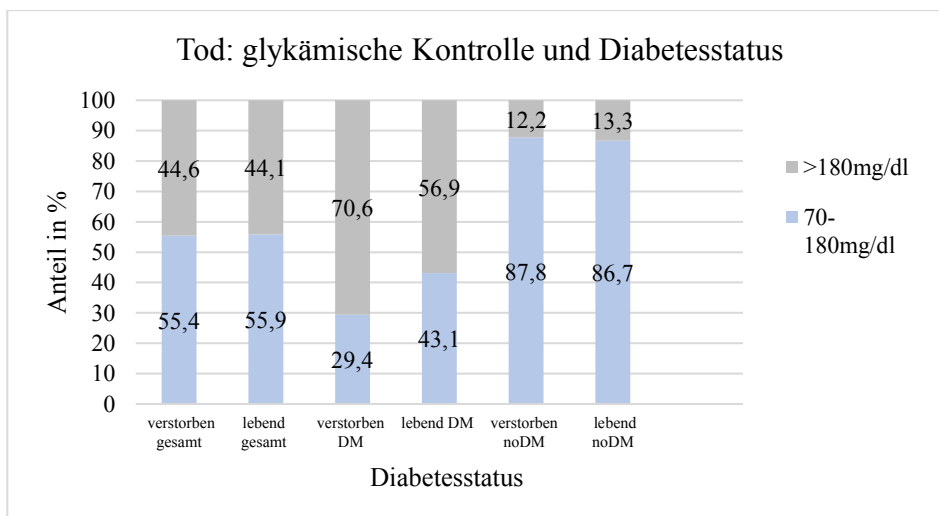


Abbildung 3: Anteil der Gruppen der glykämischen Kontrolle in % an den verstorbenen und überlebenden Patient\*innen des gesamten Patient\*innenkollektivs und nach Diabetesstatus (Quelle: Eigendarstellung)

In der Gruppe(>180mg/dl) und der Gruppe(70-180mg/dl) der glykämischen Kontrolle war die durchschnittliche Anzahl an Komorbiditäten pro Patient\*in bei verstorbenen Menschen mit Diabetes mellitus höher als bei überlebenden Menschen mit Diabetes mellitus (Gruppe(>180mg/dl): 2,7 vs. 2,2 und Gruppe(70-180mg/dl): 2,6 vs. 2,4). Die gleiche

Beobachtung war bei Menschen ohne Diabetes mellitus zu machen (Gruppe(>180mg/dl): 1,4 vs. 0,8 und Gruppe(70-180mg/dl): 2,0 vs. 1,2).

Verstorbene Menschen mit Diabetes mellitus zeigten die höchste durchschnittliche Anzahl an Komorbiditäten pro Patient\*in mit 2,7 in der Gruppe(>180mg/dl), während verstorbene Menschen ohne Diabetes mellitus die höchste durchschnittliche Anzahl an Komorbiditäten pro Patient\*in mit 2,0 in der Gruppe(70-180mg/dl) hatten. (siehe Tab. 6 und 7)

		70-180mg/dl				DM >180mg/dl			
		Überlebende		Verstorbene		Überlebende		Verstorbene	
		Anzahl	(%)	Anzahl	(%)	Anzahl	(%)	Anzahl	(%)
Adipositas	missing	4	66,7%	2	33,3%	5	41,7%	7	58,3%
	ja	13	81,3%	3	18,8%	15	51,7%	14	48,3%
kardiov. Erkr.	ja	29	65,9%	15	34,1%	38	54,3%	32	45,7%
zerebrov. Erkr.	ja	8	57,1%	6	42,9%	8	47,1%	9	52,9%
CKD	ja	15	65,2%	8	34,8%	14	41,2%	20	58,8%
COPD/Asthma	ja	3	60,0%	2	40,0%	8	53,3%	7	46,7%
Immunsuppression	ja	3	42,9%	4	57,1%	4	33,3%	8	66,7%
hämatoonk. Ekr.	ja	3	75,0%	1	25,0%	4	36,4%	7	63,6%

Tabelle 6: Anteil verstorbener und überlebender Menschen mit Diabetes mellitus in % an den Komorbiditäten nach den Gruppen der glykämischen Kontrolle (Quelle: Eigendarstellung)

		70-180mg/dl				noDM >180mg/dl			
		Überlebende		Verstorbene		Überlebende		Verstorbene	
		Anzahl	(%)	Anzahl	(%)	Anzahl	(%)	Anzahl	(%)
Adipositas	missing	10	62,5%	6	37,5%	2	66,7%	1	33,3%
	ja	7	33,3%	14	66,7%	0	0,0%	2	100%
kardiov. Erkr.	ja	15	36,6%	26	63,4%	2	40,0%	3	60,0%
zerebrov. Erkr.	ja	0	0,0%	4	100%	0	0,0%	0	0,0%
CKD	ja	2	15,4%	11	84,6%	0	0,0%	1	100%
COPD/Asthma	ja	4	30,8%	9	69,2%	0	0,0%	1	100%
Immunsuppression	ja	2	22,2%	7	77,8%	1	100%	0	0,0%
hämatoonk. Ekr.	ja	2	50,0%	2	50,0%	0	0,0%	0	0,0%

Tabelle 7: Anteil verstorbener und überlebender Menschen ohne Diabetes mellitus in % an den Komorbiditäten nach den Gruppen der glykämischen Kontrolle (Quelle: Eigendarstellung)

Wie in der Abb. 4 ersichtlich, hatte ein größerer Anteil der verstorbenen Patient\*innen (unabhängig vom Diabetesstatus) eine kritische Ausprägung der COVID-19-Erkrankung im Vergleich zur zugehörigen Gruppe der überlebenden Patient\*innen.

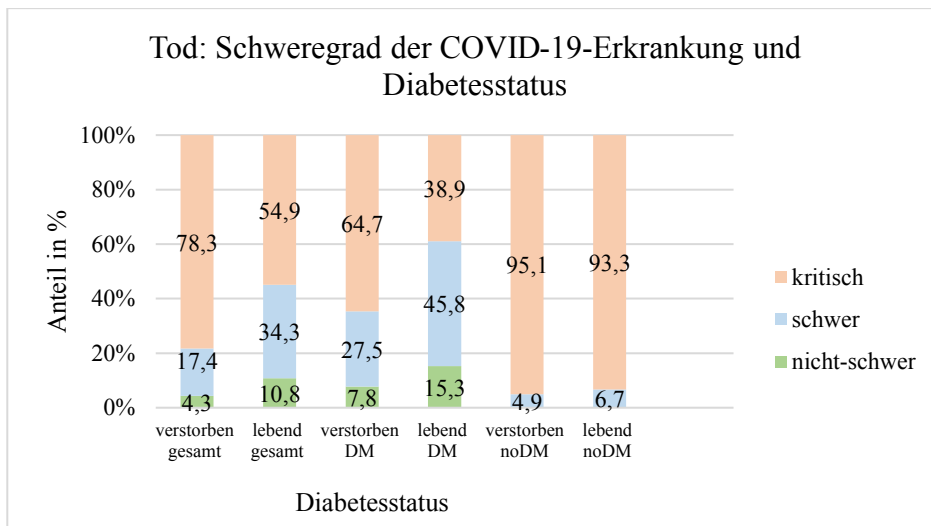


Abbildung 4: Anteil der verstorbenen und überlebenden Patient\*innen in % nach Schweregrad der COVID-19-Erkrankung und des Diabetesstatus (Quelle: Eigendarstellung)

## 3.2.2 Sekundäre Endpunkte

### 3.2.2.1 Dauer des stationären Aufenthalts

Die stationäre Aufenthaltsdauer (inkl. ICU-Aufenthalt) war bei dem gesamten Patient\*innenkollektiv im Median 18,0 (11,0-26,0) Tage.

In der Gruppe der Menschen mit Diabetes mellitus betrug die stationäre Aufenthaltsdauer im Median 8 Tage weniger als bei Menschen ohne Diabetes mellitus.

Wie in Tabelle 8 ersichtlich, war die mediane Aufenthaltsdauer in der Gruppe ( $70-180\text{mg/dl}$ ) länger, als in der Gruppe ( $>180\text{mg/dl}$ ) unabhängig vom Diabetesstatus und davon, ob die Patient\*innen verstarben oder überlebten.

Die mediane stationäre Aufenthaltsdauer war bei verstorbenen Menschen mit Diabetes mellitus in beiden Gruppen der glykämischen Kontrolle kürzer als bei überlebenden Menschen mit Diabetes mellitus während sie bei verstorbenen Menschen ohne Diabetes mellitus länger oder gleich lang im Vergleich zu den überlebenden Menschen ohne Diabetes mellitus war. Verstorbene Menschen mit Diabetes mellitus wiesen eine deutlich kürzere mediane Aufenthaltsdauer in beiden Gruppen der glykämischen Kontrolle als Menschen ohne Diabetes mellitus auf.

Die mediane stationäre Aufenthaltsdauer nahm mit dem Schweregrad der COVID-19-Erkrankung zu.

<b>Tage</b>	<b>Median (IQR)</b>	<b>N</b>
<b>Menschen mit Diabetes mellitus</b>		
<b>stationäre Aufenthaltsdauer</b>		
gesamt	14,0 (8,0-23,0)	123
70-180	18,0 (9,0-31,0)	46
>180	13,0 (8,0-19,0)	77
<b>stationäre Aufenthaltsdauer bei Verstorbenen</b>		
70-180	14,0 (8,0-31,0)	31
>180	11,0 (7,0-18,0)	41
<b>stationäre Aufenthaltsdauer bei Überlebenden</b>		
70-180	21,0 (16,0-31,0)	15
>180	13,5 (11,0-20,45)	36
<b>Stationäre Aufenthaltsdauer bei Schweregrad COVID-19</b>		
Nicht-schwergradig	13,0 (6,0-18,0)	15
Schwergradig	10,0 (7,0-19,0)	47
Kritisch	18,0 (12,0-26,0)	61
<b>Menschen ohne Diabetes mellitus</b>		
<b>stationäre Aufenthaltsdauer</b>		
gesamt	22,0 (17,0-32,0)	71
70-180	22,5 (17,0-39,0)	62
>180	20,0 (17,0-23,0)	9
<b>stationäre Aufenthaltsdauer bei Verstorbenen</b>		
70-180	24,0 (16,0-44,0)	26
>180	20,0 (11,5-28,0)	4
<b>stationäre Aufenthaltsdauer bei Überlebenden</b>		
70-180	22,5 (19,0-29,0)	36
>180	20,0 (18,0-20,0)	5
<b>Stationäre Aufenthaltsdauer bei Schweregrad COVID-19</b>		
Nicht-schwergradig	-	0
Schwergradig	22,0 (11,5-36,0)	4
Kritisch	22,0 (17,0-33,0)	67

Tabelle 8: Mediane (IQR) der stationären Aufenthaltsdauer bei Menschen mit und ohne Diabetes mellitus und jeweils bei Verstorbenen und Überlebenden und nach Schweregraden (Quelle: Eigendarstellung)

### 3.2.2.2 ICU-Aufenthalt und Aufenthaltsdauer

Insgesamt wurden 119 (61,3%) Patient\*innen auf die ICU aufgenommen, davon waren mehr Menschen ohne Diabetes mellitus.

Bei Menschen mit Diabetes mellitus war der Anteil an männlichen Patient\*innen, die auf die ICU transferiert wurden größer als der der Frauen, während sich der Anteil bei Menschen ohne Diabetes mellitus nur noch geringfügig unterschied. (siehe Tab. 9)

Parameter	Anteil in % (N)			
	ICU DM	Keine ICU DM	ICU noDM	Keine ICU noDM
<b>glykämische Kontrolle</b>				
gesamt	41,5% (51)	58,5% (72)	95,8% (68)	4,2 (3)
70-180mg/dl	37,3% (19)	37,5% (27)	86,8% (59)	100% (3)
>180mg/dl	62,7% (32)	62,5% (45)	13,2% (9)	- (0)
<b>Geschlecht</b>				
Frauen	34,4% (11)	65,6% (21)	92,6% (25)	7,4% (2)
Männer	44,0% (40)	56,0% (51)	97,7% (43)	2,3% (1)
<b>Schweregrad COVID-19</b>				
Nicht-schwergradig	2,0% (1)	19,4% (14)	-	-
Schwergradig	7,8% (4)	59,7% (43)	1,5% (1)	100% (3)
Kritisch	90,2% (46)	20,8% (15)	98,5% (67)	-

Tabelle 9: Anteile der auf ICU transferierten und nicht-transferierten Menschen mit und ohne Diabetes mellitus an den Gruppen der glykämischen Kontrolle, dem Geschlecht und den Schweregraden der COVID-19-Erkrankung in % (N) (Quelle: Eigendarstellung)

Das mediane Alter, der auf ICU-transferierten Menschen mit und ohne Diabetes mellitus, war niedriger als das der nicht transferierten. (DM: 67,0 Jahre (57,0-74,0) vs. 77,0 Jahre (70,0-82,5) und noDM 64,6 Jahre (58,0-71,0) vs. 83,0 Jahre (63,0-85,0)).

Der Median des Glukosewertes aller auf ICU-transferierten Patient\*innen lag bei 174,2mg/dl (159,0-184,0) und in der Gruppe der Nicht-Transferierten bei 191,4mg/dl (155,4-225,7).

Wie in Tab. 10 ersichtlich, war der mediane Glukosewert bei Menschen mit Diabetes mellitus, die nicht auf der ICU waren höher als bei denen auf der ICU. Bei Menschen ohne Diabetes mellitus hatten Menschen auf der ICU höhere mediane Glukosewerte. Bei Menschen mit und ohne Diabetes mellitus war der mediane Glukosewert in den Gruppen der glykämischen Kontrolle im Bereich 70-180mg/dl bei den auf ICU-transferierten Patient\*innen höher als bei den Nicht-Transferierten. Ab dem Bereich >180mg/dl war dies nicht mehr der Fall.

Glykämische Kontrolle	Menschen mit Diabetes mellitus		Menschen ohne Diabetes mellitus	
	ICU Median (IQR)	Keine ICU Median (IQR)	ICU Median (IQR)	Keine ICU Median (IQR)
<b>allgemein</b>	181,9 (177,8-192,2)	193,2 (158,6-226,8)	161,9 (154,0-173,9)	104,0 (104,0-127,8)
<b>70-180mg/dl</b>	171,6 (156,3-177,8)	153,6 (144,6-165,1)	160,5 (151,8-168,8)	104,0 (104,0-127,8)
<b>&gt;180mg/dl</b>	187,5 (181,9-2103,8)	212,6 (196,9-244,2)	184,1 (184,0-186,9)	-

Tabelle 10: Median (IQR) der Glukosewerte der auf die ICU und nicht auf die ICU transferierten Menschen mit und ohne Diabetes mellitus (Quelle: Eigendarstellung)

Auf ICU transferierte und nicht transferierte Patient\*innen unterschieden sich hinsichtlich der prozentualen Anteile der Gruppen der glykämischen Kontrolle voneinander.

Unter den auf ICU-Transferierten hatten Menschen mit Diabetes mellitus im Vergleich zu Menschen ohne Diabetes mellitus einen höheren prozentualen Anteil der Gruppe(>180mg/dl) und einen niedrigeren Anteil der Gruppe(70-180mg/dl).

Bei Menschen auf der ICU mit und ohne Diabetes mellitus war die Gruppe(>180mg/dl) der glykämischen Kontrolle etwas stärker vertreten als bei den nicht auf der ICU transferierten Menschen. (siehe Abb. 5)

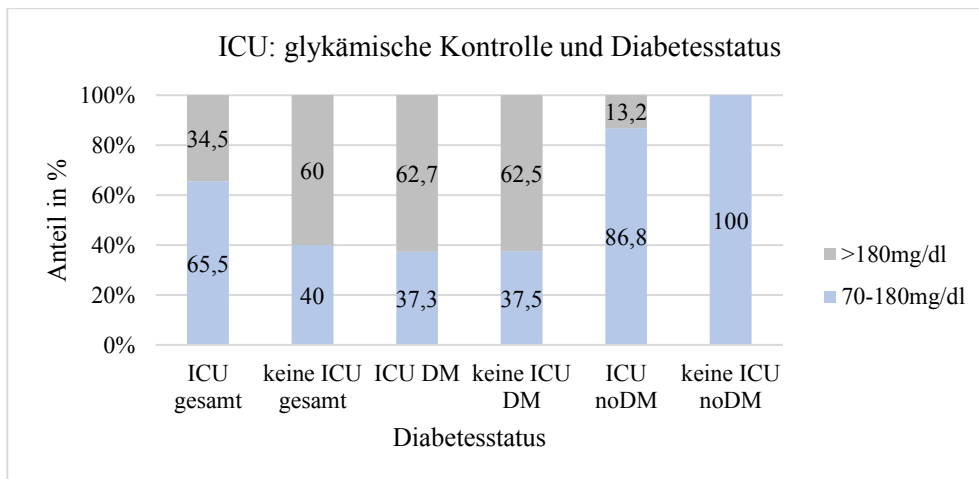


Abbildung 5: Anteil der Gruppen der glykämischen Kontrolle in % an den auf ICU und nicht auf ICU transferierten Patient\*innen des gesamten Patient\*innenkollektivs und nach Diabetesstatus (Quelle: Eigendarstellung)

Die mediane Aufenthaltsdauer auf der ICU betrug insgesamt 15,9 Tage (9,2-22,4) und war in der Gruppe der Menschen mit Diabetes mellitus im Median um 7,2 Tage kürzer als in der Gruppe der Menschen ohne Diabetes mellitus.

Die mediane ICU-Aufenthaltsdauer unterschied sich zwischen den Gruppen der glykämischen Kontrolle. Sowohl bei Menschen mit als auch ohne Diabetes mellitus war die mediane ICU-Aufenthaltsdauer bei Patient\*innen der Gruppe(>180mg/dl) kürzer als der Gruppe(70-180mg/dl).

Bei verstorbenen und überlebenden Menschen mit und ohne Diabetes mellitus war die mediane ICU-Aufenthaltsdauer in der Gruppe(70-180mg/dl) der glykämischen Kontrolle stets länger als in der Gruppe(>180mg/dl), wobei bei überlebenden Menschen mit Diabetes mellitus nur ein geringer Unterschied bestand.

Verstorbene Menschen mit und ohne Diabetes mellitus wiesen eine deutlich längere mediane ICU-Aufenthaltsdauer als Überlebende auf.

Die mediane ICU-Aufenthaltsdauer nahm mit dem Schweregrad der COVID-19-Erkrankung zu. (siehe Tab. 11)

<b>Tage</b>	<b>Median (IQR)</b>	<b>N</b>
<b>Menschen mit Diabetes mellitus</b>		
<b>ICU-Aufenthaltsdauer</b>		
gesamt	10,9 (5,5-20,1)	51
70-180	18,9 (5,0-22,5)	19
>180	10,6 (5,8-16,1)	32
<b>ICU-Aufenthaltsdauer bei Verstorbenen</b>		
70-180	22,2 (19,2-24,0)	7
>180	10,8 (9,6-16,1)	20
<b>ICU-Aufenthaltsdauer bei Überlebenden</b>		
70-180	8,7 (3,9-20,5)	12
>180	8,6 (2,1-19,7)	12
<b>ICU-Aufenthaltsdauer bei Schweregrad COVID-19</b>		
Nicht-schwergradig	1,2 (1,2-1,2)	1
Schwergradig	8,1 (1,4-19,1)	4
Kritisch	10,9 (7,5-20,6)	46
<b>Menschen ohne Diabetes mellitus</b>		
<b>ICU-Aufenthaltsdauer</b>		
gesamt	18,1 (12,1-25,1)	68
70-180	18,3 (12,1-25,8)	59
>180	14,3 (12,0-18,7)	9
<b>ICU-Aufenthaltsdauer bei Verstorbenen</b>		
70-180	19,6 (14,1-25,9)	34
>180	18,7 (14,3-18,7)	5
<b>ICU-Aufenthaltsdauer bei Überlebenden</b>		
70-180	16,1 (9,6-24,8)	25
>180	9,5 (3,5-16,4)	4
<b>ICU-Aufenthaltsdauer bei Schweregrad COVID-19</b>		
Nicht-schwergradig	-	0
Schwergradig	10,6 (10,6-10,6)	1
Kritisch	18,3 (12,1-25,2)	67

*Tabelle 11: Mediane (IQR) der ICU-Aufenthaltsdauer bei Menschen mit und ohne Diabetes mellitus nach glykämischer Kontrolle, nach Verstorbenen und Überlebenden und nach Schweregraden der COVID-19-Erkrankung (Quelle: Eigendarstellung)*

Wie in Abb. 6 dargestellt hatte der Großteil der auf die ICU aufgenommenen Patient\*innen eine kritische Ausprägung der COVID-19-Erkrankung.

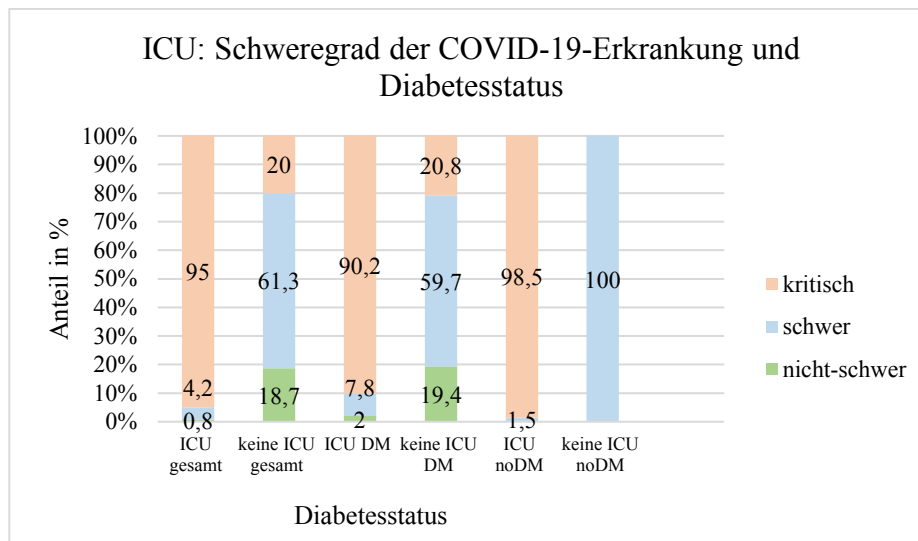


Abbildung 6: Anteil der auf ICU-transferierten und nicht transferierten Patient\*innen in % nach Schweregrad der COVID-19-Erkrankung des gesamten Patient\*innenkollektivs und nach Diabetesstatus (Quelle: Eigendarstellung)

In der Gruppe(>180mg/dl) und der Gruppe(70-180mg/dl) der glykämischen Kontrolle war die durchschnittliche Anzahl an Komorbiditäten pro Patient\*in bei nicht auf die ICU transferierten Menschen mit Diabetes mellitus höher als bei auf die ICU transferierten Menschen mit Diabetes mellitus (Gruppe(>180mg/dl): 2,6 vs. 2,3 und Gruppe(70-180mg/dl): 2,6 vs. 2,2). Bei Menschen ohne Diabetes mellitus traf dies nur in der Gruppe(70-180mg/dl) zu (2,7 vs. 1,6).

Auf die ICU transferierte Menschen mit Diabetes mellitus zeigten die höchste durchschnittliche Anzahl an Komorbiditäten pro Patient\*in mit 2,3 in der Gruppe(>180mg/dl), während auf die ICU transferierte Menschen ohne Diabetes mellitus die höchste durchschnittliche Anzahl an Komorbiditäten pro Patient\*in mit 1,6 in der Gruppe(70-180mg/dl) hatten. (siehe Tab. 12 und 13)

		70-180mg/dl				>180mg/dl			
		ICU		keine ICU		ICU		keine ICU	
		Anzahl	(%)	Anzahl	(%)	Anzahl	(%)	Anzahl	(%)
Adipositas	missing	4	66,7%	2	33,3%	7	58,3%	5	41,7%
	ja	10	62,5%	6	37,5%	13	44,8%	16	55,2%
kardiov. Erkr.	ja	17	38,6%	27	61,4%	27	38,6%	43	61,4%
zerebrov. Erkr.	ja	4	28,6%	10	71,4%	8	47,1%	9	52,9%
CKD	ja	5	21,7%	18	78,3%	11	32,4%	23	67,6%
COPD/Asthma	ja	3	60,0%	2	40,0%	4	26,7%	11	73,3%
Immunsuppression	ja	2	28,6%	5	71,4%	6	50,0%	6	50,0%
hämatoonk. Erkr.	ja	1	25,0%	3	75,0%	3	27,3%	8	72,7%

Tabelle 12: Anteil der auf ICU und nicht auf der ICU transferierten Menschen mit Diabetes mellitus in % an den Komorbiditäten in den Gruppen der glykämischen Kontrolle (Quelle: Eigendarstellung)

		70-180mg/dl				>180mg/dl			
		ICU		keine ICU		ICU		keine ICU	
		Anzahl	(%)	Anzahl	(%)	Anzahl	(%)	Anzahl	(%)
Adipositas	missing	15	93,8%	1	6,3%	3	100%	0	0,0%
	1	20	95,2%	1	4,8%	2	100%	0	0,0%
kardiov. Ekr.	1	40	97,6%	1	2,4%	5	100%	0	0,0%
zerebrov. Erkr.	1	3	75,0%	1	25,0%	0	0,0%	0	0,0%
CKD	1	10	76,9%	3	23,1%	1	100%	0	0,0%
COPD/Asthma	1	12	92,3%	1	7,7%	1	100%	0	0,0%
Immunsuppression	1	8	88,9%	1	11,1%	1	100%	0	0,0%
hämatoonk. Erkr.	1	4	100%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%

Tabelle 13: Anteil der auf ICU und nicht auf der ICU transferierten Menschen ohne Diabetes mellitus in % an den Komorbiditäten in den Gruppen der glykämischen Kontrolle (Quelle: Eigendarstellung)

### 3.2.2.3 Schweregrad der COVID-19-Erkrankung

Von den insgesamt 194 Patient\*innen wurden 7,7 % (n=15) als Patient\*innen mit nicht-schwergradigem COVID-19, 26,3% (n=51) als Patient\*innen mit schwergradigem COVID-19 und 66,0% (n=128) als Patient\*innen mit kritischem COVID-19 eingestuft.

Wie in Tab. 14 ersichtlich, waren die prozentualen Anteile nicht-schwergradiger, schwergradiger und kritischer erkrankter COVID-19-Patient\*innen in dieser Studie bei Menschen mit und ohne Diabetes mellitus nicht vergleichbar. Männer stellten einen etwas größeren Anteil an schwergradigen (28,1% (n=38) vs. 22,0% (n=13)) und kritischen (66,7% (n=90) vs. 64,4% (n=38)) COVID-19-Erkrankung im

Vergleich zu den Frauen. Frauen hatten in 13,6% (n=8) (vs. Männer 5,2% (n=7)) einen nicht-schwergradigen Verlauf der Erkrankung.

Bei Menschen mit und ohne Diabetes mellitus war sowohl bei Männern als auch Frauen der größte Anteil der Patient\*innen in der Gruppe der kritisch Kranken zu finden.

Parameter	Anteil in % (N)	
	Menschen mit Diabetes mellitus	Menschen ohne Diabetes mellitus
<b>Geschlecht</b>		
Frauen		
Nicht-schwergradig	25,0% (8)	-
Schwergradig	31,3% (10)	11,1% (3)
Kritisch	43,8% (14)	88,9% (24)
Männer		
Nicht-schwergradig	7,7% (7)	-
Schwergradig	40,7% (37)	2,3% (1)
Kritisch	51,6% (47)	97,7 (43)
<b>Schweregrad COVID-19</b>		
nicht-schwergradig	12,2% (15)	-
70-180	60,0% (9)	-
>180	40,0% (6)	-
Schwergradig	38,2% (47)	5,6% (4)
70-180	27,7% (13)	100% (4)
>180	72,3% (34)	-
Kritisch	49,6% (61)	94,4% (67)
70-180	39,3% (24)	86,6% (58)
>180	60,7% (37)	13,4% (9)

*Tabelle 14: Anteile des Geschlechts und der Gruppen der glykämischen Kontrolle an den COVID-19-Schweregraden bei Menschen mit und ohne Diabetes mellitus in % (N) (Quelle: Eigendarstellung)*

Das mediane Alter der Menschen mit und ohne Diabetes mellitus war bei einer schwergradigen COVID-19-Erkrankung am höchsten.

Die medianen Glukosewerte waren bei Menschen mit Diabetes mellitus bei jedem Schweregrad der COVID-19-Erkrankung höher als die der Menschen ohne Diabetes

mellitus. Die höchsten medianen Glukosewerte waren bei schwergradig erkrankten Menschen mit Diabetes mellitus und bei kritisch erkrankten Menschen ohne Diabetes mellitus zu finden. (siehe Tab.15)

Schweregrad der COVID-19-Erkrankung	Median (IQR)	N
<b>Menschen mit Diabetes mellitus</b>		
<b>Bezüglich glykämische Kontrolle (mg/dl)</b>		
nicht-schwergradig	166,7 (145,2-196,9)	15
Schwergradig	195,9 (179,0-230,9)	47
Kritisch	181,9 (174,0-193,4)	61
<b>Bezüglich Alter (Jahre)</b>		
nicht-schwergradig	73,0 (70,0-82,0)	15
Schwergradig	79,0 (69,0-83,0)	47
Kritisch	67,0 (61,0-74,0)	61
<b>Bezüglich stationärer Aufenthaltsdauer (Tage)</b>		
Nicht-schwergradig	13,0 (6,0-18,0)	15
Schwergradig	10,0 (7,0-19,0)	47
Kritisch	18,0 (12,0-26,0)	61
<b>Bezüglich ICU-Aufenthaltsdauer (Tage)</b>		
Nicht-schwergradig	1,2 (1,2-1,2)	15
Schwergradig	8,1 (1,4-19,1)	47
Kritisch	10,9 (7,5-20,6)	61
<b>Menschen ohne Diabetes mellitus</b>		
<b>Bezüglich glykämische Kontrolle (mg/dl)</b>		
nicht-schwergradig	-	-
Schwergradig	127,8 (104,0-127,8)	4
Kritisch	161,9 (154,0-173,9)	67
<b>Bezüglich Alter (Jahre)</b>		
Nicht-schwergradig	-	-
Schwergradig	75,0 (65,0-84,0)	4
Kritisch	64,0 (57,0-71,0)	67
<b>Bezüglich stationärer Aufenthaltsdauer (Tage)</b>		
Nicht-schwergradig	-	-
Schwergradig	22,0 (11,5-36,0)	4
Kritisch	22,0 (17,0-33,0)	67

Bezüglich ICU-Aufenthaltsdauer (Tage)		
Nicht-schwergradig	-	-
Schwergradig	10,6 (10,6-10,6)	4
Kritisch	18,3 (12,1-25,2)	67

Tabelle 15: Mediane (IQR) der Glukosewerte und des Alters, der stationären Aufenthaltsdauer und der ICU-Aufenthaltsdauer nach Schweregraden bei Menschen mit und ohne Diabetes mellitus (Quelle: Eigendarstellung)

Bei Menschen mit und ohne Diabetes mellitus war die längste mediane stationäre Aufenthaltsdauer und ICU-Aufenthaltsdauer in der Gruppe der kritisch COVID-19-Erkrankten zu finden. (siehe Tab. 15)

In Abb. 7 werden die Anteile der Gruppen der glykämischen Kontrolle auf die drei Schweregrade der COVID-19-Erkrankung bezogen dargestellt.

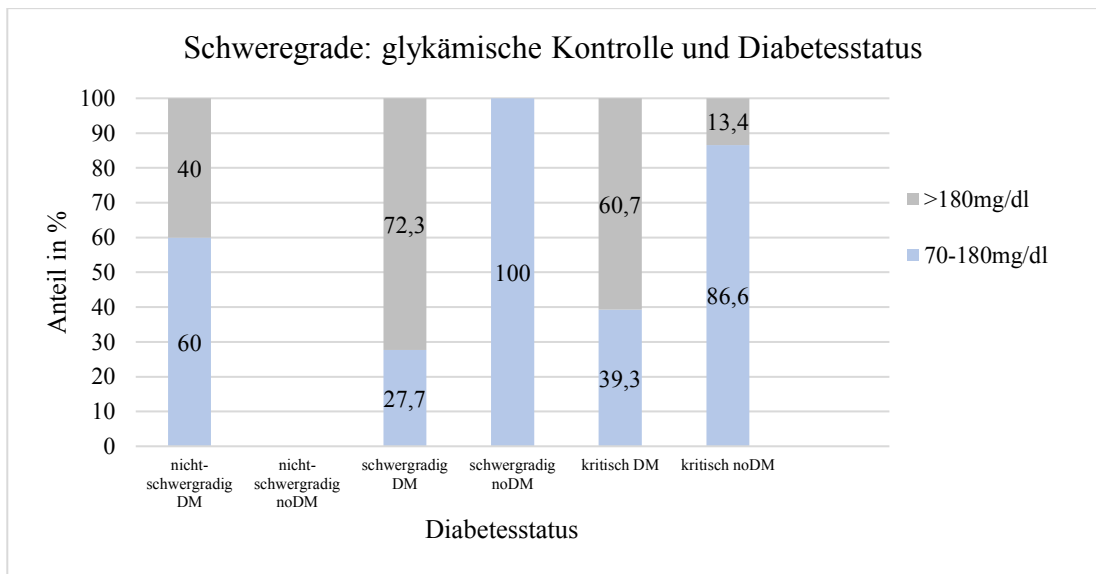


Abbildung 7: Gruppen der glykämischen Kontrolle in % nach Schweregraden der COVID-19-Erkrankung und nach Diabetesstatus (Quelle: Eigendarstellung)

In der Gruppe(>180mg/dl) und der Gruppe(70-180mg/dl) der glykämischen Kontrolle war die durchschnittliche Anzahl an Komorbiditäten pro Patient\*in bei kritisch erkrankten Menschen mit Diabetes mellitus niedriger als bei nicht-kritisch erkrankten Menschen mit Diabetes mellitus (Gruppe(>180mg/dl): 2,4 vs. 2,5 und

Gruppe(70-180mg/dl): 2,3 vs. 2,7). Die gleiche Beobachtung war bei Menschen ohne Diabetes mellitus in der Gruppe(70-180mg/dl) zu machen (1,6 vs. 2,5).

Kritisch erkrankte Menschen mit Diabetes mellitus zeigten die höchste durchschnittliche Anzahl an Komorbiditäten pro Patient\*in mit 2,4 in der Gruppe(>180mg/dl), während kritisch erkrankte Menschen ohne Diabetes mellitus die höchste durchschnittliche Anzahl an Komorbiditäten pro Patient\*in mit 1,6 in der Gruppe(70-180mg/dl) hatten. (siehe Tab. 16 und 17)

		nicht-schwergradig				DM schwergradig				kritisch			
		70-180mg/dl		>180mg/dl		70-180mg/dl		>180mg/dl		70-180mg/dl		>180mg/dl	
		Anzahl	(%)	Anzahl	(%)	Anzahl	(%)	Anzahl	(%)	Anzahl	(%)	Anzahl	(%)
Adipositas	missing	1	25,0%	3	75,0%	0	0,0%	2	100,0%	5	41,7%	7	58,3%
	ja	2	100,0%	0	0,0%	3	18,8%	13	81,3%	11	40,7%	16	59,3%
kardiov. Erkr.	ja	9	60,0%	6	40,0%	13	28,9%	32	71,1%	22	40,7%	32	59,3%
zerebrov. Erkr.	ja	3	75,0%	1	25,0%	5	38,5%	8	61,5%	6	42,9%	8	57,1%
CKD	ja	7	70,0%	3	30,0%	8	29,6%	19	70,4%	8	40,0%	12	60,0%
COPD/Asthma	ja	0	0,0%	1	100,0%	1	14,3%	6	85,7%	4	33,3%	8	66,7%
Immunsuppression	ja	3	75,0%	1	25,0%	2	33,3%	4	66,7%	2	22,2%	7	77,8%
hämatook. Erkr.	ja	1	50,0%	1	50,0%	2	33,3%	4	66,7%	1	14,3%	6	85,7%

Tabelle 16: Anteil der Schweregrade der COVID-19-Erkrankung bei Menschen mit Diabetes mellitus in % an den Komorbiditäten nach den Gruppen der glykämischen Kontrolle (Quelle: Eigendarstellung)

		schwergradig		noDM			
		70-180mg/dl		kritisch			
		Anzahl	(%)	70-180mg/dl	>180mg/dl	Anzahl	(%)
Adipositas	missing	1	100,0%	15	83,3%	3	16,7%
	ja	2	100,0%	19	90,5%	2	9,5%
kardiov. Erkr.	ja	2	100,0%	39	88,6%	5	11,4%
zerebrov. Erkr.	ja	1	100,0%	3	100,0%	0	0,0%
CKD	ja	3	100,0%	10	90,9%	1	9,1%
COPD/Asthma	ja	1	100,0%	12	92,3%	1	7,7%
Immunsuppression	ja	1	100,0%	8	88,9%	1	11,1%
hämatook. Erkr.	ja	0	0,0%	4	100,0%	0	0,0%

Tabelle 17: Anteil der Schweregrade der COVID-19-Erkrankung bei Menschen ohne Diabetes mellitus in % an den Komorbiditäten nach den Gruppen der glykämischen Kontrolle (Quelle: Eigendarstellung)

## 4 Diskussion

Wie einleitend beschrieben, gibt es bereits verschiedenste Studien, die sich mit der wechselseitigen Beziehung zwischen Diabetes mellitus und COVID-19 befassen.<sup>(188-190)</sup>

Im Rahmen dieser retrospektiven Studie wurde untersucht, ob es einen Zusammenhang zwischen glykämischer Kontrolle und Outcome bei hospitalisierten internistischen COVID-19 Patient\*innen mit und ohne Diabetes mellitus gibt.

Es wurde eine retrospektive Datenanalyse über die im Zeitraum vom 25.02.2020 bis 31.08.2022 gesammelten Patient\*innendaten durchgeführt. Die Auswertung der Daten erfolgte mittels deskriptiver Statistik.

### 4.1 Interpretation und Zusammenfassung der Ergebnisse

Die in dieser retrospektiven Studie aufgestellte Nullhypothese (H<sub>0</sub>): Es besteht kein Zusammenhang zwischen der glykämischen Kontrolle bei hospitalisierten internistischen Patient\*innen mit und ohne Diabetes mellitus und dem Outcome einer SARS-CoV-2-Erkrankung, konnte anhand der in dieser Studie untersuchten Daten nicht (vollständig) widerlegt werden.

Die durchgeführte deskriptive Statistik legt nahe, dass die glykämische Kontrolle von an COVID-19 erkrankten hospitalisierten internistischen COVID-19 Patient\*innen mit Diabetes mellitus mit der stationären Aufenthaltsdauer in Zusammenhang steht.

Weder der Tod noch der ICU-Aufenthalt oder die Schwere der COVID-19-Erkrankung konnten bei Menschen mit und ohne Diabetes mellitus mit der glykämischen Kontrolle in Zusammenhang gebracht werden.

In dieser Studie schienen die Komorbiditäten, das Alter und die Schwere der COVID-19-Erkrankung in Zusammenhang mit dem Tod, der stationären Aufenthaltsdauer und dem ICU-Aufenthalt in Verbindung zu stehen.

Diabetes mellitus kann laut aktueller Studienlage bei Betroffenen durch die bestehende Dysfunktion des Immunsystems und der gleichzeitig vorhandenen chronischen Inflammation dennoch prädisponierend für eine schwere COVID-19-Infektion sein.<sup>(189, 191, 192)</sup>

#### 4.1.1 Primärer Endpunkt – Tod

Als primärer Endpunkt wurde der Tod (all cause mortality) definiert.

Es zeigte sich, dass hospitalisierte COVID-19 Patient\*innen mit Diabetes mellitus eine niedrigere Mortalitätsrate aufwiesen als hospitalisierte COVID-19 Patient\*innen ohne Diabetes mellitus (41,5% vs. 57,8%).

Eine mögliche Erklärung hierzu wäre, dass Menschen mit Diabetes mellitus aufgrund ihrer Grunderkrankung und des verstärkten Auftretens von Komorbiditäten engmaschiger überwacht wurden und/oder früher eine spezifische Therapie erhielten.

In Zusammenschau aller Aspekte, mit dem Wissen, dass verstorbene Menschen höhere mediane Glukosewerte gegenüber den Überlebenden nur in der Gruppe<sub>(70-180mg/dl)</sub> aufwiesen und Menschen mit Diabetes mellitus in dieser Studie generell höhere mediane Glukosewerte und einen größeren Anteil an der Gruppe<sub>(>180mg/dl)</sub> stellten, während Menschen ohne Diabetes mellitus einen annähernd gleichen Anteil der Glukosewerte an den Gruppen<sub>(70-180mg/dl)</sub> und <sub>(>180mg/dl)</sub> wie die Überlebenden aufwiesen, lässt sich die Vermutung äußern, dass bei Menschen mit und ohne Diabetes mellitus die glykämische Kontrolle alleine kein entscheidender Prädiktor für die Sterblichkeit bei COVID-19 ist.

Da verstorbene Menschen mit Diabetes mellitus und ohne Diabetes mellitus überwiegend an einer kritischen COVID-19-Erkrankung litten und älter waren, sowie eine höhere durchschnittliche Anzahl an Komorbiditäten pro Patient\*in (auch innerhalb der Gruppen der glykämischen Kontrolle) als Überlebende zeigten, könnte es sich um ein Zusammenspiel mehrerer Faktoren handeln, das sich begünstigend auf das Versterben der Patient\*innen auswirkt.

Entgegengesetzt dazu war eine früher veröffentlichte Studie von Ergenc und Kollegen <sup>(229)</sup>, die den Tod und die Schwere der COVID-19-Erkrankung mit der glykämischen Kontrolle in Zusammenhang brachte. Allerdings wurden in dieser Studie nur in die Gruppen gute und schlechte glykämische Kontrolle bei Menschen mit Diabetes mellitus und in Menschen ohne Diabetes mellitus allgemein unterteilt. Als schlechte glykämische Kontrolle wurde ein HbA1c >7% und als gute glykämische Kontrolle HbA1c-Werte <7% angesehen.

Diese Aussage wurde von einer weiteren Studie von Lombardi und Kollegen <sup>(230)</sup> unterstützt. Sie untersuchten die Auswirkungen von Hyperglykämie bei 1938 COVID-19-Patient\*innen mit Diabetes mellitus, die ins Krankenhaus eingeliefert wurden. Basierend auf den glykämischen Werten während des stationären Aufenthaltes wurden die Patient\*innen in die zwei Gruppen  $\leq 180\text{mg/dl}$  und  $>180\text{mg/dl}$  unterteilt. Patient\*innen im Zielglukosebereich von 80-180mg/dl während des gesamten Krankenhausaufenthaltes galten als normoglykämisch. In einem Cox-proportionalen Risiko-Regressionsmodell war die Hyperglykämie im stationären Aufenthalt signifikant mit der Sterblichkeit verbunden.

Eine retrospektive multizentrische Studie von Carrasco-Sánchez und Kollegen <sup>(231)</sup> sieht Hyperglykämie ebenfalls als wichtigen Risikofaktor für Todesfälle im Zusammenhang mit COVID-19. Sie untersuchten allerdings nur nicht kritisch an COVID-19 erkrankte Patient\*innen, die ins Krankenhaus eingeliefert wurden. Die Patient\*innen wurden abhängig von ihrem Aufnahme-Blutzuckerspiegel in drei Gruppen unterteilt ( $<140\text{mg/dl}$ ,  $140\text{-}180\text{mg/dl}$  und  $>180\text{mg/dl}$ ). Hyperglykämie stellte unabhängig vom Diabetesstatus ein unabhängiger Risikofaktor für Mortalität dar und konnte auch mit der Notwendigkeit einer künstlichen Beatmung und der Aufnahme auf die ICU in Zusammenhang gebracht werden.

#### **4.1.2 Sekundäre Endpunkte**

In der Studie wurden mehrere sekundäre Endpunkte definiert.

Sekundäre Endpunkte sind ebenfalls Faktoren eines schlechteren Outcomes, wie

eine kritische COVID-19-Erkrankung, eine längere stationäre Aufenthaltsdauer (in Tagen) und ein ICU-Aufenthalt und dessen Dauer (in Tagen).

#### **4.1.2.1 Dauer des stationären Aufenthalts**

Aus den deskriptiven Daten ist ein Zusammenhang zwischen höheren Glukosewerten und einer kürzeren stationären Krankenhausdauer (sowohl bei den Überlebenden als auch den Verstorbenen) und vor allem bei Menschen mit Diabetes mellitus ersichtlich.

Die deskriptive Analyse zeigt, dass verstorbene Menschen mit Diabetes mellitus in beiden Gruppen der glykämischen Kontrolle eine deutlich kürzere mediane stationäre Aufenthaltsdauer aufwiesen als überlebende Menschen mit Diabetes mellitus. Bei Menschen ohne Diabetes mellitus unterschied sich die Aufenthaltsdauer in der Gruppe(>180mg/dl) der glykämischen Kontrolle zwischen Verstorbenen und Überlebenden hingegen nicht.

Verstorbene Menschen mit und ohne Diabetes mellitus wiesen eine höhere durchschnittliche Anzahl an Komorbiditäten pro Patient\*in auf (DM hatten die höchste in der Gruppe(>180mg/dl) und noDM in der Gruppe(70-180mg/dl) der glykämischen Kontrolle) als Überlebende.

Dies könnte darauf hindeuten, dass verstorbene Menschen mit Diabetes mellitus aufgrund ihrer bestehenden Komorbiditäten möglicherweise schwerer erkrankt waren und daher nach kürzerer Krankheitsdauer verstarben, während sich bei Menschen ohne Diabetes mellitus die längere Aufenthaltsdauer womöglich darauf zurückführen lässt, dass das Vorhandensein multipler Komorbiditäten zu einem eher komplizierteren Krankheitsverlauf und dadurch zu einem verzögerten, jedoch letztlich ungünstigen Outcome führte. Auch stieg mit zunehmendem Schweregrad der COVID-19-Erkrankung die mediane Krankenhausdauer sowohl bei Menschen mit als auch ohne Diabetes mellitus.

Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass sowohl die glykämische Kontrolle als auch das Vorliegen von Komorbiditäten und die Schwere der COVID-19-Erkrankung wesentliche Faktoren für die stationäre Aufenthaltsdauer darstellen.

Diese Erkenntnisse werden teilweise durch eine frühere retrospektive Studie von Shen und Kollegen <sup>(232)</sup> unterstützt, in der eine kontinuierliche Glukosemessung bei an COVID-19-erkrankten Menschen mit Diabetes mellitus durchgeführt wurde. Zwar konnte ein Zusammenhang zwischen Glukosewerten und dem Krankenhausaufenthalt hergestellt werden, allerdings wurden nur erhöhte (>160mg/dl) und erniedrigte (<70mg/dl) Glukosewerte mit einem signifikant hohen Risiko für kombinierte negative Folgen von COVID-19 und einem längeren Krankenhausaufenthalt in Verbindung gebracht. Auch eine erhöhte glykämische Variabilität war signifikant mit einem schlechteren Ausgang von COVID-19 verbunden.

#### **4.1.2.2 ICU-Aufenthalt und Aufenthaltsdauer**

Etwas mehr als die Hälfte der Patient\*innen wurden auf die ICU aufgenommen, davon stellten hospitalisierte COVID-19 Patient\*innen ohne Diabetes mellitus einen deutlich höheren Anteil als hospitalisierte COVID-19 Patient\*innen mit Diabetes mellitus (95,8% vs. 41,5%).

Eine mögliche Erklärung hierzu wäre, dass Menschen mit Diabetes mellitus aufgrund des verstärkten Auftretens von Komorbiditäten und aufgrund ihrer Grunderkrankung engmaschiger überwacht wurden oder früher eine spezifische Therapie erhielten und es deswegen seltener zu einer Überstellung auf die ICU kam.

Betrachtet man alle Ergebnisse, wie dass die mediane ICU-Aufenthaltsdauer sowohl bei (verstorbenen und überlebenden) Menschen mit und ohne Diabetes mellitus jeweils länger in der Gruppe<sub>(70-180mg/dl)</sub> als der Gruppe<sub>(>180mg/dl)</sub> war und die prozentualen Anteile der glykämischen Kontrolle der auf die ICU und nicht auf die ICU transferierten Patient\*innen sich nicht gravierend unterschieden, kann interpretiert werden, dass die glykämische Kontrolle keinen großen Einfluss auf die mediane ICU-Aufenthaltsdauer hat, im Gegensatz zum Schweregrad der COVID-19-Erkrankung, mit dessen zunehmenden Schwere es zur Zunahme der medianen ICU-Aufenthaltsdauer kam.

Diese Ergebnisse stehen teilweise im Widerspruch zu den Erkenntnissen einer veröffentlichten Studie von Barmanray und Kollegen <sup>(233)</sup>. Sie untersuchten die Gruppe der Menschen mit Diabetes mellitus und die Gruppen mit guter und schlechter glykämischer Kontrolle bei Menschen ohne Diabetes mellitus im Zusammenhang mit COVID-19. Als schlechte glykämische Kontrolle wurden Glukosewerte der Blutzuckermessung  $\geq 200$ mg/dl bezeichnet. Sie kamen ebenfalls zu dem Ergebnis, dass ein bekannter Diabetes mellitus mit einem geringeren Risiko einer ICU-Aufnahme verbunden war und weder Diabetes mellitus noch Hyperglykämie mit einer erhöhten Sterblichkeit in Zusammenhang zu bringen waren.

Allerdings war eine Hyperglykämie im Krankenhaus unabhängig mit einem höheren Risiko einer ICU-Aufnahme und einer längeren Aufenthaltsdauer verbunden. Ein höheres Alter wiederum war mit einem höheren Risiko einer Sterblichkeit im Krankenhaus und einer längeren Aufenthaltsdauer sowie einer geringeren Inzidenz einer ICU-Aufnahme verbunden. Sie zogen die Schlussfolgerung, dass der Diabetesstatus und das Auftreten von Hyperglykämie weniger nützliche Prognoseindikatoren für den Behandlungserfolg der Patient\*innen darstellten als z.B. andere Faktoren wie das Alter und die Einnahme von Glukokortikoiden.

#### **4.1.2.3 Schweregrad der COVID-19-Erkrankung**

Aus der deskriptiven Statistik ist kein Zusammenhang zwischen der glykämischen Kontrolle und einer kritischen COVID-19-Erkrankung ersichtlich.

Es gab einen höheren Anteil an kritisch erkrankten Menschen ohne Diabetes mellitus. Eine mögliche Erklärung hierzu wäre, dass Menschen mit Diabetes mellitus aufgrund ihrer Grunderkrankung und des verstärkten Auftretens von Komorbiditäten engmaschiger überwacht wurden und/oder früher eine spezifische Therapie erhielten.

Nur bei kritisch erkrankten Menschen ohne Diabetes mellitus war der mediane Glukosewert höher als bei den schwergradig erkrankten Patient\*innen. Menschen mit Diabetes mellitus zeigten bei kritisch erkrankten Patient\*innen einen niedrigeren Anteil an der Gruppe ( $>180$ mg/dl) der glykämischen Kontrolle als

schwergradig erkrankte Patient\*innen. Kritisch erkrankte Menschen ohne Diabetes mellitus dagegen hatten einen größeren Anteil an der Gruppe ( $>180\text{mg/dl}$ ) der glykämischen Kontrolle als schwergradig erkrankte Patient\*innen.

Kritisch erkrankte Patient\*innen waren jünger, häufiger Männer und wiesen überraschenderweise eine geringere durchschnittliche Anzahl an Komorbiditäten pro Patient\*in auf als nicht kritisch erkrankte COVID-19 Patient\*innen.

Dies könnte auf geschlechterspezifische und altersabhängige Unterschiede in der Krankheitsanfälligkeit oder auf Unterschiede in der medizinischen Versorgung hindeuten. Möglicherweise spielt nicht die Anzahl der Komorbiditäten eine Rolle sondern eher das Vorhandensein spezifischer Komorbiditäten.

Abweichend dazu zeigte ein systemischer Review mit Metaanalyse von Lazarus und Kollegen <sup>(234)</sup> aus dem Jahr 2020, dass sich der Aufnahme-Blutzucker als Prädiktor für eine schlechte Prognose bei COVID-19-Patient\*innen, in erster Linie auf den Schweregrad der Erkrankung und die Mortalität bezogen, eignete.

Eingeschlossene Studien zogen als Faktor der glykämischen Kontrolle den nüchtern oder zufällig („random“) erhobenen Aufnahme-Blutzuckerwert der Patient\*innen für ihre Analysen heran.

Frühere Forschung, wie die von Xiao und Kollegen <sup>(235)</sup>, deutet ebenfalls darauf hin, dass die Blutzuckerkontrolle als Prädiktor für den Schweregrad der COVID-19-Erkrankung verwendet werden kann. Es wurden die Nüchternblutzuckerwerte zu Beginn, im mittleren Stadium der Aufnahme und bei Entlassung von an COVID-19 erkrankte Patient\*innen erhoben und der Schweregrad von COVID-19 zu jedem Zeitpunkt zwischen Aufnahme und Entlassung beurteilt. Die Patient\*innen wurden in drei Gruppen unterteilt: gute Blutzuckerkontrolle (definiert als mittlerer Nüchternblutzucker  $<110\text{mg/dl}$ ), angemessene Blutzuckerkontrolle (definiert als mittlere Veränderungen des Blutzuckerspiegels  $<19,8\text{mg/dl}$  zum anfänglichen Blutzuckerspiegel) und Blutzuckerverschlechterung (definiert als mittlere Veränderungen des Blutzuckerspiegels  $>19,8\text{mg/dl}$  zum anfänglichen Blutzuckerspiegel). Hyperglykämie wurde als Nüchternblutzucker  $>110\text{mg/dl}$  definiert und stellte sich bei der Aufnahme zusammen mit einer

Blutzuckerverschlechterung als Risikofaktor für eine schwere COVID-19-Erkrankung, vor allem bei Menschen mit Diabetes mellitus, heraus.

## 4.2 Limitationen und Ausblick

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine Single-Center-Studie. Es wurden nur Daten von stationär versorgten Patient\*innen an der Universitätsklinik für Innere Medizin, der ICU und EBA mit bestätigter SARS-CoV-2-Infektion (Haupt- oder Nebendiagnose) im Zeitraum vom 25.02.2020 bis 31.08.2022 erhoben.

Aufgrund der Bettenknappheit, vor allem während der Hochzeiten der Pandemie, ist mit einer strengeren Indikation zur stationären Aufnahme zu rechnen. Es war zu erwarten, dass bevorzugt Patient\*innen mit zumindest einer schweren Ausprägung der COVID-19-Erkrankung oder einem zu erwarteten schwererem Verlauf stationär aufgenommen wurden. Die erhobenen Daten spiegeln dies wider (nicht-schwer n=15, schwer n= 51, kritisch n= 128).

Dies erschwert eine Verallgemeinerung der Ergebnisse auf alle Menschen mit COVID-19 und Diabetes mellitus, insbesondere auf die mit einer weniger schweren Form der COVID-19-Erkrankung.

In dieser Studie wurde im Gegensatz zu früher veröffentlichten Studien weder der HbA1c noch der Aufnahme-Blutzucker für die Analyse herangezogen. Es wurden nur Patient\*innen mit mindestens drei Glukosemessungen an drei verschiedenen Tagen in die Studie einbezogen, was die ursprünglich ermittelten Patient\*innenanzahl stark reduzierte. Es kann davon ausgegangen werden, dass hauptsächlich Menschen mit Diabetes mellitus und schwerer Erkrankte mehrmals täglich den Blutzucker bestimmt bekamen und daher bevorzugt in die Studie aufgenommen wurden.

Die Patient\*innen wurden in die Gruppe der Menschen mit und ohne Diabetes mellitus unterteilt und gesondert in zwei Gruppen der glykämischen Kontrolle (Gruppen<sub>(70-180mg/dl)</sub> und <sub>(>180mg/dl)</sub>) analysiert. Aufgrund der in den bereits veröffentlichten Studien sehr heterogenen Definition von Hyperglykämie/schlechter

glykämischer Kontrolle wird eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit veröffentlichten Daten erschwert.

Die Studie lief von der frühen Phase der Pandemie über zwei Jahre hinweg. Neue Behandlungsstrategien und Impfungen können innerhalb des Patient\*innenkollektivs zu Unterschieden bezüglich des Outcomes geführt haben. Mögliche Einflüsse von Arzneimitteln auf den Blutzuckerspiegel und/oder auf die COVID-19-Prognose wurden nicht erhoben und auch andere Medikamente (insbesondere Kortikosteroide), die häufig zur Behandlung von schwerem COVID verwendet wurden und zur Erhöhung des Blutzuckerspiegels<sup>(236)</sup> führen können, wurden in dieser Studie nicht beachtet. Ebenso fand der Impfstatus der Patient\*innen in dieser Studie keine Beachtung, da die ersten COVID-19-Impfungen in Österreich erst am 27.12.2020 verabreicht wurden.

Eine Einteilung in die verschiedenen Diabetes mellitus Typen wurde vorgenommen, aufgrund der geringen Anzahl der Patient\*innen allerdings nicht in der Analyse beachtet. Für zukünftige Studien wäre eine Unterteilung in die verschiedenen Diabetes mellitus Typen in Bezug auf das Outcome einer COVID-19-Erkrankung von Interesse, da die meisten Studien nur Menschen mit Typ 2 Diabetes mellitus untersuchen.

Die Diabetes mellitus Diagnose wurde in Form von ICD-10-Codierung, Freitextdiagnose und vermerkter Grunderkrankung aus dem elektronischen Patient\*innen-dokumentationssystem (openMEDOCS) erhoben. Patient\*innen mit nicht diagnostiziertem aber vorhandenen präexistentem Diabetes mellitus könnten deswegen fehlerhaft in die Gruppe der Menschen mit Diabetes mellitus eingeteilt und bei der Statistik falsch beurteilt worden sein. Da bei mehr als 68,6% der Patient\*innen kein verfügbarer HbA1c-Wert vorlag, wurde die Entscheidung getroffen, den HbA1c aus der Studie auszuschließen. Deswegen konnte der HbA1c auch nicht zur Diagnose eines möglicherweise noch unerkannten Diabetes mellitus herangezogen werden. Auch die Dauer der bestehenden Diabetes mellitus Erkrankung oder das Vorhandensein eines Prä-Diabetes und deren mögliche Einflüsse auf das Outcome fanden keine Beachtung.

Medikamente zur Diabeteskontrolle (wie orale Antidiabetika und Insulin) wurden nicht erhoben und eine generelle Unterteilung in NIDDM (Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus) und IDDM (Insulin Dependent Diabetes Mellitus) fand in dieser Studie nicht statt.

Es gibt Hinweise, dass es im Rahmen der COVID-19-Pandemie zu einer Veränderung der Diabeteskontrolle bei Menschen mit Diabetes mellitus kam.<sup>(237)</sup> Das könnte dazu führen, dass Menschen mit Diabetes mellitus bei Krankenhausaufnahme bereits einen von vornherein schlechtere Glukoseeinstellung aufwiesen als in Zeiten ohne Pandemie. In dieser Studie zeigten sich bei Menschen mit Diabetes mellitus tendenziell höhere Gukosewerte als Menschen ohne Diabetes mellitus.

Der gewählte vierwöchige Nachbeobachtungszeitraum zur Beachtung der sekundären Ereignisse könnte sich als nicht ausreichend darstellen, wenn die definierten Ereignisse nach dem gewählten Zeitraum auftraten. Nach dem Krankenhausaufenthalt aufgetretene Ereignisse oder Tod konnten nicht erhoben werden, wenn der Patient\*in in diesem Zeitraum nicht an der Universitätsklinik für Innere Medizin, der ICU und EBA vorstellig wurde. Somit kann hier eine gravierende Unterschätzung der sekundären Ereignisse stattgefunden haben. Auf die weitere Untersuchung der sekundären Ereignisse wurde aufgrund der geringen Patient\*innenanzahl in der Analyse verzichtet.

Bei der Interpretation der Ergebnisse muss bedacht werden, dass Menschen ohne Diabetes mellitus in der Gruppe(>180mg/dl) der glykämischen Kontrolle nur in geringer Anzahl vorkamen, weshalb der Median als Lageparameter verzerrt sein bzw. die Vergleichbarkeit der Mediane eingeschränkt sein kann. Dennoch bieten sie eine Orientierung hinsichtlich der zentralen Tendenz der jeweiligen Gruppen.

Da es sich hier um eine retrospektive Analyse handelt, bestehen Einschränkungen und es sind weitere prospektive Daten notwendig, um weitere Analysen in diesem Bereich und zu oben genannten Punkten zu betreiben.

## 5 Literaturverzeichnis

1. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010;375(9733):2215-22.
2. Almdal T, Scharling H, Jensen JS, Vestergaard H. The independent effect of type 2 diabetes mellitus on ischemic heart disease, stroke, and death: a population-based study of 13,000 men and women with 20 years of follow-up. *Arch Intern Med*. 2004;164(13):1422-6.
3. Nanayakkara N, Curtis AJ, Heritier S, Gadowski AM, Pavkov ME, Kenealy T, et al. Impact of age at type 2 diabetes mellitus diagnosis on mortality and vascular complications: systematic review and meta-analyses. *Diabetologia*. 2021;64(2):275-87.
4. World Health Organization. Diabetes 2023, April 5 [Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>].
5. Shah BR, Hux JE. Quantifying the risk of infectious diseases for people with diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26(2):510-3.
6. Fleming DM, Crombie DL, Cross KW. Disease concurrence in diabetes mellitus: a study of concurrent morbidity over 12 months using diabetes mellitus as an example. *J Epidemiol Community Health*. 1991;45(1):73-7.
7. Casqueiro J, Casqueiro J, Alves C. Infections in patients with diabetes mellitus: A review of pathogenesis. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012;16 Suppl 1(Suppl1):S27-36.
8. Mor A, Dekkers OM, Nielsen JS, Beck-Nielsen H, Sørensen HT, Thomsen RW. Impact of Glycemic Control on Risk of Infections in Patients With Type 2 Diabetes: A Population-Based Cohort Study. *Am J Epidemiol*. 2017;186(2):227-36.
9. Dronge AS, Perkal MF, Kancir S, Concato J, Aslan M, Rosenthal RA. Long-term glycemic control and postoperative infectious complications. *Arch Surg*. 2006;141(4):375-80; discussion 80.
10. Geerlings SE, Hoepelman AI. Immune dysfunction in patients with diabetes mellitus (DM). *FEMS Immunol Med Microbiol*. 1999;26(3-4):259-65.
11. Unnikrishnan R, Misra A. Infections and diabetes: Risks and mitigation with reference to India. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(6):1889-94.
12. Kayser FH, Böttger EC, Haller O, Roers A. Taschenlehrbuch Medizinische Mikrobiologie 13., vollkommen Neubearb. ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2014.
13. Flyvbjerg A. Diabetic angiopathy, the complement system and the tumor necrosis factor superfamily. *Nat Rev Endocrinol*. 2010;6(2):94-101.
14. Busche MN, Walsh MC, McMullen ME, Guikema BJ, Stahl GL. Mannose-binding lectin plays a critical role in myocardial ischaemia and reperfusion injury in a mouse model of diabetes. *Diabetologia*. 2008;51(8):1544-51.
15. Østergaard J, Thiel S, Gadjeva M, Hansen TK, Rasch R, Flyvbjerg A. Mannose-binding lectin deficiency attenuates renal changes in a streptozotocin-induced model of type 1 diabetes in mice. *Diabetologia*. 2007;50(7):1541-9.
16. Hansen TK, Tarnow L, Thiel S, Steffensen R, Stehouwer CD, Schalkwijk CG, et al. Association between mannose-binding lectin and vascular complications in type 1 diabetes. *Diabetes*. 2004;53(6):1570-6.
17. Vergani D, Johnston C, N BA, Barnett AH. Low serum C4 concentrations: an inherited predisposition to insulin dependent diabetes? *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1983;286(6369):926-8.
18. Morohoshi M, Fujisawa K, Uchimura I, Numano F. The effect of glucose and advanced glycosylation end products on IL-6 production by human monocytes. *Ann N Y Acad Sci*. 1995;748:562-70.

19. Imani F, Horii Y, Suthanthiran M, Skolnik EY, Makita Z, Sharma V, et al. Advanced glycosylation endproduct-specific receptors on human and rat T-lymphocytes mediate synthesis of interferon gamma: role in tissue remodeling. *J Exp Med*. 1993;178(6):2165-72.
20. Joshi MB, Lad A, Bharath Prasad AS, Balakrishnan A, Ramachandra L, Satyamoorthy K. High glucose modulates IL-6 mediated immune homeostasis through impeding neutrophil extracellular trap formation. *FEBS Lett*. 2013;587(14):2241-6.
21. Chao WC, Yen CL, Wu YH, Chen SY, Hsieh CY, Chang TC, et al. Increased resistin may suppress reactive oxygen species production and inflammasome activation in type 2 diabetic patients with pulmonary tuberculosis infection. *Microbes Infect*. 2015;17(3):195-204.
22. Mooradian AD, Reed RL, Meredith KE, Scuderi P. Serum levels of tumor necrosis factor and IL-1 alpha and IL-1 beta in diabetic patients. *Diabetes Care*. 1991;14(1):63-5.
23. Dinarello CA. Overview of the IL-1 family in innate inflammation and acquired immunity. *Immunol Rev*. 2018;281(1):8-27.
24. Scheller J, Chalaris A, Schmidt-Arras D, Rose-John S. The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6. *Biochim Biophys Acta*. 2011;1813(5):878-88.
25. Chomarat P, Banchereau J, Davoust J, Palucka AK. IL-6 switches the differentiation of monocytes from dendritic cells to macrophages. *Nat Immunol*. 2000;1(6):510-4.
26. Bettelli E, Carrier Y, Gao W, Korn T, Strom TB, Oukka M, et al. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. *Nature*. 2006;441(7090):235-8.
27. Kang S, Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Targeting Interleukin-6 Signaling in Clinic. *Immunity*. 2019;50(4):1007-23.
28. Desai TR, Leeper NJ, Hynes KL, Gewertz BL. Interleukin-6 causes endothelial barrier dysfunction via the protein kinase C pathway. *J Surg Res*. 2002;104(2):118-23.
29. Montazersaheb S, Hosseiniyan Khatibi SM, Hejazi MS, Tarhriz V, Farjami A, Ghasemian Sorbeni F, et al. COVID-19 infection: an overview on cytokine storm and related interventions. *Virology*. 2022;19(1):92.
30. Chen X, Zhao B, Qu Y, Chen Y, Xiong J, Feng Y, et al. Detectable Serum Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Viral Load (RNAemia) Is Closely Correlated With Drastically Elevated Interleukin 6 Level in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis*. 2020;71(8):1937-42.
31. Aziz M, Fatima R, Assaly R. Elevated interleukin-6 and severe COVID-19: A meta-analysis. *J Med Virol*. 2020;92(11):2283-5.
32. Coomes EA, Haghbayan H. Interleukin-6 in Covid-19: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol*. 2020;30(6):1-9.
33. Iyer SS, Cheng G. Role of interleukin 10 transcriptional regulation in inflammation and autoimmune disease. *Crit Rev Immunol*. 2012;32(1):23-63.
34. Ivashkiv LB. IFN $\gamma$ : signalling, epigenetics and roles in immunity, metabolism, disease and cancer immunotherapy. *Nat Rev Immunol*. 2018;18(9):545-58.
35. Kang K, Park SH, Chen J, Qiao Y, Giannopoulou E, Berg K, et al. Interferon- $\gamma$  Represses M2 Gene Expression in Human Macrophages by Disassembling Enhancers Bound by the Transcription Factor MAF. *Immunity*. 2017;47(2):235-50.e4.
36. Jang DI, Lee AH, Shin HY, Song HR, Park JH, Kang TB, et al. The Role of Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- $\alpha$ ) in Autoimmune Disease and Current TNF- $\alpha$  Inhibitors in Therapeutics. *Int J Mol Sci*. 2021;22(5).
37. Brenner D, Blaser H, Mak TW. Regulation of tumour necrosis factor signalling: live or let die. *Nat Rev Immunol*. 2015;15(6):362-74.
38. Probert L. TNF and its receptors in the CNS: The essential, the desirable and the deleterious effects. *Neuroscience*. 2015;302:2-22.
39. Marhoffer W, Stein M, Maeser E, Federlin K. Impairment of polymorphonuclear leukocyte function and metabolic control of diabetes. *Diabetes Care*. 1992;15(2):256-60.

40. Delamaire M, Maugendre D, Moreno M, Le Goff MC, Allannic H, Genetet B. Impaired leucocyte functions in diabetic patients. *Diabet Med.* 1997;14(1):29-34.
41. Komura T, Sakai Y, Honda M, Takamura T, Matsushima K, Kaneko S. CD14+ monocytes are vulnerable and functionally impaired under endoplasmic reticulum stress in patients with type 2 diabetes. *Diabetes.* 2010;59(3):634-43.
42. Pavlou S, Lindsay J, Ingram R, Xu H, Chen M. Sustained high glucose exposure sensitizes macrophage responses to cytokine stimuli but reduces their phagocytic activity. *BMC Immunol.* 2018;19(1):24.
43. Lecube A, Pachón G, Petriz J, Hernández C, Simó R. Phagocytic activity is impaired in type 2 diabetes mellitus and increases after metabolic improvement. *PLoS One.* 2011;6(8):e23366.
44. Restrepo BI, Twahirwa M, Rahbar MH, Schlesinger LS. Phagocytosis via complement or Fc-gamma receptors is compromised in monocytes from type 2 diabetes patients with chronic hyperglycemia. *PLoS One.* 2014;9(3):e92977.
45. Peterson EM, Ambe NA, Valdes I, Arquilla ER. Phagocytosis and chemotaxis of macrophages from normal and diabetic mice. *Acta Diabetol Lat.* 1981;18(2):129-38.
46. Liu HF, Zhang HJ, Hu QX, Liu XY, Wang ZQ, Fan JY, et al. Altered polarization, morphology, and impaired innate immunity germane to resident peritoneal macrophages in mice with long-term type 2 diabetes. *J Biomed Biotechnol.* 2012;2012:867023.
47. Stegenga ME, van der Crabben SN, Blümer RM, Levi M, Meijers JC, Serlie MJ, et al. Hyperglycemia enhances coagulation and reduces neutrophil degranulation, whereas hyperinsulinemia inhibits fibrinolysis during human endotoxemia. *Blood.* 2008;112(1):82-9.
48. Jafar N, Edriss H, Nugent K. The Effect of Short-Term Hyperglycemia on the Innate Immune System. *Am J Med Sci.* 2016;351(2):201-11.
49. De Marañon AM, Iannantuoni F, Abad-Jiménez Z, Canet F, Díaz-Pozo P, López-Domènech S, et al. Relationship between PMN-endothelium interactions, ROS production and Beclin-1 in type 2 diabetes. *Redox Biol.* 2020;34:101563.
50. Mxinwa V, Dlodla PV, Nyambuya TM, Mokgalaboni K, Mazibuko-Mbeje SE, Nkambule BB. Natural killer cell levels in adults living with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of clinical studies. *BMC Immunol.* 2020;21(1):51.
51. Lapolla A, Tonani R, Fedele D, Garbeglio M, Senesi A, Seraglia R, et al. Non-enzymatic glycation of IgG: an in vivo study. *Horm Metab Res.* 2002;34(5):260-4.
52. Feery BJ, Hartman LJ, Hampson AW, Proietto J. Influenza immunization in adults with diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 1983;6(5):475-8.
53. Marseglia G, Alibrandi A, d'Annunzio G, Gulminetti R, Avanzini MA, Marconi M, et al. Long term persistence of anti-HBs protective levels in young patients with type 1 diabetes after recombinant hepatitis B vaccine. *Vaccine.* 2000;19(7-8):680-3.
54. Ling W, Huang Y, Huang YM, Fan RR, Sui Y, Zhao HL. Global trend of diabetes mortality attributed to vascular complications, 2000-2016. *Cardiovasc Diabetol.* 2020;19(1):182.
55. Yang DR, Wang MY, Zhang CL, Wang Y. Endothelial dysfunction in vascular complications of diabetes: a comprehensive review of mechanisms and implications. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024;15:1359255.
56. Stehouwer CD, Lambert J, Donker AJ, van Hinsbergh VW. Endothelial dysfunction and pathogenesis of diabetic angiopathy. *Cardiovasc Res.* 1997;34(1):55-68.
57. Schalkwijk CG, Stehouwer CD. Vascular complications in diabetes mellitus: the role of endothelial dysfunction. *Clin Sci (Lond).* 2005;109(2):143-59.
58. Hadi HA, Suwaidi JA. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *Vasc Health Risk Manag.* 2007;3(6):853-76.
59. Cyr AR, Huckaby LV, Shiva SS, Zuckerbraun BS. Nitric Oxide and Endothelial Dysfunction. *Crit Care Clin.* 2020;36(2):307-21.

60. Johnstone MT, Creager SJ, Scales KM, Cusco JA, Lee BK, Creager MA. Impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation*. 1993;88(6):2510-6.
61. Williams SB, Cusco JA, Roddy MA, Johnstone MT, Creager MA. Impaired nitric oxide-mediated vasodilation in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27(3):567-74.
62. McVeigh GE, Brennan GM, Johnston GD, McDermott BJ, McGrath LT, Henry WR, et al. Impaired endothelium-dependent and independent vasodilation in patients with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1992;35(8):771-6.
63. Bongarzone S, Savickas V, Luzi F, Gee AD. Targeting the Receptor for Advanced Glycation Endproducts (RAGE): A Medicinal Chemistry Perspective. *J Med Chem*. 2017;60(17):7213-32.
64. Baumgartner-Parzer SM, Wagner L, Pettermann M, Grillari J, Gessl A, Waldhäusl W. High-glucose--triggered apoptosis in cultured endothelial cells. *Diabetes*. 1995;44(11):1323-7.
65. Du XL, Sui GZ, Stockklauser-Färber K, Weiss J, Zink S, Schwippert B, et al. Introduction of apoptosis by high proinsulin and glucose in cultured human umbilical vein endothelial cells is mediated by reactive oxygen species. *Diabetologia*. 1998;41(3):249-56.
66. Tousoulis D, Kampoli AM, Tentolouris C, Papageorgiou N, Stefanadis C. The role of nitric oxide on endothelial function. *Curr Vasc Pharmacol*. 2012;10(1):4-18.
67. Kubes P, Suzuki M, Granger DN. Nitric oxide: an endogenous modulator of leukocyte adhesion. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1991;88(11):4651-5.
68. Yuan T, Yang T, Chen H, Fu D, Hu Y, Wang J, et al. New insights into oxidative stress and inflammation during diabetes mellitus-accelerated atherosclerosis. *Redox Biol*. 2019;20:247-60.
69. Bhansali S, Bhansali A, Walia R, Saikia UN, Dhawan V. Alterations in Mitochondrial Oxidative Stress and Mitophagy in Subjects with Prediabetes and Type 2 Diabetes Mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017;8:347.
70. Shenouda SM, Widlansky ME, Chen K, Xu G, Holbrook M, Tabit CE, et al. Altered mitochondrial dynamics contributes to endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *Circulation*. 2011;124(4):444-53.
71. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*. 2001;414(6865):813-20.
72. van den Oever IA, Raterman HG, Nurmohamed MT, Simsek S. Endothelial dysfunction, inflammation, and apoptosis in diabetes mellitus. *Mediators Inflamm*. 2010;2010:792393.
73. Lin F, Wang N, Zhang TC. The role of endothelial-mesenchymal transition in development and pathological process. *IUBMB Life*. 2012;64(9):717-23.
74. Wang E, Wang H, Chakrabarti S. Endothelial-to-mesenchymal transition: An underappreciated mediator of diabetic complications. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1050540.
75. Pérez L, Muñoz-Durango N, Riedel CA, Echeverría C, Kalergis AM, Cabello-Verrugio C, et al. Endothelial-to-mesenchymal transition: Cytokine-mediated pathways that determine endothelial fibrosis under inflammatory conditions. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2017;33:41-54.
76. Evrard SM, Lecce L, Michelis KC, Nomura-Kitabayashi A, Pandey G, Purushothaman KR, et al. Endothelial to mesenchymal transition is common in atherosclerotic lesions and is associated with plaque instability. *Nat Commun*. 2016;7:11853.
77. Kovacic JC, Dimmeler S, Harvey RP, Finkel T, Aikawa E, Krenning G, et al. Endothelial to Mesenchymal Transition in Cardiovascular Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(2):190-209.
78. Tan KC, Chow WS, Ai VH, Metz C, Bucala R, Lam KS. Advanced glycation end products and endothelial dysfunction in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25(6):1055-9.
79. Wautier MP, Tessier FJ, Wautier JL. [Advanced glycation end products: A risk factor for human health]. *Ann Pharm Fr*. 2014;72(6):400-8.

80. Muller LM, Gorter KJ, Hak E, Goudzwaard WL, Schellevis FG, Hoepelman AI, et al. Increased risk of common infections in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clin Infect Dis.* 2005;41(3):281-8.
81. Haas W. *Influenza: Prävention, Diagnostik, Therapie und öffentliche Gesundheit [E-Book]*: Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH; 2009.
82. World Health Organization. *Influenza (Seasonal) 2023*, January 12 [Available from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal))].
83. Moss SE, Klein R, Klein BE. Cause-specific mortality in a population-based study of diabetes. *Am J Public Health.* 1991;81(9):1158-62.
84. Housworth J, Langmuir AD. Excess mortality from epidemic influenza, 1957-1966. *Am J Epidemiol.* 1974;100(1):40-8.
85. Diepersloot RJ, Bouter KP, Hoekstra JB. Influenza infection and diabetes mellitus. Case for annual vaccination. *Diabetes Care.* 1990;13(8):876-82.
86. Barker WH, Mullooly JP. Pneumonia and influenza deaths during epidemics: implications for prevention. *Arch Intern Med.* 1982;142(1):85-9.
87. Diepersloot RJ, Bouter KP, Beyer WE, Hoekstra JB, Masurel N. Humoral immune response and delayed type hypersensitivity to influenza vaccine in patients with diabetes mellitus. *Diabetologia.* 1987;30(6):397-401.
88. Mertz D, Kim TH, Johnstone J, Lam PP, Science M, Kuster SP, et al. Populations at risk for severe or complicated influenza illness: systematic review and meta-analysis. *Bmj.* 2013;347:f5061.
89. Wilking H, Buda S, von der Lippe E, Altmann D, Krause G, Eckmanns T, et al. Mortality of 2009 pandemic influenza A(H1N1) in Germany. *Euro Surveill.* 2010;15(49).
90. Allard R, Leclerc P, Tremblay C, Tannenbaum TN. Diabetes and the severity of pandemic influenza A (H1N1) infection. *Diabetes Care.* 2010;33(7):1491-3.
91. Kumar A, Zarychanski R, Pinto R, Cook DJ, Marshall J, Lacroix J, et al. Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) infection in Canada. *Jama.* 2009;302(17):1872-9.
92. Watkins PJ, Soler NG, Fitzgerald MG, Malins JM. Diabetic ketoacidosis during the influenza epidemic. *Br Med J.* 1970;4(5727):89-91.
93. Marshall RJ, Armart P, Hulme KD, Chew KY, Brown AC, Hansbro PM, et al. Glycemic Variability in Diabetes Increases the Severity of Influenza. *mBio.* 2020;11(2).
94. Hof H SD. *Duale Reihe Medizinische Mikrobiologie [E-Book]*. 8. Auflage ed: Thieme; 2022.
95. World Health Organization. *Tuberculosis 2023*, April 21 [Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>].
96. Jeon CY, Murray MB. Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: a systematic review of 13 observational studies. *PLoS Med.* 2008;5(7):e152.
97. Alisjahbana B, van Crevel R, Sahiratmadja E, den Heijer M, Maya A, Istriana E, et al. Diabetes mellitus is strongly associated with tuberculosis in Indonesia. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006;10(6):696-700.
98. Stevenson CR, Critchley JA, Forouhi NG, Roglic G, Williams BG, Dye C, et al. Diabetes and the risk of tuberculosis: a neglected threat to public health? *Chronic Illn.* 2007;3(3):228-45.
99. Shetty N, Shemko M, Vaz M, D'Souza G. An epidemiological evaluation of risk factors for tuberculosis in South India: a matched case control study. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006;10(1):80-6.
100. Kuo MC, Lin SH, Lin CH, Mao IC, Chang SJ, Hsieh MC. Type 2 diabetes: an independent risk factor for tuberculosis: a nationwide population-based study. *PLoS One.* 2013;8(11):e78924.
101. Tegegne BS, Mengesha MM, Teferra AA, Awoke MA, Habtewold TD. Association between diabetes mellitus and multi-drug-resistant tuberculosis: evidence from a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev.* 2018;7(1):161.
102. Foe-Essomba JR, Kenmoe S, Tchatchouang S, Ebogo-Belobo JT, Mbagha DS, Kengne-Ndé C, et al. Diabetes mellitus and tuberculosis, a systematic review and meta-analysis with sensitivity analysis for studies comparable for confounders. *PLoS One.* 2021;16(12):e0261246.

103. Restrepo BI, Camerlin AJ, Rahbar MH, Wang W, Restrepo MA, Zarate I, et al. Cross-sectional assessment reveals high diabetes prevalence among newly-diagnosed tuberculosis cases. *Bull World Health Organ.* 2011;89(5):352-9.
104. Leung CC, Lam TH, Chan WM, Yew WW, Ho KS, Leung GM, et al. Diabetic control and risk of tuberculosis: a cohort study. *Am J Epidemiol.* 2008;167(12):1486-94.
105. Lee PH, Fu H, Lai TC, Chiang CY, Chan CC, Lin HH. Glycemic Control and the Risk of Tuberculosis: A Cohort Study. *PLoS Med.* 2016;13(8):e1002072.
106. Hayashi S, Chandramohan D. Risk of active tuberculosis among people with diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Trop Med Int Health.* 2018;23(10):1058-70.
107. Seth SC, Parmar MS, Saini AS, Lal H. Glucose tolerance in pulmonary tuberculosis. *Horm Metab Res.* 1982;14(1):50.
108. Oluboyo PO, Erasmus RT. The significance of glucose intolerance in pulmonary tuberculosis. *Tubercle.* 1990;71(2):135-8.
109. Dooley KE, Tang T, Golub JE, Dorman SE, Cronin W. Impact of diabetes mellitus on treatment outcomes of patients with active tuberculosis. *Am J Trop Med Hyg.* 2009;80(4):634-9.
110. Buasroung P, Petnak T, Liwtanakitpipat P, Kiertiburanakul S. Prevalence of Diabetes Mellitus in Patients with Tuberculosis: A Prospective Cohort Study. *Int J Infect Dis.* 2022;116:374-9.
111. Kameda K, Kawabata S, Masuda N. [Follow-up study of short course chemotherapy of pulmonary tuberculosis complicated with diabetes mellitus]. *Kekkaku.* 1990;65(12):791-803.
112. Singla R, Khan N, Al-Sharif N, Ai-Sayegh MO, Shaikh MA, Osman MM. Influence of diabetes on manifestations and treatment outcome of pulmonary TB patients. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006;10(1):74-9.
113. Delgado-Sánchez G, García-García L, Castellanos-Joya M, Cruz-Hervert P, Ferreyra-Reyes L, Ferreira-Guerrero E, et al. Association of Pulmonary Tuberculosis and Diabetes in Mexico: Analysis of the National Tuberculosis Registry 2000-2012. *PLoS One.* 2015;10(6):e0129312.
114. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 6. Glycemic Targets: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care.* 2023;46(Suppl 1):S97-s110.
115. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358(24):2560-72.
116. Lind M, Pivodic A, Svensson AM, Ólafsdóttir AF, Wedel H, Ludvigsson J. HbA(1c) level as a risk factor for retinopathy and nephropathy in children and adults with type 1 diabetes: Swedish population based cohort study. *Bmj.* 2019;366:l4894.
117. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, Buse J, Deedwania P, Gale EA, et al. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Diabetes Care.* 2009;32(1):187-92.
118. Rafat D, Ahmad J. HbA1c in pregnancy. *Diabetes Metab Syndr.* 2012;6(1):59-64.
119. Hare MJ, Shaw JE, Zimmet PZ. Current controversies in the use of haemoglobin A1c. *J Intern Med.* 2012;271(3):227-36.
120. Bartelink ML, Hoek L, Freriks JP, Rutten GE. Infections in patients with type 2 diabetes in general practice. *Diabetes Res Clin Pract.* 1998;40(1):15-9.
121. Thomsen RW, Riis AH, Kjeldsen S, Schønheyder HC. Impact of diabetes and poor glycaemic control on risk of bacteraemia with haemolytic streptococci groups A, B, and G. *J Infect.* 2011;63(1):8-16.
122. McKane CK, Marmarelis M, Mendu ML, Moromizato T, Gibbons FK, Christopher KB. Diabetes mellitus and community-acquired bloodstream infections in the critically ill. *J Crit Care.* 2014;29(1):70-6.

123. Takeishi S, Mori A, Hachiya H, Yumura T, Ito S, Shibuya T, et al. Hypoglycemia and glycemic variability are associated with mortality in non-intensive care unit hospitalized infectious disease patients with diabetes mellitus. *J Diabetes Investig.* 2016;7(3):429-35.
124. Yamada T, Shojima N, Noma H, Yamauchi T, Kadowaki T. Glycemic control, mortality, and hypoglycemia in critically ill patients: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Intensive Care Med.* 2017;43(1):1-15.
125. Pradhan AD, Everett BM, Cook NR, Rifai N, Ridker PM. Effects of initiating insulin and metformin on glycemic control and inflammatory biomarkers among patients with type 2 diabetes: the LANCET randomized trial. *Jama.* 2009;302(11):1186-94.
126. Kohio HP, Adamson AL. Glycolytic control of vacuolar-type ATPase activity: a mechanism to regulate influenza viral infection. *Virology.* 2013;444(1-2):301-9.
127. Reading PC, Allison J, Crouch EC, Anders EM. Increased susceptibility of diabetic mice to influenza virus infection: compromise of collectin-mediated host defense of the lung by glucose? *J Virol.* 1998;72(8):6884-7.
128. Shewade HD, Jeyashree K, Mahajan P, Shah AN, Kirubakaran R, Rao R, et al. Effect of glycemic control and type of diabetes treatment on unsuccessful TB treatment outcomes among people with TB-Diabetes: A systematic review. *PLoS One.* 2017;12(10):e0186697.
129. Mahishale V, Avuthu S, Patil B, Lolly M, Eti A, Khan S. Effect of Poor Glycemic Control in Newly Diagnosed Patients with Smear-Positive Pulmonary Tuberculosis and Type-2 Diabetes Mellitus. *Iran J Med Sci.* 2017;42(2):144-51.
130. Magee MJ, Bloss E, Shin SS, Contreras C, Huaman HA, Ticona JC, et al. Clinical characteristics, drug resistance, and treatment outcomes among tuberculosis patients with diabetes in Peru. *Int J Infect Dis.* 2013;17(6):e404-12.
131. K VN, Duraisamy K, Balakrishnan S, M S, S JS, Sagili KD, et al. Outcome of tuberculosis treatment in patients with diabetes mellitus treated in the revised national tuberculosis control programme in Malappuram District, Kerala, India. *PLoS One.* 2013;8(10):e76275.
132. Jørgensen ME, Faurholt-Jepsen D. Is there an effect of glucose lowering treatment on incidence and prognosis of tuberculosis? A systematic review. *Curr Diab Rep.* 2014;14(7):505.
133. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2005;353(25):2643-53.
134. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Jr., Bigger JT, Buse JB, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358(24):2545-59.
135. Nathan DM, Zinman B, Cleary PA, Backlund JY, Genuth S, Miller R, et al. Modern-day clinical course of type 1 diabetes mellitus after 30 years' duration: the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications and Pittsburgh epidemiology of diabetes complications experience (1983-2005). *Arch Intern Med.* 2009;169(14):1307-16.
136. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054-62.
137. Gold MS, Sehayek D, Gabrielli S, Zhang X, McCusker C, Ben-Shoshan M. COVID-19 and comorbidities: a systematic review and meta-analysis. *Postgrad Med.* 2020;132(8):749-55.
138. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020;94:91-5.
139. Zhou S, Lv P, Li M, Chen Z, Xin H, Reilly S, et al. SARS-CoV-2 E protein: Pathogenesis and potential therapeutic development. *Biomed Pharmacother.* 2023;159:114242.
140. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med.* 2020;382(16):1564-7.

141. Xiao F, Tang M, Zheng X, Liu Y, Li X, Shan H. Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology*. 2020;158(6):1831-3.e3.
142. Kotlyar AM, Grechukhina O, Chen A, Popkhadze S, Grimshaw A, Tal O, et al. Vertical transmission of coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;224(1):35-53.e3.
143. Ganyani T, Kremer C, Chen D, Torneri A, Faes C, Wallinga J, et al. Estimating the generation interval for coronavirus disease (COVID-19) based on symptom onset data, March 2020. *Euro Surveill*. 2020;25(17).
144. Wei WE, Li Z, Chiew CJ, Yong SE, Toh MP, Lee VJ. Presymptomatic Transmission of SARS-CoV-2 - Singapore, January 23-March 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(14):411-5.
145. Byambasuren O, Cardona M, Bell K, Clark J, McLaws ML, Glasziou P. Estimating the extent of asymptomatic COVID-19 and its potential for community transmission: Systematic review and meta-analysis. *J Assoc Med Microbiol Infect Dis Can*. 2020;5(4):223-34.
146. McAloon C, Collins Á, Hunt K, Barber A, Byrne AW, Butler F, et al. Incubation period of COVID-19: a rapid systematic review and meta-analysis of observational research. *BMJ Open*. 2020;10(8):e039652.
147. Keehner J, Horton LE, Pfeffer MA, Longhurst CA, Schooley RT, Currier JS, et al. SARS-CoV-2 Infection after Vaccination in Health Care Workers in California. *N Engl J Med*. 2021;384(18):1774-5.
148. Wells HL, Bonavita CM, Navarrete-Macias I, Vilchez B, Rasmussen AL, Anthony SJ. The coronavirus recombination pathway. *Cell Host Microbe*. 2023;31(6):874-89.
149. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-80.e8.
150. Ou X, Liu Y, Lei X, Li P, Mi D, Ren L, et al. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. *Nat Commun*. 2020;11(1):1620.
151. Sungnak W, Huang N, Bécavin C, Berg M, Queen R, Litvinukova M, et al. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nat Med*. 2020;26(5):681-7.
152. Cevik M, Kuppalli K, Kindrachuk J, Peiris M. Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2. *Bmj*. 2020;371:m3862.
153. Mancía G, Rea F, Ludernani M, Apolone G, Corrao G. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Blockers and the Risk of Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(25):2431-40.
154. Lukassen S, Chua RL, Trefzer T, Kahn NC, Schneider MA, Muley T, et al. SARS-CoV-2 receptor ACE2 and TMPRSS2 are primarily expressed in bronchial transient secretory cells. *Embo j*. 2020;39(10):e105114.
155. Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med*. 2020;14(2):185-92.
156. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. 2004;203(2):631-7.
157. Liu F, Long X, Zhang B, Zhang W, Chen X, Zhang Z. ACE2 Expression in Pancreas May Cause Pancreatic Damage After SARS-CoV-2 Infection. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(9):2128-30.e2.
158. Synowiec A, Szczepański A, Barreto-Duran E, Lie LK, Pyrc K. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): a Systemic Infection. *Clin Microbiol Rev*. 2021;34(2).
159. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med*. 2020;26(7):1017-32.

160. Li X, Zhong X, Wang Y, Zeng X, Luo T, Liu Q. Clinical determinants of the severity of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021;16(5):e0250602.
161. Azagew AW, Beko ZW, Ferede YM, Mekonnen HS, Abate HK, Mekonnen CK. Global prevalence of COVID-19-induced acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 2023;12(1):212.
162. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
163. Mahenthiran AK, Mahenthiran AK, Mahenthiran J. Cardiovascular system and COVID-19: manifestations and therapeutics. *Rev Cardiovasc Med*. 2020;21(3):399-409.
164. Monteil V, Kwon H, Prado P, Hagelkrüys A, Wimmer RA, Stahl M, et al. Inhibition of SARS-CoV-2 Infections in Engineered Human Tissues Using Clinical-Grade Soluble Human ACE2. *Cell*. 2020;181(4):905-13.e7.
165. Zhao B, Ni C, Gao R, Wang Y, Yang L, Wei J, et al. Recapitulation of SARS-CoV-2 infection and cholangiocyte damage with human liver ductal organoids. *Protein Cell*. 2020;11(10):771-5.
166. Chu H, Chan JF, Yuen TT, Shuai H, Yuan S, Wang Y, et al. Comparative tropism, replication kinetics, and cell damage profiling of SARS-CoV-2 and SARS-CoV with implications for clinical manifestations, transmissibility, and laboratory studies of COVID-19: an observational study. *Lancet Microbe*. 2020;1(1):e14-e23.
167. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020;77(6):683-90.
168. Ji N, Zhang M, Ren L, Wang Y, Hu B, Xiang J, et al. SARS-CoV-2 in the pancreas and the impaired islet function in COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect*. 2022;11(1):1115-25.
169. Müller JA, Groß R, Conzelmann C, Krüger J, Merle U, Steinhart J, et al. SARS-CoV-2 infects and replicates in cells of the human endocrine and exocrine pancreas. *Nat Metab*. 2021;3(2):149-65.
170. Yang JK, Lin SS, Ji XJ, Guo LM. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol*. 2010;47(3):193-9.
171. Peiris JS, Chu CM, Cheng VC, Chan KS, Hung IF, Poon LL, et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *Lancet*. 2003;361(9371):1767-72.
172. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol*. 2017;39(5):529-39.
173. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020;8(4):420-2.
174. Jiang Y, Xu J, Zhou C, Wu Z, Zhong S, Liu J, et al. Characterization of cytokine/chemokine profiles of severe acute respiratory syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(8):850-7.
175. Ragab D, Salah Eldin H, Taeimah M, Khattab R, Salem R. The COVID-19 Cytokine Storm; What We Know So Far. *Front Immunol*. 2020;11:1446.
176. Libby P, Lüscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. *Eur Heart J*. 2020;41(32):3038-44.
177. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest*. 2020;130(5):2620-9.
178. Levy JH, Iba T, Gardiner EE. Endothelial Injury in COVID-19 and Acute Infections: Putting the Pieces of the Puzzle Together. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2021;41(5):1774-6.
179. Bonaventura A, Vecchié A, Dagna L, Martinod K, Dixon DL, Van Tassell BW, et al. Endothelial dysfunction and immunothrombosis as key pathogenic mechanisms in COVID-19. *Nat Rev Immunol*. 2021;21(5):319-29.
180. He L, Ding Y, Zhang Q, Che X, He Y, Shen H, et al. Expression of elevated levels of pro-inflammatory cytokines in SARS-CoV-infected ACE2+ cells in SARS patients: relation to the acute lung injury and pathogenesis of SARS. *J Pathol*. 2006;210(3):288-97.

181. Szotowski B, Antoniak S, Poller W, Schultheiss HP, Rauch U. Procoagulant soluble tissue factor is released from endothelial cells in response to inflammatory cytokines. *Circ Res*. 2005;96(12):1233-9.
182. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10234):1417-8.
183. Klok FA, Kruip M, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers D, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*. 2020;191:145-7.
184. Reis S, Faske A, Monsef I, Langer F, Müller OJ, Kranke P, et al. Anticoagulation in COVID-19 patients - An updated systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. 2024;238:141-50.
185. Cheng S, Zhao Y, Wang F, Chen Y, Kaminga AC, Xu H. Comorbidities' potential impacts on severe and non-severe patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(12):e24971.
186. Kastora S, Patel M, Carter B, Delibegovic M, Myint PK. Impact of diabetes on COVID-19 mortality and hospital outcomes from a global perspective: An umbrella systematic review and meta-analysis. *Endocrinol Diabetes Metab*. 2022;5(3):e00338.
187. Gupta P, Gupta M, N KA, Garg K, Garg B. A Systematic Review and Meta-analysis of Diabetes Associated Mortality in Patients with COVID-19. *Int J Endocrinol Metab*. 2021;19(4):e113220.
188. Lim S, Bae JH, Kwon HS, Nauck MA. COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management. *Nat Rev Endocrinol*. 2021;17(1):11-30.
189. Kazakou P, Lambadiari V, Ikonomidis I, Kountouri A, Panagopoulos G, Athanasopoulos S, et al. Diabetes and COVID-19; A Bidirectional Interplay. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:780663.
190. Unnikrishnan R, Misra A. Diabetes and COVID19: a bidirectional relationship. *Nutr Diabetes*. 2021;11(1):21.
191. Lambadiari V, Kousathana F, Raptis A, Katogiannis K, Kokkinos A, Ikonomidis I. Pre-Existing Cytokine and NLRP3 Inflammasome Activation and Increased Vascular Permeability in Diabetes: A Possible Fatal Link With Worst COVID-19 Infection Outcomes? *Front Immunol*. 2020;11:557235.
192. Wang J, Meng W. COVID-19 and diabetes: the contributions of hyperglycemia. *J Mol Cell Biol*. 2020;12(12):958-62.
193. Turk Wensveen T, Gašparini D, Rahelić D, Wensveen FM. Type 2 diabetes and viral infection; cause and effect of disease. *Diabetes Res Clin Pract*. 2021;172:108637.
194. Wu CT, Lidsky PV, Xiao Y, Lee IT, Cheng R, Nakayama T, et al. SARS-CoV-2 infects human pancreatic  $\beta$  cells and elicits  $\beta$  cell impairment. *Cell Metab*. 2021;33(8):1565-76.e5.
195. Tang X, Uhl S, Zhang T, Xue D, Li B, Vandana JJ, et al. SARS-CoV-2 infection induces beta cell transdifferentiation. *Cell Metab*. 2021;33(8):1577-91.e7.
196. Li J, Wang X, Chen J, Zuo X, Zhang H, Deng A. COVID-19 infection may cause ketosis and ketoacidosis. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22(10):1935-41.
197. Goldman N, Fink D, Cai J, Lee YN, Davies Z. High prevalence of COVID-19-associated diabetic ketoacidosis in UK secondary care. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;166:108291.
198. McGlacken-Byrne SM, Drew SEV, Turner K, Peters C, Amin R. The SARS-CoV-2 pandemic is associated with increased severity of presentation of childhood onset type 1 diabetes mellitus: A multi-centre study of the first COVID-19 wave. *Diabet Med*. 2021;38(9):e14640.
199. Al-Abdulrazzaq D, Alkandari A, Alhusaini F, Alenazi N, Gujral UP, Narayan K MV, et al. Higher rates of diabetic ketoacidosis and admission to the paediatric intensive care unit among newly diagnosed children with type 1 diabetes in Kuwait during the COVID-19 pandemic. *Diabetes Metab Res Rev*. 2022;38(3):e3506.
200. Ho J, Rosolowsky E, Pacaud D, Huang C, Lemay JA, Brockman N, et al. Diabetic ketoacidosis at type 1 diabetes diagnosis in children during the COVID-19 pandemic. *Pediatr Diabetes*. 2021;22(4):552-7.

201. Codo AC, Davanzo GG, Monteiro LB, de Souza GF, Muraro SP, Virgilio-da-Silva JV, et al. Elevated Glucose Levels Favor SARS-CoV-2 Infection and Monocyte Response through a HIF-1 $\alpha$ /Glycolysis-Dependent Axis. *Cell Metab.* 2020;32(3):437-46.e5.
202. Samavati L, Uhal BD. ACE2, Much More Than Just a Receptor for SARS-COV-2. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10:317.
203. Lelis DF, Freitas DF, Machado AS, Crespo TS, Santos SHS. Angiotensin-(1-7), Adipokines and Inflammation. *Metabolism.* 2019;95:36-45.
204. Santos RAS, Sampaio WO, Alzamora AC, Motta-Santos D, Alenina N, Bader M, et al. The ACE2/Angiotensin-(1-7)/MAS Axis of the Renin-Angiotensin System: Focus on Angiotensin-(1-7). *Physiol Rev.* 2018;98(1):505-53.
205. Zhao S, Sun W, Jiang P. Role of the ACE2/Ang-(1-7)/Mas axis in glucose metabolism. *Rev Cardiovasc Med.* 2021;22(3):769-77.
206. Lu CL, Wang Y, Yuan L, Li Y, Li XY. The angiotensin-converting enzyme 2/angiotensin (1-7)/Mas axis protects the function of pancreatic  $\beta$  cells by improving the function of islet microvascular endothelial cells. *Int J Mol Med.* 2014;34(5):1293-300.
207. Zhang F, Liu C, Wang L, Cao X, Wang YY, Yang JK. Antioxidant effect of angiotensin (1-7) in the protection of pancreatic  $\beta$  cell function. *Mol Med Rep.* 2016;14(3):1963-9.
208. Chu KY, Leung PS. Angiotensin II in type 2 diabetes mellitus. *Curr Protein Pept Sci.* 2009;10(1):75-84.
209. Rao S, Lau A, So HC. Exploring Diseases/Traits and Blood Proteins Causally Related to Expression of ACE2, the Putative Receptor of SARS-CoV-2: A Mendelian Randomization Analysis Highlights Tentative Relevance of Diabetes-Related Traits. *Diabetes Care.* 2020;43(7):1416-26.
210. Roca-Ho H, Palau V, Gimeno J, Pascual J, Soler MJ, Riera M. Angiotensin-converting enzyme 2 influences pancreatic and renal function in diabetic mice. *Lab Invest.* 2020;100(9):1169-83.
211. Bindom SM, Hans CP, Xia H, Boulares AH, Lazartigues E. Angiotensin I-converting enzyme type 2 (ACE2) gene therapy improves glycemic control in diabetic mice. *Diabetes.* 2010;59(10):2540-8.
212. Wang L, Liang J, Leung PS. The ACE2/Ang-(1-7)/Mas Axis Regulates the Development of Pancreatic Endocrine Cells in Mouse Embryos. *PLoS One.* 2015;10(6):e0128216.
213. Wang L, Leung PS. The role of renin-angiotensin system in cellular differentiation: implications in pancreatic islet cell development and islet transplantation. *Mol Cell Endocrinol.* 2013;381(1-2):261-71.
214. Cheng H, Wang Y, Wang GQ. Organ-protective effect of angiotensin-converting enzyme 2 and its effect on the prognosis of COVID-19. *J Med Virol.* 2020;92(7):726-30.
215. Verdecchia P, Cavallini C, Spanevello A, Angeli F. The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection. *Eur J Intern Med.* 2020;76:14-20.
216. Bernardi A, Huang Y, Harris B, Xiong Y, Nandi S, McDonald KA, et al. Development and simulation of fully glycosylated molecular models of ACE2-Fc fusion proteins and their interaction with the SARS-CoV-2 spike protein binding domain. *PLoS One.* 2020;15(8):e0237295.
217. Sartore G, Bassani D, Ragazzi E, Traldi P, Lapolla A, Moro S. In silico evaluation of the interaction between ACE2 and SARS-CoV-2 Spike protein in a hyperglycemic environment. *Sci Rep.* 2021;11(1):22860.
218. D'Onofrio N, Scisciola L, Sardu C, Trotta MC, De Feo M, Maiello C, et al. Glycated ACE2 receptor in diabetes: open door for SARS-COV-2 entry in cardiomyocyte. *Cardiovasc Diabetol.* 2021;20(1):99.
219. Brufsky A. Hyperglycemia, hydroxychloroquine, and the COVID-19 pandemic. *J Med Virol.* 2020;92(7):770-5.
220. Chen X, Hu W, Ling J, Mo P, Zhang Y, Jiang Q, et al. Hypertension and Diabetes Delay the Viral Clearance in COVID-19 Patients.

221. Rehman K, Akash MS. Mechanisms of inflammatory responses and development of insulin resistance: how are they interlinked? *J Biomed Sci.* 2016;23(1):87.
222. Ceriello A, De Nigris V, Prattichizzo F. Why is hyperglycaemia worsening COVID-19 and its prognosis? *Diabetes Obes Metab.* 2020;22(10):1951-2.
223. Gianchandani R, Esfandiari NH, Ang L, Iyengar J, Knotts S, Choksi P, et al. Managing Hyperglycemia in the COVID-19 Inflammatory Storm. *Diabetes.* 2020;69(10):2048-53.
224. Sardu C, Marfella R, Prattichizzo F, La Grotta R, Paolisso G, Ceriello A. Effect of Hyperglycemia on COVID-19 Outcomes: Vaccination Efficacy, Disease Severity, and Molecular Mechanisms. *J Clin Med.* 2022;11(6).
225. Yin Y, Rohli KE, Shen P, Lu H, Liu Y, Dou Q, et al. The epidemiology, pathophysiological mechanisms, and management toward COVID-19 patients with Type 2 diabetes: A systematic review. *Prim Care Diabetes.* 2021;15(6):899-909.
226. Bellia C, Andreadi A, D'Ippolito I, Scola L, Barraco S, Meloni M, et al. Prevalence and risk of new-onset diabetes mellitus after COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1215879.
227. Ssentongo P, Zhang Y, Witmer L, Chinchilli VM, Ba DM. Association of COVID-19 with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2022;12(1):20191.
228. Ilic I, Ilic M. Diabetes Mellitus after SARS-CoV-2 Infection: An Epidemiological Review. *Life (Basel).* 2023;13(6).
229. Ergenc H, Ergenc Z. Effects of poor glycemic control on mortality and severity of COVID-19 disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2022;26(11):4117-22.
230. Lombardi A, Agarwal S, Schechter C, Tomer Y. In-Hospital Hyperglycemia Is Associated With Worse Outcomes in Patients Admitted With COVID-19. *Diabetes Care.* 2022;45(11):2683-8.
231. Carrasco-Sánchez FJ, López-Carmona MD, Martínez-Marcos FJ, Pérez-Belmonte LM, Hidalgo-Jiménez A, Buonaiuto V, et al. Admission hyperglycaemia as a predictor of mortality in patients hospitalized with COVID-19 regardless of diabetes status: data from the Spanish SEMI-COVID-19 Registry. *Ann Med.* 2021;53(1):103-16.
232. Shen Y, Fan X, Zhang L, Wang Y, Li C, Lu J, et al. Thresholds of Glycemia and the Outcomes of COVID-19 Complicated With Diabetes: A Retrospective Exploratory Study Using Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care.* 2021;44(4):976-82.
233. Barmanray RD, Gong JY, Kyi M, Kevat D, Islam MA, Galligan A, et al. Diabetes IN hospital - Glucose and Outcomes in the COVID-19 pandemic (DINGO COVID-19): the 2020 Melbourne hospital experience prior to novel variants and vaccinations. *Intern Med J.* 2023;53(1):27-36.
234. Lazarus G, Audrey J, Wangsaputra VK, Tamara A, Tahapary DL. High admission blood glucose independently predicts poor prognosis in COVID-19 patients: A systematic review and dose-response meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2021;171:108561.
235. Xiao F, Zhou YC, Zhang MB, Chen D, Peng SL, Tang HN, et al. Hyperglycemia and blood glucose deterioration are risk factors for severe COVID-19 with diabetes: A two-center cohort study. *J Med Virol.* 2022;94(5):1967-75.
236. Douin DJ, Krause M, Williams C, Tanabe K, Fernandez-Bustamante A, Quaye AN, et al. Corticosteroid Administration and Impaired Glycemic Control in Mechanically Ventilated COVID-19 Patients. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2022;26(1):32-40.
237. Şirikçi V, Kiraç CO, Findikli HA. Age-dependent effects of lockdown and post-lockdown periods on HbA1c during the COVID-19 pandemic: A 3-year longitudinal cohort study. *Medicine (Baltimore).* 2024;103(49):e40873.

## 6 Anhang

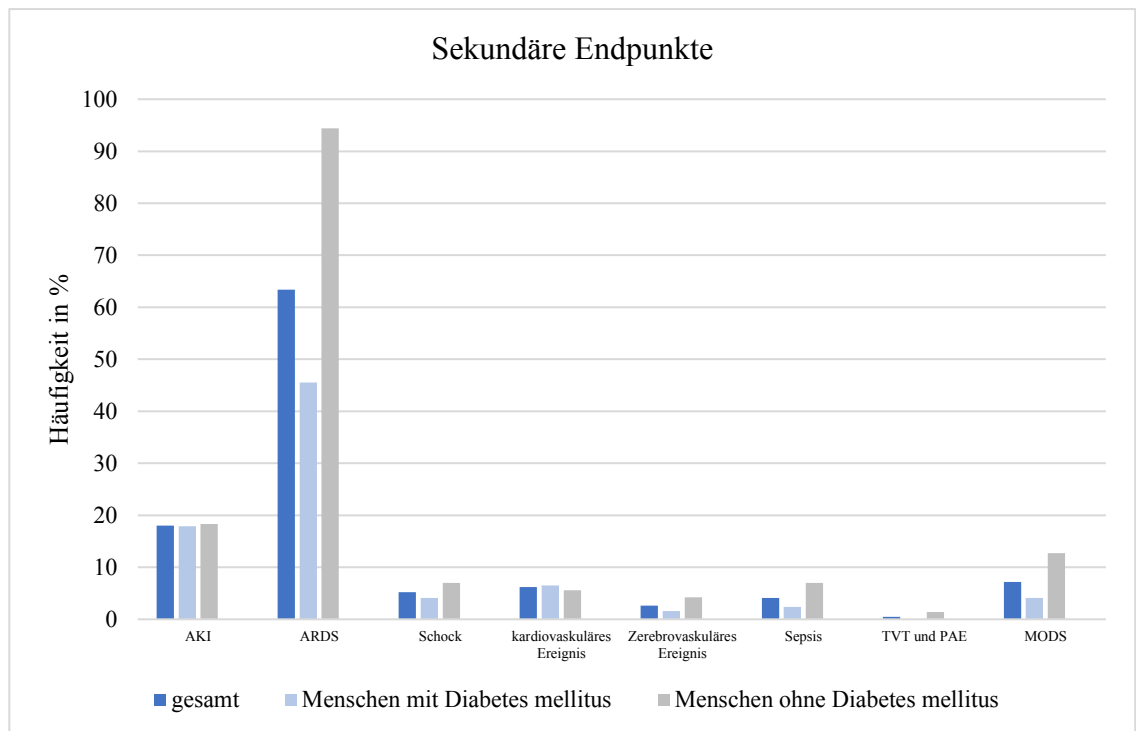


Abbildung 8: Einteilung vorhandener Ereignisse insgesamt und nach Diabetesstatus (Quelle: Eigendarstellung)

Parameter	Referenzwerte
CRP	0-5 mg/L
Kreatinin	0-1 mg/dL
D-Dimer	0-0,50 mg/L
Ferritin	9-140 ng/mL
Interleukin-6	0,0-7,0 pg/mL
LDH	120-240 U/L
Leukozyten	4,4-11,3 x 10 <sup>9</sup> /L
Procalcitonin	0,00-0,500 ng/mL
eGFR	90-120 mL/min/1.7

Tabelle 18: Referenzwerte der Laborparameter nach KIMCL-Angaben (Quelle: Eigendarstellung)

	Median	Q1	Q3	Anzahl
CRP	68,2	37,0	109,4	194
PCT	,2	,1	,8	194
Ferritin	1093,3	630,3	1997	194
IL-6	54,9	27,8	121,9	194
Leukozyten	9,6	7,2	11,7	194
LDH	373,5	287,2	472,7	194
D-Dimer	2,4	1,3	4,4	194
Kreatinin	1,0	,8	1,8	194
eGFR	68,4	39,2	95,5	194

Tabelle 19: Mediane von CRP, PCT, Ferritin, IL-6, Leukozyten, D-Dimer, LDH, Kreatinin, eGFR gesamtes Patient\*innenkollektiv (Quelle: Eigendarstellung)

	DM				noDM			
	Median	Q1	Q3	Anzahl	Median	Q1	Q3	Anzahl
CRP	68,4	36,4	105,8	123	67,2	40,5	115,1	71
PCT	,2	,1	,6	123	,3	,1	1,2	71
Ferritin	808,5	426,0	1403	123	1676,0	1062	2606	71
IL-6	56,2	30,3	112,6	123	50,9	21,8	175,3	71
Leukozyten	8,9	6,5	11,6	123	10,1	8,0	11,8	71
D-Dimer	1,8	1,0	3,4	123	3,5	2,1	7,0	71
LDH	350,2	248,3	433,3	123	429,3	365,9	528,3	71
Kreatinin	1,3	,9	2,0	123	,8	,6	1,2	71
eGFR	52,1	30,6	82,4	123	90,8	65,1	104,9	71

Tabelle 20: Mediane von CRP, PCT, Ferritin, IL-6, Leukozyten, D-Dimer, LDH, Kreatinin, eGFR nach Diabetesstatus (Quelle: Eigendarstellung)

	DM							
	Median	70-180mg/dl		Anzahl	Median	>180mg/dl		Anzahl
	Q1	Q3	Q1		Q3			
CRP	73,9	35,9	101,7	46	66,5	37,0	106,6	77
PCT	,2	,1	,8	46	,2	,1	,6	77
Ferritin	947,7	632,4	1403,1	46	758,0	389,4	1282,0	77
IL-6	56,6	30,3	98,2	46	49,3	30,3	121,9	77
Leukozyten	9,4	7,3	12,0	46	8,8	6,4	11,5	77
D-Dimer	2,4	1,2	4,3	46	1,5	,9	2,9	77
LDH	360,0	298,7	437,0	46	310,0	241,5	429,6	77
Kreatinin	1,2	,9	2,5	46	1,3	,9	1,9	77
eGFR	49,3	26,9	83,0	46	56,3	35,6	80,4	77

Tabelle 21: Mediane (IQR) der Laborparameter nach Gruppen der glykämischen Kontrolle bei Menschen mit Diabetes mellitus (Quelle: Eigendarstellung)

	noDM							
	Median	70-180mg/dl		Anzahl	Median	>180mg/dl		Anzahl
	Q1	Q3	Q1		Q3			
CRP	68,1	40,9	110,5	62	51,7	40,5	134,3	9
PCT	,3	,1	1,3	62	,2	,1	,3	9
Ferritin	1637,7	1049,2	2588,0	62	1999,8	1508,3	3717,7	9
IL-6	59,8	31,3	194,8	62	26,6	11,0	82,6	9
Leukozyten	10,1	8,3	11,7	62	9,1	7,8	13,0	9
D-Dimer	3,5	2,0	6,3	62	6,7	2,4	9,9	9
LDH	431,8	371,4	523,3	62	391,9	365,9	559,6	9
Kreatinin	,8	,6	1,2	62	,8	,8	1,0	9
eGFR	90,9	64,6	105,4	62	88,5	83,3	99,7	9

Tabelle 22: Mediane (IQR) der Laborparameter nach Gruppen der glykämischen Kontrolle bei Menschen ohne Diabetes mellitus (Quelle: Eigendarstellung)

	DM							
	Überlebende				Verstorbene			
	Median	Q1	Q3	Anzahl	Median	Q1	Q3	Anzahl
CRP	54,5	29,1	92,8	72	88,76	57,18	111,9	51
PCT	,2	,1	,4	72	,50	,21	1,26	51
Ferritin	798,0	420,4	1403	72	956,36	522,0	1246	51
IL-6	37,9	21,9	77,2	72	77,10	44,67	145,3	51
Leukozyten	8,3	6,4	11,5	72	9,93	6,76	12,03	51
D-Dimer	1,6	,9	3,2	72	2,19	1,22	4,25	51
LDH	298,7	227,4	367,9	72	402,00	317,7	511,0	51
Kreatinin	1,1	,8	1,8	72	1,61	,99	2,56	51
eGFR	63,6	37,8	87,0	72	42,34	27,28	72,61	51

Tabelle 23: Mediane der Laborparameter bei verstorbenen und überlebenden Menschen mit Diabetes mellitus (Quelle: Eigendarstellung)

	noDM							
	Überlebende				Verstorbene			
	Median	Q1	Q3	Anzahl	Median	Q1	Q3	Anzahl
CRP	41,3	27,5	69,1	30	104,9	55,7	131,1	41
PCT	,1	,1	,3	30	,5	,2	1,5	41
Ferritin	1647,0	1137	2350,0	30	1795,4	1006	2949	41
IL-6	35,2	18,3	94,9	30	76,9	32,1	221,7	41
Leukozyten	9,9	7,4	11,6	30	10,1	8,9	12,0	41
D-Dimer	3,9	2,4	7,0	30	3,1	1,9	7,0	41
LDH	400,0	365,8	523,3	30	439,3	371,4	528,3	41
Kreatinin	,7	,6	,8	30	,9	,7	1,6	41
eGFR	97,2	89,8	106,5	30	74,9	56,9	99,4	41

Tabelle 24: Mediane der Laborparameter bei verstorbenen und überlebenden Menschen ohne Diabetes mellitus (Quelle: Eigendarstellung)

	DM							
	ICU				keine ICU			
	Median	Q1	Q3	Anzahl	Median	Q1	Q3	Anzahl
CRP	68,4	37,3	104,4	51	68,6	35,9	106,8	72
PCT	,4	,1	1,0	51	,2	,1	,6	72
Ferritin	1039,5	550,7	1802	51	713,3	388,0	1110	72
IL-6	57,4	32,8	135,8	51	49,3	28,0	102,0	72
Leukozyten	10,8	8,4	12,7	51	7,4	6,4	10,0	72
D-Dimer	2,0	,9	3,4	51	1,8	1,1	3,7	72
LDH	379,2	330,0	473,3	51	287,0	227,4	393,1	72
Kreatinin	1,0	,7	1,6	51	1,4	1,0	2,3	72
eGFR	72,6	44,2	96,1	51	43,2	25,1	68,8	72

Tabelle 25: Mediane der Laborparameter bei auf die ICU und nicht auf die ICU transferierten Menschen mit Diabetes mellitus (Quelle: Eigendarstellung)

	noDM							
	ICU				keine ICU			
	Median	Q1	Q3	Anzahl	Median	Q1	Q3	Anzahl
CRP	64,9	40,5	112,8	68	104,9	58,7	130,1	3
PCT	,3	,1	1,0	68	1,9	,6	7,0	3
Ferritin	1661,5	1036	2606	68	2143,1	1294	6590	3
IL-6	46,9	19,0	175,3	68	132,3	39,7	194,8	3
Leukozyten	10,1	8,6	11,8	68	7,3	5,9	15,6	3
D-Dimer	3,8	2,3	7,4	68	1,8	1,2	2,1	3
LDH	422,2	368,7	530,0	68	495,4	232,0	523,8	3
Kreatinin	,8	,6	1,0	68	4,0	2,2	6,9	3
eGFR	91,3	72,0	105,2	68	12,3	5,2	41,9	3

Tabelle 26: Mediane der Laborparameter bei auf die ICU und nicht auf die ICU transferierten Menschen ohne Diabetes mellitus (Quelle: Eigendarstellung)

	DM											
	nicht-schwergradiges COVID-19				schwergradiges COVID-19				kritisches COVID-19			
	Median	Q1	Q3	Anzahl	Median	Q1	Q3	Anzahl	Median	Q1	Q3	Anzahl
CRP	65,3	12,4	113,2	15	69,8	36,0	108,1	47	66,5	38,7	101,7	61
PCT	,2	,1	,6	15	,2	,1	,7	47	,3	,1	,7	61
Ferritin	401,5	259,0	808,5	15	720,8	420,4	1087	47	1062,2	567,2	1882	61
IL-6	28,0	10,0	71,1	15	47,4	29,0	98,1	47	59,6	36,3	135,4	61
Leukozyten	7,3	5,7	8,9	15	7,2	6,4	9,7	47	10,7	8,1	12,5	61
D-Dimer	1,8	,5	2,6	15	1,5	,9	3,2	47	2,1	1,1	4,0	61
LDH	241,8	221,0	304,2	15	282,8	227,4	393,1	47	374,2	331,4	473,3	61
Kreatinin	1,3	,9	2,7	15	1,6	1,1	2,2	47	1,0	,8	1,7	61
eGFR	43,3	24,4	74,0	15	42,5	26,3	67,7	47	68,8	42,3	96,1	61

Tabelle 27: Mediane der Laborparameter nach Schweregraden der COVID-19-Erkrankung bei Menschen mit Diabetes mellitus (Quelle: Eigendarstellung)

	noDM							
	schwergradiges COVID-19				kritisches COVID-19			
	Median	Q1	Q3	Anzahl	Median	Q1	Q3	Anzahl
CRP	83,7	60,7	117,5	4	67,2	40,5	115,1	67
PCT	1,5	,9	4,5	4	,3	,1	1,0	67
Ferritin	1718,8	1216	4367	4	1676,0	1036	2606	67
IL-6	86,0	30,7	163,5	4	50,9	19,0	175,3	67
Leukozyten	7,4	6,6	11,5	4	10,1	8,9	11,8	67
D-Dimer	2,0	1,5	8,5	4	3,7	2,3	7,0	67
LDH	498,8	363,7	512,9	4	415,2	365,9	531,7	67
Kreatinin	3,1	1,4	5,5	4	,8	,6	1,0	67
eGFR	27,1	8,7	61,9	4	91,6	71,3	105,4	67

Tabelle 28: Mediane der Laborparameter nach Schweregraden der COVID-19-Erkrankung bei Menschen ohne Diabetes mellitus (Quelle: Eigendarstellung)