

# Factsheet SARS-CoV-2 & Diabetes Mellitus

Reunes M. BSc., Prof. Dr. Lapauw B.

De uitbraak van het nieuwe coronavirus SARS-CoV-2, voor het eerst verschenen in december 2019 in Wuhan, is ondertussen erkend door de WHO als een pandemie. De afgelopen weken observeerden we een toename van zowel besmettingen als van mortaliteit in vele Europese landen waaronder ook België. Algemene hypertensie, cardiovasculair lijden, diabetes, chronisch longlijden, maligniteiten, ... zijn allemaal potentiële risicofactoren voor een ernstiger beloop van Covid-19. In België is de geschatte prevalentie van diabetes 6.33%-8%<sup>1</sup>, wat verder onderzoek naar deze risicofactor rechtvaardigt.

## Beschikbare evidentie omtrent SARS-Cov-2 en diabetes mellitus (DM):

- Prevalentie van DM bij COVID-positieve patiënten (5.3%, 1102/20812)<sup>2</sup> wordt lager gerapporteerd dan de prevalentie van DM in de algemene bevolking (11%)<sup>3</sup> bij de meest uitgebreide studie door het Chinese CDC (N=44672).
  - 2 meta-analyses<sup>4,5</sup> - waarvan 1 de bovenstaande studie van het CDC includeert - rapporteerden weliswaar hogere prevalentiecijfers van DM in COVID-positieve patiënten, nl. 9.7% (N=1514)<sup>4</sup> en 8% (8±6) (N=46242), maar nog niet de geschatte prevalentie van DM in China overschrijvend (11%).<sup>3</sup>
- Prevalentie van DM (self-reported) ligt hoger bij een ernstig beloop, nl. 16.2% (28/173) in vergelijking met een niet-ernstig beloop 5.7% (53/926) bij COVID-positieve patiënten (OR=3.16). Er werd hier niet gecorrigeerd voor andere co-morbiditeiten.<sup>6</sup>
  - ICU opname, intubatie, mechanische ventilatie zijn als primair eindpunt aanwezig bij 26.9% (18/67) bij patiënten met VG van DM versus 6.1% (63/1032) bij patiënten zonder VG van DM bij COVID-positieve patiënten.
- De meest recente en uitgebreide meta-analyse<sup>7</sup> (waarin bovenstaande studie<sup>6</sup> geïnccludeerd werd) rapporteert een OR van 2.67 voor een ernstiger beloop bij COVID positieve patiënten met DM ten opzichte van COVID positieve patiënten zonder DM in de voorgeschiedenis, wat ook statistisch significant bleek (CI 1.91-4.84)<sup>6</sup>. Deze meta-analyse includeert alle artikels van een voorafgaande meta-analyse<sup>5</sup> met toevoeging van ondertussen nieuw gepubliceerde artikels en wordt dus als meer betrouwbaar aangenomen.
  - Samengevat hadden 17.3% (67/386) van de ernstige gevallen en 6.5% (75/1136) van de niet-ernstige gevallen een VG van DM.
  - Er werd in deze studie niet gecorrigeerd voor andere co-morbiditeiten<sup>7</sup>.
- Er werd een relatief risico van 2.2 beschreven bij VG van DM bij COVID-positieve patiënten om opgenomen te worden op een IZ-afdeling ten opzichte van COVID-positieve patiënten zonder enige co-morbiditeiten (ter vergelijking werd een RR van 3.5 bij cerebrovasculaire of cardiale problematiek, en een RR 2.0 bij hypertensie beschreven in dezelfde cohorte).<sup>4</sup>

- Een multivariate analyse die verschillende co-morbiditeiten in rekening brengt rapporteert een Hazard Ratio van 1.56 (1.028-2.449,  $p=0.038$ ) voor het bereiken van primaire eindpunten bij COVID-positieve patiënten met DM na correctie voor leeftijd, rookstatus, hypertensie, COPD en maligniteiten. De primaire eindpunten werden gedefinieerd als dood, opname op ICU of invasieve ventilatie. Er werd niet gecorrigeerd voor cardiovasculaire ziektes, chronisch nierlijden, cerebrovasculaire ziektes en hepatitis<sup>8</sup>.
- Een eerder vermelde studie rapporteerde een hogere mortaliteit bij COVID-positieve DM-patiënten (7.3%, 80/1102) in vergelijking met de mortaliteit bij alle COVID-positieve patiënten (2.3%, 1023/44672) en de mortaliteit bij alle COVID-positieve patiënten zonder gekende co-morbiditeiten (0.9%, 133/15536)<sup>2</sup>.

Alle bovenstaande data zijn afkomstig uit China.

- Recente Belgische data (n=3286) rapporteren:
  - DM prevalentie van 19.8% bij opgenomen COVID+ patiënten
    - Toenemende prevalentie van DM met de leeftijd bij COVID-positieve patiënten
      - 8.2% bij 0-44j, 15.5% bij 45-64j, 24.7% >65j heeft DM (bij COVID-positieve patiënten).
    - Hart- en vaatziekten en hypertensie hebben nog hogere prevalenties bij COVID-positieve patiënten en kennen ook een toename met de leeftijd<sup>9</sup>.

### In perspectief:

- Diabetes werd ook aangetoond als een onafhankelijke risicofactor voor:
  - Een ernstiger beloop met een slechtere overlevingscurve (na correctie voor leeftijd en geslacht) voor SARS<sup>10</sup>.
  - Een influenza-geassocieerde opname op een intensieve zorgafdeling (gecorrigeerd voor hartziekten). Dit houdt een verviervoudiging van het risico in<sup>11</sup>.
  - Algemeen infectieus-geassocieerde mortaliteit (gecorrigeerd voor cardiovasculaire ziektes, leeftijd, geslacht, adipositeit, roken, hypertensie en lage sociaal economische status)<sup>12</sup>.

### Conclusies:

- Chinese data tonen voorlopig geen overrepresentatie van DM bij COVID-positieve patiënten.
- In contrast lijken Belgische data wel een oververtegenwoordiging van DM bij COVID-positieve patiënten aan te tonen, zeker in de oudere leeftijdscategorieën. Een belangrijke kanttekening die gemaakt moet worden is dat deze studiepopulatie enkel gehospitaliseerde patiënten bevat en dat er dus een belangrijke selectiebias van een meer ernstiger verloop en/of zwakkere, multimorbide patiënten aanwezig is.
- Het hebben van DM is vermoedelijk geassocieerd met een ernstiger verloop, hoewel er voorlopig geen sluitende evidentie is dat DM op zich een onafhankelijke risicofactor is. Andere aandoeningen, in het bijzonder arteriële hypertensie en hart- en vaatlijden zijn minstens even prevalentie co-morbiditeiten en lijken ook risicofactoren voor een ernstiger verloop.
- Multivariate analyses op een voldoende omvangrijke en adequaat geselecteerde studiegroep zijn noodzakelijk om de onafhankelijke effecten van deze co-morbiditeiten in te schatten bij COVID-positieve patiënten.

## Bronnen

1. Diabetes cijfers Sciensano, <https://www.sciensano.be/nl/gezondheidsonderwerpen/diabetes/cijfers>
2. The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) — China, 2020[J]. China CDC Weekly, 2020, 2(8): 113-122.
3. Ma RCW. Epidemiology of diabetes and diabetic complications in China [published correction appears in Diabetologia. 2018 Apr 18;:]. Diabetologia. 2018;61(6):1249–1260. doi:10.1007/s00125-018-4557-7
4. Li, B., Yang, J., Zhao, F. et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. Clin Res Cardiol (2020). <https://doi.org/10.1007/s00392-020-01626-9>
5. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, Ji R, Wang H, Wang Y, Zhou Y, Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis, International Journal of Infectious Diseases(2020)
6. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>.
7. Chen Y, Gong X, Wang L. Effects of hypertension, diabetes and coronary heart disease on COVID-19 diseases severity: a systematic review and meta-analysis. Medrxiv (preprint at 30/03/20)
8. Guan W-jie, Liang W-hua, Zhao Y, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with Covid-19 in China: A Nationwide Analysis. Eur Respir J 2020; in press (<https://doi.org/10.1183/13993003.00547-2020>).
9. Sciensano. COVID-19 – Wekelijks epidemiologisch bulletin van 2 april 2020. <https://epidemio.wiv-isp.be/ID/Documents/Covid19/Meest%20recente%20update.pdf>
10. J.K.1 Yang, Y. Feng, M.Y. Yuan, S.Y. Yuan, H.J. Fu, B.Y. Wu, G.Z. Sun, G.R. Yang, X.L. Zhang, L. Wang, X. Xu, X.P. Xu, J.C. Chan. Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality and morbidity in patients with SARS. Diabet Med, 23 (6) (2006 Jun), pp. 623-628
11. Allard R, Leclerc P, Tremblay C, Tannenbaum T-N. 2010. Diabetes, and the severity of pandemic influenza A (H1N1) infection. Diabetes Care 33:1491–1493. doi:10.2337/dc09-2215.
12. Bertoni AG, Saydah S, Brancati FL: Diabetes and the risk of infection-related mortality in the U.S. Diabetes Care 2001; 24: 1044–1049