

Covid e hiperglucemia/diabetes

Konstantinos Michalakis, Private Practice, Athens GR-11521, Greece
Ioannis Ilias, Department of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Elena Venizelou Hospital, Athens GR-11521, Greece.

Cita: Michalakis K, Ilias I. COVID-19 and hyperglycemia/diabetes. *World J Diabetes* 2021; 12(5): 642-650
World Journal of Diabetes DOI: <https://dx.doi.org/10.4239/wjd.v12.i5.642>, 15 de mayo, 2021.

Consejo básico: el patógeno SARS-CoV-2 ha causado la pandemia del COVID-19. Este virus ejerce acciones multiorgánicas después de una infección respiratoria inicial. En los primeros estudios sobre COVID-19, se consideró que la diabetes mellitus tipo 2 contribuía sustancialmente a la respuesta inflamatoria de la enfermedad. La hiperglucemia en el COVID-19, independientemente de la resistencia a la insulina o del antecedente de diabetes, es un presagio de peor pronóstico. Más estudios ayudarán a dilucidar el vínculo entre la glucemia y COVID-19.

Introducción

El coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) ha liderado la pandemia de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). Este virus ejerce acciones multiorgánicas, después de una infección respiratoria inicial [1]. Respecto al COVID-19, mientras la edad y el género masculino se consideran como factores de riesgo significativos, la evidencia acumulada sugiere una fuerte asociación entre un perfil cardiometabólico alterado y los enfermos más graves [2]. Los informes de Wuhan, China, fueron los primeros en indicar una mayor prevalencia de hipertensión y diabetes mellitus (DM) entre los pacientes graves en comparación con aquellos con enfermedad no grave [3]. Desde el comienzo del brote, la enfermedad cardiovascular (ECV), la obesidad, la DM tipo 1 (DM1), la DM tipo 2 (DM2) y posiblemente la hipertensión han parecido estar asociados con el riesgo de padecer o morir de COVID-19 [4-6].

Diabetes como predictor del curso de COVID-19

Los pacientes con COVID-19 con DM2 y/o ECV ingresan con más frecuencia en las unidades de cuidados intensivos (UCI) en comparación con los que no tienen DM2 o ECV [7]. La edad avanzada y la DM2 son ambos factores de riesgo para COVID-19, pero la observación de que la DM2 es una enfermedad frecuente en la edad avanzada, confunde ligeramente esta asociación [8]. El riesgo de desarrollar COVID-19 grave es mayor en las personas con DM, especialmente si tienen otras comorbilidades, lo que convierte a los pacientes con DM en una población de riesgo. Cuanto peor es el control glucémico, peor es la gravedad de la infección y mayor el riesgo de mortalidad [9]. En los estudios iniciales de COVID-19, la DM parecía ser 2,26 veces (IC 95%: 1,47-3,49) más frecuente en pacientes con mayor gravedad de COVID-19 en comparación con aquellos con infección menos grave, mientras que al mismo tiempo la presencia de DM

implicó un odds ratio de 2,85 (IC del 95%: 1,35-6,05) de mortalidad intrahospitalaria [2]. Como ya se mencionó, estos resultados no siempre se ajustaron por la edad, factor de confusión importante en la prevalencia de la DM. En Italia, un tercio de los pacientes que murieron de COVID-19 tenían DM (mediana de edad 80,5 años) y eran predominantemente hombres (70%) [2]. En comparación con la prevalencia de DM en el mismo segmento de población en Italia en 2018 (20,3%), los autores informaron un riesgo relativo de diabetes de 1,75 en pacientes fallecidos por COVID-19 [2]. Por lo tanto, es necesario hacer hincapié en la edad avanzada de los pacientes con COVID-19 grave, así como sus múltiples comorbilidades, definiéndola como una población particularmente en riesgo.

COVID-19 e inflamación

El COVID-19 se caracteriza por la producción excesiva de factores inflamatorios, lo que lleva a una "tormenta inflamatoria" (una combinación de moléculas inmunoactivas proinflamatorias, como interleuquinas [ILs], interferones [IFNs], quimoquinas y factores de necrosis tumoral [TNFs]) en algunos pacientes [10]. Daño alveolar pulmonar difuso, infiltración de células inflamatorias con membranas hialinas, inflamación miocárdica, infiltración de linfocitos en el hígado y pancreatitis son algunos de los principales hallazgos inflamatorios durante el transcurso del COVID-19 generalizado [11]. En contraste a lo anterior, la respuesta de IFN tipo I se ve afectada en estos pacientes [12]. Para pacientes con COVID-19 grave, esta llamada tormenta de citoquinas es un evento potencialmente mortal [13].

En 317 pacientes con COVID-19 confirmado por laboratorio, respuestas inflamatorias y niveles más altos de IL-6 se relacionaron con la gravedad de la enfermedad [11,14]. En pacientes con COVID-19, marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva, el dímero D, la ferritina y la IL-6 se encuentran incrementados, y tienen un efecto directo sobre las estructuras microvasculares y macrovasculares en los pacientes con DM [15].

Similitudes entre la diabetes, la obesidad, la inflamación y el COVID-19

Aunque la DM1 no está relacionada con la obesidad, la mayoría de los pacientes con DM2 si tienen sobrepeso u obesidad. Del mismo modo que los procesos inflamatorios del COVID-19, la hiperglucemia prolongada, independientemente del tipo de diabetes, puede afectar la función inmune; mientras que el compromiso inmunológico está relacionado con las complicaciones macrovasculares de la DM [11].

La inflamación engendra un aumento del estrés oxidativo que puede dañar proteínas, lípidos y ADN de forma sistémica y localmente, tanto en hígado como en músculo, órganos predominantes en la regulación de la producción y metabolismo de la glucosa, aumentando la resistencia a la insulina [16]. En la DM2, la inflamación ocurre en la célula β pancreática (insulinitis) [16]. Los macrófagos desempeñan un papel clave en la inflamación de las células β , junto con la señalización de IL-1 β (proceso inflamatorio central en la célula β localmente estresada). Junto con la lesión local de las células pancreáticas, la lipotoxicidad deteriora aún más la función pancreática. Los ácidos grasos libres también pueden inducir la producción local de IL-1 β - y IL-1 dependiente de citoquinas proinflamatorias, que se dirigen a los islotes pancreáticos. Este proceso también aumenta la producción de óxido nítrico, reduce el ATP mitocondrial, causando disfunción adicional de la célula β , junto con la liberación de especies reactivas de oxígeno por hipoxia y daño endotelial [17]. El TNF- α está relacionado con la resistencia a la insulina, la obesidad y la inflamación de los islotes, y la IL-6 promueve la apoptosis de la célula β ; conduciendo así ambos a la DM2. Obesidad y DM

(que a menudo se describen como "diabesidad") favorecen el cambio de predominio de macrófagos M2 (antiinflamatorio) a M1 (proinflamatorios), contribuyendo aún más a la inflamación exagerada [18]. Cabe destacar que la infección con el virus sincitial respiratorio aumenta la producción de IFN γ , provoca la activación celular de los NK y la exacerbación de la inflamación en los tejidos musculares y adiposos. Además, se encontró que la actividad de las células NK era menor en los pacientes con DM; estando los niveles de hemoglobina A1c asociados con la actividad de dichas células [17].

La DM2 es una enfermedad que ocurre a menudo y/o está relacionada con la obesidad. La resistencia a la insulina y la progresión a la diabetes manifiesta, están fuertemente asociadas con la hipertrofia y con la hiperplasia de las células adiposas [18]. Según la Federación Mundial de Obesidad, las afecciones relacionadas con la obesidad parecen empeorar los efectos del COVID-19; de hecho, CDC informó que "las personas con enfermedades cardíacas y diabetes tiene un mayor riesgo de complicaciones por COVID-19" y la obesidad severa (IMC \geq 40) conlleva a un mayor riesgo de enfermedad grave o muerte. Como fue anteriormente mencionado, el COVID-19 favorece un ambiente inflamatorio que puede progresar a una "tormenta de citoquinas" (hipersecreción de moléculas inflamatorias: IL-2, IL-7, factor estimulante de granulocitos, proteína 10 inducida por IFN- γ , MCP1, proteína inflamatoria de macrófagos 1- α y TNF- α). De manera análoga, la obesidad presenta un estado de inflamación crónica de bajo grado, resultado de la secreción de citoquinas inflamatorias (TNF- α , IL-1, IL-6, IL-10), factor de crecimiento transformador- β , adipoquinas (leptina, resistina, adiponectina), MCP-1, quimioquina 5 motivo C-X-C, proteínas hemostáticas (PAI-1), proteínas que afectan la presión arterial (angiotensinógeno) y moléculas angiogénicas (factor de crecimiento endotelial vascular) [13]. La hipoxia y la isquemia en el tejido adiposo y el daño endotelial local conducen a la producción de radicales reactivos de oxígeno (ROS) que afectan al microambiente y macroambiente de los vasos sanguíneos [13].

La hiperglucemia y la DM afectan a varios órganos diana, incluida la vasculatura. La obesidad (y su inflamación concomitante) permite otro mecanismo a través del cual El COVID-19 puede provocar daño, que está directamente relacionados con las complicaciones microvasculares de la DM [13].

COVID-19 y metabolismo de la glucosa

Se observó hiperglucemia en pacientes con SARS en 2003, causada por otro coronavirus, estrechamente relacionado con COVID-19, (SARS-CoV-1) posiblemente debido al potencial deterioro transitorio de la función de las células de los islotes pancreáticos. Dos *coronaviridae* más («MERSCoV» y 'HCoV-EMC', causantes del Síndrome Respiratorio de Oriente Medio y el coronavirus humano) se adhieren a las células a través de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4, una enzima que regula la secreción de insulina)[19].

La glucemia, por un lado, se asocia con la replicación del SARS-CoV-2 [20]; Los elevados niveles de glucosa y la glucólisis aumentan la replicación del SARS-CoV-2 y la proliferación viral a través de la producción de ROS (Figura 1). En particular, tanto la DM1 como la DM2, se asocian con una respuesta inmune desregulada y un aumento de la morbilidad y mortalidad [21]. Por otro lado, en una relación inversa, la presencia de COVID-19 causa deterioro del control glucémico en la DM ya establecida. En una serie de casos de pacientes en estado crítico, en su mayoría con DM2 preexistente no bien controlada (7 de 8 con terapia oral antes del ingreso en la UCI), se necesitaron de 85 a 480 unidades de insulina por día para controlar la hiperglucemia [20].

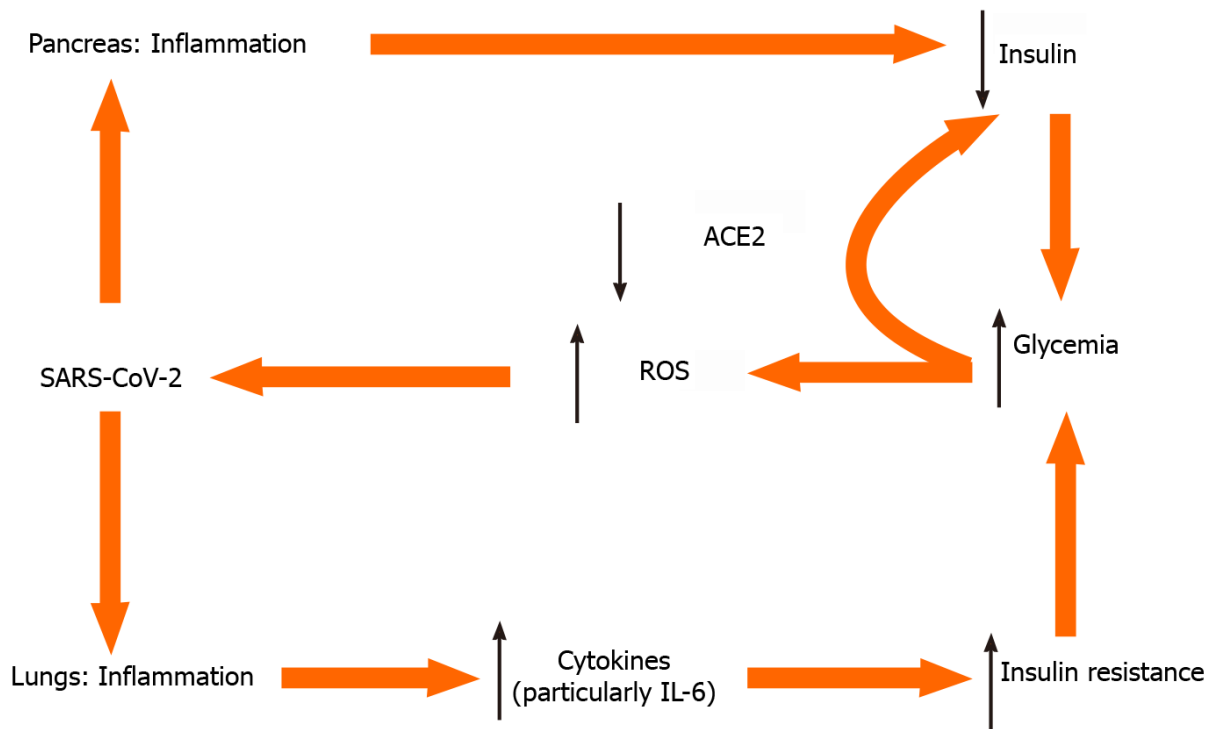


Figura 1 Vías tentativas seleccionadas para la hiperglucemia en la infección por SARS-CoV-2. ACE2: Enzima convertidora de angiotensina 2; IL-6: Interleuquina 6; ROS: Especies radicales de oxígeno; SARS-CoV-2: Coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo.

La diferencia en las tasas de cetoacidosis diabética (CAD) en COVID-19 fue cuatro veces mayor en la raza negra y dos veces más alto en pacientes hispanos con DM1 versus pacientes blancos con DM1 (aunque sin significancia estadística) [22]. Potenciales explicaciones para estas observaciones incluyen el menor nivel socioeconómico de las minorías frente a la población blanca, la falta de una nutrición adecuada y de supervisión médica en el uso de la insulina [22]. Aunque la CAD es un evento adverso de la DM1, la mayoría de los casos de CAD con COVID-19, se observaron en pacientes con DM2[22].

Un diagnóstico inicial de DM fue frecuente en pacientes infectados con SARS-COV-2 sin antecedentes de DM ni uso de glucocorticoides. Esta hiperglucemia de nuevo inicio fue un predictor independiente de mortalidad [23] y se atribuyó a la unión del SARS-COV-2 al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) en islotes pancreáticos con daño local concomitante [23,24] (ver también más abajo). Esta hiperglucemia de "nuevo inicio" podría clasificarse como "hiperglucemia" inducida por el estrés, como "DM de nueva aparición" en prediabetes previamente no reconocida, como hiperglucemia debido a los efectos del SARS-CoV-2 en los islotes pancreáticos o como resultado de la "DM secundaria" al uso de corticoesteroides [23].

Citando las definiciones de la Asociación Americana de Diabetes [25], la hiperglucemia de nueva aparición sin DM se define ante una glucemia plasmática en ayunas (GPA) entre 5,6 mmol/L y 6,9 mmol/L (100-125 mg/dL) y/o una A1c entre 5,7% y 6,4%, sin antecedentes de tales mediciones. La DM de nueva aparición se define por una GPA > 7.0 mmol/L (> 126 mg/dL) y/o una A1c > 6.5% y/o una > glucemia al azar 11,1 mmol/L (200 mg/dL) [25]. Por lo tanto, mediciones anormales de glucemia, en ausencia de una A1c > 6.5% se podría esperar especialmente durante una infección viral reciente (que aún no podría haber afectado los niveles de A1c). Varios casos de hiperglucemia o diabetes de nuevo inicio se ha notificado en COVID-19. Como era de esperar, el COVID-19 se ha asociado con complicaciones metabólicas

graves en la DM preexistente, incluyendo CAD e hiperosmolaridad, que requieren altas dosis de insulina para el control glucémico.

La ACE2 se expresa en el sistema respiratorio, intestinos, riñones, miocardio, vasculatura e islotes pancreáticos. El SARS-CoV-2 se une a la ACE2, usándola como un ligando para la entrada celular. Curiosamente, los ratones ACE2-knockout son más vulnerables a la disfunción β celular [24], un hecho que podría explicar por qué la infección por SARS-CoV-2 puede causar hiperglucemia en humanos sin DM preexistente. Después de la endocitosis del complejo viral, la expresión de ACE2 sufre down regulation, actuando de manera dual. Por un lado, afecta la función de las células de los islotes pancreáticos y causa lesión β celular. Por otro lado, el down regulation de ACE2 conduce a una acción de la angiotensina II sin oposición, que puede afectar la secreción de insulina, al reducir el flujo sanguíneo y la secreción de insulina mientras aumenta el estrés oxidativo en la célula pancreática. Por lo tanto, los coronavirus podrían dañar los islotes pancreáticos, y dar lugar a la hiperglucemia [24].

Estudios que reportan hiperglucemia de nuevo inicio debido al COVID-19

Recientemente, un joven paciente de 37 años con COVID-19 presentó características clínicas de hiperglucemia y CAD, siendo este posiblemente el primer caso de DM de nueva aparición secundaria a COVID-19 [26]. Otro caso de CAD precipitada por COVID-19 se reportó en un hombre de 54 años con DM recién diagnosticada [27]. Debido a que se produce la CAD como resultado de la deficiencia de insulina, tales observaciones dan lugar a preguntas sobre el potencial efecto de COVID-19 en esta condición peligrosa [27].

En un estudio de Li y colaboradores [28], entre 658 pacientes hospitalizados con COVID-19 confirmado, 42 (6,4%) presentaron cetosis al ingreso sin fiebre o diarrea obvias. Los pacientes con cetosis eran más jóvenes (mediana de edad 47,0 años vs 58,0 años; $P = 0,003$) y tuvieron una mayor prevalencia de fatiga (31,0% vs 10,6%; $P < 0,001$), DM (35,7% vs 18,5%; $P = 0,007$) y trastornos digestivos (31,0% vs 12,0%; $P < 0,001$). Según sus datos, la infección por COVID-19 causó cetosis o cetoacidosis, y CAD en pacientes con DM. La cetosis aumentó la duración de la estancia hospitalaria y la mortalidad, mientras que la DM aumentó la duración de la internación de los pacientes con cetosis, pero no tuvo ningún efecto sobre la mortalidad [28]. Queda por determinar si, después de la resolución de los síntomas de COVID-19, los niveles de glucosa se restablecen a la normalidad, remitiendo el diagnóstico inicial de DM. Para proporcionar respuestas a este enigma, se ha desarrollado un registro global de pacientes con diabetes relacionada a COVID-19 (Proyecto COVIDIAB) [29].

Resultados en pacientes con hiperglucemia de nueva aparición sin diabetes vs pacientes con COVID-19 normogluicémicos

La hiperglucemia (dos o más mediciones de glucemia > 10 mmol/L o 180 mg/dL en 24 horas con una A1C $< 6,5\%$), independientemente de la presencia de DM, se relaciona con un aumento de la mortalidad por COVID-19 en comparación con la normogluicemia [30]. La hiperglucemia sin DM se relaciona además con una mayor necesidad de ventilación mecánica, de hospitalización en UCI y mortalidad [30]. En el mismo sentido, las complicaciones dentro del primer mes de estancia hospitalaria fueron mayores en los pacientes con hiperglucemia sin DM [31], resultando en una mayor mortalidad por todas las causas [32]. La hiperglucemia al ingreso (pero sin DM confirmada) se relacionó con un aumento del 71% en la mortalidad en 1317 pacientes [33].

Cuando la hiperglucemia sin DM se comparó con la DM conocida (DM de nueva aparición y/o preexistente) en pacientes con COVID-19, se observó un aumento significativo de la mortalidad entre 271 pacientes con hiperglucemia de nueva aparición, en comparación con aquellos con DM preexistente. Sin embargo, el ingreso en la UCI no pareció diferir significativamente [34]. Los pacientes con COVID-19 en estado crítico y no crítico a veces se presentan con glucemias superiores a las esperadas, incluso en ausencia de DM. En cuanto a la glucemia de los pacientes ya ingresados en UCI por infección por COVID-19, se observó hiperglucemia en 20 de 36 pacientes. Entre ellos, ninguno tenía antecedentes de DM y la incidencia de hiperglucemia fue mayor que la esperada en una UCI debido a las respuestas inducidas por el estrés [35]. En una serie de 157 pacientes con COVID-19, un número sustancial de pacientes con y sin DM presentó hiperglucemia al ingreso, mientras que los pacientes en estado crítico mostraron compromiso de la secreción de insulina y/o deterioro de la sensibilidad a la misma [36].

Resultados en pacientes con DM de nuevo inicio vs pacientes con COVID-19 normoglucémicos

Se ha informado que la DM de nuevo inicio (y/o CAD) ocurre en el 16% al 21% de los casos de COVID-19 [26], pero la incidencia de complicaciones, necesidad de UCI e intubación, varía entre los estudios ($n = 413$), algunos mostrando un aumento y otros sin diferencias, en comparación con los pacientes normoglucémicos [37,38].

Resultados en pacientes con DM de nuevo inicio versus pacientes con COVID-19 con DM preexistente

El riesgo de muerte por todas las causas en pacientes con COVID-19 con DM de nueva aparición es casi el doble en comparación con la de los pacientes con DM preexistente [38]. Se observó una asociación estadísticamente significativa entre el ingreso en UCI y/o la mortalidad en pacientes con COVID-19 con diabetes de nuevo inicio (37%), en comparación con pacientes con DM preexistente (20%); esta asociación persistió después del ajuste por edad y sexo [38].

Resumiendo la literatura disponible, los pacientes con COVID-19 con hiperglucemia de nueva aparición, incluso sin un diagnóstico franco de DM debido a cualquier causa (inducida por estrés/por COVID-19/preexistente), muestran un peor curso de la enfermedad, mayor tasa de complicaciones y mortalidad por todas las causas en comparación con aquellos normoglucémicos o con DM preexistente.

Tratamiento de COVID-19 y la glucemia

En los informes publicados, los pacientes con COVID-19 con hiperglucemia/DM secundaria generalmente fueron tratados eficazmente con insulina [33]. En los primeros informes, los pacientes también fueron tratados con hidroxiclороquina [33]. Se sabe que este último medicamento aumenta la secreción endógena de insulina [39]. Dado que el uso de hidroxiclороquina para el SARS-CoV-2 fue -al menos- controvertido, y se ha eliminado gradualmente, la hiperglucemia se puede ver con más frecuencia en los pacientes con SARS-CoV-2 (con o sin DM). Posiblemente dosis más altas de los esperado puedan ser necesarias. La

hiperglucemia también es de esperar por el uso generalizado de dexametasona en los pacientes con COVID-19, según los protocolos de tratamiento más recientes [40-46].

Conclusión

La hiperglucemia en COVID-19, independientemente de la resistencia a la insulina o los antecedentes de DM, es un presagio de peor pronóstico (Figura 2). Estudios adicionales ayudarán a dilucidar el vínculo entre la glucemia y el COVID-19.

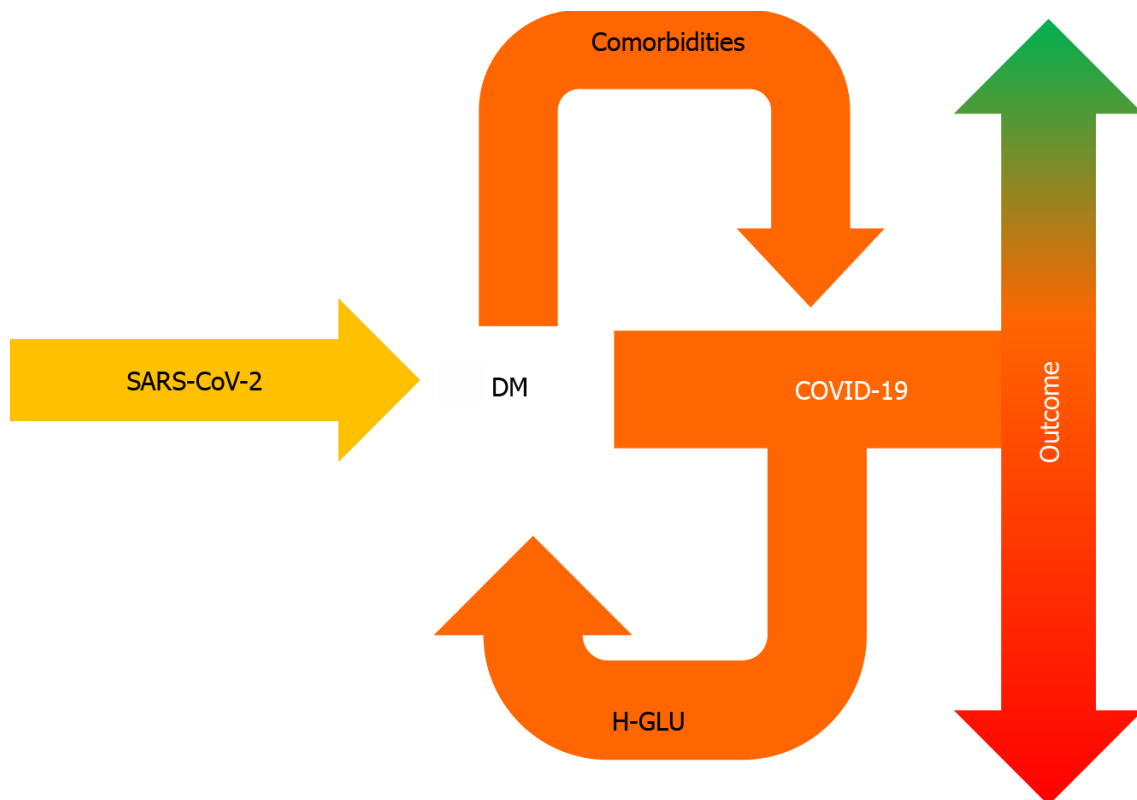


Figura 2 La diabetes mellitus preexistente puede agravar la enfermedad por COVID-19, después de la infección aguda por SARS-Cov-2, mientras que la enfermedad por COVID- 19 puede provocar hiperglucemia, incluso en ausencia de diabetes mellitus, lo que se asocia con peor pronóstico. DM: Diabetes mellitus; COVID-19: Enfermedad por coronavirus 2019; H-GLU: Hiperglucemia; SARS-CoV-2: Síndrome respiratorio Agudo grave por coronavirus 2.

Referencias

1 **World Health Organization**. Coronavirus disease (Covid-19) Pandemic. [cited 15 January 2021]. In: World Health Organization [Internet]. Available from:

<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>

2 **Fadini GP**, Morieri ML, Longato E, Avogaro A. Prevalence and impact of diabetes among people infected with SARS-CoV-2. *J Endocrinol Invest* 2020; **43**: 867-869 [PMID: [32222956](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32222956/) DOI: [10.1007/s40618-020-01236-2](https://doi.org/10.1007/s40618-020-01236-2)]

- 3 **Yang X**, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, Wu Y, Zhang L, Yu Z, Fang M, Yu T, Wang Y, Pan S, Zou X, Yuan S, Shang Y. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020; **8**: 475-481 [PMID: [32105632](#) DOI: [10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](#)]
- Grasselli G**, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, Cereda D, Coluccello A, Foti G, Fumagalli R, Iotti G, Latronico N, Lorini L, Merler S, Natalini G, Piatti A, Ranieri MV, Scandroglio AM, Storti E, Cecconi M, Pesenti A; COVID-19 Lombardy ICU Network. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA* 2020; **323**: 1574-1581 [PMID: [32250385](#) DOI: [10.1001/jama.2020.5394](#)]
- 4 **Holman N**, Knighton P, Kar P, O'Keefe J, Curley M, Weaver A, Barron E, Bakhai C, Khunti K, Wareham NJ, Sattar N, Young B, Valabhji J. Risk factors for COVID-19-related mortality in people with type 1 and type 2 diabetes in England: a population-based cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; **8**: 823-833 [PMID: [32798471](#) DOI: [10.1016/S2213-8587\(20\)30271-0](#)]
- 5 **Goyal P**, Choi JJ, Pinheiro LC, Schenck EJ, Chen R, Jabri A, Satlin MJ, Campion TR Jr, Nahid M, Ringel JB, Hoffman KL, Alshak MN, Li HA, Wehmeyer GT, Rajan M, Reshetnyak E, Hupert N, Horn EM, Martinez FJ, Gulick RM, Safford MM. Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. *N Engl J Med* 2020; **382**: 2372-2374 [PMID: [32302078](#) DOI: [10.1056/NEJMc2010419](#)]
- 6 **Myers LC**, Parodi SM, Escobar GJ, Liu VX. Characteristics of Hospitalized Adults With COVID-19 in an Integrated Health Care System in California. *JAMA* 2020; **323**: 2195-2198 [PMID: [32329797](#) DOI: [10.1001/jama.2020.7202](#)]
- 7 **Piva S**, Filippini M, Turla F, Cattaneo S, Margola A, De Fulviis S, Nardiello I, Beretta A, Ferrari L, Trotta R, Erbici G, Focà E, Castelli F, Rasulo F, Lanspa MJ, Latronico N. Clinical presentation and initial management critically ill patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARSCoV-2) infection in Brescia, Italy. *J Crit Care* 2020; **58**: 29-33 [PMID: [32330817](#) DOI: [10.1016/j.jcrc.2020.04.004](#)]
- 8 **Barron E**, Bakhai C, Kar P, Weaver A, Bradley D, Ismail H, Knighton P, Holman N, Khunti K, Sattar N, Wareham NJ, Young B, Valabhji J. Associations of type 1 and type 2 diabetes with COVID-19-related mortality in England: a whole-population study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; **8**: 813-822 [PMID: [32798472](#) DOI: [10.1016/S2213-8587\(20\)30272-2](#)]
- 9 **Tang Y**, Liu J, Zhang D, Xu Z, Ji J, Wen C. Cytokine Storm in COVID-19: The Current Evidence and Treatment Strategies. *Front Immunol* 2020; **11**: 1708 [PMID: [32754163](#) DOI: [10.3389/fimmu.2020.01708](#)]
- 10 **Lim S**, Bae JH, Kwon HS, Nauck MA. COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management. *Nat Rev Endocrinol* 2021; **17**: 11-30 [PMID: [33188364](#) DOI: [10.1038/s41574-020-00435-4](#)]
- 11 **Michalakis K**, Panagiotou G, Ilias I, Pazaitou-Panayiotou K. Obesity and COVID-19: A jigsaw puzzle with still missing pieces. *Clin Obes* 2021; **11**: e12420 [PMID: [33073512](#) DOI: [10.1111/cob.12420](#)]
- 12 **Michalakis K**, Ilias I. SARS-CoV-2 infection and obesity: Common inflammatory and metabolic aspects. *Diabetes Metab Syndr* 2020; **14**: 469-471 [PMID: [32387864](#) DOI: [10.1016/j.dsx.2020.04.033](#)]

13 **Zeng Z**, Yu H, Chen H, Qi W, Chen L, Chen G, Yan W, Chen T, Ning Q, Han M, Wu D. Longitudinal changes of inflammatory parameters and their correlation with disease severity and outcomes in patients with COVID-19 from Wuhan, China. *Crit Care* 2020; **24**: 525 [PMID: [32854750](#) DOI: [10.1186/s13054-020-03255-0](#)]

14 **Zhou F**, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L, Wei Y, Li H, Wu X, Xu J, Tu S, Zhang Y, Chen H, Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; **395**: 1054- 1062 [PMID: [32171076](#) DOI: [10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](#)]

15 **Böni-Schnetzler M**, Meier DT. Islet inflammation in type 2 diabetes. *Semin Immunopathol* 2019; **41**: 501-513 [PMID: [30989320](#) DOI: [10.1007/s00281-019-00745-4](#)]

16 **Tsalamandris S**, Antonopoulos AS, Oikonomou E, Papamikroulis GA, Vogiatzi G, Papaioannou S, Deftereos S, Tousoulis D. The Role of Inflammation in Diabetes: Current Concepts and Future Perspectives. *Eur Cardiol* 2019; **14**: 50-59 [PMID: [31131037](#) DOI: [10.15420/ecr.2018.33.1](#)]

17 **Schmidt MI**, Duncan BB. Diabetes: an inflammatory metabolic condition. *Clin Chem Lab Med* 2003; **41**: 1120-1130 [PMID: [14598860](#) DOI: [10.1515/cclm.2003.174](#)]

18 **Ilias I**, Zabulienė L. Hyperglycemia and the novel Covid-19 infection: Possible pathophysiologic mechanisms. *Med Hypotheses* 2020; **139**: 109699 [PMID: [32240876](#) DOI: [10.1016/j.mehy.2020.109699](#)]

19 **Wu L**, Girgis CM, Cheung NW. COVID-19 and diabetes: Insulin requirements parallel illness severity in critically unwell patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2020; **93**: 390-393 [PMID: [32683745](#) DOI: [10.1111/cen.14288](#)]

20 **Codo AC**, Davanzo GG, Monteiro LB, de Souza GF, Muraro SP, Virgilio-da-Silva JV, Prodonoff JS, Carregari VC, de Biagi Junior CAO, Crunfli F, Jimenez Restrepo JL, Vendramini PH, Reis-de-Oliveira G, Bispo Dos Santos K, Toledo-Teixeira DA, Parise PL, Martini MC, Marques RE, Carmo HR, Borin A, Coimbra LD, Boldrini VO, Brunetti NS, Vieira AS, Mansour E, Ulaf RG, Bernardes AF, Nunes TA, Ribeiro LC, Palma AC, Agrela MV, Moretti ML, Sposito AC, Pereira FB, Velloso LA, Vinolo MAR, Damasio A, Proença-Módena JL, Carvalho RF, Mori MA, Martins-de-Souza D, Nakaya HI, Farias AS, Moraes-Vieira PM. Elevated Glucose Levels Favor SARS-CoV-2 Infection and Monocyte Response through a HIF-1 α /Glycolysis-Dependent Axis. *Cell Metab* 2020; **32**: 437- 446. e5 [PMID: [32697943](#) DOI: [10.1016/j.cmet.2020.07.007](#)]

21 **Ebekozien O**, Agarwal S, Noor N, Albanese-O'Neill A, Wong JC, Seeherunvong T, Sanchez J, DeSalvo D, Lyons SK, Majidi S, Wood JR, Acharya R, Aleppo G, Sumpter KM, Cymbaluk A, Shah NA, Van Name M, Cruz-Aviles L, Alonso GT, Gallagher MP, Sanda S, Feuer AJ, Cossen K, Riales N, Jones NY, Kamboj MK, Hirsch IB. Inequities in Diabetic Ketoacidosis Among Patients With Type 1 Diabetes and COVID-19: Data From 52 US Clinical Centers. *J Clin Endocrinol Metab* 2021; **106**: e1755-e1762 [PMID: [33410917](#) DOI: [10.1210/clinem/dgaa920](#)]

22 **Singh AK**, Singh R. Hyperglycemia without diabetes and new-onset diabetes are both associated with poorer outcomes in COVID-19. *Diabetes Res Clin Pract* 2020; **167**: 108382 [PMID: [32853686](#) DOI: [10.1016/j.diabres.2020.108382](#)]

23 **Underwood PC**, Adler GK. The renin angiotensin aldosterone system and insulin resistance in humans. *Curr Hypertens Rep* 2013; **15**: 59-70 [PMID: [23242734](#) DOI: [10.1007/s11906-012-0323-2](#)]

24 **American Diabetes Association**. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: *Standards of Medical Care in Diabetes-2020*. *Diabetes Care* 2020; **43**: S14-S31 [PMID: [31862745](#) DOI: [10.2337/dc20-S002](#)]

25 **Chee YJ**, Ng SJH, Yeoh E. Diabetic ketoacidosis precipitated by Covid-19 in a patient with newly diagnosed diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2020; **164**: 108166 [PMID: [32339533](#) DOI: [10.1016/j.diabres.2020.108166](#)]

26 **Heaney AI**, Griffin GD, Simon EL. Newly diagnosed diabetes and diabetic ketoacidosis precipitated by COVID-19 infection. *Am J Emerg Med* 2020; **38**: 2491.e3-2491. e4 [PMID: [32536476](#) DOI: [10.1016/j.ajem.2020.05.114](#)]

27 **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**: 1935-1941 [PMID: [32314455](#) DOI: [10.1111/dom.14057](#)]

28 **Rubino F**, Amiel SA, Zimmet P, Alberti G, Bornstein S, Eckel RH, Mingrone G, Boehm B, Cooper ME, Chai Z, Del Prato S, Ji L, Hopkins D, Herman WH, Khunti K, Mbanya JC, Renard E. New-Onset Diabetes in Covid-19. *N Engl J Med* 2020; **383**: 789-790 [PMID: [32530585](#) DOI: [10.1056/NEJMc2018688](#)]

29 **Zhang Y**, Li H, Zhang J, Cao Y, Zhao X, Yu N, Gao Y, Ma J, Zhang H, Guo X, Liu X. The clinical characteristics and outcomes of patients with diabetes and secondary hyperglycaemia with coronavirus disease 2019: A single-centre, retrospective, observational study in Wuhan. *Diabetes Obes Metab* 2020; **22**: 1443-1454 [PMID: [32406594](#) DOI: [10.1111/dom.14086](#)]

30 **Wang S**, Ma P, Zhang S, Song S, Wang Z, Ma Y, Xu J, Wu F, Duan L, Yin Z, Luo H, Xiong N, Xu M, Zeng T, Jin Y. Fasting blood glucose at admission is an independent predictor for 28-day mortality in patients with COVID-19 without previous diagnosis of diabetes: a multi-centre retrospective study. *Diabetologia* 2020; **63**: 2102-2111 [PMID: [32647915](#) DOI: [10.1007/s00125-020-05209-1](#)]

31 **Li H**, Tian S, Chen T, Cui Z, Shi N, Zhong X, Qiu K, Zhang J, Zeng T, Chen L, Zheng J. Newly diagnosed diabetes is associated with a higher risk of mortality than known diabetes in hospitalized patients with COVID-19. *Diabetes Obes Metab* 2020; **22**: 1897-1906 [PMID: [32469464](#) DOI: [10.1111/dom.14099](#)]

32 **Sardu C**, D'Onofrio N, Balestrieri ML, Barbieri M, Rizzo MR, Messina V, Maggi P, Coppola N, Paolisso G, Marfella R. Hyperglycaemia on admission to hospital and COVID-19. *Diabetologia* 2020; **63**: 2486-2487 [PMID: [32632527](#) DOI: [10.1007/s00125-020-05216-2](#)]

33 **Coppelli A**, Giannarelli R, Aragona M, Penno G, Falcone M, Tiseo G, Ghiadoni L, Barbieri G, Monzani F, Virdis A, Menichetti F, Del Prato S; Pisa COVID-19 Study Group. Hyperglycemia at Hospital Admission Is Associated With Severity of the Prognosis in Patients Hospitalized for COVID-19: The Pisa COVID-19 Study. *Diabetes Care* 2020; **43**: 2345-2348 [PMID: [32788285](#) DOI: [10.2337/dc20-1380](#)]

34 **Ilias I**, Jahaj E, Kokkoris S, Zervakis D, Temperikidis P, Magira E, Pratikaki M, Vassiliou AG,

Routsi C, Kotanidou A, Dimopoulou I. Clinical Study of Hyperglycemia and SARS-CoV-2 Infection in Intensive Care Unit Patients. *In Vivo* 2020; **34**: 3029-3032 [PMID: [32871848](#) DOI: [10.21873/invivo.12136](#)]

35 **Ilias I**, Diamantopoulos A, Pratikaki M, Botoula E, Jahaj E, Athanasiou N, Tsipilis S, Zacharis A, Vassiliou AG, Vassiliadi DA, Kotanidou A, Tsagarakis S, Dimopoulou I. Glycemia, Beta-Cell Function and Sensitivity to Insulin in Mildly to Critically Ill Covid-19 Patients. *Medicina (Kaunas)* 2021; **57** [PMID: [33466617](#) DOI: [10.3390/medicina57010068](#)]

36 **Yang JK**, Jin JM, Liu S, Bai P, He W, Wu F, Liu XF, Chai ZL, Han DM. New onset COVID-19-related diabetes: an indicator of mortality. 2020 Preprint. Available from: medRxiv:2020.2004.2008.20058040 [DOI: [10.1101/2020.04.08.20058040](#)]

37 **Fadini GP**, Morieri ML, Boscari F, Fioretto P, Maran A, Busetto L, Bonora BM, Selmin E, Arcidiacono G, Pinelli S, Farnia F, Falaguasta D, Russo L, Voltan G, Mazzocut S, Costantini G, Ghirardini F, Tresso S, Cattelan AM, Vianello A, Avogaro A, Vettor R. Newly-diagnosed diabetes and admission hyperglycemia predict COVID-19 severity by aggravating respiratory deterioration. *Diabetes Res Clin Pract* 2020; **168**: 108374 [PMID: [32805345](#) DOI: [10.1016/j.diabres.2020.108374](#)]

38 **Ilias I**, Koukkou E. Hyperglycémie, hydroxychloroquine et SARS-CoV-2. *La Presse Medicale Formation* 2021; In press

39 **Abubakar AR**, Sani IH, Godman B, Kumar S, Islam S, Jahan I, Haque M. Systematic Review on the Therapeutic Options for COVID-19: Clinical Evidence of Drug Efficacy and Implications. *Infect Drug Resist* 2020; **13**: 4673-4695 [PMID: [33402839](#) DOI: [10.2147/IDR.S289037](#)]

40 **Abubakar AR**, Sani IH, Godman B, Kumar S, Islam S, Jahan I, Haque M. Systematic Review on the Therapeutic Options for COVID-19: Clinical Evidence of Drug Efficacy and Implications. *Infect Drug Resist* 2020; **13**: 4673-4695 [PMID: [33402839](#) DOI: [10.2147/IDR.S289037](#)]

Ahmed MH, Hassan A. Dexamethasone for the Treatment of Coronavirus Disease (COVID-19): a Review. *SN Compr Clin Med* 2020; 1-10 [PMID: [33163859](#) DOI: [10.1007/s42399-020-00610-8](#)]

41 **Ismaila MS**, Bande F, Ishaka A, Sani AA, Georges K. Therapeutic options for COVID-19: a quick review. *J Chemother* 2021; **33**: 67-84 [PMID: [33427110](#) DOI: [10.1080/1120009X.2020.1868237](#)]

42 **Wahab S**, Ahmad I, Usmani S, Ahmad MP. Epidemiological Situation and Efficacy of Dexamethasone for the treatment planning of COVID-19: A perspective review. *Curr Drug Deliv* 2020 [PMID: [33023445](#) DOI: [10.2174/1567201817666201006144008](#)]

43 **Tortajada C**, Colomer E, Andreu-Ballester JC, Esparcia A, Oltra C, Flores J. Corticosteroids for COVID-19 patients requiring oxygen support? *J Med Virol* 2021; **93**: 1817-1823 [PMID: [33107607](#) DOI: [10.1002/jmv.26635](#)]

44 **Miklowski M**, Jansen B, Auron M, Whinney C. The hospitalized patient with COVID-19 on the medical ward: Cleveland Clinic approach to management. *Cleve Clin J Med* 2020 [PMID: [33144286](#) DOI: [10.3949/ccjm.87a.ccc064](#)]

45 **Vallianou NG**, Evangelopoulos A, Kounatidis D, Stratigou T, Christodoulatos GS, Karampela I, Dalamaga M. Diabetes mellitus and SARS-CoV-2 infection: pathophysiological mechanisms and

implications in management. *Curr Diabetes Rev* 2020 [PMID: [33388022](#) DOI: [10.2174/1573399817666210101110253](#)]

46 **Vallianou NG**, Evangelopoulos A, Kounatidis D, Stratigou T, Christodoulatos GS, Karampela I, Dalamaga M. Diabetes mellitus and SARS-CoV-2 infection: pathophysiologic mechanisms and implications in management. *Curr Diabetes Rev* 2020 [PMID: [33388022](#) DOI: [10.2174/1573399817666210101110253](#)]

Traducción: Natalia C. Garrido Santos (nataliacgs@yahoo.com.ar)