



# Manejo de la diabetes mellitus en tiempos de COVID-19

## *Management of diabetes mellitus in the era of COVID-19*

José Paz-Ibarra<sup>1,2,a</sup>

<sup>1</sup> Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Seguro Social del Perú. Lima, Perú.

<sup>2</sup> Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú.

<sup>a</sup> Médico endocrinólogo

#### Correspondencia

José Luis Paz Ibarra  
jose.paz1@unmsm.edu.pe

Recibido: 04/05/2020

Arbitrado por pares

Aprobado: 25/06/2020

Citar como: Paz-Ibarra J. Manejo de la diabetes mellitus en tiempos de COVID-19. *Acta Med Peru.* 2020;37(2):176-85. doi: <https://doi.org/10.35663/amp.2020.372.962>

#### RESUMEN

La diabetes mellitus es un problema de salud pública a nivel mundial y causa un aumento de la morbimortalidad en la población afectada con el desarrollo de complicaciones micro y macrovasculares. Actualmente la epidemia causada por el SARS-CoV-2 está en constante aumento en muchos países provocando el colapso de los sistemas de salud al generar un aumento de la demanda de atención, así como un aumento de la mortalidad asociada. Los reportes disponibles describen que los pacientes con diabetes mellitus presentan un mayor riesgo de evolución desfavorable, desarrollo de complicaciones e incluso un aumento de la tasa de mortalidad. Se ha propuesto algunos mecanismos fisiopatológicos para tratar de explicar esta especial evolución en los pacientes con diabetes. Ante la presencia de enfermedad por el coronavirus 2019 en nuestro país y de un importante grupo de pacientes de alto riesgo, se presenta una revisión de la fisiopatología y consideraciones de manejo de esta asociación.

**Palabras clave:** Diabetes mellitus; Infecciones por coronavirus; Coronavirus relacionado al síndrome respiratorio agudo severo; Pandemia; Perú (fuente: DeCS BIREME).

#### ABSTRACT

Diabetes mellitus is a worldwide public health problem which is associated with an increase in morbidity and mortality in the affected population due the development of micro and macrovascular complications. Currently, the SARS-CoV-2 epidemic is constantly increasing in many countries, causing the collapse of healthcare systems by leading to an increased demand for care, as well as an upsurge in the associated mortality. Available reports describe that patients with diabetes mellitus have an increased risk of unfavorable progression, development of complications and even an increase in mortality rate. Some physiological mechanisms have been proposed to try to explain this special evolution in patients with diabetes. Given the presence of 2019 coronavirus disease in our country and an important group of high-risk patients, a review of the pathophysiology and management considerations of this association is presented.

**Keywords:** Diabetes mellitus; Coronavirus infections; SARS-CoV-2; Pandemics; Peru (source: MeSH NLM).

## INTRODUCCIÓN

Los coronavirus son virus de ARN de sentido positivo no segmentados, envueltos que pertenecen a la familia *Coronaviridae*, orden Nidovirales, que se distribuyen ampliamente en humanos y otros mamíferos. En las últimas dos décadas, la pandemia de enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) ha sido la tercera pandemia de coronavirus más mortal después del síndrome respiratorio agudo grave (SARS) ocurrido en Asia en el periodo 2002 - 2003 y que afectó a más de 8 000 personas, y el síndrome respiratorio del medio oriente (MERS) ocurrido en Arabia Saudita desde 2012 hasta la fecha y que afectó a más de 2 000 personas <sup>[1-3]</sup>.

En diciembre de 2019, surgió el brote de un nuevo coronavirus en Wuhan, China, que generaba el SARS, por lo que se denominó SARS-CoV-2 (causante de la COVID-19). Este nuevo virus es un betacoronavirus del grupo 2B con al menos un 70% de similitud en secuencia genética con el SARS-CoV. El SARS-CoV-2 es el séptimo miembro de la familia de los coronavirus que infectan a los seres humanos. Puede originarse en murciélagos de herradura o pangolines chinos, que son los reservorios naturales y pueden transmitirse entre humanos causando la enfermedad.

Este virus se propagó rápidamente a 187 países y, cuando se redactó este artículo (04 de mayo del 2020), ya había afectado a 3 531 618 personas y causado 248 097 muertes a nivel mundial y en nuestro país, desde el 06 de marzo, había afectado a 45 928 personas y causado 1 286 defunciones <sup>[4]</sup>. En esta revisión narrativa se han seleccionado las referencias más resaltantes sobre la asociación de diabetes mellitus (DM) y la infección por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2 en Pubmed y Google.

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es considerada un factor de riesgo importante para un resultado adverso en pacientes con COVID-19, similar a lo ocurre con la influenza <sup>[5]</sup>. Existe un riesgo similar entre las personas con DM e infecciones causadas por los otros coronavirus (SARS-CoV y MERS-CoV) (Tabla 1).

El MERS-CoV se une al dominio de unión al receptor de la dipeptidilpeptidasa-4 humana (DPP-4). Se demostró, en un modelo murino que expresa este receptor en las células alveolares y con DM inducida, que tener DM estuvo asociado con una mayor inflamación pulmonar e infiltración de macrófagos, lo que explicaría por qué la evolución es desfavorable también en DM2 <sup>[6]</sup>.

Por otro lado, el receptor tipo 2 de la enzima convertidora de angiotensina (ECA-2) está vinculado con el ingreso celular de ambos SARS-CoV y se expresa en los pulmones, islotes pancreáticos y páncreas exocrino. Se ha reportado que la infección por SARS-CoV causó un estado de hiperglicemia en personas sin DM preexistente que incluso persistió hasta tres años después de la recuperación, lo que indicaría un daño transitorio a las células beta <sup>[7]</sup>. En ese sentido, ya se ha reportado casos de pancreatitis en pacientes por SARS-CoV-2, lo cual destaca la necesidad de monitorear la glicemia ya que el

compromiso pancreático podría provocar una exacerbación o el desarrollo de DM2 de *novo* <sup>[8]</sup>.

## ASOCIACIÓN DM2 Y COVID-19

La COVID-19 es hoy un problema de salud pública con alcance mundial <sup>[9-11]</sup>. La DM2 es una de sus comorbilidades más comunes y está asociada con una mayor mortalidad <sup>[12-14]</sup>. Este aumento suele observarse particularmente en las personas mayores y en aquellas que padecen DM2, obesidad e hipertensión arterial (HTA).

En China, Guan *et al.*, en un estudio que incluyó a 1 099 pacientes con COVID-19, encontró que 173 tenían enfermedad grave, de los cuales el 16,2% tenía DM2, seguido por enfermedades coronarias (5,8%), HTA (3,7%) y enfermedad cerebrovascular (2,3%) <sup>[15]</sup>. Zhang evaluó a 140 pacientes hospitalizados con COVID-19; de ellos, el 30% tenía HTA y el 12% tenía DM2 <sup>[16]</sup>. Un metaanálisis que incluyó a seis estudios con pacientes chinos (n=1 687) encontró que la presencia de DM2 confiere un mayor riesgo de desarrollar un curso más adverso de enfermedad en comparación con aquellos sin DM2 que presentaron un curso más favorable (RR agrupada de 2,26) <sup>[17]</sup>.

En Italia, la mediana de edad de los pacientes que murieron por COVID-19 fue de 80,5 años (rango intercuartílico [RIC]: 31 - 103 años), el 70% fueron varones y el 35,5% de los 355 pacientes fallecidos con información de comorbilidades tenía DM2 <sup>[18]</sup>. Tomando datos del año 2018, en el que la prevalencia de DM2 fue del 20,3% y comparándola con la encontrada en los pacientes que murieron por COVID-19, para el mismo rango etario y distribución por sexo, se encontró que la proporción llegaba a 1,75 <sup>[19]</sup>.

Roncón evaluó en 1 382 pacientes (edad media: 51,5 años, 798 varones) la probabilidad de ingresar a una unidad de cuidados intensivos (UCI) y de un desenlace fatal debido a COVID-19, en pacientes con DM2. Encontró que la DM2 resultó ser la segunda comorbilidad más frecuente y confirió una mayor probabilidad de ingreso a UCI (OR: 2,79) y en 471 pacientes (edad media 56,6 años, 294 varones), los sujetos con DM2 tuvieron una mayor probabilidad de morir (OR: 3,21) <sup>[20]</sup>.

Emami *et al.* desarrollaron un metaanálisis que incluyó a 76 993 pacientes y mostraron que la frecuencia combinada de HTA, ECV, tabaquismo y DM2 en personas con COVID-19 era del 16,37%, 12,11%, 7,63% y 7,87%, respectivamente <sup>[21]</sup>. La Tabla 2 nos presenta un resumen de la frecuencia de comorbilidades incluyendo DM en pacientes con COVID-19 de China, Italia, USA y Perú <sup>[12,13,15,16,22-36]</sup>.

## FISIOPATOLOGÍA DE COVID-19 EN DM2

El SARS-CoV-2 utiliza el receptor ECA-2 para ingresar a las células epiteliales del pulmón, intestino, riñón, corazón, vasos sanguíneos entre otros tejidos. La ECA fragmenta a

**Tabla 1.** Coronavirus conocidos para causar neumonía viral severa

Coronavirus	Receptor	Periodo de incubación (días)	R0	Prevalencia de ECV subyacente (%)	Tasa de fatalidad promedio (%)
SARS CoV	ACE2	2-11	3	10	10
MERS CoV	DPP4	2-13	2-5	30	30
SARS-CoV-2	ACE2	2-14	2-3	4,2 total > 40 en pacientes hospitalizados	0,7-8 varía por localización y tiempo

ECV: enfermedad cardiovascular; MERS CoV: coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio; R0: el número de reproducción básico; SARS CoV: coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo; SARS-CoV-2: coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo 2. Adaptado de Madjid [2,3,33].

la angiotensina I convirtiéndola en angiotensina II que, a su vez, produce efectos vasoconstrictores, proinflamatorios y prooxidantes. En contraste, la ECA-2 degrada a la angiotensina I en angiotensina 1-7 que posee propiedades antiinflamatorias y antioxidantes, y a la angiotensina II en angiotensina 1-9 que posee efectos vasodilatadores. Debe aclararse que hay dos formas de ECA-2, una proteína estructural transmembrana con dominio extracelular que sirve como receptor para la proteína *spike* del SARS-CoV-2 y una forma soluble que representa la ECA-2 circulante. La comprensión de la relación entre el SARS-CoV-2 y ambas formas de ECA-2 contribuiría a la comprensión de los procesos adaptativo o no adaptativo que operan en COVID-19.

El espectro clínico de COVID-19 es heterogéneo que van desde síntomas leves parecidos a la gripe hasta el SARS, insuficiencia orgánica múltiple y muerte. La edad avanzada, antecedente de DM2 y otras comorbilidades son considerados predictores de mayor morbimortalidad. La inflamación crónica, el aumento de la actividad de coagulación, el deterioro de la respuesta inmune y el posible daño pancreático directo por SARS-CoV-2 estarían entre los mecanismos subyacentes relacionados a la evolución desfavorable de COVID-19 en DM2 [37].

Se reconoce además que la edad avanzada y la coexistencia de DM2, HTA y obesidad (IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) aumentan la morbimortalidad en pacientes con COVID-19 [38-40]. Considerando la alta prevalencia de ECV, obesidad e HTA en pacientes con DM2, se ha planteado que la DM2 contribuiría independientemente a este mayor riesgo. Se sabe además que los niveles de glicemia y DM son predictores independientes de morbimortalidad en pacientes con SARS [41].

Los mecanismos potenciales que pueden aumentar la susceptibilidad a COVID-19 en pacientes con DM incluyen una mayor afinidad de unión celular y eficiente entrada del virus, una disminución del aclaramiento viral, una disminución en la función de las células T, un aumento en la susceptibilidad a la hiperinflamación y el síndrome de tormenta de citoquinas, y la presencia de ECV. La expresión aumentada de ECA-2 en células alveolares AT2, miocardio, riñón y páncreas puede favorecer una mayor unión celular de SARS-CoV-2 [42-45].

Hasta hace poco se desconocía si la DM estaba causalmente relacionada con los niveles de expresión de ECA-2 en humanos. Utilizando un estudio de aleatorización mendeliana de genoma ampliado (que permite confirmar la existencia de relaciones causales entre ciertos factores y enfermedades, que en la mayoría de los casos serían conocidas de antemano; pero que la presencia de posibles sesgos de los estudios observacionales impide la inferencia de mecanismos causales con seguridad) se exploraron enfermedades o rasgos que pueden estar causalmente relacionados con una expresión alterada de ECA-2 pulmonar, encontrándose que la DM2 estaría asociada con una mayor expresión [46]. Los niveles circulantes de furina, una proteasa celular que facilita la entrada viral al separar el dominio S1 y S2 de la proteína *spike*, están elevados en pacientes con DM2 [47].

Una mayor proporción de la actividad pulmonar de ECA/ECA-2 observada en pacientes con SARS favorece la generación de angiotensina II. Una vez unido al ECA-2, el SARS-CoV-2 regula a la baja la expresión celular de ECA-2 y la acción sin oposición de angiotensina II contribuye a la lesión pulmonar aguda, pues se ha visto que la sola unión a ECA-2 no conduce a una lesión pulmonar grave, como se observa con otros coronavirus [45]. Además, otro estudio informó que la eliminación del SARS-CoV-2 es más lenta en pacientes con DM2, hallazgo que debe confirmarse en estudios más amplios [48].

Hasta el momento de la revisión, el Colegio Americano de Cardiología, la Asociación Americana del Corazón y la Sociedad Estadounidense de Hipertensión han recomendado que los pacientes continúen el tratamiento con su terapia antihipertensiva habitual incluyendo medicamentos que interfieren en el sistema renina-angiotensina-aldosterona [49].

Por otro lado, se sabe que existen dos tipos de linfocitos T CD4+ colaboradores que ejercen dos tipos de respuestas. Las TH1, responsables de la inmunidad celular o retardada, son efectivas para la eliminación de patógenos intracelulares y las TH2, responsables de la inmunidad humoral, son efectivas para la eliminación de microorganismos extracelulares y parásitos. Esta división está en función del panel de citoquinas que estos son

**Tabla 2.** Prevalencia de DM y otras comorbilidades en pacientes con COVID-19

Primer autor	n	Tabaco (%)	HTA (%)	DM2 (%)	ECV (%)
<b>China</b>					
Liu <sup>[22]</sup>	61	6,6	19,7	8,2	1,6
Guan <sup>[15]</sup>	1 099	12,6	15,0	7,4	3,8
Huang <sup>[13]</sup>	41	7,3	14,6	19,5	15,0
Chen <sup>[23]</sup>	99	NR	NR	12,1	40,0
Wang <sup>[24]</sup>	138	NR	31,2	10,1	19,6
Zhou <sup>[25]</sup>	191	6,0	30,0	19,0	8,0
Zhang <sup>[16]</sup>	140	NR	30,0	12,1	8,6
Yang <sup>[12]</sup>	52	4,0	NR	17,0	23,0
Wu <sup>[26]</sup>	201	NR	19,4	10,9	4,0
Guo <sup>[27]</sup>	187	9,6	32,6	15,0	11,2*
Liu <sup>[28]</sup>	137	NR	9,5	10,2	7,2
Chen <sup>[29]</sup>	274	7,0	34,0	17,0	8,0
CCDCP, China <sup>[30]</sup>	20 982	NR	12,8	5,3	4,2
<b>Italia</b>					
Onder <sup>[31]</sup>	355	NR	NR	35,5	42,5
Grupo de supervivencia COVID-19 Italia <sup>[32]</sup>	481	NR	73,8	33,9	30,1*
<b>Estados Unidos</b>					
Bhatraju <sup>[33]</sup>	24	22	NR	58,0	NR
CDC COVID-19 USA <sup>[34]</sup>	7 162	3,6	NR	10,9	9,0
<b>Perú</b>					
Escobar† <sup>[35]</sup>	14	NR	42,9	7,1	NR
Acosta <sup>[36]</sup>	17	NR	23,5	11,8	NR

\* reportó solamente enfermedad coronaria.

† Pacientes con COVID-19 que murieron.

HTA: hipertensión arterial; ECV: enfermedad cardiovascular; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ERC: enfermedad renal crónica, ELC: enfermedad hepática crónica, NR: no reportado, CCDCP: Centro Chino para el Control y Prevención de Enfermedades, CDC: Centros para el Control y Prevención de Enfermedades.

Adaptado de Singh <sup>[8]</sup>.

capaces de secretar una vez activados; los linfocitos TH1 secretan interferón  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) e interleuquina 2 (IL-2) y los TH2, IL-4 e IL-13.

La DM genera inmunosupresión al inhibir la quimiotaxis de neutrófilos, la fagocitosis y la muerte intracelular de microbios; existe así un retraso inicial en la activación de la inmunidad mediada por células TH1 y una respuesta hiperinflamatoria tardía <sup>[50]</sup>. Por ejemplo, Kulcsar examinó los efectos de la DM en un modelo murino infectado con MERS-CoV y demostró que la enfermedad fue más grave y prolongada en ratones diabéticos machos y se caracterizó por alteraciones en el recuento de células T-CD4+ y respuestas anormales de citoquinas (como IL-17 elevada) <sup>[6]</sup>.

La IL-17 induce inflamación del tejido estimulando principalmente la expresión de varias citoquinas proinflamatorias (IL-6, TNF- $\alpha$ ,

entre otras). La IL-6 es esencial para la diferenciación de *novos* de los linfocitos CD4+ colaboradores (TH17), induce la producción de otras citocinas proinflamatorias tales como IL-1 $\beta$  y, mediante su acción sobre la ciclooxigenasa 2 y la sin tasa del óxido nítrico sintetasa inducible, produce un incremento en la producción de la prostaglandina E2 y óxido nítrico por varios tipos celulares. En pacientes con COVID-19, los recuentos periféricos de células T CD4+ y CD8+ son bajos, pero con una mayor proporción de células CD4+ así como niveles elevados de citoquinas. Por tanto, es probable que los pacientes con DM2 experimenten respuestas de IFN antivirales reducidas y una activación retardada de Th1/Th17 que contribuiría respuestas inflamatorias acentuadas <sup>[6]</sup>.

La infección por SARS-CoV-2 y su gravedad en DM pueden explicarse por la concentración de partículas virales glicosiladas del virus y la presencia del receptor de ECA-2 glicosilada en el

**Tabla 3.** Sistema de triaje para pacientes con pie diabético

Estado	Condiciones	Lugar de atención	Urgencia
Crítico (0,25% de pacientes con DM)	Infecciones severas y algunas moderadas según la IDSA Gangrena gaseosa SIRS/Sepsis Isquemia aguda que amenaza la integridad de la pierna	Hospital	Prioridad 1 (urgencia)
Severo (0,75% de pacientes con DM)	Infecciones leves y algunas moderadas según la IDSA (incluyendo osteomielitis) Isquemia crónica que amenaza la integridad de la pierna Gangrena seca Úlceras de pie que empeoran Pie de Charcot activo	Consultorio externo, laboratorio, centro quirúrgico, podólogo	Prioridad 2
Expectante en casa (3% de pacientes con DM)	Úlceras pedales que mejoran Pie de Charcot inactivo (sin calzado estable)	Podólogo, casa, telemedicina	Prioridad 3
Estable (94% de pacientes con DM)	Úlcera venosa no complicada en la pierna Úlcera de pie curada recientemente Pie de Charcot inactivo (con calzado estable) Amputación curada Evaluaciones de pie diabético	Casa, telemedicina	Prioridad 4

IDSA: *Infectious Disease Society of America*; DM: *diabetes mellitus*  
Adaptado de Rogers <sup>[68]</sup>.

epitelio pulmonar, y el grado de respuesta inmune a la proteína *spike* del SARS-CoV-2 que ocurre a los 8-10 días después del inicio de los síntomas. La unión SARS-CoV-2 y ECA-2 también sugiere que la hiperglicemia no controlada prolongada, y no solo un historial de DM2, puede ser importante en la evolución de la enfermedad. Podría también considerarse que una respuesta inflamatoria hiperactiva por parte de los macrófagos M1 (proinflamatorios) con anticuerpos neutralizantes contra la proteína *spike* en los días 7 a 10 resultaría en SARS en pacientes susceptibles <sup>[50]</sup>.

Debe recordarse que los pacientes con DM2 padecen un cuadro de inflamación crónica de bajo grado que podría facilitar la tormenta de citoquinas, que a su vez sería la causa de los casos graves de neumonías COVID-19 y de la eventual muerte de muchos pacientes <sup>[51]</sup>. La IL-6, entre los diferentes marcadores de inflamación (fibrinógeno, proteína C reactiva, dímero D) que se encontraron más elevados en los casos de COVID-19 con DM2, en comparación con aquellos sin DM2, merece especial atención <sup>[52]</sup>.

Otro mecanismo adicional que explicaría la morbimortalidad en los pacientes con DM2 es la alta carga inflamatoria causada por COVID-19 que puede inducir inflamación vascular, miocarditis y arritmias cardíacas, por lo cual, los factores y condiciones de riesgo cardiovascular deben controlarse juiciosamente según las pautas basadas en evidencia <sup>[53,54]</sup>.

## MANEJO DE LA DM EN TIEMPOS DE COVID-19

### Medidas para manejar COVID-19

Por ahora, es razonable considerar que las personas con DM tienen un mayor riesgo de complicación al desarrollar COVID-19. Es probable que la cardiopatía, nefropatía, la edad avanzada y la fragilidad coexistentes explique esta situación. Se sugiere las siguientes medidas para la prevención de esta enfermedad en pacientes con DM <sup>[55-57]</sup>:

#### Medidas preventivas generales

- Se debe alentar al lavado minucioso de las manos con agua y jabón. El uso de desinfectantes para manos a base de alcohol también es útil.
- Es necesario practicar una higiene respiratoria adecuada cubriendo la boca y la nariz con el codo doblado o el tejido al toser o estornudar. Se debe evitar tocar la boca, la nariz y los ojos.
- El contacto con una persona afectada debe ser minimizado. Se recomienda el uso de máscaras faciales, más aún si hay contacto con alguien con síntomas respiratorios.
- Deben evitarse las visitas o viajes no esenciales a las principales áreas afectadas para restringir la propagación de la infección.

### Medidas específicas en pacientes con DM

- Mantener un buen control glicémico puesto que ayudaría a reducir el riesgo de infecciones y la gravedad de la enfermedad (por COVID-19); incluso disminuir la posibilidad de contraer una neumonía bacteriana agregada. Se requiere un monitoreo más frecuente de los niveles de glicemia capilar.
- En aquellos casos en los que coexista la DM con enfermedades cardíacas o renales coexistentes se deberían tener cuidados especiales y mantener estable el estado cardíaco/renal.
- La atención a la nutrición y la ingesta adecuada de proteínas es importante. Cualquier deficiencia de minerales y vitaminas debe ser atendida.
- Puesto que el ejercicio mejora la inmunidad, debe fomentarse la actividad física dentro de casa y evitar lugares concurridos como gimnasios y piscinas.
- Debe promoverse la vacunación contra la influenza y el neumococo, con el fin de disminuir la posibilidad de desarrollar una neumonía bacteriana secundaria luego de una infección viral respiratoria. No obstante, los datos de la epidemia viral actual no están disponibles.

### Medidas en pacientes con DM y COVID-19

- En caso una persona con DM desarrolle fiebre, tos o disnea, la autoridad de salud correspondiente debe ser notificada puesto que las pruebas para detectar COVID-19 están disponibles solo en lugares seleccionados.
- Es necesario aislar a la persona afectada durante al menos 14 días o hasta que se resuelvan los síntomas (lo que sea más largo). Se deben seguir las pautas específicas dadas por las autoridades.
- La mayoría de los pacientes tienen una enfermedad leve y pueden manejarse en casa. Se debe mantener la hidratación y se puede administrar tratamiento sintomático con paracetamol, inhalación de vapor, etc.
- Los pacientes con DM tipo 1 deben medir la glicemia y la cetonemia/cetonuria con frecuencia si se presenta fiebre con hiperglicemia. Pueden ser necesarios cambios frecuentes en la dosis y el bolo correccional para mantener la normoglicemia.
- Deben evitarse los agentes antihiperlipidémicos que pueden causar disminución del volumen o hipoglicemia. Es posible que sea necesario reducir la dosis de medicamentos antidiabéticos orales (ADOs). Los pacientes pueden necesitar un monitoreo más frecuente de la glicemia y el ajuste de dosis.

### Manejo de la DM2 en pacientes con COVID-19 hospitalizados

Hasta la fecha ninguna guía de manejo pre-pandemia ha tenido modificaciones determinantes por la pandemia de COVID-19

Hay datos preclínicos en modelos animales que demuestran una disfunción del sistema inmune (humoral y celular) en DM; existe un estado inflamatorio anormal en pacientes con DM y/o hiperglicemia, y una mayor susceptibilidad para que los pacientes con DM tengan una infección. La hiperglicemia es un factor

importante para los pacientes con DM que influye en la incidencia y el curso de la sepsis. Es también un factor pronóstico importante cuando los pacientes tienen sepsis y no tienen DM. El control glicémico hospitalario óptimo requiere pruebas frecuentes de glicemia y para los pacientes con COVID-19, dado el riesgo de contagio, es comprensible que las pruebas realizadas sean pocas o subóptimas por lo que, en algunos países, se están realizando ensayos para evaluar el uso de sistemas de monitoreo continuo de glucosa (MCG) con el fin de minimizar el contacto <sup>[57-59]</sup>.

Basado en la mayor mortalidad y proporción de enfermedad crítica en pacientes con DM y COVID-19, un buen control glicémico hospitalario es particularmente importante en el tratamiento integral. Debido a los rápidos cambios en la condición de algunos pacientes, el riesgo de cetoacidosis diabética (CAD) o estado hiperosmolar hiperglicémico (EHH) puede ocurrir durante el tratamiento. El monitoreo de la glicemia, la evaluación dinámica y el ajuste oportuno de las estrategias deben fortalecerse para garantizar la seguridad del paciente y promover la recuperación temprana de los pacientes <sup>[57]</sup>.

El uso de corticoides eleva los niveles de glucosa en el 80% de los pacientes con DM y en muchos pacientes sin DM, lo que podría aumentar el riesgo de mortalidad en COVID-19. Si fuera necesario su uso, debe procurarse mantener la euglicemia con el objetivo de mantener una función pulmonar e inmunológica óptimas <sup>[59]</sup>.

### Recomendación glucémica individualizada

La terapia con insulina ha demostrado disminuir la inflamación. También se ha encontrado que un control glicémico demasiado intenso es perjudicial para los pacientes en UCI, especialmente en pacientes no quirúrgicos (la hipoglicemia es perjudicial para los pacientes críticos y se convierte también en un factor pronóstico negativo).

Deben recomendarse objetivos individualizados para el control de la glicemia. En la experiencia china, Wang propuso para los pacientes no seniles con COVID-19 leve los siguientes objetivos: glicemia en ayunas de 80-110 mg/dL, glicemia a las dos horas posprandial o aleatoria de 110-140 mg/dL. Para los pacientes mayores con COVID-19 leve o en uso de glucocorticoides: glicemia en ayunas de 110-140 mg/dL, glicemia a las dos horas posprandial o aleatoria: 140-180 mg/dL; y en casos graves o críticos de COVID-19, se debe lograr una glicemia en ayunas de 140-180 mg/dL y una glicemia a las dos horas posprandial o aleatoria de 140-250 mg/dL <sup>[58,59]</sup>.

Como la DM y la hiperglicemia pueden conducir a un mayor riesgo de infección secundaria y mortalidad, se sugiere que el manejo de la glicemia debe valorarse y optimizarse mejor, por lo que se recomienda establecer un registro electrónico de glicemia y un sistema de consulta remota para utilizar de manera flexible los recursos profesionales (endocrinólogos) en todo el país, coordinar con nutricionistas y comedores de hospitales para ofrecer una dieta para personas con DM, proporcionar instrucciones de ejercicio en interiores, evaluar los niveles de ansiedad de los pacientes hospitalizados (la intervención psicológica debe llevarse a cabo) <sup>[57,60]</sup>.

## Rol de los fármacos antidiabéticos en el contexto COVID-19

### Terapia farmacológica para DM2

Se debe utilizar un enfoque centrado en el paciente para guiar la elección de los medicamentos. Las consideraciones incluyen la edad, la gravedad de COVID-19, las comorbilidades y el riesgo de hipoglucemia. Para pacientes con COVID-19 leve, los regímenes de medicación previos deben evaluarse y seguirse según corresponda. Para casos comunes, se recomiendan inyecciones de insulina por vía subcutánea, incluidas las insulinas basal/preprandial de acción rápida o regímenes de insulina premezclados. Para pacientes graves y en estado crítico, la terapia con insulina por vía endovenosa puede ser el tratamiento preferido [58,59]. La insulina es una opción segura en la mayoría de las circunstancias y sigue siendo la única terapia en DM1 y puede considerarse como una alternativa superior en DM2 que tienen un control glicémico deficiente.

La administración de insulina atenúa la expresión de ECA-2 [45], mientras que agentes como los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón-1 (arGLP-1: liraglutida) y las tiazolidinedionas (pioglitazona) lo incrementan [45]. No hay datos sobre los efectos diferenciales de los antidiabéticos orales en el curso de la enfermedad en COVID-19. Se recomienda que, en individuos hospitalizados con deterioro de la función renal, se suspenda el uso de pioglitazona, iSGLT2 y arGLP1, y considerar reducir o interrumpir la dosificación de metformina y sulfonilureas [61].

### Papel de los iDPP-4 en pacientes con DM2 y COVID-19

Los iDPP-4 bloquean la descomposición de GLP-1, lo que aumenta la secreción de insulina y disminuye los niveles de glicemia en pacientes con DM2. Un metaanálisis mostró que las infecciones del tracto respiratorio superior no aumentaron significativamente con el tratamiento con iDPP-4 [62]. El inicio de un iDPP-4 tampoco se asoció con un mayor riesgo de infecciones del tracto respiratorio. Por el contrario, ejercía efectos antiinflamatorios y antiadipogénicos [63,64].

Los macrófagos, desde el punto de vista funcional, se dividen en dos grandes grupos. El tipo 1 (M1), o proinflamatorio, que secreta TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-12, promueven la generación de linfocitos TH1, especies reactivas de oxígeno y derivadas de óxido nítrico y pueden destruir células tumorales. El tipo 2 (M2) secreta interleuquinas antiinflamatorias (como la IL-10), promueve regeneración de tejidos y angiogénesis; se ha descrito que la inhibición de la DPP-4 y la consecuente actividad de GLP-1 regulan la polarización de macrófagos M1/M2 lo cual conlleva a una disminución de la infiltración de macrófagos, resistencia a la insulina e inflamación [64].

Sin embargo, DPP-4 puede representar un objetivo potencial para prevenir y reducir el riesgo y la progresión de las complicaciones respiratorias agudas que la DM2 puede agregar a la COVID-19 [64]. Si bien es cierto que ECA-2 es el principal receptor del SARS-CoV-2, un estudio reciente no descartó su interacción con CD26 o DPP-4; una posible interacción de DPP-

4 y el sistema renina-angiotensina (SRA) parece ser plausible, aunque no está completamente estudiada [64]. En la actualidad, no hay pruebas suficientes a favor o en contra del uso de iDPP-4 en pacientes con DM y COVID-19.

## TELEMEDICINA PARA EL MANEJO DE LA DM EN TIEMPOS DE COVID

Estudios respaldan el uso de la telemedicina (TM) en DM. Un metaanálisis realizado en China (n=3 514, con TM durante 3 – 60 meses) mostró una reducción en HbA1c de -0,37% en aquellos pacientes en los que se realizaba TM. Una revisión Cochrane en pacientes con DM (n=2 768) en los que se aplicó TM-ya sea interactiva, adicional o como una alternativa total o parcial a la atención convencional- mostró una reducción de HbA1c en -0,31%, en comparación con el grupo a que se le dio solo una atención convencional. En una revisión reciente que incluyó pacientes con DM2 (n=24 000) y DM1 (n=2 052), se estudiaron diferentes modos de TM. Hubo una reducción media general de HbA1c con TM en pacientes con DM1 (-0,12 a -0,86%) y DM2 (-0,01% a -1,13%) [65]. La pandemia de COVID-19 ha estimulado agudamente la expansión de la TM y puede constituirse en un enfoque efectivo para el tratamiento de pacientes, incluso, con DM1 de inicio reciente [66].

No hay suficiente experiencia con DM y embarazo en pacientes con SARS-CoV-2 para hacer recomendaciones terapéuticas personalizadas; sin embargo, se han propuesto pautas de detección modificadas para la DM gestacional debido al acceso limitado a consultas regulares [67]. Así mismo, siempre que sea posible y utilizando el juicio clínico, los médicos pueden usar TM para atender a las gestantes con el fin de reducir la exposición de pacientes y proveedores de atención médica. Esto puede incluir visitas iniciales y de seguimiento. Cuando se realizan visitas en persona como parte de la atención obstétrica de rutina, se debe hacer todo lo posible para compartir datos clínicos claves (peso, presión arterial). Los médicos pueden prepararse para las visitas virtuales pidiéndoles a las pacientes que envíen por correo electrónico los registros de glicemia antes de la visita y los carguen en su plataforma cuando estén disponibles. Los equipos interprofesionales de DM y embarazo también pueden considerar el uso de plataformas de videoconferencias para organizar clases virtuales de DM gestacional y enseñar la administración de insulina cuando esta sea necesaria [67].

## OTROS ASPECTOS RELACIONADOS A DM Y COVID-19

### Atención oftalmológica

La evaluación oftalmológica puede posponerse debido al riesgo potencial de infección por COVID-19 a través de la conjuntiva, si no es urgente [59].

## Cuidados del pie

Los encargados del cuidado del pie tienen que adaptar rápidamente el nuevo sistema de atención a esta pandemia y proporcionar servicios de formas nuevas y únicas. Se recomienda implementar un sistema de triaje para las heridas de las extremidades inferiores y los problemas del pie diabético, lo que impulsará el lugar y la urgencia de la atención podológica <sup>[68]</sup>. (Tabla 3)

## Consideraciones sobre el uso de cloroquina/hidroxicloroquina en DM y COVID-19

Quatraro, en el año 1990, realizó un estudio en DM2 tratada con insulina o glibenclamida asociada a hidroxicloroquina (HCQ) durante seis meses y reportó una disminución de HbA1c de -3,3% comparado con el grupo que solo usó placebo, y una reducción en las dosis de insulina en un 30% <sup>[37]</sup>.

Posteriormente se aprobó su uso para el tratamiento de DM en la India; teniendo en cuenta el riesgo mínimo de uso, una larga experiencia de uso en otras enfermedades, rentabilidad y fácil disponibilidad debe investigarse más su efecto en pacientes con DM y COVID-19 <sup>[37]</sup>. La HCQ puede interferir con la respuesta inflamatoria de macrófagos y tal vez influir en el curso de la enfermedad, en particular aquellos que rompen, pero no anulan completamente el equilibrio de M1 a M2, así como la carga viral, que parece estar temporalmente relacionada con el inicio del SDRA <sup>[37]</sup>.

Se debe tener precaución ante posibles eventos de hipoglicemia con el uso de cloroquina/HCQ en estos sujetos. Las estrategias terapéuticas adaptadas al paciente, el monitoreo riguroso de la glucosa y la consideración cuidadosa de las interacciones farmacológicas podrían reducir resultados adversos <sup>[69,70]</sup>.

## Recomendaciones al alta hospitalaria y manejo de otras comorbilidades

Los pacientes con DM y COVID-19 serán puestos en cuarentena y no podrán visitar a sus médicos. Debe potenciarse los programas de TM que nos permita seguir a los pacientes que están en casa. Un mayor contacto con los médicos ayudará a los pacientes en COVID-19 en cuarentena a mantener o mejorar su control glicémico <sup>[71]</sup>.

Una revisión reciente de los inhibidores del SRAA en pacientes con COVID-19 recomendó que, para evitar el exceso de riesgo cardiovascular, estos medicamentos se deben continuar en pacientes con riesgo o en tratamiento para COVID-19 <sup>[72]</sup>.

**Contribuciones de autoría.** JPI realizó la concepción y diseño del trabajo, recolección y/o obtención de los resultados, redacción del manuscrito, revisión crítica y aprobación de la versión final del artículo.

**Potenciales conflictos de interés.** ninguno.

**Fuente de financiamiento.** autofinanciado.

## ORCID:

José Paz Ibarra, <https://orcid.org/0000-0002-2851-3727>

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wu H, Lau ESH, Ma RCW, Kong APS, Wild SH, Goggins W, et al. Secular trends in all-cause and cause-specific mortality rates in people with diabetes in Hong Kong, 2001-2016: a retrospective cohort study. *Diabetologia*. 2020. doi: 10.1007/s00125-019-05074-7.
2. Huang YT, Lee YC, Hsiao CJ. Hospitalization for ambulatory care-sensitive conditions in Taiwan following the SARS outbreak: a population-based interrupted time series study. *J Formos Med Assoc*. 2009;108:386-394.
3. Morra ME, Van Thanh L, Kamel MG, Ghazy AA, Altibi AMA, Dat LM, et al. Clinical outcomes of current medical approaches for Middle East respiratory syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol*. 2018;28:e1977.
4. John Hopkins University of Medicine. Coronavirus Resource Center [Internet]. Baltimore, MD; John Hopkins University of Medicine; [citado 20 marzo 2020]. Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>.
5. Goeijenbier M, van Sloten TT, Slobbe L, Mathieu C, van Genderen P, Beyer WEP, et al. Benefits of flu vaccination for persons with diabetes mellitus: a review. *Vaccine*. 2017;35(38):5095-5101.
6. Kulcsar KA, Coleman CM, Beck SE, Frieman MB. Comorbid diabetes results in immune dysregulation and enhanced disease severity following MERS-CoV infection. *JCI Insight*. 2019;4:131774.
7. 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):193-199. doi: 10.1007/s00592-009-0109-4.
8. Singh AK, Gupta R, Ghosh A, Misra A. Diabetes in COVID-19: Prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(4):303-310. doi: 10.1016/j.dsx.2020.04.004.
9. Lai C, Shih T, Ko W, Tang H, Hsueh P. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): the epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;105924.
10. Li B. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol*. 2020 Mar 11.
11. Hill MA, Mantzoros C, Sowers JR. Commentary: COVID-19 in patients with diabetes. *Metabolism*. 2020;107:217. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154217.
12. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H. 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. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
13. 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):497e506.
14. Zhou J, Tan J. Diabetes patients with COVID-19 need better blood glucose management in Wuhan, China. *Metabolism*. 2020;107:154216. doi:10.1016/j.metabol.2020.154216.
15. Guan W, Ni Z, Hu Y. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020 Feb 28.
16. Zhang JJ, Dong X, Cao YY. Clinical characteristics of 140 patients infected by SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*. 2020.

17. Fadini GP, Morieri ML, Longato E, Avogaro A. Prevalence and impact of diabetes among people infected with SARS-CoV-2. *J Endocrinol Invest.* 2020. doi: 10.1007/s40618-020-01236-2.
18. Istituto Superiore di Sanita. Report sulle caratteristiche dei pazienti deceduti positivi a COVID-19 in Italia Il presente report è basato sui dati aggiornati al 17 Marzo 2020 [Internet]. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020 [citado 19 marzo 2020]. Disponible en: [https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Report-COVID-2019\\_17\\_marzo-v2.pdf](https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Report-COVID-2019_17_marzo-v2.pdf).
19. ARNO Diabetes Observatory. Health care profile of the Italian diabetic population [Internet]. 2020 [citado 19 marzo 2020]. Disponible en: <https://www.siditalia.it/clinica/linee-guida-societari/send/80-linee-guida-documenti-societari/5025-rapporto-arno-diabete-2019>.
20. Roncon L, Zuin M, Rigatelli G, Zuliani G. Diabetic patients with COVID-19 infection are at higher risk of ICU admission and poor short-term outcome. *J Clin Virol.* 2020;127:104354. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104354.
21. Emami A, Javanmardi F, Pirbonyeh N, Akbari A. Prevalence of Underlying Diseases in Hospitalized Patients with COVID-19: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Acad Emerg Med.* 2020;8(1):e35.
22. Liu J, Liu Y, Xiang P, Pu L, Xiong H, Li C, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte ratio predicts severe illness patients with 2019 novel coronavirus in the early stage. medRxiv. 2020. doi: 10.1101/2020.02.10.20021584v1.
23. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020;395:507e13.
24. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus e infected pneumonia in Wuhan, China. *J Am Med Assoc.* 2020;323(11):1061e9.
25. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
26. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
27. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1017.
28. Liu K, Fang YY, Deng Y, Liu W, Wang MF, Ma JP, et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin Med J.* 2020. doi: 10.1097/CM9.0000000000000744.00:00e00.
29. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ* 2020;368:m109. doi: 10.1136/bmj.m1091.
30. Epidemiology Working Group for Ncip Epidemic Response. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. *Chin J Epidemiol.* 2020;41(2):145e51.
31. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *J Am Med Assoc.* 2020. doi: 10.1001/jama.2020.4683.
32. Istituto Superiore di Sanita. Characteristics of COVID-19 patients dying in Italy. Report based on available data on March 20th, 2020. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020 [citado 19 marzo 2020]. Disponible en: [https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Report-COVID-2019\\_20\\_marzo\\_eng.pdf](https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Report-COVID-2019_20_marzo_eng.pdf).
33. Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, Kim R, Jerome KR, Nalla AK, et al. Covid-19 in critically ill patients in the seattle region d case series. *NEJM.org* 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2004500.
34. Preliminary Estimates of the Prevalence of Selected Underlying Health Conditions Among Patients with Coronavirus Disease 2019 — United States, February 12–March 28, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69:382–386. doi: 10.15585/mmwr.mm6913e2.
35. Acosta G, Escobar G, Bernaola G, Alfaro J, Taype W, Marcos C, et al. Caracterización de pacientes con COVID-19 grave atendidos en un hospital de referencia nacional del Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2020;37(2). doi: 10.17843/rpmesp.2020.372.5437
36. Escobar G, Matta J, Taype W, Ayala R, Amado J. Características clínicoepidemiológicas de pacientes fallecidos por covid-19 en un hospital nacional de Lima, Perú. *Rev Fac Med Hum.* 2020; 20(2):180-185. doi: 10.25176/RFMH.v20i2.2940.
37. Singh AK, Singh A, Shaikh A, Singh R, Misra A. Chloroquine and hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19 with or without diabetes: A systematic search and a narrative review with a special reference to India and other developing countries. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(3):241–246. doi:10.1016/j.dsx.2020.03.011.
38. 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.
39. Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Statistics Report, 2020. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention, US Department of Health and Human Services; 2020.
40. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, Ji R, Wang H, Wang Y, and Zhou Y. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020.
41. Liu F, Long X, Zou W, Fang M, Wu W, Li W, et al. Highly ACE2 Expression in Pancreas May Cause Pancreas Damage After SARS-CoV-2 Infection. medRxiv: 2020..
42. Lukassen S, Chua RL, Trefzer T, Kahn NC, Schneider MA, Muley T, et al. SARS-CoV-2 receptor ACE2 and TMPRSS2 are predominantly expressed in a transient secretory cell type in subsegmental bronchial branches. bioRxiv. 2020.
43. Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, and 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.
44. Roca-Ho H, Riera M, Palau V, Pascual J, Soler MJ. Characterization of ACE and ACE2 Expression within Different Organs of the NOD Mouse. *Int J Mol Sci.* 2017;18(3):563.
45. Muniyappa R, Gubbi S. COVID-19 Pandemic, Corona Viruses, and Diabetes Mellitus. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2020. doi: 10.1152/ajpendo.00124.2020.
46. Rao S, Lau A, and So H-C. 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. medRxiv: 2020.
47. Fernandez C, Rysa J, Almgren P, Nilsson J, Engstrom G, Orholm-Melander M, et al. Plasma levels of the proprotein convertase furin and incidence of diabetes and 215 mortality. *J Intern Med.* 2018;284:377-387.
48. 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. medRxiv: 2020.

49. Danser AHJ, Epstein M, Batlle D. Renin-Angiotensin System Blockers and the COVID-19 Pandemic. *Hypertension*. 2020;75:1382–1385.
50. Brufsky A. Hyperglycemia, Hydroxychloroquine, and the COVID-19 Epidemic. *J Med Virol*. 2020. doi: 10.1002/jmv.25887.
51. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020.
52. Maddaloni E, Buzzetti R. Covid-19 and diabetes mellitus: unveiling the interaction of two pandemics. *Diabetes Metab Res Rev*. 2020:e33213321. doi: 10.1002/dmrr.3321.
53. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System. *JAMA Cardiology*. 2020 doi: 10.1001/jamacardio.2020.1286.
54. Bansal M. Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(3):247–250. doi: 10.1016/j.dsx.2020.03.013.
55. Gupta R, Ghosh A, Singh AK, Misra A. Clinical considerations for patients with diabetes in times of COVID-19 epidemic. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(3):211–212. doi: 10.1016/j.dsx.2020.03.002.
56. Ma RCW, Holt RIG. COVID-19 and diabetes. *Diabet Med*. 2020. doi: 10.1111/dme.14300.
57. Puig-Domingo M, Marazuela M, Giustina A. COVID-19 and endocrine diseases. A statement from the European Society of Endocrinology. *Endocrine*. 2020;68(1):2–5. doi: 10.1007/s12020-020-02294-5.
58. Wang W, Lu J, Gu W, Zhang Y, Liu J, Ning G. Care for diabetes with COVID-19: Advice from China. *J Diabetes*. 2020. doi: 10.1111/1753-0407.13036.
59. Paz-Ibarra J. Manejo del paciente hospitalizado con diabetes mellitus y COVID-19. *An Fac med*. 2020; 81(2).
60. Yang JK, Feng Y, Yuan MY, Yuan SY, Fu HJ, Wu BY. Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality and morbidity in patients with SARS. *Diabet Med*. 2006;623–628.
61. Drucker DJ. Coronavirus infections and type 2 diabetes-shared pathways with therapeutic implications. *Endocr Rev*. 2020. pii: bnaa011. doi: 10.1210/edrv/bnaa011.
62. Yang W, Cai X, Han X, Ji L. DPP-4 inhibitors and risk of infections: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016;32:391–404.
63. Iacobellis G. Local and systemic effects of the multifaceted epicardial adipose tissue depot. *Nat Rev Endocrinol*. 2015;11:363–71.
64. Iacobellis G. COVID-19 and diabetes: Can DPP4 inhibition play a role?. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;162:108125. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108125.
65. Ghosh A, Gupta R, Misra A. Telemedicine for diabetes care in India during COVID19 pandemic and national lock down period: Guidelines for physicians. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(4):273–276. doi:10.1016/j.dsx.2020.04.001.
66. Garg SK, Rodbard D, Hirsch IB, Forlenza GP. Managing New-Onset Type 1 Diabetes During the COVID-19 Pandemic: Challenges and Opportunities. *Diabetes Technol Ther*. 2020. doi: 10.1089/dia.2020.0161.
67. Yamamoto JM, Donovan LE, Feig DS, Berger H. Urgent Update – Temporary Alternative Screening Strategy for Gestational Diabetes Screening During the COVID-19 Pandemic. *Can J Diabetes*. 2020.
68. Rogers LC, Lavery LA, Joseph WS, Armstrong DG. All Feet On Deck—The Role of Podiatry During the COVID-19 Pandemic: Preventing hospitalizations in an overburdened health care system, reducing amputation and death in people with diabetes. *J Am Podiatr Med Assoc*. 2020. doi:10.7547/20-051.
69. Hussain A, Bhowmik B, do Vale Moreira NC. COVID-19 and diabetes: Knowledge in progress. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;162:108142. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108142.
70. Ceriello A, Stoian AP, Rizzo M. (2020). COVID-19 and diabetes management: What should be considered? *Diabetes Res Clin Pract*. 2020. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108151.
71. Villabona CV. Commentary: COVID-19 and diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;162:108138. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108138.
72. Klonoff DC, Umpierrez GE. COVID-19 in patients with diabetes: risk factors that increase morbidity. *Metabolism*. 2020. doi:10.1016/j.metabol.2020.154224.