

Revisión de tema

COVID-19 y diabetes. Retos, Implicaciones y manejo durante la pandemia

COVID-19 and Diabetes. Challenges, Implications and treatment during the pandemic

José Luis Torres Grajales¹ [CvLAC](#), Natalia Aristizábal Henao² [CvLAC](#), Daniel González Hurtado³, Carolina Aguilar Londoño², Víctor M. Blanco⁴

Fecha correspondencia:

Recibido: junio 12 de 2020.

Revisado: agosto 15 de 2020.

Aceptado: agosto 26 de 2020.

Forma de citar:

Torres Grajales JL, Aristizábal Henao N, González Hurtado D, Aguilar Londoño C, Blanco VM. COVID-19 y diabetes. Retos, Implicaciones y manejo durante la pandemia. Rev CES Med. 2020; Especial COVID-19: 95-103.

[Open access](#)

[© Derecho de autor](#)

[Licencia creative commons](#)

[Ética de publicaciones](#)

[Revisión por pares](#)

[Gestión por Open Journal System](#)

DOI: [http://dx.doi.org/10.21615/](http://dx.doi.org/10.21615/cesmedicina.34.COVID-19.13)

[cesmedicina.34.COVID-19.13](http://dx.doi.org/10.21615/cesmedicina.34.COVID-19.13)

ISSN 0120-8705

e-ISSN 2215-9177

Comparte

**Resumen**

Desde finales del año 2019 un nuevo coronavirus, SARS-CoV-2, se extendió desde China hacia el resto del mundo, causando la pandemia de una enfermedad denominada COVID-19. Una enfermedad sistémica que en algunos casos produce neumonía severa que incluso puede progresar a falla respiratoria aguda y finalmente la muerte. Entre las comorbilidades que se han asociado con un aumento en la mortalidad por SARS-CoV-2 se encuentra la diabetes. En general, se estima que tener diabetes aumenta un 18 % el riesgo de infecciones respiratorias, en parte por el impacto que genera sobre la inmunidad innata o adquirida, lo que estaría contribuyendo a una presentación clínica más severa del SARS-CoV-2 al comparar con población sin diabetes. Considerando que existe una asociación entre mal control glucémico y mayor severidad clínica de la infección por COVID-19, se deben hacer importantes consideraciones sobre el manejo farmacológico brindado a los pacientes; el perfilamiento dependerá de las condiciones de cada paciente, de la severidad de la enfermedad y del tipo de manejo instaurado ya sea ambulatorio o intrahospitalario.

Palabras clave: SARS-CoV-2; COVID-19; Diabetes.

Abstract

Since the end of the year 2019 a new coronavirus called Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS-CoV-2) has spread from China to the rest of the world, causing the pandemic of the disease called COVID-19. A systemic disease that in some cases produces severe pneumonia that can even progress to acute respiratory failure and eventually death. Among the comorbidities that have been associated with an increase in mortality from SARS-CoV-2, diabetes is one of them. In general, it is estimated that having diabetes increases the risk of respiratory infections by 18 %, in part, due to the impact on innate and acquired immunity, which would be contributing to a more severe clinical presentation of SARS-CoV-2 when compared with population without diabetes. Considering that there is an association between worse glycemic control and higher clinical severity of COVID-19 infection, important considerations must be made regarding the type of pharmacological management that is provided to patients; the profiling will depend on the conditions of each patient, the severity of the disease, and the type of management either as outpatient or in-hospital.

Sobre los autores:

1. Médico Internista, Endocrinólogo. Clínica Las Américas, Endocrino Centro de Estudios Hormonales S.A., Docente Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín Colombia.

2. Médica Internista, Endocrinóloga. Clínica Las Américas. Medellín, Colombia. Médica Internista, Endocrinóloga. Clínica Las Américas. Medellín, Colombia.

3. Residente Medicina Interna. Universidad CES, Medellín. Colombia.

4. Médico Internista, Fellow de Endocrinología. Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Colombia.

La diabetes y las complicaciones asociadas pueden incrementar el riesgo de morbilidad y mortalidad durante infecciones agudas, como ha sucedido durante las epidemias mundiales por virus respiratorio.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, Diabetes.

Introducción

La diabetes está asociada con un incremento en el riesgo de infecciones del tracto respiratorio tanto bacterianas como virales. Un mal control glucémico, con niveles de hemoglobina glicosilada mayores al 9 % se ha asociado con un incremento del 60 % del riesgo de hospitalización y severidad de la neumonía durante infecciones bacterianas cuando se compara con población pareada sin diabetes (1).

Asimismo, la diabetes y las complicaciones asociadas pueden incrementar el riesgo de morbilidad y mortalidad durante infecciones agudas, como ha sucedido durante las epidemias mundiales por virus respiratorios. Durante la epidemia del síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus (SARS) de 2002-2003, la diabetes fue considerada un factor de riesgo independiente para complicaciones y muerte (2). De igual forma, durante la epidemia por influenza A (H1N1) en 2009 se observó que la diabetes triplicó el riesgo de hospitalización y cuadruplicó el riesgo de ingreso a unidad de cuidados intensivos (UCI) (3).

En el caso de la epidemia del 2012 por síndrome respiratorio del Oriente Medio (MERS), la diabetes fue prevalente en aproximadamente 50 % de los infectados y estuvo asociada con mayor riesgo de severidad comparado con la población sin diabetes, para una mortalidad del 35 % en pacientes con MERS-CoV y diabetes (4).

Desde finales del año 2019 un nuevo coronavirus llamado SARS-CoV-2 se extendió desde China hacia el resto del mundo causando la pandemia por COVID-19. Una enfermedad sistémica que en algunos casos produce neumonía severa, falla respiratoria aguda y finalmente la muerte. A nivel mundial, se habían reportado 8 742 706 personas contagiadas y 463.000 muertes al 19 de junio de 2020 (5). Para la misma fecha en Colombia, las cifras reportaban 63.272 casos confirmados, 2.045 muertes y 23.988 pacientes recuperados (6).

Patogenicidad del SARS-CoV-2 y diabetes

A pesar de la creciente evidencia, varios aspectos de la patogénesis del SARS-CoV-2 y sus implicaciones en pacientes con diabetes aún están por esclarecer; sin embargo, se han explorado asociaciones biológicamente plausibles que permitan explicar un peor pronóstico en pacientes con diabetes y COVID-19, entre ellos:

Desregulación en la expresión del receptor de enzima convertidora de angiotensina tipo 2 (ECA-2)

Estudios en ratones diabéticos han encontrado un incremento en la expresión de receptores de ECA-2 en la corteza renal, hígado y páncreas, pero no a nivel pulmonar. Aunque estos hallazgos aún no han sido confirmados en personas con diabetes, al igual que no se ha determinado su impacto, extrapolar los datos sugeriría que un desequilibrio en la expresión de ECA-2 en pacientes con diabetes podría estar implicado con una mayor predisposición o severidad de la infección (7).

Infección directa de la célula beta del páncreas

Se ha demostrado la expresión de receptores de ECA-2 en islotes pancreáticos, con evidencia en modelos murinos de infección directa y citotoxicidad del coronavirus en este órgano; hallazgo que en humanos podría explicar la hiperglucemia observada aún en pacientes sin diabetes. La hiperglucemia asociada a la infección por SARS

fue reversible en la mayor parte de los pacientes tras un seguimiento de tres años, observación que soporta un daño transitorio de la célula beta (8).

Incremento de furina

La diabetes está asociada a un incremento en la furina, una proteasa ligada a membrana tipo 1 e involucrada en la entrada del coronavirus a la célula. Mayores concentraciones de furina a causa de la diabetes podrían facilitar la replicación viral (9).

Alteración en la función de las células T

Han sido reportadas alteraciones en linfocitos CD4 en modelos animales con MERS-CoV (10).

Incremento en la expresión de citoquinas proinflamatoria

Mayores niveles de citoquinas proinflamatorias como IL1, IL6, IL8, IL21 y TNF-beta han sido reportados durante la infección por SARS-CoV-2. La IL6 ha generado especial interés por su potencial blanco terapéutico con anticuerpos monoclonales (tocilizumab), el cual se ha usado como opción de manejo para casos severos (11).

Proteasa transmembrana serina 2 (TMPRSS2)

Es una proteasa altamente expresada dentro del pulmón y tejido gastrointestinal, incluyendo hígado y páncreas. La TMPRSS2 cliva y activa la proteína S del SARS-CoV-2 y MERS-CoV, permitiendo la fusión virus-membrana. La importancia de esta proteasa en la patogenicidad viral es revelada a través de estudios *ex vivo* usando inhibidores de TMPRSS2, tales como camostat mesilato, que demostró atenuar la infección por SARS-CoV-2 en un modelo de cultivo de neumocitos humanos (12).

Dipeptidil peptidasa Tipo 4 (DPP4)

Está implicada como activadora de antígenos para la diferenciación del CD26 y es ampliamente expresada en la superficie celular de una endopeptidasa que interactúa con proteínas celulares, para generar señales intracelulares que regulan el sistema inmune (13). Se han detectado mayores niveles de RNA de DPP4 en neumocitos de sujetos con historia de tabaquismo, enfermedad pulmonar, incluyendo enfermedad pulmonar obstructiva crónica (14). Niveles más bajos de DPP4s fueron detectados en 14 sujetos infectados por MERS, coronavirus que a diferencia del SARS-CoV-2 utiliza la DPP4 como receptor para la entrada del virus a la células (15).

Papel del tracto gastrointestinal

El intestino juega un papel importante en la regulación de la homeostasis energética a través de la producción de hormonas metabólicamente activas y su interacción con la microbiota. El intestino sano es esencial para la absorción y acción de hipoglucemiantes orales. Es de potencial relevancia clínica que tanto DPP4, ECA2 y TMPRSS2 son expresados más allá del pulmón dentro del tejido epitelial, incluyendo enterocito de intestino delgado y grueso, es así como clínicamente se han reportado pacientes con SARS-CoV-2 con síntomas intestinales, pero sin infección pulmonar clínicamente evidente (16).

COVID-19: casualidad o causalidad al asociarse con diabetes

Durante la pandemia actual por COVID-19 se ha reportado que la diabetes y los altos niveles de glucemia son predictores independientes para mortalidad y morbilidad por SARS-CoV-2. Un estudio observacional en Italia revela una prevalencia de diabetes del 35 % en pacientes fallecidos por SARS-CoV-2 (17). Otro estudio en Lombardía, Italia, con 1 591 pacientes hospitalizados en unidades de cuidado intensivo por SARS-CoV-2

Durante la pandemia actual por COVID-19 se ha reportado que la diabetes y los altos niveles de glucemia son predictores independientes para mortalidad y morbilidad por SARS-CoV-2.

estima una prevalencia de diabetes del 17 % (18). En Estados Unidos, datos oficiales del Centro de Control y Prevención de Enfermedades reportan 7162 casos confirmados por SARS-CoV-2 al 28 de marzo de 2020, con una prevalencia de diabetes del 6 %, 24 % y 32 % en pacientes ambulatorios, hospitalizados que no requirieron unidades de cuidado intensivo y hospitalizados que sí lo requirieron, respectivamente (19). Un estudio retrospectivo realizado en Wuhan, con 174 pacientes fallecidos por COVID-19 en febrero de 2020, reporta que las comorbilidades más comunes fueron hipertensión arterial (24,7 %) y diabetes (21,2 %) (20).

En general, la diabetes es considerada una enfermedad de bajo grado inflamatorio causada por un desequilibrio en el sistema inmune, síndrome metabólico y exceso de nutrientes asociado a obesidad. Esta asociación está caracterizada por un incremento en la abundancia y activación de las células del sistema inmune innato y adaptativo en el tejido adiposo, así como por un aumento en la liberación de factores inflamatorios y citoquinas local y sistémicamente.

Una revisión sistemática reporta que los pacientes con diabetes tuvieron presentaciones más atípicas de COVID-19 que la población sin diabetes, con una menor proporción de síntomas como fiebre, fatiga y dolor torácico (21). De igual forma, los pacientes con diabetes presentaron un mayor compromiso pulmonar demostrado por los hallazgos en la tomografía axial computarizada, donde los puntajes de escalas radiológicas que evalúan la severidad del compromiso pulmonar fueron más altos en los diabéticos que en los no diabéticos (7). Adicionalmente, los diabéticos presentaban mayor linfopenia, neutrofilia, velocidad de eritrosedimentación, IL6, ferritina, dímero D y LDH (7, 21). Estos hallazgos sugieren que los pacientes con COVID-19 y diabetes tienen más riesgo de respuesta inflamatoria no controlada y estado hipercoagulable que estarían contribuyendo a un peor pronóstico y una mayor severidad (20). De igual forma, niveles altos de HbA1c estuvieron asociados con inflamación, hipercoagulabilidad y baja saturación de O₂ en una cohorte retrospectiva de 132 pacientes con COVID-19 (22).

Los pacientes con COVID-19 y diabetes tienen más riesgo de respuesta inflamatoria no controlada y estado hipercoagulable que estarían contribuyendo a un peor pronóstico y una mayor severidad.

Hipoglucemiantes y COVID-19

No hay datos sobre efectos diferenciales de antidiabéticos orales en la enfermedad por COVID-19. La metformina tiene un efecto inmunomodulador en virtud de la inhibición de AMP activado por proteínas quinasas, lo cual ha mostrado un efecto protector en neumonía en modelos murinos (23). Con respecto a las glitazonas, estudios experimentales sugieren que la pioglitazona reduce la esteatohepatitis por incremento en la expresión de ECA-2 en tejido hepático, por lo que se propone no exponer pacientes con infección por COVID-19 a manejo con glitazonas (24). Las sulfonilureas incrementan el riesgo de hipoglucemia por lo que es mejor ser evitadas (25).

En cuanto a los iSGLT2, sus efectos cardiorrenales y la evidencia que los respalda es conocida. El uso de estos medicamentos en pacientes diabéticos con síntomas de glucotoxicidad y que cursen con infección por SARS-CoV-2 podrían tener más riesgo de depleción de volumen y cetoacidosis euglucémica, razones por las cuales se debe reevaluar la continuidad de los iSGLT2 en los pacientes con enfermedad moderada-grave u hospitalizados (24). Los inhibidores de DPP4 (iDPP4) han despertado interés dada la relación del MERS-CoV con el receptor celular de DPP4, de igual forma que los SARS y SARS-CoV-2 utilizan en receptor de ECA-2 como punto de entrada a las células del huésped. Estos hallazgos han sido la base para explorar si el uso de iDPP4 podría reducir la entrada viral del MERS-CoV; sin embargo, falta evidencia sólida que soporte esta teoría. De hecho, un estudio in vitro con iDPP4 muestra que el uso de estos no bloquea la entrada del coronavirus a la célula (26). Lo que esta

claro es que los estudios de seguridad de los iDPP4 no han revelado preocupaciones en cuanto a desenlaces cardiovasculares ni renales, ni tampoco mayor incidencia para desordenes inflamatorios o inmunes (26).

Respecto a los agonistas del receptor de GLP-1, estudios en animales les han atribuido a estas moléculas una acción antiinflamatoria, efecto que en los humanos ha mostrado reducir niveles de algunos biomarcadores de inflamación relacionados con diabetes y obesidad (28). Estudios preclínicos han demostrado que los arGLP-1 atenúan la inflamación pulmonar, reducen la producción de citoquinas y preservan la función pulmonar en modelos murinos con injuria pulmonar (29,30). Sin embargo, la experiencia con el uso de esta familia de medicamentos en el ámbito intrahospitalario es escasa debido al pequeño número de pacientes incluidos en los estudios y al tiempo de seguimiento limitado.

Finalmente, la insulina, hormona con propiedades antiinflamatorias también ha demostrado ampliamente una reducción en los biomarcadores de inflamación en individuos hospitalizados con enfermedad crítica (27,28). De todos los agentes hipoglucemiantes, la insulina ha sido el medicamento más extensamente usado en pacientes con infecciones bacterianas o virales, y aunque es escasa la información sobre su potencial beneficio o riesgo en pacientes con coronavirus, tampoco hay indicios para pensar que su comportamiento pueda ser particularmente diferente.

La insulina, hormona con propiedades antiinflamatorias también ha demostrado ampliamente una reducción en los biomarcadores de inflamación en individuos hospitalizados con enfermedad crítica.

Recomendaciones de los efectos de los medicamentos en el manejo de diabetes tipo 2 para pacientes con sospecha o confirmación de COVID-19

Metformina

- Puede ocurrir deshidratación y acidosis láctica probablemente en pacientes con algún grado de hipovolemia. En este escenario los pacientes deben suspender esta medicación y continuar con las instrucciones que se desprenden del cuidado de la enfermedad.
- Se sugiere durante el curso de la enfermedad realizar valoración de la función renal ante el riesgo de los pacientes de desarrollar enfermedad renal crónica e injuria renal aguda.

Inhibidores del SGLT2

- En pacientes con síntomas moderados o severos, que requieran manejo intrahospitalario, se recomienda suspender la medicación.
- En pacientes asintomáticos o con síntomas leves no hay evidencia ni recomendaciones para suspenderlos. En este grupo de pacientes debe primar los beneficios cardiovasculares y renales que se derivan de estas moléculas en caso de que este indicado su uso.

Agonistas del receptor de GLP-1

- La deshidratación y la tolerancia a la vía oral se deben vigilar teniendo presente los efectos adversos gastrointestinales que se pueden presentar con estos medicamentos.

Inhibidores de DPP4

- Son generalmente bien tolerados, se sugiere en caso de injuria renal ajustar dosis de acuerdo con la tasa de filtración glomerular del paciente.

Insulina

- Hay que asegurar que el paciente tenga insumos para la administración de insulina, así como insulina.
- Esta terapia no debe ser suspendida.
- Se sugiere el control del automonitoreo de glucosa cada cuatro horas o el uso de monitoreo continuo de glucosa.
- La titulación de la insulina y la frecuencia del automonitoreo se ajustarán de acuerdo con el régimen de insulina que el paciente venga manejando y comorbilidades que se desprendan alrededor del manejo por la infección.

Es fundamental que los pacientes con diabetes continúen con las recomendaciones de autocuidado que son generales para la población, que sean adherentes al manejo, evitar durante el periodo de contingencia la exposición social, la asistencia a centros médicos sin tener una urgencia clara y que tengan en sus hogares todos los insumos necesarios para su manejo con el fin de evitar el riesgo de exponerse a lugares donde se aumenta el riesgo de contagio.

Es importante establecer que no se recomienda la interrupción profiláctica de ninguno de estos medicamentos en pacientes ambulatorios sin síntomas de COVID-19. Se recomienda fomentar programas de educación en diabetes, asesoría virtual y telemedicina con el fin de estimular la adherencia de los pacientes a sus manejos y realizar los cambios pertinentes de acuerdo con el control metabólico y necesidades individuales (22).

Conclusión

En este tiempo de pandemia por COVID-19 es importante conocer que los pacientes con diabetes son una población que merece especial atención, tanto por las presentaciones clínicas atípica de la infección por SARS-CoV-2, como por tener un mayor riesgo de severidad establecida por parámetros bioquímicos y hallazgos imagenológicos comparado con población sin diabetes. Es fundamental que los pacientes con diabetes continúen con las recomendaciones de autocuidado que son generales para la población, que sean adherentes al manejo, evitar durante el periodo de contingencia la exposición social, la asistencia a centros médicos sin tener una urgencia clara y que tengan en sus hogares todos los insumos necesarios para su manejo con el fin de evitar el riesgo de exponerse a lugares donde se aumenta el riesgo de contagio.

Fuente de financiación

Ninguna.

Conflictos de Intereses

Se declara que no existe ningún conflicto de interés en el presente artículo.

Ética de la publicación

Se trata de una revisión de tema, que no incluye experimentación con animales ni ensayos clínicos.

Bibliografía

1. Kornum JB, Thomsen RW, Riis A, Lervang H-H, Schønheyder HC, Sørensen HT. Diabetes, glycemic control, and risk of hospitalization with pneumonia: a population-based case-control study. *Diabetes Care*. 2008;31 (8):1541-5.
2. Hui DSC, Zumla A. Severe acute respiratory syndrome: historical, epidemiologic, and clinical features. *Infect Dis Clin North Am*. 2019;33 (4):869-89.
3. 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.
4. Memish ZA, Perlman S, Van Kerkhove MD, Zumla A. Middle East respiratory syndrome. *Lancet*. 2020;395 (10229):1063-77.
5. Roser M, Ritchie H, Ortiz-Ospina E, Hasell J. Coronavirus Pandemic (COVID-19). Our World Data [Internet]. 4 de marzo de 2020 [citado 11 de mayo de 2020]; Disponible en: <https://ourworldindata.org/coronavirus>
6. Instituto Nacional de Salud de Colombia (INS). El Coronavirus en Colombia [Internet]. [citado 11 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://coronaviruscolombia.gov.co/Covid19/>
7. Saxena SK, editor. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and therapeutics [Internet]. Springer Singapore; 2020. (Medical virology: from pathogenesis to disease control). Disponible en: <https://www.springer.com/gp/book/9789811548130>
8. Yang J-K, Lin S-S, Ji X-J, Guo L-M. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol* [Internet]. 2010;47 (3):193-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7088164/>
9. Fernandez C, Rysä J, Almgren P, Nilsson J, Engström G, Orho-Melander M, et al. Plasma levels of the proprotein convertase furin and incidence of diabetes and mortality. *J Intern Med* [Internet]. 2018;284 (4):377-87. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6175079/>
10. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382 (18):1708-20. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
11. Coomes EA, Haghbayan H. Interleukin-6 in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. medRxiv 2020.03.30.20048058. Disponible en: <https://doi.org/10.1101/2020.03.30.20048058>.
12. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020;181 (2):271-280.e8.

13. Broxmeyer HE, Capitano M, Campbell TB, Hangoc G, Cooper S. Modulation of hematopoietic chemokine effects in vitro and in vivo by DPP-4/CD26. *Stem Cells Dev* [Internet]. 2016;25 (8):575-85. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4834524/>
14. Meyerholz DK, Lambertz AM, McCray PB. Dipeptidyl peptidase 4 distribution in the human respiratory tract: implications for the Middle East respiratory syndrome. *Am J Pathol*. 2016;186 (1):78-86.
15. Inn K-S, Kim Y, Aigerim A, Park U, Hwang E-S, Choi M-S, et al. Reduction of soluble dipeptidyl peptidase 4 levels in plasma of patients infected with Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Virology*. 2018;518:324-7.
16. Lin L, Jiang X, Zhang Z, Huang S, Zhang Z, Fang Z, et al. Gastrointestinal symptoms of 95 cases with SARS-CoV-2 infection. *Gut*. 2020;69 (6):997-1001.
17. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA* 2020;323 (18):1775-6.18.
18. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. 2020;323 (16):1574-81.
19. CDCMMWR. 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* [Internet]. 2020 [citado 11 de mayo de 2020];69. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6913e2.htm>
20. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395 (10229):1054-62.
21. Henry BM, de Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med*. 2020; 58 (7):1021-1028.
22. Wang Z, Du Z, Zhu F. Glycosylated hemoglobin is associated with systemic inflammation, hypercoagulability, and prognosis of COVID-19 patients. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020 Jun;164:108214.
23. Kajiwara C, Kusaka Y, Kimura S, Yamaguchi T, Nanjo Y, Ishii Y, et al. Metformin Mediates Protection against Legionella Pneumonia through Activation of AMPK and Mitochondrial Reactive Oxygen Species . *J Immunol*. 2018;200 (2):623-31.
24. Bornstein SR, Rubino F, Khunti K, Mingrone G, Hopkins D, Birkenfeld AL, et al. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8 (6):546-50.

25. Deussenberry CM, Coley KC, Korytkowski MT, Donihi AC. Hypoglycemia in hospitalized patients treated with sulfonylureas. *Pharmacother J Hum PharmacolDrug Ther* [Internet]. 2012 Jul 1;32 (7):613-7
26. Raj VS, Mou H, Smits SL, Dekkers DHW, Müller MA, Dijkman R, et al. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC. *Nature*. 2013;495 (7440):251-4.
27. Iacobellis G. COVID-19 and diabetes: Can DPP4 inhibition play a role? *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;162:108125.
28. Drucker DJ. Mechanisms of action and therapeutic application of glucagon-like peptide-1. *Cell Metab*. 2018;27 (4):740-56.
29. Viby N-E, Isidor MS, Buggeskov KB, Poulsen SS, Hansen JB, Kissow H. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) reduces mortality and improves lung function in a model of experimental obstructive lung disease in female mice. *Endocrinology*. 2013;154 (12):4503-11.
30. Zhou F, Zhang Y, Chen J, Hu X, Xu Y. Liraglutide attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice. *Eur J Pharmacol*. 2016;791:735-40.