

Diabetes mellitus y COVID-19, ¿una relación bidireccional?

Susana Gómez¹, Nicolás Pineda² , María Paula Sarmiento-Ramón³ , María del Pilar Pereira 

¹ Pediatra, residente Endocrinología Pediátrica, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

² Biólogo, MSc en Ciencias Básicas Biomédicas, PhD en Genética. Docente, Grupo Mapeo Genético, Departamento de Pediatría y Puericultura, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

³ Endocrinóloga pediatra, FOSCAL. Bucaramanga, Colombia.

⁴ Pediatra, residente endocrinología pediátrica, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

INFORMACIÓN ARTÍCULO

Palabras clave

Diabetes Mellitus;
Infecciones por Coronavirus;
Pandemias

Recibido: abril 1 de 2022

Aceptado: julio 25 de 2022

Correspondencia:

Susana Gómez;
susana.gomezr@udea.edu.co

Cómo citar: Gómez S, Pineda N, Sarmiento-Ramón MP, Pereira MP. Diabetes mellitus y COVID-19, ¿una relación bidireccional? Iatreia [Internet]. 2023 Abr-Jun;36(2):210-220. <https://doi.org/10.17533/udea.iatreia.189>



Copyright: © 2023
Universidad de Antioquia.

RESUMEN

La pandemia por COVID-19 ha generado una emergencia de salud pública en todo el mundo. El riesgo, la gravedad y la mortalidad de la enfermedad se han asociado a enfermedades crónicas no transmisibles, como la diabetes mellitus tipo 1 y 2. Se ha planteado la posibilidad de una relación bidireccional entre estas dos entidades y son múltiples las explicaciones fisiopatológicas que las relacionan. Por un lado, la mayoría de los estudios concuerdan en que la disglucemia se asocia a un desenlace negativo de la infección. Además, el COVID-19 puede provocar un empeoramiento del control glucémico y ser un factor desencadenante para el desarrollo de diabetes mellitus tipo 1.

Diabetes mellitus and COVID-19: A bidirectional relationship?

Susana Gómez¹, Nicolás Pineda² , María Paula Sarmiento-Ramón³ , María del Pilar Pereira 

¹ Pediatrician, resident in Pediatric Endocrinology, University of Antioquia. Medellín, Colombia.

² Biologist, MSc in Basic Biomedical Sciences, PhD in Genetics. Lecturer, Genetic Mapping Group, Department of Pediatrics and Child Care, School of Medicine, University of Antioquia. Medellín, Colombia.

³ Pediatric Endocrinologist, FOSCAL. Bucaramanga, Colombia.

⁴ Pediatrician, resident in pediatric endocrinology, University of Antioquia. Medellín, Colombia.

ARTICLE INFORMATION

Keywords

Coronavirus Infections;
Diabetes Mellitus;
Pandemics

Received: Apr 1, 2022

Accepted: Jul 25, 2022

Correspondence:

Susana Gómez;
susana.gomezr@udea.edu.co

How to cite: Gómez S, Pineda N, Sarmiento-Ramón MP, Pereira MP. Diabetes mellitus and COVID-19: A bidirectional relationship? *Iatreia* [Internet]. 2023 Apr-Jun;36(2):210-220. <https://doi.org/10.17533/udea.iatreia.189>



Copyright: © 2023
Universidad de Antioquia.

ABSTRACT

The COVID-19 pandemic has generated a public health emergency around the world. The risk, severity, and mortality of the disease has been associated to chronic diseases, such as diabetes mellitus. There are multiple pathophysiological explanations that relate these two entities. The possibility of a bidirectional relationship between COVID-19 and diabetes mellitus type 1 and 2 has been raised. Most studies agree that diabetes mellitus of any etiology is associated with a negative outcome of the infection. Also, COVID-19 can cause a worsening of glycemic control and can be a trigger for the development of diabetes mellitus type 1.

Introducción

En diciembre de 2019 se informó por primera vez en Wuhan, China del nuevo coronavirus (SARS-CoV-2) y su enfermedad, COVID-19, la cual se extendió por todo el mundo hasta ser declarada pandemia en marzo del 2020 por la Organización Mundial de la Salud (1). El SARS-CoV-2 es un virus de ARN monocatenario de polaridad positiva envuelto por una bicapa lipídica. Su genoma codifica cuatro proteínas estructurales: la proteína S (spike), la proteína E (envoltura), la proteína M (membrana) y la proteína N (nucleocápside) (2).

En las células humanas la principal puerta de entrada para el SARS-CoV-2 es el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2), expresada en gran medida en los alveolos pulmonares, miocitos cardíacos y endotelio vascular. En condiciones fisiológicas normales, la ECA2 degrada la angiotensina II (y, en menor proporción, la angiotensina I) a péptidos más pequeños. En caso de infección por coronavirus, la proteína S viral se une al receptor de la ECA2, y posteriormente es activada por la proteasa transmembrana de serina 2 (TMPRSS2). Este proceso lleva a la activación de las proteínas en la envoltura viral que favorecen la fusión con la membrana celular, la formación de endosomas y la liberación del ARN viral al citoplasma (3).

Las manifestaciones clínicas de la infección por COVID-19 son variables; es posible desarrollar desde una enfermedad leve con odinofagia y cefalea hasta neumonía. Los pacientes graves pueden requerir de manejo intrahospitalario secundario a la hipoxemia e incluso de cuidados intensivos en los casos que progresan a insuficiencia respiratoria aguda. En general, la tasa de mortalidad es aproximadamente del 2 %, pero en aquellos pacientes que requieren manejo intrahospitalario esta tasa aumenta hasta el 28 % (2,4).

Los hallazgos pulmonares *post mortem* más comunes en personas con COVID-19 son el daño alveolar difuso y la presencia de células inflamatorias con membranas prominentes. Otras características críticas incluyen inflamación del miocardio, infiltración de linfocitos en el hígado, agrupamiento de macrófagos en el cerebro, lesiones axonales, microtrombos en glomérulos y pancreatitis focal (5).

Desde los primeros informes en Wuhan, la alta frecuencia de individuos diabéticos hospitalizados y con desenlace fatal dio cuenta de la estrecha relación entre estas dos entidades (1). Un mal control metabólico se ha identificado como un factor que aumenta el riesgo de enfermedad grave y de mortalidad por COVID-19 (6). Adicionalmente, se han reportado casos de diabetes recién diagnosticada en pacientes con infección por SARS-CoV-2, por lo cual se ha considerado esta última como un posible desencadenante (7,8). A continuación, se discutirán los factores asociados a enfermedad grave y la posible asociación con la infección por SARS-CoV-2 para el desarrollo de diabetes mellitus.

Diabetes mellitus como factor de riesgo para enfermedad grave y mortalidad por COVID-19

Hasta la fecha, los estudios han evidenciado que la infección por COVID-19 se asocia a una mayor gravedad en el paciente con diabetes mellitus. Datos publicados a partir de dos análisis poblacionales del Reino Unido apoyan la asociación con una mayor mortalidad por COVID-19 en comparación con pacientes sin comorbilidades. Específicamente, los pacientes de mayor riesgo eran aquellos con niveles más elevados de hemoglobina glicosilada (HbA1c), hipertensión arterial, deterioro de la funcional renal y eventos cardiovasculares previos (9).

Una publicación más reciente reporta que la mayoría de los pacientes hospitalizados con COVID-19 tenían diabetes mellitus (62 %) o prediabetes (23,9 %). Curiosamente, los menores de 60 años tenían un nivel medio de HbA1c más alto que los de mayor edad (8,0 % frente a 6,9 %,

$p = 0,003$), lo que sugiere una desregulación metabólica más pronunciada en los más jóvenes (7). Por otro lado, la tasa de intubación entre aquellos con diabetes mal controlada ($HbA1c \geq 7,5\%$) fue mayor que en aquellos con $HbA1c < 7,5\%$ (31,5 % frente a 17,8 %; $p = 0,045$), lo cual sugiere que un mal control metabólico no solo se relaciona con un aumento en el riesgo de desarrollar COVID-19, sino también de enfermedad grave (7). Otros autores describen que la hiperglucemia o el antecedente de diabetes mellitus tipo 1 y 2 son predictores independientes de morbilidad y mortalidad con síndrome respiratorio agudo (SARS) (1).

Con el fin de comprender la asociación de la diabetes mellitus con el COVID-19 y su gravedad clínica se han propuesto varios mecanismos fisiopatológicos. En primer lugar, se describe de qué manera la hiperglucemia podría favorecer la proliferación viral. Se ha identificado en los monocitos humanos que la replicación del SARS-CoV-2 aumenta directamente por los niveles elevados de glucosa y se mantiene por la glucólisis mediante la producción de especies reactivas de oxígeno mitocondriales y la activación del factor inducible por hipoxia 1 (HIF-1, por sus siglas en inglés) (10).

Por otro lado, es bien sabido que el sistema inmunológico innato es la primera línea de defensa contra el SARS-CoV-2, el cual se encuentra comprometido en presencia de diabetes mellitus no controlada (9). Incluso se ha demostrado que la hiperglucemia de larga data aturde transitoriamente esta respuesta inmunológica (11). La hiperglucemia inhibe la quimiotaxis de los neutrófilos, la fagocitosis y la muerte intracelular de microorganismos. Adicionalmente, el retraso en la activación de la inmunidad mediada por linfocitos T *helper* (Th1) y una respuesta hiperinflamatoria tardía se observa con frecuencia en personas con diabetes (12). Es probable que estos pacientes tengan respuestas atenuadas al interferón antiviral, y que la activación retardada de Th1 pueda contribuir a una mayor respuesta inflamatoria (13).

Existe una relación entre la actividad de las células NK (*natural killer*) y el control de la glucosa. Por ejemplo, la respuesta de este grupo de células fue menor en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y se demostró que el nivel de $HbA1c$ es un predictor independiente de la funcionalidad de las NK (14). Esta actividad inmunológica podría ayudar a explicar por qué los pacientes con DM2 son más susceptibles a COVID-19 y tienen un peor pronóstico que aquellos sin alteraciones en metabolismo de carbohidratos (1).

La DM es un estado proinflamatorio caracterizado por una respuesta de citoquinas exagerada e inapropiada. Se ha evidenciado que en presencia de COVID-19 los niveles séricos de la interleucina-6 (IL-6), la proteína C reactiva y la ferritina son significativamente más altos en pacientes con diabetes (15). A través del aumento del estrés oxidativo, la IL-6 puede afectar la estructura y función de proteínas, lípidos y ADN (1). Esto indicaría que las personas con alteración en el metabolismo de la glucosa son más susceptibles a una tormenta de citoquinas inflamatorias, proceso que contribuye al daño tisular y a los efectos sistémicos en COVID-19, como SARS y choque distributivo, con un rápido deterioro clínico (15).

Además, los niveles sanguíneos de IL-6 y lactato deshidrogenasa son predictores independientes de la gravedad de la infección por SARS-CoV-2 (16). En un estudio observacional realizado con 59 pacientes adultos hospitalizados con COVID-19, la cohorte con hiperglucemia tenía niveles más altos de IL-6 y dímero D, que se reducían significativamente con un control óptimo de la glucosa, lo que da cuenta del papel permisivo que desempeña la hiperglucemia en el aumento de la inflamación y la creación de un estado procoagulante independiente de la mediación viral (17,18).

Se ha planteado el papel que desempeñan los polimorfismos de genes que codifican para proteínas relacionadas con SARS-CoV-2, como la ECA2 (15). Estudios de asociación genética para desentrañar tales hipótesis, describen correlaciones entre las variantes de ECA2 y la susceptibilidad a COVID-19 (4). En adición a la respuesta inflamatoria exagerada, existe un estado protrombótico subyacente por la presencia de diabetes mellitus, que sumado a la sobreactivación de la cascada

de coagulación en COVID-19 puede conducir a complicaciones tromboembólicas y eventual mortalidad (9).

Inclusive, la participación de ECA2 podría ser fundamental en la susceptibilidad particular de los pacientes diabéticos a sufrir de COVID-19 fulminante; sin embargo, los datos son controversiales (19). Por un lado, se establece que en la DM se presenta una activación del sistema renina-angiotensina en diferentes tejidos y a menudo se da tratamiento con inhibidores de la ECA o bloqueadores de los receptores de angiotensina, los cuales pueden conducir a un aumento de la expresión de ECA2 en el pulmón, riñón, corazón y páncreas. Esta regulación positiva facilita la unión celular, captación e infección viral (19,20). Además, se ha demostrado que los niveles circulantes de la furina, una proteasa celular, están elevados en los pacientes con diabetes mellitus (22). Este aumento permite la entrada del virus a las células al escindir los dominios S1 y S2 de la proteína Spike; permite que el SARS-CoV-2 infecte las células diana con baja expresión de TMPRSS2 y catepsinas lisosomales (21).

En contraste, se ha informado que la DM1 se asocia con una expresión reducida de la ECA2. El sistema pulmonar ECA2/angiotensina desempeña un potente papel antiinflamatorio y antioxidante protector. En consecuencia, la baja expresión de ECA2 podría explicar el aumento de la incidencia de lesión alveolar grave y SARS con COVID-19 al perder este efecto protector (11). Paralelamente, la regulación a la baja de la ECA2 pulmonar reduce la degradación de la angiotensina II, con lo cual aumenta la secreción de aldosterona y hace más frecuente la presencia de hipokalemia con COVID-19. Los bajos niveles de potasio pueden empeorar el control de la glucosa en pacientes con DM 1 y 2 (11).

La unión de ECA2 al SARS-CoV-2 sugiere que la hiperglucemia prolongada no controlada, y no solo el antecedente de diabetes mellitus, puede ser importante en la patogénesis de la enfermedad (23). Un posible mecanismo surge de las observaciones preclínicas en el ratón diabético no obeso (NOD). Se plantea que el aumento de la glucemia genera cambios potenciales en la glicosilación de la ECA2 y de la proteína S viral, por lo cual se altera su unión y el grado de respuesta inmune. Los niveles de la ECA2 en el pulmón de NOD se elevaron en comparación con los ratones sin alteraciones y regresaron al nivel de control cuando se administró insulina (23).

Más aún, se sugiere la hipótesis de bucle paracrino para la enfermedad por COVID-19, en la que el virus infecta el páncreas y el sistema respiratorio, lo que provoca hiperglucemia y regulación positiva de la ECA2 en el pulmón (24). Además, la ECA2 glicosilada pulmonar podría aumentar los sitios de unión viral del SARS-CoV-2, lo que da lugar a una mayor propensión a la infección y una mayor gravedad. Por su parte, el control glucémico podría reducir los niveles de ECA2 glicosilada en el pulmón, y como consecuencia se reduciría el número de sitios de unión viral con mejoría de la inflamación y de los síntomas de COVID-19 (24).

Son múltiples los mecanismos que indican que el COVID-19 en pacientes con diabetes mellitus subyacente conduce a un empeoramiento del perfil glucémico, lo que compromete aún más la respuesta inmune innata y promueve la generación de citoquinas proinflamatorias. La glucotoxicidad, el daño endotelial por inflamación, el estrés oxidativo y la producción de citoquinas contribuyen a un mayor riesgo de complicaciones tromboembólicas y de daño a órganos vitales en pacientes con DM2 (25). Es de resaltar que la mayoría de la información publicada se relaciona principalmente con DM2 debido a que esta forma de diabetes tiene una mayor prevalencia.

COVID-19 como factor desencadenante para diabetes mellitus

La DM1 es una enfermedad autoinmune genética en la que las células β son destruidas por las células T CD4⁺ y CD8⁺ autorreactivas. Aunque se han identificado más de 50 genes candidatos, existe poca concordancia de DM1 (<50 %) en gemelos monocigóticos, lo cual sugiere un papel importante de los factores ambientales en la etiología de la enfermedad (26).

La bien establecida estacionalidad de la DM1 de nueva aparición ha llevado a la exploración de la etiología viral; no obstante, la relación entre las infecciones virales y la DM1 es compleja (27). Estudios con modelos murinos han demostrado que, aunque ciertos virus pueden ser perjudiciales para las células β e iniciar la autoinmunidad, otros serían protectores y tendrían efectos preventivos (28). La comunidad científica atribuye un papel importante en el desencadenamiento de DM1 a infecciones por virus como Epstein-Barr, enterovirus como Coxsackie, entre otros (29).

El SARS-CoV-1 se une al receptor ECA2 en los islotes pancreáticos y, junto con el estado protrombótico propiciado por la misma infección, causa daño celular y precipita la aparición de diabetes (30,31). Sin embargo, en la actualidad no hay pruebas contundentes de que el SARS-CoV-2 induzca DM1 por sí solo. Se requiere un seguimiento a largo plazo de los niños y adultos que presentan diabetes de nueva aparición durante esta pandemia para comprender completamente el comportamiento de la hiperglicemia (transitoria o permanente) en COVID-19 (26,32).

Existen datos que demuestran que la cetoacidosis diabética (CAD) grave puede ser desencadenada por SARS-CoV-2 en pacientes con diabetes mellitus preexistente o de nueva aparición (33). Al comparar información previa al 2018 con la reportada después de marzo de 2021, se describe un aumento en la frecuencia de CAD de un 32,3 % contra un 61,1 % (34). Además, otros autores retratan un riesgo más alto de CAD (35 %) y cetoacidosis grave (76 %), comparado con el grupo previo a la pandemia (35). Aún no está claro si las cascadas inflamatorias que ocurren en los casos de CAD y COVID-19 grave actúan de manera sinérgica para empeorar los resultados clínicos. No obstante, a pesar de estar elevada en CAD, la IL-6 parece ser un impulsor más que una consecuencia de la cetosis, y es probable que desempeñe un papel importante en la respuesta inmune desadaptativa al virus SARS-CoV-2.

Es importante destacar la posible relación bidireccional entre COVID-19 y DM2 (36,37). Por un lado, esta infección viral puede provocar un empeoramiento de la resistencia a la insulina, especialmente en aquellas personas con obesidad asociada a una insulinopenia relativa (38). Incluso, el COVID-19 leve puede inducir un entorno proinflamatorio, como lo demuestran las altas cantidades de IL-6, IL-1 β , factor de necrosis tumoral α (TNF α) y de proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP-1), que pueden conducir a una disminución de la sensibilidad a la insulina (39). Asimismo, el proceso de tormenta de mediadores inflamatorios contribuye al inicio y progresión de la insulinoresistencia; por ejemplo, quinasas c-Jun N-terminal (JNKs), inhibidor kappa B quinasa β (IKK β) y factor nuclear- κ B (NF- κ B) suprimen la acción de la insulina (40).

Otros factores asociados al aislamiento social durante la pandemia, como la hipovitaminosis D, también contribuyen al aumento de la resistencia a la insulina. Se ha demostrado que la suplementación de la vitamina D en estos pacientes podría mejorar la sensibilidad (41).

Los datos derivados de estudios que se realizaron durante el brote anterior de SARS en el 2003 sugieren que COVID-19 puede provocar un empeoramiento del control glucémico en personas con diabetes mellitus preexistente, además del causado por el mismo estrés de una enfermedad crítica. Yang *et al.* informaron que los pacientes con SARS-CoV que nunca habían recibido glucocorticoides tenían niveles de glucosa plasmática en ayunas significativamente más altos en comparación con otra etiología de neumonía (42). Esto se explicó con base en el daño mediado por el SARS-CoV en las células β pancreáticas, dado que la ECA2 también se expresa en los islotes pancreáticos. Incluso se ha observado que la hiperglucemia persiste durante tres años después de la recuperación de la infección, lo que quizás pueda indicar un daño a largo plazo de las células β (43). Es necesario estudiar si el COVID-19 acelera la progresión de las complicaciones diabéticas (1).

Otros estudios evidencian una relación entre la administración de glucocorticoides y una mayor incidencia de disglucemia. Douin *et al.* incluyeron 292 pacientes con COVID-19 que requirieron ventilación mecánica, y después de un modelo ajustado al género, historia de diabetes, enfermedad

hepática crónica y puntaje de disfunción orgánica, se reportó que recibir una dosis equivalente a ≥ 320 mg de metilprednisolona estuvo asociada a una estancia más prolongada en cuidado crítico, con glucemia < 80 mg/dL o > 180 mg/dL (44). Adicionalmente, un estudio observacional evidenció que los pacientes con los niveles más bajos de glucosa que ingresaron a unidad de cuidado intensivo por COVID-19 y que recibieron esteroides presentaban con más frecuencia una extubación exitosa y menos riesgo de mortalidad (45).

También se ha sugerido que los pacientes con un diagnóstico reciente tenían un peor pronóstico que aquellos con diabetes de larga evolución. Sin embargo, un análisis del estudio CORONADO describe que la frecuencia de debut de diabetes fue mucho más baja (2,8 %) (46) que las reportadas previamente en estudios chinos que oscilaban entre el 16 % (45) y el 21 % (48) y que, a diferencia de los informes anteriores, los resultados no confirmaron un pronóstico negativo en comparación con la DM2 establecida (46).

Durante la pandemia del 2020 se describió un aumento significativo en la prevalencia de diabetes gestacional (13,5 %, $p = 0,01$) (49,50). Sin embargo, aunque los diferentes aspectos fisiopatológicos previamente descritos pueden influir, se deben considerar otros factores de confusión que podrían explicar el incremento en la frecuencia de la enfermedad, como la elevación del índice de masa corporal al momento del parto después del confinamiento (51).

Conclusión

Se ha demostrado que la infección por SARS-CoV-2 agrava la inflamación y altera la respuesta inmunológica que, de base, se encuentra comprometida en los pacientes diabéticos. Además, la hiperglucemia asociada a la tormenta de citoquinas proinflamatorias, desencadenada por la infección, aumenta el riesgo de tromboembolismo y la probabilidad de insuficiencia cardiorrespiratoria en comparación con los pacientes con COVID-19 sin diabetes mellitus. Es posible que se dé un círculo vicioso en el que las propiedades de virulencia del SARS-CoV-2 y el control glucémico deficiente en los pacientes con diabetes contribuyan directamente a la morbilidad y la mortalidad por COVID-19. En este contexto, el control estricto de la glucemia y el manejo de los factores de riesgo cardiovascular son cruciales para los pacientes con diabetes mellitus (49-53). En la Figura 1 se esquematizan y resumen estos posibles mecanismos fisiopatológicos.

Es posible que la infección por SARS-CoV-2 pueda precipitar no solo las graves complicaciones metabólicas de la diabetes preexistente, sino también ser el factor desencadenante de la enfermedad, dado el aumento de diabetes *de novo* en pacientes con COVID-19 y la similitud del comportamiento de la pandemia actual al SARS-CoV-1. Sin embargo, se requiere un mayor seguimiento a largo plazo que permita esclarecer esta posible asociación.

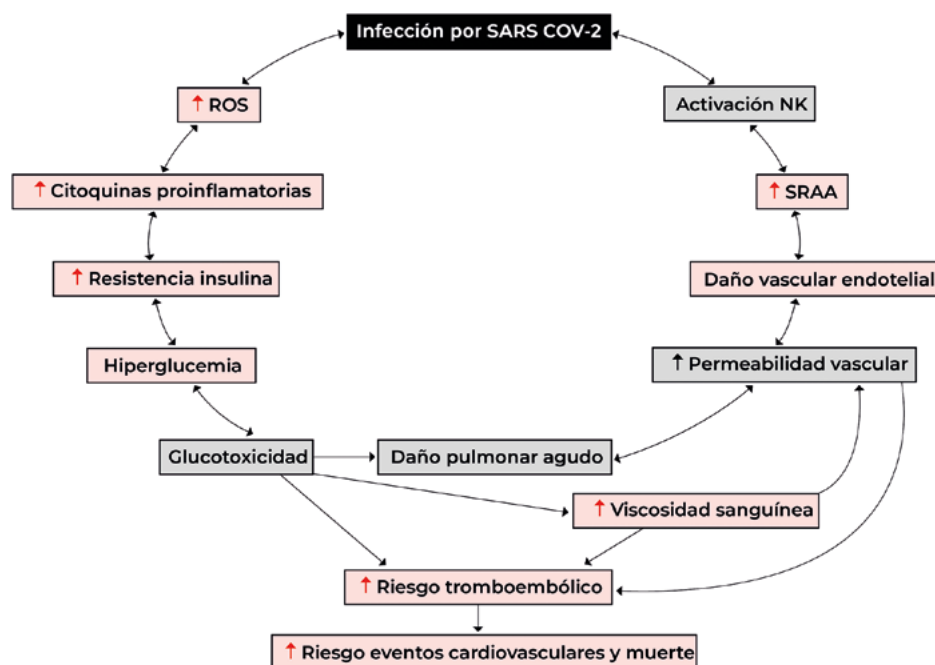


Figura 1. Potenciales mecanismos patogénicos en pacientes con diabetes mellitus y COVID-19. Recuadros rojos: proceso acentuado por la infección por SARS-CoV-2 en pacientes con diabetes mellitus. ROS: especies reactivas de oxígeno; SRAA: sistema enina-angiotensina-aldosterona; NK: natural killer.

Fuente: autoría propia.

Conflicto de intereses

Ninguno por declarar.

Referencias

1. Lim S, Bae JH, Kwon HS, Nauck MA. COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2021;17(1):11–30. <https://doi.org/10.1038/s41574-020-00435-4>
2. Yesudhas D, Srivastava A, Gromiha MM. COVID-19 outbreak: history, mechanism, transmission, structural studies and therapeutics. *Infection* [Internet]. 2021;49(2):199–213. <https://doi.org/10.1007/s15010-020-01516-2>
3. Bourgonje AR, Abdulle AE, Timens W, Hillebrands JL, Navis GJ, Gordijn SJ, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Pathol* [Internet]. 2020;251(3):228–48. <https://doi.org/10.1002/path.5471>
4. von der Thüsen J, van der Eerden M. Histopathology and genetic susceptibility in COVID-19 pneumonia. *Eur J Clin Invest* [Internet]. 2020;50(7):1–7. <https://doi.org/10.1111/eci.13259>
5. Eketunde AO, Mellacheruvu SP, Oreoluwa P. A Review of Postmortem Findings in Patients With COVID-19. *Cureus* [Internet]. 2020;12(7):5–9. <https://doi.org/10.7759/cureus.9438>
6. Pititto BA, Ferreira SRG. Diabetes and covid-19: more than the sum of two morbidities. *Rev Saude Publica* [Internet]. 2020;54:54. <https://doi.org/10.11606/s1518-8787.2020054002577>

7. Smith SM, Boppana A, Traupman JA, Unson E, Maddock DA, Chao K, et al. Impaired glucose metabolism in patients with diabetes, prediabetes, and obesity is associated with severe COVID-19. *J Med Virol* [Internet]. 2021;93(1):409–15. <https://doi.org/10.1002/jmv.26227>
8. Chee YJ, Jia S, Ng SJH, Yeoh E. Diabetic ketoacidosis precipitated by Covid-19 in a patient with newly diagnosed diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2020;164:108166. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108166>
9. Barron E, Bakhai C, Kar P, Weaver A, Bradley D, Ismail H, et al. Associations of type 1 and type 2 diabetes with COVID-19- related mortality in England: a whole-population study. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2020 Oct;8(10):813–22. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30272-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30272-2)
10. Wenzhong L, Hualan L. COVID-19: captures iron and generates reactive oxygen species to damage the human immune system. *Autoimmunity* [Internet]. 2021;54(4):213–24. <https://doi.org/10.1080/08916934.2021.1913581>
11. Pal R, Bhansali A. COVID-19, diabetes mellitus and ACE2: The conundrum. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2020;162:108132. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108132>
12. Hodgson K, Morris J, Bridson T, Govan B, Rush C, Ketheesan N. Immunological mechanisms contributing to the double burden of diabetes and intracellular bacterial infections. *Immunology* [Internet]. 2015;144(2):171–85. <https://doi.org/10.1111/imm.12394>
13. Bansal R, Gubbi S, Muniyappa R. Metabolic syndrome and COVID 19: Endocrine-immune-vascular interactions shapes clinical course. *Endocrinology* [Internet]. 2020;161(10):1–15. <https://doi.org/10.1210/endo/bqaa112>
14. Kim JH, Park K, Lee SB, Kang S, Park JS, Ahn CW, et al. Relationship between natural killer cell activity and glucose control in patients with type 2 diabetes and prediabetes. *J Diabetes Investig* [Internet]. 2019;10(5):1223–8. <https://doi.org/10.1111/jdi.13002>
15. Guzzi PH, Mercatelli D, Ceraolo C, Giorgi FM. Master Regulator Analysis of the SARS-CoV-2/Human Interaction. *J Clin Med* [Internet]. 2020;9(4):982. <https://doi.org/10.3390/jcm9040982>
16. Zeng Z, Yu H, Chen H, Qi W, Chen L, Chen G, et al. Longitudinal changes of inflammatory parameters and their correlation with disease severity and outcomes in patients with COVID-19 from Wuhan, China. *Crit Care* [Internet]. 2020;24(1):525. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03255-0>
17. Libby P, Simon DI. Inflammation and thrombosis: The Clot Thickens. *Circulation* [Internet]. 2001;103(13):1718–20. <https://doi.org/10.1161/01.cir.103.13.1718>
18. Sardu C, D’Onofrio N, Balestrieri ML, Barbieri M, Rizzo MR, Messina V, et al. Outcomes in Patients with Hyperglycemia Affected by COVID-19: Can We Do More on Glycemic Control? *Diabetes Care* [Internet]. 2020;43(7):1408–15. <https://doi.org/10.2337/dc20-0723>
19. Gheblawi M, Wang K, Viveiros A, Nguyen Q, Zhong JC, Turner AJ, et al. Angiotensin-Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System: Celebrating the 20th Anniversary of the Discovery of ACE2. *Circ Res* [Internet]. 2020;126(10):1456–74. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESA-HA.120.317015>
20. Romani-Pérez M, Outeiriño-Iglesias V, Moya CM, Santisteban P, González-Matías LC, Vigo E, et al. Activation of the GLP-1 receptor by liraglutide increases ACE2 expression, reversing right ventricle hypertrophy, and improving the production of SP-A and SP-B in the lungs of type 1 diabetes rats. *Endocrinology* [Internet]. 2015;156(10):3559–69. <https://doi.org/10.1210/en.2014-1685>
21. Shang J, Wan Y, Luo C, Ye G, Geng Q, Auerbach A, et al. Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2020;117(21):11727–34. <https://doi.org/10.1073/pnas.2003138117>
22. 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. <https://doi.org/10.1111/joim.12783>

23. 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* [Internet]. 2017;18(3):563. <https://doi.org/10.3390/ijms18030563>
24. Guo W, Li M, Dong Y, Zhou H, Zhang Z, Tian C, et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab Res Rev* [Internet]. 2020;36(7):1–9. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3319>
25. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* [Internet]. 2020;395(10229):1033–4. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
26. Boddu SK, Aurangabadkar G, Kuchay MS. New onset diabetes, type 1 diabetes and COVID-19. *Diabetes Metab Syndr* [Internet]. 2020;14(6):2211–7. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.11.012>
27. Filippi CM, Von Herrath MG. Viral trigger for type 1 diabetes: Pros and cons. *Diabetes* [Internet]. 2008;57(11):2863–71. <https://doi.org/10.2337/db07-1023>
28. Coppieters KT, Boettler T, von Herrath M. Virus infections in type 1 diabetes. *Cold Spring Harb Perspect Med* [Internet]. 2012;2(1):a007682. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a007682>
29. Palermo NE, Sadhu AR, McDonnell ME. Diabetic Ketoacidosis in COVID-19: Unique Concerns and Considerations. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2020;105(8):dgaa360. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa360>
30. Accili D. Can COVID-19 cause diabetes? *Nat Metab* [Internet]. 2021;3(2):123–5. <https://doi.org/10.1038/s42255-020-00339-7>
31. Gentile S, Strollo F, Mambro A, Ceriello A. COVID-19, ketoacidosis and new-onset diabetes: Are there possible cause and effect relationships among them? *Diabetes Obes Metab*. 2020;22(12):2507–8. <https://doi.org/10.1111/dom.14170>
32. Puig-Domingo M, Marazuela M, Yildiz BO, Giustina A. COVID-19 and endocrine and metabolic diseases. An updated statement from the European Society of Endocrinology. *Endocrine* [Internet]. 2021;72(2):301–16. <https://doi.org/10.1007/s12020-021-02734-w>
33. Ceriello A, De Nigris V, Prattichizzo F. *Diabetes Obes Metab* [Internet]. 2020;22(10):1951–2. <https://doi.org/10.1111/dom.14098>
34. D'Annunzio G, Bassi M, Rose ED, Lezzi M, Minuto N, Calevo MG, et al. Increased Frequency of Diabetic Ketoacidosis: The Link With COVID-19 Pandemic. *Front Clin. Diabetes Healthc* [Internet]. 2022;3:846827. <https://doi.org/10.3389/fcdhc.2022.846827>
35. Alfayez OM, Aldmasi KS, Alruwais NH, Bin Awad NM, Al Yami MS, Almohammed OA, et al. Incidence of Diabetic Ketoacidosis Among Pediatrics With Type 1 Diabetes Prior to and During COVID-19 Pandemic: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2022;13:856958. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.856958>
35. Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, Larrea-Sebal A, Siddiqi H, Uribe KB, et al. Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. *Int J Mol Sci*. 2020;21(17): 6275. <https://doi.org/10.3390/ijms21176275>
36. Rubino F, Amiel SA, Zimmet P, Alberti G, Bornstein S, Eckel RH, et al. New-Onset Diabetes in Covid-19. *N Engl J Med* [Internet]. 2020;383(8):789–9. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2018688>
37. Pal R, Bhadada SK. COVID-19 and diabetes mellitus: An unholy interaction of two pandemics. *Diabetes Metab Syndr* [Internet]. 2020;14(4):513–7. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.049>
38. Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, Liang HR, Chen ZS, Li YM, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J* [Internet]. 2020;55(5):2000547. <https://doi.org/10.1183/13993003.00547-2020>
39. Li G, Chen Z, Lv Z, Li H, Chang D, Lu J. Diabetes Mellitus and COVID-19: Associations and Possible Mechanisms. *Int J Endocrinol* [Internet]. 2021;2021. <https://doi.org/10.1155/2021/7394378>
40. Szymczak-Pajor I, Sliwinska A. Analysis of Association between Vitamin D Deficiency and Insulin Resistance. *Nutrients* [Internet]. 2019;11(4):794. <https://doi.org/10.3390/nu11040794>
41. Yang JK, Feng Y, Yuan MY, Yuan SY, Fu HJ, Wu BY, et al. Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality and morbidity in patients with SARS. *Diabet Med* [Internet]. 2006;23(6):623–8. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2006.01861.x>

42. Yang JK, Lin SS, Ji XJ, Guo LM. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol* [Internet]. 2010;47(3):193–9. <https://doi.org/10.1007/s00592-009-0109-4>
43. Douin DJ, Krause M, Williams C, Tanabe K, Fernandez-Bustamante A, Quaye AN, et al. Corticosteroid Administration and Impaired Glycemic Control in Mechanically Ventilated COVID-19 Patients. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* [Internet]. 2022;26(1):32–40. <https://doi.org/10.1177/10892532211043313>
44. Pescatore JM, Sarmiento J, Hernandez-Acosta R, Skaathun B, Quesada-Rodríguez N, Rezai K. Glycemic control is associated with lower odds of mortality and successful extubation in severe COVID-19. *J Osteopath Med* [Internet]. 2022;122(2):111–115. <https://doi.org/10.1515/jom-2021-0182>
45. Cariou B, Pichelin M, Goronflot T, Gonfroy C, Marre M, Raffaitin-Cardin C, et al. Phenotypic characteristics and prognosis of newly diagnosed diabetes in hospitalized patients with COVID-19: Results from the CORONADO study. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2021;175:1086–95. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.108695>
46. Zhang Y, Li H, Zhang J, Cao Y, Zhao X, Yu N, et al. The clinical characteristics and outcomes of patients with diabetes and secondary hyperglycemia with coronavirus disease 2019: A single-centre, retrospective, observational study in Wuhan. *Diabetes Obes Metab* [Internet]. 2020;22(8):1443–54. <https://doi.org/10.1111/dom.14086>
47. Li H, Tian S, Chen T, Cui Z, Shi N, Zhong X, et al. Newly diagnosed diabetes is associated with a higher risk of mortality than known diabetes in hospitalized patients with COVID-19. *Diabetes Obes Metab* [Internet]. 2020;22(10):1897–906. <https://doi.org/10.1111/dom.14099>
48. Landstra CP, de Koning EJP. COVID-19 and Diabetes: Understanding the Interrelationship and Risks for a Severe Course. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2021 Jun;12:649525. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.649525>
49. Zanardo V, Tortora D, Sandri A, Severino L, Mesirca P, Straface G. COVID-19 pandemic: Impact on gestational diabetes mellitus prevalence. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2022 Jan;183:109149. <https://doi.org/10.1016/J.DIABRES.2021.109149>
50. Codina M, Corcoy R, Goya M, et al. Actualización urgente: alternativa temporal para el diagnóstico de hiperglucemia gestacional y el seguimiento de estas mujeres y aquellas con diabetes pregestacional durante la pandemia COVID-19. Consenso del Grupo Español de Diabetes y Embarazo (GEDE) de la Sociedad Española de Diabetes (SED) y la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO). *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)* [Internet]. 2020;67(8):545–552. <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2020.05.002>
51. La Verde M, Torella M, Riemma G, Narciso G, Iavarone I, Gliubizzi L, et al. Incidence of gestational diabetes mellitus before and after the Covid-19 lockdown: A retrospective cohort study. *J Obstet Gynaecol Res*. 2022;48(5):1126–1131. <https://doi.org/10.1111/jog.15205>
49. Díaz-Castrillón FJ, Toro-Montoya AI. SARS-CoV-2/COVID-19: el virus, la enfermedad y la pandemia. *Med Lab* [Internet]. 2020;24(3):183–205. <https://doi.org/10.36384/01232576.268>
50. Arriero CCJ, Rueda SVA. La enzima convertidora de angiotensina 2 en hipertensión, diabetes y obesidad, y su participación en la vulnerabilidad ante el virus SARS-COV-2. *Rev Educ Bioquímica* [Internet]. 2020;39(4):121–30. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=98346>
51. Montaña LM, Flores-soto E. COVID-19 y su asociación con los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores para angiotensina II. *Rev la Fac Med* [Internet]. 2020;63(4):30–4. DOI 10.22201/fm.24484865e.2020.63.4.05.
52. Muniangi-Muhitu H, Akalestou E, Salem V, Misra S, Oliver NS, Rutter GA. Covid-19 and Diabetes: A Complex Bidirectional Relationship. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2020;11:1–10. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.582936>
53. Abdi A, Jalilian M, Sarbarzeh PA, Vlaisavljevic Z. Diabetes and COVID-19: A systematic review on the current evidences. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2020;166(6):108347. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108347>