

Relevancia del control metabólico en el pronóstico de los pacientes diabéticos con COVID-19

Relevance of metabolic control in the prognosis of diabetic patients with COVID-19

 Yustin Torres Yamunaque;  Andrés Vicuña Yumbala;  Lorena Padilla Sevilla;  Diego Pilpe Pico;  Samantha Mayorga Reinoso;  Sandra Anais Drouet de la Rosa;  Diego Alegría Cardona;  Carlos Maldonado Robles

¹Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y Salud Social. Departamento de Investigaciones "Dr. Carlos J. Finlay y de Barré". Proyecto Latinoamericano de investigación científico académico SARS-CoV-2 y Covid-19.

²Unidad Regional de Terapia Nutricional y Metabolismo Humano. Subregión Andina.

³Técnico Académico Titular. Consejo Regional de Fisiología Humana "Bernardo Alberto Houssay". Subregión Andina.

***Autor de correspondencia:** Yustin Torres Yamunaque, Médico General. Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y Salud Social. Departamento de Investigaciones "Dr. Carlos J. Finlay y de Barré". CLEESS- Sede Ecuador. Teléfono: 593 99 633 8068
Correo electrónico: justinet1818@gmail.com

Recibido: 08/10/2020 Aceptado: 09/15/2020 Publicado: 11/10/2020 DOI: <http://doi.org/10.5281/zenodo.4381093>

Resumen

Durante la pandemia de COVID-19 y otras similares previamente, la diabetes mellitus (DM) ha sido identificada como un factor de riesgo independiente de morbilidad, estando presente en una proporción significativa de los casos que han desarrollado complicaciones fatales. En efecto, en los pacientes con COVID-19 los niveles de glicemia son un factor determinante debido a que los individuos con hiperglicemia presentan mayor riesgo y peor pronóstico en comparación a los euglicémicos. Esto es clave, puesto que actualmente se conoce que la hiperglicemia juega un papel importante en la patogénesis y pronóstico de las enfermedades respiratorias virales en los pacientes diabéticos. No obstante, un control muy estricto de los niveles de glucosa puede dar lugar a episodios de hipoglicemia, que a su vez puede aumentar la mortalidad de dichos pacientes. Considerando la alta prevalencia de DM en los pacientes con COVID-19 y el peor pronóstico asociado a la coexistencia de ambas entidades, se hace evidente la necesidad de un abordaje oportuno y adecuado de estos pacientes. El objetivo de la presente revisión es presentar la evidencia clínico-epidemiológica disponible sobre la relevancia del control metabólico en los pacientes diabéticos con COVID-19 y los posibles mecanismos fisiopatológicos implicados.

Palabras clave: COVID-19, coronavirus, diabetes mellitus, glicemia, pronóstico.

Abstract

During the COVID-19 pandemic and other previous similar crises, diabetes mellitus (DM) has been identified as an independent risk factor for morbimortality, present in a significant proportion of cases with fatal complications. Indeed, in patients with COVID-19, blood glucose levels are a determining factor, as patients with hyperglycemia display a higher risk and worse prognosis in comparison with euglycemic subjects. This is key, as hyperglycemia is currently recognized to play an essential role in the pathogenesis and prognosis of viral respiratory diseases in diabetic patients. However, an excessively strict control of blood glucose may cause episodes of hypoglycemia, which in turn may increase mortality. Considering the high prevalence of DM in patients with COVID-19 and the worse prognosis associated to the coexistence of these entities, the necessity of an adequate management becomes apparent. The objective of this review is to present available clinical-epidemiological evidence on the relevance of metabolic control in diabetic patients with COVID-19 and the possible implicated pathophysiological mechanisms.

Keywords: COVID-19, coronavirus, diabetes mellitus, blood glucose, prognosis.

Introducción

En las últimas dos décadas se han desencadenado diferentes brotes de infecciones respiratorias, entre ellas, el síndrome respiratorio agudo severo (SARS) en el 2002, que afectó a 8.000 individuos¹; la influenza A H1N1, del 2009, que alcanzó alrededor de 1 millón de casos²; y el síndrome respiratorio de oriente medio por coronavirus (MERS-CoV), del 2012, con cerca de 2,500 individuos infectados³. Más recientemente, la enfermedad por coronavirus 19 (COVID-19), una entidad altamente contagiosa, fue reportada por primera vez en diciembre del 2019, en Wuhan, China. Desde entonces, se ha diseminado rápidamente por todo el mundo, logrando afectar a más de 4 millones de personas hasta la actualidad, siendo su agente causal el Coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2)^{4,5}.

Durante todos estos brotes, la diabetes mellitus (DM) ha sido identificada como un factor de riesgo independiente de morbilidad, estando presente en una proporción significativa de los casos que han desarrollado complicaciones fatales^{6,7,8}. En lo que respecta a la pandemia actual, la DM se ha establecido como la segunda comorbilidad más prevalente en los pacientes con COVID-19⁹ y uno de los principales factores de riesgo de complicación y mortalidad¹⁰. Ya es conocido que la diabetes es una enfermedad que aumenta la probabilidad de complicaciones en múltiples comorbilidades, por lo que su conocimiento y adecuado control es de gran importancia¹¹⁻¹⁵. En la población afectada de SARS-CoV-2, los niveles de glicemia son un factor determinante debido a que los individuos con hiperglicemia presentan mayor riesgo y peor pronóstico en comparación a los euglicémicos¹⁶. Esto es clave, puesto que actualmente se conoce que la hiperglicemia juega un papel importante en la patogénesis y pronóstico de las enfermedades respiratorias virales en los pacientes diabéticos¹⁷. No obstante, un control muy estricto de los niveles de glucosa puede dar lugar a episodios de hipoglicemia, que a su vez puede aumentar la mortalidad dichos pacientes¹⁸.

Considerando la alta prevalencia de DM en los pacientes con COVID-19 y el peor pronóstico asociado a la coexistencia de ambas entidades^{14,15}, se hace evidente la necesidad de un abordaje oportuno y adecuado de estos pacientes. El objetivo de la presente revisión es presentar la evidencia clínica-epidemiológica disponible sobre la relevancia del control metabólico en los pacientes diabéticos con COVID-19 y los posibles mecanismos fisiopatológicos implicados.

Niveles de glicemia como factor pronóstico en los pacientes diabéticos con COVID-19

A medida que transcurre la pandemia, mayor es el número de estudios que respaldan el conocimiento de que los pacientes mayores y aquellos con una enfermedad de base son más vulnerables a la infección por SARS-CoV-2²¹. Entre las principales comorbilidades se encuentran la hiperten-

sión arterial y la DM^{9,14}. La segunda se ha establecido como un importante factor de riesgo de enfermedad grave en los pacientes con COVID-19. De hecho, estos pacientes tienen mayor probabilidad de evolucionar rápidamente hacia un síndrome de distrés respiratorio agudo severo (SDRA), shock séptico y eventualmente daño multiorgánico y muerte^{10,17}. Además, la coexistencia de DM y COVID-19 ha sido asociada a un mayor riesgo de ingreso a unidades de cuidados intensivos (UCI). En comparación con los pacientes que no son ingresados a UCI, los pacientes en UCI exhiben mayor prevalencia de DM²³. De igual forma, esta ha sido asociada con un aumento de la mortalidad, llegando hasta 7,3%, una cifra notoriamente mayor a la de los pacientes sin ninguna comorbilidad^{19,20}.

A pesar de este cuerpo de evidencia que respalda la asociación entre la DM y un peor pronóstico en los pacientes con COVID-19¹⁰, y el conocimiento de que la DM está caracterizada por un estado de hiperglicemia crónica²⁶, son pocos los estudios que se han enfocado en determinar el impacto que tienen los niveles de glicemia de estos pacientes en la evolución de la enfermedad por SARS-CoV-2. En este sentido, en un estudio que incluyó 1.122 pacientes diagnosticados con COVID-19, Bode y col. reportaron que el 38,5% presentaba DM o hiperglicemia no controlada. A su vez, este grupo presentó una mayor variabilidad en las concentraciones de glicemia durante su hospitalización, y el 28,8% de dichos pacientes no sobrevivieron, presentando una tasa de mortalidad intrahospitalaria 4 veces mayor que el grupo sin DM o hiperglicemia no controlada. Curiosamente, 75% de las muertes correspondieron a pacientes con hiperglicemia no controlada, lo que podría sugerir que la hiperglicemia aguda es un factor de riesgo independiente para mortalidad por COVID-19²⁷.

Hallazgos similares fueron publicados por Lacobellis y col. en un estudio retrospectivo con 85 pacientes con COVID-19, donde se determinó que los niveles de glicemia al momento de la admisión eran un buen predictor de las imágenes radiográficas de SARS-CoV-2 en pacientes con y sin DM. Se concluyó que la presencia de hiperglicemia durante el ingreso debe ser manejada de manera estrecha con la finalidad de mejorar la evolución de estos pacientes²⁸. Estos resultados han sido corroborados por otros estudios que han determinado que la hiperglicemia es un indicador de casos graves de COVID-19¹⁶.

Para el momento de esta publicación, el estudio que mejor ha reflejado el papel pronóstico de los niveles de hiperglicemia en los pacientes diabéticos con COVID-19 ha sido el de Zhu y col., quienes reportaron que 952 individuos de su población total (7.337 casos de COVID-19) presentaban DM. Este subgrupo requirió mayor atención médica y presentó una mayor tasa de mortalidad y daño multiorgánico en comparación a los pacientes sin DM. Sin embargo, aquellos con un buen control glicémico durante su hospitalización presentaron un mayor recuento de linfocitos y menores niveles de neutrófilos circulantes, interleucina-6

(IL-6), proteína C reactiva (PCR) y lactato deshidrogenasa (LDH). Asimismo, desarrollaron con menor frecuencia SDRA, lesión renal aguda, shock séptico y otras complicaciones asociadas, presentando una tasa de mortalidad mucho más baja en comparación a los individuos con un mal control glicémico y DM. Esto refuerza la evidencia clínica sobre la importancia de un buen control glicémico en la evolución de los pacientes con COVID-19 y DM²⁹.

Diabetes, variabilidad glicémica y covid-19: mecanismos fisiopatológicos y manejo

Con anterioridad se ha demostrado que la variabilidad en las concentraciones de glicemia en los pacientes con DM es un indicador y posible predictor de riesgo de muerte por cualquier causa y desarrollo de complicaciones³⁰, pero el rol que tiene la hiperglicemia en la patogénesis y pronóstico de enfermedades respiratorias de tipo viral es escaso en la actualidad. Entre las teorías planteadas se encuentra la respuesta inmune disfuncional de los pacientes con DM³¹. Se ha reportado que la DM y la hiperglicemia son capaces de disminuir la fagocitosis, quimiotaxis y eliminación de agentes infecciosos, y generar una respuesta pro-inflamatoria capaz de exacerbar el proceso inmune preexistente. Esto involucra un incremento de la secreción de citoquinas pro-inflamatorias como el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) y la IL-6, favoreciendo el desarrollo de una tormenta de citoquinas. Eventualmente, estas pueden evolucionar hacia el desarrollo de SRDA, shock y daño multiorgánico, complicaciones comunes en los pacientes con DM y COVID-19^{27,28}.

Asimismo, estudios *in vitro* han demostrado que la exposición a concentraciones elevadas de glucosa puede favorecer de forma significativa la infección y replicación del virus de la influenza en las células epiteliales pulmonares³⁴. Aunado a esto, se ha planteado que la hiperglicemia puede elevar las secreciones de las vías respiratorias de los pacientes con DM, disminuyendo su función defensiva e incrementando la vulnerabilidad a los procesos infecciosos^{30,31}. De igual forma, la DM puede conducir a disfunción pulmonar y cambios estructurales, como la disminución del volumen espiratorio forzado y la capacidad vital forzada, posiblemente a causa de alteraciones microvasculares asociadas al proceso de inflamación y los niveles de glucosa en sangre. Esto puede amplificar la disfunción pulmonar propia del proceso infeccioso y empeorar el pronóstico^{32,33}.

Por otro lado, se ha observado que la unión del virus a su receptor, la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), es imprescindible para la infección por SARS-CoV-2³⁸. Para ello es necesaria la glicosilación del receptor. Teniendo en cuenta que este proceso se potencia durante periodos de hiperglicemia, se teoriza que podría favorecer la entrada de SARS-CoV-2 a la célula³⁹. Esta unión virus-receptor media, a su vez, la regulación en baja de la ACE2, lo cual puede generar un ambiente fibrótico y proinflamatorio al aumentar la actividad de la angiotensina (Ang) II⁴⁰.

Por último, es importante señalar que la infección por SARS-CoV-2 por sí sola puede empeorar el control glicé-

mico en los pacientes con DM. Esto puede deberse a que la infección de SARS-CoV-2 en los pacientes diabéticos puede desencadenar un estado de estrés en el organismo aumentando la secreción de hormonas hiperglucemiantes como los glucocorticoides y las catecolaminas y, por consiguiente, una variabilidad anormal en la glicemia, con mayor riesgo de complicaciones agudas^{36,37}. Del mismo modo, al unirse a los receptores ACE2 presentes en las células β del páncreas, el SARS-CoV-2 puede alterar la secreción de insulina por parte de las células aún funcionales; o disminuir la sensibilidad a la misma gracias a la secreción de citoquinas pro-inflamatorias y la hipopotasemia resultante de la actividad predominante de la aldosterona⁴³.

De esta forma, se hace evidente la necesidad de controlar los estados de hiperglicemia en los pacientes diabéticos con COVID-19. Sin embargo, un control muy estricto puede conllevar a un estado de hipoglicemia. De hecho, en un estudio retrospectivo en Wuhan, China, Zhou J. y col. reportaron que aproximadamente el 10% de los pacientes con DM y COVID-19 sufrieron al menos un episodio de hipoglicemia⁴⁴. A su vez, se ha reportado que la hipoglicemia está asociada a un peor pronóstico con aumento de la mortalidad en los pacientes diabéticos gravemente enfermos al favorecer eventos cardiovasculares y disminuir el suministro de glucosa al organismo. En efecto, la hipoglicemia parece ser uno de los factores más relevantes en el pronóstico del paciente con DM hospitalizado por cualquier causa, especialmente en aquellas condiciones que cursan con mayor demanda de glucosa¹⁸.

En efecto, un elemento clave para evitar el empeoramiento de los síntomas y complicaciones es el monitoreo continuo de los niveles de glucosa. Aunque en la actualidad no existe información disponible sobre cuál es el manejo más adecuado de los pacientes con DM y COVID-19, deben tenerse en cuenta factores como la edad, presencia de comorbilidades, el riesgo de complicaciones relacionadas a la DM y la gravedad de la enfermedad⁴¹. No obstante, la gravedad de la misma puede estar oculta por una presentación clínica inicial más leve en los pacientes con DM. En esta población, se ha reportado con menor frecuencia la presencia de fiebre, escalofríos, opresión torácica y disnea¹⁰. Esto puede resultar en un retraso en la atención médica y por consiguiente, un peor pronóstico.

En este sentido, aquellos pacientes con un curso leve de la COVID-19 pueden ser manejados de forma domiciliar, reduciendo la dosis de los antidiabéticos orales, evitando aquellos que puedan causar depleción de volumen o hipoglicemia; mientras que la insulino terapia no debe ser omitida. En ambos casos se debe cumplir un monitoreo y ajuste de dosis de forma más frecuente. Por otro lado, en los pacientes hospitalizados, los antidiabéticos orales, especialmente la metformina y los inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 (SLGT2), deben ser omitidos puesto que podrían asociarse con un riesgo más elevado de cetosis. La insulina constituye el método de pre-

ferencia para el manejo de estos pacientes en conjunto al monitoreo frecuente de glucosa⁴⁵.

Conclusiones

La DM se ha establecido como un factor de riesgo clave para el curso clínico de la COVID-19. Este responde a las alteraciones metabólicas presente en los pacientes con DM, que alteran la correcta respuesta del organismo ante el agente infeccioso. Se hace evidente la relevancia del control glicémico en el manejo de los individuos diabéticos con COVID-19, buscando prevenir tanto la hiperglicemia como la hipoglicemia con la finalidad de disminuir las complicaciones y el riesgo de mortalidad.

Referencias

1. Li F. Structure of SARS Coronavirus Spike Receptor-Binding Domain Complexed with Receptor. *Science*. 16 de septiembre de 2005;309(5742):1864-8.
2. World Health Organization. Weekly Epidemiological Record on pandemic (H1N1) 2009 [Internet]. World Health Organization; 2009 [citado 18 de mayo de 2020]. Disponible en: <http://www.who.int/csr/disease/swineflu/week/en/>
3. World Health Organization. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) [Internet]. World Health Organization; 2020 [citado 18 de mayo de 2020]. Disponible en: <http://www.who.int/emergencies/mers-cov/en/>
4. World Health Organization. COVID-19 situation reports [Internet]. 2020 [citado 18 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>
5. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 20 de febrero de 2020;382(8):727-33.
6. Lenzi L, Mello ÂM de, Silva LR da, Grochowski MHC, Pontarolo R. Pandemic influenza A (H1N1) 2009: risk factors for hospitalization. *J Bras Pneumol*. febrero de 2012;38(1):57-65.
7. Badawi A, Ryoo SG. Prevalence of comorbidities in the Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. agosto de 2016;49:129-33.
8. Chan JWM, Ng CK, Chan YH, Mok TYW, Lee S, Chu SYY, et al. Short-term outcome and risk factors for adverse clinical outcomes in adults with severe acute respiratory syndrome (SARS). *Thorax*. agosto de 2003;58(8):686-9.
9. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 22 de abril de 2020;e2006775.
10. 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*. 7 de abril de 2020;e3319.
11. Dávila LA, Escobar Contreras MC, Durán Agüero S, Céspedes Nava V, Guerrero-Wyss M, De Assis Costa J, et al. Glycemic Index Trends and Clinical Implications: Where Are We Going? *Latinoam Hipertens*. 2018;13(6):621-9.
12. Maestre C, Tiso D'Orazio G, Contreras F. Relación entre hemoglobina glicosilada y descompensación en pacientes diabéticos tipo 2. *Diabetes Int*. 2011;3(1):17-25.
13. Ramírez D, González R, Gutiérrez K, Cedeño A, Angulo M, Moliné J, et al. Prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 y prediabetes en pacientes adultos que asisten al servicio de nutrición integral de una franquicia de servicios de salud en la ciudad de Maracay, Venezuela. *Latinoam Hipertens*. 2014;9(4):1-8.
14. Contreras F, Barreto N, Jiménez S, Terán L, Castillo A, García M, et al. Complicaciones Macrovasculares en Diabetes Tipo 2 Asociación con Factores de Riesgo. *AVFT – Arch Venez Farmacol Ter*. 2000;19(2):112-6.
15. Velásquez Z. E, Valencia B, Contreras F. Educación Diabetológica. *Diabetes Int*. 2011;3(1):4-7.
16. Li X, Xu S, Yu M, Wang K, Tao Y, Zhou Y, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol*. abril de 2020;S0091-6749(20)30495-4.
17. Hulme KD, Gallo LA, Short KR. Influenza Virus and Glycemic Variability in Diabetes: A Killer Combination? *Front Microbiol*. 22 de mayo de 2017;8:861.
18. Wernly B, Jirak P, Lichtenauer M, Franz M, Kabisch B, Schulze PC, et al. Hypoglycemia but Not Hyperglycemia Is Associated with Mortality in Critically Ill Patients with Diabetes. *Med Princ Pract*. 2019;28(2):186-92.
19. Guan W, Liang W, Zhao Y, Liang H, Chen Z, Li Y, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J*. mayo de 2020;55(5):2000547.
20. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. mayo de 2020;94:91-5.
21. Wang B, Li R, Lu Z, Huang Y. Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19: evidence from meta-analysis. *Aging*. 8 de abril de 2020;12(7):6049-57.
22. Zhang Y, Cui Y, Shen M, Zhang J, Liu B, Dai M, et al. Comorbid Diabetes Mellitus was Associated with Poorer Prognosis in Patients with COVID-19: A Retrospective Cohort Study [Internet]. *Respiratory Medicine*; 2020 mar [citado 18 de mayo de 2020]. Disponible en: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.03.24.20042358>
23. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 7 de febrero de 2020;323(11):1061.
24. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 134 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 7 de abril de 2020;323(13):1239.
25. Wu Z, Tang Y. Diabetes Increase the Mortality of Patients with COVID-19: A Meta-Analysis. *SSRN Electron J* [Internet]. 2020 [citado 19 de mayo de 2020]; Disponible en: <https://www.ssrn.com/abstract=3576510>

26. Pouvreau C, Dayre A, Butkowski EG, de Jong B, Jelinek HF. Inflammation and oxidative stress markers in diabetes and hypertension. *J Inflamm Res.* 2018;11:61-8.
27. Bode B, Garrett V, Messler J, McFarland R, Crowe J, Booth R, et al. Glycemic Characteristics and Clinical Outcomes of COVID-19 Patients Hospitalized in the United States. *J Diabetes Sci Technol.* 9 de mayo de 2020;193229682092446.
28. Iacobellis G, Penaherrera CA, Bermudez LE, Bernal Mizrahi E. Admission hyperglycemia and radiological findings of SARS-CoV2 in patients with and without diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* junio de 2020;164:108185.
29. Zhu L, She Z-G, Cheng X, Qin J-J, Zhang X-J, Cai J, et al. Association of Blood Glucose Control and Outcomes in Patients with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes. *Cell Metab.* mayo de 2020;S1550-4131(20)30238-2.
30. Forbes A, Murrells T, Mulnier H, Sinclair AJ. Mean HbA1c, HbA1c variability, and mortality in people with diabetes aged 70 years and older: a retrospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* junio de 2018;6(6):476-86.
31. Akbari M, Hassan-Zadeh V. Hyperglycemia Affects the Expression of Inflammatory Genes in Peripheral Blood Mononuclear Cells of Patients with Type 2 Diabetes. *Immunol Invest.* 3 de octubre de 2018;47(7):654-65.
32. Liu F, Li L, Xu M, Wu J, Luo D, Zhu Y, et al. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol.* 14 de abril de 2020;127:104370.
33. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 12 de marzo de 2020;ciaa248.
34. Campolo A, Maria Z, Hinsdale M, Liu L, Lacombe V. Insulin Rescues Diabetes-Induced Pulmonary Complications. *Diabetes.* mayo de 2018;67(Supplement 1):454-P.
35. Wood DM, Brennan AL, Philips BJ, Baker EH. Effect of hyperglycaemia on glucose concentration of human nasal secretions. *Clin Sci.* 1 de mayo de 2004;106(5):527-33.
36. Philips BJ, Meguer J-X, Redman J, Baker EH. Factors determining the appearance of glucose in upper and lower respiratory tract secretions. *Intensive Care Med.* diciembre de 2003;29(12):2204-10.
37. Klein OL, Aviles-Santa L, Cai J, Collard HR, Kanaya AM, Kaplan RC, et al. Hispanics/Latinos With Type 2 Diabetes Have Functional and Symptomatic Pulmonary Impairment Mirroring Kidney Microangiopathy: Findings From the Hispanic Community Health Study/Study of Latinos (HCHS/SOL). *Diabetes Care.* noviembre de 2016;39(11):2051-7.
38. Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, Guo Y, Zhou Q. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science.* 27 de marzo de 2020;367(6485):1444-8.
39. Ceriello A. Hyperglycemia and the worse prognosis of COVID-19. Why a fast blood glucose control should be mandatory. *Diabetes Res Clin Pract.* 29 de abril de 2020;163:108186.
40. Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med.* agosto de 2005;11(8):875-9.
41. Wang A, Zhao W, Xu Z, Gu J. Timely blood glucose management for the outbreak of 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) is urgently needed. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;162:108118.
42. Kim NY, Ha E, Moon JS, Lee YH, Choi EY. Acute Hyperglycemic Crises with Coronavirus Disease-19: Case Reports. *Diabetes Metab J.* 2020;44(2):349-53.
43. Chee YJ, Ng SJH, Yeoh E. Diabetic ketoacidosis precipitated by Covid-19 in a patient with newly diagnosed diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 24 de abril de 2020;164:108166.
44. Zhou J, Tan J. Diabetes patients with COVID-19 need better blood glucose management in Wuhan, China. *Metabolism.* 24 de marzo de 2020;107:154216.
45. 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):211-2.