



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN ARTERIOSCLEROSIS

www.elsevier.es/arterio



REVISIÓN

COVID-19 y diabetes mellitus: una relación bidireccional



Marcos M. Lima-Martínez^{a,b,*}, Carlos Carrera Boada^c,
Marialaura D. Madera-Silva^d, Waleskha Marín^e y Miguel Contreras^f

^a Unidad de Endocrinología, Diabetes, Metabolismo y Nutrición, Anexo Centro Médico Orinoco, Ciudad Bolívar, Bolívar, Venezuela

^b Departamento de Ciencias Fisiológicas, Universidad de Oriente, Núcleo Bolívar, Ciudad Bolívar, Bolívar, Venezuela

^c Servicio de Endocrinología, Hospital de Clínicas, Caracas, Venezuela

^d Departamento de Fisiopatología, Facultad de Medicina, Universidad de los Andes, Mérida, Venezuela

^e Servicio de Oftalmología, Hospital Universitario de Caracas, Caracas, Venezuela

^f Centro Médico El Valle, Porlamar, Nueva Esparta, Venezuela

Recibido el 10 de julio de 2020; aceptado el 5 de octubre de 2020

Disponible en Internet el 28 de octubre de 2020

PALABRAS CLAVE

COVID-19;
Diabetes;
Coronavirus;
Pandemia;
Angiotensina

Resumen El coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2) es el agente causal de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). La diabetes es una de las comorbilidades más frecuentes en personas con COVID-19, con una prevalencia que varía según los estudios entre el 7 y el 30%. Los diabéticos infectados con SARS-CoV-2 tienen una tasa más alta de admisión hospitalaria, neumonía severa y mayor mortalidad en comparación con sujetos no diabéticos. La hiperglucemia crónica puede comprometer la inmunidad innata y la inmunidad humoral. Además, la diabetes se asocia con un estado inflamatorio crónico de bajo grado que favorece el desarrollo de una respuesta inflamatoria exagerada y, por tanto, la aparición del síndrome de distrés respiratorio agudo. Evidencia reciente ha demostrado que el SARS-CoV-2 también es capaz de producir un daño directo al páncreas, que podría empeorar la hiperglucemia e incluso inducir la aparición de diabetes en sujetos previamente no diabéticos. Las estrategias terapéuticas deben dirigirse a facilitar el acceso de los pacientes al sistema sanitario. El control de la glucemia y de las comorbilidades debe ser individualizado a fin de reducir la incidencia de complicaciones y disminuir la carga en los sistemas de salud. En este artículo revisaremos los mecanismos fisiopatológicos que explican la relación bidireccional entre COVID-19 y diabetes mellitus, su implicación en el pronóstico y el manejo de la hiperglucemia en este grupo de pacientes.

© 2020 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: marcoslimamedical@hotmail.com (M.M. Lima-Martínez).

KEYWORDS

COVID-19;
Diabetes;
Coronavirus;
Pandemic;
Angiotensin

COVID-19 and diabetes: A bidirectional relationship

Abstract Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) is the causal agent of coronavirus disease 2019 (COVID-19). Diabetes is one of the most frequent comorbidities in people with COVID-19 with a prevalence that varies between 7 and 30%. Diabetics infected with SARS-CoV-2 have a higher rate of hospital admission, severe pneumonia, and higher mortality compared to non-diabetic subjects. Chronic hyperglycemia can compromise innate and humoral immunity. Furthermore, diabetes is associated with a low-grade chronic inflammatory state that favors the development of an exaggerated inflammatory response and therefore the appearance of acute respiratory distress syndrome. Recent evidence has shown that SARS-CoV-2 is also capable of causing direct damage to the pancreas that could worsen hyperglycemia and even induce the onset of diabetes in previously non-diabetic subjects. Therapeutic strategies should be aimed at facilitating patient access to the healthcare system. Control of blood glucose and comorbidities must be individualized in order to reduce the incidence of complications and decrease the burden on health systems. In this article we will review the pathophysiological mechanisms that explain the bidirectional relationship between COVID-19 and diabetes mellitus, its implication in the prognosis and management of hyperglycemia in this group of patients.

© 2020 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

En diciembre del 2019 inició en China un brote de enfermedad respiratoria aguda caracterizada por fiebre, tos seca y dificultad para respirar. Un mes después se identificó un nuevo coronavirus al que se denominó coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2), causante de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19)¹.

En general, las personas con diabetes tienen mayor riesgo de desarrollar complicaciones cuando presentan COVID-19^{2,3}. En Italia más de 2 tercios de las defunciones asociadas a COVID-19 se observaron en pacientes diabéticos⁴. Esta relación entre diabetes y mortalidad también se evidenció en epidemias previas ocasionadas por otros coronavirus, como el causante del SARS en 2002 y el síndrome respiratorio agudo de Oriente Medio (MERS) en 2012⁵.

Por otra parte, se ha descrito el desarrollo de diabetes en pacientes infectados con SARS-CoV-2, por lo que es posible que el SARS-CoV-2 pudiera ocasionar alteraciones en el metabolismo de la glucosa que pueden conllevar la aparición de diabetes mellitus⁶. En este artículo revisaremos los mecanismos fisiopatológicos que explican la relación bidireccional entre COVID-19 y diabetes mellitus.

Diabetes mellitus como factor de riesgo para COVID-19

Los diabéticos infectados con SARS-CoV-2 tienen una tasa más alta de admisión hospitalaria, neumonía severa y mayor mortalidad en comparación con sujetos no diabéticos infectados con SARS-CoV-2^{2,3}. De hecho, la diabetes constituye un factor de mal pronóstico en la COVID-19, ya que un metaanálisis reciente mostró que la diabetes incrementa 2,3 veces

el riesgo de severidad y 2,5 veces el riesgo de mortalidad asociada a COVID-19⁷.

El síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) constituye la principal causa de muerte por COVID-19 y ocurre como consecuencia de una respuesta inflamatoria exagerada que provoca la liberación de citocinas proinflamatorias, como interleucinas (IL) y factor de necrosis tumoral alfa³. Los receptores tipo Toll (*toll-like receptors* [TLR]) son una familia de proteínas que actúan como sensores y ayudan al sistema inmunitario a discriminar entre elementos propios y extraños. El SARS-CoV-1 y presumiblemente el SARS-CoV-2 interactúan con TLR en la membrana de la célula huésped y aumentan la expresión del gen de respuesta primaria de diferenciación mielóide 88 (*MyD88*), que a su vez activa el factor nuclear kappa B, promoviendo finalmente una cascada inflamatoria que incrementa el daño pulmonar⁸.

Por su parte, la hiperglucemia crónica puede comprometer la inmunidad innata y la inmunidad humoral. Además, la diabetes se asocia con un estado inflamatorio crónico de bajo grado que afecta a la regulación de la glucosa y a la sensibilidad periférica a la insulina⁹. En pacientes diabéticos infectados con SARS-CoV-2 se ha evidenciado un aumento en los niveles de IL-6 y proteína C reactiva (PCR) por lo que el estado proinflamatorio propio de la diabetes puede favorecer la tormenta de citocinas y la respuesta inflamatoria sistémica que acompaña al SDRA en pacientes con COVID-19¹⁰.

SARS-CoV-2 como agente diabetogénico**Sistema renina angiotensina**

El sistema renina angiotensina (SRA) es una elegante cascada de péptidos vasoactivos que orquesta procesos clave en la fisiología humana. El angiotensinógeno producido en

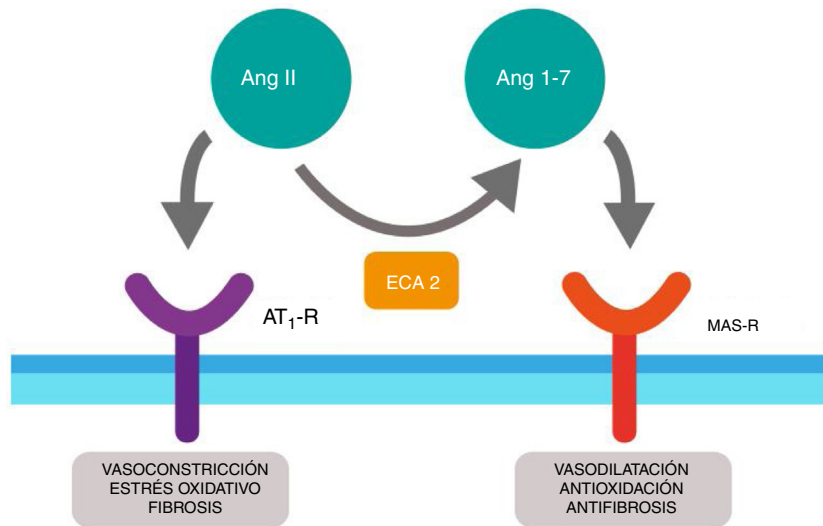


Figura 1 Dualidad del sistema renina-angiotensina (Ang). La angiotensina II (Ang II) al actuar sobre el receptor tipo 1 de Ang (AT₁-R) ejerce efectos vasoconstrictores, oxidativos e induce fibrosis. La enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) convierte la Ang II en Ang (1-7) con propiedades vasodilatadoras, antioxidantes y antifibrosis a través del receptor Mas (MAS-R).

el hígado es escindido por acción de la renina en un deca péptido denominado angiotensina (Ang) I y este a su vez es convertido por la enzima convertidora de angiotensina (ECA) en un octapéptido llamado Ang II que, al actuar sobre el receptor tipo 1 de Ang (AT₁-R), ejerce efectos vasoconstrictores y oxidativos, y a nivel pulmonar induce contracción del músculo liso bronquial, proliferación de fibroblastos, apoptosis de células epiteliales alveolares y aumento de la permeabilidad vascular^{11,12}.

Por otra parte, la ECA2 puede hidrolizar la Ang I y generar Ang (1-9); sin embargo, su actividad catalítica es 400 veces mayor sobre la Ang II y conlleva a la formación de Ang (1-7) con propiedades vasodilatadoras a través del receptor Mas (MAS-R)¹². De esta manera, el SRA funciona como un sistema endocrino dual en el que las acciones vasoconstrictoras/proliferativas y las acciones vasodilatadoras/antiproliferativas son reguladas por un balance entre la ECA y la ECA2 (fig. 1).

Mecanismo de infección celular del SARS-CoV-2

Las infecciones virales dependen de la entrada del virus a la célula y el uso de la maquinaria celular del huésped para replicar múltiples copias que subsecuentemente irán a infectar más células. Los coronavirus SARS-CoV-1 y SARS-CoV-2 ingresan en las células del huésped usando la ECA2 como receptor funcional. La ECA2 se expresa en las células epiteliales alveolares tipo 1 y tipo 2, y tiene 2 fracciones: una soluble y una unida a membrana¹³.

El SARS-CoV-1 y el SARS-CoV-2 expresan en su envoltura una proteína denominada proteína S, que contiene una región de unión al receptor que se une con alta afinidad al dominio extracelular de la ECA2 provocando la fusión de la membrana y la internalización del virus por endocitosis (fig. 2)¹⁴. La internalización de la ECA2 por el SARS-CoV-2 resulta en una pérdida de la ECA2 en la superficie de la célula y evita, por tanto, la degradación de la Ang II en Ang

(1-7), lo que pudiera contribuir con el daño pulmonar y la fibrosis asociada a la COVID-19¹⁵.

SARS-CoV-2 y páncreas

Múltiples virus, como *Coxsackie B*, enterovirus, rubéola, citomegalovirus, de Epstein-Barr y el virus de la varicela zóster, se han implicado en el desarrollo de la diabetes tipo 1¹⁶. De hecho, existe evidencia serológica de infección y aislamiento de virus del páncreas de pacientes con diabetes de reciente inicio, por lo que es posible que algunos virus puedan actuar como agentes diabetogénicos¹⁶.

Recientemente, se ha demostrado que la expresión de la ECA2 en el páncreas (principalmente en células de los islotes) es incluso mayor que en los pulmones, por lo que es posible que el SARS-CoV-2 pueda unirse a este receptor e ingresar a las células β del páncreas produciendo disfunción celular con hiperglucemia aguda (fig. 3)¹⁷.

Se destaca que solo 1-2% de los pacientes con infección leve por COVID-19 presentan lesiones pancreáticas, mientras que el 17% de los pacientes con casos severos cursan con lesión del páncreas, lo cual puede acentuar la respuesta inflamatoria sistémica y, por tanto, acelerar la aparición de SDRA¹⁷.

Consideraciones terapéuticas en el manejo de pacientes diabéticos con COVID-19

Influencia de los hipoglucemiantes orales en la COVID-19

El control adecuado de la hiperglucemia ha demostrado que conduce a una menor tasa de desenlaces adversos en los pacientes con diabetes mellitus y COVID-19¹⁸. La metformina es el fármaco de primera línea en el manejo de la diabetes tipo 2 y mejora la sensibilidad a la insulina mediante la activación de la proteincinasa dependiente de

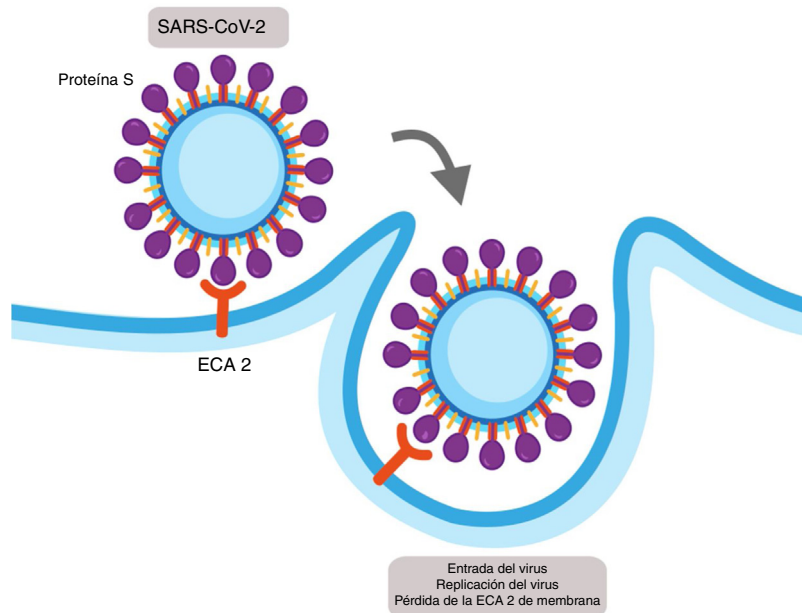


Figura 2 Mecanismo de infección celular del SARS-CoV-2. El SARS-CoV-2 expresa en su envoltura una proteína denominada proteína S que se une con alta afinidad al dominio extracelular de la enzima convertora de angiotensina 2 (ECA2) provocando la fusión de la membrana y la internalización del virus por endocitosis. Esto resulta en una pérdida de la ECA2 en la superficie de la célula y además la entrada del virus permite su replicación.

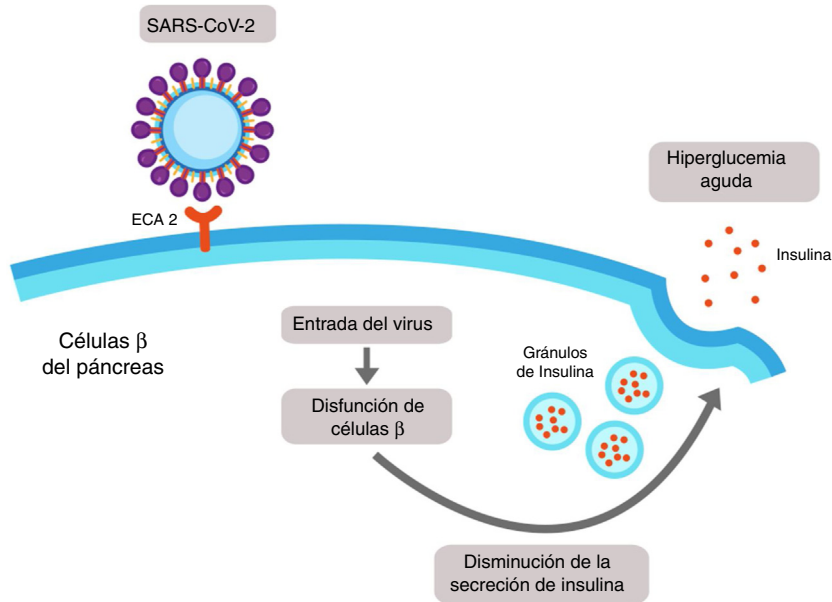


Figura 3 Daño pancreático inducido por SARS-CoV-2. Las células de los islotes del páncreas expresan enzima convertora de angiotensina 2 (ECA2) en su membrana. El SARS-CoV-2 se une al dominio extracelular de la ECA2 y entra en la célula β del páncreas, donde induce disfunción celular que pudiera conllevar a disminución en la secreción de insulina y finalmente a hiperglucemia.

AMP (AMPK) en el hígado¹⁹. Se ha postulado que la metformina podría ser útil en la COVID-19 debido a que la activación de AMPK provoca la fosforilación de la ECA2 y, por tanto, genera cambios funcionales que disminuyen la unión del SARS-CoV-2 con el receptor²⁰. Por el contrario, los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 y los inhibidores del cotransportador de sodio glucosa tipo 2 pueden inducir una sobreexpresión de la ECA2, por lo que pudieran ser inadecuados en pacientes diabéticos infectados

con SARS-CoV-2; sin embargo, tienen probado beneficio en prevención de enfermedad cardiovascular y renal, por lo que no deben ser descartados²¹. Recientemente, se ha descrito que, con base en su efecto inmunomodulador, los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 pueden disminuir la severidad de la infección por SARS-CoV-2²² y las tiazolidinedionas son capaces de reducir la producción de citocinas proinflamatorias, como la IL-6, lo que pudiera mejorar el pronóstico de los pacientes diabéticos infectados con SARS-CoV-2²³.

Tabla 1 Manejo ambulatorio de pacientes con diabetes mellitus y COVID-19

	Medidas
Prevención de la infección	Intensificar medidas de prevención (distanciamiento social, mascarilla, higiene de las manos)
Estilo de vida saludable	Alimentación sana, ejercicio físico, no fumar
Medidas generales para mejorar el control de la diabetes	Control del peso, hidratación adecuada, monitorización más frecuente de la glucemia, inventario del material de monitorización y fármacos, apoyo familiar y psico-emocional
Tratamiento de la hiperglucemia	Mejorar la HbA1c, glucemia, reevaluar el tratamiento farmacológico con su médico, evitar hipoglucemias
Tratamiento de las comorbilidades	Control de la presión arterial, colesterol y triglicéridos. Cuidado del corazón, función renal, pies, ojos
Apoyo sanitario	Contacto oportuno y permanente con sus médicos, implementar telemedicina o medicina virtual, consultar fuentes serias y creíbles (OMS, OPS, ADA, EASD, ALAD, SVEM, etc.). Hospitales solo si es necesario

ADA: Asociación Americana de Diabetes; ALAD: Asociación Latinoamericana de Diabetes; COVID-19: enfermedad por coronavirus 2019; EASD: Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes; HbA1c: hemoglobina glucosilada A1c; OMS: Organización Mundial de la Salud; OPS: Organización Panamericana de la Salud; SVEM: Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo.

Factores que intervienen en el control metabólico durante la pandemia de COVID-19

Los pacientes diabéticos son más susceptibles a desarrollar estrés psicológico, ansiedad y depresión²⁴. El estrés en los diabéticos se asocia con peor control metabólico, que incluye mayor nivel de hemoglobina glucosilada, mayor índice de masa corporal y elevación de la presión arterial²⁴. Por tanto, el escenario actual de la pandemia aun en sujetos no infectados puede favorecer el deterioro del control metabólico por las dificultades de acceso al sistema sanitario, la falta de actividad física y el aumento del estrés asociado con el confinamiento. Las estrategias terapéuticas deben dirigirse a facilitar el acceso al sistema sanitario mediante la telemedicina para asesorar al paciente sobre la adaptación del tratamiento o cualquier otra situación médica manejable de forma remota y orientar a los pacientes y cuidadores en el control de la diabetes a fin de prevenir la hospitalización (tabla 1)²⁵. La telemedicina en este contexto, además de la asistencia médica a distancia, permitiría profundizar en la educación del paciente diabético, la educación médica y el intercambio de información entre especialistas e incluso promover la investigación clínica con otros centros asistenciales.

Manejo de los pacientes diabéticos con COVID-19

El tratamiento de los pacientes diabéticos infectados con SARS-CoV-2 es básicamente igual al usual, pero es importante hacer ciertas consideraciones. Si la persona está asintomática y mantiene un buen control glucémico, no deben hacerse cambios en la medicación. Si un diabético contrae COVID-19 y desarrolla un cuadro infeccioso leve, sin complicaciones, un simple ajuste de la medicación según las directrices de la monitorización glucémica, podría ser suficiente. En los pacientes con evolución severa de su condición, con dificultad respiratoria o que ameriten hospitalización, se debe reevaluar el tratamiento tomando en cuenta algunas consideraciones especiales para cada fármaco (tabla 2). Los casos graves deben ser tratados con

insulina. Las pautas de administración de insulina más eficaces y seguras son la infusión por vía intravenosa continua de insulina en los pacientes críticos y la administración de insulina en pauta basal-bolo-corrección, adaptada al tipo de nutrición en los pacientes no críticos²⁶.

Existen controversias en la meta de control glucémico de los diabéticos con COVID-19, por lo que esta debe ser individualizada. En pacientes diabéticos con infección leve a moderada por COVID-19 que no se encuentran hospitalizados, se ha propuesto una meta de 72-144 mg/dl y en pacientes hospitalizados de 72-180 mg/dl²⁷ (fig. 4). Por otra parte, el tratamiento específico de la COVID-19 es similar en los diabéticos y no diabéticos. Considerando la mayor frecuencia de progresión severa en condiciones de hiperglucemia, se justifica un abordaje más intensivo en los pacientes con diabetes.

Manejo de la hipertensión arterial

Es importante un adecuado manejo de todas las comorbilidades que estén presentes. En particular, el manejo de la hipertensión arterial es clave en diabéticos con COVID-19¹⁸. Existe controversia acerca del uso de inhibidores de la ECA y bloqueadores del receptor de angiotensina (BRA) en pacientes con COVID-19, ya que estos fármacos pueden incrementar la expresión de la ECA2 y, por tanto, facilitar el ingreso del virus en las células^{13,15}. A pesar de ello, diversas sociedades científicas y la Agencia Europea de Medicamentos han destacado que no existe suficiente evidencia para justificar la omisión de estos fármacos en pacientes con COVID-19. Además, estudios recientes han mostrado seguridad e incluso beneficio potencial con el uso de estos medicamentos^{28,29}.

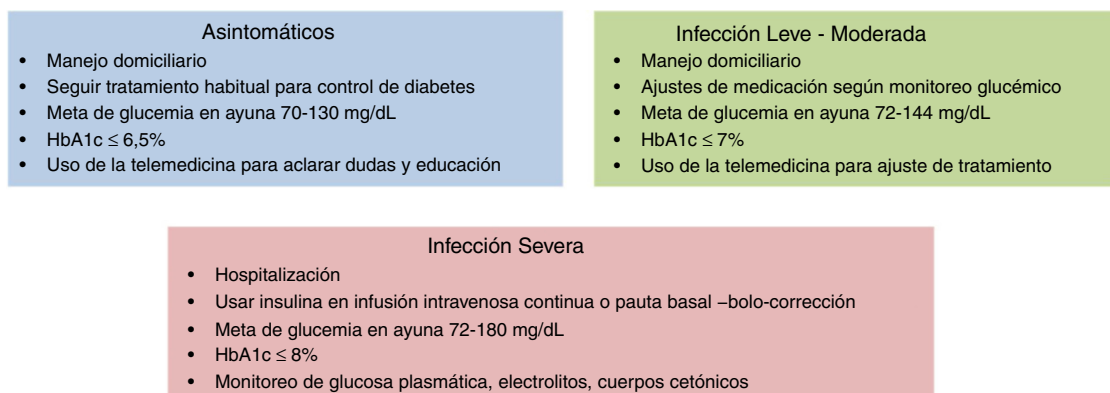
Anticoagulación en el diabético con COVID-19

Los marcadores de inflamación (PCR, velocidad de sedimentación globular, IL-1, IL-6, ferritina) y de hipercoagulabilidad (dímero D) suelen estar más elevados en los pacientes con diabetes mellitus. Esto apoyaría racionalmente el uso de

Tabla 2 Consideraciones especiales de los fármacos para la diabetes mellitus en COVID-19

Fármaco	Consideraciones en COVID-19
Metformina	Riesgo de acidosis láctica especialmente en enfermos renales, hepáticos o si ocurre deshidratación. Evitar en enfermos graves
i-SGLT2	Aumenta el riesgo de deshidratación, deterioro de la función renal y cetoacidosis. Suspender en enfermos graves
ar-GLP1	Potencial efecto nauseoso. Monitorizar la hidratación
i-DPP4	En general, bastante seguros
Sulfonilureas	Riesgo elevado de hipoglucemias. Seguridad moderada
Insulina	Fármaco de elección en diabetes tipo 1 y tipo 2 descompensada. Fármaco de elección en diabéticos graves o complicados con COVID-19. Necesidad de dosis muy altas en algunos casos

ar-GLP1: agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1; COVID-19: enfermedad por coronavirus 2019; i-DPP4: inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4; i-SGLT2: inhibidores del cotransportador de sodio glucosa tipo 2.

**Figura 4** Recomendaciones para el manejo de la diabetes en pacientes infectados con SARS-CoV-2.

medicamentos antiinflamatorios y bloqueantes de citocinas, muchos de ellos experimentales, con fines compasivos en los pacientes con diabetes.

Los pacientes diabéticos son propensos a desarrollar trombosis y en el contexto de la infección por SARS-CoV-2 tienen un mayor riesgo de eventos tromboembólicos, lo que podría justificar el tratamiento con anticoagulantes³⁰. En diabéticos hospitalizados por COVID-19 se sugiere el uso de dosis profilácticas de heparina de bajo peso molecular en ausencia de contraindicaciones (hemorragia activa o recuento plaquetario $< 25 \times 10^9/l$), con ajuste de dosis para los pacientes con elevación franca de dímero D y aquellos que presentan criterios de gravedad. Los estudios derivados de la COVID-19 utilizan enoxaparina 40-60 mg/día durante al menos 7 días. El uso de heparina de bajo peso molecular reduce la generación de trombina, tiene propiedades antiinflamatorias y disminuye la aparición de un evento tromboembólico venoso³¹.

Conclusiones

Existe una relación bidireccional entre COVID-19 y diabetes mellitus. Por un lado, las personas con diabetes tienen mayor riesgo de desarrollar complicaciones cuando presentan COVID-19 y, por otro, el SARS-CoV-2 pudiera actuar como un agente diabetogénico al unirse a la ECA2 en las células beta del páncreas causando disfunción aguda y alteración

en la regulación de la glucosa. Hasta la fecha, no existen datos claros acerca del impacto de esta pandemia en la incidencia de complicaciones crónicas asociadas a la diabetes; sin embargo, resulta fundamental optimizar el manejo metabólico de los pacientes a fin de mejorar el pronóstico y disminuir la carga en los sistemas de salud.

Financiación

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin fines de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de interés en esta investigación.

Bibliografía

1. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 2020;579:265–9.
2. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: A single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020;8:475–81.

3. 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;382:1708–20.
4. Remuzzi A, Remuzzi G. COVID-19 and Italy: What next? *Lancet.* 2020;395:1225–8.
5. Memish ZA, Perlman S, van Kerkhove MD, Zumla A. Middle East respiratory syndrome. *Lancet.* 2020;395:1063–77.
6. Rubino F, Amiel SA, Zimmet P, Alberti G, Bornstein S, Eckel RH, et al. New-onset diabetes in COVID-19. *N Engl J Med.* 2020;383:789–90.
7. De Almeida-Pititto B, Dualib PM, Zajdenverg L, Rodrigues Dantas J, Dias de Souza F, Rodacki M, et al. Severity and mortality of COVID-19 in patients with diabetes, hypertension and cardiovascular disease: A meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr.* 2020;12:75.
8. Totura AL, Whitmore A, Agnihothram S, Schäfer A, Katze MG, Heise MT, et al. Toll-like receptor 3 signaling via TRIF contributes to a protective innate immune response to severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. *mBio.* 2015;6:e00638-15.
9. Iacobellis G. COVID-19 and diabetes: Can DPP4 inhibition play a role? *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;162:108125.
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.* 2020:e3319.
11. Lima MM, Nuccio JC, Villalobos M, Torres C, Balladares N. Sistema renina angiotensina y riesgo cardiometabólico. *Rev Venez Endocrinol Metab.* 2010;8:3–10.
12. Gheblawi M, Wang K, Viveiros A, Nguyen Q, Zhong C, 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.* 2020;126:1456–74.
13. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382:1653–9.
14. 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;181:271–80.
15. South AM, Diz DI, Chappell MC. COVID-19, ACE2, and the cardiovascular consequences. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2020;318:H1084–90.
16. Jaeckel E, Manns M, von Herrath M. Viruses and diabetes. *Ann N Y Acad Sci.* 2002;958:7–25.
17. Liu F, Long X, Zhang B, Zhang W, Chen X, Zhang Z. ACE2 expression in pancreas may cause pancreatic damage after SARS-CoV-2 infection. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18:2128–30.
18. Zhu L, She Z, Cheng X, Qin J, Zhang X, Cai J, et al. Association of blood glucose control and outcomes in patients with COVID-19 and pre-existing type 2 diabetes. *Cell Metab.* 2020;31:1068–77.
19. Zhou G, Myers R, Li Y, Chen Y, Shen X, Fenyk-Melody J, et al. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J Clin Invest.* 2001;108:1167–74.
20. Sharma S, Ray A, Sadasivam B. Metformin in COVID-19; a possible role beyond diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;164:108183.
21. Pal R, Bhadada SK. Should anti-diabetic medications be reconsidered amid COVID-19 pandemic? *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;163:108146.
22. Iacobellis G. COVID-19 and diabetes: Can DPP4 inhibition play a role? *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;162:108125.
23. Carboni E, Carta AR, Carboni E. Can pioglitazone be potentially useful therapeutically in treating patients with COVID-19? *Med Hypotheses.* 2020;140:109776.
24. Gonzalez JS, Fisher L, Polonsky WH. Depression in diabetes: Have we missing something important? *Diabetes Care.* 2011;34:236–9.
25. Bellido V, Pérez A. Consecuencias de la COVID-19 sobre las personas con diabetes. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2020;67:355–6.
26. Pérez A, Ramos A, Carreras G. Insulin therapy in hospitalized patients. *Am J Ther.* 2020;27:e71–8.
27. 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;8:546–50.
28. Mehra MR, Desai SS, Kuy S, Henry TD, Patel AN. Cardiovascular disease, drug therapy, and mortality in Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382:e102.
29. Zhang P, Zhu L, Cai J, Lei F, Qin JJ, Xie J, et al. Association of inpatient use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers with mortality among patients with hypertension hospitalized with COVID-19. *Circ Res.* 2020;126:1671–81.
30. Riddle MC, Buse JB, Franks PW, Knowler WC, Ratner RE, Selvin E, et al. COVID-19 in people with diabetes: Urgently needed lessons from early reports. *Diabetes Care.* 2020;43:1378–81.
31. Vivas D, Roldán V, Esteve-Pastor MA, Roldán I, Tello-Montoliu A, Ruiz-Nodar JM, et al. Recomendaciones sobre el tratamiento antitrombótico durante la pandemia COVID-19. Posicionamiento del grupo de trabajo de trombosis cardiovascular de la Sociedad Española de Cardiología. *Rev Esp Cardiol.* 2020;73:749–57.