

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

COVID-19 y fisiopatología de la diabetes

COVID-19 pathophysiology and diabetes mellitus

Luján D¹, Guatibonza-García V², Pérez-Londoño A², Mendivil CO³¹Asociación Colombiana de Diabetes, Bogotá, Colombia.²Universidad de los Andes, Facultad de Medicina, Bogotá, Colombia.³Universidad de los Andes, Facultad de Medicina, Bogotá, Colombia.
Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, Colombia.**Autor de correspondencia:** Carlos O. Mendivil**Correo electrónico:** dilcialu@yahoo.com**Resumen**

La COVID-19, causada por la infección con el coronavirus SARS-CoV-2, es la pandemia actual sobre la que conocemos poco desde el punto de vista biológico y patológico, y cuyo pronóstico es ensombrecido por la presencia concomitante de diabetes *mellitus* (DM). Motivados por esto, realizamos una búsqueda bibliográfica para analizar la información disponible acerca de la fisiopatología de esta enfermedad en personas con DM. Encontramos que las personas con DM presentan alteraciones en la quimiotaxis de neutrófilos, la producción de citocinas proinflamatorias, la fagocitosis y la activación de linfocitos T, que en conjunto disminuyen la capacidad de respuesta contra cualquier patógeno, incluido el SARS-CoV-2. A ello se suma que los productos avanzados de glicosilación alteran la afinidad y la capacidad opsonizante de los anticuerpos. En cuanto al grupo de virus con tropismo por vías respiratorias, la hiperglucemia favorece su proliferación a nivel tisular. El virus SARS-CoV-2 entra a las células gracias a la proteína S (*Spike*), que se utiliza como receptor de la enzima convertidora de angiotensina tipo 2 (ECA-2), una glucoproteína transmembrana que se expresa no solo en el epitelio respiratorio, sino también en el miocardio y los islotes pancreáticos. La hiperglucemia aumenta la expresión de ECA-2 en la membrana celular, lo que potencializa el riesgo de infección en el caso en que la célula entre en contacto con el virus. Además, las células de personas con DM expresan niveles aumentados de la proteasa furina, que cliva la proteína S y permite el ingreso del virus a las células. Esto facilita la diseminación de la infección y el cuadro más grave que se observa en la clínica. Existe también evidencia de expresión aumentada de ECA-2 en personas con diabetes *mellitus* que reciben tratamiento con inhibidores de

la enzima convertidora de la angiotensina o antagonistas del receptor tipo 1 de angiotensina II. Así, en el paciente con DM, se conjugan una mayor predisposición al contagio con una inmunidad humoral y celular desregulada en una combinación destructiva que desemboca en una COVID-19 más grave y letal.

Palabras clave: diabetes, fisiopatología, COVID-19, SARS-CoV-2.**Abstract**

COVID-19, a disease caused by the coronavirus agent SARS-CoV-2, is the current pandemic about which we know very little from the biologic and pathologic perspective, and whose prognosis is darkened by the coexistence of diabetes mellitus (DM). With this motivation, we undertook a bibliographic search about the characteristics of COVID-19 pathophysiology in patients with DM. The evidence revealed that persons with DM have alterations in neutrophil chemotaxis, production of proinflammatory cytokines, phagocytosis and activation of T lymphocytes, which jointly compromise the ability to respond against any pathogen, SARS-CoV-2 included. In addition, advanced glycation end products alter the affinity and opsonizing ability of antibodies. Concerning viruses with respiratory tropism, hyperglycemia favors their proliferation at the affected tissue. SARS-CoV-2 enters cells using its S (*Spike*) protein, which binds angiotensin-converting enzyme type 2 (ACE2) in the host cell membrane. ACE2 is a transmembrane glycoprotein expressed not only in respiratory epithelium but also in myocardium and pancreatic islets. Hyperglycemia increases the expression of ACE2 in the cell membrane, raising the risk of infection in case the cell enters in contact with the virus. Moreover, epithelial cells from individuals with DM express higher levels of furin, a protease that cleaves the S protein and accelerates viral fusion and entry, favoring the spread of infection and the more severe clinical picture that is observed in practice. There is also evidence that persons with DM who also take ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers express more ACE2 in their epithelium. Thus, patients with DM face a harmful combination of increased contagion risk and deregulation

lated humoral and cellular immunity, which leads to a more severe and lethal form of COVID-19.

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

Introducción

Existen evidencia temprana que indica que varias de las alteraciones propias de la diabetes potencian la adquisición de la enfermedad y un curso clínico más grave. En esta breve revisión, abordaremos básicamente los siguientes cuatro aspectos:

1. ¿Qué factores del paciente con diabetes lo hacen más proclive a la infección por SARS-CoV-2?
2. ¿Por qué los pacientes con diabetes tienen mayor riesgo de desarrollar COVID-19?
3. En pacientes con diabetes que ya tienen COVID-19, ¿cuáles son los mecanismos que explican que presenten peores desenlaces?
4. ¿Cómo puede la infección por SARS-CoV-2 impactar el curso clínico de la diabetes?

1. ¿Qué factores del paciente con diabetes lo hacen más proclive a la infección por SARS-CoV-2?

En la mayoría de las series de casos que analizan pacientes con infección por SARS-CoV-2, la diabetes se encuentra dentro de las primeras tres comorbilidades más frecuentemente asociadas⁽¹⁾; por tanto, la evidencia sugiere que algo hace que los pacientes con diabetes sean más propensos a adquirir la infección por este coronavirus.

Es bien conocido que la diabetes se asocia, de manera general, con susceptibilidad a enfermedades infecciosas, por disfunción inmunitaria innata y celular, por fomentar un medio interno rico en sustrato energético para los patógenos y por trastornos de las barreras epiteliales⁽²⁾. Existen incluso infecciones raras denominadas *infecciones señal*, que son patognómicas de la diabetes, incluidas la pielonefritis enfisematosa, la mucormicosis rinocerebral y la otitis externa maligna⁽³⁾.

Los pacientes con diabetes tienen alteraciones profundas en la quimiotaxis de neutrófilos, la producción de citocinas proinflamatorias, la fagocitosis y la activación de linfocitos T, que en conjunto disminuyen la capacidad de respuesta contra cualquier patógeno, incluido el SARS-CoV-2⁽⁴⁾. Específicamente, existe una deficiencia del factor C4 del complemento y una secreción inadecuada de interleucina 1 (IL-1) e IL-6 por parte de los monocitos y otras células mononucleares. Se ha descrito, además, que los productos avanzados de glucosilación alteran la afinidad y la capacidad de opsonización de los anticuerpos, además de inhibir la producción de IL-10, interferón gamma (IFN- γ) y factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α) por parte de los linfocitos T⁽⁵⁾.

Se ha demostrado también que la diabetes es un factor de riesgo mayor para varias enfermedades virales, entre ellas la infección por virus influenza (especialmente H1N1), hepatitis B, hepatitis C, enterovirus y VIH⁽⁶⁾. Durante los brotes anuales de influenza, los pacientes con diabetes tienen una probabilidad de hospitalización 6 veces superior a la de una persona de la misma edad y sexo, pero sin diabetes⁽⁵⁾. Estudios *in vitro* han demostrado que la exposición de células epiteliales pulmonares a concentraciones altas de glucosa incrementa significativamente la infección y replicación del virus de la influenza. Esto podría indicar que la hiperglucemia favorece la proliferación de virus con tropismo pulmonar⁽⁷⁾.

La obesidad es, típicamente, precursora de la diabetes tipo 2 y comparte muchas de sus alteraciones fisiológicas. Durante la pandemia de influenza H1N1 en el año 2009, la obesidad se identificó como uno de los principales factores de riesgo para enfermedad grave⁽⁸⁾, un patrón que se ha replicado también para el SARS-CoV-2⁽⁹⁾. La causa más plausible es el estado de inflamación de bajo grado secundario a la secreción crónica de adipocitocinas y, muy especialmente, la secreción exagerada de leptina (es importante anotar que el receptor de leptina pertenece a la familia de los receptores de citocinas). Una masa adiposa corporal excesiva lleva a concentraciones plasmáticas de leptina sostenidamente altas. Esto genera estimulación permanente de los receptores de leptina, que conlleva como respuesta compensatoria a sobreexpresión de la proteína SOCS-3 (*supresor of cytokine signaling-3*) en diferentes tipos de células. La proteína SOCS-3 no solo impide la señalización intracelular de leptina, sino que también termina por reprimir la expresión de los genes de los interferones (IFN)⁽⁸⁾. Dado que los IFN son una importante línea de defensa contra los patógenos intracelulares, la respuesta ante una infección viral se ve atenuada en pacientes obesos. Esta deficiencia de IFN se asocia, a su vez, con desenlaces más graves y con mayor duración de los síntomas⁽⁸⁾.

Otra línea de evidencia que asocia la diabetes al riesgo de contraer SARS-CoV-2 tiene que ver con su mecanismo de entrada a las células. La enzima convertidora de angiotensina tipo 2 (ECA-2) es una glicoproteína transmembrana expresada en múltiples tejidos, incluidos el epitelio respiratorio superior, el epitelio alveolar, el miocardio y los islotes pancreáticos. El papel fisiológico de la ECA-2 es catalizar la conversión de angiotensina II en angiotensina 1-7, que ejerce efectos antiinflamatorios, antitrombóticos y vasodilatadores⁽¹⁰⁾. Sin embargo, y de manera fortuita, la ECA-2 funciona también como un receptor para la proteína S (*spike*) del SARS-CoV-2 y de otros betacoronavirus⁽¹¹⁾, lo que permite, primero, su adhesión y, posteriormente, su ingreso a la célula hospedera. La hiperglucemia aumenta la expresión de ECA-2 en la membrana celular, potencializando así el riesgo de infección en caso de que la célula entre en contacto con el virus⁽¹²⁾.

Estudios recientes han demostrado que la expresión de ECA-2 está significativamente aumentada en pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2 que reciben como parte de su tratamiento inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o antagonistas del receptor tipo 1 de la angiotensina II (ARA-II) ⁽¹³⁾. Al parecer, la terapia con estos medicamentos lleva a una menor concentración circulante de angiotensina II (el sustrato de la ECA-2) y a un aumento compensatorio en la expresión celular de ECA-2. Por este motivo, se especula que los pacientes con diabetes que reciban IECA o ARA-II pueden tener una mayor predisposición a la infección por SARS-CoV-2 ⁽¹³⁾. Sin embargo, es prematuro tomar conclusiones al respecto y, de hecho, se han realizado pronunciamientos internacionales para exhortar a los pacientes con diabetes a no suspender sus IECA o ARA-II formulados por temor al contagio, ya que suspender súbitamente estos medicamentos puede acarrear consecuencias serias a nivel cardiocerebrovascular ⁽¹⁴⁾. Una posibilidad adicional es que los polimorfismos en el gen de la ECA-2, que se han asociado a hipertensión, enfermedad cerebrovascular y diabetes en población asiática, puedan también incidir en la eficiencia de la adhesión y penetración del virus ⁽¹³⁾.

2. ¿Por qué los pacientes con diabetes tienen mayor riesgo de desarrollar COVID-19?

Estudios realizados previamente con el MERS-CoV, un coronavirus estrechamente relacionado con el SARS-CoV-2, quizás pueden ayudar a entender los mecanismos por los cuales el paciente diabético es más propenso a desarrollar COVID-19. En un estudio reciente, ratones transgénicos que expresaban dipeptidil peptidasa tipo 4 (DPP-4) humana y que desarrollaban diabetes tipo 2, fueron infectados con MERS-CoV y desarrollaron una enfermedad de mayor gravedad, con una recuperación más tardía que sus pares sin diabetes. Estos ratones presentaban también un menor número de células T CD4+, así como menores niveles plasmáticos de quimiocinas Ccl2 y Cxcl10, FNT- α , IL-6, IL-12B y niveles altos de IL-17A. Esto sugiere que la gravedad de la enfermedad en el paciente con diabetes se puede deber también a una desregulación en la respuesta inmunitaria al virus ⁽¹⁵⁾. Se conoce que la diabetes altera la regulación inmunitaria mediada por linfocitos T y predispone a una respuesta inducida por linfocitos cooperadores 17 (Th17), lo que causa una cascada inflamatoria exagerada ⁽¹⁶⁾. La combinación de mayor predisposición al contagio, respuesta de interferones atenuada e inmunidad celular desregulada es destructiva y desemboca en una infección por COVID-19 más grave.

En un estudio realizado en 106 pacientes con COVID-19, en quienes se midió el tiempo hasta el aclaramiento del virus y los factores asociados, se encontró que el 80% de los pacientes alcanzaron la eliminación del virus en 25 días, confirmado por

qRT-PCR negativa. Sin embargo, la presencia de diabetes (además de hipertensión, edad y uso de corticosteroides) se asoció con un tiempo más prolongado hasta el aclaramiento del virus ⁽¹⁷⁾. Todos estos factores comparten el tener un efecto directo o indirecto sobre la expresión tisular de ECA-2.

Por último, existe evidencia que sugiere un posible involucramiento de otro actor adicional en la génesis de la COVID-19 en pacientes con diabetes. La furina es una proteasa de membrana tipo 1, que pertenece a la familia de las PCSK ⁽¹⁸⁾. En un estudio reciente se identificó que las personas que desarrollan diabetes tipo 2 presentan niveles elevados de furina desde años antes del diagnóstico ⁽¹⁹⁾. La furina cliva la proteína S del SARS-CoV-2, lo que facilita su ingreso a las células ⁽¹⁸⁾. De esta manera, niveles aumentados de furina, como los observados en pacientes con diabetes tipo 2, podrían facilitar la diseminación de la infección y el cuadro más grave que se observa en la clínica.

3. En pacientes con diabetes que ya tienen COVID-19, ¿cuáles son los mecanismos que explican que presenten peores desenlaces?

Datos provenientes de varios países indican que los pacientes con diabetes o hipertensión que desarrollan COVID-19 tuvieron, en promedio, el doble de riesgo de presentar enfermedad grave o de requerir ingreso a la unidad de cuidados intensivos ⁽¹⁾. Incluso, la presentación clínica inicial se puede ver impactada por la coexistencia de diabetes u obesidad ⁽²⁰⁾. No solo el diagnóstico previo de diabetes, sino también el grado de control glucémico de esta impactan gravemente la mortalidad. En un estudio multicéntrico, que incluyó 952 pacientes con diabetes tipo 2 y COVID-19 en China, los pacientes que presentaron valores glucémicos entre 70 y 180 mg/dL durante la hospitalización (HbA1c promedio 7,3%) tuvieron 86% menos mortalidad que quienes mostraron valores sostenidamente por encima de 180 mg/dL (HbA1c promedio 8,1%). La explicación se puede encontrar en que los pacientes mejor controlados tuvieron mucho menos riesgo de desarrollar elevaciones marcadas de procalcitonina, dímero D o proteína C-reactiva y un menor riesgo de desarrollar falla renal aguda o linfopenia ⁽²¹⁾.

La infección por SARS-CoV-2 en el paciente con diabetes desencadena estrés sistémico agudo que induce aumento en los niveles circulantes de catecolaminas y cortisol. El deterioro del control glucémico como consecuencia de esta respuesta contrarregulatoria empeora, a su vez, las complicaciones asociadas a la infección y facilita la ocurrencia de desenlaces adversos ⁽²²⁾. Cuanto más descontrolada esté la diabetes, mayor será la reducción en la respuesta linfoproliferativa, la alteración del procesamiento de patógenos y de la presentación y reconocimiento de antígenos ⁽²³⁾. Es importante anotar que en algunos pacientes puede darse un efecto inesperado: la res-

puesta a la infección por SARS-CoV-2 puede aumentar el consumo de glucosa y, con ello, reducir los requerimientos de insulina en pacientes que la reciben, ocasionando hipoglucemia. Un estudio retrospectivo realizado en China reportó episodios de hipoglucemia en el 10% de los pacientes con diabetes y COVID-19 (24). La hipoglucemia induce un aumento en la producción de moléculas proinflamatorias, por lo que, al igual que la hiperglucemia, empeora el desenlace clínico de la infección. Esta inflamación metabólica predispone a una liberación aumentada de citocinas durante la COVID-19, que desencadena una tormenta de citocinas implicadas con la falla multiorgánica en pacientes con enfermedad grave (25).

4. ¿Cómo puede la infección por SARS-CoV-2 impactar el curso clínico de la diabetes?

Además del papel de la diabetes como factor de riesgo de infección, gravedad y desenlaces en pacientes con COVID-19, por su parte, la infección por SARS-CoV-2 puede influir sobre la diabetes. Un estudio *postmortem* de pacientes infectados por coronavirus SARS-CoV (que también utiliza la ECA-2 como molécula receptora) encontró que 20 de 39 pacientes con infección confirmada y expresión aumentada de ECA-2 en los islotes pancreáticos desarrollaron diabetes *de novo* durante su hospitalización. Esto, a pesar de no haber recibido tratamiento previo con corticoides (26). Un estudio que incluyó 658 pacientes hospitalizados con COVID-19, de los cuales 129 tenían diabetes (128 con diabetes tipo 2 y solamente 1 con diabetes tipo 1), encontró

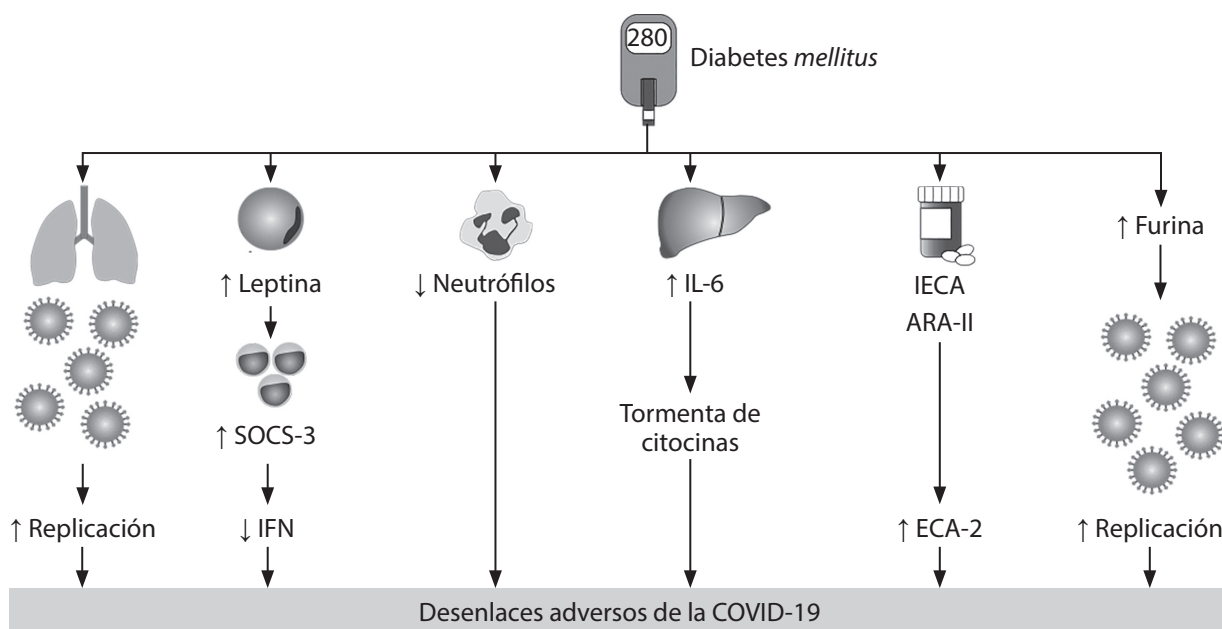
que 42 pacientes presentaban cetosis al ingreso (27). Más aún, se presentaron 5 casos de cetoacidosis, uno de los cuales falleció. Esto sugiere que la infección por SARS-CoV-2 puede afectar la secreción de insulina o su efecto antilipolítico, lo que induce cetosis o cetoacidosis. Es preocupante la aparición de reportes de caso de pacientes adultos que debutan con diabetes insulino-requiriente *de novo* después de infección por SARS-CoV-2 (28, 29). El desarrollo de cetoacidosis en un paciente con COVID-19 y diabetes amerita la intervención temprana y agresiva del equipo de salud para evitar desenlaces fatales.

Si bien la evidencia existente es indirecta, pone de manifiesto la importancia de estudiar más a fondo el impacto que el SARS-CoV-2 puede tener sobre la aparición y el control de la diabetes.

Conclusión

La diabetes es un factor de riesgo importante para adquirir la infección por SARS-CoV-2 y, sobre todo, para desarrollar COVID-19 después de la infección. En quienes han desarrollado COVID-19, la diabetes se asocia con un mayor riesgo de deterioro clínico significativo y peores desenlaces de morbilidad y mortalidad. Las alteraciones inmunitarias propias de la diabetes, así como los trastornos del sistema renina-angiotensina-aldosterona propios de la enfermedad, explican esta asociación. Los mecanismos fisiopatológicos se resumen en la **Figura 1**. Por su parte, el estrés agudo inducido por la COVID-19 puede ser un factor precipitante de complicaciones hiperglucémicas agudas en personas con diabetes preestablecida.

Figura 1. Mecanismos fisiopatológicos que conducen de la diabetes al desarrollo de desenlaces adversos de morbimortalidad en pacientes con COVID-19.



Conflicto de interés

Ninguno.

Financiación

Ninguna.

Referencias

- Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang X, Liu L, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol*. 2020;109(5):531-8. doi: 10.1007/s00392-020-01626-9.
- Geerlings SE, Hoepelman AI. Immune dysfunction in patients with diabetes mellitus (DM). *FEMS Immunol Med Microbiol*. 1999;26(3-4):259-65. doi: 10.1111/j.1574-695X.1999.tb01397.x.
- Pearson-Stuttart J, Blundell S, Harris T, Cook DG, Critchley J. Diabetes and infection: assessing the association with glycaemic control in population-based studies. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(2):148-58. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00379-4.
- Angelidi AM, Belanger MJ, Mantzoros CS. COVID-19 and diabetes mellitus: What we know, how our patients should be treated now, and what should happen next. *Metabolism*. 2020;154245. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154245.
- Peleg A, Weerathna T, McCarthy J, David TME. Common infections in diabetes: pathogenesis, management and relationship to glycaemic control. *Diabetes Metab Res Rev*. 2007;23(1):3-13. doi: 10.1002/dmrr.682.
- Casqueiro J, Casqueiro J, Alves C. Infections in patients with diabetes mellitus: A review of pathogenesis. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012;16Suppl 1(Suppl1):S27-36. doi: 10.4103/2230-8210.94253.
- Kohio H, Adamson A. Glycolytic control of vacuolar-type ATPase activity: A mechanism to regulate influenza viral infection. *Virology*. 2013;444(1-2):301-9. doi: 10.1016/j.virol.2013.06.026.
- Almond MH, Edwards MR, Barclay WS, Johnston SL. Obesity and susceptibility to severe outcomes following respiratory viral infection. *Thorax*. 2013;68(7):684-6. doi: 10.1136/thoraxjnl-2012-203009.
- Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A, et al. High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. *Obesity (Silver Spring)*. 2020. doi: 10.1002/oby.22831.
- Simões A, Martis M. ACE inhibition, ACE2 and angiotensin-(1-7) axis in kidney and cardiac inflammation and fibrosis. *Pharm Res*. 2016;107:154-62. doi: 10.1016/j.phrs.2016.03.018.
- Lekto M, Marzi A, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nat Microbiol*. 2020;5(4):562-9. doi: 10.1038/s41564-020-0688-y.
- Bornstein S, Rubino F, Khunti K, Mingrone G, Hopkins D, Birkenfeld A, et al. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. *Lancet Diabet Endocrinol*. 2020;8(6):546-50. doi:10.1016/S2213-8587(20)30152-2.
- Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med*. 2020;8(4):e21. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30116-8.
- Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJ, Pfeffer M, Solomon SD. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(17):1653-9. doi: 10.1056/NEJMsr2005760.
- Kulcsar KA, Coleman CM, Beck SE, Frieman MB. Comorbid diabetes results in immune dysregulation and enhanced disease severity following MERS-CoV infection. *JCI Insight*. 2019;4(20):e131774. doi: 10.1172/jci.insight.131774.
- 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*. 2014;144(2):171-85. doi: 10.1111/imm.12394.
- Chen X, Hu W, Ling J, Mo P, Zhang Y, Jiang Q, et al. Hypertension and diabetes delay the viral clearance in COVID-19 Patients. *MedRxiv*. 2020. doi: 2020.03.22.20040774.
- Singh AK, Gupta R, Ghosh A, Mista A. Diabetes in COVID-19: Prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(4):303-10. doi: 10.1016/j.dsx.2020.04.004.
- Fernández C, Rysä J, Almgren P, Nilsson J, Engström G, Orho-Melander M, et al. Plasma levels of proprotein convertase furin and incidence of diabetes and mortality. *J Intern Med*. 2018;284(4):377-87. doi: 10.1111/joim.12783.
- Cai Q, Chen F, Wang T, Luo F, Liu X, Wu Q, et al. Obesity and COVID-19 severity in a designated hospital in Shenzhen, China. *Lancet Infect Dis*. 2020;dc200576. doi: 10.2139/ssrn.3556658.
- Zhu L, She ZG, Cheng X, Qin JJ, Zhang XJ, 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;S1550-4131(20)30238-2. doi: 10.1016/j.cmet.2020.04.021.
- 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. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108118.
- Ilyas R, Wallis R, Soilleux E, Townsend P, Zehnder D, Tan BK, et al. High glucose disrupts oligosaccharide recognition function via competitive inhibition: A potential mechanism for immune dysregulation in diabetes mellitus. *Immunobiology*. 2011;216(1-2):126-31. doi: 10.1016/j.imbio.2010.06.002.
- Zhou J, Tan J. Diabetes patients with COVID-19 need better blood glucose management in Wuhan, China. *Metabolism*. 2020;107:154216. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154216.
- Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall R, Manson JJ, et al. COVID-19: Consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395(10229):1033-4. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
- Yang JK, Lin SS, Ji XJ, Guo LM. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol*. 2010;47(3):193-9. doi: 10.1007/s00592-009-0109-4.
- Li J, Wang X, Chen J, Zuo X, Zhang H, Deng A, et al. COVID-19 infection may cause ketosis and ketoacidosis. *Diabetes Obes Metab*. 2020. doi: 10.1111/dom.14057.
- Chee YJ, Huey Ng SJ, Yeoh E. Diabetic ketoacidosis precipitated by Covid-19 in a patient with newly diagnosed diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;164:108166. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108166.
- 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. doi: 10.4093/dmj.2020.0091.