

COVID-19, diabetes y el sistema inmunológico

COVID-19, diabetes, and the immune system

Janette G. Moreno-González ¹

Tania Siqueiros-Cendón ¹

Verónica Moreno-Brito ², Ángel Licón Trillo ²

Everardo González-Rodríguez ²

Irene Leal-Berumen ²

Quintín Rascón-Cruz ¹

¹ Facultad de Ciencias Químicas, UACH Campus Universitario II. Chihuahua, Chih. México:

jgmoreno@uax.mx

² Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas, UACH Campus Universitario II. Chihuahua,

Chih. México.

Autora para correspondencia: Janette G. Moreno-González, e-mail: jgmoreno@uax.mx

Resumen

En el año de 2019 en la provincia de Wuhan, China, se reportó un brote de neumonías atípicas, con síntomas similares a los del Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS), brote reportado en el 2003, y al Síndrome Respiratorio del Oriente Medio (MERS), brote reportado en 2012 en Arabia Saudita. Esta enfermedad emergente fue causada por el nuevo coronavirus “Síndrome Respiratorio Agudo Severo Coronavirus 2” (SARS-CoV-2) o también denominada COVID-19 del inglés Coronavirus disease 2019, caracterizado por presentar severos problemas respiratorios y diversas manifestaciones extrapulmonares.

Al momento se ha reportado una elevada tasa de mortalidad en individuos del sexo masculino, en adultos mayores de 60 años, y en personas con comorbilidades como diabetes obesidad, hipertensión y problemas cardiacos. La diabetes es una enfermedad caracterizada por resistencia a insulina, pérdida de función de células β en el páncreas, y desbalance del sistema inmune por el estado de inflamación crónica. En pacientes graves con COVID-19, se ha

observado una secreción alterada de citocinas pro inflamatorias, si esto ocurre en un paciente diabético, que ya tiene un estado inflamatorio *per se*, se induce inflamación exacerbada y una falla multiorgánica que puede desencadenar en la muerte de los pacientes. Diversos autores señalan como hipótesis que la hiperglicemia favorece la replicación viral, por lo que en un paciente “diabético con infección COVID-19”, es primordial mantener un control glicémico adecuado.

Los tratamientos para COVID-19 se han enfocado en disminuir los síntomas, el uso de antivirales, antiinflamatorios, anticuerpos monoclonales y plasma convaleciente COVID-19 ha mostrado resultados variables. Para el control de esta infección viral es necesaria una vacuna, al momento existen más de 150 candidatos, con una eficiencia que va del rango de 70 al 95%, pero aún falta determinar la inmunidad a largo plazo en las personas vacunadas. Esta revisión aborda las características de la infección por SARS-CoV-2 y la respuesta inmunitaria en pacientes diabéticos frente a COVID-19.

Palabras clave: tormenta de citocinas; hexosamina; inmunidad; diabetes; inflamación; hiperglicemia; SARS-CoV-2; serología; anticuerpos; COVID-19; coronavirus; pandemia; medicina; salud

Abstract

In 2019 in Wuhan province, China, an outbreak of atypical pneumonia was reported with similar symptoms to Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS), an outbreak reported in 2003, and Middle East Respiratory Syndrome (MERS) reported in Saudi Arabia in 2012. This emerging disease was caused by a novel coronavirus "Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2" (SARS-CoV-2) or also called COVID-19. Which causes severe respiratory problems and various extrapulmonary manifestations.

At the moment, the high mortality of COVID-19 has been related to the male sex, older adults (>60 years), and preexisting comorbidities of diabetes, obesity, hypertension, and heart problems. Diabetes is a disease characterized by insulin resistance and loss of β cell function in the pancreas, with an impaired immune system due to chronic inflammation. In patients with severe COVID-19 infection, altered secretion of pro-inflammatory cytokines has been observed, if this infection occurs in a diabetic patient who already has an inflammatory state *per se*, an exacerbated inflammation and multiorgan failure with fatal consequences can be triggered. Several authors hypothesis suggest that hyperglycemia increases the viral replication in patients “diabetic with COVID-19 infection” is necessary to keep adequate glycemic control.

Treatments for COVID-19 had focused on decreasing symptoms, the use of antivirals, anti-inflammatory drugs, monoclonal antibodies and COVID-19 convalescent plasma has shown variable results. A vaccine is needed to control this viral infection, at the moment more than 150 candidates have been developed with efficiency ranges from 70 to 95%, however, the long-term immunity in vaccinated people is still unknown. This review focus on the characteristics of SARS-CoV-2 infection and the immune response in diabetic patients facing COVID-19.

Keywords: cytokine storm; hexosamine; immunity; diabetes; inflammation; hyperglycemia; SARS-CoV-2; serology; antibodies; COVID-19; coronavirus; pandemic; medicine; health

Recepción: 03 – 11 – 2020

Aceptación: 12 – 02 – 2021

Introducción

En diciembre del 2019, en la provincia de Wuhan, China, se reportó un brote de infección respiratoria severa por coronavirus (COVID-19) que rápidamente se dispersó a nivel mundial (Li *et al.*, 2020). Esta pandemia ha causado la muerte de más de un millón de personas en el mundo (WHO, 2020). Se estima que en el mundo 463 millones de personas padecen diabetes (IDF, 2020). Esta enfermedad, hace más susceptibles a las personas a infección COVID-19 y eleva la tasa de muerte (Yang *et al.*, 2020). Varias hipótesis señalan que la hiperglicemia incrementa la replicación viral de COVID-19 mediante la vía de las hexosaminas, además de aumentar la secreción de mediadores pro inflamatorios desencadenando una tormenta de citocinas en los pacientes graves, que, aunado a las alteraciones del sistema inmunitario por la diabetes, pueden ocasionar la muerte (Cole *et al.*, 2020), por ello es importante denotar la participación del sistema inmunitario en la evolución de COVID-19 en pacientes con diabetes.

Coronavirus

Características

El coronavirus, es un virus de ácido ribonucleico (RNA) de cadena sencilla con sentido positivo, mide aproximadamente 125 nm, pertenece a la familia de beta-coronavirus, su envoltura contiene espículas dando apariencia de una corona, de ahí su nombre (Shereen *et al.*, 2020).

El coronavirus no es un virus nuevo, otras infecciones zoonóticas han sido causadas por variantes de este virus, incluyendo al SARS del 2003 en China y MERS en Arabia Saudita en el 2012, reportándose como hospedadores intermediarios al murciélago y al camello respectivamente. El nuevo coronavirus que se identificó en Wuhan, China, el pasado diciembre del 2019, causa el Síndrome Respiratorio Agudo Severo Coronavirus 2 (SARS-CoV-2), denominado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) COVID-19 por el acrónimo en inglés "Coronavirus Disease-2019" (Wu & McGoogan, 2020).

La secuencia de COVID-19 presenta una similitud del 88 % con el coronavirus de murciélago (Yang *et al.*, 2020), y se especuló que la transmisión fue de murciélago a humano, sin embargo, otro estudio de secuenciación demostró que el pangolín tiene mayor similitud en la glicoproteína S que interviene en la entrada del coronavirus a las células humanas, y se describe como el intermediario de la infección COVID-19 entre el humano y el murciélago (Liu *et al.*, 2020).

A diferencia de otros coronavirus, COVID-19 presenta una mortalidad del 2.3% (Wu & McGoogan, 2020), menor que las reportadas para SARS y MERS, 11% y 35% respectivamente (Peeri *et al.*, 2020). La mortalidad se incrementa con la presencia de comorbilidades, en individuos con enfermedades cardiovasculares el riesgo aumenta a 10.3%, con diabetes mellitus a 7.3%, con problemas respiratorios a 6.3%, para hipertensos a 6% y con cáncer a 5.6% (Wu & McGoogan, 2020). Además, la edad también es un factor que incrementa la tasa de mortalidad: 4% en mayores de 60 años, 8.6% personas de 70 o más, y de 13.4% en personas mayores de 80 años (Ruan, 2020). Por sexo, los hombres tienen una mortalidad 2.4 veces más que las mujeres (Jin *et al.*, 2020).

Transmisión

El nuevo coronavirus utiliza como receptor la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) para infectar al organismo. La ECA2 se expresa en las vías respiratorias altas, células de pulmón, de corazón, de riñón, endoteliales, sistema digestivo, y en el páncreas. SARS-CoV-2 al ingresar en las células provoca inflamación, daño en el tejido y liberación de citocinas pro inflamatorias que puede llevar a falla multiorgánica (Muniyappa & Gubbi, 2020).

La transmisión de COVID-19 es de persona a persona a través de las gotas de saliva o aerosoles, también se ha reportado el contagio mediante el contacto con objetos contaminados con el virus y después tocar boca, ojos o nariz (Hussain *et al.*, 2020). Se estima que una persona puede infectar a 2.2 personas (Li *et al.*, 2020).

El tiempo de incubación de COVID-19 es de 5.2 días en promedio, sin embargo, varía desde 2 hasta 11 días; los síntomas se presentan alrededor de 12.5 días después del contacto con un paciente positivo al virus (Lai *et al.*, 2020; Muniyappa & Gubbi, 2020), por ello se recomienda una “cuarentena” de 14 días para saber si se ha contraído o no la infección viral (He *et al.*, 2020). Sin embargo, la transmisión se puede dar de una persona a otra sin haber presentado síntomas (Li *et al.*, 2020). En personas presintomáticas el porcentaje de transmisión individual varía del 48 al 62% y de asintomáticas del 4-32%; dato incierto, que habría que sustentar y valorar (Wiersinga *et al.*, 2020). En las personas sin síntomas el periodo de incubación puede aumentar a 19 días, lo que dificulta aún más el control epidémico (He *et al.*, 2020).

Aún no se tienen datos de transmisión vía fecal-oral, aunque el virus se haya detectado en heces (Pan *et al.*, 2020) La vía de transmisión vertical de madres embarazadas a recién nacidos aún sigue en estudio, Dong *et al.* (2020) reportó el caso de una mujer embarazada positiva a COVID-19 y su neonato, el cual, mostró niveles elevados de citocinas, inmunoglobulinas IgM e IgG, y la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa reversa en tiempo real (RT-qPCR) nasofaríngea negativa para SARS-CoV-2, desde las 2 horas del nacimiento hasta el día 16; así como en muestras de secreción vaginal y leche materna de la madre. Diversos estudios en mujeres embarazadas concluían que no había evidencias de transmisión vertical madre-neonato (Chen *et al.*, 2020; Dong *et al.*, 2020; Grimminck *et al.*, 2020; Zeng *et al.*, 2020), sin embargo, Vivanti *et al.* (2020) reportó el primer caso confirmatorio de transmisión vertical, detectando COVID-19 en placenta, líquido amniótico, y en sangre y exudado nasofaríngeo tanto en la madre como en el recién nacido (Vivanti *et al.*, 2020).

Sintomatología

Los síntomas comunes por COVID-19 son fiebre, tos seca y fatiga, y en menor proporción, dolor de cabeza y diarrea (Huang *et al.*, 2020). Sin embargo, se han agregado nuevos síntomas como: náuseas, vómito, dolor abdominal, trombosis, arritmia, urticaria, petequias y recientemente sordera (hipoacusia), pérdida del sentido del olfato (hiposmia) y del gusto (disgeusia) (Gupta *et al.*, 2020).

El síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), es de las complicaciones más reportada por la infección de COVID-19 (Huang *et al.*, 2020; Wang *et al.*, 2020) y dependiendo de la gravedad del paciente se puede necesitar el uso de oxígeno o ventilación mecánica.

Diagnóstico

El estándar de oro para el diagnóstico de COVID-19 es la técnica de RT-qPCR, en muestras de exudado nasal y orofaríngeo (Moreno-Contreras *et al.*, 2020). El conteo viral máximo se observa entre el 5° y 6° día después del inicio de los síntomas (Pan *et al.*, 2020).

Entre algunas alternativas para el diagnóstico, se han usado otro tipo de muestras como las heces, orina, esputo, así como en saliva (Pan *et al.*, 2020; To *et al.*, 2020). Incluso se han observado discrepancias en los resultados entre las muestras nasales y las de saliva, por un lado, muestras de exudado nasal con resultado negativo, y en saliva, positivas a COVID-19 (Moreno-Contreras *et al.*, 2020; Rao *et al.*, 2020).

Las muestras de saliva prometen ser un mejor candidato, de menor costo, no invasiva, menos molesta, y menos dolorosa en comparación con las muestras provenientes de nariz y garganta. Lo que podría reducir el riesgo de contagio entre el personal de salud (Harikrishnan, 2020; Pasomsub *et al.*, 2020).

Se han desarrollado pruebas rápidas serológicas para la detección de anticuerpos contra SARS-CoV-2, minimizando costos y tiempo de emisión de resultados, con la finalidad de identificar pacientes infectados y portadores asintomáticos. Después de la infección por SARS-

CoV2 se pueden detectar anticuerpos IgM entre los días 3 y 6, y anticuerpos IgG al día 8 de evolución (Li *et al.*, 2020). La IgM es la primera inmunoglobulina que se produce en la sangre después de una infección, un resultado positivo, sugiere infección por COVI-19, si ambas inmunoglobulinas IgM e IgG están presentes, indica evolución de la enfermedad (infección aguda). Solo inmunoglobulina IgG positiva es indicio de la memoria que genera el sistema inmune del paciente y sugiere que la infección se curó o probable infección pasada; si las dos inmunoglobulinas IgM e IgG son negativas, no hay evidencia de infección por SARS-CoV-2 o en su defecto, estar en la fase de síntesis de anticuerpos, es decir, aun no se producen cantidades detectables de anticuerpos por la prueba, por lo que la prueba puede ser un falso negativo. Además, deben compararse con los resultados de la RT-qPCR. Es importante considerar los diferentes grados de sensibilidad y especificidad de cada marca, por lo que no se recomienda el uso de este tipo de pruebas para el diagnóstico definitivo de la presencia del virus SARS-CoV-2, pero si se utilizan para dar seguimiento a la enfermedad por COVID-19 (Kubina & Dziejcz, 2020).

Sugerencias terapéuticas para COVID-19

El personal de salud ha utilizado distintas terapias para reducir los síntomas por COVID-19. Antiinflamatorios no esteroideos o AINES, como paracetamol o el ibuprofeno se usan para disminuir la fiebre (Rinott *et al.*, 2020). Los corticoesteroides, un tipo de hormona esteroidea, mostró una disminución de la tasa de mortalidad en comparación con placebo en un meta análisis realizado en 1703 pacientes graves por COVID-19 (Sterne *et al.*, 2020).

Los anticuerpos monoclonales, como el Tocilizumab y Sarilumab (nombres comerciales), se han usado para inhibir la síntesis de citocinas inflamatorias, y con ello disminuir la “tormenta de citocinas”, la cual, es una condición crítica reportada en pacientes graves por COVID-19 y causa de la subsecuente mortalidad (Chakraborty *et al.*, 2020).

Antivirales como el Remdesivir, aprobado por la Administración de Medicamentos y Alimentos (Food and Drug Administration, FDA) (FDA, 2021). Su uso ha mostrado una tendencia en la recuperación de los pacientes y una disminución en la mortalidad a COVID-19 (Wilt *et al.*, 2020)

Otra opción terapéutica es el plasma de pacientes recuperados a COVID-19 o plasma convaleciente, se ha utilizado con el propósito de administrar anticuerpos contra SARS-CoV-2, neutralizando y previniendo la entrada del virus (Lung *et al.*, 2020). En un estudio de 5,000 pacientes graves (sepsis, falla multiorgánica y comorbilidades) que recibieron terapia de plasma convaleciente, se redujo la tasa de mortalidad significativamente (14.9%) a los 7 días del tratamiento, en comparación con la tasa reportada en el área de cuidado intensivos y sin terapia de plasma convaleciente (10-20%) (Joyner *et al.*, 2020).

En contraste, Simonovich, *et al.* (2020), reportó no haber diferencia significativa a los 30 días en los síntomas y en la mortalidad en pacientes que recibieron plasma convaleciente vs placebo (Simonovich *et al.*, 2020). Por otro lado, la FDA señala que el plasma convaleciente tiene efectos positivos sólo en etapas tempranas de la enfermedad y en pacientes con una respuesta humoral alterada. Además indica que el plasma convaleciente COVID-19 debe tener valores elevados de anticuerpos contra SARS-CoV-2, de lo contrario su uso no está autorizado (FDA, 2021).

La OMS, en su última actualización de enero del 2021, reportó que había 67 vacunas en evaluación clínica y 177 vacunas en desarrollo pre-clínico para COVID-19 (OMS, 2021) Varias vacunas ya están en la fase 3, lo cual no permitirá saber la efectividad y qué tan segura es. Hasta el momento se sabe la eficacia de algunas vacunas en fase 3, entre ellas; Pfizer/BioNTech con una efectividad del 95%, Gamaleya del 92%; Moderna del 94,5%, AstraZeneca 70%, Sinopharm del 79% (Kim *et al.*, 2021) y recientemente la vacuna rusa SputnikV mostró una eficacia del 91.6% (Logunov *et al.*, 2021).

La gran cantidad de vacunas desarrolladas demuestra un gran avance en la lucha contra COVID-19, sin embargo, aún falta evaluar si las nuevas variantes del virus afectan el desarrollo de la vacuna, si la protección será a largo plazo y, si podrá reducir el desarrollo de enfermedad grave en las personas con comorbilidades. Por lo tanto, dado que no existe un tratamiento específico para COVID-19, y a la espera de la aplicación de la vacuna para COVID-19, el distanciamiento social, uso de mascarillas o cubrebocas y el lavado de manos ayudarán a disminuir la probabilidad de infección. Así como no automedicarse, e ir al médico en caso de presentar los síntomas comunes a COVID-19.

Diabetes, Sistema Inmune y su relación con COVID-19

Alteraciones del sistema inmunológico en la diabetes

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad crónica, en la cual se presentan valores elevados de glucosa en sangre por una secreción y/o función alterada de insulina. La hiperglicemia crónica puede provocar daño en riñones, corazón, nervios, vasos sanguíneos y disminución de la vista. La diabetes tipo 1 (DT1) y tipo 2 (DT2) son las más comunes de las DM, y se caracterizan por presentar destrucción de las células β del páncreas e insulinoresistencia respectivamente (Daoud *et al.*, 2009). A continuación, se enlista una serie de alteraciones del sistema inmunológico en la DT2;

- a) Los leucocitos expresan cifras bajas de genes anti-apoptóticos (favoreciendo la muerte celular o apoptosis),
- b) Reducción de células dendríticas (menor presentación de patógenos),
- c) Baja expresión de moléculas de adhesión (disminución del reclutamiento de leucocitos),
- d) Altos niveles de citocinas inflamatorias (interleucina 6 o IL-6, IL-8 y factor de necrosis tumoral, TNF- α),
- e) En macrófagos, baja actividad fagocítica,
- f) Disfunción de células Natural Killer (NK),
- g) Células T asesinas natural (NKT) elevadas, productoras de IL-17 (inflamatoria),
- h) Disminución de moléculas de complemento (C3, C4) y receptores de reconocimiento de patrón (PRR) como los receptores tipo toll (TLR) (Berbudi *et al.*, 2020; Daryabor *et al.*, 2020)

También, la diabetes condiciona a una disminución en los niveles de vitaminas, entre ellas la vitamina C y D. Resaltando sus funciones, la vitamina C tiene efecto antiviral y moduladora de la respuesta inmune. Previene la activación excesiva del sistema inmunológico, ya que inhibe factores de transcripción para la síntesis de citocinas como IL-6 y TNF- α . Participa en la función y activación de células T, B y NK. Niveles bajos de vitamina C también se observan en fumadores activos y pasivos. Por tanto, su deficiencia se asocia con una alta susceptibilidad a infecciones. (Carr & Maggini, 2017)

La vitamina D se obtiene de la ingesta de alimentos, así como la exposición al sol estimula su producción. Las funciones de la vitamina D, son la estimulación en la producción de péptidos antimicrobianos como la “catelicidina” y “defensinas”, las cuales ayudan en la eliminación de patógenos. La deficiencia de esta vitamina se ha relacionado también en obesidad e hipertensión. Al igual que la vitamina C, modula la respuesta inmunitaria, reduce respuesta de células T auxiliares tipo 1 (Th1) inflamatoria hacia respuestas anti-inflamatorias (Th2) (Bae & Kim, 2020).

La desregulación del sistema inmunitario y el estado de inflamación persistente en las personas con DT2 provocan un mayor riesgo de desarrollar enfermedades infecciosas y hasta dos veces más la probabilidad de muerte en comparación con las personas no diabéticas (Hodgson *et al.*, 2015).

La vacunación contra patógenos en personas con DT2, reduce la tasa de mortalidad. Sin embargo, durante la pandemia del 2009 por influenza, se reportó una tasa de mortalidad del 2.8% en personas con DT1 y 3.8% para DT2 en comparación con las personas no diabéticas de 2.3% (Alves *et al.*, 2012; Goeijenbier *et al.*, 2017).

Diabetes y COVID-19

La insulinoresistencia en la DT2 provoca la alteración de genes relacionados con citocinas inflamatorias y disminución en la función del transportador de glucosa GLUT-4, favoreciendo la hiperglicemia (Berbudi *et al.*, 2020). Es común que las personas con DT2 también tengan hiperlipidemia, enfermedad renal crónica, enfermedad cardiovascular y sobrepeso/obesidad (Erener, 2020). En la obesidad, el estrés en adipocitos y el cambio de macrófagos tipo 2 a tipo 1 “pro inflamatorios” y la consecuente secreción de citocinas como las IL-1, y 6, además de TNF- α , favorecen un estado de inflamación subclínica crónica tanto en la obesidad como en la diabetes (Hodgson *et al.*, 2015).

La hiperglicemia puede modificar la actividad pulmonar, disminuir la funcionalidad de este órgano y aumentar la replicación viral (Hill *et al.*, 2020). En la diabetes hay un incremento de la expresión de ECA2 (Chee *et al.*, 2020). En consecuencia, se podría favorecer la entrada y la replicación de SARS-CoV-2. Por otro lado, como se mencionó anteriormente, ECA2 también

se expresa en el páncreas, SARS-CoV-2 daña las células β pancreática, lo que conlleva a una hiperglicemia crónica que puede desencadenar cetoacidosis diabética (Chee *et al.*, 2020).

En fechas recientes, la teoría de la vía de las hexosaminas retomó interés, en la cual, SARS-CoV-2 secuestra esta vía y puede usarla para su replicación viral, incluso describe cómo esta vía influye en la transcripción del factor de interferón (IRF5) que favorece la tormenta de citocinas (Laviada-Molina *et al.*, 2020).

La llamada “tormenta de citocinas” mencionada en la infección por COVID-19, no es un término nuevo, fue usado en el 2003, para describir la respuesta inmunitaria que se presentaba por la infección de influenza y se correlacionaba con daño de tejido diseminado y mal pronóstico de la enfermedad (Q. Wang *et al.*, 2020). Al igual que en influenza, la infección por SARS-CoV-2 describe los mismos daños, en pacientes *post mortem* se presentó daño alveolar difuso, originado por la liberación de citocinas (IL-1, IL6, IL-18 y TNF- α), y en sangre, se observó el incremento de células T “pro inflamatorias” (TH17), células T citotóxicas (CD8+), células NK reducidas (Gao *et al.*, 2020).

La diabetes contribuye a un mayor riesgo de muerte por SARS-CoV-2 (ver **Fig. 1**). Se desconoce la severidad entre los tipos de diabetes, pero se estima un riesgo de muerte de 3.51 (DT1) y 2.03 (DT2) veces más respectivamente, en comparación con las personas sin diabetes (Barron *et al.*, 2020).

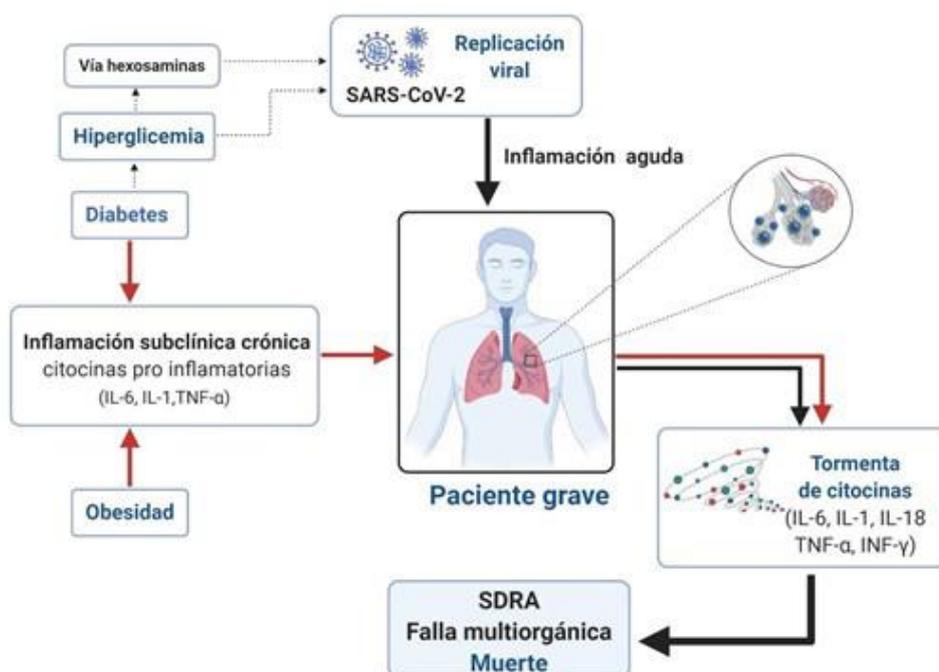


Fig. 1. Severidad a COVID-19 y su relación con la diabetes.

“Paciente diabético con infección COVID-19”. La figura describe el proceso infeccioso por SARS-CoV-2, las flechas negras marcan el posible desenlace de gravedad de una persona “sana” que ha adquirido la enfermedad por COVID-19. Las flechas rojas indican la alteración inmune que presentan las personas con obesidad y diabetes con mayor riesgo de complicaciones y muerte. Además, en líneas punteadas negras, se añade la hipótesis, donde el exceso de glucosa mediante la vía de las hexosaminas es utilizado por SARS-CoV-2 para aumentar la replicación viral.

Fig. 1. Severity to COVID-19 and its relationship with diabetes.

"Diabetic patient with COVID-19 infection". The figure describes the infectious process by SARS-CoV-2, the black arrows show the possible severe outcome of a "healthy" person who has acquired COVID-19 disease. Red arrows indicate the immune dysfunction of people with obesity and diabetes, which increase the risk of complications and death. Also, in black dotted lines, the hypothesis, of how high glucose can take the hexosamine pathway used by SARS-CoV-2 to increase viral replication.

Sexo y COVID-19

Se ha reportado una mayor prevalencia, severidad y mortalidad en hombres a la infección por COVID-19. En un meta análisis se determinó (n=5,408), el 53% de los casos eran del sexo masculino, un 56% eran casos severos, mientras el 77% eran casos críticos, y se reportó una mortalidad del 69% por COVID-19 en comparación con el número de casos relacionados con el sexo femenino (Galbadage *et al.*, 2020).

Esta predisposición a COVID-19 se ha relacionado con diferencias en la respuesta inmune entre hombres y mujeres. Células del sistema inmunitario como células T, NK, macrófagos y células dendríticas expresan receptores para estrógeno y progesterona, aumentando respuestas humorales y celulares fuertes en mujeres (Ghosh & Klein, 2017), mientras que la testosterona, suprime la respuesta inmunitaria (Chanana *et al.*, 2020).

Por otro lado, el gen ECA2 se encuentra ubicado en el cromosoma X, sin embargo, no existe evidencia de que este receptor se exprese de manera diferente en hombres y mujeres (Chen *et al.*, 2020).

Tratamiento farmacológico de la diabetes en pacientes con COVID-19

El manejo adecuado de niveles de glucosa y en pacientes con DT2 preexistente se asocia con una menor mortalidad y complicaciones por COVID-19 (Zhu *et al.*, 2020).

Una variedad de medicamentos antidiabéticos se puede emplear para el tratamiento de la diabetes entre las más comunes se encuentra la Metformina, medicamento de elección para el tratamiento de la DT2, se recomienda para los pacientes con infección por COVID-19 y se relaciona con reducción de niveles de IL-6 y TNF, pero, se contraindica en casos severos gastrointestinales, hipoxia o falla orgánica múltiple (Scheen, 2020).

Tiazolinedionas (TZD): La pioglitazona un TZD, redujo niveles de inflamación y daño pulmonar, ambos estudios realizados en modelo ratón. Dados los mecanismos de acción de reducir parámetros de inflamación (proteína C reactiva, IL6, TNF- α), se recomienda utilizar en la infección por COVID-19 (Carboni *et al.*, 2020).

Inhibidor dipeptidil peptidasa 4 (DPP): degrada las incretinas (hormonas que regulan la ingesta de alimentos), reduce la glucosa posprandial, sin embargo, no está claro su potencial uso en pacientes con COVID-19 (Iacobellis, 2020).

En pacientes hospitalizados, con poco control glicémico y que requieran de ventilación mecánica se recomienda sustituir los antidiabéticos orales por insulina (Singh *et al.*, 2020); así como en pacientes graves por COVID-19 para disminuir el riesgo de hipoglicemia

Por otro lado, los suplementos alimenticios como las vitaminas no forman parte del tratamiento específico para diabetes ni COVID-19, no obstante, su coadministración ha mostrado resultados favorables. La aplicación de vitamina C intravenosa en pacientes con COVID-19 suprimió la tormenta de citocinas, disminuyó el síndrome de dificultad respiratoria aguda y mejoró la función pulmonar en comparación con pacientes que recibieron placebo (Liu *et al.*, 2020).

En un meta-análisis (preprint /MEDRxiv) de 11, 901 pacientes con COVID-19, el 41% tenían deficiencia de vitamina D, el 42% niveles bajos y sólo el 19% de los pacientes tenía

niveles normales de vitamina D. De la población con diabetes se reportó el 21% como casos no graves y el 35% como casos graves. Además, se estimó que las personas con deficiencia de vitamina D tienen 3.3 veces más riesgo de infección, y los pacientes con COVID-19 tienen la probabilidad de 5.1 más de desarrollar casos graves cuando existe deficiencia de vitamina D (Ghasemian *et al.*, 2021).

En resumen, pacientes con DT2 hospitalizados con COVID-19, además del monitoreo de la glucosa, la terapia farmacológica para tratar la diabetes y disminuir los efectos de la infección por SARS-CoV-2, la administración de vitaminas puede ayudar a reforzar el sistema inmunitario.

Conclusiones

Toda enfermedad emergente como la actual, de COVID-19, conlleva un análisis minucioso de los pacientes, a pesar de tener un “buen” sistema inmune, la calidad de vida y la carga genética, seguirán influyendo de manera inexplicable en el desarrollo de la enfermedad, ya que se presentan casos donde personas “sanas” y jóvenes mueren, en contraste, gente mayor e inmunocomprometida, sale victoriosa de la infección por COVID-19.

Sin embargo, un estado de alteración inmunológica, como la diabetes supone una menor respuesta frente a patógenos y una respuesta inflamatoria exacerbada, que, aunado al sexo masculino, la edad avanzada y otras enfermedades pre existentes añaden factores que influyen en el riesgo de gravedad y en la muerte por COVID-19.

El conocimiento de la enfermedad brindará mejores pautas para la atención de pacientes que han contraído la infección por COVID-19, con y sin comorbilidades. La investigación avanza para la mejor selección de terapias que permitan disminuir la inflamación crónica, y evitar que las complicaciones culminen en la muerte del paciente.

Enfrentar la falta de un medicamento específico para el nuevo coronavirus y esperar la vacunación tanto a nivel local como global para proteger en el futuro contra dicha enfermedad, nos invita a seguir los lineamientos de cuidado como: el lavado frecuente de manos, el distanciamiento social, el uso de cubre bocas y especial cuidado y atención a personas con

diabetes, obesidad, hipertensión y enfermedades cardiovasculares como parte de nuestra rutina diaria podrá prevenir la saturación de los hospitales.

Referencias

- Alves, C., Casqueiro, J., & Casqueiro, J. (2012). Infections in patients with diabetes mellitus: A review of pathogenesis. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, *16*(7), 27. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.94253>
- Bae, M., & Kim, H. (2020). Mini-Review on the Roles of Vitamin C, Vitamin D, and Selenium in the Immune System against COVID-19. *Molecules (Basel, Switzerland)*, *25*(22), 1–12. <https://doi.org/10.3390/molecules25225346>
- Barron, E., Bakhai, C., Kar, P., Weaver, A., Bradley, D., Ismail, H., Knighton, P., Holman, N., Khunti, K., Sattar, N., Wareham, N. J., Young, B., & Valabhji, J. (2020). Associations of type 1 and type 2 diabetes with COVID-19-related mortality in England: a whole-population study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, *8*(10), 813–822. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30272-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30272-2)
- Berbudi, A., Rahmadika, N., Tjahjadi, A. I., & Ruslami, R. (2020). Type 2 Diabetes and its Impact on the Immune System. *Current Diabetes Reviews*, *16*(5), 442–449. <https://doi.org/10.2174/1573399815666191024085838>
- Carboni, E., Carta, A. R., & Carboni, E. (2020). Can pioglitazone be potentially useful therapeutically in treating patients with covid-19? *Medical Hypotheses*, *140*(April), 109776. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109776>
- Carr, A., & Maggini, S. (2017). Vitamin C and Immune Function. *Nutrients*, *9*(11), 1211. <https://doi.org/10.3390/nu9111211>
- Chakraborty, C., Sharma, A. R., Bhattacharya, M., Sharma, G., Lee, S.-S., & Agoramoorthy, G. (2020). COVID-19: Consider IL-6 receptor antagonist for the therapy of cytokine storm syndrome in SARS-CoV-2 infected patients. *Journal of Medical Virology*, *92*(11), 2260–2262. <https://doi.org/10.1002/jmv.26078>
- Chee, Y. J., Tan, S. K., & Yeoh, E. (2020). Dissecting the interaction between COVID-19 and diabetes mellitus. *Journal of Diabetes Investigation*, *11*(5), 1104–1114. <https://doi.org/10.1111/jdi.13326>
- Chen, H., Guo, J., Wang, C., Luo, F., Yu, X., Zhang, W., Li, J., Zhao, D., Xu, D., Gong, Q., Liao, J., Yang, H., Hou, W., & Zhang, Y. (2020). Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *The Lancet*, *395*(10226), 809–815.

[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30360-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30360-3)

- Chen, Y., Gong, X., Wang, L., & Guo, J. (2020). Effects of hypertension, diabetes and coronary heart disease on COVID-19 diseases severity: a systematic review and meta-analysis. *MedRxiv*, 280, 2020.03.25.20043133. <https://doi.org/https://doi.org/10.1101/2020.03.25.20043133>
- Cole, S. A., Laviada-Molina, H. A., Serres-Perales, J. M., Rodriguez-Ayala, E., & Bastarrachea, R. A. (2020). The COVID-19 Pandemic during the Time of the Diabetes Pandemic: Likely Fraternal Twins? *Pathogens*, 9(5), 389. <https://doi.org/10.3390/pathogens9050389>
- Daoud, A. K., Tayyar, M. A., Fouda, I. M., & Harfeil, N. A. (2009). Effects of diabetes mellitus vs. in vitro hyperglycemia on select immune cell functions. *Journal of Immunotoxicology*, 6(1), 36–41. <https://doi.org/10.1080/15476910802604564>
- Daryabor, G., Atashzar, M. R., Kabelitz, D., Meri, S., & Kalantar, K. (2020). The Effects of Type 2 Diabetes Mellitus on Organ Metabolism and the Immune System. *Frontiers in Immunology*, 11(July). <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01582>
- Dong, L., Tian, J., He, S., Zhu, C., Wang, J., Liu, C., & Yang, J. (2020). Possible Vertical Transmission of SARS-CoV-2 From an Infected Mother to Her Newborn. *JAMA*, E1–E3. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4621>
- Erener, S. (2020). Diabetes, infection risk and COVID-19. *Molecular Metabolism*, 39(June), 101044. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2020.101044>
- FDA. (2021). *Emergency Use Authorization*. <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-legal-regulatory-and-policy-framework/emergency-use-authorization#coviddrugs>
- Galbadage, T., Peterson, B. M., Awada, J., Buck, A. S., Ramirez, D. A., Wilson, J., & Gunasekera, R. S. (2020). Systematic Review and Meta-Analysis of Sex-Specific COVID-19 Clinical Outcomes. *Frontiers in Medicine*, 7(June), 1–15. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00348>
- Gao, Y. -M., Xu, G., Wang, B., & Liu, B. -C. (2020). Cytokine storm syndrome in coronavirus disease 2019: A narrative review. *Journal of Internal Medicine*, June, joim.13144. <https://doi.org/10.1111/joim.13144>
- Ghasemian, R., Shamshirian, A., Heydari, K., Malekan, M., Alizadeh-, R., Seyfari, B., Motamedzadeh, A., & Dadgostar, E. (2021). The Role of Vitamin D in the Age of COVID-19 : A Systematic Review and Meta-Analysis The Role of Vitamin D in the Age of COVID-19 : A Systematic Review and Meta-Analysis Abstract Background :

- Evidence recommends that vitamin D might be a crucial supportiv. *MedRxiv*, 1–24.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1101/2020.06.05.20123554>
- Ghosh, S., & Klein, R. S. (2017). Sex Drives Dimorphic Immune Responses to Viral Infections. *The Journal of Immunology*, *198*(5), 1782–1790.
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.1601166>
- Goeijenbier, M., van Sloten, T. T., Slobbe, L., Mathieu, C., van Genderen, P., Beyer, W. E. P., & Osterhaus, A. D. M. E. (2017). Benefits of flu vaccination for persons with diabetes mellitus: A review. *Vaccine*, *35*(38), 5095–5101.
<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.07.095>
- Grimminck, K., Santegoets, L. A. M., Siemens, F. C., Fraaij, P. L. A., Reiss, I. K. M., & Schoenmakers, S. (2020). No evidence of vertical transmission of SARS-CoV-2 after induction of labour in an immune-suppressed SARS-CoV-2-positive patient. *BMJ Case Reports*, *13*(6), e235581. <https://doi.org/10.1136/bcr-2020-235581>
- Gupta, A., Madhavan, M. V., Sehgal, K., Nair, N., Mahajan, S., Sehrawat, T. S., Bikdeli, B., Ahluwalia, N., Ausiello, J. C., Wan, E. Y., Freedberg, D. E., Kirtane, A. J., Parikh, S. A., Maurer, M. S., Nordvig, A. S., Accili, D., Bathon, J. M., Mohan, S., Bauer, K. A., ... Landry, D. W. (2020). Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nature Medicine*, *26*(7), 1017–1032. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0968-3>
- Harikrishnan, P. (2020). Saliva as a Potential Diagnostic Specimen for COVID-19 Testing. *Journal of Craniofacial Surgery*, Publish Ah(6), 538–539.
<https://doi.org/10.1097/SCS.00000000000006724>
- He, F., Deng, Y., & Li, W. (2020). Coronavirus disease 2019: What we know? *Journal of Medical Virology*, *92*(7), 719–725. <https://doi.org/10.1002/jmv.25766>
- Hill, M. A., Mantzoros, C., & Sowers, J. R. (2020). Commentary: COVID-19 in Patients with Diabetes. *Metabolism*, 154217. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154217>
- Hodgson, K., Morris, J., Bridson, T., Govan, B., Rush, C., & Ketheesan, N. (2015). Immunological mechanisms contributing to the double burden of diabetes and intracellular bacterial infections. *Immunology*, *144*(2), 171–185.
<https://doi.org/10.1111/imm.12394>
- Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., Cheng, Z., Yu, T., Xia, J., Wei, Y., Wu, W., Xie, X., Yin, W., Li, H., Liu, M., ... Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, *395*(10223), 497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)

- Hussain, A., Bhowmik, B., & do Vale Moreira, N. C. (2020). COVID-19 and Diabetes: Knowledge in progress. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 162, 108142. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108142>
- Iacobellis, G. (2020). COVID-19 and diabetes: Can DPP4 inhibition play a role? *Diabetes Research and Clinical Practice*, 162, 108125. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108125>
- IDF. (2020). *International Diabetes Federation*. <https://www.idf.org/>
- Jin, J.-M., Bai, P., He, W., Wu, F., Liu, X.-F., Han, D.-M., Liu, S., & Yang, J.-K. (2020). Gender Differences in Patients With COVID-19: Focus on Severity and Mortality. *Frontiers in Public Health*, 8(April), 1–6. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00152>
- Joyner, M. J., Wright, R. S., Fairweather, D., Senefeld, J. W., Bruno, K. A., Klassen, S. A., Carter, R. E., Klompas, A. M., Wiggins, C. C., Shepherd, J. R. A., Rea, R. F., Whelan, E. R., Clayburn, A. J., Spiegel, M. R., Johnson, P. W., Lesser, E. R., Baker, S. E., Larson, K. F., Ripoll, J. G., ... Casadevall, A. (2020). Early safety indicators of COVID-19 convalescent plasma in 5000 patients. *Journal of Clinical Investigation*, 130(9), 4791–4797. <https://doi.org/10.1172/JCI140200>
- Kim, J. H., Marks, F., & Clemens, J. D. (2021). Looking beyond COVID-19 vaccine phase 3 trials. *Nature Medicine*. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01230-y>
- Kubina, R., & Dziedzic, A. (2020). Molecular and Serological Tests for COVID-19. A Comparative Review of SARS-CoV-2 Coronavirus Laboratory and Point-of-Care Diagnostics. *Diagnostics*, 10(6), 434. <https://doi.org/10.3390/diagnostics10060434>
- Lai, C.-C., Liu, Y. H., Wang, C.-Y., Wang, Y.-H., Hsueh, S.-C., Yen, M.-Y., Ko, W.-C., & Hsueh, P.-R. (2020). Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease, and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Facts and myths. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 53(3), 404–412. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.02.012>
- Laviada-Molina, H. A., Leal-Berumen, I., Rodriguez-Ayala, E., & Bastarrachea, R. A. (2020). Working Hypothesis for Glucose Metabolism and SARS-CoV-2 Replication: Interplay Between the Hexosamine Pathway and Interferon RF5 Triggering Hyperinflammation. Role of BCG Vaccine? *Frontiers in Endocrinology*, 11(July), 1–6. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00514>
- Li, J., You, Z., Wang, Q., Zhou, Z., Qiu, Y., Luo, R., & Ge, X. (2020). The epidemic of 2019-novel-coronavirus (2019-nCoV) pneumonia and insights for emerging infectious diseases in the future. *Microbes and Infection*, 22(2), 80–85.

<https://doi.org/10.1016/j.micinf.2020.02.002>

- Li, Q., Guan, X., Wu, P., Wang, X., Zhou, L., Tong, Y., Ren, R., Leung, K. S. M., Lau, E. H. Y., Wong, J. Y., Xing, X., Xiang, N., Wu, Y., Li, C., Chen, Q., Li, D., Liu, T., Zhao, J., Liu, M., ... Feng, Z. (2020). Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *New England Journal of Medicine*, 382(13), 1199–1207. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001316>
- Li, Z., Yi, Y., Luo, X., Xiong, N., Liu, Y., Li, S., Sun, R., Wang, Y., Hu, B., Chen, W., Zhang, Y., Wang, J., Huang, B., Lin, Y., Yang, J., Cai, W., Wang, X., Cheng, J., Chen, Z., ... Ye, F. (2020). Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis. *Journal of Medical Virology*, February. <https://doi.org/10.1002/jmv.25727>
- Liu, F., Zhu, Y., Zhang, J., Li, Y., & Peng, Z. (2020). Intravenous high-dose vitamin C for the treatment of severe COVID-19: Study protocol for a multicentre randomised controlled trial. *BMJ Open*, 10(7). <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-039519>
- Liu, P., Jiang, J.-Z., Wan, X.-F., Hua, Y., Li, L., Zhou, J., Wang, X., Hou, F., Chen, J., Zou, J., & Chen, J. (2020). Are pangolins the intermediate host of the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2)? *PLOS Pathogens*, 16(5), e1008421. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008421>
- Logunov, D. Y., Dolzhikova, I. V., Shcheblyakov, D. V., Tukhvatulin, A. I., Zubkova, O. V., Dzharullaeva, A. S., Kovyrshina, A. V, Lubenets, N. L., Grousova, D. M., Erokhova, A. S., Botikov, A. G., Izhaeva, F. M., Popova, O., Ozharovskaya, T. A., Esmagambetov, I. B., Favorskaya, I. A., Zrelkin, D. I., Voronina, D. V, Shcherbinin, D. N., ... Gam-COVID-Vac Vaccine Trial Group. (2021). Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet* (London, England), 6736(21), 1–11. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00234-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00234-8)
- Lung, T., Kazatchkine, M. D., Risch, L., Risch, M., & Nydegger, U. E. (2020). A consideration of convalescent plasma and plasma derivatives in the care of Severely-ill patients with COVID-19. *Transfusion and Apheresis Science*, September, 102936. <https://doi.org/10.1016/j.transci.2020.102936>
- Moreno-Contreras, J., Espinoza, M. A., Sandoval-Jaime, C., Cantú-Cuevas, M. A., Barón-Olivares, H., Ortiz-Orozco, O. D., Muñoz-Rangel, A. V., Hernández-de la Cruz, M., Eroza-Osorio, C. M., Arias, C. F., & López, S. (2020). Saliva sampling and its direct lysis, an excellent option to increase the number of SARS CoV2 diagnostic tests in

- settings with supply shortages. *Journal of Clinical Microbiology*, July. <https://doi.org/10.1128/JCM.01659-20>
- Muniyappa, R., & Gubbi, S. (2020). COVID-19 pandemic, coronaviruses, and diabetes mellitus. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 318(5), E736–E741. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00124.2020>
- OMS. (2021). *Draft landscape and tracker of COVID-19 candidate vaccines*. <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>
- Pan, X., Chen, D., & Xia, Y. (2020). Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples. *The Lancet Infectious Diseases*, 20(4), 411–412. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30113-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30113-4)
- Pasomsub, E., Watcharananan, S. P., Boonyawat, K., Janchompoo, P., Wongtabtim, G., Suksuwan, W., Sungkanuparph, S., & Phuphuakrat, A. (2020). Saliva sample as a non-invasive specimen for the diagnosis of coronavirus disease 2019: a cross-sectional study. *Clinical Microbiology and Infection*, January. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.05.001>
- Peeri, N. C., Shrestha, N., Rahman, M. S., Zaki, R., Tan, Z., Bibi, S., Baghbanzadeh, M., Aghamohammadi, N., Zhang, W., & Haque, U. (2020). The SARS, MERS and novel coronavirus (COVID-19) epidemics, the newest and biggest global health threats: what lessons have we learned? *International Journal of Epidemiology*, 49(3), 717–726. <https://doi.org/10.1093/ije/dyaa033>
- Rao, M., Rashid, F. A., Sabri, F. S. A. H., Jamil, N. N., Zain, R., Hashim, R., Amran, F., Kok, H. T., Samad, M. A. A., & Ahmad, N. (2020). Comparing nasopharyngeal swab and early morning saliva for the identification of SARS-CoV-2. *Clinical Infectious Diseases*, 1–27. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1156>
- Rinott, E., Kozer, E., Shapira, Y., Bar-Haim, A., & Youngster, I. (2020). Ibuprofen use and clinical outcomes in COVID-19 patients. *Clinical Microbiology and Infection*, 26(9), 1259.e5-1259.e7. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.06.003>
- Ruan, S. (2020). Likelihood of survival of coronavirus disease 2019. *The Lancet Infectious Diseases*, 20(6), 630–631. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30257-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30257-7)
- Scheen, A. J. (2020). Metformin and COVID-19: From cellular mechanisms to reduced mortality. *Diabetes and Metabolism*, 2019, 17–20. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2020.07.006>
- Shereen, M. A., Khan, S., Kazmi, A., Bashir, N., & Siddique, R. (2020). COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *Journal of Advanced*

- Research*, 24, 91–98. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2020.03.005>
- Simonovich, V. A., Burgos Prax, L. D., Scibona, P., Beruto, M. V., Vallone, M. G., Vázquez, C., Savoy, N., Giunta, D. H., Pérez, L. G., Sánchez, M. del L., Gamarnik, A. V., Ojeda, D. S., Santoro, D. M., Camino, P. J., Antelo, S., Rainero, K., Vidiella, G. P., Miyazaki, E. A., Cornistein, W., Belloso, W. H. (2020). A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia. *New England Journal of Medicine*, NEJMoa2031304. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2031304>
- Singh, A. K., Gupta, R., Ghosh, A., & Misra, A. (2020). Diabetes in COVID-19: Prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*, 14(4), 303–310. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.004>
- Sterne, J. A. C., Murthy, S., Diaz, J. V., Slutsky, A. S., Villar, J., Angus, D. C., Annane, D., Azevedo, L. C. P., Berwanger, O., Cavalcanti, A. B., Dequin, P.-F., Du, B., Emberson, J., Fisher, D., Giraudeau, B., Gordon, A. C., Granholm, A., Green, C., Haynes, R., ... Marshall, J. C. (2020). Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19. *JAMA*, 324(13), 1330. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.17023>
- To, K. K.-W., Tsang, O. T.-Y., Leung, W.-S., Tam, A. R., Wu, T.-C., Lung, D. C., Yip, C. C.-Y., Cai, J.-P., Chan, J. M.-C., Chik, T. S.-H., Lau, D. P.-L., Choi, C. Y.-C., Chen, L.-L., Chan, W.-M., Chan, K.-H., Ip, J. D., Ng, A. C.-K., Poon, R. W.-S., Luo, C.-T., ... Yuen, K.-Y. (2020). Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*, 20(5), 565–574. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30196-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30196-1)
- Vivanti, A. J., Vauloup-Fellous, C., Prevot, S., Zupan, V., Suffee, C., Do Cao, J., Benachi, A., & De Luca, D. (2020). Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. *Nature Communications*, 11(1), 3572. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17436-6>
- Wang, D., Hu, B., Hu, C., Zhu, F., Liu, X., Zhang, J., Wang, B., Xiang, H., Cheng, Z., Xiong, Y., Zhao, Y., Li, Y., Wang, X., & Peng, Z. (2020). Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, 323(11), 1061. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
- Wang, Q., Fang, P., He, R., Li, M., Yu, H., Zhou, L., Yi, Y., Wang, F., Rong, Y., Zhang, Y., Chen, A., Peng, N., Lin, Y., Lu, M., Zhu, Y., Peng, G., Rao, L., & Liu, S. (2020). O - GlcNAc transferase promotes influenza A virus–induced cytokine storm by targeting

- interferon regulatory factor-5. *Science Advances*, 6(16), eaaz7086.
<https://doi.org/10.1126/sciadv.aaz7086>
- WHO. (2020). WHO Coronavirus disease (COVID-19) dashboard. <https://covid19.who.int/>
- Wiersinga, W. J., Rhodes, A., Cheng, A. C., Peacock, S. J., & Prescott, H. C. (2020). Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 324(8), 782.
<https://doi.org/10.1001/jama.2020.12839>
- Wilt, T. J., Kaka, A. S., MacDonald, R., Greer, N., Obley, A., & Duan-Porter, W. (2020). Remdesivir for Adults With COVID-19. *Annals of Internal Medicine*, M20-5752.
<https://doi.org/10.7326/M20-5752>
- Wu, Z., & McGoogan, J. M. (2020). Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China. *JAMA*, 323(13), 1239.
<https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
- Yang, J., Zheng, Y., Gou, X., Pu, K., Chen, Z., Guo, Q., Ji, R., Wang, H., Wang, Y., & Zhou, Y. (2020). Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases*, 94, 91–95. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.017>
- Zeng, L., Xia, S., Yuan, W., Yan, K., Xiao, F., Shao, J., & Zhou, W. (2020). Neonatal Early-Onset Infection With SARS-CoV-2 in 33 Neonates Born to Mothers With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Pediatrics*, 174(7), 722–725.
<https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.0878>
- Zhu, L., She, Z.-G., Cheng, X., Qin, J.-J., Zhang, X.-J., Cai, J., Lei, F., Wang, H., Xie, J., Wang, W., Li, H., Zhang, P., Song, X., Chen, X., Xiang, M., Zhang, C., Bai, L., Xiang, D., Chen, M.-M., ... Li, H. (2020). Association of Blood Glucose Control and Outcomes in Patients with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes. *Cell Metabolism*, 31(6), 1068-1077.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.04.021>