

Caracterización clínica, según niveles de glucemia, de pacientes hospitalizados por COVID-19: serie de casos

Irene Stulin¹, Maria Montes de Oca^{1,2}, Gabriela Blanco¹, Laura Sánchez¹, Isabel-Carlota Silva¹, Jennireth Quevedo¹, Maria Cristina Arvelo^{1,2}, Nathalia Valera¹, Irene Papa¹, Santiago Bacci¹, Fátima de Abreu¹, Héctor Villarroel¹, Juan Carlos Catari¹, José Luis Lopez¹, Brigitte Moran¹, Claudio Cárdenas¹, Saverio Santucci¹, José Luis Viloría¹, Jerry Gómez¹, Antonio Martinelli¹, Eleonora García¹ y Manuel Guzmán^{1,2}

¹Hospital Centro Médico de Caracas, Caracas, Venezuela.

²Universidad Central de Venezuela, Facultad de Medicina, Caracas, Venezuela.

Palabras clave: COVID-19; SARS-CoV-2; hiperglucemia.

Resumen. La hiperglucemia con o sin diabetes en pacientes hospitalizados con COVID-19 se asocia con complicaciones. No existe información del problema en nuestro entorno. El objetivo del estudio fue comparar las características y curso clínico intrahospitalario de los pacientes con diagnóstico de COVID-19 que presentaron o no hiperglucemia durante su hospitalización. Estudio retrospectivo, observacional, de revisión de historias clínicas de pacientes hospitalizados con COVID-19. Se usó el formulario desarrollado por ISARIC y OMS para recopilar datos. Siguiendo los objetivos glucémicos estándar en pacientes hospitalizados, se definió como hiperglucemia, al valor en ayunas igual o mayor de 140 mg/dL. Se incluyeron 148 pacientes, 97 (65,5%) hombres y 51 mujeres (34,5%), con edad promedio de $64,1 \pm 16,1$ años, de los cuales 42 (28,4%), refirieron antecedente de diabetes, 60 (40,5%) presentaron hiperglucemia intrahospitalaria y 32 (53,3%) de estos casos no reportaron diabetes previa. Los pacientes con hiperglucemia tenían mayor edad, recibieron más corticoides sistémicos (96,6 vs 82,6%; $p=0,01$), antibióticos (68,3 vs 44,3%; $p=0,01$), presentaron mayor alteración en la oxigenación de ingreso (SpO_2 $88,1 \pm 11,7\%$ vs $92,8 \pm 5,5\%$, $p=0,02$; PaO_2/FiO_2 , $194,4 \pm 119,7$ vs $270,9 \pm 118,3$, $p<0,001$), mayor puntaje de extensión de lesión pulmonar en la tomografía de tórax ($14,9 \pm 5,7$ vs $11,1 \pm 6,3$; $p<0,001$) y marcadores inflamatorios al ingreso más alterados (PCR $6,73 \pm 3,61$ vs $5,08 \pm 4,21$; $p<0,01$, LDH $342,9 \pm 118,4$ vs $296,5 \pm 161,4$; $p=0,01$ y ferritina $687,7 \pm 373,2$ vs $542,6 \pm 395,3$; $p=0,01$). La mortalidad (34,5 vs 10,7%; $p<0,001$) y admisión a la UCI (43,3 vs 7,9%; $p<0,001$) fue mayor en los pacientes con hiperglucemia. La hiperglucemia en pacientes hospitalizados por COVID-19 es un marcador de mayor gravedad y mal pronóstico.

Clinical characteristics of patients hospitalized with COVID-19 according to glycemia levels: Case series

Invest Clin 2021; 62 (Suppl. 2): 27-42

Key words: COVID-19; SARS-CoV-2; hyperglycemia; diabetes; mortality.

Abstract. Hyperglycemia, with or without diabetes, is associated with complications in hospitalized patients with COVID-19. There is no information regarding this problem in our region. This study was aimed to compare the characteristics and in-hospital clinical course of patients with a probable diagnosis of COVID-19, with and without hyperglycemia during the hospitalization. This is a retrospective, observational study of clinical records review of hospitalized patients with COVID-19. The ISARIC-WHO form was used for data collection. Hyperglycemia was defined as a fasting value ≥ 140 mg/dL according to standard glycaemia targets in hospitalized patients. A total of 148 patients were included, 97 (65.5%) men and 51 (34.5%) women, with a mean age of 64.1 ± 16.1 years; of which 42/148 (28.4%) patients reported previous diabetes, 60/148 (40.5%) patients had hyperglycemia during the hospitalization and 32/60 (53.3%) of these cases did not report previous diabetes. The patients with hyperglycemia were older, received more frequently systemic corticosteroids (96.6 vs 82.6%; $p=0.01$), and antibiotics (68.3 vs 44.3%; $p=0.01$), had worse baseline oxygenation parameters (SpO_2 $88.1 \pm 11.7\%$; vs $92.8 \pm 5.5\%$; $p=0.02$, PaO_2/FiO_2 , 194.4 ± 119.7 vs 270.9 ± 118.3 ; $p<0.001$), higher total lung severity score in the chest CT (14.9 ± 5.7 vs 11.1 ± 6.3 ; $p<0.001$) and higher levels of baseline inflammatory markers (CRP 6.73 ± 3.61 vs 5.08 ± 4.21 ; $p<0.01$, LDH 342.9 ± 118.4 vs 296.5 ± 161.4 ; $p=0.01$ and Ferritin 687.7 ± 373.2 vs 542.6 ± 395.3 ; $p=0.01$). Mortality (34.5 vs 10.7%; $p<0.001$) and admission to ICU (43.3 vs 7.9%; $p<0.001$) were higher in patients with hyperglycemia.

Hyperglycemia in hospitalized patients with COVID-19 is a marker of severe disease and poor prognosis.

Recibido: 05-05-2021 Aceptado: 26-06-2021

INTRODUCCIÓN

La pandemia secundaria a la afección por el virus SARS-CoV-2 que se inició en diciembre del 2019, ha afectado a más de 127 millones de personas en el mundo y ha causado 2.787.593 millones de muertes hasta la actualidad (marzo 2021). Los pacientes con enfermedades preexistentes, tales como diabetes mellitus, hipertensión arte-

rial, obesidad y cáncer, son parte del grupo más susceptible a tener complicaciones (1). Múltiples estudios describen que aquellos pacientes con el diagnóstico previo de diabetes mellitus, tienen mayor probabilidad de hospitalización y complicaciones relacionadas con la infección por el virus SARS-CoV-2, así como mayor frecuencia de ingresos a la unidad de cuidados intensivos (UCI) (2-5).

En general, la diabetes mellitus afecta aproximadamente al 10% de la población adulta global y estudios observacionales han informado una prevalencia de hiperglucemia y diabetes entre el 38 y 40% de los pacientes hospitalizados por cualquier entidad aguda (6-7). El consenso sobre hiperglucemia en pacientes hospitalizados, de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) y la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (AACE), definió la hiperglucemia de estrés o relacionada a la hospitalización, como una concentración de glucosa mayor de 140 mg/dL (7,8 mmol/L), en pacientes sin historia previa de diabetes (8). Esta hiperglucemia se acompaña de elevación de citoquinas pro inflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa y las interleuquinas 6, 1B, 8 (IL-6, IL-1-B, IL-8), las cuales actúan sobre el receptor de insulina, fosforilando el residuo de serina, interfiriendo con la señal post receptor y promoviendo resistencia insulínica en los tejidos periféricos (9).

Por otra parte, la hiperglucemia presente en los pacientes afectados por COVID-19 con o sin antecedentes de diabetes, se ha relacionado con elevación de citoquinas inflamatorias, resistencia insulínica, y un curso más severo de la enfermedad comparado con los pacientes normoglicémicos (1-5,10-15). Adicionalmente, el estrés agudo que condiciona la liberación de hormonas contrarreguladoras, la acción directa del virus SARS-CoV-2 sobre los receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), presente en los islotes pancreáticos y la hiperglucemia inducida por el uso terapéutico de glucocorticoides, son elementos a considerar en la génesis de este problema (9).

Existe información muy limitada en la literatura local, sobre la prevalencia de hiperglucemia con y sin diabetes, la relación entre los valores glucémicos con la alteración de los diferentes parámetros bioquímicos e imagenológicos en los pacientes hospitalizados por COVID-19, así como su evolución clínica que permita orientar las conductas diagnósticas y terapéuticas más

efectivas para enfrentar esta enfermedad emergente. Por tanto, nuestro estudio buscó evaluar las características y curso clínico de los pacientes con diagnóstico de COVID-19, que presentaron o no hiperglucemia aguda durante su permanencia en el hospital privado Centro Médico de Caracas.

Pacientes y Métodos

Este es un estudio retrospectivo, observacional, de revisión de historias clínicas (serie de casos), de los pacientes hospitalizados con el diagnóstico clínico de COVID-19 en el Hospital Centro Médico de Caracas, Venezuela, entre el 1 de marzo y el 30 de octubre del 2020. El estudio fue aprobado por el Comité de Bioética de la institución. Por tratarse de un estudio retrospectivo de revisión de historias clínicas no se obtuvo el consentimiento informado de los pacientes.

Recolección de datos

Para la recopilación de los datos se utilizó el formulario de informe de caso en papel (versión CORE en español del 23 de abril del 2020), desarrollado por el estudio ISARIC y la Organización Mundial de la Salud (OMS), para su uso en investigaciones del protocolo "Clinical Characterization Protocol UK (CCP-UK)" (<https://isaric.tghn.org/COVID-19-CRF/>). Se recolectó toda la información de los datos clínicos de los pacientes desde el momento del ingreso a la institución e información sobre la clínica que presentaron los pacientes antes del ingreso hospitalario. Durante la hospitalización se evaluaron las medidas de gravedad de la enfermedad y los resultados de los análisis de laboratorio de rutina para COVID-19 en tres puntos temporales: el día uno de ingreso al hospital, el día tres y el día seis. Se realizó un registro de los tratamientos intrahospitalarios relevantes que recibieron los pacientes, el nivel de atención requerida (sala de hospitalización o UCI), así como los detalles del alta o muerte en el hospital y los días de hospitalización.

Un equipo de médicos que había tratado a estos pacientes, realizó la recopilación

de los datos y completó el formulario extrayendo de los registros médicos el historial de exposición reciente, antecedentes pertinentes, síntomas clínicos, saturación de oxígeno por oximetría de pulso (SpO_2), presión arterial de oxígeno (PaO_2), fracción inspirada de oxígeno (FiO_2) requerida, PaO_2/FiO_2 , resultados de laboratorio, alteraciones en la tomografía de tórax (TC), tratamiento y los desenlaces clínicos. En 115 pacientes (91%) se realizó al menos una TC, y los datos se extrajeron después de ser revisados por un equipo de médicos especialistas en imágenes.

Todas las pruebas de laboratorio se realizaron de acuerdo con las necesidades clínicas de los pacientes. Los investigadores se comunicaron por teléfono con los pacientes egresados cuando algo no estaba claro o si faltaba información necesaria para el estudio.

Confirmación del diagnóstico de COVID-19

La confirmación diagnóstica de COVID-19 se basó en la detección de secuencias virales específicas, mediante pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (AAN), con el resultado positivo de la prueba reacción en cadena de la polimerasa por transcripción inversa en tiempo real (rRT-PCR) para el síndrome respiratorio agudo moderado a grave SARS-CoV-2. Estas pruebas fueron procesadas en el Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel (INHRR), siguiendo las normativas de las autoridades sanitarias locales. Las muestras de las vías respiratorias superiores (hisopados nasofaríngeos), fueron tomadas siguiendo las directrices estandarizadas por la OMS. Un total de 119 (80,4%) pacientes tuvo una prueba rRT-PCR positiva, 21 (14,2%) negativa y en 8 (5,4%) pacientes no hubo reporte del resultado de la prueba por parte del INHRR.

Evaluación de Niveles de Glucosa en sangre

Los niveles de glucemia fueron obtenidos de muestras de sangre venosa tomadas

al momento de la admisión hospitalaria y en dos controles en ayunas durante la hospitalización. El análisis se realizó usando la reacción electroquímica activada por la enzima glucosa oxidasa. Según estos valores los pacientes fueron categorizados en dos grupos siguiendo los puntos de corte para los niveles de glucosa utilizados previamente en los pacientes hospitalizados con COVID-19: 1) Glucemia normal en todas las muestras (<140 mg/dL); 2) Glucemia alterada o hiperglucemia (glucemia ≥ 140 mg/dL) en cualquiera de las tres muestras (10,14,16). El antecedente de diabetes mellitus fue referido por el paciente durante la hospitalización.

Criterios de hospitalización

El criterio más común de ingreso hospitalario para pacientes con COVID-19 fue la hipoxemia en aire ambiente (FiO_2 0.21) y/o la presencia de infiltrados pulmonares compatibles con infección por COVID-19. Para el propósito de este artículo, una cama de la UCI se define como aquella con la capacidad de proporcionar ventilación mecánica y monitoreo continuo de signos vitales, con personal de enfermeras de cuidados críticos y supervisión de intensivistas. El ingreso a la UCI fue reservado con mayor frecuencia para pacientes con insuficiencia respiratoria aguda severa, que requerían oxigenoterapia con cánula nasal de alto flujo o ventilación mecánica.

Análisis semicuantitativo de la tomografía de Tórax

En cada paciente, la TC de tórax se evaluó para determinar las siguientes características: a) presencia de opacidad de aspecto de vidrio esmerilado; b) presencia de consolidado; c) número de lóbulos afectados donde estaban presentes la opacidad de vidrio esmerilado o de consolidado; e) grado de alteración de cada lóbulo pulmonar, además de la extensión global de la alteración pulmonar medida por una "puntuación de gravedad total".

La puntuación de gravedad de la extensión de la lesión pulmonar en la TC fue calculada según los criterios de Pan y col. (17), para cada uno de los cinco lóbulos. Para este análisis se usó la siguiente escala de puntuación: 0 (sin alteración), 1 (alteración <5%), 2 (alteración 5 - 25%), 3 (alteración 26 - 50%), 4 (51% - 75%), 5 (alteración >75%). La puntuación total en la TC fue la resultante de la suma de cada puntuación lobular individual (rango de puntuación posible, 0 puntos o normal, sin afectación pulmonar y 25 puntos la máxima extensión de las lesiones pulmonares).

Análisis Estadístico

La estadística descriptiva incluyó la frecuencia en número y porcentaje para las variables categóricas y la media más desviación estándar (DS) para las numéricas. Para la comparación entre los pacientes que presentaron hiperglucemia o no, se utilizó la prueba U de Mann-Whitney, la prueba χ^2 o la prueba exacta de Fisher para comparar diferencias entre los dos grupos. Un valor de p de 0,05 o menos fue considerado estadísticamente significativo. Se utilizó el programa STATISTICA Versión 10 (StatSoft) para los análisis estadísticos.

RESULTADOS

Del total de 148 pacientes incluidos en el estudio, 97 (65,5%) eran hombres y 51 mujeres (34,5%), la edad promedio fue $64,1 \pm 16,1$ años y 42 pacientes (28,4%), refirieron antecedente de diabetes mellitus. Del total de pacientes 60 (40,5%), presentaron hiperglucemia durante su hospitalización.

Las características clínicas de los pacientes según el nivel de glucemia durante la hospitalización se muestran en la Tabla I. La proporción de hombres y mujeres fue similar en los dos grupos, con predominio en ambos grupos del sexo masculino. Los pacientes con hiperglucemia tuvieron mayor prevalencia de diabetes mellitus, mayor uso de corticoides sistémicos y de antibióticos durante

la hospitalización (Tabla II). La dexametasona fue el corticoide sistémico más usado en ambos grupos, sin embargo, en los pacientes con hiperglucemia se observó un mayor uso de metilprednisolona comparado con aquellos sin hiperglucemia (Tabla II). No hubo diferencia en la dosis ni en la duración del tratamiento con corticoides sistémicos entre los grupos (Tabla II).

El promedio de edad fue significativamente mayor en el grupo con hiperglucemia comparado con los pacientes sin hiperglucemia (Tabla I). En aquellos que refirieron el antecedente de diabetes la mayoría 28 (66,7%) presentó hiperglucemia durante la hospitalización (Tabla I). El antecedente de diabetes no estaba presente en más de la mitad (53,3%) de aquellos que presentaron hiperglucemia. No se observaron diferencias significativas en el peso, talla, índice de masa corporal (IMC), ni duración de los síntomas previos al ingreso, entre los grupos (Tabla I). Se observó una tendencia a presentar mayor estancia hospitalaria en el grupo con hiperglucemia ($p=0,058$).

Las Figs. 1 y 2 muestran los valores de oxigenación basal y de seguimiento en los pacientes con y sin hiperglucemia. Los pacientes con hiperglucemia tuvieron valores más bajos de $SpO_2\%$, SpO_2/FiO_2 , PaO_2/FiO_2 al ingreso y en las evaluaciones de seguimiento durante la hospitalización. También se observó un mayor requerimiento de oxígeno (FiO_2), en estos pacientes con hiperglucemia $47 \pm 28\%$ vs $32 \pm 18\%$ en los normoglucémicos ($p<0,001$).

Los valores de la serie blanca basal y en los siguientes controles, así como el Índice Neutrófilos/Linfocitos (N/L) en pacientes con y sin hiperglucemia se muestran en las Figs. 3 y 4, respectivamente. Los pacientes con hiperglucemia tuvieron valores más elevados del total de leucocitos, neutrófilos e índice N/L en las mediciones control.

La Tabla III muestra los valores de algunas pruebas de laboratorio y marcadores inflamatorios. Los niveles de proteína C reactiva (PCR) y lactato deshidrogenasa (LDH)

TABLA I
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS GENERALES EN PACIENTES CON Y SIN HIPERGLUCEMIA
HOSPITALIZADOS POR COVID-19.

VARIABLES	Hiperglucemia N=60 (%)	Glucemia <140 mg/dL N=88 (%)	p
Edad, años	67,8 ± 12,8*	61,6 ± 17,7	0,0466
Grupo Etario, años			
≤30	0 (0,0)	3 (3,4)	0,0574
31-50	7 (11,7)	23 (26,2)	
51-65	17 (28,3)	17 (19,3)	
>65	36 (60,0)	45 (51,1)	
Sexo			
M	42 (70,0)	55 (62,5)	NS
F	18 (30,0)	33 (37,5)	
Peso, Kg	82,0 ± 23,2*	78,9 ± 18,5	NS
Talla, cm	168,0 ± 9,6*	168,2 ± 8,8	NS
IMC, Kg/m ²	28,9 ± 7,3*	27,9 ± 5,7	NS
Antecedentes de Diabetes Mellitus			
Sí	28 (46,7)	14 (15,9)	0,0001
No	32 (53,3)	74 (84,1)	
Días con síntomas previo ingreso	7,8 ± 4,2*	7,6 ± 4,5	NS
Temprano (0-5 días)	16 (27,1)	32 (36,4)	NS
Progresivo (6-8 días)	22 (37,3)	26 (29,6)	
Pico (9-13 días)	13 (22,0)	19 (21,6)	
Tardío (≥14 días)	8 (13,6)	11 (12,5)	
Días de hospitalización	10,1 ± 6,2*	8,4 ± 5,4	0,0578

IMC: Índice de masa corporal.

Los datos se muestran como n (%) o *media ± DE.

basales y en el primer control, fueron más altos en los pacientes con hiperglucemia. No se observaron diferencias entre los grupos en lo referente a valores de hemoglobina, hematocrito, plaquetas, creatinina, nitrógeno ureico, procalcitonina y Dímero D (DD). Los pacientes con hiperglucemia comparados con los normoglucémicos tuvieron valores más elevados de Ferritina basal (Tabla III).

La extensión de las lesiones pulmonares observadas en la TC de tórax de los pacientes con y sin hiperglucemia se muestra en la Fig.

5. El puntaje de gravedad en cada uno de los lóbulos pulmonares y total fue significativamente mayor en los pacientes con hiperglucemia ($p < 0,001$).

La Fig. 6 muestra los datos de frecuencia (porcentaje) de admisión a la UCI y de mortalidad de los pacientes con y sin hiperglucemia. En los pacientes con hiperglucemia comparada con el grupo sin hiperglucemia la mortalidad (20/58 vs 9/84) e ingreso a la UCI (26/60 vs 7/88) fueron 23,8% y 36,3% mayores, respectivamente.

TABLA II
TRATAMIENTO INTRAHOSPITALARIO EN PACIENTES CON Y SIN HIPERGLUCEMIA
HOSPITALIZADOS POR COVID-19.

Variables	Hiperglucemia N=60 (%)	Glucemia <140 mg/dL N=88 (%)	p
Corticoides sistémicos previos			
Sí	6 (10)	5 (5,7)	NS
No	52 (86,7)	82 (93,2)	
No Sabe	2 (3,3)	1 (1,1)	
Corticoides sistémicos intrahospitalarios			
Sí	57 (96,6)	71 (82,6)	0,0074
No	2 (3,4)	15 (17,4)	
Tipo de Corticoides sistémicos			
Dexametasona	40/58 (69,0)	66/73 (90,4)	0,0024
Metilprednisolona	17/58 (29,3)	5/73 (6,9)	
Prednisona	0/58 (0,0)	2/73 (2,7)	
Hidrocortisona	1/58 (1,7)	0/73 (0,0)	
Dosis de Corticoides sistémicos			
Dexametasona, mg	6,1 ± 0,3*	6,8 ± 4,4	NS
Metilprednisolona, mg	891,8 ± 305,5*	488,0 ± 471,1	NS
Duración Corticoides sistémicos, días	8,1 ± 5,2*	7,6 ± 4,4	NS
Uso de antibióticos			
Sí	41 (68,3)	39 (44,3)	0,0032
No	19 (31,7)	49 (55,7)	

Los datos se muestran como n (%) o *media ± DE.

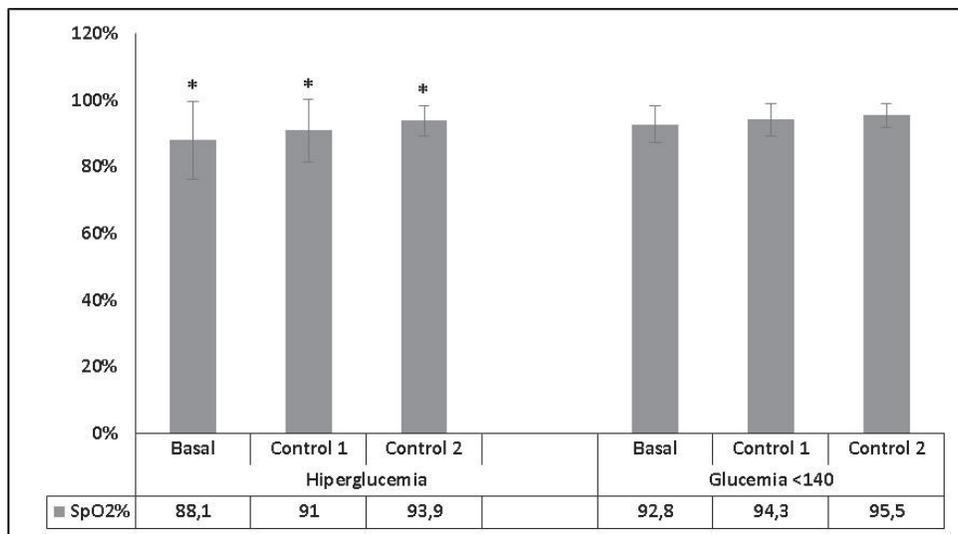


Fig. 1. Saturación de oxígeno por oximetría de pulso, basal y de seguimiento control, en pacientes con y sin hiperglucemia.

SpO₂: saturación de oxígeno por oximetría de pulso.

Los datos se muestran como media ± DE. *p<0,05 (Hiperglucemia ≥140 vs Glucemia <140).

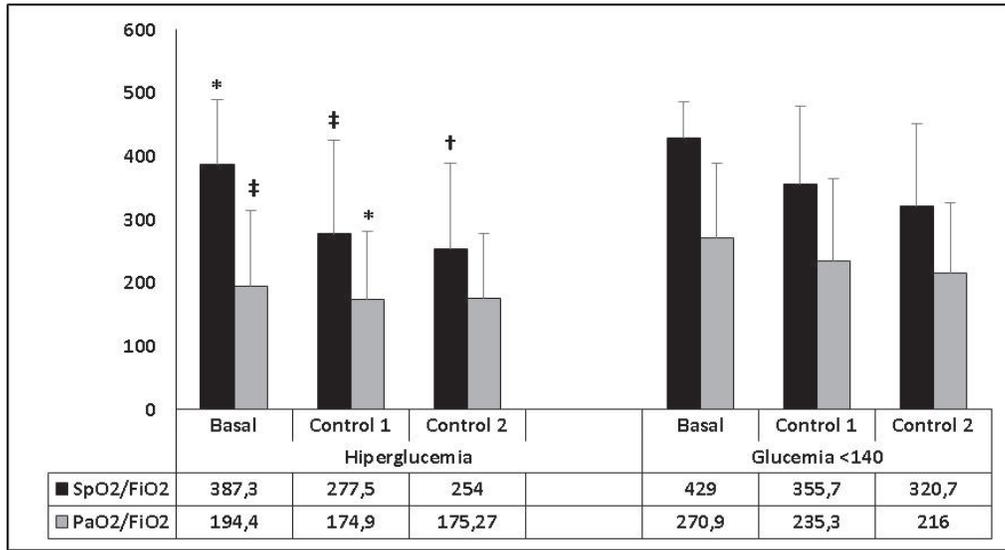


Fig. 2. Saturación de oxígeno por oximetría de pulso/ fracción inspirada de oxígeno (SpO₂/FiO₂) y presión arterial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno (PaO₂/FiO₂) basal y de seguimiento control, en pacientes con y sin hiperglucemia.

SpO₂: saturación de oxígeno por oximetría de pulso; FiO₂: fracción inspirada de oxígeno; PaO₂: presión arterial de oxígeno.

Los datos se muestran como media ± DE

*p<0,05 (Hiperglucemia ≥140 vs Glucemia <140). †p<0,01(Hiperglucemia ≥140 vs Glucemia <140).

‡ p<0,001(Hiperglucemia ≥140 vs Glucemia <140).

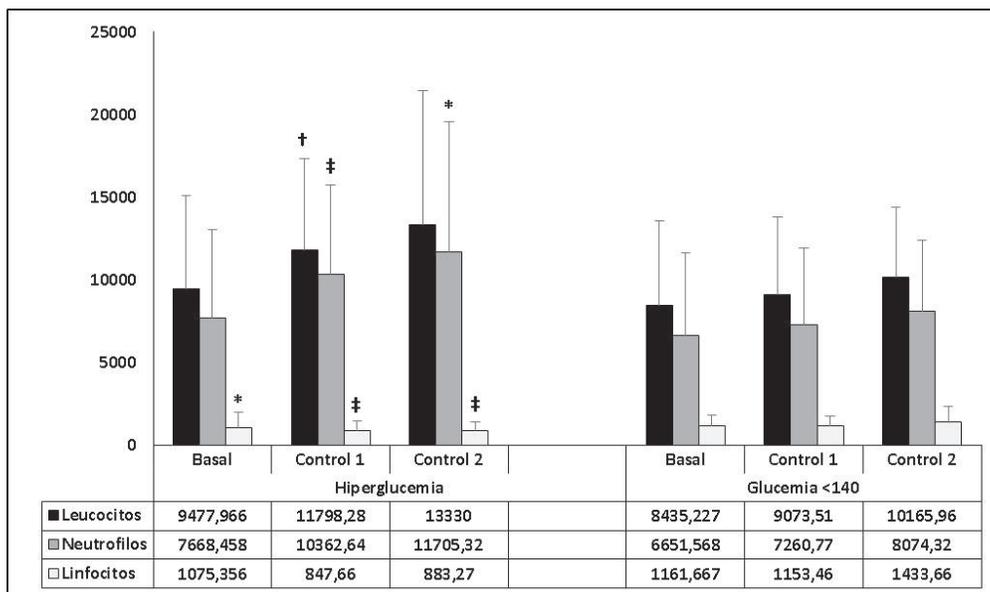


Fig. 3. Serie blanca basal y seguimiento control en pacientes con y sin Hiperglucemia hospitalizados por COVID-19.

Unidades: Leucocitos (x10⁹/L); Neutrófilos (x10⁹/L) y Linfocitos (x10⁹/L).

Los datos se muestran como media ± DE

*p<0,05 (Hiperglucemia ≥140 vs Glucemia <140). †p<0,01(Hiperglucemia ≥140 vs Glucemia <140).

‡ p<0,001(Hiperglucemia ≥140 vs Glucemia <140).

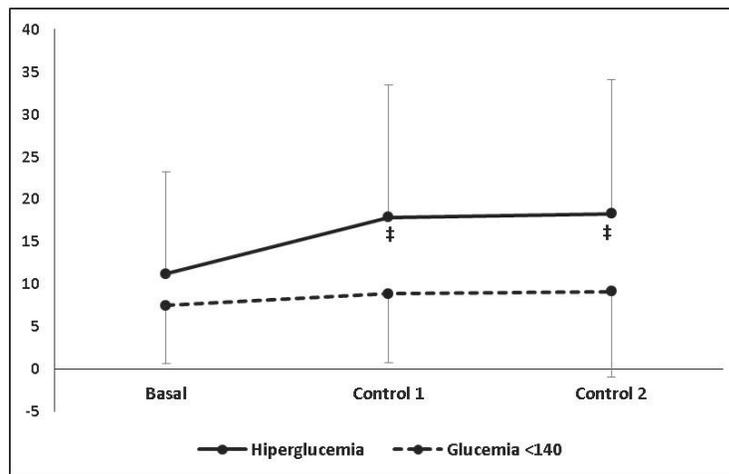


Fig. 4. Índice Neutrófilos/Linfocitos (Índice N/L) basal y seguimiento control en pacientes con y sin Hiper-glucemia hospitalizados por COVID-19.

Los datos se muestran como media ± DE.

‡ p<0,001(Hiperglucemia ≥140 vs Glucemia <140).

TABLA III
VALORES DE LABORATORIO BASALES Y DE SEGUIMIENTO CONTROL, EN PACIENTES CON Y SIN HIPERGLUCEMIA, HOSPITALIZADOS POR COVID-19.

Variables	Hiperglucemia N=60	Glucemia <140 mg/dL N=88	p
Glucosa basal (mg/dL)	158,6 ± 73,7	102,5 ± 14,7	<0,001
Glucosa, control-1 (mg/dL)	178,5 ± 72,5	101,7 ± 17,4	<0,001
Glucosa control-2 (mg/dL)	149,2 ± 55,3	103,6 ± 20,6	<0,001
Hemoglobina basal g/dL	13,9 ± 1,9	14,5 ± 1,8	NS
Hematocrito basal (%)	41,5 ± 5,9	44,7 ± 8,1	NS
Plaquetas basales (x10 [^] /L)	255,8 ± 110,0	238,6 ± 91,6	NS
Creatinina basal (mg/dL)	1,48 ± 1,77	1,11 ± 0,65	NS
BUN basal (mg/dL)	25,1 ± 20,7	22,5 ± 22,2	0,064
Procalcitonina basal (ng/mL)	0,53 ± 0,11	0,62 ± 0,42	NS
PCR basal ((mg/dL)	6,73 ± 3,61	5,08 ± 4,21	0,005
PCR control-1 (mg/dL)	3,82 ± 2,63	4,19 ± 3,75	NS
PCR control-2 (mg/dL)	7,62 ± 21,96	3,72 ± 5,69	0,66
LDH basal (U/L)	342,9 ± 118,4	296,5 ± 161,4	0,005
LDH control-1 (U/L)	426,7 ± 172,3	293,1 ± 112,2	0,010
LDH control-2 (U/L)	408,9 ± 205,5	427,3 ± 319,4	NS
Dímero D basal (μg/l)	2,87 ± 4,40	1,95 ± 2,58	NS
Dímero D control-1 (μg/l)	3,37 ± 5,92	1,78 ± 1,77	NS
Dímero D control-2 (μg/l)	2,57 ± 3,79	2,12 ± 3,06	NS
Ferritina basal (ng/mL)	687,7 ± 373,2	542,6 ± 395,3	0,010
Ferritina control-1 (ng/mL)	681,4 ± 455,2	728,4 ± 908,9	NS

BUN: nitrógeno ureico; PCR: Proteína C reactiva; LDH: Lactato deshidrogenasa.

Los datos se muestran como media ± DE.

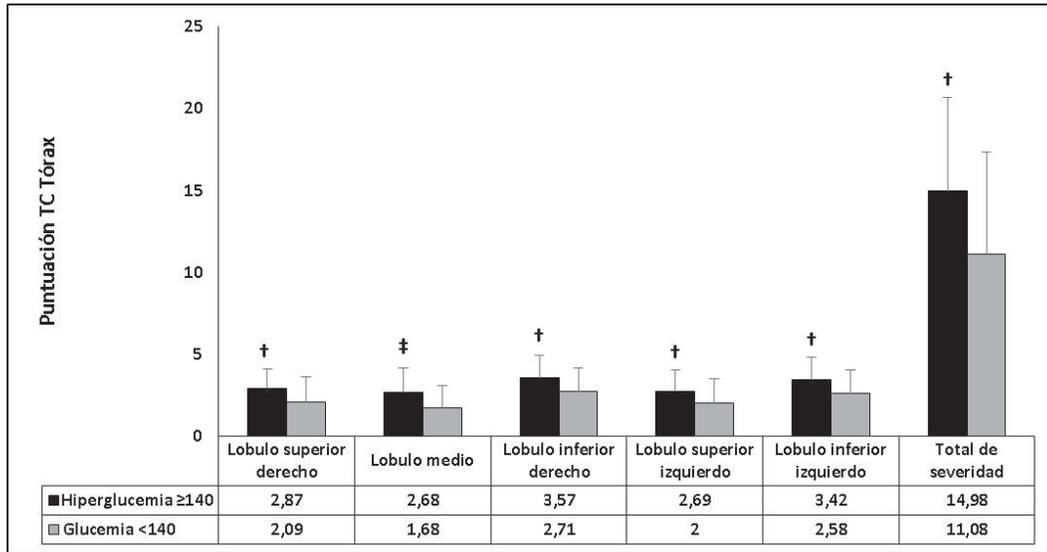


Fig. 5. Puntuación por lóbulos pulmonares y total en la Tomografía de Tórax (TC) en pacientes con y sin hiperglucemia hospitalizados con COVID-19.

Los datos se muestran como media ± DE.

†p<0,01(Hiperglucemia ≥140 vs Glucemia <140)

‡ p<0,001(Hiperglucemia ≥140 vs Glucemia <140).

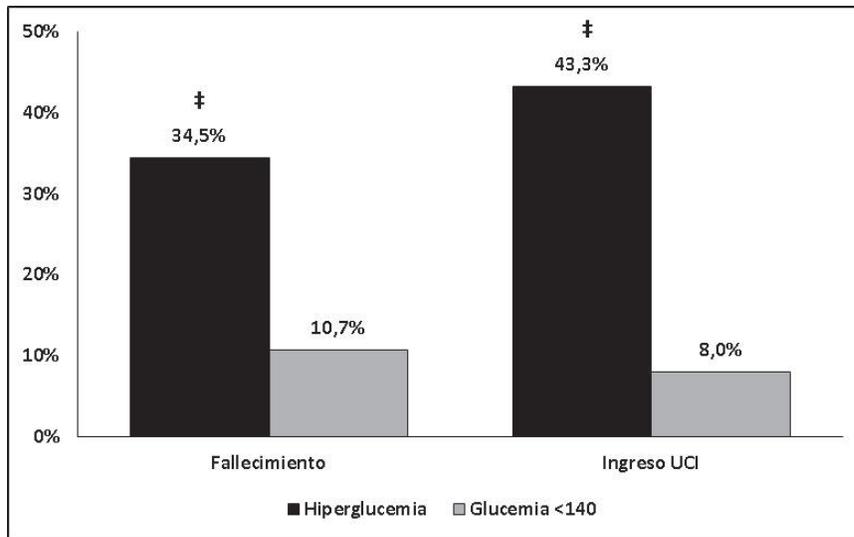


Fig. 6. Mortalidad y admisión a la UCI en pacientes con y sin hiperglucemia hospitalizados con COVID-19.

‡ p<0,001(Hiperglucemia ≥140 vs Glucemia <140).

DISCUSIÓN

Los principales hallazgos referentes a las características clínicas y el curso intrahospitalario de los pacientes con hiperglucemia y COVID-19 fueron: primero, los pacientes con hiperglucemia tenían mayor edad, mayor prevalencia de diabetes, aunque más de la mitad de estos casos no referían antecedentes de diabetes y recibieron más corticoides sistémicos y antibióticos; segundo, los pacientes con hiperglucemia presentaron parámetros de oxigenación más alterados, requirieron mayor flujo de oxígeno, tenían mayor puntuación de daño pulmonar en la TC de tórax y niveles más alterados de marcadores inflamatorios; tercero, las tasas de mortalidad y admisión a la UCI fueron mayores en los pacientes con hiperglucemia.

La hiperglucemia de nueva aparición con o sin diabetes y la descompensación metabólica aguda de la diabetes preexistente, son hallazgos frecuentes en los pacientes con COVID-19. Los resultados de un metaanálisis indican que el COVID-19 grave se asocia con aumento de la glucosa en sangre (18).

La prevalencia de diabetes mellitus preexistente en pacientes con COVID-19 es variable, oscila entre 17 y 44% (valor medio 24,2%) (19). Los resultados de un metaanálisis indican que la prevalencia de diabetes en pacientes con COVID-19 fue 22% (95% CI: 12 a 33%) con marcada heterogeneidad entre los estudios (I^2 : 99,47%, $p < 0.001$) (20). Por otra parte, el estudio VEMSOLS evaluó la prevalencia de diabetes en 3 regiones de Venezuela, entre 2006 y 2010, en un total de 1334 sujetos igual o mayores de 20 años y hallaron una prevalencia global de 8,3% (IC95%, 6,9-10,0%), mayor en hombres que en mujeres (11,2% [IC95%, 8,4-14,7%] y 7,0% [IC95%, 5,5-8,9%], respectivamente) y aumentó con la edad, siendo la más alta en el grupo mayor de 70 años (26,8%; 95%IC, 16,2-40,5%) (21). En el grupo entre 60-69 años la prevalencia fue 13,8% (IC95%, 9,3-19,9%). Nuestro estudio muestra que el

29% de los pacientes hospitalizados con COVID-19 informaron antecedentes de diabetes, y la edad promedio fue 64,2 años. Esto indica una frecuencia sustancialmente más alta que la prevalencia reportada en la población venezolana para ese grupo etario.

Los resultados de un estudio indicaron que mientras el 47,2% de los pacientes hospitalizados por COVID-19 tenía hiperglucemia al ingreso, solo 13,4% tenía diabetes (22). Similares resultados fueron reportados en una población española (49% de los pacientes hospitalizados con COVID-19 e hiperglucemia no tenían antecedentes de diabetes) (14), de manera que la elevación del nivel de glucosa en sangre puede representar una hiperglucemia de estrés. En nuestra serie, el antecedente de diabetes no estaba presente en 54,5% de los pacientes que presentaron hiperglucemia. Varios factores además del uso de corticoides sistémicos pueden ayudar a explicar el desarrollo de hiperglucemia en pacientes con COVID-19. La infección por SARS-CoV-2 puede desencadenar una tormenta inflamatoria que conduce a resistencia a la insulina, estrés y estimulación simpática. El virus también podría entrar en los islotes al combinarse con la enzima ACE2, dañar las células β pancreáticas y causar diabetes aguda (23).

Diferentes estudios han evaluado las características clínicas de los pacientes con diabetes o hiperglucemia de nueva aparición, en pacientes hospitalizados por COVID-19 (3,14,19,24-26). Un estudio retrospectivo multicéntrico en 1122 adultos con COVID-19 hospitalizados en EEUU, mostró que los pacientes con diabetes y/o hiperglucemia no controlada, comparados con aquellos sin estos criterios, eran de predominio masculino y mayor edad (4). Otros trabajos en, España, China y Corea reportaron resultados similares (2-3,14). En contraste con los estudios anteriores, otros autores no encontraron diferencias en la distribución según el sexo (24,27). También se ha informado mayor uso de antibióticos intrahospitalarios en pacientes con diabetes y/o hiper-

glucemia comparado con los individuos sin estas condiciones (11,24,28). Los presentes resultados son consistentes con las publicaciones anteriores indicando mayor edad en los pacientes que presentaron hiperglucemia, pero sin diferencias en la distribución según el sexo. Es probable que la falta de diferencia en la distribución según el sexo esté relacionada con el tamaño de la muestra, y no por las diferencias epidemiológicas ya que los estudios de diabetes en Venezuela muestran una prevalencia mayor en hombres en el grupo de 60 a 69 años (15,5% vs 12,7%).

Por otra parte, las personas con diabetes o hiperglucemia tienen mayor riesgo de presentar infecciones graves por COVID-19 o sobreinfección bacteriana, lo que explicaría el mayor uso de antibióticos en estos pacientes. El proceso inflamatorio asociado a la hiperglucemia puede afectar la respuesta inmunológica frente a las infecciones, lo que a su vez puede influir en el proceso de curación y prolongar el tiempo de recuperación.

Un estudio realizado en Italia, mostró mayor alteración respiratoria ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ más baja y frecuencia respiratoria más alta), y requerimiento de oxígeno en pacientes diabéticos con COVID-19 (24). Li y col. reportaron que los pacientes con diabetes conocida o recién diagnosticada, requerían mayor soporte de oxígeno y permanecían más tiempo en el hospital, comparados con aquellos con glucosa normal o hiperglucemia leve al ingreso (2). Similares resultados han sido reportados en otras poblaciones (3,10-12). Nuestros resultados argumentan en favor del mayor compromiso respiratorio en los pacientes hospitalizados por COVID-19 que presentan hiperglucemia. Se ha descrito que la diabetes y la hiperglucemia causan una forma de compromiso pulmonar conocida como "pulmón diabético", caracterizado por cambios en los volúmenes pulmonares y la capacidad de difusión (29). De manera especulativa, algunos autores han planteado que los pacientes hospitalizados por COVID-19 y con hiperglucemia, podrían tener peores desenlaces como resultado de la remodela-

ción pulmonar subclínica subyacente (30). Se supone que el pulmón diabético es consecuencia, al menos en parte, de la inflamación sistémica y la disfunción plaquetaria implicadas en la microangiopatía pulmonar hiperglucémica (31). Dada la sobre activación inflamatoria y la coagulopatía descritas en los pacientes con COVID-19 grave (32), es tentativo plantear que la hiperglucemia podría acelerar el curso de la enfermedad.

La extensión de la alteración pulmonar en la TC de tórax en pacientes con diabetes o hiperglucemia y COVID-19 ha sido evaluada previamente (12). Este estudio reporta una puntuación total en la TC de tórax significativamente mayor en los pacientes con hiperglucemia comparado con los normoglicémicos (15,3 vs 11,1, respectivamente) (12). Una puntuación total en la TC de 10 más, se asoció con mayor probabilidad de complicaciones intrahospitalarias (12). Nuestros datos soportan los resultados previos y muestran una mayor puntuación en la TC de tórax de los pacientes con hiperglucemia. La puntuación en la TC puede ser usada como un indicador de gravedad de la alteración pulmonar, así como un indicador de mal pronóstico (33).

En pacientes con COVID-19 y diabetes o hiperglucemia, se ha reportado mayor alteración de marcadores inflamatorios (2,10-12). Las alteraciones más frecuentes son niveles elevados de recuento de leucocitos, neutrófilos, PCR, ferritina, Dímero-D, LDH, IL-6 y menor recuento de linfocitos. Li y col. (12) reportaron que los pacientes con hiperglucemia, comparados con el grupo con glucemia normal, tenían recuento absoluto de linfocitos menor (0,73 vs 1,05) y valores más altos de Dímero-D (1,72 vs 1,51), IL-6 (10,77 vs 8,64), y PCR (66,59 vs 33,29). El valor alto de la glucosa al ingreso, el bajo recuento absoluto de linfocitos y el Dímero-D aumentado, se asociaron con mayor riesgo de muerte y complicaciones intrahospitalarias (12). El recuento elevado de leucocitos, albúmina, LDH, mioglobina, troponina y procalcitonina también se asociaron con probabilidades

de complicaciones hospitalarias. Carrasco-Sanchez y col., reportaron que un recuento de linfocitos menor de $800/\text{mm}^3$, LDH mayor de 400 U/L, Dímero-D superior a 1000 ng/mL y niveles elevados de PCR fueron más frecuentes en pacientes con niveles elevados de glucosa al ingreso (14). Otros autores han mostrado la persistencia (durante 28 días del seguimiento), de las diferencias en el recuento de linfocitos, neutrófilos, niveles de IL-6, PCR y LDH entre los pacientes diabéticos o hiperglucémicos, comparados con los que tenían glucemia bien controlada (11). Los resultados de algunos marcadores inflamatorios (niveles mayores del PCR basal, ferritina basal y LDH basal y control) del presente estudio, podrían argumentar en favor de la teoría de una activación inflamatoria más grave en los pacientes con hiperglucemia (Tabla III). Se ha confirmado que la enzima ACE2 es el receptor de la proteína pico del coronavirus. Esta (ACE2) también tiene efectos protectores principalmente en relación con la inflamación. La infección por COVID-19 reduce la expresión de ACE2, lo que induce daño celular, hiperinflamación e insuficiencia respiratoria. Dado que la sobreactivación inflamatoria y la coagulopatía son características del COVID-19 grave, es tentativo especular que la hiperglucemia puede acelerar directamente el curso de la enfermedad. Sin embargo, no es posible descartar que la hiperglucemia sea simplemente un biomarcador de una enfermedad más grave.

La evidencia disponible sugiere que la hiperglucemia debida a cualquier causa en COVID-19 se asocia con resultados desfavorables y es un predictor independiente de mortalidad y admisiones a la UCI (2-5,10,13-15,22). Coppelli y col., reportaron que la mortalidad fue mayor en los pacientes con hiperglucemia y COVID-19 (39,4%) frente a aquellos normoglucémicos (16,8%) (10). Tras múltiples ajustes, la hiperglucemia permaneció como predictor independiente de mortalidad (HR 1,80; IC95%: 1,03-3,15). Otro estudio retrospectivo en España, re-

portó una tasa de mortalidad hospitalaria del 15,7% en pacientes normoglucémicos, 33,7% en aquellos con glucemia entre 140 y 180 mg y 41,1% cuando los valores eran mayores de 180 mg/dL (14). La probabilidad de mortalidad fue significativamente mayor en pacientes con hiperglucemia con o sin diabetes preexistente. La hiperglucemia (ajustada a otros factores de confusión), fue un factor de riesgo independiente de mortalidad (glucemia >180 mg/dL: HR 1,50; IC95%: 1,31-1,73; glucemia 140-180 mg/dL; HR 1,48; IC95%: 1,29-1,70). También se asoció con la necesidad de ventilación mecánica, y admisión a la UCI. Por otra parte, la tasa de ingreso a la UCI fue 7,5% en normoglucémicos, 10,6% con glucemia entre 140 y 180 mg/dl y 11,4% con valores mayores de 180 mg/dL (14). Datos de un estudio en EEUU, indican que la tasa de mortalidad fue 28,8% en pacientes con diabetes y/o hiperglucemia no controlada, y 6,2% en pacientes sin estas condiciones (4). La tasa de mortalidad en nuestros pacientes concuerda con las reportadas en estudios anteriores y soporta el hallazgo de la asociación entre hiperglucemia y desenlaces desfavorables en pacientes hospitalizado con COVID-19.

Varios mecanismos potenciales se han sugerido por los cuales la hiperglucemia y la diabetes condicionan pobres desenlaces en pacientes con COVID-19. Estos incluyen (1) la hiperglucemia aguda regula al alza la expresión de ACE2 en las células que podrían facilitar la entrada del virus, mientras que la hiperglucemia crónica regula a la baja la expresión de ACE2, haciendo que las células sean vulnerables a los efectos inflamatorios y dañinos del virus; (2) control glucémico deficiente; (3) disminución del aclaramiento viral debido al deterioro de la inmunidad innata y adaptativa reduciendo la capacidad del paciente para hacer frente a la infección. La función alterada de las células T resulta en una deficiencia en el control de la replicación viral y en respuestas proinflamatorias más prolongadas; (4) vulnerabilidad al síndrome de tormenta de citocinas (relaciona-

da con insuficiencia multiorgánica); y (5) la presencia de otras comorbilidades, como enfermedades cardiovasculares.

Este estudio tiene varias limitaciones que deben ser comentadas. Primero, es un estudio observacional retrospectivo realizado durante un brote, por lo que puede haber factores de confusión no medidos y los hallazgos podrían estar limitados por el tamaño de la muestra. No obstante, nuestros resultados concuerdan con los datos reportados en otras regiones sobre hiperglucemia en pacientes hospitalizados con COVID-19 y representan el primer análisis sobre las características clínicas de estos pacientes en nuestra población. En segundo lugar, la mayoría de los pacientes no tiene una medición de HbA1c y, como tal, algunos pacientes clasificados como no diabéticos podrían tener diabetes desconocida. Esto puede determinar un subregistro importante del antecedente de diabetes y explicar el número bajo de paciente identificados con diabetes previa (muestra pequeña de pacientes con diabetes), lo que limita realizar análisis separados de los pacientes hiperglucémicos con o sin antecedentes de diabetes, con poder estadístico. En tercer lugar, en todos los puntos de evaluación faltan algunos resultados sobre variables inflamatorias como Dímero-D y ferritina, aunque en la gran mayoría de los casos se disponía de datos de al menos dos evaluaciones. Cuarto, por ser un estudio retrospectivo, las diferencias encontradas no proporcionaron datos suficientes para explicar los mecanismos fisiopatológicos subyacentes a nuestras observaciones. Quinto, el estudio solo incluyó pacientes hospitalizados (casos más graves), por lo tanto, no es posible generalizar estos hallazgos a pacientes no hospitalizados con enfermedad más leve.

En conclusión, nuestro estudio encontró que la presencia de hiperglucemia en pacientes hospitalizados por COVID-19 se relaciona con indicadores de mayor gravedad de la enfermedad y mal pronóstico. También muestra que esta se presenta independientemente de una historia previa de diabetes. Por lo

tanto, la presencia de hiperglucemia en estos pacientes, no se debe pasar por alto, y el control adecuado de los niveles de glucosa podría ser una opción terapéutica para prevenir las complicaciones y reducir la mortalidad en aquellos pacientes hospitalizados con COVID-19 e hiperglucemia, sean o no conocidos previamente como diabéticos.

REFERENCIAS

1. **Gianchandani R, Esfandiari NH, Ang L, Iyengar J, Knotts S, Choksi P, Pop-Busui R.** Managing hyperglycemia in the COVID-19 inflammatory storm. *Diabetes* 2020;69:2048-2053.
2. **Li H, Tian S, Chen T, Cui Z, Shi N, Zhong X, Qiu K, Zhang J, Zeng T, Chen L, Zheng J.** Newly diagnosed diabetes is associated with a higher risk of mortality than known diabetes in hospitalized patients with COVID-19. *Diabetes Obes Metab* 2020;22:1897-1906.
3. **Moon SJ, Rhee EJ, Jung JH, Han KD, Kim SR, Lee WY, Yoon KH.** Independent impact of diabetes on the severity of coronavirus disease 2019 in 5,307 patients in South Korea: A nationwide cohort study. *Diabetes Metab J* 2020;44:737-746.
4. **Bode B, Garrett V, Messler J, McFarland R, Crowe J, Booth R, Klonoff DC.** Glycemic characteristics and clinical outcomes of COVID-19 patients hospitalized in the United States. *J Diabetes Sci Technol* 2020;14:813-821.
5. **Liu SP, Zhang Q, Wang W, Zhang M, Liu C, Xiao X, Liu Z, Hu WM, Jin P.** Hyperglycemia is a strong predictor of poor prognosis in COVID-19. *Diabetes Res Clin Pract* 2020;167:108338.
6. **Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW, Malanda B.** IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract* 2018;138:271-281.
7. **Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, Colagiuri S, Guariguata L, Motala AA, Ogurtsova K, Shaw JE, Bright D, Williams R;** IDF Diabetes Atlas Committee. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019

- and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract* 2019;157:107843.
8. Dhatariya K, Corsino L, Umpierrez GE, Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dhatariya K, Dungan K, Grossman A, Hershman JM, Hofland J, Kalra S, Kaltsas G, Koch Ch, Kopp P, Korbonits M, Kovacs CS, Kuohung W, Laferrère B, McGee EA, McLachlan R, Morley JE, New M, Purnell J, Sahay R, Singer F, Stratakis CA, Trencé DL, Wilson DP. Management of Diabetes and Hyperglycemia in Hospitalized Patients. *Endotext*. 2000-. PMID: 25905318 Free Books & Documents. Review.
 9. Muniangi-Muhitu H, Akalestou E, Salem V, Misra S, Oliver NS, Rutter GA. Covid-19 and diabetes: A complex bidirectional relationship. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020;11:582936.
 10. Coppelli A, Giannarelli R, Aragóna M, Penno G, Falcone M, Tiseo G, Ghiadoni L, Barbieri G, Monzani F, Virdis A, Menichetti F, Del Prato S; Pisa COVID-19 Study Group. Hyperglycemia at hospital admission is associated with severity of the prognosis in patients hospitalized for COVID-19: The Pisa COVID-19 Study. *Diabetes Care* 2020;43:2345-2348.
 11. Zhu L, She ZG, Cheng X, Qin JJ, Zhang XJ, 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 MM, Liu Y, Yan Y, Liu M, Mao W, Zou J, Liu L, Chen G, Luo P, Xiao B, Zhang C, Zhang Z, Lu Z, Wang J, Lu H, Xia X, Wang D, Liao X, Peng G, Ye P, Yang J, Yuan Y, Huang X, Guo J, Zhang BH, Li H. Association of blood glucose control and outcomes in patients with COVID-19 and pre-existing Type 2. *Cell Metab* 2020;31:1068-1077.e3.
 12. Li Y, Han X, Alwalid O, Cui Y, Cao Y, Liu J, Gu J, Wang L, Fan Y, Shi H. Baseline characteristics and risk factors for short-term outcomes in 132 COVID-19 patients with diabetes in Wuhan China: A retrospective study. *Diabetes Res Clin Pract* 2020;166:108299.
 13. Singh AK, Singh R. Does poor glucose control increase the severity and mortality in patients with diabetes and COVID-19? *Diabetes Metab Syndr* 2020;14(5):725-727.
 14. Carrasco-Sánchez FJ, López-Carmona MD, Martínez-Marcos FJ, Pérez-Belmonte LM, Hidalgo-Jiménez A, Buonaiuto V, Suárez Fernández C, Freire Castro SJ, Luordo D, Pesqueira Fontan PM, Blázquez Encinar JC, Magallanes Gamboa JO, de la Peña Fernández A, Torres Peña JD, Fernández Solà J, Napal Lecumberri JJ, Amorós Martínez F, Guisado Espartero ME, Jorge Ripper C, Gómez Méndez R, Vicente López N, Román Bernal B, Rojano Rivero MG, Ramos Rincón JM, Gómez Huelgas R; SEMI-COVID-19 Network. Admission hyperglycaemia as a predictor of mortality in patients hospitalized with COVID-19 regardless of diabetes status: data from the Spanish SEMI-COVID-19 Registry. *Ann Med* 2021;53:103-116.
 15. Lazarus G, Audrey J, Wangsaputra VK, Tamara A, Tahapary DL. High admission blood glucose independently predicts poor prognosis in COVID-19 patients: A systematic review and dose-response meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2020;171:108561.
 16. Sardu C, D'Onofrio N, Balestrieri ML, Barbieri M, Rizzo MR, Messina V, Maggi P, Coppola N, Paolisso G, Marfella R. Hyperglycaemia on admission to hospital and COVID-19. *Diabetologia* 2020;63:2486-2487.
 17. Pan F, Ye T, Sun P, Gui S, Liang B, Li L, Zheng D, Wang J, Hesketh RL, Yang L, Zheng C. Time course of lung changes at chest CT during recovery from coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Radiology* 2020;295:715-721.
 18. Chen J, Wu C, Wang X, Yu J, Sun Z. The impact of COVID-19 on blood glucose: A systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020;11:574541.
 19. Singh AK, Singh R. Hyperglycemia without diabetes and new-onset diabetes are both associated with poorer outcomes in COVID-19. *Diabetes Res Clin Pract* 2020;167:108382.
 20. Moazzami B, Chaichian S, Kasaeian A, Djalalinia S, Akhlaghdoust M, Eslami M, Broumand B. Metabolic risk factors and risk of Covid-19: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2020;15:e0243600.

21. Nieto-Martínez R, Mechanick JI, Brajkovich I, Ugel E, Risques A, Florez H, González-Rivas JP. Prevalence of diabetes in three regions of Venezuela. The VEMSOLS study results. *Prim Care Diabetes* 2018;12:126-132.
22. Wu J, Huang J, Zhu G, Wang Q, Lv Q, Huang Y, Yu Y, Si X, Yi H, Wang C, Liu Y, Xiao H, Zhou Q, Liu X, Yang D, Guan X, Li Y, Peng S, Song J, Xiao H. Elevation of blood glucose level predicts worse outcomes in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2020;8:e001476..
23. Yang JK, Lin SS, Ji XJ, Guo LM. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol* 2010;47:193-9.
24. Fadini GP, Morieri ML, Boscaro F, Fioretto P, Maran A, Busetto L, Bonora BM, Selmin E, Arcidiacono G, Pinelli S, Farnia F, Falaguasta D, Russo L, Voltan G, Mazzocut S, Costantini G, Ghirardini F, Tresso S, Cattelan AM, Vianello A, Avogaro A, Vettor R. Newly-diagnosed diabetes and admission hyperglycemia predict COVID-19 severity by aggravating respiratory deterioration. *Diabetes Res Clin Pract* 2020;168:108374.
25. Sun Y, Zhao R, Hu Z, Wang W, Wang S, Gao L, Fei J, Jian X, Li Y, Zheng H, Hou X, Chen L. Differences in the clinical and hematological characteristics of COVID-19 patients with and without Type 2 diabetes. *J Diabetes Res* 2020;2020:1038585.
26. Zhou W, Ye S, Wang W, Li S, Hu Q. Clinical features of COVID-19 patients with diabetes and secondary hyperglycemia. *J Diabetes Res* 2020;2020:3918723.
27. Zhang Y, Li H, Zhang J, Cao Y, Zhao X, Yu N, Gao Y, Ma J, Zhang H, Zhang J, Guo X, Liu X. The clinical characteristics and outcomes of patients with diabetes and secondary hyperglycaemia with coronavirus disease 2019: A single-centre, retrospective, observational study in Wuhan. *Diabetes Obes Metab* 2020;22:1443-1454.
28. Hui Y, Li Y, Tong X, Wang Z, Mao X, Huang L, Zhang D. The risk factors for mortality of diabetic patients with severe COVID-19: A retrospective study of 167 severe COVID-19 cases in Wuhan. *PLoS One* 2020;15:e0243602.
29. Fuso L, Pitocco D, Antonelli-Incalzi R. Diabetic lung, an underrated complication from restrictive functional pattern to pulmonary hypertension. *Diabetes Metab Res Rev* 2019;35:e3159.
30. Caruso I, Giorgino F. The diabetic lung: An easy target for SARS-CoV-2? *Diabetes Metab Res Rev* 2020;36:e3346.
31. Jagadapillai R, Rane MJ, Lin X, Roberts AM, Hoyle GW, Cai L, Gozal E. Diabetic microvascular disease and pulmonary fibrosis: The contribution of platelets and systemic inflammation. *Int J Mol Sci* 2016;17:1853.
32. Jose RJ, Manuel A. COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation. *Lancet Respir Med* 2020;8:e46-e47.
33. Francone M, Iafrate F, Masci GM, Coco S, Cilia F, Manganaro L, Panebianco V, Andreoli C, Colaiacomo MC, Zingaropoli MA, Ciardi MR, Mastroianni CM, Pugliese F, Alessandri F, Turriziani O, Ricci P, Catalano C. Chest CT score in COVID-19 patients: correlation with disease severity and short-term prognosis. *Eur Radiol* 2020 Dec;30:6808-6817.