

Rutas glucometabólicas alteradas en pacientes infectados con SARS-CoV-2.

Altered glyco-metabolic pathways in patients infected with SARS-CoV-2.

Doris Ysabel Mejía-Nureña^{1,a}, Cinthya Lizbeth Leiva-Reyes^{1,a}, Elizabeth Jireh Ibañez-Lara^{1,a}, Sharon Marlit Polo-Mejía^{1,a}, William Martín Gil-Reyes^{1,2,b}

¹ Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Trujillo.

² Hospital Regional Docente de Trujillo.

^a Estudiante del tercer año de Medicina.

^b Master en Gestión de los Servicios de Salud.

Correspondencia: Doris Ysabel Mejía Nureña. ✉ dmejia@unitru.edu.pe

Recibido: 05/09/2021

Aceptado: 17/01/2022

Citar como: Mejía-Nureña D, Leiva-Reyes C, Ibañez-Lara E, Polo-Mejía S, Gil-Reyes W. Rutas glucometabólicas alteradas en pacientes infectados con SARS-CoV-2. *Rev méd Trujillo*.2022;17(1):021-028. doi: <https://doi.org/10.17268/rmt.2022.v17i1.4263>

RESUMEN

En la infección por el virus SARS-CoV-2, la sobreexpresión del HIF-1 impulsa un cambio metabólico dependiente de glucólisis para mayor proliferación celular y síntesis de citocinas en diversas células y tejidos; además, debido a la cantidad insuficiente de ATP se aceleran diversas vías metabólicas que inducen a hiperglucemia; un indicador de mal pronóstico y alta mortalidad en pacientes sin diagnóstico previo de diabetes. La hiperglucemia es resultado de la resistencia a la insulina inducida por el estrés oxidativo y el aumento de glucólisis, así como de la desregulación de hormonas como glucagón, hormona del crecimiento, glucocorticoides e insulina; cuya síntesis disminuye por la transdiferenciación de células beta. Estas condiciones de hiperglucemia e hipoglucemia se han asociado, en pacientes con COVID-19, a diabetes de nueva aparición, daño en cardiomiocitos y otros problemas cardíacos con deterioro pulmonar; así como la presencia de lesión renal aguda e hipometabolismo de glucosa a nivel cerebral.

Palabras Clave: glucosa, glucemia, hiperglucemia, hipoxia, COVID-19, SARS-CoV-2 (Fuente: DeCS BIREME).

SUMMARY

In SARS-CoV-2 virus infection, HIF-1 overexpression drives a glycolysis-dependent metabolic change for increased cell proliferation and cytokine synthesis in various cells and tissues; Furthermore, due to the insufficient amount of ATP, various metabolic pathways that induce hyperglycemia are accelerated; an indicator of poor prognosis and high mortality in patients without a previous diagnosis of diabetes. Hyperglycemia is the result of oxidative stress-induced insulin resistance and increased glycolysis, as well as dysregulation of hormones such as glucagon, growth hormone, glucocorticoids, and insulin; whose synthesis decreases due to the transdifferentiation of beta cells. These hyperglycemic and hypoglycemic conditions have been associated, in COVID-19 patients, with new-onset diabetes, cardiomyocyte damage, and other cardiac problems with lung deterioration; as well as the presence of acute kidney injury and hypometabolism of glucose in the brain.

Key words: glucose, blood glucose, hyperglycemia, hypoxia, COVID-19, SARS-CoV-2 (Source: MeSH).

INTRODUCCIÓN

Actualmente, los aspectos más devastadores de la enfermedad del nuevo coronavirus 2019 (COVID-19) provocado por el coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) [1-3] están relacionados a alteraciones en las rutas glucometabólicas y su desregulación hormonal, [4-6] que conlleva generalmente a hiperglucemia y daño a nivel endocrino (7,8). En adición, la hiperglucemia al ingreso independientemente del diagnóstico de diabetes, es un fuerte predictor de mortalidad por todas las causas en pacientes hospitalizados no críticos. [9] Las alteraciones en la homeostasis de glucosa producidas por factores microambientales como la hipoxia y el estrés metabólico provocan consecuencias en las principales vías

que involucran como sustrato a la glucosa [10, 11] y conllevan a una reprogramación glucometabólica en diversas células y tejidos que afectan al esquema terapéutico y la respuesta del paciente a la enfermedad ya que también afecta el inmunometabolismo. Asimismo, La desregulación hormonal de glucagón, hormona del crecimiento (GH) y glucocorticoides, así como insulina y otras enzimas también juegan un papel importante en las secuelas de la enfermedad y su recuperación parcial o completa. [12, 13] Algunas de estas secuelas son la diabetes tipo I de nueva aparición y lesión renal aguda, respectivamente aunque también existe evidencia de daño en los cardiomiocitos, astrocitos y agravamiento del deterioro a nivel respiratorio y cardíaco. [14-19]

La importancia de mantener la homeostasis de glucosa para evitar complicaciones fatales en estos pacientes ha motivado la implementación de nuevos métodos remotos de control glucémico seguros y precisos en el ámbito hospitalario. Estos no solo mejoran el pronóstico de los pacientes independientemente del diagnóstico de diabetes sino que además disminuyen la necesidad de controles frecuentes en el punto de atención y el uso de equipos de protección personal, al mismo tiempo que reduce el riesgo de exposición del personal de salud. [20,21]

En contraste, hasta el momento, el tratamiento para COVID-19 no es netamente específico y pueden presentarse muchas reacciones adversas que complican la mejoría del paciente y aún más si presenta alteraciones glucometabólicas. Por lo tanto, se necesita una mayor atención e investigación en las regulaciones de glucosa en sangre en pacientes con COVID-19. [9] Esto implica, desarrollar protocolos de seguimiento clínico y de laboratorio adecuados para anticipar el deterioro clínico temprano. [9]

Finalmente, como se ha descrito anteriormente, debido a la alta prevalencia de la enfermedad y su gran impacto en la salud pública, es necesario conocer y comprender cómo repercuten las alteraciones glucometabólicas y sus secuelas en la salud de los pacientes. Por tanto, la presente revisión tiene como objetivo describir las rutas glucémicas alteradas y su asociación con enfermedades o daño tisular en pacientes no diagnosticados con diabetes y COVID-19, para así sentar las bases de futuros estudios potencialmente importantes enfocados en un mejor control glucémico en pacientes infectados y brindar un tratamiento más efectivo.

METODOLOGÍA

Se realizó una revisión narrativa mediante la búsqueda de artículos científicos en las bases de datos Pubmed, Scielo, Lilacs, Redalyc, y SCOPUS, con los términos incluidos en el tesoro DeCs (<http://www.decs.bvs.br>), o de sus equivalentes en inglés incluidos en el tesoro MeSH: “glucosa”, “glucemia”, “hiperglucemia”, “hipoxia”, “COVID-

19” y “SARS-CoV-2”. Además, se establecieron los siguientes criterios:

Criterios de inclusión: Artículos originales, ya sea descriptivos, experimentales, cualitativos, comunicaciones cortas; publicados durante el año 2019 al 2022, a excepción de aquellos artículos utilizados en la búsqueda de antecedentes. Las búsquedas se realizaron entre mayo del 2021 a enero del 2022. Además, se estableció una población de interés de pacientes adultos sin diagnóstico de diabetes y con presentación de niveles alterados de glucemia.

Criterios de exclusión: Artículos que tuvieran errores en la metodología de selección de la muestra; no se consideraron artículos de opinión, cartas al editor, artículos inconclusos, artículos con información repetida, libros y ponencias.

De 151 estudios se excluyeron 71 de ellos por no cumplir con los criterios establecidos y por no ser páginas con alto nivel científico ni alcance global, resultando 80 documentos para el desarrollo de la presente revisión narrativa.

ALTERACIÓN DE LAS RUTAS GLUCOMETABÓLICAS

La hipoxia tisular asociada a la infección por SARS-CoV-2 genera sobreexpresión del factor inducido por hipoxia 1 (HIF-1) que es regulado por los cambios en los niveles de oxígeno. Este factor está compuesto por dos subunidades básicas, HIF-1 α y HIF-1 β . Más específicamente, la subunidad HIF-1 α , quien desempeña un papel fundamental en la regulación de la adaptación celular a la hipoxia, está a su vez regulada por la presencia del dominio de degradación dependiente del oxígeno (ODD), oxígeno (O₂) y la enzima prolin hidroxilasa (PHD). Además, contiene dominios de transactivación (TAD), en donde se encuentran aminoácidos como prolina y asparagina, blanco de las hidroxilasas y responsables de su estabilización ante su degradación y actividad transcripcional. [22] Asimismo, tanto la subunidad HIF-1 α como la HIF-1 β comparten dominios estructurales PAS (dominio de interacción proteína-proteína) y bHLH N terminal (hélice-loop-hélice básico), necesarios para su dimerización y unión a las secuencias de elementos de respuesta a hipoxia (HRE), respectivamente. [10]

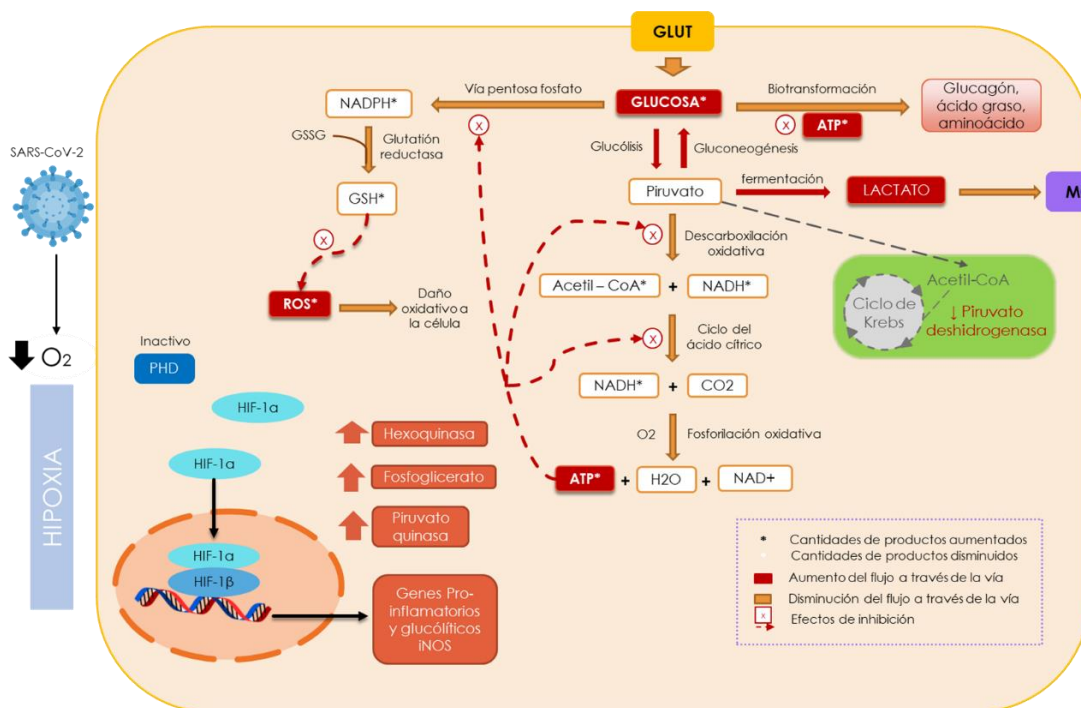


Figura 1: Principales rutas glucometabólicas alteradas

En condiciones de normoxia, la PHD está activa y conduce a HIF-1 α hidroxilación en residuos de prolina, el cual es reconocido por la ubiquitina ligasa Von Hippel-Lindau (VHL) y degradado por vía proteosómica. Por el contrario, en hipoxia, la reducción del oxígeno disponible inhibe a las hidroxilasas y permite la estabilización de HIF-1 α , de esta manera HIF-1 α y HIF-1 β dimerizan y translocan al núcleo para iniciar la transcripción génica, [10, 22, 23] que permite modular el metabolismo celular [24] y activar mecanismos de adaptación, dirigidos a ahorrar energía y reducir el consumo de oxígeno, fomentar la glucólisis como fuente de energía y reducir el estrés oxidativo (v. figura 1). [23]

Asimismo, el HIF-1 impulsa un cambio metabólico denominado efecto Warburg, donde las células dependen de la glucólisis para obtener energía, [25] este cambio de la respiración aeróbica se correlaciona con alteración de la fosforilación oxidativa y la función mitocondrial debido a la actividad reducida del complejo I-IV y V de la cadena transportadora de electrones; [26] por tanto, se incrementa la expresión de transportadores de glucosa 1 y 3 (GLUT 1 y 3), síntesis de enzimas glucolíticas como la hexoquinasa 2, fosfoglicerato quinasa y piruvato quinasa, producción de lactato a nivel intracelular, que se libera al espacio intersticial a través de transportadores de monocarboxilato 4 (MCT4). [11]

La consecuente reducción en la respiración celular, el aumento de la glucólisis aeróbica para aumentar la producción de energía [25] y el incremento en especies reactivas del O₂ (ROS), genera que la hipoxia e inflamación creen un bucle de estímulo mutuo centrado en los HIFs, ROS, el factor nuclear kappa B (NF- κ B), mayor síntesis y liberación de interleucinas (IL), ligando de quimiocina 2 (CCL2) y la activación del sistema de complemento (C3 y C5). [26] Esta fase hiperinflamatoria, mediante la producción masiva de citocinas, influye en el aumento de la resistencia a la insulina y también en la función de las células beta, lo que implica disminución en la secreción de insulina. [27] Además, produce desregulación del sistema renina-angiotensina, glicación aberrante de proteínas, incluida la disfunción de las inmunoglobulinas y la ECA2, aumento de la coagulación y daño pancreático directo [13] que produce hiperglucemia y eleva la virulencia del SARS-CoV-2. [27]

En condiciones hipóxicas en pacientes con COVID-19, el lactato generado a partir de la glucólisis, produce una cantidad limitada de adenosín trifosfato (ATP) para casos de urgentes necesidades biológicas en el cuerpo. [28] Además, el lactato contribuye a la resistencia a la insulina y afecta la captación de glucosa en el músculo esquelético y se ha demostrado que existen niveles mucho más altos de lactato en pacientes hiperglucémicos sin diagnóstico previo de diabetes. [29]

La alta replicación del virus SARS-CoV-2 en células infectadas consumen grandes cantidades de ATP y acelera aún más el proceso de glucólisis, formando más piruvato, que conduce a un aumento de gluconeogénesis. [30] La producción reducida de ATP en estado de hipoxia podría inhibir en gran medida todos los procesos que consumen energía, incluida la vía de las pentosas fosfato, descarboxilación oxidativa del piruvato y ciclo de Krebs. En el hígado, la hipoxia aumenta los niveles de expresión de los genes que codifican enzimas de la glucólisis y gluconeogénesis, [31] entonces no solo se acelerara la descomposición del glucógeno hepático en glucosa (glucogenólisis), sino que tampoco se convierte en aminoácidos o ácidos grasos. [14-19]

Por tanto, en esta infección viral es probable que los pacientes desarrollen hiperglucemia en estado de hipoxia persistente. En la alteración de la vía de las pentosas fosfato, se observa un incremento de los niveles de transcetolasa, enzima importante para la producción de ribosa-5-fosfato necesaria para la síntesis de ácidos nucleicos, teniendo así un papel fundamental en la proliferación del virus. [30] El bloqueo de esta vía, genera agotamiento del glutatión (GSH), el cual se produce a partir del NADPH, coenzima producto de la vía de las pentosas, y GSSH (glutatión oxidado) mediante la enzima glutatión reductasa. [32] El glutatión puede mantener el equilibrio oxidativo y antioxidante en el organismo, fallando así en atenuar el daño oxidativo inducido por la invasión del virus SARS-CoV-2. (v. figura 1) [33, 34]

PRINCIPALES ALTERACIONES GLUCOMETABÓLICAS EN OTRAS CÉLULAS Y TEJIDOS

Monocitos/Macrófagos.

Las células inmunes como los macrófagos/monocitos, en condiciones inflamatorias activan respuestas transcripcionales que modulan o cambian el metabolismo celular. [24] En la mitocondria activada por COVID-19 de estas células, la enzima piruvato deshidrogenasa quinasa (PDK), a través de HIF-1 α y la diana de rapamicina en células de mamífero (mTOR), inhibe el complejo piruvato deshidrogenasa (PDC), generando que la acetil-coenzima A (Co-A) no se sintetice y la fosforilación oxidativa (OXPHOS) falle con la síntesis de ATP, desencadenando un aumento del metabolismo de la glucosa por medio de la glucólisis aeróbica, fomentando de esta manera la replicación viral y la producción de citocinas. [1, 25] Estas células infectadas con SARS-CoV-2 expresaron niveles más altos de una variedad de factores proinflamatorios, como IFN α , β y λ ; y niveles más altos de factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), IL1 β e IL6. [19] Estos factores comprometen la proliferación de las células T CD4 o CD8, e inducen la muerte de las células epiteliales pulmonares. [35]

Por lo tanto, los altos niveles de glucosa modulan el metabolismo de monocitos / macrófagos, lo que imparte consecuencias significativas sobre la inflamación y la supervivencia celular en COVID-19. [19]

Neutrófilos.

Por un lado, en los neutrófilos, HIF-1 α se estabiliza y controla el nivel de glucógeno fosforilasa L (PYGL), una enzima clave en la glucogenólisis y que si es reprimida, los neutrófilos ya no producen trampas de neutrófilos extracelulares (NET), importante en la respuesta inflamatoria. [36] Pero también, en respuesta a la hipoxia y la baja disponibilidad de glucosa según el tejido donde se encuentren, los neutrófilos tienen la capacidad de reestructurar su proteoma. Entonces, aunque estas células son dependientes de la glucólisis para la producción de ATP, los neutrófilos de las vías respiratorias están sujetos a una marcada hipoglucemia. En este contexto, aunque los neutrófilos hipóxicos regulan al alza el transportador de glucosa GLUT 3, no existe un aumento de la glucosa-6-fosfato intracelular posiblemente debido a la deficiente disponibilidad del sustrato. [37] Asimismo, cuando la glucosa extracelular es limitada, los neutrófilos usan la gluconeogénesis para generar reservas de glucógeno y el ciclo del glucógeno retiene la producción de energía. [38]

En consecuencia, los pacientes infectados con SARS-CoV-2 muestran neutrófilos con metabolismo remodelado con aumento de la glucólisis y la glucogenólisis, que son cruciales

para la formación de NET y para aumentar la respuesta inflamatoria de los neutrófilos; explosión oxidativa defectuosa; glucólisis mejorada, acumulación de glucógeno en el citoplasma y aumento de la movilización de glucógeno. [39, 40]

Tejido nervioso.

Aún no están claros los mecanismos moleculares por los cuales se alteran las rutas glucometabólicas en las neuronas. Sin embargo, el metabolismo de los astrocitos es clave para apoyar la función neuronal, es por esto que los cambios en el metabolismo de los astrocitos podrían afectar indirectamente a las neuronas. [41]

Diversos estudios realizados con Tomografía por Emisión de Positrones (PET) con 18 – Fluorodesoxiglucosa (^{18}F -FDG), un estudio de imágenes de cuerpo entero que evalúa el metabolismo glucídico celular, demuestra que el SARS-CoV-2 infecta a los astrocitos y altera al metabolismo energético y modula las proteínas asociadas con la neurodegeneración. [41, 42] De igual manera, el análisis metabólico por respirometría en tiempo real de alta resolución ha brindado

evidencia de la hiperactivación de la glucólisis y la respiración mitocondrial, así como también el consumo de muchos metabolitos, incluidos glucosa, piruvato, glutamina y alfa cetoglutarato en diversas regiones del cerebro. [43]

En general, se observan cambios significativos en los intermediarios metabólicos de la glucólisis y las reacciones anapleróticas, lo que evidencia una remodelación del metabolismo de los astrocitos. [42]

DESREGULACIÓN HORMONAL

Las infecciones agudas, como en el COVID-19, conducen a hiperglucemia y a un aumento de la resistencia a la insulina (v. Figura 2) a través de una mayor secreción de hormonas contrarreguladoras como glucagón, GH y glucocorticoides, que participan en la regulación del metabolismo de carbohidratos favoreciendo la gluconeogénesis y la glucogenólisis. [44-46] Además, el COVID-19 interrumpe la señalización de la insulina y la función de las células beta. Esto se comprueba con las alteraciones del perfil hormonal en niveles más altos de insulina, proinsulina y péptido C. [47-48]

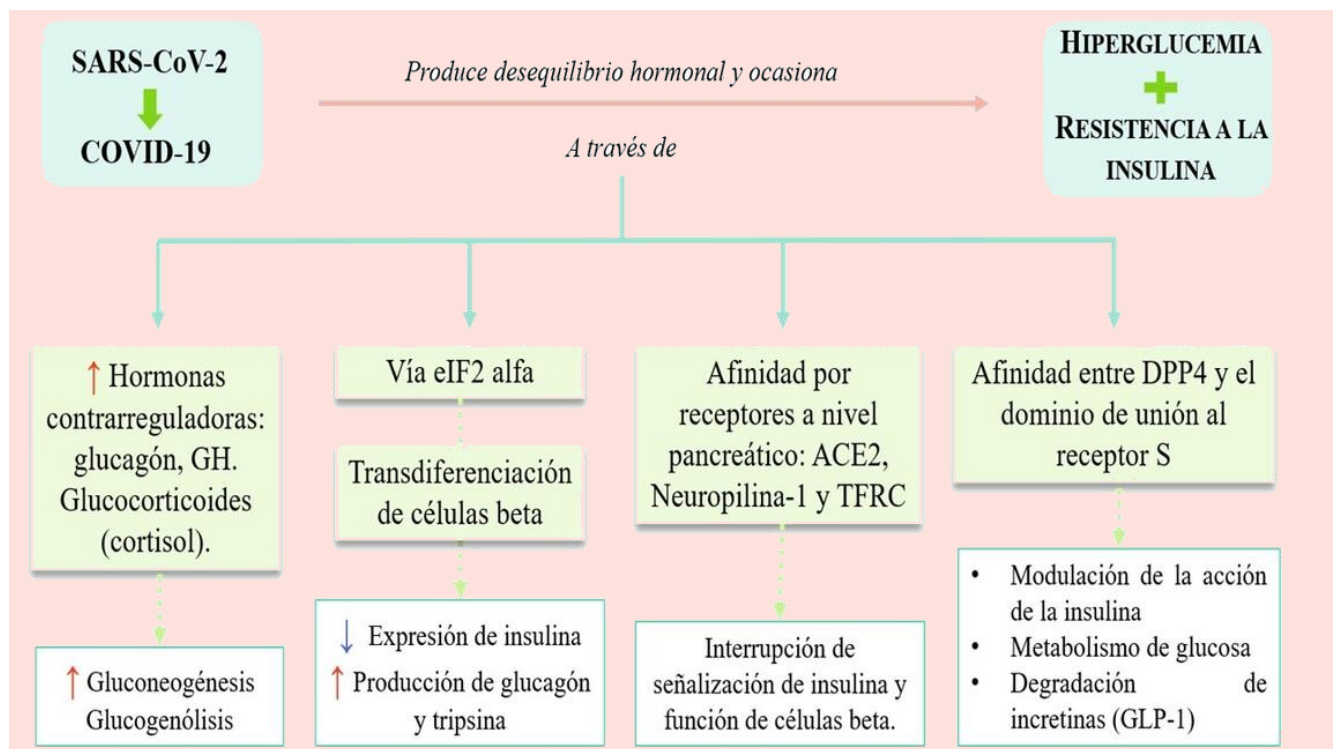


Figura 2: Desregulación hormonal conduce a hiperglucemia y resistencia a la insulina en la infección por SARS-CoV-2.

En general, la infección causada por SARS-CoV-2 puede afectar las glándulas endocrinas debido a su densa vascularización. [12, 13] Asimismo, existe una afinidad entre dipeptidil peptidasa 4 (DPP4) y el dominio de unión al receptor pico (S) del SARS-CoV-2. Esta enzima está implicada en la modulación de la acción de la insulina y juega un papel importante en el metabolismo de la glucosa y es responsable de la degradación de incretinas como el péptido 1 similar al glucagón (GLP-1). [45, 46]

Por otro lado, la desregulación en la secreción de la insulina y glucagón es debido a que a nivel pancreático existen receptores como enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2), Neuropilina-1 y del receptor de Transferrina (TFRC) en las células beta del páncreas, que permiten la entrada del virus SARS-CoV-2. [50-55]

Además, la transdiferenciación de las células beta mediada por la vía de eIF2 alfa (factor de iniciación eucariota 2 alfa) e inducido por el estrés celular y las quimoquinas disminuyen la expresión de insulina y aumentan la producción de glucagón y tripsina. [55-58]

NIVELES DE GLUCEMIA ALTERADOS

Hiperglucemia.

La hiperglucemia, definida como un nivel de glucosa en sangre $>7,77$ mmol/L ($>139,98$ mg/dL), es un indicador de mal pronóstico y mortalidad en COVID-19. [56,59-61] Esta, es el resultado de la resistencia a la insulina inducida por el estrés oxidativo y el aumento de la producción de glucosa así como la secreción comprometida y disminución de la sensibilidad a la insulina. [62] La alta mortalidad que presenta se debe a la producción de cambios en la

coagulación por alteraciones de amiloide de fibrinógeno, déficit de la función endotelial, trombosis y sobreproducción de citocinas inflamatorias, así como disminución de la capacidad antioxidante pulmonar. Se ha demostrado que los sujetos sanos y aquellos con intolerancia a la glucosa tienen citocinas inflamatorias como IL-6, TNF- α y sobreproducción de dímero D después de la aparición de hiperglucemia. [63, 64]

El cuadro clínico de hiperglucemia aguda o de estrés está presente en pacientes con o sin antecedentes de diabetes o hiperglucemia, y es común (por lo menos en el 50%) entre los ingresos hospitalarios agudos y los pacientes críticamente enfermos o en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), con una tasa de mortalidad de hasta 3 veces mayor. Sin embargo, se suele atribuir a diabetes no diagnosticada, control previo deficiente de la glucosa y tratamiento con glucocorticoides. [16, 59, 65] Por el contrario, la hiperglucemia crónica presente en la diabetes significa un acondicionamiento a la inflamación crónica, así que los órganos están protegidos frente a picos agudos de glucemia, esto explica el mayor daño encontrado en pacientes no diabéticos. [59, 66] Asimismo, la hiperglucemia no controlada involucra concentraciones medias de glucosa en sangre más bajas al ingreso en comparación con los pacientes diabéticos y sugiere una oportunidad para su control durante la hospitalización. [67, 68]

En adición, los niveles de glucosa plasmática en ayunas se asocian significativamente con el riesgo de muerte en pacientes incluso con niveles normales de prueba de glucosa en plasma en ayunas (FPG) y prueba de hemoglobina glucosilada (HbA1c). [69, 70] Estos pacientes progresan rápidamente a una condición crítica que incluye insuficiencia multiorgánica e incluso la muerte.

De este modo, aunque los pacientes con COVID-19 no tengan diagnóstico de diabetes, la mayoría tienen predisposición a trastornos glucometabólicos; por esto, es necesario realizar las pruebas mencionadas y mantener un adecuado control glucémico. [71-75] Además del control estricto de la glucosa con infusión de insulina en UCI, existen reportes de que el monitoreo remoto de glucosa a través de los dispositivos o sistemas de monitoreo continuo de glucosa (CGM) y el páncreas artificial STG-55 pueden disminuir la hipoglucemia y reducir la hiperglucemia en pacientes hospitalizados, por tanto, disminuyen los síntomas graves y la mortalidad. [20, 21]

Hipoglucemia.

La hipoglucemia como consecuencia de la infección por SARS-CoV-2 es el factor limitante en el manejo glucémico de la diabetes y es fundamentalmente iatrogénica, resultado de la hiperinsulinemia terapéutica o por una posible lesión de las células alfa del páncreas. Sin embargo, no se describió un riesgo excesivo de hipoglucemia durante la epidemia de SARS-CoV-2 en pacientes diabéticos y menos en pacientes no diabéticos hiperglucémicos. Hasta la fecha, no hay suficiente evidencia para incidir sobre el vínculo entre la función de las células alfa o los niveles de glucagón y las infecciones por coronavirus en pacientes sin antecedentes de diabetes. [52, 76, 77]

ENFERMEDADES ASOCIADAS A LA ALTERACIÓN EN LAS RUTAS GLUCOMETABÓLICAS

Hiperglucemia asociada a diabetes de nueva aparición.

Existen reportes de pacientes sin antecedentes de diabetes que desarrollaron hiperglucemia durante la fase aguda de la enfermedad y al poco tiempo luego de su recuperación o dos meses después desarrollaron diabetes así como anomalías en el control glucogénico, resistencia a la insulina y disfunción

de células beta. [47, 78] Además, la aparición de diabetes en estos pacientes se señala como parte del amplio espectro de daños multiorgánicos relacionados al síndrome Post-COVID-19 como secuelas de la enfermedad. [79, 80]

Esta diabetes de nueva aparición se desencadenaría por mecanismos de transdiferenciación, [50, 58] reducción del flujo sanguíneo con aumento del estrés oxidativo que incrementa la lipólisis y glucogenólisis, generando resistencia a la insulina; y un aumento de la gluconeogénesis debido a la fuerte degradación de aminoácidos glucogénicos (v. figura 3). [81] Sin embargo, la limitación de estos estudios es el posible no diagnóstico de diabetes antes de la infección. [82]

Hipometabolismo.

Actualmente, gracias al PET con 18F-FDG se ha corroborado la existencia del hipometabolismo de glucosa cerebral en personas con COVID-19. [41, 42] Estos resultados se observan principalmente en la corteza prefrontal, el giro recto y múltiples regiones del cerebro, incluido el giro olfativo, el hipocampo y el cerebelo. [41, 42] El mecanismo exacto por el cual se produce este cambio metabólico se ha centrado en explicar la importancia del acoplamiento entre los astrocitos y las neuronas y que, por tanto, se espera que las alteraciones en el metabolismo de la glucosa y la glutamina de los astrocitos comprometan la función neuronal, afectando el metabolismo neuronal y la función y plasticidad sináptica. [43]

Además, parece que existe una relación entre las manifestaciones clínicas y el hipometabolismo regional de la glucosa. Por ejemplo, la disminución del consumo de glucosa en el cerebelo se relacionó con hiposmia/anosmia y deterioro cognitivo. [42, 43]

Daño cardíaco y pulmonar.

La hiperglucemia en pacientes infectados con SARS-CoV-2 se asocia a daño en los cardiomiocitos, sobre todo en aquellos con presencia de hiperglucemia, dado que la glicación no enzimática de los receptores de ECA2 genera dimerización del receptor con una creciente avidéz de unión entre la proteína Spike del SARS-CoV-2 y el receptor glicosilado. [18] Además, durante la infección activa ocurre una acumulación de DAMP (patrones moleculares asociados al daño) en corazón y pulmones; esta acumulación de DAMP se ve favorecida durante la hiperglicemia por el aumento y acumulación de los productos finales de glicación avanzada (AGEs) en los vasos sanguíneos. La unión de estos ligandos, DAMP y AGEs, a su receptor RAGE (receptor para productos finales de glicación avanzada) activan la vía de NF- κ B y regula positivamente los IRF (factores reguladores de interferón), como el IRF7; conduciendo a disfunción endotelial (permeabilidad, estado protrombótico y proinflamatorio); activación de células inmunes, estrés oxidativo y regulación positiva de factores como el factor de respuesta de crecimiento temprano 1 (EGR1) que regula gran parte de las respuestas adversas a la hipoxia y la isquemia. La activación de estas vías contribuye a una liberación de citocinas de forma agresiva, pudiendo exacerbar las respuestas locales a la infección lo que predispone a un daño tisular significativo, pérdida de función y mortalidad debido a la generación de estrés y muerte celular (v. figura 3). [19]

Lesión renal aguda (LRA).

Con respecto a la hipoglucemia, un estudio realizado en Brasil encontró que entre el 17-43% de los pacientes hospitalizados con COVID-19 tenían algún grado de lesión renal aguda (LRA). [14] Se planteó la hipótesis de la

activación del receptor tipo Toll 4 (TLR 4) que generaría cambios metabólicos en las mitocondrias y en la regulación lipídica y glucolítica (v. figura 3). Entonces, la LRA implicaría un aumento en la glucólisis por la disminución de enzimas gluconeogénicas y un aumento de enzimas

glucolíticas reprogramando el metabolismo de la glucosa, disminuyendo la gluconeogénesis, lo que podría ocasionar hipoglucemia con disfunción renal pero aún deben realizarse más estudios para corroborar esta hipótesis. [15]

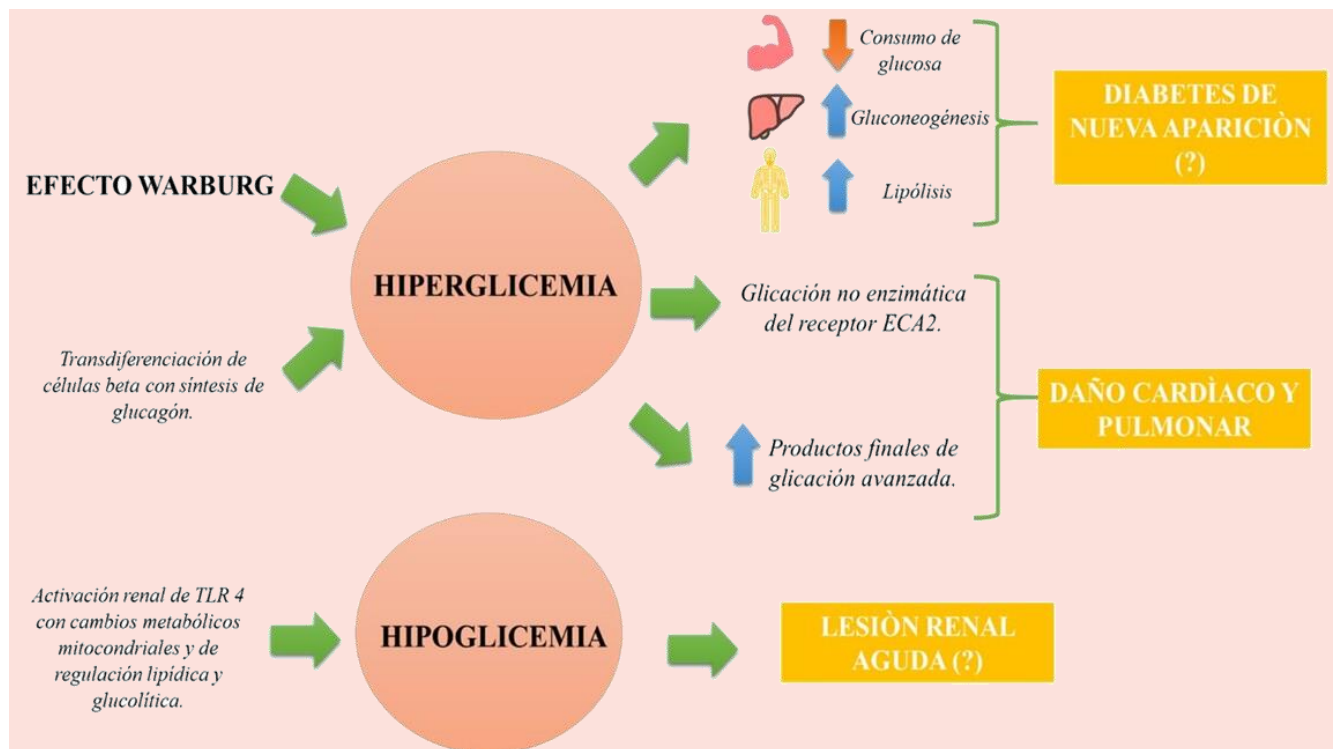


Figura 3: Principales eventos que desencadenarían las enfermedades asociadas a la alteración en las rutas glucometabólicas.

CONCLUSIONES

Las alteraciones de las rutas glucometabólicas en pacientes infectados por SARS-CoV-2, se basan en una desregulación de todos los procesos que consumen ATP, debido a una producción insuficiente de este, ante condiciones hipóxicas; generando remodelación metabólica que se expresa en un aumento del proceso glucolítico en diversas células del organismo, principalmente las del sistema inmune, pulmonar, nervioso y hepático, desencadenando hiperglucemia que a su vez ocasiona hipercoagulabilidad, déficit de la función endotelial, trombosis y sobreproducción de diversas citocinas inflamatorias hasta avanzar a una condición crítica que incluye insuficiencia multiorgánica e incluso la muerte. Además, se resalta el papel regulador alterado no solo de hormonas como insulina y glucagón por transdiferenciación de células beta sino también de los glucocorticoides como el cortisol, y la hormona de crecimiento. Finalmente, debido a la hiperglucemia encontramos diabetes de nueva aparición, así como hipometabolismo en el cerebro que afecta la función neuronal, daño en los cardiomiocitos por glicación no enzimática de ECA2 y daño pulmonar y cardíaco a través de RAGE; por otro lado, la hipoglucemia podría tener participación en la lesión renal aguda, pero aún se necesitan más estudios que verifiquen estos resultados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Ardestani A, Azizi Z. Targeting glucose metabolism for treatment of COVID-19. *Signal Transduct Target Ther.* 2021;6(1):1–2. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00532-4>
- [2] Campos Codo A, Gastão Davanzo G, De Brito Monteiro L, Nakaya H, Farias AS, Moraes Vieira PM. Elevated Glucose Levels Favor SARS-CoV-2 Infection and Monocyte Response through a HIF-1 α /Glycolysis-Dependent Axis. *Cell Metab.* 2020;32(3):437–46. doi: 10.1016/j.cmet.2020.07.007
- [3] Kumar Jha N, Ojha S, Kumar Jha S, Dureja H, Kumar Singh S, Shukla SD, et al. Evidence of Coronavirus (CoV) Pathogenesis and Emerging Pathogen SARS-CoV-2 in the Nervous System: A Review on Neurological Impairments and Manifestations. *J Mol Neurosci.* 2021;17(3):20. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12031-020-01767-6>
- [4] Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias (CCAES). Alertas en Salud Pública: enfermedad por Coronavirus (COVID-19). Ministerio de Sanidad. 2020. p. 27. [consultado 10 jun 2021] Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/home.htm>
- [5] Ajaz S, McPhail MJ, Singh KK, Mujib S, Trovato FM, Napoli S, et al. Mitochondrial metabolic manipulation by SARS-CoV-2 in peripheral blood mononuclear cells of patients with COVID-19. *Am J Physiol - Cell Physiol.* 2021;320(1):C57–65. doi: 10.1152/AJPCELL.00426.2020
- [6] Domingo P, Mur I, Pomar V, Corominas H, Casademont J, de Benito N. The four horsemen of a viral Apocalypse: The pathogenesis of SARS-CoV-2 infection (COVID-19). *EBioMedicine.* 2020;58:1–9. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102887
- [7] Hui KP-Y, Cheung M-C, Lai K-L, Ng K-C, Ho JC-W, Peiris M, et al. Role of Epithelial-Endothelial Cell Interaction in the Pathogenesis of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection. *Clin Infect Dis.* 2021; doi: 10.1093/cid/ciab406
- [8] Cevik M, Kuppalli K, Kindrachuk J, Peiris M. Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2. *The BMJ.* 2020;371. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m3862>
- [9] Mokoagow MI, Harbuwono DS, Kshanti IA, Rumende CM, Subekti I, Harimurti K, et al. Increased Risk of Poor Clinical Outcome in COVID-19 Patients with Diabetes Mellitus and in-hospital Mortality Predictors: A Retrospective Cohort from a Tertiary Hospital in Indonesia. *medRxiv.* 2022;6(3):1–7. doi: 10.1101/2021.12.30.21266217
- [10] Ferraro E, Germanò M, Mollace R, Mollace V, Malara N. HIF-1, the Warburg Effect, and Macrophage/Microglia Polarization Potential Role in COVID-19 Pathogenesis. *Oxid Med Cell Longev.* 2021;2021:1–10. doi: 10.1155/2021/8841911
- [11] Martínez Costa Ó. Glicolisis, efecto Warburg y flexibilidad metabólica tumoral. *Encuentros en la Biol.* 2015;8(154):37–40. doi: 10.18567/sebbmdiv_rpc.2015.06.1

- [12] Piticchio T, Moli R Le, Tumino D, Frasca F. Relationship between betacoronaviruses and the endocrine system: a new key to understand the COVID-19 pandemic-A comprehensive review. *J Endocrinol Investig* 2021 448. 2021;44(8):1553–70. doi: 10.1007/S40618-020-01486-0
- [13] Puig-Domingo M, Marazuela M, Yildiz BO, Giustina A. COVID-19 and endocrine and metabolic diseases. An updated statement from the European Society of Endocrinology. *Endocrine*. 2021;72(2):301–16. doi: 10.1007/s12020-021-02734-w
- [14] Vargas JG, Avila N, Hurtado D, Cárdenas-Roldán J, Peña D, Ortiz G. Lesión renal aguda en COVID-19: puesta al día y revisión de la literatura. *Acta Colomb Cuid Intensivo*. 2020;15(1). doi: 10.1016/j.acci.2020.10.004
- [15] Andrade Silva M, da Silva ARPA, do Amaral MA, Fragas MG, Câmara NOS. Metabolic Alterations in SARS-CoV-2 Infection and Its Implication in Kidney Dysfunction. *Front Physiol*. 2021;12. doi: 10.3389/fphys.2021.624698
- [16] Li Z, Liu G, Wang L, Liang Y, Zhou Q, Wu F, et al. From the insight of glucose metabolism disorder: Oxygen therapy and blood glucose monitoring are crucial for quarantined COVID-19 patients. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2020;197:89–96. doi: 10.1016/j.ecoenv.2020.110614
- [17] He B, Wang J, Wang Y, Zhao J, Huang J, Tian Y, et al. The Metabolic Changes and Immune Profiles in Patients With COVID-19. *Front Immunol*. 2020;11. doi: 10.3389/fimmu.2020.02075
- [18] D'Onofrio N, Scisciola L, Sardu C, Trotta MC, De Feo M, Maiello C, et al. Glycated ACE2 receptor in diabetes: open door for SARS-COV-2 entry in cardiomyocyte. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20(1). doi: 10.1186/s12933-021-01286-7
- [19] Roy D, Ramasamy R, Schmidt AM. Journey to a Receptor for Advanced Glycation End Products Connection in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection With Stops Along the Way in the Lung, Heart, Blood Vessels, and Adipose Tissue. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2021;41(2):614–27. Disponible en: www.ahajournals.org/journal/atvb
- [20] Gothong C, Singh LG, Satyarengga M, Spanakis EK. Continuous glucose monitoring in the hospital an update in the era of COVID-19. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2021; Publish Ah(1):1–9. doi: 10.1097/med.0000000000000693
- [21] Hinoue T, Yatabe T, Fujiwara H, Nishida O. Glucose control using an artificial pancreas in a severe COVID-19 patient on extracorporeal membrane oxygenation: a case report. *J Anesth*. 2021;35(4):586–90. doi: 10.1007/S00540-021-02965-1/FIGURES/2
- [22] Calle X, Jiménez-Gallegos D, Muñoz-Córdova F, Sánchez P, Lavandero S. Mecanismo sensor y de adaptación a los niveles de oxígeno y su implicancia en las enfermedades cardiovasculares: a propósito del Premio Nobel de Fisiología-Medicina 2019. *Rev Chil Cardiol*. 2019;38(3):225–35. doi: 10.4067/s0718-85602019000300225
- [23] Mateos EA. Assembling the Physiopathology Puzzle of COVID-19. *An la Fac Ciencias Médicas*. 2020;53(2):105–26. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.18004/anales/2020.053.02.105>
- [24] Gibellini L, De Biasi S, Paolini A, Borella R, Boraldi F, Mattioli M, et al. Altered bioenergetics and mitochondrial dysfunction of monocytes in patients with COVID-19 pneumonia. *EMBO Mol Med*. 2020;12(12):1–13. doi: 10.15252/emmm.202013001
- [25] Reiter RJ, Sharma R, Ma Q, Domínguez-Rodríguez A, Marik PE, Abreu-Gonzalez P. Melatonin Inhibits COVID-19-induced Cytokine Storm by Reversing Aerobic Glycolysis in Immune Cells: A Mechanistic Analysis. *Med Drug Discov*. 2020;6:100044. doi: 10.1016/j.medidd.2020.100044
- [26] Shenoy S. Coronavirus (Covid-19) sepsis: revisiting mitochondrial dysfunction in pathogenesis, aging, inflammation, and mortality. *Inflamm Res*. 2020;69(11):1077–85. doi: 10.1007/s00011-020-01389-z
- [27] Mahrooz A, Muscogiuri G, Buzzetti R, Maddaloni E. The complex combination of COVID-19 and diabetes: pleiotropic changes in glucose metabolism. *Endocrine*. 2021;72(2):317–25. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s12020-021-02729-7>
- [28] Henry BM, Aggarwal G, Wong J, Benoit S, Vikse J, Plebani M, et al. Lactate dehydrogenase levels predict coronavirus disease 2019 (COVID-19) severity and mortality: A pooled analysis. *Am J Emerg Med*. 2020;38(9):1722–6. doi: 10.1016/j.ajem.2020.05.073
- [29] Mazori AY, Bass IR, Chan L, Mathews KS, Altman DR, Saha A, et al. Hyperglycemia is Associated With Increased Mortality in Critically Ill Patients With COVID-19. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol*. 2021;27(2):95–100. doi: 10.1016/j.eprac.2020.12.015
- [30] Bojkova D, Costa R, Reus P, Bechtel M, Jaboreck MC, Olmer R, et al. Targeting the pentose phosphate pathway for sars-cov-2 therapy. *Metabolites*. 2021;11(10):699. doi: 10.3390/METABO11100699/S1
- [31] Hara Y, Watanabe N. Changes in expression of genes related to glucose metabolism in liver and skeletal muscle of rats exposed to acute hypoxia. *Heliyon*. 2020;6(7):2–9. doi: 10.1016/J.HELIYON.2020.E04334
- [32] Carvajal C. Especies reactivas del oxígeno: formación, función y estrés oxidativo. *Med Leg Costa Rica*. 2019;36(1):91–100. Disponible en: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-00152019000100091&lng=en.
- [33] Icard P, Lincet H, Wu Z, Coquerel A, Forgez P, Alifano M, et al. The key role of Warburg effect in SARS-CoV-2 replication and associated inflammatory response. *Biochimie*. 2021;180:169–77. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2020.11.010>
- [34] Reiter RJ, Sharma R, Ma Q, Liu C, Manucha W, Abreu-Gonzalez P, et al. Plasticity of glucose metabolism in activated immune cells: advantages for melatonin inhibition of COVID-19 disease. *Melatonin Res*. 2020;3(3):362–79. doi: 10.32794/mr11250068
- [35] O'carroll SM, O'Neill LAJ. Targeting immunometabolism to treat COVID-19. *Immunother Adv*. 2021;1(1):1–10. doi: 10.1093/immadv/ltab013
- [36] Franceschini L. Le alterazioni metaboliche e la formazione dei NET nei neutrofili dei pazienti con COVID-19 grave. Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia; 2021. [consultado 9 ene 2022] Disponible en: <https://morethesis.unimore.it/theses/available/etd-09162021-155209/>
- [37] Reyes L, Sanchez-Garcia MA, Morrison T, Howden AJM, Watts ER, Arienti S, et al. A type I IFN, prothrombotic hyperinflammatory neutrophil signature is distinct for COVID-19 ARDS. *medRxiv*. 2021;2020.09.15.20195305. doi: 10.1101/2020.09.15.20195305
- [38] Watts ER, Howden AJM, Morrison T, Sadiku P, Hukelmann J, Von Kriegsheim A, et al. Hypoxia drives murine neutrophil protein scavenging to maintain central carbon metabolism. *J Clin Invest*. 2021;131(10):2–9. doi: 10.1172/JCI134073
- [39] Borella R, De Biasi S, Paolini A, Boraldi F, Lo Tartaro D, Mattioli M, et al. Metabolic reprogramming shapes neutrophil functions in severe COVID-19. *Eur J Immunol*. 2021;3(2):2–8. doi: 10.1002/eji.202149481
- [40] Cicco S, Cicco G, Racanelli V, Vacca A. Neutrophil Extracellular Traps (NETs) and Damage-Associated Molecular Patterns (DAMPs): Two Potential Targets for COVID-19 Treatment. *Mediators Inflamm*. 2020;2020(11):25. doi: 10.1155/2020/7527953
- [41] Crunfli F, Carregari VC, Veras FP, Vendramini PH, Valença AGF, Antunes ASLM, et al. SARS-CoV-2 infects brain astrocytes of COVID-19 patients and impairs neuronal viability. *medRxiv*. 2020;18(2):2020.10.09.20207464. doi: 10.1101/2020.10.09.20207464
- [42] Guedj E, Campion JY, Dudouet P, Kaphan E, Bregeon F, Tissot-Dupont H, et al. 18F-FDG brain PET hypometabolism in patients with long COVID. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;48(9):2823–33. doi: 10.1007/s00259-021-05215-4
- [43] De la Torre J. Review 1: "SARS-CoV-2 Infection Impacts Carbon Metabolism and Depends on Glutamine for Replication in Syrian Hamster Astrocytes". *Rapid Rev COVID-19*. 2021; [consultado 10 ene 2022] Disponible en: <https://rapidreviewscovid19.mitpress.mit.edu/pub/xpvevzxk/release/1>
- [44] Affinati AH, Wallia A, Gianchandani RY. Severe hyperglycemia and insulin resistance in patients with SARS-CoV-2 infection: a report of two cases. *Clin Diabetes Endocrinol*. 2021;7(1):1–5. doi: 10.1186/s40842-021-00121-y
- [45] Kleine Weber H, Schroeder S, Krüger N, Prokscha A, Naim HY, Müller MA, et al. Polymorphisms in dipeptidyl peptidase 4 reduce host cell entry of Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):155–68. doi: 10.1080/22221751.2020.1713705
- [46] Pérez de la Cruz A, Pérez Villares JM, Manzano Manzano F. Control de la hiperglucemia de estrés. *Nutr Clínica Med*. 2019;XIII(1):1–18. doi: 10.7400/NCM.2019.13.1.5070
- [47] Montefusco L, Ben Nasr M, D'Addio F, Loretelli C, Rossi A, Pastore I, et al. Acute and long-term disruption of glycometabolic control after SARS-CoV-2 infection. *Nature Metabolism*. 2021;3(6):774–85. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s42255-021-00407-6>
- [48] Medina Chavez JH, Colin Luna JI, Mendoza Martinez P, Santoyo Gomez DL, Cruz Aranda JE. Recommendations for the management of patients with hyperglycemia or diabetes mellitus and COVID-19. *Med Interna Mex*. 2020;36(3):344–56. Disponible en: <https://doi.org/10.24245/mim.v36i3.4216>
- [49] Cameron K, Rozano L, Falasca M, Mancera RL. Does the sars-cov-2 spike protein receptor binding domain interact effectively with the dpp4 (Cd26) receptor? a molecular docking study. *Int J Mol Sci*. 2021;22(13):7001. doi: 10.3390/ijms22137001
- [50] Suwanwongse K, Shabarek N, Kulachanya Suwanwongse C. Newly diagnosed diabetes mellitus, DKA, and COVID-19: Causality or coincidence? A report of three cases. *J Med Virol*. 2021;93:1150–3. doi: 10.1002/jmv.26339
- [51] Lima-Martínez MM, Carrera Boada C, Madera-Silva MD, Marín W, Contreras M. COVID-19 and diabetes: A bidirectional relationship. *Clin e Investig en Arterioscler*. 2021;33(3):151–7. doi: 10.1016/j.arteri.2020.10.001
- [52] Somasundaram NP, Ranathunga I, Ratnasamy V, Wijewickrama PSA, Dissanayake HA, Yogendranathan N, et al. The impact of SARS-Cov-2 virus infection on the endocrine system. *J Endocr Soc*. 2020;4(8):1–22. doi: 10.1210/endo/bvaa082
- [53] Wu CT, Lidsky P V., Xiao Y, Lee IT, Cheng R, Nakayama T, et al. SARS-CoV-2 infects human pancreatic β cells and elicits β cell impairment. *Cell Metab*. 2021;1–12. doi: 10.1016/j.cmet.2021.05.013
- [54] Kyrou I, Randevas HS, Spandidos DA, Karteris E. Not only ACE2—the quest for additional host cell mediators of SARS-CoV-2 infection: Neuropilin-1 (NRP1) as a novel SARS-CoV-2 host cell entry mediator implicated in COVID-19.

- Signal Transduct Target Ther. 2021;6(1). Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00460-9>
- [55] Kusmartseva I, Wu W, Syed F, Van Der Heide V, Jorgensen M, Joseph P, et al. Expression of SARS-CoV-2 Entry Factors in the Pancreas of Normal Organ Donors and Individuals with COVID-19. *Cell Metab.* 2020;32(6):1041–51. doi: 10.1016/j.cmet.2020.11.005
- [56] 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. doi: 10.3389/fendo.2020.574541
- [57] Pérez Martínez P, Carrasco Sánchez FJ, Carretero Gómez J, Gómez Huelgas R. Solving one of the pieces of the puzzle: COVID-19 and type 2 diabetes. *Rev Clin Esp.* noviembre de 2020;220(8):507–10. doi: 10.1016/j.rce.2020.05.003
- [58] Tang X, Uhl S, Zhang T, Xue D, Li B, Vandana JJ, et al. SARS-CoV-2 infection induces beta cell transdifferentiation. *Cell Metab.* 2021;33:1577–91. doi: 10.1016/j.cmet.2021.05.015
- [59] Ceriello A. Hyperglycemia and COVID-19: What was known and what is really new? *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;167:108383. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108383>
- [60] Wu J, Huang J, Zhu G, Wang Q, Lv Q, Huang Y, et al. 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(1). doi: 10.1136/BMJDR-2020-001476
- [61] Alahmad B, Al-Shammari AA, Bennakhi A, Al-Mulla F, Ali H. Fasting blood glucose and covid-19 severity: Nonlinearity matters. *Diabetes Care.* 2020;43(12):3113–6. doi: 10.2337/dc20-1941
- [62] Ilias I, Milionis C. COVID-19, colchicine and glycemia. *Med Hypotheses.* 2021;149. doi: 10.1016/j.mehy.2021.110547
- [63] Sardu C, D'Onofrio N, Balestrieri ML, Barbieri M, Rizzo MR, Messina V, et al. Outcomes in Patients with Hyperglycemia Affected by COVID-19: Can We Do More on Glycemic Control? *Diabetes Care.* 2020;43(7):1408–15. doi: 10.2337/dc20-0723
- [64] Iacobellis G, Penaherrera CA, Bermudez LE, Bernal Mizrahi E. Admission hyperglycemia and radiological findings of SARS-CoV2 in patients with and without diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;164:2–10. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108185>
- [65] Yang Y, Chen XFD, Chen Y, Xie H, Xie C, Ying L. The influence of hypoglycemia and hyperglycemia on the adverse outcome of COVID-19 combined with diabetes mellitus: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(44). doi: 10.1097/MD.00000000000022587
- [66] Mirzaei F, Khodadadi I, Vafaei SA, Abbasi-Oshaghi E, Tayebinia H, Farahani F. Importance of hyperglycemia in COVID-19 intensive-care patients: Mechanism and treatment strategy. *Prim Care Diabetes.* 2021;15(3):409–16. doi: 10.1016/j.pcd.2021.01.002
- [67] Bode B, Garrett V, Messler J, McFarland R, Crowe J, Booth R, et al. Glycemic Characteristics and Clinical Outcomes of COVID-19 Patients Hospitalized in the United States. *J Diabetes Sci Technol.* 2020;14(4):813–21. doi: 10.1177/1932296820924469
- [68] Bloomgarden Z. Does glycemic control affect outcome of COVID-19? *J Diabetes.* 2020;12(12):868–9. doi: 10.1111/1753-0407.13116
- [69] Huang Y, Guo H, Zhou Y, Guo J, Wang T, Zhao X, et al. The associations between fasting plasma glucose levels and mortality of COVID-19 in patients without diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;169:108448. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108448
- [70] Zhu B, Jin S, Wu L, Hu C, Wang Z, Bu L, et al. J-shaped association between fasting blood glucose levels and COVID-19 severity in patients without diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;168:108381. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108381
- [71] Wang S, Ma P, Zhang S, Song S, Wang Z, Ma Y, et al. Fasting blood glucose at admission is an independent predictor for 28-day mortality in patients with COVID-19 without previous diagnosis of diabetes: a multi-centre retrospective study. *Diabetologia.* 2020;63(10):2102–11. doi: 10.1007/s00125-020-05209-1
- [72] Cai Y, Shi S, Yang F, Yi B, Chen X, Li J, et al. Fasting blood glucose level is a predictor of mortality in patients with COVID-19 independent of diabetes history. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;169:108437. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108437
- [73] Yang J-K, Jin J-M, Liu S, Bai P, He W, Wu F, et al. Blood Glucose Is a Representative of the Clustered Indicators of Multi-Organ Injury for Predicting Mortality of COVID-19 in Wuhan, China. *SSRN Electron J.* 2020;1–28. doi: 10.2139/ssrn.3569852
- [74] Liu Q, Chen H, Li J, Huang X, Lai L, Li S, et al. Fasting blood glucose predicts the occurrence of critical illness in COVID-19 patients: A multicenter retrospective cohort study. *J Infect.* 2020;81(3):20–3. doi: 10.1016/j.jinf.2020.07.006
- [75] Singh AK, Singh R. Does poor glucose control increase the severity and mortality in patients with diabetes and COVID-19? *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* 2020;14(5):725–7. doi: 10.1016/j.dsx.2020.05.037
- [76] Shah K, Tiwaskar M, Chawla P, Kale M, Deshmane R, Sowani A. Hypoglycemia at the time of Covid-19 pandemic. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* 2020;14(5):1143–6. doi: 10.1016/j.dsx.2020.07.003
- [77] Mesa A, Viñals C, Pueyo II, Roca D, Vidal M, Giménez M, et al. The impact of strict COVID-19 lockdown in Spain on glycemic profiles in patients with type 1 Diabetes prone to hypoglycemia using standalone continuous glucose monitoring. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;167. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108354
- [78] Noronha AG, Del Castillo S, Chiu Higa E, Salsavilla E. Crisis hiperglucémica aguda como debut de Diabetes Mellitus y COVID-19: ¿una nueva causa de diabetes? *Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren.* 2020. doi: 10.1590/SciELOPreprints.1135
- [79] Ayoubkhani D, Khunti K, Nafilyan V, Maddox T, Humberstone B, Diamond I, et al. Post-covid syndrome in individuals admitted to hospital with covid-19: retrospective cohort study. *BMJ.* 2021;372(693):1–10. doi: 10.1136/bmj.n693
- [80] Daugherty SE, Guo Y, Heath K, Dasmariñas MC, Jubilo KG, Samranvedhya J, et al. Risk of clinical sequelae after the acute phase of SARS-CoV-2 infection: Retrospective cohort study. *BMJ.* 2021;373(1098). doi: 10.1136/bmj.n1098
- [81] Sathish T, Tapp RJ, Cooper ME, Zimmet P. Potential metabolic and inflammatory pathways between COVID-19 and new-onset diabetes. *Diabetes Metab.* 2021;47(2). doi: 10.1016/j.diabet.2020.10.002
- [82] Müller JA, Groß R, Conzelmann C, Krüger J, Merle U, Steinhart J, et al. SARS-CoV-2 infects and replicates in cells of the human endocrine and exocrine pancreas. *Nat Metab.* 2021;3(2):149–65. doi: 10.1038/s42255-021-00347-1