

Statusartikel

Ugeskr Læger 2020;182:V05200381

Den endokrine og metaboliske kobling mellem COVID-19, diabetes og fedme

Nina Weis¹, Kristina Thorsteinsson¹, Christoffer Martinussen² & Sten Madsbad²

1) Infektionsmedicinsk Afdeling, Hvidovre Hospital, 2) Endokrinologisk Afdeling, Hvidovre Hospital

Ugeskr Læger 2020;182:V05200381

HOVEDBUDSKABER

- Diabetes og fedme er risikofaktorer for alvorlig og langvarig coronavirus disease 2019 (COVID-19) med øget mortalitet.
- Ved svær COVID-19 anbefales det at pausere behandling med metformin og selektive natrium-glukose-kotransporter-2-receptorhæmmere, mens behandling med dipeptidylpeptidase-4-hæmmere og glukagonlignende peptid-1-receptoragonister kan forsættes
- Hyperglykæmi anbefales stramt reguleret – eventuelt med insulin.

Coronavirus disease-2019 (COVID-19) forårsages af severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2). Hovedparten af de inficerede har ingen eller kun milde symptomer, men sygdommen dækker et bredt spektrum fra ingen symptomer til halsonde, hoste, feber, muskelsmerter, træthed, pneumoni, acute respiratory distress syndrome (ARDS), multiorgansvigt og i de sværeste tilfælde død [1, 2].

I en landsdækkende dansk undersøgelse med 9.519 patienter med COVID-19 blev 22% indlagt på hospital, 3,2% blev indlagt på en intensivafdeling, og 30-dagesmortaliteten var 5,5%. Høj alder, mandligt køn (54%), hypertension (55%), lungesygdom (22%), iskæmisk hjertesygdom (21%), diabetes (19%) og fedme (12%) var prædiktorer for indlæggelse på hospital, indlæggelse på intensivafdeling og død [3]. I denne artikel diskuteres, hvorfor diabetes og fedme er risikofaktorer for kompliceret COVID-19 samt generelle retningslinjer for behandling af diabetes ved COVID-19. Fokus er på type 2-diabetes.

ER DIABETES OG FEDME RISIKOFAKTORER VED CORONAVIRUS DISEASE 2019?

De første informationer om diabetes som en risikofaktor for indlæggelse og død i relation til COVID-19 kom fra Wuhan, Kina [4]. Incidensen af patienter, der havde diabetes og var indlagt på intensivafdelinger, var to gange øget, og mortaliteten hos disse patienter var tre gange højere end den generelle mortalitet af COVID-19 i Kina [1]. Studierne viste også, at 20% af de svære COVID-19-tilfælde fandtes hos personer med hypertension eller hjerte-kar-sygdom. Fra New York er det rapporteret, at prævalensen af diabetes (32 vs. 5,4%) og fedme (40 vs. 14,5%) er højere hos indlagte end hos ikkeindlagte patienter med COVID-19, og at body mass index (BMI) > 40 kg/m² er en risikofaktor for indlæggelse [5, 6]. I et studie fra Italien, hvor man inkluderede 1.300 patienter med type 2-diabetes, var højt BMI den eneste faktor, der var signifikant relateret til det primære endepunkt (intubation eller død inden for de første syv indlæggelsesdage). Høj alder, søvnapnø samt forekomst af mikro- og makrovaskulære komplikationer var signifikante prædiktorer for død. Den glykæmiske kontrol, den antidiabetiske behandling eller brug af

angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hæmmer eller angiotensin-II-receptorblokker (ARB) forud for indlæggelsen var ikke associeret til forløbet af COVID-19 [7].

I en metaanalyse, hvor man havde inkluderet 6.452 patienter med COVID-19, var diabetes associeret med en næsten 50% øget risiko for ARDS og død efter justering for alder, køn og sværhedsgrad af COVID-19 [8]. Blandt 72.314 patienter med COVID-19 havde patienter med diabetes tre gange højere mortalitet end gennemsnittet [2]. Dårlig glykæmisk kontrol under indlæggelse hos patienter med diabetes og COVID-19 er en risikofaktor for svær sygdom og øget mortalitet. Således fandt man, at gruppen med et gennemsnitligt blodglukoseniveau over 10 mmol/l havde omkring syv gange højere mortalitet end patienter med diabetes og et blodglukoseniveau på 4-10 mmol/l [8]. Patienter, der under indlæggelse udvikler akut hyperglykæmi, har højere mortalitet og længere indlæggelse end patienter, der forbliver normoglykæmiske. Ovennævnte studier har den begrænsning, at de mest syge patienter også har den største risiko for at blive glykæmisk dysregulerede pga. øget metabolisk stress med frisættelse af hormoner, der inducerer insulinresistens og hyperglykæmi. Der er holdepunkter for, at plasmaglukosekoncentrationer og diabetes er uafhængige prædiktorer for mortalitet [9]. Ligeledes er der rapporteret om en association mellem fedme og alvorlige respiratoriske komplikationer i forbindelse med COVID-19 [6].

Diabetes og fedme var også risikofaktorer for svær sygdom (indlæggelse på intensivafdeling og død) i forbindelse med coronavirusinfektionerne severe acute respiratory syndrome (SARS) og Middle East respiratory syndrome (MERS) samt den alvorlige influenza A H1N1-pandemi i 2009 [10].

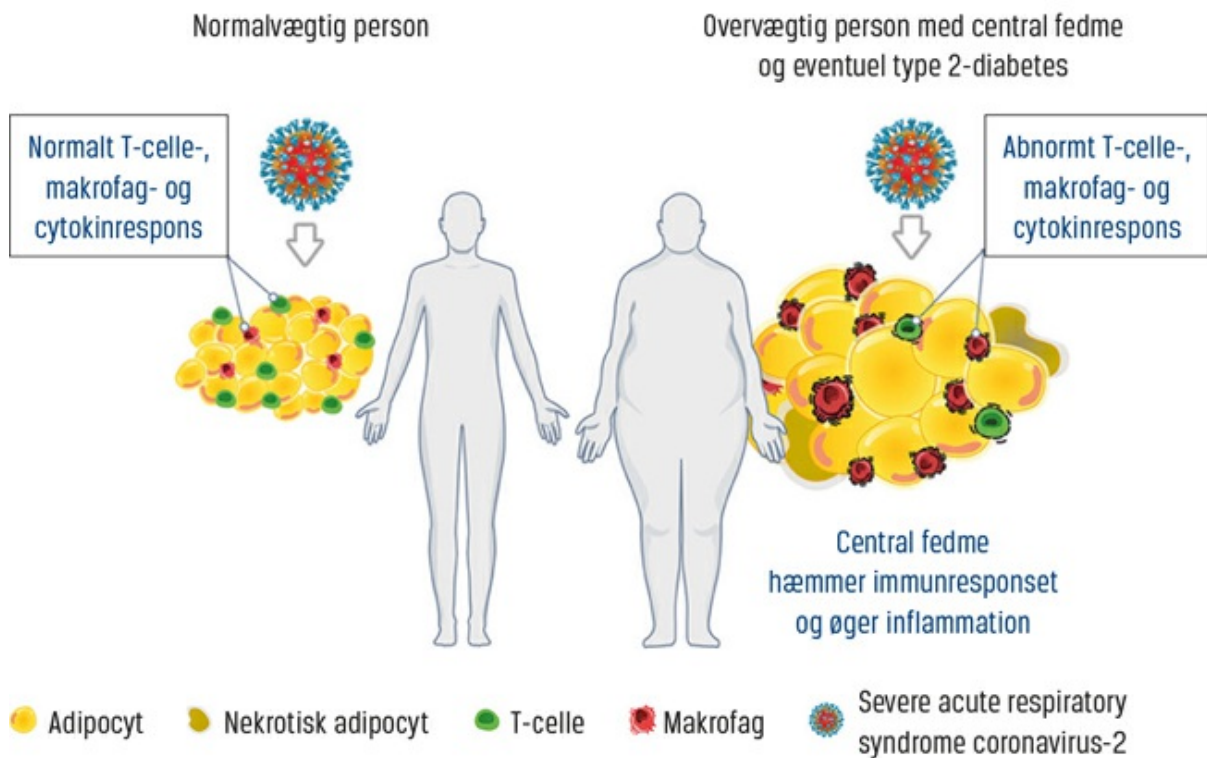
HVAD FORKLARER DEN ØGEDE RISIKO VED DIABETES OG OVERVÆGT?

Personer med diabetes og fedme har generelt en øget risiko for infektioner, herunder influenza, og for sekundære bakterielle infektioner, og risikoen øges med stigende niveau af glykeret hæmoglobin (HbA_{1c}) [11]. Det er uafklaret, om diabetes øger risikoen for smitte med SARS-CoV-2.

Det metaboliske syndrom

Den øgede risiko for infektioner ved fedme og type 2-diabetes er formentlig delvist forklaret ved det metaboliske syndrom, karakteriseret ved central fedme og insulinresistens, hvor type 2-diabetes og hypertension er to af komponenterne i syndromet [12, 13]. Specielt den metabolisk aktive centrale fedme er associeret til lavaktivitetsinflammation med abnorm sekretion af cyto- og adipokiner såsom tumornekrosefaktor (TNF)- α , interleukin-6 og interferon, der hæmmer immunresponsen (**Figur 1**) [14, 15]. TNF- α medfører insulinresistens i muskler og lever og forværring i den glykæmiske kontrol samt eventuel debut af diabetes. [14, 15].

FIGUR 1 / Specielt det centrale fedtvæv inklusive leverfedt er infiltreret af proinflammatoriske immunceller, der secernerer cytokiner, adipokiner og kemokiner, hvilket er associeret til en tilstand med lavaktivitetsinflammation og er en risikofaktor for type 2-diabetes, hypertension og kardiovaskulær sygdom. Patienter med diabetes og patienter med overvægt har således et dysreguleret immunsystem med et abnormt inflammatorisk respons til infektioner, der måske er med til at forklare den »cytokinstorm« og inflammation, som ses hos de mest syge patienter med COVID-19.



Selv kortvarigt forhøjet blodglukoseniveau nedsætter immunresponsen ved virusinfektioner og øger risikoen for sekundære bakterielle infektioner i lungerne [16, 17]. Et dysreguleret immunsystem ved diabetes og fedme er muligvis med til at forklare den »cytokinstorm« og det abnorme respons af lymfocytter, neutrofile og makrofager, som ses hos de mest syge patienter med COVID-19 [18, 19]. Andre inflammatoriske markører som C-reaktivt protein (CRP), fibrinogen og D-dimer er også fundet at være forhøjede hos patienter med diabetes og COVID-19, specielt hos dem med svær sygdom, hvilket ikke adskiller sig fra patienter uden diabetes [8].

Overvægtige insulinresistente personer har forstyrrelser i det tromboemboliske system karakteriseret ved endotel-dysfunktion, hyperfibrinogenæmi, øget pladeaggregation og øgede mængder af plasminogenaktivatorinhibitor 1, som virker protrombotisk [12].

Ydermere er fedme forbundet med respiratoriske problemer i form af nedsat ventilationskapacitet af de basale lungeområder, hvilket kan føre til lungebetændelse og nedsat iltmætning [20]. Overvægtige personer har også en øget forekomst af astma [20].

Forekomst af diabetisk nyresygdom og iskæmisk hjertesygdom, herunder hjertesvigt, kan også forværre sværhedsgraden af COVID-19. Der er holdepunkter for, at COVID-19 kan medføre akut påvirkning af hjertets celler, hvilket fører til hjertesvigt og cirkulatorisk kollaps [21].

Angiotensinkonverterende enzym-2

SARS-CoV-2 binder sig til kroppens celler via angiotensinkonverterende enzym-2 (ACE2), som er virussets indgangsport til cellen, hvor det inducerer nekrose og inflammation med aktivering af cytokiner og inflammatoriske celler [22]. ACE2 udtrykkes på lungernes alveoleceller, i hjertet, tarmen, pancreas og hjernen. ACE2 nedbryder det proinflammatoriske angiotensin II til angiotensin 1-7 [23]. Enzymet modvirker derved inflammation og sænker bl.a. de proinflammatoriske cytokiner såsom interleukin-6 og øger koncentrationen af surfaktantprotein D. Reguleringen af ACE2 er kompleks under COVID-19, da virus reducerer ekspressionen af ACE2, mens akut hyperglykæmi opregulerer og kronisk hyperglykæmi nedregulerer ACE2-ekspressionen [24]. De insulinproducerende celler udtrykker også ACE2 på cellemembranen, og noget tyder på, at SARS-CoV-2 direkte kan påvirke betacellefunktionen og via denne mekanisme inducere diabetes med svær glykæmisk dysregulering og eventuel ketoacidose [25]. Hos flere patienter er høje amylaseniveauer og akut pankreatitis associeret med COVID-19. Det er uafklaret, om COVID-19 medfører en speciel fænotype af diabetes, karakteriseret ved insulinmangel som den primære defekt.

Behandling med ACE-hæmmer eller ARB opregulerer ACE 2-ekspressionen, hvilket kunne tænkes at accelerere virussets indtrængen i cellen [26]. På den anden side hæmmes aktiviteten af det proinflammatoriske angiotensin-II [26]. Behandling med ACE-hæmmer eller ARB er blevet foreslået som en af forklaringerne på den høje forekomst af hypertension og type 2-diabetes blandt patienter med et alvorlig forløb af COVID-19. Om hypotesen er korrekt, er uafklaret, og det anbefales, at patienterne fortsætter behandling med disse præparater under COVID-19-forløbet [27]. Fra dyrestudier er det rapporteret, at glukagonlignende peptid (GLP)-1-receptoragonisten liraglutid opregulerer ACE2, mens insulin nedregulerer receptoren [28].

Dipeptidylpeptidase-4-enzymet

Enzymet dipeptidylpeptidase (DPP)-4 er under infektion med MERS en funktionel receptor for virus' indtrængen i cellen, og antistoffer mod DPP-4 er påvist at hæmme infektionen i celler in vitro [29]. DPP-4-enzymet har peptidhormoner, kemokiner og immunmodulerende proteiner som substrater. DPP-4-hæmmerne har udbredt anvendelse i reguleringen af plasmaglukoseniveau ved type 2-diabetes, men store randomiserede studier har ikke givet anledning til mistanke om, at de øger risikoen for infektion.

BEHANDLING AF DIABETES UNDER CORONAVIRUS DISEASE 2019

Patienter med dårlig reguleret diabetes med $HbA_{1c} > 70$ mmol/mol, uanset diabetestype, er klassificeret til at være i høj risiko for et alvorligt sygdomsforløb af COVID-19. Det gælder specielt patienter med svær overvægt, hjerte-kar-sygdom eller svær nyresygdom (if. Sundhedsstyrelsen 12. maj 2020). Om patienter med velreguleret type 1-diabetes uden komplikationer er i øget risiko for at få et alvorligt forløb af COVID-19 er uafklaret.

Patienter, der behandles med ACE-hæmmere eller ARB, anbefales at fortsætte behandlingen [28]. Høje koncentrationer af lavdensitetslipoprotein øger ACE2, som reduceres af statinbehandling, der også har antiinflammatoriske effekter, og det anbefales at fortsætte med statinbehandling under COVID-19.

Målet for glykæmisk kontrol er et HbA_{1c} -niveau på 53 mmol/mol (7,0%) eller derunder. Målet for blodglukoseniveau er optimalt 6-10 mmol/l samt at undgå hypoglykæmi, hvilket er vanskeligt at opnå hos mange patienter. Hypoglykæmi mobiliserer et inflammatorisk respons og øger risikoen for blodpropper [30]. Overvægtige patienter uden diabetes bør få målt HbA_{1c} -niveau, og en værdi på 39-47 mmol/mol (prædiabetes) øger risikoen for at udvikle diabetes.

Valg af antidiabetika

Ved moderat til svær COVID-19 (iltkrav > 10 l/min og ophold på intensivafdeling med eller uden respiratorbehandling) anbefales pausering af metformin pga. risikoen for laktacidose, og af selektive natrium-glukose-kotransporter (SGLT)-2 hæmmere pga. risikoen for ketoacidose. DPP-4 hæmmere og GLP-1-receptoragonister, der er påvist at reducere cytokinproduktionen, kan benyttes uden risiko. Sulfonylurinstoffer kan være vanskelige at benytte pga. risikoen for hypoglykæmi. Fordele og ulemper ved brugen af antidiabetika fremgår af **Tabel 1**.

TABEL 1 / Antidiabetisk behandling ved coronavirus disease 2019. De fleste patienter kan fortsætte med deres normale behandling, så længe de spiser og drikker sufficient. Hos indlagte patienter må der ofte skiftes behandlingsstrategi, der afhænger af glykæmisk status, cirkulatorisk stabilitet, nyrefunktion og indtagelse af mad og væske.

Lægemiddel	Virkningsmekanisme	Bivirkninger og brug ved COVID-19
Metformin	Forbedrer insulinfølsomheden, specielt i leveren	Ingen risiko for hypoglykæmi Risiko for laktacidose ved svær sygdom, hypoksi og nedsat nyrefunktion: eGFR < 30 ml/min/1,73 m ² Det anbefales at pausere med metformin hos patienter, der ikke spiser og drikker normalt
<i>Sulfonylurinstoffer</i>	Stimulerer insulinsekretionen, også ved lave blodglukoseniveauer	Risiko for hypoglykæmi Vanskeligt at regulere blodglukoseniveauet ved varierende fødeindtagelse, hvor behandlingen bør pauseres
<i>DPP-4-hæmmere</i>	Stimulerer insulinsekretionen og hæmmer glukagonfrisætningen fra α -cellen	Ingen risiko for hypoglykæmi Behandlingen fortsættes under indlæggelse, så længe patienten kan indtage tabletten Linagliptin kan benyttes uanset nyrefunktion
<i>SGLT-2-hæmmere</i>	Hæmmer reabsorptionen af glukose i nyrerne	Ingen risiko for hypoglykæmi Risiko for ketoacidose: euglykæmisk ketoacidose, dehydrering og genitale infektioner Beskytter mod hjertesygdom, inkl. hjertesvigt Stoppes ved moderat-svær COVID-19
<i>GLP-1-receptoragonister</i>	Stimulerer insulinsekretionen og hæmmer glukagonfrisætningen fra alfa-cellen samt reducerer appetitten	Ingen risiko for hypoglykæmi Kan medføre kvalme, evt. opkastninger, diarré, dehydrering Beskytter mod hjertesygdom Har antiinflammatoriske effekter
<i>Insulin</i>	Hæmmer leverens glukoseproduktion og øger glukoseoptagelsen i skeletmuskler	Risiko for hypoglykæmi Risiko for ketoacidose f.eks. ved svigt af pumpe eller i.v.-infusion Anvendes til syge patienter, der ikke spiser, i form af GIK-drop Insulin aspart benyttes som suppleringsform for at regulere blodglukoseniveauet hos patienter i behandling med andre antidiabetika Kræver hyppig monitorering af glukose
NPH insulin		
Levemir		
Lantus 100 og lantus 300		
Degludec		
Insulin aspart		

COVID-19 = coronavirus disease 2019; DPP = dipeptidylpeptidase; eGFR = estimeret glomerulær filtrationsrate; GIK = glukose-insulin-kalium; GLP = glukagonlignende peptid; i.v. = intravenøs; SGLT = natrium-glukose-kotransporter.

Ofte er det nødvendigt at initiere insulinbehandling, hvilket kan være besværligt, fordi det kræver instruktion om injektion af insulin, blodsukkermåling og oplæring i at ændre på insulin doser ud fra de

målte blodglukoseværdier. Ofte vil et basalbolusinsulinregime være at foretrække, så der kan reguleres på insulindoser fra måltid til måltid ud fra de målte blodglukoseværdier og måltidets størrelse. Under indlæggelse bør alle patienter med diabetes, også ikkeinsulinbehandlede, have ordineret et suppleringskema, så der gives hurtigtvirkende insulin typisk ved blodglukoseniveau over 10 mmol/l.

Til patienter, der har diabetes og ikke spiser under indlæggelse, initieres behandling med glukose-insulin-kalium-drop, og ved parenteral ernæring tilsættes insulin i posen, eller det infunderes separat intravenøst via en pumpe.

Patienter med type 1-diabetes, der behandles med basalbolusinsulin eller insulinpumpe, behandles efter de almindelige regler, som benyttes under interkurrent sygdom, og vigtigheden af monitorering af glukose og ketonstoffer bør understreges for at forebygge ketoacidose. Test for ketonstoffer er også vigtigt hos patienter med type 2-diabetes, især ved lang diabetesvarighed, hvor der ofte er lav egenproduktion af insulin.

Hos indlagte patienter med meget labil glukosekontrol er brug af intravenøst givet insulin, der gør det muligt hurtigt at ændre på insulinkoncentrationen i blodet, optimal, men ressourcerkævende.

Monitorering af diabetes

Under interkurrent sygdom måles blodglukoseniveauet 4-6 gange i døgnet ved fingerprik samt brug af en dråbe blod og et fotometer, som er besværligt at bruge hos isolerede patienter. Det kan være en fordel at benytte et monitoreringssystem, hvor der kan foretages hyppige glukoseniveaumålinger via en sensor, der sættes på armen, og en målenhed, der ligner en iPhone. En smartere mulighed er at påsætte patienten en sensor, der kontinuerligt måler glukoseniveau og sender til en modtager, evt. placeret uden for stuen, eller til en computer i overvågningsrummet. Sensoren har alarmer, hvis blodglukoseniveauet er for lavt eller for højt.

KONKLUSION

Diabetes og fedme er risikofaktorer for alvorlig COVID-19 med øget morbiditet og mortalitet. Hyperglykæmi anbefales stramt reguleret, evt. med insulinbehandling. Ved svær COVID-19 anbefales det at pause behandling med metformin og SGLT2-receptorhæmmere, mens behandling med DPP4-hæmmere og GLP-1-receptoragonister kan fortsættes.

KORRESPONDANCE: *Sten Madsbad*. E-mail: sten.madsbad@regionh.dk

ANTAGET: 24. juni 2020

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 13. juli 2020

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelig sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR: Findes i artiklen på Ugeskriftet.dk

SUMMARY

The endocrine and metabolic link between COVID-19, diabetes and obesity

Nina Weis, Kristina Thorsteinsson, Christoffer Martinussen & Sten Madsbad

Ugeskr Læger 2020;182:V05200381

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is caused by infection with severe acute respiratory syndrome corona virus 2. High age, hypertension, diabetes, and obesity are risk factors for severe COVID-19 with

increased mortality. In this review, we discuss potential mechanisms by which diabetes and obesity modulate the host viral interactions and host-immune response. Glucose levels should be monitored rigorously, and patient-tailored aggressive treatment of hyperglycaemia is recommended, often with the use of insulin. Persons with diabetes and obesity are susceptible to severe outcomes from COVID-19.

LITTERATUR

1. Guan WJ, Liang WH, Zhao Y et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J* 2020;55:2000547.
2. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 24. feb 2020 (e-pub ahead of print).
3. Reilev M, Kristensen KB, Pottegård A et al. Characteristics and predictors of hospitalization and death in the first 9,519 cases with a positive RT-PCR test for SARS-CoV-2 in Denmark: a nationwide cohort. *medRxiv* 26. maj 2020 (e-pub ahead of print).
4. Yang X, Yu Y, Xu J et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020;8:475-81.
5. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J et al. High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. *Obesity (Silver Spring)* 2020;28:1195-9.
6. Stefan N, Birkenfeld AL, Schulze MB et al. Obesity and impaired metabolic health in patients with COVID-19. *Nat Rev Endocrinol* 2020;16:341-2.
7. Cariou B, Hadjadj S, Wargny M et al. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study. *Diabetologia* 29. maj 2020 (e-pub ahead of print).
8. Zhu L, She ZG, Cheng X et al. Association of blood glucose control and outcomes in patients with COVID-19 and pre-existing type 2 diabetes. *Cell Metab* 2020;31:1068-77.
9. Yang JK, Feng Y, Yuan MY et al. Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality and morbidity in patients with SARS. *Diabet Med* 2006;23:623-8.
10. Memish ZA, Perlman S, van Kerkhove MD et al. Middle East respiratory syndrome. *Lancet* 2020;395:1063-77.
11. Critchley JA, Carey IM, Harris T et al. Glycemic control and risk of infections among people with type 1 or type 2 diabetes in a large primary care cohort study. *Diabetes Care* 2018;41:2127-35.
12. Cornier MA, Dabelea D, Hernandez TL et al. The metabolic syndrome. *Endocr Rev* 2008;29:777-822.
13. Esser N, Legrand-Poels S, Piette J et al. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2014;105:141-50.
14. Andersen CJ, Murphy KE, Fernandez ML. Impact of obesity and metabolic syndrome on immunity. *Adv Nutr* 2016;7:66-75.
15. Hodgson K, Morris J, Bridson T et al. Immunological mechanisms contributing to the double burden of diabetes and intracellular bacterial infections. *Immunology* 2015;144:171-85.
16. Jafar N, Edriss H, Nugent K. The effect of short-term hyperglycemia on the innate immune system. *Am J Med Sci* 2016;351:201-11.
17. Moutschen MP, Scheen AJ, Lefebvre PJ. Impaired immune responses in diabetes mellitus: analysis of the factors and mechanisms involved. *Diabete Metab* 1992;18:187-201.
18. Mehta P, McAuley DF, Brown M et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020;395:1033-4.
19. Xu Z, Shi L, Wang Y et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* 2020;8:420-2.
20. Dixon AE, Peters U. The effect of obesity on lung function. *Expert Rev Respir Med* 2018;12:755-67.
21. Li B, Yang J, Zhao F et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol* 2020;109:531-8.
22. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020;181:271-80.
23. Simoes E, Silva AC, Silveira KD et al. ACE2, angiotensin-(1-7) and mas receptor axis in inflammation and fibrosis. *Br J Pharmacol* 2013;169:477-92.

24. Bindom SM, Lazartigues E. The sweeter side of ACE2: physiological evidence for a role in diabetes. *Mol Cell Endocrinol* 2009;302:193-202.
25. Yang JK, Lin SS, Ji XJ et al. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol* 2010;47:193-9.
26. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with covid-19. *N Engl J Med* 2020;382:1653-9.
27. de SG, Mancusi C. Speculation is not evidence: antihypertensive therapy and COVID-19. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2020;6:133-4.
28. Wysocki J, Ye M, Soler MJ et al. ACE and ACE2 activity in diabetic mice. *Diabetes* 2006;55:2132-9.
29. Raj VS, Mou H, Smits SL et al. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC. *Nature* 2013;495:251-4.
30. Iqbal A, Prince LR, Novodvorsky P et al. Effect of hypoglycemia on inflammatory responses and the response to low-dose endotoxemia in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104:1187-99.