

Relation entre diabète de type 2 et la COVID-19 : les dernières données

Ariane Sultan¹, Serge Halimi²

Disponible sur internet le :
13 décembre 2020

1. CHU Montpellier, hôpital Lapeyronie, équipe nutrition-diabète, Montpellier, France
2. Université Grenoble Alpes, faculté de médecine de Grenoble, Grenoble, France

Correspondance :

Ariane Sultan, CHU Lapeyronie, équipe nutrition-diabète, 191, avenue du Doyen-Gaston-Giraud, 34295 Montpellier cedex 5, France.
a-sultan@chu-montpellier.fr

Mots clés

Diabète de type 2
COVID-19
Obésité
Hospitalisation
Réanimation
Ventilation
Mortalité
Glycémies
Comorbidités

Keywords

Type 2 diabetes
COVID-19
Hospitalization
Resuscitation
Ventilation
Mortality
Blood glucose levels
Comorbidities

■ Résumé

Très rapidement après le début de la pandémie de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19), le diabète a été identifié comme facteur associé aux formes graves, et facteur pronostique. Depuis, de nombreuses études se sont intéressées à cette relation et ont pu préciser un certain nombre d'éléments : impact des comorbidités associées au diabète, phénotype des sujets diabétiques à risque de formes graves, impact de l'équilibre glycémique, impact de la COVID-19 sur le risque de diabète. Il persiste cependant un certain nombre de questions ou d'hypothèses, concernant notamment l'influence de traitements antidiabétiques sur le pronostic ou les mécanismes physiopathologiques impliqués dans les formes graves associées au diabète. Une mise à jour de l'ensemble de ces points est présentée dans cet article, mais les données de la littérature évoluent très vite. . .

■ Summary

Relationship between type 2 diabetes and COVID-19: An update

Very soon after the onset of the COVID-19 pandemic, diabetes was identified as a factor associated with severe forms and a prognostic factor. Since then, many studies have focused on this relationship and have been able to clarify a number of elements: impact of comorbidities associated with diabetes, phenotype of diabetic subjects at risk of severe forms, impact of glycemic control, impact of COVID-19 on the risk of diabetes. However, a certain number of questions or hypotheses persist, in particular concerning the influence of antidiabetic treatments on the prognosis or the pathophysiological mechanisms involved in the severe forms associated with diabetes. An update of all of these points is presented in this article, but the data in the literature change very quickly. . .

Introduction

La présence d'un diabète été identifié comme un facteur indépendant associé à un mauvais pronostic lors des dernières infections à coronavirus, telles que le syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-1) en 2003 [1], et le syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV) en 2012 [2]. Très rapidement après le début de la pandémie de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) due au SARS-CoV-2, les comorbidités, dont le diabète, sont de nouveau apparues comme associées aux formes graves de la COVID-19.

Diabète et COVID-19 : données générales

Les premières données qui ont émergé de Wuhan, en Chine, mettaient en évidence une prévalence du diabète de 12 à 22 % chez les patients hospitalisés pour la COVID-19 [3,4]. La présence d'un diabète était donc associée aux formes graves et aux complications de la COVID-19 : syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA), nécessité d'admission en unité de soins intensifs (USI), nécessité de recours à une ventilation mécanique, et risque majoré de décès [5]. Cette association entre diabète et formes graves de la COVID-19 a été confirmée dans un premier temps au niveau national en Chine [6], puis confortée par les données des Centers for Disease Control and Prevention (CDC) aux États-Unis montrant une prévalence du diabète de 6 %, 24 %, et 32 % chez les personnes COVID-19 positives, respectivement non hospitalisées, hospitalisées sans soins intensifs, et hospitalisées avec soins intensifs [7]. Des données émanant des hôpitaux new-yorkais ont également constaté un risque significativement accru de formes graves associées au diabète, et notamment un risque de mortalité, qui cependant disparaissait après ajustement sur de potentiels facteurs confondants [8-10]. Même constat, toujours aux États-Unis, du côté de

Détroit, où l'association diabète et formes graves de la COVID-19 perdait sa significativité après analyse multivariée [11].

Il semble ainsi exister un consensus émanant des études cliniques et des méta-analyses qui suggèrent que le diabète est associé aux formes graves de la COVID-19, mais qu'il semble exister aussi d'autres facteurs impliqués. Les différences de conclusion entre les études sont probablement liées à la présence (ou à l'absence selon les cohortes) de comorbidités, telles que l'obésité, l'hypertension artérielle (HTA) et les maladies cardiovasculaires, facteurs de risque indépendants de formes graves de la COVID-19 [12]. De plus, les patients diabétiques constituent une population très hétérogène, en termes de type de diabète, durée de la maladie, qualité de contrôle glycémique, présence de complications diabétiques, et traitement antidiabétique utilisé. En réalité, peu d'études ont analysé le risque associé à la présence d'un diabète après ajustement sur les autres comorbidités, et notamment sur la présence d'une obésité [13]. On peut quand même citer les résultats issus du registre de patients hospitalisés à l'hôpital général du Massachusetts (Boston, États-Unis) ayant inclus 450 patients, dont 39,6 % avec un diabète de type 2 (DT2) [14]. L'analyse multivariée, après ajustement sur la présence d'une obésité, montre que le diabète augmente le risque d'admission aux soins intensifs de 1,6 fois, le risque de ventilation mécanique de 2 fois et le risque de décès de 2 fois dans les 14 jours suivant l'admission. La présence d'une obésité est quant à elle associée à un risque d'admission aux soins intensifs $\times 2,2$, un risque de ventilation mécanique $\times 2,1$, mais n'augmente pas de façon significative le risque de décès [14].

Rôle de l'obésité associée à un diabète

Le lien fréquent entre diabète et obésité peut compliquer l'interprétation des données, et ainsi la définition du rôle de chacune des conditions. Les effets négatifs de l'obésité sur la gravité de la COVID-19 [15] et la nécessité d'une ventilation mécanique [16] ont déjà été signalés indépendamment de la présence de diabète. De plus, l'étude nationale multicentrique française « Coronavirus SARS-CoV-2 and Diabetes Outcomes » (CORONADO) a confirmé le rôle délétère de l'obésité, et même du surpoids, comme facteur de létalité dans une large population de personnes diabétiques atteintes de la COVID-19 (principalement DT2) [17]. Dans cette étude, en analyses multivariées, l'indice de masse corporelle (IMC) est resté le seul facteur pronostique pour le critère principal composite ; l'impact défavorable de l'obésité sur les résultats était largement influencé par son effet sur l'intubation trachéale avec ventilation mécanique, alors que son effet sur la mortalité était considérablement plus bas. Les patients obèses ont une mécanique respiratoire défaillante résultant d'une combinaison d'une force musculaire respiratoire plus faible, d'un volume pulmonaire réduit, d'une augmentation des résistances sur les voies respiratoires et d'échanges gazeux altérés. Par ailleurs, il a été

Les points essentiels

- Le diabète de type 2 est un facteur pronostique de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19), mais cependant difficile à distinguer de l'impact de l'obésité.
- Le phénotype des patients diabétiques avec formes graves de la COVID-19 et associées à un mauvais pronostic a été identifié.
- Le rôle de l'obésité et de l'équilibre glycémique sur le pronostic de la COVID-19 est en cours d'analyse.
- L'impact de l'équilibre glycémique sur le pronostic de la COVID-19 est complexe.
- Les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase 4 (iDPP4) ont été identifiés comme « protecteurs » dans des études observationnelles.
- L'infection par la COVID-19 serait susceptible d'induire un diabète de novo.

constaté dans certaines études un lien entre élévation des transaminases et mauvais pronostic chez des sujets avec la COVID-19. Ceci peut être interprété comme un signe de choc hémodynamique à l'admission avec cytolyse suivi d'un orage cytokinique, ou d'une stéatose hépatique qui serait un marqueur de risque de gravité [18]. De plus, des interactions complexes peuvent se jouer entre le tissu adipeux et le système immunitaire [19]. Le tissu adipeux peut enfin constituer un réservoir viral. En somme, il est difficile à ce jour de distinguer le rôle de l'excès pondéral ou de l'obésité sur la gravité des infections à SARS-CoV-2 chez les patients avec DT2 et de l'état diabétique proprement dit.

En ce qui concerne le phénotype des formes graves chez les patients diabétiques, l'étude CORONADO, détaillée dans un autre article de ce dossier thématique « COVID-19 et maladies métaboliques » de *Médecine des maladies Métaboliques*, montre que la présence de complications micro- et macrovasculaires est indépendamment associée au risque de décès à j7 post-admission [17].

Influence des paramètres glycémiques sur le pronostic de la COVID-19 chez les personnes diabétiques ?

C'est une question essentielle, qui doit être analysée différemment selon que l'on considère le temps avant l'hospitalisation, à l'admission, ou pendant la phase d'hospitalisation. Ainsi, un résultat majeur de l'étude CORONADO est que le contrôle glycémique antérieur à l'hospitalisation, évalué par le dosage de l'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}), ne semble pas avoir d'impact significatif sur la gravité de la COVID-19 chez les personnes atteintes de diabète hospitalisées [17]. On soulignera cependant que pour environ un-tiers des sujets inclus dans cette étude, on ne disposait pas de dosage de l'HbA_{1c}. D'autre part, nous n'avons à ce jour aucune donnée concernant la relation entre équilibre glycémique et la COVID-19 chez des sujets ne nécessitant pas une hospitalisation. En revanche, l'impact de l'hyperglycémie au moment de l'admission sur le pronostic est démontré dans une étude italienne monocentrique effectuée sur 387 patients admis pour COVID-19 en Lombardie (Italie), dont 90 porteurs de diabète, l'hyperglycémie étant un facteur prédictif indépendant de mortalité (*hazard ratio* ajusté [aHR] = 1,22 [intervalle de confiance à 95 % (IC95 %) : 1,04-1,44] par mmol/L) [20]. Cette association n'est pas retrouvée dans la cohorte CORONADO, où la relation entre hyperglycémie à l'admission et risque d'évolution défavorable conduisant au décès n'est plus significative après analyse multivariée [17]. Dernier point, les données rétrospectives d'une étude observationnelle chinoise, qui a porté sur 7337 patients COVID-19, dont 13 % de diabétiques, sont en faveur d'une relation entre un équilibre glycémique « correct » pendant l'hospitalisation (variabilité entre 3,9 et 10 mmol/L versus > 10 mmol/L) et une réduction de la mortalité [21].

Impact des traitements antidiabétiques sur le pronostic ?

Bien sûr, la question s'est rapidement posée d'un possible rôle des traitements antidiabétiques sur le risque de contracter la COVID-19 et/ou de présenter des formes graves de cette maladie. Les données issues de l'étude italienne observationnelle précédemment citée montrent que l'utilisation des inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase 4 (iDPP4) était associée à un moindre risque de mortalité, association très significative. Mais les patients avec ou sans sitagliptine à l'admission différaient beaucoup au plan phénotypique [20]. Ces données sont confirmées dans une autre étude italienne, cas-témoins (169 patients traités par sitagliptine, 169 patients avec autre traitement), rétrospective et observationnelle. Ainsi, le traitement par sitagliptine à l'admission était associé à une réduction significative de la mortalité de 56 % (18 % versus 37 % de décès chez ceux sans sitagliptine ; HR = 0,44 [IC95 % : 0,29-0,66] ; $p = 0,0001$) [22]. Pour Michael A. Nauck et Joris J. Meier [23], l'hypothèse d'un effet favorable des iDPP4 est suggéré par ces deux études, et il est vrai que l'interaction potentielle montrée pour le SARS-CoV-2 et le MERS-CoV avec DPP-4/CD26 comme un site de liaison au virus sont des hypothèses explicatives plausibles. Ces études sont d'importance puisqu'un effet thérapeutique aussi marqué est unique (mortalité très réduite) face à la rareté des autres approches thérapeutiques : antiviraux, dexaméthasone. Ces données devront être confirmées par des essais prospectifs randomisés, si possible. Enfin, d'autres études constatent une association entre formes graves de la COVID-19 et insulinothérapie, plus vraisemblablement expliquée par la fragilité des patients bénéficiant d'une insulinothérapie, et non lié au traitement en lui-même [24].

Un rôle protecteur possible de la metformine a également été proposé sur la base de considérations théoriques [25]. À noter que dans la cohorte CORONADO, il y avait moins de personnes diabétiques décédées parmi celles utilisant de la metformine [17,19]. Il a également été émis l'hypothèse que la dapagliflozine pourrait prévenir l'évolution sévère de l'infection à la COVID-19 (baisse du pH cytosolique et réduction de la charge virale) [26]. Ce rôle protecteur possible a été proposé sur des bases théoriques ; les effets pléiotropes de cette molécule doivent donc encore être étudiés dans la pratique clinique. À cet effet, un essai clinique international contrôlé dapagliflozine 10 mg versus placebo (DAPagliflozin in REspiratory failure in patients with COVID-19 [DARE-19] ; ClinicalTrials.gov Identifier : NCT04350593) est en cours chez ~900 patients adultes hospitalisés pour COVID-19, incluant des DT2, dont les résultats sont attendus prochainement.

Rôle des autres thérapeutiques

De nombreux patients diabétiques sont hypertendus et traités par des inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) comme antihypertenseurs et/ou pour assurer une

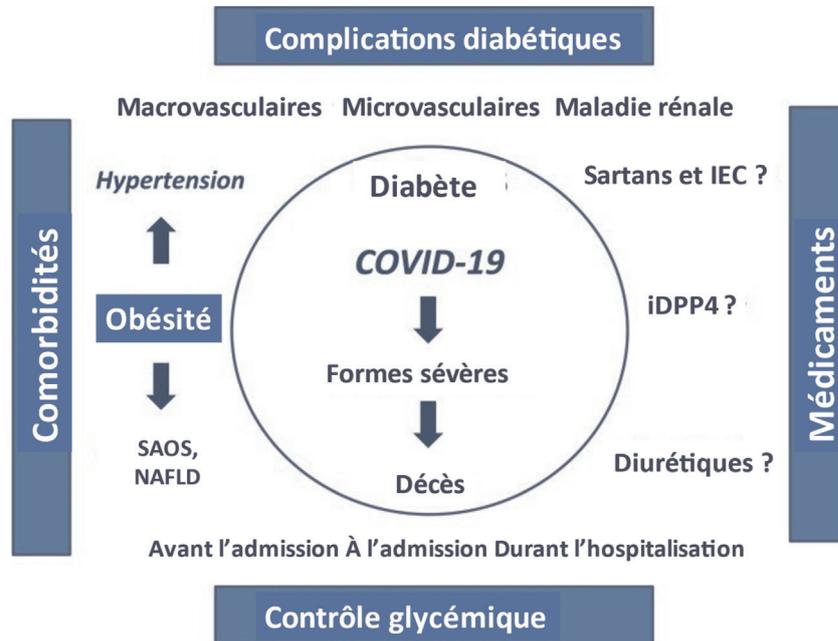


FIGURE 1

Facteurs qui peuvent avoir un impact sur la gravité de l'infection à la COVID-19 (Coronavirus Disease 2019) chez les patients atteints de diabète selon l'étude Coronavirus SARS-CoV-2 and Diabetes Outcomes [CORONADO] [17] (adapté de [19]. Scheen AJ, Marre M, Thivolet C. Diabetes Metab 2020;40:265-71. © 2020 Elsevier Masson SAS)

IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion ; iDPP4 : inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase 4 ; SAOS : syndrome d'apnée obstructive du sommeil ; NAFLD : stéatose hépatique non-alcoolique.

meilleure néphroprotection, 57,1 % dans la cohorte CORONADO [17]. Dès les premières semaines de la pandémie, les bloqueurs du SRAA ont été associés au risque de formes plus graves de la COVID-19 [27,28]. Une controverse très vive s'en est suivie, et les sociétés savantes ont dû mettre en garde les patients avec HTA de ne pas interrompre leur traitement. Mais l'analyse multivariée des données de CORONADO a fourni des résultats rassurants [17], ce qui concorde avec d'autres données publiées [19]. De même, l'impact négatif des diurétiques, parfois rapporté, semble attribuable au statut de base plus sévère des patients admis en hospitalisation (insuffisance cardiaque ou HTA sévère) [19].

L'ensemble des facteurs contribuant à la gravité et au pronostic de l'infection à la COVID-19 chez les personnes vivant avec un diabète est schématisé sur la *figure 1*.

Gravité de la COVID-19 dans le diabète : quels mécanismes ?

Comprendre pourquoi le diabète est associé aux formes graves de la COVID-19 et identifier des biomarqueurs permettant de prédire quels patients diabétiques vont évoluer vers une forme sévère de la COVID-19, nécessiteront un passage en réanimation et en décéderont, constitue une priorité de recherche et de santé publique. Ainsi, l'un des mécanismes physiopathologiques

mis en avant pour expliquer les formes graves liées au diabète serait la présence d'une inflammation préexistante. Alzaid et al. ont analysé les « signatures » immunitaires et inflammatoires de patients diabétiques hospitalisés suite à une infection par le SARS-CoV-2 présentant des symptômes sévères de la maladie [29]. Leurs résultats montrent que les patients les plus sévèrement atteints avaient un taux de lymphocytes T CD8+ inférieur à celui des patients ne nécessitant pas de passage en réanimation. De plus, les patients diabétiques ayant nécessité des soins de réanimation différaient des patients non-diabétiques dans le même cas, car ils présentaient également des taux de monocytes sanguins moins élevés. Des changements dans la morphologie de ces monocytes ont en outre été observés, ces cellules immunitaires chez les patients atteints de DT2 ayant une taille moyenne supérieure à celle retrouvée dans les échantillons sanguins des patients non-diabétiques. Enfin, les chercheurs ont constaté une augmentation des marqueurs inflammatoires associés à la voie des interférons de type 1, de puissantes molécules antivirales [29]. Ainsi, il semble exister une réponse inflammatoire et immunitaire au cours du diabète, qui serait associée aux formes graves. Dans l'étude italienne citée précédemment, les taux d'interleukine (IL)-6 élevés à l'admission, ont été indépendamment associés à une augmentation de mortalité [20].

La COVID-19, responsable de diabète ?

A contrario, l'infection par le SARS-CoV-2 semble aussi pouvoir entraîner l'écllosion de nouveaux diabètes s'apparentant à des formes de diabète de type 1 (DT1). C'est ce qu'ont mis en évidence plusieurs observations publiées depuis le début de la pandémie [30]. Ceci nous rappelle que les virus, y compris des coronavirus comme celui du SRAS, peuvent être à l'origine de maladies auto-immunes, telles que le DT1.

Plus spécifiquement, comment le SARS-CoV-2 pourrait-il provoquer un diabète ?

Une des hypothèses est que le pancréas et d'autres organes impliqués dans le contrôle de la glycémie sont riches en inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2), protéine qui constitue une porte d'entrée du SARS-CoV-2. Le virus serait ensuite capable d'entraver la sécrétion d'insuline, voire détruire les cellules β -pancréatiques. Une autre possibilité est que le SARS-CoV-2 induise la production de chimiokines et de cytokines responsables d'une réponse immunitaire pouvant également entraîner une destruction cellulaire. Quoi qu'il en soit, plusieurs études suggèrent que ces diabètes de novo semblent associés à un moins bon pronostic de l'infection par le SARS-CoV-2, avec un taux plus élevé de complications et de décès, par comparaison avec les patients normoglycémiques, mais également ayant un diabète préexistant. Les patients présentant une hyperglycémie d'apparition récente, même sans

diabète franc, quelle qu'en soit la cause (dysglycémie induite par le stress/induite par la COVID-19/ou préexistante), sont associés à un pronostic plus défavorable que les individus normoglycémiques ainsi que ceux avec diabète préexistant et la COVID-19. Et les diabètes nouvellement apparus chez les patients atteints de la COVID-19 sont associés à des complications significativement plus élevées et à plus de décès toutes causes confondues, par rapport aux personnes atteintes de normoglycémie ou de diabète préexistant [31].

Conclusion

Le diabète est l'une des comorbidités les plus importantes liées à la gravité de l'infection par le SARS-CoV-2 comme l'a bien montré l'étude menée en France de la cohorte CORONADO [17], et d'autres dans de nombreux pays [19]. Certains facteurs pronostiques ont été identifiés, comme l'IMC et le besoin d'assistance respiratoire, et la présence de complications du diabète antérieures associées à un risque de décès. Les facteurs associés au risque de formes plus sévères et de décès restent de l'ordre des hypothèses qui émanent d'études observationnelles, notamment en ce qui concerne l'impact des traitements du diabète ou l'effet de l'équilibre glycémique, et nécessiteront d'être confirmées. À moins que la pandémie ne soit désormais contrôlée...

Déclaration de liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] 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.
- [2] Alraddadi BM, Watson JT, Almarashi A, et al. Risk factors for primary Middle East respiratory syndrome coronavirus illness in humans, Saudi Arabia, 2014. *Emerg Infect Dis* 2016;22:49-55.
- [3] 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 [Erratum in: *Lancet Respir Med* 2020;8:e26].
- [4] Zhang JJ, Dong X, Cao YY, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy* 2020;75:1730-41.
- [5] Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395:1054-62 [Erratum in: *Lancet* 2020;395:1038].
- [6] Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72,314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020;323:1239-42.
- [7] CDC COVID-19 Response Team. Preliminary estimates of the prevalence of selected underlying health conditions among patients with Coronavirus Disease 2019 - United States, February 12-March 28, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:382-6.
- [8] Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA* 2020;323:2052-9 [Erratum in: *JAMA* 2020;323:2098].
- [9] Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, et al. Clinical characteristics of COVID-19 in New York City. *N Engl J Med* 2020;382:2372-4.
- [10] Petrilli CM, Jones SA, Yang J, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ* 2020;369:m1966.
- [11] Suleyman G, Fadel RA, Malette KM, et al. Clinical characteristics and morbidity associated with Coronavirus Disease 2019 in a series of patients in Metropolitan Detroit. *JAMA Netw Open* 2020;3:e2012270.
- [12] Wang X, Fang X, Cai Z, et al. Comorbid chronic diseases and acute organ injuries are strongly correlated with disease severity and mortality among COVID-19 patients: a systemic review and meta-analysis. *Research (Wash D C)* 2020;2020:2402961 [eCollection].
- [13] Palaodimos L, Kokkinidis DG, Li W, et al. Severe obesity, increasing age and male sex are independently associated with worse in-hospital outcomes, and higher in-hospital mortality, in a cohort of patients with COVID-19 in the Bronx, New York. *Metabolism* 2020;108:154262.
- [14] Seiglie J, Platt J, Cromer SJ, et al. Diabetes as a risk factor for poor early outcomes in patients hospitalized with COVID-19. *Diabetes Care* 2020;43:2938-44.
- [15] Petrakis D, Margin D, Tsarouhas K, et al. Obesity - a risk factor for increased COVID-19 prevalence, severity and lethality (Review). *Mol Med Rep* 2020;22:9-19.
- [16] Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, LICORN, the Lille COVID-19 and Obesity study group, et al. High prevalence of obesity in severe

- acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. *Obesity* (Silver Spring) 2020;28:1994.
- [17] Cariou B, Hadjadj S, Wargny M, CORONADO investigators. et al. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study. *Diabetologia* 2020;63:1500–15 [Erratum in: *Diabetologia* 2020;63:1953–7].
- [18] Zippi M, Fiorino S, Occhigrossi G, Hong W. Hypertransaminasemia in the course of infection with SARS-CoV-2: incidence and pathogenetic hypothesis. *World J Clin Cases* 2020;8:1385–90.
- [19] Scheen AJ, Marre M, Thivolet C. Prognostic factors in patients with diabetes hospitalized for COVID-19: findings from the CORONADO study and other recent reports. *Diabetes Metab* 2020;46:265–71.
- [20] Mirani M, Favacchio G, Carrone F, et al. Impact of comorbidities and glycemia at admission and dipeptidyl peptidase 4 inhibitors in patients with type 2 diabetes with COVID-19: a case series from an academic hospital in Lombardy, Italy. *Diabetes Care* 2020;43:3042–9.
- [21] 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.e3].
- [22] Solerte SB, D'Addio F, Trevisan R, et al. Sitagliptin treatment at the time of hospitalization was associated with reduced mortality in patients with type 2 diabetes and COVID-19: a multicenter, case-control, retrospective, observational study. *Diabetes Care* 2020;43:2999–3006.
- [23] Nauck MA, Meier JJ. Reduced COVID-19 mortality with sitagliptin treatment? Weighing the dissemination of potentially lifesaving findings against the assurance of high scientific standards. *Diabetes Care* 2020;43:2906–9.
- [24] Sinclair AJ, Abdelhafiz AH. Age, frailty and diabetes – triple jeopardy for vulnerability to COVID-19 infection. *EClinicalMedicine* 2020;22:100343 [eCollection].
- [25] Scheen AJ. Metformin and COVID-19: from cellular mechanisms to reduced mortality. *Diabetes Metab* 2020;46:423–6.
- [26] Cure E, Cure MC. Can dapagliflozin have a protective effect against COVID-19 infection? A hypothesis. *Diabetes Metab Syndr* 2020;14:405–6.
- [27] 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.
- [28] Saavedra JM. Angiotensin receptor blockers and COVID-19. *Pharmacol Res* 2020;156:104832.
- [29] Alzaid F, Julla JB, Diedisheim M, et al. Monocytopenia, monocyte morphological anomalies and hyperinflammation characterize severe COVID-19 in type 2 diabetes. *EMBO Mol Med* 2020;12:e13038.
- [30] Chee YJ, Ng SJ, Yeoh E. Diabetic ketoacidosis precipitated by COVID-19 in a patient with newly diagnosed diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2020;164:108166.
- [31] 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.