

**UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO**  
**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**  
**ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA**



**TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO  
CIRUJANO**

**LA DIPEPTIDIL PEPTIDASA 4 Y SU ROL FRENTE AL  
COVID 19: ARTÍCULO DE REVISIÓN**

**AUTORA: POMA CASTILLO, MARISOL SUSAN**

**ASESOR: BARDALES ZUTA, VICTOR HUGO**

**Trujillo-Perú**

**2021**

## **LA DIPEPTIDIL PEPTIDASA 4 Y SU ROL FRENTE AL COVID 19: ARTÍCULO DE REVISIÓN**

Víctor Bardales MD<sup>1</sup> | Marisol Poma

<sup>1</sup> Facultad de Medicina, Universidad Privada Antenor Orrego, Trujillo, Perú

### **Correspondencia**

Marisol Susan Poma Castillo, Universidad Privada Antenor Orrego, Trujillo,

Perú

E-mail: [mpomac1@upao.edu.pe](mailto:mpomac1@upao.edu.pe)

### **Palabras clave**

Dipeptidil peptidasa 4, COVID-19, inhibidores de dipeptidil peptidasa 4

## RESUMEN

Ante la aparición de un “nuevo virus” en Wuhan, llamado SARS-CoV-2 que ocasiona el ya conocido síndrome agudo respiratorio severo (COVID-19), cientos de científicos buscan la forma de encontrar una solución contra el virus que ha ocasionado una pandemia, en esta búsqueda, se encontró a una glicoproteína de transmembrana llamada Dipeptidil Peptidasa 4 o DPP-4 presente en la superficie de diferentes tipos de células y blanco en la infección por el MERS- Co-V; abriendo una esperanza al sospechar que puede ser un blanco en diferentes coronavirus, llegando a servir como estrategia terapéutico. A ello se suma resultados que encuentran a la DPP-4 elevada en pacientes con complicaciones graves ante COVID-19, siendo un posible marcador de gravedad.

Sin embargo, aún existe poco énfasis en la identificación y asociación de la Dipeptidil Peptidasa 4 al COVID-19. Por ello se realizó una revisión bibliográfica sobre los aspectos más significativos de La Dipeptidil Peptidasa 4 y su Rol Frente al COVID- 19.

## INTRODUCCIÓN

En noviembre de 2019, se reportó casos de neumonía grave en Wuhan, China. Un mes después, en diciembre se encontró un aumento de casos y en enero del 2020 se identificó al coronavirus como la causa de dichos brotes (1, 2).

El SARS-CoV-2 causante del síndrome agudo respiratorio severo (COVID-19) presenta una proteína llamada Spike o proteína S con la capacidad de unirse al receptor enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA-2) (3,4), ocasionando mortalidad por su efecto viral citotóxico, grave inflamación sistémica y complicaciones. Investigaciones recientes sugieren que, para producir este efecto, se une al receptor ECA-2 (5), sin embargo, estudios recientes demuestran que no sería el único receptor y mencionan la participación de un correceptor llamado dipeptidil peptidasa 4 (DPP4) (3,4), como otro posible receptor. El DPP4 también participa en el MERS-CoV (6,7), pudiendo ser un blanco en diferentes coronavirus. Esto hace pensar que el DPP4 cumple un papel fundamental en la fisiopatología del COVID -19. (6)

La dipeptidil peptidasa 4 es una glicoproteína transmembrana, es una ectopeptidasa anclada a la membrana de serina, presente en la superficie de diferentes tipos de células (epiteliales y endoteliales de vénulas y capilares, riñón, intestino delgado, pulmón, páncreas, bazo y corazón, células del músculo liso y por los monocitos y hepatocitos y plasma) (4,8) e involucrada en distintos procesos fisiológicos y enfermedades del sistema inmunológico. En la infección por MERS-CoV, el virus se une al receptor DPP4 e interacciona con las células T y factores nucleares, activando una respuesta inflamatoria (3, 4).

Se demostró la presencia de la DPP4 en el parénquima pulmonar, intersticio y mesotelio pleural, por tanto, facilita la entrada del virus en el tracto de las vías respiratorias, tanto en el MERS-CoV como en SARS-CoV-2, contribuyendo al desarrollo de una tormenta de citocinas, causando el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y otros efectos que provoca

el COVID-19 <sup>(4)</sup>. Teniendo en cuenta ello, la inhibición del sistema DPP4 puede ser un enfoque nuevo para emplear en el tratamiento farmacológico de COVID-19, permitiendo una nueva estrategia terapéutica a través del uso de inhibidores de DPP4 (Sitagliptina, linagliptina, vildagliptina, etc.) <sup>(9)</sup>, los cuales antagonizan la virulencia del SARS-CoV-2, disminuyendo la inflamación de las vías respiratorias y el daño multiorgánico agudo y crónico <sup>(4)</sup>.

Además, se ha demostrado que la DPP4 plasmática se encuentra en niveles elevados en la obesidad, síndrome metabólico y diabetes tipo 2, representando factores de riesgo de importancia para manifestaciones desfavorables del COVID-19 <sup>(8,10)</sup>. Pudiendo ser la DPP4 plasmática un factor determinante para la gravedad clínica de la infección por SARS-COV2 y ser usada como una herramienta para la estratificación del riesgo en pacientes infectados con SARS-COV2, un marcador de progresión de la enfermedad y respuesta al tratamiento en COVID 19 <sup>(6)</sup>.

Algunos estudios han investigado el rol de la DPP4 obteniendo resultados esperanzadores. Sin embargo, aún continúan ciertas discusiones en su utilidad en el tratamiento por medio de sus inhibidores, y si podría ser o no un predictor de gravedad en el COVID 19. Por tanto, se necesitan más estudios para comprender mejor el rol de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP4) frente al COVID 19. Esto nos motiva a hacer una revisión más profunda y elaborada del tema.

## GENERALIDADES DE LA INFECCIÓN POR COVID-19

Se habló por primera vez del COVID-19 en diciembre del 2019, cuando en Wuhan, China un grupo de pacientes presentó diagnósticos de neumonía, notificando los primeros casos de COVID-19 <sup>(2,11)</sup>. Más adelante se extendió en Europa, Asia y EE. UU <sup>(3,12)</sup>.

El COVID-19 es una infección viral, ocasionada por el virus SARS-CoV-2 o también llamado síndrome respiratorio agudo severo-2 <sup>(2)</sup>. Este coronavirus pertenece a la familia de los  $\beta$ - coronavirus <sup>(1,13)</sup>. Hasta la fecha se ha encontrado siete coronavirus reportados en humanos (HCoV- OC43, HCoV- 229E, SARS-CoV, HCoV-HKU1, MERS-CoV, HCoVNL63 y el SARS-CoV-2) <sup>(2, 14)</sup>, siendo SARS-CoV, MERS-CoV y SARS-CoV-2 los más severo <sup>(14)</sup>. Durante las dos últimas décadas, el coronavirus causó dos grandes pandemias, el SARS-CoV (2002- 2003) y el MERS-CoV (2012) <sup>(15, 16)</sup>.

El primer paso para la infección es unir la proteína S (Spike) del virus al receptor de superficie conocido como ECA-2 (exopeptidasa de membrana) <sup>(12, 17)</sup>, produciendo así endocitosis y fusión con la membrana celular, generando una tormenta de citoquinas y provocando un efecto viral citotóxico directo e inflamación sistémica grave <sup>(13, 17)</sup>. Este receptor se expresa en tejidos como el corazón, pulmones, riñones, epitelio intestinal y páncreas <sup>(18, 19, 20)</sup> y funciona a la vez como receptor en los coronavirus SARS-CoV Y SARS-CoV-2 <sup>(13)</sup>.

Estudios recientes demuestran que el ECA-2 no sería el único receptor, es decir, el virus puede utilizar otro correceptor para ingresar a las células del tracto respiratorio, este correceptor sería el llamado dipeptidil peptidasa 4 (DPP4) <sup>(3,4)</sup>, el mismo receptor que utiliza el Síndrome respiratorio por coronavirus de Oriente Medio (MERS-CoV) <sup>(12, 21)</sup>. Con ello la interacción de la glucoproteína "S" y el DPP-4 significaría un factor importante para el secuestro y virulencia <sup>(22)</sup>. Vankadari et al. demostraron que la glicoproteína S<sub>1</sub> del COVID-19 puede interactuar con la DPP-4 <sup>(3, 16, 23)</sup>. Siendo el DPP-4 relevante en la patogénesis de la entrada del virus <sup>(3, 20)</sup>.

## DIPEPTIDIL PEPTIDASA-4 EN EL MERS-CoV Y EN EL COVID-19

La dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) es una ectopeptidasa <sup>(12)</sup>, una glicoproteína de transmembrana tipo II del epitelio endotelio <sup>(19)</sup>, con función catalítica, de unión y ligando de factores extracelulares <sup>(3)</sup>. Participa en procesos fisiológicos y enfermedades del sistema inmune <sup>(19, 24)</sup>. Se encuentra en células epiteliales, endoteliales de las vénulas y capilares, así como en células del riñón, intestino delgado, páncreas, corazón, bazo, células musculares lisa y pulmón (células epiteliales multinucleadas, células de glándulas submucosas y neumocitos bronquiales) <sup>(14)</sup>; se expresa en gran medida en el tejido adiposo visceral humano <sup>(12, 14, 25)</sup>. Estos tejidos generalmente se ven afectados en el COVID-19 <sup>(4)</sup>.

La DPP-4 sirve como receptor en el MERS-CoV (Síndrome respiratorio por coronavirus de Oriente Medio) <sup>(21, 26)</sup>, este al unirse, interactúa con las células T y factores nucleares influyendo en la respuesta inflamatoria (inflamación pulmonar y actúa como molécula señalizadora pro inflamatoria) <sup>(25)</sup>. Por ende, los anticuerpos dirigidos contra la DPP-4 inhiben la infección por este virus <sup>(21)</sup>.

El MERS-CoV y el COVID-19 tienen la similitud de infectar predominantemente las vías respiratorias inferiores y causar dificultad respiratoria aguda y neumonía <sup>(3)</sup>. Debido a la generación de tormenta de citoquinas y a su inmunopatología similar (infiltración de neutrófilos, macrófagos y monocitos, además del flujo incontrolado de citoquinas y quimioquinas proinflamatorias) <sup>(7)</sup>. Esto indicaría que diferentes tipos de coronavirus humanos se dirigen a células similares en los diferentes tejidos humanos, lo que explica la similitud en la presentación de la enfermedad <sup>(16)</sup>.

Por tanto, se puede sospechar que la distribución de DPP-4 en el tracto respiratorio favorece la entrada del virus en las células provocada por la neumonía por COVID-19 <sup>(3)</sup>. De confirmarse, significaría una nueva estrategia terapéutica, puesto que el uso de inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 como las gliptinas (sitagliptina, linagliptina, vildagliptina u otras) en pacientes diagnosticados con COVID-19 podría antagonizar su mecanismo, reduciendo la

entrada y replicación del virus a nivel de las vías respiratorias, obstaculizando la tormenta de citoquinas e inflamación <sup>(23, 24)</sup>.

## **DIPEPTIDIL PEPTIDASA-4 EN PACIENTES CON COMORBILIDADES Y DIAGNOSTICO DE COVID-19**

El COVID-19 grave se presenta mayormente en personas adultas mayores y aquellas con comorbilidades subyacentes (hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular, enfermedad pulmonar crónica, cáncer, enfermedad renal crónica, etc.). <sup>(11,27)</sup>

En un estudio de SARS-CoV realizado en Hong Kong en el año 2003 se encontró que la presencia que diabetes mellitus se asociaba a mayor riesgo de mortalidad <sup>(28)</sup>. Al igual que Badawi en su estudio sobre MERS-CoV mostró que, entre las comorbilidades diagnosticadas, la comorbilidad más común de fue la diabetes mellitus en un 50% <sup>(29)</sup>. En cuanto al COVID-19, estudios observacionales han demostrado que la diabetes mellitus se asocia a una mayor morbilidad y mortalidad, así como a un mayor riesgo de complicaciones y reingreso a la unidad de cuidados intensivos (UCI) <sup>(21, 27)</sup>. Tal como lo muestra el estudio del Centro Chino para el Control y Prevención de Enfermedades, entre 72,314 casos, la tasa de mortalidad por diabetes fue tres veces mayor que la de los pacientes sin diabetes <sup>(30)</sup>.

La diabetes mellitus cobra interés por el riesgo de infección al COVID-19 puesto que aumenta la gravedad en estos pacientes <sup>(25, 27, 31)</sup>. Los pacientes diabéticos diagnosticados con COVID-19 tienden a ser más susceptibles a anomalías de coagulación, fibrinólisis, remodelación alterada y falla multiorgánica <sup>(11, 21)</sup>.

La DPP-4 desempeña un papel importante en el metabolismo de la glucosa e insulina, actúa degradando las hormonas incretínicas GLP-1 (péptido similar al glucagón tipo 1) y GIP (péptido insulínico dependiente de la glucosa) <sup>(15)</sup>. Está asociada con la resistencia a la insulina y la inflamación de los adipocitos <sup>(12)</sup>. La DPP-4 regula la glucosa postprandial mediante la degradación del GLP-1 <sup>(15, 21)</sup>.



Se ha demostrado que pacientes con obesidad, síndrome metabólico y diabetes mellitus presentan niveles elevados del DPP-4 <sup>(25)</sup>. Lo que explicaría los resultados desfavorables y graves de estos pacientes, debido a la infección por COVID-19 <sup>(6)</sup>.

Los inhibidores de la DPP4 suelen prescribirse con frecuencia en la diabetes mellitus tipo 2 con obesidad <sup>(25, 32, 33)</sup>. Teniendo en cuenta los efectos inmunomoduladores de los inhibidores de la DPP4, como la supresión de la proliferación de células T y la secreción de citocinas proinflamatorias, como IL-6 y 10 <sup>(12, 30)</sup>. Por tanto, la inhibición de la DPP-4 a través de análogos del GLP-1 mejorarían el control glucémico, lo que aumenta la secreción del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) y mejora la sensibilidad a la insulina y el metabolismo de la glucosa dentro del adipocito <sup>(12, 27, 31)</sup>, asimismo detiene el estado hiperinflamatorio y reducir la infección viral a las células diana en pacientes con COVID-19, este tipo de medicamento son bien tolerados <sup>(11, 21)</sup>.

Además, el nivel de DPP-4 puede determinar la gravedad del COVID-19, siendo su medición en el plasma una herramienta fácil para estratificar el riesgo o gravedad de los pacientes con SARS-CoV2, especialmente en los pacientes con comorbilidades como diabetes mellitus, obesidad, etc. Permitiendo tener un marcador de progresión y posible respuesta de la enfermedad al tratamiento del COVID-19 <sup>(6)</sup>.

## **CONCLUSIONES**

Las personas con diabetes con COVID-19 tienen un mayor riesgo de peor pronóstico y mortalidad, estas personas representan un gran segmento vulnerable del COVID-19 población. Debido al papel de la DPP-4 en el sistema inmunológico, como la inflamación, la respuesta inmunitaria y la activación de las células T, los inhibidores de la DPP-4 se consideran útiles.

Los inhibidores de la DPP-4 deben ser estudiados más a fondo, puesto que podrían ser buenos candidatos para controlar la inflamación.

Aquí hemos realizado una revisión de diversas fuentes sobre el rol de la dipeptidil peptidasa en el contexto actual del COVID-19, y tener una comprensión más

profunda del tema. Sin embargo, se requiere continuar los estudios e investigaciones para lograr en un futuro no muy lejano, la cura definitiva para este mal que nos acecha.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Papadokostaki E, Tentolouris N, Liberopoulos E. COVID-19 and diabetes: What does the clinician need to know?. *Primary Care Diabetes*. 2020;14(5):558-563.
- 2) Hamid S, Mir M, Rohela G. Novel coronavirus disease (COVID-19): a pandemic (epidemiology, pathogenesis and potential therapeutics). *New Microbes and New Infections*. 2020; 35:100679.
- 3) Solerte S, Di Sabatino A, Galli M, Fiorina P. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP4) inhibition in COVID-19. *Acta Diabetologica*. 2020;57(7):779-783.
- 4) Phyu Khin P, Cha S, Jun H, Lee J. A potential therapeutic combination for treatment of COVID-19: Synergistic effect of DPP4 and RAAS suppression. *Medical Hypotheses*. 2020; 144:110186.
- 5) Devaux C, Rolain J, Raoult D. ACE2 receptor polymorphism: Susceptibility to SARS-CoV-2, hypertension, multi-organ failure, and COVID-19 disease outcome. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 2020;53(3):425-435.
- 6) Barchetta I, Cavallo M, Baroni M. COVID-19 and diabetes: Is this association driven by the DPP4 receptor? Potential clinical and therapeutic implications. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2020; 163:108165.
- 7) Pitocco D, Tartaglione L, Viti L, Di Leo M, Pontecorvi A, Caputo S. SARS-CoV-2 and DPP4 inhibition: Is it time to pray for Janus Bifrons?. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2020; 163:108162.
- 8) Iacobellis G. COVID-19 and diabetes: Can DPP4 inhibition play a role?. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2020; 162:108125.
- 9) Dalan R. Is DPP4 inhibition a comrade or adversary in COVID-19 infection. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2020; 164:108216.
- 10) Morin N. Response to COVID-19 and diabetes: Can DPP4 inhibition play a role? – GLP-1 might play one too. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2020; 164:108160.

- 11) Apicella M, Campopiano MC, Mantuano M, Mazoni L, Coppelli A, Del Prato S. COVID-19 in people with diabetes: understanding the reasons for worse outcomes. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* [Internet]. 2020 Sep [cited 2020 Nov 30];8(9):782–92. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587\(20\)30238-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587(20)30238-2/fulltext)
- 12) Yadav R, Aggarwal S, Singh A. SARS-CoV-2-host dynamics: Increased risk of adverse outcomes of COVID-19 in obesity. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* [Internet]. 2020 Sep [cited 2020 Nov 30];14(5):1355–60. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7372253/>
- 13) Jiang S, Hillyer C, Du L. Neutralizing Antibodies against SARS-CoV-2 and Other Human Coronaviruses. *Trends in Immunology* [Internet]. 2020 May [cited 2020 Nov 15];41(5):355–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32249063/>
- 14) Johnson BS, Laloraya M. A cytokine super cyclone in COVID-19 patients with risk factors: the therapeutic potential of BCG immunization. *Cytokine & Growth Factor Reviews* [Internet]. 2020 Aug [cited 2020 Dec 22];54:32–42. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7328575/>
- 15) Rodríguez-Morales AJ, MacGregor K, Kanagarajah S, Patel D, Schlagenhauf P. Going global – Travel and the 2019 novel coronavirus. *Travel Medicine and Infectious Disease* [Internet]. 2020 Jan [cited 2020 Nov 20];33:101578. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32044389/>
- 16) Seyed Hosseini E, Riahi Kashani N, Nikzad H, Azadbakht J, Hassani Bafrani H, Haddad Kashani H. The novel coronavirus Disease-2019 (COVID-19): Mechanism of action, detection and recent therapeutic strategies. *Virology* [Internet]. 2020 Dec [cited 2020 Nov 21];551:1–9. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0042682220301720>
- 17) Lahiri D, Mondal R, Deb S, Bandyopadhyay D, Shome G, Sarkar S, et al. Neuroinvasive potential of a primary respiratory pathogen

SARS- CoV2: Summarizing the evidences. Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews [Internet]. 2020 Sep [cited 2020 Dec 31];14(5):1053–60. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1871402120302320>

- 18) Pérez-Martínez P, et al. Resolviendo una de las piezas del puzzle: COVID-19 y diabetes tipo 2. Rev Clin Esp. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.rce.2020.05.003>
- 19) Pal R, Bhadada SK. Should anti-diabetic medications be reconsidered amid COVID-19 pandemic? Diabetes Research and Clinical Practice [Internet]. 2020 May [cited 2020 Nov 28];163:108146. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7151403/#:~:text=Although%20there%20is%20no%20dearth,one%20drug%20over%20the%20other.>
- 20) Hussain A, Bhowmik B, do Vale Moreira NC. COVID-19 and diabetes: Knowledge in progress. Diabetes Research and Clinical Practice [Internet]. 2020 Apr [cited 2020 Nov 20];162:108142. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7144611/>
- 21) Bornstein SR, Rubino F, Khunti K, Mingrone G, Hopkins D, Birkenfeld AL, et al. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. The Lancet Diabetes & Endocrinology [Internet]. 2020 Jun [cited 2020 Nov 30];8(6):546–50. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587\(20\)30152-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587(20)30152-2/fulltext)
- 22) Ali N. Role of vitamin D in preventing of COVID-19 infection, progression and severity. Journal of Infection and Public Health [Internet]. 2020 Oct [cited 2020 Dec 30];13(10):1373–80. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1876034120305311>
- 23) Vankadari N, Wilce JA. Emerging COVID-19 coronavirus: glycan shield and structure prediction of spike glycoprotein and its interaction with human CD26. Emerging Microbes & Infections

- [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2020 Nov 21];9(1):601–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32178593/>
- 24) Stollo R, Maddaloni E, Dauriz M, Pedone C, Buzzetti R, Pozzilli P. Use of DPP4 inhibitors in Italy does not correlate with diabetes prevalence among COVID-19 deaths. *Diabetes Research and Clinical Practice* [Internet]. 2021 Jan [cited 2020 Nov 18]; 171:108444. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32946854/>
- 25) Mozafari N, Azadi S, Mehdi-Alamdarlou S, Ashrafi H, Azadi A. Inflammation: A bridge between diabetes and COVID-19, and possible management with sitagliptin. *Medical Hypotheses* [Internet]. 2020 Oct [cited 2020 Oct 31];143:110111. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0306987720313128>
- 26) Wen J, Cheng Y, Ling R, Dai Y, Huang B, Huang W, et al. Antibody-dependent enhancement of coronavirus. *International Journal of Infectious Diseases* [Internet]. 2020 Nov [cited 2020 Nov 18];100:483–9. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1201971220307311>
- 27) Montagnani A, Filippo Pieralli, Gnerre P, Manfellotto D. Diabetes and CoViD-19: Experience from the frontline of Internal Medicine wards in Italy [Internet]. ResearchGate. Elsevier; 2020 [cited 2020 Nov 18]. Available from: [https://www.researchgate.net/publication/343044091\\_Diabetes\\_and\\_CoViD-19\\_Experience\\_from\\_the\\_frontline\\_of\\_Internal\\_Medicine\\_wards\\_in\\_Italy](https://www.researchgate.net/publication/343044091_Diabetes_and_CoViD-19_Experience_from_the_frontline_of_Internal_Medicine_wards_in_Italy)
- 28) J.W.M. Chan, C.K. Ng, Y.H. Chan, T.Y.W. Mok, S. Lee, S.Y.Y. Chu, W.L. Law, M.P. Lee, P.C.K. Li, Short term outcome and risk factors for adverse clinical outcomes in adults with severe acute respiratory syndrome (SARS), *Thorax* 58 (2003) 686–689, <http://dx.doi.org/10.1136/thorax.58.8.686>.

- 29) A. Badawi, S.G. Ryoo, Prevalence of comorbidities in the Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): a systematic review and meta-analysis, *Int. J. Infect. Dis.* 49 (2016) 129–133, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2016.06.015>.
- 30) G. Onder, G. Rezza, S. Brusaferro, Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy, *J. Am. Med. Assoc.* (2020), <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.4683>.
- 31) Katsiki N, Ferrannini E. Anti-inflammatory properties of antidiabetic drugs: A “promised land” in the COVID-19 era? *Journal of Diabetes and its Complications* [Internet]. 2020 Dec [cited 2020 Dec 11];34(12):107723. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1056872720304980>
- 32) Ceriello A, Stoian AP, Rizzo M. COVID-19 and diabetes management: What should be considered? *Diabetes Research and Clinical Practice* [Internet]. 2020 May [cited 2020 Nov 20];163:108151. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7162752/>
- 33) Gentile S, Mambro A, Strollo F. Parallel epidemics, or nearly so: Certainties and uncertainties about SARS-CoV-2 in Italy. *Diabetes Research and Clinical Practice* [Internet]. 2020 Jun [cited 2020 Oct 31];164:108195. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7214347/>