



Disponible en ligne sur

ASJP
Algerian Scientific Journal Online

<https://www.asjp.cerist.dz/en/PresentationRevue/588>



ARTICLE ORIGINAL

Particularités cliniques des patients diabétiques hospitalisés pour Covid-19 sur une période d'une année

Clinical features of diabetic patients hospitalized for Covid-19 over a period of one year

Ali LOUNICI¹, Abdelghani BENMEKKI¹, Amina GHENOU¹, Selma TAHIR¹, Amel BELMIMOUNE¹, Soumia ZINI¹, Ahmed Ismail DIB¹, Nawel BRIKCI NIGASSA²

¹ Laboratory of Research on Diabetes, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University Aboubekr Belkaid, Tlemcen, Algeria

² Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, University Aboubekr Belkaid, Tlemcen, Algeria

Article reçu le 01-05-2021; accepté le 02-05-2021

MOTS CLÉS

Covid-19,
Diabète,
Insulinothérapie,
Sévérité

Résumé

OBJECTIFS : L'objectif de notre travail est de ressortir les particularités des patients diabétiques hospitalisés pour Covid-19 dans la wilaya de Tlemcen
PATIENTS ET METHODES : Étude prospective observationnelle incluant les patients diabétiques adultes admis pour Covid-19 au CHU de Tlemcen du 1er avril 2020 au 31 mars 2021. Les principales données cliniques incluant symptômes, comorbidités et paramètres de sévérité ont été recueillies sur une fiche clinique. Le diagnostic du Covid-19 a été suspecté sur la clinique et confirmé par scanner thoracique sur les lésions radiologiques typiques ou par test RT-PCR. Le diagnostic du diabète a été établi sur la déclaration du patient et le traitement en cours et la glycémie veineuse. Nous avons contacté les patients par téléphone et demandé l'envoi par internet des documents médicaux pour avoir un bilan du diabète précis avant le Covid. Les critères de sévérité sont établis sur la saturation en oxygène et l'étendue de l'atteinte pulmonaire radiologique.

RESULTATS : Nous avons colligé 207 diabétiques dont 135 hommes. L'âge moyen est 64 ans. Le type 2 est retrouvé chez 96%. La moyenne de la durée du diabète est de 10 ans. Le diabète a été découvert chez 42 patients (20%). Les traitements antidiabétiques incluant metformine (68%), sulfamides (36%) et insuline (42%). Les comorbidités associées : obésité (43%), hypertension (50%), dyslipidémie (22%), rétinopathie (22%), coronaropathie (16%) et accident vasculaire cérébral (4%). A l'admission un déséquilibre glycémique (> 2g/l) dans 60 %, nécessitant d'emblée une insulinothérapie ou augmentation des doses. 52 % ont une désaturation sévère. Une atteinte pulmonaire radiologique étendue dans 51%. Nous avons relevé 19 décès durant l'hospitalisation (10%).

CONCLUSION : Les patients diabétiques infectés par la Covid-19, sont surtout des hommes âgés ayant un diabète ancien, non équilibré et des comorbidités. Les besoins en insuline sont augmentés. Ils présentent des formes sévères avec une mortalité hospitalière plus élevée.

Essai enregistré : ClinicalTrials.gov / Identifiant : NCT04412746

© 2021 Revue Algérienne d'allergologie et d'immunologie clinique. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Covid-19,
Diabetes,
insulinotherapy,
Severity

Abstract

OBJECTIVES : The objective of our work is to highlight the particularities of diabetic patients hospitalized for Covid-19 in Tlemcen.

PATIENTS AND METHODS: Prospective observational study including adult patients admitted for Covid-19 at academic Hospital of Tlemcen from April 1 2020 to March 31, 2021. The main clinical data including symptoms, comorbidities and severity parameters were collected on a clinical file. The diagnosis of Covid-19 was suspected on the clinical presentation and confirmed by chest scanner on typical radiological lesions or by RT-PCR test. The diagnosis of diabetes was established on the statement of the patient and the current treatment and venous blood sugar. We contacted patients by phone and requested that medical documents be sent via the Internet to have an accurate diabetes assessment before the Covid. The severity criteria are established on the oxygen saturation and the extent of radiological pulmonary involvement.

RESULTS: The analysis included 207 diabetics, of whom 135 men. The average age is 64. Type 2 is found in 96%. The average duration of diabetes is 10 years. Diabetes was discovered in 42 patients (20%). Antidiabetic treatments including metformin (68%), sulfonamides (36%) and insulin (42%). Associated comorbidities: obesity (43%), hypertension (50%), dyslipidemia (22%), retinopathy (22%), coronary artery disease (16%) and stroke (4%). On admission, a glycemic imbalance ($> 2g / l$) in 60%, requiring immediately insulin therapy or increased doses. 52% have severe desaturation. Extensive radiological pulmonary involvement in 51%. We noted 19 deaths during hospitalization (10%).

CONCLUSION: Diabetic patients infected with Covid-19 are elderly men with old diabetes and co-morbidities. Insulin requirements are increased. They present severe forms with higher hospital mortality.

Trial registration: ClinicalTrials.gov/ Identifier: NCT04412746

© 2021 Revue Algérienne d'allergologie et d'immunologie clinique. All rights reserved.

* Auteur correspondant : ali.lounici@univ-tlemcen.dz (*A. Lounici*)

Introduction

En décembre 2019, la ville de Wuhan, capitale de la province du Hubei en Chine, est devenue le centre d'une épidémie de pneumonie de cause inconnue. Le 7 janvier 2020, des scientifiques chinois avaient isolé un nouveau coronavirus, nommé « SARS-CoV-2 » ; auparavant connu sous le nom de « 2019-nCoV », qui a ensuite été désigné « COVID-19 » par l'OMS en février 2020. Cette pandémie exponentielle, qui a touché l'Algérie en mars 2020 est responsable de pneumopathies sévères, de formes graves nécessitant une assistance respiratoire et de mortalité (1).

Il a démontré que certaines comorbidités sont fréquemment associées au Covid-19 et constituent des facteurs de risque de sévérité de la maladie. Ces maladies concomitantes comprennent les maladies cardiovasculaires, les maladies respiratoires, l'hypertension, l'obésité et le diabète (2).

Plusieurs revues systématiques et méta-analyses sur le diabète et le pronostic COVID-19 ont observé un risque de mortalité environ deux à trois fois plus élevé dû au COVID-19 pour les personnes diabétiques par rapport aux personnes non diabétiques (3).

Ces constatations et beaucoup d'articles récemment publiés dans le monde entier, démontrent bien

que le diabète est désormais bien reconnue comme une comorbidité majeure fréquemment

Variables	Données disponibles	Effectif (%) ou Valeur avec écart type
Hommes	207	135 (65) /
Age (années)	204	64 ± 12,7
Diabète	208	42 (20)
Durée	154	10 ± 8
IMC (kg/m ²)	126	28 ± 4
>25		99 (79%)
>30		54 (43%)
HTA	193	97 (50)
Dyslipidémie	192	50 (26)
Rétinopathie	137	30 (22)
Coronaropath	122	19 (16)
AVC	113	5 (4)

Tableau 1a : Caractéristiques cliniques

associée et aussi comme un facteur de risque de mauvais pronostic de l'infection par le COVID-19 (4).

Pour ces raisons, on a initié un travail prospectif observationnel qui a pour objectifs de ressortir les particularités cliniques des patients diabétiques hospitalisés pour Covid-19 dans la wilaya de Tlemcen

et secondairement d'identifier les paramètres propres au diabétique qui sont associés à la mortalité.

Nous présenterons dans cet article que les résultats du premier objectif.

Matériel et méthodes (ou Patients et méthodes)

C'est une étude prospective observationnelle incluant les patients diabétiques adultes admis pour Covid-19 au CHU de Tlemcen du 1er avril 2020 au 31 Mars 2021. Les principales données cliniques incluant symptômes, comorbidités et paramètres de sévérité sont recueillies sur une fiche clinique. L'adresse exacte de résidence est systématiquement notée avec le numéro de téléphone du patient. Le diagnostic du Covid-19 est suspecté sur la clinique selon les critères de l'OMS 2020 (Fièvre + toux ou dyspnée), et confirmé par un scanner thoracique sur les lésions radiologiques typiques ou par un test RT-PCR sur un prélèvement nasal. Un bilan biologique est systématique incluant une glycémie, créatinine plasmatique, transaminases, LDH, une numération sanguine, hémostase, et CRP. Les critères de

sévérité sont établis sur la saturation en oxygène « SpO₂ », et l'étendue de l'atteinte pulmonaire radiologique. Le traitement est adapté en fonction de la sévérité de la maladie, incluant oxygénothérapie, antibiotiques, anticoagulant et corticoïdes.

Le diagnostic du diabète est établi sur la déclaration du patient et le traitement en cours et la glycémie veineuse. Les autres comorbidités éventuellement associées sont recherchées systématiquement. Le bilan du diabète se fait sur la base des documents médicaux. Nous avons utilisé le contact par téléphone et l'envoi des documents par messagerie électronique. Les paramètres analysés liés au diabète incluant l'ancienneté, les traitements en cours, l'équilibre glycémique, niveau de gravité et fréquence des hypoglycémies, les facteurs de risque cardiovasculaire associés, et les atteintes macro vasculaire et micro vasculaire. La saisie des données a été réalisée avec Excel et l'analyse avec le logiciel Epi-info 7.

Résultats

Entre le 1^{er} Avril 2020 et le 31 mars 2020. Nous avons analysé les dossiers des patients diabétiques qui ont été hospitalisés pour Covid-19 au niveau de la structure dédiée du CHU Tlemcen. Nous avons retenu 207 patients (135 hommes et 72 femmes) ayant un minimum de données importantes qui sont déterminantes pour l'analyse. Nous avons relevé 19 décès durant l'hospitalisation (10%).

Caractéristiques générales :

Les caractéristiques générales des patients par rapport à l'état du diabète figurent dans le tableau 1a. L'âge moyen est 64 ans. Le type 2 est retrouvé chez 200 patients (96%). La durée moyenne de l'évolution du diabète est de 10 ans. Le diabète était « découvert » chez 42 patients (20%). Concernant les facteurs de risque vasculaire associés, on retrouve une obésité dans 43%, une hypertension dans 50% et une dyslipidémie dans 26%. La rétinopathie est retrouvée dans 22%. Les complications macro vasculaires sont retrouvées globalement dans 18% incluant une coronaropathie dans 16%, un accident vasculaire cérébral dans 4%.

Traitements avant admission

Les traitements du diabète et des comorbidités figurent dans le tableau 1b. Les traitements antidiabétiques comprennent la Metformine dans 68%, les sulfamides dans 36%, et l'insuline dans 42%. Les traitements de l'hypertension comprennent les bloqueurs du système rénine angiotensine (BSRA) dans 32%, incluant les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) dans 11%, et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA) dans 17%. Les autres classes

incluant les diurétiques thiazidiques dans 10%, les bêtabloquants dans 11% et les inhibiteurs calciques dans 11%. L'aspirine dans 13%. Les statines dans 12% et les fibrates dans 5%. Les herbes médicinales sont consommées dans 19%.

Tableau 1b : Traitements des patients diabétiques.

Variables	Données disponibles	Effectif (%)
Metformine	169	115 (68)
Sulfamides	161	58 (36)
Insuline	161	67 (42)
Diurétiques	155	16 (10)
Bêtabloquants	155	17 (11)
BSRA	141	45 (32)
ARA	156	27 (17)
IEC	156	17 (11)
Inhibiteurs	151	16 (11)
Aspirine	154	20 (13)
Statines	153	19 (12)
Fibrates	153	8 (5)
Herbes	144	27 (19)

Éléments cliniques et paracliniques du Covid-19

Les caractéristiques cliniques à l'admission liée à la Covid-19 figurent dans le tableau 2a.

Le délai entre l'apparition des symptômes du Covid-19 et l'hospitalisation est de 7 jours en moyenne.

Les symptômes les plus fréquents sont la fatigue, la fièvre, la toux et la dyspnée (voir le détail au tableau 2a). La saturation était inférieure à 90% dans 52% et inférieure à 94% dans 76% des patients évaluables. Sur le plan radiologique, le scanner thoracique sans injection est anormal chez tous les patients qui ont bénéficié d'un scanner. Les images en verre dépoli sont les plus fréquentes par rapport aux condensations pulmonaires et les opacités linéaires. Le volume de l'extension radiologique est supérieur à 50% chez 51% des patients. La RT-PCR a été positive chez 69% des patients qui ont eu un prélèvement (n=153).

Tableau 2a : Caractéristiques cliniques liées au Covid-19 à l'admission.

Variables	Données disponibles	Effectif (%) ou Valeur & ET
Délai Symptômes-Symptômes	134	7 ± 5
Fièvre		133 (67)
Toux		118 (60)
Dyspnée		117 (59)
Fatigue		159 (81)
Céphalées		80 (41)
Agueusie		52 (27)
Anosmie		54 (28)
Pharyngite		19 (10)
Troubles		52 (27)
Rhinite		13 (7)
SpO2 en %	130	86 ± 10
SpO2 en % <		99 (76%)
SpO2 en % <		68 (52%)
Volume Atteinte	90	45 ± 18
< 25 %		7 (8%)
25-50		37 (41%)
50-75		36 (40%)
> 75 %		10 (11%)

Les paramètres biochimiques à l'admission sont détaillés dans le tableau 2b. La glycémie moyenne à l'admission est 2,23g/l. 59 % des patients ont une glycémie supérieure à 2g/l, nécessitant une insulinothérapie ou une augmentation des doses. La moyenne de l'hémoglobine glyquée est de 8,2%. 80% ont un A1c supérieure à 7%. Une insuffisance rénale avec un débit de filtration glomérulaire inférieure à 60 ml par minute est retrouvée chez 29% des patients. Nous n'avons pas noté de perturbation majeure du bilan hépatique.

Tableau 2b : Caractéristiques biologiques liées au Covid-19 à l'admission.

Variables	Données disponibles	Valeur avec écart type
Glycémie	135	2,3 ± 1
>2g/l		80 (59%)
> 3g/l		35 (26%)
HbA1c (%)	64	8,2 ± 2,2
< 7%		14 (22%)
< 8%		36 (56%)
DFG (CKD-	132	75,6 ± 29
< 60 ml/mn		38 (29%)
ALAT (UI/l)	121	45,6 ± 44
ASAT(UI/l)	121	45,7 ± 44

Discussion

Notre travail a analysé les diabétiques hospitalisés pour une infection par le COVID-19 sur une période longue d'une année. Il a mis en évidence l'augmentation de la mortalité de chez les diabétiques.

Nous avons déjà montré dans un travail antérieur, que la létalité du diabète liée à l'infection du Covid-19 était de 9,2% (5). Nous avons pris comme base de comparaison la Chine, où le taux de létalité global (TLG) était de 2,3% chez l'ensemble des patients hospitalisés par le COVID-19. Par contre, ce taux de TLG était plus élevé chez les diabétiques (7,3%) (6).

Dans notre cohorte actuelle, les patients diabétiques hospitalisés pour infection du Covid-19, sont surtout des patients âgés, de sexe masculin, ayant un diabète ancien, non équilibré et des comorbidités. Ils ont souvent une glycémie élevée à l'admission et des besoins en insuline augmentés. Ils présentent des formes plutôt sévères avec une mortalité hospitalière plus élevée.

Une méta-analyse très récente incluant 17 687 patients portant sur les associations entre les phénotypes des diabétiques et la gravité du COVID-19. Le sexe masculin, l'âge avancé et les comorbidités préexistantes (Maladie cardiovasculaire, Insuffisance rénale chronique et maladie pulmonaire obstructive chronique), glycémie élevée à l'admission ainsi que l'utilisation préalable de l'insuline, alors que

l'utilisation de la metformine avait un effet favorable sur le pronostic (7).

Par ailleurs, les facteurs de risque identifiés chez le diabétique sont similaires que ceux retrouvés dans la population générale à quelques exceptions près. On retrouve les paramètres cliniques à savoir l'âge avancé, sexe masculin, obésité, hypertension, maladies pulmonaires chroniques, MCV, cancer évolutif (8), et les paramètres biologiques comme la lymphopénie, élévation de la CRP, est des transaminases hépatiques (9).

Facteurs spécifiques du diabète

L'utilisation préalable de l'insuline a un effet défavorable, alors que l'utilisation de la metformine avait un effet favorable sur le pronostic (10). Nous pensons que ce n'est pas le traitement, en soi, qui est associé au pronostic du COVID-19, mais plutôt qu'il représente un indicateur de la gravité du diabète.

Il faut noter que certains facteurs comme l'ancienneté du diabète, l'utilisation de l'insuline et les complications vasculaires sont des indicateurs potentiels d'une évolution plus progressive du diabète.

L'impact de la valeur de l'Hb A1c à l'admission sur le pronostic est discordant selon les études (10).

Cette discordance peut être expliquée par le fait que la plupart des études se basent uniquement sur une seule valeur de l'Hb A1c et en général celle de l'admission. Cette dernière ne reflète que le degré de contrôle glycémique des 3 derniers mois. C'est la durée et l'effet de l'exposition au glucose (glucotoxicité) qui est importante. C'est la glycation des protéines et des lipides qui donne la formation de produits finaux de glycation avancée « Advanced Glycation End products (AGEs) ». L'accumulation des AGE conduit à des lésions tissulaires et en particulier vasculaire dans le diabète. Ils sont impliqués dans la genèse des complications par l'activation de la signalisation intracellulaire et la production de cytokines pro coagulantes et pro inflammatoires (11).

Une glycémie plus élevée à l'admission était associée à un risque accru de décès et de gravité liés au COVID-19. Les associations les plus fortes ont été observées pour des taux de glycémie > 2 g/l (11 mmol / l) à l'admission et au décès. Avec chaque augmentation de 1 mmol / l de la glycémie à l'admission, le risque relatif de décès lié au COVID-19 et la gravité du COVID-19 augmentaient de 10% (10).

L'explication du mauvais pronostic chez les personnes atteintes de diabète est probablement multifactorielle, reflétant ainsi la nature syndromique du diabète. L'âge, le sexe, l'origine ethnique, les comorbidités telles que l'hypertension, l'obésité, les maladies cardiovasculaires, l'état pro-inflammatoire et un état pro-coagulant contribuent tous probablement

à l'augmentation du risque de mortalité. En plus, l'infection provoquant un syndrome respiratoire aigu sévère elle-même pourrait représenter un facteur d'aggravation pour les personnes atteintes de diabète, car elle peut précipiter des complications métaboliques aiguës par des effets négatifs directs sur la fonction des cellules β . Ces effets sur la fonction des cellules β pourraient également entraîner une acidocétose diabétique chez les personnes atteintes de diabète, une hyperglycémie à l'hospitalisation chez les patients avec un diabète méconnu ou induire un nouveau diabète (12). D'après les données analysées jusqu'à présent, il est évident que l'hyperglycémie constitue à elle seule un facteur de risque indépendant, qui entrave les réponses immunitaires et stimule les états inflammatoires et pro-coagulants.

Un dernier point de notre étude est la constatation de 42 nouveaux cas de diabète découverts lors de l'hospitalisation pour covid-19. Il existe des données émergentes sur l'hypothèse d'un effet diabéto-gène potentiel du Covid-19, au-delà de la réponse au stress bien reconnue associée à une maladie grave. Notre laboratoire de recherche sur le diabète participe à un consortium international COVIDIAB récemment formé pour l'inclusion de nouveaux cas de diabète lié au Covid-19 (13).

Limites de notre travail

Points forts:

Depuis un an, malgré la pression et la charge de travail et le risque de contamination, nos jeunes médecins résidents ont fait un travail remarquable dans la prise en charge des patients diabétiques infectés par le Covid-19. Nous avons pu réaliser ce travail avec des données fiables. D'ailleurs tous les travaux cliniques sur cette pandémie sont observationnels et se sont déroulés dans des conditions de travail très difficiles à l'échelle mondiale.

Points faibles:

Le problème des données manquantes cliniques et paracliniques du fait du contexte particulier rendant la tenue des dossiers très complexe. Pour cela nous n'avons pas pu analyser tous les diabétiques hospitalisés pour Covid-19. Un autre biais est que nous avons évalué que les patients diabétiques hospitalisés alors qu'une proportion inconnue de diabétiques ont été traités en ambulatoire pour des formes légères qui ne nécessitent pas d'hospitalisation.

Conclusion

Dans notre cohorte de patients diabétiques infectés par la Covid-19, sont surtout des patients âgés de sexe masculin ayant un diabète ancien, non équilibré et des comorbidités. A l'admission, ils présentent une glycémie élevée à l'admission et des besoins en insuline augmentés. Ils présentent

des formes sévères avec une mortalité hospitalière plus élevée.

L'optimisation du contrôle de la glycémie lors de l'admission a un sens clinique évident et il a été démontré qu'elle augmente la probabilité d'une issue favorable. Une prise en charge du diabète et des comorbidités est essentielle pour réduire les taux de morbidité et de mortalité.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt.

Remerciements

Nous remercions vivement tous les médecins praticiens du service de médecine interne du CHU Tlemcen, ayant participé à la prise en charge des patients Covid-19 et à la collecte des données :

RESIDENTS en particulier qui ont fait un travail remarquable:

Benmekki Abdelghani, Dib Ahmed Ismail, Zini Soumia, Ghennou Amina, Benabadji Samir, Tahir Selma, Alldafari Faiza, Belmimoune Manel, Cadi Fouzi, Merabet Selma, Miloud-Sifi Djamilia, Benhaddouche Farah, Benmostefa Meryem, Mahi Djaouida, Rais Ibtissem, Tchenar Sihem, Brahmi Yasmina, Abboud Imane, Amara Khawla, Baiche Farah, Benyahia Hamza, Malti Zineb, Meliani Faiza, Negadi Sarra Nor El Houda, Zatla Selma Chaima

ASSISTANTES :

Bensefia Amel, Bouabdellah Nesrine, Bestaoui Mohamed Hadi, Sendani Doha, Tabti Esmâ, Boudalia Lwiza, Cherif Benmoussa Fadia

PERSONNEL PARAMEDICAL :

Mr Bencherki Ahmed, Mr Touati Sid Ahmed et toutes les infirmières du service.

LE DOYEN DE LA FACULTE DE MEDECINE DE TLEMCCEN (Soutien logistique)

Mr Berber Necib et ses collaborateurs : Pr Smahi Chemessedine, Pr Abi Ayad Chakib, Me Benabadji Aoula et Mr Benkhaldi Mohamed

Financement

Ce travail est financé par le Fonds National de la Recherche de la Direction Générale de la Recherche Scientifique et du Développement Technologique (DGRST), Subvention n° 394/DGRST/2019.

Références bibliographiques

1. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1054–62.
2. Nandy K, Salunke A, Pathak SK, Pandey A, Doctor C, Puj K, et al. Coronavirus disease

- (COVID-19): A systematic review and meta-analysis to evaluate the impact of various comorbidities on serious events. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2020 Sep 1;14(5):1017-25.
3. Guo L, Shi Z, Zhang Y, Wang C, Do Vale Moreira NC, Zuo H, et al. Comorbid diabetes and the risk of disease severity or death among 8807 COVID-19 patients in China: A meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2021 May 1];166. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108346>
 4. Shaw K. The significance of hyperglycaemia and other comorbidities during the COVID-19 pandemic. *Pract Diabetes* [Internet]. 2020 [cited 2021 Jan 14];37(5):157-69. Available from: <https://wchh.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/pdi.2291>
 5. Lounici A, Benmekki A, Ziane B, Brikci-Nigassa N, Meguenni K. Prevalence and lethality of diabetes in patients hospitalised for Covid-19 in Tlemcen: Analysis of associated factors with mortality. *Alger J Heal Sci* [Internet]. 2021 [cited 2021 May 1];3(2):9-21. Available from: <https://www.atrss.dz>
 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 72314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020;
 7. Schlesinger S, Neuenschwander M, Lang A, Pafili K, Kuss O, Herder C, et al. Risk phenotypes of diabetes and association with COVID-19 severity and death: a living systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* [Internet]. 2021; Available from: <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05458-8>
 8. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature* [Internet]. 2020 Aug 20 [cited 2021 May 1];584(7821):430-6. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2521-4>
 9. Malik P, Patel U, Mehta D, Patel N, Kelkar R, Akrmah M, et al. Biomarkers and outcomes of COVID-19 hospitalisations: systematic review and meta-analysis. *BMJ Evidence-Based Med* [Internet]. 2020 Sep 15 [cited 2021 May 1];0:bmjebm-2020-111536. Available from: <http://ebm.bmj.com/>
 10. Schlesinger S, Neuenschwander M, Lang A, Pafili K, Kuss O, Herder C, et al. Risk Phenotypes of Diabetes and Association with COVID-19 Severity and Death – A Living Systematic Review and Meta-Analysis. *SSRN Electron J* [Internet]. 2020 Apr 28 [cited 2021 May 1];1-12. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s00125-021-05458-8>
 11. Singh VP, Bali A, Singh N, Jaggi AS. Advanced glycation end products and diabetic complications [Internet]. Vol. 18, *Korean Journal of Physiology and Pharmacology*. Korean Physiological Soc. and Korean Soc. of Pharmacology; 2014 [cited 2021 Feb 20]. p. 1-14. Available from: </pmc/articles/PMC3951818/>
 12. 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. Vol. 8, *The Lancet Diabetes and Endocrinology*. Lancet Publishing Group; 2020. p. 782-92.
 13. Rubino F, Amiel SA, Zimmet P, Alberti G, Bornstein S, Eckel RH, et al. New-Onset Diabetes in Covid-19. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Aug 20 [cited 2021 Jan 14];383(8):789-90. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2018688>