

## La dipeptidil peptidasa 4 y su función frente a la COVID-19

### Dipeptidyl peptidase 4 and its function against COVID-19

Marisol Poma Castillo<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0002-1781-2123>

Victor Bardales Zuta<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-6240-4439>

<sup>1</sup>Universidad Privada Antenor Orrego, Trujillo, Perú.

\*Autor para la correspondencia: [mpomac1@upao.edu.pe](mailto:mpomac1@upao.edu.pe)

#### RESUMEN

Ante la aparición de un “nuevo virus” en la ciudad de Wuhan-China, llamado SARS-CoV-2, causante del conocido síndrome agudo respiratorio severo (COVID-19), muchos de científicos tratan de hallar 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 diana en la infección por el MERS-Co-V que abre una esperanza al sospechar que la DPP-4 puede ser un blanco en diferentes coronavirus al servir como estrategia terapéutica.

A ello se suman resultados que encuentran la DPP-4 elevada en pacientes con complicaciones graves ante COVID-19, lo que puede ser un posible marcador de gravedad. Sin embargo, aún existe poco énfasis en la identificación y asociación de esta glicoproteína a la COVID-19. Para ello, se realizó una revisión bibliográfica sobre los aspectos más significativos de la Dipeptidil Peptidasa 4 y su función frente a la COVID-19.

**Palabras clave:** dipeptidil peptidasa 4; COVID-19; inhibidores de dipeptidil peptidasa 4.

#### ABSTRACT

Given the appearance of a "new virus" in the of Wuhan city, China, called SARS-CoV-2, which causes the well-known severe acute respiratory syndrome (COVID-19), many scientists are trying to find a solution against the virus that has caused a pandemic. In this search, a transmembrane glycoprotein called dipeptidyl peptidase 4 or DPP-4 was found present on the surface of different types of cells and a target in MERS-Co-V infection, which opens hope by suspecting that DPP- 4 can be a target in different coronaviruses by serving as a therapeutic strategy. Added to this, there are results that find elevated DPP-4 in patients with severe complications from COVID-19, which may be a possible marker of severity. However, there is still little emphasis on the identification and association of this glycoprotein with COVID-19. To this effect, a bibliographic review was carried out

on the most significant aspects of Dipeptidyl Peptidase 4 and its function against COVID-19.

**Keywords:** dipeptidyl peptidase 4; COVID-19; dipeptidyl peptidase 4 inhibitors.

Recibido: 12/01/2021

Aprobado: 12/05/2021

## Introducción

En noviembre de 2019 se reportaron casos de neumonía grave en Wuhan, China. Un mes después, en diciembre, se encontró un aumento de estos casos y para enero de 2020 se identificó al coronavirus como el responsable de dichos brotes.<sup>(1,2)</sup>

El síndrome agudo respiratorio severo (COVID-19) es una infección viral causada por el virus SARS-CoV-2, perteneciente a la familia de los B coronavirus. Este virus presenta dentro de su estructura una proteína llamada Spike o proteína S, que tiene la capacidad de unirse al receptor enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA-2)<sup>(3,4,5)</sup> e ingresar al organismo y ocasionar mortalidad debido a su efecto viral citotóxico, inflamación sistémica grave y complicaciones. Sin embargo, estudios recientes demuestran que el receptor ECA-2 no sería el único al cual puede unirse el virus, sino que, además, participaría un correceptor llamado dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4).<sup>(3,4)</sup> La dipeptidil peptidasa 4 también participa en el síndrome respiratorio del Oriente medio o MERS- Co-V y puede ser un blanco en diferentes tipos de coronavirus.<sup>(6,7)</sup> Ello hace pensar que el DPP4 cumple una función fundamental en la fisiopatología del COVID-19.<sup>(6)</sup>

La dipeptidil peptidasa 4 es una glicoproteína transmembrana, una ectopeptidasa anclada a la membrana de serina, presente en la superficie de diferentes tipos de células epiteliales y endoteliales de vénulas, capilares, riñón, intestino delgado, pulmón, páncreas, bazo y corazón, células del músculo liso, monocitos, hepatocitos y plasma<sup>(4,8)</sup> e involucrada en distintos procesos fisiológicos y enfermedades del sistema inmunológico.

También participa en la infección por el MERS-CoV, uniéndose al virus, permite su entrada, interacciona con las células T y factores nucleares, y activa una respuesta inflamatoria. Además, la DPP-4 se encuentra ampliamente ubicada 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, lo que contribuye al desarrollo de una tormenta de citocinas que causan síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y otros efectos que provoca la COVID-19.<sup>(4)</sup>

Teniendo en cuenta ello, la inhibición del receptor DPP4 puede servir como un enfoque nuevo y ser empleado en el tratamiento farmacológico de la COVID-19,

permite una nueva estrategia terapéutica por medio del uso de inhibidores de DPP-4 (Sitagliptina, linagliptina, vildagliptina, entre otras),<sup>(9)</sup> los cuales tienen dentro de sus funciones antagonizar la virulencia del SARS-CoV-2, disminuir la inflamación de las vías respiratorias y el daño multiorgánico agudo y crónico.<sup>(4)</sup>

Otro aspecto a tener en cuenta es que se ha demostrado que la DPP-4 plasmática se encuentra en niveles elevados en pacientes con comorbilidades como la obesidad, el síndrome metabólico y la diabetes tipo 2, los cuales representan factores de riesgo de importancia para manifestaciones desfavorables de la COVID-19.<sup>(8,10)</sup> La DPP-4 plasmática puede ser un factor determinante para la gravedad clínica de la infección por SARS-COV-2 y ser usada como una herramienta para la estratificación del riesgo en pacientes infectados con SARS-COV-2, así como un marcador de progresión de la enfermedad y respuesta al tratamiento en la COVID-19.<sup>(6)</sup>

Algunos estudios han investigado la función de la DPP-4 obteniendo resultados esperanzadores. Sin embargo, aún continúan ciertas discusiones con respecto a su utilidad en el tratamiento por medio de sus inhibidores, y si podría ser o no un predictor de gravedad en la COVID-19. Esto motivó a realizar una revisión bibliográfica sobre los aspectos más significativos de la Dipeptidil Peptidasa 4 y su función frente a la COVID-19.

## Generalidades de la infección por COVID-19

Se habló por primera vez de la COVID-19 en diciembre de 2019, cuando en Wuhan, China un grupo de pacientes presentaron diagnósticos de neumonía, notificando así, los primeros casos de COVID-19.<sup>(2,11)</sup> Tiempo después se extendió en Europa, Asia, EEUU y todo el mundo.<sup>(3,12)</sup>

La 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 reportado siete coronavirus en humanos (HCoV-OC43, HCoV-229E, SARS-CoV, HCoV-HKU1, MERS-CoV, HCoVNL63 y el SARS-CoV-2).<sup>(2,14)</sup> El SARS-CoV, MERS-CoV y SARS-CoV-2 son los más severos<sup>(14)</sup> causantes de grandes pandemias en las dos últimas décadas, como el SARS-CoV (2002-2003) y el MERS-CoV (2012).<sup>(15,16)</sup>

El primer paso para que se produzca la infección es unir la proteína S (Spike) del virus (SARS-CoV-2) al receptor de superficie conocido como ECA-2 (Exopeptidasa de membrana).<sup>(12,17)</sup> Este receptor se expresa en muchos tejidos del cuerpo humano como el corazón, los pulmones, los riñones, el epitelio intestinal y el 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> Una vez que el virus se puso en contacto con el ECA-2, el SARS-CoV-2 logra ingresar por medio de endocitosis y fusión con la membrana celular, genera a su vez la tormenta de citoquinas y provoca un efecto viral citotóxico directo más inflamación sistémica grave.<sup>(13,17)</sup>

Recientemente, estudios demostraron que el ECA-2 no sería el único receptor con la capacidad de unirse al SARS-CoV-2, es decir, este virus puede utilizar otro correceptor para ingresar a las células del tracto respiratorio, este 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> Lo cual significa un factor importante para el secuestro y virulencia en la enfermedad de la COVID-19.<sup>(22)</sup>

En un estudio realizado por *Vankadari* y otros se demostró que la glicoproteína S<sub>1</sub> de la COVID-19 puede interactuar con la DPP-4,<sup>(3,16,23)</sup> por lo que el DPP-4 es relevante en la patogénesis de la entrada del virus.<sup>(3,20)</sup>

## Dipeptidil peptidasa-4 en el Mers-Cov y en la COVID-19

La dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) o CD 26 es una ectopeptidasa,<sup>(12)</sup> una glicoproteína de transmembrana tipo II del epitelio endotelial,<sup>(19)</sup> con función catalítica, de unión 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 la 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> ya que, al unirse, interactúa con las células T y factores nucleares que influyen 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 en su presentación, puesto que se caracterizan por infectar predominantemente las vías respiratorias inferiores y causar dificultad respiratoria aguda y neumonía.<sup>(3)</sup> Esto a causa de 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 indica que diferentes tipos de coronavirus humanos se dirigen a células similares en los diferentes tejidos, lo que explica la similitud en la presentación de la enfermedad.<sup>(16)</sup>

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> Esto significa 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 puede oponer su mecanismo, reducir la entrada y replicación del virus a nivel de las vías respiratorias, y obstaculizar la tormenta de citoquinas e inflamación.<sup>(23,24)</sup>

## Dipeptidil peptidasa-4 en pacientes con comorbilidades y diagnóstico de COVID-19

La COVID-19 grave se presenta por lo general en adultos mayores y aquellas personas con comorbilidades subyacentes (hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular, enfermedad pulmonar crónica, cáncer, enfermedad renal crónica, entre otras).<sup>(11,27)</sup>

La diabetes mellitus cobra interés por el riesgo de infección a la COVID-19 puesto que aumenta la gravedad en estos pacientes.<sup>(25,27,31)</sup> Los diabéticos diagnosticados con COVID-19 tienden a ser más susceptibles a anomalías de coagulación, fibrinólisis, remodelación alterada y falla multiorgánica, y reflejan un cuadro clínico menos esperanzador respecto a otros pacientes.<sup>(11,21)</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 respecto a pacientes que no la presentaban.<sup>(28)</sup> Otro estudio similar fue el realizado por *Badawi* sobre MERS-CoV quien mostró que, entre las comorbilidades diagnosticadas, la más común fue la diabetes mellitus en un 50 %.<sup>(29)</sup> En cuanto a la 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 con 72 314 casos, la tasa de mortalidad por diabetes fue tres veces mayor que la de los pacientes sin ella.<sup>(30)</sup>

La DPP-4 a su vez, desempeña una función 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 posprandial mediante la degradación del GLP-1.<sup>(15,21)</sup> En pacientes con obesidad, síndrome metabólico y diabetes mellitus presentan niveles elevados del DPP-4,<sup>(25)</sup> lo que explicaría sus resultados desfavorables y graves debido a la infección por COVID-19.<sup>(6)</sup>

Los inhibidores de la DPP-4 se prescriben con frecuencia en la diabetes mellitus tipo 2 con obesidad<sup>(25,32,33)</sup> por sus efectos inmunomoduladores.<sup>(12,30)</sup> La inhibición de la DPP-4 a través de análogos del GLP-1 mejora 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> Así mismo, detiene el estado hiperinflamatorio y reduce la infección viral a las células diana en pacientes con COVID-19, este tipo de medicamento son bien tolerados.<sup>(11,21)</sup>

El nivel de DPP-4 puede determinar la gravedad de la COVID-19. Su medición en el plasma es 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, entre otras, lo que permite tener un marcador

de progresión y posible respuesta de la enfermedad al tratamiento de la COVID-19.<sup>(6)</sup>

La DPP-4 podría identificar las células blanco en la COVID-19. Las personas con diabetes y COVID-19 tienen mayor riesgo de un peor pronóstico y mortalidad. Debido a la función de la DPP-4 en el sistema inmunológico, inflamación, entre otros, los inhibidores de la DPP-4 se consideran útiles. Estos deben ser estudiados con mayor profundidad puesto que pueden ser buenos candidatos para controlar la inflamación y obstaculizar la tormenta de citoquinas.

## Referencias bibliográficas

1. Papadokostaki E, Tentolouris N, Liberopoulos E. COVID-19 and diabetes: What does the clinician need to know? *Primary Care Diabetes*. 2020[acceso: 10/11/2020];14(5):558-63. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7332931/>
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[acceso: 10/10/2020];35:100679. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7171518/>
3. Solerte S, Di Sabatino A, Galli M, Fiorina P. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibition in COVID-19. *Acta Diabetológica*. 2020[acceso: 11/11/2020];57(7):779-83. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32506195/>
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[acceso: 01/12/2020];144:110186. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7427591/>
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[acceso: 13/10/2020];53(3):425-35. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32414646/>
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 May [cited 2020 Oct 11];163:108165. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7177127/>
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[acceso: 12/10/2020];163:108162. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32335097/>
8. Iacobellis G. COVID-19 and diabetes: Can DPP-4 inhibition play a role? *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2020[acceso: 14/10/2020];162:108125. Disponible



en: [https://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227\(20\)30375-2/fulltext](https://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227(20)30375-2/fulltext)

9. Dalan R. Is DPP-4 inhibition a comrade or adversary in COVID-19 infection. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2020[acceso: 20/10/2021];164:108216.

Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7235575/>

10. Morin N. Response to COVID-19 and diabetes: Can DPP-4 inhibition play a role? - GLP-1 might play one too. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2020[acceso: 28/10/2020];164:108160. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7175913/>

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*. 2020[acceso: 30/11/2020];8(9):782-92.

Disponible en: [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*. 2020[acceso: 30/11/2020];14(5):1355-60. Disponible en:

<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*. 2020[acceso: 15/11/2020];41(5):355-9. Disponible en:

<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*. 2020[acceso: 22/12/2020];54:32-42. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7328575/>

15. Rodríguez Morales AJ, MacGregor K, Kanagarajah S, Patel D, Schlagenhaut P. Going global-Travel and the 2019 novel coronavirus. *Travel Medicine and Infectious Disease*. 2020[acceso: 20/11/2020];33:101578. Disponible en:

<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*. 2020[acceso: 21/11/2020];551:1-9. Disponible en:

<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*. 2020[acceso: 31/12/2020];14(5):1053-60. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1871402120302320>

18. Pérez Martínez P. Resolviendo una de las piezas del puzle: COVID-19 y diabetes tipo 2. *Rev Clin Esp*. 2020;220(8):507-10. DOI:

<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*. 2020[acceso: 28/11/2020];163:108146. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7151403/#:~:text=Although%20here%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*. 2020[acceso: 20/11/2020];162:108142. Disponible en: <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*. 2020[acceso: 30/11/2020];8(6):546-50. Disponible en: [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*. 2020[acceso: 30/12/2020];13(10):1373-80. Disponible en: <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*. 2020[acceso: 21/11/2020];9(1):601-4. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32178593/>
24. Strollo 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*. 2021[acceso: 18/11/2020];171:108444. Disponible en: <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*. 2020[acceso: 31/10/2020];143:110111. Disponible en: <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*. 2020[acceso: 18/11/2020];100:483-9. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1201971220307311>
27. Montagnani A, Filippo P, Gnerre P, Manfellotto D. Diabetes and COVID-19: Experience from the frontline of Internal Medicine wards in Italy. *Research Gate. Elsevier*. 2020[acceso: 18/11/2020]. Disponible en: [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. Chan JW, Ng CK, Chan YH, Mok TY, Lee S, Chu SY, *et al*. Short term outcome and risk factors for adverse clinical outcomes in adults with severe acute



- respiratory syndrome (SARS). Thorax. 2003[acceso: 28/10/2020];58(8):686-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12885985/>
29. Badawi A, Ryou SG. Prevalence of comorbidities in the Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): a systematic review and meta-analysis. International Journal of Infectious Diseases. 2016[acceso: 28/10/2020];49:129-33. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27352628/>
30. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. JAMA. 2020[acceso: 22/11/2020];323(18):1715-76. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2763667>
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. 2020[acceso: 11/12/2020];34(12):107723. Disponible en: <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. 2020[acceso: 20/11/2020];163:108151. Disponible en: <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. 2020[acceso: 31/10/2020];164:108195. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7214347/>

### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

### Contribuciones de los autores

*Búsqueda de la información, planificación y elaboración del manuscrito:* Marisol Poma Catillo.

*Revisión y corrección del manuscrito y revisión para su publicación final:* Víctor Bardales Zuta.