
Diabetes och covid-19

LEO NISKANEN

Det blev redan i början av pandemin klart att diabetiker är starkt överrepresenterade bland dem som behöver sjukhusvård och har en allvarlig form av covid-19. Märkvärdiga och oroande observationer är för det första en överrepresentation av nydebuterad diabetes. För det andra har försämrad glukoskontroll observerats hos patienter med covid-19; men i detta nu kan vi inte med säkerhet säga om det är fråga om övergående stresshyperglykemi eller nydebuterad diabetes. Dessutom har man kunnat visa ett tydligt samband mellan glukoskontroll och covid-19-utfall – ju sämre glukoskontroll före infektion, desto sämre prognos. Typiskt för allvarlig covid-19 är en kraftig inflammatorisk reaktion, även kallad cytokinstorm. Det hyperinflammatoriska tillståndet vid covid-19 inducerar insulinresistens, betacellsdysfunktion och försämrad glukostolerans hos icke-diabetiker, vilket bidrar till manifest diabetes eller försämring av redan etablerad diabetes. Blodglukosnivåerna ska övervakas noggrant hos alla akuta covid-19-patienter. Särskild uppmärksamhet bör ägnas dexametasonbehandling och man bör vara beredd att öka eller minska insulindoserna. Förebyggande åtgärder är oerhört viktiga för högriskgrupper, och hit kan man också räkna optimal glukoskontroll av diabetes, övervikt och kardiovaskulära riskfaktorer.

Inledning

Pandemin har överhopat medierna och belastat hälso- och sjukvården och dess resurser de senaste två åren. Fastän den kliniska huvudproblematiken kring covid-19 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2) med all rätt rör sig om allvarliga respiratoriska aspekter och behov av intensivvård, har också metabola konsekvenser av infektionen varit på tapeten och antalet publikationer överlag om diabetes och covid-19 är enormt. I skuggan av paniken har man glömt att kroniska sjukdomar måste behandlas och att framgångsrik behandling av diabetes (här betraktad som exempel-sjukdom) är ett effektivt och humant sätt att förebygga resurskrävande allvarliga former av covid-19-infektion.

Redan tidigt under pandemin blev det klart att diabetiker är starkt överrepresenterade bland dem som behöver sjukhusvård och har

en allvarlig form av covid-19 (1–6). Inlagda covid-19-patienter med diabetes har högre sannolikhet att utveckla akut andnödssyndrom (ARDS), ett tillstånd som är specifikt för allvarliga covid-19-fall och som kan leda till andningssvikt och död och kräver behandling med mekanisk ventilation. Flera studier rapporterade att dödligheten är högre hos diabetiker som har en allvarlig form av covid-19 och varierar från 22 till 31 procent av alla covid-19-patienter (5–8). Både diabetiker och graden av hyperglykemi tycks ha samband med både svårighetsgraden av covid-19 och mortaliteten. Typiska komplikationer av diabetes såsom fetma, kardiovaskulära sjukdomar, kronisk hjärt- och njursvikt ökar dödligheten (9). Däremot finns det inga bevis för att diabetiker i allmänhet skulle insjukna i covid-19 lättare än andra (9).

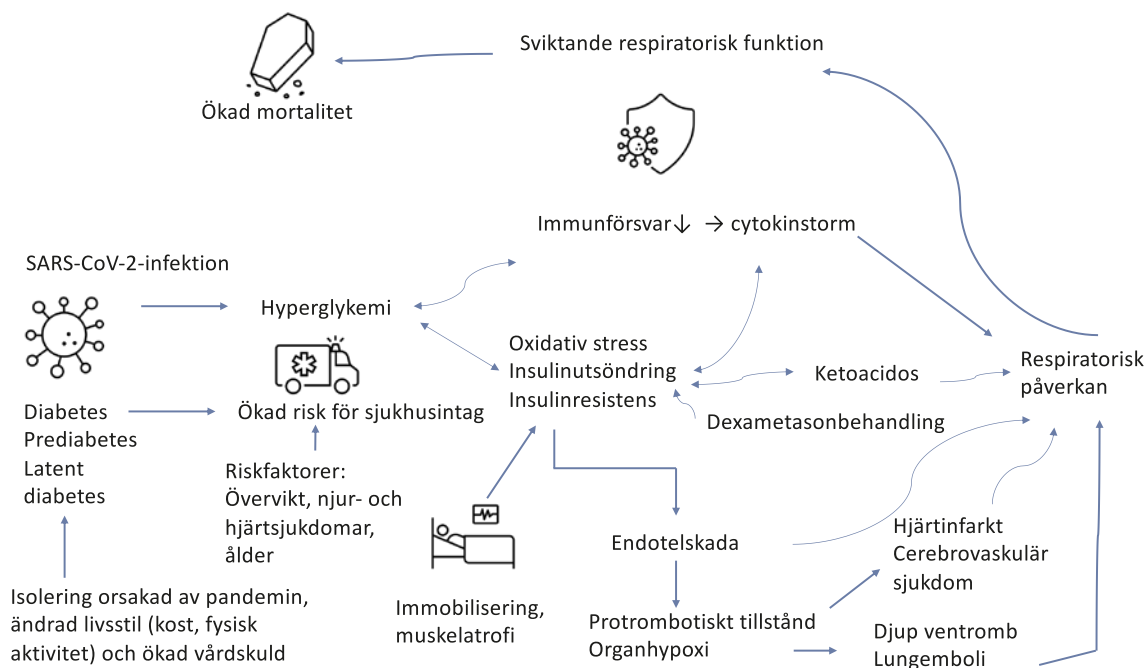
Ett anmärkningsvärt fynd är en överrepresentation av nydebuterad diabetes och urspårad glukoskontroll som observerats hos patienter med covid-19 (1–4). Därtill har ovanligt många patienter med typ 1-diabetes, eller också typ 2-diabetes, drabbats av synnerligen grav diabetesketoacidosis (DKA) (10).

Hur stör covid-19 glukoshomeostasen?

Potentiella samband mellan rubbningar i glukoshomeostasen och covid-19-infektion illustreras i figur 1. För att komma in i målcellen krävs det att spikproteinet i SARS-CoV-2

SKRIBENTEN

Leo Niskanen, MD, docent, specialist i endokrinologi och inre medicin; avdelningsöverläkare vid Päijänne-Tavastlands centralsjukhus samt verksam vid Eira sjukhus, Mehiläinen och Nyslotts centralsjukhus.



Figur 1. Samband mellan rubbningar i glukoshomeostasen och covid-19-infektion.

binds till receptorn för angiotensinkonvertas 2 (ACE2) (1–2). Inträdet underlättas dessutom av efterföljande modifiering och klyvning av spikproteinet genom proteaser såsom transmembrant serinproteas 2 (TMPRSS2) och furin. ACE2-receptorn uttrycks huvudsakligen i hjärta, lungor, endotelceller, njure och mag-tarmkanalen, men också i bukspottkörteln. Bukspottkörteln är av intresse eftersom initiala rapporter har beskrivit en ökning av nyuppkomna fall av hyperglykemi och ketoacidosis (1–2, 5–7). Det väckte en viss oro för att covid-19 skulle kunna inducera akut typ 1-diabetes genom betacellsfel. Senare har man undersökt icke-diabetisk, diabetisk och covid-19-relaterad bukspottkörtelvävnad för uttryck av dessa inträdesfaktorer och för bedömning av deras diabetogena potential. De flesta studier är överens om att ACE2- och TMPRSS2-protein finns i bukspottkörtelkanaler och endotelceller i mikrovaskulaturen, vilket indirekt kan orsaka försämring av bukspottkörtelöarnas funktion vid covid-19 (11). Men data om ACE2- och TMPRSS2-uttryck i exokrina betaceller förblir motstridiga. Även om data än så länge är ofullständiga och vi väntar på ytterligare studier, är den omfattande betacellsförstörelse som observerats vid direkt infektion med SARS-CoV-2 (11) oförenlig med ett flertal obduktionsrapporter, som vanligtvis visar normal morfologi i obduktionsprov i bukspottkörteln, även bland donatorer med typ 1- eller typ 2-diabetes, utom i sällsynta fall

(5). Därtill visar flera epidemiologiska studier inte någon ökning av incidensen av typ 1-diabetes 2020 och tidigare år (5). Sammantaget kan infektion och förstörelse av exokrina betaceller av SARS-CoV-2 förekomma i några fall, men det verkar osannolikt att de skulle ligga bakom den rapporterade frekvensen av nyuppkommen hyperglykemi eller diabetes. Men den här synen kan förändras med tiden till följd av den långsammare debuten av autoimmun typ 1-diabetes (5).

I en process när SARS-CoV-2 inträder i celler kan ACE2 nedregleras och ACE-aktiviteten höjas. Det resulterar i överackumulering av angiotensin II, som i sin tur stimulerar angiotensin II-receptorerna AT1R och AT2R (1–2). Detta kan hos patienterna leda till komplikationer, såsom aldosteronism, cytokinstorm, betacellsdysfunktion, vasokonstriktion, fibros, hypertrofi, inflammation, lungskada, trombos och DKA. Denna mekanism föreslås också vara involverad i uppkomsten av nyttillkommen diabetes hos covid-19-patienter (5).

Kliniska rapporter om inlagda patienter med infektioner, inklusive virusinfektioner, visar att akut hyperglykemi och insulinresistens är kända följsjukdomar under infektionsperioder, vilket kan spegla normala antivirala svar. Covid-19 utmärks av en kraftig inflammatorisk reaktion, även kallad cytokinstorm. Det hyperinflammatoriska tillståndet vid covid-19 inducerar insulinresistens, betacellsdysfunktion och försämrad glukostolerans hos icke-

diabetiker, vilket bidrar till manifest diabetes eller försämring av känd diabetes (1–2). I vissa fall kan den här konstellationen leda till uppkomst av DKA eller hyperosmolärt syndrom.

Fettvävnad är ett annat metaboliskt organ med höga ACE2-nivåer som kan uppvisa SARS-CoV-2-tropism. Fetma och hög ålder karakteriserar typ 2-diabetes och insulinresistens. De är riskfaktorer för allvarlig covid-19 och resulterar i hypertrofi av fettceller som inducerar inflammation och insulinresistens (2,13–15). Fettvävnad är en stor källa till inflammatoriska adipokiner och cytokiner som modulerar glykemi och insulinresistens. Inflammatoriska cytokiner som TNF- α , IL-6, MCP-1 och angiotensin är förhöjda hos kritiskt sjuka covid-19-patienter (1–2,16). SARS-CoV-2-infektioner kan stressa adipocyter och stärka en kronisk inflammation, vilket förvärrar insulinresistens, hyperglykemi och covid-19-utfall hos personer med diabetes (13). Covid-19-patienter med okontrollerad glykemi uppvisar högre koncentrationer av inflammatoriska biomarkörer, såsom CRP, ferritin och IL-6, än patienter utan diabetes (1–2). IL-6 är en prognostisk markör för svårighetsgraden av covid-19 (16) samt främjar neutrofilproduktion, hyperaktiverar proinflammatoriska CD4+ Th1-celler och undertrycker differentieringen av immunsuppressiva T-celler i samband med cytokinstormar (1–2). Kronisk IL-6-exponering bidrar till insulinresistens i levern och hos covid-19-patienter med diabetes kan detta leda till hyperglykemi och ketos (1–2,16).

På grund av att syntetiska glukokortikoider har kraftfulla antiinflammatoriska egenskaper var det ganska logiskt att undersöka deras terapeutiska effekt för bromsning av det hyperinflammatoriska tillståndet vid covid-19. I studien RECOVERY visades det att dexametason kunde minska korttidsmortaliteten hos covid-19-patienter, och omfattande användning av dexametason vid svår covid-19-infektion blev klinisk rutin (17). Eftersom glukokortikoider kraftigt påverkar insulinresistens och betacellsfunktion drabbades många patienter, både med och utan känd diabetes, av försämrad glukostolerans vid behandling med dexametason.

Nydebuterad diabetes vid covid-19-infektion – ny entitet eller övergående stresshyperglykemi?

Den sammantagna andelen nydiagnostiserade diabetesfall hos alla inlagda sjukhuspatienter

med covid-19 är 14,4 procent (95 procents konfidensintervall 5,9–25,8 procent) enligt en metaanalys, men data var mycket heterogena (15). Detta område kan också vara särskilt utsatt för publikationsbias, eftersom det kan finnas en benägenhet att publicera rapporter med nivåer av nydiagnostiserad diabetes som är högre än förväntat. För närvarande finns det inga starka bevis för att SARS-CoV-2 direkt inducerar diabetes. Akut infektion, stress och steroider kan alla bidra till högt blodsocker. Således är det ännu för tidigt att bedöma om det mestadels rör sig om övergående stresshyperglykemi som ofta ses vid andra svåra infektioner eller om tillståndet framskrider till permanent diabetes. Framtida studier får utvisa detta.

Ett internationellt nätverk och en databas för rapportering av nya fall av diabetes hos covid-positiva patienter (CoviDiab Global Live Registry) har etablerats och kommer förhoppningsvis inom en nära framtid att kunna besvara den här frågan (18).

Farmakologisk behandling av glukoshomeostas

Ju högre blodglukosnivåer, desto allvarligare covid-19-utfall, men det är svårt att veta om hyperglykemi under vård på sjukhus är resultat av en allvarlig infektion eller steroider eller av bådadera. Däremot har de nationella hälsotjänsternas databaser med HbA1c mätt före covid-19-infektion visat ett tydligt samband mellan glukoskontroll och covid-19-utfall – högre HbA1c före sjukdom ökar risken för sämre prognos (9). Alltså bör diabetiker eftersträva optimala glukosnivåer för att förebygga svårare utfall innan de insjuknar i covid-19.

Vilken roll spelar diabetesläkemedel i denna konstellation? Användning av metformin före behov av vård på sjukhus på grund av covid-19 har associerats med en signifikant minskning av risken för dödsfall till följd av covid-19. Detta baseras på tre metaanalyser, men de har sina svagheter och ingen kausalitet har kunnat fastställas (8). Användning av metformin bör undvikas medan patienterna är inlagda på sjukhus med allvarlig sjukdom eftersom det finns risk för att inducera laktacidosis (1–2). DPP-4-hämmare tolereras väl och kan fortsatt ges till covid-19-patienter. De är förknippade med låg risk för hypoglykemi. DPP-4 kan fungera som receptor för vissa coronavirus. Därför kan DPP-4-hämmare hämma sådan bindning och lindra en covid-19-infektion, men denna teoretiska fördel har inte kunnat bevisas i praktiken (1–2, 9,19).

Pioglitazon uppreger ACE2 i råttvävnader, vilket har lett till oro för att medlet kan öka svårighetsgraden av covid-19. Å andra sidan kan pioglitazon hämma sekretionen av proinflammatoriska cytokiner och på så sätt dämpa cytokinstormen. SGLT2-hämmare kan ha en potent antiviral effekt genom att de ökar laktatkoncentrationen och samtidigt sänker det intracellulära pH-värdet, vilket potentiellt minskar virusmängden. Behandling med SGLT2-hämmare kan också sänka IL-6-nivåerna. Potentiell risk för dehydrering finns på grund av ökad utsöndring av natrium och glukos via urinen, vilket leder till osmotisk diures. Dessutom kan SGLT2-hämmare orsaka euglykemisk ketoacidosis. SGLT2-hämmare ska inte ges till kritiskt sjuka patienter med svår covid-19. Det finns dock ingen anledning att begränsa deras användning hos patienter med en lindrig form av sjukdomen (2, 19–20). Studien DARE-19 syftade till att utvärdera SGLT2-hämmarnas roll hos icke-kritiskt sjuka patienter inlagda på sjukhus på grund av covid-19-infektion (21). Den var en dubbelblindad, placebokontrollerad studie, där man undersökte effekten av dapagliflozin på förekomsten av komplikationer och dödlighet hos covid-19-infekterade patienter med andningssvikt. Patienter med och utan diabetes inkluderades i studien. Resultaten visade inte någon signifikant minskning av vare sig organ dysfunktion eller död eller förbättring av tillståndet hos patienter som behandlades med dapagliflozin jämfört med placebo.

Om GLP-1-agonister administreras till covid-19-patienter måste patienterna övervakas noggrant, och vätskeintaget måste vara tillräckligt. GLP-1-agonister kan ha en antiinflammatorisk effekt och de kan därför dämpa lunginflammation hos råttor med infektion orsakad av respiratoriskt syncytialvirus (RSV) och experimentell lungskada (1–2,19–20). Frågan om huruvida GLP-1-agonister kan ha en antiinflammatorisk effekt hos patienter med covid-19 eller inte behöver undersökas ytterligare.

Blodglukosnivåerna måste övervakas noggrant hos alla covid-19-patienter. Särskild uppmärksamhet bör ägnas dexametasonbehandling och man bör vara beredd att höja alla insulindoser. Enbart infektionen kan öka insulinbehovet markant och dexametasonbehandlingen kan leda till att ännu mer insulin behövs. Blodglukosmålet ligger mellan 6,7 och 11,1 mmol/l inom intensivvården, men det är viktigt att undvika hypoglykemi. Målet kräver administrering av betydande doser

insulin, särskilt till kritiskt sjuka patienter med covid-19. När infektionen avtar och behandlingen med dexametason avbryts ska dosen minskas i motsvarande grad (1–2,19–20).

Om kritiskt sjuka patienter har insulinbehandlad diabetes redan före infektionen, ska de fortsätta att ta insulin. Täta mätningar av blodsockret och övervakning av förekomsten av ketonkroppar är obligatoriska åtgärder hos patienter med covid-19 och hyperglykemi. Övervakningen av vätske- och elektrolytbalansen hos patienter med covid-19 och nedsatt andningsfunktion bör följa allmänna rekommendationer. Det finns ingen specifik vägledning för vätske- och elektrolytbehandling hos patienter med diabetes mellitus och covid-19. Ökad tromboembolisk risk hos diabetiker innebär att antitrombocythämmande eller antikoagulerande läkemedel ska användas aktivt för att förhindra dessa händelser och komplikationer under covid-19-pandemin (1–2,19–20).

Sålunda bör målet vara att patienten har så bra glukoshomeostas som möjligt och optimerad diabetesbehandlingen innan patienten insjuknar i covid-19. Om patienten har en lindrig infektion, kan hen äta och dricka relativt normalt och om hemodynamiken är stabil kan hen alltså fortsätta med tidigare läkemedelsbehandling. Men man ska vara beredd att reagera snabbt om allmäntillståndet försämras och hyperglykemin blir värre. Allvarliga former av infektion i kombination med hyperglykemi behandlas med intravenöst insulin (2).

Postcovid och diabetes

Hälso- och sjukvårdspersonal har också framför sig en sekundär pandemi relaterad till SARS-CoV-2, som kallas postcovid. Begreppet syftar på människor som upplever symptom efter den akuta fasen (postcovidsymtom) mycket längre än förväntat. Postcovid efter sjukhusvård skiljer sig dock från postintensivvårdssyndrom. De vanligaste symptomen vid postcovid är trötthet, dyspné vid ansträngning och smärta. En färsk metaanalys fann att nästan 80 procent av covid-19-överlevande uppvisar symptom efter covid, men de flesta studier har inte tagit hänsyn till vilken roll samsjuklighet spelar i detta sammanhang (22). I en färsk fall-kontrollstudie konstateras det att diabetes i sig inte är en riskfaktor för postcovid (23).

Vårdskuld och diabetes

Nedstängningen av samhället under covid-19-pandemin har inverkat uppenbart negativt på blodsockernivåerna på grund av social

isolering, sämre matvanor, minskad fysisk aktivitet och bristfällig uppföljning av diabetes (2, 24). Å andra sidan har telemedicinen fått ett rejält lyft av pandemin (5, 25) och större satsningar på digitala kontakter skulle kunna hjälpa till att lindra effekterna av nedstängningen genom att kontakterna med vården kan upprätthållas och läkemedelsbehandlingen uppdateras samtidigt som risken för onödig direkt exponering och överföring av sjukdomen minskar. Vi har ännu ingen kunskap om pandemins betydelse för uppkomsten av kroniska sjukdomar, men det är oroväckande att antalet B-intyg för läkemedelsättningar vid diabetes sjönk under pandemiåren. Det betyder troligen att många hälsokontroller uteblev och att många blev exponerade för asymtomatisk men inte ofarlig hyperglykemi på obestämd tid. Den skulden får vi sannolikt betala av på under de kommande åren.

Till slut

Diabetiker löper otvivelaktigt större risk för att få en allvarlig form av covid-19, men det är osäkert om de smittas lättare än andra. Normalt har diabetiker andra riskfaktorer som ökar risken för allvarlig covid-19, bland annat hög ålder, fetma och hjärt- och njursvikt. I detta nu vet vi inte hur omikronvarianten påverkar risken för att diabetiker ska få en sådan form av coronainfektion som innebär att de behöver få vård på sjukhus. Men förebyggande åtgärder såsom undvikande av nära kontakter med andra människor, munskydd, god handhygien och vaccinationer är oerhört viktiga för oss alla, och i synnerhet för högriskgrupper som diabetiker. Risken att insjukna påverkas av glukoskontrollen och god glukoskontroll bör därför eftersträvas i förebyggande syfte. En intressant fråga är om covid-19 också kan bidra till uppkomsten av nydebuterad diabetes eller om det mestadels är fråga om övergående stresshyperglykemi. – Det får framtida studier utvisa. Men enligt min åsikt är den största skadan som covid-19 har åsamkat diabetiker att den sedvanliga diabetesbehandlingen har drabbats hårt och att vårdskulden kommer att kräva stora resurser när vårt hälso- och sjukvårdssystem i sinom tid inte längre påverkas i lika hög grad som nu av covid-19-pandemin.

Leo Niskanen
leo.niskanen@fimnet.fi

Bindningar: föreläsnings- och konsultarvoden från Boehringer Ingelheim, Novo Nordisk, MSD, Astra Zeneca, Sanofi och Amgen.

Referenser

1. Lim S, Bae JH, Kwon HS, Nauck MA. COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management. *Nat Rev Endocrinol*. 2021 Jan;17(1):11-30. doi: 10.1038/s41574-020-00435-4. Epub 2020 Nov 13. PMID: 33188364; PMCID: PMC7664589.
2. Steenblock C, Schwarz PEH, Ludwig B, Linkermann A, et al. eCOVID-19 and metabolic disease: mechanisms and clinical management. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021 Nov;9(11):786-798. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00244-8. Epub 2021 Oct 4. PMID: 34619105; PMCID: PMC8489878.
3. Kamrath C, Mönkemöller K, Biester T, Rohrer TR, et al. Ketoacidosis in Children and Adolescents With Newly Diagnosed Type 1 Diabetes During the COVID-19 Pandemic in Germany. *JAMA*. 2020 Aug 25;324(8):801-804. doi: 10.1001/jama.2020.13445. PMID: 32702751; PMCID: PMC7372511.
4. Sathish T, Kapoor N, Cao Y, Tapp RJ, et al. Proportion of newly diagnosed diabetes in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2021;23(3):870-874. doi:10.1111/dom.14269.
5. Khunti K, Del Prato S, Mathieu C, Kahn SE, et al. COVID-19, Hyperglycemia, and New-Onset Diabetes. *Diabetes Care*. 2021 Dec;44(12):2645-2655. doi: 10.2337/dc21-1518. Epub 2021 Oct 8. PMID: 34625431; PMCID: PMC8669536.
6. Schlesinger, S., Neuenschwander, M., Lang, A. et al. Risk phenotypes of diabetes and association with COVID-19 severity and death: a living systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2021;64:1480–91. Tillgänglig på adressen <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05458-8>.
7. Shi Q, Zhang X, Jiang F, et al. Clinical characteristics and risk factors for mortality of COVID-19 patients with diabetes in Wuhan, China: a two-center, retrospective study. *Diabetes Care* 2020;43:1382–91
8. Singh AK, Gupta R, Ghosh A, Misra A. Diabetes in COVID-19: prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations. *Diabetes Metab Syndr* 2020;14:303–10.
9. Hartmann-Boyce J, Rees K, Perring JC, Kerneis SA, Morris EM, et al. Risks of and From SARS-CoV-2 Infection and COVID-19 in People With Diabetes: A Systematic Review of Reviews. *Diabetes Care*. 2021 Dec;44(12):2790-2811. doi: 10.2337/dc21-0950. Epub 2021 Oct 28. PMID: 34711637; PMCID: PMC8669527.
10. de Sá-Ferreira CO, da Costa CHM, Guimarães JCW, Sampaio NS, et al. Diabetic ketoacidosis and COVID-19: what have we learned so far? *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2022 Jan 1;322(1):E44-E53. doi: 10.1152/ajpendo.00244.2021. Epub 2021 Nov 15. PMID: 34779657.
11. Kusmartseva I, Wu W, Syed F, Van Der Heide V, et al. Expression of SARS-CoV-2 Entry Factors in the Pancreas of Normal Organ Donors and Individuals with COVID-19. *Cell Metab*. 2020 Dec 1;32(6):1041-1051.e6. doi: 10.1016/j.cmet.2020.11.005. Epub 2020 Nov 13. PMID: 33207244; PMCID: PMC7664515.
12. Jelena Soldo, Martin Heni, Alfred Königsrainer, Hans-Ulrich Häring, et al. Increased Hepatic ACE2 Expression in NAFLD and Diabetes – A Risk for COVID-19 Patients?. *Diabetes Care* 1 October 2020; 43 (10): e134–e136. Tillgänglig på adressen <https://doi.org/10.2337/dc20-1458>.
13. Tay MZ, Poh CM, Renia L, MacAry PA, et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol* 2020;20:363–74.
14. Müller JA, Groß R, Conzelmann C, Krüger J, et al. SARS-CoV-2 infects and replicates in cells of the human endocrine and exocrine pancreas. *Nat Metab*. 2021 Feb;3(2):149-165. doi: 10.1038/s42255-021-00347-1. Epub 2021 Feb 3. PMID: 33536639.
15. Sathish T, Kapoor N, Cao Y, Tapp RJ, Zimmet P. Proportion of newly diagnosed diabetes in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2021 Mar;23(3):870-874. doi: 10.1111/dom.14269. Epub 2020 Dec 29. PMID: 33245182; PMCID: PMC7755374.
16. Chen X, Zhao B, Qu Y, Chen Y, et al. Detectable Serum Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Viral Load (RNAemia) Is Closely Correlated With Drastically Elevated Interleukin 6 Level in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis*. 2020 Nov 5;71(8):1937-42. doi: 10.1093/cid/ciaa449. PMID: 32301997; PMCID: PMC7184354.
17. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021 Feb 25;384(8):693-704. doi: 10.1056/NEJMoa2021436. Epub 2020 Jul 17. PMID: 32678530; PMCID: PMC7383595.

-
18. Rubino F, Amiel SA, Zimmet P, Alberti G, et al. New-Onset Diabetes in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Aug 20;383(8):789-790. doi: 10.1056/NEJMc2018688. Epub 2020 Jun 12. PMID: 32530585; PMCID: PMC7304415.
 19. Drucker DJ. Coronavirus Infections and Type 2 Diabetes-Shared Pathways with Therapeutic Implications. *Endocr Rev*. 2020 Jun 1;41(3):bnaa011. doi: 10.1210/edrv/bnaa011. PMID: 32294179; PMCID: PMC7184382.
 20. Drucker DJ. Diabetes, obesity, metabolism, and SARS-CoV-2 infection: the end of the beginning. *Cell Metab*. 2021 Mar 2;33(3):479-498. doi: 10.1016/j.cmet.2021.01.016. Epub 2021 Jan 21. PMID: 33529600; PMCID: PMC7825982.
 21. Kosiborod MN, Esterline R, Furtado RHM, Oscarsson J, et al. Dapagliflozin in patients with cardiometabolic risk factors hospitalised with COVID-19 (DARE-19): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021 Sep;9(9):586-594. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00180-7. Epub 2021 Jul 21. PMID: 34302745; PMCID: PMC8294807.
 22. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2021 Aug 9;11(1):16144. doi: 10.1038/s41598-021-95565-8. PMID: 34373540; PMCID: PMC8352980.
 23. Fernández-de-Las-Peñas C, Guijarro C, Torres-Macho J, Velasco-Arribas M, et al. Diabetes and the Risk of Long-term Post-COVID Symptoms. *Diabetes*. 2021 Dec;70(12):2917-2921. doi: 10.2337/db21-0329. Epub 2021 Sep 27. PMID: 34580087.
 24. Moradian, S., Teufel, M., Jahre, L. et al. Mental health burden of patients with diabetes before and after the initial outbreak of COVID-19: predictors of mental health impairment. *BMC Public Health* 21, 2068 (2021). Tillgänglig på adressen <https://doi.org/10.1186/s12889-021-12101-z>.
 25. Wahezi SE, Kohan LR, Spektor B, Brancolini S, et al. Telemedicine and current clinical practice trends in the COVID-19 pandemic. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2021 Oct;35(3):307-319. doi: 10.1016/j.bpa.2020.11.005. Epub 2020 Nov 16. PMID: 34511221; PMCID: PMC7667401.

Summary

Diabetes and COVID-19

Diabetes is a risk factor for severe COVID-19. Moreover, there is an over-representation of newly-onset diabetes in hospitalised patients with COVID-19. A connection between prehospital glucose control and COVID-19 outcome has been shown. A typical feature of COVID-19 is a vigorous inflammatory reaction, a cytokine storm. The hyperinflammatory condition induces insulin resistance, beta-cell dysfunction and impaired glucose tolerance contributing to manifest diabetes or worsening of established diabetes. Blood glucose levels should be closely monitored in all acute COVID-19 patients. Preventive measures are extremely important and here one must add optimal metabolic control of diabetes, obesity, and cardiovascular risk factors.