

SIMPOSIO

Il rischio infettivo nel diabete prima e durante il COVID-19: revisione della letteratura

Risk of infection in diabetes before and during COVID-19: a review

V. Adinolfi¹

¹ UOC Endocrinologia, Servizio di Diabetologia, Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Milano.

Corresponding author: valerio.adinolfi@policlinico.mi.it

Abstract

the risk of almost all types of infection is increased both in type 1 and type 2 diabetic patients. Notably, infections are one of the most important cause of hospitalization and death in diabetes and the risk is increased in patients with poor glycemic control. SARS-CoV2 pandemic stressed this association, since diabetic patients showed a particularly high risk of worse outcomes. This review analyzes the association of diabetes and different infections, underlining how the risk of worse outcomes was present both before and during SARS-CoV2 pandemic.

KEY WORDS COVID-19; infection; diabetes; immunology; susceptibility.



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation V. Adinolfi (2021). Il rischio infettivo nel diabete prima e durante il COVID-19: revisione della letteratura. JAMD Vol. 24/2

DOI 10.36171/jamd21.24.2.5

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received June, 2021

Accepted June, 2021

Published July, 2021

Copyright © 2021 Adinolfi. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement All relevant data are within the paper and its supporting Information files.

Funding The Author received no specific funding for this work.

Competing interest The Author declare no competing interests.

Riassunto

Sia il diabete tipo 1 sia il diabete tipo 2 incrementano la suscettibilità a quasi tutte le infezioni e il rischio di peggiori esiti. In particolare, le infezioni rappresentano una delle cause principali di ospedalizzazione e decesso nel diabete e il rischio appare incrementato nei pazienti con scarso controllo glicemico. La pandemia da SARS-CoV2 ha rafforzato questa associazione, in quanto i pazienti diabetici si sono dimostrati particolarmente a rischio di andare incontro agli outcome peggiori. Questa review analizza l'associazione tra diabete e diverse infezioni, sottolineando come il rischio di peggiori outcome nei diabetici sia maggiore, sia prima sia durante la pandemia da SARS-CoV2.

PAROLE CHIAVE COVID-19; infezione; diabete; immunologia; suscettibilità.

Introduzione

Le infezioni rappresentano un'importante comorbilità nella vita dei pazienti affetti da diabete mellito, nonché una causa significativa di mortalità: in particolare, le infezioni, escluse le polmoniti, rappresentano la seconda causa di morte non vascolare e non neoplastica dopo le ma-

lattie renali e, se si considerano solo le polmoniti, queste rappresentano la settima causa di decesso⁽¹⁾. Di conseguenza, le infezioni rappresentano una causa molto frequente di ospedalizzazione per i pazienti diabetici: Carey IM et al nel 2018 hanno dimostrato come il diabete aumenti significativamente il rischio di andare incontro a ricovero ospedaliero in seguito a qualsiasi infezione e questo dato è consistente a prescindere da età, sesso e durata del diabete. Lo stesso studio ha inoltre evidenziato come sia il diabete mellito tipo 2 sia il diabete tipo 1 determinino un incremento significativo delle ospedalizzazioni e che questo dato sia ancora più evidente per il diabete tipo 1 rispetto al diabete tipo 2, quando si vanno a confrontare con popolazioni di pazienti non diabetici appaiati per caratteristiche simili⁽²⁾. Il diabete mellito incrementa il rischio per qualsiasi infezione, dal cavo orale e vie respiratorie superiori e inferiori, gastrointestinali, cutanee e dei tessuti molli e genitourinarie⁽³⁾. In particolare, le infezioni che più frequentemente si associano al diabete sono le infezioni genitourinarie, con un odds ratio (OR) da 1.5 a 2, le infezioni cutanee e dei tessuti molli, con un OR di circa 1.8, e le polmoniti, con un OR di circa 1.4 rispetto ai soggetti non diabetici⁽⁴⁾. Diversi studi hanno inoltre correlato il rischio infettivo con il compenso glicometabolico: Hine JL et al hanno confrontato il rischio per alcune infezioni con un compenso “moderato” (emoglobina glicata 7-8.5%) rispetto a un compenso “scarso” (emoglobina glicata >8.5%). Lo studio ha evidenziato come le infezioni ad etiologia prevalentemente batterica o micotica, come le genitourinarie, le polmoniti e le cutanee, siano più frequenti nei pazienti con compenso scarso, mentre quelle ad etiologia prevalentemente virale, come le bronchiti e altre infezioni respiratorie non polmonari, siano comunque più frequenti nei diabetici rispetto ai non diabetici ma senza significativa differenza tra compenso “moderato” e “scarso”⁽⁴⁾. Un altro studio ha correlato il rischio per molti tipi di infezione con il compenso glicometabolico, suddividendo i pazienti per gruppi molto più ristretti di emoglobina glicata: lo studio ha evidenziato come il rischio di alcune infezioni, come le infezioni ossee e articolari (in cui rientra il capitolo del piede diabetico), le candidosi, le endocarditi e di conseguenza le sepsi, e la tubercolosi, aumenti in maniera estremamente significativa all'aumentare dell'emoglobina glicata. In particolare, il rischio relativo (RR) aggiustato per le infezioni ossee e articolari, tenendo una glicata tra 6 e 7 come riferimento, diventa 8.7 per la categoria glicata >11%, con un rischio “attribuibile” del 46%. Il medesimo studio ha anche correlato il rischio di

ospedalizzazione e morte per infezione con il compenso glicometabolico, concludendo che, al peggiorare del compenso, il rischio di essere ricoverati o di morire per infezione incrementa significativamente, superando un RR di 6 per i pazienti con glicata >11% ed età tra 40 e 60 anni. Paradossalmente, i pazienti con emoglobina glicata inferiore a 6% sembrano avere un rischio di ospedalizzazione e decesso per infezione tendenzialmente maggiore rispetto ai pazienti con glicata 6-7%, come se si delineasse una sorta di curva J, probabilmente a causa di un contributo delle ipoglicemie nel peggiorare la prognosi di questi pazienti⁽⁵⁾.

Diabete e rischio di infezioni specifiche

Infezioni delle vie respiratorie

Entrando nel dettaglio di alcuni tipi di infezione, uno studio osservazionale prospettico spagnolo ha evidenziato come i soggetti affetti da diabete tipo 2 abbiano una incidenza significativamente maggiore, rispetto ai non diabetici, di *polmoniti acquisite in comunità (CAP)*, mentre non sembra esserci una differenza significativa per le polmoniti da ventilatore (VAP) né per le polmoniti ospedaliere non da ventilatore (NV-HAP). Tuttavia, quando si va a valutare lo stesso dato per i pazienti con più di 65 anni e con comorbilità (quali cardiopatia ischemica, insufficienza cardiaca e nefropatia), i pazienti diabetici hanno un rischio significativamente più alto anche per le VAP e le NV-HAP⁽⁶⁾. Gli agenti etiologici delle CAP nei pazienti diabetici non sembrano differenti rispetto a quelli dei soggetti non diabetici, in quanto prevalgono le infezioni da pneumococco ed *Haemophilus influenzae*. Tra i fattori che sembrano incrementare la mortalità tra i diabetici, la presenza di complicanze, in particolare cardiovascolari e renali, risulta la più impattante, mentre le vaccinazioni antipneumococcica e antinfluenzale riducono significativamente la mortalità⁽⁷⁾. Per quanto riguarda invece l'influenza stagionale, un recente studio ha evidenziato come il rischio di morte a 90 giorni dall'ospedalizzazione per complicanze legate all'infezione nei diabetici sia circa 4 volte rispetto ai diabetici non ospedalizzati e che la vaccinazione annuale riduce significativamente di circa il 70-80% il rischio di ospedalizzazione per complicanze legate all'infezione stessa⁽⁸⁾.

Infezioni genitourinarie

Molto interessante il capitolo delle infezioni genitourinarie, frequenti nei pazienti affetti da diabete. In particolare, Nichols GA et al hanno evidenziato, su due coorti di pazienti appaiate secondo propensity score di circa 40000 soggetti ciascuna, come le infezioni genitourinarie siano di gran lunga più frequenti nelle donne, a prescindere dal diabete, e come il diabete incrementi significativamente il rischio di infezioni urinarie di 1.1-1.2 volte e genitali di 1.3 volte sia negli uomini sia nelle donne rispetto ai non diabetici⁽⁹⁾. L'incidenza delle infezioni genitourinarie è incrementata anche in seguito al sempre maggior uso degli inibitori dell'SGLT2 nella terapia antiperglicemica. Molti studi hanno valutato il rischio di infezioni genitali e urinarie nei pazienti in trattamento con questi farmaci e hanno dimostrato un incremento significativo solo per le infezioni genitali, in particolari micotiche (con un hazard ratio di 2.2 circa), senza dimostrare un incremento significativo delle infezioni urinarie, a prescindere dall'età dei pazienti (più o meno di 75 anni)⁽¹⁰⁾. Lo stesso dato è stato confermato da una metanalisi dei trial clinici con gli inibitori dell'SGLT2 che ha incluso 22 studi e ha evidenziato un rischio di 3.9 circa per le infezioni genitali e 1.1 (non significativo) per le infezioni urinarie⁽¹¹⁾.

Sepsi ed infezioni in ambiente chirurgico

Altro dato che consolida l'importanza del diabete nel rischio infettivo è quello relativo alla sepsi: Hansen MU et al hanno valutato il rischio per sepsi da batteriemia da *Staphylococcus aureus* in una popolazione di pazienti diabetici confrontata con una popolazione di non diabetici. Lo studio ha dimostrato un OR per sepsi da *S. aureus* di circa 2.5 nei diabetici rispetto ai non diabetici e un OR di circa 3.6 in caso di presenza di complicanze rispetto ai pazienti diabetici senza complicanze⁽¹²⁾. Altro capitolo estremamente interessante è quello delle infezioni delle ferite chirurgiche. Il diabete incrementa significativamente il rischio di infezione praticamente in tutte le chirurgie, ginecologica, articolare, spinale etc. anche se il ruolo della glicemia pre e postoperatoria non è chiaro; una metanalisi lo ha valutato e ha evidenziato un incremento, non significativo, del rischio di infezione della ferita chirurgica all'aumentare della glicemia sia pre sia postoperatoria⁽¹³⁾. Un'altra interessante metanalisi è andata a valutare se un protocollo di mantenimento della glicemia pre e intraoperatoria entro certi livelli possa ridurre

questo rischio infettivo: mantenere la glicemia sotto 150 mg/dl sembrerebbe ridurre di circa il 60% il rischio di infezione della ferita chirurgica, a scapito, però, di un rischio incrementato di 5 volte di ipoglicemie (per la maggior parte, tuttavia, non severe)⁽¹⁴⁾.

Infezioni del cavo orale

Alcune infezioni stabiliscono con il diabete una sorta di rapporto reciproco. Ad esempio, le infezioni dentali e in particolare le malattie del periodonto, sono frequenti nei soggetti diabetici, soprattutto al peggiorare del compenso. Il peggioramento del compenso glicometabolico incrementa ulteriormente il rischio di infezioni dentali, ma l'aspetto ancor più interessante è che il trattamento adeguato da parte di un odontoiatra è in grado di migliorare il compenso glicemico e l'emoglobina glicata quasi quanto un farmaco antiperglicemico (meno 0.4-0.6%)⁽¹⁵⁾. Non solo, ci sono diversi dati in letteratura che mostrano come le infezioni dentali aumentino il rischio di alcune complicanze del diabete, come quelle cardiovascolari: la presenza di parodontite grave incrementa significativamente il rischio di avere un ispessimento mediointimale arterioso maggiore di 1 mm e di avere una malattia coronarica, mentre il trattamento adeguato della parodontite stessa sembra in grado di ridurre il rischio di eventi cardiovascolari come infarto e scompenso cardiaco nei diabetici^(16,17).

Infezioni da virus dell'epatite

Altra relazione reciproca tra diabete e infezione è quella con l'infezione da HCV. La presenza del diabete aumenta significativamente la gravità della cirrosi HCV-relata, in particolare aumenta il rischio di scompenso cirrotico, rottura di varici esofagee, ascite ed encefalopatia epatica⁽¹⁸⁾. Inoltre, la presenza del diabete incrementa il rischio di morte per cirrosi, di epatocarcinoma e di morte per epatocarcinoma rispetto ai non diabetici⁽¹⁹⁾. A sua volta l'infezione da HCV peggiora il compenso glicometabolico e l'eradicazione dell'infezione con i nuovi antivirali diretti (DAA) migliora il compenso, in particolare nei soggetti con scarso controllo dei valori glicemici prima del trattamento [20], anche se è stato recentemente dimostrato come tale miglioramento dipenda dal grado di compromissione epatica al basale⁽²¹⁾.

Infezione da SARS-CoV2

Come visto sopra, il diabete rappresenta un fattore di rischio per lo sviluppo di infezioni polmonari, in particolare, in presenza di complicanze croniche sia macro sia microvascolari. Il diabete incrementa il

rischio di ospedalizzazione, di forme più gravi e di decesso⁽²²⁾. Un nuovo capitolo del rapporto tra diabete e infezioni è stato aperto dalla pandemia da SARS-CoV2 iniziata nel 2019/2020. Alcuni studi non hanno dimostrato una maggiore suscettibilità dei soggetti affetti da diabete nei confronti dell'infezione da SARS-CoV2⁽²³⁾, mentre altri hanno evidenziato un maggior rischio di contrarre il virus in soggetti con diabete misconosciuto e/o Hb glicata ≥ 6.5 ⁽²⁴⁾. È ormai noto come la presenza del diabete incrementi significativamente il rischio di incorrere nelle forme severe di COVID-19 e quindi di ospedalizzazione e decesso. Questo rischio, secondo un recente studio americano, sembra essere di oltre 3 volte, sia nel diabete di tipo 1 sia nel diabete di tipo 2. Questo stesso studio ha evidenziato come l'OR per ospedalizzazione da COVID-19 sia 3.4 per il diabete tipo 2 e 3.9 per il diabete tipo 1 rispetto ai non diabetici. Per quanto riguarda il diabete tipo 1, nella stessa analisi vengono anche valutati i fattori associati a maggiore gravità del COVID-19: come nella popolazione generale, l'ipertensione sembra avere un ruolo significativo, insieme al compenso scarso e a un ricovero per chetoacidosi diabetica nell'anno precedente, mentre molto interessante risulta essere il dato relativo all'utilizzo della tecnologia nel diabete, in quanto i pazienti non utilizzatori di tecnologia (sia in termini di monitoraggio sia di microinfusore) sono andati incontro a maggiore ospedalizzazione⁽²⁵⁾. Uno studio inglese ha valutato il rischio di mortalità intraospedaliera per COVID-19 nei pazienti affetti da diabete tipo 1 e tipo 2. Lo studio ha mostrato un OR nei diabetici di tipo 1 di 3.5 e nei diabetici tipo 2 di 2.0 rispetto ai non diabetici e il dato si manteneva simile, anche se leggermente inferiore, dopo aggiustamento per pregressi ricoveri per cardiopatia ischemica, ictus e scompenso cardiaco⁽²⁶⁾. Già all'inizio del 2020, diversi studi cinesi avevano dimostrato che il diabete correlava con gli esiti più gravi per infezione da SARS-CoV2; in particolare, il diabete era presente nel 22% circa dei pazienti deceduti dopo ricovero in terapia intensiva⁽²⁷⁾. I dati italiani hanno evidenziato come il diabete era presente in circa il 30% dei pazienti deceduti per COVID-19, in particolare nella prima ondata, e uno studio condotto in terapia intensiva a Milano ha mostrato che il 17% dei pazienti ricoverati in rianimazione per COVID-19 erano diabetici. Di grande interesse i risultati dello studio CORONADO condotto in 53 ospedali francesi. Nella prima fase dello studio sono stati analizzati oltre 1300 pazienti affetti da diabete, ospedalizzati per COVID-19, nei quali sono stati valutati i fattori di rischio per l'evoluzione severa in termini di neces-

sità di ventilazione meccanica e decesso a 7 giorni dal ricovero (outcome primario). Lo studio ha evidenziato, nell'analisi univariata, un ruolo significativo del sesso maschile, del BMI e dei farmaci agenti sul sistema RAAS sul rischio per l'outcome primario, mentre i fattori indipendenti associati al rischio di morte per COVID-19 nei diabetici sono risultati l'età, in particolare nei soggetti con più di 75 anni (OR 14.6), le complicanze macro e microvascolari e le apnee notturne in terapia⁽²⁸⁾. Lo stesso gruppo ha effettuato un'estensione dello studio pubblicata nel 2021, allargando la coorte a oltre 2000 pazienti diabetici e valutando i fattori prognostici negativi e positivi per la dimissione o il decesso entro 28 giorni dal ricovero per COVID-19. Tra i fattori prognosticamente negativi spiccano l'età, le complicanze microvascolari (significativamente di più rispetto alle complicanze macrovascolari), la dispnea, l'entità della leucocitosi e i livelli di proteina C reattiva (PCR). Anche in questa analisi, i diabetici di oltre 75 anni di età presentavano un elevatissimo rischio per decesso entro 28 giorni dal ricovero per COVID-19 (OR 8); altrettanto significativo il ruolo della durata del diabete, dell'obesità, della terapia insulinica prericobero e un effetto apparentemente protettivo della metformina (OR 0.63)⁽²⁹⁾. Ci sono, inoltre, evidenze riguardo la possibilità che l'infezione da SARS-CoV2 possa peggiorare drammaticamente il compenso glicometabolico nei soggetti diabetici e sono riportati diversi casi di chetoacidosi indotta dall'infezione in soggetti con diabete preesistente o precedentemente non noto⁽³⁰⁾. Inoltre, lo stesso studio CORONADO ha analizzato il ruolo dell'entità di questo scompenso con il rischio di peggiore esito da COVID-19: più alta era la glicemia (e non l'Hb glicata) al momento del ricovero, peggiore era l'outcome⁽²⁸⁾. Un'interessante review ha analizzato i possibili fattori per cui i soggetti diabetici abbiano un rischio maggiore per un'evoluzione più grave dell'infezione da SARS-CoV2. Sicuramente i pazienti affetti da diabete, in particolare tipo 2, sono generalmente di età più avanzata, hanno più spesso comorbilità rispetto alla popolazione non diabetica di pari caratteristiche, sono più spesso obesi e ipertesi, condizioni associate ad una prognosi peggiore del COVID-19 anche nei non diabetici. Altri fattori, tuttavia, possono essere considerati: il diabete è spesso caratterizzato da un'inflammatione cronica "low-grade" che appare essere un terreno fertile per la tempesta citochinica che caratterizza le forme severe di COVID-19; il diabete rappresenta uno stato protrombotico che quindi facilita ed amplifica la disfunzione endoteliale e l'attivazione della coagulazione indotta dall'in-

fezione da SARS-CoV2. Infine, un ruolo significativo è anche quello dell'iperglicemia e del compenso glicometabolico: la maggior parte degli studi mostra una correlazione tra un peggiore compenso e peggiori outcome relativi al COVID-19⁽³¹⁾. Uno studio inglese ha mostrato un hazard ratio (HR) per morte di 3.36 nei soggetti con Hb glicata superiore a 7.5% rispetto a 1.5 nei soggetti con glicata inferiore⁽³²⁾. Infine, la gestione della glicemia durante il ricovero è cruciale: uno studio americano su oltre 1000 pazienti con infezione da SARS-CoV2 ha mostrato un tasso di decessi significativamente maggiore nei soggetti con iperglicemia durante il ricovero (28.8%) rispetto ai soggetti con glicemia normale (6.2%)⁽³³⁾ e una glicemia migliore sembrerebbe anche correlata con minor rischio di linfopenia, neutrofilia e livelli inferiori di PCR e di procalcitonina⁽³⁴⁾.

Conclusioni

Il diabete mellito, sia tipo 2 sia tipo 1, è caratterizzato da un rischio significativamente maggiore per quasi tutti i tipi di infezione e sembra peggiorarne la prognosi in termini di ospedalizzazione e decesso. Moltissimi studi in letteratura hanno cercato di indagare le motivazioni fisiopatologiche alla base di questa suscettibilità. Il diabete è in grado di determinare una discrasia del sistema immunitario e, in particolare, sembra alterare il funzionamento di tutti i livelli di difesa dell'organismo, dall'immunità innata, a quella acquisita, alterando l'azione del complemento, delle cellule *natural killer*, dei macrofagi, dei linfociti T e riducendo la produzione di immunoglobuline⁽³⁵⁾. Ognuno di questi difetti va a indurre una maggiore suscettibilità nei confronti di infezioni batteriche, micotiche e virali. Per quanto riguarda la pandemia da SARS-CoV2, il ruolo del diabete sembra ancora più complesso: oltre all'alterazione funzionale del sistema immunitario, l'infiammazione cronica "low-grade" e la disfunzione endoteliale, determinate dal diabete, sembrano avere un ruolo chiave nell'evoluzione sfavorevole del COVID-19.

Bibliografia

1. Rao Kondapally Seshasai S, Kaptoge S, Thompson A, Di Angelantonio E, Gao P, Sarwar N, Whincup PH, Mukamal KJ, Gillum RF, Holme I, Njølstad I, Fletcher A, Nilsson P, Lewington S, Collins R, Gudnason V, Thompson SG, Sattar N, Selvin E, Hu FB, Danesh J; Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med* 364:829-41, 2011 doi: 10.1056/NEJMoa1008862.

2. Carey IM, Critchley JA, DeWilde S, Harris T, Hosking FJ, Cook DG. Risk of Infection in Type 1 and Type 2 Diabetes Compared With the General Population: A Matched Cohort Study. *Diabetes Care*. 41:513-21, 2018. doi: 10.2337/dc17-2131.

3. Erener S. Diabetes, infection risk and COVID-19. *Mol Metab*. 39:101044, 2020. doi: 10.1016/j.molmet.2020.101044.

4. Hine JL, de Lusignan S, Burleigh D, Pathirannehelage S, McGovern A, Gatenby P, Jones S, Jiang D, Williams J, Elliot AJ, Smith GE, Brownrigg J, Hinchliffe R, Munro N. Association between glycaemic control and common infections in people with Type 2 diabetes: a cohort study. *Diabet Med*. 34:551-57, 2017 doi: 10.1111/dme.13205.

5. Critchley JA, Carey IM, Harris T, DeWilde S, Hosking FJ, Cook DG. Glycemic Control and Risk of Infections Among People With Type 1 or Type 2 Diabetes in a Large Primary Care Cohort Study. *Diabetes Care* 41:2127-35, 2018. doi: 10.2337/dc18-0287.

6. Lopez-de-Andres A, Albaladejo-Vicente R, de Miguel-Diez J, Hernandez-Barrera V, Ji Z, Zamorano-Leon JJ, Lopez-Herranz M, Jimenez-Garcia R. Incidence and outcomes of hospitalization for community-acquired, ventilator-associated and non-ventilator hospital-acquired pneumonias in patients with type 2 diabetes mellitus in Spain. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 8:e001447. doi: 10.1136/bmjdr-2020-001447.

7. Di Yacovo S, Garcia-Vidal C, Viasus D, Adamuz J, Oriol I, Gili F, Vilarrasa N, Garcia-Somoza MD, Dorca J, Carratalà J. Clinical features, etiology, and outcomes of community-acquired pneumonia in patients with diabetes mellitus. *Medicine (Baltimore)*. 92:42-50, 2013 doi: 10.1097/MD.0b013e31827f602a.

8. Ruiz PLD, Bakken IJ, Håberg SE, Tapia G, Hauge SH, Birkeland KI, Gulseth HL, Stene LC. Higher frequency of hospitalization but lower relative mortality for pandemic influenza in people with type 2 diabetes. *J Intern Med* 287:78-86, 2020 doi: 10.1111/joim.12984.

9. Nichols GA, Brodovicz KG, Kimes TM, Déruaz-Luyet A, Bartels DB. Prevalence and incidence of urinary tract and genital infections among patients with and without type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 31:1587-91, 2017. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2017.07.018.

10. Lega IC, Bronskill SE, Campitelli MA, Guan J, Stall NM, Lam K, McCarthy LM, Gruneir A, Rochon PA. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of genital mycotic and urinary tract infection: A population-based study of older women and men with diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 21:2394-2404, 2019. doi: 10.1111/dom.13820.

11. Puckrin R, Saltiel MP, Reynier P, Azoulay L, Yu OHY, Fillion KB. SGLT-2 inhibitors and the risk of infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Diabetol* 55:503-14, 2018. doi: 10.1007/s00592-018-1116-0.

12. Hansen MU, Gotland N, Mejer N, Petersen A, Larsen AR, Benfield T; Danish Staphylococcal Bacteremia Study Group. Diabetes increases the risk of disease and death due to *Staphylococcus aureus* bacteremia. A matched case-control and cohort study. *Infect Dis (Lond)*. 49:689-97, 2017. doi: 10.1080/23744235.2017.1331463.

13. Martin ET, Kaye KS, Knott C, Nguyen H, Santarossa M, Evans R, Bertran E, Jaber L. Diabetes and Risk of Surgical Site Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 37:88-99, 2016. doi: 10.1017/ice.2015.249.

14. de Vries FE, Gans SL, Solomkin JS, Allegranzi B, Egger M, Dellinger EP, Boermeester MA. Meta-analysis of lower perioperative

- blood glucose target levels for reduction of surgical-site infection. *Br J Surg* 104:e95-e105, 2017. doi: 10.1002/bjs.10424.
15. Genco RJ, Graziani F, Hasturk H. Effects of periodontal disease on glycemic control, complications, and incidence of diabetes mellitus. *Periodontol* 2000 83:59-65, 2020. doi: 10.1111/prd.12271.
 16. Southerland JH, Moss K, Taylor GW, Beck JD, Pankow J, Gangula PR, Offenbacher S. Periodontitis and diabetes associations with measures of atherosclerosis and CHD. *Atherosclerosis*. 222:196-201, 2012. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.01.026.
 17. Peng CH, Yang YS, Chan KC, Kornelius E, Chiou JY, Huang CN. Periodontal Treatment and the Risks of Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes: A Retrospective Cohort Study. *Intern Med* 56:1015-21, 2017. doi: 10.2169/internalmedicine.56.7322.
 18. Saeed MJ, Olsen MA, Powderly WG, Presti RM. Diabetes Mellitus is Associated With Higher Risk of Developing Decompensated Cirrhosis in Chronic Hepatitis C Patients. *J Clin Gastroenterol* 51:70-76, 2017. doi: 10.1097/MCG.0000000000000566.
 19. Huang TS, Lin CL, Lu MJ, Yeh CT, Liang KH, Sun CC, Shyu YC, Chien RN. Diabetes, hepatocellular carcinoma, and mortality in hepatitis C-infected patients: A population-based cohort study. *J Gastroenterol Hepatol* 32:1355-62, 2017. doi: 10.1111/jgh.13670.
 20. Hum J, Jou JH, Green PK, Berry K, Lundblad J, Hettinger BD, Chang M, Ioannou GN. Improvement in Glycemic Control of Type 2 Diabetes After Successful Treatment of Hepatitis C Virus. *Diabetes Care* 40:1173-80, 2017. doi: 10.2337/dc17-0485.
 21. Cacciola I, Russo G, Filomia R, Pitrone C, Caccamo G, Giandalia A, Alibrandi A, Stella Franzè M, Porcari S, Maimone S, Saitta C, Squadrito G, Raimondo G. Over time evaluation of glycaemic control in direct-acting antiviral-treated hepatitis C virus/diabetic individuals with chronic hepatitis or with cirrhosis. *Liver Int*, 2021. doi: 10.1111/liv.14905.
 22. Falguera M, Pifarre R, Martin A, Sheikh A, Moreno A. Etiology and outcome of community-acquired pneumonia in patients with diabetes mellitus. *Chest* 128:3233-39, 2005. doi: 10.1378/chest.128.5.3233.
 23. Fadini GP, Morieri ML, Longato E, Avogaro A. Prevalence and impact of diabetes among people infected with SARS-CoV-2. *J Endocrinol Invest* 43:867-69, 2020. doi: 10.1007/s40618-020-01236-2.
 24. Hamer M, Gale CR, Batty GD. Diabetes, glycaemic control, and risk of COVID-19 hospitalisation: Population-based, prospective cohort study. *Metabolism* 112:154344, 2020. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154344.
 25. Gregory JM, Slaughter JC, Duffus SH, Smith TJ, LeSturgeon LM, Jaser SS, McCoy AB, Luther JM, Giovannetti ER, Boeder S, Pettus JH, Moore DJ. COVID-19 Severity Is Tripled in the Diabetes Community: A Prospective Analysis of the Pandemic's Impact in Type 1 and Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 44:526-32, 2021. doi: 10.2337/dc20-2260.
 26. Barron E, Bakhai C, Kar P, Weaver A, Bradley D, Ismail H, Knighton P, Holman N, Khunti K, Sattar N, Wareham NJ, Young B, Valabhji J. Associations of type 1 and type 2 diabetes with COVID-19-related mortality in England: a whole-population study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 8:813-22, 2020. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30272-2.
 27. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, Wu Y, Zhang L, Yu Z, Fang M, Yu T, Wang Y, Pan S, Zou X, Yuan S, Shang Y. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 8:475-81, 2020. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
 28. Cariou B, Hadjadj S, Wargny M, Pichelin M, Al-Salameh A, Allix I, Amadou C et al. *Diabetologia* 63:1500-15, 2020. doi: 10.1007/s00125-020-05180-x.
 29. Wargny M, Wargny M, Potier L, Gourdy P, Pichelin M, Amadou C, Benhamou PY et al. *Diabetologia* 64:778-94, 2021.
 30. Reddy PK, Kuchay MS, Mehta Y, Mishra SK. Diabetic ketoacidosis precipitated by COVID-19: A report of two cases and review of literature. *Diabetes Metab Syndr* 14:1459-62, 2020. doi: 10.1016/j.dsx.2020.07.050.
 31. 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. *Lancet Diabetes Endocrinol* 8:782-92, 2020. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30238-2.
 32. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, Curtis HJ, Mehrkar A, Evans D, Inglesby P, Cockburn J, McDonald HI, MacKenna B, Tomlinson L, Douglas IJ, Rentsch CT, Mathur R, Wong AYS, Grieve R, Harrison D, Forbes H, Schultze A, Croker R, Parry J, Hester F, Harper S, Perera R, Evans SJW, Smeeth L, Goldacre B. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature* 584(7821):430-36. doi: 10.1038/s41586-020-2521-4.
 33. Bode B, Garrett V, Messler J, McFarland R, Crowe J, Booth R, Klonoff DC. Glycemic Characteristics and Clinical Outcomes of COVID-19 Patients Hospitalized in the United States. *J Diabetes Sci Technol* 14:813-21, 2020. doi: 10.1177/1932296820924469.
 34. Zhu L, She ZG, Cheng X, Qin JJ, Zhang XJ, Cai J, Lei F et al. Association of Blood Glucose Control and Outcomes in Patients with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes. *Cell Metab* 31:1068-77, 2020. e3, 2020. doi: 10.1016/j.cmet.2020.04.021.
 35. Daryabor G, Atashzar MR, Kabelitz D, Meri S, Kalantar K. The Effects of Type 2 Diabetes Mellitus on Organ Metabolism and the Immune System. *Front Immunol* 11:1582, 2020. doi: 10.3389/fimmu.2020.01582.