

Infección por el SARS-CoV-2 en pacientes diabéticos

SARS-CoV-2 Infection in Diabetic Patients

María de los Ángeles Leyva Montero^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-0553-9182>

Rolando Teruel Ginés¹ <https://orcid.org/0000-0002-6327-2754>

Alejandro Jesús Bermúdez Garcell¹ <https://orcid.org/0000-0001-6932-6410>

¹Escuela Superior Politécnica. Riobamba. Chimborazo, Ecuador.

*Autor para la correspondencia: maleyvamontero@gmail.com

RESUMEN

Introducción: La enfermedad por coronavirus es una enfermedad infecciosa causada por el virus SARS-CoV-2, conocida como la COVID-19. Los pacientes con diabetes *mellitus* infectados tienen un pronóstico más desfavorable debido a la susceptibilidad de la enfermedad, lo que incrementa la morbilidad y la mortalidad.

Objetivo: Describir los principales mecanismos implicados en la patogenia de la infección por el SARS-CoV-2 en diabéticos.

Métodos: La revisión bibliográfica se efectuó en Google Académico, PubMed Central, SciELO. Se utilizaron los descriptores COVID-19, SARS-CoV-2 y diabetes *mellitus* sacados de los descriptores en ciencias de la salud. Se seleccionaron artículos disponibles a texto completo en español e inglés, sin restricciones en cuanto al tipo de artículos de revistas revisadas por pares y páginas de organizaciones internacionales reconocidas.

Conclusiones: La infección por el SARS-CoV-2 es más grave en pacientes diabéticos demostrada por las más altas tasas de hospitalización y muertes. Diversos factores favorecen estos resultados, entre los cuales se encuentran los trastornos en la inmunidad innata y adquirida, alteraciones de la función pulmonar e incremento de la adherencia y entrada del

virus a las células hospederas. En este último aspecto tienen importancia el receptor del virus, la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) y la furina, claves para la posterior replicación viral. Estos conocimientos permiten entender la fisiopatología y sintomatología de la COVID-19 en pacientes con diabetes *mellitus*, además de explicar los efectos beneficiosos y adversos de los fármacos antidiabéticos.

Palabras clave: coronavirus; COVID-19; SARS-CoV-2; diabetes *mellitus*.

ABSTRACT

Introduction: Coronavirus disease is an infectious disease caused by the SARS-CoV-2 virus, known as COVID-19. Infected patients with diabetes mellitus have a poorer prognosis due to disease susceptibility, which increases morbidity and mortality.

Objective: To describe the main mechanisms involved in the pathogenesis of SARS-CoV-2 infection in diabetic patients.

Methods: The literature review was carried out in Google Scholar, PubMed Central, SciELO. The descriptors COVID-19, SARS-CoV-2 and diabetes mellitus taken from the descriptors in health sciences were used. Articles available in full text in Spanish and English were selected, with no restrictions on the type of articles from peer-reviewed journals and pages from recognized international organizations.

Conclusions: SARS-CoV-2 infection is more severe in diabetic patients, which has been demonstrated by the higher rates of hospitalization and deaths. Several factors favor these results, among which are disorders in innate and acquired immunity, alterations in lung function and increased adherence and entry of the virus to host cells. In this last aspect, the virus receptor, angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) and furin, keys to subsequent viral replication, are important. This knowledge allows us to understand the pathophysiology and symptomatology of COVID-19 in patients with diabetes mellitus, as well as explaining the beneficial and adverse effects of antidiabetic drugs.

Keywords: coronavirus; COVID-19; SARS-CoV-2; diabetes mellitus

Recibido: 07/11/2021

Aceptado: 26/04/2022

Introducción

La enfermedad por el coronavirus 2019 (COVID-19) causada por el virus SARS-CoV-2 y detectada inicialmente en la ciudad China de Wuhan a finales de 2019, se ha extendido por todo el mundo con su secuela de afectados y muertos.⁽¹⁾ Globalmente hasta el 1 de noviembre de 2021 se habían confirmado 246 357 468 casos y 4 995 412 muertes según la Organización Mundial de la Salud (OMS). Por otra parte, las enfermedades crónicas no transmisibles como la diabetes *mellitus* (DM) es una de las primeras causas a nivel mundial de morbilidad y muerte.⁽²⁾ Según la Federación Internacional de Diabetes se calcula que para 2021 haya 537 millones de personas adultas diabéticas, con más de la mitad sin diagnóstico.⁽³⁾ La diabetes de tipo 2 (DM2) contabiliza el 90 % del total de diabéticos. La diabetes será responsable de la muerte de 6,7 millones de personas en el 2021.⁽³⁾

La sorprendente susceptibilidad de las personas con DM, presentan un peor pronóstico de la COVID-19 evidente, por el aumento de las tasas de hospitalización y mortalidad de estos pacientes, la comunidad científica ha centrado su atención en las dos pandemias: la COVID-19 y diabetes *mellitus*.^(4,5,6,7,8)

Se han reportado porcentajes de diabéticos con la COVID-19 entre el 5-58 % en diferentes países.^(5,9,10) Por lo que existe un amplio rango de prevalencia y mortalidad reportada de DM en los pacientes con la COVID-19, lo que podría atribuirse al hecho de que los estudios se realizaron en diferentes países con diferentes tamaños de muestra y objetivos distintos.^(9,11)

El aumento de la prevalencia de DM y de los resultados adversos en pacientes hospitalizados con COVID-19 plantea importantes preguntas con implicaciones clínicas.^(12,13) Éstas van desde el alcance de la desregulación inmunitaria, la importancia de los mecanismos que predisponen a una mayor gravedad, la excreción viral, la importancia del control metabólico

y la seguridad y eficacia de los medicamentos.^(12,14) Los trastornos metabólicos que acompañan la DM y las complicaciones pueden tener influencia en estos resultados.^(15,16,17) No solo la COVID-19 es más grave y mortal en los pacientes diabéticos, también la infección por el SARS-CoV-2 puede incrementar la resistencia a la insulina por efecto de la inflamación y el daño directo del virus sobre las células beta del páncreas, agrava los trastornos metabólicos diabéticos o predispone la aparición de DM.^(10,11,18,19) Esto significa que la relación es bidireccional.

Otros problemas que dificultan esta compleja interrelación es la asociación de comorbilidades en pacientes diabéticos como obesidad, hipertensión, sedentarismo, dislipidemias y enfermedad aterosclerótica,^(2,20,21) que también tienen efectos negativos sobre la infección por el SARS-CoV-2; además, de las complicadas interrelaciones entre los fármacos empleados y la infección viral.^(6,22) Para complicar aún más esta interrelación, algunas terapias medicamentosas prometedoras presentan efectos metabólicos adversos.^(22,23,24)

Tampoco se puede desconocer que la DM presenta complicaciones microvasculares y macrovasculares a largo plazo.⁽²⁵⁾ Las complicaciones microvasculares comprenden la neuropatía, retinopatía y nefropatía y las macrovasculares se relacionan principalmente con la aterosclerosis. Estas complicaciones vinculadas a daño de los vasos sanguíneos incrementan la morbilidad y mortalidad en los diabéticos, por lo que es probable que intervengan en un pronóstico más desfavorable cuando estos pacientes se infectan con el SARS-CoV-2.^(16,25)

Métodos

La revisión bibliográfica se efectuó en: Google Académico (<https://scholar.google.com.cu>), PubMed Central (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc>), SciELO (<https://scielo.org/es>), Infomed (<http://www.bvscuba.sld.cu/clasificacion-de-revista/revistas-cubanas>).

Se utilizaron los descriptores COVID-19, SARS-CoV-2 y diabetes *mellitus* sacados de Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) en: (<https://decs.bvsalud.org/es>).

Se seleccionaron artículos disponibles a texto completo en español e inglés, sin restricciones en cuanto al tipo de artículos, de revistas revisadas por pares y páginas de organizaciones internacionales reconocidas. Cada autor realizó la búsqueda por separado en un período comprendido de 3 meses.

Al final por consenso se cumplieron con los criterios de selección y se aprobaron las referencias, a partir de que cada autor propusiera un número similar de trabajos publicados.

Resultados

Virus

El genoma del SARS-CoV-2 está formado por una cadena de ácido ribonucleico (ARN) de 29 891 bases nitrogenadas.⁽¹⁾ Estos virus están rodeados de una envoltura que contiene la nucleocápside viral.

Las micrografías electrónicas del SARS-CoV-2 revelan un contorno esférico, lo que da al virus la apariencia de una corona solar. El genoma codifica 6 marcos de lectura abiertos (ORFs). La mayoría del extremo 5' está ocupado por ORF1a/b, que produce 16 proteínas no estructurales.⁽¹⁾ Las 4 proteínas estructurales principales son S (de la espícula o *spike*), M (membrana), E (envoltura) y N (nucleocápside).^(1,26)

La proteína S está formada por dos subunidades funcionales S1 y S2 que se dividen en el sitio de clivaje.^(27,28) S1 ayuda en la unión al receptor del hospedero (enzima convertidora de angiotensina 2, ACE2) y S2 interviene en la fusión de las membranas. S1 se divide en dominio N terminal (NTD) y dominio C terminal (CTD).^(1,29)

Una vez fusionada a la membrana la proteína S se escinde por proteasas del hospedero liberándose el péptido de fusión que facilita la entrada del virus a la célula.⁽³⁰⁾ El dominio de unión al receptor (RBD) de S1 reconoce a la ACE2.⁽³¹⁾

La proteína M es la más abundante proteína viral, proporciona la forma definitiva a la envoltura viral, se une a la nucleocápside y actúa como un organizador del ensamblaje del virus.⁽¹⁾

La proteína E es la más enigmática y pequeña de las proteínas estructurales; juega un papel multifuncional en la patogenia, ensamblaje y liberación viral.⁽¹⁾ Es un polipéptido que actúa como una viroporina (canal iónico). Su inactivación altera la virulencia de los coronavirus debido a cambios en la morfología y trofismo.

La proteína E forma un complejo con el genoma viral, facilita la interacción con M durante el ensamblaje del virus y favorece la transcripción.⁽¹⁾

Enzima convertidora de angiotensina 2

En el tracto respiratorio, la ACE2 se expresa en las células epiteliales de los alvéolos, la tráquea, los bronquios, las glándulas serosas bronquiales y los monocitos y macrófagos alveolares.^(28,31) Además del tracto respiratorio, la ACE2 se encuentra en miocardio, endotelio, tracto gastrointestinal, islotes pancreáticos, médula ósea, riñones y bazo.^(7,8,32) Esta amplia expresión de la enzima explica el daño multiorgánico observado en la COVID-19.⁽⁷⁾

La ACE2, una proteína de membrana de tipo I, forma parte del sistema renina angiotensina aldosterona (RAAS), convierte la angiotensina I (Ang I) en angiotensina 1–9 (Ang 1–9) y la angiotensina II (Ang II) en angiotensina 1–7 (Ang 1–7), la cual actúa sobre el receptor Mas (MasR) para modestamente bajar la presión arterial mediante la vasodilatación y la promoción de la excreción renal y atenuar la inflamación a través de la síntesis de óxido nítrico.^(7,23) Por tanto, la alta expresión de ACE2 mitiga la inflamación y la fibrosis de los tejidos.

La ACE cataliza la conversión de la prohormona angiotensina I (AngI) en angiotensina II (AngII) que, a su vez, produce efectos vasoconstrictores, proinflamatorios y prooxidantes.⁽³³⁾

En consecuencia, la supresión de la ACE2 podría dificultar la entrada del virus, aunque induce vasoconstricción e hipertensión. En pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo se ha observado un aumento de la relación entre la actividad pulmonar de la ACE y la ACE2, que favorece la generación de AngII.⁽³⁴⁾

El SARS-CoV al unirse a su receptor regula a la baja la expresión de la ACE2, lo que conduce a un daño pulmonar agudo a través de la AngII.⁽³⁴⁾ Por tanto, cuando hay una baja expresión de la ACE2 resulta beneficioso aumentar la ACE2 se utiliza agentes que inducen la hipoglucemia y tratan la hipertensión. Diversas organizaciones recomiendan que los

pacientes continúen el tratamiento con su terapia antihipertensiva habitual que incluye medicamentos que interfieren en el sistema renina-angiotensina-aldosterona.⁽³³⁾

La elevada expresión de ACE2 en el epitelio nasal genera una mayor carga viral en la cavidad nasal de los individuos con la COVID-19 en comparación con la garganta, lo que puede provocar trastornos olfatorios.⁽³⁵⁾ El epitelio nasal que expresa ACE2 proporciona un sitio para la replicación viral antes de su invasión de los pulmones y sirve como reservorio para la supervivencia del SARS-CoV-2 sin propagarse a los pulmones, y permite la transmisión entre personas.

La dipeptidil peptidasa 4 (DPP4), concretamente el clúster de diferenciación 26 (CD26), proteasa de la superficie celular, escinde dipéptidos del N- terminal.⁽²⁴⁾ Un estudio demostró que el SARS-CoV-2 entra y secuestra la célula objetivo a través de una posible interacción entre el dominio N- terminal de S1 de la proteína S y la superficie DPP4/CD26.⁽³⁶⁾ Otro estudio informó del uso potencial de la DPP4 como sitio de unión candidato para el SARS-CoV-2 en el curso de la entrada del virus⁽²⁴⁾ (fig. 1).

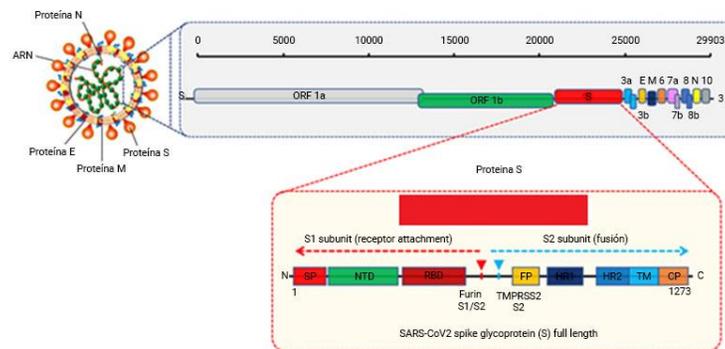


Fig. 1-Representación esquemática del SARS-CoV-2 y su proteína S.

Mecanismos que incrementan la gravedad de la COVID-19 en diabéticos

Existen múltiples y complejos mecanismos que predisponen a los pacientes con DM a una mayor gravedad de la enfermedad como una disfunción inmunitaria, alteraciones pulmonares y aumento de la adherencia y entra viral.^(5,17,22,23,36) Otros factores implicados son la edad

avanzada, comorbilidades, complicaciones microvasculares y macrovasculares, riesgo profesional de exposición al SARS-CoV-2 en el trabajo y condiciones socioeconómicas y familiares.^(2,16,25)

Este trabajo no tratará otros factores, aunque se aclara que son cuestiones en desarrollo rápido que aportarán nuevas facetas a lo que aquí se ha expresado. La vacunación anti-COVID-19 y el plasma de convalecientes también son efectivos para fortalecer el sistema inmune en pacientes diabéticos.

Descripción de los mecanismos comunes de la DM, con énfasis en la DM2, y algunas particularidades de la DM tipo 1 (DM1)

Disfunción inmunitaria

La DM altera el equilibrio del sistema inmunitario.^(6,14,37) Parte de los mecanismos de disfunción inmunitaria entre la DM y el COVID-19 pueden ser cruzados, se incluye el deterioro de la inmunidad innata, la inclinación proinflamatoria y el desequilibrio de las células T bajo la hiperglucemia.⁽⁶⁾

Los diabéticos obesos tienen una respuesta inmunitaria innata y adaptativa alterada, caracterizada por un estado de inflamación crónica de bajo grado, que puede conducir a una alteración metabólica sistémica brusca, determinada por niveles más altos de leptina (adipocina proinflamatoria) y más bajos de adiponectina (una adipocina antiinflamatoria).⁽³⁶⁾

Un entorno hormonal desfavorable también contribuye a la desregulación de la respuesta inmunitaria.

Deterioro de la inmunidad innata

En la respuesta innata, los neutrófilos desempeñan una función crucial en la quimiotaxis y la fagocitosis y en hiperglucemia se produce disfunción de los neutrófilos en humanos y roedores.⁽⁶⁾ Así pues, el deterioro de la función de los neutrófilos conduce a un aumento de la gravedad de las infecciones, sugiere que la homeostasis de la glucosa en los pacientes con infección por SARS-CoV-2 puede desestabilizar la capacidad de los neutrófilos para una respuesta inmunitaria innata adecuada.⁽⁶⁾

Además de la disfunción de los neutrófilos se afectan otros mecanismos de la inmunidad innata como la alteración de las células NK, defectos del sistema de complemento y

alteraciones de otras células fagocitarias como monocitos y macrófagos y células dendríticas.^(5,10,38) Se afecta también la síntesis de interferones.⁽⁹⁾

La terapia con análogos de péptido 1 semejante al glucagón (GLP1) en pacientes con DM2 reduce los efectos adversos cardíacos en ensayos.⁽¹⁰⁾ En humanos, los receptores de GLP1 están ampliamente distribuidos en células y órganos. Los tratamientos basados en el GLP1 reducen la producción de diversas citocinas inflamatorias y la infiltración de células inmunitarias en el hígado, el riñón, el pulmón, el cerebro y el sistema cardiovascular.⁽¹⁰⁾

En humanos, el GLP1 y sus análogos son beneficiosos para el tratamiento de enfermedades inflamatorias crónicas; queda por estudiar si estos efectos sobre la inflamación de bajo grado se traducen en efectos antiinflamatorios relevantes para la COVID-19.⁽¹⁰⁾

Los análogos del GLP1 pueden recomendarse a los pacientes obesos con DM2 porque reducen el peso. Sin embargo, no se recomienda iniciar o mantener estas terapias en situaciones agudas o críticas porque tardarán en ser eficaces, debido a la lentitud de la titulación, y podrían provocar náuseas y vómitos.⁽¹⁰⁾

Estado proinflamatorio

La DM y la obesidad provocan un estado proinflamatorio de bajo grado en el organismo, con un aumento de la secreción de citocinas, como la interleucina (IL)- 1, la IL- 6, la IL- 8, interferón- gamma (IFN γ), la proteína 10 inducida por el interferón-gamma (IP10), la proteína quimiotáctica de monocitos- 1 (MCP1) y el factor de necrosis tumoral- alfa (TNF α).⁽⁶⁾ En los pacientes diabéticos y obesos, el exceso de citocinas en circulación mantiene al sistema inmunitario en modo de amenaza.

Esta hipercitocinemia parece desempeñar una función crucial en el desarrollo de la fibrosis pulmonar. Las pruebas demuestran que la tormenta de citocinas o síndrome de liberación de citocinas (CRS), podría estar implicada en la lesión pulmonar y en el aumento de la mortalidad, desempeñan una función importante en los casos graves de COVID-19.⁽⁶⁾

La mayoría de los estudios mostraron que la DM asociada como comorbilidad aumenta la morbilidad y mortalidad de los pacientes con COVID-19.⁽⁵⁾ Además, los individuos con DM tienen diferentes marcadores como la proteína C reactiva, el dímero D y el fibrinógeno, que

pueden prolongar aún más la tormenta de citocinas y conducir a la enfermedad grave en infectados por la COVID-19.⁽⁵⁾

La metformina presenta acciones antiinflamatorias en estudios preclínicos y reduce los niveles de biomarcadores inflamatorios en personas con DM2.⁽¹⁰⁾ Una revisión sistemática encontró una disminución de la resistencia a la insulina y de citocinas inflamatorias entre estos pacientes.⁽³⁹⁾ Los autores concluyeron que la metformina ayuda a pacientes con la COVID-19 leve o moderada, aunque se debe discontinuar en pacientes graves o con inestabilidad hemodinámica.⁽²⁴⁾

En un estudio *in vitro*, el tratamiento con los inhibidores de dipeptidil peptidasa (DPP4i) sitagliptina, vildagliptina o saxagliptina no bloqueó la entrada de los coronavirus en las células.⁽¹⁰⁾ Se necesitan estudios más detallados para caracterizar completamente la función de los DPP4i en pacientes con COVID-19 y DM2.^(10,24)

El tratamiento con DPP4i ha demostrado ser neutro sobre acontecimientos cardíacos adversos importantes, en ensayos de resultados cardiovasculares; sin embargo, la inhibición de la DPP4 reduce del estrés oxidativo debido a sus propiedades antiinflamatorias.⁽¹⁰⁾

Las tiazolidinedionas son agonistas del receptor activado por el proliferador de peroxisomas γ (PPAR γ), receptor nuclear que regula la transcripción de genes del metabolismo de glúcidos y los lípidos.⁽¹⁰⁾ En animales aumentan la sensibilidad a la insulina con efectos antiinflamatorios, antioxidantes y antiateroscleróticos. En una revisión el tratamiento con tiazolidinedionas redujo la recurrencia del *ictus*, aunque produjo aumento de peso, edemas y agravamiento de la insuficiencia cardíaca. Estos resultados no apoyan el uso de las tiazolidinedionas en pacientes diabéticos con la COVID-19.⁽¹⁰⁾

Desequilibrio de células T

En pacientes con DM1 o DM2 algunas células inmunitarias como ciertos subconjuntos de células T CD4+ y CD8+, están disminuidas, mientras que algunas células inmunitarias proinflamatorias, como las células T helper 17 (Th17) y Th1 están aumentadas.^(6,38) Los datos apoyan el concepto de que las respuestas inmunitarias mediadas por células T17/reguladoras (Treg) están implicadas en la patogénesis de la DM relacionada con la obesidad.⁽⁶⁾ Se produce una disminución de las Treg.^(6,38)

Por lo tanto, el SARS-CoV-2 puede afectar a las células inmunitarias circulantes y exacerbar la descoordinación del sistema inmunitario innato, que ya está presente en los pacientes diabéticos, por lo tanto, da lugar a un diluvio de citocinas inflamatorias y a un mayor daño de los órganos.⁽⁶⁾

Los defectos en la inmunidad adaptativa se asocian a una producción de interferón de tipo 1 deteriorada.⁽²²⁾ Además, el aumento de la generación de productos finales de glicación avanzada también podría inhibir la generación de IFN γ por parte de los linfocitos T. Esto podría reducir la actividad antiviral y aumentar la gravedad de la infección.⁽²²⁾

Alteraciones de la función pulmonar

La hiperglucemia aumenta las concentraciones de glucosa en las vías respiratorias y afecta la función pulmonar, además altera la permeabilidad vascular pulmonar y la función epitelial alveolar.^(22,40) Estos factores contribuyen a la gravedad de las infecciones respiratorias. Además, un estudio reciente también ha demostrado un retraso en la eliminación del SARS-CoV-2 en pacientes con DM.⁽²²⁾ Los daños en las vías respiratorias y en los pulmones fueron evidentes, durante los estudios de biopsia y autopsia.

La síntesis de matriz extracelular aumenta en la pared alveolar pulmonar en ratas diabéticas, lo que reduce la elasticidad pulmonar y disminuye el espacio alveolar.⁽⁶⁾ Además, la lámina basal del epitelio alveolar de los pacientes diabéticos es más gruesa que la de los sujetos sanos, lo que revela que la hiperglucemia engrosa la pared microvascular, daña la membrana alveolar-capilar y, reduce la difusión de gases en los pacientes diabéticos.

Los pacientes con la COVID-19 grave presentan fugas vasculares pulmonares y edema pulmonar.⁽⁴¹⁾ Se tiene en cuenta la capacidad del SARS-CoV-2 para entrar en los neumocitos de tipo I y II y también en las células endoteliales se espera que tenga un perfil inflamatorio difuso en estas células epiteliales que puede conducir a la lisis celular y a la apoptosis.⁽⁴¹⁾ La muerte celular en esta región permite el flujo de un exudado rico en proteínas derivado del plasma y del líquido extracelular hacia el espacio alveolar.

Mayor adherencia y entrada celular del SARS-CoV-2

El SARS-CoV-2 tiene la proteína S en su superficie que se adhiere a los receptores de la ACE2 en las células diana.⁽²²⁾ Al unirse a la ACE2, el virus es procesado por proteasas, como

la serina proteasa transmembrana 2 y la furina, lo que provoca la internalización del complejo virión. La expresión de ACE2 y furina aumenta en la diabetes *mellitus*, lo que podría facilitar la entrada y replicación del virus.^(5,22,34)

El aumento de la susceptibilidad a la infección por la COVID-19 puede producirse por: la expresión de la ACE2 inducida por medicamentos, el deterioro de la inmunidad (ya tratada) y el aumento de los niveles de furina.⁽⁹⁾ En la primera vía, los pacientes con DM, hipertensión y enfermedad cardiovascular, junto con los agentes hipoglucemiantes, se tratan con antihipertensivos como los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), los bloqueadores de los receptores de la angiotensina tipo I (BRA) y fármacos hipolipemiantes (estatinas).⁽⁹⁾ Estos fármacos incrementan la expresión de ACE2 y el riesgo teórico de la COVID-19 grave.⁽⁹⁾

Los inhibidores del cotransportador de sodio- glucosa 2 (SGLT2i), también promueven la entrada celular de virus al aumentar los niveles de ACE2 de forma indirecta, principalmente cuando se utilizan junto a la IECA y en pacientes con la COVID-19 puede causar complicaciones como la deshidratación y cetoacidosis diabética.⁽⁹⁾

Los SGLT2i provocan una diuresis osmótica y un aumento de la excreción urinaria de ácido úrico.⁽¹⁰⁾ El uso de SGLT2i podría ser difícil en pacientes críticos que necesitan un control meticuloso del balance hídrico.

Los IECA y BRA también se asocian a incremento de la expresión de ACE2.⁽⁹⁾ Los pacientes diabéticos con hipertensión arterial tratados con estos fármacos son más susceptibles a la infección por el SARS-CoV-2 debido a la expresión de los receptores de ACE2.^(9,11)

Estos estudios sugieren que una sobreexpresión de ACE2 inducida por medicamentos puede desempeñar un papel en la fisiopatología de la COVID-19. Por el contrario, la insulina se emplea frecuentemente en personas con una DM2 mal controlada, o en adultos mayores con una prolongada diabetes, enfermedad cardiovascular y renal establecida.⁽¹²⁾ La insulina al reducir la expresión de ACE2 es una opción segura y es la única terapia en la DM1 y es alternativa superior en la DM2 con descontrol glucémico.^(9,33)

En la tercera vía la DM aumenta la presencia de furina, que es una proteasa de tipo 1 unida a la membrana de la familia de receptores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina.⁽⁹⁾ La

furina escinde la proteína S del SARS-CoV-2, media la entrada viral en la célula huésped, por lo que se asocia probablemente a la replicación del SARS-CoV-2 en pacientes con DM.⁽⁹⁾ Las personas con altas concentraciones de furina en plasma tienen un fenotipo dismetabólico, riesgo elevado de diabetes y mortalidad prematura.⁽³⁶⁾ Además, las variaciones en el gen de la furina se asocian a disminución de trigliceridemia y al aumento de los niveles de colesterol de lipoproteínas de alta densidad. La furina también tiene impacto en el páncreas al controlar el crecimiento de las células β .⁽³⁶⁾

Aparece una representación esquemática de la compleja vinculación entre diabetes y la COVID-19 grave.⁽²⁰⁾ La hiperglucemia aumenta las concentraciones de glucosa en el líquido de la superficie área y favorece que el SARS-CoV-2 evada la defensa innata y se replique en los pulmones.⁽²⁰⁾ La hiperglucemia también facilita la inflamación excesiva en la tormenta de citocinas. La posterior elevada carga viral aumenta la concentración de AngII, que agrava la desregulación de la glucemia en un círculo vicioso viral. Por último, la combinación de hiperglucemia y la sobreproducción de AngII conduce a complicaciones como el fallo multiorgánico y eventos trombóticos⁽²⁰⁾ (fig. 2).

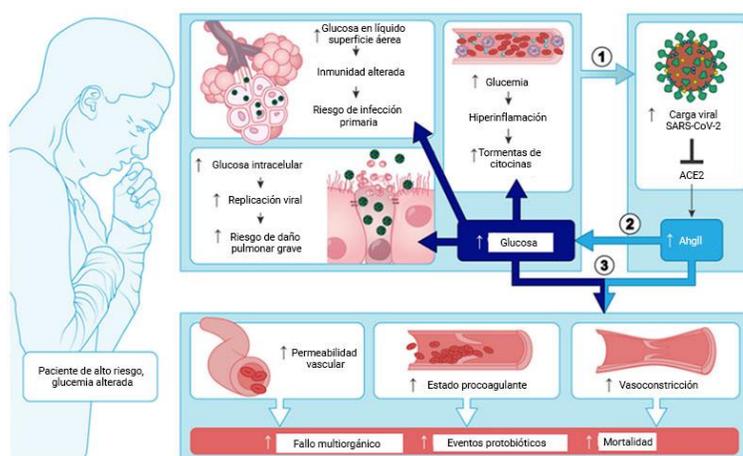


Fig. 2 -Representación esquemática de la compleja vinculación entre diabetes y la COVID-19.

Diabetes *mellitus* tipo 1 y COVID-19

Diferentes estudios han demostrado también una asociación entre la DM1 y el aumento de las tasas de morbilidad y mortalidad durante la infección por el SARS-CoV-2.^(42,43,44,45,46,47) Además, se plantea que el debut de la DM1 puede ser más grave en niños infectados con la COVID-19.^(43,48)

Los mecanismos que vinculan la DM1 con la COVID-19 son similares a los de DM2, aunque es probable que en la DM2 incidan con más frecuencia las comorbilidades como hipertensión arterial, obesidad y enfermedad aterosclerótica.

El deterioro de la inmunidad innata y adaptativa observado en la DM1 parece desempeñar una función importante.⁽⁴²⁾ Estos presentan niveles elevados de citocinas, lo que sugiere la preexistencia de una inflamación crónica que, a su vez, se ha considerado el principal factor de riesgo de resultados adversos de la COVID-19 en muchas cohortes.⁽⁴²⁾

Las hiperglucemias inducidas por la infección por el SARS-CoV-2 son un potencial mediador del estrés oxidativo a través de varias vías, que incluye la activación de la proteína quinasa C y el aumento de la producción de AGE.^(42,49) Además, la disfunción endotelial crónica y el estado hipercoagulante observado en la DM1, en combinación con el daño directo de las células endoteliales por el SARS-CoV-2, pueden dar lugar a un deterioro endotelial y de la microcirculación, que contribuyen a la patogénesis del síndrome respiratorio agudo y al fallo multiorgánico.⁽⁴²⁾

La unión del SARS-CoV-2 a los receptores de la ACE2 en las células β del páncreas permite la destrucción directa de las células β , lo que contribuye al desarrollo de la diabetes de nueva aparición y a la inducción de la cetoacidosis en pacientes con DM1.⁽⁴²⁾

Las limitaciones de los estudios en general plantean que la DM se asocia con una mayor susceptibilidad a las enfermedades infecciosas, aunque los datos epidemiológicos son escasos y existen controversias.^(50,51)

El riesgo de DM a largo plazo en pacientes infectados con el SARS-CoV-2 no parece ser significativo, aunque se requieren más estudios.⁽⁵²⁾

Los pacientes con DM1 y DM2 también presentan comorbilidades asociadas que contribuyen a un estado inflamatorio crónico de bajo grado, que es un factor predisponente a la tormenta de citocinas característica de los estados graves de la COVID-19.

La hiperglucemia característica de la DM1 y DM2, es un importante contribuyente al pronóstico desfavorable de estos pacientes cuando se infectan con el SARS-CoV-2, y sobre su control influyen la naturaleza de la DM, el tiempo de evolución, el tratamiento empleado y los patrones alimenticios, entre otros. Estos factores son difíciles de estudiar por separado, lo que dificulta la evaluación independiente de cada uno, cuestión resuelta en parte con estudios multivariados.

La COVID-19 es una enfermedad de reciente aparición a finales de 2019, se continúa su estudio en todo el mundo; por lo que todavía quedan muchas interrogantes por responder sobre su historia natural, evolución, patogenia, consecuencias a largo plazo y tratamiento.

La infección por el SARS-CoV-2 presenta un espectro amplio de manifestaciones clínicas que van desde casos asintomáticos hasta casos mortales, aunque la mayoría son casos asintomáticos o leves que pueden pasar desapercibidos a pesar de que transmiten la enfermedad.

Sobre la COVID-19 inciden numerosos factores que pueden influir como variables de confusión, entre los que se destacan enfermedades asociadas como la DM, hipertensión arterial, obesidad y enfermedad aterosclerótica y el estado nutricional. Estos factores inciden negativamente sobre el pronóstico de la enfermedad viral.

En el desenlace de la COVID-19 influyen otros factores genéticos y no genéticos como susceptibilidad genética, tabaquismo, contaminantes ambientales y carga viral, que pueden modificar el curso clínico de la infección viral.

El tratamiento de la COVID-19 grave y sus complicaciones es otro factor con influencia sobre la evolución clínica de los pacientes.

La coexistencia de dos pandemias mundiales la COVID-19 y la DM tiene importantes implicaciones clínicas y repercusiones en la morbilidad y la mortalidad, por lo que es crucial que los médicos que atienden a personas diabéticas con la COVID-19 conozcan los factores de riesgo metabólico asociados a la gravedad de la enfermedad, y se mantengan al tanto de los últimos avances sobre las interacciones metabólicas entre los agentes antivirales y antidiabéticos.

Los mecanismos que participan en el desenlace más adverso de la COVID-19 en diabéticos son principalmente la disfunción inmunitaria, alteraciones de la función pulmonar y el incremento de la entrada celular del SARS-CoV-2; además, de la comorbilidad acompañante y las complicaciones micro- y macrovasculares.

Se concluye que las personas con DM presentan un peor pronóstico por la COVID-19 con tasas incrementadas de hospitalización, gravedad y muertes, la infección por el SARS-CoV-2 puede afectar el control metabólico de los pacientes y desencadenar diabetes.

Referencias bibliográficas

1. Dhama K, Khan S, Tiwari R, Sircar S, Bhat S, Malik YS, *et al.* AJ. Coronavirus disease 2019_COVID-19. Clin Microbiol Rev. 2020;33:e00028-20. DOI: <https://doi.org/10.1128/CMR.00028-20>
2. Miguel Soca P, Sarmiento Teruel Y, Mariño Soler A, Llorente Columbié Y, Rodríguez Graña T, Peña González M. Prevalencia de enfermedades crónicas no transmisibles y factores de riesgo en adultos mayores de Holguín. Rev Finlay. 2017 [acceso 01/11/2021];7(3):155-67. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2221-24342017000300002&lng=es
3. International Diabetes Federation. Diabetes around the world in 2021. IDF Diabetes Atlas. 10 ed. International Diabetes Federation, Brussels, Belgium. 2021 [acceso 02/11/2021]. Disponible en: <https://diabetesatlas.org>
4. Pal R, Bhadada SK, Misra A. COVID-19 vaccination in patients with diabetes mellitus: Current concepts, uncertainties and challenges. Diabetes Metab Syndr. 2021 [acceso 02/11/2021];15(2):505-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7904463/pdf/main.pdf>
5. Hakim A, Hasan MM, Hasan M, Lokman SM, Azim KF, Raihan T, Chowdhury PA and Azad AK. Major Insights in Dynamics of Host Response to SARS-CoV-2: Impacts and Challenges. Front Microbiol. 2021 [acceso 01/11/2021];12:637554. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8424194/pdf/fmicb-12-637554.pdf>

6. Shao S, Yang Q, Pan R, Yu X, Chen Y. Interaction of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 and Diabetes. *Front Endocrinol.* 2021 [acceso 01/11/2021];12. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8527093/pdf/fendo-12-731974.pdf>
7. Jeong IK, Yoon KH, Lee MK. Diabetes and COVID-19: Global and regional perspectives. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;166. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108303>
8. Rathi H, Burman V, Datta SK, Rana SV, Mirza AA, Saha S, Raman Kumar, *et al.* Review on COVID-19 Etiopathogenesis, Clinical Presentation and Treatment Available with Emphasis on ACE2. *Indian J Clin Biochem.* 2021;36(1):3-22. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12291-020-00953-y>
9. Viswanathan V, Puvvula A, Jamthikar AD, Saba L, Johri AM, Kotsis V, *et al.* Bidirectional link between diabetes mellitus and coronavirus disease 2019 leading to cardiovascular disease: A narrative review. *World J Diabetes.* 2021 [acceso 01/11/2021];12(3):215-37. Disponible en: <https://www.wjgnet.com/1948-9358/full/v12/i3/215.htm>
10. Lim S, Bae JH, Kwon HS, Nauck MA. COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management. *Nat Rev Endocrinol.* 2020;1-20. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41574-020-00435-4>
11. Das S, Anu KR, Birangal SR, Nikam AN, Pandey A, Mutalik S, *et al.* Role of comorbidities like diabetes on severe acute respiratory syndrome coronavirus-2: A review. *Life Sci.* 2020 [acceso 01/11/2021];258:118202. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7397991/pdf/main.pdf>
12. Drucker DJ. Diabetes, obesity, metabolism, and SARS-CoV-2 infection: the end of the beginning. *Cell Metabolism.* 2021;33:479-98. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2021.01.016>
13. Aguilar-Gamboa FR, Suclupe-Campos DO, Vega-Fernández JA. Sindemia por COVID-19 y diabetes mellitus tipo II: una peligrosa interacción. *Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta.* 2021 [acceso 01/11/2021];46(3). Disponible en: <http://revzoilomarinaldo.sld.cu/index.php/zmv/article/view/2742>

14. Azar WS, Njeim R, Fares AH, Azar NS, Azar ST, Sayed ME, *et al.* COVID-19 and diabetes mellitus: how one pandemic worsens the other. *Rev Endocr Metab Disord.* 2020;1-13. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11154-020-09573-6>
15. Llorente-Columbié Y, Miguel-Soca P, Miguel-Soca P, Rivas-Vázquez D, Rivas-Vázquez D, Borrego-Chi Y, Borrego-Chi Y. Factores de riesgo asociados con la aparición de diabetes mellitus tipo 2 en personas adultas. *Revista Cubana de Endocrinología.* 2016 [acceso 01/11/2021];27(2) Disponible en: <http://www.revendocrinologia.sld.cu/index.php/endocrinologia/article/view/29>
16. Landstra CP, de Koning EJP. COVID-19 and Diabetes: Understanding the Interrelationship and Risks for a Severe Course. *Front Endocrinol.* 2021 [acceso 01/11/2021];12. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8247904/pdf/fendo-12-649525.pdf>
17. Fadl N, Ali E, Salem TZ. COVID-19: Risk Factors Associated with Infectivity and Severity. *Scand J Immunol.* 2020;93(6):e13039. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/sji.13039>
18. Norouzi M, Norouzi S, Ruggiero A, Khan MS, Myers S, Kavanagh K, *et al.* Type-2 Diabetes as a Risk Factor for Severe COVID-19 Infection. *Microorganisms.* 2021;9:1211. DOI: <https://doi.org/10.3390/microorganisms9061211>
19. Ho G, Ali A, Takamatsu Y, Wada R, Masliah E, Hashimoto M. Diabetes, inflammation, and the adiponectin paradox: Therapeutic targets in SARS-CoV-2. *Drug Discov Today.* 2021;26(8):2036-44. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2021.03.013>
20. Logette E, Lorin C, Favreau C, Oshurko E, Coggan JS, Casalegno F, A Machine-Generated View of the Role of Blood Glucose Levels in the Severity of COVID-19. *Front Public Health.* 2021 [acceso 01/11/2021];9:695139. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8356061/pdf/fpubh-09-695139.pdf>
21. Ng WH, Tipih T, Makoah NA, Vermeulen J-G, Goedhals D, Sempa JB, Burt FJ, Taylor A, Mahalingam S. Comorbidities in SARS-CoV-2 patients: a systematic review and meta-analysis. *mBio.* 2021;12:e03647-20. DOI: <https://doi.org/10.1128/mBio.03647-20>

22. Chee YJ, Tan SK, Yeoh E. Dissecting the interaction between COVID-19 and diabetes mellitus. *Diabetes Investig.* 2020 [acceso 01/11/2021];11(5):1104-14. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7323255/pdf/JDI-11-1104.pdf>
23. Sarkar S, Das D, Wann SB, Kalita J, Manna P. Is diabetes mellitus a wrongdoer to COVID-19 severity? *Diabetes Res Clin Pract.* 2021 [acceso: 01/11/2021];178:108936. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8247195/pdf/main.pdf>
24. Liao Y-H, Zheng J-Q, Zheng C-M, Lu K-C, Chao Y-C. Novel Molecular Evidence Related to COVID-19 in Patients with Diabetes Mellitus. *J Clin Med.* 2020 [acceso 01/11/2021];9(12):3962. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7762278/pdf/jcm-09-03962.pdf>
25. Albulescu R, Dima SO, Florea IR, Lixandru D, Serban AM, Veronica Madalina Aspritoiu, *et al.* COVID-19 and diabetes mellitus: Unraveling the hypotheses that worsen the prognosis (Review). *Exp Ther Med.* 2020 [acceso 01/11/2021];20(6):194. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7579812/pdf/etm-20-06-09324.pdf>
26. Díaz-Armas M, Sánchez-Artigas R, Matute-Respo T, Llumiquinga-Achi R. Proteína de la espícula del virus SARS-CoV-2 y su relación con la enzima convertidora de angiotensina-2. *Revista Información Científica.* 2021 [acceso 01/11/2021];100(5) Disponible en: <http://www.revinfocientifica.sld.cu/index.php/ric/article/view/3633>
27. Kumar M, Al Khodor S. Pathophysiology and treatment strategies for COVID-19. *J Transl Med.* 2020;18:353. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02520-8>
28. Chen Y, Klein SL, Garibaldi BT, Li H, Wu C, Osevala NM, *et al.* Aging in COVID-19: Vulnerability, immunity and intervention. *Ageing Res Rev.* 2021;65:101205. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arr.2020.101205>
29. Stawicki SP, Jeanmonod R, Miller AC, Paladino L, Gaieski DF, Yaffee AQ, *et al.* The 2019- 2020 novel coronavirus (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) pandemic: A joint American college of academic international medicine-world academic council of emergency medicine multidisciplinary COVID-19 working group consensus paper. *J Global Infect Dis.* 2020 [acceso 01/11/2021];12:47-93. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7384689/pdf/JGID-12-47.pdf>

30. Mallah SI, Ghorab OK, Al-Salmi S, Abdellatif OS, Tharmaratnam T, Iskandar MA, et al. COVID-19: breaking down a global health crisis. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2021;20:35. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12941-021-00438-7>
31. Ortiz-Prado E, Simbaña-Rivera K, Gómez- Barreno L, Rubio-Neira M, Guaman LP, Kyriakidis NC, *et al.* Clinical, molecular, and epidemiological characterization of the SARS-CoV-2 virus and the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), a comprehensive literature review. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2020 [acceso 01/11/2021];98(1):115094. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7260568/pdf/main.pdf>
32. Bakhshandeh B, Sorboni SG, Javanmard AR, Mottaghi SS, Mehrabi M, Sorouri F, et al. Variants in ACE2; potential influences on virus infection and COVID-19 severity. *Infect Genet Evol.* 2021;90:104773. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2021.104773>
33. Paz-Ibarra J. Manejo de la diabetes mellitus en tiempos de COVID-19. *Acta méd Peru* 2020;37(2):176-85. DOI: <http://dx.doi.org/10.35663/amp.2020.372.962>
34. Shin CH, Kim K-H, Jeeva S, Kang S-M. Towards Goals to Refine Prophylactic and Therapeutic Strategies Against COVID-19 Linked to Aging and Metabolic Syndrome. *Cells.* 2021;10:1412. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells10061412>
35. Obukhov AG, Stevens BR, Prasad R, Calzi SL, Boulton ME, Raizada MK, *et al.* SARS-CoV-2 Infections and ACE2: Clinical Outcomes Linked With Increased Morbidity and Mortality in Individuals With Diabetes. *Diabetes.* 2020 [acceso 01/11/2021];69(9):1875-86. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7458035/pdf/dbi200019.pdf>
36. Abu-Farha M, Al-Mulla F, Thanaraj TA, Kavalakatt S, Ali H, Abdul Ghani M, *et al.* Impact of Diabetes in Patients Diagnosed With COVID-19. *Front Immunol.* 2020 [acceso 01/11/2021];11:576818. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7736089/pdf/fimmu-11-576818.pdf>
37. Al-kuraishy HM, Al-Gareeb AI, Alblihed M, Guerreiro SG, Cruz-Martins N, Batiha GE-S. COVID-19 in Relation to Hyperglycemia and Diabetes Mellitus. *Front Cardiovasc Med.* 2021 [acceso 01/11/2021];8:644095. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8189260/pdf/fcvm-08-644095.pdf>

38. Magdy Beshbishy A, Oti VB, Hussein DE, Rehan IF, Adeyemi OS, Rivero-Perez N, *et al.* Factors Behind the Higher COVID-19 Risk in Diabetes: A Critical Review. *Front Public Health.* 2021 [acceso 01/11/2021];9:591982. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8292635/pdf/fpubh-09-591982.pdf>
39. Zangiabadian M, Nejadghaderi SA, Zahmatkesh MM, Hajikhani B, Mirsaedi M, Nasiri MJ. The Efficacy and Potential Mechanisms of Metformin in the Treatment of COVID-19 in the Diabetics: A Systematic Review. *Front Endocrinol.* 2021;12:645194. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.645194>.
40. Synowiec A, Szczepanski A, Barreto-Duran E, Lie LK, Pyrc K. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): a systemic infection. *Clin Microbiol Rev.* 2021;4:e00133-20. DOI: <https://doi.org/10.1128/CMR.00133-20>
41. Oliveira TL, Melo IS, Cardoso-Sousa L, Santos IA, El Zoghbi MB, Shimoura CG, *et al.* Pathophysiology of SARS-CoV-2 in Lung of Diabetic Patients. *Front Physiol.* 2020;11:587013. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.587013>.
42. Kountouri A, Korakas E, Ikonomidis I, Raptis A, Tentolouris N, Dimitriadis G, *et al.* [Type 1 Diabetes Mellitus in the SARS-CoV-2 Pandemic: Oxidative Stress as a Major Pathophysiological Mechanism Linked to Adverse Clinical Outcomes. *Antioxidants.* 2021;10:752. DOI: https://doi.org/10.3390/antiox10050752](https://doi.org/10.3390/antiox10050752)
43. Lee MS, Lee R, Ko CW, Moon JE. Increase in blood glucose level and incidence of diabetic ketoacidosis in children with type 1 diabetes mellitus in the Daegu-Gyeongbuk area during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: a retrospective cross-sectional study. *J Yeungnam Med Sci.* 2022 [acceso 01/11/2021];39(1):46-52. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8895965/pdf/yujm-2021-01221.pdf>
44. Kompaniyets L, Agathis NT, Nelson JM, Preston LE, Ko JY, Belay B, *et al.* Underlying Medical Conditions Associated With Severe COVID-19 Illness Among Children. *JAMA.* 2021 [acceso 01/11/2021];4(6):e2111182. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8185607/?report=reader>

45. Nassar M, Daoud A, Nso N, Medina L, Ghernautan V, Bhangoo H, et al. Diabetes Mellitus and COVID-19: Review Article. *Diabetes Metab Syndr*. 2021;15(6):102268. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.102268>
46. Pranata R, Henrina J, Raffaello WM, Lawrensia S, Huang I. Diabetes and COVID-19: The past, the present, and the future. *Metabolism*. 2021;121:154814. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2021.154814>
47. Khunti K, Del Prato S, Mathieu C, Kahn SE, Gabbay RA, Buse JB. COVID-19, Hyperglycemia, and New-Onset Diabetes. *Diabetes Care*. 2021;44(12):2645-55. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc21-1318>
48. McGlacken-Byrne SM, Drew SEV, Turner K, Peters C, Amin R. The SARS-CoV-2 pandemic is associated with increased severity of presentation of childhood onset type 1 diabetes mellitus: A multi-centre study of the first COVID-19 wave. *Diabet Med*. 2021 [acceso 01/11/2021];38(9):e14640. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8420510/pdf/DME-38-e14640.pdf>
49. Nassar M, Daoud A, Nso N, Medina L, Ghernautan V, Bhangoo H, et al. Diabetes Mellitus and COVID-19: Review Article. *Diabetes Metab Syndr*. 2021;15(6):102268. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.102268>
50. Knapp S. Diabetes and infection: is there a link? - A mini-review. *Gerontology*. 2013 [acceso 01/11/2021];59(2):99-104. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/FullText/345107>
51. Ahmed AS, Alotaibi WS, Aldubayan MA, Alhowail AH, Al-Najjar AH, Chigurupati S, et al. Factors Affecting the Incidence, Progression, and Severity of COVID-19 in Type 1 Diabetes Mellitus. *Biomed Res Int*. 2021 [acceso 01/11/2021]; 1676914. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8611355/pdf/BMRI2021-1676914.pdf>
52. Laurenzi A, Caretto A, Molinari C1, Mercalli A, Melzi R, Nano R, et al. No Evidence of Long-Term Disruption of Glycometabolic Control After SARS-CoV-2 Infection. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022 [acceso 01/11/2021];107(3):e1009-e19. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8691144/?report=printable>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.