

## Diabetes mellitus y COVID-19 ¿dónde está el problema?

### Diabetes Mellitus and COVID-19: Where Is The Problem?

Marelys Yanes Quesada<sup>1</sup> <http://orcid.org/0000-0001-5062-1436>

Miguel Ángel Yanes Quesada<sup>2</sup> <http://orcid.org/0000-0002-7148-8432>

Jeddú Cruz Hernández<sup>1</sup> <http://orcid.org/0000-0003-4766-0412>

Raúl Orlando Calderín Bouza<sup>2</sup> <http://orcid.org/0000-0002-8071-362x>

<sup>1</sup>Universidad de Ciencias Médicas. Instituto de Endocrinología. La Habana, Cuba.

<sup>2</sup>Universidad de Ciencias Médicas. Hospital Clínico Quirúrgico Docente “Hermanos Ameijeiras”. La Habana, Cuba.

\* Autor para la correspondencia: [mareyanes@infomed.sld.cu](mailto:mareyanes@infomed.sld.cu)

## RESUMEN

**Introducción:** La COVID-19 es una enfermedad respiratoria aguda causada por un virus de la familia de los coronavirus, denominado SARS-CoV-2, que en ocasiones puede ser grave. En las personas con diabetes *mellitus* esta entidad puede presentarse con una mayor frecuencia y un peor pronóstico.

**Objetivo:** Recopilar información acerca de la posible influencia de la diabetes *mellitus* en la evolución de la COVID-19.

**Métodos:** Se realizó una búsqueda de información en bases de datos como, Google Scholar, PubMed, LILACS y SciELO, a través del motor de búsqueda Google. **Resultados:** Los principales factores implicados en la interacción negativa entre la diabetes *mellitus* y la COVID-19 son la alteración de la respuesta inmune presente en las personas con diabetes y, consecuentemente, el aumento de la susceptibilidad a adquirir infecciones, la hiperglucemia, la respuesta inflamatoria excesiva y la presencia de comorbilidades.

**Conclusiones:** En general, la COVID-19 tiene una peor evolución en las personas con diabetes *mellitus*, es una enfermedad que tiene una elevada prevalencia global y representa un problema importante relacionado con la pandemia.

**Palabras clave:** diabetes *mellitus*; COVID-19; enfermedad respiratoria aguda.

## ABSTRACT

**Introduction:** COVID-19 is an acute respiratory disease caused by a virus of the coronavirus family called SARS-CoV-2, which can sometimes be serious. In people with diabetes mellitus, this entity may occur with a higher frequency and a worse prognosis.

**Objective:** To collect information about the possible influence of diabetes mellitus in the evolution of COVID-19.

**Methods:** A search for information was performed in databases such as Google Scholar, PubMed, LILACS and SciELO, through the Google search engine.

**Results:** The main factors involved in the negative interaction between diabetes mellitus and COVID-19 are the alteration of the immune response present in people with diabetes and, consequently, the increase in susceptibility to acquiring infections, hyperglycemia, excessive inflammatory response and the presence of comorbidities.

**Conclusions:** COVID-19 has a worse evolution in people with diabetes mellitus. It is a disease that has a high global prevalence and represents an important problem related to the pandemic.

**Keywords:** diabetes mellitus; COVID-19; SARS-CoV-2.

Recibido: 27/12/2021

Aceptado: 10/05/2022

## Introducción

La COVID-19 es una enfermedad respiratoria aguda causada por un virus de la familia de los coronavirus, denominado SARS-CoV-2, que en ocasiones, puede ser grave. Los primeros casos reportados de seres humanos infectados, se identificaron en China, en la ciudad de Wuhan, en el mes de diciembre de 2019. Las personas afectadas se presentaron con una enfermedad respiratoria, caracterizada por fiebre, tos y dificultad para respirar, diagnosticándose en ellas una bronconeumonía grave de origen desconocido. Al mes siguiente, se identificó que este cuadro era causado por un nuevo coronavirus, hasta el momento solo infectante para animales como el murciélago, al que se le denominó, coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2) y se determinó que podría ser el causante de la enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19).<sup>(1)</sup>

A partir de ese momento, el número de personas infectadas comenzó a incrementarse y la enfermedad se diseminó rápidamente por casi todos los países de los cinco continentes. Por tal motivo, el 11 de marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró a la COVID-19 como una pandemia global, enfatizó que esta constituía la primera de la historia provocada por este tipo de virus en humanos.<sup>(2)</sup> En Cuba, el primer caso se diagnosticó el 11 de marzo de 2020 y a partir de ese momento su incidencia en este país se ha comportado de manera ascendente, similar a la mundial.<sup>(3)</sup>

En los casos con la COVID-19, la coexistencia de la diabetes *mellitus* (DM), enfermedad que tiene una elevada prevalencia global, representa un problema importante relacionado con la pandemia. La concomitancia de ambas enfermedades se asocia con una mayor ocurrencia de complicaciones en estos sujetos. La DM se presenta con una frecuencia que varía, según las series publicadas, desde 7 hasta el 30 % en las personas que tienen la enfermedad infecciosa, con un predominio de la DM tipo 2 (DM2).<sup>(4,5,6,7)</sup> Se presenta una tasa más elevada de admisión hospitalaria con neumonía severa y mayor mortalidad en los sujetos con ambas condiciones, en comparación con los que no tienen DM. Estas situaciones se asocian, sobre todo, con un mal control de la DM, dado que diversos mecanismos como, la hiperglucemia crónica pueden afectar la inmunidad innata y la humoral del individuo.<sup>(4,5)</sup>

Se ha demostrado que la carga viral generalmente alcanza su punto máximo en la primera semana de adquirir la enfermedad. Después, disminuye en la medida que se desarrollan anticuerpos, que aumentan, por lo general, después de la segunda semana. Se ha demostrado

que durante la infección por el SARS-CoV-2, la producción de anticuerpos específicos contra este virus es elevada en la mayoría de las personas, excepto en las que presentan alguna inmunodeficiencia. La IgM se puede detectar precozmente y proporciona la primera línea de defensa de inmunidad humoral. Asimismo, el virus es capaz de inhibir algunas vías de respuesta de la inmunidad innata como, la producción de interferón de tipo I y disminuir la expresión de moléculas HLA de clase I y II en las células presentadoras de antígenos. En la infección por el SARS-CoV-2 se detecta una linfopenia marcada en alrededor de un 80 % de las personas. Las que tienen una mayor linfopenia o un índice neutrófilos/linfocitos en recuentos absolutos elevado, presentan peores evolución y pronóstico.<sup>(8,9,10)</sup>

Se debe tener en cuenta que la respuesta humoral, dada por la producción de anticuerpos tiene también una función protectora posterior a la infección. Se encarga de la producción de anticuerpos que evitan una próxima reinfección. En el caso de la epidemia de SARS-CoV del año 2002, los epítomos o determinantes antigénicos para los linfocitos T y B se establecieron para las proteínas estructurales del virus. Hasta el momento, es limitado el conocimiento sobre respuesta humoral en el SARS-CoV-2, la evidencia muestra que las respuestas específicas de los linfocitos T son importantes para el reconocimiento de SARS-CoV-2 y a su vez, en la destrucción de las células infectadas, particularmente, en el tejido pulmonar de los individuos afectados.<sup>(2)</sup> Además, la DM conlleva a un estado inflamatorio crónico de bajo grado, que favorece el desarrollo de una respuesta inflamatoria exagerada y, por tanto, la aparición del síndrome de distrés respiratorio agudo.<sup>(11,12)</sup>

Esta investigación tuvo el objetivo de recopilar información acerca de la posible influencia de la DM en la evolución de la COVID-19, para lo cual se realizó una búsqueda de información en bases de datos electrónicas como, *Google Scholar*, PubMed, LILACS y SciELO, a través del motor de búsqueda *Google*.

## **Diabetes *mellitus* y la COVID-19**

Los mecanismos involucrados en la asociación de la infección por coronavirus y la DM, actúan de manera bidireccional; o sea, que el virus influye en la enfermedad metabólica y

viceversa. Esta última puede empeorar el comportamiento y el pronóstico de la enfermedad viral.<sup>(7,8,9)</sup> Las condiciones presentes en la DM que pueden influir negativamente en el curso de esta enfermedad infecciosa aguda son: el aumento de la susceptibilidad a la infección, la hiperglucemia, la alteración de la respuesta inmune y la respuesta inflamatoria exagerada.<sup>(6,7,8,9,10)</sup>

### **Aumento de la susceptibilidad a la infección viral**

El virus SARS-CoV-2 se une a la membrana celular mediante un receptor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA-2), después penetra en las células epiteliales del pulmón, intestino, riñón, corazón, vasos sanguíneos y páncreas, entre otros órganos. Se reporta que en este último órgano el número de receptores para el virus es superior, incluso, al que se puede encontrar en el pulmón y se ubican preferentemente en las células beta presentes en los islotes, que son las responsables de la síntesis de insulina. Algunos investigadores informan que bajo condiciones de estrés como, la provocada por los trastornos metabólicos o la inflamación, la expresión de los receptores de ECA- 2 está alterada.<sup>(7,8,9,10)</sup> En las personas con DM, se encuentra una mayor afinidad de unión del virus SARS-CoV-2 a las células diana, lo cual puede favorecer un aumento de su presencia en estas.<sup>(11)</sup> También se ha detectado en las personas con DM2 infectadas, un incremento de los niveles circulantes de furina, una proteasa celular que facilita la entrada viral a la célula, al separar el dominio S1 y S2 de la proteína *spike*. Este factor podría influir en el incremento de la susceptibilidad de las personas con DM a la infección por el coronavirus. Asimismo, la hiperglucemia crónica y una respuesta inmune deficiente, son factores que podrían contribuir a que en estos sujetos ocurra una rápida multiplicación y colonización viral después de la infección.<sup>(12)</sup>

### **Hiperglucemia**

La hiperglucemia en las personas con la COVID-19 y DM puede deberse a: el estrés producido por la infección aguda, que conlleva a la producción de hormonas contrarreguladoras (catecolaminas, cortisol, hormona del crecimiento y glucagón), la disminución de la función del transportador de glucosa (GLUT- 4), el incremento en las necesidades de insulina propios de la sepsis, el uso de esteroides, como parte del tratamiento

de la enfermedad, así como la posible afectación de las células beta del páncreas por el virus. Todos estos factores pueden desencadenar una disminución de la secreción de insulina.<sup>(17)</sup> Un estudio realizado acerca del páncreas muestra como el SARS-CoV-2 podría infectar directamente a las células alfa y beta, además, desencadenar una respuesta inmune con liberación de citocinas que también podría dañarlas, de ahí que sea considerado como, un virus diabetogénico.<sup>(18)</sup> Aunque se necesitan más pruebas para aseverarlo de forma categórica, el daño pancreático también puede estar presente en las personas con la COVID-19, contribuye a que la enfermedad infecciosa tenga una peor evolución en los que tienen, además, una DM. La resultante de estos procesos sería el mal control glucémico de la persona en las que concomitan estas dos enfermedades.<sup>(20,21,22)</sup>

La hiperglucemia ha sido identificada como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de complicaciones en personas con enfermedades infecciosas. En una investigación que incluye a personas que tienen la COVID-19 con y sin hiperglucemia, se encuentra que las primeras presentan más síntomas respiratorios y generales al ingreso, más complicaciones y mayor mortalidad. En cuanto a complementarios, los que tienen hiperglucemia presentan menores valores de hematocrito y linfocitos y mayores de neutrófilos, plaquetas, creatinina, aspartato aminotransferasa, gammaglutamil transpeptidasa, fosfatasa alcalina y deshidrogenasa láctica.<sup>(5)</sup> Otro estudio demuestra que los sujetos con SARS-CoV-2 e hiperglucemia (glucemia > 180 mg/dL) presentan una mayor mortalidad, en comparación con los que tienen una glucemia normal.

Se concluye que la hiperglucemia se asocia con un aumento de la gravedad y la mortalidad en los pacientes infectados por el SARS-CoV-2.<sup>(23)</sup>

Desde el punto de vista fisiopatológico, está demostrado que en condiciones de hiperglucemia se altera la respuesta inmunológica y se produce estrés oxidativo y daño endotelial. Estos son factores que contribuyen a la aparición de las complicaciones tromboembólicas y el daño multiorgánico.<sup>(20,21,22,23)</sup>

### **Alteración de la inmunidad**

Las personas con DM tienen afectada la respuesta inmune innata, lo cual se relaciona con un peor pronóstico en la COVID-19.<sup>(23)</sup> Numerosos factores están implicados en la disfunción

inmunitaria de las personas con DM, tales como: la hiperglucemia, la inhibición de la quimiotaxis, la producción alterada de citocinas, la disfunción fagocitaria, las alteraciones de la respuesta inmune mediada por células T y el aclaramiento microbiano ineficiente.<sup>(24)</sup>

En las personas con DM se han identificado alteraciones del sistema inmune como: expresión leucocitaria baja de genes antiapoptóticos, lo que favorece la muerte celular o apoptosis, reducción de células dendríticas, lo que conlleva a una menor presentación de patógenos, baja expresión de moléculas de adhesión, elevación de citocinas inflamatorias: interleucinas (IL) 6 y 8 y factor de necrosis tumoral, escasa actividad fagocítica de los macrófagos, disfunción de las células natural Killer (NK), elevación de las células T asesinas naturales (NKT), que producen la citosina inflamatoria IL-17, y disminución de moléculas del complemento (C3 y C4), entre otras.<sup>(24,26)</sup>

En la DM también se encuentra una disminución en los niveles de vitaminas como, la C y la D. La vitamina C tiene efecto antiviral y modulador de la respuesta inmune y previene la activación excesiva del sistema inmunológico, ya que inhibe factores de transcripción para la síntesis de citocinas como, la IL-6 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ). Esta también participa en la activación de las células T, B y NK e influyen en su actividad. Por tanto, su deficiencia se asocia con una alta susceptibilidad a las infecciones.<sup>(26)</sup>

La DM mal controlada se relaciona también con una inhibición de la respuesta de linfocitos, así como con un deterioro en el funcionamiento de monocitos, macrófagos y neutrófilos. Además, existe una disfunción en la reacción de hipersensibilidad de tipo retardado y en la activación del complemento.<sup>(27)</sup>

### **Respuesta inflamatoria exagerada**

La DM2 se caracteriza por una hiperglucemia y resistencia a la insulina de curso crónico, que puede preceder en meses o años al diagnóstico de esta. Esto conlleva a un estado inflamatorio crónico de bajo grado y disfunción endotelial. Bajo estas condiciones ocurre una formación elevada de productos finales de la glucosilación, aumento de la síntesis de diversas citocinas proinflamatorias (IL-1, IL6, IL-18 y TNF- $\alpha$ ), incremento del estrés oxidativo y producción de moléculas de adhesión, que median en el proceso inflamatorio. Esta condición inflamatoria crónica condiciona un terreno propicio para que en presencia de una infección

viral ocurra una reacción inflamatoria inadecuada. En algunas personas, por diversas razones, la presencia del virus se hace persistente. Esto conlleva a que la respuesta inflamatoria se prolongue en el tiempo, conlleva a la liberación no controlada y masiva de diversas citocinas, las cuales provocan daños en los tejidos del huésped. Este fenómeno se conoce como, tormenta de citoquinas y es una determinante causal de complicaciones, gravedad y muerte en algunas personas.<sup>(22)</sup> Muchas citoquinas tienen un efecto proinflamatorio, entre ellas: algunas interleucinas como, IL- 1b, IL- 6, IL- 10 e IL- 12, los interferones (IFN) alpha y gamma, el TNF-  $\alpha$  y el factor de crecimiento transformante (TGF) beta. El resultado es una respuesta inflamatoria exagerada que conlleva al deterioro de la protección epitelial del tejido pulmonar y la aparición de complicaciones como, las infecciones oportunistas y la insuficiencia respiratoria aguda grave.<sup>(27)</sup>

En un estudio realizado con 452 personas afectadas por una COVID- 19 grave, se encontró un incremento en suero del TNF-  $\alpha$  y las IL 2R, 6, 8 y 10, lo que sugiere un posible rol de estas citosinas en el desarrollo de la respuesta hiperinflamatoria de la COVID-19.<sup>(28)</sup> Otra investigación que incluyó a 41 personas con el SARS-CoV-2, demostró que presentan mayor cantidad de TNF-  $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-1Ra, entre otras citosinas.<sup>(29)</sup>

Es conocido que IL- 17 tiene efectos proinflamatorios, entre los que se incluyen la producción de IL-1 $\beta$ , IL- 6 y TNF-  $\alpha$ , quimiocinas y metaloproteinasas de la matriz. Además, la IL- 17 y la IL- 22 promueven la síntesis de péptidos antimicrobianos en las mucosas, lo que contribuye a la aparición de un edema potencialmente mortal, que contiene mucinas y fibrina y se ha encontrado en el SARS-CoV-2.<sup>(30)</sup> El TNF-  $\alpha$  y la IL-1 se producen en los pulmones de las personas con la COVID-19 y son inductores potentes de la síntesis de hialurano sintetasa en células epiteliales CD31+, células epiteliales alveolares EpCAM+ y fibroblastos. Esto contribuye al distrés respiratorio y a un desenlace fatal de la COVID-19.<sup>(31)</sup>

Se concluye que la DM constituye una condición que aumenta la susceptibilidad a la infección por el SARS-CoV-2. La presencia de la DM en personas con la COVID-19 implica un riesgo potencial de agravamiento de la enfermedad infecciosa. Se debe a la existencia de factores como: la hiperglucemia, la alteración de la respuesta inmune y la respuesta inflamatoria exagerada. Por tanto, las personas con ambas enfermedades deben ser tratadas de manera energética e individualizada.

## Referencias bibliográficas

1. Wu F, Zhao S, Yu B., Chen Y, Wang W, Song Z. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 2020;579:265-9. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2008-3>.
2. Organización Panamericana de la Salud. La OMS caracteriza a COVID-19 como una pandemia. 2020 [acceso 12/10/2021]. Disponible en: [https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=15756:who-characterizes-covid-19-as-a-pandemic&Itemid=1926&lang=es](https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=15756:who-characterizes-covid-19-as-a-pandemic&Itemid=1926&lang=es).
3. Moya J. Editorial. *Bol OPS/OMS Cuba*. 2020 [acceso 12/10/2021];24(2). Disponible en: <https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52514/v24n2.pdf.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
4. Medina CE, Hernández E. La diabetes mellitus en el contexto de la COVID-19. *Rev dosdic*. 2020 [acceso 12/10/2021];3(3):e81. Disponible en: <file:///C:/Users/GRISEL~1/AppData/Local/Temp/81-271-5-PB.pdf>.
5. González R, Acosta F, Oliva E, Rodríguez S, Cabeza I. Diabetes, hiperglucemia y evolución de pacientes con la COVID-19. *Rev. Cubana Med. Milit*. 2021 [acceso 12/10/2021];50(2): Disponible en: <http://www.revmedmilitar.sld.cu/index.php/mil/article/view/960>.
6. Li Y, Han X, Alwalid O. Baseline characteristics and risk factors for short-term outcomes in 132 COVID-19 patients with diabetes in Wuhan China: A retrospective study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;166:108299. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108299>.
7. Lima M, Carrera C, Madera M, Marin W, Contreras M. COVID-19 y diabetes *mellitus*: una relación bidireccional. *Clin Investig Arterioscler*. 2021;33(3):151-7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2020.10.001>.
8. Samanta M, Hernández J. Conocimientos iniciales de la inmunidad durante la infección por SARS-CoV-2. *Boletín Científico del CIMEQ*. 2020 [acceso 12/10/2021];1(12):2-3.

Disponible en: <https://files.sld.cu/cimeq/files/2020/05/Bol-CCimeq-2020-1-12-pag-2-3.pdf>.

9. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med.* 2020 [acceso 12/10/2021];26:450-5. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41591-020-0820-9.pdf>.

10. Del Carpio L, García S, Contreras ER, González O. Caracterización clínica y del hemograma de pacientes con neumonía por COVID-19 en Veracruz, México. *Rev Hematol Méx.* 2020;21(4):205-9. DOI: [https://doi.org/10.24245/rev\\_hematol.v21i4.4488](https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v21i4.4488)

11. De Almeida B, Dualib P, Zajdenverg L, Rodrigues J, Dias de Souza F, Rodacki M. Severity and mortality of COVID-19 in patients with diabetes, hypertension and cardiovascular disease: A meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr.* 2020;12:75:20-4. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13098-020-00586-4>.

12. Pranad K, Dissanayake H, Ranathunga I. Prevention and management of COVID 19 among patients with diabetes. *Diabetología.* 2020;3:1440-12. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05164-x>.

13. Rao S, Lau A, So H. Exploring diseases/traits and blood proteins causally related to expression of ACE2, the putative receptor of SARS-CoV-2: A Mendelian Randomization analysis. *Diabetes Care.* 2020;43(7):1416-26. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc20-0643>.

14. Fernandez C, Rysa J, Almgren P, Nilsson J, Engstrom G, Orho M, *et al.* Plasma levels of the proprotein convertase furin and incidence of diabetes and 215 mortality. *J Intern Med.* 2018;284:377-87. DOI: <https://doi.org/10.1111/joim.12783>.

15. Aleman L, Guerrero J. Hiperglicemia por sepsis: del mecanismo a la clínica. *Rev Méd Chile.* 2018;146(4):502-10. DOI: <http://dx.doi.org/10.4067/s0034-98872018000400502>.

16. Sharma A, Tiwari S, Deb MK, Marty JL. Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2): a global pandemic and treatment strategies. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;56(2):106054. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106054>.

17. Camacho L. Hiperglucemia como factor pronóstico de mortalidad en pacientes con SARS-CoV-2. *Rev Soc Peruana Med Inter.* 2020;33(4):151-4. DOI: <https://doi.org/10.36393/spmi.v33i4.562>.

18. Yang L, Han Y, Nilsson-Payant B, Gupta V, Wang P, Duan X, *et al.* A human pluripotent stem cell-based platform to study SARS-CoV-2 tropism and model virus infection in human cells and organoids. *Cell Stem Cell.* 2020;27(1):125-36. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.stem.2020.06.015>.
19. Paolo G, Luca M, Boscarì F, Fioretto P, Maran A, Busetto L, *et al.* Newly-diagnosed diabetes and admission hyperglycemia predict COVID-19 severity by aggravating respiratory deterioration. *Diab Res Clin Pract.* 2020;168. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108374>.
20. Bornstein SR, Rubino F, Khunti K, Mingrone G, Hopkins D, Birkenfeld AF, *et al.* Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020 [acceso 12/10/2021];18:546-50. Disponible en: [https://www.thelancet.com/pdfs/journals/landia/PIIS2213-8587\(20\)30152-2.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/landia/PIIS2213-8587(20)30152-2.pdf).
21. Aguilar FR, Suclupe DO, Vega JA. Sindemia por COVID-19 y diabetes *mellitus* tipo II: una peligrosa interacción. *Rev Electrón Zoilo.* 2021 [acceso 06/10/2021];46(3). Disponible en: <file:///C:/Users/GRISEL~1/AppData/Local/Temp/2742-7623-3-PB.pdf>.
22. Inca D, Zurita E, Idrovo P, Navas L, Tixi L, Rendon J. Impact of diabetes in the immune response against SARS-CoV-2. *Diabetes Intern Endoc.* 2020 [acceso 06/10/2021];XII(1). Disponible en: <file:///C:/Users/GRISEL~1/AppData/Local/Temp/9%20Impacto%20de%20la%20diabetes.pdf>.
23. Moreno J, Siqueiros T, Moreno V, González E, Leal I, Ras Q. COVID-19, diabetes y el sistema inmunológico. *Nova Scientia.* 2021;13. DOI: <https://doi.org/10.21640/ns.v13ie.2751>.
24. Geerlings SE, Hoepelman A. Immune dysfunction in patients with diabetes *mellitus*. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 1999;26:259-65.
25. Abregú AV, Carrizo TR, Díaz E, Velarde MS, Fonio MC, Bazán MC. Inflamación subclínica en diabetes tipo 1 infanto-juvenil. *Acta Bioquím Clín Latinoam.* 2015;49(4):393-8.

26. Laviada H, Leal I, Rodriguez E, Bastarrachea R. Working hypothesis for glucose metabolism and SARS-CoV-2 replication: Interplay between the hexosamine pathway and interferon RF5 triggering hyperinflammation. Role of BCG vaccine? *Frontiers Endocrinol.* 2020;11:524. DOI: <http://doi.org/10.3389/fendo.2020.00514>.
27. Wang Q, Fang P, He R, Li M, Yu H, Zhou L, *et al.* GlcNAc transferase promotes influenza A virus-induced cytokine storm by targeting interferon regulatory factor-5. *Sci Advances.* 2020;6(16):eaaz7086. DOI: <http://doi.org/10.1126/sciadv.aaz7086>.
28. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, *et al.* Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *J Chem Inf Model.* 2020;71(15):762-8. DOI: <http://doi.org/10.1093/cid/ciaa248>.
29. Lozada I, Núñez C. COVID-19: respuesta inmune y perspectivas terapéuticas. *Rev Perú Med Exp Salud Pública.* 2020 [acceso 12/10/2021];37(2):312-9. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rins/v37n2/1726-4642-rins-37-02-312.pdf>.
30. Wu D, Yang XO. TH17 Responses in cytokine storm of COVID-19: An emerging target of JAK2 inhibitor Fedratinib. *J Microbiol Immunol Infect.* 2020;53(3):368-70. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.imii.2020.03.005>.
31. Shi Y, Wang Y, Shao C, Huang J, Gan J, Huang X, *et al.* COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. *Cell Death Differ.* 2020 [acceso 12/10/2021];27:1451-4. Disponible: <https://www.nature.com/articles/s41418-020-0530-3.pdf>.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.