

---

## EDITORIAL

### ¿Diabetes post COVID-19?

La diabetes mellitus (DM) es una de las enfermedades crónicas que supone una enorme carga para los sistemas sanitarios del mundo. Esta es una enfermedad de etiología multifactorial caracterizada por hiperglucemia crónica asociada con resistencia a la insulina (RI) y una respuesta compensatoria inadecuada en la secreción de esta hormona <sup>1</sup>. La DM es un síndrome que comprende una serie de etiologías moleculares progresivamente emergentes que pueden presentarse con diferentes subfenotipos <sup>2</sup>.

Es reconocido que la DM, independientemente del tipo, aumenta el riesgo de presentar otras comorbilidades incluyendo las complicaciones propias de la enfermedad, así como un riesgo elevado de sufrir cualquier clase de infección, con particular énfasis en infecciones respiratorias bajas. Números estudios indican que la fisiopatogenia de esta enfermedad está íntimamente relacionada con un proceso inflamatorio sistémico, el mismo que podría estar activo antes de que se desarrollen las alteraciones metabólicas detectables clínicamente, alteran la inmunidad y disminuyen la resistencia a la infección, lo que favorece la sobreinfección por bacterias y hongos; facilitan la aparición de polineuropatías y disfunción multiorgánica y en definitiva, incrementan la mortalidad de los pacientes <sup>3</sup>.

Actualmente, el mundo está combatiendo una pandemia de enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), que, al unirse a otra como la de DM, han planteado una relación bidireccional entre estas dos condiciones de salud. Está indudablemente demostrado que la DM está asociada a un mal pronóstico de

COVID-19. Más interesante aún, investigaciones recientes evidencian que los pacientes diabéticos con COVID-19 experimentan con frecuencia hiperglucemia descontrolada y sostenida que requieren dosis excepcionalmente altas de insulina, o episodios de crisis hiperglucémica aguda, incluyendo en este último caso, pacientes sin antecedente de DM, muy probablemente dentro de la población de riesgo con prediabetes que ante un proceso infeccioso podrían presentar estas alteraciones <sup>4,5</sup>.

Aunque las principales causas de la DM son ampliamente conocidas (RI y obesidad asociada a hábitos de vida poco saludables como el sedentarismo y consumo excesivo de calorías, que predispone al desarrollo de la diabetes mellitus tipo 2 (DM tipo 2) o con la destrucción de las células beta pancreáticas por el propio sistema inmunitario (DM tipo 1), recientemente se ha puesto de manifiesto una posible asociación entre la infección por el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2), el virus que causa la COVID-19 y el desarrollo de diabetes. El mecanismo de infección de SARS-CoV-2 comienza con la unión del virión a receptores (enzima convertidora de angiotensina-2 o ACE2) de las células beta del páncreas, lo que podría causar un deterioro agudo en la secreción de insulina. La ACE2 no solo es una enzima, sino también un receptor funcional en las superficies celulares a través del cual el SARS-CoV-2 ingresa a las células huésped y se expresa en gran medida en el corazón, los riñones y los pulmones. ACE2 es un regulador clave del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS). La interacción de la

proteína viral S con su receptor ACE2 induce el bloqueo del paso de la Angiotensina II (altamente proinflamatoria) a Angiotensina 1-7 (anti-inflamatoria) con las consecuencias de dejar a la Angiotensina II ejerciendo un mayor efecto pro-inflamatorio a través de la activación del factor NF-kB y producción de varias citocinas y factores que inducen daño tisular por inflamación y estrés oxidativo. El SARS-CoV-2 provoca la interrupción del equilibrio ACE/ACE2 y la activación de RAAS, lo que finalmente conduce al incremento de los procesos inflamatorios y a la progresión de COVID-19, especialmente en pacientes con comorbilidades, como hipertensión, DM y enfermedad cardiovascular, que tienen una activación inflamatoria de base. Por lo tanto, la expresión de ACE2 puede tener efectos paradójicos, ayudando a la patogenicidad del SARS-CoV-2 y, al mismo tiempo, limitando la infección viral <sup>6</sup>.

En este contexto, es importante mencionar que estos hallazgos han creado la preocupación sobre si los bloqueadores del receptor de angiotensina II (BRA) y los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) pueden tener efectos nocivos sobre la morbimortalidad de los pacientes con COVID-19, basados en la especulación de que estos medicamentos aumentarían la regulación ACE2, que aumentaría la carga viral y la lesión pulmonar. Los estudios recientes concuerdan con las recomendaciones de las sociedades científicas que plantean evitar la suspensión o cambio de medicación antihipertensiva, pues no hay evidencia que muestre que estos puedan ser tomados como factores de riesgo para gravedad o mortalidad por COVID-19 <sup>7</sup>.

Asimismo, al igual que se ha postulado ocurre con otras patologías virales, la infección de las células productoras de insulina por SARS-CoV-2 puede inducir una respuesta autoinmune contra ellas. Esto podría provocar que el sistema inmunitario las ataque por error, las destruya y cause la aparición de DM tipo 1 (DM1). Sin embargo, en un estudio reciente, no fue posible demostrar

una asociación clara entre la infección por SARS-CoV-2 y la DM1 de nueva aparición. Estos autores plantean estudiar, en grandes cohortes, si el SARS-CoV-2 aumenta la susceptibilidad a la diabetes al desencadenar la autoinmunidad de las células de los islotes y afecta el momento de la diabetes manifiesta en pacientes con autoinmunidad existente [anticuerpos contra las células de los islotes (ICA), contra la descarboxilasa del ácido glutámico (GAD-65), contra la insulina (IAA) y contra la tirosina fosfatasa (IA-2A)]; o con síndromes poliglandulares autoinmunes <sup>8</sup>. Mientras, otros investigadores, reportan tres casos de DM recién diagnosticada asociada con COVID-19 <sup>9</sup>, lo que plantea la pregunta una vez más, si COVID-19 puede causar anomalías endocrinas y conllevar a la aparición de DM sin cetoacidosis, en el contexto donde se ha informado disfunción tiroidea con triyodotironina baja, hormona estimulante de la tiroides baja o tiroiditis subaguda <sup>10</sup>. Las complicaciones de otras glándulas endocrinas aún no están claras, junto a otra interrogante con relación a la acción del virus en células que no producen insulina y donde el receptor para insulina puede estar afectado, induciendo DM tipo 2.

Desde hace algún tiempo investigaciones previas han puesto de manifiesto la asociación entre citoquinas proinflamatorias (IL-6 e IL-1beta, entre otras) y la aparición y desarrollo de la DM2 <sup>11</sup>, además la exposición de los islotes humanos a las citoquinas, especialmente IL-1 $\beta$  e IFN- $\gamma$ , ha resultado en una mayor acumulación extracelular de proinsulina, lo que sugiere su conversión desproporcionada de proinsulina en insulina en la DM1. Esta evidencia apunta hacia el papel de las citocinas en la disfunción de las células beta <sup>12</sup>. Otras evidencias de estudios clínicos describen que la gravedad de COVID-19 se correlaciona positivamente con los niveles de citocinas inflamatorias, incluidas IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP-1)/CCL2, IL-2, sIL-2RA, IL-6, IL-7, IL-17, IL-18, factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), IP10, factor

estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF) y MIP-1 $\alpha$ /CCL3, MCP-3 en el plasma/suero de pacientes<sup>13</sup>; sin embargo, cuanto podría contribuir la tormenta de citoquinas proinflamatorias con la aparición de la DM, es un punto interesante a investigar, a sabiendas que la fisiopatología de esta enfermedad está íntimamente relacionada con un proceso inflamatorio sistémico de base.

Por otro lado, mucho se ha comentado sobre los niveles de ansiedad, depresión y miedo asociado a un diagnóstico de COVID-19 y a las medidas de confinamiento aplicadas<sup>14</sup>, lo que conlleva a un aumento del estrés, acompañado de una producción incrementada de hormonas relacionadas, como los glucocorticoides, que tienen entre sus múltiples efectos la hiperglucemia. También, para evitar la tormenta de citoquinas que se produce en la COVID-19, y que es una de las principales causas del empeoramiento y mal pronóstico de la enfermedad, se incluye el uso de fármacos antiinflamatorios de tipo glucocorticoides. Este exceso de glucocorticoides exógenos o endógenos se caracteriza por una mayor susceptibilidad a las infecciones, debido al deterioro del sistema inmunitario innato y adaptativo<sup>15</sup>. Por lo tanto, en los pacientes con exceso de glucocorticoides, podría evidenciarse hiperglucemia y un alto ries-

go de desarrollar una infección por COVID-19 con un curso clínico grave, por ende, la bidireccionalidad asociada a DM, vuelve a ser un factor clave a dilucidar.

Por ahora, es razonable considerar que las personas con DM tienen un mayor riesgo de complicación al desarrollar COVID-19, con implicaciones clínicas significativas e impacto en la morbimortalidad; razones de base para implementar una vigilancia oportuna. Es crucial que en la atención de este grupo de pacientes se tomen en cuenta los factores de riesgo metabólicos asociados con la gravedad de la enfermedad, las interacciones metabólicas entre los agentes antidiabéticos, los inhibidores y los fármacos potenciales. Todo ello contribuirá a disminuir otras complicaciones adicionales a las previamente conocidas en la DM, en especial cuando se desconoce el fin de la pandemia de COVID-19. Es evidente la necesidad de investigar sobre nuevas manifestaciones de aparición temprana y tardía de la DM, dado que hasta el momento los datos son limitados.

*Nereida Valero Cedeño*

*nereida.valero@unesum.edu.ec*

ORCID: 0000-0003-3496-8848

## ¿Diabetes post COVID-19?

The appearance of Diabetes Mellitus (DM) in patients who have suffered from COVID-19 could be added, if confirmed by subsequent studies, to the long list of consequences caused by this pandemic. Likewise, the impact of COVID-19 on the endocrine system is poorly studied. Previous coronavirus outbreaks, as well as other previously reported viral infections, have been associated with new-onset DM. However, there is little research in this regard and the question arises again as to how viruses can contribute to the onset of the disease or if they modify factors that ultimately trigger the lack of control of blood glucose, together with insulin resistance (IR). The recent COVID-19 pandemic has made it abundantly clear that DM increases the risk of more frequent and severe viral infections. At the same time, proinflammatory cytokines promote IR and constitute a risk factor for the development of DM. This raises the existence of a reciprocal and harmful interaction between the immune and endocrine systems in the context of DM. It is not clear why these two systems would interact by inducing transient changes in systemic metabolism as a strategy against viral infection. In people with DM, this system fails, negatively affecting the antiviral immune response. In addition, immune-mediated changes in systemic metabolism after infection may worsen glycemic control, laying the groundwork for future research.

### REFERENCIAS

1. Stidsen JV, Henriksen JE, Olsen MH, Thomsen RW, Nielsen JS, Rungby J, Sinna P, Ulrichsen SP, Berencsi K, Kahlert JA, Friborg SG, Brandslund I, Nielsen AA, Christiansen JS, Sørensen HT, Olesen TB, Beck-Nielsen H. Pathophysiology-based phenotyping in type 2 diabetes: A clinical classification tool. *Diabetes Metab Res Rev* 2018; 34:e3005. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3005>.
2. Wagnier R, Heni M, Tabák AG, Machann J, Schick F, Randrianarisoa E, Fritsche A. Pathophysiology-based subphenotyping of individuals at elevated risk for type 2 diabetes. *Nature Medicine* 2021; 27(1): 49-57. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1116-19>.
3. Nyunt TPK, Mulla J, Snidvongs K. Immune response to fungi in diabetic patients with invasive fungal rhinosinusitis. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2020; 38(4):233-238. *Doi: 10.12932/AP-080620-0874*.
4. Rubino F, Amiel SA, Zimmet P, Alberti G, Bornstein S, Eckel RH, Mingrone G, Boehm B, Cooper ME, Chai Z, Del Prato S, Ji L, Hopkins D, Herman WH, Khunti K, Mbanya JC, Renard E. New-Onset Diabetes in Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 383(8):789-790. *Doi: 10.1056/NEJMc2018688*.
5. Sathish T, Kapoor N, Cao Y, Tapp RJ, Zimmet P. Proportion of newly diagnosed diabetes in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2021; 23(3):870-874. *Doi: 10.1111/dom.14269*.
6. Beyerstedt S, Casaro EB, Rangel ÉB. COVID-19: angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) expression and tissue susceptibility to SARS-CoV-2 infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2021; 40(5):905-919. *Doi: 10.1007/s10096-020-04138-6*.
7. Molina DI, Muñoz TM, Guevara K. Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y bloqueadores de los receptores de angiotensina II: ¿aumentan el riesgo de padecer COVID-19? *Rev Colom Cardiol* 2020; 27(3): 132-136. <https://doi.org/10.1016/j.rccar.2020.05.003>.

8. Ata A, Jalilova A, Kırkgöz T, Işıklar H, Demir G, Altınok YA, Özkan B, Zeytinlioğlu A, Darcan Ş, Özen S, Gökşen D. Does COVID-19 predispose patients to type 1 diabetes mellitus? *Clin Pediatr Endocrinol* 2022; 31(1):33-37. *Doi: 10.1297/cpe.2021-0050.*
9. Suwanwongse K, Shabarek N. Newly diagnosed diabetes mellitus, DKA, and COVID-19: Causality or coincidence? A report of three cases. *J Med Virol* 2021; 93(2):1150-1153. *Doi: 10.1002/jmv.26339.*
10. Duntas LH, Jonklaas J. COVID-19 and thyroid diseases: A bidirectional impact. *J Endocr Soc* 2021;5(8):bvab076. *doi: 10.1210/edso/bvab076.*
11. Spranger J, Kroke A, Möhlig M, Hoffmann K, Bergmann MM, Ristow M, Boeing H, Pfeiffer AF. Inflammatory cytokines and the risk to develop type 2 diabetes: results of the prospective population-based European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam Study. *Diabetes* 2003; 52(3):812-7. *Doi: 10.2337/diabetes.52.3.812.*
12. Bender C, Rajendran S, von Herrath MG. New insights into the role of autoreactive CD8 T cells and cytokines in human Type 1 diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021;11:606434. *Doi: 10.3389/fendo.2020.606434.*
13. Katsogiannos P, Kamble PG, Pereira MJ, Sundbom M, Carlsson PO, Eriksson JW, Espes D. Changes in circulating cytokines and adipokines after RYGB in patients with and without Type 2 diabetes. *Obesity* 2021; 29(3):535-542. *Doi: 10.1002/oby.23093.*
14. Valero Cedeño NJ, Vélez Cuenca MF, Duran Mojica AA, Torres Portillo M. Afrontamiento del COVID-19: estrés, miedo, ansiedad y depresión? *Enferm Inv* 2020;5(3):63-70. *http://dx.doi.org/10.31243/ei.uta.v5i3.913.2020.*
15. Guarnotta V, Ferriño R, Martino M, Barbot M, Isidori AM, Scaroni C, Ferrante A, Arnaldi G, Pivonello R, Giordano C. Glucocorticoid excess and COVID-19 disease. *Rev Endocr Metab Disord* 2021; 22(4):703-714. *Doi: 10.1007/s11154-020-09598-x.*