



ARTÍCULO ESPECIAL

Resolviendo una de las piezas del puzle: COVID-19 y diabetes tipo 2



P. Pérez-Martínez^{a,b,*}, F.J. Carrasco Sánchez^c, J. Carretero Gómez^d
y R. Gómez-Huelgas^{b,e}

^a Unidad de Lípidos y Arterioesclerosis, Hospital Universitario Reina Sofía,

Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC), Universidad de Córdoba, Córdoba, España

^b Centro de Investigación Biomédica en Red de la Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN),
Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

^c Unidad de Insuficiencia Cardíaca, Diabetes y Riesgo Vascular, Servicio de Medicina Interna,
Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez, Huelva, España

^d Servicio de Medicina Interna, Hospital Comarcal de Zafra, Zafra, Badajoz, España

^e Servicio de Medicina Interna, Hospital Regional Universitario de Málaga,
Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), Universidad de Málaga, Málaga, España

Recibido el 4 de mayo de 2020; aceptado el 13 de mayo de 2020

Disponible en Internet el 18 de mayo de 2020

PALABRAS CLAVE

Diabetes mellitus
tipo 2;
COVID-19;
Enzima convertidora
de angiotensina 2;
Enzima dipeptidil
peptidasa 4;
Inhibidores del
cotransportador
sodio-glucosa tipo 2;
Análogos del péptido
similar al glucagón

Resumen La eclosión de la pandemia por COVID-19 supone un reto de enormes dimensiones, y la gran presencia de diabetes mellitus tipo 2 en la población actual hace que sea un problema de salud en el que centrar nuestros esfuerzos para dar la mejor respuesta a nuestros pacientes, que son más vulnerables al desarrollo de la infección y candidatos a presentar cuadros clínicos más graves. Este documento pretende abordar la relación entre la infección por COVID-19 y la DM2. Para ello, analizaremos brevemente qué datos epidemiológicos sustentan esta asociación y, posteriormente, se profundizará en los mecanismos fisiopatológicos que podrían conectar ambas enfermedades.

© 2020 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Type 2 diabetes
mellitus;
COVID-19;

Solving one of the pieces of the puzzle: COVID-19 and type 2 diabetes

Abstract The emergence of the COVID-19 pandemic represents an enormous challenge. Given the considerable presence of type 2 diabetes mellitus in the current population, the pandemic is a health issue that requires an effort to provide better responses to our patients who are

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pabloperrez@uco.es (P. Pérez-Martínez).

Angiotensin-converting enzyme 2; Dipeptidyl peptidase-4 enzyme; Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors; Glucagon-like peptide analogues

more vulnerable to the onset of infection and who are candidates for presenting more severe symptoms. This document attempts to address the relationship between COVID-19 infection and type 2 diabetes mellitus. To this end, we will briefly analyse whether the epidemiological data support this association and, subsequently, go in depth on the pathophysiological mechanisms that might connect the 2 diseases.

© 2020 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). All rights reserved.

Los primeros datos de estudios observacionales, que posteriormente se han corroborado tanto en revisiones sistemáticas como en varios metaanálisis, demuestran que la hipertensión arterial, la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), la obesidad y la enfermedad coronaria son las principales comorbilidades en la infección por COVID-19¹⁻³. Dependiendo de la región y las series que se analicen, la prevalencia de DM2 y el riesgo de complicaciones es muy variable.

En población china, un metaanálisis reciente que incluye un amplio número de pacientes (n = 76.993) demostró una prevalencia de DM2 del 7,87% (IC 95% 3,83-12,43)², mientras que otro con 1.576 pacientes presentaba cifras de 9,7% (IC 95% 7,2-12,2)¹.

En Italia, un análisis aleatorizado de casos fatales de infección por COVID-19 en pacientes de edad avanzada reveló una prevalencia de DM2 del 35%⁴, mientras que en un estudio retrospectivo de 1.591 pacientes hospitalizados en unidades de cuidados intensivos de la región de Lombardía (Italia) se observó una prevalencia del 17%⁵.

En datos recogidos en EE. UU. (n = 7.162), la incidencia de diabetes fue del 6% en pacientes no hospitalizados, del 24% en hospitalizados y del 32% en los ingresados en unidades de cuidados intensivos⁶. En esta línea los datos que ahora manejamos indican que el riesgo de un desenlace fatal por COVID-19 es hasta un 50% más elevado en pacientes con DM2⁷.

Existen varias hipótesis que podrían explicar por qué estos pacientes tienen una mayor incidencia y gravedad. Es bien conocido que la persona con DM2, *per se*, presenta un mayor riesgo de infección, fundamentalmente por un defecto de la inmunidad innata que afecta a la fagocitosis, la quimiotaxis de neutrófilos y la inmunidad celular, que los hace ser especialmente vulnerables⁸. También es cierto que la alta frecuencia de DM2, en casos graves de COVID-19, podría reflejar simplemente la mayor prevalencia de DM2 en personas de edad avanzada, a lo que se sumaría el hecho de que dichos pacientes tienen también más comorbilidades, incluyendo la enfermedad cardiovascular. Por tanto, a pesar de que la clínica respiratoria es la predominante en la infección por COVID-19, la DM2 cobra un especial interés en esta enfermedad: tanto el riesgo de infección por el virus como su gravedad aumentan en estos pacientes^{9,10}.

La siguiente cuestión que se plantea es qué mecanismos podrían conectar la infección por COVID-19 con la disrupción del sistema endocrino. El virus penetra en la célula

empleando como receptor la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2), una exopeptidasa de membrana presente fundamentalmente en el riñón, los pulmones y el corazón, pero también en otros órganos, como las células endoteliales y el páncreas¹¹.

La función de la ECA2 es la transformación de la angiotensina I en angiotensina (1-9) y de la angiotensina II en angiotensina (1-7). Estos productos finales tienen efectos vasodilatadores, antiinflamatorios, antifibróticos y, además, favorecen la natriuresis. Por tanto, todos ellos antagonizan la acción de la angiotensina II. La ECA2 se ha relacionado con la protección frente a la hipertensión arterial, la arteriosclerosis y otros procesos vasculares y pulmonares, incluyendo la DM2¹².

En modelos animales se ha visto que la ausencia de ECA2 da lugar a un mayor daño pulmonar en el síndrome de distrés respiratorio agudo y la sobreexpresión de ECA2 protege frente al mismo¹³. En humanos, se ha demostrado que la hiperglucemia aguda regula al alza la expresión del receptor de ECA2 facilitando que el virus penetre en la célula, mientras que la hiperglucemia crónica favorece que las células pierdan su mecanismo protector y sean más vulnerables al efecto proinflamatorio que provoca el virus. Aunque desde el inicio de la epidemia ha habido mucha controversia sobre el uso de los IECA y ARA-II, los datos más recientes confirman su seguridad en pacientes con infección por COVID-19¹⁴.

Así mismo se ha demostrado que la infección por coronavirus afecta tanto al páncreas endocrino como exocrino¹⁵. La célula β pancreática expresa ECA2, que contribuye a que el virus se internalice y provoque una disfunción de la célula β . En este sentido, datos preliminares en población italiana evidencian que la citotoxicidad causada por el virus va a producir un déficit de insulina, lo cual podría justificar la presencia de cetoacidosis diabética observada en muchos pacientes a su ingreso¹⁶.

Otro fenómeno interesante en pacientes con infección por COVID-19 radica en el tremendo requerimiento de insulina que precisan durante el curso severo de la infección, y que se ha de tener en cuenta en el tratamiento durante la hospitalización.

Desde una perspectiva clínica se ha planteado que tanto la hiperglucemia en ayunas como la DM2 son predictores independientes de la morbilidad en pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo¹⁷. En este contexto, una hipótesis plausible sería que el virus agrava la inflamación crónica de bajo grado característica en los pacientes

con DM2, desencadenando un síndrome de liberación de citocinas, con una respuesta sistémica hiperinflamatoria y no controlada, que resulta de la liberación de grandes cantidades de citocinas proinflamatorias por células inmunoefectoras, como son los macrófagos activados por la infección. En el peor de los escenarios, esta tormenta de citocinas causará síndrome de distrés respiratorio agudo con fallo orgánico múltiple y, finalmente, conducirá a la muerte en los casos graves de infección. Esto, en parte, podría justificar el hallazgo en pacientes hospitalizados en los que el mal control metabólico del paciente con DM2 aumentaba la tasa de mortalidad.

A día de hoy existe una gran incertidumbre sobre qué tipo de antidiabético sería fisiopatológicamente más apropiado en los pacientes con DM2 e infección por COVID-19¹⁸. Un primer mecanismo que podría explicar la relación entre la COVID-19 y la DM2 involucra a la enzima dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4), que actúa degradando las hormonas incretínicas GLP-1 y GIP. En estudios celulares, la enzima DPP-4 se identificó como un receptor funcional para el coronavirus del síndrome respiratorio del Oriente Medio. Se ha demostrado que los anticuerpos dirigidos contra DPP-4 inhibieron la infección por este virus a nivel celular¹⁹.

La enzima DPP-4 es una glucoproteína transmembrana de tipo II, expresada de forma ubicua, que desempeña un papel importante en el metabolismo de la glucosa y la insulina y que favorece la inflamación en la DM2. La cuestión que se plantea es si este fenómeno observado para el coronavirus del síndrome respiratorio del Oriente Medio se puede extrapolar a la COVID-19 y si, por tanto, el tratamiento con inhibidores DPP-4 en la práctica clínica podría modificar el curso de la infección, reduciendo las concentraciones de DPP-4 y siendo una buena herramienta terapéutica para pacientes con COVID-19²⁰.

Como se ha comentado anteriormente, la infección por COVID-19 favorece un desequilibrio del eje renina-angiotensina-aldosterona, que podría estar relacionado con la inhibición de la ECA2 por parte del virus y por presentar niveles de angiotensina II elevados, que favorece la generación de péptidos secundarios con efecto vasoconstrictor, proinflamatorio y de retención de sodio.

Aunque la evidencia disponible es limitada, una hipótesis apunta a que los fármacos incretínicos pueden producir un efecto beneficioso a través de la activación de la ruta no clásica del sistema renina-angiotensina, potenciando el eje ECA, con el consiguiente aumento de la angiotensina (1-7), que favorece los fenómenos antiinflamatorios, antifibróticos, natriuréticos y antiproliferativos²¹. A través de esta ruta, los análogos del GLP-1 mejorarían el control glucémico y de presión arterial, reduciendo el daño vascular. Estos fármacos podrían competir con el propio virus por el receptor ECA2, ejerciendo su efecto beneficioso a través de la combinación de varios mecanismos: mejora del perfil metabólico, antiinflamatorio y antiviral.

Del mismo modo, estudios *in vitro* en células renales humanas tratadas con inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 han demostrado un incremento en la angiotensina (1-7), con importantes efectos antiinflamatorios y antifibróticos.

Un editorial reciente en la *Clinical Infectious Diseases* plantea que, por analogía, es razonable suponer que estos

fármacos activan independientemente la ruta no clásica del sistema renina-angiotensina en el pulmón²².

Finalmente, hay que destacar otra hipótesis que se deberá explorar en el futuro y que está relacionada con el fenómeno de endotelitis que genera la infección por COVID-19²³: el paciente con DM2 sería más sensible a sufrir un deterioro de la función microcirculatoria sistémica en diferentes lechos.

En este punto, y con el conocimiento que tenemos en la actualidad, podemos plantear algunas cuestiones clínicas que parecen evidentes, aunque existen muchas más para las que aún no tenemos respuesta. Es fundamental que las personas con DM2 mantengan un buen control metabólico, lo que podría ayudar a reducir el riesgo de infección y también su gravedad²⁴. Esto incluye un adecuado control glucémico, acompañado de un estricto control de la presión arterial y del perfil lipídico. Para ello es importante sensibilizar a los pacientes de la importancia que tiene, más que nunca, el autocontrol. Esto debe ir acompañado de una labor proactiva del médico que optimice al máximo el tratamiento, considerando los pros y contras de cada fármaco, y siendo especialmente sensible a las potenciales interacciones de los antidiabéticos, antihipertensivos y estatinas con los diversos tratamientos que se están utilizando para la COVID-19.

En caso de infección que no precise hospitalización, habrá que valorar un adecuado seguimiento de estos pacientes mediante telemedicina y otros métodos similares, especialmente en pacientes frágiles y de edad avanzada. Si por la gravedad de la infección se precisa hospitalización, se abre un amplio abanico de cuestiones sin resolver: ¿necesitan monitorización frecuente de glucosa en sangre?, ¿qué importancia tiene el control de la hiper o hipoglucemia en los pacientes hospitalizados aislados?, ¿la hiperglucemia por estrés en pacientes críticos se asocia a mayor morbimortalidad?, ¿es esta hiperglucemia por estrés de mayor relevancia que tener una DM2 previa?, ¿qué ocurre con la utilización de altas dosis de glucocorticoides?

Para dar respuesta a estas y otras muchas cuestiones, desde la Sociedad Española de Medicina Interna se ha creado un registro en línea, el SEMI-COVID-19, con información (parámetros epidemiológicos, clínicos, de tratamiento, de laboratorio y radiográficos) sobre un número extenso de pacientes hospitalizados con infección por SARS-CoV-2, confirmada por laboratorios de los hospitales españoles.

En resumen, la eclosión de la pandemia por COVID-19 supone un reto de enormes dimensiones, y la gran presencia de la DM2 en la población actual hace que sea un problema de salud en el que centrar nuestros esfuerzos para dar la mejor respuesta a nuestros pacientes, que son más vulnerables al desarrollo de la infección y candidatos a presentar cuadros clínicos más graves²⁵. En este documento se han analizado algunos de los mecanismos que sustentan la asociación entre COVID-19 y DM2, con las limitaciones propias de las evidencias actuales.

Por último, nos gustaría destacar que el contenido de este documento se fundamenta en las limitadas publicaciones que existen sobre el tema hasta la fecha y que, en muchas ocasiones, son hipótesis en ausencia de una firme evidencia científica. Por tanto, esta información es susceptible de sufrir cambios según evolucione el conocimiento sobre la infección por COVID-19.

Conflicto de intereses

Los autores no tienen ningún conflicto de intereses con el contenido incluido en este material.

Bibliografía

1. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in coronavirus disease 2019 patients: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020;94:91–5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.017>.
2. Emami A, Javanmardi F, Pirbonyeh N, Akbari A. Prevalence of underlying diseases in hospitalized patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Arch Acad Emerg Med.* 2020;8:e35.
3. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A, et al. High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. *Obesity (Silver Spring).* 2020, <http://dx.doi.org/10.1002/oby.22831>. En prensa.
4. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *JAMA.* 2020, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.4683>. En prensa.
5. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA.* 2020;323:1574–81, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.5394>.
6. CDC COVID-19 Response Team. Preliminary estimates of the prevalence of selected underlying health conditions among patients with coronavirus disease 2019 - United States, February 12-March 28, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69:382–6, <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6913e2>.
7. Remuzzi A, Remuzzi G. COVID-19 and Italy: What next? *Lancet.* 2020;395:1225–8, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30627-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30627-9).
8. Jafar N, Edriss H, Nugent K. The effect of short-term hyperglycemia on the innate immune system. *Am J Med Sci.* 2016;351:201–11, <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjms.2015.11.011>.
9. Hu Y, Sun J, Dai Z, Deng H, Li X, Huang Q, et al. Prevalence and severity of corona virus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *J Clin Virol.* 2020;127:104371, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104371>.
10. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395:1054–62, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).
11. Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, Guo Y, Zhou Q. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science.* 2020;367:1444–8, <http://dx.doi.org/10.1126/science.abb2762>.
12. Bornstein SR, Dalan R, Hopkins D, Mingrone G, Boehm BO. Endocrine and metabolic link to coronavirus infection. *Nat Rev Endocrinol.* 2020;16:297–8, <http://dx.doi.org/10.1038/s41574-020-0353-9>.
13. Roca-Ho H, Riera M, Palau V, Pascual J, Soler MJ. Characterization of ACE and ACE2 expression within different organs of the NOD mouse. *Int J Mol Sci.* 2017;18:E563, <http://dx.doi.org/10.3390/ijms18030563>.
14. Mehra MR, Desai SS, Kuy S, Henry TD, Patel AN. Cardiovascular disease, drug therapy, and mortality in Covid-19. *N Engl J Med.* 2020, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2007621>. En prensa.
15. Yang JK, Lin SS, Ji XJ, Guo LM. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol.* 2010;47:193–9, <http://dx.doi.org/10.1007/s00592-009-0109-4>.
16. Li J, Wang X, Chen J, Zuo X, Zhang H, Deng A. COVID-19 infection may cause ketosis and ketoacidosis. *Diabetes Obes Metab.* 2020, <http://dx.doi.org/10.1111/dom.14057>. En prensa.
17. Yang JK, Feng Y, Yuan MY, Yuan SY, Fu HJ, Wu BY, et al. Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality and morbidity in patients with SARS. *Diabet Med.* 2006;23:623–8, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-5491.2006.01861.x>.
18. Drucker DJ. Coronavirus infections and type 2 diabetes-Shared pathways with therapeutic implications. *Endocr Rev.* 2020;41, <http://dx.doi.org/10.1210/edrv/bnaa011>, bnaa011.
19. Raj VS, Mou H, Smits SL, Dekkers DH, Muller MA, Dijkman R, et al. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC. *Nature.* 2013;495:251–4, <http://dx.doi.org/10.1038/nature12005>.
20. Iacobellis G. COVID-19 and diabetes: Can DPP4 inhibition play a role? *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;162:108125, <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108125>.
21. Rodrigues Prestes TR, Rocha NP, Miranda AS, Teixeira AL, Simoes-e-Silva AC. The anti-inflammatory potential of ACE2/angiotensin-(1-7)/Mas receptor axis: Evidence from basic and clinical research. *Curr Drug Targets.* 2017;18:1301–13, <http://dx.doi.org/10.2174/1389450117666160727142401>.
22. Alvarez-Aragon LM, Cuesta-Munoz AL, Alvarez-Lopez I. Inquiring into benefits of independent activation of non-classical renin-angiotensin system in the clinical prognosis and reduction of COVID-19 mortality. *Clin Infect Dis.* 2020, <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa402>. En prensa.
23. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020;395:1417–8, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5).
24. Bornstein SR, Rubino F, Khunti K, Mingrone G, Hopkins D, Birkenfeld AL, et al. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020, [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30152-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30152-2). En prensa.
25. Ena J, Wenzel RP. A novel coronavirus emerges. *Rev Clin Esp.* 2020;220:115–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rce.2020.01.001>.