



**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE TECNOLOGÍA MÉDICA**

**DIABETES MELLITUS COMO FACTOR DE MORBILIDAD Y MORTALIDAD
DE COVID-19**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO
DE LICENCIADO EN TECNOLOGÍA MÉDICA**

**AUTOR: JAVIER MALPICA MONAGAS
PROFESOR GUÍA: T.M Dr. SERGIO WEHINGER WEHINGER**

**TALCA-CHILE
2022**

CONSTANCIA

La Dirección del Sistema de Bibliotecas a través de su unidad de procesos técnicos certifica que el autor del siguiente trabajo de titulación ha firmado su autorización para la reproducción en forma total o parcial e ilimitada del mismo.



Talca, 2023

Dedicatoria

A mi familia, mi madre Moraika Monagas, mi padre Elson Malpica, mi hermana Fabiana Peña, mi abuela María Auxiliadora Costa y mi cuñado Andrés Alvarado quienes siempre me apoyaron desde mis primeros pasos en el colegio hasta la finalización de esta etapa, siempre creyeron en mí en aquello que era capaz de lograr por lo que siempre estaré agradecidos por su cariño, paciencia y en especial dedicación, a la memoria de mi abuelo paterno José Elson Malpica quien lo recuerdo con mucho cariño y quien recuerdo constantemente, a mi pareja María Virginia Valenzuela quien siempre me apoyó en mis decisiones, me dio ánimos en los peores momentos y cuando no sabía qué hacer o cómo avanzar ella siempre estuvo para mí, como siempre lo ha estado.

Agradecimientos

A mis profesores de la Escuela de Tecnología Médica, quienes fueron responsables de mi formación, mi aprendizaje como profesional. Especial mención a mi profesor guía el T.M.

Dr. Sergio Wehinger quien durante esta etapa fue un gran profesor, un excelente guía y con quien me enorgullece haber trabajado, al T.M Dr. Rodrigo Moore, quien me aconsejó y ayudó a comprender parte de mi trabajo y me ayudó a desarrollarlo. Quisiera agradecer finalmente a la Universidad de Talca por haberme dado la oportunidad y el abrir sus puertas a un extranjero y ser parte de la comunidad universitaria como uno más.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

1	RESUMEN.....	6
2	INTRODUCCIÓN	7
3	OBJETIVOS.....	9
3.1	Objetivo general.....	9
3.2	Objetivos específicos	9
4	METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA Y ORGANIZACIÓN DE INFORMACIÓN	10
5	MARCO TEÓRICO	11
5.1	Diabetes	11
5.1.1	Célula-beta pancreática e insulina.	17
5.2	SARS-CoV-2	20
5.2.1	Reconocimiento del SARS-CoV-2 por las células del sistema inmune	26
5.3	SARS-CoV-2 y Diabetes Mellitus.....	29
5.4	Inflamación y estrés oxidativo.....	37
5.4.1	Tormenta de citoquinas	41
5.5	Toxicidad por hiperglicemia e Hiperglicemia en COVID-19	45
5.5.1	Toxicidad por hiperglicemia.....	45
5.5.2	Hiperglicemia en COVID-19	45
5.6	Resumen y datos clínicos de diabetes mellitus y pronóstico de COVID-19	54
6	CONCLUSIONES.....	60
7	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	61

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 Clasificación de diabetes.....	12
Figura 2. Representación esquemática de la secreción de insulina.	18
Figura 3 Vía de señalización de la insulina.	19
Figura 4. Estructura de coronavirus y comparativa de proteína S.....	21
Figura 5. Proceso de anclaje de la proteína S a la membrana celular del hospedero	22
Figura 6 Proceso de replicación viral del SARS-CoV-2.	24
Figura 7 Reconocimiento y respuesta frente al SARS-CoV-2 en células del sistema inmunitario.	28
Figura 8 Acción de INF- γ en célula beta-pancreática.	31
Figura 9 Posible proceso de infección de célula beta pancreática.....	33
Figura 10 Co expresión de ECA2, neprilisina y CA en el eje RAS.	35
Figura 11. Reacción inflamatoria ocasionada por el SARS-CoV-2.	38
Figura 12 Correlación entre SARS-CoV-2, estrés oxidativo, diabetes y obesidad.	40
Figura 13 Posible mecanismo de tormenta de citoquinas en COVID-19.....	43
Figura 14 Clasificación de estados de hiperglicemia durante la pandemia COVID-19.....	47
Figura 15 Esquema resumen de alteraciones de la respuesta inmunitaria innata por la hiperglicemia	51
Figura 16 Interacción del sistema RAS con ADAM17.	53
Figura 17 Modelo de posible interacción COVID-19 y Diabetes Mellitus.....	58

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 Odd ratio por enfermedades cancerígenas en pacientes con diabetes mellitus	14
Tabla 2 Odd ratio por enfermedades no cancerígenas en pacientes con diabetes mellitus ..	15
Tabla 3 Mecanismo de acción de glucocorticoides-inductores de hiperglicemia	49
Tabla 4 Características del tratamiento en pacientes con diabetes versus pacientes sin diabetes.	55

1 RESUMEN

El virus SARS-CoV-2 ha sido uno de los causantes de una de las enfermedades más importantes en las últimas décadas, la del COVID-19, la cual tuvo origen en Wuhan, China. Con 538.975.485 casos registrados y un total de 6.318.724 muertes decretadas a la fecha, la COVID-19 se convirtió en una enfermedad de gran importancia clínica, dada la facilidad de su transmisión la cual cobra importancia en pacientes que padecen distintos factores de riesgo, tales como edad, hipertensión y particularmente diabetes, la interacción SARS-CoV-2 / Diabetes mellitus ocurre de forma bidireccional, donde los pacientes diabéticos expresan mayor cantidad de receptores ECA2 y TMPRSS2 lo cual facilita la infección del COVID-19, además de ser posiblemente más propensos a la formación del fenómeno inflamatorio denominado *tormenta de citoquinas*, esto por consecuencia, al menos en parte, del debilitamiento de las capacidades antioxidantes del hospedero, además de un ambiente proinflamatorio preexistente dada por la hiperglicemia, condición que puede ser generada en pacientes diabéticos ya sea debido al daño en la célula beta pancreática, así como por una insulinoresistencia crónica, llevando a un incremento del estrés oxidativo celular, el cual se ve empeorado en pacientes con COVID severo, al ser estimulado por las citoquinas liberadas en *la tormenta de citoquinas*, por lo que se generará una retroalimentación en el ambiente proinflamatorio, empeorando el pronóstico del paciente diabético con COVID.

En esta revisión, se revisa evidencia respecto a la diabetes mellitus como un importante factor de riesgo para el COVID-19, en base al ambiente proinflamatorio y oxidativo preexistente en la diabetes y a una plausible y aún del todo no dilucidada infección de la célula beta pancreática, que, de no controlarse adecuadamente, se puede tener un peor pronóstico en la enfermedad además de tener especial cuidado en el tratamiento antiinflamatorio del paciente diabético, puesto que puede resultar hasta cierto punto, contraproducente.

Palabras claves: COVID-19, SARS-CoV-2, Diabetes mellitus, Hiperglicemia, tormenta de citoquinas

2 INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus es una de las enfermedades con mayor condición de prevalencia a nivel mundial que afecta a un amplio rango de personas, desde niños hasta personas mayores. Esta enfermedad cobra gran importancia no solo por su repercusión en la alteración de la homeostasis de la glucosa de quien la padece, sino que también se encuentra fuertemente asociada a otras complicaciones cardiovasculares, fallas renales además de los diversos impactos que tiene la diabetes frente a las infecciones, actuando como un importante factor de riesgo para muchas otras enfermedades.

En el año 2019 se detectó en Wuhan (China) una nueva cepa de la familia Coronavirus conocida como SARS-CoV-2 por su estrecha relación en la sintomatología con el mismo miembro de la familia coronavirus el SARS-CoV. La pandemia ocasionada por dicho virus ha repercutido de forma importante en la vida diaria de las personas, particularmente entre quienes padecen diabetes, ya que han sido reportadas como una importante población de riesgo. Se han realizado diversos estudios referentes al tema, ya no solo por la novedad médico-científica que resultó ser la pandemia, si no las repercusiones que ha tenido en el mundo hasta el año en curso (2022).

El SARS-CoV-2 ha resultado ser un virus capaz de ocasionar fuertes reacciones adversas en el hospedero al generar respuestas inflamatorias potenciadas, cuya infección se denomina COVID19, la cual ha ocasionado la muerte de una gran cantidad de pacientes, viéndose especialmente afectada la población diabética. Sin embargo, aún no está del todo clara la relación entre padecer diabetes y un mayor riesgo de sufrir de COVID19, a pesar de que es algo aceptado por la comunidad médica en general. ¿Será por razones similares a la avanzada edad, a la obesidad u otros trastornos crónicos proinflamatorios o habrá algo más particular con la diabetes y la susceptibilidad al SARS-CoV-2?

Por este motivo, el presente trabajo tiene como propósito el analizar la evidencia disponible sobre la relación existente entre la diabetes mellitus y la COVID-19 como un relevante factor de morbilidad y mortalidad de la enfermedad.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo general

Analizar la evidencia científica disponible sobre la relación entre diabetes mellitus y la mortalidad y morbilidad de COVID-19.

3.2 Objetivos específicos

- 1- Estudiar los mecanismos descritos para la infección por SARS-CoV-2
- 2- Evaluar la presencia de diabetes mellitus como factor de riesgo para la infección por SARS-CoV-2

4 METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA Y ORGANIZACIÓN DE INFORMACIÓN

Se utilizó el motor de búsqueda de Google académico mediante el uso de las palabras claves “diabetes” “SARS-CoV-2” “COVID-19” “Coronavirus” “TMPRSS2” “ACE2” “NF- κ B” “JAK” “STAT” “Hyperglycemic” “Corticosteroids” “oxidative stress”, utilizando artículos científicos principalmente en idioma inglés, seguido del español excluyendo trabajos científicos que no fuesen escritos en los idiomas previamente mencionados.

Para la búsqueda de la información, se revisó directamente en papers científicos como revisiones bibliográficas, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos, además de datos y manuales de la organización mundial de la salud (OMS). Se utilizaron buscadores como *PubMed*, *Science Direct*, *Google Académico*. Se excluyeron publicaciones que no guardaran relación con el tema de investigación, o publicaciones repetidas, se adicionaron otros trabajos científicos que permitieran la fundamentación del trabajo desarrollado. No se consideró un periodo de tiempo como criterio de búsqueda debido a la novedad del tema con el propósito de recopilar una mayor cantidad de información y antecedentes para lograr el cumplimiento de los distintos objetivos planteados para la realización de esta memoria.

5 MARCO TEÓRICO

5.1 Diabetes

La diabetes mellitus (DM) es una alteración del organismo caracterizada por la desregulación de la homeostasis de la glucosa, ocasionando una hiperglicemia crónica, en caso de no ser tratada (1, 2). La condición crónica de hiperglicemia repercute en la alteración de carbohidratos, lípidos y el metabolismo de proteínas asociado a un daño prolongado en conjunto con la falla de múltiples órganos, especialmente los ojos, los riñones, nervios corazón y vasos sanguíneos(3). La diabetes puede ser clasificada en varios tipos, siendo dos las principales y más estudiadas: Diabetes mellitus tipo 1 (DMT1) y Diabetes Mellitus tipo 2 (DMT2), siendo esta última la forma más común de la enfermedad (1, 4). Los mecanismos que dan origen a la enfermedad son diversos: uno de los más importantes es la reacción de células inmunes que causan la destrucción de las células β -pancreáticas, generando la pérdida de la producción de insulina, dando origen a la DMT 1 (2, 5). Por otra parte, la DMT2 caracterizada por la resistencia a la insulina que tiene origen en una falla ubicada en el sistema de señalización de la insulina en la célula, lo que provoca que su efecto sea ineficiente y se genere una mayor síntesis de insulina para suplir la ineficiencia en este mecanismo, de manera tal que la sobreexpresión de la insulina por parte de la célula beta pancreática, puede repercutir en una disfunción y posterior apoptosis celular de bajo grado, teniendo como consecuencia el desarrollo de la DMT 1, eventualmente (5, 6). Además de mencionarse de otras clasificaciones de diabetes (mayoritariamente asociadas a la DMT 2 al ser de un origen no autoinmune), entre estas se puede destacar la diabetes gestacional, la inducida por esteroides, la relacionada a fibrosis quística, la post pancreatoclectomía, la asociada a acromegalia, la del virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), la asociada al virus de la hepatitis C, la del síndrome de ovario poliquístico, además de las diabetes monogénicas. En la figura 1 se ilustra la clasificación de la diabetes. (3)

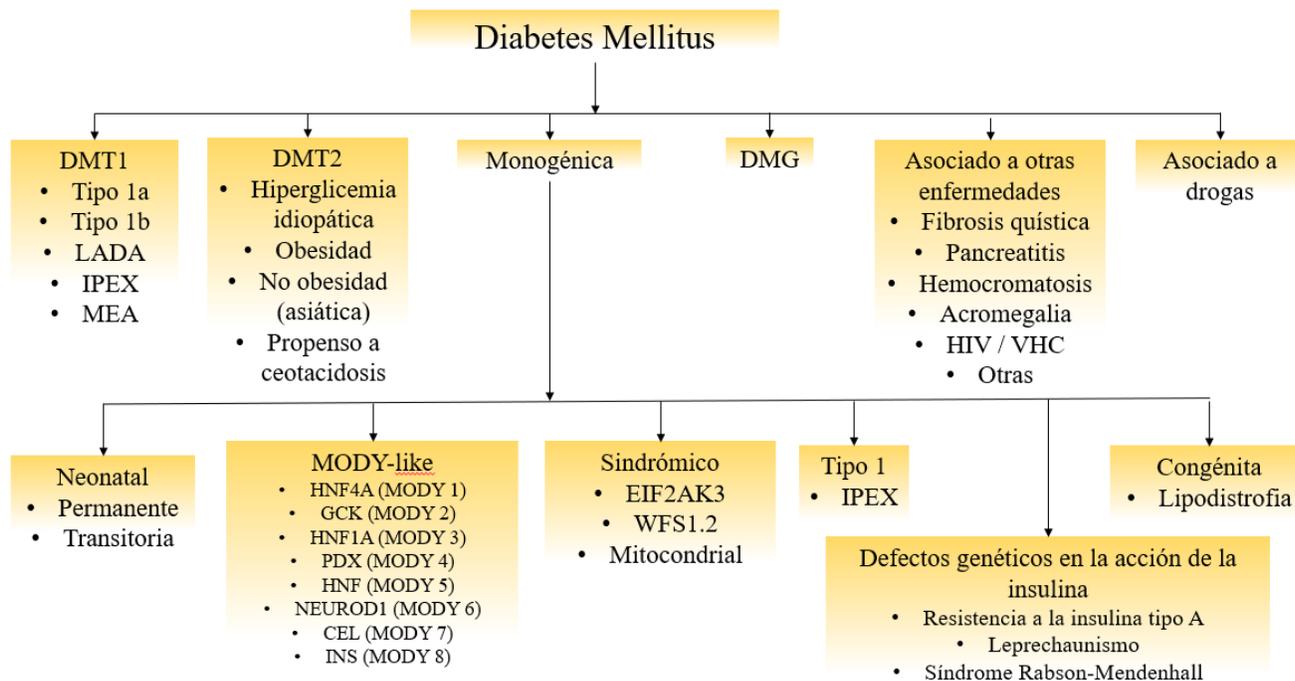


Figura 1 Clasificación de diabetes La diabetes mellitus puede ser clasificada según el tipo de origen que tenga, destacando por su prevalencia en la población, la diabetes mellitus tipo 1 (DMT1), la diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) y la diabetes mellitus gestacional (DMG). Entre otras están las de origen asociado a enfermedades virales y a drogas. El componente monogénico da origen a otros tipos de diabetes tales como la neonatal, síndrónico, la DMT1 de origen IPEX, defectos genéticos en la acción de la insulina, otros de origen congénito como la lipodistrofia y los MODY-LIKE o hiperglicemia no cetósida familiar, la cual suele aparecer comúnmente en niños, adolescentes o adultos jóvenes y cuya asociación primeramente se encuentra asociada a los defectos de la secreción de insulina. *Tomado y adaptado de Thomas, C. (2015). (3)*

Existen varios criterios para el diagnóstico de DM, que según la OMS se define como niveles iguales o superiores a 126 mg/dL en condiciones de ayuno en dos o más ocasiones, o por encima de 200 mg/dL, tras una administración de 75 gramos de glucosa oral tras las 2 horas (prueba de tolerancia a la glucosa oral o PTGO). Por otro lado, se consideran niveles de glucosa comprendidos en el rango mayor o igual a 140 mg/dL y menores a 200 mg/dL tras una carga de 75 gramos de glucosa oral, así como a niveles de glucosa en ayuno entre 100 mg/dL y 125 mg/dL como un factor de riesgo para la progresión de la diabetes, en lo que hoy se conoce como “Prediabetes”(7).

Son diversas las alteraciones que puede ocasionar la diabetes a nivel sistémico. En la literatura se reporta la existencia de complicaciones en el sistema cardiovascular, renal (pudiendo llegar a generar fallas importantes), además de una estrecha relación con los procesos infecciosos. Esto ocurre no solo por la alteración homeostática de la glucosa, sino también en la inducción de un estado inflamatorio crónico, el cual se caracteriza por múltiples alteraciones lipémicas además de la generación de neuropatías (8). En consecuencia, la diabetes puede ser una causa de muerte prematura en la persona, y se puede asociar a un mayor riesgo de cáncer, una de las enfermedades de mayor frecuencia como causa de muerte en el mundo. Según un estudio con más de 800.000 participantes, donde la mayoría tenía alrededor de 50 años de edad, se observó que en promedio quienes padecían diabetes, vivían 6 años menos que la población sin diabetes, al comparar distintos radios de peligro de muerte de enfermedades tanto cancerígenas como no cancerígenas(9), como se ilustra en la tabla 1 y 2.

En la tabla 1, se ilustran los diversos *ratios* de muerte en pacientes con diabetes mellitus por enfermedades cancerígenas, donde el mayor riesgo de muerte en diabéticos, según este estudio, es el cáncer de hígado con un promedio de 2,16 mientras que el más bajo es el del sistema endocrino y nervioso con un 0,88. Por otra parte, en la tabla 2 se ilustran los *ratio* de muerte por enfermedades no cancerígenas, entre estas el mayor valor es de 3,02 en pacientes que sufrieron enfermedades renales y el menor es en pacientes con Alzheimer y otras condiciones relacionadas al deterioro mental. Se destacan, además, los datos presentados por infecciones como la neumonía con un *ratio* de muerte de 1,64 que es significativamente menor que en otras infecciones presentadas, esto se traduce en que existe una alta tendencia a fallecer por enfermedades respiratorias tales como la neumonía, sin embargo, existen otras enfermedades que suelen estar involucradas en el fallecimiento de pacientes diabéticos de forma más frecuente.

Tabla 1 *Odd ratio* por enfermedades cancerígenas en pacientes con diabetes mellitus

<i>Ratio de muerte por cáncer en pacientes con diabetes mellitus</i>		
Tipo de cáncer	Número de muertes	Peligro de muerte (95% IC)
Hígado	533	2.16 (1,62 – 2,88)
Páncreas	2189	1.51 (1.24 – 1,83)
Ovario	1149	1.45 (1.03 – 2,02)
Colon-rectal	3876	1.40 (1,20 – 1,63)
Vejiga	834	1.40 (1,01 – 1,96)
Oral	475	1.38 (0,90 – 2,12)
Melanoma	547	1.36 (0,83 – 2,23)
Riñón	815	1.28 (0,89 – 1,85)
Pulmón	7823	1.27 (1,13 – 1,43)
Pecho	3338	1.25 (1,02 – 1,52)
Esófago	795	1.21 (0,86 – 1,69)
Estómago	1531	1.16 (0,92 – 1,46)
Tejido conectivo	310	1.11 (0,58 – 2,11)
Hematológico	3425	0.93 (0,77 – 1,13)
Próstata	2217	0.89 (0,71 – 1,10)
Endocrino y nervioso	1209	0.88 (0,60 – 1,27)
Lugar inespecífico u otro	8680	1.17 (1,07 – 1,27)

Tomado y adaptado de Sehassai SR. (2011) (9)

Tabla 2 Odd ratio por enfermedades no cancerígenas en pacientes con diabetes mellitus

<i>Ratio de muerte por enfermedades no cancerígenas y no vasculares en pacientes con diabetes mellitus</i>		
Tipo de enfermedad	Número de muertes	Peligro de muerte (95% IC)
Renal	686	3,02 (2.39–3.82)
Infecciones (excluyendo neumonía)	1081	2,39 (1.95–2.93)
Hígado	1429	2,28 (1.90–2.74)
Sistema digestivo (excluyendo hígado)	2034	1,70 (1.43–2.04)
Cataratas	442	1,70 (1.11–2.60)
Neumonía	2893	1,67 (1.45–1.92)
Desórdenes mentales	1948	1,64 (1.32–2.02)
Autolesiones intencionadas	963	1,58 (1.16–2.15)
Desordenes endocrino, metabólico o nutricional	299	1,49 (0.88–2.52)
Cualquier causa externa	4181	1,36 (1.19–1.56)
Desordenes del sistema nervioso	3133	1,28 (1.07–1.53)
Enfermedad crónica obstructiva de pulmón y condiciones relacionadas	3197	1,27 (1.07–1.50)
Alzheimer y otras condiciones relacionadas	1273	1,21 (0.92–1.59)
Otras enfermedades no cancerígenas o cardiovasculares	2412	1,72 (1.53–1.93)

Tomado y adaptado de Sehassai SR.(2011) (9)

La epidemiología de la enfermedad es variable, esta alcanza un pick alrededor de los 10-14 años, aunque puede ser desarrollada a cualquier edad. Entre los factores genéticos predisponentes más importantes son: HLA DR4-DQ8 y HLA DR3 -DQ2(5). Estas variaciones genéticas son presentadas en los antígenos leucocitarios humanos (HLA), la presencia de forma heterocigota de estas repercute en un incremento de la probabilidad de desarrollar DMT1 mediante la producción de anticuerpos que reconocerán los haplotipos previamente mencionados (5). Por lo que actúan como un factor de riesgo genético,

El tratamiento de DM consiste principalmente en la administración de la insulina, debido a la ausencia de producción de la misma en el organismo de quien padece la enfermedad, sin embargo esto ocurre principalmente en la DMT1, a diferencia de la DMT2 la cual está relacionada con otros factores tales como los ambientales donde el sedentarismo juega un papel muy importante en su desarrollo, por lo que no necesariamente es tratada con insulina, sino que la desregulación de la glucosa puede ser manejada mediante otros medios como la regulación de una dieta, o el ejercicio físico(4).

Dado que la diabetes se fundamenta en la patología de la célula-beta pancreática y la secreción y sensibilidad a la insulina, resulta imperativo hablar de esta misma: el cómo los diversos factores pueden intervenir en la misma, lo cual se tratará en el siguiente apartado.

5.1.1 Célula-beta pancreática e insulina.

Existen diversos factores que repercuten en la diabetes, muchos de los cuales son respuesta al entorno, como la obesidad, sumados a algunos defectos genéticos que pueden ocasionar una falla en la compensación por parte de la secreción de insulina, lo que lleva como eje central la afección de la célula beta pancreática (10). Esta se trata de una célula especializada ubicada en los islotes de Langerhans, concretamente en el páncreas. La función principal de la célula es la formación de la insulina, siendo esta última un péptido encargado de la regulación de la glucosa mediante la captura de esta al inducir la translocación de los receptores de glucosa GLUT-4, además de regular el metabolismo de lípidos y proteínas y de promover la división celular (6). En la DMT1, hay una destrucción autoinmune de estas células, que lleva a una hiperglicemia por déficit absoluto de insulina.

En la DMT2, existe una resistencia a la insulina que lleva a la exigencia de secreción de más insulina por parte de la célula beta, la cual termina por agotarse y alterarse. Los mecanismos por los que se puede generar la resistencia a la insulina son diversos, principalmente una mezcla de factores ambientales (dieta hipercalórica, sedentarismo) y factores genéticos familiares. Por otro lado, hay también factores que predisponen a la aparición de otros tipos de diabetes más raros, los que se encuentran ligados a la propia síntesis del péptido, pudiendo ocurrir fallas en los procesos transcripcionales, traducción y postraducción además de las alteraciones que puedan existir en el aparato de Golgi, así como también en el proceso de liberación de la insulina, como es detallado en la figura 2 lo cual en última instancia generará desequilibrio en el metabolismo de proteínas, lípidos y glicógeno por la afección en la vía de señalización de la insulina la cual es detallada en la figura 3 (6).

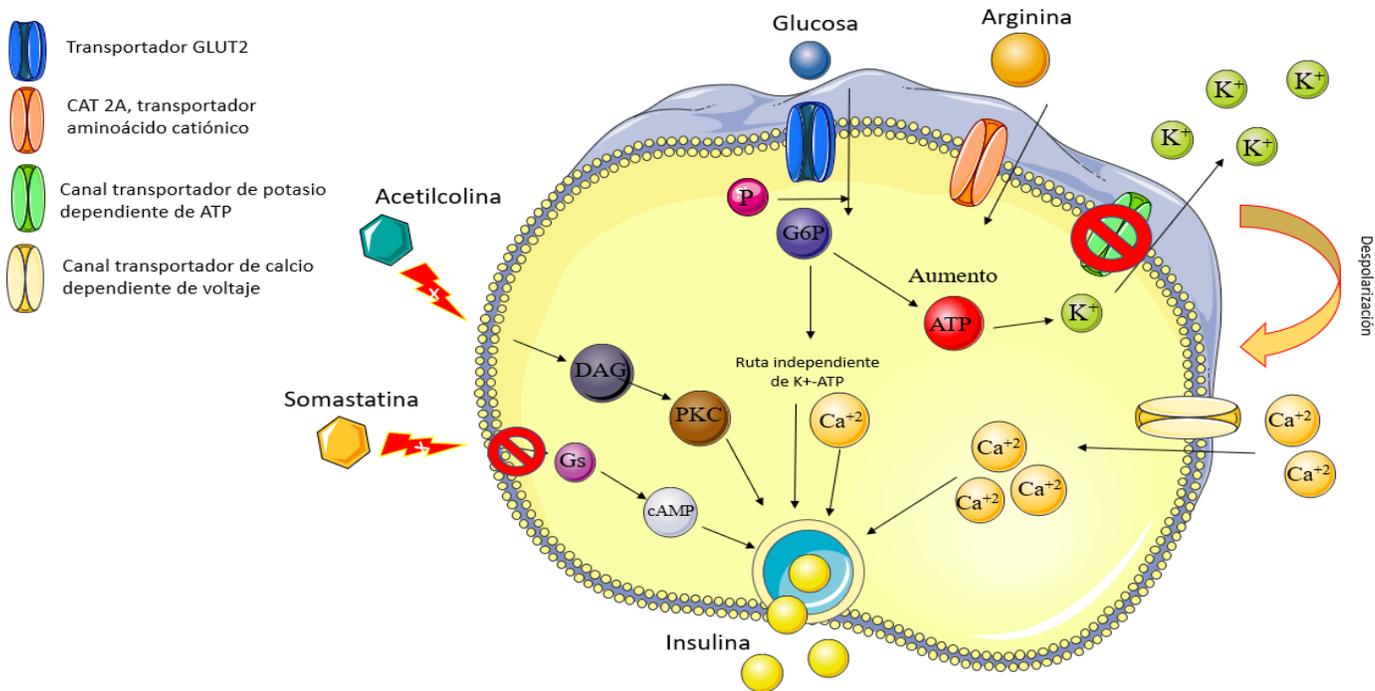


Figura 2. Representación esquemática de la secreción de insulina. La célula beta pancreática comienza la liberación de la glucosa en el momento en que esta recibe glucosa a través del transportador GLUT 2, la cual desencadenará una serie de mecanismos a partir de la producción de ATP, generando una despolarización de membrana la cual generará un incremento de captación de calcio por medio de canales dependientes de calcio lo que llevará a la secreción de insulina por parte de la célula beta pancreática. *Tomado y adaptado de G. Wilcox (2005) (6)*

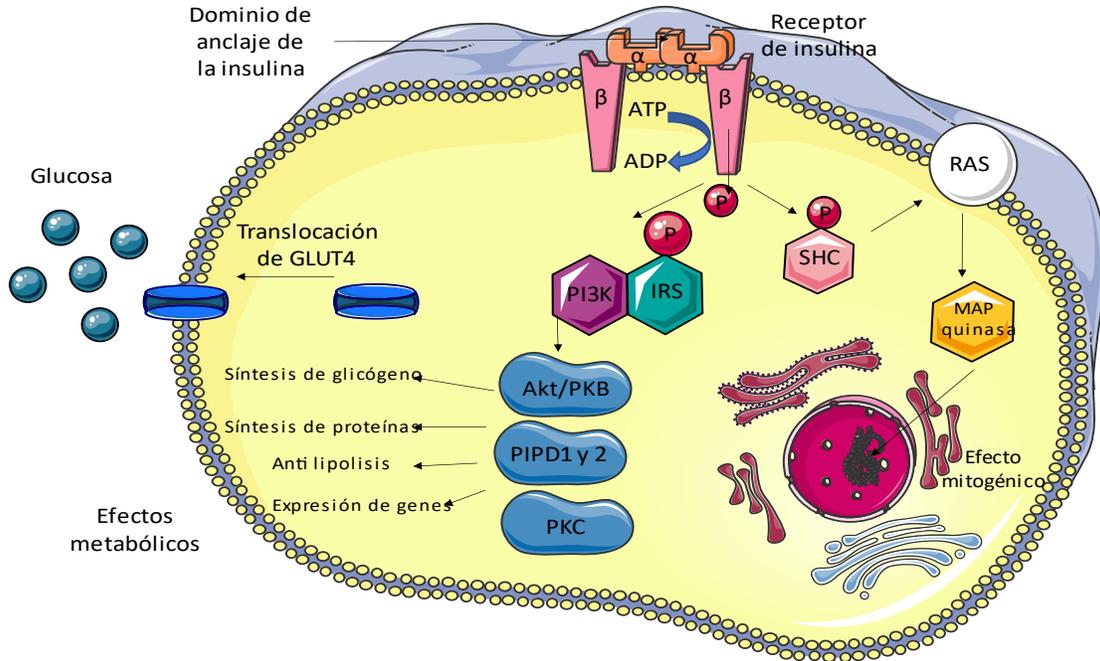


Figura 3 Vía de señalización de la insulina. La vía de señalización de la insulina comienza con el receptor de insulina, el cual por medio del uso de ATP autofosforilará los dominios β , quienes interactúan con el IRS y PI3K, además de AKT/PKB, PIPD1 y 2, y PKC, generando una serie de productos desde la translocación o expresión de canales GLUT 4 en membrana para la captación de glucosa, la síntesis de glicógeno, la síntesis de proteínas, la acción anti-lipólisis, hasta la expresión de genes. Tomado de G. Wilcox (2005) (6)

Una vez establecidos los principales mecanismos de la célula beta y cómo esta funciona, se pueden comprender algunos de los distintos factores que pueden afectarla, como son las condiciones dañinas ocasionadas por el estrés oxidativo y la inflamación (apartados que se tratarán más adelante). Ambos estados resultan de interés dado a que estos mismos han sido evidenciados en patologías virales como el COVID-19, ocasionado por el SARS-CoV-2.(11)

5.2 SARS-CoV-2

Antes de diciembre de 2019, 6 tipos de cepas pertenecientes a la familia de virus *Coronaviridae* eran capaces de infectar al ser humano, tales como HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 y HKU1 quienes principalmente ocasionan enfermedades a nivel del tracto aéreo superior, dentro de esta familia se destacaban 2 cepas: 2003 el síndrome respiratorio agudo grave ocasionado por coronavirus tipo 1 (SARS-CoV) y el síndrome respiratorio de medio oriente (MERS-CoV) (12)., Tras diciembre del 2019 una nueva cepa perteneciente a la familia de los coronavirus fue identificada en Wuhan (China) (13), al cual se le conoce como el síndrome respiratorio agudo grave ocasionado por coronavirus de tipo 2 (SARS-CoV-2 o COVID 19), que este al igual que los otros miembros de su familia son virus de tipo RNA, originalmente descritos en 1966 por Tyrell y Byone, quienes cultivaron los virus a partir de muestras de resfriado común (14).

El SARS-CoV-2 estructuralmente es una esfera pleomórfica con una envoltura, además de un RNA de sentido positivo en una nucleoproteína, cabe destacar que esta misma es uno de los genomas más grandes entre los virus de tipo RNA (26,4-31,7 kb) y poseen un contenido de Guanina más Citosina que puede variar entre el 32% al 43%, el RNA se encuentra asociado a una cápside, y la envoltura viral está compuesta por glicoproteínas (15). El SARS-CoV-2 al ser miembro de la familia de los coronavirus, comparte muchas similitudes con estos, teniendo una relación genómicamente cercana con el SARS-CoV, si bien aunque está relacionado íntimamente existen varias diferencias que pueden ser destacadas, por ejemplo el SARS-CoV cuyo primer brote ocasionó la infección de aproximadamente 8000 personas, a diferencia del SARS-CoV-2 el que a finales de marzo del 2020 se había esparcido en todo el mundo y en mayo del mismo año habría infectado a más de 4.806.299 personas y ocasionado 318.599 muertes y actualmente 538.975.485 de casos registrados y un total de 6.318.724 muertes decretadas. Esto evidencia una clara diferencia en la capacidad de contagio que tienen ambas cepas, aunque en cuanto a la mortalidad se debe destacar que el SARS-CoV presenta radios de mortalidad más altos que el SARS-CoV-2.(16-19). Estos virus comparten una maquinaria de replicación y transcripción similar

altamente conservado, donde un grupo de proteínas no-estructurales producidas como producto de escisión de las poliproteínas ORF1a y ORF1ab lo que facilita la replicación y transcripción viral, exceptuando por los Gammacoronavirus los cuales carecen del nsp1. Se debe destacar además de un componente clave el cual es la RNA polimerasa RNA-dependiente o proteína no estructural 12 (RdRp o nsp12), la cual cataliza la síntesis viral y juega un rol central en el ciclo de replicación del SARS-CoV-2, por este hecho la nsp12 es altamente conservada en los virus pertenecientes a los coronavirus (20, 21). A diferencia de los otros miembros de los coronavirus, el SARS-CoV-2 ha demostrado ser más eficaz en la transmisión persona-persona debido a una alta afinidad por el receptor de la enzima convertidora de angiotensina de tipo 2 (ECA2), además de un sitio de anclaje en la unión de la proteína espiga S1/S2 la que se detalla en la figura 4, la cual ha determinado la capacidad infectiva en el hospedero (18, 20).

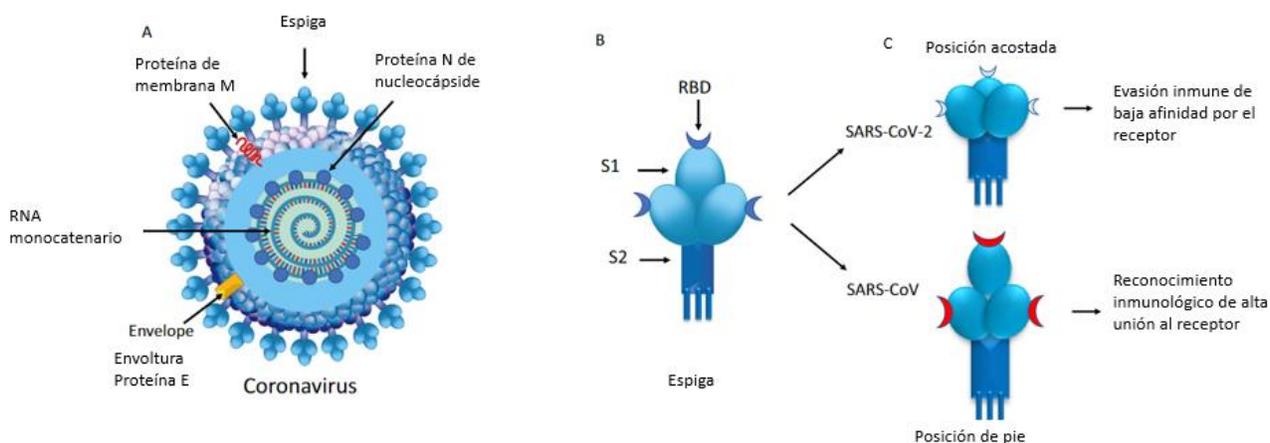


Figura 4. Estructura de coronavirus y comparativa de proteína S. El virus del coronavirus (A) está compuesta principalmente por un grupo de estructuras tales como la membrana, la envoltura y la espiga, estas proteínas albergan el RNA del virus, el cual se encuentra envuelto por una nucleocápside. la estructura de la espiga varía dentro de los miembros de la familia Coronaviridae, la espiga (B) está compuesta por dos subunidades S1 y S2, donde la primera actúa como el anclaje del receptor, la sub unidad S1 además varía su conformación o posición según sea el virus (C) donde se puede ver que la estructura cambia generando otras propiedades en el coronavirus, al tener una posición “hacia abajo” le otorga una capacidad para evadir el sistema inmune, a diferencia de otras estructuras “hacia arriba” lo que le otorgaría mayor reconocimiento inmune. *Tomado y adaptado de Rossi (2020) (17)*

La proteína S actúa como el anclaje del virus a la célula, se ha descrito que esta tiene una activación proteolítica, más concretamente en la subunidad S1, la subunidad S2 funciona como un apoyo mecánico desde el que S1 activará las proteasas celulares, más concretamente serino-proteasas celular de transmembrana 2 (TMPRSS2), además de catepsinas L (CTSL) y catepsina B (CTSB) para así facilitar la fusión de la membrana viral con la célula del hospedero como se ilustra en la figura 5. Se debe destacar que la acción de las TMPRSS2 parece tener un rol esencial en la replicación y la propagación viral. (17, 22, 23) Aunque existan mecanismos similares para la infección de los coronavirus, la proteína S del SARS-CoV-2 posee diferencias del 79% y el 50% del SARS-CoV y el MERS-CoV respectivamente. (15).

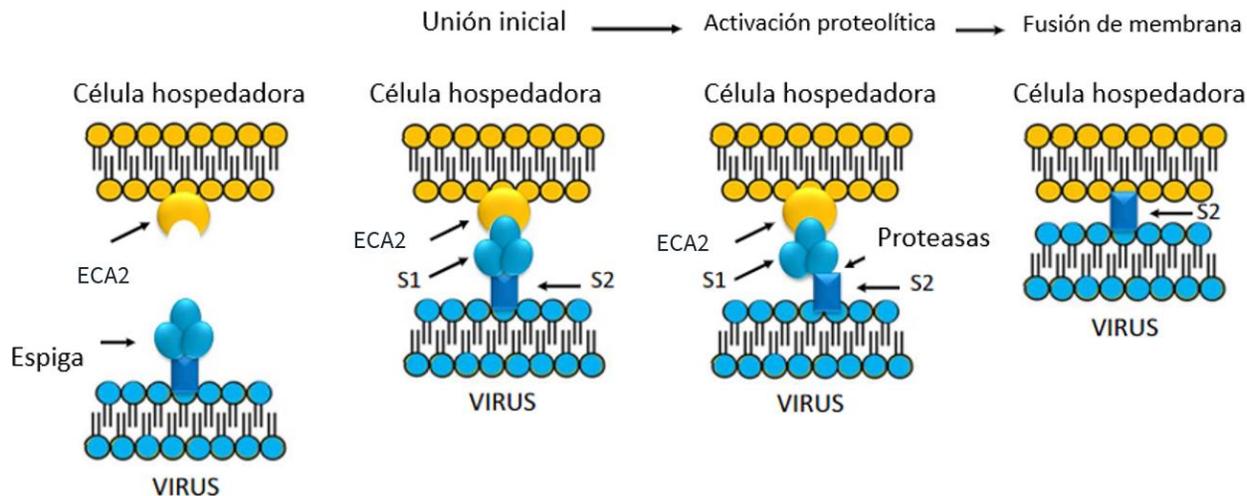


Figura 5. Proceso de anclaje de la proteína S a la membrana celular del hospedero. La proteína S se ancla en los receptores ECA2 de las membranas celulares, donde la subunidad S1 desencadena procesos proteolíticos por medio de las TMPRSS2, lo que permite que la subunidad 2 pueda anclarse en la membrana del hospedero y finalmente fusionar ambas membranas permitiendo el ingreso del material genético viral para la infección. *Tomado y adaptado de Rossi (2020) (17)*

Con lo previamente dicho, el proceso de infección comienza con el anclaje del virus por medio de la proteína S en los receptores ECA2, como se ilustró en la figura 5 (17), tras lo cual, por medio de la acción de las TMPRSS2, ocurre un cambio conformacional en la proteína S al degradarse la sub unidad S1, generando el anclaje que dará paso a la unión de las membranas viral y celular (24). Entonces, el RNA viral es liberado al citoplasma celular y actúa como un mRNA para la traducción de los ORF1a y ORF1b, tras lo cual se produce la interacción de las nsps en conjunto con las RdRP ORF1a y ORF1b, para generar un complejo de transcripción para la síntesis del RNA viral. Dicho complejo se ubicará en vesículas de doble membrana, donde se sintetizará un RNA genómico y uno sub-genómico. El RNA sub-genómico codificará para las proteínas M, E, N y S pertenecientes a la estructura viral, mientras que el RNA genómico que cumple la función de codificar para las nsps y la RdRP se encapsulará en la membrana en conjunto con las proteínas accesorias virales y será liberada para la infección de nuevas células (24). Para ilustrar dicho proceso ver la figura 6.

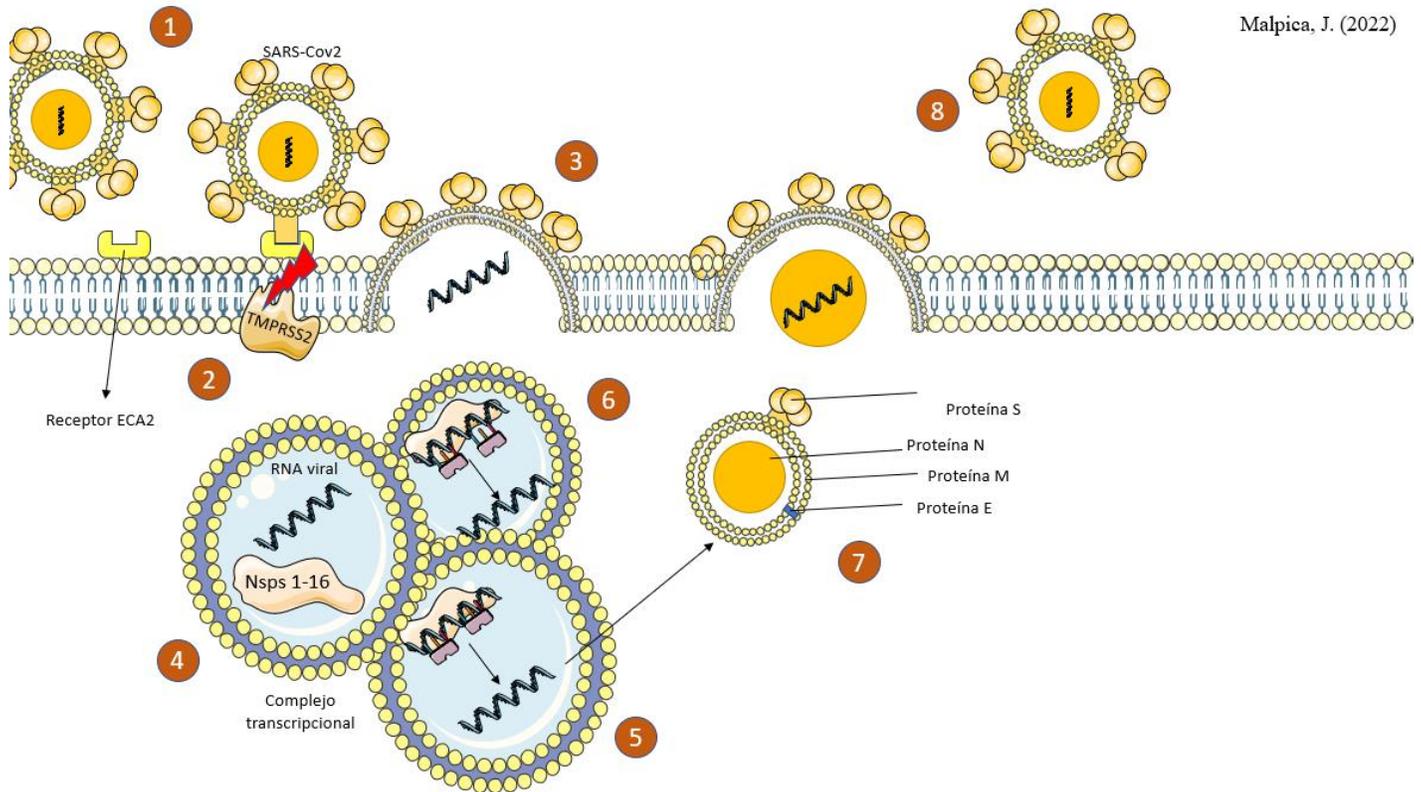


Figura 6 Proceso de replicación viral del SARS-CoV-2. (1) El virus SARS-CoV-2 se anexa por medio de la proteína S a los receptores ECA2 (2) en donde se generará la acción proteolítica de TMPRSS2, realizando un cambio en la subunidad S1, descubriendo la subunidad S2 (3), generando la unión a la membrana, (4) tras lo cual, a través de la síntesis de las nsps y RdRP, se generará un complejo transcripcional contenido en vesículas de doble membrana (5) y a partir de estas, se sintetizará el RNA genómico (6). Adicionalmente, se sintetizará el RNA sub genómico (7), con lo cual se sintetizarán las proteínas accesorias virales M, N, S y E, (8). Finalmente, el RNA genómico se encapsulará con las proteínas accesorias, formando un nuevo virus, el cual será liberado al entorno extracelular para infectar una nueva célula. *Elaboración propia Malpica, J. (2022)*

Las infecciones por coronavirus son capaces de generar cuadros relacionados al sistema respiratorio, gastrointestinal y el sistema nervioso central, lo que repercute en un problema no solo de salud pública ya que también ocasiona pérdidas económicas(16). A nivel sistémico, el SARS-CoV-2 ha sido reconocido por ser capaz de generar alteraciones a nivel transcripcional, alterar el ciclo celular, el citoesqueleto, además de las vías de apoptosis de las células hospedadoras, adicionalmente se ha descrito que generan inflamación, alteran la inmunidad, la respuesta del sistema inmunitaria y las cascadas de coagulación (25). Esto

puede ser relacionado por los distintos mecanismos mediante los cuales el virus hace ingreso al cuerpo humano. Según diversos estudios, se ha descrito que dos de los principales factores que ayudan al ingreso del virus a la célula del hospedero como lo son el receptor ECA2, TMPRSS2, CTSL y CTSL, se encuentran ampliamente distribuidos en el cuerpo humano, pudiendo expresarse, diversos tejidos tales como el riñón, corazón además del tracto gastrointestinal, una mínima expresión de los genes de *ECA2* y *TMPRSS2* en el cerebro y células sanguíneas. Sin embargo, ECA2 y TMPRSS2 son altamente encontrados en las células secretoras de transición en el tracto bronquial, además de células del epitelio nasal (26). Lo anteriormente mencionado puede resultar en una explicación de por qué la sintomatología asociada a la infección de COVID-19 resulta en alteraciones gastrointestinales en conjunto con las respiratorias, por la replicación viral que puede ser dada en los distintos órganos que expresan los receptores ECA2 y TMPRSS2. La capacidad de alterar las vías señalizadoras no es una cualidad única en el virus SARS-CoV-2 en diversos estudios se ha demostrado que los virus han sido capaces de modificar determinadas rutas de señalización, para ello uno de los modelos utilizados son ratones inoculados, concretamente con el virus SARS-CoV y otros como el virus de la hepatitis, donde se obtuvo como resultado la inducción por medio del SARS-CoV la activación mediada por mitógeno kinasas (MAPKs), específicamente p38 MAPK, adicionalmente de una débil inducción de la señalización de Akt donde se debe destacar la participación de la proteína perteneciente a la nucleocápside o proteína N (25, 27, 28).

Parte del proceso de la infección viral radica en cómo el virus ingresa en la célula, cómo se ancla y se une, permitiendo desencadenar los mecanismos de replicación viral. Una vez ocurrido esto, se genera el proceso de viremia, con lo cual el sistema inmunitario tendrá mayor posibilidad de reconocer el virus y responder a él.

5.2.1 Reconocimiento del SARS-CoV-2 por las células del sistema inmune

El SARS-CoV-2 es reconocido por las células del sistema inmunitario mediante un patrón de receptores de reconocimiento, principalmente aquellos miembros de los receptores Toll-like como el TLR3 y TLR7. Esto sucede por medio de la asimilación de un endosoma que contiene el material genético viral, reconocible por TLR 3 y TLR7, quienes reclutan proteínas adaptadores, tales como la de respuesta de diferenciación mieloide primaria 88 (MyD88) y dominios TIR, contenedores de adaptadores-inductores de interferón beta (TRIF). Posteriormente, la señalización se produce vía MyD88, TRIF y proteínas de señalización mitocondrial antiviral (MAVS), quienes reclutan gran cantidad de ubiquitina ligasas tales, como receptores asociados a factor de necrosis tumoral (TRAF) 3 y TRAF6, los cuales se asocian con quinasas antivirales tales como TANK1, IKK ϵ y el complejo IKK $\alpha/\beta/\gamma$. Consecuentemente, se produce la activación de factores de transcripción IRF3 y IRF7 y factor nuclear- κ B (NF- κ B), quien finalmente desencadena la producción de interferones tipo (IFN-1) y citoquinas proinflamatorias. La secreción de estas, generan efectos autocrinos y paracrinos los cuales suprimen la replicación viral, además de secretar otras citoquinas y quimioquinas que coordinan la respuesta inmunitaria (29, 30).

La respuesta a la replicación viral no solo radica en la vía de señalización de los TLR3 y TLR7, sino que, también parte de este proceso se ven involucrado un grupo de sensores de dsRNA (RNA doble hebra) citoplasmático los cuales responden a ácido retinoico (RIGI), como el receptor tipo RIG-I inducido por dsRNA, MDA5, los cuales en conjunto a las MAVS y el uso de las TRAF 2/5 y TRAF7, inducen la síntesis y posterior respuesta de interferones tipo I / III(31). Posteriormente, se secreta INF-1 el cual a través de los receptores de señalización vía interferón (IFNARs) estimularán la acción de intercambio de las Janus quinasa (JAK1) y tirosina quinasa (TYK2) que inducen a cientos de genes estimulados por IFN, los cuales se caracterizan por suprimir la replicación viral(32). Además, se debe destacar la producción de expresión de genes estimulantes de interferones como las oligoadenilato sintasas de tipo 1, 2 y 3 (OAS1, OAS2 y OAS3). Estas últimas, estimuladas por interferón, generan la síntesis de 2'-5'-oligoadenilatos a partir de RNA viral, los cuales actúan como

segundos mensajeros para la producción de patrones de moléculas asociada a patógenos (PAMPs). Los 2'-5'-oligoadenilatos activan las RNasaL la cual degrada dsRNA viral, siendo censado por RIGI. Mayormente, producto de esta degradación, se obtienen PAMPs, las ya mencionadas secuencias altamente conservadas en el patógeno que son reconocidos por los receptores de patrones de reconocimiento (PRRs). La producción de las PAMPs generará un reforzamiento en la respuesta inmune (30, 33, 34). El reconocimiento del virus por parte de las células del sistema inmunitario se encuentra ilustrado en la figura 7.

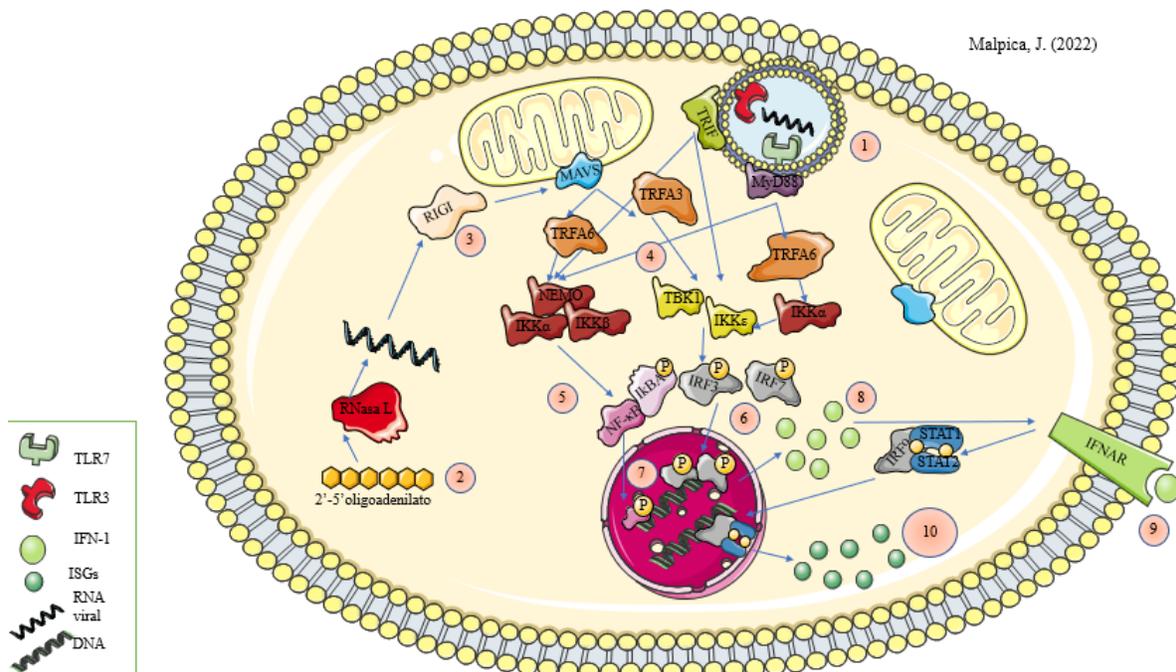


Figura 7 Reconocimiento y respuesta frente al SARS-CoV-2 en células del sistema inmunitario. El reconocimiento del virus comienza (1) con la endocitosis del endosoma que contiene el material genético viral, el cual es reconocido por los TLR de tipo 3 (TLR3) y tipo 7 (TLR7), a su vez estos utilizan proteínas de señalización de diferenciación mieloide como la MyD88 y contenedores de adaptadores tipo TIR como TRIF. (2) el reconocimiento viral también es realizado en el citoplasma a través de la síntesis del 2'-5' oligoadenilato, por la 2'-5'-oligoadenilato sintasa a partir de RNA viral, quien actúa sobre las RNasa L que degradan material viral contenido en el citoplasma celular, (3), los residuos son censados y activan a RIGI. (4) tanto la vía del 2'-5' oligoadenilato como los TLR desembocan en la activación de proteínas intermediarias de señalización como lo son las TRF6 y TRF3, ambas rutas de señalización culminan en la fosforilación (P) de (5) NF-κB además de (6) IRF3 e IRF7. (7) Ambos una vez fosforilados ingresan en el núcleo celular desencadenando la síntesis de citoquinas, tal como el IFN-1 (8) quien genera efectos autocrinos/paracrinos anexándose al receptor IFNAR (9). el IFN-1 desencadena la vía de señalización STAT quien actúa a nivel del DNA, generando la síntesis de ISGs (10), quienes suprimen la replicación viral como respuesta final. *Elaboración propia. Malpica, J. (2022)*

Una vez que el virus ingresa a la célula, se replica y es reconocido, se genera la respuesta inflamatoria por parte del sistema inmunitario, esta respuesta será modulada dependiendo del hospedero del virus SARS-CoV-2 pudiendo ser más o menos graves, esto muchas veces se ve influenciado por los factores de comorbilidad como la diabetes, por lo que dicha relación se verá estudiada en el siguiente capítulo.

5.3 SARS-CoV-2 y Diabetes Mellitus

SARS-CoV-2 utiliza los receptores señalizadores de ECA2 para el ingreso a la célula del hospedero. Estos se encuentran ampliamente distribuidos en el cuerpo humano: además del epitelio respiratorio y vascular, también se expresan en el epitelio intestinal y en efecto, se ha documentado que además de los síntomas clásicos tales como la tos, fiebre y dificultad para respirar, se pueden encontrar síntomas gástricos tales como diarrea, náuseas, vómitos y dolor abdominal (35). Esto sugiere un potencial desarrollo del virus en el tracto gastrointestinal, evidenciado por el hallazgo de material genético viral del SARS-CoV-2 en restos fecales. Adicionalmente, el virus es capaz de resistir a un amplio rango de pH (pH3-10)(36), esto en base a estudios realizados en modelos de virus RNA como la influenza tipo A y B que son capaces de sobrevivir al pH estomacal e intestinal(37, 38). Existen otros factores que juegan un importante rol en el desarrollo de la infección intestinal ocasionada por el SARS-CoV-2, y tal es la expresión de las *TMPRSS2* y las *CTSL*, esto se debe destacar debido a que en los pacientes diabéticos existe un aumento de *TMPRSS2* conjunto a receptores *ECA2* lo que repercute en una mayor susceptibilidad a la hora de una infección por parte del virus (17, 38). La expresión de los genes de *ECA2* y *TMPRSS2* ha sido vinculada con diversas condiciones proinflamatorias, incluyendo la obesidad, afecciones de la barrera del estómago y esófago causadas por *Helicobacter pylori*, diabetes, enfermedades autoinmunes, además de la oxidación de LDL (26).

La diabetes como comorbilidad cobra gran importancia dada las características de la alteración de la glucosa debido a la disminución de los transportadores de glucosa dependientes de sodio (SGLT1 o SLC5A1) en el epitelio intestinal debido a un incremento de los receptores *ECA2* en pacientes diabéticos, se genera una alteración de la homeostasis de la glucosa, lo que induce una desregulación del sistema inmunitario que repercute en una respuesta inflamatoria alterada de manera crónica. Incluso, se ha estudiado la posibilidad de que por medio de los receptores *ECA2* exista una producción de daño celular y un aumento en la progresión de la diabetes (26, 38, 39). Dado al aumento los receptores *ECA2* en las células de la mucosa intestinal, se genera una mayor cantidad de sitios de anclaje para la

entrada y la replicación viral del SARS-CoV-2 en el intestino, lo que podría asociarse a una mayor mortalidad de COVID-19 en pacientes diabéticos.

Durante el transcurso de la pandemia iniciada en el año 2019, se han reportado distintas comorbilidades que han sido claves en el desarrollo y desenlace de la fisiopatología ocasionada por el SARS-CoV-2, entre las que se pueden destacar la hipertensión, diabetes, enfermedades cardiovasculares además de enfermedades renales crónicas (40, 41). A nivel molecular, el patrón de expresión genética en las distintas comorbilidades son altamente similares a las ocurridas en la enfermedad de COVID-19, permitiendo un favorable desarrollo para la infección del virus. En el mismo sentido, se observó una disminución en la expresión génica del sistema de señalización celular de JAK y de activadores de proteínas de transcripción, STAT1, claves en la síntesis de citoquinas en el músculo, además de una disminución de los interferones producidos en el hígado en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Esta vía de señalización además puede ser encontrada a nivel de la célula beta pancreática, en la que participa como la señal más importante relacionada con el interferón gamma, el cual produce un efecto apoptótico en la célula beta. Esto ocurre dado a un efecto degenerativo en conjunto a las interleuquinas-1 (IL-1) por medio una vía dependiente del óxido nítrico (NO), principalmente asociado a la estimulación de la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS), lo que inhibe potencialmente la secreción de insulina, algo que se produce principalmente en la DM1. Esto se ve ilustrado en la figura 8 (42, 43). Consecuentemente la inhibición de la vía de señalización JAK/STAT ha mostrado un efecto protector activo en pacientes que padecen DM (41, 42).

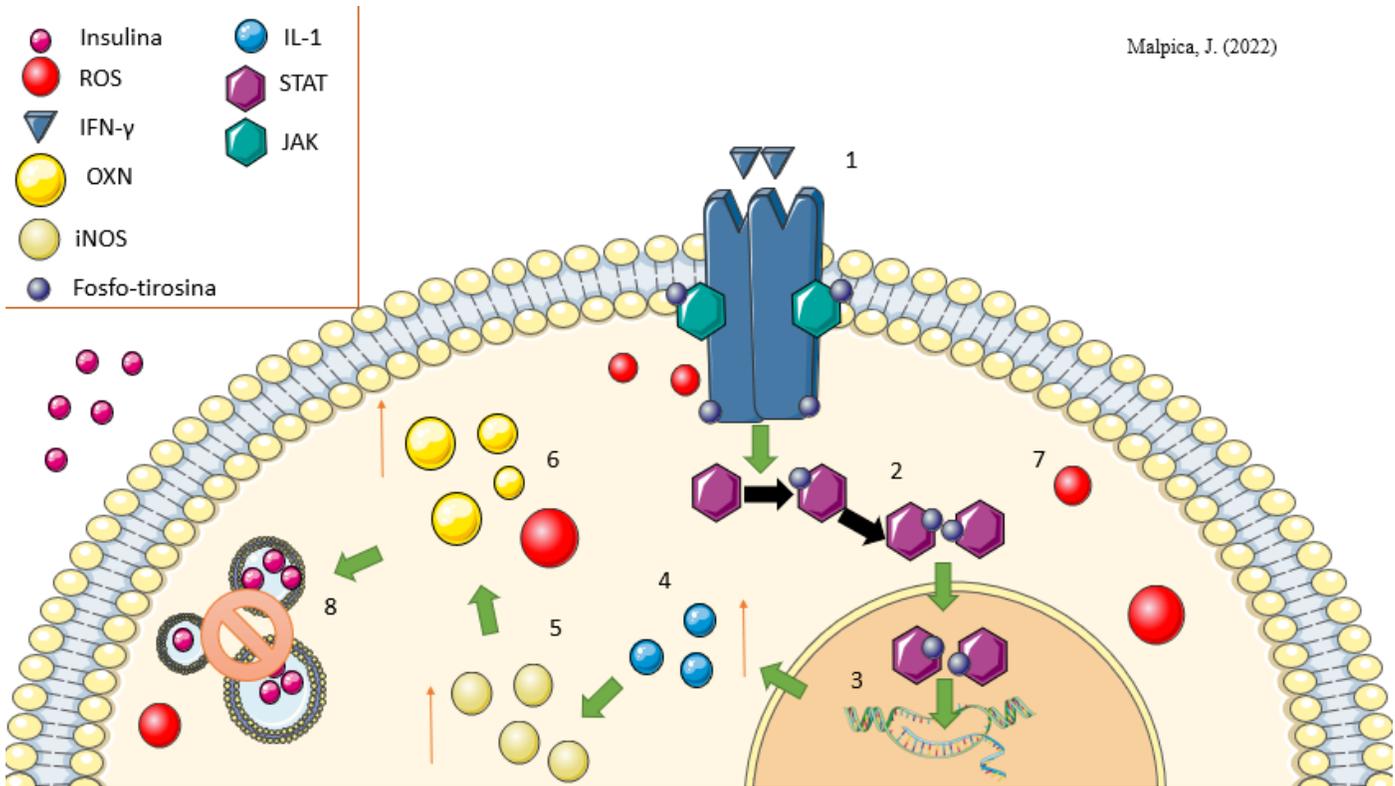


Figura 8 Acción de IFN- γ en célula beta-pancreática. (1) El interferón gamma (INF- γ) actúa estimulando a las Janus Quinasas, las cuales se fosforilarán hasta que puedan interactuar (2) con las proteínas transductoras (STAT), quienes se dimerizan y actúan a nivel de la transcripción nuclear (3). Tras un largo periodo de exposición de INF- γ en la célula beta pancreática (4), se genera un aumento de las interleuquinas 1 (IL-1) lo que a su vez repercute (5) en el aumento de iNOS, generando una acumulación del óxido nítrico celular (6) y consecuentemente (7) un aumento del estrés celular en especies reactivas de oxígeno (ROS), (8) además de la inhibición de la secreción de insulina por parte de la célula beta pancreática, lo que finalmente se traduce en que el incremento del estrés celular que repercute en la muerte de esta misma. *Elaboración propia. Malpica, J. (2022).*

Se ha demostrado además que existe una sobre-expresión de interleuquinas 6 (IL-6) en pacientes diabéticos con COVID-19, vía NF- κ B, el cual es un factor de transcripción nuclear encontrado en todo tipo de células. Este se encuentra involucrado en procesos como el estrés celular, la producción de citoquinas además de radicales libres, irradiación ultravioleta y antígeno de bacterias o virus(44).

El NF- κ B, guarda relación con la patogénesis de la DMT1 de origen autoinmune NF- κ B, además de desempeñar un rol importante en la patogénesis del COVID19 al ser mediado por la acción de la interleuquina 1 (IL-1), por lo que al existir un estímulo inflamatorio vía IL-1, se generará una respuesta pro-apoptótica en las células beta del páncreas, al generar una condición desfavorable para las mismas teniendo como consecuencia una progresión en el proceso de insulino resistencia, ya que si bien esta parte en los tejidos insulino-sensibles, la muerte de la célula beta pancreática por agotamiento, es uno de los factores más importante en el paso de insulinoresistencia a diabetes (44). Cabe destacar que en un estudio realizado en el año 2005 se demostró que la disminución en la expresión de NF- κ B, repercutía en una disminución sistémica de la expresión de la IL-6 (45). La caída significativa de la expresión de interleuquinas resulta importante en el desarrollo de la infección por el SARS-CoV-2, principalmente porque en ella se genera un proceso inflamatorio generalizado (tormenta de citoquinas) lo cual activa a su vez a otros procesos inflamatorios en el cuerpo del hospedero del virus, dicha complicación puede traer como consecuencia diversas secuelas, tales como condiciones de hiperglicemia o diabetes (46), posiblemente debido a los efectos pro-apoptóticos de NF- κ B, en la célula beta pancreática, como se ilustra en la figura 9.

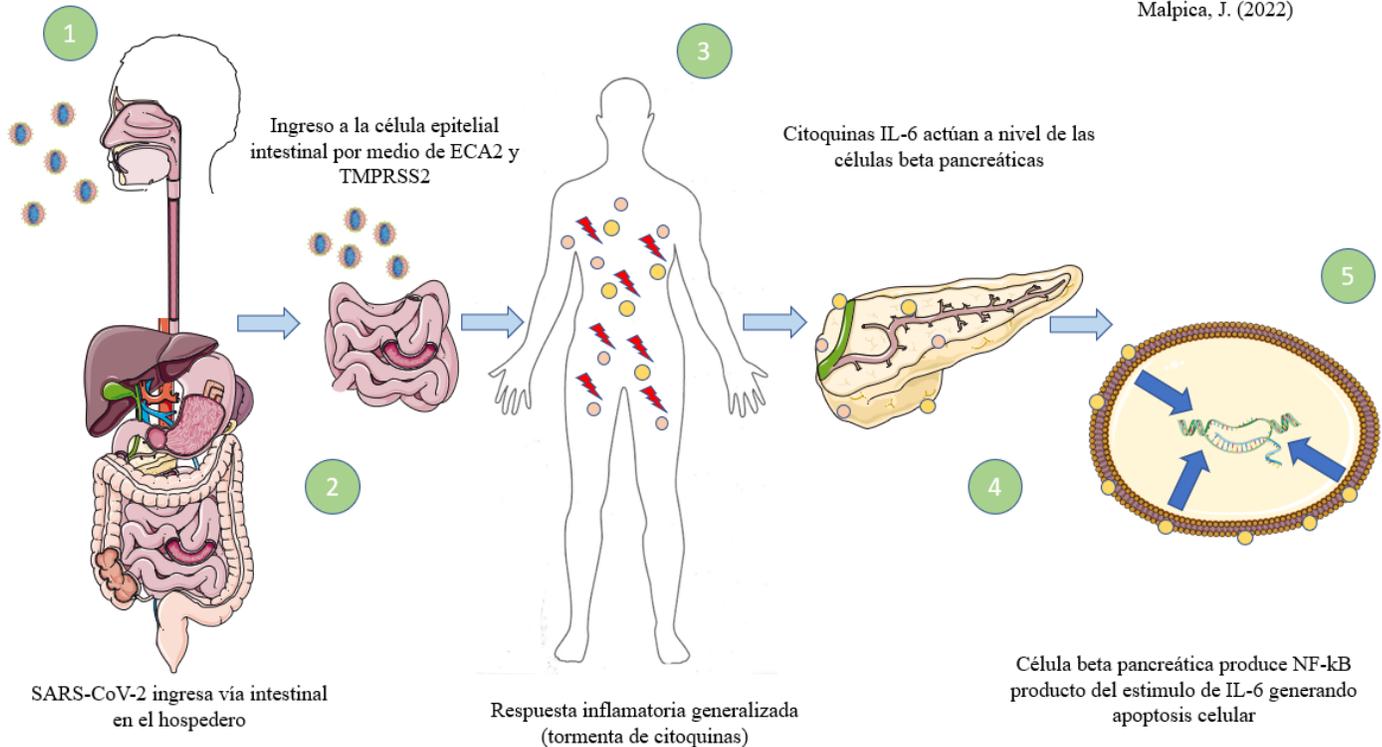


Figura 9 Posible proceso de infección de célula beta pancreática. (1) El SARS-CoV-2 ingresa al sistema del hospedero vía respiratoria o intestinal, en este último caso el virus pasa por el sistema digestivo hasta llegar al intestino delgado (2) donde este ingresará por medio de los receptores ECA2, la Serino proteasa TMPRSS2 y CTSB. Tras la replicación viral en condiciones desfavorables del hospedero (3) se produce una respuesta del sistema inmunitario generalizada la cual produce distintas citoquinas (entre las que se destaca la IL-6) (4) las cuales actuarán a nivel pancreática concretamente a nivel de célula beta pancreática (5). Una vez en la célula, la IL-6 estimula la producción de NF- κ B lo que repercute en procesos pro apoptóticos ocasionando la muerte celular y a su vez en un daño al órgano. *Elaboración propia Malpica, J. (2022).*

La infección del SARS-CoV-2 se encuentra relacionada principalmente con aquellos órganos que expresan los receptores ECA2 tales como pulmones, hígado, corazón e islotes pancreáticos. La expresión de ECA2 en los islotes pancreáticos ha sido reportado como un lugar de anclaje para virus como el SARS-CoV (47). Por ello, es probable que el virus SARS-CoV-2 sea capaz de ingresar en la célula beta pancreática generando daño por medio de la replicación viral en el interior de esta. La fisiopatología de este virus ha sido principalmente reportada en el ingreso al cuerpo a través de los neumocitos, que tras la replicación viral

inicial, el virus pasa a la sangre, donde ha sido detectado, generando viremia. El RNA encontrado en sangre podría explicar cómo este puede llegar hasta la célula beta pancreática, lugar donde generará un proceso de replicación que repercutiría en un deterioro de la capacidad del hospedero en producir insulina y por tanto, el inicio de un cuadro diabético (48). Molecularmente, la muerte de la célula beta-pancreática puede ser dado a un exceso de liberación de mediadores de la inflamación como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) e interferon gamma (IFN- γ) o interleuquinas como la IL-1, quienes pueden acentuar el proceso de muerte celular(49).

Es importante destacar a una de las propuestas relacionadas a los procesos infecciosos ocasionados por el SARS-CoV-2, donde estos han sido capaces de generar condiciones tales como la cetoacidosis y la alteración del metabolismo de la glucosa (50, 51), pudiendo tener relación con la afección de los genes *CA11*, cuya regulación juega un papel importante en la gluconeogénesis hepática. *CA11* o anhidrasa carbónica (AC), es una metaloenzima capaz de catalizar de forma reversible la hidratación de una molécula de CO₂ para convertirla en ácido carbónico (H₂CO₃). Cambios en esta enzima han sido reportados en distintas enfermedades crónicas, tales como la diabetes mellitus e hipertensión (52). Potencialmente, las alteraciones de la AC pueden ser un primer paso para la alteración del metabolismo en la DM, debido a que esta enzima posee un rol importante en proveer bicarbonato como sustrato para la carboxilación en distintas rutas metabólicas tales como: la gluconeogenesis, síntesis de algunos aminoácidos, lipogénesis y síntesis de pirimidinas (53). La enzima AC facilita la captura del lactato a través de la membrana del hepatocito y tal es la importancia de esta enzima, que se ha propuesto que el mecanismo de acción de la metformina radica en la reducción de la actividad de esta enzima para reducir la producción de glucosa hepática (54).

Pacientes con COVID19 han demostrado tener una desregulación importante en el equilibrio ácido-base influenciado por la actividad de la AC (55). Cabe destacar que en un estudio genético enfocado en la asociación de neprilisina (una metalo-endopeptidasa de membrana), ECA2 y AC como se ilustra en la figura 10, demostró una co expresión en el eje

RAS, el cual juega un rol fundamental en el desarrollo de la fisiopatología de la COVID19 (56).

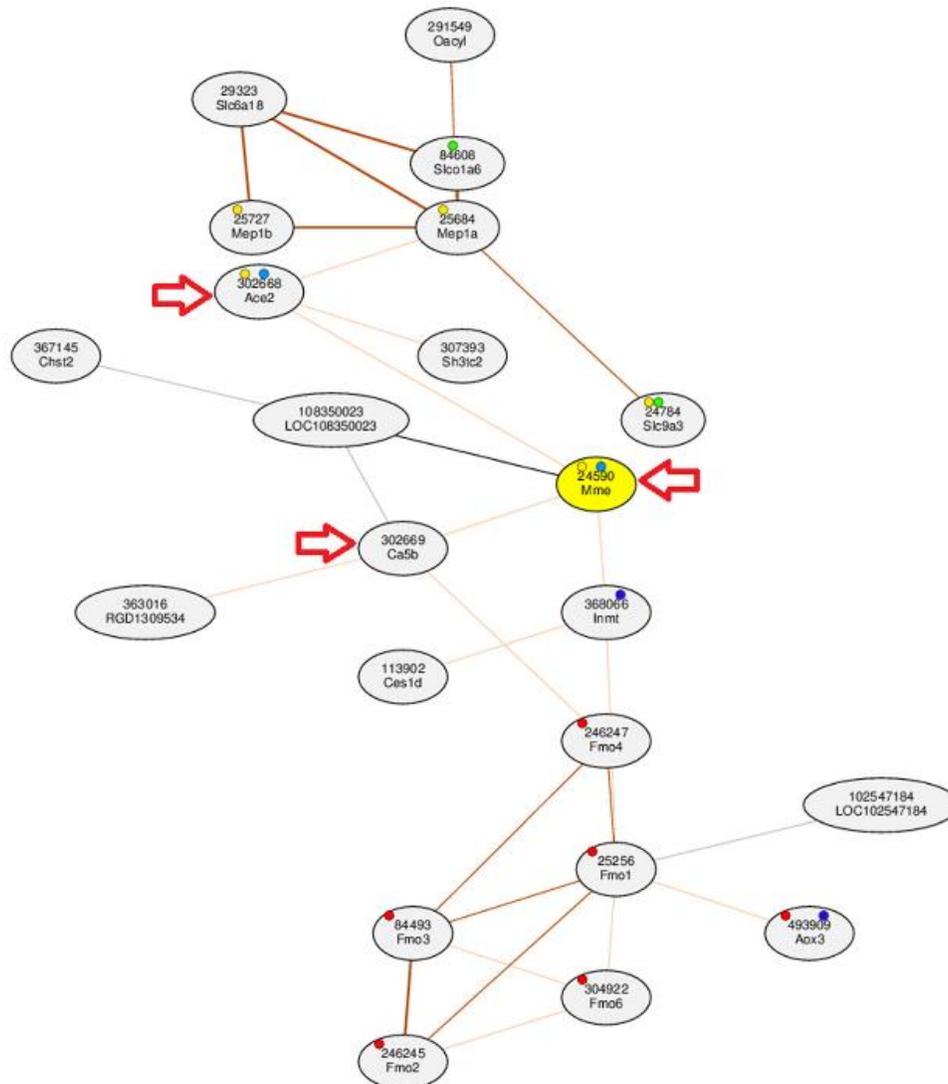


Figura 10 Co expresión de ECA2, neprilisina y CA en el eje RAS. Se muestra la expresión en conjunto de ECA2 (Ace2), neprilisina (Mme) y la anhidrasa carbónica (AC), donde cada uno de estos ha sido resaltado con las flechas rojas presentes en el diagrama. El diagrama consta de 22 proteínas de las cuales dos de ellas aún no han sido caracterizadas. *Tomado y adaptado de Zolfaghari, E. (2020) (56)*

En el 16,2% de los casos se ha documentado que en el COVID19 la diabetes ha sido un factor de comorbilidad y, que a su vez ha incrementado la mortalidad en un 22% (38). Esta información puede ser complementada con un metaanálisis realizado en el año 2020, de un total de 16.003 pacientes infectados por SARS-CoV-2, 1.724 pacientes eran diabéticos correspondiendo al 11,2% del total, obteniendo que la principal variante que influía en que los pacientes diabéticos obtuvieran COVID-19 fue la edad, es decir a medida que mayor era la edad peor resultaba el pronóstico. Se observó un incremento de la relación diabético-COVID19, además de evidenciarse que el *odd ratio* perteneciente a mortalidad era también influenciado por la edad (57). Adicionalmente se evidenció que la diabetes condicionaba un factor de riesgo para la adquisición de síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS), requerimiento de unidad de cuidados intensivos (UCI) y ventilación invasiva. En otro análisis donde se estudió la diabetes y el riesgo asociado a la severidad y mortalidad en la COVID19, se dividieron los grupos de estudio según los estadios en los que se encontraban (severo y no severo), donde se obtuvo que de un total de 2894 pacientes en condiciones severas, 750 de estos eran diabéticos, mientras que de 6203 pacientes en condiciones no severas 931 poseían esta comorbilidad, adicionalmente se reportó las proporciones de mortalidad y supervivencia de diabéticos con COVID-19 la cual fue de 259 pacientes con comorbilidad fallecidos de 879, mientras que hubo una supervivencia de 429 pacientes del mismo tipo contra 3292 sin comorbilidad (39). Entre los resultados de este estudio, se señaló que existe una correlación importante en la progresión y la mortalidad en las infecciones COVID-19 con la comorbilidad de diabetes mellitus, adicionalmente se reportó que los pacientes con intolerancia a la glucosa tenían un incremento de riesgo de infecciones pulmonares entre un 50-60%, además de señalar que en los estudios realizados se apuntó nuevamente a la presencia de ARDS, además de fallo multiorgánico en pacientes diabéticos.

Dada la fisiopatología presentada por los pacientes diabéticos en el transcurso de la enfermedad COVID-19, se deben considerar distintos apartados para comprender de mejor forma la interacción de la diabetes como comorbilidad del COVID-19, por lo que se estudiarán los procesos inflamatorios y oxidativos en ambas partes en el próximo capítulo.

5.4 Inflamación y estrés oxidativo

Las reacciones de óxido-reducción (REDOX) son aquellas donde un donador o agente reductor realiza la transferencia de electrones a un receptor o agente oxidante. Estas reacciones son llevadas a cabo constantemente en el metabolismo celular (58). No obstante, el desbalance de estas reacciones tiende a generar ROS, tales como el anión superóxido ($O_2^{\cdot-}$), peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y el radical hidroxilo ($HO\cdot$), cuya acumulación es causada por distintos factores tales como la radiación, polución, el cigarro, la isquemia e inflamación. Estas enfermedades repercuten en el desarrollo de diversas fisiopatologías tales como cáncer, fibrosis, enfermedades cardiovasculares, diabetes y enfermedades neurodegenerativas (58-60), esto debido a que las especies son capaces de generar la oxidación de compuestos como los lípidos, proteínas o el ADN (60, 61). En el caso de la diabetes, el estrés oxidativo por ROS está involucrado a múltiples niveles; tanto a nivel del daño de la célula beta (como se mencionó previamente), como a nivel de las complicaciones surgidas por la hiperglicemia crónica sobre el resto de los órganos y tejidos.

Se ha visto que la desregulación de la producción de especies reactivas del oxígeno (ROS en inglés) es un mecanismo de daño para diversos órganos en el cuerpo humano, entre los cuales se puede destacar el cerebro, corazón, hígado y páncreas. Concretamente en este último la célula- β es susceptible al daño inflamatorio en la DMT1 como por estrés metabólico en la DMT2, debido a su baja capacidad antioxidante, viéndose afectados especialmente los canales de potasio dependientes de ATP, cruciales para la secreción de insulina inducida por glucosa (62). El balance entre los sistemas antioxidantes con la generación normal de especies oxidativas es delicado, por lo que determinados factores son capaces de alterarla, tal como lo pueden ser las infecciones virales, incluyendo a la del SARS-CoV-2. Aunque existen varios mecanismos por los que se puede generar el desbalance en el sistema, el más común es el debilitar el sistema antioxidante celular (63), al verse debilitado posiblemente exista un incremento de ROS.

El incremento del estado oxidativo de las células por la alta concentración de ROS es capaz de generar un estado crónico de estrés, el cual puede acelerar la diseminación viral en el cuerpo humano (64, 65). La infección viral puede ser evidenciada por distintos aspectos, tales como la muerte celular o las respuestas inflamatorias con la producción de factor de necrosis tumoral (TNF), interleuquinas (IL) e interferones (IFN). Consecuentemente, estas variaciones del estado oxidativo en las células hospederas, podrían actuar como un potenciador en mutaciones virales en base al incremento de la replicación viral, lo cual fue observado en un estudio de pacientes VIH, donde el estrés oxidativo parecía estar relacionado con el incremento de la replicación viral en el hospedero, en conjunto a un aumento en la respuesta inflamatoria y la activación de la transcripción de NF- κ B (66, 67), asociada a una aceleración de la replicación viral del SARS-CoV-2, lo que genera daño celular (68, 69). Este proceso puede ser ilustrado de mayor forma en la figura 11.

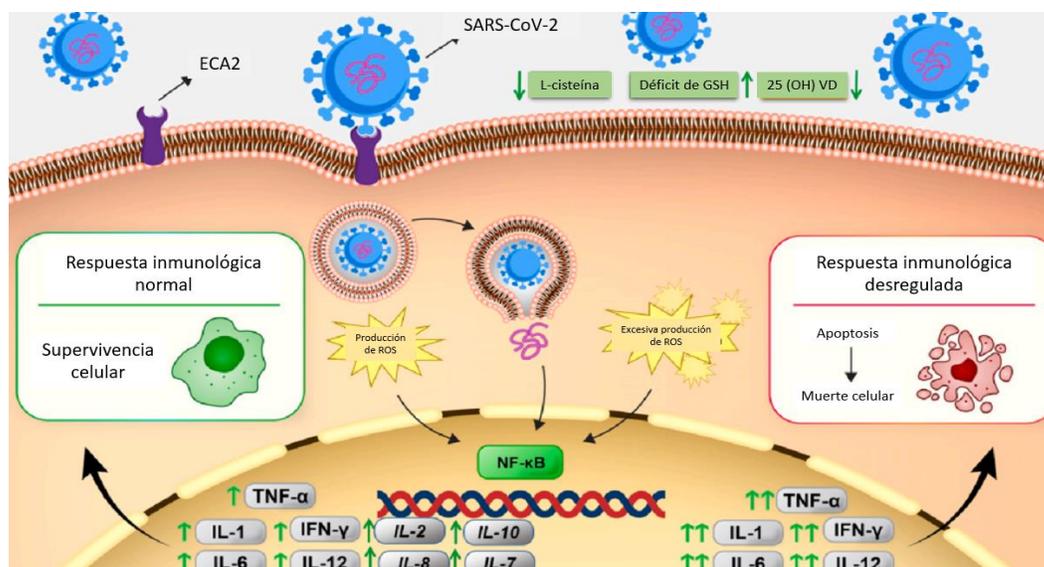


Figura 11. Reacción inflamatoria ocasionada por el SARS-CoV-2. El Sars-CoV-2 se une a los receptores ECA2, lo que provoca una respuesta celular inflamatoria, con la formación de citoquinas, a través de la transcripción de NF- κ B, lo que lleva a la producción de IL-1, IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-12, además de IFN- γ . El desequilibrio de ROS repercute directamente en la respuesta que genera la célula, siendo esta normal o severa: una producción moderada de citoquinas inflamatorias puede ayudar a controlar al virus, sin embargo, la excesiva generación de ROS puede ocasionar una tormenta de citoquinas que ocasiona apoptosis, además de reducir la L-cisteína, disminuir la disponibilidad de glutatión (GSH) y consecuentemente 25(OH)VD para el uso de protección antioxidante celular. Tomado y adaptado de Ebrahimi, M. (2021). (70)

La diabetes tipo 2, como uno de los desórdenes metabólicos más comunes, generalmente se encuentra relacionado con la edad, sexo, etnia y un conjunto de factores genéticos. La diabetes no se presenta por sí sola, comúnmente aparece con otras patologías como la obesidad, las enfermedades cardiovasculares, la aterosclerosis, el cáncer, enfermedades renales y muchas otras (71). La relación con algunas de estas enfermedades y concretamente con las enfermedades renales, se deben posiblemente una condición inflamatoria dada la asociación de aquella con la presencia de marcadores inflamatorios, además de la alta producción de ROS por parte de la mitocondria como respuesta a las condiciones de hiperglicemia en el paciente que padece la diabetes (72, 73).

El mecanismo de estrés oxidativo en la diabetes podría comenzar a partir del receptor Toll-like 4 (TLR4) quien se encarga de la expresión de NF- κ B, además de enzimas como la adenina nicotinamida dinucleótido fosfato oxidasa (NADPH), quien induce la activación de la óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS) y la enzima xantino oxidasa (73). Por otra parte, se encuentra también la acción de algunos marcadores de la inflamación, como lo son el TNF- α en conjunto del NLRP3 (un complejo inflamasoma encontrado en macrófagos) que tendrán la función de estimular la producción y liberación de citoquinas como las IL-1. Adicionalmente en el mecanismo oxidativo se puede evidenciar el incremento de ROS, quien actúa la 8-epi-prostaglandina F 2α el cual es un indicador de estrés oxidativo el cual se correlaciona con la resistencia a la insulina (73-75). Para ilustrar de mejor forma este proceso de inflamación este se ilustrará en la figura 12.

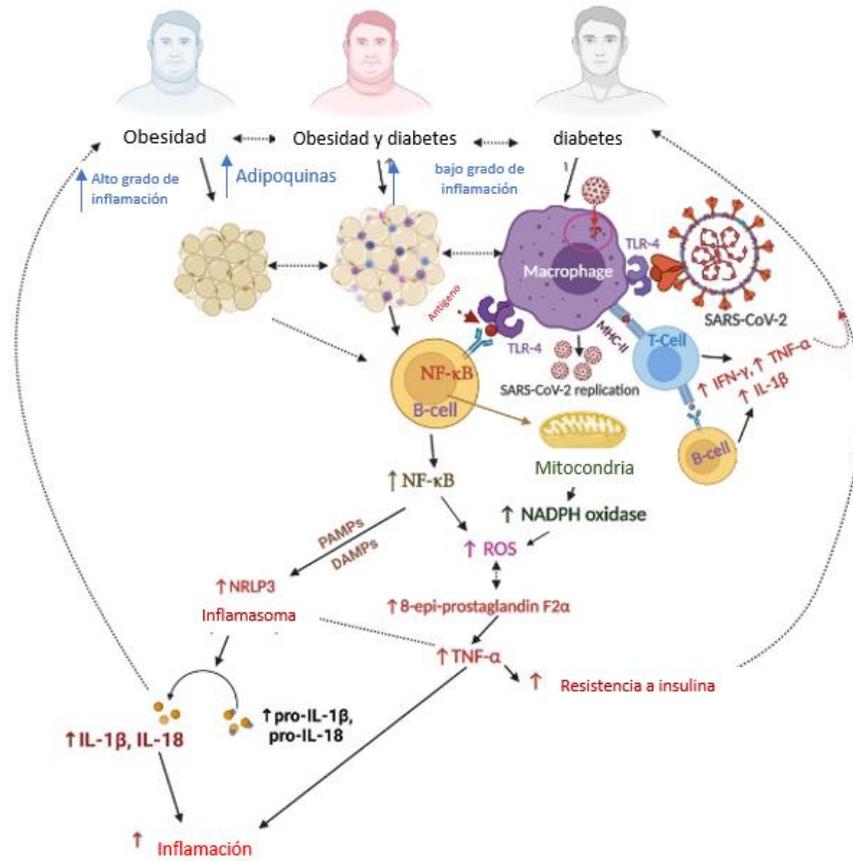


Figura 12 Correlación entre SARS-CoV-2, estrés oxidativo, diabetes y obesidad. El macrófago reconoce al SARS-CoV-2 por medio de las TLR y por medio del sistema de presentación de antígenos, junto con las adipoquinas producidas en estados de obesidad, desencadenando juntas o por separado la transcripción de NF-κB, además de estimular la producción de NADPH oxidasa en la mitocondria de la célula B. Como resultado de ambos procesos, se obtiene un incremento de ROS y NLRP3 que, a través de moléculas patrón asociadas a de patógenos (PAMPs) y moléculas patrón asociada a daño (DAMPs), estimularán la maduración del NLRP3, repercutiendo un aumento de la producción de IL-1β y IL-18, mientras que el aumento de ROS genera el incremento de la 8-epi-prostaglandina F2α, un estresor que estimulará al TNF-α quien a su vez actúa como factor para la generación de resistencia a la insulina además de ser un estimulante del NLRP3. *Tomado y adaptado de Paul, A. (2022) (11)*

5.4.1 Tormenta de citoquinas

La tormenta de citoquinas se trata de una condición clínica donde la sobreproducción de citoquinas inflamatorias conlleva a una excesiva activación de células del sistema inmunitario, lo que genera diversas complicaciones médicas, las cuales comprenden desde una fiebre persistente, dolor muscular, hipotensión, debilidad capilar, fallo multiorgánico y en casos extremos, la muerte de no ser tratada a tiempo. (76, 77)

En el transcurso de la enfermedad COVID-19 se han realizado diversos reportes de elevadas cantidades de citoquinas en suero sanguíneo ($IFN\gamma$, IL-6 y GM-CSF), citoquinas que se encuentran relacionadas con otras enfermedades virales, como las inducidas por el SARS-CoV y el MERS-CoV, que ocasionan un cuadro clínico de ARDS el cual lleva a serias complicaciones. (76)

Según lo ilustrado previamente en las figuras 6 y 11 correspondientes al sistema de reconocimiento del virus SARS-CoV-2 y la progresión de la inflamación, el virus al ingresar a los pulmones a nivel del alvéolo por medio de los receptores ECA2 y la Serino proteasa TMPRSS2(22, 23), se genera, además de la replicación viral, un efecto en el aumento de la angiotensina al disminuir la disponibilidad de ECA2, lo que repercute en un aumento de la permeabilidad capilar (23).

La tormenta de citoquinas podría tener un comienzo en base a la secreción de la IL-6, cuyos niveles aparentemente se encuentran relacionados con el pronóstico de la enfermedad, esto en base a un estudio con 150 pacientes donde se mostró que a mayor nivel de IL-6 en el sistema del paciente, peor era el pronóstico (78, 79). La IL-6 secretada por los monocitos y macrófagos ejerce como un activador de distintas vías de señalización, las cuales promueven la diferenciación de tres poblaciones celulares del sistema inmunitario: células tipo Th17, CD8+ y células B, por lo que se podría esperar que existiese un aumento de dichas

poblaciones. No obstante, la COVID-19 se ha caracterizado por presentar una importante linfocitopenia (en las poblaciones celulares tipo CD4+ y CD8+), neutrofilia y una marcada desregulación en la acción de monocitos y macrófagos (80). La desregulación en monocitos y macrófagos podría explicar la secreción de IL-6, sin embargo, la linfocitopenia podría verse vinculada al proceso de replicación viral, donde estas células pueden expresar receptores ECA2 en la membrana celular, permitiendo el anclaje y consecuentemente, la muerte celular (80).

El sistema inmunitario reconoce al RNA viral, lo que repercute en la secreción de citoquinas proinflamatorias como respuesta a la infección. Sin embargo, la síntesis de citoquinas no solo proviene de las células del sistema inmunitario, sino que también se ven involucradas otras células, como el endotelio previamente infectado que ha sintetizado otros marcadores inflamatorios, lo que conlleva a una secreción masiva de citoquinas, lo que finalmente podría conllevar a la tormenta de citoquinas que, eventualmente podría generar el ARDS(77, 80). Dicha relación puede ser ejemplificada de mejor forma en la figura 13.

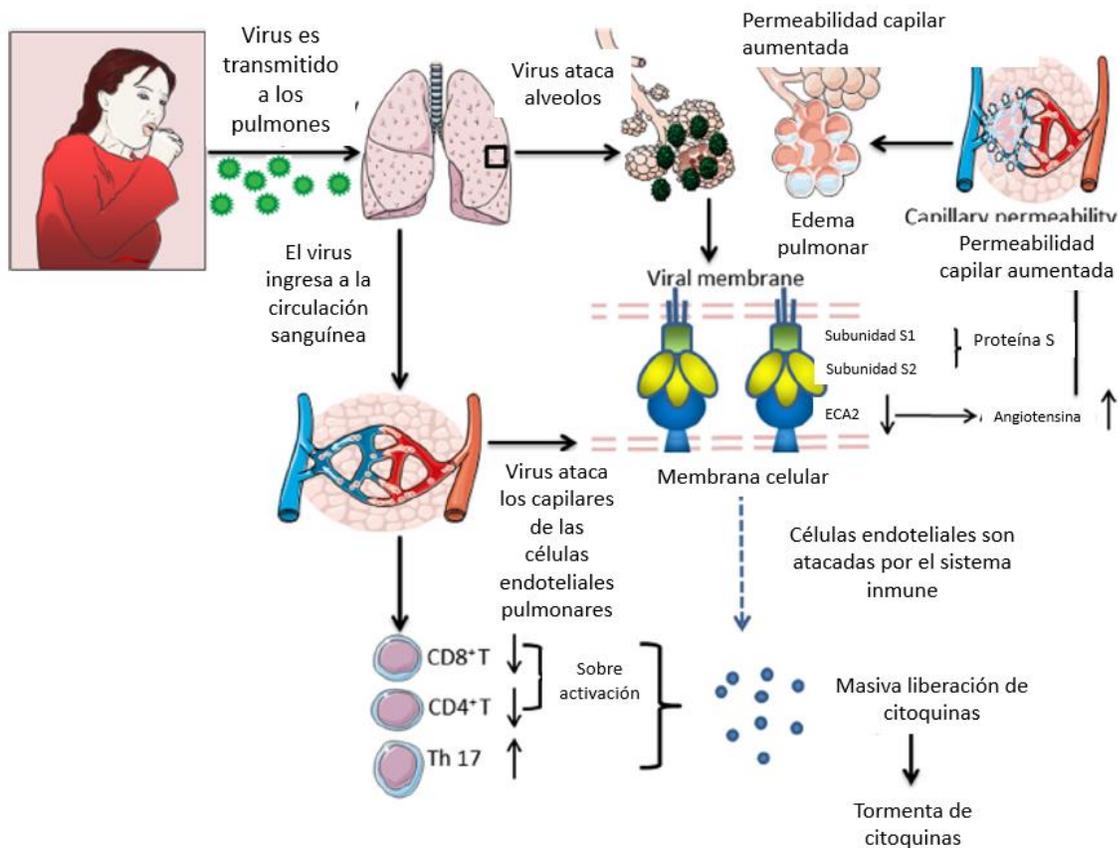


Figura 13 Posible mecanismo de tormenta de citoquinas en COVID-19. El virus del SARS-CoV-2 ingresa vía respiratoria hasta llegar a los pulmones del hospedero, una vez en estos se generarán dos procesos: el ingreso del virus en la circulación sanguínea y el ataque al epitelio alveolar. En ambos procesos se genera la infección celular, tanto en vasos sanguíneos como en el epitelio alveolar, es decir por medio de receptores ECA2 el virus ingresa a la célula, aumentado así los niveles de angiotensina, la cual generará un aumento de permeabilidad y capilaridad que puede ocasionar un edema pulmonar. Tras ingresar en las células hospederas, el virus generará un proceso inflamatorio el cual secretará citoquinas al torrente sanguíneo, además de activar células pertenecientes al sistema inmunitario con gran cantidad de citoquinas induciendo así, la tormenta de citoquinas. *Tomado y adaptado de Gao, Y-M (2021) (77)*

Dada las características de la tormenta de citoquinas, esta puede o no ser fatal para el hospedero, dependiendo de su capacidad para resistir los efectos de esta, la presencia de comorbilidades como la diabetes, hipertensión y enfermedades cardiovasculares, todo lo cual afecta la capacidad para manejar adecuadamente los efectos de la tormenta, posiblemente debido a la condición inflamatoria y/o de estrés oxidativo en la que se encuentra

generalmente dichas comorbilidades de forma crónica (76). Esto está respaldado dado que de la gran cantidad de pacientes que han necesitado cuidados intensivos, el 40% de ellos tenían comorbilidades como diabetes y enfermedades cardiovasculares (81). En cuanto a los diabéticos, se ha observado un aumento en las concentraciones de glicemia en el transcurso de la enfermedad y se han propuesto diversas explicaciones para ello, tales como el uso de corticoesteroides para tratar la neumonía por COVID19, la propia tormenta de citoquinas y el daño de la célula-beta (82). Es posible que la respuesta del sistema inmunitario sea uno de los responsables principales del empeoramiento de las condiciones de diabetes, dado a los efectos inflamatorios que se generan en la célula beta (como se evidenció en la figura 8) además de los efectos estresores de ROS, procesos vinculados a la replicación viral en el hospedero y durante la tormenta de citoquinas (82).

Como se ha mencionado a lo largo de este apartado, las condiciones fisiopatológicas de la inflamación y el estrés oxidativo en la diabetes, podrían desempeñar un rol importante en el empeoramiento de la enfermedad de COVID19, además de que existen otras condiciones relacionadas a la diabetes como lo es la hiperglicemia, un factor importante para el empeoramiento el pronóstico de la enfermedad (82). Aunque la hiperglicemia asociada a COVID19 ha sido evidenciada en pacientes con y sin diabetes, es lógico pensar que los pacientes diabéticos, expuestos a esta condición de forma crónica, se podrían ver especialmente afectados por la alta concentración de glucosa en sangre, empeorando su pronóstico, por lo que esta relación se estudiará en el siguiente apartado.

5.5 Toxicidad por hiperglicemia e Hiperglicemia en COVID-19

5.5.1 Toxicidad por hiperglicemia

La toxicidad generada por glucosa es un término utilizado para referirse a los efectos adversos ocasionados por una alta concentración de glucosa en sangre, generalmente la hiperglicemia no ocurre sola, suele verse en conjunto de otro fenómeno conocido como la lipotoxicidad o el incremento de lípidos en sangre. La aparición de ambos eventos juega un papel importante en el desarrollo de la DM2, si bien al principio las células beta pueden sobrevivir y funcionar durante un periodo de tiempo a la exposición de resistencia a la insulina, elevados niveles de ácidos grasos libres y estrés oxidativo, eventualmente repercutirá en una disfunción por parte de la célula debido al agotamiento de los diversos mecanismos ilustrados en la figura 2(62). Una de las principales repercusiones que ha sido estudiada *in vitro* es la exposición prolongada de ácidos grasos, la cual ha sido descrito que genera inhibición de la secreción de insulina, desregula la expresión del gen de la insulina, deteriora la función mitocondrial e induce apoptosis celular, además de destacarse que la condición de lipotoxicidad que ocurre de manera simultánea a altas concentraciones de glucosa en sangre (10).

5.5.2 Hiperglicemia en COVID-19

Durante la pandemia ocasionada por el virus SARS-CoV-2, las complicaciones relacionadas han sido numerosas, siendo la más destacada la tormenta de citoquinas que juega un importante rol en el daño sistémico que sufre el hospedero. Se ha considerado a la condición de hiperglicemia como una de estas complicaciones, derivada en parte por el uso de corticoesteroides, además del daño directo producido en la célula beta pancreática que, aunque raras, estas complicaciones han sido reportadas. (46, 82)

La evolución de la enfermedad de COVID en pacientes diabéticos pueden ser diversas principalmente debido a un mal control de la enfermedad. Esto está principalmente asociado a los niveles socioeconómicos de las personas. Un estudio realizado por Misra, A. (82) clasificó a distintos pacientes de COVID-19 que desarrollaron hiperglicemia según el grado en que se desarrolló esta. Se consideró según el grado de severidad (leve y severa): para la condición “severa” se consideró si hubo o no el desarrollo de cetoacidosis durante el transcurso de la enfermedad de COVID-19. Para las clasificaciones leves, se consideró a pacientes con DMT2, quienes previamente habían recibido controles respecto su glicemia y subsecuentemente desarrollaron infección leve de COVID-19, en este grupo también se consideró a pacientes prediabéticos y pacientes hiperglucémicos quienes podían manejar la regulación de glicemia mediante anti-hiperglicemicos de vía oral. Los pacientes hiperglucémicos debían cumplir con la condición de haber sido detectados por primera vez en su admisión a un centro de salud por COVID-19. Por otra parte, se consideró para las condiciones severas, a pacientes cuya condición previa a la infección tuvieran una peor regulación en la glicemia, es decir su enfermedad no fuese controlada, además de pacientes con DMT2 o prediabéticos, quienes recibieron corticoesteroides. Se consideró también a pacientes que, aún sin historial de diabetes o prediabetes, presentasen un nuevo comienzo de diabetes. La clasificación realizada es condensada e ilustrada como se evidencia en la figura 14.

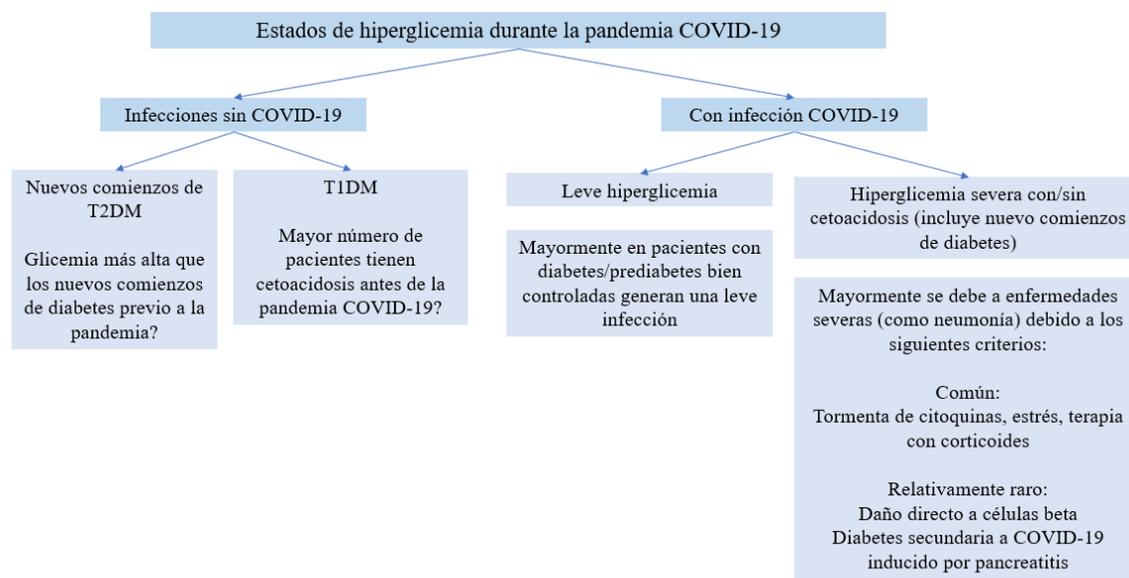


Figura 14 Clasificación de estados de hiperglicemia durante la pandemia COVID-19. En la figura se ilustra la clasificación y algunos de los criterios utilizados para la clasificación de condiciones de hiperglicemia durante la pandemia COVID-19, donde se consideran factores tales como el control de la diabetes/prediabetes, además del desarrollo de eventos adversos comunes como la tormenta de citoquina o el daño a las células beta conjunto a la pancreatitis secundaria a COVID-19. *Tomado y adaptado de Misra, A. (2021). (82)*

En la clasificación presentada por Misra A. se presentaron dos tipos de pacientes, uno con COVID-19 y otro sin esta. Quienes no padecían la infección ocasionada por el SARS-CoV-2 tendieron a tener una condición de hiperglicemia más severa para los pacientes que padecen DMT2 y mayor cetoacidosis en pacientes con DMT1, esto probablemente debido al incremento de peso y menor cantidad de ejercicio, adicionalmente el estrés. En cuanto a los pacientes que padecieron COVID-19 con una condición de neumonía y glucosa alterada, tendieron a desarrollar hiperglicemia más alta, probablemente debido a la aplicación de corticoesteroides para tratar la tormenta de citoquinas, además del daño de la célula beta pancreática por el virus o por un conjunto de estos factores (82).

La terapia con corticoesteroides ha sido aplicada ampliamente durante el transcurso de la pandemia, especialmente en aquellos pacientes que requirieron suplementación de oxígeno. La desregulación de la respuesta del sistema inmunitario ante la infección ocasiona un estado inflamatorio el cual ha sido tratado mediante el uso de corticoesteroides como la

dexametasona o equivalentes como hidrocortisona o metilprednisona, dando como resultado un incremento en el chance de supervivencia y disminuir la dependencia de equipos de soporte de vida. (83) No obstante, el uso de los corticoides en bajas concentraciones o a corto plazo para el tratamiento de COVID-19, no ha exhibido beneficios significativos en la inhibición de los principales riesgos como lo puede ser la tormenta de citoquinas o el exudado pulmonar(84)

Es sabido que el uso de corticoides en pacientes diabéticos que puede llegar a ser contraproducente, a pesar de que la modulación de la respuesta inmune durante la infección es de gran importancia, si bien el exceso de estos o el uso desmedido repercute en efectos adversos como la hiperglicemia que, en el caso de los casos reportados de la India, se ha evidenciado un incremento de infecciones por parte de hongos, específicamente mucorales generándose cuadros de mucormicosis dadas las condiciones de un sistema inmunitario deprimido y un elevado nivel de glucosa en sangre. Por este motivo, se recomienda el uso de corticoides solo si es necesario en pacientes diabéticos, además de la vigilancia de los niveles de glucosa durante la administración de estos mismos (85, 86).

Los corticoides son capaces de generar hiperglicemia mediante la afección de diversos mecanismos, principalmente relacionados al hígado, al tejido músculo-esquelético, tejido adiposo además de la célula beta (87), estos efectos son detallados en la tabla 3.

Tabla 3 Mecanismo de acción de glucocorticoides-inductores de hiperglicemia

Tomado y adaptado de Sari, DA (2021) (87).

Medicamento	Mecanismo de acción	Referencia
Dexametasona	En el hígado, los glucocorticoides incrementan la gluconeogénesis por medio de la expresión y actividad de fosfoenolpiruvato carboxilasa y glucosa-6-fosfatasa e incremento de la producción de glucosa hepática	Kuo, T. (2015) (88)
Prednisolona	Elevados niveles de ácidos grasos no esterificados incrementan el riesgo de acumulación de lípidos intramusculares, acetil-CoA graso, diacilglicerol, y ceramidas que inhiben ciertas proteínas junto a señales de vía de transducción de insulina.	Dunford, EC. (2016) (89)
Dexametasona	En el tejido adiposo, los glucocorticoides incrementan la lipólisis en adipocitos maduros a través del incremento de la transcripción y la expresión de la triglicérido lipasa y la hormona sensitiva de lipasa	Gruber, A. (2010) (90) y Lu, X. (2010). (91)
Dexametasona	El efecto de corticoides en la célula beta pancreática inhibe directamente la respuesta de la célula a la glucosa a través de la proteína quinasa B (AKT) y la proteína quinasa C (PKC)	Protzek, AOP. (2014) (92) y Rafacho, A. (2009) (93)

No solo el uso de corticoides como tratamiento para las condiciones inflamatorias puede inducir problemas en los pacientes diabéticos con COVID-19, el virus por sí sólo puede generar complicaciones como la cetoacidosis diabética en conjunto o por separado al desarrollo de síndrome hiperglucémico hiperosmolar (94). La cetoacidosis diabética es descrita como un fenómeno desarrollado a partir de la absoluta o relativa ausencia de insulina o que carezca de funcionalidad, lo que repercute en un incremento del glucagón, hormona encargada de estimular la producción de glucosa a nivel hepático, y estimular la lipólisis, lo que finalmente inducirá una acidosis metabólica (95). El síndrome hiperglucémico hiperosmolar se encuentra relacionado con una condición hiperosmolar sostenida a causa de altos niveles de glucosa en conjunto o no de cetoacidosis. Esta condición es altamente prevalente en pacientes que padecen DMT2 y las complicaciones de dicha condición van desde la deshidratación hasta afecciones neurológicas como el coma (96). Las condiciones previamente expuestas han demostrado aumentar la fatalidad en el desenlace del COVID19, si bien la información ha resultado ser contradictoria según el estudio realizado, puesto que se ha reportado que los pacientes diabéticos que han desarrollado cetoacidosis diabética han mostrado un *ratio* del 50% de mortalidad con relación a otros pacientes (97), mientras que en otros estudios se ha encontrado que pacientes que han desarrollado cetoacidosis diabética han poseído mayor probabilidad de supervivencia que aquellos que no la desarrollaron (98). A pesar de la información contradictoria, en el mismo contexto del COVID19 se ha evidenciado que los pacientes que han desarrollado cetoacidosis diabética en conjunto al síndrome hiperglucémico hiperosmolar, han tenido una tendencia a una mayor tasa de mortalidad (99). Sin embargo, el análisis de distintos trabajos científicos evidenció que la combinación de cetoacidosis diabética y el síndrome hiperglucémico hiperosmolar no son raros en pacientes con diabetes preexistente que padecen de COVID-19. Dichas condiciones empeoran el pronóstico de los pacientes cercano a un rango del 50% especialmente en individuos de sexo masculino e individuos que pertenezcan a la etnia afroamericana (94).

Las condiciones de hiperglicemia alteran significativamente la respuesta inmune a las infecciones, esto debido a que una alta concentración de glucosa en sangre activa las proteínas quinasa C, las cuales inhiben la migración de neutrófilos, la fagocitosis y a su vez

la superóxido dismutasa que se encuentra involucrada en la muerte de microorganismos patógenos. Adicionalmente, se ha evidenciado la pérdida de formación de las “trampas extracelulares de neutrófilos”, además de la inducción de los TLR y la inhibición de la función de los neutrófilos, además de la apoptosis. Otros efectos de suma importancia son el decrecimiento de la permeabilidad, glicosilación de proteínas, además de la estimulación de la liberación de citoquinas (100). Lo previamente expuesto se encuentra sintetizado en la figura 15.

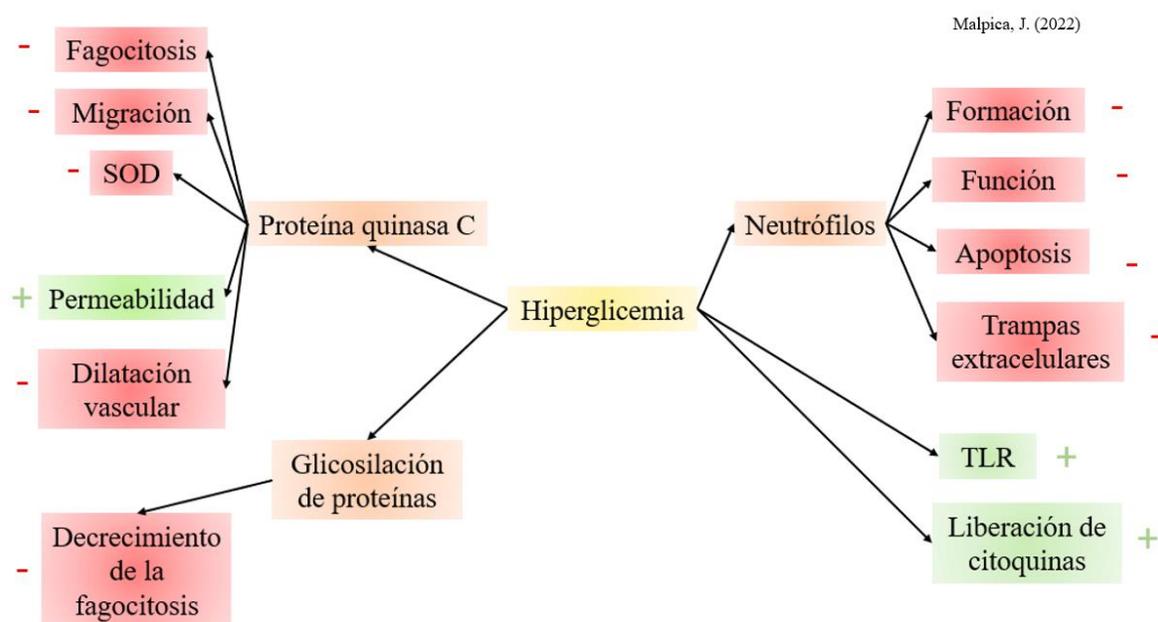


Figura 15 Esquema resumen de alteraciones de la respuesta inmunitaria innata por la hiperglicemia. La hiperglicemia es capaz de alterar al sistema inmunitario innato por medio de la activación de la proteína quinasa C, teniendo como resultado la disminución o inhibición de la fagocitosis, la acción migratoria y el uso de la superóxido dismutasa (SOD), además de la dilatación vascular. Por medio de la glicosilación de proteínas existe un decrecimiento de la fagocitosis, viéndose los neutrófilos especialmente afectados, a nivel de la formación, función, apoptosis y formación de trampas celulares de estos, que se ven especialmente disminuidas, no, así como el efecto positivo que causa la hiperglicemia al aumentar la expresión de los Toll-like receptor (TLR, además de estimular la liberación de citoquinas. *Elaboración propia. Malpica, J. (2022)*

A pesar de lo expuesto en la figura 12, donde principalmente se muestra las repercusiones de la hiperglicemia respecto a la inmunidad innata, la hiperglicemia también posee efectos sobre la inmunidad adaptativa. En un estudio realizado en células *in vitro* de linfocitos tipo T, recolectados a partir de sangre venosa expuestas a diferentes

concentraciones de glucosa, donde las células desarrollaron un incremento de canales GLUT 4, IRS-1 y citoquinas proinflamatorias, además de componentes de estrés oxidativo, esto posiblemente debido a que los linfocitos en condiciones hiperglucémicas desarrollaron receptores de insulina como un mecanismo de control de entrada de glucosa a las células, con el fin de protegerse de la glucotoxicidad (101)

Considerando las distintas alteraciones que la hiperglicemia puede ocasionar a distintos grupos celulares y de provocar condiciones proinflamatorias, existe una afección estudiada relacionada con la enzima de clase desintegrina y metaloproteasa 17 (ADAM17), quien al parecer, es capaz de facilitar la entrada del virus SARS-CoV-2 en la célula (102). ADAM17 se ha visto involucrada en la patogénesis de distintas alteraciones como la inflamación, sepsis, psoriasis, enfermedades del sistema nervioso central, además de riñones y corazón (103). La funcionalidad de ADAM17 al parecer se encuentra ligada al mecanismo por el cual el virus hace ingreso en la célula del hospedero, esto según hallazgos realizados en base al virus SARS-CoV, debido a que al silenciar el RNA mensajero de ADAM17, se reduce el ingreso del material viral a la célula. (104). Otro mecanismo adicional al que esta enzima puede encontrarse ligada es al acoplamiento en la producción de TNF- α , además de otros marcadores de inflamación como las IL-1 e IL-6 quienes se encuentran relacionadas con el daño endotelial. (104).

Los individuos que poseen comorbilidades como la hipertensión y la diabetes son más susceptibles a las infecciones virales, incluyendo el SARS-CoV-2 (105). Una de las hipótesis de por qué sucede esta susceptibilidad es debido a una elevada actividad de ADAM 17 asociada a las condiciones de hiperglicemia en pacientes diabéticos (102). Sin embargo, existe evidencia de que ADAM17 es capaz de esparcir los receptores ECA2 desde la membrana plasmática hacia el citosol celular, resultando en una solubilización de los mismos generando, quizás un efecto protector contra la infección del SARS-CoV-2 (106, 107). Sin embargo, gran cantidad de pacientes que han padecido COVID-19 más severa, han tenido hipertensión o diabetes como comorbilidad, por lo que sería esperable un efecto protector de ADAM17, más no resulta ser así, por el contrario, el esparcimiento de ECA2 promueve la

sobre-activación del eje renina angiotensina (RAS), conduciendo una patogénesis cardiovascular (107). La interacción dada entre ADAM17 y los receptores ECA2 son evidenciados en la figura 16.

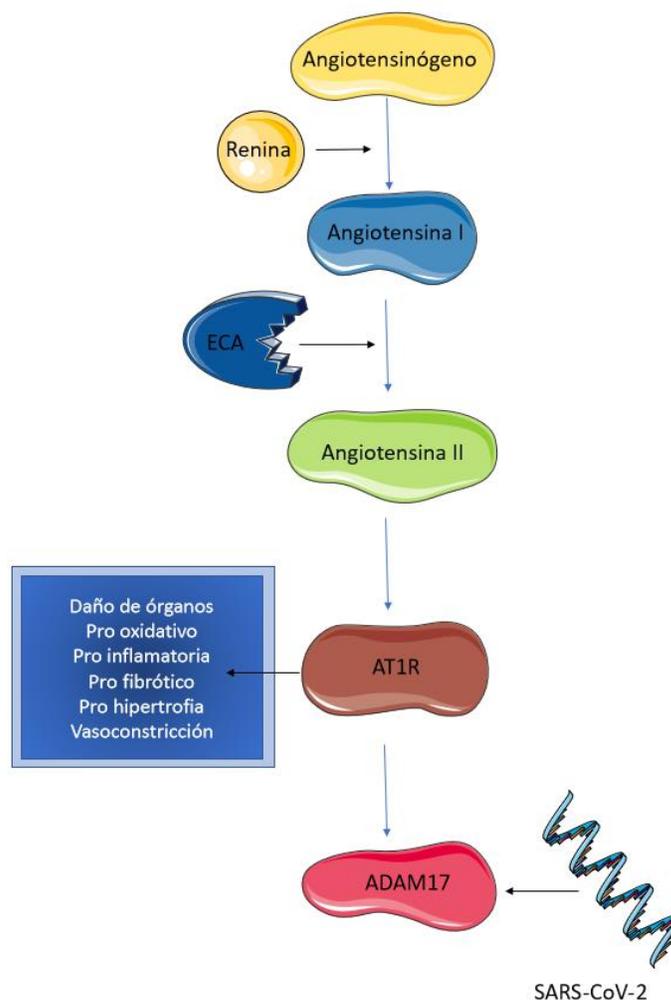


Figura 16 Interacción del sistema RAS con ADAM17. El sistema renina-angiotensina (RAS) comienza con la disociación del angiotensinógeno por la acción de la renina transformándola en angiotensina I, la cual por acción de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) se transforma en angiotensinógeno II (1-8), el cual actúa a nivel de los receptores tipo 1 de angiotensina (AT1R), promoviendo la acción de ADAM17, quien consecuentemente promueve el esparramiento de los receptores ECA2, siendo los receptores ECA2 y ADAM17 los receptores de unión del SARS-CoV-2. Tomado y adaptado de Stepanova, G. (2021). (102)

5.6 Resumen y datos clínicos de diabetes mellitus y pronóstico de COVID-19

A lo largo del presente trabajo, se han expuesto diversos procesos mediante los cuales se podría explicar por qué los pacientes con DM son más propensos a sufrir COVID-19 de forma severa. La presentación de la sintomatología de COVID puede ser variada, pudiendo presentarse fiebre, tos, fatiga, esputo, dolor de garganta y dolor de cabeza. La relación COVID-19 / Diabetes radica en que esta última es un factor de riesgo para el peor pronóstico del desarrollo de COVID-19, así como la COVID-19 resulta como un factor que pudiera empeorar la condición de determinados pacientes diabéticos (108). En una revisión sistemática realizada por Mahamut-Saleh, Y. de un total de 186 estudios, se analizaron distintas comorbilidades como la diabetes, la hipertensión, obesidad y condiciones como la de ser fumador. Esta revisión contó con un total de 1.304.587 pacientes de entre los cuales 1.165.897 padecían diabetes. En el mismo estudio hubo un total de 210.447 muertes de entre las cuales 198.491 pacientes eran diabéticos. En este análisis se encontró que el padecer diabetes incrementa en un 14% el riesgo de muerte al padecer COVID-19. Esto se mantuvo a lo largo de los 145 estudios incluidos en el análisis, sin embargo hubo cierta heterogeneidad entre los estudios, dado los múltiples factores como la edad, sexo y otras comorbilidades (109). Adicionalmente, en un metaanálisis realizado por Dessie, Z. donde fueron analizados 34 de 60 comorbilidades en el COVID-19, se extrajo una muestra de 407.638 pacientes, entre los cuales fallecieron 32.465. Entre los resultados observados, se destacó que la diabetes se asoció con un incremento en la mortalidad con respecto a los pacientes que no padecían diabetes (OR=1,52) (110). Por otra parte, en un metaanálisis realizado por Kaminska, H. se estudió un total de 10.588 pacientes, de entre los cuales 3.671 eran diabéticos. En este estudio se observó que los pacientes con diabetes tenían una mortalidad del 21,3% contra el 6,1% de pacientes que no poseían diabetes, de esta misma forma la severidad de la enfermedad fue de un 34,8% contra un 22,8%. En los mismos resultados, se presentaron técnicas de cuidado intensivo, las cuales en su mayoría se presentaron mayoritariamente en infectados diabéticos, con un aumento significativo en sus OR, entre las que se encuentran la ventilación no invasiva (OR 1,92), ventilación mecánica invasiva (OR 3,13) ECMO (oxigenación por membrana extracorporeal, OR 4,75) y terapia de continuo reemplazo renal (OR 5,58) (111). Estos valores son ilustrados en la tabla 4.

Tabla 4 Características del tratamiento en pacientes con diabetes versus pacientes sin diabetes.

Parámetro	Número de estudios	Ratio de incidencia		OR (95% CI)	Valor P	I ²
		DM	No-DM			
Alta concentración de oxígeno	3	47/327 (14,4%)	53/511 (10,4%)	1,47 (0,94; 2,28)	0,09	0
Ventilación no invasiva	2	18/124 (14,5%)	23/279 (8,2%)	1,92 (0,99; 2,28)	0,05	0
Ventilación mecánica invasiva	8	148/824 (17,9%)	164/2987 (5,5%)	3,13 (1,96; 5,00)	<0,001	62
ECMO	3	14/327 (4,3%)	4/511 (0,8%)	4,75 (1,63; 13,85)	0,004	0
Terapia continua de reemplazo renal	3	19/325 (5,8%)	4/400 (1,0%)	5,58 (1,96; 15,90)	0,001	0

Tomado y adaptado de Kaminska, H. (2021) (111)

Dadas las características inflamatorias y oxidativas de la diabetes, además de cierta predisposición a la hiperglicemia, han resultado ser factores importantes para el desarrollo de COVID grave (82). Esto podría tener una explicación a partir de la tormenta de citoquinas, donde la gran cantidad de estos péptidos inflamatorios generan un proceso inflamatorio generalizado que afecta incluso a la célula beta (82, 112), posiblemente debido a la activación de la vía de señalización JAK-STAT con la cual se activará NF-κB con el que se producirán interleuquinas que activarán a iNOS y por tanto se generará un aumento del estrés oxidativo celular, generando una disfunción en la secreción de insulina además del inicio de la apoptosis celular (42-44). También la inflamación afecta negativamente a la sensibilidad a la insulina, empeorando el metabolismo glicémico. Este mecanismo inflamatorio se destaca en el trabajo de Wang, S., donde se propone que la hiperglicemia podría ser usada como un valor predictivo para el pronóstico del desarrollo de la enfermedad grave de COVID-19 en pacientes diabéticos (113). Interesantemente, este valor podía ser utilizado incluso en pacientes que no tuviesen un diagnóstico previo de diabetes, lo que puede sugerir que existe

una relación directa entre el incremento de glucosa, con el empeoramiento del pronóstico de COVID-19.

La hiperglicemia juega un importante rol en el pronóstico de la enfermedad, si bien una las posibles explicaciones para la generación de la hiperglicemia es la propia disfunción y destrucción inflamatoria de la célula-beta como se ha propuesto anteriormente, se ha hecho mención de otros posibles mecanismos como la propia replicación viral en la célula-beta pancreática, ambos resultando en el daño de la célula beta y por tanto, en el páncreas (114, 115), Otro motivo para la formación de la hiperglicemia es el propio tratamiento utilizado para el empeoramiento del COVID-19, dado que frente a una respuesta exagerada del sistema inmunitario, se han utilizado inmunosupresores como los corticoesteroides para reducir la respuesta (83), por lo que se debe considerar el efecto hiperglucemiante que estos mismos pueden tener, como fue expuesto previamente en la tabla 3.

Los mecanismos como la replicación viral en la célula beta, bien podrían ser factibles, dado que la célula-beta posee en su membrana receptores ECA2 y proteasas como la TMPRSS2. Adicionalmente, existiría una posible susceptibilidad aumentada en cuanto a la infección viral, dado el incremento de receptores ECA2 y una actividad aumentada en la actividad de ADAM17 en las células intestinales, permitiendo una mayor vía de ingreso del virus al sistema del hospedero (17, 38, 105). Aunque la replicación viral en las células beta *in vivo* parece factible, es poco probable o al menos no muy común, que sea la causa principal del empeoramiento en pacientes diabéticos, dado a que, de serlo, los pacientes que han padecido COVID-19 tendrían como secuela una importante disminución de la secreción de insulina o incluso, una diabetes similar a la tipo I, lo que, según lo registrado hasta la fecha de la realización de este trabajo, no ha sido reportado. Más bien parece asociarse a la hiperglicemia misma y la consecuente inflamación, que a la posible infección de las células beta. Por otra parte, el desarrollo de la hiperglicemia por parte del uso de corticoides sí ha sido documentado en el trabajo de Misra, A (82), por lo que el uso de estos mismos para el tratamiento de las complicaciones ocasionadas del SARS-CoV-2 en pacientes hiperglucémicos debe ser muy considerado. En cuanto a la prevención y cuidado de la

enfermedad, dada las condiciones expuestas en el presente trabajo, la condición de hiperglicemia resulta crítica en el pronóstico de los pacientes diabéticos contagiados por el SARS-CoV-2, no solo por lo expuesto anteriormente, sino que también el mismo valor de glucosa en sangre ha sido utilizado como un valor predictivo para el pronóstico del COVID-19, donde a partir de una cohorte retrospectiva, se obtuvo que niveles de glucosa por encima de los 140 mg/dL era un valor predictivo para la mortalidad y el riesgo de ingresar a una unidad de cuidados intensivos (UCI). Interesantemente, este valor resulta ser de mayor aplicación para aquellos pacientes no diabéticos, quienes tuvieron un OR para mortalidad y riesgo de UCI del 1,89 y 2,62 respectivamente, a diferencia de los pacientes diabéticos cuyo valor predictivo fue de 1,72 y 2,28 respectivamente(116). Debido a lo previamente expuesto, el uso de la metformina podría desempeñar un rol beneficioso para un mejor pronóstico de la enfermedad. Esto ha sido propuesto en un metaanálisis realizado por Wenxing, Y., en el que el uso de la metformina en pacientes con DMT2 resulta en un decrecimiento de la mortalidad y la severidad del COVID-19, sin embargo se recomienda el monitoreo cercano del desarrollo de ácido láctico, acidosis y una disminución de la función renal (117). Finalmente, lo expuesto a lo largo de este apartado se ilustró en la figura 17.

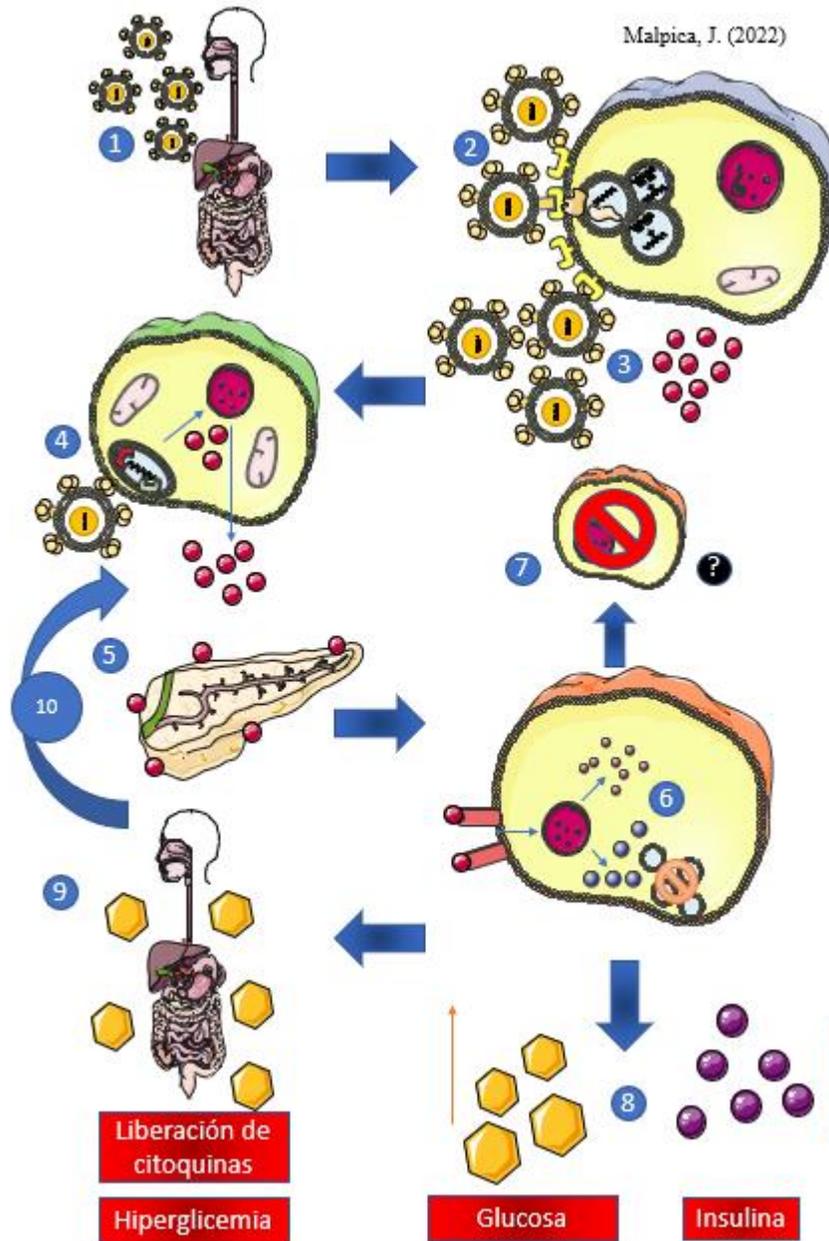


Figura 17 Modelo de posible interacción COVID-19 y Diabetes Mellitus. (1) El SARS-CoV-2 ingresa en el cuerpo humano por vía respiratoria y/o intestinal (2) donde infectará las células epiteliales intestinales y/o pulmonares y comenzará el proceso replicativo teniendo mayor facilidad al existir mayor cantidad de receptores ECA2 y actividad proteolítica de TMPRSS2 (3) generando mayor cantidad de copias virales además de citoquinas. (4) Las copias virales serán reconocidas por las células del sistema inmunitario, las cuales generarán mayor cantidad de citoquinas proinflamatorias quienes, por desbalance de ROS, ocasionarán una sobreacción de las células del sistema inmunitario. (5) Las citoquinas actuarán a nivel sistémico, donde podrían llegar al páncreas e infectar concretamente a la célula beta (6). Una vez en ella, las citoquinas comenzarán diversos procesos mediante ocurre el aumento de ROS

en la célula, ocasionando una inhibición en la secreción de insulina, además de (7) posiblemente activarse vías apoptóticas relacionadas a NF- κ B. (8) Como consecuencia del descenso de la insulina ocurre un aumento de la concentración de glucosa en sangre, (9) lo que ocasiona una condición de hiperglicemia que puede o no haber sido preexistente en el paciente diabético, (10) el aumento de la glicemia tendrá efectos proinflamatorios, aumentando la secreción de citoquinas, lo que empeora la tormenta de citoquinas a nivel sistémico. No se tiene claro qué tan común y relevante es la infección de la célula beta por SARS CoV2, por lo que este proceso podría ocurrir más que nada por la hiperglicemia preexistente en diabéticos, que empeoraría la tormenta de citoquinas induciendo un cuadro infeccioso más grave. *Elaboración propia, Malpica, J. (2022).*

6 CONCLUSIONES

La diabetes mellitus actúa como un importante factor de riesgo para la gravedad de la infección ocasionada por el virus SARS-CoV-2.

La hiperglicemia existente en la diabetes es capaz de ocasionar condiciones que pueden empeorar la gravedad de la infección por SARS-CoV-2 a través de la inducción de un ambiente proinflamatorio y oxidativo, tanto provocando y/o empeorando a la tormenta de citoquinas que caracteriza a las pacientes de COVID19 severa.

La infección de la célula beta por SARS-CoV-2 es un evento absolutamente plausible en los pacientes, pudiendo ocasionar la apoptosis celular por medio de mecanismos inflamatorios, aunque no sería el mecanismo de daño principal que explica el mayor riesgo en diabéticos.

Existe una mayor tendencia a desarrollar un peor pronóstico clínico en pacientes diabéticos que en pacientes no diabéticos, evidenciado por un mayor riesgo de requerir cuidados intensivos.

El tipo tratamiento utilizado para COVID19 en pacientes diabéticos es de especial cuidado, ya que el uso de corticoides puede llegar a ser contraproducente si no se tiene en consideración el efecto hiperglucémico que estos pueden ocasionar.

7 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Conget I. Diagnóstico, clasificación y patogenia de la diabetes mellitus. *Revista Española de Cardiología*. 2002;55(5):528-35.
2. Permutt MA. Genetic epidemiology of diabetes. *Journal of Clinical Investigation*. 2005;115(6):1431-9.
3. Thomas CC, Philipson LH. Update on Diabetes Classification. *Medical Clinics of North America*. 2015;99(1):1-16.
4. Saha S, Saha S. A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials Comparing the Safety of Dapagliflozin in Type 1 Diabetes Patients. *Iranian Journal of Health Sciences*. 2020.
5. Norris JM, Johnson RK, Stene LC. Type 1 diabetes—early life origins and changing epidemiology. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2020;8(3):226-38.
6. Wilcox G. Insulin and insulin resistance. *The Clinical biochemist Reviews*. 2005;26(2):19-39.
7. Organization WH. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia: report of a WHO/IDF consultation. 2006.
8. Knapp S. Diabetes and Infection: Is There a Link? - A Mini-Review. *Gerontology*. 2013;59(2):99-104.
9. Diabetes Mellitus, Fasting Glucose, and Risk of Cause-Specific Death. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(9):829-41.
10. Poitout V, Amyot J, Semache M, Zarrouki B, Hagman D, Fontés G. Glucolipototoxicity of the pancreatic beta cell. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids*. 2010;1801(3):289-98.
11. Paul AK, Hossain MK, Mahboob T, Nissapatorn V, Wilairatana P, Jahan R, et al. Does Oxidative Stress Management Help Alleviation of COVID-19 Symptoms in Patients Experiencing Diabetes? *Nutrients*. 2022;14(2):321.
12. Hasöksüz M, Kiliç S, Saraç F. Coronaviruses and SARS-COV-2. *TURKISH JOURNAL OF MEDICAL SCIENCES*. 2020;50(SI-1):549-56.

13. Nishiura H, Jung S-M, Linton NM, Kinoshita R, Yang Y, Hayashi K, et al. The Extent of Transmission of Novel Coronavirus in Wuhan, China, 2020. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(2):330.
14. Velavan TP, Meyer CG. The COVID-19 epidemic. *Tropical Medicine & International Health*. 2020;25(3):278-80.
15. Mousavizadeh L, Ghasemi S. Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 2021;54(2):159-63.
16. Li F. Structure, Function, and Evolution of Coronavirus Spike Proteins. *Annual Review of Virology*. 2016;3(1):237-61.
17. Rossi GA, Sacco O, Mancino E, Cristiani L, Midulla F. Differences and similarities between SARS-CoV and SARS-CoV-2: spike receptor-binding domain recognition and host cell infection with support of cellular serine proteases. *Infection*. 2020;48(5):665-9.
18. Ciotti M, Ciccozzi M, Terrinoni A, Jiang W-C, Wang C-B, Bernardini S. The COVID-19 pandemic. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. 2020;57(6):365-88.
19. Dong E, Du H, Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *THE LANCET infectious Diseases*. 2020;20(5):533-4.
20. Gao Y, Yan L, Huang Y, Liu F, Zhao Y, Cao L, et al. Structure of the RNA-dependent RNA polymerase from COVID-19 virus. *Science*. 2020;368(6492):779-82.
21. Ziebuhr J. The Coronavirus Replicase. *Current Topics in Microbiology and Immunology*: Springer Berlin Heidelberg; 2005. p. 57-94.
22. Djomkam ALZ, Olwal CO, Sala TB, Paemka L. Commentary: SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Frontiers in oncology*. 2020;10:1448-.
23. Cano F, Gajardo M, Freundlich M. Renin Angiotensin Axis, Angiotensin Converting Enzyme 2 and Coronavirus. *Revista Chilena de Pediatría*. 2020;3:330-8.
24. Brant AC, Tian W, Majerciak V, Yang W, Zheng Z-M. SARS-CoV-2: from its discovery to genome structure, transcription, and replication. *Cell & Bioscience*. 2021;11(1).
25. Enjuanes L, Almazán F, Sola I, Zuñiga S. Biochemical Aspects of Coronavirus Replication and Virus-Host Interaction. *Annual Review of Microbiology*. 2006;60(1):211-30.

26. Gkogkou E, Barnasas G, Vougas K, Trougakos IP. Expression profiling meta-analysis of ACE2 and TMPRSS2, the putative anti-inflammatory receptor and priming protease of SARS-CoV-2 in human cells, and identification of putative modulators. *Redox Biol.* 2020;36:101615.
27. Surjit M, Liu B, Jameel S, Chow K, T., Vincent, Lal K, Sunil. The SARS coronavirus nucleocapsid protein induces actin reorganization and apoptosis in COS-1 cells in the absence of growth factors. *Biochemical Journal.* 2004;383(1):13-8.
28. Mizutani T, Fukushi S, Saijo M, Kurane I, Morikawa S. Phosphorylation of p38 MAPK and its downstream targets in SARS coronavirus-infected cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications.* 2004;319(4):1228-34.
29. Kasuga Y, Zhu B, Jang K-J, Yoo J-S. Innate immune sensing of coronavirus and viral evasion strategies. *Experimental & Molecular Medicine.* 2021;53(5):723-36.
30. Niemi MEK, Daly MJ, Ganna A. The human genetic epidemiology of COVID-19. *Nature Reviews Genetics.* 2022.
31. Thorne LG, Reuschl AK, Zuliani-Alvarez L, Whelan MVX, Turner J, Noursadeghi M, et al. SARS-CoV-2 sensing by RIG-I and MDA5 links epithelial infection to macrophage inflammation. *The EMBO Journal.* 2021;40(15).
32. Li K, Markosyan RM, Zheng Y-M, Golfetto O, Bungart B, Li M, et al. IFITM Proteins Restrict Viral Membrane Hemifusion. *PLoS Pathogens.* 2013;9(1):e1003124.
33. Hilfiker-Kleiner D, Kaminski K, Podewski E, Bonda T, Schaefer A, Sliwa K, et al. A Cathepsin D-Cleaved 16 kDa Form of Prolactin Mediates Postpartum Cardiomyopathy. *Cell.* 2007;128(3):589-600.
34. Wu J, Chen ZJ. Innate Immune Sensing and Signaling of Cytosolic Nucleic Acids. *Annual Review of Immunology.* 2014;32(1):461-88.
35. Pan L, Mu M, Yang P, Sun Y, Wang R, Yan J, et al. Clinical Characteristics of COVID-19 Patients With Digestive Symptoms in Hubei, China: A Descriptive, Cross-Sectional, Multicenter Study. *American Journal of Gastroenterology.* 2020;115(5):766-73.
36. Chin AWH, Chu JTS, Perera MRA, Hui KPY, Yen H-L, Chan MCW, et al. Stability of SARS-CoV-2 in different environmental conditions. *The Lancet Microbe.* 2020;1(1):e10.
37. Hirose R, Nakaya T, Naito Y, Daidoji T, Watanabe Y, Yasuda H, et al. Mechanism of Human Influenza Virus RNA Persistence and Virion Survival in Feces: Mucus Protects

Virions From Acid and Digestive Juices. *The Journal of Infectious Diseases*. 2017;216(1):105-9.

38. Kumar A, Faiq MA, Pareek V, Raza K, Narayan RK, Prasoon P, et al. Relevance of SARS-CoV-2 related factors ACE2 and TMPRSS2 expressions in gastrointestinal tissue with pathogenesis of digestive symptoms, diabetes-associated mortality, and disease recurrence in COVID-19 patients. *Medical Hypotheses*. 2020;144:110271.

39. Varikasuvu SR, Dutt N, Thangappazham B, Varshney S. Diabetes and COVID-19: A pooled analysis related to disease severity and mortality. *Primary Care Diabetes*. 2021;15(1):24-7.

40. Guan W-J, Liang W-H, Zhao Y, Liang H-R, Chen Z-S, Li Y-M, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *European Respiratory Journal*. 2020;55(5):2000547.

41. Singh MK, Mobeen A, Chandra A, Joshi S, Ramachandran S. A meta-analysis of comorbidities in COVID-19: Which diseases increase the susceptibility of SARS-CoV-2 infection? *Comput Biol Med*. 2021;130:104219.

42. Couto FM, Minn AH, Pise-Masison CA, Radonovich M, Brady JN, Hanson M, et al. Exenatide blocks JAK1-STAT1 in pancreatic beta cells. *Metabolism*. 2007;56(7):915-8.

43. Heitmeier MR, Scarim AL, Corbett JA. Prolonged STAT1 Activation Is Associated with Interferon- γ Priming for Interleukin-1-induced Inducible Nitric-oxide Synthase Expression by Islets of Langerhans. *Journal of Biological Chemistry*. 1999;274(41):29266-73.

44. Patel S, Santani D. Role of NF- κ B in the pathogenesis of diabetes and its associated complications. *Pharmacological Reports*. 2009;61(4):595-603.

45. Cai D, Yuan M, Frantz DF, Melendez PA, Hansen L, Lee J, et al. Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of IKK- β and NF- κ B. *Nature Medicine*. 2005;11(2):183-90.

46. Unnikrishnan R, Misra A. Diabetes and COVID19: a bidirectional relationship. *Nutrition & Diabetes*. 2021;11(1).

47. Yang J-K, Lin S-S, Ji X-J, Guo L-M. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetologica*. 2010;47(3):193-9.

48. Chang L, Yan Y, Wang L. Coronavirus Disease 2019: Coronaviruses and Blood Safety. *Transfusion Medicine Reviews*. 2020;34(2):75-80.
49. Jaeckel E, Manns M, Von Herrath M. Viruses and Diabetes. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2002;958(1):7-25.
50. Li J, Wang X, Chen J, Zuo X, Zhang H, Deng A. <scp>COVID</scp>-19 infection may cause ketosis and ketoacidosis. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2020;22(10):1935-41.
51. Rubino F, Amiel SA, Zimmet P, Alberti G, Bornstein S, Eckel RH, et al. New-Onset Diabetes in Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(8):789-90.
52. Parui R, Gambhir KK, Mehrotra PP. Changes in carbonic anhydrase may be the initial step of altered metabolism in hypertension. *Biochemistry international*. 1991;23(4):779-89.
53. Gambhir KK, Oates P, Verma M, Temam S, Cheatham W. High Fructose Feeding Enhances Erythrocyte Carbonic Anhydrase 1 mRNA Levels in Rat. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1997;827(1):163-9.
54. Ismail IS. The Role of Carbonic Anhydrase in Hepatic Glucose Production. *Current Diabetes Reviews*. 2018;14(2):108-12.
55. Deniz S, Uysal TK, Capasso C, Supuran CT, Ozensoy Guler O. Is carbonic anhydrase inhibition useful as a complementary therapy of Covid-19 infection? *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. 2021;36(1):1230-5.
56. Zolfaghari Emameh R, Falak R, Bahreini E. Application of System Biology to Explore the Association of Nephilysin, Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2), and Carbonic Anhydrase (CA) in Pathogenesis of SARS-CoV-2. *Biological Procedures Online*. 2020;22(1).
57. Kumar A, Arora A, Sharma P, Anikhindi SA, Bansal N, Singla V, et al. Is diabetes mellitus associated with mortality and severity of COVID-19? A meta-analysis. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2020;14(4):535-45.
58. Sarsour EH, Kumar MG, Chaudhuri L, Kalen AL, Goswami PC. Redox Control of the Cell Cycle in Health and Disease. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2009;11(12):2985-3011.
59. Storz G, Imlayt JA. Oxidative stress. *Current Opinion in Microbiology*. 1999;2(2):188-94.

60. Naito Y, Lee M-C-I, Kato Y, Nagai R, Yonei Y. Oxidative Stress Markers. ANTI-AGING MEDICINE. 2010;7(5):36-44.
61. Finaud J, Lac GR, Filaire E. Oxidative Stress. Sports Medicine. 2006;36(4):327-58.
62. Drews G, Krippeit-Drews P, Düfer M. Oxidative stress and beta-cell dysfunction. Pflügers Archiv - European Journal of Physiology. 2010;460(4):703-18.
63. El-Kenawi A, Ruffell B. Inflammation, ROS, and Mutagenesis. Cancer Cell. 2017;32(6):727-9.
64. Gebicki JM. Oxidative stress, free radicals and protein peroxides. Archives of Biochemistry and Biophysics. 2016;595:33-9.
65. Camini FC, Da Silva Caetano CC, Almeida LT, De Brito Magalhães CL. Implications of oxidative stress on viral pathogenesis. Archives of Virology. 2017;162(4):907-17.
66. He J, Wei W, Yang Q, Wang Y. Phillygenin Exerts In Vitro and In Vivo Antitumor Effects in Drug-Resistant Human Esophageal Cancer Cells by Inducing Mitochondrial-Mediated Apoptosis, ROS Generation, and Inhibition of the Nuclear Factor kappa B NF-κB Signalling Pathway. Medical Science Monitor. 2019;25:739-45.
67. Pace GW, Leaf CD. The role of oxidative stress in HIV disease. Free Radical Biology and Medicine. 1995;19(4):523-8.
68. Barnes RP, Fouquerel E, Opresko PL. The impact of oxidative DNA damage and stress on telomere homeostasis. Mechanisms of Ageing and Development. 2019;177:37-45.
69. Nemmar A, Karaca T, Beegam S, Yuvaraju P, Yasin J, Ali BH. Lung Oxidative Stress, DNA Damage, Apoptosis, and Fibrosis in Adenine-Induced Chronic Kidney Disease in Mice. Frontiers in Physiology. 2017;8.
70. Ebrahimi M, Norouzi P, Aazami H, Moosavi-Movahedi AA. Review on oxidative stress relation on COVID-19: Biomolecular and bioanalytical approach. International journal of biological macromolecules. 2021;189:802-18.
71. Apicella M, Campopiano MC, Mantuano M, Mazoni L, Coppelli A, Del Prato S. COVID-19 in people with diabetes: understanding the reasons for worse outcomes. The Lancet Diabetes & Endocrinology. 2020;8(9):782-92.
72. Forbes JM, Coughlan MT, Cooper ME. Oxidative Stress as a Major Culprit in Kidney Disease in Diabetes. Diabetes. 2008;57(6):1446-54.

73. Luc K, Schramm-Luc, A. Guzik T, Mikolajczyk T. Oxidative stress and inflammatory markers in prediabetes and diabetes. *JOURNAL OF PHYSIOLOGY AND PHARMACOLOGY*. 2019, Dec.;70(6).
74. Hotamisligil Gökhan S, Shargill Narinder S, Spiegelman Bruce M. Adipose Expression of Tumor Necrosis Factor- α : Direct Role in Obesity-Linked Insulin Resistance. *Science*. 1993;259(5091):87-91.
75. Ding S, Xu S, Ma Y, Liu G, Jang H, Fang J. Modulatory Mechanisms of the NLRP3 Inflammasomes in Diabetes. *Biomolecules*. 2019;9(12):850.
76. Mangalmurti N, Hunter CA. Cytokine Storms: Understanding COVID-19. *Immunity*. 2020;53(1):19-25.
77. Gao YM, Xu G, Wang B, Liu BC. Cytokine storm syndrome in coronavirus disease 2019: A narrative review. *Journal of Internal Medicine*. 2021;289(2):147-61.
78. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Medicine*. 2020;46(5):846-8.
79. Akira S, Hirano T, Taga T, Kishimoto T. Biology of multifunctional cytokines: IL 6 and related molecules (IL 1 and TNF). *The FASEB Journal*. 1990;4(11):2860-7.
80. Yang L, Xie X, Tu Z, Fu J, Xu D, Zhou Y. The signal pathways and treatment of cytokine storm in COVID-19. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2021;6(1).
81. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061.
82. Misra A, Ghosh A, Gupta R. Heterogeneity in presentation of hyperglycaemia during COVID-19 pandemic: A proposed classification. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2021;15(1):403-6.
83. Annane D. Corticosteroids for COVID-19. *Journal of Intensive Medicine*. 2021;1(1):14-25.
84. Liu K, Fang Y-Y, Deng Y, Liu W, Wang M-F, Ma J-P, et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chinese Medical Journal*. 2020;133(9).

85. Jain A, Jain A, Purohit S. COVID-19, Diabetes Mellitus, Corticosteroids: A Recipe for Disaster. *Ear, Nose & Throat Journal*. 2021;014556132110336.
86. John TM, Jacob CN, Kontoyiannis DP. When Uncontrolled Diabetes Mellitus and Severe COVID-19 Converge: The Perfect Storm for Mucormycosis. *Journal of Fungi*. 2021;7(4):298.
87. Sari DA, Samodra G, Kusuma IY. Molecular mechanism of glucocorticoid-induced hyperglycemia. *Pharmacy Reports*. 2021;1(1):1.
88. Kuo T, Mcqueen A, Chen T-C, Wang J-C. Regulation of Glucose Homeostasis by Glucocorticoids. *Advances in Experimental Medicine and Biology*: Springer New York; 2015. p. 99-126.
89. Dunford E, Riddell M. The Metabolic Implications of Glucocorticoids in a High-Fat Diet Setting and the Counter-Effects of Exercise. *Metabolites*. 2016;6(4):44.
90. Gruber A, Cornaciu I, Lass A, Schweiger M, Poeschl M, Eder C, et al. The N-terminal Region of Comparative Gene Identification-58 (CGI-58) Is Important for Lipid Droplet Binding and Activation of Adipose Triglyceride Lipase. *Journal of Biological Chemistry*. 2010;285(16):12289-98.
91. Lu X, Yang X, Liu J. Differential control of ATGL-mediated lipid droplet degradation by CGI-58 and G0S2. *Cell Cycle*. 2010;9(14):2791-7.
92. Protzek AOP, Costa-Júnior JM, Rezende LF, Santos GJ, Araújo TG, Vettorazzi JF, et al. Augmented β -Cell Function and Mass in Glucocorticoid-Treated Rodents Are Associated with Increased Islet Ir- β /AKT/mTOR and Decreased AMPK/ACC and AS160 Signaling. *International Journal of Endocrinology*. 2014;2014:1-14.
93. Rafacho A, Marroquí L, Taboga SOR, Abrantes JLLF, Silveira LR, Boschero AC, et al. Glucocorticoids in Vivo Induce Both Insulin Hypersecretion and Enhanced Glucose Sensitivity of Stimulus-Secretion Coupling in Isolated Rat Islets. *Endocrinology*. 2010;151(1):85-95.
94. Pal R, Banerjee M, Yadav U, Bhattacharjee S. Clinical profile and outcomes in COVID-19 patients with diabetic ketoacidosis: A systematic review of literature. *Diabetes & metabolic syndrome*. 2020;14(6):1563-9.

95. Perilli G, Saraceni C, Daniels MN, Ahmad A. Diabetic Ketoacidosis: A Review and Update. *Current Emergency and Hospital Medicine Reports*. 2013;1(1):10-7.
96. Gregg D, Stoner MD. Hyperosmolar Hyperglycemic State. *American Family Physician*. 2005;71:8.
97. Chamorro-Pareja N, Parthasarathy S, Annam J, Hoffman J, Coyle C, Kishore P. Letter to the editor: Unexpected high mortality in COVID-19 and diabetic ketoacidosis. *Metabolism*. 2020;110:154301.
98. Alkundi A, Mahmoud I, Musa A, Naveed S, Alshawwaf M. Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 hospitalized patients with diabetes in the United Kingdom: A retrospective single centre study. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2020;165:108263.
99. Pasquel FJ, Tsegka K, Wang H, Cardona S, Galindo RJ, Fayfman M, et al. Clinical Outcomes in Patients With Isolated or Combined Diabetic Ketoacidosis and Hyperosmolar Hyperglycemic State: A Retrospective, Hospital-Based Cohort Study. *Diabetes Care*. 2020;43(2):349-57.
100. Jafar N, Edriss H, Nugent K. The Effect of Short-Term Hyperglycemia on the Innate Immune System. *The American Journal of the Medical Sciences*. 2016;351(2):201-11.
101. Stentz FB, Kitabchi AE. Hyperglycemia-induced activation of human T-lymphocytes with de novo emergence of insulin receptors and generation of reactive oxygen species. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2005;335(2):491-5.
102. Stepanova G. *Biologia Futura*: is ADAM 17 the reason for COVID-19 susceptibility in hyperglycemic and diabetic patients? *Biologia Futura*. 2021;72(3):291-7.
103. Gooz M. ADAM-17: the enzyme that does it all. *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology*. 2010;45(2):146-69.
104. Haga S, Yamamoto N, Nakai-Murakami C, Osawa Y, Tokunaga K, Sata T, et al. Modulation of TNF- α -converting enzyme by the spike protein of SARS-CoV and ACE2 induces TNF- α production and facilitates viral entry. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2008;105(22):7809-14.
105. Drucker DJ. Coronavirus Infections and Type 2 Diabetes—Shared Pathways with Therapeutic Implications. *Endocrine Reviews*. 2020;41(3):457-70.
106. Danser AHJ, Epstein M, Batlle D. Renin-Angiotensin System Blockers and the COVID-19 Pandemic. *Hypertension*. 2020;75(6):1382-5.

107. Gheblawi M, Wang K, Viveiros A, Nguyen Q, Zhong J-C, Turner AJ, et al. Angiotensin-Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System. *Circulation Research*. 2020;126(10):1456-74.
108. Sen S, Chakraborty R, Kalita P, Pathak MP. Diabetes mellitus and COVID-19: Understanding the association in light of current evidence. *World Journal of Clinical Cases*. 2021;9(28):8327-39.
109. Mahamat-Saleh Y, Fiolet T, Rebeaud ME, Mulot M, Guihur A, El Fatouhi D, et al. Diabetes, hypertension, body mass index, smoking and COVID-19-related mortality: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ Open*. 2021;11(10):e052777.
110. Dessie ZG, Zewotir T. Mortality-related risk factors of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 42 studies and 423,117 patients. *BMC Infectious Diseases*. 2021;21(1).
111. Kaminska H, Szarpak L, Kosior D, Wieczorek W, Szarpak A, Al-Jeabory M, et al. Impact of diabetes mellitus on in-hospital mortality in adult patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Acta Diabetologica*. 2021;58(8):1101-10.
112. 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.
113. Wang S, Ma P, Zhang S, Song S, Wang Z, Ma Y, et al. Fasting blood glucose at admission is an independent predictor for 28-day mortality in patients with COVID-19 without previous diagnosis of diabetes: a multi-centre retrospective study. *Diabetologia*. 2020;63(10):2102-11.
114. Landstra CP, de Koning EJP. COVID-19 and Diabetes: Understanding the Interrelationship and Risks for a Severe Course. *Frontiers in endocrinology*. 2021;12:649525-.
115. Sharma P, Behl T, Sharma N, Singh S, Grewal AS, Albarrati A, et al. COVID-19 and diabetes: Association intensify risk factors for morbidity and mortality. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*. 2022;151:113089-.
116. Nateghi S, Gomari MM, Roudsari YJ, Foroughi A, Mansouri F, Shiva A, et al. Moderately hyperglycemia as an independent prognostic factor for the worse outcome of COVID-19. *Primary care diabetes*. 2022;16(3):361-4.

117. Yang W, Sun X, Zhang J, Zhang K. The effect of metformin on mortality and severity in COVID-19 patients with diabetes mellitus. *Diabetes research and clinical practice*. 2021;178:108977-.