

Relación entre Diabetes mellitus y Covid-19

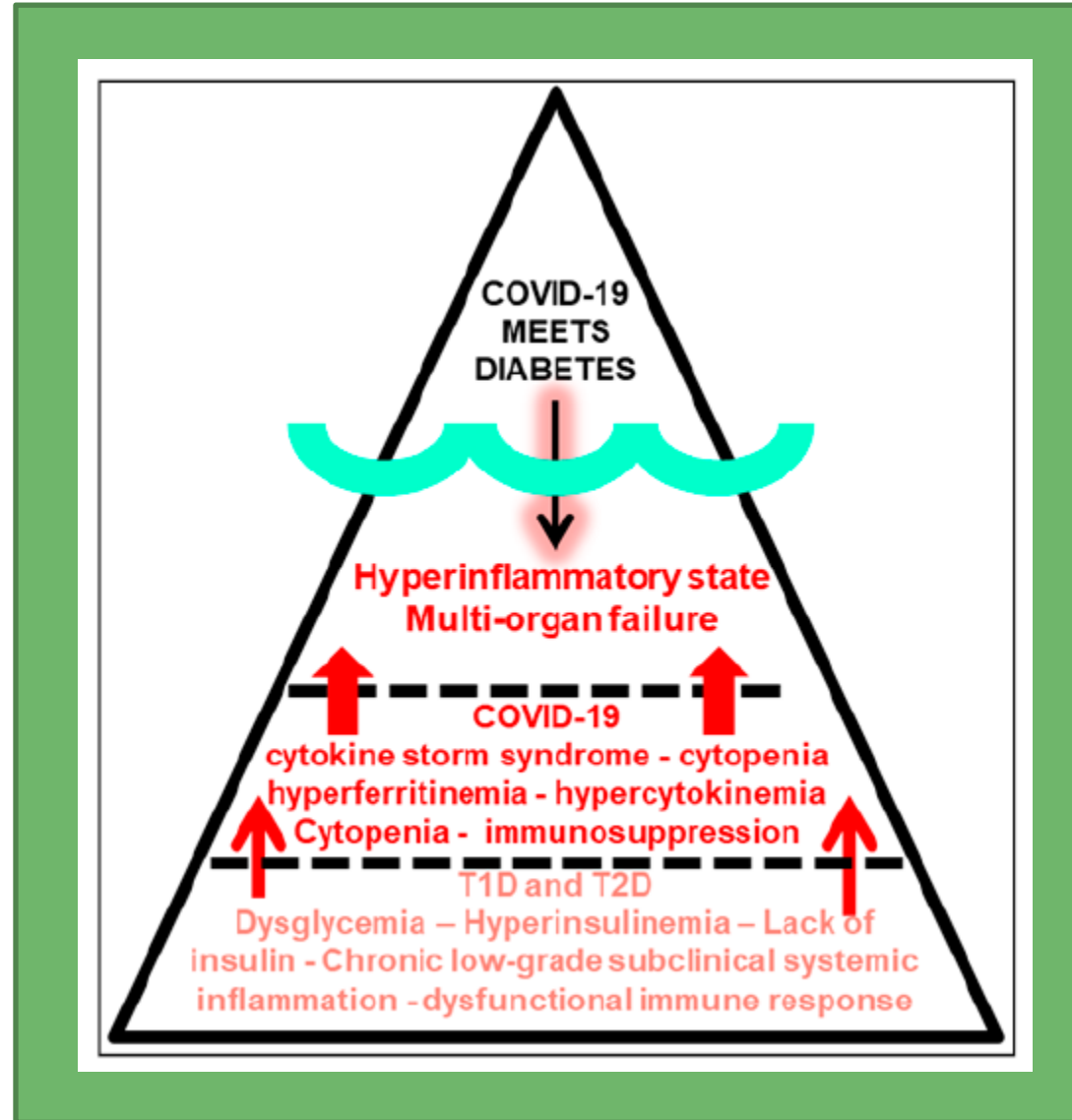
La relevancia de la Diabetes mellitus (DM) para el estado de salud de personas y poblaciones ha vuelto a ser destacada en ocasión de la pandemia de la Covid-19

Los análisis de varias series de datos con pacientes atendidos en centros médicos de los Estados Unidos, Europa y América latina son consistentes, y convergen, en afirmar que los pacientes diabéticos muestran un riesgo inusualmente elevado de infectarse con el virus SARS CoV-2, y una vez infectados, evolucionar hacia formas más graves de la Covid-19, y ser más propensos a fallecer

- ✓ Un estudio concluido recientemente con 88 hospitales norteamericanos encontró una tasa de mortalidad *por-todas-las-causas* del 50.8 %.
- ✓ Esta alta mortalidad no debería sorprender, en virtud de que el ingreso hospitalario en medio de la pandemia por la Covid-19 se ha reservado para los pacientes con la mayor carga sintomática
- ✓ Lo que sí resultó llamativo fue que la mortalidad fuera del 28.8 % entre los diabéticos, o los que se presentaron antes del ingreso con historia de hiperglucemia crónica, no controlada
- ✓ En contraposición con este hallazgo, la mortalidad entre los no diabéticos fue solo del 6.2 %

Parece ser también que los estados alterados de resistencia aumentada a la influencia de la insulina y utilización periférica de los glúcidos, y de infiltración hepática por triglicéridos (trastornos todos recogidos dentro del concepto “prediabetes”) se asocian con una morbimortalidad incrementada tras el contagio y subsiguiente infección viral:

- ✓ En un estudio multicéntrico completado con 312 pacientes atendidos en 5 hospitales de la ciudad china de Wuhan: el epicentro de la pandemia, la tercera parte de ellos era diabético en el momento del ingreso, pero lo más llamativo fue que casi la mitad de ellos fue diagnosticado como tal en el momento del ingreso
- ✓ Por otro lado, la quinta parte de todos los pacientes estudiados presentaba estados alterados de la utilización de los glúcidos dados por una prueba anormal de tolerancia a la glucosa
- ✓ Las complicaciones, la peor evolución clínica, la necesidad de ventilación mecánica, y el riesgo de fallecer por la Covid-19, fueron similares entre los sujetos tanto diabéticos como con tolerancia alterada a la carga con Dextrosa.



La DM debilita el sistema inmune:

- ✓ El paciente diabético está en riesgo aumentado de infección viral
- ✓ Los diabéticos presentan defectos en la respuesta inmune innata que se organiza alrededor de las membranas, los epitelios, la biota que los habita de manera autóctona, y las inmunoglobulinas A que recubre las mucosas
- ✓ La hiperglucemia crónica y mantenida que desata la DM (no importa la causa de la misma) afecta la producción del interferón de tipo I, que es esencial como primera línea de rechazo de las infecciones virales

La DM debilita el sistema inmune:

- ✓ La respuesta inmune adaptativa también se ve afectada en los pacientes diabéticos, por cuanto la proliferación de los linfocitos tras estímulos apropiados está dañada, limitando así su capacidad para multiplicarse y migrar hacia los sitios infectados para organizar la respuesta inmune
- ✓ Se ve dañada la capacidad de las células dendríticas para unir y presentar los antígenos virales a las células que participan en la respuesta inmune
- ✓ La DM compromete la producción de inmunoglobulinas, y la labor fagocítica de los macrófagos
- ✓ La disfunción del sistema inmune en el paciente diabético se profundiza aún más porque la resistencia a la insulina (que es característica de la DM2) desencadena un estado proinflamatorio, y éste, a su vez, exacerba la producción de citoquinas (y otras señales bioquímicas) que perturban y desorganizan aún más la respuesta inmune del sujeto
- ✓ El daño que la DM ejerce sobre el sistema inmune también podría explicarse por la glicosilación no enzimática de las membranas celulares de las células que participan en la respuesta inmune
- ✓ La glicosilación no solo daña la estructura y la funcionalidad de las células inmunocompetentes, sino que también las marca para la destrucción

La DM debilita el sistema inmune:

- ✓ La respuesta inmune adaptativa también se ve afectada en los pacientes diabéticos, por cuanto la proliferación de los linfocitos tras estímulos apropiados está dañada, limitando así su capacidad para multiplicarse y migrar hacia los sitios infectados para organizar la respuesta inmune
- ✓ Se ve dañada la capacidad de las células dendríticas para unir y presentar los antígenos virales a las células que participan en la respuesta inmune
- ✓ La DM compromete la producción de inmunoglobulinas, y la labor fagocítica de los macrófagos
- ✓ La disfunción del sistema inmune en el paciente diabético se profundiza aún más porque la resistencia a la insulina (que es característica de la DM2) desencadena un estado proinflamatorio, y éste, a su vez, exacerba la producción de citoquinas (y otras señales bioquímicas) que perturban y desorganizan aún más la respuesta inmune del sujeto
- ✓ El daño que la DM ejerce sobre el sistema inmune también podría explicarse por la glicosilación no enzimática de las membranas celulares de las células que participan en la respuesta inmune
- ✓ La glicosilación no solo daña la estructura y la funcionalidad de las células inmunocompetentes, sino que también las marca para la destrucción

La DM debilita el sistema inmune:

- ✓ También durante la infección viral en un paciente diabético se exacerbaban la inflamación, la hiperglucemia, la hipertrigliceridemia, y el catabolismo proteico
- ✓ Todos estos cambios conducen a la depleción de la masa muscular, y por extensión, a la disfunción respiratoria secundaria al grave daño que se le causa al diafragma
- ✓ Se le hace imposible al paciente diabético orquestar una respuesta inmune articulada de cara a la infección por el virus SARS CoV-2

La DM debilita el sistema inmune:



- ✓ La hipertrigliceridemia es otro elemento que explica independientemente el daño de la respuesta inmune en el paciente diabético, esta es señal de cronificación de la hiperglucemia en el tiempo
- ✓ Las cantidades de glúcidos que no pueden ser utilizadas efectivamente por las células se desvían hacia la deposición preferencial en los epiplones abdominales y el espesor del hígado
- ✓ Se ha de reconocer que la grasa abdominal se caracteriza por la producción de señales insulinoresistentes como la leptina, la visfatina y la omentina
- ✓ La hipertrigliceridemia mantenida conlleva entonces al aumento continuo de los depósitos abdominales, y con ello, a una mayor insulinoresistencia, y por extensión una mayor disrupción de la actividad del sistema inmune
- ✓ La obesidad sobreañadida a la DM comporta una todavía mayor letalidad tras el contagio por el virus SARS CoV-2, y llama la atención sobre estados latentes de intolerancia a la acción de la insulina que prácticamente explotan tras el contagio

La DM debilita el sistema inmune:

- ✓ La mala respuesta inmune ante la infección viral podría tener una causa energética
- ✓ La DM altera profundamente los mecanismos celulares de producción, almacenamiento e intercambio de energía metabólica entre las células, tejidos, órganos y sistemas
- ✓ La puesta en marcha y la manifestación de una respuesta inmune efectiva contra el virus SARS CoV-2 (como también sería el caso de cualquier otro agente microbiano) implica la movilización de cantidades importantes de energía metabólica para sostener la proliferación, maduración, migración y especialización de varios tipos celulares
- ✓ Todas las células involucradas en la respuesta inmune son grandes consumidoras de glucosa, entre otros sustratos energéticos
- ✓ La imposibilidad de aportar suficientes cantidades de energía debido a la disrupción de los mecanismos naturalmente existentes para la síntesis de la misma afectaría entonces el componente celular de la respuesta inmune, y las funcionalidades que se derivan del mismo

Review

The COVID-19 Pandemic during the Time of the Diabetes Pandemic: Likely Fraternal Twins?

Shelley A. Cole ¹, Hugo A. Laviada-Molina ² , Jeannette M. Serres-Perales ²,
Ernesto Rodriguez-Ayala ³ and Raul A. Bastarrachea ^{1,*} 

¹ Population Health Program, Texas Biomedical Research Institute and Southwest National Primate Research Center (SNPRC), San Antonio, TX 78227-0549, USA; scole@txbiomed.org

² Escuela de Ciencias de la Salud, Universidad Marista de Mérida, Mérida 97300, Mexico; halm611031@hotmail.com (H.A.L.-M.); jgmserres2014@hotmail.com (J.M.S.-P.)

³ Centro de Investigación en Ciencias de la Salud (CICSA), Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Anáhuac Norte, Naucalpan de Juárez 52786, Mexico; Ernesto.rodriguez@anahuac.mx

* Correspondence: raul@txbiomed.org; Tel.: 210-218-8256

Received: 27 April 2020; Accepted: 16 May 2020; Published: 19 May 2020



Abstract: An altered immune response to pathogens has been suggested to explain increased susceptibility to infectious diseases in patients with diabetes. Recent evidence has documented several immunometabolic pathways in patients with diabetes directly related to the COVID-19 infection. This also seems to be the case for prediabetic subjects with proinflammatory insulin resistance syndrome accompanied with prothrombotic hyperinsulinemic and dysglycemic states. Patients with frank hyperglycemia, dysglycemia and/or hyperinsulinemia develop systemic immunometabolic inflammation with higher levels of circulating cytokines. This deleterious scenario has been proposed as the underlying mechanism enhancing a cytokine storm-like hyperinflammatory state in diabetics infected with severe COVID-19 triggering multi-organ failure. Compared with moderately affected COVID-19 patients, diabetes was found to be highly prevalent among severely affected patients suggesting that this non-communicable disease should be considered as a risk factor for adverse outcomes. The COVID-19 pandemic mirrors with the diabetes pandemic in many pathobiological aspects. Our interest is to emphasize the ties between the immunoinflammatory mechanisms that underlie the morbidity and lethality when COVID-19 meets diabetes. This review brings attention to two pathologies of highly complex, multifactorial, developmental and environmentally dependent manifestations of critical importance to human survival. Extreme caution should be taken with diabetics with suspected symptoms of COVID-19 infection.

CONCLUSIONES

Hoy más que nunca se revisan las asociaciones entre la sensibilidad periférica a la acción de la insulina, la actividad del páncreas endocrino, el sistema inmune, y la capacidad del organismo de “montar” una respuesta inmune efectiva frente al virus SARS CoV-2

Numerosos mecanismos explican la elevada morbimortalidad del paciente diabético en ocasión de la exposición al virus, y puede que muchos de ellos (si no la mayoría) sean redundantes en sus relaciones e influencias

De todo esto se desprende el elevado riesgo que el paciente diabético siempre tendrá de complicarse y fallecer tras el contagio viral, y cómo la sola presencia de la DM incrementa geométricamente este riesgo cuando sobre ella se superponen la obesidad y el envejecimiento.