

## ***Sobre las relaciones entre la Diabetes mellitus y la Covid-19***

### **INTRODUCCIÓN**

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.<sup>1</sup> 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 infestarse 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 %.<sup>2</sup> 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 hiperglicemia crónica, no controlada. En contraposición con este hallazgo, la mortalidad entre los no diabéticos fue solo del 6.2 %.<sup>2</sup>

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.<sup>3</sup> 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.<sup>3</sup> 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.<sup>3</sup>

La emergencia de la DM como un importante factor de riesgo de la Covid-19 ha reanudado el examen de las asociaciones que podrían sostener el páncreas endocrino, el sistema inmune, el aparato respiratorio, y los restantes órganos y sistemas de la economía humana, para así poder explicar el peor curso de la enfermedad viral en los pacientes tanto prediabéticos como diabéticos.<sup>4</sup>

### ***La Diabetes, el sistema inmune, y la infección viral***

La DM debilita el sistema inmune, y con ello, coloca al paciente diabético 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.<sup>5</sup> La hiperglicemia 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.<sup>5</sup>

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. Igualmente, 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.<sup>6</sup> Asimismo, la DM compromete la producción de inmunoglobulinas, y la labor fagocítica de los macrófagos.<sup>6</sup> La disfunción del sistema inmune en el paciente diabético se profundiza aún más porque la resistencia a la insulina (que es característica de la DMT2) desencadena un estado proinflamatorio, y éste, a su vez, exagera la producción de citoquinas (y otras señales bioquímicas) que perturban y desorganizan aún más la respuesta inmune del sujeto.<sup>7</sup>

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.

El contagio viral en un sujeto aparentemente sano desencadena la natural (y esperada) respuesta inmune para inmovilizar el virus primero, impedirle que colonice y se replique después, y por último destruirlo. Durante esta respuesta inmune se liberan señales proinflamatorias (que se corresponden con citoquinas del tipo IL-6) para servirán, entre otras funciones, para movilizar las células que participarán en todos los pasos anteriormente señalados, al igual que en la resolución y cierre de la respuesta inmune.

En el caso particular del virus SARS CoV-2, la respuesta inmune a la infección viral puede ser desproporcionada en determinados subgrupos poblacionales, como los diabéticos. En estos pacientes, la producción y liberación de citoquinas se escala hasta convertirse en lo que se ha denominado una verdadera "tormenta", y prácticamente satura a todo el organismo de moléculas proinflamatorias, pro-oxidantes, protrombóticas que desencadenan otras tantas respuestas incontroladas en aquellos lugares donde impactan. Sobreviene así una falla aguda y múltiple de órganos, que produce lesiones de todo tipo, y afecta profundamente la estructura y funcionalidad de ellos, hasta poner en riesgo la vida del enfermo.

También durante la infección viral en un paciente diabético se exageran la inflamación, la hiperglicemia, 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 gravedaño que se le causa al diafragma. De resultados de todo lo anterior, se hace imposible orquestar una respuesta inmune articulada de cara a la infección por el virus SARS CoV-2.

La hipertrigliceridemia es otro elemento que independientemente explica el daño de la respuesta inmune en el paciente diabético. La hipertrigliceridemia es una señal de la cronificación en el tiempo de la hiperglicemia. 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.<sup>8-9</sup> Se ha de reconocer que la grasa abdominal se caracteriza por la producción de señales insulinoresistentes como la leptina, la visfatina y la omentina.<sup>9-10</sup> Luego, 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.<sup>10-11</sup> Este último aspecto es relevante para entender por qué 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 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 orquestación 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.

## 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.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Guo, W.; Li, M.; Dong, Y.; Zhou, H.; Zhang, Z.; Tian, C.; Qin, R.; Wang, H.; Shen, Y.; Du, K.; et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab. Res. Rev.* **2020**, e3319.
2. Bode, B.; Garrett, V.; Messler, J.; McFarland, R.; Crowe, J.; Booth, R.; Klono\_, D.C. Glycemic Characteristics and Clinical Outcomes of COVID-19 Patients Hospitalized in the United States. *J. Diabetes Sci. Technol.* **2020**.
3. Zhang, J., Kong, W., Xia, P., Xu, Y., Li, L., Li, Q., ... & Zheng, J. (2020). Impaired fasting glucose and diabetes are related to higher risks of complications and mortality among patients with Coronavirus disease 2019. *Frontiers in endocrinology*, *11*, 525.

4. Cole, S. A., Laviada-Molina, H. A., Serres-Perales, J. M., Rodriguez-Ayala, E., & Bastarrachea, R. A. (2020). The COVID-19 Pandemic during the Time of the Diabetes Pandemic: Likely Fraternal Twins?. *Pathogens*, 9(5), 389
5. Knapp, S. Diabetes and infection: Is there a link?—A mini-review. *Gerontology* **2013**, 59, 99–104.
6. Hodgson, K.; Morris, J.; Bridson, T.; Govan, B.; Rush, C.; Ketheesan, N. Immunological mechanisms contributing to the double burden of diabetes and intracellular bacterial infections. *Immunology* **2015**, 144, 171–185.
7. Zhou, T.; Hu, Z.; Yang, S.; Sun, L.; Yu, Z.; Wang, G. Role of Adaptive and Innate Immunity in Type 2 Diabetes Mellitus. *J. Diabetes Res.* **2018**, 2018, 7457269.
8. Thomas, D.; Apovian, C. Macrophage functions in lean and obese adipose tissue. *Metabolism* **2017**, 72, 120–143.
9. Crewe, C.; An, Y.A.; Scherer, P.E. The ominous triad of adipose tissue dysfunction: Inflammation, fibrosis, and impaired angiogenesis. *J. Clin. Investig.* **2017**, 127, 74–82.
10. Stern, J.H.; Rutkowski, J.M.; Scherer, P.E. Adiponectin, Leptin, and Fatty Acids in the Maintenance of Metabolic Homeostasis through Adipose Tissue Crosstalk. *Cell Metab.* **2016**, 23, 770–784.
11. Wen, J.; Cai, X.; Zhang, J.; Jiang, J.; Li, W.; Liu, G.; Wang, M.; Gaisano, H.Y.; Pan, Y.; He, Y. Relation of adipose tissue insulin resistance to prediabetes. *Endocrine* **2020**, 68, 93–102.