

Mecanismos bioquímicos en el pronóstico grave de pacientes con diabetes *mellitus* infectados por el virus SARS-CoV-2: revisión de la literatura

- Gladys Moscoso-Mujica^{1a,b*}, Gloria Gordillo Rocha^{2b}, Marcos Oliva Lluen^{3b}, Danny Cáceres Antaurco^{3b}, Patricia Damian Erazo^{3b}, Josselyn Mendoza Broncano^{3b}, Camila Andrade Quinte^{3b}, Fredy Arroyo Osorio^{3b}

Resumen

La diabetes *mellitus* (DM) es una enfermedad metabólica caracterizada principalmente por signos y síntomas derivados del aumento de glucosa sérica o hiperglucemia. La pandemia por la enfermedad del coronavirus 2019 (COVID-19) afectó a todo el mundo con informes de pronóstico grave en pacientes diabéticos infectados por el virus del síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus 2 (SARS-CoV-2) y elevada admisión hospitalaria en la unidad de cuidados intensivos (UCI) en comparación con pacientes no diabéticos. El objetivo del trabajo de revisión bibliográfica fue evaluar y describir algunos de los mecanismos bioquímicos que conducen al pronóstico grave en pacientes con DM infectados por el virus SARS-CoV-2 mediante la búsqueda sistemática de información en diferentes bases de datos. Los resultados mostraron que la elevada admisión a UCI con un pronóstico grave de pacientes diabéticos infectados por el virus fue por presentar inflamación excesiva que ocasiona síndrome de distrés respiratorio agudo, tormenta de citoquinas, neumonía severa, inmunidad deteriorada e hiperglucemia. El virus ingresa a la célula principalmente por la vía endocítica y no endosómica; los receptores celulares centrales implícitos en los mecanismos son receptores de insulina (RI), transportador de glucosa tipo 2 (GLUT-2), dipeptidil-peptidasa-4 (DPP4), transportador de glucosa tipo 4 (GLUT-4), enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) y el correceptor proteasa transmembrana de serina 2 (TMPRSS2) esencial para la propagación viral. La mayor susceptibilidad a desarrollar COVID-19 en pacientes diabéticos se debe a la sobreexpresión de ECA2 y las complicaciones graves se incrementan a niveles micro y macrovascular como nefropatías, neuropatías y enfermedades cardiovasculares.

Palabras clave: Diabetes *mellitus*; SARS-CoV-2; Receptores; Pronóstico grave; Hiperglucemia

Biochemical mechanisms in the severe prognosis of patients with diabetes mellitus infected by SARS-CoV-2 virus: literature review

Abstract

Diabetes mellitus (DM) is a metabolic disease characterised mainly by signs and symptoms derived from increased serum glucose or hyperglycemia. The coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic affected the entire world

¹ Dra. en Farmacia y Bioquímica. ORCID: 0000-0001-5858-4828

² Magíster candidata a Doctora en Farmacia y Bioquímica. ORCID: 0000-0002-0382-9127.

³ Estudiante de Licenciatura de la Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima 1, Perú.

^a Laboratorio de Bioquímica Toxicológica (BIO-TOX).

^b Departamento de Bioquímica, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima 1, Perú.

* Autora para correspondencia.

with reports of severe prognosis in diabetic patients infected with the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and high hospital admissions in the intensive care unit (ICU) compared to non-diabetic patients. The objective of the bibliographic review was to evaluate and describe some of the biochemical mechanisms that lead to severe prognosis in patients with DM infected by the SARS-CoV-2 virus through a systematic search for information in different databases. The results showed that the high ICU admission with a severe prognosis of diabetic patients infected by the virus was due to excessive inflammation that causes acute respiratory distress syndrome, cytokine storm, severe pneumonia, impaired immunity, and hyperglycemia. The virus enters the cell mainly through the endocytic and non-endosomal pathway; the central cellular receptors involved in the mechanisms are insulin receptors (IR), glucose transporter type 2 (GLUT-2), dipeptidyl peptidase-4 (DPP4), glucose transporter type 4 (GLUT-4), glucose converting enzyme angiotensin 2 (ACE2), and the serine transmembrane protease co-receptor 2 (TMPRSS2) essential for viral propagation. The increased susceptibility to developing COVID-19 in diabetic patients is due to the overexpression of ACE2, and serious complications are increased at the microvascular and macrovascular levels, such as nephropathies, neuropathies, and cardiovascular diseases.

Keywords: Diabetes mellitus; SARS-CoV-2; Receptors; Severe prognosis; Hyperglycemia

Mecanismos bioquímicos no prognóstico severo de pacientes com diabetes mellitus infectados pelo vírus SARS-CoV-2: revisão da literatura

Resumo

O diabetes mellitus (DM) é uma doença metabólica caracterizada principalmente por sinais e sintomas decorrentes do aumento de glicose sérica ou hiperglicemia. A pandemia pela doença do coronavírus 2019 (COVID-19) afetou o mundo inteiro com relatos de prognóstico grave em pacientes diabéticos infectados pelo vírus da síndrome respiratória aguda grave por coronavírus 2 (SARS-CoV-2) e altas internações hospitalares na unidade de terapia intensiva (UTI) em comparação com pacientes não diabéticos. O objetivo do trabalho de revisão bibliográfica foi avaliar e descrever alguns dos mecanismos bioquímicos que levam ao prognóstico grave em pacientes com DM infectados pelo vírus SARS-CoV-2 por meio da busca sistemática de informações em diferentes bancos de dados. Os resultados mostraram que a alta admissão na UTI com prognóstico grave de pacientes diabéticos infectados pelo vírus foi devido à inflamação excessiva que apresentavam e que causa síndrome de desconforto respiratório agudo, tempestade de citocinas, pneumonia grave, imunidade prejudicada e hiperglicemia. O vírus entra na célula principalmente pela via endocítica e não endossômica; os receptores celulares centrais envolvidos nos mecanismos são os receptores de insulina (IR), transportador de glicose tipo 2 (GLUT-2), dipeptidil peptidase-4 (DPP4), transportador de glicose tipo 4 (GLUT-4), enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), e o co-receptor protease transmembrana de serina 2 (TMPRSS2) essencial para a propagação viral. A maior suscetibilidade ao desenvolvimento de COVID-19 em pacientes diabéticos deve-se à superexpressão de ECA2, e complicações graves aumentam nos níveis micro e macrovascular, como nefropatias, neuropatias e doenças cardiovasculares.

Palavras-chave: Diabetes mellitus; SARS-CoV-2; Receptores; Prognóstico grave; Hiperglicemia

Introducción

La diabetes *mellitus* (DM) es una enfermedad metabólica caracterizada principalmente por signos y síntomas derivados del aumento de la glucosa sérica, conocida como hiperglucemia; más de 463 millones de personas a nivel mundial presentan diabetes. Se clasifica en DM tipo 1 (DM1) cuando existe ausencia de producción de insulina en las células beta pancreáticas y DM tipo 2 (DM2) cuando existe producción deficiente de insulina que origina un aumento de la concentración de glucosa sérica (1). Las complicaciones micro y macrovasculares son las que eventualmente ocasionan la muerte de estos pacientes; de esa manera, las personas que padecen de DM1 y

DM2 mal controlada son propensas a desarrollar retinopatías, nefropatías o neuropatías como complicaciones microvasculares; infarto cerebral, enfermedad cardiovascular, e infarto agudo de miocardio como complicaciones macrovasculares y otras que incluyen coagulopatías, cetoacidosis diabética (CAD) y coma no cetósico hiperosmolar hiperglucémico (HHNK) (2) (3). Por otro lado, la infección por el síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus 2 (SARS-CoV-2) y la enfermedad causada por dicho coronavirus (COVID-19) han afectado a nivel mundial. En mayo de 2022 el número de casos era de 523 544 206 y 6 291 615 eran las muertes (<https://www.worldometers.info/coronavirus>); en el año 2021 el continen-

te americano registró 153 611 428 casos (29,9%) (3), de los cuales, 3 566 523 correspondieron al Perú (0,7%) (4). Los pacientes diabéticos con COVID-19 presentaron una prevalencia entre 7 y 30% (1) (3). En estudios recientes se mostró que estos pacientes tenían más del doble de probabilidad de desarrollar pronóstico grave e ingresar a UCI y una alta tasa de mortalidad de hasta tres veces superior en comparación con sujetos sanos de edad similar infectados con el virus SARS-CoV-2 (3) (4). Así, Wu *et al.* (5) en el año 2020 observaron que los diabéticos con COVID-19 tenían mayor probabilidad de desarrollar una enfermedad grave o crítica con pronóstico grave con una prevalencia entre 14% y el 32% y fallecimientos entre 22% y 31%. Así, el virus infectó a gran parte de la población, aunque los más vulnerables fueron aquellos con comorbilidades como la DM, hipertensión, enfermedades cardiovasculares y pulmonares, con factores de riesgo como edad y el sexo masculino (2). Se observó que pacientes con DM tenían mayor riesgo de infecciones bacterianas y virales graves del tracto respiratorio, incluidas la neumonía y la influenza; también presentaban inflamación crónica que conlleva una respuesta inflamatoria exagerada y desarrollo del síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA). Además, los pacientes diabéticos infectados por SARS-CoV-2 tienen mayor riesgo de experimentar una forma grave de COVID-19 y presentan mayor admisión hospitalaria, neumonía severa y elevada mortalidad, especialmente los pacientes con DM1, al comparar con pacientes no diabéticos infectados por SARS-CoV-2 (1) (6). Por todo lo antes mencionado, en la presente revisión bibliográfica el objetivo fue evaluar y describir algunos mecanismos bioquímicos que conducen a pronóstico grave en pacientes con DM infectados por el virus SARS-CoV-2, mediante la búsqueda sistemática de información actual y novedosa de artículos indizados de DM y SARS-CoV-2 en diferentes bases de datos como *Scopus*, *WoS*, *PubMed* y *SciELO*, entre otras, durante los cuatro últimos años.

Mecanismos bioquímicos de la infección por el virus SARS-CoV-2 en pacientes con diabetes *mellitus*

Los pacientes con patologías crónicas como la DM son más susceptibles a infecciones por virus como el SARS-CoV-2 (7). Viswanathan *et al.* (8) informaron que el aumento de la susceptibilidad a la infección por SARS-CoV-2 en pacientes con DM se debe a la sobreexpresión de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) en la membrana celular, inducida por medicamentos como hipoglucemiantes, antihipertensivos e hipolipemiantes. La infección se inicia con el ingreso del virus a diferentes células hospedadoras, a través de la vía endocítica y la vía no endosómica (8) (9).

En el ingreso por la vía endocítica (Fig. 1A) la catépsi-

na L endolisosómica permite la fusión virus-plasmalema y la formación del endosoma, el cual es desensamblado y el genoma viral es traducido por los ribosomas de la célula hospedadora (10). En la investigación de Cevik *et al.* (11) informaron la formación del complejo replicasa-transcriptasa cuya función es captar, replicar y transcribir el subgenoma viral de ácido ribonucleico (ARN) sensible al complejo; luego de la traducción de este subgenoma se obtienen proteínas estructurales y proteínas accesorias. Estas proteínas víricas se trasladan hacia el retículo endoplásmico para insertarse en el compartimento intermedio del aparato de Golgi (11); el genoma ARN viral se fusiona con la proteína N para insertarse en las vesículas de los viriones y permite la maduración del virión dentro de la vesícula (10) (11). En el ingreso por la vía no endosómica (Fig. 1B), el virus en las células de los pacientes con DM ocasiona aumento de los niveles de furina, que es una proteasa de tipo 1 unida a la membrana de los receptores pro-proteína convertasa subtilisina/kexina (12) (13) y participa en la escisión de la proteína *spike* (S) del SARS-CoV-2 para facilitar la vía de ingreso de la nucleocápside viral a la célula hospedadora (9). La membrana viral puede fusionarse con la membrana celular sin formar un endosoma y liberar su genoma de ARN para continuar con las demás etapas de la infección y replicación del virus (14) (15) (16) (17). Por lo tanto, con la inmunidad deteriorada (Fig. 1C), los pacientes con DM tienen mayor susceptibilidad a la infección con SARS-CoV-2 debido a la hiperglucemia y al estrés oxidativo que inhiben la fagocitosis, quimiotaxis de neutrófilos (NE) y la actividad de macrófagos (18) (19) (20) (21). Por otro lado, Tan *et al.* (22) determinaron que en la DM, por el estrés oxidativo, existe la disminución de la inducción del interferón gamma (INF- γ) y la producción disminuida de interleuquina-12 (IL-12) debido a la deficiente concentración intracelular de glutatión reducido (GSH) que no podrá ser oxidado (GSSG). Esto muestra una relación disminuida de GSH/GSSG (Fig. 1D), que ocasiona el desarrollo grave de la infección por SARS-CoV-2. Los mecanismos descritos se observan en la Figura 1.

Relación bioquímico-molecular entre la diabetes *mellitus* y la inflamación mediada por la infección del virus SARS-CoV-2

Los pacientes con DM presentan hiperglucemia, inflamación crónica y disfunción del sistema inmune (23) (24) (25). Los efectos sobre el sistema inmune se evidencian en el descenso del número de células Tregs y en la actividad quimiotáctica y fagocítica de los neutrófilos; además, existe mayor cantidad de neutrófilos en la matriz extracelular que ocasiona la proinflamación celular, con formación de redes extracelulares o trampa

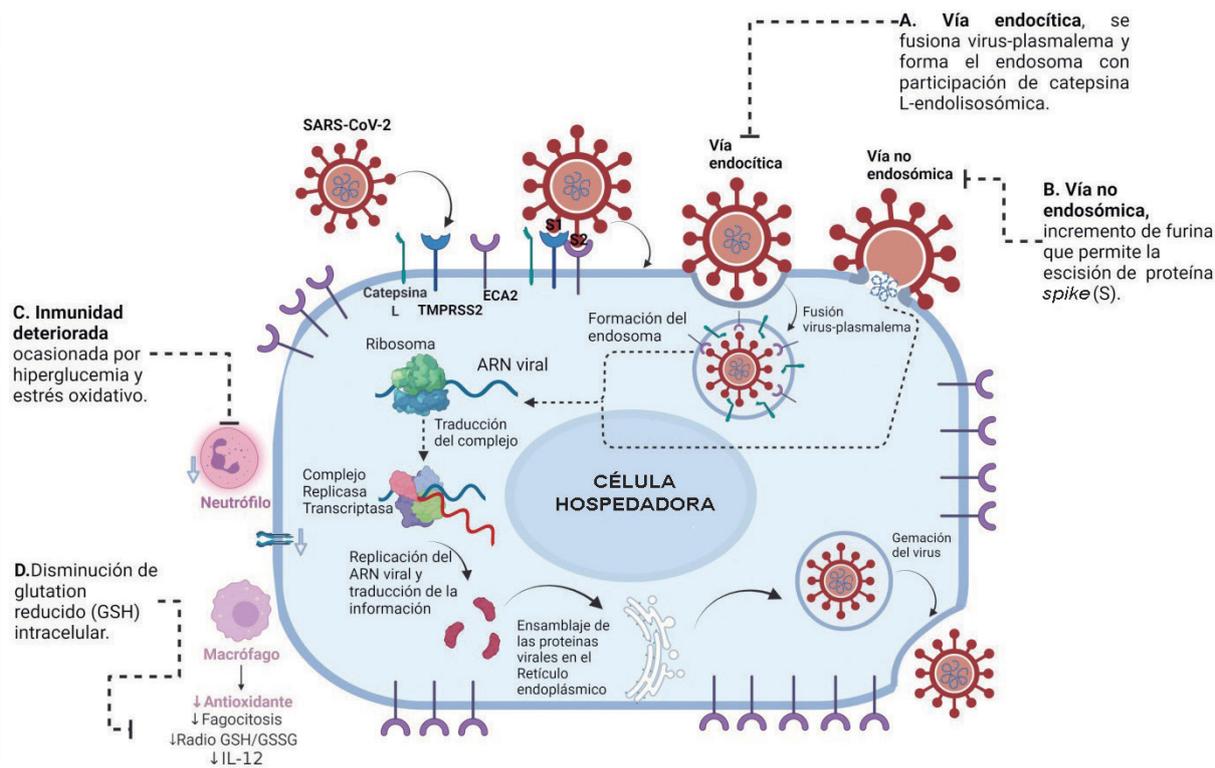


Figura 1. Mecanismos bioquímicos involucrados en las vías de infección por SARS-CoV-2 en pacientes con diabetes mellitus. A) Vía endocítica con participación de la catepsina L endolisosómica. B) Vía no endosómica con aumento de los niveles de furina. C) Inmunidad deteriorada D) Disminución de glutatión reducido (GSH) intracelular que compromete la producción de interferón gamma (INF- γ) e interleuquina 12 (IL-12).

extracelular de neutrófilos (NET) (23) (26) (27). Por otra parte, la resistencia a la insulina es responsable de la inflamación crónica, evidenciada en los pacientes con DM1 en mayor grado que en DM2, debido a que en el tejido graso disminuye la tasa de lipólisis. El aumento de ácidos grasos libres activa el receptor tipo Toll-4 (TLRs) en adipocitos y macrófagos, regulando así la señalización del factor nuclear kappa beta (NF- $\kappa\beta$), y el aumento del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) como el producto de citoquinas proinflamatorias (23) (28).

Los pacientes diabéticos con hiperglucemia crónica presentan acumulación de células inmunitarias innatas en los tejidos metabólicos, la que conduce a la liberación de citoquinas inflamatorias, como las interleuquinas IL-1 β , IL-6 y el TNF- α , conocida como “tormenta de citoquinas”. Además, con la obesidad asociada a los pacientes diabéticos, puede empeorar el resultado de la infección por el virus SARS-CoV-2 por sistemas inmunitarios preactivados y vías de señalización de citoquinas que incrementan la inflamación y promueven la disfunción endotelial, el estrés oxidativo y la disminución de la actividad antioxidante por atenuación de la actividad del óxido nítrico (NO). La tormenta de citoquinas promueve la resistencia a la insulina y la destrucción de las

células β , desencadenando condiciones de estrés con mayor secreción de hormonas hiperglucémicas como glucocorticoides y catecolaminas. Además, provoca activación e hiperreactividad de las plaquetas, que favorece la inflamación a través de la activación de la vía de proteína quinasa C (PKC) que aumenta la expresión de moléculas de adhesión, contribuyendo aún más a la disfunción endotelial, lo cual conduce a la activación y agregación plaquetaria o hipercoagulabilidad, que es medida a través de la prueba del dímero D que presenta el valor normal $\leq 0,3$ $\mu\text{g/mL}$; finalmente, se desarrolla una respuesta inflamatoria exagerada que desencadena el SDRA (29) (30).

Los pacientes con DM infectados por el virus SARS-CoV-2 poseen inmunidad innata desregulada con la producción exagerada de citoquinas inflamatorias que circulan a través de la microvasculatura pancreática, retinal y renal, que ocasionan el pronóstico grave de estos pacientes e ingreso hospitalario a UCI. Kulcsar *et al.* (31) describieron que la DM preexistente conlleva una respuesta inflamatoria tardía y posteriormente prolongada después de la infección viral, debido a que se ve afectada la capacidad proliferativa y la función de los macrófagos y los linfocitos T, desencadenando

mayor susceptibilidad a otras infecciones oportunistas y estimulando el estrés del retículo endoplasmático, e induciendo la activación de la cascada de señalización mediante la proteína quinasa c-Jun N-terminal (JNK), y el complejo enzimático quinasa I κ B (IKK) que ocasiona la expresión nuclear de genes inflamatorios e incrementa aún más la resistencia a la insulina; por lo tanto, las personas con niveles elevados de glucosa circulante pueden tener mayor susceptibilidad a la infección con virus SARS-CoV-2 (8) (32) (33).

Algunas investigaciones informaron que los pacientes diabéticos infectados por el virus SARS-CoV-2 mostraban una reducción en el número y frecuencia de linfocitos T colaboradores CD4+ y linfocitos T citotóxicos CD8+ y un incremento considerado en la mayor expresión de mediadores proinflamatorios IL-6, IL-10, quimioquinas, como la proteína quimioatrayente de monocitos tipo 1 (MCP1), el ligando 1 de quimioquina con motivo CXC (CXCL1) atrayente para neutrófilos, el ligando 5 de quimioquina con motivo CXC (CXCL5) que se une a proteína G para atraer neutrófilos y la proteína 10 inducible por INF- γ o el ligando 10 con motivo CXC (CXCL10) atrayente para células T activadas, citoquinas TNF- α y la proteína inflamatoria de macrófagos 1- β (MIP-1 β), INF- α , INF- γ (34) (35) (36). Además, se observa linfopenia profunda cuando el SARS-CoV-2 infecta y destruye los linfocitos T con una respuesta inflamatoria viral; así el virus afecta tanto a la respuesta inmunitaria innata como a la adaptativa. En la adaptativa humoral actúa a través de linfocitos B y en la adaptativa celular mediante linfocitos T. El virus ocasiona alteración en la linfopoyesis y aumenta la apoptosis de los linfocitos (29) (34). Luego, en la replicación viral, se compromete la integridad de la barrera epitelial-endotelial de los capilares pulmonares incrementando la respuesta inflamatoria y ocasionando la afluencia de monocitos y neutrófilos (34). La respuesta inicial a la infección por el virus SARS-CoV-2 a nivel pulmonar está a cargo de los macrófagos alveolares (MA) y los factores antimicrobianos solubles; los MA pierden funciones vitales como la de ser los organizadores centrales de la respuesta inmunitaria pulmonar al producir radicales de oxígeno, nitrógeno y apoptosis (19) (33) (34). Así promueven una alta activación de células T en un proceso de retroalimentación positiva que impulsa la inflamación alveolar permanente, la tormenta de citoquinas, una respuesta inflamatoria exagerada, el desarrollo de SDRA asociado a COVID-19, un pronóstico grave e ingreso a UCI (32) (33) (35) (36).

Otro mecanismo es el de NETosis, que describe la formación persistente de la trampa extracelular de neutrófilos (NET), el cual ejerce un efecto proinflamatorio; los niveles elevados de NET se han asociado con complicaciones vasculares, lesión pulmonar y gravedad de la enfermedad (35). De acuerdo a Wang *et al.* (36) en personas con DM1, la formación elevada de NET

está relacionada con un aumento drástico de los niveles circulantes y las actividades enzimáticas de la elastasa de NE y la proteinasa 3 (PR3), lo que sugiere un estado de inflamación crónica sostenida similar a la que se produce con COVID-19. En contraste con este hallazgo, Qin *et al.* (37) mostraron niveles reducidos de estas proteínas en 44 individuos con DM1 como efecto del menor número de NE, produciendo una formación tardía y deteriorada de NET como resultado de la hiperglucemia. Así, se podría indicar que el daño inmunitario de los pulmones y otros órganos que provoca SDRA y falla multiorgánica es inducido por la liberación de citoquinas proinflamatorias o la tormenta de citoquinas mediada por las células endoteliales infectadas, las cuales también provocan vasculitis y endotelitis en múltiples órganos (38). Este trastorno endotelial induce al daño vascular de las arterias pulmonares de tamaño pequeño a mediano, contribuyendo a la lesión pulmonar en la enfermedad grave por COVID-19 (39). Es importante recordar que la heterogeneidad de la respuesta inmune con múltiples perfiles inmunológicos de las poblaciones de células T y B, va a ocasionar la severidad de la diabetes y del COVID-19, del cual dependerá el pronóstico grave y el ingreso a UCI.

Receptores celulares en la diabetes mellitus y SARS-CoV-2

Los receptores celulares centrales implicados en los mecanismos bioquímicos, en el pronóstico grave de pacientes con diabetes mellitus infectados por el virus SARS-CoV-2, son los que participan en la patología de DM, como los receptores de insulina (RI), el transportador de glucosa tipo 2 (GLUT-2), la dipeptidil-peptidasa-4 (DPP4) y el transportador de glucosa tipo 4 (GLUT-4). El RI es un heterotetramero constituido por dos subunidades α y dos subunidades β ; la insulina se acopla a este receptor, las subunidades α se modifican en su conformación y las subunidades β se activan y autofosforilan en residuos de tirosina (40); a su vez, los sustratos del RI se fosforilan y promueven la activación de la vía del fosfatidilinositol 3-quinasa/proteína quinasa B (PI3K/AKT) y la fosforilación de AKT que promueve la captación de glucosa, la activación de la síntesis de glucógeno y la inhibición de la gluconeogénesis (41). La resistencia a la insulina en DM2 es ocasionada por una acumulación intracelular de RI o una reducción de RI en la membrana plasmática debido a una deficiente movilización de dichos receptores (42). El GLUT-2 permite la entrada de glucosa del medio extra al intracelular y, a través de la ruta metabólica de glucólisis, la glucosa se fosforila mediante la glucoquinasa y se convierte en glucosa-6-fosfato (G-6-PD), e incrementa la producción de adenosín trifosfato (ATP) intracelular inactivando el canal de potasio sensible a ATP y la apertura

del canal de calcio dependiente de voltaje, y estimula la secreción vesicular de insulina equimolarmente al medio extracelular (43). Thorens (44) en el año 2014 resaltó la importancia de la cantidad de los receptores GLUT-2 para el manejo de la homeostasis de la glucosa; sin embargo, en la actualidad se han descrito células β pancreáticas infectadas por el virus SARS-CoV-2 con pocos transportadores de GLUT-2 que alteren la homeostasis de la glucosa (27). La DPP4 escinde enlaces de una variedad de sustratos como las hormonas incretinas, citoquinas y factores de crecimiento (45). Valencia *et al.* (46) observaron en pacientes con DM2 el desequilibrio del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) y de los niveles DPP4, que ocasiona el incremento de la broncoconstricción, la inflamación pulmonar, la insuficiencia cardíaca, la disfunción endotelial y la disregulación inmunitaria. Los GLUT-4 captan la glucosa del medio extracelular por su alta afinidad, con una constante de Michaelis-Menten (K_m) de aproximadamente 5 mM en el músculo esquelético (47). El sistema RAAS presenta efectos protectores sobre la diabetes: mejora la señalización de la insulina al incrementar la fosforilación de AKT, permite la translocación de GLUT-4 a la membrana y la captación de glucosa, debido a que la insulina, al unirse a su receptor, produce la dimerización y la fosforilación de las proteínas que son sustratos del receptor de insulina-1 (IRS-1), y permite la activación de la vía PI3K/AKT (48). Varghese *et al.* (49) y Santos *et al.* (50) describieron que, cuando el sistema RAAS se encuentra alterado en el páncreas, provoca daño vascular, inflamación y disminución de la translocación de GLUT-4, debido a la alteración de las vías PI3K/AKT, proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPK) y NF- κ B.

Los receptores celulares centrales implicados en la infección por el virus SARS-CoV-2 son ECA2 que permite el ingreso del virus a la célula y TMPRSS2 que es el cebador de la proteína viral S (*spike*); por lo tanto, ECA2 es un receptor funcional para el SARS-CoV-2 y la estructura de corona creada por una espiga descrita como proteína S del virus reconoce al ECA2 de la membrana celular posicionada en la parte externa y permite el ingreso a la célula.

Algunos estudios en pacientes con DM1 y DM2 describieron el aumento de la proteína ECA2 en fluidos biológicos como orina, debido a que los receptores ECA2 también se encuentran en los riñones (51). La TMPRSS2 se coexpresa junto al receptor ECA2 con mayor frecuencia en los neumocitos de tipo II ante la infección por SARS-CoV-2 y se convierten en las principales células blanco virales en el hospedador infectado al modular la propagación viral (52). Así TMPRSS2 favorece la entrada viral a la célula al escindir la proteína S del SARS-CoV-2 inmediatamente después de su unión al ECA2, reconociendo las secuencias SPRRAR/SVASQS y SKPSKR/SFIEDL en el

virus (53) (54). Se determinó *in vitro* que TMPRSS2 se expresa en tejido pancreático endocrino y exocrino, tanto en pacientes con COVID-19 como en personas sanas, lo cual sugirió la infiltración viral directa en células pancreáticas (55).

En la Tabla I, se consideran algunos aspectos resaltantes de los mecanismos bioquímicos y de los receptores descritos en los pacientes diabéticos con COVID-19.

Mecanismos bioquímicos involucrados en el pronóstico grave de pacientes con diabetes *mellitus* infectados por el virus SARS-CoV-2

Los mecanismos bioquímicos involucrados en el pronóstico grave de pacientes con DM infectados por el virus SARS-CoV-2 son el reflejo de que la hiperglucemia crónica característica en DM afecta a diferentes sistemas en el organismo y sin un control adecuado incrementa las complicaciones graves a nivel micro y macrovascular, así como otras coagulopatías, CAD y HHNK (6) (56). Entre las complicaciones microvasculares se describen neuropatías y nefropatías y entre las macrovasculares, enfermedades cardiovasculares, accidentes cerebrovasculares y enfermedades vasculares periféricas (29) (57). Es importante resaltar que varios de los órganos afectados por la DM también son blancos de infección por el virus SARS-CoV-2 y es por eso que se acentúa el pronóstico grave de los pacientes con DM infectados por SARS-CoV-2 hospitalizados en UCI.

En la complicación microvascular de neuropatías, Odriozola *et al.* (58) describen anomalías en el sistema neurológico ocasionadas por la neuropatía diabetogénica preexistente que se desarrolla o empeora después de la infección por SARS-CoV-2, hipoxia e inflamación debido a la estadía prolongada en UCI, e hiperglucemia exacerbada por las dosis altas de glucocorticoides como tratamiento en estos pacientes. La hiperglucemia ocasiona que la glucosa que ingresa al axón y a las células de Schwann por acción de la enzima aldosa-reductasa (ALR) se convierta en sorbitol, ocasionando edema e hiperosmolaridad. También incrementa la nicotinamina adenina dinucleótido fosfato oxidado (NADP⁺) por la disminución de su forma reducida (NADPH), detiene la regeneración del glutatión e impide la neutralización de radicales nitrosilantes (NOS) y oxidantes (ROS), que producen daño oxidante. Por otro lado, la inflamación es causada por otra ruta metabólica desencadenada por la glucosa como sustrato que se fosforila a G-6-PD, y genera al final gliceraldehído-3-fosfato (G3P), el cual mediante reacciones internas produce ácido lisofosfatídico (LPA) y acil-fosfato. Estos productos se liberan al citosol mediante la mem-

Tabla 1. Infección por el virus SARS-CoV-2 en pacientes con diabetes mellitus y con pronóstico grave.

Mecanismo	Receptores	Efecto resultante	Efecto en diabetes	Ref.
Expresión de la ECA2 inducida por medicamentos	ECA2, TMPRSS2 catepsina L	Mayor cantidad de virus ingresa a la célula blanco	Incremento de la susceptibilidad a la infección por SARS-CoV-2 En DM1 y 2, la ECA2 glicosilada en las células blanco mejora el tropismo como la penetración viral	(7) (8) (9)
Aumento de los niveles de furina	Ocasiona incremento de receptores proteínicos furina ECA2, TMPRSS2 catepsina L	Promueve la escisión de la proteína <i>spike</i> (S) y facilita la vía de ingreso de la nucleocápside viral a la célula hospedadora	Incremento de la replicación del SARS-CoV-2 En DM2 disminuyen las células β pancreáticas En DM1 y 2 ocasiona mayor ingreso de SARS-CoV-2 a pulmones, riñones y placas ateroscleróticas	(9) (12) (13) (14)
Inmunidad deteriorada	-----	Inhibición de la quimiotaxis, de la fagocitosis y de la actividad de neutrófilos y macrófagos Con deterioro de interferones y células <i>natural killer</i>	Incremento de la susceptibilidad a infecciones y de la proliferación viral como SARS-CoV-2 En DM1 y DM2 provoca inflamación crónica y disfunción del sistema inmune	(15) (16) (17) (19) (20) (21)
Pronóstico grave pacientes con DM	Respuesta inflamatoria tardía y prolongada, después de la infección por SARS-CoV-2	Tormentas de citoquinas con desarrollo de nefropatía, neuropatía, disfunción endotelial, complicaciones microvasculares y macrovasculares	En DM2 preexistente hay pronóstico grave con neuropatía, nefropatías exacerbadas, complicaciones cardiovasculares, entre otros En DM1 preexistente el pronóstico grave pueden ser CAD y HHNK	(56) (57) (58) (59) (60) (69)
	Receptores de insulina (RI)	Disminución de la sensibilidad a la insulina por aumento de citoquinas proinflamatorias e hiperglucemia	En DM2, la resistencia a la insulina se debe a la acumulación intracelular o reducción de los RI en la membrana plasmática	(7) (42)
	Transportador de glucosa tipo 2 (GLUT-2)	El SARS-CoV-2 disminuye las células β pancreáticas y el GLUT-2, ocasionando hiperglucemia exacerbada	En DM1 y DM2 permite la entrada de glucosa del medio extracelular al intracelular. Así controla la homeostasis de la glucosa	(27) (44)
	Dipeptidil-peptidasa-4 (DPP4)	Asociado a pronóstico grave	En DM1 y DM2 ocasiona broncoconstricción, inflamación pulmonar, insuficiencia cardíaca, disfunción endotelial, aterosclerosis y desregulación inmunitaria	(46)
	Transportador de glucosa tipo 4 (GLUT-4)	El SARS-CoV-2 potencia la diabetes al alterar GLUT4 y productos finales de glicación avanzada	En DM1 y DM2, la translocación alterada dificulta la captación de glucosa y producción de ATP Ocasiona inflamación y resistencia a insulina	(44) (47)
	Enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2)	Receptor funcional de SARS-CoV-2 que permite su ingreso a la célula Hay incremento de elastasa sérica por agresión pancreática acinar y resistencia a insulina	En DM1 y DM, con sobreexpresión hay mayor susceptibilidad al desarrollo de COVID-19 Existe incremento de proteína ECA2 urinaria Hipoglucemiantes, antihipertensivos e hipolipemiantes ocasionan sobreexpresión de ECA2	(10) (29) (51)
	Proteasa transmembrana de serina 2 (TMPRSS2)	La coexpresión con ECA2 favorece la entrada del virus al escindir la proteína <i>spike</i> Inhibidores de TMPRSS2 atenúan la infección por SARS-CoV-2 (como mesilato de camostato)	En DM1 y DM2 se expresa en tejido pulmonar y gastrointestinal, intestino, estómago, páncreas e hígado Solo actúa junto a ECA2 ante infecciones virales, al permitir la fusión virus-membrana	(29) (53) (54) (55)

ECA2, enzima convertidora de angiotensina 2; TMPRSS2, proteasa transmembrana de serina 2; SARS-CoV-2, síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus 2; COVID-19, enfermedad del coronavirus 2019; DM 1 y 2, diabetes *mellitus* tipos 1 y 2; CAD, cetoacidosis diabética; HHNK, coma no cetósico hiperosmolar hiperglucémico.

brana mitocondrial como diacil-glicerol activador de PKC e inducen la producción de los mediadores TGF- β 1 (factor de crecimiento transformante beta-1) y la señalización de NF- κ β , estimulantes ambos de la inflamación y la fibrosis (59).

La nefropatía en pacientes diabéticos infectados por SARS-CoV-2 se presenta con necrosis tubular aguda inducida por sepsis, hidratación, síndrome de tormenta de citoquinas, rhabdomiólisis e hipoxia ocasionando daño renal agudo. Esto se exagera por la invasión directa del SARS-CoV-2 en las células tubulares renales e intersticiales o en los glomérulos. La deshidratación se ha descrito como posible mecanismo de las nefropatías. Ésta puede estar relacionada con la fiebre o la ingesta reducida de líquidos, con diferentes consecuencias en los riñones, como la reducción de la tasa de filtración glomerular y el daño renal agudo (60). Otro posible mecanismo descrito es la sepsis ocasionada por SARS-CoV-2 al desencadenar el síndrome de tormenta de citoquinas (61).

Dentro de las complicaciones cardiovasculares en pacientes con DM, en especial del tipo 2, se puede mencionar la obstrucción parcial del flujo venoso ocasionada por cualquier incremento de presión en el endoneuro dado que la posición de la vénula en el perineuro presenta un ángulo oblicuo; así se altera y limita la circulación y, como consecuencia se desarrolla isquemia. En los pacientes diabéticos, luego de la infección por el virus SARS-CoV-2, Wang y Ma (61) observaron que las complicaciones cardiovasculares presentaban a la sobreexpresión de endotelina-1 y sus receptores como uno de los factores causantes, ocasionando a largo plazo la estimulación de hiperglucemia.

Otra complicación grave en la DM es la coagulopatía por la susceptibilidad a los trastornos tromboticos ocasionados por el desequilibrio entre la coagulación y la fibrinólisis, la activación plaquetaria crónica y la inhibición relativa de la fibrinólisis, predisponiéndolos a un estado protrombotico hipercoagulable, el cual se agrava más por la infección por SARS-CoV-2 (33) (58) (62). En pacientes con DM1 la hipercoagulabilidad es causada por la hiperglucemia que ocasiona producción escasa de ácido nítrico y prostaciclina (61) (63) y la función endotelial se encuentra alterada desde inicios de la enfermedad (64) por el daño conjunto del glicocáliz endotelial lo que aumenta la adhesión de los leucocitos y las células inflamatorias circulantes y promueve la coagulación y permeabilidad vascular (65).

Finalmente, el desarrollo de la CAD está relacionado principalmente con DM1 pero existen estudios que también la relacionan con DM2 (66) (67). La CAD puede ocurrir por el estado de insulinodeficiencia que conduce al aumento en la tasa de lipólisis con la formación de cuerpos cetónicos (66) (68) y está asociada a la crisis de hiperglucemia y al síndrome hiperosmolar hiperglucémico (SHH) y HHNK (66). Se

describió que en pacientes diabéticos infectados por el virus SARS-CoV-2, la ECA2, expresada en los islotes pancreáticos, era utilizada por el virus, ocasionaba la destrucción de las células β restantes y conducía al estado de insulinodeficiencia absoluta con cuadros clínicos graves como CAD y HHNK (6) (69). Por lo tanto, por todo lo descrito, los pacientes con diabetes *mellitus* infectados por el virus SARS-CoV-2 presentan pronóstico grave.

Cariou *et al.* (70) en el año 2020 calcularon que la frecuencia de los pacientes con DM1 con COVID-19 fue de 3% en una población de 1317 pacientes diabéticos ingresados al hospital por COVID-19. El mismo año, Gregory *et al.* (71) mostraron 12,8% de pacientes con DM1 en comparación a 87,2% con DM2 infectados por SARS-CoV-2 de una muestra de 313 pacientes diabéticos diagnosticados con COVID-19. Estos datos fueron corroborados con la investigación de Nassar *et al.* (72) en el año 2021 que mostraron una frecuencia de DM1 en pacientes con COVID-19 en el rango de 0,2% al 28,9%. Es así que se observó que la mayor población de pacientes diabéticos infectados de manera concomitante con el virus SARS-CoV-2 era del tipo 2 en un rango de 70% a 90% aproximadamente, según el tipo de población e incidencia. No obstante, los pacientes con COVID-19 y DM1 mostraron mayor incidencia de pronóstico grave con ingreso a UCI y mayor mortalidad, propias del estado de deterioro en diferentes aspectos discutidos anteriormente, además de presentar diferentes complicaciones vasculares y microvasculares. Pitocco *et al.* (73) en el año 2020 determinaron que de 1591 italianos infectados con SARS-CoV-2, existió una prevalencia del 17% para DM2 sin casos de DM1. Ésta y otras investigaciones indicaron que esta incidencia baja era por una población más joven de DM1 en comparación con DM2. La DM1 es un trastorno autoinmune con desregulación de la inmunidad adaptativa y sobreexpresión de linfocitos Th CD8+ y en esa condición inmunológica puede actuar como protector durante la infección por el virus, al incrementar la apoptosis y, por consiguiente, la linfocitopenia.

Como se muestra en esta revisión, existe controversia en el pronóstico grave de DM1 y COVID-19, lo que indica que se debe continuar con las investigaciones.

Conclusiones

La inmunidad deteriorada de los pacientes con DM es la principal vía para el incremento de la susceptibilidad a la infección por el virus SARS-CoV-2. El mecanismo bioquímico de la infección por el virus en los pacientes diabéticos puede darse principalmente por dos vías: una es a través de la vía endocítica con la

formación de endosomas y la otra es la vía no endosómica con la participación de proteasas. Asimismo, los receptores celulares centrales implicados en los mecanismos bioquímicos en el pronóstico grave de pacientes con DM infectados por el virus SARS-CoV-2 son los RI, GLUT-2, DPP4, GLUT-4, ECA2 y TMPRSS2, donde TMPRSS2 es el correceptor imprescindible para la propagación viral y la patogénesis en el huésped infectado. Finalmente, se puede precisar que la elevada admisión a UCI con pronóstico grave de estos pacientes es por presentar SDRA originado por una respuesta inflamatoria exagerada, deterioro del sistema inmune, neumonía severa e hiperglucemia, que es la principal causa del pronóstico grave. La susceptibilidad a la infección se debe a la sobreexpresión de ECA2 en la membrana celular, que podría incrementar las complicaciones graves a nivel micro y macrovascular como nefropatías, neuropatías, y enfermedades cardiovasculares.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses respecto del presente trabajo.

Correspondencia

Dra. GLADYS ANGÉLICA MOSCOSO MUJICA
Laboratorio de Bioquímica Toxicológica (BIOTOX) - Departamento de Bioquímica - Facultad de Farmacia y Bioquímica - Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima 1, Perú. Jr. Puno 1002.
Correo electrónico: gmoscosom@unmsm.edu.pe

Referencias bibliográficas

- Paz-Ibarra J. Manejo de la diabetes *mellitus* en tiempos de COVID-19. *Acta Méd Perú* 2020 Apr; 37 (2): 176-85.
- Berná G, León-Quinto T, Fuentes E, Andreu E, Nadal A, Roche E, *et al.* Cellular engineering and diabetes *mellitus*. *Rev Clin Esp* 2001 Sep; 201 (9): 548-56.
- World Health Organization (WHO). WHO Coronavirus (COVID-19). Ginebra: Suiza; 2021.
- Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades (CDC-PERÚ). Situación del COVID-19 en el Perú. Lima: Perú; 2021.
- Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, *et al.* Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020 Jul; 180 (7): 934-43.
- Li J, Wang X, Chen J, Zuo X, Zhang H, Deng A. COVID-19 infection may cause ketosis and ketoacidosis. *Diabetes Obes Metab* 2020 Oct; 22 (10): 1935-41.
- Guo W, Li M, Dong Y, Zhou H, Zhang Z, Tian C, *et al.* Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab Res Rev* 2020 Mar; e3319.
- Viswanathan V, Puvvula A, Jamthikar AD, Saba L, Johri AM, Kotsis V, *et al.* Bidirectional link between diabetes *mellitus* and coronavirus disease 2019 leading to cardiovascular disease: a narrative review. *World J Diabetes* 2021 Mar; 12 (3): 215-37.
- Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, *et al.* Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020 Feb; 395 (10224): 565-74.
- Chow RD, Majety M, Chen S. The aging transcriptome and cellular landscape of the human lung in relation to SARS-CoV-2. *Nat Commun* 2021 Jan; 12 (1): 4.
- Cevik M, Kuppalli K, Kindrachuk J, Peiris M. Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2. *BMJ* 2020 Oct; 371: m3862.
- 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 Feb; 144 (2): 171-85.
- Liao YH, Zheng JQ, Zheng CM, Lu K-C, Chao YC. Novel molecular evidence related to COVID-19 in patients with diabetes *mellitus*. *J Clin Med* 2020 Dec; 9 (12): 3962.
- Xia S, Lan Q, Su S, Wang X, Xu W, Liu Z, *et al.* The role of furin cleavage site in SARS-CoV-2 spike protein-mediated membrane fusion in the presence or absence of trypsin. *Signal Transduct Target Ther* 2020 Jun; 5: 92.
- Mota M, Stefan[A. COVID-19 and diabetes – a bidirectional relationship? *Rom J Diabetes Nutr Metab Dis* 2020 Jun; 27 (2): 77-9.
- Knapp S. Diabetes and infection: is there a link? – a mini-review. *Gerontology* 2013 Nov; 59 (2): 99-104.
- Moutschen M, Scheen A, Lefebvre P. Impaired immune responses in diabetes *mellitus*: analysis of the factors and mechanisms involved. Relevance to the increased susceptibility of diabetic patients to specific infections. *Diabetes Metab* 1992 May; 18 (3): 187-201.
- Geerlings SE, Hoepelman AI. Immune dysfunction in patients with diabetes *mellitus* (DM). *FEMS Immunol Med Microbiol* 1999 Dec; 26 (3-4): 259-65.
- Muniyappa R, Gubbi S. COVID-19 pandemic, coronaviruses, and diabetes *mellitus*. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2020 May; 318 (5): 736-41.
- Chen X, Hu W, Ling J, Mo P, Zhang Y, Jiang Q, *et al.* Hypertension and diabetes delay the viral clearance in COVID-19 patients. *MedRxiv* 2020 Mar; 1: 1-10.
- Baracchini C, Pieroni A, Kneihsl M, Azevedo E, Diomeddi M, Pascazio L, *et al.* Practice recommendations for neurovascular ultrasound investigations of acute stroke patients in the setting of the COVID-19 pandemic: an expert consensus from the European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics. *Eur J Neurol* 2020 Sep; 27 (9): 1776-80.
- Tan K, Lee K, Low K, Gamage A, Liu Y, Tan G, *et al.* Glutathione deficiency in type 2 diabetes impairs cytokine responses and control of intracellular bacteria. *J Clin Invest* 2012 Jun; 122 (6): 2289-300.

23. Kountouri A, Korakas E, Ikonomidis I, Raptis A, Tentolouris N, Dimitriadis G, *et al.* Type 1 diabetes *mellitus* in the SARS-CoV-2 pandemic: oxidative stress as a major pathophysiological mechanism linked to adverse clinical outcomes. *Antioxidants (Basel)* 2021 May; 10 (5): 752.
24. Harsunen MH, Puff R, D'Orlando O, Giannopoulou E, Lachmann L, Beyerlein A, *et al.* Reduced blood leukocyte and neutrophil numbers in the pathogenesis of type 1 diabetes. *Horm Metab Res* 2013 Jun; 45 (6): 467-70.
25. Li Y, Liu Y, Chu Q. Th17 cells in type 1 diabetes: role in the pathogenesis and regulation by gut microbiome. *Mediators Inflamm* 2015 Dec; 2015: 638470.
26. Jackson M, Collier A, Nicoll J, Muir A, Dawes J, Clarke B, *et al.* Neutrophil count and activation in vascular disease. *Scott Med J* 1992 Apr; 37 (2): 41-3.
27. Wang W, Su B, Pang L, Qiao L, Feng Y, Ouyang Y, *et al.* High-dimensional immune profiling by mass cytometry revealed immunosuppression and dysfunction of immunity in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol* 2020 Apr; 17 (6): 650-2.
28. Alexandraki KI, Piperi C, Ziakas PD, Apostolopoulos NV, Makrilakis K, Syriou V, *et al.* Cytokine secretion in long-standing diabetes *mellitus* type 1 and 2: associations with low-grade systemic inflammation. *J Clin Immunol* 2008 Jul; 28 (4): 314-21.
29. Albuлесcu R, Dima SO, Florea IR, Lixandru D, Serban AM, Aspritoiu VM, *et al.* COVID-19 and diabetes *mellitus*: unraveling the hypotheses that worsen the prognosis (Review). *Exp Ther Med* 2020 Dec; 20 (6): 194.
30. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA* 2020 Aug; 324 (8): 782-93.
31. Kulcsar K, Coleman C, Beck S, Frieman M. Comorbid diabetes results in immune dysregulation and enhanced disease severity following MERS-CoV infection. *JCI Insight* 2019 Oct; 4 (20): 131774.
32. Thaweerat W. Current evidence on pancreatic involvement in SARS-CoV-2 infection. *Pancreatol* 2020 Jul; 20 (5): 1013-4.
33. Zhou M, Schulman I, Raji L. Nitric oxide, angiotensin II, and hypertension. *Semin Nephrol* 2004 Jul; 24 (4): 366-78.
34. Bottino E, Ponce A. Respuesta inmunitaria innata pulmonar en la infección por SARS-CoV-2. *Rev Fac Cienc Méd Córdoba* 2022; 79 (1): 33-42.
35. Barnes BJ, Adrover JM, Baxter-Stoltzfus A, Borczuk A, Cools-Lartigue J, Crawford JM, *et al.* Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps. *J Exp Med* 2020 Jun; 217 (6): e20200652.
36. Wang Y, Xiao Y, Zhong L, Ye D, Zhang J, Tu Y, *et al.* Increased neutrophil elastase and proteinase 3 and augmented NETosis are closely associated with β -cell autoimmunity in patients with type 1 diabetes. *Diabetes* 2014 Dec; 63 (12): 4239-48.
37. Qin J, Fu S, Speake C, Greenbaum CJ, Odegard JM. NETosis-associated serum biomarkers are reduced in type 1 diabetes in association with neutrophil count. *Clin Exp Immunol* 2016 Jun; 184 (3): 318-22.
38. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, *et al.* Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* 2020 May; 395 (10234): 1417-8.
39. Copin MC, Parmentier E, Duburcq T, Poissy J, Mathieu D, Lille COVID-19 ICU and Anatomopathology Group. Time to consider histologic pattern of lung injury to treat critically ill patients with COVID-19 infection. *Intensive Care Med* 2020 Jun; 46 (6): 1124-6.
40. Olivares Reyes JA, Arellano Plancarte A. Bases moleculares de las acciones de la insulina. *REB* 2008; 27 (1): 9-18.
41. Benito-Vicente A, Uribe K, Rotllan N, Ramírez C, Jebari-Benslaiman S, Goedeke L, *et al.* miR-27b modulates insulin signaling in hepatocytes by regulating insulin receptor expression. *Int J Mol Med Sci* 2020 Nov; 21 (22): 8675.
42. Chen Y, Huang L, Qi X, Chen C. Insulin receptor trafficking: consequences for insulin sensitivity and diabetes. *Int J Mol Sci* 2019 Oct; 20 (20): 5007.
43. Dominiczak MH. Homeostasis de la glucosa y metabolismo del combustible: diabetes *mellitus*. En: Baynes JW, Dominiczak MH, editores. *Bioquímica médica*. 1a ed. Barcelona: Elsevier; 2015. p. 264-90.
44. Thorens B. GLUT-2, glucose sensing and glucose homeostasis. *Diabetologia* 2015 Feb; 58 (2): 221-32.
45. Röhrborn D, Wronkowitz N, Eckel J. DPP4 in diabetes. *Front Immunol* 2015 Jul; 6: 386.
46. Valencia I, Peiró C, Lorenzo Ó, Sánchez-Ferrer CF, Eckel J, Romacho T. DPP4 and ACE2 in diabetes and COVID-19: therapeutic targets for cardiovascular complications. *Front Pharmacol* 2020 Aug; 11: 1161.
47. Bermúdez V, Bermúdez F, Arraiz N, Leal E, Linares S, Mengual E, *et al.* Biología molecular de los transportadores de glucosa: clasificación, estructura y distribución. *AVTF* 2007; 26 (2): 76-86.
48. Ramachandran V, Saravanan S. Glucose uptake through translocation and activation of GLUT4 in PI3K/Akt signaling pathway by asiatic acid in diabetic rats. *Hum Exp Toxicol* 2015 Sep; 34 (9): 884-93.
49. Varghese E, Samuel SM, Liskova A, Kubatka P, Büsselferg D. Diabetes and coronavirus (SARS-CoV-2): molecular mechanism of metformin intervention and the scientific basis of drug repurposing. *PLoS Pathog* 2021 Jun; 17 (6): 1009634.
50. Santos RAS, Sampaio WO, Alzamora A, Motta-Santos D, Alenina N, Bader M, *et al.* The ACE2/angiotensin-(1-7)/MAS axis of the renin-angiotensin system: focus on angiotensin-(1-7). *Physiol Rev* 2018 Jan; 98 (1): 505-53.
51. Brooke GN, Prischi F. Structural and functional modelling of SARS-CoV-2 entry in animal models. *Sci Rep* 2020 Sep; 10 (1): 15917.
52. Glowacka I, Bertram S, Müller MA, Allen P, Soilleux E, Pfefferle S, *et al.* Evidence that TMPRSS2 activates the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein for membrane fusion and reduces viral control by

- the humoral immune response. *J Virol* 2011 May; 85 (9): 4122-34.
53. Lukassen S, Chua RL, Trefzer T, Kahn NC, Schneider MA, Muley T, *et al.* SARS-CoV-2 receptor ACE 2 and TMPRSS 2 are primarily expressed in bronchial transient secretory cells. *EMBO J* 2020 May; 39 (10): 105114.
 54. Shulla A, Heald-Sargent T, Subramanya G, Zhao J, Perlman S, Gallagher T. A transmembrane serine protease is linked to the severe acute respiratory syndrome coronavirus receptor and activates virus entry. *J Virol* 2011 Jan; 85 (2): 873-82.
 55. Steenblock C, Richter S, Berger I, Barovic M, Schmid J, Schubert U, *et al.* Viral infiltration of pancreatic islets in patients with COVID-19. *Nat Commun* 2021 Jun; 12 (1): 3534.
 56. Deshpande AD, Harris-Hayes M, Schootman M. Epidemiology of diabetes and diabetes-related complications. *Phys Ther* 2008 Nov; 88 (11): 1254-64.
 57. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, *et al.* Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* 2020 Jun; 77 (6): 683-90.
 58. Odriozola A, Ortega L, Martinez L, Odriozola S, Torrens A, Corrolean D, *et al.* Widespread sensory neuropathy in diabetic patients hospitalized with severe COVID-19 infection. *Diabetes Res Clin Pract* 2021 Feb; 172: 108631.
 59. Bastías MJ, Toro L, Olmos P. La insulino-terapia intensificada más antineuríticos es superior a antineurítico puro en neuropatía diabética dolorosa. *Rev Med Chile* 2006 Dic; 134 (12): 1507-15.
 60. Valizadeh R, Baradaran A, Mirzazadeh A, Bhaskar LV. Coronavirus-nephropathy; renal involvement in COVID-19. *J Renal Inj Prev* 2020 Jun; 9 (2): 18.
 61. Wang H, Ma S. The cytokine storm and factors determining the sequence and severity of organ dysfunction in multiple organ dysfunction syndrome. *Am J Emerg Med* 2008 Jul; 26 (6): 711-5.
 62. Kim HK, Kim JE, Park SH, Kim YI, Nam-Goong IS, Kim ES. High coagulation factor levels and low protein C levels contribute to enhanced thrombin generation in patients with diabetes who do not have macrovascular complications. *J Diabetes Complications* 2014 Jun; 28 (3): 365-9.
 63. Singh A, Boden G, Homko C, Gunawardana J, Rao AK. Whole-blood tissue factor procoagulant activity is elevated in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2012 Jun; 35 (6): 1322-7.
 64. Machnica L, Deja G, Polanska J, Czupryniak L, Szymanska E, Loba J, *et al.* Blood pressure disturbances and endothelial dysfunction markers in children and adolescents with type 1 diabetes. *Atherosclerosis* 2014 Nov; 237 (1): 129-34.
 65. Nieuwdorp M, Van Haeften TW, Gouverneur MC, Mooij HL, Van Lieshout MH, Levi M, *et al.* Loss of endothelial glycocalyx during acute hyperglycemia coincides with endothelial dysfunction and coagulation activation *in vivo*. *Diabetes* 2006 Feb; 55 (2): 480-6.
 66. Nyenwe E, Kitabchi A. The evolution of diabetic ketoacidosis: an update of its etiology, pathogenesis and management. *Metabolism* 2016 Apr; 65 (4): 507-21.
 67. Dhatriya K, Glaser N, Codner E, Umpierrez G. Diabetic ketoacidosis. *Nat Rev Dis Primers* 2020 May; 6 (1): 40.
 68. Tan H, Wang C, Yu Y. H1N1 influenza: the trigger of diabetic ketoacidosis in a young woman with ketosis-prone diabetes. *Am J Med Sci* 2012 Feb; 343 (2): 180-3.
 69. Palermo N, Sadhu A, McDonnell M. Diabetic ketoacidosis in COVID-19: unique concerns and considerations. *J Clin Endocrinol Metab* 2020 Aug; 105 (8): dgaa360.
 70. Cariou B, Hadjadj S, Wargny M, Pichelin M, Al-Salameh A, Allix I, *et al.* Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study. *Diabetologia* 2020 Aug; 63 (8): 1500-15.
 71. Gregory JM, Slaughter JC, Duffus SH, Smith TJ, LeSturgeon LM, Jaser SS, *et al.* COVID-19 severity is tripled in the diabetes community: a prospective analysis of the pandemic's impact in type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2020 Feb; 44 (2): 526-32.
 72. Nassar M, Nso N, Baraka B, Alfshawy M, Mohamed M, Nyabera A, *et al.* The association between COVID-19 and type 1 diabetes *mellitus*: a systematic review. *Diabetes Metab Syndr* 2021 Jan; 151 (1): 447-54.
 73. Pitocco D, Tartaglione L, Viti L, Di Leo M, Manto A, Caputo S, *et al.* Lack of type 1 diabetes involvement in SARS-COV-2 population: only a particular coincidence? *Diabetes Res Clin Pract* 2020 Jun; 164: 108220.

Recibido: 16 de noviembre 2021

Aceptado: 30 de mayo de 2022