

**Franz Martín Bermudo, MD, PhD**

Catedrático de Nutrición y Bromatología

Sociedad Española de Diabetes

CIBERDEM

CABIMER-Universidad Pablo Olavide. Sevilla



Afectación del páncreas en el Covid-19

1. INTRODUCCIÓN

Ya hace más de dos años que la pandemia de COVID-19 convive con nosotros. La abreviatura COVID-19 viene del inglés y se podría traducir como “enfermedad causada por el coronavirus del año 2019”. Esta enfermedad aparece en personas que se han infectado con el coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo, abreviado como SARS-CoV-2. No todas las personas que se infectan con el SARS-CoV-2 desa-

rollan la enfermedad COVID-19. Las personas que enferman de COVID-19, lo hacen con diferentes niveles de gravedad. Existen pacientes que forman parte de los grupos de riesgos de desarrollar una forma severa del COVID-19. Dentro de esos grupos se encuentran los pacientes con diabetes. Por esta razón, en estos dos años ha habido varias investigaciones y actualmente hay otras en curso, que estudian las relaciones bidireccionales existentes entre el COVID-19 y la diabetes mellitus.



» Estos estudios abarcan tres grandes aspectos:

- por qué en pacientes con diabetes padecer COVID-19 puede hacer que empeore la evolución de la diabetes y sus complicaciones o por qué las personas con diabetes pueden tener un COVID-19 más grave.
- sí padecer COVID-19 puede aumentar el riesgo de desarrollar diabetes.
- sí la medicación para regular la glucemia es segura en pacientes con diabetes y COVID-19 y, por otro lado, si la medicación que se usa para el tratamiento del COVID-19 puede afectar al metabolismo de la glucosa y la regulación de la glucemia.

Capítulo aparte están las investigaciones sobre los efectos del SARS-CoV-2 en el páncreas exocrino, los cuales pueden llevar a causar pancreatitis. Esta se puede originar por la infección directa del páncreas exocrino por el virus o por las alteraciones que se producen en múlti-

pacientes con un mal control metabólico¹. Sin embargo, mas controvertida ha sido la pregunta de si la infección por SARS-CoV-2 puede ocasionar por sí sola diabetes, ya sea tipo 1 o 2. También, se ha especulado con la posibilidad de que el SARS-CoV-2 pueda originar un nuevo tipo de diabetes.

Con independencia de estas cuestiones, sí se ha establecido que la infección por SARS-CoV-2 induce hiperglucemia en personas que anteriormente no han tenido alteraciones en la regulación de la glucemia, aunque eso es algo que también puede pasar cuando nos infectamos con otros virus, como la hepatitis C o el SARS-CoV-1.

En un estudio con una cohorte grande de pacientes, que padecieron COVID-19, se encontró que el riesgo de desarrollar diabetes era un 40% mayor, en comparación con las personas que no tuvieron COVID-19. El aumento del riesgo era

lares que forman los islotes pancreáticos y particularmente a las células β productoras de insulina. En caso de que la respuesta fuera afirmativa se debería tener en cuenta si esa infección sería suficiente para causar la disfunción y/o muerte de un número elevado de células β y de esta manera originar diabetes.

Hasta la fecha, hay una decena de estudios que aportan pruebas, a favor y en contra, de que el SARS-CoV-2 puede infectar a los islotes pancreáticos. Para que el virus sea capaz de infectar a las células necesita una proteína celular denominada enzima convertidora de la angiotensina 2 (ACE2) y otras proteínas auxiliares. Estas proteínas actúan como puerta de entrada del virus.

Los estudios mencionados, lo que analizan es:

- la existencia en las células de los islotes pancreáticos de las proteínas que son necesarias para que el virus pueda infectar a las células

EN ESTOS DOS AÑOS HA HABIDO VARIAS INVESTIGACIONES Y ACTUALMENTE HAY OTRAS EN CURSO, QUE ESTUDIAN LAS RELACIONES BIDIRECCIONALES EXISTENTES ENTRE EL COVID-19 Y LA DIABETES MELLITUS

ples órganos en pacientes que sufren un COVID-19 severo y que pueden afectar al páncreas exocrino.

Es importante señalar que la mayor parte de las investigaciones existentes no distinguen entre los diferentes tipos de diabetes y generalmente están enfocadas a la diabetes tipo 2, debido a su alta prevalencia. No obstante, hay algunos estudios en diabetes tipo 1 y COVID-19.

En este artículo nos centraremos en si padecer COVID-19 puede aumentar el riesgo de desarrollar diabetes.

2. ¿PUEDE LA INFECCIÓN POR SARS-COV-2 CAUSAR DIABETES?

Desde los inicios de la pandemia quedó claro que padecer diabetes se asociaba a un aumento en la gravedad del COVID-19 y en su mortalidad, especialmente en

fundamentalmente de padecer diabetes tipo 2 y se mantuvo incluso hasta un año después de haber superado la fase aguda de la enfermedad². Además, el riesgo de padecer diabetes aumentaba con la gravedad del COVID-19. En cambio, otra investigación con una cohorte también grande, de población infantil, no mostró cambios en la incidencia de diabetes tipo 1³. Estas discrepancias observadas en los estudios han hecho que se cree un registro internacional (CoviDiab Registry) para estudiar si el COVID-19 se relaciona con la incidencia de diabetes e investigar los posibles mecanismos patogénicos de este posible vínculo.

3. ¿INFECTA EL SARS-COV-2 A LOS ISLOTES PANCREÁTICOS?

Para tratar de entender los datos de los estudios anteriores, lo primero que habría que considerar es si el SARS-CoV-2 puede infectar a los diferentes tipos celu-

- la presencia de material genético del virus o de sus proteínas en los islotes pancreáticos.

Me gustaría destacar algunas investigaciones que abordan esta cuestión.

- *Steenblock y cols.* encontraron que la proteína ACE2 estaba presente en islotes pancreáticos humanos, aunque solo en un 30% de los pacientes que habían padecido COVID-19. También observaron que el SARS-CoV-2 podía infectar a los islotes pancreáticos y que había material genético del virus en las células de los islotes pancreáticos⁴. Además, en biopsias de páncreas de pacientes, que fallecieron por COVID-19, se encontró un proceso inflamatorio alrededor de los islotes pancreáticos y muerte de las células de los islotes pancreáticos⁴.
- *Wu y cols.* vieron que islotes pancreáticos humanos aislados y cultivados en un laboratorio se podían infectar con »

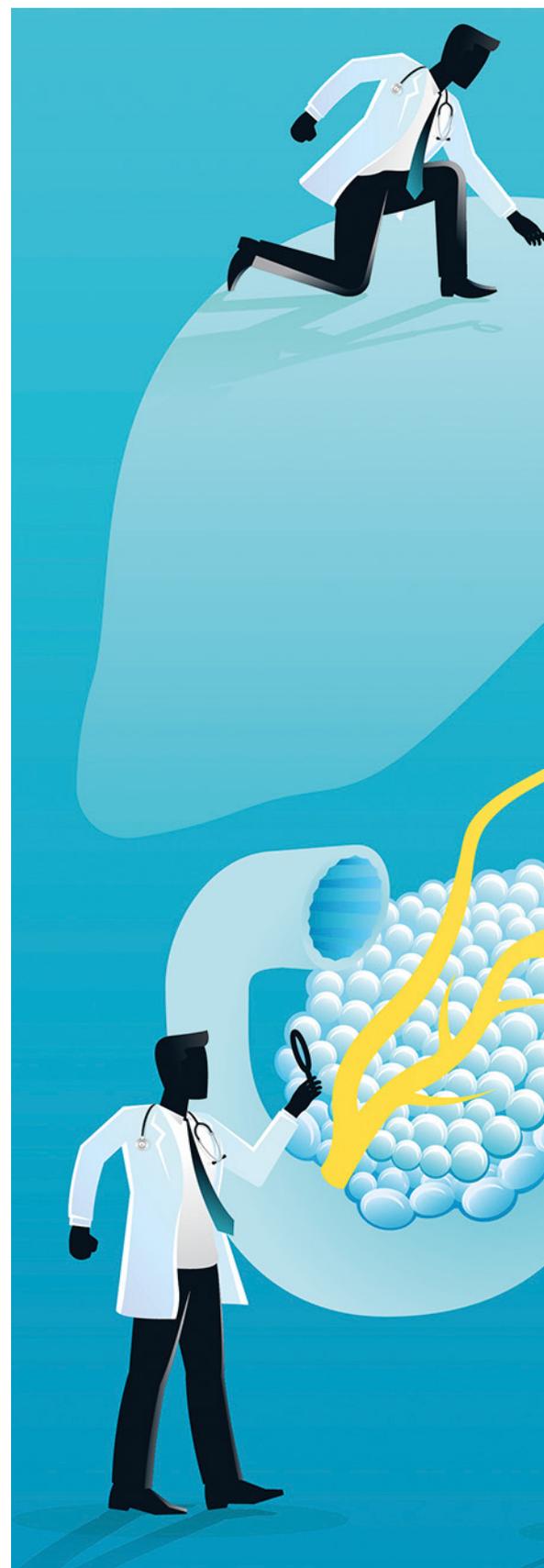
- » el SARS-CoV-2 y esto generaba una reducción en la síntesis y liberación de insulina y en aumento de la muerte de las células β ⁵.
- Müller y cols⁶ comprobaron que las células β expresan las proteínas necesarias para que el SARS-CoV-2 las pueda infectar, que el virus puede infectar y replicarse en islotes pancreáticos humanos aislados y cultivados y que la infección de las células β produce una disminución del número de gránulos de insulina y una peor respuesta secretora de insulina en presencia de glucosa. También vieron en biopsias pancreáticas, de pacientes con COVID-19, que el virus era capaz de infectar a las células ductales y acinares del páncreas exocrino.
 - Van der Heide y cols. en otro estudio que apareció este año, demostraron que el SARS-CoV-2 infectaba a todas las estirpes celulares que forman parte de los islotes pancreáticos, incluidas las células β y que lo hacían usando la proteína ACE2. También comprobaron que el SARS-CoV-2 podía infectar a las células del páncreas exocrino, las células de los vasos sanguíneos que irrigan los islotes pancreáticos y las células ductales pancreáticas⁷. Finalmente, observaron que las células del páncreas exocrino y endocrino podían ser infectadas por otros tipos de coronavirus, que ya existen y que vienen infectando a los humanos desde hace mucho tiempo. No obstante, este último estudio hace unas matizaciones importantes que se deben tener en cuenta.
 - En primer lugar, la cantidad de células de los islotes pancreáticos que se infectan es baja. De todos

los tipos celulares que forman parte de los islotes, el SARS-CoV-2 tiene preferencia por las células β y por las células α (productoras de glucagón), pero solo es capaz de infectar, en torno, al 2,5% de estas células. Así pues, el número de células que se infectan es bajo. Eso sí, las células que se infectan tienen una carga viral muy alta.

- En segundo lugar, la escasa infección que se produce genera una respuesta inflamatoria en el páncreas que es baja y muy limitada.
- En tercer lugar, la infección aumenta solo ligeramente el daño y la muerte de las células β infectadas y no afecta al resto de las células de los islotes pancreáticos que se han infectado. De hecho, vieron que las células β infectadas solo tenían una pequeña disminución de la capacidad para sintetizar insulina.
- En cuarto lugar, los autores del estudio exploraron si la hiperglicemia podía aumentar la capacidad del SARS-CoV-2 de infectar a las células de los islotes y vieron que eso no ocurría, porque en situaciones de hiperglucemia, la cantidad de proteína ACE2 que tenían las células de los islotes pancreáticos era menor. Esto hace que las posibilidades de infección disminuyan.

La conclusión fundamental de este segundo estudio es que es improbable que la infección del páncreas y concretamente de los islotes pancreáticos por el SARS-CoV-2 sea la responsable directa de la aparición de diabetes. Para responder con mayor seguridad a esta cuestión se necesita demostrar que, en individuos infectados por SARS-CoV-2, »

ES NECESARIO AVANZAR EN LOS ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS, REALIZAR MAS INVESTIGACIONES Y DISPONER DE MAS TEJIDO PANCREÁTICO PROCEDENTE DE PACIENTES AFECTADOS POR EL COVID-19



HASTA LA FECHA, HAY UNA DECENA DE ESTUDIOS QUE APORTAN PRUEBAS, A FAVOR Y EN CONTRA, DE QUE EL SARS-COV-2 PUEDE INFECTAR A LOS ISLOTES PANCREÁTICOS

» el virus está en el interior de las células β pancreáticas y que la infección origina una pérdida de la función y/o muerte de las células β .

No obstante, pudieran existir mecanismos indirectos por los cuales la infección por SARS-CoV-2 pudiera incrementar el riesgo de padecer diabetes o causarla. Por ejemplo, se ha descrito que el SARS-CoV-2 puede infectar a los microvasos sanguíneos de los islotes pancreáticos^{7,8}. Esta estructura de vasos que rodea a los islotes pancreáticos les proporcionan nutrientes y oxígeno. La destrucción de estos vasos puede ocasionar una falta de oxígeno, una inflamación o la presencia de microtrombos que al final acaban produciendo una disfunción o una muerte de las células β . Sin embargo, este último mecanismo también ha sido cuestionado.

El estudio de Coate y cols⁹ hizo análisis histológicos de tejido pancreático obtenido de pacientes con COVID-19 y no encontraron signos de pancreatitis, edema intersticial, infiltrado inflama-

torio, hemorragias, trombos o necrosis que pudieran estar afectando a los islotes pancreáticos. Estos datos se contradicen con el estudio posterior de Steenblock y cols⁴.

Todo lo dicho, nos indica que es necesario avanzar en los estudios epidemiológicos, realizar más investigaciones y disponer de más tejido pancreático procedente de pacientes afectados por el COVID-19, con el fin de llevar a cabo más análisis histológicos. Además, es importante generar nuevos modelos de cultivos celulares y modelos animales de investigación. Todo esto nos ayudará a entender mejor la posible relación entre el COVID-19 y la diabetes. El fin último es comprender si la infección por SARS-CoV-2 tiene un efecto directo en la homeostasis de la glucemia e incluso puede desencadenar una diabetes o si es la propia enfermedad COVID-19, la que a través de la inflamación sistémica que produce y los cambios metabólicos que genera en otros órganos como el hígado, músculo y tejido adiposo, la causante de la hiperglucemia e incluso la diabetes. **D**

REFERENCIAS

1. Agarwal S, Schechter C, Southern W, Crandall JP, Tomer Y. Preadmission diabetes-specific risk factors for mortality in hospitalized patients with diabetes and coronavirus disease 2019. *Diabetes Care* 2020; 43: 2339-2244.
2. Xie Y, Al-Aly Z. Risks and burdens on incident diabetes in long COVID: a cohort study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 2022; 10: 311-321.
3. Tittel SR, Rosenbauer J, Kamrath C, Ziegler J, Reschke F, Hammersen J et al. Did the COVID-19 lockdown affect the incidence of pediatric type 1 diabetes in Germany? *Diabetes Care* 2020; 43: 172-1783.
4. Steenblock C, Richter S, Berger I, Barovic M, Schmid J, Schubert U et al. Viral infiltration of pancreatic islets in patients with COVID-19. *Nature Communications* 2021; 12: 3534.
5. Wu CT, Lidsky PV, Xiao Y, Lee IT, Cheng R, Nakayama T et al. SARS-CoV-2 infects human pancreatic beta cells and elicits beta cell impairment. *Cell Metabolism* 2021; 33: 1565-1576.
6. Müller JA, Groß R, Conzelmann C, Krüger J, Merle U, Steinhart J et al. SARS-CoV-2 infects and replicates in cells of the human endocrine and exocrine pancreas. *Nature Metabolism* 2021; 3: 149-165.
7. Van der Heide V, Jangra S, Cohen P, Rathnasinghe R, Aslam S, Aydllo T et al. Limited extent and consequences of pancreatic SARS-CoV-2 infection. *Cell Reports* 2022; 38: 110508.
8. Coate KC, Cha J, Shrestha S, Wang W, Gonçalves LM, Almagá J et al. SARS-CoV-2 cell entry factors ACE2 and TMPRSS2 are expressed in the microvasculature and ducts of human pancreas but are not enriched in beta cells. *Cell Metabolism* 2020; 32: 1028-1040.

