

**Sharon Azriel Mira**

Especialista de Endocrinología y Nutrición
Hospitales Universitarios Infanta Sofía y Quirón Pozuelo. Madrid.
Profesora asociada de medicina de la Universidad Europea

Nuevo diagnóstico de diabetes en pacientes con Covid-19



¿Cuál es la evidencia?

COVID-19 Y DIABETES

La diabetes mellitus (DM) es una de las comorbilidades más frecuentes en personas con infección por el nuevo coronavirus SARS Cov-2 causante de la enfermedad COVID-19, cuya prevalencia varía según las series publicadas entre el 7 y el 30%¹. Además, se ha observado que los pacientes con DM tienen una peor evolución y pronóstico de la enfermedad, especialmente en los pacientes con un control glucémico subóptimo previo al ingreso hospitalario y en aquellos con complicaciones crónicas micro y macrovasculares. La probabilidad de desarrollar un cuadro grave e ingresar en las unidades de cuidados intensivos (UCI) es de más del doble en las personas con DM y la mortalidad descrita es hasta 3 veces superior (21-31%)².

La existencia en la DM de un estado de inflamación crónica, el deterioro de la respuesta del sistema inmunológico y la alteración de la coagulación, podrían influir en los mecanismos fisiopatológicos subyacentes que contribuyen al aumento de morbimortalidad del COVID-19². Asimismo, la hiperglucemia puede modular negativamente las respuestas inmunes e inflamatorias al interactuar con otros factores de riesgo, lo que predispone a los pacientes a sufrir un cuadro infeccioso de mayor severidad³. La glucotoxicidad favorece además la proliferación viral. Otra consecuencia perniciosa de este binomio DM y COVID-19 es que los pacientes pueden experimentar un franco empeoramiento del control glucémico en el contexto de la infección intercurrente y de la tormenta de citoquinas inflamatorias liberadas, así

como por los tratamientos recibidos. En los pacientes con DM tratados con insulina, la infección por SARS-Cov-2 se asocia a un rápido incremento de las necesidades de insulina, alcanzando dosis superiores a 100 U/día, debido a los excesivos niveles de citoquinas proinflamatorias⁴. Se han descrito episodios frecuentes de descompensaciones agudas como cetoacidosis, tanto en personas con DM tipo 1 como en DM tipo 2 y estado hiperosmolar, con elevados requerimientos de insulina debido a la resistencia insulínica subyacente. En una revisión sistemática, el 77% de los pacientes con COVID-19 que desarrollan cetoacidosis diabética, presentan de base una DM tipo 2⁵.

Un aspecto a tener en cuenta es que el escenario actual de la pandemia puede favorecer el deterioro metabólico de las personas con DM por las dificultades de acceso al sistema sanitario, la falta de actividad física y el aumento del estrés asociado con el confinamiento. La coexistencia de ambas patologías implica un desafío importante en el manejo clínico de estos pacientes, requiriendo un seguimiento más estrecho de su evolución, con el objetivo de optimizar el control glucémico y de esta manera incidir positivamente sobre el pronóstico de la enfermedad³.

DIABETES EVIDENCIADA TRAS LA INFECCIÓN POR LA COVID-19

En los pacientes con alteraciones leves del metabolismo hidrocarbonado previas (anomalía de la glucosa en ayunas, intolerancia hidrocarbonada o prediabetes) o con otros factores de riesgo como obesidad, la corticoterapia (dexametasona, actocortina), habitual en situaciones de insuficiencia respiratoria grave en dosis muy elevadas por vía parenteral u oral, puede desencadenar una descompensación hiperglucémica que requiere tratamiento insulínico intensivo. En estos pacientes tras el alta hospitalaria y retirada de la terapia glucocorticoidea, los valores glucémicos se llegan a normalizar o regresan al rango de prediabetes.

LA DIABETES MELLITUS (DM) ES UNA DE LAS COMORBILIDADES MÁS FRECUENTES EN PERSONAS CON INFECCIÓN POR EL NUEVO CORONAVIRUS SARS COV-2 CAUSANTE DE LA ENFERMEDAD COVID-19

Pero la relación entre la DM y el COVID-19 parece ser bidireccional, lo que complica aún más su entendimiento. Se están describiendo cada vez más casos de pacientes con debut diabético coincidiendo con la infección vírica y no asociados al tratamiento en fase aguda⁶. En estos nuevos diagnósticos de DM se descartaría la diabetes metaesteroidea como causa de la hiperglucemia. Se ha publicado una revisión sistemática que muestra que el 14,4% de las personas que fueron hospitalizadas por COVID-19 en los primeros cinco meses de la pandemia, fueron diagnosticadas posteriormente de DM tipo 1 o tipo 2, aunque no se incluyó el momento de aparición de la hiperglucemia.

En cuanto a esta estrecha relación entre COVID-19 y DM de nuevo diagnóstico, quedan varios enigmas por resolver⁷. Aún no está claro si el virus puede causar por sí mismo diabetes, descubrir la afección en personas que no han sido diagnosticadas hasta ese momento por el estrés metabólico de la infección aguda o acelerar el desarrollo de DM en alguien que esté genéticamente predispuesto⁸. Aunque la frecuencia de nuevos casos de DM tras la infección por COVID-19 es mucho mayor comparativamente a la secundaria a otros procesos críticos.

Al igual que sucede con otros coronavirus como el MERS-CoV, se sospecha un efecto de daño directo sobre las células β -pancreáticas productoras de insulina causantes de insulinopenia. El SARS-Cov-2 infecta y se replica en los islotes de Langerhans⁹. La propia infección de las células β contribuiría a la disregulación de la homeostasis de glucosa. Recientemente, han sido descritos cambios funcionales y morfológicos »



SE ESTÁN DESCRIBIENDO CADA VEZ MÁS CASOS DE PACIENTES CON DEBUT DIABÉTICO COINCIDIENDO CON LA INFECCIÓN VÍRICA Y NO ASOCIADOS AL TRATAMIENTO EN FASE AGUDA

» de las células β , que incluyen un número reducido de gránulos secretores de insulina. La enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE-2), que forma parte del sistema de renina-angiotensina-aldosterona, es el receptor principal de entrada celular para el SARS-Cov-2 y está presente y se expresa en las células pancreáticas. Un posible nexo de unión entre el virus y la célula pancreática es la enzima dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4)¹⁰. Sin embargo, datos preliminares no sugieren un efecto notable de los fármacos hipoglucemiantes inhibidores de DPP4 sobre la susceptibilidad de desarrollar la infección por SARS-Cov-2. Por otro lado, el virus podría activar factores en el sistema inmunológico como son las citoquinas, que a su vez afectan negativamente a la función pancreática reduciendo la secreción de insulina⁸. El SARS-Cov-2 actuaría igualmente como desencadenante de la cascada de autoinmunidad pancreática en individuos genéticamente pre-

dispuestos promoviendo el desarrollo de una DM tipo 1. Este efecto diabetogénico directo o indirecto del coronavirus provocaría un debut abrupto con descompensación hiperglucémica, con o sin cetosis, por deficiencia insulínica¹¹. No está claramente establecido si este efecto pernicioso es transitorio o si las consecuencias sobre el metabolismo glucídico son permanentes a largo plazo por la grave afectación de la reserva pancreática.

La disfunción sistémica secundaria a la inflamación y vasculitis causadas por el SARS-Cov-2, pueden dañar a su vez tanto el páncreas endocrino como exocrino y otros órganos como son los tejidos adiposo, hepático, muscular e intestinal, involucrados en la regulación del metabolismo de la glucosa⁹.

Por otro lado, la enfermedad severa por COVID-19, a través de la liberación masiva de citoquinas proinflamatorias como la interleuquina 6 (IL-6), aumenta la resistencia a la acción de la insulina, provocando hiperglucemia al interferir en la señalización del receptor hormonal y la captación de glucosa del torrente sanguíneo. La carga de células inflamatorias "Natural Killer" activadas y la producción incrementada de interferón gamma ($IFN\gamma$) a nivel de los sistemas musculo-esquelético y hepático, responsables de la captación de glucosa mediada por insulina, afecta a sus funciones reduciendo la sensibilidad insulínica en estos tejidos diana^{12,13}. Los receptores ACE-2 se expresan en hígado, tejido adiposo y músculo esquelético y la unión del SARS-Cov-2 a estos receptores puede alterar a su vez las respuestas a la insulina. La hiperinsulinemia resultante incrementa la inmunidad antiviral por medio de la estimulación directa de las células T efectoras CD8+. Esta resistencia a la insulina, consecuencia de la hiperinflamación inducida por el virus, actúa como desencadenante de la hiperglucemia en pacientes con predisposición genética o con factores de riesgo previos⁸.

Datos recientes apuntan a una peor evolución y a un pronóstico más severo de los

pacientes con DM que debutan en el contexto del Covid-19 frente a aquellos sin diabetes o con DM preexistente⁶. Ello obliga a un seguimiento exhaustivo durante la hospitalización y a un manejo terapéutico intensivo insulínico para revertir la glucotoxicidad.

Una vez que la situación aguda de la infección ha remitido y que los valores de glucemia se van normalizando, es preciso realizar ajustes terapéuticos continuos para minimizar el riesgo de hipoglucemia. En ocasiones se debe revalorar el metabolismo hidrocarbonado y reclasificar al paciente en la categoría correspondiente tras el alta hospitalaria y remisión de la enfermedad con las pruebas diagnósticas pertinentes. La reserva pancreática y la presencia o ausencia de autoinmunidad pancreática nos orientarán a confirmar el déficit de la secreción de insulina, la etiología de la DM y adaptar la mejor estrategia terapéutica para cada circunstancia. **D**

DATOS RECIENTES APUNTAN A UNA PEOR EVOLUCIÓN Y A UN PRONÓSTICO MÁS SEVERO DE LOS PACIENTES CON DM QUE DEBUTAN EN EL CONTEXTO DEL COVID-19 FRENTE A AQUELLOS SIN DIABETES O CON DM PREEXISTENTE



BIBLIOGRAFÍA

1. Fadini G.P, Morieri M.L, Longato E, Avogaro A. Prevalence and impact of diabetes among people infected with SARS-CoV-2. *J Endocrinol Invest*. 2020; 43: 867-869.
2. Roncon L, Zuin M, Rigatelli G, Zuliani G. Diabetic patients with COVID-19 infection are at higher risk of ICU admission and poor short-term outcome. *J Clin Virol*. 2020; 127: 104354. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104354
3. Zhu L. et al. Association of blood glucose control and outcomes in patients with COVID-19 and pre-existing type 2 diabetes. *Cell Metab*. 2020; 31: 1068-1077.
4. Wu L, Girgis C. M. & Cheung N. W. COVID-19 and diabetes: insulin requirements parallel illness severity in critically unwell patients. *Clin. Endocrinol*. 2020; 93: 390-393.
5. 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 Metab Syndr* 2020; 14: 1563-1569.
6. Rubino F, Amiel SA, Zimmet P, et al. New-Onset Diabetes in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020; 383 (8): 789-790.
7. Gentile S, Strollo F, Mambro A, Ceriello A. COVID-19, ketoacidosis and new-onset diabetes: Are there possible cause and effect relationships among them? *Diabetes Obes Metab* 2020; 22: 2507-2508.
8. Lim S, Bae JH, Kwon HS, et al. COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management. *Nat Rev Endocrinol*. 2021; 17(1): 11-30.
9. Müller JA, Groß R, Conzelmann C, Krüger J, et al SARS-CoV-2 infects and replicates in cells of the human endocrine and exocrine pancreas. *Nature Metabolism* 2021; 3: 149-165.
10. Valencia I, Peiró C, Lorenzo O et al. DPP4 and ACE2 in diabetes and COVID-19: therapeutic targets for cardiovascular complications? *Front. Pharmacol* 2020; 11, 1161. doi: 10.3389/fphar.2020.01161.
11. Hussain A, Bhowmik B, do Vale Moreira NC. COVID-19 and diabetes: Knowledge in progress. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020; 162:108142. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108142.
12. Sestan, M. et al. Virus-induced interferon- γ causes insulin resistance in skeletal muscle and derails glycemic control in obesity. *Immunity* 2018; 49: 164-177.
13. Kim, J. H. et al. Relationship between natural killer cell activity and glucose control in patients with type 2 diabetes and prediabetes. *J. Diabetes Investig* 2019; 10: 1223-1228.