

Journal Pre-proof

RESOLVIENDO UNA DE LAS PIEZAS DEL PUZLE: COVID-19 Y DIABETES TIPO 2

P. Pérez-Martínez F. J Carrasco Sánchez J. Carretero Gómez R. Gómez-Huelgas



PII: S0014-2565(20)30135-1

DOI: <https://doi.org/doi:10.1016/j.rce.2020.05.003>

Reference: RCE 1856

To appear in: *Revista clinica espanola*

Received Date: 4 May 2020

Accepted Date: 13 May 2020

Please cite this article as: Pérez-Martínez P, Carrasco Sánchez FJ, Carretero Gómez J, Gómez-Huelgas R, RESOLVIENDO UNA DE LAS PIEZAS DEL PUZLE: COVID-19 Y DIABETES TIPO 2, *Revista clinica espanola* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.rce.2020.05.003>

This is a PDF file of an article that has undergone enhancements after acceptance, such as the addition of a cover page and metadata, and formatting for readability, but it is not yet the definitive version of record. This version will undergo additional copyediting, typesetting and review before it is published in its final form, but we are providing this version to give early visibility of the article. Please note that, during the production process, errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

© 2020 Published by Elsevier.

Sección: Artículo Especial

RESOLVIENDO UNA DE LAS PIEZAS DEL PUZLE: COVID-19 Y DIABETES TIPO 2

SOLVING ONE OF THE PIECES OF THE PUZZLE: COVID-19 AND TYPE 2 DIABETES

Autores: P. Pérez-Martínez^{1,2}, F. J. Carrasco Sánchez³, J. Carretero Gómez⁴, R. Gómez-Huelgas^{2,5}

Filiación:

¹ Unidad de Lípidos y Arterioesclerosis, Hospital Universitario Reina Sofía/Universidad de Córdoba/ Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC), Córdoba

² CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN), Instituto de Salud Carlos III, Madrid

³ Unidad de Insuficiencia Cardíaca, Diabetes y Riesgo Vascular, Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez, Huelva, España

⁴ Servicio de Medicina Interna, Hospital Comarcal de Zafra, Zafra, Badajoz, España

⁵ Servicio de Medicina Interna, Hospital Regional Universitario de Málaga, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), Universidad de Málaga, Málaga

Autor para correspondencia:

Pablo Pérez-Martínez.

e-mail: pabloperez@uco.es

Resumen: La eclosión de la pandemia por COVID-19 supone un reto de enormes dimensiones y, dada la gran presencia de diabetes mellitus tipo2 en la población actual, hace que sea un problema de salud en el que centrar nuestros esfuerzos para dar la mejor respuesta a nuestros pacientes, que son más vulnerables al desarrollo de la infección y candidatos a presentar cuadros clínicos más graves. Este documento pretende abordar la relación entre la infección por COVID-19 y la DM2. Para ello analizaremos brevemente

qué datos epidemiológicos sustentan esta asociación y, posteriormente, se profundizará en los mecanismos fisiopatológicos que podrían conectar ambas enfermedades.

Palabras clave:

Diabetes mellitus tipo 2

COVID-19

enzima convertidora de angiotensina 2

enzima dipeptidil peptidasa 4

inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2

análogos del péptido similar al glucagón

Journal Pre-proof

Abstract: The emergence of the COVID-19 pandemic represents an enormous challenge. Given the considerable presence of type 2 diabetes mellitus in the current population, the pandemic is a health issue that requires an effort to provide better responses to our patients who are more vulnerable to the onset of infection and who are candidates for presenting more severe symptoms. This document attempts to address the relationship between COVID-19 infection and type 2 diabetes mellitus. To this end, we will briefly analyse whether the epidemiological data support this association and, subsequently, go in depth on the pathophysiological mechanisms that might connect the two diseases.

Keywords: Type 2 diabetes mellitus; COVID-19; Angiotensin-converting enzyme 2; Dipeptidyl peptidase-4 enzyme; Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors; Glucagon-like peptide analogues.

Los primeros datos de estudios observacionales, que posteriormente se han corroborado tanto en revisiones sistemáticas como en varios meta-análisis, demuestran que la hipertensión arterial (HTA), la diabetes mellitus tipo2 (DM2), la obesidad y la enfermedad coronaria son las principales comorbilidades en la infección por COVID-19¹⁻³. Dependiendo de la región y las series que se analicen la prevalencia de DM2 y el riesgo de complicaciones es muy variable.

En población china, un meta-análisis reciente que incluye un amplio número de pacientes (n = 76.993) demostró una prevalencia de DM2 del 7,87% (95% CI: 3,83-12,43%)², mientras que otro con 1576 pacientes presentaba cifras de 9,7% (95% CI: 7,2-12,2%)¹.

En Italia, un análisis aleatorio de casos fatales de infección por COVID-19 en pacientes de edad avanzada reveló una prevalencia de DM2 del 35%⁴, mientras que en un estudio retrospectivo de 1591 pacientes hospitalizados en unidades de cuidados intensivos de la región de Lombardía (Italia) se observó una prevalencia del 17%⁵.

En datos recogidos en EE.UU. (n = 7.162), la incidencia de diabetes fue del 6% en pacientes no hospitalizados, del 24% en hospitalizados, y del 32% en los ingresados en unidades de cuidados intensivos⁶. En esta línea los datos que ahora manejamos indican que el riesgo de un desenlace fatal por COVID-19 es hasta un 50% más en pacientes con DM2⁷.

Existen varias hipótesis que podrían explicar por qué estos pacientes tienen una mayor incidencia y gravedad. Es bien conocido que la persona con DM2, «per se», presenta un mayor riesgo de infección, fundamentalmente por un defecto de la inmunidad innata que afecta a la fagocitosis, la quimiotaxis de neutrófilos, y la inmunidad celular, que los hace ser especialmente vulnerables⁸. También es cierto que la alta frecuencia de DM2, en casos

graves de COVID-19, podría reflejar simplemente la mayor prevalencia de DM2 en personas de edad avanzada, a lo que se sumaría el hecho de que dichos pacientes tienen también más comorbilidades, incluyendo la enfermedad cardiovascular. Por tanto, a pesar de que la clínica respiratoria es la predominante en la infección por COVID-19, la DM2 cobra un especial interés en esta enfermedad: tanto el riesgo de infección por el virus como su gravedad aumentan en estos pacientes^{9,10}.

La siguiente cuestión que se plantea es qué mecanismos podrían conectar la infección por COVID-19 con la disrupción del sistema endocrino. El virus penetra en la célula empleando como receptor la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE-2), una exopeptidasa de membrana presente fundamentalmente en el riñón, los pulmones y el corazón, pero también en otros órganos como las células endoteliales y el páncreas¹¹.

La función de la ACE2 es la transformación de la Angiotensina I en Angiotensina 1-9 y de la Angiotensina II en Angiotensina 1-7. Estos productos finales tienen efectos vasodilatadores, antiinflamatorios, antifibróticos y, además, favorecen la natriuresis. Por tanto, todos ellos antagonizan la acción de la Angiotensina II. La ACE2 se ha relacionado con la protección frente a la HTA, la arteriosclerosis y otros procesos vasculares y pulmonares, incluyendo la DM2¹².

En modelos animales se ha visto que la ausencia de ACE2 da lugar a un mayor daño pulmonar en el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) y la sobrexpresión de ACE2 protege frente al mismo¹³. En humanos, se ha demostrado que la hiperglucemia aguda regula al alza la expresión del receptor de ACE2 facilitando que el virus penetre en la célula, mientras que la hiperglucemia crónica favorece que las células pierdan su mecanismo protector y sean más vulnerables al efecto proinflamatorio que provoca el virus. Aunque, desde el inicio de la epidemia, ha habido mucha controversia sobre el uso de los IECAS y ARA-II, los datos más recientes confirman su seguridad en pacientes con infección por COVID-19¹⁴.

Así mismo se ha demostrado que la infección por coronavirus afecta tanto al páncreas endocrino como exocrino¹⁵. La célula β pancreática expresa ACE2, que contribuye a que el virus se internalice y provoque una disfunción de la célula β . En este sentido datos preliminares en población italiana sugieren que la citotoxicidad causada por el virus va a producir un déficit de insulina, lo cual podría justificar la presencia de cetoacidosis diabética observada en muchos pacientes a su ingreso¹⁶.

Otro fenómeno interesante en pacientes con infección por COVID-19 radica en el tremendo requerimiento de insulina que precisan durante el curso severo de la infección, y que se ha de tener en cuenta en el tratamiento durante la hospitalización.

Desde una perspectiva clínica se ha sugerido que tanto la hiperglucemia en ayunas como la DM2 son predictores independientes de la morbilidad en pacientes con SDRA¹⁷. En este contexto una hipótesis plausible sugiere que el virus agrava la inflamación crónica de bajo grado característica en los pacientes con DM2, desencadenando un síndrome de liberación de citoquinas, con una respuesta sistémica hiperinflamatoria y no controlada, que resulta de la liberación de grandes cantidades de citoquinas pro-inflamatorias por células inmunoefectoras, como son los macrófagos activados por la infección. En el peor de los escenarios, esta tormenta de citoquinas causará SDRA con fallo orgánico múltiple, y, finalmente, conducirá a la muerte en los casos graves de infección. Esto, en parte, podría justificar el hallazgo en pacientes hospitalizados en los que el mal control metabólico del paciente con DM2 aumentaba la tasa de mortalidad.

A día de hoy existe una gran incertidumbre sobre qué tipo de antidiabéticos sería fisiopatológicamente más apropiado en los pacientes con DM2 e infección por COVID-19¹⁸. Un primer mecanismo que podría explicar la relación entre el COVID-19 y la DM2 involucra a la enzima dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4), que actúa degradando a las hormonas incretínicas GLP-1 y GIP. En estudios celulares, la enzima DPP-4 se identificó como un receptor funcional para el coronavirus del síndrome respiratorio del Oriente Medio (MERS-CoV). Se ha demostrado que los anticuerpos dirigidos contra DPP-4 inhibieron la infección por este virus a nivel celular¹⁹.

La enzima DPP-4 es una glucoproteína transmembrana de tipo II expresada de forma ubicua que desempeña un papel importante en el metabolismo de la glucosa y la insulina, y que favorece la inflamación en la DM2. La cuestión que se plantea es si este fenómeno observado para MERS-CoV se puede extrapolar a la COVID-19 y si, por tanto, el tratamiento con inhibidores DPP-4 en la práctica clínica podría modificar el curso de la infección, reduciendo las concentraciones de DPP-4 y siendo una buena herramienta terapéutica para pacientes con COVID-19²⁰.

Como se ha comentado anteriormente la infección por COVID-19 favorece un desequilibrio del eje renina-angiotensina-aldosterona, que podría estar relacionado con la inhibición de la ACE2 por parte del virus y por presentar niveles de Angiotensina II elevados, que favorece la generación de péptidos secundarios con efecto vasoconstrictor, proinflamatorio y de retención de sodio.

Aunque la evidencia disponible es limitada, una hipótesis sugiere que los fármacos incretínicos pueden producir un efecto beneficioso a través de la activación de la ruta no clásica del sistema renina angiotensina (RAS), potenciando el eje ACE, con el consiguiente aumento de la angiotensina (1-7), que favorece los fenómenos antiinflamatorios, antifibróticos, natriuréticos y antiproliferativos²¹. A través de esta ruta, los análogos del péptido similar al glucagón (arGLP1), mejorarían el control glucémico y de presión arterial, reduciendo el daño vascular. Estos fármacos podrían competir con el propio virus por el receptor ACE2, ejerciendo su efecto beneficioso a través de la combinación de varios mecanismos: mejora del perfil metabólico, antiinflamatorio y antiviral.

Del mismo modo, estudios “in vitro” en células renales humanas tratadas con inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (I-SGLT2) han demostrado un incremento en la angiotensina (1-7), con importantes efectos antiinflamatorios y antifibróticos.

Una editorial reciente en *Clinical Infectious Diseases* sugiere que, por analogía, es razonable suponer que estos fármacos activan independientemente la ruta no clásica del sistema renina angiotensina (RAS) en el pulmón²².

Finalmente hay que destacar otra hipótesis que se deberá explorar en el futuro y que está relacionada con el fenómeno de endotelitis que genera la infección por COVID-19²³: el paciente con DM2 sería más sensible a sufrir un deterioro de la función microcirculatoria sistémica en diferentes lechos.

En este punto, y con el conocimiento que tenemos en la actualidad, podemos plantear algunas cuestiones clínicas que parecen evidentes, aunque existen muchas más para las que aún no tenemos respuesta. Es fundamental que las personas con DM2 mantengan un buen control metabólico, lo que podría ayudar a reducir el riesgo de infección y también su gravedad²⁴. Esto incluye un adecuado control glucémico, acompañado de un estricto control de la presión arterial y del perfil lipídico. Para ello es importante sensibilizar a los pacientes de la importancia que tiene, más que nunca, el autocontrol. Esto debe de ir acompañado de una labor proactiva del médico que optimice al máximo el tratamiento, considerando los pros y contras de cada fármaco, y siendo especialmente sensible a las potenciales interacciones de los antidiabético, antihipertensivo y estatinas con los diversos tratamientos que se están utilizando para la COVID-19.

En caso de infección que no precise hospitalización, habrá que valorar un adecuado seguimiento de estos pacientes mediante telemedicina y otros métodos similares, especialmente en pacientes frágiles y de edad avanzada. Si por la gravedad de la infección

se precisa hospitalización, se abre un amplio abanico de cuestiones sin resolver: ¿Necesitan monitorización frecuente de glucosa en sangre? ¿Qué importancia tiene el control de la hiper o hipoglucemia en los pacientes hospitalizados aislados? ¿La hiperglucemia por estrés en pacientes críticos se asocia a mayor morbimortalidad? ¿Es esta hiperglucemia por estrés de mayor relevancia que tener una DM2 previa? ¿Qué ocurre con la utilización de altas dosis de glucocorticoides?

Para dar respuesta a estas y otras muchas cuestiones, desde la Sociedad Española de Medicina Interna, se ha creado un registro en línea SEMI-COVID-19 con información (parámetros epidemiológicos, clínicos, de tratamiento, de laboratorio y radiográficos) sobre un número extenso de pacientes hospitalizados con infección por SARS-CoV-2, confirmada por laboratorio de los hospitales españoles.

En resumen, la eclosión de la pandemia por COVID-19 supone un reto de enormes dimensiones y, dada la gran presencia de la DM2 en la población actual, hace que sea un problema de salud en el que centrar nuestros esfuerzos para dar la mejor respuesta a nuestros pacientes, que son más vulnerables al desarrollo de la infección y candidatos a presentar cuadros clínicos más graves²⁵. En este documento se han analizado algunos de los mecanismos que sustentan la asociación entre COVID-19 y DM2, con las limitaciones propias de las evidencias actuales.

Por último, nos gustaría destacar que el contenido de este documento se fundamenta en las limitadas publicaciones que existen sobre el tema hasta la fecha y que, en muchas ocasiones, son hipótesis en ausencia de una robusta evidencia científica. Por tanto, esta información es susceptible de sufrir cambios según evolucione el conocimiento sobre la infección por COVID-19.

Declaración de interés: Los autores no tienen conflicto de interés con el contenido incluido en este material.

Bibliografía

1. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, Ji R, Wang H, Wang Y, Zhou Y. Prevalence of comorbidities and its effects in coronavirus disease 2019 patients: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2020;94:91-5. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.017.
2. Emami A, Javanmardi F, Pirbonyeh N, Akbari A. Prevalence of Underlying Diseases in Hospitalized Patients with COVID-19: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Acad Emerg Med* 2020;8(1):e35.
3. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A, Labreuche J, Mathieu D, Pattou F, Jourdain M, et al. High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. *Obesity (Silver Spring)* 2020. doi: 10.1002/oby.22831.

4. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA* 2020. doi: 10.1001/jama.2020.4683.
5. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, Cereda D, Coluccello A, Foti G, Fumagalli R, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA* 2020. doi: 10.1001/jama.2020.5394.
6. Team CC-R. Preliminary Estimates of the Prevalence of Selected Underlying Health Conditions Among Patients with Coronavirus Disease 2019 - United States, February 12-March 28, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69(13):382-6. doi: 10.15585/mmwr.mm6913e2.
7. Remuzzi A, Remuzzi G. COVID-19 and Italy: what next? *Lancet* 2020;395(10231):1225-8. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30627-9.
8. Jafar N, Edriss H, Nugent K. The Effect of Short-Term Hyperglycemia on the Innate Immune System. *Am J Med Sci* 2016;351(2):201-11. doi: 10.1016/j.amjms.2015.11.011.
9. Hu Y, Sun J, Dai Z, Deng H, Li X, Huang Q, Wu Y, Sun L, Xu Y. Prevalence and severity of corona virus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *J Clin Virol* 2020;127:104371. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104371.
10. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395(10229):1054-62. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
11. Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, Guo Y, Zhou Q. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science* 2020;367(6485):1444-8. doi: 10.1126/science.abb2762.
12. Bornstein SR, Dalan R, Hopkins D, Mingrone G, Boehm BO. Endocrine and metabolic link to coronavirus infection. *Nat Rev Endocrinol* 2020. doi: 10.1038/s41574-020-0353-9.
13. Roca-Ho H, Riera M, Palau V, Pascual J, Soler MJ. Characterization of ACE and ACE2 Expression within Different Organs of the NOD Mouse. *Int J Mol Sci* 2017;18(3). doi: 10.3390/ijms18030563.
14. Mehra MR, Desai SS, Kuy S, Henry TD, Patel AN. Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in Covid-19. *N Engl J Med* 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2007621.
15. Yang JK, Lin SS, Ji XJ, Guo LM. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol* 2010;47(3):193-9. doi: 10.1007/s00592-009-0109-4.
16. Li J, Wang X, Chen J, Zuo X, Zhang H, Deng A. COVID-19 infection may cause ketosis and ketoacidosis. *Diabetes Obes Metab* 2020. doi: 10.1111/dom.14057.
17. Yang JK, Feng Y, Yuan MY, Yuan SY, Fu HJ, Wu BY, Sun GZ, Yang GR, Zhang XL, Wang L, et al. Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality and morbidity in patients with SARS. *Diabet Med* 2006;23(6):623-8. doi: 10.1111/j.1464-5491.2006.01861.x.
18. Drucker DJ. Coronavirus Infections and Type 2 Diabetes-Shared Pathways with Therapeutic Implications. *Endocr Rev* 2020;41(3). doi: 10.1210/endrev/bnaa011.
19. Raj VS, Mou H, Smits SL, Dekkers DH, Muller MA, Dijkman R, Muth D, Demmers JA, Zaki A, Fouchier RA, et al. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC. *Nature* 2013;495(7440):251-4. doi: 10.1038/nature12005.
20. Iacobellis G. COVID-19 and diabetes: Can DPP4 inhibition play a role? *Diabetes Res Clin Pract* 2020;162:108125. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108125.
21. Rodrigues Prestes TR, Rocha NP, Miranda AS, Teixeira AL, Simoes ESAC. The Anti-Inflammatory Potential of ACE2/Angiotensin-(1-7)/Mas Receptor Axis: Evidence from Basic and Clinical Research. *Curr Drug Targets* 2017;18(11):1301-13. doi: 10.2174/1389450117666160727142401.

22. Alvarez-Aragon LM, Cuesta-Munoz AL, Alvarez-Lopez I. Inquiring into Benefits of Independent Activation of Non-Classical Renin-Angiotensin System in the Clinical Prognosis and Reduction of COVID-19 mortality. *Clin Infect Dis* 2020. doi: 10.1093/cid/ciaa402.
23. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, Mehra MR, Schuepbach RA, Ruschitzka F, Moch H. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* 2020. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
24. Bornstein SR, Rubino F, Khunti K, Mingrone G, Hopkins D, Birkenfeld AL, Boehm B, Amiel S, Holt RI, Skyler JS, et al. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30152-2.
25. Ena J, Wenzel RP. A Novel Coronavirus Emerges. *Rev Clin Esp* 2020;220(2):115-6. doi: 10.1016/j.rce.2020.01.001.

Journal Pre-proof