



Sindemia por COVID-19 y diabetes mellitus tipo II: una peligrosa interacción Syndemic due to COVID-19 and type 2 diabetes mellitus: a dangerous interaction

Franklin Rómulo Aguilar-Gamboa¹ , Danny Omar Suclupe-Campos²  , Jorge Arturo Vega-Fernández² 

¹Hospital Regional Lambayeque. Laboratorio de Inmunología-Virología. Dirección de Investigación. Grupo de investigación en Inmunología y Virología del Norte. Lambayeque. ²Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo. Facultad de Ciencias Biológicas. Departamento de Microbiología. Grupo de investigación en Inmunología y Virología del Norte. Lambayeque. Perú.

Recibido: 13 de marzo de 2021

Aprobado: 13 de abril de 2021

RESUMEN

Fundamento: la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) se considera un factor de riesgo importante en la mortalidad de pacientes infectados por los virus respiratorios, incluido el SARS-CoV-2. La interacción de ambas enfermedades puede considerarse como una sindemia.

Objetivo: describir características fisiopatológicas y bases moleculares que sustentan la interacción de la DM2 y la COVID-19 como parte de una sindemia.

Métodos: se realizó una revisión de la literatura científica sobre el tema. Se consultaron las bases bibliográficas y de datos: MEDLINE, PubMed, SciELO y LILACS. En la búsqueda y análisis de la información se emplearon los términos: COVID-19, SARS-CoV-2, Diabetes mellitus, Infección. No se aplicaron restricciones de idioma.

Resultados: la coincidencia de DM2 y COVID-19 no se trata tan sólo de una comorbilidad en los pacientes afectados, sino que existe respaldo científico de su interacción. Esto se hace más evidente en determinados contextos, debido al aspecto social y condiciones socioeconómicas de los afectados. Los elevados niveles de glucemia pueden incrementar la expresión de receptores que facilitan la entrada del SARS-CoV-2 a las células. Los pacientes diabéticos tienen comprometida la respuesta inmune innata. La diabetes e hiperglucemia constituyen factores de riesgo para un peor pronóstico de la evolución en la COVID-19.

Conclusiones: en la literatura existen evidencias que sustentan la interacción entre la DM2 y la COVID-19 como parte de una sindemia.

Palabras clave: COVID-19; SARS-COV-2; DIABETES MELLITUS; SARS, INFECCIÓN.

Descriptores: INFECCIONES POR CORONAVIRUS; DIABETES MELLITUS; VIRUS DEL SRAS; SINDÉMICO.

ABSTRACT

Background: type 2 diabetes mellitus (T2DM) is considered an important risk factor for mortality in patients infected by respiratory viruses, included SARS-CoV-2. The interaction of both diseases can be considered as a syndemic.

Objective: to describe the pathophysiological characteristics and the molecular bases that hold the interaction of T2DM and COVID-19 as a part of a syndemic.

Methods: a review of the scientific literature on the topic was carried out. The following bibliographic and date bases were consulted: MEDLINE, PubMed, SciELO and LILACS. In the search and information analysis the following terms were used: COVID-19, SARS-CoV-2, type 2 diabetes mellitus and infection. There were no restrictions on language.

Results: the coincidence of T2DM and COVID-19 is not only a comorbidity in affected patients; there is a scientific support for their interaction. This is more evident in some contexts, due to the social aspect and the socioeconomic conditions of the affected people. The high levels of glycemia may increase the expression of the receptors that make possible the entrance of SARS-CoV-2 to cells. Diabetic patients have an innate compromised immune response. Diabetes and hyperglycemia are risk factors for a worse prognosis of the progress of COVID-19.

Conclusions: in the scientific literature there are evidences that hold the interaction between T2DM and COVID-19 as part of a syndemic.

Keywords: COVID-19; SARS-COV-2; DIABETES MELLITUS; SARS; INFECTION.

Descriptors: CORONAVIRUS INFECTIONS; DIABETES MELLITUS; SARS VIRUS; SYNDEMIC.



INTRODUCCIÓN

Durante el desarrollo de la pandemia por COVID-19 se ha hecho evidente el daño causado por este virus a órganos distintos de los pulmones. En este sentido, en los últimos meses han incrementado los informes de trastornos del sistema endocrino, específicamente a nivel de páncreas. Estos hallazgos podrían explicar por qué los pacientes afectados con COVID-19, entre otras cosas, presentan hiperglucemia. Además, aún se desconoce si esta manifestación es pasajera o permanente, así como su posible impacto en el desarrollo posterior de la diabetes mellitus de tipo 2 (DM2).

La DM2 se considera un factor de riesgo importante de mortalidad en pacientes infectados con otros virus respiratorios como: el de la influenza A (H1N1), el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV) y el coronavirus relacionado con el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV).⁽¹⁾ En pacientes con COVID-19, las condiciones que se agrupan con la diabetes en el contexto del síndrome metabólico, como la obesidad y la hipertensión, o que complican la hiperglucemia crónica, como las enfermedades cardiovasculares y la enfermedad renal crónica, también se han asociado con un mal pronóstico de los infectados. Aunque no se ha demostrado sistemáticamente que la diabetes prediga la gravedad de la enfermedad, independientemente de ello, ejerce un efecto perjudicial en su curso y resultado, siendo más prevalente en pacientes con enfermedad crítica o fatal, que en aquellos que no la tienen.⁽²⁾

Existen opiniones que catalogan la interacción de COVID-19 y muchas otras enfermedades crónicas como una sindemia.⁽³⁾ Sin embargo, no todas tendrían el mismo impacto frente a la COVID-19. De hecho, enfermedades crónicas muy frecuentes en la población mundial, como el asma, no representan un riesgo considerable frente a esta infección.⁽⁴⁾ Un hecho que contrasta con lo descrito en pacientes con DM2, con la cual presentaría una peligrosa interacción. Por ello, este artículo tiene el objetivo de describir la fisiopatología y aspectos moleculares que sustentan la interacción de la DM2 en pacientes con COVID-19.

La búsqueda y análisis de la información se realizó en un periodo de 49 días, desde el 20 de octubre al ocho de diciembre de 2020. Se emplearon los siguientes términos de búsqueda: COVID-19, SARS-CoV-2, Diabetes mellitus, Infection. A partir de la información obtenida se realizó una revisión bibliográfica de un total de 1016 artículos publicados en las bases de datos: MEDLINE, accedido desde PubMed, y también en SciELO y LILACS, sin restricciones de idioma. Así mismo, se tomaron en cuenta artículos publicados en repositorios de pre impresión, como *Research Square* e informes de la Organización Mundial de la Salud. Mediante el gestor de búsqueda y administrador de referencias *Mendeley Desktop* 1.19.4. se eliminaron los duplicados y aquellos que no se ajustaban al objetivo

del estudio, seleccionando para la presente revisión 32 artículos.

DESARROLLO

El enfoque de sindemia en el contexto de la diseminación del SARS-CoV-2

El término sindemia es un neologismo, que fusiona los términos sinergia y epidemia, fue acuñado y desarrollado por Merrill Singer en su libro *Introduction to syndemics* de 2009, en el que explica cómo las estrategias de prevención de un solo problema, que pueden ser efectivas para problemas discretos, a menudo no coinciden con el objetivo de proteger la salud pública en su sentido más amplio.⁽⁵⁾

La pandemia por COVID-19 y su incidencia en las poblaciones más pobres y vulnerables, con enfermedades crónicas, han motivado a sugerir que la crisis sanitaria debe ser tratada como una sindemia, al reflejar la interacción de varios factores sociales y biológicos que afectan a los individuos infectados.⁽³⁾ Las interacciones de estos factores son importantes para el pronóstico, el tratamiento y las políticas de salud. En este sentido, la hipertensión, diabetes, obesidad, enfermedades cardiovasculares, respiratorias crónicas y el cáncer pueden lograr una interacción con la COVID-19. Sin embargo, de todas ellas, la diabetes mellitus (DM) es la que representa un mayor desafío, debido a la elevada frecuencia de casos, siendo después de las enfermedades cardiovasculares, la enfermedad preexistente con mayor tasa general de letalidad en pacientes infectados por SARS-CoV-2.⁽⁶⁾

Durante los últimos 30 años, la prevalencia de la DM2 se ha duplicado en todo el mundo.⁽⁷⁾ Este hecho debe alertarnos sobre el riesgo que representa la interacción de ambas enfermedades en el contexto de la actual pandemia.

El manejo de pacientes con COVID-19 debe tener un enfoque holístico y considerar por lo menos dos aspectos. Primero, la enfermedad en sí misma, con todas sus características clínicas y epidemiológicas. Por otro lado, se debe tomar en cuenta su interacción con una serie de enfermedades no transmisibles, dentro de las que destacan la DM2. Estas dos enfermedades interactúan en un contexto social y ambiental, que también juegan un papel importante en la prevalencia y mortalidad de COVID-19.

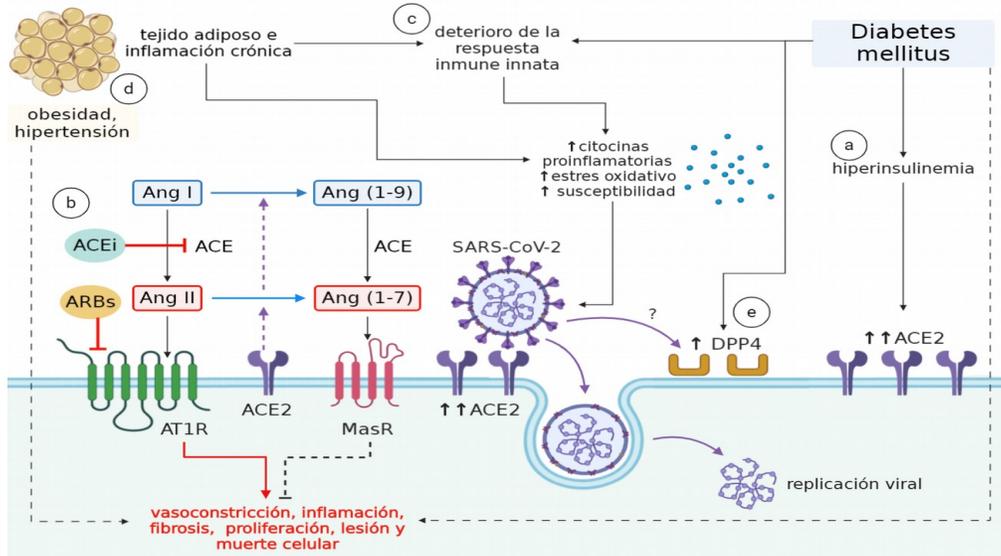
La coincidencia de DM2 y COVID-19 no se trata tan sólo de una comorbilidad en los pacientes afectados, sino que su interacción es posible, debido al aspecto social y condiciones socioeconómicas. En el caso de la COVID-19, la interacción con una variedad de condiciones preexistentes, como diabetes, cáncer y problemas cardíacos, ocasionan un índice desproporcionado de resultados adversos en comunidades empobrecidas, de bajos ingresos y minorías étnicas, y es que para una sindemia, no sólo basta que dos o más afecciones coincidan, ya

que esto no asegura interacción. De este modo, la tasa de pobreza y el ingreso medio también resulta relevante al momento de hacer frente a la enfermedad. (8) De acuerdo a esto, la población en la que se presenta DM2 con tasas de pobreza elevada, deberían considerarse como prioritarias en la atención durante la presente pandemia.

Una interacción positiva entre dos o más enfermedades podría condicionar una sindemia; sin embargo, también puede ocurrir lo contrario. Como un ejemplo cercano, se puede citar el caso de las

infecciones por virus de la influenza y rinovirus, en los que se da un efecto “contrasindémico”, en el que un virus respiratorio puede bloquear la infección con otro, (9) evento que repercute directamente en las medidas de atención y prevención de este tipo de infecciones. Del mismo modo, el manejar los casos de COVID-19 dentro del contexto de una interacción o sindemia permite complementar el enfoque epidemiológico clásico sobre el riesgo de transmisión del virus, hacia una visión de la persona en su contexto social y comorbilidades, que pueden llegar a interactuar y ocasionar problemas a largo plazo.

FIGURA 1. Interacción molecular según condiciones endocrinas, modulación ACE2 y COVID-19



a) La diabetes y la hiperinsulinemia incrementa la expresión de ACE2; b) de igual manera, los inhibidores de ACE (ACEi) y los bloqueadores de los receptores de angiotensina (ARBs); c) los pacientes diabéticos tienen comprometida la respuesta inmune innata y corren el riesgo de desarrollar COVID-19 grave por respuesta alterada de citocinas proinflamatorias y estrés oxidativo; d) el estado de inflamación preexistente en personas con síndrome metabólico puede contribuir aún más al deterioro de la respuesta inmune contra el SARS-CoV-2; e) la expresión aumentada del receptor dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) en pacientes diabéticos, se supone incrementa la susceptibilidad viral.

Figura adaptada y modificada a partir de la Referencia 10: Shekhar S, Wurth R, Kamilaris CDC, Eisenhofer G, Barrera FJ, Hajdenberg M, et al. Endocrine Conditions and COVID-19. *Horm Metab Res.* 2020; 52(07): 471-84. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1055%2Fa-1172-1352>. Artículo publicado bajo licencia *PMC Open Access Subset* (CC) que permite su reutilización sin restricciones durante la pandemia por COVID-19.

Interacción bidireccional diabetes mellitus y SARS-CoV-2

Hay diversas razones por las cuales la interacción entre DM y SARS-CoV-2 puede estar asociada con el riesgo de padecer COVID-19 grave. (10) Una de las primeras razones es, que la hiperinsulinemia y los elevados niveles de glucosa en pacientes con diabetes mal controlada pueden incrementar la expresión de ACE2 (por la sigla en inglés de *Angiotensin-converting enzyme 2*), un receptor que facilita la entrada celular del SARS-CoV-2 (figura 1). (11)

Un estudio reveló que el tratamiento con insulina en pacientes con DM2 puede agravar la enfermedad por COVID-19, al promover la inflamación; sin embargo,

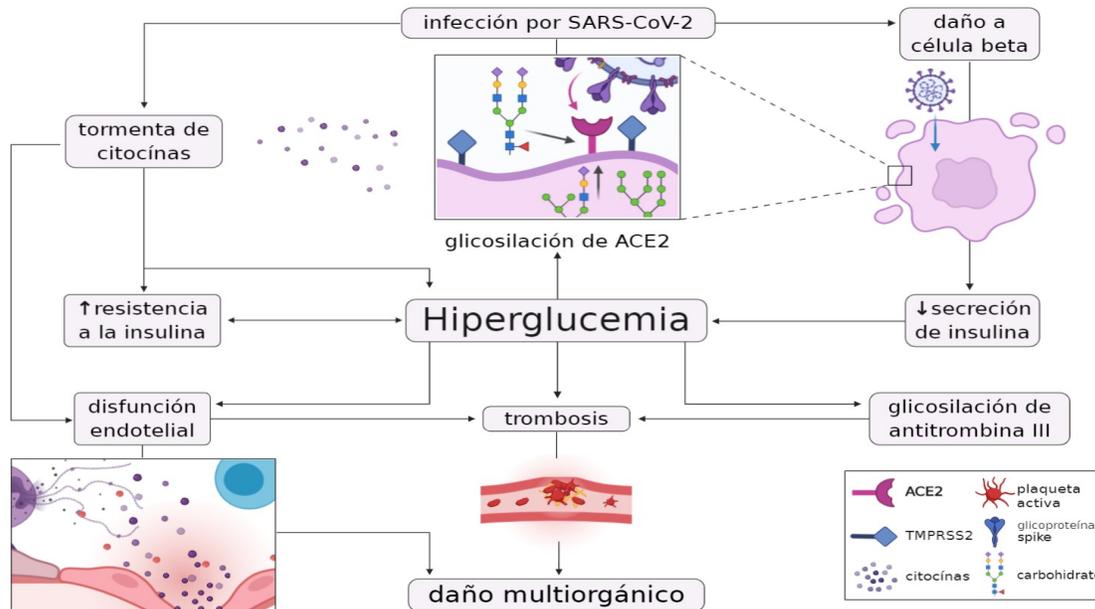
estos resultados están a la espera de estudios prospectivos, para comprender los posibles mecanismos subyacentes. (12) La segunda razón, que supone sobreexpresión ACE2, es el uso de fármacos antihipertensivos y renoprotectores, utilizados a menudo en pacientes diabéticos, como es el caso de los inhibidores de ACE (ACEi, por la sigla en inglés de *angiotensin-converting enzyme inhibitors*) y los bloqueadores de los receptores de angiotensina (ARBs, en inglés *angiotensin-receptor blockers*), figura 1. (13) Tercero, se ha observado que los pacientes con DM tienen comprometida la respuesta inmune innata para la quimiotaxis, fagocitosis y destrucción de patógenos. Así, la disfunción de neutrófilos, células presentadoras de antígeno (APC,



antigen-presenting cells), complemento y células T reguladoras, predispone a este tipo de personas a diferentes infecciones. ⁽¹⁴⁾ Esta condición, junto a la respuesta alterada de citocinas, exagera aún más la inmunodeficiencia, que resulta en la llamada "tormenta de citocinas", un fenómeno que provoca lesiones en distintos órganos por la formación de trombos y donde la diabetes podría estar asociada, dada la mayor permeabilidad del endotelio en los pacientes que la padecen. ^(14,15) Cuarto, el estado de inflamación preexistente en pacientes con síndrome

metabólico (sobrepeso, diabetes, hipertensión y dislipidemia) puede contribuir aún más al deterioro de la respuesta inmune contra el SARS-CoV-2. ⁽¹⁶⁾ Por último, aunque se sabe que el receptor dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4), utilizado por MERS-CoV para su ingreso celular, está elevado en pacientes diabéticos e hipertensos, todavía no se ha demostrado tal interacción con el SARS-CoV-2, que de comprobarse, aumentaría la susceptibilidad viral y la gravedad de la enfermedad por COVID-19 (**figura 1**). ⁽¹⁰⁾

FIGURA 2. Hiperglucemia y riesgo de COVID-19 grave



SARS-CoV-2 puede infectar las células β del páncreas endocrino y reducir la secreción de insulina. La respuesta a la infección produce la llamada "tormenta de citoquinas", que aumenta la resistencia a la insulina por estrés celular. Tanto la disminución como la resistencia a la insulina pueden aumentar aún más con la hiperglucemia. La hiperglucemia genera glicosilación no enzimática. La glicosilación de ACE2 puede facilitar la entrada celular del SARS-CoV-2. Por otro lado, la glicosilación de la antitrombina III puede favorecer la formación de trombos. La hiperglucemia aguda puede provocar disfunción endotelial y la formación de trombos, directamente o a través de la producción de citoquinas, lo que puede conducir a daño multiorgánico y a un resultado fatal de la enfermedad.

Figura adaptada a partir de una idea original publicada en la Referencia 29: Ceriello A, De Nigris V, Prattichizzo F. Why is hyperglycemia worsening COVID-19 and its prognosis? *Diabetes, Obes Metab.* 2020; 22(10): 1951-2. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1111%2Fdom.14098>.

La hiperglucemia ocasionada por COVID-19 es más peligrosa en pacientes no diabéticos

La hiperglucemia presente a la admisión de pacientes no diabéticos puede predecir la mortalidad y la gravedad de la enfermedad por COVID-19. ⁽¹⁷⁾ A pesar de que la diabetes es una de las comorbilidades más importantes en el empeoramiento del pronóstico de la COVID-19, la hiperglucemia, tanto en personas con diabetes o sin ella, es un factor de riesgo importante de muerte por COVID-19. ^(18,19) Sin embargo, este hallazgo no es nuevo, pues ya se había observado dentro de las manifestaciones clínicas que producen otras especies de coronavirus, como en la anterior

epidemia del SARS-CoV en 2003, donde la diabetes e hiperglucemia emergieron como factores de riesgo para un peor pronóstico de la enfermedad. ⁽²⁰⁾

La relevancia de la hiperglucemia aguda como marcador es bien conocida en las unidades de cuidados intensivos (UCI), debido a que reflejan un fenómeno denominado hiperglucemia por estrés. Para determinarla, se evalúa la brecha glucémica (BG) definida por la diferencia entre la glucemia a la admisión a UCI y la glucemia promedio estimada, determinada a partir del valor de la hemoglobina glicosilada (HbA1c) por la siguiente fórmula: $BG = 28,7 \times HbA1c - 46,7$. ⁽²¹⁾ De este modo, la

determinación de la BG es un predictor de mortalidad, tanto en pacientes críticos con diabetes, como en pacientes no diabéticos, ^(22,23) incluso, en estos últimos, la hiperglucemia aguda puede ser más peligrosa. ⁽²⁴⁾

La hiperglucemia crónica en el paciente diabético induce un incremento de las defensas antioxidantes de las células, por lo que durante los picos agudos de hiperglucemia los tejidos están protegidos de alguna manera. ⁽²⁵⁾ En contraparte, la hiperglucemia aguda genera una acción tóxica en pacientes no diabéticos con afecciones agudas, induciendo inflamación, disfunción endotelial y trombosis, mediante la generación de estrés oxidativo (**figura 2**). ⁽²⁶⁾ Estudios de factores de riesgo y mortalidad mostraron que la hiperglucemia aguda se presenta en aproximadamente el 50 % de los pacientes hospitalizados por COVID-19, mientras que la prevalencia de diabetes en la misma población fue tan solo del 7 %. ⁽²⁷⁾

Para explicar la hiperglucemia observada en pacientes COVID-19, pruebas *ex vivo* y en muestras de páncreas después de la autopsia, han demostrado que el SARS-CoV-2 se replica en las células β . ⁽²⁸⁾ Esto sugiere que la secreción de insulina podría verse afectada, concomitante a una gran producción de citocinas, induce resistencia de la misma, siendo ambas responsables de la hiperglucemia (**figura 2**). ⁽²⁹⁾

Con respecto a los niveles de insulina en pacientes con la COVID-19, que permita relacionar al virus con la hiperglucemia presentada, se carece de estudios por ahora; sin embargo, se sugiere que la reducción en la secreción de insulina se presenta, porque el SARS-CoV-2, al bloquear el receptor ACE2, aumenta los niveles de angiotensina II y el estrés producido

activa al intercambiador de sodio / hidrógeno (NHA 2), el cual está directamente relacionado con la liberación de insulina. ⁽³⁰⁾ La actividad de NHA 2 aumenta en pacientes con diabetes y su activación sostenida puede dañar permanentemente el tejido pancreático endocrino. ⁽³¹⁾ Por otra parte, aunque el SARS-CoV y quizá el SARS-CoV-2, no figuran en la lista de virus implicados en la etiopatogenia de la DM1, podrían ser posibles desencadenantes ambientales para su desarrollo. ⁽³²⁾

CONCLUSIONES

Las estrategias terapéuticas y el manejo clínico que reciben los pacientes con la COVID-19 requieren un enfoque desde un aspecto más amplio y no únicamente circunscrito a una afección aguda de órganos respiratorios. La perspectiva de una sindemia permite realizar acciones diferenciadas e intervenciones dirigidas, no solo a detectar los casos agudos y promover el aislamiento y distanciamiento social, sino a tomar un enfoque holístico, considerando el efecto de la interacción entre la diabetes y la COVID-19 y sus repercusiones a largo plazo. El estado glucémico en pacientes con COVID-19, más que un diagnóstico previo de diabetes, debe ser considerado un predictor de resultados adversos. Se debe investigar la hiperglucemia inusitada en este tipo de pacientes, así como las consecuencias a largo plazo que pueden ocasionar, debido al riesgo del desarrollo posterior de DM2 en la población que logra recuperarse.

Sobre estos temas, la literatura especializada aún no es concluyente, existen muchas interrogantes por responder, pero se van obteniendo cada vez más evidencias que relacionan a la diabetes y la COVID-19.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Gupta R, Ghosh A, Singh AK, Misra A. Clinical considerations for patients with diabetes in times of COVID-19 epidemic. *Diabetes Metab. Syndr. Clin. Res. Rev.* [revista en internet]. 2020 [citado 21 de febrero 2021]; 14(3): 211-2. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.dsx.2020.03.002>.
2. Pugliese G, Vitale M, Resi V, Orsi E. Is diabetes mellitus a risk factor for COronaVirus Disease 19 (COVID-19)? *Acta Diabetol.* [revista en internet]. 2020 [citado 21 de febrero 2021]; 57(11): 1275-85. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1007%2Fs00592-020-01586-6>.
3. Horton R. Offline: COVID-19 is not a pandemic. *Lancet* [revista en internet]. 2020 [citado 21 de febrero 2021]; 396(10255): 874. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32000-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32000-6).
4. Farne H, Singanayagam A. Why asthma might surprisingly protect against poor outcomes in COVID-19. *Eur. Respir. J.* [revista en internet]. 2020 [citado 21 de febrero 2021]; 2003045. Disponible en: <https://doi.org/10.1183/13993003.03045-2020>.
5. Singer M. Introduction to syndemics: a critical systems approach to public and community health [Internet]. San Francisco, CA: Jossey-Bass; 2009. Disponible en: <http://site.ebrary.com/id/10310638>.
6. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China. *JAMA* [revista en internet]. 2020 [citado 21 de febrero 2021]; 323(13): 1239. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>.
7. WHO (OMS). Diabetes [en línea]. Luxemburgo: OMS; 2020 [citado 21 de febrero 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>.

8. Hawkins RB, Charles EJ, Mehaffey JH. Socio-economic status and COVID-19-related cases and fatalities. *Public. Health* [revista en internet]. 2020 [citado 21 de febrero 2021]; 189: 129-34. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2020.09.016>.
9. Wu A, Mihaylova VT, Landry ML, Foxman EF. Interference between rhinovirus and influenza A virus: a clinical data analysis and experimental infection study. *The Lancet Microbe* [revista en internet]. 2020 [citado 21 de febrero 2021]; 1(6): e254-62. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(20\)30114-2](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30114-2).
10. Shekhar S, Wurth R, Kamilaris CDC, Eisenhofer G, Barrera FJ, Hajdenberg M, et al. Endocrine Conditions and COVID-19. *Horm. Metab. Res.* [revista en internet]. 2020 [citado 21 de febrero 2021]; 52(07): 471-84. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1055%2Fa-1172-1352>.
11. Alvarado-Vasquez N. Could a family history of type 2 diabetes be a risk factor to the endothelial damage in the patient with COVID-19? *Med Hypotheses* [revista en internet]. 2020 [citado 21 de febrero 2021]; 146: 110378. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110378>.
12. Yu B, Li C, Sun Y, Wang DW. Insulin Treatment Is Associated with Increased Mortality in Patients with COVID-19 and Type 2 Diabetes. *Cell. Metab.* [revista en internet]. 2020 [citado 21 de febrero 2021]; 33(1): 65-77. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.11.014>.
13. Pal R, Bhansali A. COVID-19, diabetes mellitus and ACE2: The conundrum. *Diabetes Res. Clin. Pract.* [revista en internet]. 2020 [citado 21 de febrero 2021]; 162: 108132. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.diabres.2020.108132>.
14. Erener S. Diabetes, infection risk and COVID-19. *Mol. Metab.* [revista en internet]. 2020 [citado 21 de febrero 2021]; 39: 101044. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.molmet.2020.101044>.
15. Geerlings SE, Hoepelman AI. Immune dysfunction in patients with diabetes mellitus (DM). *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* [revista en internet]. 1999 [citado 21 de febrero 2021]; 26(3-4): 259-65. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1574-695x.1999.tb01397.x>.
16. Bornstein SR, Dalan R, Hopkins D, Mingrone G, Boehm BO. Endocrine and metabolic link to coronavirus infection. *Nat. Rev. Endocrinol.* [revista en internet]. 2020 [citado 21 de febrero 2021]; 16(6): 297-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41574-020-0353-9>.
17. Sachdeva S, Desai R, Gupta U, Prakash A, Jain A, Aggarwal A. Admission Hyperglycemia in Non-diabetics Predicts Mortality and Disease Severity in COVID-19: a Pooled Analysis and Meta-summary of Literature. *SN Compr. Clin. Med.* [revista en internet]. 2020 [citado 21 de febrero 2021]; 2(11): 2161-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s42399-020-00575-8>.
18. 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* [revista en internet]. 2020 [citado 21 de febrero 2021]; 63(8): 1500-15. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05180-x>.
19. Singh AK, Singh R. Hyperglycemia without diabetes and new-onset diabetes are both associated with poorer outcomes in COVID-19. *Diabetes Res Clin Pract* [revista en internet]. 2020 [citado 21 de febrero 2021]; 167: 108382. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.diabres.2020.108382>.
20. Yang JK, Feng Y, Yuan MY, Yuan SY, Fu HJ, Wu BY, et al. Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality and morbidity in patients with SARS. *Diabet. Med.* [revista en internet]. 2006 [citado 21 de febrero 2021]; 23(6): 623-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2006.01861.x>.
21. Nathan DM, Kuenen J, Borg R, Zheng H, Schoenfeld D, Heine RJ. Translating the A1C Assay Into Estimated Average Glucose Values. *Diabetes Care* [revista en internet]. 2008 [citado 21 de febrero 2021]; 31(8): 1473-8. Disponible en: <https://doi.org/10.2337/dc08-0545>.
22. Liao W-I, Wang J-C, Chang W-C, Hsu C-W, Chu C-M, Tsai S-H. Usefulness of Glycemic Gap to Predict ICU Mortality in Critically Ill Patients With Diabetes. *Medicine (Baltimore)* [revista en internet]. 2015 [citado 21 de febrero 2021]; 94(36): e1525. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/md.0000000000001525>.
23. Su Y-W, Hsu C-Y, Guo Y-W, Chen H-S. Usefulness of the plasma glucose concentration-to-HbA1c ratio in predicting clinical outcomes during acute illness with extreme hyperglycaemia. *Diabetes Metab.* [revista en internet]. 2017 [citado 21 de febrero 2021]; 43(1): 40-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2016.07.036>.
24. Chang M-W, Huang C-Y, Liu H-T, Chen Y-C, Hsieh C-H. Stress-Induced and Diabetic Hyperglycemia Associated with Higher Mortality among Intensive Care Unit Trauma Patients: Cross-Sectional Analysis of the Propensity Score-Matched Population. *Int. J. Environ. Res. Public. Health* [revista en internet]. 2018 [citado 21 de febrero 2021]; 15(5): 992. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.3390%2Fijerph15050992>.



25. Ceriello A, Russo P d., Amstad P, Cerutti P. High Glucose Induces Antioxidant Enzymes in Human Endothelial Cells in Culture: Evidence Linking Hyperglycemia and Oxidative Stress. *Diabetes* [revista en internet]. 1996 [citado 21 de febrero 2021]; 45(4): 471-7. Disponible en: <https://doi.org/10.2337/diab.45.4.471>.
26. Ceriello A. Acute hyperglycaemia: a 'new' risk factor during myocardial infarction. *Eur. Heart. J.* [revista en internet]. 2005 [citado 21 de febrero 2021]; 26(4): 328-31. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi049>.
27. Li X, Xu S, Yu M, Wang K, Tao Y, Zhou Y, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol* [revista en internet]. 2020 [citado 21 de febrero 2021]; 146(1): 110-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.006>.
28. Müller JA, Groß R, Conzelmann C, Krüger J, Koepke L, Steinhart J, et al. SARS-CoV-2 infects cells of the human exocrine and endocrine pancreas and interferes with beta-cell function. *Res. Sq.* [revista en internet]. 2020 [citado 21 de febrero 2021]; 2020(2020). Disponible en: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-96076/v1>.
29. Ceriello A, De Nigris V, Prattichizzo F. Why is hyperglycemia worsening COVID-19 and its prognosis? *Diabetes, Obes Metab* [revista en internet]. 2020 [citado 21 de febrero 2021]; 22(10): 1951-2. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1111%2Fdom.14098>.
30. Deisl C, Simonin A, Anderegg M, Albano G, Kovacs G, Ackermann D, et al. Sodium/hydrogen exchanger NHA2 is critical for insulin secretion in-cells. *Proc Natl Acad Sci* [revista en internet]. 2013 [citado 21 de febrero 2021]; 110(24): 10004-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1073/pnas.1220009110>.
31. Cure E, Cumhuri Cure M. COVID-19 may affect the endocrine pancreas by activating Na⁺/H⁺ exchanger 2 and increasing lactate levels. *J Endocrinol. Invest.* [revista en internet]. 2020 [citado 21 de febrero 2021]; 43(8): 1167-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01307-4>.
32. Pal R, Banerjee M. COVID-19 and the endocrine system: exploring the unexplored. *J Endocrinol Invest* [revista en internet]. 2020 [citado 21 de febrero 2021]; 43(7): 1027-31. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01276-8%0A>.

Contribución de los autores

Franklin Rómulo Aguilar-Gamboa |  <https://orcid.org/0000-0003-1943-5613>. Participó en: conceptualización e ideas; investigación; curación de datos; redacción del borrador original; redacción revisión y edición.

Danny Omar Suclupe-Campos |  <https://orcid.org/0000-0003-4930-3689>. Participó en: investigación; visualización; redacción del borrador original; redacción revisión y edición.

Jorge Arturo Vega-Fernández |  <https://orcid.org/0000-0003-0073-033X>. Participó en: investigación; redacción del borrador original; redacción revisión y edición.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

Copyright Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta. Este artículo está bajo una [licencia de Creative Commons Reconocimiento 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), los lectores pueden realizar copias y distribución de los contenidos por cualquier medio, siempre que se mantenga el reconocimiento de sus autores.