

COVID persistente como factor de riesgo de diabetes ¿Es la diabetes una nueva pandemia dentro de la pandemia de la enfermedad por el coronavirus de 2019 (COVID-19)?

Francisco Mera Cordero

Director de la Unidad Long COVID Blue Health Care. Miembro de la REiCOP

RESUMEN

Aunque la emergencia planetaria por la pandemia causada por el virus SARS-CoV-2 parece haber llegado a su fin, la persistencia de síntomas después de su infección, conocida como COVID persistente o Long COVID, es un problema médico y social de alcance mundial. Alrededor del 43% de las personas infectadas por este coronavirus experimentan síntomas a largo plazo. Esto puede afectar a cientos de millones de personas en todo el mundo. Además, la COVID-19 puede aumentar el riesgo de desarrollar enfermedades crónicas metabólicas, como la diabetes mellitus. Se ha observado que el virus puede dañar las células beta pancreáticas y contribuir al desarrollo de la diabetes. La inflamación inducida por el virus también puede aumentar la resistencia a la insulina y afectar la función musculoesquelética del organismo y al hígado. Existe una relación bidireccional entre la COVID-19 y la diabetes, de manera que las personas con diabetes mellitus tienen riesgo aumentado de complicaciones por COVID-19. Es esencial optimizar el manejo metabólico de los pacientes con diabetes para que, en el caso de ser infectados por el SARS-CoV-2 tengan un mejor pronóstico sobre las consecuencias de ambas enfermedades y se pueda reducir así la carga en los sistemas de salud.

Palabras clave: medicina traslacional, SARS-CoV-2, COVID persistente, diabetes mellitus tipo 2, disbiosis.

Keywords: translational research, SARS-CoV-2, long COVID, type 2 diabetes mellitus, dysbiosis.

Los síntomas persistentes después de la infección por el coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2, del inglés *Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2*) o enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19) representan una preocupación sanitaria y social considerable en la que ha sido la pandemia por antonomasia en este primer cuarto del siglo XXI. La mayoría de las personas que adquieren la infección por el SARS-CoV-2 experimentan una enfermedad a corto plazo, con recuperación *ad integrum* en días o semanas¹. Sin embargo, algunas personas experimentan síntomas persistentes meses o, incluso, uno, dos o más años después del periodo de infección aguda². Esta entidad clínica, identificada por primera vez por los propios pacientes, ha recibido una serie de nombres entre los que se incluyen *COVID persistente*, *Long COVID*, *Síndrome post-COVID* o *Long haulers* (expresión equivalente a “transportistas de larga distancia”, en inglés)³. Los síntomas comúnmente observados en la COVID persistente incluyen fatiga, dolores de cabeza, dificultad para concentrarse, dificultad para respirar, mareos, mialgias, insomnio, depresión y ansiedad, como parte de una

constelación mixta de síntomas multisistémicos con una duración desconocida^{4,5}. Un metaanálisis reciente sugiere que el 43% de las personas que contraen la COVID-19 informan síntomas a largo plazo compatibles con COVID persistente⁶. Según las estimaciones actuales, se calcula que 626 millones de personas en todo el mundo se han infectado por el SARS-CoV-2 (dato correspondiente hasta finales de 2022)^{7,8}; si aplicamos la tasa del 43% a esta cifra, obtenemos a cientos de millones de personas que han experimentado o, potencialmente, experimentarán síntomas compatibles con algún grado de COVID persistente. La Organización Mundial de la Salud (OMS), en octubre de 2022, emitió la cifra de 17 millones de europeos afectados por COVID persistente, que nos da la magnitud del problema de esta nueva enfermedad⁸.

Por otro lado, se han recogido datos que indican que la COVID-19 podría ser un factor de riesgo o precipitante para desarrollar o exacerbar varias enfermedades crónicas⁹, y concretamente expone a un incremento en la incidencia de enfermedades cardiovasculares, neurológicas y endocrinas. Respecto a esta última, cabe destacar la diabetes mellitus.

La diabetes es una de las enfermedades crónicas con mayor prevalencia, causante de un gran problema de salud pública a nivel global. La evidencia actual sugiere una relación bidireccional entre la diabetes mellitus y la COVID-19, combinación por otro lado capaz de aumentar la morbimortalidad en la fase aguda de la infección viral¹⁰. Además, existen estudios que identifican factores predictores de diabetes mellitus después de la fase aguda de la COVID-19: tener más de 65 años, ser de raza negra y sexo femenino¹¹.

La fisiopatología de las secuelas inmediatamente posteriores a la infección por SARS-CoV-2 es multifactorial y puede verse exacerbada por la resistencia a la insulina y la adiposidad debido a la inflamación crónica y la persistencia viral. De hecho, se ha informado una mayor incidencia de diabetes en pacientes después de un diagnóstico reciente de COVID-19¹²⁻¹⁵.

Si revisamos posibles causas fisiopatológicas del aumento de diagnóstico de diabetes después de fase aguda por SARS-CoV-2 podríamos pensar en la infección directa pancreática con la mediación de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2)¹⁵⁻¹⁸. El SARS-CoV-2 utiliza la ACE2 como receptor para ingresar a las células humanas¹⁹. Hace ya más de 15 años que se sabe que la ACE2 se expresa ampliamente en órganos y tejidos relacionados con el metabolismo glucídico, incluidas las células beta (β) pancreáticas²⁰. El SARS-CoV-2 podría dañar aún más las células β al desencadenar una plétora de citocinas proinflamatorias (p. ej., interleucina-6 o IL-6) y reactivos de fase aguda (p. ej., proteína C reactiva)²¹, o induciendo la autoinmunidad en individuos genéticamente predispuestos. Esta destrucción de las células β por parte del SARS-CoV-2, presumiblemente a través de ACE2, es relevante tanto para la diabetes mellitus tipo 1 (DM1) como para la tipo 2 (DM2), donde la deficiencia de insulina juega un papel clave.

La activación de los ejes hipotálamo-pituitario-adrenal y simpático-adrenal causa un aumento de las hormonas contrarreguladoras y genera la activación del sistema renina-angiotensina, dando como resultado acciones nocivas sin oposición de la angiotensina 2 y una mayor autoinmunidad²². Sin embargo, aún está por determinar si estos mecanismos persisten en la fase posaguda para el desarrollo de diabetes mellitus de nueva aparición en COVID persistente.

Por otra parte, se han propuesto varios mecanismos por los cuales la inflamación inducida por virus aumenta la resistencia

a la insulina²³. Por ejemplo, en la neumonía inducida por diversos coronavirus, como el causante del síndrome respiratorio agudo severo en 2003 (SARS-CoV-1) y el productor del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV), las células inflamatorias se infiltran en los pulmones y provocan una lesión pulmonar aguda, síndrome de distrés respiratorio agudo y/o la muerte²⁴. Esta gran carga de células inflamatorias puede afectar las funciones del músculo esquelético y el hígado, los principales órganos sensibles a la insulina que son responsables de la mayor parte de la captación de glucosa mediada por insulina²⁵. Además, los pacientes con COVID-19 grave muestran debilidad muscular y elevación de las actividades de las enzimas hepáticas, lo que podría sugerir un fallo orgánico múltiple, particularmente durante la tormenta de citocinas²⁶. En pacientes diabéticos, la proteína C reactiva (PCR) y la IL-6 elevadas, la relación incrementada en triglicéridos/colesterol de alta densidad (HDL-c), la neumonía grave y la hiperglucemia se asociaron con hospitalización prolongada. El aumento de IL-6 se asoció directamente con un mayor riesgo de muerte²⁷.

Por otra parte, en otros estudios de investigación se ha corroborado la capacidad del antidiabético oral metformina de disminuir la carga viral del SARS-CoV-2²⁸ e, incluso, se ha comprobado su potencial como reductor de riesgo a la hora de padecer COVID persistente²⁹.

Se ha descrito ya que la persistencia de la glucoproteína de la espícula del SARS-CoV-2 (en inglés, proteína *spike* o S), y más específicamente, su región S1, queda unida en los monocitos CD16+ en pacientes con COVID persistente hasta 15 meses después de la infección, lo que se asociaría a un estado inflamatorio crónico, con desbalance citoquímico³⁰.

En conclusión, se confirma la relación bidireccional entre COVID-19 y diabetes mellitus. Por un lado, las personas con diabetes mellitus tienen mayor riesgo de desarrollar complicaciones cuando presentan COVID-19 y, por otro, el SARS-CoV-2 podría actuar como un agente diabetogénico al unirse a la ACE2 en las células β del páncreas que causan disfunción aguda y modificaciones en la regulación de la glucosa. Hasta la fecha, no existen datos claros acerca del impacto de esta pandemia en la incidencia de complicaciones crónicas asociadas a la diabetes mellitus; sin embargo, resulta fundamental optimizar el manejo metabólico de los pacientes a fin de mejorar el pronóstico y disminuir la carga en los sistemas de salud.

BIBLIOGRAFÍA

1. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). World Health Organization; 16-24 February 2020.
2. Venkatesan P. NICE guideline on long COVID. *Lancet Respir Med*. 2021 Feb;9(2):129.
3. Raveendran AV, Jayadevan R, Sashidharan S. Long COVID: an overview. *Diabetes Metab Syndr* 2021;15:869-75.
4. Alkodaymi MS, Omrani OA, Fawzy NA, *et al*. Prevalence of post-acute COVID-19 syndrome symptoms at different follow-up periods: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 2022;28:657-66.
5. Almas T, Malik J, Alsubai AK, Jawad Zaidi SM, Iqbal R, Khan K, *et al*. Post-acute COVID-19 syndrome and its prolonged effects: An updated systematic review. *Ann Med Surg (Lond)*. 2022 Aug;80:103995.
6. Chen C, Haupt SR, Zimmermann L, Shi X, Fritsche LG, Mukherjee B. Global Prevalence of Post-Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Condition or Long COVID: A Meta-Analysis and Systematic Review. *J Infect Dis*. 2022 Nov 1;226(9):1593-1607.
7. Edouard Mathieu, Hannah Ritchie, Lucas Rodés-Guirao, Cameron Appel, Charlie Giattino, Joe Hasell, *et al* (2020). "Coronavirus Pandemic (COVID-19)". Disponible en: <https://ourworldindata.org/coronavirus> [Consultado el 10 de abril de 2023].
8. World Health Organization, 2022. <https://www.who.int/europe/news/item/13-09-2022-at-least-17-million-people-in-the-who-european-region-experienced-long-covid-in-the-first-two-years-of-the-pandemic--millions-may-have-to-live-with-it-for-years-to-come>.
9. Scherer PE, Kirwan JP, Rosen CJ. Post-acute sequelae of COVID-19: A metabolic perspective. *Elife*. 2022 Mar 23;11:e78200.
10. Varikasuvu SR, Dutt N, Thangappazham B, Varshney S. Diabetes and COVID-19: A pooled analysis related to disease severity and mortality. *Prim Care Diabetes*. 2021 Feb;15(1):24-27.
11. Xie Y, Al-Aly Z. Risks and burdens of incident diabetes in long COVID: a cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022 May;10(5):311-321.
12. Sathish T, Kapoor N, Cao Y, Tapp RJ, Zimmet P. Proportion of newly diagnosed diabetes in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2021 Mar;23(3):870-874.
13. Knebusch Toriello N, Prato Alterio NM, Ramírez Villeda LM. Newly Diagnosed Diabetes Mellitus During COVID-19: The New Pandemic - A Literature Review. *Curr Trop Med Rep*. 2022 Sep 26:1-7.
14. Barrett CE, Koyama AK, Alvarez P, Chow W, Lundeen EA, Perrine CG, Pavkov ME, Rolka DB, Wiltz JL, Bull-Otterson L, Gray S, Boehmer TK, Gundlapalli AV, Siegel DA, Kompaniyets L, Goodman AB, Mahon BE, Tauxe RV, Remley K, Saydah S. Risk for Newly Diagnosed Diabetes >30 Days After SARS-CoV-2 Infection Among Persons Aged <18 Years - United States, March 1, 2020-June 28, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022 Jan 14;71(2):59-65.
15. Steenblock C, Richter S, Berger I, *et al*. Viral infiltration of pancreatic islets in patients with COVID-19. *Nat Commun*. 2021;12(1).
16. Liu F, Long X, Zhang B, Zhang W, Chen X, Zhang Z. ACE2 Expression in Pancreas May Cause Pancreatic Damage After SARS-CoV-2 Infection. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020 Aug;18(9):2128-2130.e2
17. Sathish T, Anton MC, Sivakumar T. New-onset diabetes in "long COVID". *J Diabetes*. 2021 Aug;13(8):693-694.
18. Sathish T, Tapp RJ, Cooper ME, Zimmet P. Potential metabolic and inflammatory pathways between COVID-19 and new-onset diabetes. *Diabetes Metab*. 2021;47(2):101204.
19. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, *et al*. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020 Apr 16;181(2):271-280.e8.
20. Tikellis C, Wookey PJ, Candido R, Andrikopoulos S, Thomas MC, Cooper ME. Improved islet morphology after blockade of the renin-angiotensin system in the ZDF rat. *Diabetes*. 2004 Apr;53(4):989-97.
21. Ahlqvist E, Storm P, Käräjämäki A, Martinell M, Dorkhan M, Carlsson A, *et al*. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018 May;6(5):361-369.
22. Lim S, Bae JH, Kwon HS, Nauck MA. COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management. *Nat Rev Endocrinol*. 2021 Jan;17(1):11-30.
23. Šestan M, Marinović S, Kavazović I, Cekinović Đ, Wueest S, Turk Wensveen T, *et al*. Virus-Induced Interferon- γ Causes Insulin Resistance in Skeletal Muscle and Derails Glycemic Control in Obesity. *Immunity*. 2018 Jul 17;49(1):164-177.e6.
24. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol*. 2017 Jul;39(5):529-539.
25. Groop LC, Bonadonna RC, DelPrato S, Ratheiser K, Zyck K, Ferrannini E, DeFronzo RA. Glucose and free fatty acid metabolism in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Evidence for multiple sites of insulin resistance. *J Clin Invest*. 1989 Jul;84(1):205-13.
26. Jose RJ, Manuel A. COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation. *Lancet Respir Med*. 2020 Jun;8(6):e46-e47.
27. Liontos A, Biros D, Kavakli A, Matzaras R, Tsiakas I, Athanasiou L, *et al*. Glycemic Dysregulation, Inflammation and Disease Outcomes in Patients Hospitalized with COVID-19: Beyond Diabetes and Obesity. *Viruses*. 2023 Jun 28;15(7):1468.
28. Bramante CT, Beckman KB, Mehta T, Karger AB, Odde DJ, Tignanelli CJ, *et al*; COVID-OUT study team. Metformin reduces SARS-CoV-2 in a Phase 3 Randomized Placebo Controlled Clinical Trial. *medRxiv [Preprint]*. 2023 Jun 7:2023.06.06.23290989.
29. Wise J. Covid-19: Metformin reduces the risk of developing long term symptoms by 40%, study finds. *BMJ*. 2023 Jun 8;381:1306.
30. Patterson BK, Francisco EB, Yogendra R, Long E, Pise A, Rodrigues H, *et al*. Persistence of SARS CoV-2 S1 Protein in CD16+ Monocytes in Post-Acute Sequelae of COVID-19 (PASC) up to 15 Months Post-Infection. *Front Immunol*. 2022 Jan 10;12:746021.