

**Francisco Javier Escalada San Martín**

Director. Departamento de Endocrinología y Nutrición. *Clínica Universidad de Navarra*.
CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBERObn).
IdiSNA.

COVID 19: ¿la diabetes es un enemigo ante la infección con SARS-CoV-2?

El SARS-CoV-2 (COVID-19), además de causar un número altísimo de contagios y de muertes en nuestro país, ha cambiado nuestra manera de vivir y de relacionarnos desde principios de 2020. En el momento de la finalización de la escritura de este artículo (23 de octubre de 2020) el número de contagiados en España es de 1.046.032, y en el mundo 38.394.169 [1]. Esta situación, inesperada para todos, ha dado lugar a una catarsis de publicaciones, en ocasiones de baja calidad científica, en un intento de identificar las causas que dan lugar a una peor evolución y, por supuesto, a una mayor mortalidad.

Una de las patologías que se han relacionado desde el principio con una peor evolución de la infección por COVID-19 es la diabetes mellitus, por lo que analizaré los aspectos más importantes en relación a COVID-19 y diabetes, intentando responder a preguntas que todos nos hacemos.

PRIMERA PREGUNTA. ¿LA DIABETES MELLITUS ES UN FACTOR DE RIESGO PARA CONTRAER COVID-19?

Se ha sugerido que la diabetes mellitus es una de las comorbilidades más comunes en personas infectadas por COVID-19, pero la prevalencia exacta no es conocida. En una publicación reciente [2], se han comunicado los resultados de un metanálisis de 12 estudios, correspondientes a 2108 pacientes chinos con infección por SARS-Cov-2 confirmada. La edad media fue de 49,6 años, y la prevalencia de diabetes fue del 10,3%. En comparación, la prevalencia nacional de diabetes en China en 2013 fue del 10,9% en general y del 12,3% entre las personas de edad 40-59 [3].

Italia, junto con España, es uno de los países más afectados con SARS-Cov-2. El 19 de marzo de 2020, existían 41,035 individuos con SARS-CoV-2 confirmado. En el hospital universitario de Padua, ubicado en el centro de la epidemia, entre los 146 pacientes hospitalizados con infección confirmada por SARS-CoV-2 (edad media de 65,3 años), 13 tenían diabetes preexistente, lo que suponía una prevalencia del 8,9% (IC 95% 5,3–14,6). En comparación, la prevalencia de diabetes en la misma región en 2018 fue del 6,2% en general y del 11,0% entre las personas de 55-75 años (media 65) [4]. Esta prevalencia relativamente baja entre personas infectadas con SARS-CoV-2 podría deberse a una incorrecta recogida de información, al azar o a un fenómeno biológico.

Los datos más recientes sobre la prevalencia de DM2 en pacientes con COVID-19 ingresados en España arrojan un 16,1% para la población total, que se desglosan en 12,9% para mujeres y 19,5% para varones [5]. En España, la diabetes afecta al 13,8% de los mayores de 18 años y es más prevalente en hombres que en mujeres [6].

Así pues, y como respuesta a la pregunta, los datos parecen indicar que la prevalencia de diabetes en los pacientes ingresados por COVID-19 no es mayor que la conocida en la población general, teniendo

LA PREVALENCIA DE DIABETES EN LOS PACIENTES INGRESADOS POR COVID-19 NO ES MAYOR QUE LA CONOCIDA EN LA POBLACIÓN GENERAL

en cuenta la edad de la población, por lo que no se considera la diabetes un factor de riesgo para contraer la enfermedad.

SEGUNDA PREGUNTA: ¿LA DIABETES ES UN FACTOR DE MALA EVOLUCIÓN TRAS INFECCIÓN POR COVID-19?

Respecto a datos relacionados con la severidad de la infección, seis de los doce estudios del metaanálisis de pacientes chinos recogieron la prevalencia de diabetes en función de la gravedad de la enfermedad o del desenlace ($n = 1687$ pacientes), encontrando una tasa de diabetes entre pacientes con curso de enfermedad adversa de 2.26 (IC 95% 1.47–3.49) en comparación con aquellos con el curso más favorable [2]. Los datos italianos, obtenidos de 355 pacientes fallecidos con información disponible sobre comorbilidades, mostraron una prevalencia de diabetes del 35,5% [7] frente a una prevalencia de diabetes del 20,3% entre ciudadanos italianos con el mismo rango de edad y sexo [8]. Por lo tanto, la tasa de diabetes entre los pacientes que murieron con la infección por SARS-CoV-2 fue de 1.75 en comparación con la población general.

En otro reciente estudio [9] realizado en China, en pacientes con COVID-19 sin otras comorbilidades, pero con diabetes ($n = 24$) se observó un mayor riesgo de neumonía grave, liberación de enzimas relacionadas con lesiones tisulares, respuestas inflamatorias excesivas no controladas y estado de hipercoagulabilidad en relación con la alteración del metabolismo de la glucosa. Además, los niveles séricos de biomarcadores relacionados con la inflamación como IL-6, proteína C reactiva, ferritina y dímero D, fueron significativamente mayores ($P < .01$) en pacientes con diabetes en comparación con »



ALGUNOS DE LOS FÁRMACOS COMÚNMENTE UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON DIABETES, PODRÍAN TENER ACCIONES PROTECTORAS EN CASO DE INFECCIÓN POR COVID-19

» aquellos sin diabetes, lo que sugiere que los pacientes con diabetes son más susceptibles a una tormenta inflamatoria que puede conducir a un rápido deterioro de estos pacientes.

Finalmente, en el más reciente estudio retrospectivo publicado sobre población española (SEMI-COVID-19 Registry), se analizaron 11.312 pacientes, de los que sólo 2.128 (18,9%) tenían diabetes y 2.289 (20,4%) murieron durante la hospitalización [10]. Pues bien, se analizó la tasa de mortalidad intrahospitalaria en función de la glucemia al ingreso, y se observó que ocurrió en el 15,7% en pacientes con glucemia <140 mg/dl, en el 33,7% en aquellos con glucemia entre 140-180 mg/dl y en el 41,1% en aquellos con glucemia > 180 mg/dl ($p < 0,001$). Es decir, la probabilidad acumulada de la mortalidad fue significativamente mayor en pacientes con hiperglucemia al ingreso en

comparación con los pacientes con normoglucemia, independientemente de la diabetes preexistente y después de ajustar por edad, diabetes, hipertensión y otros factores de confusión. La hiperglucemia también se asoció con el requisito de ventilación mecánica e ingreso en UCI.

En base a estos datos, podemos concluir que la diabetes, y especialmente el mal control glucémico, parece empeorar la evolución de esta nueva enfermedad por coronavirus, por lo que está siendo considerada como un factor de mal pronóstico en pacientes con infección por SARS-Cov-2. Este hallazgo es consistente con la asociación entre diabetes y exceso mortalidad por cualquier condición aguda y crónica, incluyendo infecciones [11]. De cualquier forma, hay que recordar que el factor más sólidamente relacionado con el riesgo de muerte es la edad avanzada [12].

TERCERA PREGUNTA: ¿HAY FÁRMACOS DE LOS QUE HABITUALMENTE TOMAN LOS PACIENTES CON DIABETES QUE TENGAN ACCIÓN PROTECTORA ANTE EL COVID-19?

Con la evidencia científica en la mano, todavía no tenemos datos concluyentes sobre el posible papel protector o perjudicial de diversos fármacos habitualmente utilizados en el tratamiento de los pacientes con DM2 [13]. Sin embargo, en las últimas semanas han aparecido algunas publicaciones que apuntan hacia la posibilidad de que algunos de ellos podrían influir de manera favorable en la evolución de la infección. Los más sólidos tienen que ver con los inhibidores de DPP-4, los antihipertensivos que actúan inhibiendo el sistema renina-angiotensina-aldosterona y la vitamina D.

Los inhibidores de DPP-4, fármacos ampliamente utilizados para el tratamiento de pacientes con diabetes tipo 2, han demostrado en un estudio observacional, retrospectivo y multicéntrico, de casos y controles de pacientes con diabetes tipo 2 ingresados en el hospital por COVID-19, que el tratamiento con sitagliptina en el tiempo de hospitaliza-

ción se asoció con una reducción de la mortalidad y una mejoría clínica en comparación con el tratamiento estándar [14].

Los antihipertensivos bloqueadores del sistema renina angiotensina aldosterona (BSRAA) fueron inicialmente sospechosos de favorecer la entrada del virus al interior celular al incrementar la expresión de la enzima ACE2, puerta de entrada del virus. Sin embargo, numerosos estudios y metaanálisis han demostrado que, lejos de empeorar la evolución clínica, estos fármacos, y especialmente los antagonistas del receptor de aldosterona II, reducen el riesgo de mortalidad y/o enfermedad crítica hasta un 23% [15].

Finalmente, los datos referentes a vitamina D, proceden de un estudio piloto español randomizado, doble ciego (2:1), aunque con un pequeño número de pacientes (n=76), ingresados por COVID-19. A un grupo se le administró vitamina D (calcifediol) desde su ingreso hasta su alta o admisión en UCI. El

estudio demostró que la administración de una dosis alta de Calcifediol o 25-hidroxivitamina D redujo significativamente la necesidad de tratamiento en la UCI y también la mortalidad de los pacientes que requerían hospitalización debido al COVID-19 [16]. Ante estos datos, se ha puesto en marcha un estudio más grande para intentar confirmar los hallazgos (100 pacientes en 15 hospitales españoles).

CONCLUSIONES

La diabetes mellitus no aumenta el riesgo de contraer la infección por COVID-19, pero sí puede empeorar la evolución de la misma, especialmente en aquellos pacientes con peor control glucémico. Algunos de los fármacos comúnmente utilizados en el tratamiento de los pacientes con diabetes, podrían tener acciones protectoras en caso de infección por COVID-19, aunque este dato necesita confirmación en estudios de mayor evidencia científica. **D**

BIBLIOGRAFÍA

1. <https://www.mschs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/situacionActual.htm> (acceso 23 octubre 2020)
2. Fadini GP1, Morieri ML2, Longato E3, Avogaro A2. Prevalence and impact of diabetes among people infected with SARS-CoV-2. *J Endocrinol Invest.* 2020 Mar 28. doi: 10.1007/s40618-020-01236-2. [Epub ahead of print]
3. Wang L, Gao P, Zhang M, Huang Z, Zhang D, Deng Q, Li Y, Zhao Z, Qin X, Jin D, Zhou M, Tang X, Hu Y (2017) Prevalence and ethnic pattern of diabetes and prediabetes in China in 2013. *JAMA* 317:2515–2523.
4. Longato E, Di Camillo B, Sparacino G, Saccavini C, Avogaro A, Fadini GP (2020) Diabetes diagnosis from administrative claims and estimation of the true prevalence of diabetes among 4.2 million individuals of the Veneto region (North East Italy). *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 30:84–91.
5. <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/INFORMES/Informes%20COVID-19/Informe%20n%C2%BA%2023.%20Situaci%C3%B3n%20de%20COVID-19%20en%20Espa%C3%B1a%20a%2016%20de%20abril%20de%202020.pdf> Último acceso: 18 de abril de 2020
6. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia.* 2012;55(1):88-93.
7. Istituto Superiore di Sanita: Report of characteristics of patients died positive for COVID-19 in Italy. <https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Report-COVID-2019-17-marzo-v2.pdf> Article in Italian, last accessed on March 19th, 2020.
8. ARNO Diabetes Observatory: Healthcare profile of the Italian diabetic population. <https://www.siditalia.it/clinica/linee-guida-societari/sen-d/80-linee-guida-documenti-societari/5025-rappo-rto-arno-diabete-2019>. Accessed 19 Mar 2019.
9. Guo W, Li M, Dong Y, Zhou H, Zhang Z, Tian C, Qin R, Wang H, Shen Y, Du K, Zhao L, Fan H, Luo S, Hu D. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab Res Rev.* 2020 Mar 31:e3319. doi: 10.1002/dmrr.3319.
10. Francisco Javier Carrasco-Sánchez, Ma Dolores López-Carmona, Francisco Javier Martínez-Marcos, Luis M Pérez-Belmonte, Alicia Hidalgo-Jiménez, Verónica Buonaiuto, Carmen Suárez Fernández, et al. Admission hyperglycemia as a predictor of mortality in patients hospitalized with COVID-19 regardless of diabetes status: Data from the Spanish SEMI-COVID-19 Registry. *Ann Med.* 2020 Oct 16;1-22. doi: 10.1080/07853890.2020.1836566.
11. Critchley JA1, Carey IM2, Harris T2, DeWilde S2, Hosking FJ2, Cook DG2. Glycemic Control and Risk of Infections Among People with Type 1 or Type 2 Diabetes in a Large Primary Care Cohort Study. *Diabetes Care.* 2018 Oct;41(10):2127-2135. doi: 10.2337/dc18-0287.
12. Berenguer J, Ryan P, Rodríguez-Baño J, Jarrín I, Carratalà J, Pachón J, Yllescas M, et al. Characteristics and predictors of death among 4035 consecutively hospitalized patients with COVID-19 in Spain. *Clin Microbiol Infect.* 2020 Aug 4;S1198-743X(20)30431-6. doi: 10.1016/j.cmi.2020.07.024.
13. Drucker DJ. Coronavirus infections and type 2 diabetes- shared pathways with therapeutic implications. *Endocr Rev.* 2020 Apr 15. pii: bnaa011. doi: 10.1210/edrv/bnaa011. [Epub ahead of print]
14. Solerte SB, D'Addio F, Trevisan R, Lovati E, Rossi A, Pastore I, Dell'Acqua M, et al. Sitagliptin Treatment at the Time of Hospitalization Was Associated With Reduced Mortality in Patients With Type 2 Diabetes and COVID-19: A Multicenter, Case-Control, Retrospective, Observational Study. *Diabetes Care.* 2020 Sep 29;dc201521. doi: 10.2337/dc20-1521.
15. Pirola CJ, Sookoian S. Estimation of Renin-Angiotensin-Aldosterone-System (RAAS)-Inhibitor effect on COVID-19 outcome: A Meta-analysis. *Journal of Infection Volume 81 Issue 2 Pages 276-281 (August 2020).* DOI: 10.1016/j.jinf.2020.05.052.
16. Entrenas Castillo M, Entrenas Costa LM, Vaquero Barrios JM, Alcalá Díaz JF, López Miranda J, Bouillon R, Quesada Gómez JM. Effect of calcifediol treatment and best available therapy versus best available therapy on intensive care unit admission and mortality among patients hospitalized for COVID-19: A pilot randomized clinical study. *J Steroid Biochem Mol Biol* 203 (2020) 105751.