

# Covid-19 y diabetes mellitus tipo 2: implicaciones en las células beta pancreáticas

Artículos de revisión  
Vol. 62  
Núm. 2

COVID-19 and type 2 diabetes mellitus:  
implications in pancreatic beta cells

Ivonne Grisel Sánchez-Cervantes<sup>1a</sup>, Ignacio González-Sánchez<sup>2b</sup>, Irma Elena López-Martínez<sup>1c</sup>, Elsa Liliana Aguirre-Benítez<sup>3d</sup>, Cristina Coronel-Cruz<sup>4e</sup>

## Resumen

México presenta una alta prevalencia de enfermedades crónico-metabólicas, destacando de entre estas la diabetes mellitus tipo 2 (DMT2). Es esencial profundizar en la asociación entre la covid-19 y la DMT2, dado que ambas enfermedades tienen efectos bidireccionales. La diabetes puede incrementar la patogenicidad del virus SARS-CoV-2, debido a las alteraciones metabólicas que subyacen a esta enfermedad, lo que resulta en un aumento de la susceptibilidad y la severidad de la covid-19 entre los pacientes diabéticos, siendo una población de alto riesgo de mortalidad. Por otra parte, la infección por SARS-CoV-2 puede predisponer a los individuos a hiperglucemia o diabetes de nueva aparición. Con el propósito de comprender la asociación que existe entre la covid-19 y la DMT2, en esta revisión se enfatiza el tropismo del virus SARS-CoV-2 por las células beta pancreáticas secretoras de insulina, así como el efecto que tiene el virus sobre la fisiología de estas células.

## Abstract

The prevalence of chronic metabolic diseases in Mexico is high, being type 2 Diabetes mellitus (T2DM) as the most common disease. Several studies have shown that, compared with healthy individuals, patients with T2DM suffer a higher severity and mortality of Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Therefore, it is important to the knowledge of the bidirectional relationship between these diseases. T2DM can increase SARS-CoV-2 virus pathogenicity in part due to metabolic disturbance. As a result, COVID-19 susceptibility and severity rise in diabetic individuals, which makes them a high-risk population. On the other hand, the infection caused by SARS-CoV-2 can lead individuals to hyperglycemia or new-onset diabetes. In order to understand the relationship between COVID-19 and T2DM, this review aims to emphasize the tropism of the SARS-CoV-2 virus to pancreatic beta-cells, as well as the physiologic effects of these.

<sup>1</sup>Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Medicina, Unidad de Microscopía. Ciudad de México, México

<sup>2</sup>Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Química, Departamento de Biología. Ciudad de México, México

<sup>3</sup>Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Medicina, Departamento de Embriología y Genética. Ciudad de México, México

<sup>4</sup>Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Medicina, Departamento de Biología Celular y Tisular. Ciudad de México, México

ORCID: [0000-0001-6918-1354<sup>a</sup>](https://orcid.org/0000-0001-6918-1354), [0000-0003-4282-5062<sup>b</sup>](https://orcid.org/0000-0003-4282-5062), [0000-0001-8510-4519<sup>c</sup>](https://orcid.org/0000-0001-8510-4519), [0000-0001-5432-7445<sup>d</sup>](https://orcid.org/0000-0001-5432-7445), [0000-0003-2405-6060<sup>e</sup>](https://orcid.org/0000-0003-2405-6060)

### Palabras clave

Diabetes Mellitus Tipo 2  
Células Secretoras de Insulina  
COVID-19  
SARS-CoV-2

### Keywords

Diabetes Mellitus, Type 2  
Insulin-Secreting Cells  
COVID-19  
SARS-CoV-2

Fecha de recibido: 09/08/2023

Fecha de aceptado: 17/10/2023

### Comunicación con:

Cristina Coronel Cruz

 [cristina.coronel@facmed.unam.mx](mailto:cristina.coronel@facmed.unam.mx)

 55 5623 2193

**Cómo citar este artículo:** Sánchez-Cervantes IG, González-Sánchez I, López-Martínez IE *et al.* Covid-19 y diabetes mellitus tipo 2: implicaciones en las células beta pancreáticas. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2024;62(2):e5590. doi: 10.5281/zenodo.10712093



Licencia CC 4.0

Copyright:© 2024 Instituto Mexicano del Seguro Social

## Introducción

En diciembre de 2019 en la provincia de Wuhan, China, se registró un brote de neumonías atípicas, causadas por el coronavirus SARS-CoV-2, el agente responsable de la enfermedad covid-19, la cual fue declarada pandemia por la Organización Mundial de la Salud (OMS) el 11 de marzo de 2020. Se sabe que los coronavirus pertenecen a la familia viral *Coronaviridae*, comúnmente asociados con enfermedades respiratorias y gastrointestinales que afectan a los mamíferos, incluyendo a los humanos. Los coronavirus, estructuralmente son virus envueltos que presentan una cadena de RNA de sentido positivo, con un diámetro aproximado de 125 nm y presentan 4 proteínas estructurales: la de envoltura (E), la de membrana (M), la de nucleocápside (NP) y la de espícula, denominada proteína S (S). Las proteínas E y M forman la superficie del virión, la proteína E actúa como un canal de iones y la proteína NP es crucial para encapsular y proteger el RNA viral. La envoltura del virus, al ser observada por microscopía electrónica de transmisión, presenta *espículas* dando la apariencia de una corona, de ahí el nombre de coronavirus. La proteína S es la responsable de dicha apariencia en los coronavirus. La enfermedad covid-19 presenta manifestaciones clínicas variables, desde asintomáticas hasta severas. Algunos pacientes pueden desarrollar el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), inflamación que puede llevar a neumonía, insuficiencia respiratoria, arritmias, lesión cardíaca aguda, daño multiorgánico y muerte. En la covid-19 de larga duración, uno o más signos o síntomas persisten en los pacientes 12 semanas posteriores al periodo de recuperación. Durante la pandemia se constató que del 10 al 40% de las personas que fueron infectadas con SARS-CoV-2 padecen de síntomas post-covid, tales como dificultad en la concentración, amnesia, disfunción cognitiva, depresión, fatiga y ansiedad,<sup>1</sup> y las personas con mayor riesgo de desarrollar covid-19 severa y/o muerte, cursaban con comorbilidades, asociadas a enfermedades metabólicas. Cabe señalar que, en un lapso de tiempo relativamente corto, el virus SARS-CoV-2 ha evolucionado, generando nuevas variantes que circulan actualmente por el mundo.

## La diabetes mellitus tipo 2 como factor de riesgo para la covid-19

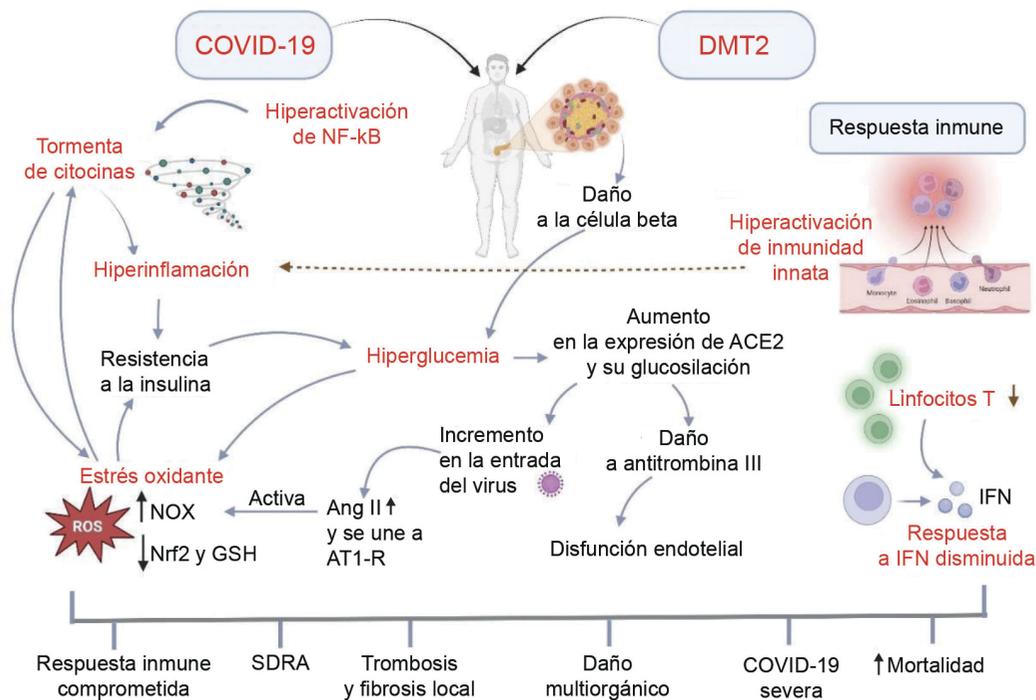
En la diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) los pacientes presentan hiperglucemia, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, hiperinflamación y fallo de las células beta pancreáticas. De acuerdo con la Federación Internacional de la Diabetes, 537 millones de adultos fueron diagnosticados con diabetes en el año 2021 a nivel mundial. La OMS prevé que esta cifra aumente a 643 millones para el 2030 y a 783 millones para el 2045. Diversos estudios sobre los factores de riesgo

para la severidad de la covid-19 sugieren que la diabetes es una de las comorbilidades más críticas para predecir la severidad de esta enfermedad. Debido a lo anterior, en esta revisión nos enfocamos en investigar cuál es la relación que existe entre la covid-19 y la DMT2, y si acaso el virus SARS-CoV-2 puede dañar directamente a las células beta pancreáticas. A continuación se presentan algunos de los reportes más recientes y nos apena no haber podido incluir toda la información disponible por falta de espacio. En un estudio de metaanálisis realizado en 2445 pacientes de origen chino enfermos de covid-19, se observó que los pacientes que desarrollaron covid-19 severa y requirieron cuidados intensivos son aquellos que presentan comorbilidades como EPOC, diabetes, enfermedades coronarias y cerebrovasculares.<sup>2</sup> Los pacientes diabéticos e infectados con SARS-CoV-2 presentaron un mayor riesgo de hospitalización y mortalidad en comparación con los sujetos no diabéticos.<sup>3</sup> Otro grupo reveló que las personas con diabetes y con covid-19 aguda son más propensas a cursar con covid-19 de larga duración, en comparación con las personas sin diabetes.<sup>4</sup> En México, un estudio con 3844 personas que padecían covid-19 asoció el riesgo de desarrollar covid-19 severa con obesidad, diabetes e hipertensión.<sup>5</sup>

Se ha demostrado ampliamente la contribución de la DMT2 como factor de riesgo en la enfermedad de la covid-19.<sup>4,6</sup> La severidad de la covid-19 en individuos con DMT2 está relacionada con la alteración de la función de las células beta pancreáticas, lo cual explica los trastornos en la homeostasis de la glucosa, la glucotoxicidad y la resistencia a la insulina, que, en conjunto con la hiperinflamación, incrementa el riesgo de fallo respiratorio y colapso cardiopulmonar (figura 1).

## Tropismo del virus SARS-CoV-2 a las células beta pancreáticas

La infección por el virus SARS-CoV-2 se produce inicialmente en el tracto respiratorio superior, una vez que este se ha internalizado, comienza su replicación y los nuevos viriones son liberados para infectar otros tejidos del cuerpo humano. La presencia de los receptores en la membrana plasmática determina el tropismo de este virus hacia los tejidos. La enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), tiene un dominio N-terminal extracelular glucosilado, el cual presenta el sitio de unión a SARS-CoV-2 y puede ser escindido por la metaloproteínasa 17 (ADAM17) o la proteasa transmembranal serina 2 (TMPRSS2), por lo que la expresión de ACE2 en la superficie celular es regulada por estas proteasas. Se considera que el mecanismo de ingreso canónico del virus SARS-CoV-2 a las células se realiza mediante la interacción de la proteína S al receptor ACE2.<sup>7</sup> La proteína S, a su vez, está compuesta por las subunidades S1 y S2. La

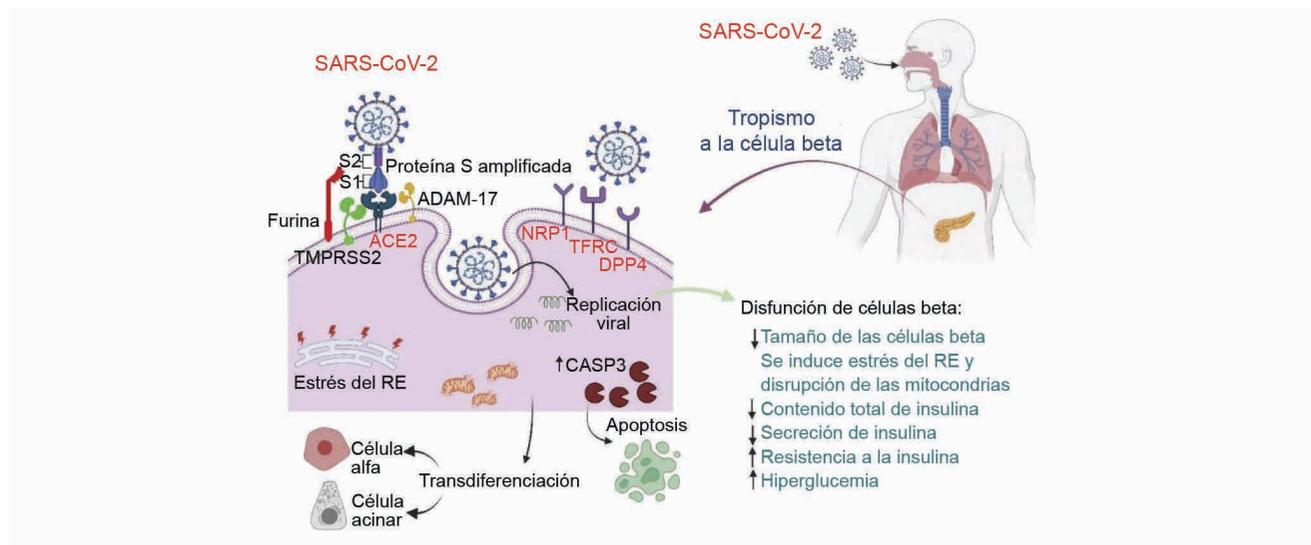


**Figura 1** Incremento en la severidad de la enfermedad en pacientes con DMT2 e infectados con covid-19. El esquema muestra la sindemia entre estas dos patologías

subunidad S1 une al coronavirus al receptor ACE2 a través de su dominio RBD, mientras que la subunidad S2 fusiona la membrana viral con la membrana de la célula infectada, promoviendo el ingreso del virus SARS-CoV-2 a la célula<sup>8</sup> (figura 2). La proteína S presenta una secuencia polibásica cuyo motivo RRAR, provee los sitios de corte S1/S2 para

la proteasa furina, dicho corte incrementa la infectividad del virus, lo que es clave en la evolución de SARS-CoV-2, pues contribuye a la expansión del tropismo celular.

La ACE2 en el humano se expresa en el pulmón, intestino, riñón, vasos sanguíneos, páncreas y en los islotes



**Figura 2** Efectos deletéreos del virus SARS-CoV-2 a las células beta pancreáticas. El esquema muestra como el daño directo del virus causa cambios funcionales, morfológicos y transcripcionales sobre estas células, los cuales pueden inducir finalmente, la transdiferenciación o la apoptosis

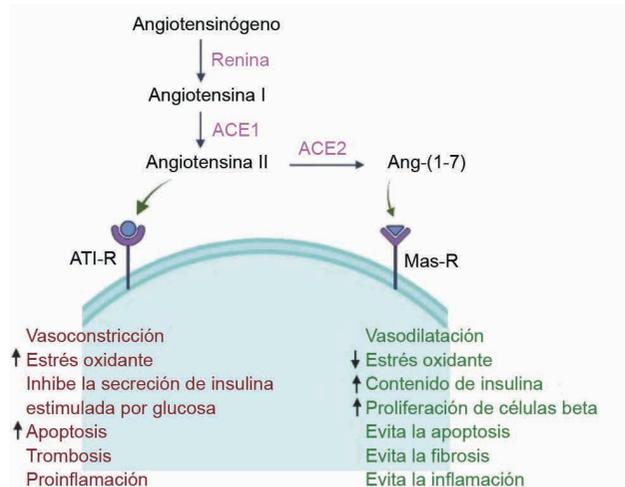
pancreáticos, participando en la homeostasis de la glucosa y la secreción de la insulina. La enzima ACE1 transforma la angiotensina (Ang) I en II, la cual, al unirse a su receptor AT1-R, provoca vasoconstricción en los islotes e inhibe la secreción de insulina estimulada por glucosa, favorece el estrés oxidativo, la inflamación y la fibrosis. La ACE2 convierte a la Ang II en Ang-(1-7), la cual se une al receptor Mas (Mas-R) y promueve la vasodilatación, los efectos antiinflamatorios y antitrombóticos, y presenta un potente poder antioxidante<sup>9</sup> (figura 3).

La unión de SARS-CoV-2 a ACE2 reduce la biodisponibilidad de este, en consecuencia, la Ang II aumenta el estrés oxidativo, favorece la inflamación, la constricción y la fibrosis local. En ratas diabéticas la Ang-(1-7) aumenta el contenido total de insulina, la primera fase de la secreción de la insulina y la proliferación de las células beta.<sup>10</sup> Existe controversia en cuanto a si el receptor ACE2 se expresa o no en las células beta pancreáticas, algunos estudios respaldan la expresión de ACE2 en dichas células;<sup>11,12</sup> mientras que otros grupos no encontraron su expresión en dichas células.<sup>13,14</sup> La internalización del virus SARS-CoV-2 a las células beta puede ser mediada por otros receptores como el de neurofilina 1 (NRP1), el de transferrina (TFRC), el DPP4, la proteasa TMPRSS2, la proteasa furina y la proteasa CTSL (figura 2). En el dominio carboxilo terminal de la proteína S1, el motivo CendR participa en la infectividad del SARS-CoV-2 uniéndose a los receptores NRP1 y 2. Se han detectado niveles elevados de las proteínas NRP1 y TFRC en las células beta pancreáticas de islotes de humano, lo cual sugiere que estas presentan un mecanismo potencial para el tropismo del virus SARS-CoV-2.<sup>15</sup> Consistentemente, la inhibición de NRP1 atenúa la infección del virus y en los islotes de pacientes positivos a covid-19 se observó

una expresión aumentada de NRP1, lo cual sugiere un papel para este receptor en la susceptibilidad a la infección viral por parte de las células beta pancreáticas.<sup>16</sup> En síntesis, estudios *in vitro* y *ex vivo* han demostrado que el virus SARS-CoV-2 infecta directamente a las células beta a través de diversos receptores. La evidencia de partículas de SARS-CoV-2 en las células beta pancreáticas de autopsias de pacientes con covid-19 demuestra el tropismo del virus a estas células.

## Covid-19 y estrés oxidativo de las células beta pancreáticas

Los niveles elevados de Ang II incrementan la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) vía la NADPH oxidasa, inducen resistencia a la insulina y exacerban la DMT2 (figura 1). En los pacientes con DMT2 y covid-19, las ROS se incrementan, activando los mecanismos de regulación antioxidante en los islotes pancreáticos y las células beta. La glucotoxicidad que se observa en pacientes con DMT2 e infectados con covid-19 produce cantidades aún mayores de ROS, lo que activa la NADPH oxidasa en las células beta pancreáticas mediante de un mecanismo dependiente de la PKC.<sup>17</sup> Este estrés redox excesivo induce una tormenta inflamatoria de las citocinas vía NF-κB, lo que a su vez aumenta las ROS, las cuales llevan a una alteración de la secreción de la insulina, así como a la disfunción de la célula beta y/o apoptosis. El factor de transcripción Nrf2, es un componente del estrés oxidante que participa en la homeostasis celular redox y regula la expresión del glutatión y de la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. Estudios *in vivo* sugieren que aquellos individuos con una deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa podrían ser más susceptibles a la infección por SARS-CoV-2.<sup>18</sup> Se ha observado que fármacos inductores de la expresión de Nrf2 inhiben la replicación de SARS-CoV-2.<sup>19</sup> Más aún, en la infección por SARS-CoV-2, al aumentar la actividad de la NADPH oxidasa incrementa el estrés oxidativo celular y disminuyen los niveles de glutatión, lo que produce una mayor susceptibilidad a dicha infección.<sup>20</sup>



**Figura 3** Papel de ACE2, con énfasis en la función de las células beta pancreáticas. Se muestran los efectos opuestos de la angiotensina II y la Ang-(1-7)

## Respuesta inmune ante covid-19 y DMT2

En la DMT2 la hiperglucemia y la inflamación persistente inducen cambios en la respuesta inmune. La resistencia a la insulina presente en la DMT2 provoca el aumento en la producción de citocinas inflamatorias como la IL-1, IL-6, IL-8 y TNF-α. En la infección por covid-19 se produce una liberación masiva de citocinas proinflamatorias, denominada *tormenta de citocinas*, inducida por la hiperactivación de NF-κB. En la fase temprana de la infección para combatir el virus SARS-CoV-2 se requiere una producción significa-

tiva de interferón (IFN). No obstante, se ha observado en los pacientes una atenuación en la respuesta a IFN, debida principalmente a la depleción de linfocitos T, tal como se ilustra en la figura 1. La severidad de la covid-19 se correlaciona con un incremento en la producción de citocinas inflamatorias en el suero de los pacientes como la IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-2, IL-6, IL-7, IL-17, IL-18, etc.<sup>21</sup> Pacientes de origen chino con covid-19 severa, presentaron disnea, niveles elevados de citocinas IL-2R, IL-6, IL-10 y TNF- $\alpha$  y los linfocitos T disminuyeron marcadamente en los casos severos comparados con los casos moderados.<sup>22</sup> El aumento agudo de las citocinas inflamatorias posterior a la infección con SARS-CoV-2 es un sello característico de la covid-19 que conduce a SDRA, a coagulación intravascular diseminada y al fallo orgánico múltiple. Se ha reportado una disminución dramática en los niveles de linfocitos CD4+, CD8+, NK y B, así como de monocitos, eosinófilos y basófilos en pacientes con covid-19 severa.<sup>23,24</sup> En pacientes diabéticos e infectados con SARS-CoV-2 se ha evidenciado la tormenta de citocinas, la cual desempeña un papel importante en los casos severos de covid-19, al estar involucrada en la generación de las lesiones pulmonares y el aumento en la mortalidad.<sup>25</sup> La sinergia entre la covid-19 y la DMT2 amplifica la respuesta inflamatoria y disminuye la respuesta a INF, lo que contribuye a la enfermedad severa en estos pacientes. La hiperglucemia en la DMT2 reduce la inmunidad y acelera la replicación del SARS-CoV-2 al aumentar la expresión de la proteasa furina y el receptor ACE2, promoviendo así el ingreso del virus a la célula hospedera.<sup>26</sup> En resumen, el virus SARS-CoV-2 produce una tormenta de citocinas inflamatorias, una respuesta de IFN atenuada, depleción de linfocitos T, activación de la inmunidad innata e hiperinflamación; la resistencia a la insulina aumenta la expresión de ACE2, lo cual promueve el ingreso de SARS-CoV-2, altera la presión arterial, aumenta la inflamación, la disfunción endotelial y la coagulación (figura 1).

## Efectos del virus SARS-CoV-2 en las células beta pancreáticas

El daño a las células beta pancreáticas es un factor clave que contribuye a la patogénesis inducida por la covid-19, como lo sugiere el incremento en la diabetes de reciente aparición en pacientes que cursaron con la infección con SARS-CoV-2. Durante la infección por covid-19, las células beta pueden dañarse de manera indirecta o directa. En un modelo experimental con células beta pancreáticas, derivadas a partir de células madre hPSC, se detectó la proteína S posterior a las 24 horas de infección con el virus SARS-CoV-2 y se determinó que la vía de resistencia a la insulina aumentó, en tanto que las vías metabólicas y de señalización del calcio disminuyeron, lo cual provocó un incremento en la apoptosis de las células beta.<sup>27</sup> Por otra parte, en un modelo

de islotes de humano infectados con el virus SARS-CoV-2 *ex vivo* se observó a los días 3 y 5 una marca positiva para las proteínas virales S y NP en las células beta pancreáticas, se detectó una secreción de insulina reducida, así como una disminución en la expresión de genes relacionados con la fisiología de las células beta. En el análisis histopatológico de 4 pacientes infectados con SARS-CoV-2 se encontraron proteínas de la NP en grupos de células de los islotes con tinción positiva para el marcador de células beta NKX6.1, sin embargo, la tinción para insulina fue escasa. Consistentemente, en pacientes que fallecieron a causa de la covid-19, se ha comprobado que las células beta pierden su señal positiva para la insulina, lo cual coincide con la disminución en la secreción de insulina observada durante la infección *ex vivo*.<sup>28</sup> Lo anterior podría deberse a que las células beta infectadas con el virus SARS-CoV-2 experimentan una desdiferenciación, tal como lo indican los hallazgos de Tang *et al.* En autopsias de pacientes infectados con SARS-CoV-2, se encontró una disminución en la expresión de insulina en las células beta y un aumento en la expresión del glucagon y la tripsina 1, marcadores propios de células alfa y acinares, respectivamente. Lo que sugiere que posterior a la infección con el virus SARS-CoV-2 se induce en las células beta una transdiferenciación.<sup>29</sup> El daño funcional a las células beta pancreáticas derivado de la infección covid-19 fue evidenciado en un estudio en islotes de humano infectados *ex vivo* con el virus SARS-CoV-2 durante seis días, lo que reveló una reducción en el contenido total de insulina en las células beta, así como en la secreción de insulina estimulada por glucosa y la muerte de las células beta vía apoptosis. En islotes de humano sanos infectados con la proteína viral S se detectó una expresión elevada de las proteínas JNK/p38, PAK y de GSK3 $\beta$ , relacionadas con la apoptosis de las células beta.<sup>16</sup> También, en un modelo de macacos Rhesus adultos, infectados *in vivo* con SARS-CoV-2, se halló la presencia de partículas virales en las células beta y un decremento en el tamaño de estas, atribuible a atrofia. Mediante microscopía electrónica se observaron alteraciones, como la presencia de mitocondrias disrumpidas y del retículo endoplásmico dilatado, correspondientes al sello ultraestructural de estrés de la célula beta. En resumen, los efectos posinfección de la covid-19 en las células beta pancreáticas incluyen una reducción en el contenido total de insulina y en su secreción, un incremento en la resistencia a la insulina, un decremento en el tamaño de las células beta, estrés del retículo endoplásmico de las células beta, transdiferenciación e incremento en la apoptosis (figura 2).

## Control glucometabólico en pacientes con covid-19

La hiperglucemia propicia la replicación viral, por lo que en un paciente diabético infectado con SARS-CoV-2 resulta

imperativo mantener la homeostasis glucometabólica. Se ha descrito que la evolución de la infección covid-19 conlleva a la denominada diabetes de nueva aparición en la que los pacientes presentan hiperglucemia, una historia previa de diabetes negativa y un nivel de hemoglobina glucosilada A1c normal. Las evidencias sugieren que la infección por SARS-CoV-2 puede provocar varias secuelas a largo plazo, incluida la diabetes de nueva aparición.<sup>30</sup> En un estudio llevado a cabo con pacientes chinos con covid-19 y recién diagnosticados con diabetes se observó un incremento en la admisión a la unidad de cuidados intensivos, los pacientes presentaron un aumento en la SDRA, así como mayor estadía en el hospital y un incremento en el riesgo de muerte.<sup>22</sup> En un estudio realizado con 551 pacientes de nacionalidad italiana, que oscilaban entre los 55 y 67 años y que padecían de covid-19, el 46 % de ellos no tenía diagnóstico de diabetes y, sin embargo, presentaron hiperglucemia. Los pacientes con hiperglucemia de nuevo inicio requirieron una mayor estadía en el hospital y un incremento en la admisión a la unidad de cuidados intensivos, en comparación con los pacientes normoglucémicos.<sup>31</sup> Se desconoce si la diabetes de nueva aparición es permanente en estos pacientes, para lo cual se requieren estudios prospectivos en la covid-19 postaguda. Los efectos de la infección con el virus SARS-CoV-2 en la homeostasis de la glucosa son múltiples, como es la resistencia a la insulina, la hiperglucemia crónica puede desencadenar en cetoacidosis diabética durante y después de la infección covid-19.<sup>32</sup> En los pacientes con diabetes preexistente, la cetoacidosis puede ser una complicación derivada de la covid-19 y prevé un mal pronóstico. Un estudio de metaanálisis determinó que la hiperglucemia no controlada durante un período prolongado se asoció con un mal pronóstico en la covid-19,<sup>33</sup> como se observó en pacientes con covid-19 que presentaron niveles elevados de glucosa y desarrollaron SDRA. Un informe retrospectivo en China indica que un control óptimo de la glucemia durante la hospitalización (glucosa 3.9-10 mM) se asocia con una disminución en la mortalidad, en comparación con aquellos individuos que no la controlan.<sup>34</sup> Un estudio en los Estados Unidos con pacientes hospitalizados con covid-19 reveló que el control glucémico deficiente en un grupo de diabéticos se correlacionó con estadías más prolongadas en el hospital y con una tasa de mortalidad más alta, en comparación con el grupo no diabético.<sup>35</sup>

## Conclusiones

Está ampliamente documentada la sindemia entre la covid-19 y la DMT2. El incremento en la severidad de la infección covid-19 en pacientes con DMT2 puede deberse a que la hiperglucemia presente en estos propicia la replicación viral. El virus SARS-CoV-2 produce hiperinflamación, incremento en el estrés oxidativo, resistencia a la insulina e hiperglucemia, esta última aumenta la expresión de ACE2, promoviendo aún más el ingreso de este virus, provocando daño multiorgánico y finalmente la covid-19 severa, llevando incluso a ocasionar la muerte. Por otra parte, se ha documentado que la infección con SARS-CoV-2 puede predisponer a los individuos a diabetes de nueva aparición, debido a que los hallazgos indican que el virus presenta tropismo hacia las células beta pancreáticas y, una vez internalizado, causa un daño directo en la función de estas. Los efectos posinfección de la covid-19 en las células beta incluyen una reducción en el contenido total de insulina y en su secreción, un incremento en la resistencia a la insulina, hiperglucemia, un decremento en el tamaño de las células beta, estrés del retículo endoplásmico e incremento en la apoptosis. Se desconoce si la hiperglucemia o diabetes de nueva aparición, ocasionada por esta enfermedad, se pueda revertir en esos pacientes; investigaciones futuras esclarecerán los efectos posagudos del virus SARS-CoV-2 a largo plazo. Finalmente, el seguimiento de los pacientes con diabetes es fundamental para controlar la enfermedad y evitar posibles complicaciones de la covid-19, como la cetoacidosis. Por lo que en un paciente diabético infectado con SARS-CoV-2, resulta imperativo mantener la homeostasis glucometabólica.

## Agradecimientos

A la M. en C. Mireya Velázquez Paniagua, de la Facultad de Medicina de la UNAM, por sus valiosos comentarios y críticas a este artículo. Al servidor web *BioRender* por las facilidades para la creación de las figuras.

**Declaración de conflicto de interés:** los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno relacionado con este artículo.

## Referencias

1. Tabacof L, Tosto-Mancuso J, Wood J, et al. Post-acute COVID-19 Syndrome Negatively Impacts Physical Function, Cognitive Function, Health-Related Quality of Life, and Participation. *Am J Phys Med Rehabil.* 2022;101(1):48-52. doi: 10.1097/PHM.0000000000001910
2. Li J, He X, Yuan Y, et al. Meta-analysis investigating the re-

lationship between clinical features, outcomes, and severity of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) pneumonia. *Am J Infect Control.* 2021;49(1):82-9. doi: 10.1016/j.ajic.2020.06.008

3. Barron E, Bakhai C, Kar P, et al. Associations of type 1 and type 2 diabetes with COVID-19-related mortality in England: a whole-population study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020; 8(10):813-22. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30272-2
4. Steenblock C, Hassanein M, Khan EG, et al. Diabetes and CO-

- VID-19: Short- and Long-Term Consequences. *Horm Metab Res.* 2022;54(8):503-9. doi: 10.1055/a-1878-9566
5. Denova-Gutierrez E, Lopez-Gatell H, Alomia-Zegarra JL, et al. The Association of Obesity, Type 2 Diabetes, and Hypertension with Severe Coronavirus Disease 2019 on Admission Among Mexican Patients. *Obesity (Silver Spring).* 2020;28(10):1826-32. doi: 10.1002/oby.22946
  6. Jedrzejak AP, Urbaniak EK, Wasko JA, et al. Diabetes and SARS-CoV-2-Is There a Mutual Connection? *Front Cell Dev Biol.* 2022;10:913305. doi: 10.3389/fcell.2022.913305
  7. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020;181(2):271-80. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052
  8. V'Kovski P, Kratzel A, Steiner S, et al. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol.* 2021;19(3):155-70. doi: 10.1038/s41579-020-00468-6
  9. Mu J, Fang Y, Yang Q, et al. SARS-CoV-2 N protein antagonizes type I interferon signaling by suppressing phosphorylation and nuclear translocation of STAT1 and STAT2. *Cell Discov.* 2020;6:65. doi: 10.1038/s41421-020-00208-3
  10. Memon B, Abdelalim EM. ACE2 function in the pancreatic islet: Implications for relationship between SARS-CoV-2 and diabetes. *Acta Physiol (Oxf).* 2021;233(4):e13733. doi: 10.1111/apha.13733
  11. Fignani D, Licata G, Brusco N, et al. SARS-CoV-2 Receptor Angiotensin I-Converting Enzyme Type 2 (ACE2) Is Expressed in Human Pancreatic beta-Cells and in the Human Pancreas Microvasculature. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:596898. doi: 10.3389/fendo.2020.596898
  12. Liu F, Long X, Zhang B, et al. ACE2 Expression in Pancreas May Cause Pancreatic Damage After SARS-CoV-2 Infection. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18(9):2128-30. doi: 10.1016/j.cgh.2020.04.040
  13. Coate KC, Cha J, Shrestha S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Factors ACE2 and TMPRSS2 Are Expressed in the Microvasculature and Ducts of Human Pancreas but Are Not Enriched in beta Cells. *Cell Metab.* 2020;32(6):1028-40. doi: 10.1016/j.cmet.2020.11.006
  14. Hikmet F, Mear L, Edvinsson A, et al. The protein expression profile of ACE2 in human tissues. *Mol Syst Biol.* 2020;16(7):e9610. doi: 10.15252/msb.20209610
  15. Geravandi S, Mahmoudi-Aznavah A, Azizi Z, et al. SARS-CoV-2 and pancreas: a potential pathological interaction? *Trends Endocrinol Metab.* 2021;32(11):842-5. doi: 10.1016/j.tem.2021.07.004
  16. Wu CT, Lidsky PV, Xiao Y, et al. SARS-CoV-2 infects human pancreatic beta cells and elicits beta cell impairment. *Cell Metab.* 2021;33(8):1565-76 e5. doi: 10.1016/j.cmet.2021.05.013
  17. Hayden MR. An Immediate and Long-Term Complication of COVID-19 May Be Type 2 Diabetes Mellitus: The Central Role of beta-Cell Dysfunction, Apoptosis and Exploration of Possible Mechanisms. *Cells.* 2020;9(11). doi: 10.3390/cells9112475
  18. Hernandez-Ochoa B, Ortega-Cuellar D, Gonzalez-Valdez A, et al. COVID-19 in G6PD-deficient Patients, Oxidative Stress, and Neuropathology. *Curr Top Med Chem.* 2022;22(16):1307-25. doi: 10.2174/156802662266622051611122
  19. Olganier D, Farahani E, Thyrssted J, et al. SARS-CoV2-mediated suppression of NRF2-signaling reveals potent antiviral and anti-inflammatory activity of 4-octyl-itaconate and dimethyl fumarate. *Nat Commun.* 2020;11(1):4938. doi: 10.1038/s41467-020-18764-3
  20. Geca T, Wojtowicz K, Guzik P, et al. Increased Risk of COVID-19 in Patients with Diabetes Mellitus-Current Challenges in Pathophysiology, Treatment and Prevention. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(11). doi: 10.3390/ijerph19116555
  21. Ramasamy S, Subbian S. Critical Determinants of Cytokine Storm and Type I Interferon Response in COVID-19 Pathogenesis. *Clin Microbiol Rev.* 2021;34(3). doi: 10.1128/CMR.00299-20
  22. Chen G, Wu D, Guo W, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest.* 2020;130(5):2620-9. doi: 10.1172/JCI137244
  23. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020;8(4):420-2. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X
  24. Tan M, Liu Y, Zhou R, et al. Immunopathological characteristics of coronavirus disease 2019 cases in Guangzhou, China. *Immunology.* 2020;160(3):261-8. doi: 10.1111/imm.13223
  25. Shao S, Yang Q, Pan R, et al. Interaction of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 and Diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:731974. doi: 10.3389/fendo.2021.731974
  26. Sen S, Chakraborty R, Kalita P, et al. Diabetes mellitus and COVID-19: Understanding the association in light of current evidence. *World J Clin Cases.* 2021;9(28):8327-39. doi: 10.12998/wjcc.v9.i28.8327
  27. Yang L, Han Y, Nilsson-Payant BE, et al. A human pluripotent stem cell-based platform to study SARS-CoV-2 tropism and model virus infection in human cells and organoids. *Cell Stem Cell.* 2020;27(1):125-36 e7. doi: 10.1016/j.stem.2020.06.015
  28. Muller JA, Gross R, Conzelmann C, et al. SARS-CoV-2 infects and replicates in cells of the human endocrine and exocrine pancreas. *Nat Metab.* 2021;3(2):149-65. doi: 10.1038/s42255-021-00347-1
  29. Tang X, Uhl S, Zhang T, et al. SARS-CoV-2 infection induces beta cell transdifferentiation. *Cell Metab.* 2021;33(8):1577-91 e7. doi: 10.1016/j.cmet.2021.05.015
  30. Kim SH, Arora I, Hsia DS, et al. New-Onset Diabetes after COVID-19. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023. doi: 10.1210/clinem/dgad284
  31. Montefusco L, Ben Nasr M, D'Addio F, et al. Acute and long-term disruption of glycometabolic control after SARS-CoV-2 infection. *Nat Metab.* 2021;3(6):774-85. doi: 10.1038/s42255-021-00407-6
  32. Pal R, Banerjee M, Yadav U, et al. Clinical profile and outcomes in COVID-19 patients with diabetic ketoacidosis: A systematic review of literature. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(6):1563-9. doi: 10.1016/j.dsx.2020.08.015
  33. Zhu Z, Mao Y, Chen G. Predictive value of HbA1c for in-hospital adverse prognosis in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Prim Care Diabetes.* 2021;15(6):910-7. doi: 10.1016/j.pcd.2021.07.013
  34. Zhu L, She ZG, Cheng X, et al. Association of Blood Glucose Control and Outcomes in Patients with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes. *Cell Metab.* 2020;31(6):1068-77 e3. doi: 10.1016/j.cmet.2020.04.021
  35. Gangadharan C, Ahluwalia R, Sigamani A. Diabetes and COVID-19: Role of insulin resistance as a risk factor for COVID-19 severity. *World J Diabetes.* 2021;12(9):1550-62. doi: 10.4239/wjd.v12.i9.1550