

DOI: <https://doi.org/10.23857/fipcaec.v7i4>

Diabetes mellitus tipo 2 como factor de riesgo ante la infección por SARS-CoV-2

Type 2 diabetes mellitus as a risk factor for SARS-CoV-2 infection

Diabetes mellitus tipo 2 como fator de risco para infecção por SARS-CoV-2

Elvis Mauricio Pinela-Villafuerte ^I
pinela-elvis7380@unesum.edu.ec
<https://orcid.org/0000-0001-7034-1896>

Nereida Josefina Valero-Cedeño ^{II}
nereida.valero@unesum.edu.ec
<https://orcid.org/0000-0002-4997-7168>

Correspondencia: pinela-elvis7380@unesum.edu.ec

* **Recepción:** 22/09/2022 * **Aceptación:** 12/10/2022 * **Publicación:** 20/11/2022

1. Licenciado en Laboratorio Clínico, Maestría en Ciencias del Laboratorio Clínico, Instituto de Posgrado, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Estatal del Sur de Manabí, Jipijapa, Provincia de Manabí, Ecuador.
2. Licenciada en Bioanálisis, Magíster en Biología Mención Inmunología Básica y PhD. en Inmunología, Docente, Facultad de Ciencias de la Salud, Instituto de Posgrado, Maestría en Ciencias del Laboratorio Clínico, Universidad Estatal del Sur de Manabí, Jipijapa, Manabí, Ecuador.

Resumen

La diabetes mellitus tipo 2 es una patología de alto riesgo frente a la infección por SARS-CoV-2, siendo una problemática actual de salud pública a nivel mundial. El objetivo de esta investigación fue analizar evidencias científicas sobre la diabetes mellitus tipo 2 como factor de riesgo ante la infección por SARS-CoV-2. Es un estudio de diseño documental, se realizó mediante una búsqueda sistematizada de artículos publicados en los últimos cuatro años en las bases de datos PubMed, Elsevier y SciELO. Los criterios de inclusión fueron artículos a texto completo, revisiones, metaanálisis, de estudios o casos clínicos realizados en humanos en idiomas español e inglés. La principal morbilidad asociada a mayor riesgo de gravedad clínica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 frente a la infección por SARS-CoV-2 es la hipertensión predictor de complicando el cuadro clínico de progresión rápida y mal pronóstico ante la COVID-19 que sobrepasa el 63% y con mayor tasa de defunciones en el año 2020. Se evidencia que en el mecanismo fisiopatológico de la COVID-19 y metabolismo de la glucosa vía de entrada y fácil a replicación del virus SARS-Cov-2 debido a su afinidad con los receptores y sitios de expresión el cual se expresa en las células humanas comprometiendo órganos y conllevando a fallas multiorgánicas. La secuela post COVID-19 es daño endotelial, fibrosis pulmonar, riesgo tromboembólico y crisis hiperglucémicas. Los pacientes que contraen la infección con SARS-CoV-2 tienen gran probabilidad de ingresos hospitalarios, presentan mayor posibilidad a complicaciones de severidad grave ante la infección del SARS-CoV-2.

Palabras clave: Diabetes; COVID-19; Morbimortalidad; Comorbilidad.

Abstract

Type 2 diabetes mellitus is a high-risk pathology against SARS-CoV-2 infection, being a current public health problem worldwide. The objective of this research was to analyze scientific evidence on type 2 diabetes mellitus as a risk factor for SARS-CoV-2 infection. It is a documentary design study, it was carried out through a systematic search of articles published in the last four years in the PubMed, Elsevier and SciELO databases. The inclusion criteria were full-text articles, reviews, meta-analyses, studies or clinical cases conducted in humans in Spanish and English. The main morbidity associated with increased risk of clinical severity in patients with type 2 diabetes mellitus

compared to SARS-CoV-2 infection is predictive hypertension, complicating the clinical picture of rapid progression and poor prognosis in the face of COVID-19 that exceeds 63 % and with the highest rate of deaths in the year 2020. It is evident that in the pathophysiological mechanism of COVID-19 and glucose metabolism, the entry route and easy replication of the SARS-Cov-2 virus due to its affinity with receptors and expression sites which are expressed in human cells compromising organs and leading to multi-organ failure. The post-COVID-19 sequel is endothelial damage, pulmonary fibrosis, thromboembolic risk, and hyperglycemic crises. Patients who contract the infection with SARS-CoV-2 have a high probability of hospital admissions, they present a greater possibility of serious complications due to the SARS-CoV-2 infection.

Keywords: Diabetes; COVID-19; morbidity and mortality; Comorbidity.

Resumo

O diabetes mellitus tipo 2 é uma patologia de alto risco contra a infecção por SARS-CoV-2, sendo um problema de saúde pública atual em todo o mundo. O objetivo desta pesquisa foi analisar as evidências científicas sobre o diabetes mellitus tipo 2 como fator de risco para infecção por SARS-CoV-2. Trata-se de um estudo de delineamento documental, realizado por meio de busca sistemática de artigos publicados nos últimos quatro anos nas bases de dados PubMed, Elsevier e SciELO. Os critérios de inclusão foram artigos de texto completo, revisões, meta-análises, estudos ou casos clínicos realizados em humanos em espanhol e inglês. A principal morbidade associada ao aumento do risco de gravidade clínica em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 em comparação à infecção por SARS-CoV-2 é a hipertensão preditiva, complicando o quadro clínico de rápida progressão e mau prognóstico diante da COVID-19 que ultrapassa 63% e com o maior índice de óbitos no ano de 2020. Fica evidente que no mecanismo fisiopatológico do COVID-19 e no metabolismo da glicose, a via de entrada e fácil replicação do vírus SARS-Cov-2 devido a sua afinidade com receptores e expressão locais que são expressos em células humanas comprometendo órgãos e levando à falência de múltiplos órgãos. A sequela pós-COVID-19 é dano endotelial, fibrose pulmonar, risco tromboembólico e crises hiperglicêmicas. Os pacientes que contraem a infecção por SARS-CoV-2 têm alta probabilidade de internações hospitalares, apresentam maior possibilidade de complicações graves devido à infecção por SARS-CoV-2.

Palavras-chave: Diabetes; COVID-19; Morbidade e mortalidade; Comorbidade.

Introducción

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad crónica que se caracteriza por niveles altos de glucosa en sangre a consecuencia del deterioro en la acción/secreción de la insulina. A nivel mundial más de 425 millones de personas tienen diabetes y las proyecciones muestran que va en aumento a 629 millones para el año 2045. La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una afección crónica que resulta de la combinación entre resistencia a la insulina y el defecto secretor de insulina de células β , dando como resultado a largo plazo el agotamiento y eventualmente la destrucción por el sistema inmunológico de las células β (1). Es una patología inflamatoria crónica que se caracteriza por múltiples alteraciones metabólicas y vasculares que afectan la respuesta a diversos gérmenes (2).

Los coronavirus son virus de ARN que causan diferentes tipos de enfermedades respiratorias agudas. En diciembre del año 2019 en Wuhan, China, surgió un nuevo betacoronavirus que causa el síndrome respiratorio agudo, desde entonces ha continuado la secuencia de genes de muestras tomadas del tracto respiratorio inferior de pacientes infectados ha permitido identificar el nuevo virus como síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2). La Organización Mundial de la Salud (OMS) designó a la nueva patología causada por el SARS-CoV-2 como enfermedad por coronavirus 2019 que, por sus siglas en inglés, ha sido denominada Covid-19 en febrero del 2020. La OMS el 11 de marzo del 2020 declaró la pandemia de Covid-19, la cual ha causado 147.972.192 557.494.769 de contagios y 2.641.126 fallecidos (3,4,5).

La diabetes es una de las comorbilidades reportadas con mayor frecuencia en pacientes infectados con COVID-19 (3). La DM2 es considerada un factor de riesgo significativo de mortalidad en pacientes infectados con virus respiratorios tales como la influenza A (H1N1), y coronavirus relacionado con el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-Co). En pacientes con DM2 y COVID-19, las condiciones que se agrupan en el contexto del síndrome metabólico, hiperglucemia y la resistencia a la insulina, promueven una mayor síntesis de los productos finales de glucosilación, citocinas proinflamatorias y estrés oxidativo, además estimulan la producción de moléculas de adhesión que median la inflamación. Este proceso inflamatorio puede influir como un mecanismo subyacente que conduce a mayor propensión para infecciones. Además, la presencia

de factores de riesgo preexistentes de la DM2, tales como hipertensión, insuficiencia cardíaca, enfermedad renal, sobrepeso, entre otras, aumenta la mortalidad frente a la COVID-19 (2).

Aunque no se ha afirmado sistemáticamente que la diabetes prediga la gravedad de la enfermedad, independientemente de ello, ejerce un efecto perjudicial en su curso y efecto, siendo más prevalente en pacientes con enfermedad crítica o fatal, que en aquellos que no la tienen. In vitro, la hiperglucemia beneficia la capacidad de infectar del virus y la replicación en las células epiteliales del tracto respiratorio, a la vez la elevación de la glucosa reduce la respuesta inmune antiviral y aumenta la capacidad replicativa de las bacterias en el tracto respiratorio (4, 5).

Los antecedentes de DM2, el deterioro de la respuesta inmune, descontrol glicémico, el posible daño pancreático directo la hiperglicemia se mantiene alta por la infección de SARS-CoV-2 son los mayores predictores a complicaciones graves relacionado a la evolución desfavorable de COVID-19 en DM2. La población con DM2 presenta mayor vulnerabilidad ante los riesgos de infecciones respiratorias como la causada por SARS-CoV-2. La presente investigación tiene como propósito investigar sistémicamente la literatura científica sobre diabetes mellitus tipo 2 como factor de riesgo ante la infección por SARS-CoV-2, con la finalidad de aportar a las teorías actuales, a nuevos diseños y a la implementación de estrategias preventivas y tratamiento oportuno de esta problemática de salud pública.

Materiales y métodos

Tipo de estudio

Estudio de diseño documental de tipo descriptivo y de alcance explicativo

Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda sistematizada de artículos, publicaciones dentro de los años 2017 a 2022 en las bases de datos de PubMed, Elsevier y SciELO. En las cuales se utilizaron los términos MeSH o palabras clave: Diabetes mellitus tipo 2, SARS-CoV-2, DM2 y COVID-19, complicaciones en DM2 y COVID-19. Se utilizaron las siguientes ecuaciones en la base de datos PubMed: “type 2 diabetes mellitus” and “COVID -19”, “COVID-19” and “diabetes mellitus”, “SARS-CoV-2”,

“Factors leading to high morbidity” and “mortality of COVID-19 in patients with type 2 diabetes”, con el uso del operador booleano “and”.

Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión

Los criterios de inclusión fueron artículos a texto completo, revisiones, metanálisis, estudios clínicos o de casos realizados en humanos, provenientes de todos los países y publicados en idioma español e inglés.

Criterios de exclusión

Se excluyeron los artículos realizados en sistemas in vitro o en otros sistemas biológicos diferentes al humano, que no presentaran resultados concluyentes y publicados en otros idiomas diferentes a los mencionados. Se excluyeron las tipologías de artículos no disponibles en versión completa, cartas al editor, comentarios, opiniones, perspectivas, guías clínicas, resúmenes o actas de congresos.

Consideraciones éticas

Se aplicaron normas éticas al no incurrir en un plagio intencional, sin transgresión de la propiedad intelectual y hacer la citación correcta de los autores según las normas Vancouver (40).

7.3. Proceso de selección y síntesis de la información.

En la búsqueda inicial se encontraron 480 artículos de las bases de datos antes mencionadas, y de acuerdo al cumplimiento de los criterios de inclusión y exclusión se seleccionaron 95 artículos que se relacionan en esta revisión. Una vez seleccionados los artículos, todos ellos fueron evaluados de manera independiente, se consignaron las características básicas de publicación, las características de diseño de los estudios, los resultados y sus conclusiones. Cuando durante la revisión hubo dudas para su inclusión, se dio paso a la revisión del texto completo del documento (41)

Resultados y discusión

Tabla 1. Morbimortalidad en pacientes con infección por SARS-CoV-2 y diabetes mellitus tipo 2

Autor/ Año	País/Continentes	n	Pacientes con DM2 y morbilidades					Mortalidad %
			HTA	OB	ECV	EPOC	ERC	
			%	%	%	%	%	
Orioli y col. (3) 2020	Europa	15'412,69	38,5	10,1	32,9	14,5	12,1	15,0
Zhu y col. (42) 2020	China	510	53,4	N/A	N/A	1,5	3,2	11,0
Zhang y col. (10) 2020	China	63	46	N/A	23,8	3,2	8,8	11,1
Pérez y col. (43) 2020	España	2.666	76,2	31,6	N/A	13,0	13,2	63,4
Mohamed y col. (44) 2020	Asia	2'460,227	16,9	N/A	11,9	N/A	2,7	26,8
Zhou y col. (45) 2020	China	191	30	N/A	8%	N/A	1%	31
Al-Salameh y col. (46) 2020	Francia	115	79,1	N/A	42,6	5,2	28,7	23,6
Dennis y col. (47) 2020	Inglaterra	3,524	62,9	45,1	N/A	N/A	N/A	34,7
Casanova y col. (14) 2021	Cuba	6,432	25	49,5	10,5	N/A	N/A	72,0
Satman y col. (48) 2021	Turquía	21,180	66,4	50,2	N/A	32,0	18,9	6,9
Corrao y col. (49) 2021	Italia	141.378,9	22,41	7,18	N/A	N/A	N/A	7,3
Bhopalwala y col. (50) 2022	Estados Unidos	1.626	63,5	N/A	N/A	25,4	35,4	13,1
Ramon y col. (51) 2022	España	91	84,6	28,7	31,9	N/A	7,7	20,9

Interpretación

En el análisis de estas variables, se evidenció que la morbimortalidad en pacientes con infección por SARS-CoV-2 y diabetes mellitus tipo 2, la hipertensión arterial (HTA) fue asociada a un mayor pronóstico de gravedad. Referente a la mortalidad en la población de estudio refleja porcentajes elevados hasta 63% y con mayor tendencia de defunciones en el año 2020 (Tabla 1).

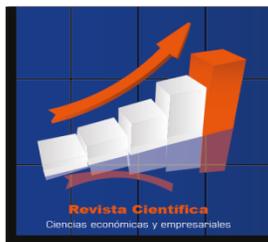
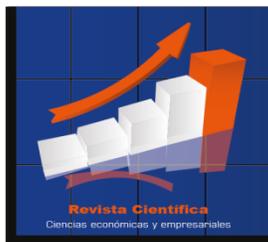


Tabla 2. Fisiopatología de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes con diabetes mellitus.

Autor/Año	Tipo de estudio	Fisiopatología
Arandia y col. (36) 2020	Descriptivo	<p>El SARS-CoV-2 tiene receptores que a la proteína S se une directamente al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) en las células diana del huésped. El receptor de ACE2 se expresa en varios órganos del cuerpo humano, principalmente en los pulmones, los riñones y el intestino que representan los principales objetivos de la entrada viral del SARS-CoV-2 en los huéspedes susceptibles con DM2.</p>
Fleming y col. (52) 2020	Descriptivo	<p>La COVID-19 conduce a la regulación negativa de la proteína ACE2, posiblemente a través de la unión a la proteína del pico del SARS-CoV-2. La replicación viral en los órganos que contienen ACE2 y la subsiguiente apoptosis de las células epiteliales y endoteliales crea una respuesta sistémica mediante la liberación de citocinas proinflamatorias, lo que puede conducir a una disfunción multiorgánica. La regulación negativa de la función pulmonar de ACE2 puede mejorar la permeabilidad vascular, lo que resulta en un aumento del edema pulmonar y conduce a un mayor compromiso respiratorio.</p>
Kumar y col. (53)2020	Estudio descriptivo de alcance explicativo	<p>El SARS CoV-2 utiliza ACE-2 como receptor para ingresar a la célula, ACE-2 se expresa no solo en las células epiteliales alveolares tipo I y II en los pulmones y el tracto respiratorio superior, sino también en otras ubicaciones como el corazón, el endotelio, el epitelio tubular renal, el epitelio intestinal y el páncreas. La glicoproteína S en la superficie del SARS CoV-2 se une a ACE-2 y provoca un cambio conformacional en la glicoproteína S. Esto permite la digestión proteolítica por las proteasas de la célula huésped, lo que finalmente conduce a la internalización del virión. La entrada celular del virus desencadena una respuesta inflamatoria con el reclutamiento de células T. Esto conduce al reclutamiento de otras células inflamatorias que conducen a una "tormenta de citocinas" que podría provocar daños en los órganos y fallas multiorgánicas que se observan en la enfermedad grave.</p>

Lim y col. (38) 2021	Descriptivo	<p>La infección por SARS-CoV-2 puede causar hiperglucemia en personas sin antecedentes diabetes mellitus. Este hallazgo y la localización de la expresión de ACE2 en el páncreas endocrino junto sugieren que los coronavirus podrían dañar específicamente islotes, lo que puede conducir a la hiperglucemia.</p> <p>En individuos con DM2, la expresión de expresión de la enzima convertidora de angiotensina-2 (ACE2) está elevada en el páncreas, el hígado y el tejido adiposo, mientras que en patologías hepáticas la ACE2 se incrementa igualmente. El SARS-CoV-2 provoca la interrupción del equilibrio ACE2 y la activación de sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS), lo que finalmente conduce a COVID-19 progresión, especialmente en pacientes con comorbilidades, como diabetes mellitus, hipertensión y enfermedad cardiovascular. Por lo tanto, la expresión de ACE2 puede tener efectos paradójicos, lo que ayuda a la patogenicidad del SARS-CoV-2 en pacientes con comorbilidades preexistentes.</p> <p>La elevación de la glucosa favorece la infectividad del virus y su capacidad de replicación en las células epiteliales del tracto respiratorio. Adicionalmente, la hiperglucemia disminuye la respuesta inmune antiviral incrementa la capacidad replicativa de las bacterias en el tracto respiratorio. La expresión de la ECA2 pueden explicar la susceptibilidad de las personas con DM2. En el tracto respiratorio la ECA2 transforma la angiotensina 2 a 1-7 angiotensina, sirviendo como un punto crucial para la regulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona. En presencia de ECA2 la 1-7 angiotensina tiene un efecto antiinflamatorio y antifibrótico, que puede asociarse con un curso de la COVID-19 menos grave. Al unirse a la ECA2 el SARS-CoV2 es posible que favorezca una regulación a la baja de la ECA2, por ello la angiotensina 2 permanecería intacta, ejerciendo su acción a través de los receptores de angiotensina y produciría un aumento en la permeabilidad vascular, incrementando el riesgo de un síndrome de dificultad respiratoria aguda.</p>
Beyerstedt y col. (54) 2021	Descriptivo	<p>La existencia de base en la diabetes de un estado de inflamación crónica, el deterioro de la respuesta inmunológica y la alteración de la coagulación</p>
Román y Col. (55) 2021	Descriptivo	<p>La existencia de base en la diabetes de un estado de inflamación crónica, el deterioro de la respuesta inmunológica y la alteración de la coagulación</p>
Li y col. (56) 2021	Descriptivo	<p>La existencia de base en la diabetes de un estado de inflamación crónica, el deterioro de la respuesta inmunológica y la alteración de la coagulación</p>



<p>Muthu y col. (57)2021</p>	<p>Descriptivo</p>	<p>podrían estar entre los mecanismos fisiopatológicos subyacentes que contribuyen al aumento de la morbimortalidad de la COVID-19 en las personas con diabetes. Se ha descrito además un posible daño directo al páncreas por el SARS-CoV-2, que podría empeorar la hiperglucemia, o incluso inducir la aparición de diabetes transitoria.</p>
<p>Scherer y col. (58) 2022</p>	<p>Descriptivo</p>	<p>La aparición de diabetes y cetoacidosis diabética se ha precipitado en la diabetes recién diagnosticada después de COVID-19. El enzima convertidor de angiotensina 2 (ACE2) se encuentra en los pulmones y el páncreas. sirve como receptor de entrada para COVID-19. El ACE2 la proteína permite la entrada de SARS-CoV-2 en el páncreas células de los islotes y puede dañar las células beta. COVID-19 grave aumenta la resistencia a la insulina a través de mayor secreción de hormonas del estrés y citoquinas.</p> <p>La fisiopatología subyacente en riesgos metabólicos es menos clara en esta población, aunque la intolerancia a la glucosa por el estrés de la infección, los tratamientos con glucocorticoides coexistentes y las comorbilidades subyacentes asociadas con la DM2 claramente pueden desempeñar un papel en la respuesta inmune a la infección, tanto localmente, en el tracto nasofaríngeo, como sistémicamente en el pulmón y en otros lugares, la hiperglucemia, los marcadores inflamatorios crónicos y la disfunción de las células T siguen siendo los tres signos predominantes en pacientes con DM2 y, por lo tanto, también es probable que sean los principales impulsores de la morbilidad durante la infección por SARS-CoV-2.</p>
<p>Gęca y col. (59)2022</p>	<p>Estudio observacional retrospectivo</p>	<p>En el ciclo de replicación del SARS-CoV-2 se pueden distinguir varias etapas clave: unión y entrada a la célula, transcripción de la replicasa viral, replicación del genoma, traducción de proteínas estructurales y liberación de nuevos viriones.</p>

Interpretación

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) por asociarse a estado frecuente de inflamación crónica de bajo grado conllevan a un nexo mayor ante el riesgo de infección por SARS-CoV-2 por sus alteraciones en la inmunidad innata, aumento en la susceptibilidad, deterioro glicémico complicación típicas generadas por la COVID-19 debido al alto estrés celular o su déficit de insulina. La activación de la respuesta inmune alteraciones en los neutrófilos /fagocitosis la expresión de la enzima convertidora de angiotensina-2 (ACE2) como el principal receptor del SARS-CoV-2, la función de los linfocitos T y la producción de interleucinas 4; globalmente estas alteraciones subyacentes que vinculan a la DM2 con otras patologías crónicas. El SARS-CoV-2 provoca la interrupción del equilibrio ACE/ACE2 y la activación de RAAS, lo que finalmente conduce al avance de COVID-19, especialmente en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Estos mecanismos fisiopatológicos durante la infección por SARS-CoV-2 y DM2 tienden a generar mayores complicaciones tales como cetoacidosis diabética, crisis hiperglicemia con afectación severas en el control glicémico debido al aumento en la tasa de replicación del virus frente a la infección por SARS-CoV-2 contribuyen a un mayor riesgo de desarrollar COVID-19 de gravedad y mortalidad (Tabla 2).

Tabla 3. Secuelas post COVID-19 en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Autor/Año	País	Secuelas
Bellido y col. (60) 2020	China	Hiperglicemia, estrés
Raveendran y col. (61) 2021	India	Disfunción renal, pulmonares relacionados con la fibrosis El estado de la comorbilidad empeoró después de COVID-19 Debilidad/síntoma de fatiga
Mittal y col. (62) 2021	India	Síntomas gastrointestinales Historial de cambio de peso. Fuerza de agarre Baja en la actividad física ante la COVID-19
Santhosh y col. (63) 2021	Estados Unidos	Fatiga, confusión mental y palpitaciones

Brojakowska y col. (64) 2021	Estados Unidos	Lesión renal aguda, infarto agudo de miocardio, tromboembolismo venoso agudo, infarto cerebrovascular, síndrome de dificultad respiratoria aguda, hemorragia intracerebral.
Li y col. (56) 2021	China	Anomalías pulmonares residuales seis meses después del inicio de la enfermedad, cambios persistentes en la tomografía computarizada de tórax en el seguimiento de un año.
Dennis y col. (65) 2021	Inglaterra	Fatiga, dolores musculares, disnea, dolor de cabeza. El deterioro orgánico leve en el corazón, los pulmones, los riñones, el hígado, el páncreas y el bazo.
Scherer y col. (58) 2022	Estados Unidos	Disfunción de las células de los islotes pancreáticos, resistencia a la insulina, aumento de la producción de glucosa hepática, obesidad Disfunción de células T en DM2.
Steenblock y col. (66) 2022	Emiratos Árabes Unidos	Hiperglucemia, cetoacidosis, empeoramiento de la DM2
Abramczyk y col. (67) 2022	Polonia	Afección de la función pancreática, síndrome de disfunción eréctil acompañado de niveles elevados de amilasa y lipasa.

Interpretación

Las secuelas de mayor gravedad es la fibrosis pulmonar en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y crisis de hiperglicemias mal controlada en la revisión de varias investigaciones que detallan son muy variadas las secuelas Post COVID-19 en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, siendo fatiga, mialgias, artralgias, cefalea, palpitaciones, disfunción neurológica y problemas psicológicos, son los más frecuentes que presentan los pacientes como un síndrome post- COVID-19 (Tabla 3).

Tabla 4. Demanda hospitalaria de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e infección por SARS-CoV-2

Autor /Año	País	n	Ingresos hospitalarios por diabetes tipo 2 %	Ingresos hospitalarios por otras patologías %
Yu y col. (68) 2020	China	3.305	100	-
Al-Salameh y col. (46) 2020	Francia	7.162	38	62
Zhang y col. (10) 2020	China	258	24.4	75.6
Mittal y col. (62) 2021	India	108	41.5	58.5
Gregory y col. (15) 2021	Estados Unidos	273	14.0	86.0
Alfaro y col. (69) 2021	Perú	2093	11,9	88,1
Satman y col. (48) 2021	Turquía	21.180	44.7	55.3
Saad y col. (70)2021	España	448	28,1	71,9
Bhopalwala y col. (50) 2022	Estados Unidos	1.626	13.8	86.2
Ramon y col. (51) 2022	España	91	19.8	80.2

Interpretación

De acuerdo con esta variable refleja una demanda de ingresos hospitalarios por otras patologías a diferencia de ingresos hospitalarios por diabetes mellitus tipo 2 e infección por SARS-CoV-2 ingresados debido a sus complicaciones y su mal pronóstico desfavorable ante la infección COVID-19 (Tabla 4).

Discusión

La diabetes mellitus tipo 2(DM2) frente a la infección por SARS-CoV-2 como un factor de riesgo la hipertensión es la predictora e independiente contribuye a desarrollar COVID-19 grave con un mal control glicémico. Estos hallazgos relevantes en este proceso investigativo como principal factor de riesgo ante la infección por SARS-CoV-2 se asocia a la hipertensión arterial más prevalente según la evidencia de los resultados y guardan relación acorde a las investigaciones de varios autores, tal como lo señala Zhu y col. (42).

Desde el punto de vista el mecanismo fisiopatológico el SARS-Cov-2 llega a causar alternaciones en el metabolismo de la glucosa este virus une a los receptores de la enzima convertidora de angiotensina la expresión de este permite a las células sean vulnerables a la inflamación y genere daño a las células beta del páncreas. En lo que respecta a la fisiopatología el sistema inmunológico se encuentra ya comprometido, el estado proinflamatorio caracterizado por una respuesta de citoquinas inapropiada y exagerada, siendo el sistema de respuesta inmunitaria innata la primera línea de defensa contra las infección por SARS-CoV-2, esta población con DM2 son más susceptibles a una tormenta de citoquinas inflamatorias, asociada a una expresión reducida de la enzima convertidora de angiotensina-2 (ACE2), como el principal receptor del virus SARS-CoV-2, ampliamente expresada en diferentes órganos y mayor afección en pulmones y riñones, tal como lo señala Beyerstedt y col. (65). La diabetes mellitus tipo 2(DM2) frente a la infección por SARS-CoV-2 al ser una enfermedad concomitante este factor de riesgo provoca que esta población desarrolle una respuesta inmunológica menos efectiva, pero en cambio mayormente complicada, ya que provoca en los pulmones una especie de fibrosis entre los alveolos y capilares, lo que complica la oxigenación adecuada. 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 enzima convertidora de angiotensina-2 (ACE2), un receptor que facilita la entrada celular del SARS-CoV-2, debido a que pacientes con DM2 tienen comprometida la respuesta inmune innata para la quimiotaxis, fagocitosis y destrucción de patógenos (50).

Las secuelas post COVID-19, la fibrosis pulmonar y las crisis hiperglicemia sostenidas relacionados a la infección SARS-CoV-2 favorecen empeoramiento de la DM2 y se asocia a un incremento riesgo tromboembólico, lesiones multiorgánicas y mortalidad. Por su parte, los niveles de hiperglicemia como un agente de riesgo al fallecimiento por COVID-19, sobre todo en los casos cuando la glicemia es alta en ayunas, en diabéticos mal controlados y $HbA1c > 8\%$ y/ $HbA1c \geq 9$ (13). En el estudio de Orioli y col. (3) indicó mayor predominio de HTA con el 38.5%, seguido de enfermedades cardiovasculares (ECV) 32.9%, en una población (n) de 15´412.69 con una tasa de 15.0% de mortalidad. En la investigación de Satman y col. (48) este índice fue de HTA 66.4% en relación con obesidad en 50.2% y mortalidad con el 6.9% en una población menor. De acuerdo con Ramon y col. (51) reportaron la tendencia de HTA con el 84.6%, ECV 31.9%, mortalidad 20.9 %

en una población de 91 pacientes.

Este grupo vulnerable que contraen la COVID-19 tienden a un mal pronóstico clínico desfavorable que conducen a la gravedad y alta morbimortalidad en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2. A diferencia de lo señalado por Casanova y col. (14), publicado en el año 2021 quien destaca a la obesidad como principal morbilidad que podría ser a consecuencia de las medidas del confinamiento por la emergencia sanitaria, lo que repercute como un dato a ser considerado a futuro y con la premura urgente de establecer estrategias como medidas preventivas y correctivas ante la pandemia. La diabetes ejerce una incidencia importante en los índices de letalidad por COVID-19, que, si bien afecta prácticamente a todas las clases sociales, sus repercusiones se acentúan de las personas de mayor edad con esta comorbilidad.

En condiciones patológicas la baja expresión de ACE-2 en la DM2 explica la mayor incidencia de lesión pulmonar grave y síndrome de dificultad respiratoria aguda en la enfermedad COVID-19. Además de sobre activación del sistema hemostático en medio de un estado hipercoagulable protrombótico ya subyacente predispuesto por la presencia de DM2, la sobre activación de la cascada de coagulación puede provocar complicaciones tromboembólicas fatales que conduce al rápido deterioro, shock, fallas multiorgánicas y muerte.

Desde la perspectiva epidemiológica y por el corto periodo desde la aparición de la pandemia COVID-19, existe poca información referente a las secuelas post- COVID-19 en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 esto como una limitante, que a pesar de la disponibilidad en investigaciones científicas que se centralizan en la interacción del virus SARS-CoV-2, efectos fisiopatológicos del síndrome COVID-19 persistente en la población en general y no en este grupo de mayor riesgo, sin embargo una de las secuelas más característica de la COVID-19 es la fatiga, disfunción de órganos; hepática, pulmonar, renal y afectaciones neurológicas, infecciones secundarias, trastorno de estrés en este grupo vulnerable con DM2, como lo manifiesta Raveendran y col (61) . Las secuelas post COVID-19 es una entidad clínica del conglomerado de signos y síntomas a consecuencia de múltiples factores biológicos que incluyen daño de órganos, desregulación de las respuestas inmunitarias e inflamatorias, es más probable la presencia y persistencia de las secuelas de acuerdo a las morbilidades ya existentes y los síntomas presentes durante la fase aguda de COVID-19.

Los pacientes diabéticos que contraen la infección con SARS-CoV-2 tienen más probabilidad de ingresos hospitalarios, acompañados de neumonía severa y mayor mortalidad en comparación con pacientes no diabéticos infectados por SARS-CoV-2 (34).

Al-Salameh y col. (46) en el año 2020, esta investigación evidenció que el 38% de los pacientes con DM2 fueron hospitalizados en una población de 7.162. en el mismo lineamiento Mittal y col. (62) en su estudio de 108 pacientes con DM2 el 41.5% vs. 58.5 pacientes hospitalizados por DM2 versus hospitalizados por otras patologías respectivamente. Seguidamente de Bhopalwala y col. (50) considero que el 13.8 % ingresos hospitalarios de un total de 1.626 pacientes. Los ingresos hospitalarios en pacientes con DM2 tiene una importante tasa de ingresos hospitalarios en el año 2020 en comparación con el 2021 no hay diferencia significativa de disminución a pesar de la priorización de vacunas COVID-19 en pacientes vulnerables, en consecuencia, las tasas de mortalidad en estos casos van en relación con el ingreso hospitalario, posiblemente debido a diferencias en los umbrales de hospitalización.

Los pacientes con diabetes corren un mayor riesgo de desarrollar síntomas graves y de morir a causa de la COVID-19 en comparación con las personas sin diabetes. Por ejemplo, algunos estudios muestran que aproximadamente 20% de las personas hospitalizadas debido a la COVID-19 tienen diabetes y cerca de 26% de los pacientes que mueren a causa de la COVID-19 tenían diabetes (71). Estos datos indican como evidencia científica y objetiva que la diabetes mellitus tipo 2 es un factor de riesgo y la principal comorbilidad ante la infección por SARS-CoV-2 ya que predispone a un mayor estrés metabólico, crisis hiperglicemias y presentar un empeoramiento clínico, severidad a mayor complicaciones y riesgo de muerte. Se sugiere mayor énfasis en estudios referente a las complicaciones post COVID-19 en pacientes con DM2 y a su vez aplicar buen manejo del control glucémico en esta población vulnerable en tiempos de la pandemia COVID-19.

Conclusiones

- La principal morbilidad asociada a mayor riesgo de gravedad clínica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) frente a la infección por SARS-CoV-2 es la hipertensión. La DM2 es un factor de riesgo para la progresión rápida y mal pronóstico de COVID-19, además de otras patologías comórbidas como enfermedad cardiovascular, obesidad, insuficiencia renal,

predictores de letalidad y mortalidad.

- En la población con DM2 el virus SARS-CoV-2 tiene más susceptibilidad de alto de contagio y fácil replicación viral debido a su afinidad con el receptor en los sitios de expresión enzima convertidoras en angiotensina lo que explica las severas complicaciones y daño en diversos órganos derivando a fallas multiorgánicas.
- Las secuelas post COVID-19 son muy diversas en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, siendo las que más destacadas complicaciones pulmonares, síndrome de hiper inflamación sistémica extrapulmonar, lesión renal aguda, debilidad muscular que favorece a la fatiga, manifestaciones del sistema nervioso central tales como dolor de cabeza, deterioro de la conciencia.
- La población con diabetes mellitus tipo 2 presentan mayores posibilidades de riesgo ante la infección por SARS-CoV-2, sin embargo, se evidencia que los ingresos hospitalarios por DM2 fue en menor porcentaje en comparación a otras patologías, con la mayor incidencia a inicios de la pandemia por el desconocimiento de la patología e interacción del virus en el huésped.

Agradecimientos

Al cumplir una de las metas importantes en mi vida el principal mérito a Dios por las bendiciones de la vida, salud y sabiduría para obtener a pasos pequeños grandes logros.

A mi familia por ser el soporte e inspiración para vencer cada adversidad que se presentan en el día a día y siempre transformar desde lo más complejo a sencillo a base de amor y comprensión.

A la Universidad Estatal del Sur de Manabí Instituto de Posgrado Maestría en Ciencias del Laboratorio Clínico por permitirme fortalecer mis conocimientos y experiencias. A los docentes que impartieron sus conocimientos y lograron formar excelentes profesionales.

A la Dra. Nereida Valero Cedeño por ser la guía de excelencia para el desarrollo del presente proyecto de investigación.

En general a todas las personas que de una u otra manera contribuyeron en el avance de la investigación.

Referencias

1. Abramczyk, U., Nowaczynski, M., Słomczyński, A., Wojnicz, P., Zatyka, P., & Kuzan, A. (Junio de 2022). Consequences of COVID-19 for the Pancreas. *Int J Mol Sci*, 23(2), 1-14. doi:10.3390/ijms23020864
2. Al Salameh, A., Lanoix, J., Bennis, Y., Andrejak, C., Brochot, E., Deschasse, G., . . . Desailoud, R. (Agosto de 2020). Characteristics and outcomes of COVID-19 in hospitalized patients with and without diabetes. *Diabetes Metab*, 37(3). doi:https://doi.org/10.1002/dmrr.3388
3. Alfaro Angulo, M., Rivero Villegas, M., & Sánchez Reyna, V. (Diciembre de 2021). Características de pacientes hospitalizados con COVID-19 en la red asistencial La Libertad-EsSalud, 2020. *Horiz. Med.*, 21(04). doi: http://dx.doi.org/10.24265/horizmed.2021.v21n4.04
4. Arandia Guzmán, J., & Antezana Llaveta, G. (Julio de 07 de 2020). SARS-CoV-2: estructura, replicación y mecanismos fisiopatológicos relacionados con COVID-19. *Gaceta Médica Boliviana*, 43(2), 170-176 https://doi.org/10.47993/gmb.v43i2.85.
5. Bellido, V., & Pérez, A. (Julio de 2020). Consecuencias de la COVID-19 sobre las personas con diabetes. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición*, 67(6), 355-356. doi:https://doi.org/10.1016/j.endinu.2020.04.001
6. Beyerstedt, S., Barbosa Casaro, E., & Bevilaqua Rangel, É. (Mayo de 2021). COVID-19: angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) expression and tissue susceptibility to SARS-CoV-2 infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 40(5). doi:10.1007/s10096-020-04138-6
7. Bhopalwala, H., Dewaswala, N., Kolagatla, S., Wisnieski, L., Piercy, J., Bhopalwala, A., & Moka, N. (27 de Febrero de 2022). Predictors of Mortality for Patients with COVID-19 in the Rural Appalachian Region. *International Journal of General Medicine*, 15. doi:https://doi.org/10.2147/IJGM.S355083
8. Brojakowska, A., Eskandari, A., Bissierier, M., Bander, J., Srikanth Garikipati, V., Hadri, L., . . . Fish, K. (Julio de 2021). Comorbidities, sequelae, blood biomarkers and their associated clinical outcomes in the Mount Sinai Health System COVID-19 patients. *PLoS One*, 16(7). doi:10.1371/journal.pone.0253660

9. Casanova Moreno, M., Machado Reyes, F., & González Cárdenas, L. (2021). COVID-19 y diabetes mellitus. *Revista Cubana de Medicina General Integral*, 37, 1-19.
10. Chabla Inga, M., Mesa Cano, I., Ramírez Coronel, A., & Jaya Vásquez, L. (28 de Junio de 2021). Diabetes como factor de riesgo de mortalidad intrahospitalaria en pacientes con COVID-19: revisión sistemática. *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica*, 40(3), 240-247 DOI: <http://doi.org/10.5281/zenodo.5038352>.
11. Corrao, S., Pinelli, K., Vacca, M., Raspanti, M., & Raspanti, M. (Marzo de 2021). Type 2 Diabetes Mellitus and COVID-19: A Narrative Review. *Frontiers in Endocrinology*, 12(609470). doi:<https://doi.org/10.3389/fendo.2021.609470>
12. Dennis, A., Wamil, M., Alberts, J., Oben, J., Cuthbertson, D., Wootton , D., . . . Hishmeh, L. (Marzo de 2021). Multiorgan impairment in low-risk individuals with post-COVID-19 syndrome: a prospective, community-based study. *Observational Study*, 11(3). doi:10.1136/bmjopen-2020-048391
13. Dennis, J., Mateen, B., Sonabend, R., Thomas, N., Patel, K., Hattersley, A., . . . Vollmer, S. (Octubre de 2020). Type 2 Diabetes and COVID-19– Related Mortality in the Critical Care Setting: A National Cohort Study in England, March–July 2020. *Diabetes Care*, 44. doi:<https://doi.org/10.2337/DC20-1444>
14. Fleming, N., Sacks, L. J., Pham, C. T., Neoh, S. L., & Ekinci, E. I. (Diciembre de 2020). An overview of COVID-19 in people with diabetes: Pathophysiology and considerations in the inpatient setting. *Diabetic Medicine*, 38(3), 1-11. doi: <https://doi.org/10.1111/dme.14509>
15. Geca, T., Wojtowicz, K., Guzik, P., & Góra, T. (Mayo de 2022). Increased Risk of COVID-19 in Patients with Diabetes Mellitus—Current Challenges in Pathophysiology, Treatment and Prevention. *Environmental research and public health*, 19(6555), 1-17. doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph19116555>
16. Gregory, J., Slaughter, J., Duffus, S., Smith, T., LeSturgeon, L., Jaser, S., . . . Moore, D. (2021). COVID-19 Severity Is Tripled in the Diabetes Community: A Prospective Analysis of the Pandemic’s Impact in Type 1 and Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, 44, 526-532 <https://doi.org/10.2337/DC20-2260>.

17. Kumar Singh, A., Gupta, R., Ghosh, A., & Misra, A. (Julio-Agosto de 2020). Diabetes in COVID-19: Prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Review*, 14(4), 303-310. doi:<https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.004>
18. Li, Y., Han, X., Huang, J., Alwalid, O., Jia, X., Yuan, M., . . . Cui, Y. (Noviembre de 2021). Follow-up study of pulmonary sequelae in discharged COVID-19 patients with diabetes or secondary hyperglycemia. *Eur J Radiol*, 144(109997). doi: [10.1016/j.ejrad.2021.109997](https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2021.109997)
19. Lima Martínez, M. M., Carrera Boada, C., Madera-Silva, M. D., Marín, W., & Contreras, M. (2021). COVID-19 y diabetes mellitus: una relación bidireccional. *Elsevier Public Health Emergency Collection*, 33(3), 151-157 DOI: [10.1016/j.arteri.2020.10.001](https://doi.org/10.1016/j.arteri.2020.10.001).
20. Mittal, J., Ghosh, A., Prakash Bhatt, S., Anoop, S., Ahmad Ansari, I., & Misra, A. (2021). High prevalence of post COVID-19 fatigue in patients with type 2 diabetes: A case-control study. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 15(102302). doi:<https://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.102302>
21. Mohamed, A., Fahd, A., Thangavel, A., Sina, K., Hamad, A., Mohammed, A., & Jehad, A. (Diciembre de 2020). Impact of Diabetes in Patients Diagnosed With COVID-19. *Frontiers in Immunology*, 11(576818). doi:<https://doi.org/10.3389/FIMMU.2020.576818>
22. Muthu, V., Rudramurthy, S., Chakrabarti, A., & Agarwal, R. (Agosto de 2021). Epidemiology and Pathophysiology of COVID-19- Associated Mucormycosis: India Versus the Rest of the World. *Mycopathologia*, 186, 739–754. doi:<https://doi.org/10.1007/S11046-021-00584-8>
23. Organización Panamericana de la Salud. (2020). Recuperado el 05 de Abril de 2022, de MANEJO DE LAS PERSONAS CON DIABETES DURANTE LA PANDEMIA DE COVID-19 CONSIDERACIONES PARA LOS PROVEEDORES DE SALUD: <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwi-25-FzP32AhVoTTABHbEaCP8QFnoECA4QAQ&url=https%3A%2F%2Firis.paho.org%2F>

- bitstream%2Fhandle%2F10665.2%2F52382%2FOPSNMHNVCVID-19200021_spa.pdf%3Fsequence%3D1%26isAllowe
24. Orioli, L., Hermans, M., Thissen, J., Maiter, D., Vandeleene, B., & Yombib, J. (Junio de 2020). COVID-19 in diabetic patients: Related risks and specifics of management. *Annales d'Endocrinologie*, 81(2-3), 102-107 . doi:<https://doi.org/10.1016/J.ANDO.2020.05.001>
 25. Pérez Belmonte, L., Torres Peña, J., López Carmona, M., Ayala Gutiérrez, M., Fuentes Jiménez, F., Jorge Huerta, L., . . . Rubio Rivas, M. (Octubre de 2020). Mortality and other adverse outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus admitted for COVID-19 in association with glucose-lowering drugs: a nationwide cohort study. *BMC Medicine*. doi:<https://doi.org/10.1186/s12916-020-01832-2>
 26. Ramon, J., Llauradó, G., Güerri, R., Climent, E., Ballesta, S., Benaiges, D., . . . Chillarón, J. (Enero de 2022). Acute-to-Chronic Glycemic Ratio as a Predictor of COVID-19 Severity and Mortality. *Diabetes Care*, 45. doi:<https://doi.org/10.2337/dc21-1321>
 27. Raveendran, A., & Misra, A. (Septiembre de 2021). Post COVID-19 Syndrome (“Long COVID”) and Diabetes: Challenges in Diagnosis and Management. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 15(102235). doi:<https://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.102235>
 28. Román González, A., Rodríguez, L., Builes Barrera, C., Castro, D., Builes Montaña, C., Arango Toro, C., . . . Gómez, J. (2021). Diabetes mellitus y COVID-19: fisiopatología y propuesta de tratamiento para el control glucémico en el tiempo de la pandemia. *IATREIA*, 34(2), 161-168 DOI 10.17533/udea.iatreia.93.
 29. Saad, E., Correa Barovero, M., Marucco, F., Rodríguez Bonazzi, S., Barra, A., & Zlotogora, M. (Septiembre de 2021). Clinical and epidemiological characteristics of patients hospitalized for SARS-CoV-2 infection in two hospitals in Córdoba. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba*, 23(78). doi:10.31053/1853.0605.v78.n3.32518
 30. Santhosh, L., Block, B., Yeon Kim, S., Raju, S., Shah, R., Thakur, N., . . . Parker, A. (Agosto de 2021). Rapid Design and Implementation of Post-COVID-19 Clinics. *Chest*, 160(2). doi:<https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.03.044>
 31. Satman, I., Demirci, I., Haymana, C., Tasci, I., Salman, S., Ata, N., . . . Ertugrul, D. (Marzo de 2020). Unexpectedly lower mortality rates in COVID-19 patients with and without type

- 2 diabetes in Istanbul. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 174(108753). doi:<https://doi.org/10.1016/J.DIABRES.2021.108753>
32. Scherer, P., Kirwan, J., & Rosen, C. (Marzo de 2022). Post-acute sequelae of COVID-19: A metabolic perspective. *eLife*, 11. doi:<https://doi.org/10.7554/eLife.78200>
33. Soo Lim, Jae Hyun Bae, Kwon, H., & Nauck, M. (2021). COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management. *Nature Reviews Endocrinology*, 17, 11-25 <https://doi.org/10.1038/S41574-020-00435-4>.
34. Steenblock, C., Hassanein, M., Khan, E., Yaman, M., Kamel, M., Barbir, M., . . . Bejtullah , S. (Agosto de 2022). Diabetes and COVID-19: Short- and Long-Term Consequences. *Horm Metab Res*, 54(8), 503-509. doi: 10.1055/a-1878-9566
35. Yu, B., Li, C., Sun, Y., & Wang, D. (Mayo de 2020). Insulin Treatment Is Associated with Increased Mortality in Patients with COVID-19 and Type 2 Diabetes. *Cell Metabolism*, 165(108227). doi:<https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108227>
36. Zhang , Y., Cui , Y., Shen, M., Zhang , J., Liu , B., Dai , M., & Chen, L. (2020). Association of diabetes mellitus with disease severity and prognosis in COVID-19: A retrospective cohort study. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 1-8 . doi: <https://doi.org/10.1016/J.DIABRES.2020.108227>
37. Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., & Liu, Z. (Marzo de 2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*, 395. doi:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
38. Zhu, L., She, Z.-G., Cheng, X., Qin, J.-J., Zhang, X.-J., Cai, J., & Lei, F. (Junio de 2020). Association of Blood Glucose Control and Outcomes in Patients with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes. *Cell Metabolism*, 31(6), 1068-1077. doi:<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.04.021>

©2022 por los autores. Este artículo es de acceso abierto y distribuido según los términos y condiciones de la licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0) (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).