

Desregulación inmunológica en el paciente diabético con COVID-19

Immune dysregulation in diabetic patients with COVID-19

 Pedro Méndez Cordero;  Gabriela Jordán Pesántez;  Karen Moreno Choez;  Jessica Cortez Barragán;  María Vázquez Verdugo;  Roxana Ochoa Reinoso;  Gabriela Quinatoa Yaucan;  Carlos Pérez Salazar

¹Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y Salud Social. Departamento de Investigaciones “Dr. Carlos J. Finlay y de Barré”. Proyecto Latinoamericano de investigación científico académico SARS-CoV-2 y Covid-19.

²Técnico Académico Titular. Consejo Regional de Fisiología Humana “Bernardo Alberto Houssay”. Subregión Andina.

***Autor de correspondencia:** Pedro Méndez Cordero, Médico General. Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y Salud Social. Departamento de Investigaciones “Dr. Carlos J. Finlay y de Barré”. CLEESS- Sede Ecuador. Teléfono: 593 98 0463818

Correo electrónico: mendezcordav@gmail.com

Recibido: 08/10/2020

Aceptado: 09/15/2020

Publicado: 11/10/2020

DOI: <http://doi.org/10.5281/zenodo.4380149>

Resumen

La alta prevalencia de la diabetes mellitus (DM) a nivel mundial la plantea como un problema prioritario a considerar ante la epidemia de COVID-19; puesto que los pacientes diabéticos podrían tener necesidades especiales. Por otro lado, la COVID-19 es una nueva entidad que, por sí sola, es altamente contagiosa y cuyo curso clínico tiende a ser desfavorable en presencia de comorbilidades, entre las que destaca la DM. Como consecuencia, durante la reciente pandemia, estos pacientes representan un gran reto en lo que respecta a manejo y tratamiento, siendo necesario controlar la replicación viral y la respuesta inflamatoria, mientras se garantiza un correcto control metabólico con la finalidad de disminuir el riesgo de mortalidad. Las alteraciones de la respuesta inmunológica e inflamatoria ante la infección por SARS-CoV-2 engloban la disrupción de numerosos aspectos de la inmunidad celular y humoral, e interacciones complejas con distintos receptores de superficie celular en los alvéolos pulmonares. El conocimiento de los eventos de desregulación inmunológica observados en los pacientes diabéticos en respuesta a la infección por SARS-CoV-2 podría conducir la investigación y descubrimiento de aproximaciones terapéuticas novedosas que ofrezcan mejor pronóstico a esta demografía. El objetivo de este artículo es describir la desregulación inmunológica presente en los pacientes diabéticos con COVID-19 y sus repercusiones.

Palabras clave: COVID-19, coronavirus, diabetes mellitus, respuesta inmune, inflamación.

Abstract

The high worldwide prevalence of diabetes mellitus (DM) frames it as a priority issue to consider upon the COVID-19 epidemic, as diabetic patients may have special needs. On the other hand, COVID-19 is a new entity, which, by itself, is highly contagious and whose clinical course tends to be unfavorable in the presence of comorbidities, among which DM stands out. As a result, during the recent pandemic, these patients represent a great challenge concerning management and treatment, controlling viral replication and the inflammatory response, while assuring adequate metabolic control in order to reduce mortality. Alterations in the immune and inflammatory response against the infection by SARS-CoV-2 encompass the disruptions of numerous aspects of cellular and humoral immunity, and complex interactions with different cell surface receptors in pulmonary alveoli. Knowledge of the events of immune dysregulation seen in diabetic patients in response to the infection by SARS-CoV-2 may guide the research and discovery of novel therapeutic approaches to offer improved prognoses to this demography. The objective of this article is to describe the immune dysregulation seen in diabetic patients with COVID-19 and its repercussions.

Keywords: COVID-19, coronavirus, diabetes mellitus, immune response, inflammation.

Introducción

En diciembre del 2019, un tipo de neumonía de etiología desconocida originada en Wuhan, China, empezó a causar conmoción en la comunidad científica¹. Desde entonces, la tasa de morbilidad ha ido en aumento, alcanzando cifras sin precedentes y expandiéndose rápidamente por todo el mundo, adquiriendo la categoría de pandemia². Hoy en día, es conocida como enfermedad por coronavirus 19 (COVID-19), una entidad altamente contagiosa, producida por un virus denominado Coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) debido a su similitud con el agente causal del brote de síndrome respiratorio agudo severo del 2002, SARS-CoV³.

La infección por SARS-CoV-2 puede ir desde una presentación asintomática hasta el desarrollo del síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y disfunción multiorgánica^{4,5}. Siendo las principales manifestaciones clínicas la pirexia y las de tipo respiratoria (tos, disnea y congestión nasal), así como síntomas constitucionales (mialgia y cefalea) y gastrointestinales^{6,7}. A pesar de que un número significativo de personas permanecen asintomáticas y el curso clínico tiende a ser favorable en la mayoría de los casos, la proporción de individuos que requieren hospitalización y el riesgo de mortalidad aumenta con la edad y la presencia de comorbilidades^{8,9}. Esto se ha atribuido al sistema inmune deficiente de dichos pacientes⁹.

Entre las principales comorbilidades reportadas se encuentran la hipertensión, la obesidad y la diabetes mellitus (DM)^{10,11}, enfermedades caracterizadas por un estado de inflamación crónica y una respuesta inmune alterada¹². En el caso de la DM específicamente, se ha reportado una respuesta inmune innata disminuida y la reducción de la función de los polimorfonucleares circulantes, haciendo susceptible al paciente a procesos infecciosos¹³.

Al considerar la alta prevalencia de DM¹⁴⁻²⁰ y el riesgo incrementado de morbilidad²¹ en estos pacientes²², es necesario comprender las alteraciones de la respuesta inmune alterada de los pacientes diabéticos ante la infección con SARS-CoV-2. Esto permitiría ofrecer un manejo apropiado y disminuir su mortalidad. El objetivo de este artículo es describir la disregulación inmunológica presente en los pacientes diabéticos con COVID-19 y sus repercusiones.

Impacto de la diabetes mellitus en el sistema inmune

Actualmente, se concibe a la DM como una enfermedad crónica inflamatoria, caracterizada por un estado de hiperglicemia e inflamación^{12,16}. Esto puede ser el resultado de una alteración autoinmune que medie la destrucción de las células β pancreáticas y por ende disminuya la secreción de insulina, como ocurre en la DM tipo 1²⁴. Por otro lado, puede deberse a una respuesta inflamatoria a consecuencia de la acumulación anómala de lípidos, con mayor produc-

ción de citoquinas proinflamatorias y un estado de resistencia a la insulina, como ocurre en la DM tipo 2^{18,19}.

Se sabe que el estado de hiperglicemia crónica propio de la DM es capaz de alterar la función de las células del sistema inmune mediante distintos mecanismos²⁷. Un proceso particularmente importante en este escenario es el aumento de las concentraciones de las especies reactivas de oxígeno (ERO) por medio de diversas vías, como el aumento de los productos finales de la glicación avanzada; la activación de la proteína quinasa C; la disminución del NADPH intracelular mediada por la vía de los polioles y la activación de la vía de las hexosaminas, además de alteraciones epigenéticas²⁸. Se ha reportado que los individuos con DM2 tienden a presentar una respuesta inmune anormal con alteraciones en la respuesta humoral y la función de los neutrófilos y linfocitos²⁹. Asimismo, se ha demostrado que la actividad de los macrófagos es alterada al verse expuestos a altos niveles de glucosa³⁰. Además, la producción de IL-6 y TNF- α ha sido correlacionada con los niveles de HbA1c³¹. Estos factores podrían explicar la predisposición de los individuos diabéticos a procesos infecciosos.

En lo que respecta a la respuesta inmune innata, los neutrófilos son jugadores clave al ser las primeras células reclutadas³². Estas células combaten a los microorganismos presentes gracias a sus funciones de fagocitosis, desgranulación de moléculas microbicidas, producción y liberación de ERO, y la actividad de trampas extracelulares de neutrófilos. Se han descrito disrupciones de todos estos aspectos en los pacientes diabéticos^{26,27}. Las ERO parecen disminuir en los individuos con DM1, mientras que en los pacientes con DM2 tienden a estar elevadas³², con una marcada producción de citoquinas inflamatorias³⁵. Además, aumenta la adherencia celular, limitando su translocación al área afectada³⁶.

Por otro lado, un ambiente hiperglucémico permite la activación de los macrófagos derivados de los monocitos circulantes³⁷. En condiciones normales, estas células son esenciales para la presentación de antígenos, la eliminación de células dañadas por medio de la fagocitosis y la regulación de la respuesta inflamatoria gracias a la producción de citoquinas³⁸. Además, dependiendo de los factores ambientales, los macrófagos pueden adquirir uno de dos fenotipos: proinflamatorio (M1) o antiinflamatorio (M2)³⁹. En los pacientes diabéticos, ambos tipos de macrófagos se encuentran afectados, reportándose una respuesta híbrida⁴⁰ con tendencia a la polarización hacia M¹³⁹. La cronificación de este fenómeno ha sido asociada a una mayor mortalidad por sepsis⁴¹. Asimismo, se ha reportado alteración significativa de su actividad fagocítica³⁰. Más allá de esto, la sobreproducción de IL-6 también afecta la capacidad de respuesta de los macrófagos ante los procesos infecciosos⁴².

Otros actores importantes en la respuesta inmune innata son las células dendríticas (CD) y las Natural Killer (NK). Las primeras intervienen en la respuesta adaptativa gracias a la presentación de antígenos; mientras que las últimas son vitales para la destrucción de células infectadas por me-

dio de citólisis^{36,37}. Diversos estudios han reportado no sólo una disminución en las concentraciones de las NK en los pacientes diabéticos, sino también alteraciones funcionales proporcionales a los niveles de glucosa⁴³. De forma similar, en los individuos con DM, tienden a reducir su diferenciación, maduración y activación⁴⁴.

Por último, se encuentran las diferentes poblaciones y subpoblación de células linfocitarias que conforman la respuesta inmune adaptativa. Entre ellas, se encuentran las células T reguladoras (Treg), un subconjunto de linfocitos T CD4+ capaces de modular la respuesta inmune por medio de la producción de citoquinas⁴⁵; los linfocitos T colaboradores (Th), también T CD4+, involucrados en la activación de otras células; los linfocitos T citotóxicos o CD8+, y los linfocitos B. Hasta la actualidad, se desconoce si los niveles de glucosa afectan las concentraciones y funcionalidad de los linfocitos T CD8+⁴⁶. Sin embargo, se ha demostrado que en los pacientes con DM2 existe una disminución de la relación Treg/Th17 y Treg/Th1, favoreciendo un estado proinflamatorio. Asimismo, se ha asociado este desbalance con el aumento en las concentraciones de IL-6, IL- β y TGF- β , citoquinas que estimulan la diferenciación de los Th17 y disminución de las concentraciones de IL-10⁴⁵. Este fenotipo inflamatorio dificulta la eliminación del agente infeccioso y promueve su persistencia⁴⁷. Esto puede ser respaldado por cambios en las funciones de los linfocitos B, quienes también han demostrado adquirir un fenotipo inflamatorio en pacientes diabéticos⁴⁸.

Patobiología de la covid-19 en el paciente diabético

La suma de las alteraciones de la respuesta inmune en los pacientes con DM se traduce en su elevado riesgo de morbilidad y mortalidad ante enfermedades infecciosas, entre ellas la COVID-19. En la historia natural de la infección por SARS-CoV-2, el primer paso consiste en la entrada del virus a la célula alveolar AT2 al interactuar con su receptor, la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2)⁴⁹. Este se expresa en diferentes órganos, como el corazón, riñón, intestino delgado y páncreas⁵⁰; y esta expresión se ve aumentada en los pacientes diabéticos⁵¹. Esto, en conjunto a la alta afinidad de SARS-CoV-2 por su receptor⁵², podría explicar la mayor susceptibilidad de los pacientes diabéticos a la infección, al igual que la disminución de la eliminación viral⁵³. Posterior a la unión del virus a su receptor, este es regulado a la baja⁵⁴. Evidentemente, la ACE2 juega un papel clave en el sistema renina-angiotensina (RAS) donde, a pesar de ser un homólogo de la ACE, presenta funciones totalmente contrarias⁵⁵. En este sentido, la ACE2 cataliza la remoción del último aminoácido de la angiotensina (Ang) II para generar Ang-¹⁻⁷ la cual antagoniza las acciones deletéreas de la Ang II^{49,50}. Al unirse el virus a la ACE2 y disminuir su expresión, favorece la acción de la Ang II, creando un medio proinflamatorio y fibrótico⁵⁸.

tamente inflamatoria en las células infectadas, conocida como piroptosis. En esta, se liberan al medio patrones moleculares asociados al daño (DAMP), entre ellos, el ATP y los ácidos nucleicos. Los DAMP son reconocidos por las células subyacentes, como los macrófagos alveolares, gracias a los receptores de reconocimiento de patrones (PRR). De esta manera, median la liberación de citoquinas proinflamatorias (incluyendo la IL-6 e IP-10), capaces de atraer a monocitos, macrófagos y células linfocitarias. Estas ejercen retroalimentación positiva a través de la liberación de más citoquinas, amplificando la respuesta inflamatoria⁵⁹. En algunos casos, esta respuesta logra contener el proceso infeccioso; sin embargo, en otros ocurre una actividad inmune disfuncional. Esta respuesta aberrante está caracterizada por la acumulación de un mayor número de células inmunes y la subsiguiente sobreproducción de citoquinas proinflamatorias. Esto ocasiona daño local y sistémico, en un proceso denominado “tormenta de citoquinas”^{53,54}.

Se ha reportado que los pacientes con COVID-19 muestran un aumento en la relación de neutrófilos/ linfocitos, resultando en la disminución de linfocitos T CD4+, con un mayor porcentaje de linfocitos T CD4+ inmaduros y menor concentración de células Treg⁶². Además, ocurre una disminución de T CD8+, con altos niveles de citoquinas proinflamatorias, producto de las células Th17^{56,57}. Esto se ha correlacionado con la magnitud de la respuesta inmune inflamatoria ante la infección por SARS-CoV-2, al igual que con la severidad de la enfermedad. Se ha reportado que los niveles de proteína C reactiva, IL-6 y otros marcadores inflamatorios son significativamente más elevados en los individuos que no han sobrevivido a la enfermedad^{58,59}. El impacto de la DM en los procesos de quimiotaxis, fagocitosis y eliminación de los agentes infecciosos es severo, con un retraso inicial en la activación de la inmunidad adaptativa de las células Th1/Th17. Además, parece ocurrir una respuesta tardía proinflamatoria marcada capaz de activar una tormenta de citoquinas, amplificando la inflamación. Estos fenómenos podrían subyacer la alta morbilidad y mortalidad de la COVID-19⁶⁷.

Conclusiones

La alta prevalencia de la DM a nivel mundial la plantea como un problema prioritario a considerar ante la epidemia de COVID-19; puesto que los pacientes diabéticos podrían tener necesidades especiales. Por otro lado, la COVID-19 es una nueva entidad que, por sí sola, es altamente contagiosa y cuyo curso clínico tiende a ser desfavorable en presencia de comorbilidades, entre las que destaca la DM. Como consecuencia, durante la reciente pandemia, estos pacientes representan un gran reto en lo que respecta a manejo y tratamiento, siendo necesario controlar la replicación viral y la respuesta inflamatoria, mientras se garantiza un correcto control metabólico, con la finalidad de disminuir el riesgo de mortalidad. El conocimiento de los

eventos de desregulación inmunológica observados en los pacientes diabéticos en respuesta a la infección por SARS-CoV-2 podría conducir la investigación y descubrimiento de aproximaciones terapéuticas novedades que ofrezcan mejor pronóstico a esta demografía.

Referencias

1. Wuhan Municipal Health Commission. Report of clustering pneumonia of unknown etiology in Wuhan City [Internet]. 2019 [citado el 9 de mayo de 2020]. Disponible en: <http://wjw.wuhan.gov.cn/front/web/showDetail/2019123108989>
2. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) situation report-106 [Internet]. 2020 [citado el 9 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>
3. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 20 de 2020;382(8):727–33.
4. Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, Kim R, Jerome KR, Nalla AK, et al. Covid-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region — Case Series. *N Engl J Med*. el 30 de marzo de 2020;0(0):null.
5. Dreher M, Kersten A, Bickenbach J, Balfanz P, Hartmann B, Cornelissen C, et al. The characteristics of 50 hospitalized COVID-19 patients with and without ARDS. *Dtsch Arzteblatt Online*. el 17 de abril de 2020;117:271–8.
6. Li L-Q, Huang T, Wang Y-Q, Wang Z-P, Liang Y, Huang T-B, et al. COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. *J Med Virol*. el 12 de marzo de 2020;
7. Pan L, Mu M, Yang P, Sun Y, Wang R, Yan J, et al. Clinical Characteristics of COVID-19 Patients With Digestive Symptoms in Hubei, China: A Descriptive, Cross-Sectional, Multicenter Study. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(5):766–73.
8. Wang B, Li R, Lu Z, Huang Y. Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19: evidence from meta-analysis. *Aging*. el 8 de abril de 2020;12(7):6049–57.
9. Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang X, Liu L, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol*. mayo de 2020;109(5):531–8.
10. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA* [Internet]. el 22 de abril de 2020 [citado el 10 de mayo de 2020]; Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2765184>
11. Guan W-J, Liang W-H, Zhao Y, Liang H-R, Chen Z-S, Li Y-M, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with Covid-19 in China: A Nationwide Analysis. *Eur Respir J*. el 26 de marzo de 2020;2000547.
12. Pouvreau C, Dayre A, Butkowski EG, de Jong B, Jelinek HF. Inflammation and oxidative stress markers in diabetes and hypertension. *J Inflamm Res*. 2018;11:61–8.
13. Park S, Rich J, Hanses F, Lee JC. Defects in innate immunity predispose C57BL/6J-Leprdb/Leprdb mice to infection by *Staphylococcus aureus*. *Infect Immun*. marzo de 2009;77(3):1008–14.
14. Ramírez D, González R, Gutiérrez K, Cedeño A, Angulo M, Moliné J, et al. Prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 y prediabetes en pacientes adultos que asisten al servicio de nutrición integral de una franquicia de servicios de salud en la ciudad de Maracay, Venezuela. *Latinoam Hipertens*. 2014;9(4):1–8.
15. Contreras F, Barreto N, Jiménez S, Terán L, Castillo A, García M, et al. Complicaciones Macrovasculares en Diabetes Tipo 2 Asociación con Factores de Riesgo. *AVFT – Arch Venez Farmacol Ter*. 2000;19(2):112–6.
16. Carpio Duran AL, Duran Medina MF, Andrade Valdivieso MR, Espinoza Dunn MA, Rodas Torres WP, Abad Barrera LN, et al. Terapia incretinomimética: evidencia clínica de la eficacia de los agonistas del GLP-1R y sus efectos cardio-protectores. *Latinoam Hipertens*. 2018;13(4):400–15.
17. Ortiz R, Garcés Ortega JP, Narváez Pilco VF, Rodríguez Torres DA, Maldonado Piña JE, Olivar LC, et al. Efectos pleiotrópicos de los inhibidores del SGLT-2 en la salud cardiometabólica de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Síndr Cardiometabólico*. 2018;8(1):27–42.
18. Velásquez Z. E, Valencia B, Contreras F. Educación Diabetológica. *Diabetes Int*. 2011;3(1):4–7.
19. Pérez Miranda PJ, Torres Palacios LP, Chasiliquin Cueva JL, Hernández Avilés GA, Bustillos Maldonado EI, Espinosa Moya JI, et al. Rol de la metformina en el tratamiento de la diabetes mellitus gestacional: situación actual. *AVFT – Arch Venez Farmacol Ter*. 2019;38(2):234–9.
20. Maestre C, Tiso D'Orazio G, Contreras F. Relación entre hemoglobina glicosilada y descompensación en pacientes diabéticos tipo 2. *Diabetes Int*. 2011;3(1):17–25.
21. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas [Internet]. 2015 [citado el 9 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas/13-diabetes-atlas-seventh-edition.html>
22. Guo W, Li M, Dong Y, Zhou H, Zhang Z, Tian C, et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab Res Rev*. el 31 de marzo de 2020;e3319.
23. Herder C, Færch K, Carstensen-Kirberg M, Lowe GD, Haapakoski R, Witte DR, et al. Biomarkers of subclinical inflammation and increases in glycaemia, insulin resistance and beta-cell function in non-diabetic individuals: the Whitehall II study. *Eur J Endocrinol*. noviembre de 2016;175(5):367–77.
24. Rojas J, Bermudez V, Palmar J, Martínez MS, Olivar LC, Nava M, et al. Pancreatic Beta Cell Death: Novel Potential Mechanisms in Diabetes Therapy. *J Diabetes Res*. 2018;2018:1–19.
25. Yan Y, Li S, Liu Y, Bazzano L, He J, Mi J, et al. Temporal relationship between inflammation and insulin resistance and their joint effect on hyperglycemia: the Bogalusa Heart Study. *Cardiovasc Diabetol*. diciembre de 2019;18(1):109.
26. Esser N, Legrand-Poels S, Piette J, Scheen AJ, Paquot N. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. agosto de 2014;105(2):141–50.
27. Akbari M, Hassan-Zadeh V. Hyperglycemia Affects the Expression of Inflammatory Genes in Peripheral Blood Mononuclear Cells of Patients with Type 2 Diabetes. *Immunol Invest*. octubre de 2018;47(7):654–65.
28. Miao F, Chen Z, Zhang L, Wang J, Gao H, Wu X, et al. RNA-sequencing analysis of high glucose-treated monocytes reveals

novel transcriptome signatures and associated epigenetic profiles. *Physiol Genomics*. el 1 de abril de 2013;45(7):287–99.

29. Geerlings SE, Hoepelman AI. Immune dysfunction in patients with diabetes mellitus (DM). *FEMS Immunol Med Microbiol*. diciembre de 1999;26(3–4):259–65.
30. Millman AC, Salman M, Dayaram YK, Connell ND, Venketaraman V. Natural Killer Cells, Glutathione, Cytokines, and Innate Immunity Against *Mycobacterium tuberculosis*. *J Interferon Cytokine Res Off J Int Soc Interferon Cytokine Res*. marzo de 2008;28(3):153–65.
31. Tanaka M, Masuda S, Matsuo Y, Sasaki Y, Yamakage H, Muranaka K, et al. Hyperglycemia and Inflammatory Property of Circulating Monocytes are Associated with Inflammatory Property of Carotid Plaques in Patients Undergoing Carotid Endarterectomy. *J Atheroscler Thromb*. el 1 de octubre de 2016;23(10):1212–21.
32. Huang J, Xiao Y, Zheng P, Zhou W, Wang Y, Huang G, et al. Distinct neutrophil counts and functions in newly diagnosed type 1 diabetes, latent autoimmune diabetes in adults, and type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2019;35(1):e3064.
33. Kumar Nathella P, Babu S. Influence of diabetes mellitus on immunity to human tuberculosis. *Immunology*. 2017;152(1):13–24.
34. Insuela D, Coutinho D, Martins M, Ferrero M, Carvalho V. Neutrophil Function Impairment Is a Host Susceptibility Factor to Bacterial Infection in Diabetes. En: *Cells of the Immune System [Working Title]* [Internet]. IntechOpen; 2019 [citado el 9 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.intechopen.com/online-first/neutrophil-function-impairment-is-a-host-susceptibility-factor-to-bacterial-infection-in-diabetes>
35. Hatanaka E, Monteagudo PT, Marrocos MSM, Campa A. Neutrophils and monocytes as potentially important sources of proinflammatory cytokines in diabetes. *Clin Exp Immunol*. diciembre de 2006;146(3):443–7.
36. Wierusz-Wysocka B, Wysocki H, Wykretowicz A, Klimas R. The influence of increasing glucose concentrations on selected functions of polymorphonuclear neutrophils. *Acta Diabetol Lat*. diciembre de 1988;25(4):283–8.
37. Niu S, Bian Z, Tremblay A, Luo Y, Kidder K, Mansour A, et al. Broad Infiltration of Macrophages Leads to a Proinflammatory State in Streptozotocin-Induced Hyperglycemic Mice. *J Immunol Baltim Md 1950*. 15 de 2016;197(8):3293–301.
38. Tellechea M, Buxadé M, Tejedor S, Aramburu J, López-Rodríguez C. NFAT5-Regulated Macrophage Polarization Supports the Proinflammatory Function of Macrophages and T Lymphocytes. *J Immunol Baltim Md 1950*. 01 de 2018;200(1):305–15.
39. Torres-Castro I, Arroyo-Camarena UD, Martínez-Reyes CP, Gómez-Arauz AY, Dueñas-Andrade Y, Hernández-Ruiz J, et al. Human monocytes and macrophages undergo M1-type inflammatory polarization in response to high levels of glucose. *Immunol Lett*. 2016;176:81–9.
40. Moganti K, Li F, Schmuttermayer C, Riemann S, Klüter H, Gratchev A, et al. Hyperglycemia induces mixed M1/M2 cytokine profile in primary human monocyte-derived macrophages. *Immunobiology*. 2017;222(10):952–9.
41. Kyriazopoulou E, Leventogiannis K, Norrby-Teglund A, Dimopoulos G, Pantazi A, Orfanos SE, et al. Macrophage activation-like syndrome: an immunological entity associated with rapid progression to death in sepsis. *BMC Med*. 18 de 2017;15(1):172.
42. Kulcsar KA, Coleman CM, Beck SE, Frieman MB. Comorbid diabetes results in immune dysregulation and enhanced disease severity following MERS-CoV infection. *JCI Insight*. el 17 de octubre de 2019;4(20):131774.
43. Kim JH, Park K, Lee SB, Kang S, Park JS, Ahn CW, et al. Relationship between natural killer cell activity and glucose control in patients with type 2 diabetes and prediabetes. *J Diabetes Investig*. septiembre de 2019;10(5):1223–8.
44. Gilardini Montani MS, Granato M, Cuomo L, Valia S, Di Renzo L, D’Orazi G, et al. High glucose and hyperglycemic sera from type 2 diabetic patients impair DC differentiation by inducing ROS and activating Wnt/–catenin and p38 MAPK. *Biochim Biophys Acta*. 2016;1862(4):805–13.
45. Qiao Y-C, Shen J, He L, Hong X-Z, Tian F, Pan Y-H, et al. Changes of Regulatory T Cells and of Proinflammatory and Immunosuppressive Cytokines in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Diabetes Res*. 2016;2016:3694957.
46. Recino A, Barkan K, Wong FS, Ladds G, Cooke A, Wallberg M. Hyperglycaemia does not affect antigen-specific activation and cytolytic killing by CD8+ T cells in vivo. *Biosci Rep*. el 31 de agosto de 2017;37(4):BSR20171079.
47. O’Sullivan ST, Lederer JA, Horgan AF, Chin DH, Mannick JA, Rodrick ML. Major injury leads to predominance of the T helper-2 lymphocyte phenotype and diminished interleukin-12 production associated with decreased resistance to infection. *Ann Surg*. octubre de 1995;222(4):482–90; discussion 490–492.
48. DeFuria J, Belkina AC, Jagannathan-Bogdan M, Snyder-Cappione J, Carr JD, Nersesova YR, et al. B cells promote inflammation in obesity and type 2 diabetes through regulation of T-cell function and an inflammatory cytokine profile. *Proc Natl Acad Sci U S A*. el 26 de marzo de 2013;110(13):5133–8.
49. Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, Guo Y, Zhou Q. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science*. 27 de 2020;367(6485):1444–8.
50. Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, Lely AT, Navis GJ, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. junio de 2004;203(2):631–7.
51. Roca-Ho H, Riera M, Palau V, Pascual J, Soler MJ. Characterization of ACE and ACE2 Expression within Different Organs of the NOD Mouse. *Int J Mol Sci*. el 5 de marzo de 2017;18(3):563.
52. Brielle ES, Schneidman-Duhovny D, Linial M. The SARS-CoV-2 exerts a distinctive strategy for interacting with the ACE2 human receptor [Internet]. *Molecular Biology*; 2020 mar [citado el 9 de mayo de 2020]. Disponible en: <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.03.10.986398>
53. Chen X, Hu W, Ling J, Mo P, Zhang Y, Jiang Q, et al. Hypertension and Diabetes Delay the Viral Clearance in COVID-19 Patients [Internet]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2020 mar [citado el 9 de mayo de 2020]. Disponible en: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.03.22.20040774>
54. Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med*. agosto de 2005;11(8):875–9.
55. Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, Godbout K, Gosselin M, Stagliano N, et al. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin

- 1-9. Circ Res. el 1 de septiembre de 2000;87(5):E1-9.
56. Lu W, Kang J, Hu K, Tang S, Zhou X, Yu S, et al. Angiotensin-(1-7) inhibits inflammation and oxidative stress to relieve lung injury induced by chronic intermittent hypoxia in rats. *Braz J Med Biol Res Rev Bras Pesqui Medicas E Biol.* el 1 de septiembre de 2016;49(10):e5431.
57. Su H, Yang M, Wan C, Yi L-X, Tang F, Zhu H-Y, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int.* abril de 2020;S0085253820303690.
58. Callera GE, Antunes TT, Correa JW, Moorman D, Gutsol A, He Y, et al. Differential renal effects of candesartan at high and ultra-high doses in diabetic mice-potential role of the ACE2/AT2R/Mas axis. *Biosci Rep.* 2016;36(5):e00398.
59. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol.* el 28 de abril de 2020;
60. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet Lond Engl.* 15 de 2020;395(10223):497–506.
61. Pedersen SF, Ho Y-C. SARS-CoV-2: a storm is raging. *J Clin Invest.* 01 de 2020;130(5):2202–5.
62. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* el 12 de marzo de 2020;ciaa248.
63. Liu Z, Long W, Tu M, Chen S, Huang Y, Wang S, et al. Lymphocyte subset (CD4+, CD8+) counts reflect the severity of infection and predict the clinical outcomes in patients with COVID-19. *J Infect.* el 11 de abril de 2020;S0163-4453(20):30182–1.
64. Wang F, Nie J, Wang H, Zhao Q, Xiong Y, Deng L, et al. Characteristics of peripheral lymphocyte subset alteration in COVID-19 pneumonia. *J Infect Dis.* el 30 de marzo de 2020;jiaa150.
65. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* mayo de 2020;46(5):846–8.
66. Liu F, Li L, Xu M, Wu J, Luo D, Zhu Y, et al. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol.* el 14 de abril de 2020;127:104370.
67. Muniyappa R, Gubbi S. COVID-19 pandemic, coronaviruses, and diabetes mellitus. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 01 de 2020;318(5):E736–41.