

UCUENCA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

CENTRO DE POSTGRADOS

MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGÍA

“Vínculo clínico epidemiológico entre la diabetes mellitus tipo 2 y la COVID-19”

Trabajo de titulación previo a la obtención del título de Magíster en Epidemiología.

Autor:

Alicia de los Ángeles Morocho Zambrano
CI:0925197352
Email: aly_531@hotmail.com

Director:

James Edward Neira Borja
CI:0907097869

Cuenca, Ecuador

12-septiembre-2022

Resumen:

Introducción: Múltiples estudios sustentan la asociación entre la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y el curso clínico grave de la enfermedad del coronavirus 2019 (COVID-19). Se efectuó la presente revisión sistemática con el objetivo de determinar el vínculo clínico epidemiológico entre DM2 y COVID-19. **Métodos:** Se efectuó una revisión sistemática de artículos incluidos en las bases de datos Embase, Web of Science, Cochrane, PubMed, Scielo y Scopus (Q1-Q4), publicados del 7 de febrero de 2020 a octubre de 2021. Para evaluar de la calidad de los estudios, se utilizó las herramientas de evaluación de calidad. **Resultados:** Se analizaron en total 32 estudios, el 65,6 % fueron unicéntricos, 87,5% fueron estudios retrospectivos, en el 18,8% estudios se incluyeron solo pacientes con COVID-19 y DM2. En el 84,3% estudios el sexo predominante de los pacientes fue masculino. En el 47% de los estudios la edad de los pacientes fue mayor o igual a 60 años. Además, el 90,6% de estudios reportaron comorbilidades como la HTA. El 87,5% fueron estudios de buena calidad. **Conclusiones:** Destacan como puntos de confluencia en el escenario actual de la sindemia entre COVID-19 y DM2: la edad avanzada, el deterioro de la respuesta inmune, mayores niveles de marcadores inflamatorios y la asociación a complicaciones y comorbilidades de la DM2. La DM2 se considera un factor de alto riesgo para padecer cuadros clínicos críticos y defunciones por COVID-19. Asimismo, se han detallado posibles vías mecanísticas patológicas multifacéticas desencadenadas por la hiperglucemia que ocasionan una considerable vulnerabilidad ante la infección por SARS-CoV-2.

Palabras clave: Diabetes Mellitus Tipo 2. Síndrome Respiratorio Agudo Grave. COVID-19. SARS-CoV2.

Abstract

Introduction: Multiple studies support the association between type 2 diabetes mellitus (DM2) and the severe clinical course of coronavirus disease 2019 (COVID-19). This systematic review was carried out with the aim of determining the clinical-epidemiological link between DM2 and COVID-19. **Methods:** A systematic review of articles included in the Embase, Web of Science, Cochrane, PubMed, Scielo and Scopus databases (Q1-Q4), published from February 7, 2020 to October 2021, was carried out. To evaluate the study quality, quality assessment tools were used. **Results:** A total of 32 studies were analyzed, 65.6% were single-center, 87.5% were retrospective studies, in 18.8% studies only patients with COVID-19 and DM2 were included. In 84.3% of the studies, the predominant sex of the patients was male. In 47% of the studies, the age of the patients was greater than or equal to 60 years. In addition, 90.6% of studies reported comorbidities such as hypertension. 87.5% were good quality studies. **Conclusions:** The following stand out as points of convergence in the current scenario of the syndemic between COVID-19 and DM2: advanced age, deterioration of the immune response, higher levels of inflammatory markers and the association with complications and comorbidities of DM2. DM2 is considered a high risk factor for critical clinical conditions and deaths from COVID-19. Likewise, possible multifaceted pathological mechanistic pathways triggered by hyperglycemia that cause considerable vulnerability to SARS-CoV-2 infection have been detailed.

Keywords: Diabetes Mellitus. Type 2 Diabetes Mellitus. Severe Acute Respiratory Syndrome. Coronavirus.COVID-19. Sars-Cov-2. Inflammation.

INDICE

Resumen.....	2
Cláusula de licencia y autorización para publicación en el Repositorio Institucional.....	5
Cláusula de propiedad intelectual.....	¡Error! Marcador no definido..... 6
AGRADECIMIENTO	7
DEDICATORIA	8
INTRODUCCIÓN.....	9
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	10
JUSTIFICACIÓN.....	12
MARCO TEÓRICO.....	13
OBJETIVOS	18
General.....	18
Específicos	18
METODOLOGÍA.....	18
Criterios de elegibilidad	18
Fuente de información	19
Estrategia de búsqueda.....	19
Gestión de los datos	19
Proceso de selección.....	19
Proceso de recopilación de datos.....	19
Elementos de los datos	20
Resultados y priorización	20
Riesgo de sesgo en estudios individuales.....	20
RESULTADOS.....	20
Identificación del estudio y características de los estudios incluidos.....	20
DISCUSIÓN.....	27
LIMITACIONES.....	33
CONCLUSIÓN	34
CONFLICTO DE INTERÉS.....	34
BIBLIOGRAFÍA.....	35

Cláusula de licencia y autorización para publicación en el Repositorio Institucional

Alicia de los Ángeles Morocho Zambrano en calidad de autora y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación “Vínculo clínico epidemiológico entre la diabetes mellitus tipo 2 y la COVID-19”, de conformidad con el Art. 114 del CÓDIGO ORGÁNICO DE LA ECONOMÍA SOCIAL DE LOS CONOCIMIENTOS, CREATIVIDAD E INNOVACIÓN reconozco a favor de la Universidad de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos.

Asimismo, autorizo a la Universidad de Cuenca para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el repositorio institucional, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 12 de septiembre del 2022.



Alicia de los Ángeles Morocho Zambrano

c.i: 0925197352

Cláusula de Propiedad Intelectual

Alicia de los Ángeles Morocho Zambrano autora del trabajo de titulación “Vínculo clínico epidemiológico entre la diabetes mellitus tipo 2 y la COVID-19”, certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad de su autora.

Cuenca, 12 de septiembre del 2022.



Alicia de los Ángeles Morocho Zambrano
C.I: 0925197352

AGRADECIMIENTO

A toda mi familia, en especial a mis padres Mesías Morocho y Alicia Zambrano, a mis docentes y compañeros de maestría de epidemiología de la Universidad de Cuenca.

DEDICATORIA

A toda aquella persona que se dedica a la noble profesión médica por su espíritu de servicio desde el inicio de la pandemia por COVID-19.

INTRODUCCIÓN

La COVID-19 se declaró como pandemia el 11 de marzo de 2020 debido a su expansión global ya que el 27 de marzo de 2020 se confirmaron 595,800 casos y un total de 27,324 muertes. La propagación acelerada del SARS-CoV-2 generó una congestión en el sistema de salud pública. En efecto, América Latina y el Caribe presentaron una tasa de casos positivos de 30.22 por cada 100.000 individuos (1-8).

En términos generales el 81 % de los individuos con COVID-19 presentan síntomas leves, el 14 % desarrolla una enfermedad grave y en particular el 5 % desencadenan cuadros críticos (9). Entre los signos y síntomas más frecuentes de COVID-19 resaltan la fiebre, tos y disnea. Cabe destacar que la COVID-19 ocasiona una afección multisistémica, pero especialmente afecta los pulmones, el corazón, los riñones, el cerebro y el aparato gastrointestinal (10).

Las infecciones de las vías respiratorias producidas por el SARS-CoV-2 se presentan con cuadros de leves a severos, pero se ha observado mayor gravedad en individuos que padecen comorbilidades previas como: diabetes, hipertensión arterial, enfermedades renales, hepáticas, inmunológicas, respiratorias antecesoras y cardiovasculares (1-8).

En la presente revisión sistemática se destaca el vínculo clínico epidemiológico entre la diabetes tipo 2 y COVID-19, sindemia que ha representado una catástrofe para los sistemas mundiales de salud. Como antecedente cabe mencionar la elevada morbimortalidad ocasionada por la diabetes, condición clínica que se ha reconocido como una pandemia, ya que, en 2021, se estimó que 537 millones de personas presentaban diabetes (11,12). Generalmente esta patología desencadena complicaciones cardiovasculares, renales y periféricas. Además, condiciona un medio vulnerable para adquirir infecciones y presentar complicaciones debido a que desarrolla un entorno protrombótico y proinflamatorio a nivel micro y macrovascular que desgasta la acción inmunitaria.

En particular, la problemática actual en la vigilancia epidemiológica de la DM2 radica en la escalada precipitosa de su tasa de prevalencia y en consecuencia el incremento de población en riesgo de presentar cuadros clínicos graves de

UCUENCA

COVID-19 (13-16). La OMS en China observó que en 55,924 casos de COVID-19 el 9,2 % de individuos presentaban diabetes (17). A la par, en Italia una investigación en la que participaron 86,499 personas infectadas por el SARS-CoV-2, expuso que la diabetes tipo 2 representa el segundo factor de riesgo para presentar COVID-19, un 33,9 % (18). Además, un estudio realizado en España reportó que de 113,407 personas contagiadas por SARS-CoV-2 el 16,2 presentaron diabetes tipo 2 (19).

El aporte de este trabajo de investigación reside en la minuciosa síntesis de evidencia, con base en publicaciones científicas recientes, que nos confiere información confiable y adecuada al contexto de la pandemia por COVID-19. Asimismo, se contribuye con material útil que destaca la importancia de la vigilancia epidemiológica, prevención, diagnóstico temprano, control de complicaciones y toma de decisiones en salud con respecto a la diabetes tipo 2 y COVID-19.

En el contexto del marco teórico se describe: la Diabetes tipo 2 como la pandemia del siglo XXI. Asimismo, la COVID-19 y Diabetes tipo 2 como dos pandemias en simbiosis relacionadas entre sí, el detalle de los posibles mecanismos fisiopatológicos desencadenados por estas dos entidades patológicas y el análisis clínico-epidemiológico correspondiente.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En 2021, se estimó que 537 millones de personas presentaron diabetes, cifra que se proyectó a 643 millones para 2030, y 783 millones para 2045 (11). Asimismo, se estimó que más de 6,7 millones de personas entre 20 y 79 años fallecieron por causas relacionadas con la diabetes en 2021 (11).

La diabetes tipo 2 se considera uno de los factores de riesgo independiente de mortalidad relacionada por COVID-19, causada por coronavirus (SARS-CoV-2). La infección de este virus se manifiesta de diferentes formas clínicas y en la mayoría de las ocasiones origina cuadros respiratorios muy severos sobre todo en grupos de individuos con comorbilidades como diabetes, hipertensión arterial y enfermedades cardiovasculares (13-16,20).

UCUENCA

En un estudio efectuado en China, aproximadamente el 20 % de los individuos infectados por el SARS-CoV-2 presentaron como antecedente el diagnóstico de diabetes tipo 2. Además, se determinó que el grupo de pacientes con diabetes sostenía una probabilidad superior de mortalidad intrahospitalaria con un OR de 2.85 (95 % IC 1.35-6.05, $p= 0.0062$) (21). Asimismo, una investigación realizada en Estados Unidos de Norteamérica, destacó que el 58 % de los enfermos críticos con COVID-19 presentaron diabetes (22). Además, se ha reportado que en México el 17,6 % de pacientes con COVID-19 presentaron diabetes tipo 2 (23), en Perú el 7,1 % (24) y en el Ecuador el 10,4% (25), respectivamente.

En particular la COVID-19 converge con la DM2 en varios puntos como: la edad, (26, 27), el deterioro de la respuesta inmune al SARS-CoV-2 en individuos con hiperglucemia o diabetes tipo 2, el incremento de la morbimortalidad y la asociación con otras comorbilidades (28-30). Por ello, en referencia a la diabetes, se requiere detallar el entorno proinflamatorio y protrombótico a nivel microvascular y macrovascular ocasionado por la hiperglucemia crónica perenne que desgasta la acción inmunitaria de forma directa e indirecta. En consecuencia, se origina una considerable vulnerabilidad ante las infecciones, fenómeno que prevalece en el tracto respiratorio (5,31,32,13,14).

Se considera a la diabetes tipo 2 como uno de los factores de riesgo para presentar cuadros graves producidos por el SARS-CoV-2 (31,32,13,14). En definitiva, la sinergia entre la diabetes tipo 2 y COVID-19 predisponen a los individuos a mal pronóstico sobre todo aquellos que no poseen control glucémico adecuado y que presentan estilos de vida poco saludables (33-36).

La presente revisión sistemática se realizó con el objetivo de determinar el vínculo clínico epidemiológico entre la DM2 y la COVID-19, para de proporcionar el conocimiento necesario y contribuir en la disminución del impacto causado por la COVID-19. Por tal motivo resulta sustancial plantearnos la siguiente interrogante: ¿Cuál es el vínculo clínico epidemiológico entre la DM2 y la COVID-19?

JUSTIFICACIÓN

Al considerar la transformación del panorama epidemiológico global en el que despuntan las enfermedades crónicas no transmisibles, destaca la diabetes tipo 2 entre las primeras causas de morbilidad y mortalidad (37, 38). En particular, el vínculo entre la diabetes tipo 2 y COVID-19 reside en que ambas patologías se consideran pandemias que han ocasionado un gran impacto sanitario, económico y social. De hecho, los gastos directos en salud ocasionados solo por la diabetes ya se encuentran cerca de un billón de dólares y se incrementarían hasta superar esta cifra para 2030 (11).

La diabetes tipo 2 y COVID-19 sostienen una relación adicional con comorbilidades como la obesidad y la hipertensión arterial que actúan como detonantes predisponentes para una serie de complicaciones y en consecuencia de fallecimientos. En efecto, la diabetes tipo 2 se considera un factor de riesgo para el empeoramiento de COVID-19 ya que propicia un medio proinflamatorio debido a la hiperglucemia sostenida (32,14). En definitiva, la sinergia entre la DM2 y COVID-19 sitúan a los individuos en mal pronóstico, sobre todo aquellos con reducida adherencia al tratamiento (33,34,39,17).

Se considera trascendental identificar de forma oportuna las comorbilidades asociadas a la DM2, con la finalidad de brindar un abordaje terapéutico adecuado. Asimismo, se requiere la creación de estrategias sanitarias guiadas hacia la prevención y tratamiento de complicaciones secundarias de la DM2 (40).

La importancia que amerita el estudio de la sindemia entre diabetes tipo 2 y COVID-19 reside en la identificación de determinantes de salud con oportunidad de mejora para implementar políticas de salud con el objetivo de disminuir las complicaciones y decesos de personas con diabetes tipo 2. Resulta fundamental el aporte del conocimiento científico y su difusión a los profesionales de la salud destacando la prioridad de la buena adherencia al tratamiento, buen control glucémico y el estímulo de un estilo de vida saludable.

Cabe destacar que este trabajo de investigación se ajusta a las prioridades de investigación en salud 2013-2017, propuestas por el Ministerio de Salud Pública (MSP), en el área de investigación definida como enfermedades endocrinas en la sublínea de perfil epidemiológico. Asimismo, se encuentra dentro de las líneas

UCUENCA

de investigación establecidas por la Universidad de Cuenca con el nivel de madurez (evidencia), encasillado como enfermedades emergentes, dentro del contexto de patologías crónicas no transmisibles (41,42).

Este trabajo de investigación beneficiará a la población de personas que padecen DM2, ya que se enfatiza en la importancia del adecuado control de la DM2 para evitar complicaciones y discapacidad. Asimismo, contribuirá al sistema de salud para tomar medidas de prevención que eviten el colapso en los sistemas de salud, ya golpeados por la pandemia de COVID-19. Adicionalmente, beneficiara a la comunidad médica y científica puesto que aportara conocimiento necesario para enfrentar los impactos que ocasiona la pandemia de DM2 y COVID-19.

MARCO TEÓRICO

Diabetes tipo 2, la pandemia del siglo XXI

La diabetes se ha convertido en una epidemia contemporánea. Se calcula que en la actualidad más de 500 millones de personas a nivel mundial se han diagnosticado con DM (43). En particular, la diabetes tipo 2 se precisa como un síndrome complejo ocasionado por la interacción genético-ambiental y determinada por una hiperglucemia crónica, consecuencia de la deficiencia en la secreción o acción de la insulina. La DM2 desencadena complicaciones agudas (cetoacidosis y coma hiperosmolar), crónicas microvasculares (retinopatías y neuropatías) y macrovasculares (cardiopatía coronaria, enfermedades cerebrovasculares y vasculares periféricas (44,45).

El diagnóstico se establece mediante la presencia de los signos clásicos de hiperglucemia y una prueba sanguínea anormal: una concentración plasmática de glucosa ≥ 7 mmol/L (o 126 mg/dL) o bien $\geq 11,1$ mmol/L (o 200 mg/dL) 2 horas después de beber una solución con 75 g de glucosa. Además, el diagnóstico se puede efectuar en presencia de pruebas sanguíneas anormales en dos días diferentes (46-48).

Se ha proyectado que la cifra de personas con diagnóstico de DM2 se multiplique de forma sustancial en las próximas décadas, fundamentalmente a expensas del incremento de la prevalencia en los países con ingresos económicos bajos y

UCUENCA

medios (49). Asimismo, anualmente se registran más de 12 millones de muertes atribuibles a la diabetes mellitus (DM) en el mundo, duplicando las cifras de mortalidad reportadas en la década de los 90 (11, 50, 51).

Cabe destacar que la DM2 se asocia a la obesidad, el síndrome metabólico, factores de origen genético y socioambiental. Por consiguiente, se calcula que existen actualmente más de 463 millones de diabéticos en todo el mundo y que para el 2045 se observará un total de 700 millones de enfermos. Además, la OMS (Organización Mundial de la Salud) pronostica que para el año 2030 se observará un aproximado de cuatro millones de muertes al año debido a DM (52,31,53).

La DM2 se considera una problemática de salud pública a nivel mundial que generalmente afecta a la población adulta. Sin embargo, en los últimos años se ha evidenciado su presencia en pacientes pediátricos y en adolescentes por lo que incrementa la morbimortalidad asociada a complicaciones micro y macrovasculares con la reducción de la esperanza por años de vida. En consecuencia, la prevención secundaria, atenciones médicas y la terapéutica comúnmente suelen ser costosas para los familiares y pacientes que padecen de este trastorno. A pesar de las estrategias preventivas continúa ascendiendo el número de diabéticos en todo el mundo debido a múltiples factores epidemiológicos que deben analizarse de manera holística según la situación geográfica, cultural y económica de la población para la detección de prediabéticos y diabéticos no diagnosticados de forma efectiva y oportuna (52,54).

DM2 y COVID-19: etiopatogenia

La DM2 es una enfermedad crónica no transmisible, que se caracteriza por la presencia de hiperglucemia crónica y perenne que generalmente origina la decadencia progresiva de órganos por medio del daño micro y macrovascular desarrollando un estado proinflamatorio y protrombótico (55). De hecho, en transcurso de la evolución de la DM2 no solo instauran complicaciones agudas o crónicas, sino que también se altera el sistema de complemento distorsionando la activación de la inmunidad innata y adquirida. Asimismo, la hiperglucemia

UCUENCA

crónica trastorna la función de los neutrófilos y monocitos (quimiotaxis, actividad bactericida y la fagocitosis) (55, 56).

Es preciso señalar que en la DM2 favorece la glucosilación proteica crónica que trastorna toda actividad del sistema mayor de histocompatibilidad. La hiperglucemia sostenida de forma crónica activa a los factores involucrados en la inflamación como son: la proteína C reactiva (PCR-US), el receptor tipo toll-4 (RTT4), el IAP-1, IL-1 β , IL-6, TNF- α y el receptor tipo toll-2 (RTT2). Igualmente, se activan mediadores proinflamatorios como el TNF- α , PCR-US y PQM-1 a través de varias vías de señalización del estrés oxidativo instaurando un ciclo de retroalimentación (56,55). En efecto, el estado proinflamatorio y protrombótico proporcionado por la DM2 por medio de la activación inflamatoria favorece a que el sistema inmune se menoscabe con el tiempo, condición que genera vulnerabilidad a infecciones y sepsis (32).

Los lazos fisiopatológicos entre la COVID-19 y la DM2 radican en la alteración de la homeostasis de la glucosa, inflamación, estado inmunológico alterado y activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) (55,57). El primer punto de aproximación entre las dos patologías es la hiperglucemia crónica la que genera una baja regulación de la expresión ACE2 (enzima convertidora de Angiotensina 2), que convierte a la Angiotensina II (produce pro inflamación y vasoconstricción) en Angiotensina 1-7 (produce anti inflamación y vasodilatación). Por tal razón las células se tornan susceptibles a la acción inflamatoria y lacerante de los virus. En concreto, el SARS-CoV2 utiliza a la ACE2 como un receptor provocando que se sobre expresen los niveles de Angiotensina 2 lo que causa perjuicio celular, hiperinflamación y deficiencia respiratoria (32,58,56).

Se ha demostrado que el virus causante de la COVID-19 deteriora a las células beta de los islotes de Langerhans del páncreas de forma directa ya que emplea el ACE2 como receptor con la finalidad de ingresar e infectar a la célula pancreática (32,58,56).

El segundo mecanismo consiste en la lesión celular por medio de la enzima dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) que está presente en personas con tratamiento

UCUENCA

basado en fármacos antidiabéticos como la tiazolidinedionas. Esta enzima actúa como receptor funcional y para la sobreexpresión de ACE2 por parte del virus con el fin de crear cuadros clínicos graves (56,32).

Diabetes tipo 2 y la COVID-19: análisis clínico y epidemiológico

En términos generales la diabetes tipo 2 presentó una prevalencia mundial en el 2019 de alrededor de 9,3 %. Asimismo, en 2017 ocasionó 270.702 defunciones, es decir 83 por cada 100.000 habitantes. Según la OMS en los últimos 34 años se ha duplicado de manera significativa (4,7% al 8,5%). Cabe destacar que en el continente americano actualmente existen 62 millones de individuos con DM2, (31, 59).

El nexo entre diabetes tipo 2 y COVID-19, en el que destacan factores predisponentes como la edad avanzada y comorbilidades, refleja una simbiosis que ha ocasionado el colapso de la mayoría de los sistemas de salud a nivel mundial ya que a diario se ha observado un aumento desproporcionado en la demanda de atención médica. En efecto, se considera a la DM2 como uno de los factores de riesgo para la adquisición de escenarios agudos graves producidos por el SARS-CoV-2 (32,31,13,14).

La diabetes tipo 2 es uno de los factores de riesgo independiente en cuanto a la mortalidad relacionada por COVID-19. La infección por SARS-CoV-2 se manifiesta de diferentes formas clínicas que en la mayoría de las ocasiones origina cuadros respiratorios muy severos que empeoran el pronóstico de supervivencia particularmente en grupos de individuos con antecedentes de patologías crónicas (15,14,16,13). En efecto, la DM2 ha facilitado la acción del SARS-CoV-2. Asimismo, la pandemia por COVID-19 ha sostenido un gran impacto en la salud mundial a comparación de sus predecesoras debido a la alta tasa de letalidad (6.7%.) y de transmisión (58).

Con respecto a la edad, se ha señalado un incremento en la prevalencia de diabéticos contagiados con el SARS-CoV-2, gran parte individuos mayores de 65 años con hiperglucemia. De hecho, la edad avanzada se relaciona con la inmunodepresión. Además, los pacientes de este grupo etario poseen una alta

UCUENCA

prevalencia de hipertensión arterial, por lo que son propensos a mal pronóstico y candidatos a ingresos hospitalarios (27,14,60,40).

Con respecto a la ventilación mecánica en personas con DM2 y síndrome de distrés respiratorio se considera su baja tasa de sobrevivencia o alto riesgo de muerte por lo que dicho escenario clínico evidencia mal pronóstico. Cabe subrayar que de por sí sola la ventilación mecánica en pacientes que padecen de distrés respiratorio agudo (SDRA) representa mal pronóstico en cuanto al estado clínico sea en ventilación mecánica invasiva o no invasiva. Se ha demostrado que los individuos con DM2 presentan un descenso en el índice de vida, es decir con un HR (Hazard Ratio) de 2.60 (61,14).

Por otra parte, en las Unidades de cuidados intensivos que albergan a pacientes infectados con el SARS-CoV-2, la DM2 ocupa la segunda causa (OR de 2.79), además, presentan un riesgo a morir más alto que el de la población no diabética con un OR de 3.21 (95% IC 1.82–5.64, $p < 0.0001$, I² = 16%) (62).

En definitiva, el control glicémico juega un rol muy importante en la COVID-19 ya que la alteración en el metabolismo de los carbohidratos desencadena complicaciones como la cetoacidosis diabética y la hipoglicemia, condiciones que incrementan la mortalidad.

La DM2 es una condición clínica responsable de la morbimortalidad de la población que la padece, esta patología armoniza la acción recíproca huésped-agentes infecciosos y las respuestas inmunes. En específico, origina un entorno proinflamatorio y protrombótico a nivel micro y macrovascular por la hiperglucemia crónica perenne que desgasta la acción inmunitaria de forma directa e indirecta (5,32,31,13,14).

En un análisis de diez estudios chinos cuya población fue de 2.209 participantes, se evidenció que el 11 % de individuos padecían DM2. De forma análoga, en otro trabajo de investigación realizado en Italia en 335 pacientes con COVID-19 se reportó una prevalencia del 36 % de personas diabéticas. La DM2 no controlada en el transcurso de la evolución clínica origina daños a órganos, nervios y vasos sanguíneos (a nivel macro y microvascular) (52,63-66).

UCUENCA

La escalada de casos de COVID-19 confluye con la epidemia de DM2. En parte como consecuencia de la epidemia de DM2 se acrecientan los casos de infección por SARS-CoV-2, sobre todo en la población adulta mayor (26,27), en parte debido al deterioro de la respuesta inmune al SARS-CoV-2 en individuos con DM2 y de edad avanzada (28-30). En efecto, la DM2 incrementa la morbimortalidad de la población que la padece, ya que armoniza la acción recíproca huésped-agente infeccioso y las respuestas inmunes (5,31,32,13,14).

Además, las complicaciones de la DM2 y la asociación a otras comorbilidades como hipertensión arterial, enfermedad de las arterias coronarias, infarto de miocardio, entre otras, se presentan frecuentemente en los individuos con diagnóstico de DM2 de edad avanzada. De hecho, la DM2 se considera un factor de riesgo independiente de mortalidad relacionada a la COVID-19 (13,67).

OBJETIVOS

General

Determinar el vínculo clínico epidemiológico entre diabetes mellitus tipo 2 y la COVID-19.

Específicos

- Evaluar la calidad y metodología empleadas en las investigaciones realizadas acerca del vínculo clínico epidemiológico entre la diabetes mellitus tipo 2 y la COVID-19.
- Describir las características clínicas epidemiológicas descritas en los estudios
- Describir los posibles mecanismos fisiopatológicos desencadenados por la diabetes tipo 2 y su relación con la COVID-19.

METODOLOGÍA

Criterios de elegibilidad

Se incluyeron estudios de cohorte retrospectiva, cohorte prospectiva, caso-control, corte transversal, que fueron publicados. Los artículos originales describen en los resultados del vínculo clínico epidemiológico entre la diabetes

UCUENCA

tipo 2 y la COVID-19 por medio de una metodología y evaluación estadística que permite la comprobación de hipótesis. Además, se excluyeron los artículos de los que no se obtuvo el texto en formato completo. Los artículos de diabetes tipo 1 se excluyeron de nuestro análisis. Se incluyeron artículos originales publicados en idioma español, inglés y francés.

Fuente de información

Se realizó la exploración y búsqueda de literatura en las bases de datos Scopus, Web of Science, Cochrane, PubMed, Scielo y Embase hasta el 4 de noviembre de 2021.

Estrategia de búsqueda

En particular, se llevó a cabo una búsqueda sistemática de publicaciones en las que se evalúa el vínculo clínico epidemiológico entre la diabetes mellitus tipo 2 y la COVID-19. Se manejaron los términos "SARSCoV-2" "COVID-19", "Síndrome Respiratorio Agudo Grave", "Diabetes Mellitus", "Diabetes Tipo 2". Asimismo, se manejaron operadores Booleanos tales como "AND", "NOT" y "OR". Cabe recalcar que no se manejaron en la búsqueda filtros de fecha y se excluyeron los artículos duplicados.

Gestión de los datos

En la presente revisión sistemática se utilizó la metodología PRISMA (Declaración PRISMA-P 2015).

Proceso de selección

Se examinaron los títulos y resúmenes que se identificaron en bases de datos electrónicas para su potencial inclusión para localizar los textos completos. Además, se evaluó el contenido de los artículos para comprobar la elegibilidad y completar las listas de verificación de criterios de inclusión y exclusión. Se eligieron los estudios de diseño observacional en los que se describe el vínculo clínico epidemiológico entre la DM2 y la COVID-19. Se excluyeron los estudios de editoriales, reseñas, protocolos, notas, y artículos de revisión

Proceso de recopilación de datos

En la presente revisión sistemática sin metaanálisis, se efectuó una recapitulación narrativa de los datos compilados. Cabe destacar que esta revisión sistemática no demandó la aprobación de un comité de ética.

UCUENCA

Elementos de los datos

Se consideró la población de pacientes con COVID-19 (con y sin DM2) y sus características clínicas y epidemiológicas como edad, sexo, índice de masa corporal (IMC), hospitalización, comorbilidades y complicaciones.

Resultados y priorización

Se consideró como resultados destacados: nombre del primer autor que se realizó el estudio, año, país, fecha de publicación, escenario, diseño del estudio, limitaciones, calidad del estudio, población de pacientes (pacientes con DM2 / total de pacientes), media/mediana de edad y sexo de los participantes del estudio, índice de masa corporal (IMC) y comorbilidades.

Riesgo de sesgo en estudios individuales

Para evaluar de la calidad de los estudios, incluido el riesgo de sesgo, se utilizó las herramientas de evaluación de calidad de estudio de los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos, según el diseño de cada estudio.

RESULTADOS

Identificación del estudio y características de los estudios incluidos

Se encontraron en la primera búsqueda inicial 9905 referencias y luego de apartar publicaciones repetidas, el número disminuyó a 2204, número que disminuyó a 822 focalizados en el vínculo epidemiológico de la diabetes tipo 2 y la COVID-19. Posterior a la lectura completa se seleccionó 119 artículos que desarrollaron claramente el tema. Después de una segunda lectura, se incluyeron 32 artículos en esta revisión sistemática. En la figura 1 se expone el proceso de selección de estudios.

Figura 1. Diagrama de flujo de selección de estudios.

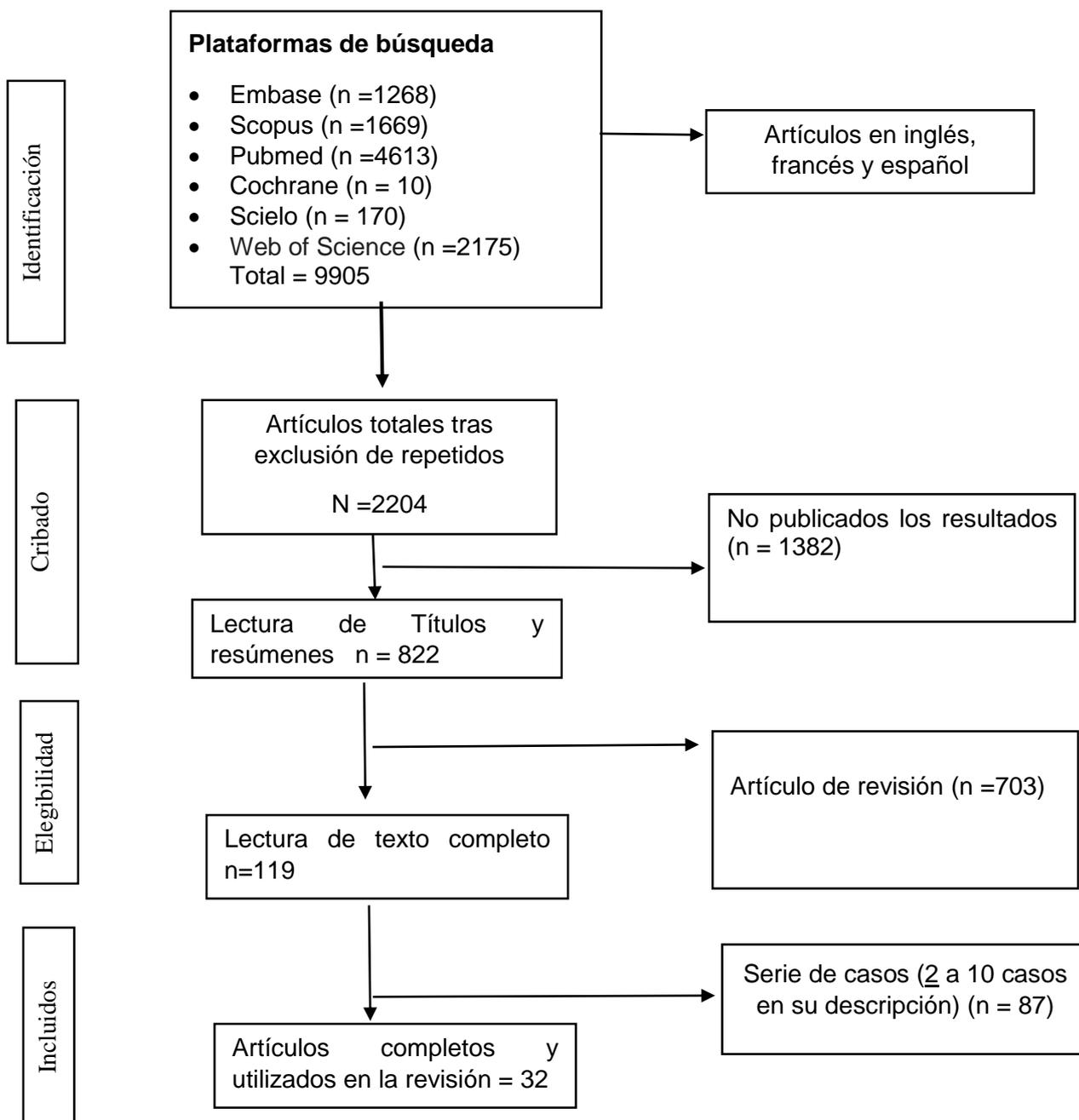


Tabla 1. Características de los estudios incluidos

Primer autor	País	Fecha de publicación	Escenario	Limitaciones	Calidad del estudio
Wang D. (68)	China	7 de febrero de 2020	Unicéntrico Hospital en Wuhan.	No se obtuvo suero de pacientes para evaluar la viremia. La mayoría de los pacientes todavía están hospitalizados en el momento de la presentación del manuscrito.	Buena calidad
Guan W.J. (69)	China	28 de febrero de 2020	Multicéntrico 552 hospitales	Documentación fragmentada del historial de exposición y las pruebas de laboratorio. La generación de datos fue impulsada clínicamente y no sistemática.	Buena calidad
Shi Y. (70)	China	18 de marzo de 2020	Multicéntrico Hospitales en la provincia de Zhejiang, China	NR	Buena calidad
Guo W. (71)	China	31 de marzo de 2020	Unicéntrico Hospital Wuhan Union.	Indicadores para pacientes diabéticos con otras comorbilidades son ligeramente más altos que aquellos sin otras comorbilidades	Buena calidad
Cai Q. (72)	China	02 de abril de 2020	Unicéntrico Hospital en Shenzhen.	NR	Buena calidad
Wang X. (73)	China	03 de abril de 2020	Unicéntrico Hospital en Wuhan,	Exámenes bioquímicos no se efectuaron durante el seguimiento.	Buena calidad
Feng Y. (74)	China	10 de abril de 2020	Multicéntrico 3 Hospitales en China.	Reducido número de la muestra.	Buena calidad
Mao L. (75)	China	10 de abril de 2020	Multicéntrico Hospitales en Wuhan.	Reducido número de pacientes y sesgos en la observación clínica. La mayoría de los pacientes aún se encontraban hospitalizados.	Buena calidad
Li X. (76)	China	12 de abril de 2020	Unicéntrico Hospital en Wuhan	Sesgo de recuerdo. Faltan datos sobre algunas variables. Ausencia de datos comparativos de pacientes con COVID-19 no ingresados o de otros pacientes críticos.	Buena calidad
Yan Y. (77)	China	27 de abril de 2020	Unicéntrico Hospital Tongji.	Reducido tamaño de la muestra.	Buena calidad
Wang L. (78)	China	30 de abril de 2020;	Unicéntrico Hospital en Wuhan.	Falta de seguimiento a pacientes en prediálisis con ERC.	Buena calidad
Zhu L. (79)	China	30 de abril de 2020	Multicéntrico Hospitales de la provincia de Hubei, China	No se recuperó el estado pre hospitalario de DM de la cohorte.	Buena calidad
Zhang Y. (80)	China	6 de mayo de 2021	Multicéntrico Hospital Wuhan Jinyintan y Hospital de Medicina Tradicional China Huangshi	Las concentraciones plasmáticas de ACE2 pueden no considerarse un reflejo de los niveles tisulares.	Buena calidad
Chen Y. (81)	China	14 de mayo de 2020	Unicéntrico Hospital Central de Wuhan,	Restricciones para clasificar los casos verdaderos SARS-CoV-2 negativos.	Buena calidad
Cariou B. (82)	Francia	29 de mayo de 2020	Multicéntrico. 53 centros de Francia	Reducido tamaño de la muestra. Proporción considerable de pacientes sin HbA1c disponible. Enfoque del pronóstico a corto plazo	Buena calidad
Raoufi M. (83)	Irán	25 de junio de 2020	Unicéntrico Hospital de atención terciaria en Teherán, Irán	El número de casos en cada grupo fue acentuadamente diferente.	Buena calidad
Smith S. (84)	EE.UU.	26 de junio de 2020	Unicéntrico. Centro Médico Saint Barnabas, Livingston.	NR	Buena calidad
González M. (85)	Italia	15 de julio del 2020.	Unicéntrico Hospital para COVID-19, OGR.	Limitadas variables de los diabéticos con COVID-19.	Mala calidad
Yi, H. (86)	China	29 de julio de 2020	Multicéntrico. 4 hospitales de Wuhan, Shanghai y la provincia de Anhui.	Tamaño relativamente reducido de la muestra.	Buena calidad
Wang F (87)	China	8 de agosto de 2020	Unicéntrico Nuevo hospital de Wuhan	Reducido tamaño de la muestra. Hospital designado para casos severos. Falta de un grupo de control.	Buena calidad
Abbas, HM. (88)	Irak	04 de septiembre de 2020	Unicéntrico Hospital Al-Shafaa.	NR	Buena calidad
Conway J (89)	Inglaterra	21 de septiembre de 2020.	Unicéntrico Hospital General de Distrito en el Reino Unido	Reducido número de población incluida.	Buena calidad
Akbariqomi Mostafa (90)	India	24 septiembre de 2020	Unicéntrico Hospital Baqiyatallah.	Falta de datos y de seguimiento de los resultados a corto plazo.	Buena calidad
Zhang N. (91)	China	24 de septiembre de 2020	Unicéntrico Hospital Central de Wuhan.	Muestra relativamente pequeña. Evidencia de factores de confusión y sesgo de selección.	Buena calidad

Holman N. (92)	Inglaterra	01 de octubre del 2020	Multicéntrico Población nacional sobre personas con diabetes tipo 1 y tipo 2 recopilados por la Auditoría Nacional de Diabetes	Las variables se limitaron a las recopiladas por la NDA, que no incluye diversas comorbilidades.	Calidad regular
Mansour A. (93)	Irán	16 de noviembre de 2020	Unicéntrico Hospital Shariati,	Reducido tamaño de la muestra. Falta de mediciones de HbA1c en todos los pacientes.	Buena calidad
McGurnaghan S. (94)	Escocia	23 de diciembre de 2020	Multicéntrico Población total de Escocia, incluidas todas las personas con diabetes que vivían 3 semanas antes del comienzo de la pandemia en Escocia (estimado el 7 de febrero de 2020).	Falta de datos de control de calidad sobre la asignación de muertes por COVID-19. Estimación de las cifras de población por grupos de edad y sexo.	Calidad regular
Navarrete P. (95)	Perú	diciembre de 2020	Unicéntrico Hospital Emergencia Ate Vitarte.	Múltiples factores de confusión: edad avanzada, consumo de tabaco y obesidad/sobrepeso.	Calidad regular
Lalau J (96)	Francia	mayo de 2021	Multicéntrico 68 centros franceses	NR	Buena calidad
Mishra Y (97)	India	02 de julio de 2021	Unicéntrico Centro de atención de COVID en India.	Insuficientes datos para otros factores de riesgo como malignidad, neutropenia, VIH o trasplante de órganos. No se evidencia un grupo control.	Buena calidad
Abdullah A (98)	Kuwait	08 de agosto de 2021	Unicéntrico Hospital en Kuwait.	NR	Buena calidad
Baili, H (99)	Francia	octubre de 2021	Unicéntrico Hospital Universitario de Mahdia.	NR	Buena calidad

ACE2: Enzima convertidora de angiotensina-2, **HbA1c:** hemoglobina glicosilada, **NR:** No reportado **NDA:** Auditoría Nacional de la Diabetes, **ERC:** Enfermedad renal crónica, **DM:** Diabetes mellitus

Se incluyeron en la revisión sistemática en total 32 estudios. Las características de los estudios incluidos se exponen en la **Tabla 1**. Se consideraron 7 estudios de Europa (3 de Francia, 2 de Inglaterra, 1 de Escocia, 1 de Italia), 17 estudios fueron de China, 2 de Irán, 2 de India, 1 de Irak, 1 de Perú, 1 de Kuwait y 1 estudio procedía de los Estados Unidos de América (EE.UU.). Los estudios se publicaron entre el 7 de febrero de 2020 y octubre de 2021. Se incluyeron 21 estudios unicéntricos y 11 multicéntricos. Cabe destacar que 7 no reportaron limitaciones. Con respecto a la calidad de los estudios: 28 estudios fueron de buena calidad, 3 calidad regular y 1 de mala calidad.

Tabla 2 Características de los pacientes incluidos

Primer autor	Diseño del estudio	Población de pacientes	Pacientes diabéticos/Total de pacientes %	Edad, media o mediana	Sexo masculino %	IMC-kg/m2	Comorbilidades %
Wang D. (68)	Cohorte Retrospectivo	UCI y No UCI	Total (n = 138) DM (14/138) 10.14%	56 (42-68) mediana	54,3%	NR	HTA: 31,2%, enfermedades cardiovasculares: 14,5%, cáncer: 7,2 %.
Guan W. (69)	Cohorte Retrospectivo.	UCI y No UCI	Total (n = 1099) DM (81/1099) ...	47 (35-58) mediana	58.2%	NR	HTA: 15,0 %, EPOC: 1.1 %, enfermedad coronaria: 2,5 %. ECV: 1,4 %, hepatitis B: 2.1%, cáncer: 0,9%, ERC: 0,7%, inmunodeficiencia: 0,2 %.
Shi Y. (70)	Cohorte Retrospectivo	UCI y No UCI	Total (n = 487) DM (29/487)	46 (19) media ± DE	53.2%	NR	HTA: 20.3%, enfermedad cardiovascular: 2.3%, cáncer: 1% enfermedades crónicas del hígado: 4.5%. ERC: 1.4%. Otros: 32 6.6 %.
Guo W. (71)	Caso –control Retrospectivo	UCI y No UCI	Total (n = 174) DM (37 /174)	61(55-69) mediana	54,1%	NR	HTA: 27%, enfermedad cardiovascular: 32,4%, Malignidad: 2,7%, enfermedad pulmonar: 5.4%, ECV: 2,7%, ERC: 2,7%.
Cai Q. (72)	Cohorte retrospectivo	UCI y No UCI	Total (n = 298) DM (18/298)	47,5 (33-61) mediana	48,66%	23,2 (21,1-25,6) mediana	HTA: 15,8%, enfermedades cardiovasculares: 8.39%, enfermedad hepática: 9,4%, cáncer: 1.3 %.
Wang X. (73)	Cohorte Retrospectivo	UCI y No UCI	Total (n = 1012) DM (27/1012)	50 (39-58) mediana	51,8%	NR	HTA: 4,5%, enfermedades cardiovasculares: 1,5 %, enfermedad del sistema respiratorio: 2,0 %, otras patologías: 3,3 %.
Feng Y. (74)	Cohorte Retrospectivo	UCI y No UCI	Total (n = 476) DM (49/476)	53 (40-64) mediana	56,9 %	NR	HTA: 23,7 %, enfermedad cardiovascular: 8%, tumor maligno: 2,5 %, ECV: 3,6 % inmunosupresión: 1,5 %, EPOC: 4,6 %, ERC: 0,8 %, otros: 21,6 %.
Mao L. (75)	Cohorte Retrospectivo	UCI y No UCI	Total (n = 214) DM (30/214)	52,7 (15,5) media	40,7 %	NR	HTA: 23,8 %, ECV o enfermedad cardiaca: 7,0 %, cáncer: 6,1 %, ERC: 2,8 %.
Li X. (76)	Cohorte Ambispectivo	UCI y No UCI	Total (n = 548) DM (83/548)	60 (48-69) mediana	50,9 %	24,7 (22,4-26,7) mediana	HTA: 30,3 %, EPOC: 3,1 %, asma: 0,9 %, TB: 1,6%, enfermedad coronaria: 6,2%, hepatitis B: 0,9%, ERC: 1,8%, tumor: 4,7%.
Yan Y. (77)	Caso –control Retrospectivo	UCI y No UCI	Total (n = 193) DM (48 /193)	70 (62 -77) mediana	68,8%	NR	HTA: 50,0%, enfermedad cardiovascular: 27,1%, ECV: 10,4%, enfermedad pulmonar crónica: 8,3 %.
Wang L. (78)	Cohorte Retrospectivo	UCI y No UCI	Total (n = 116) DM (17 /116)	54 (38-69) mediana	57.8%	NR	HTA:37.1%, infarto cerebral 6 %, tumor maligno: 0.3%
Zhu L. (79)	Cohorte Retrospectivo	UCI y No UCI	Total (n = 9663) DM2: (952 /9663)	DM2: 62 (55-68) mediana	53,6%	DM2: 24,7 (22,0-26,4) mediana	DM2: (HTA: 53,4 %, la enfermedad coronaria 13,7 %, ECV: 5,6 %, ERC: 4,9 %. Sin DM2: HTA: 19,7 %, enfermedad coronaria: 3,7 %,ECV: 1,5 %,ERC: 1,3 %)
Zhang Y. (80)	Caso –control Retrospectivo	UCI y No UCI	Total (n = 245) DM: (32 /245)	63.03 (11.81) media	56,9%	28 (41,4) media	HTA: 77 %, ECV: 10.9%, enfermedad coronaria: 82.2%.
Chen Y. (81)	Cohorte Retrospectivo	UCI y No UCI	Total (n = 904) DM: (136/904)	66.0 (60.5-73.5) mediana	46,57%	28 (41,4) media	HTA: 61.7% enfermedad cardiovascular: 21.3%, enfermedad del sistema nervioso: 13.23%), ERC: 11.7%, enfermedad pulmonar crónica: 1.47%, tumor: 1.47%.
Cariou B. (82)	Cohorte Retrospectivo	UCI y No UCI	Total (n = 1317) DM2: (1166/1317)	69,8 ± 13,0 media	64,9 %	28,4 (25,0-32,7) mediana	HTA: 77,2%, dislipidemia: 51,0%, cardiopatía isquémica (SCA/CAR):26,9%, ECV (ictus o AIT): 12,9%, IC: 11.6%, NAFLD o cirrosis hepática: 10.7%, cáncer activo: 15.1%, EPOC: 10.4%, Insuficiencia renal en etapa terminal: 7.2%.
Raoufi M. (83)	Cohorte Retrospectivo	UCI y No UCI	Total (n = 1357) DM2: (117/1357)	66 (55-75) mediana	56,4%	> 30: 16 (13.6%)	HTA: 53%, enfermedad cardiovascular: 33, 3%.
Smith, SM, (84)	Cohorte Retrospectivo	UCI y No UCI	Total (n = 184) DM2: (184/184)	64,4 media	53,3%	29,8 media	HTA: 60,3%, hiperlipidemia: 33,7%, demencia: 13%, ERC: 3 %, enfermedad arterial coronaria: 2,0 %, insuficiencia cardiaca congestiva: 10,9%, asma: 9,8%, fibrilación auricular: 7,6%, cáncer: 9,2%, EPOC: 6,5%, ECV: 5,4%, trasplante renal: 2,7%.

UCUENCA

González M. (85)	Corte transversal	UCI y No UCI	Total (n = 38) DM2: (38/38)	71 a 80: 36,8%	55%	≥30: 29 (76.3%)	HTA: 100%, cardiopatía Isquémica: 63.1%, EPOC: 44.7%, ictus: 21%), ERC: 73.7%, neoplasias: 15.8%.
Yi H. (86)	Cohorte Retrospectivo	UCI y No UCI	Total (n = 521) DM2: (54/521)	63 (52-70) mediana	61,11%	28 (25-32) mediana	HTA: 50, %, enfermedades cardiovasculares: 17,02%, cáncer: 2,17%, inmunosupresión: 3,77%.
Wang F. (87)	Cohorte retrospectivo	UCI y No UCI	Total (n = 28) DM: (28/28)	68,6 (± 9) media	75%	28.22 (5.63) media	HTA: 53.6%, enfermedad cardiovascular:14.3%, ECV: 14.3%, EPOC: 14.3%.
Abbas, H. (88)	Cohorte retrospectivo	UCI y No UCI	Total (n = 284) DM: (71/284)	44,89 ± 16,34 media	53.52%	NR	NR
Conway J. (89)	Cohorte Retrospectivo	UCI y No UCI	Total (n = 71) DM: (16/71)	>60: (75%)	56,3%	25–30: (43, 7%), >30: 9 (56, 3%)	HTA:75%, EPOC: 43,8% ECV: 37,5 %, enfermedad hepática crónica: 18,8 %, demencia: 18,8 %.
Akbariqo mi M. (90)	Cohorte Retrospectivo	UCI y No UCI	Total (n = 595) DM: (148/595)	54 (43–63) mediana	66,9%	≥30: (32, 4%)	HTA: 48,6 %, enfermedad cardiovascular: 27%, asma y enfermedades alérgicas: 14,9%, enfermedad pulmonar: 16,2%, enfermedad renal crónica: 16,2%, enfermedad crónica del hígado: 9,4%, enfermedad de tiroides: 4%, enfermedad reumática: 2%, ECV: 5,4%, cáncer: 3,4%.
Zhang N. (91)	Cohorte Retrospectivo	UCI y No UCI	Total (n = 563) DM: (52/563)	65 (61-73) mediana	63,5%	24,7 (22,3– 26,6)	Enfermedad cardiovascular: 26,9%, ERC: 5,8%, enfermedad hepática:65,4%.
Holman N. (92)	Cohorte retrospectiva	UCI y No UCI	Total (n =2874020) DM2: (2874020 /2874020)	67,5 (13,4) media	55,9%	25.0– 29.9: 31.5%	DM2: ((Infarto de miocardio previo 6,7%, insuficiencia cardíaca 23,9%, Cualquier cardiovascular o renal morbilidad 62,3 %.
Mansour A (93)	Cohorte Retrospectivo	UCI y No UCI	Total (n = 353) DM: (111/353)	63,66 media	57,5 %	28.22: (5.63%)	HTA: 57.66%, enfermedad isquémica del corazón: 35.14%, ECV: 2.70%, ERC: 9.01%, inmunodeficiencia: 6.31%.
McGurnaghan S. (94)	Cohorte Retrospectivo	UCI y No UCI	Total (n = 5 463 300) DM: (319 349/5 463 300)	79.9 (972: 89,8%). Mediana	DM:(n =360972)	30 (27–35) mediana	Patología cardíaca (incluye HTA): 64.3 %
Navarrete P. (95)	Cohorte prospectivo	UCI y No UCI	Total (n = 1947) DM: (280/1947)	60 - 79 :54,8%	67.1%	NR	HTA: 17.6%
Lalau J, (96)	Cohorte Retrospectivo	UCI y No UCI	Total (n = 2951) DM: (2951/2951)	70,9 ± 12,5 media	64.02%	28,7 (25,3– 32,7) mediana	HTA: 80,2 %, insuficiencia cardíaca:12,0%, esteatohepatitis:7,6 %, cirrosis: 2,7 %, cáncer:9,7 %, bronquitis crónica: 9,7 %, apnea del sueño tratada: 11,2 %.
Mishra Y, (97)	Corte transversal	UCI y No UCI	Total (n = 32) DM: (28/32)	58,28 (±8,57) media	53.1%	NR	HTA: 50%, enfermedad de la arteria coronaria: 6.3%.
Abdullah A, (98)	Cohorte Retrospectivo	UCI y No UCI	Total (n = 417) DM: (122/417)	56.44 (± 11.64) media	64.6%	28 (25-32) mediana	HTA: 57.6%, asma:14.1%, EPOC: 0, enfermedad cardiovascular: 18.8%, ERC: 6.9%, malignidad: 2.8%.
Baili H, (99)	Cohorte Retrospectivo	UCI y No UCI	Total (n = 220) DM: (220/220)	66 media	NR	NR	HTA: 69%, enfermedad pulmonar crónica: 12%, insuficiencia renal crónica: 9,5%.

Los datos se presentan como n (%) o media ± DE, o mediana, a menos que se indique lo contrario. **DM:** Diabetes Mellitus, **DM2:** Diabetes Mellitus Tipo 2, **HTA:** Hipertensión arterial, **ERC:** Enfermedad Renal Crónica, **EPOC:** Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, **ECV:** Enfermedad cerebrovascular, **TB:** tuberculosis, **IC:** Insuficiencia cardíaca, **IMC:** Índice de masa corporal, **SCA:** síndrome coronario agudo, **CAR:** revascularización arterial coronaria, **AIT:** ataque isquémico transitorio, **NAFLD:** enfermedad del hígado graso no alcohólico.

UCUENCA

Destacan los estudios retrospectivos en número de 28 (68-75, 77-84, 86-94, 96, 98,99), además se detalla 1 estudio prospectivo (95), 1 ambispectivo (76) y 2 de corte transversal (85,97). Cabe subrayar que el diagnóstico de COVID-19 en gran parte de los estudios requirió la detección del SARS-CoV-2 por reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR). En todos los estudios se informaron los resultados de pacientes que se encontraban en hospitalización tanto UCI Y No UCI.

En 26 estudios se incluyó pacientes con diagnóstico de COVID-19 que presentaron DM2 y que no presentaron DM2 (68-83,86,88,89,90-95,97,98) y en 6 estudios se incluyeron solo pacientes con COVID-19 y DM2 (84,85,87,92,96,99). En 27 estudios el sexo predominante de los pacientes fue masculino (68,69,70,71,73,74,76-80,82 -93,95,96, 97,98). Cabe destacar que la edad de la población de estudio se reportó con la mediana en 16 estudios (68,69,71-74, 76, 77, 78,79 81, 83, 86, 90, 91, 94), con la media en 13 estudios (70, 75, 80, 82, 84, 87, 88, 92, 93, 96, 97,98,99) y en 3 estudios solo porcentaje en rango de edad (85,89,95).

En 15 de los estudios la edad de los pacientes fue mayor o igual a 60 años. En 9 estudios se reportó mediana de IMC (72,76,79,82,86,91,94,96,98), en 5 estudios se reportó media de IMC (80,81,84,87,93), en 5 artículos se presenta en porcentaje el rango de IMC en (83,85, 89,90,92) y en 13 estudios no se reportó el IMC (68, 69, 70, 71, 73, 74, 75, 77,78,88,95,97,99).

Además, 29 estudios reportaron comorbilidades como comorbilidad la HTA, (68-87,89,90), 17 estudios enfermedades cardiovasculares (68,70- 75, 77, 81, 82, 83, 86, 87,90,91,92,98), 10 estudios enfermedad coronaria (69, 76, 79, 80, 82, 84, 85,92,93,97), 17 estudios cáncer (68-72,74- 76, 78, 81, 82, 84, 85, 86, 90, 96, 98), 13 estudios enfermedad cerebrovascular, (69 ,71, 74, 77, 79, 80, 82, 84, 87,89-91, 93) 15 estudios ERC (69, 70, 71, 74, 75,-77, 79, 81, 82, 84, 85, 93,98,99), 4 estudios inmunodeficiencia (69,74,86,93) y 7 estudios enfermedades hepáticas. (70,72,82,89,90,91,96).

Cabe destacar, que un estudio no reportó las comorbilidades de los pacientes (88). Asimismo, los estudios incluidos no presentaron un tamaño muestral uniforme, fluctuando desde 28 pacientes en el estudio realizado por Wang F, et

al. (87) hasta 2874020 pacientes en el estudio efectuado por Holman N, et al. (92).

DISCUSIÓN

Con el antecedente de investigaciones que derivaron en publicaciones científicas en el escenario de la pandemia por COVID-19 se evaluó el vínculo clínico epidemiológico entre la DM2 y COVID-19. El 53 % de los estudios incluidos provienen de China y 21,9 % de Europa, escenarios en los que se reportaron los casos iniciales de pacientes con COVID-19. En el contexto de la globalización, en estos países se observan factores de riesgo para COVID-19 asociados con los estilos de vida occidentales que ocasionan el incremento de enfermedades crónicas no transmisibles. Asimismo, la longevidad es otro factor coadyuvante de riesgo (63,64,52,65,66).

En relación al diseño de los estudios, un 87,5% corresponde a estudios retrospectivos. El 21,9 % de estudios no describieron limitaciones. Con respecto a la calidad de los estudios: 87,5 % estudios fueron de buena calidad, 9,4 % calidad regular y 3,1% de mala calidad. Cabe destacar, que no se evidenciaron resultados publicados de ningún ensayo doble ciego controlado.

En términos generales, el colapso de los sistemas de salud ocasionado por la pandemia de COVID-19 ha originado un aumento desproporcionado en la demanda de atención médica y complicaciones en pacientes con DM2. De hecho, se ha presentado evidencia que destaca la asociación de la diabetes con un incremento del riesgo de gravedad y letalidad por COVID-19, 2.95 veces mayor (IC del 95%: 1.93–4.53) (100).

El apogeo y la escalada de casos de COVID-19 converge en varios puntos con la epidemia de diabetes tipo 2. En primer lugar, la edad destaca como el principal punto de confluencia entre la COVID-19 y la diabetes tipo 2. En parte como consecuencia de la epidemia de DM2 se acrecientan los casos de infección por SARS-CoV-2, sobre todo en la población adulta mayor, ya que la prevalencia de DM2 se incrementa con la edad (26) (27). En efecto, en la presente revisión sistemática en el 46,9 % de los estudios incluidos la población de pacientes con Covid-19 fue mayor de 60 años (71,76,77,79, 80-84,86,87,89,94,96,99).

UCUENCA

Resultados que destacan, ya que en la actualidad un 11 % de la población mundial es mayor de 60 años de edad, y se estima que esta proporción alcance un estimado de 22% para el año 2050 (101) (102).

En segundo lugar, el deterioro de la respuesta inmune al SARS-CoV-2 en individuos con DM2 y de edad avanzada, se considera un fenómeno que prevalece sobre todo en el tracto respiratorio (28) (29) (30). De hecho, en la presente revisión sistemática en el 12,5 % de estudios incluidos se describe población de pacientes con inmunodeficiencia y COVID-19 (69,74,86,93).

La diabetes tipo 2 armoniza la acción recíproca huésped-agente infeccioso y las respuestas inmunes. En particular, propicia un entorno proinflamatorio y protrombótico a nivel microvascular y macrovascular debido a la hiperglucemia crónica perenne que desgasta la acción inmunitaria de forma directa e indirecta. En consecuencia, ocasiona una considerable vulnerabilidad ante las infecciones (5,31,32,13,14). Incluso se ha reportado que pacientes con DM2 presentan mayor riesgo de contraer la infección, así como de desarrollar un cuadro clínico de mayor severidad. Se ha descrito que hasta el 17 % de los pacientes con casos graves de COVID-19 presentaron diabetes (69).

El IMC también se considera un factor pronóstico independiente de la gravedad de la COVID-19 en la población que diabética (82). En personas con DM2 hospitalizadas por COVID-19, el IMC se asoció positiva e independientemente con la intubación traqueal y/o la muerte dentro de los 7 días, a diferencia del control de la glucosa a largo plazo en el que no se encontró asociación (82). Por otro lado, en el grupo de individuos con DM2 se evidenció menor incidencia de fiebre, en relación con el grupo de no diabéticos (71).

El control de la glucosa sérica juega un papel importante en el pronóstico, evolución de pacientes diabéticos con COVID-19. Además, se ha observado un mal pronóstico en individuos con COVID-19 no diabéticos especialmente en personas con obesidad, debido a la hiperglucemia presente (103-106). De hecho, la glucosa en sangre controlada de forma adecuada, que mantiene la variabilidad glucémica entre 3,9 y 10,0 mmol/l, se asocia con una disminución de los resultados adversos compuestos y de la mortalidad (79,85).

UCUENCA

En tercer lugar, las complicaciones de la diabetes tipo 2 y la asociación a otras comorbilidades como HTA, enfermedad de las arterias coronarias, infarto de miocardio, eventos trombóticos y enfermedades cardiovasculares se presentan frecuentemente en los individuos con diagnóstico de DM2 de edad avanzada (13,67). Se suma también, en los pacientes diabéticos, el doble riesgo de ingreso a una UCI y el triple riesgo de defunciones intrahospitalarias (107). En Estados Unidos de Norteamérica, un estudio detalló que los enfermos críticos y fallecidos en la UCI fueron individuos con comorbilidades previas como: HTA, DM y obesidad, en el 58 % de los casos (22). En particular, se puede subrayar la participación del sistema renina-angiotensina (RAS) en la patogenia de COVID-19 (70).

En la presente revisión sistemática se observó que el 90,6 % de estudios destaca la HTA como una de las comorbilidades más frecuentes en pacientes con COVID-19 (68-87,89,90). Además, el 53,1% de estudios describe en los pacientes con COVID-19 comorbilidades como: a las enfermedades cardiovasculares (68,70-75,77,81,83,86,87,90,91-93,98), enfermedad coronaria 31,3 % (69,76,79,80,82,83,85,92,93,97), enfermedad cerebrovascular 40,6 % (69,71,74,77,79,80,82,84,87,89,90,91,93), y enfermedad renal crónica 46,9% (69,70,71,74-77,79,81,82,84,85,93,97,99), respectivamente.

La DM2, así como las patologías cardiovasculares se consideran factores de riesgo para una evolución clínica desfavorable y de peor pronóstico (54,57).

En los pacientes con DM2 se ha descrito incidencias más elevadas de fatiga, disnea, HTA preexistente, enfermedad coronaria, ECV y ERC en comparación con el grupo de pacientes no diabéticos. De hecho, las tomografías computarizadas de tórax revelaron que la incidencia de lesión pulmonar bilateral fue más elevada en el grupo de pacientes diabéticos en comparación con los pacientes no diabéticos (74,79).

La diabetes tipo 2 y el cáncer son enfermedades con alta prevalencia a nivel mundial. Estas patologías ocurren con mayor frecuencia que la esperada, incluso tras ajustar las poblaciones en relación a la edad se observa que alrededor de 8 a 18 % de los pacientes con cáncer presentan diabetes (20,31,108) La DM2

UCUENCA

guarda una relación particular con tipos específicos de cáncer y parece estrecharse este vínculo para el cáncer de colon, recto, hígado, páncreas y endometrio (31). En la presente revisión sistemática en el 53.1 % de estudios incluidos se describe población de pacientes con cáncer y COVID-19 (68,70,72,74,75,76,78,81,82,84,85,86,90,96,98).

Evidencia reciente sugiere que tanto la hiperglucemia como la hiperinsulinemia en la DM2 podrían inducir respuestas de daño celular, como la glucotoxicidad, la lipotoxicidad y el estrés oxidativo. Sobre todo se considera que procesos que participan en la transformación celular aumentan el riesgo de desarrollo de cáncer (109). Las alteraciones metabólicas, hormonales e inmunológicas que comparten la obesidad, la DM2 y el cáncer pueden incrementar la probabilidad de fallecer por COVID-19 (110,111,112,69). No obstante los mecanismos moleculares subyacentes aún se desconocen (113).

En estudios chinos, se ha estimado que el 11 % de pacientes con COVID-19 presentaban diagnóstico de DM2, de forma análoga, en otro trabajo de investigación realizado en Italia en 335 enfermos de COVID-19 se reporta una prevalencia del 36% de personas diabéticas (59,63-65,52). En México, un estudio reportó que el 17,6 % de pacientes con COVID-19 correspondieron a individuos diabéticos (23). En Perú se observó que de los fallecidos por COVID-19, el 7,1%, presentaron DM2 (24) y en Ecuador el 10,4 % de los infectados por COVID-19 padecían DM2 (114).

En Israel un estudio multicéntrico y abierto se interrumpió de forma prematura debido al final del brote de COVID-19. Circunstancia que reduce la potencia para detectar posibles diferencias en el resultado primario y en la mortalidad por COVID-19. Por ello, los investigadores han considerado en un futuro realizar un ensayo doble ciego controlado (115)

Por otra parte, estudios efectuados en Irán revelaron que la DM no se ha asociado con peores resultados en pacientes hospitalizados por infección por COVID-19 (83,93). En consecuencia, debido a estos amplios contrastes, surge el requerimiento de efectuar estudios de mayor amplitud para restar los sesgos metodológicos de las investigaciones (100).

UCUENCA

Se ha descrito en estudios observacionales, en diferentes escenarios, resultados que difieren significativamente en relación a la mortalidad por COVID-19. Este notorio rango de variabilidad en la gravedad de COVID-19 entre un estudio y otro probablemente sea consecuencia de dificultades metodológicas y limitaciones particulares. Cabe recalcar, que la mayoría de los investigadores efectuaron en su estudio un diseño retrospectivo o de seguimientos cortos. Además, en el contexto de la pandemia por COVID-19 en algunos estudios no se logró recabar a detalle en el historial médico las comorbilidades de los pacientes (88,95,96,83).

Los lazos fisiopatológicos entre la COVID-19 y la DM2 apuntan a la alteración de la homeostasis de la glucosa, inflamación, estado inmunológico alterado y activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) (55,103,106,105,116). La hiperglucemia crónica genera una baja regulación de la expresión ECA2 (enzima convertidora de Angiotensina 2), que convierte a la Angiotensina II (produce pro-inflamación y vasoconstricción) en Angiotensina 1-7 (produce anti inflamación y vasodilatación). Por tal razón las células se tornan susceptibles a la actuación inflamatoria y lacerante de los virus, el SARS-CoV2 utiliza a la ECA2 como un receptor provocando que se sobre expresen los niveles de Angiotensina 2 lo que causa daño celular, hiperinflamación y deficiencia respiratoria. De hecho, se ha demostrado que el SARS-Cov2 deteriora a las células beta de islotes de Langerhans del páncreas de forma directa ya que usa el ECA2 como receptor con la finalidad de ingresar e infectar a la célula pancreática (32,58,56).

Otro mecanismo reside en la lesión celular por medio de la enzima dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4), presente en personas tratadas con fármacos antidiabéticos como las tiazolidinedionas. Esta enzima es usada como receptor funcional y para la sobreexpresión de ECA2 por parte del virus con el fin de crear cuadros clínicos graves (56,32,79). Asimismo, la hiperglucemia crónica trastorna la función de los neutrófilos y monocitos (quimiotaxis, actividad bactericida y la fagocitosis), además, reduce de la producción de IFN- γ y del TNF- α por parte de los linfocitos (56,32).

Entre las causas de hiperglucemia en personas con COVID-19 se encuentra la sobreexpresión del ECA2 (receptor para el virus SARS- Cov2) que ocasiona el

UCUENCA

decrecimiento de la secreción de insulina por parte de las células pancreáticas. Asimismo, el aumento de glucosa sérica se debe a la resistencia a la insulina por afectación de las células beta pancreática por la inflamación originada de la tormenta citoquímica ante el agente infeccioso viral (SARS- CoV2) (82).

El SARS- CoV2 es el responsable de escenarios clínicos como la cetoacidosis diabética y autoinmunidad negativa que provoca la escasez insulínica (83). La DM no solo establece complicaciones agudas o crónicas, sino que también altera el sistema de complemento distorsionando la activación de la inmunidad innata y adquirida, así se incrementa su vulnerabilidad a infecciones y sepsis (2).

La DM2 beneficia la glucosilación proteica que trastorna toda actividad del sistema mayor de histocompatibilidad. La hiperglucemia sostenida de forma crónica activa a los factores involucrados en la inflamación como son: la proteína C reactiva (PCR-US), el receptor tipo toll-4 (RTT4), el IAP-1, IL-1 β , IL-6, TNF- α y el receptor tipo toll-2 (RTT2). Igualmente, se activan mediadores proinflamatorios como el TNF- α , PCR-US y PQM-1 a través de varias vías de señalización del estrés oxidativo instaurando un ciclo de retroalimentación (79,81). Dentro de las características clínicas y epidemiológicas, se ha demostrado un incremento en la prevalencia de diabéticos contagiados con el SARS-CoV-2 mayores de 65 años de edad con hiperglucemia (82).

Con relación a la magnitud de la enfermedad, las personas diabéticas presentan el riesgo de desarrollar formas clínicas más severas de neumonías por COVID-19, ya que en ellas se presentan reacciones inflamatorias prolongadas, hipercoagulabilidad y potenciales complicaciones metabólicas (69,117,33,35,21). Con respecto a la ventilación mecánica en personas con DM2 y síndrome de distrés respiratorio, se considera la baja tasa de supervivencia al combinar estos dos factores. Cabe subrayar que solo la ventilación mecánica en pacientes que padecen de distrés respiratorio agudo (SDRA) representa un mal pronóstico en cuanto al estado clínico sea esta ventilación mecánica invasiva o no invasiva. Adicionalmente, se ha demostrado que los individuos con DM2 presentan un descenso en la esperanza de vida, es decir con un HR (Hazard Ratio) de 2.60 (14,77,69).

UCUENCA

Por otra parte, en las UCI, que albergan a pacientes infectados con el SARS-CoV-2, llama la atención que dentro de las comorbilidades más comunes y que son factores de riesgo de muerte, la DM ocupa la segunda causa (OR de 2.79), además, presentan un riesgo a morir más alto que el de la población no diabética con un OR de 3.21 (95% IC 1.82–5.64, $p < 0.0001$, $I^2 = 16\%$) (62).

En definitiva, el control glicémico juega un rol muy importante en la COVID-19. Por tanto, se sugiere un rango de glicemia menor o igual a 140mg/dl. Es imprescindible el control de la glucosa, estilos de vida saludables antes de ingresar a los hospitales y a las unidades de cuidados intensivos (UCI) para optimizar la terapéutica y mejorar de cierta forma el pronóstico (118,119).

La sindemia entre DM2 y COVID-19 demanda a los sistemas de salud mundiales su respuesta estratégica y permanente bajo el contexto del costo efectividad disponibles (20,120,66,31,121). Es imprescindible la prevención de complicaciones en pacientes con DM2, el control de la glucosa y estilos de vida saludables para optimizar la terapéutica (118,119,122). La actividad física podría considerarse una herramienta invaluable en la prevención y el manejo de la DM2 por su costo-efectividad y facilidad de acceso en comparación con otras medidas como el tratamiento farmacológico (123,124).

Los pacientes con DM2 precisan en cualquier escenario un tratamiento interdisciplinario, asociado con excelentes resultados terapéuticos y mejor pronóstico a largo plazo. También ha demostrado ser una medida costo efectiva en el tiempo. No obstante, aún se advierten obstáculos para la organización y aplicación del TID en el contexto práctico, como restricciones financieras y políticas sanitarias que limitan su operación (125,126).

LIMITACIONES

Las investigaciones incluidas en esta revisión corresponden a estudios en gran parte unicéntricos, observacionales, con un tamaño de muestra reducido, debido a que no se han encontrado reportes de ningún ensayo doble ciego controlado u otros estudios experimentales finalizados hasta la fecha de exploración y búsqueda. Se acentúa las limitaciones de los estudios ejecutados hasta la fecha, ya que se consideran heterogéneos.

CONCLUSIÓN

En el contexto de la sindemia entre COVID-19 y DM2, el vínculo clínico epidemiológico radica en: la edad avanzada, el deterioro de la respuesta inmune, mayores niveles de marcadores inflamatorios y la asociación a complicaciones y comorbilidades de la DM2. La DM2 se considera un factor de alto riesgo para padecer cuadros clínicos críticos y defunciones intrahospitalarias por COVID-19. En definitiva, la diabetes no acrecienta tanto el riesgo de infección por SARS-CoV-2, sino que eleva de forma significativa la gravedad y la mortalidad por COVID-19.

Asimismo, se han detallado posibles vías mecanísticas patológicas multifacéticas desencadenadas por la hiperglucemia que ocasionan una considerable vulnerabilidad ante la infección por SARS-CoV-2. Se suma a este escenario la mayor prevalencia en pacientes diabéticos de comorbilidades como HTA, los trastornos de la curación de las heridas discapacidad, pérdida de la movilidad, depresión, estrés, ansiedad, aislamiento social, hospitalizaciones prolongadas que deterioran de forma gradual e inexorable la calidad de vida del paciente con DM2 Y COVID-19.

En consecuencia, se propone el seguimiento estricto de la DM2, en especial si se presentan comorbilidades, para clasificar su gravedad y el riesgo cardiovascular. Al mismo tiempo, esta valoración se considera una herramienta de soporte para realizar un manejo precoz de las comorbilidades.

CONFLICTO DE INTERÉS

El presente trabajo de investigación no ha recibido ningún tipo de contribución financiera

BIBLIOGRAFÍA

1. Drosten C, Günther S, Preiser W, van der Werf S, Brodt HR, et al. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med.* 2003 May 15;348(20):1967-76. doi: 10.1056/NEJMoa030747. Epub 2003 Apr 10. PMID: 12690091.
2. Zaki, Ali M; et, al. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med.* 2012 noviembre; 367(19).
3. Zhong, N S; et, al. Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People's Republic of China, in February, 2003. *Lancet.* 2003 octubre; 362(9393).
4. Johns Hopkins University & Medicine. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center Coronavirus COVID-19 Global Cases by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE). [Online].; 2021 [cited 2021 octubre 23]. Available from: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>.
5. Muniyappa R, Gubbi S. COVID-19 pandemic, coronaviruses, and diabetes mellitus. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2020 May 1;318(5): E736-E741. doi: 10.1152/ajpendo.00124.2020. Epub 2020 Mar 31. PMID: 32228322; PMCID: PMC7191633.
6. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). 2022 May 4. In: *StatPearls [Internet].* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan—. PMID: 32150360.
7. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2019 Mar;17(3):181-192. doi: 10.1038/s41579-018-0118-9. PMID: 30531947; PMCID: PMC7097006.
8. Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai ACK, et al. Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. *Trends Microbiol.* 2016 Jun;24(6):490-502. doi: 10.1016/j.tim.2016.03.003. Epub 2016 Mar 21. PMID: 27012512; PMCID: PMC7125511.

9. Dhar Chowdhury S, Oommen AM. Epidemiología de la COVID-19. *Revista de endoscopia digestiva*. 2020 marzo;11(1):3–7. doi: 10.1055/s-0040-1712187. IDPM: PMC7364648.
10. Iser BPM, Sliva I, Raymundo VT, Poletto MB, Schuelter-Trevisol F, et al. Suspected COVID-19 case definition: a narrative review of the most frequent signs and symptoms among confirmed cases. *Epidemiol Serv Saude*. 2020 Jun 22;29(3):e2020233. English, Portuguese. doi: 10.5123/S1679-49742020000300018. PMID: 32609142.
11. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas, 10th edn*. Brussels, Belgium: 2021.
12. Parra Michelle, Carrera Esteban. Evolución de la COVID-19 en Ecuador. *Investigación & Desarrollo, [S.l.]*, v. 13, n. 1, p. 27-40, dic. 2020. ISSN 2631-2557.
13. Davis JW, Chung R, Juarez DT. Prevalence of comorbid conditions with aging among patients with diabetes and cardiovascular disease. *Hawaii Med J*. 2011 Oct;70(10):209-13. PMID: 22162595; PMCID: PMC3215980.
14. Calle Andrés, Siguencia Juan, Beltrán Juan, Tapia María, Jaramillo Tania, et al. Diabetes mellitus como factor de riesgo para COVID-19: un análisis epidemiológico. *Diabetes Internacional y endocrinología*. 2020 octubre; 12(1).
15. Yazdanyar A, Newman AB. The burden of cardiovascular disease in the elderly: morbidity, mortality, and costs. *Clin Geriatr Med*. 2009 Nov;25(4):563-77, vii. doi: 10.1016/j.cger.2009.07.007. PMID: 19944261; PMCID: PMC2797320.
16. Chentli F, Azzoug S, Mahgoun S. Diabetes mellitus in elderly. *Indian J Endocrinol Metab*. 2015 Nov-Dec;19(6):744-52. doi: 10.4103/2230-8210.167553. PMID: 26693423; PMCID: PMC4673801.
17. Organización Mundial de la Salud. *Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)*. 2020..
18. Gentile S, Strollo F, Ceriello A. COVID-19 infection in Italian people with diabetes: Lessons learned for our future (an experience to be used). *Diabetes Res Clin Pract*. 2020 Apr;162:108137. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108137. Epub 2020 Apr 4. PMID: 32259611; PMCID: PMC7270733.

19. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Análisis de los casos de COVID-19 notificados a la RENAVE hasta el 10 de mayo en España. Informe COVID-19 nº 33. Madrid: Centro Nacional de Epidemiología, Sistema para la Vigilancia en España; 2020.
20. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *Lancet*. 2016 abril; 387(10027).
21. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3. Epub 2020 Mar 11. Erratum in: *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1038. Erratum in: *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1038. PMID: 32171076; PMCID: PMC7270627.
22. Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, Kim R, Jerome KR, et al. Covid-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region - Case Series. *N Engl J Med*. 2020 May 21;382(21):2012-2022. doi: 10.1056/NEJMoa2004500. Epub 2020 Mar 30. PMID: 32227758; PMCID: PMC7143164.
23. Gobierno de México. Datos Abiertos Bases Históricas. [Online].; 2021 [cited 2021 julio 29. Available from: <https://www.gob.mx/salud/documentos/datos-abiertos-bases-historicas-direccion-general-de-epidemiologia>.
24. Escobar G, Matta J, Taype W, Ayala R, et al. Características Clínico Epidemiológicas de pacientes fallecidos por Covid-19 en un hospital Nacional de Lima, Perú. *Fac. Med. Hum.* 2020 abril; 20(2).
25. Echeverría R, Sueyoshi JH, et al. Situación epidemiológica del COVID-19 en Sudamérica. *Revista de la Facultad de Medicina Humana*. 2020 septiembre; 20(3).
26. Kirkman MS, Briscoe VJ, Clark N, Florez H, Haas LB, et al. Diabetes in older adults. *Diabetes Care*. 2012 Dec;35(12):2650-64. doi: 10.2337/dc12-1801. Epub 2012 Oct 25. PMID: 23100048; PMCID: PMC3507610.

27. Sinclair A, Morley JE, Rodriguez-Mañas L, Paolisso G, Bayer T, et al. Diabetes mellitus in older people: position statement on behalf of the International Association of Gerontology and Geriatrics (IAGG), the European Diabetes Working Party for Older People (EDWPOP), and the International Task Force of Experts in Diabetes. *J Am Med Dir Assoc*. 2012 Jul;13(6):497-502. doi: 10.1016/j.jamda.2012.04.012. PMID: 22748719.
28. Busse PJ, Mathur SK. Age-related changes in immune function: effect on airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Oct;126(4):690-9; quiz 700-1. doi: 10.1016/j.jaci.2010.08.011. PMID: 20920759; PMCID: PMC3297963.
29. Tessaro FHG, Ayala TS, Nolasco EL, Bella LM, Martins JO. Insulin Influences LPS-Induced TNF- α and IL-6 Release Through Distinct Pathways in Mouse Macrophages from Different Compartments. *Cell Physiol Biochem*. 2017;42(5):2093-2104. doi: 10.1159/000479904. Epub 2017 Aug 15. PMID: 28810254.
30. Inca D, Zurita E, Idrovo P, Navas L, Tixi L, et al. Impacto de la diabetes en la respuesta inmune al SARS-CoV-2. *Diabetes Internacional*.2020; 12(1).
31. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*. 2019; novena ed. Karuranga S, et a, editors. Bélgica: Federación Internacional de Diabetes.
32. Del Carpio-Orantes L, Dorantes-Nava CL. Diabetes mellitus 2 y COVID-19, dos pandemias en simbiosis favorecidas por la obesidad. *Med Int Méx*. 2021; 37 (3): 407-410. <https://doi.org/10.24245/mim.v37i3.4359>
33. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020 Apr 7;323(13):1239-1242. doi: 10.1001/jama.2020.2648. PMID: 32091533.
34. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguin-Rivera Y, et al. Latin American Network of Coronavirus Disease 2019-COVID-19 Research (LANCOVID-19). Electronic address: <https://www.lancovid.org>. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis*. 2020

Mar-Apr;34:101623. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101623. Epub 2020 Mar 13. PMID: 32179124; PMCID: PMC7102608.

35. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020 May;8(5):475-481. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5. Epub 2020 Feb 24. Erratum in: *Lancet Respir Med*. 2020 Apr;8(4):e26. PMID: 32105632; PMCID: PMC7102538.

36. World Health Organization. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). 2020.

37. Gong JB, Yu XW, Yi XR, Wang CH, Tuo XP. Epidemiology of chronic noncommunicable diseases and evaluation of life quality in elderly. *Aging Med (Milton)*. 2018 Apr 23;1(1):64-66. doi: 10.1002/agm2.12009. PMID: 31942482; PMCID: PMC6880701.

38. Martín-Timón I, Sevillano-Collantes C, Segura-Galindo A, Del Cañizo-Gómez FJ. Type 2 diabetes and cardiovascular disease: Have all risk factors the same strength? *World J Diabetes*. 2014 Aug 15;5(4):444-70. doi: 10.4239/wjd.v5.i4.444. PMID: 25126392; PMCID: PMC4127581.

39. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020 May;8(5):475-481. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5. Epub 2020 Feb 24. Erratum in: *Lancet Respir Med*. 2020 Apr;8(4):e26. PMID: 32105632; PMCID: PMC7102538.

40. Plasencia, Thais; et, al. Hipertensión, Diabetes y Enfermedad Renal Crónica como factores de riesgo para Covid-19 grave. In *Primer congreso Virtual en Ciencias Básicas Biomédicas Granma Manzanillo; 2020; Habana*. p. 15.

41. Ministerio de Salud Pública. Prioridades de investigación en salud, 2013-2017 Salud DdIdl, editor. Quito: Coordinación General de Desarrollo Estratégico en Salud; 2018.

42. Universidad de Cuenca. Caracterización de Líneas de Investigación de la Universidad de Cuenca Cuenca : Dirección de Investigación; 2017.
43. Forouhi NG, Wareham NJ. Epidemiology of diabetes. *Medicine (Abingdon)*. 2014 Dec;42(12):698-702. doi: 10.1016/j.mpmed.2014.09.007. PMID: 25568613; PMCID: PMC4282306.
44. Ferreras Valentín P RL. Diabetes Mellitus. In *Medicina Interna.*: Elsevier; 2012.
45. Mora Linares O, Pérez Rodríguez A, Sánchez Barrero R, Mora Linares L, Puente Maury V. Morbilidad oculta de prediabetes y diabetes mellitus de tipo 2 en pacientes con sobrepeso y obesos. *MEDISAN*. 2013.
46. Organización Mundial de la Salud. Diabetes Action. [Online]. [cited 2020. Available from: https://www.who.int/diabetes/action_online/basics/es/index1.html.
47. World Health Organization. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia: report of a WHO/ IDF consultation. World Health Organization. 2006..
48. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care*. 2017; 40(Supplement 1): S11-S24.
49. Kaiser A, Zhang N, Van DER PLUIJM. Global Prevalence of Type 2 Diabetes over the Next Ten Years. *Diabetes*. 2018 Julio; 67(1).
50. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol*. 2018 Feb;14(2):88-98. doi: 10.1038/nrendo.2017.151. Epub 2017 Dec 8. PMID: 29219149.
51. Savva SC, Kourides Y, Tornaritis M, Epiphaniou-Savva M, Chadjigeorgiou C, Kafatos A. Obesity in children and adolescents in Cyprus. Prevalence and predisposing factors. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002 Aug;26(8):1036-45. doi: 10.1038/sj.ijo.0802042. PMID: 12119568.
52. Barba EJR. Diabetes: ¿epidemia o pandemia?. *Rev Mex Patol Clin Med Lab*. 2018;65(4):211-221.

53. Organización Mundial de la Salud. Informe mundial sobre la diabetes OMS, editor. Ginebra: Catalogación por la Biblioteca de la OMS; 2016.
54. Paz J. Manejo de la diabetes mellitus en tiempos de COVID-19. *Acta Médica Peruana*. 202 abril-junio; 37(2).
55. Machado L, Montano M, Dimakis D. Diabetes mellitus y su impacto en la etiopatogenia de la sepsis. *Acta méd. Grupo Ángeles [revista en la Internet]*. 2017 Sep [citado 2022 Jun 06]; 15(3): 207-215. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-72032017000300207&lng=es.
56. Bornstein SR, Rubino F, Khunti K, Mingrone G, Hopkins D, et al. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020 Jun;8(6):546-550. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30152-2. Epub 2020 Apr 23. PMID: 32334646; PMCID: PMC7180013.
57. Lim S, Bae JH, Kwon HS, Nauck MA. COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management. *Nat Rev Endocrinol*. 2021 Jan;17(1):11-30. doi: 10.1038/s41574-020-00435-4. Epub 2020 Nov 13. PMID: 33188364; PMCID: PMC7664589.
58. Salman P, Gómez P, Soto N. Diabetes mellitus y Covid-19. Epidemiología, fisiopatología, manejo ambulatorio e intrahospitalario. Revisión. *Rev Chil Endo Diab*. 2020; 13(4).
59. Organización Mundial de la Salud. Diabetes. [Online].; 2021 [cited 2022 abril 24. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>.
60. Fadini GP, Morieri ML, Longato E, Avogaro A. Prevalence and impact of diabetes among people infected with SARS-CoV-2. *J Endocrinol Invest*. 2020 Jun;43(6):867-869. doi: 10.1007/s40618-020-01236-2. Epub 2020 Mar 28. PMID: 32222956; PMCID: PMC7103097.
61. Yan Y, Yang Y, Wang F, Ren H, Zhang S, Shi X, Yu X, Dong K. Clinical characteristics and outcomes of patients with severe covid-19 with diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020 Apr;8(1):e001343. doi: 10.1136/bmjdr-2020-001343. PMID: 32345579; PMCID: PMC7222577.

62. Roncon L, Zuin M, Rigatelli G, Zuliani G. Diabetic patients with COVID-19 infection are at higher risk of ICU admission and poor short-term outcome. *J Clin Virol.* 2020 Jun;127:104354. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104354. Epub 2020 Apr 9. PMID: 32305882; PMCID: PMC7195018.
63. Singh AK, Gupta R, Misra A. Comorbidities in COVID-19: Outcomes in hypertensive cohort and controversies with renin angiotensin system blockers. *Diabetes Metab Syndr.* 2020 Jul-Aug;14(4):283-287. doi: 10.1016/j.dsx.2020.03.016. Epub 2020 Apr 9. PMID: 32283499; PMCID: PMC7144598.
64. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA.* 2020 May 12;323(18):1775-1776. doi: 10.1001/jama.2020.4683. Erratum in: *JAMA.* 2020 Apr 28;323(16):1619. PMID: 32203977.
65. Forouhi NG, Wareham NJ. Epidemiology of diabetes. *Medicine (Abingdon).* 2014 Dec;42(12):698-702. doi: 10.1016/j.mpmed.2014.09.007. PMID: 25568613; PMCID: PMC4282306.
66. Organización Mundial de la Salud. Diabetes. [Online].; 2021 [cited 2021 agosto 11. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>.
67. Bilaloglu S, Aphinyanaphongs Y, Jones S, Iturrate E, Hochman J, Berger JS. Thrombosis in Hospitalized Patients With COVID-19 in a New York City Health System. *JAMA.* 2020 Aug 25;324(8):799-801. doi: 10.1001/jama.2020.13372. PMID: 32702090; PMCID: PMC7372509.
68. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X, Peng Z. Características clínicas de 138 pacientes hospitalizados con 2019 Nueva neumonía infectada por coronavirus en Wuhan, China. *JAMA.* 17 de marzo de 2020; 323 (11): 1061-1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585. Fe de erratas en: *JAMA.* 16 de marzo de 2021; 325 (11): 1113. PMID: 32031570; IDPM: PMC7042881.
69. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, et al. China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019

in China. *N Engl J Med.* 2020 Apr 30;382(18):1708-1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032. Epub 2020 Feb 28. PMID: 32109013; PMCID: PMC7092819.

70. Shi Y, Yu X, Zhao H, Wang H, Zhao R, Sheng J. Host susceptibility to severe COVID-19 and establishment of a host risk score: findings of 487 cases outside Wuhan. *Crit Care.* 2020 Mar 18;24(1):108. doi: 10.1186/s13054-020-2833-7. PMID: 32188484; PMCID: PMC7081524.

71. Guo W, Li M, Dong Y, Zhou H, Zhang Z, Tian C, Qin R, Wang H, Shen Y, Du K, Zhao L, Fan H, Luo S, Hu D. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab Res Rev.* 2020 Mar 31:e3319. doi: 10.1002/dmrr.3319. Epub ahead of print. PMID: 32233013; PMCID: PMC7228407.

72. Cai Q, Huang D, Ou P, Yu H, Zhu Z, Xia Z, Su Y, Ma Z, Zhang Y, Li Z, He Q, Liu L, Fu Y, Chen J. COVID-19 in a designated infectious diseases hospital outside Hubei Province, China. *Allergy.* 2020 Jul;75(7):1742-1752. doi: 10.1111/all.14309. Epub 2020 Apr 17. PMID: 32239761.

73. Wang X, Fang J, Zhu Y, Chen L, Ding F, Zhou R, Ge L, Wang F, Chen Q, Zhang Y, Zhao Q. Clinical characteristics of non-critically ill patients with novel coronavirus infection (COVID-19) in a Fangcang Hospital. *Clin Microbiol Infect.* 2020 Aug;26(8):1063-1068. doi: 10.1016/j.cmi.2020.03.032. Epub 2020 Apr 3. PMID: 32251842; PMCID: PMC7195539.

74. Feng Y, Ling Y, Bai T, Xie Y, Huang J, Li J, Xiong W, Yang D, Chen R, Lu F, Lu Y, Liu X, Chen Y, Li X, Li Y, Summah HD, Lin H, Yan J, Zhou M, Lu H, Qu J. COVID-19 with Different Severities: A Multicenter Study of Clinical Features. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020 Jun 1;201(11):1380-1388. doi: 10.1164/rccm.202002-0445OC. PMID: 32275452; PMCID: PMC7258639.

75. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, Chang J, Hong C, Zhou Y, Wang D, Miao X, Li Y, Hu B. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020 Jun 1;77(6):683-690. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127. PMID: 32275288; PMCID: PMC7149362.

76. Li X, Xu S, Yu M, Wang K, Tao Y, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 Jul;146(1):110-118. doi: 10.1016/j.jaci.2020.04.006. Epub 2020 Apr 12. PMID: 32294485; PMCID: PMC7152876.
77. Yan Y, Yang Y, Wang F, Ren H, Zhang S, Shi X, Yu X, Dong K. Clinical characteristics and outcomes of patients with severe covid-19 with diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020 Apr;8(1):e001343. doi: 10.1136/bmjdr-2020-001343. PMID: 32345579; PMCID: PMC7222577.
78. Wang L, Li X, Chen H, Yan S, Li D, et al. Coronavirus Disease 19 Infection Does Not Result in Acute Kidney Injury: An Analysis of 116 Hospitalized Patients from Wuhan, China. *Am J Nephrol*. 2020;51(5):343-348. doi: 10.1159/000507471. Epub 2020 Mar 31. PMID: 32229732; PMCID: PMC7179524.
79. Zhu L, She ZG, Cheng X, Qin JJ, Zhang XJ, et al. Association of Blood Glucose Control and Outcomes in Patients with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes. *Cell Metab*. 2020 Jun 2;31(6):1068-1077.e3. doi: 10.1016/j.cmet.2020.04.021. Epub 2020 May 1. PMID: 32369736; PMCID: PMC7252168.
80. Zhang Y, Sun Y, Liu K, Alolga RN, Xu X, Feng G, Xiao P. Low plasma angiotensin-converting enzyme 2 level in diabetics increases the risk of severe COVID-19 infection. *Aging (Albany NY)*. 2021 May 6;13(9):12301-12307. doi: 10.18632/aging.202967. Epub 2021 May 6. PMID: 33962399; PMCID: PMC8148475.
81. Chen Y, Yang D, Cheng B, Chen J, Peng A, Yang C, Liu C, Xiong M, Deng A, Zhang Y, Zheng L, Huang K. Clinical Characteristics and Outcomes of Patients With Diabetes and COVID-19 in Association With Glucose-Lowering Medication. *Diabetes Care*. 2020 Jul;43(7):1399-1407. doi: 10.2337/dc20-0660. Epub 2020 May 14. PMID: 32409498.
82. Cariou B, Hadjadj S, Wargny M, Pichelin M, Al-Salameh A, et al. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study. *Diabetologia*. 2020 Aug;63(8):1500-1515. doi:

10.1007/s00125-020-05180-x. Epub 2020 May 29. Erratum in: Diabetologia. 2020 Jul 2; PMID: 32472191; PMCID: PMC7256180.

83. Raoufi M, Khalili S, Mansouri M, Mahdavi A, Khalili N. Well-controlled vs poorly-controlled diabetes in patients with COVID-19: Are there any differences in outcomes and imaging findings? *Diabetes Res Clin Pract.* 2020 Aug;166:108286. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108286. Epub 2020 Jun 25. PMID: 32592836; PMCID: PMC7314673.

84. Smith SM, Boppana A, Traupman JA, Unson E, Maddock DA, et al. El deterioro del metabolismo de la glucosa en pacientes con diabetes, prediabetes y obesidad se asocia con COVID-19 grave. *J Med Virol.* 2021 enero;93(1):409-415. doi: 10.1002/jmv.26227. Epub 2020 17 de julio. PMID: 32589756; PMCID: PMC7361926.

85. González M, Osoria L, Santines Y, León L, Almenares A, et al. Caracterización de pacientes diabéticos contagiados por la COVID-19 ingresados en el hospital OGR. Torino, Italia. *ccm [Internet].* 2020 Sep [citado 2022 Jun 06] ; 24(3): 939-952. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1560-43812020000300939&lng=es. Epub 01-Sep-2020.

86. Lima MM, Carrera C, Madera MD, Marín W, Contreras M. COVID-19 y diabetes: una relación bidireccional. *Clin Investig Arterioscler.* 2021 mayo-junio;33(3):151-157. Ingles Español. doi: 10.1016/j.arteri.2020.10.001. Epub 28 de octubre de 2020. PMID: 33303218; IDPM: PMC7598432.

87. Wang F, Yang Y, Dong K, Yan Y, Zhang S, Ren H, Yu X, Shi X. Clinical characteristics of 28 patients with diabetes and COVID-19 in Wuhan, China. *Endocr Pract.* 2020 Jun 2;26(6):668-674. doi: 10.4158/EP-2020-0108. Epub 2020 May 1. PMID: 32357072; PMCID: PMC7414317.

88. Abbas HM, Nassir KF, Al Khames Aga QA, Al-Gharawi AA, Rasheed JI, et al. Presenting the characteristics, smoking versus diabetes, and outcome among patients hospitalized with COVID-19. *J Med Virol.* 2021 Mar;93(3):1556-1567. doi: 10.1002/jmv.26487. Epub 2020 Sep 28. PMID: 32886365.

89. Conway J, Gould A, Westley R, Raju SA, Oklopcic A, et al. Characteristics of patients with diabetes hospitalised for COVID-19 infection-a brief case series report. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020 Nov;169:108460. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108460. Epub 2020 Sep 21. PMID: 32971153; PMCID: PMC7505129.
90. Akbariqomi M, Hosseini MS, Rashidiani J, Sedighian H, Biganeh H, et al. Clinical characteristics and outcome of hospitalized COVID-19 patients with diabetes: A single-center, retrospective study in Iran. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020 Nov;169:108467. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108467. Epub 2020 Sep 24. PMID: 32979419; PMCID: PMC7513687.
91. Zhang N, Wang C, Zhu F, Mao H, Bai P, et al. Factores de riesgo para malos resultados de pacientes con diabetes con COVID-19: un estudio retrospectivo de un solo centro en brote temprano en China. *Front Endocrinol (Lausana).* 2020 24 de septiembre; 11: 571037. doi: 10.3389/fendo.2020.571037. PMID: 33071977; IDPM: PMC7543084.
92. Holman N, Knighton P, Kar P, O'Keefe J, Curley M, et al. Risk factors for COVID-19-related mortality in people with type 1 and type 2 diabetes in England: a population-based cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020 Oct;8(10):823-833. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30271-0. Epub 2020 Aug 13. PMID: 32798471; PMCID: PMC7426091.
93. Mansour A, Sajjadi-Jazi SM, Kasaeian A, Khosravi B, Sorouri M, et al. Clinical características y resultados de los diabéticos hospitalizados por infección por COVID-19: un estudio observacional, retrospectivo, de un solo centro. *EXCLI J.* 2020 16 de noviembre; 19: 1533-1543. doi: 10.17179/excli2020-2988. PMID: 33343270; PMCID: PMC7744965.
94. McGurnaghan SJ, Weir A, Bishop J, Kennedy S, Blackburn LAK, et al. Risks of and risk factors for COVID-19 disease in people with diabetes: a cohort study of the total population of Scotland. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021 Feb;9(2):82-93. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30405-8. Epub 2020 Dec 23. PMID: 33357491; PMCID: PMC7832778.

95. Navarrete P, Lizaraso F, Velasco J, Loro L. Diabetes mellitus e hipertensión arterial como factor de riesgo de mortalidad en pacientes con Covid-19. *Rev. Cuerpo Med.* 2020 Oct; 13(4): 361-365. <http://dx.doi.org/10.35434/rcmhnaaa.2020.134.766>.
96. Lalau JD, Al-Salameh A, Wiernsperger N, Goronflot T, Pichelin M, et al. La metformine est associée à une moindre mortalité chez les patients diabétiques hospitalisés pour la COVID-19 [El uso de metformina se asocia con un riesgo reducido de mortalidad en pacientes con diabetes hospitalizados por COVID-19]. *Médecine Des Maladies Métaboliques.* 2021 mayo; 15 (3): 278–87. Francés. doi: 10.1016/j.mmm.2021.02.013. Epub 2021 25 de febrero. PMID: PMC7904517.
97. Mishra Y, Prashar M, Sharma D, Akash, Kumar VP, et al. Diabetes, COVID 19 and mucormycosis: Clinical spectrum and outcome in a tertiary care medical center in Western India. *Diabetes Metab Syndr.* 2021 Jul-Aug;15(4):102196. doi: 10.1016/j.dsx.2021.102196. Epub 2021 Jul 3. PMID: 34246939; PMID: PMC8253699.
98. Alshukry A, Bu Abbas M, Ali Y, Alahmad B, Al-Shammari AA, et al. Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 patients with diabetes mellitus in Kuwait. *Heliyon.* 2021 Apr;7(4):e06706. doi: 10.1016/j.heliyon.2021.e06706. Epub 2021 Apr 5. PMID: 33842709; PMID: PMC8020058.
99. Baili H. et al. Facteurs prédictifs de mortalité chez les diabétiques atteints de pneumopathie COVID-19 : expérience de l'unité de l'Hôpital universitaire de Mahdia, *Annales d'Endocrinologie. Anales de Endocrinología.* 2021 octubre; 82.
100. Wu J, Zhang J, Sun X, Wang L, Xu Y, et al. Influencia de la diabetes mellitus en la gravedad y letalidad de la infección por SARS-CoV-2 (COVID-19). *Diabetes Obes Metab.* 2020; 22: 1907 – 1914. <https://doi.org/10.1111/dom.14105>
101. Kanasi E, Ayilavarapu S, Jones J. The aging population: demographics and the biology of aging. *Periodontol 2000.* 2016 Oct;72(1):13-8. doi: 10.1111/prd.12126. PMID: 27501488.
102. Van Bokkelen, G., Morsy, M. y Kobayashi, Th. Transición demográfica, desafíos de atención médica y el impacto de las tendencias regulatorias

internacionales emergentes con relevancia para la medicina regenerativa. *Curr Stem Cell Rep* 1, 102–109 (2015). <https://doi.org/10.1007/s40778-015-0013-5>

103. Alonso N, Batule S. COVID-19 y diabetes mellitus. Importancia del control glucémico. *Clin Investig Arterioscler*. 2021 mayo-junio;33(3):148-150. Inglés Español. doi: 10.1016/j.arteri.2021.05.001. PMID: 34074468; PMCID: PMC8164103.

104. Sathish T, Kapoor N, Cao Y, Tapp RJ, Zimmet P. Proportion of newly diagnosed diabetes in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2021 Mar;23(3):870-874. doi: 10.1111/dom.14269. Epub 2020 Dec 29. PMID: 33245182; PMCID: PMC7753574.

105. Smati S, Tramunt B, Wargny M, Caussy C, Gaborit B, et al. Relationship between obesity and severe COVID-19 outcomes in patients with type 2 diabetes: Results from the CORONADO study. *Diabetes Obes Metab*. 2021 Feb;23(2):391-403. doi: 10.1111/dom.14228. Epub 2020 Nov 6. PMID: 33051976; PMCID: PMC7675375.

106. Dietz W, Santos-Burgoa C. Obesity and its Implications for COVID-19 Mortality. *Obesity (Silver Spring)*. 2020 Jun;28(6):1005. doi: 10.1002/oby.22818. Epub 2020 Apr 18. PMID: 32237206.

107. Mantovani A, Byrne CD, Zheng MH, Targher G. Diabetes as a risk factor for greater COVID-19 severity and in-hospital death: A meta-analysis of observational studies. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2020 Jul 24;30(8):1236-1248. doi: 10.1016/j.numecd.2020.05.014. Epub 2020 May 29. PMID: 32571616; PMCID: PMC7258796.

108. Pearson-Stuttard J, Zhou B, Kontis V, Bentham J, Gunter MJ, et al. M. Worldwide burden of cancer attributable to diabetes and high body-mass index: a comparative risk assessment. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018 Feb;6(2):95-104. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30366-2. Epub 2017 Nov 28. Retraction in: *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018 Jun;6(6):437. Corrected and republished in: *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018 Jun;6(6):e6-e15. PMID: 29195904; PMCID: PMC5805864.

109. Gallagher EJ, LeRoith D. Obesity and Diabetes: The Increased Risk of Cancer and Cancer-Related Mortality. *Physiol Rev.* 2015 Jul;95(3):727-48. doi: 10.1152/physrev.00030.2014. PMID: 26084689; PMCID: PMC4491542.
110. Malas MB, Naazie IN, Elsayed N, Mathlouthi A, Marmor R, et al. Thromboembolism risk of COVID-19 is high and associated with a higher risk of mortality: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine.* 2020 Dec;29:100639. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100639. Epub 2020 Nov 20. PMID: 33251499; PMCID: PMC7679115.
111. Ranucci M, Ballotta A, Di Dedda U, Baryshnikova E, Dei Poli M, et al. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J Thromb Haemost.* 2020 Jul;18(7):1747-1751. doi: 10.1111/jth.14854. Epub 2020 May 6. PMID: 32302448.
112. Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, Grasselli G, Novembrino C, et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *J Thromb Haemost.* 2020 Jul;18(7):1738-1742. doi: 10.1111/jth.14850. Epub 2020 Jun 24. PMID: 32302438.
113. Gutiérrez M, Chocarro A, García J, De la Vieja A, García C. Bases epidemiológicas y mecanismos moleculares implicados en las asociaciones de obesidad y diabetes con cáncer. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición.* February 2017; 64, Issue 2, Pages 109-117. <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2016.10.005>
114. Bravo M, Vélez P, Martínez D. Características clínicas de los casos de Covid-19 en Guayaquil, Ecuador. *J Hum Virol Retrovirol.* 2020;8(2):50-54. DOI: 10.15406/jhvr.2020.08.00221
115. Alshukry A, Bu Abbas M, Ali Y, Alahmad B, Al-Shammari AA, et al. Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 patients with diabetes mellitus in Kuwait. *Heliyon.* 2021 Apr;7(4):e06706. doi: 10.1016/j.heliyon.2021.e06706. Epub 2021 Apr 5. PMID: 33842709; PMCID: PMC8020058.
116. Bode B, Garrett V, Messler J, McFarland R, Crowe J, et al. Glycemic Characteristics and Clinical Outcomes of COVID-19 Patients Hospitalized in the United States. *J Diabetes Sci Technol.* 2020 Jul;14(4):813-821. doi:

10.1177/1932296820924469. Epub 2020 May 9. Erratum in: J Diabetes Sci Technol. 2020 Jun 10;:1932296820932678. PMID: 32389027; PMCID: PMC7673150.

117. Schiffrin EL, Flack JM, Ito S, Muntner P, Webb RC. Hypertension and COVID-19. *Am J Hypertens*. 2020 Apr 29;33(5):373-374. doi: 10.1093/ajh/hpaa057. PMID: 32251498; PMCID: PMC7184512.

118. Klonoff DC, Umpierrez GE. Letter to the Editor: COVID-19 in patients with diabetes: Risk factors that increase morbidity. *Metabolism*. 2020 Jul;108:154224. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154224. Epub 2020 Apr 7. PMID: 32275971; PMCID: PMC7138381.

119. Hsu CW. Glycemic control in critically ill patients. *World J Crit Care Med*. 2012 Feb 4;1(1):31-9. doi: 10.5492/wjccm.v1.i1.31. PMID: 24701399; PMCID: PMC3956063.

120. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019 Nov;157:107843. doi: 10.1016/j.diabres.2019.107843. Epub 2019 Sep 10. PMID: 31518657.

121. Centers for Disease Control and Prevention (U.S.). National Diabetes Statistics Report, 2020. [Online].; 2020 [cited 2021 julio 28. Available from: <https://www.cdc.gov/diabetes/library/features/diabetes-stat-report.html>.

122. Jun Z, et al. Diabetes patients with COVID-19 need better blood glucose management in Wuhan, China. *Metabolism*. 2020 junio; 107.

123. Umpierre D, Ribeiro PA, Kramer CK, Leitão CB, Zucatti AT, et al. Physical activity advice only or structured exercise training and association with HbA1c levels in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2011 May 4;305(17):1790-9. doi: 10.1001/jama.2011.576. PMID: 21540423.

124. Umpierre D, Ribeiro PA, Schaan BD, Ribeiro JP. Volume of supervised exercise training impacts glycaemic control in patients with type 2 diabetes: a systematic review with meta-regression analysis. *Diabetologia*. 2013

Feb;56(2):242-51. doi: 10.1007/s00125-012-2774-z. Epub 2012 Nov 16. PMID: 23160642.

125. Souza J, Barbosa M, Dos Santos D, Pace A. Adherence to diabetes mellitus care at three levels of health care. *Escola Anna Nery*. 2017, v. 21, n. 4. Available from: <<https://doi.org/10.1590/2177-9465-EAN-2017-0045>>. Epub 19 Oct 2017. ISSN 2177-9465. <https://doi.org/10.1590/2177-9465-EAN-2017-0045>.

126. Jaworski M, Panczyk M, Cedro M, Kucharska A. Adherence to dietary recommendations in diabetes mellitus: disease acceptance as a potential mediator. *Patient Prefer Adherence*. 2018 Jan 24;12:163-174. doi: 10.2147/PPA.S147233. PMID: 29416318; PMCID: PMC5790092.