









Impacto de la diabetes en la respuesta inmune al SARS-CoV-2

Impact of diabetes in the immune response against SARS-CoV-2

 Danny Inca Paredes;  Evelyn Zurita Cruz;  Paula Idrovo Campoverde;  Lizeth Navas Hugo;  Lorena Tixi Toalongo;  Juan Rendón Calero;  Hugo Saquipay Ortega;  Ingrid Ostaiza Veliz

¹Técnico Académico Titular. Consejo Regional de Fisiología Humana “Bernardo Alberto Houssay”. Subregión Andina.

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

***Autor de correspondencia:** Danny Inca Paredes, Médico General. Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y Salud Social. Departamento de Investigaciones “Dr. Carlos J. Finlay y de Barré”. CLEESS- Sede Ecuador. Teléfono: 593 99 863 9191

Correo electrónico: dannyaip79@hotmail.es

Recibido: 08/10/2020 Aceptado: 09/15/2020 Publicado: 11/10/2020 DOI: 10.5281/zenodo.4381088

Resumen

La infección por el coronavirus tipo 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2), agente causal de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), ha tenido un impacto importante a nivel de salud en la primera mitad del 2020. Debido a su alta tasa de contagio, ha logrado esparcirse virtualmente a todo el mundo obligando a la Organización Mundial de la Salud a levantar alarmas internacionales. Se ha observado que este cuadro clínico reviste mayor gravedad en los pacientes con comorbilidades cardiometabólicas, especialmente la diabetes mellitus (DM), con elevadas cifras de mortalidad. Esta patología produce un estado de disfunción inmunitaria importante, generando propensión a las infecciones, con una tendencia tangible hacia una peor evolución intrahospitalaria. La COVID-19 no es una excepción, diferentes estudios clínicos han demostrado que el paciente diabético tiende a requerir con mayor frecuencia admisión en la unidad de cuidados intensivos, utilización de ventilación mecánica invasiva o no invasiva, y mayor riesgo de desarrollar cuadros más severos con más complicaciones, y mayor mortalidad. Numerosos factores contribuyen a la disfunción inmunitaria de los pacientes con DM, incluyendo la hiperglicemia, inhibición de la quimiotaxis, producción alterada de citocinas, disfunción fagocitaria, alteraciones de la respuesta inmune mediada por células T y aclaramiento microbiano ineficiente. El objetivo de esta revisión es estudiar las alteraciones inmunológicas inherentes a la DM y cómo estas se pueden extrapolar a la problemática actual de la pandemia por SARS-CoV2 para explicar la alta tasa de morbimortalidad en estos pacientes.

Palabras clave: COVID-19, coronavirus, diabetes mellitus, respuesta inmunológica, hiperglicemia.

Abstract

The infection by the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), the causative agent of coronavirus disease 2019 (COVID-19), has had an important impact in public health during the first half of 2020. Given its high contagion rate, it has managed to disseminate worldwide, forcing the World Health Organization to raise international alarms. This clinical entity has been observed to display greater severity in patients with cardiometabolic comorbidities, especially diabetes mellitus (DM), with high mortality rates. This disease produces a significant state of immune dysfunction, facilitating infections, with a tangible tendency towards worse clinical evolution. COVID-19 is no exception, various clinical studies have demonstrated diabetic patients tend to require admission into intensive care units or invasive or noninvasive mechanical ventilation with greater frequency; as well as greater risk of worse cases, with more complications, and higher mortality. Numerous factors contribute to immune dysfunction in patients with DM, including hyperglycemia, inhibition of chemotaxis, altered release of cytokines, phagocytic dysfunction, alterations in the immune response mediated by T cells, and inefficient microbial clearing. The objective of this review is to assess the immune alterations inherent to DM and how they influence the current SARS-CoV-2 pandemic to explain the high morbimortality of these patients.

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

Introducción

La infección por el coronavirus tipo 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2), agente causal de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), ha tenido un impacto importante a nivel de salud en la primera mitad del 2020. Debido a su alta tasa de contagio, ha logrado esparcirse virtualmente a todo el mundo obligando a la Organización Mundial de la Salud a levantar alarmas internacionales¹. De acuerdo con múltiples investigaciones, la COVID-19 tiene franca preferencia por los grupos etarios más añosos²; quienes a su vez presentan con frecuencia múltiples comorbilidades crónicas, las cuales se han asociado con peor pronóstico de la enfermedad³. Las más frecuentes en este sentido son cardiometabólicas, siendo la hipertensión arterial la más reportada en general⁴. Sin embargo, es la diabetes mellitus (DM) la cual ha generado mayor interés científico debido a las elevadas cifras de mortalidad en relación a esta patología⁵.

Es reconocido que la DM, independientemente del tipo, aumenta el riesgo de presentar otras comorbilidades incluyendo las propias complicaciones de la enfermedad⁶⁻¹¹, así como un riesgo elevado de sufrir cualquier clase de infección, con particular énfasis en las infecciones respiratorias bajas^{6,7}. Algunos autores han señalado el pulmón como otro órgano diana de los efectos de la DM como resultado de las anomalías en la ventilación y difusión capilar de gases en estos pacientes¹⁴. Adicionalmente, la DM produce un estado de disfunción inmunitaria importante, generando propensión a las infecciones; con una tendencia tangible hacia una peor evolución intrahospitalaria¹⁵. La COVID-19 no es la excepción, diferentes estudios clínicos han demostrado que el paciente diabético tiende a requerir con mayor frecuencia admisión en la unidad de cuidados intensivos, utilización de ventilación mecánica invasiva o no invasiva y mayor riesgo de desarrollar cuadros más severos, con más complicaciones, y mayor mortalidad¹⁶.

Numerosos factores contribuyen a la disfunción inmunitaria de los pacientes con DM, incluyendo la hiperglicemia, inhibición de la quimiotaxis, producción alterada de citocinas, disfunción fagocitaria, alteraciones de la respuesta inmune mediada por células T y aclaramiento microbiano ineficiente¹⁷. Paralelamente, la hiperglicemia puede generar cambios en la glicosilación de ciertas proteínas, como la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) y la proteína S del SARS-CoV-2, lo cual puede alterar tanto la unión del virus a su receptor como la intensidad de la respuesta inmunitaria contra el virus¹⁸. El objetivo de esta revisión es estudiar las alteraciones inmunológicas inherentes a la DM y cómo estas se pueden extrapolar a la problemática actual de la pandemia por SARS-CoV2 para explicar la alta tasa de morbimortalidad en estos pacientes.

Alteraciones inmunológicas del paciente diabético

En condiciones normales, el cuerpo cuenta con diversos mecanismos que instrumentan su protección contra agentes externos como bacterias, virus, toxinas, hongos y parásitos¹⁹. Desafortunadamente el paciente diabético, producto de la hiperglicemia y el déficit de insulina, cuenta con una respuesta celular francamente deteriorada²⁰. Además, la neuropatía diabética condiciona un mayor riesgo para el fracaso de barreras naturales como la piel²¹. Múltiples mecanismos parecen subyacer a este déficit inmunológico, entre ellos, son notorios la supresión de producción de citocinas, incapacidad para reclutar leucocitos, defectos en el reconocimiento de patógenos, inhibición del sistema de complemento y la funcionalidad de los anticuerpos, y disfunción de múltiples componentes celulares²².

En relación a la secreción de citocinas, diversos estudios han demostrado que las células mononucleares de la sangre periférica (CMSP) de pacientes con DM tipo 1 o diabetes mellitus tipo 2 (DM2) secretan menor cantidad de IL-1 en comparación con los controles al ser estimulados por lipopolisacáridos (LPS)²³. Adicionalmente, al ser sometidos a altas concentraciones de glucosa las CMSP de sujetos no diabéticos presentaron una disminución significativa en la producción de IL-2, IL-6 e IL-10²⁴, citocinas sumamente importantes para la inducción de la respuesta T efectora y para la producción de anticuerpos²⁵. No obstante, los mecanismos que explican estas alteraciones aún no se conocen del todo. Algunos estudios sugieren que se debe a una inhibición de las CMSP por medio del factor TGF- β ²⁴, mientras que otros lo atribuyen a niveles plasmáticos reducidos de IL-22²⁶. No obstante, se necesita mayor investigación en este punto.

Simultáneamente, el reclutamiento de leucocitos parece estar comprometido en la DM, respaldado por un estudio que reportó disminución de las moléculas de adhesión celular (CAM) como la selectina E y la ICAM-1 en estos pacientes, con la subsecuente disminución del número de células T CD8+ y CD45+ en el sitio de inflamación²⁷. Sin embargo, otros estudios han afirmado que el reclutamiento celular en situaciones de hiperglicemia está aumentado, y sugieren que la incapacidad para eliminar los agentes patógenos se debe a la disminución en la capacidad fagocitaria de las células inmunes, producto de la misma hiperglicemia²⁸. Estos resultados en relación al aumento de las CAM y los reportes contradictorios en relación a la migración leucocitaria han sido reconocidos anteriormente podrían ser el producto de diferencias metodológicas entre estudios²⁹; no obstante, la hiperglicemia se ha identificado de forma unánime como un factor deletéreo en este escenario.

Por otro lado, en ratones diabéticos se ha descrito una regulación en baja de las proteínas tipo Toll 2, encargadas de reconocer agentes patógenos³⁰. Similarmente, los monocitos de pacientes con DM2 han demostrado menores concentraciones de receptores tipo Toll 4, así como del CD11b en comparación con los monocitos sanos³¹. Sin embargo,

varios autores han reportado la regulación en alza de los receptores tipo Toll (TLR) en neutrófilos y monocitos aislados de pacientes diabéticos, así como también en otros tejidos³². En este sentido, se ha reportado menor expresión de TLR en pacientes con complicaciones de la DM y en aquellos con un control glicémico pobre. Por el contrario, la expresión de TLR parece estar incrementada en pacientes con buen control glicémico³³, subrayando la importancia del control metabólico estricto en el contexto intra y extrahospitalario.

Adicionalmente, diferentes tipos de células inmunes tienen un compromiso importante de su función en el diabético. Se ha establecido que los neutrófilos del paciente diabético tienen una respuesta disminuida contra infecciones³⁴; además, estos neutrófilos producen menor cantidad de especies reactivas de oxígeno (ERO). Esto se ha vinculado con alteraciones del metabolismo de las pentosas fosfato y el NADPH, un requerimiento indispensable para el correcto funcionamiento anti-oxidante de la NADPH oxidasa³⁵. La disminución en la producción de ERO también compromete directamente el funcionamiento de las trampas extracelulares de neutrófilos, un mecanismo bactericida importante³⁶.

Por otra parte, se ha demostrado que la hiperglicemia puede generar alteraciones en los receptores del complemento y los receptores Fcγ, repercutiendo severamente en la función fagocitaria del macrófago³⁷. En adición, en ratones *db/db* se describe un aumento importante de la polarización hacia un fenotipo M2 antiinflamatorio, los cuales tienen menor actividad microbicida que su contraparte M1; de igual forma, los macrófagos M2 inhiben las funciones de los macrófagos M1³⁸. Finalmente, se ha reconocido que en condiciones hiperglicémicas existe una menor opsonización del fragmento C4, lo cual resulta en la inhibición de la activación del complemento tanto por la vía clásica como por la vía de las lectinas³⁹.

Impacto de la diabetes mellitus en la respuesta inflamatoria contra la COVID-19

Los efectos deletéreos de la DM son prominentes desde las etapas iniciales de la infección. En primera instancia, los estados hiperglicémicos crónicos pueden desregular los procesos de glicosilación no enzimática⁴⁰. Se ha reportado que la correcta unión de la proteína S del SARS-CoV-2 a la ECA2 depende en cierta medida del grado de glicosilación de ambas estructuras; de tal manera, la elevada y aberrante glicosilación de la ECA2 y la proteína S debido a la hiperglicemia podría resultar en un mayor riesgo de padecer la enfermedad, así como de desarrollar cuadros más severos¹⁸. Además, recientemente se reportó que la DM está directamente relacionada con el aumento de la expresión de la ECA2 en el pulmón, lo cual conlleva a una propensión aún mayor⁴¹.

En condiciones fisiológicas, la ECA2 tiene propiedades antiinflamatorias, por lo que su rol en la COVID-19 es ambiguo; por un lado, permite la entrada del virus a los tejidos, pero a su vez se reconoce que la disminución de la expresión o actividad de la misma se correlaciona con mayor inflamación pulmonar⁴². Posterior a la infección por SARS-

CoV-2 existe un decremento en la expresión de ECA2, sugiriendo que la inflamación se deba en gran proporción al desequilibrio entre la angiotensina II (Ang II) y su contraparte antiinflamatoria, la Angiotensina 1-7 (Ang 1-7)⁴³. En relación a la DM, se sabe que en pacientes con complicaciones diabéticas o un mal control glicémico existe un desequilibrio preexistente entre la actividad de la ECA y la ECA2, potenciando los fenómenos anteriormente expuestos (44). Adicionalmente, la furina, una proteasa que facilita la entrada del virus al clivar los dominios S1 y S1 de la proteína S, está considerablemente elevada en los pacientes diabéticos⁴⁵.

Es característico del paciente diabético presentar un deterioro de la inmunidad adaptativa, que se manifiesta como un retraso en la activación de la respuesta inmune mediada por células Th1, sumado a una respuesta inflamatoria tardía exacerbada⁴⁶. Esto se ha atribuido a una desviación hacia la respuesta Th17 con una disminución de las células T reguladoras⁴⁷. Un estudio en ratones sometidos a dietas altas en grasas infectados con el MERS-CoV reportó que la infección era más prolongada y severa en los ratones diabéticos, con alteraciones en el conteo de linfocitos T CD4+ y un patrón anormal de secreción de citocinas, principalmente la elevación de IL-17a⁴⁸.

En consistencia con estos hallazgos, los pacientes con diagnóstico de COVID-19 poseen un conteo disminuido de células T CD4+ y CD8+, pero con una mayor proporción de células Th17 altamente proinflamatorias, así como un perfil de citocinas desregulado⁴⁹. Esto supone un eje sinérgico que podría contribuir a acentuar las respuestas hiperinflamatorias del paciente diabético con COVID-19. Por otro lado, el paciente diabético tiene una respuesta antiviral deteriorada debido a alteraciones en la secreción de IFNγ por parte de las células NK, facilitando la replicación viral en gran medida⁵⁰.

En otro orden de ideas, el metabolismo de la glucosa parece jugar un rol importante en la inmunidad antiviral por medio de la vía de síntesis de las hexosaminas (VSH). La transferencia de N-acetilglucosamina (GlcNA) a las proteínas mitocondriales de señalización antiviral (MAVS) por medio de la O-N-Acetilglucosamina transferasa (OGT) es un proceso crítico en la regulación de la activación de la respuesta inmune contra virus de ARN⁵¹. La hiperglicemia sostenida parece reforzar este proceso metabólico, conllevando a la respuesta antiviral hiperinflamatoria desregulada denominada “tormenta de citocinas”⁵². En efecto, se ha reportado que los niveles de glucosa se correlacionan positivamente con la tasa de O-GalNacetilación y producción de citocinas en respuesta a infecciones virales⁵³.

Conclusión

Al igual que con otros procesos infecciosos, la DM tiene una extensa participación en la fisiopatología de la COVID-19, fundamentalmente mediante su impacto deletéreo en el sistema inmunológico. Tanto la inmunidad celular como la humoral sufren cambios que desvían el perfil inmunológico del paciente a tener mayor propensión a desarrollar cuadros hiperinflamatorios, como la tormenta de citocinas. Además, la evidencia actual sugiere que los pacientes con DM podrían ser más propensos a infectarse por el SARS-CoV-2, obligando a reforzar las medidas preventivas y la vigilancia clínica de estos pacientes en la actual pandemia. En este sentido, la medida esencial recomendada es el control glicémico estricto.

Referencias

- World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020 [Internet]. 2020 [citado 12 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19-11-march-2020>
- Liu K, Chen Y, Lin R, Han K. Clinical features of COVID-19 in elderly patients: A comparison with young and middle-aged patients. *J Infect*. 2020;80(6):e14-8.
- Zhang J, Dong X, Cao Y, Yuan Y, Yang Y, Yan Y, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*. 27 de febrero de 2020;00:1-12.
- Schiffirin EL, Flack JM, Ito S, Muntner P, Webb RC. Hypertension and COVID-19. *Am J Hypertens*. 29 de abril de 2020;33(5):373-4.
- Hussain A, Bhowmik B, do Vale Moreira NC. COVID-19 and diabetes: Knowledge in progress. *Diabetes Res Clin Pract*. abril de 2020;162:108142.
- Contreras F, Barreto N, Jiménez S, Terán L, Castillo A, García M, et al. Complicaciones Macrovasculares en Diabetes Tipo 2 Asociación con Factores de Riesgo. *AVFT – Arch Venez Farmacol Ter*. 2000;19(2):112-6.
- Ramírez D, González R, Gutiérrez K, Cedeño A, Angulo M, Moliné J, et al. Prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 y prediabetes en pacientes adultos que asisten al servicio de nutrición integral de una franquicia de servicios de salud en la ciudad de Maracay, Venezuela. *Latinoam Hipertens*. 2014;9(4):1-8.
- Dávila LA, Escobar Contreras MC, Durán Agüero S, Céspedes Nava V, Guerrero-Wyss M, De Assis Costa J, et al. Glycemic Index Trends and Clinical Implications: Where Are We Going? *Latinoam Hipertens*. 2018;13(6):621-9.
- Espinoza Diaz C, Basantes Herrera S, Toala Guerrero J, Barrera Quilligana P, Chiluisa Vaca P, Sánchez Centeno P, et al. Explorando nuevas opciones farmacológicas en el tratamiento de la diabetes mellitus. *AVFT – Arch Venez Farmacol Ter*. 2019;38(6):754-7.
- Maestre C, Tiso D'Orazio G, Contreras F. Relación entre hemoglobina glicosilada y descompensación en pacientes diabéticos tipo 2. *Diabetes Int*. 2011;3(1):17-25.
- Velásquez Z. E, Valencia B, Contreras F. Educación Diabetológica. *Diabetes Int*. 2011;3(1):4-7.
- Kleotka RB, Mizgala E, Król W. The etiology of lower respiratory tract infections in people with diabetes. *Pneumonol Alergol Pol*. 8 de septiembre de 2015;83(5):401-8.
- Alves C, Casqueiro J, Casqueiro J. Infections in patients with diabetes mellitus: A review of pathogenesis. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012;16(7):S27-S36.
- Pitocco D, Fuso L, Conte EG, Zaccardi F, Condoluci C, Scavone G, et al. The Diabetic Lung - A New Target Organ? *Rev Diabet Stud*. 2012;9(1):23-35.
- Jafar N, Edriss H, Nugent K. The Effect of Short-Term Hyperglycemia on the Innate Immune System. *Am J Med Sci*. febrero de 2016;351(2):201-11.
- Singh AK, Gupta R, Ghosh A, Misra A. Diabetes in COVID-19: Prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. julio de 2020;14(4):303-10.
- Geerlings SE, Hoepelman AI. Immune dysfunction in patients with diabetes mellitus (DM). *FEMS Immunol Med Microbiol*. diciembre de 1999;26(3-4):259-65.
- Brufsky A. Hyperglycemia, hydroxychloroquine, and the COVID-19 pandemic. *J Med Virol*. julio de 2020;92(7):770-5.
- Kennedy MA. A Brief Review of the Basics of Immunology: The Innate and Adaptive Response. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. mayo de 2010;40(3):369-79.
- 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 Int J Exp Cell Physiol Biochem Pharmacol*. 2017;42(5):2093-104.
- Gkogkolou P, Böhm M. Skin disorders in diabetes mellitus: CME-Article. *JDDG J Dtsch Dermatol Ges*. octubre de 2014;12(10):847-64.
- Berbudi A, Rahmadika N, Tjahjadi AI, Ruslami R. Type 2 Diabetes and its Impact on the Immune System. *Curr Diabetes Rev*. 12 de mayo de 2020;16(5):442-9.
- Mooradian AD, Reed RL, Meredith KE, Scuder P. Serum levels of tumor necrosis factor and IL-1 alpha and IL-1 beta in diabetic patients. *Diabetes Care*. enero de 1991;14(1):63-5.
- Reinhold D, Ansorge S, Schleicher E. Elevated glucose levels stimulate transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1), suppress interleukin IL-2, IL-6 and IL-10 production and DNA synthesis in peripheral blood mononuclear cells. *Horm Metab Res*. 1996;28(6):267-70.
- Dienz O, Eaton SM, Bond JP, Neveu W, Moquin D, Noubade R, et al. The induction of antibody production by IL-6 is indirectly mediated by IL-21 produced by CD4+ T cells. *J Exp Med*. 16 de enero de 2009;206(1):69-78.
- Wang X, Ota N, Manzanillo P, Kates L, Zavala-Solorio J, Eidsenchen C, et al. Interleukin-22 alleviates metabolic disorders and restores mucosal immunity in diabetes. *Nature*. octubre de 2014;514(7521):237-41.
- Kumar M, Roe K, Nerurkar PV, Orillo B, Thompson KS, Verma S,

- et al. Reduced immune cell infiltration and increased pro-inflammatory mediators in the brain of Type 2 diabetic mouse model infected with West Nile virus. *J Neuroinflammation*. 21 de abril de 2014;11(1):80.
28. Pettersson US, Christoffersson G, Massena S, Ahl D, Jansson L, Henriksnäs J, et al. Increased Recruitment but Impaired Function of Leukocytes during Inflammation in Mouse Models of Type 1 and Type 2 Diabetes. Spellberg B, editor. *PLoS ONE*. 25 de julio de 2011;6(7):e22480.
 29. Sampson MJ, Davies IR, Brown JC, Ivory K, Hughes DA. Monocyte and neutrophil adhesion molecule expression during acute hyperglycemia and after antioxidant treatment in type 2 diabetes and control patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1 de julio de 2002;22(7):1187-93.
 30. Martinez N, Ketheesan N, Martens GW, West K, Lien E, Kornfeld H. Defects in early cell recruitment contribute to the increased susceptibility to respiratory *Klebsiella pneumoniae* infection in diabetic mice. *Microbes Infect*. octubre de 2016;18(10):649-55.
 31. Khondkaryan L, Margaryan S, Poghosyan D, Manukyan G. Impaired Inflammatory Response to LPS in Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Inflamm*. 2018;2018:1-6.
 32. Rajamani U, Jialal I. Hyperglycemia Induces Toll-Like Receptor-2 and -4 Expression and Activity in Human Microvascular Retinal Endothelial Cells: Implications for Diabetic Retinopathy. *J Diabetes Res*. 2014;2014:1-15.
 33. Gupta S, Maratha A, Siednienko J, Natarajan A, Gajanayake T, Hoashi S, et al. Analysis of inflammatory cytokine and TLR expression levels in Type 2 Diabetes with complications. *Sci Rep*. diciembre de 2017;7(1):7633.
 34. Alba-Loureiro TC, Munhoz CD, Martins JO, Cerchiaro GA, Scavone C, Curi R, et al. Neutrophil function and metabolism in individuals with diabetes mellitus. *Braz J Med Biol Res*. 5 de julio de 2007;40(8):1037-44.
 35. Alba-Loureiro TC, Hirabara SM, Mendonça JR, Curi R, Pithon-Curi TC. Diabetes causes marked changes in function and metabolism of rat neutrophils. *J Endocrinol*. febrero de 2006;188(2):295-303.
 36. Yan J, Meng X, Wancket LM, Lintner K, Nelin LD, Chen B, et al. Glutathione reductase facilitates host defense by sustaining phagocytic oxidative burst and promoting the development of neutrophil extracellular traps. *J Immunol Baltim Md 1950*. 1 de marzo de 2012;188(5):2316-27.
 37. Restrepo BI, Twahirwa M, Rahbar MH, Schlesinger LS. Phagocytosis via complement or Fc-gamma receptors is compromised in monocytes from type 2 diabetes patients with chronic hyperglycemia. *PLoS One*. 2014;9(3):e92977.
 38. Liu H-F, Zhang H-J, Hu Q-X, Liu X-Y, Wang Z-Q, Fan J-Y, et al. Altered polarization, morphology, and impaired innate immunity germane to resident peritoneal macrophages in mice with long-term type 2 diabetes. *J Biomed Biotechnol*. 2012;2012:867023.
 39. Mauriello CT, Hair PS, Rohn RD, Rister NS, Krishna NK, Cunnion KM. Hyperglycemia inhibits complement-mediated immunological control of *S. aureus* in a rat model of peritonitis. *J Diabetes Res*. 2014;2014:762051.
 40. Nawale RB, Mourya VK, Bhise SB. Non-enzymatic glycation of proteins: a cause for complications in diabetes. *Indian J Biochem Biophys*. diciembre de 2006;43(6):337-44.
 41. Rao S, Lau A, So H-C. Exploring diseases/traits and blood proteins causally related to expression of ACE2, the putative receptor of SARS-CoV-2: A Mendelian Randomization analysis highlights tentative relevance of diabetes-related traits [Internet]. *Epidemiology*; 2020 mar [citado 12 de mayo de 2020]. Disponible en: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.03.04.20031237>
 42. AlGhatrif M, Cingolani O, Lakatta EG. The Dilemma of Coronavirus Disease 2019, Aging, and Cardiovascular Disease: Insights From Cardiovascular Aging Science. *JAMA Cardiol*. 3 de abril de 2020;10.1001/jamacardio.2020.1329.
 43. Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med*. agosto de 2005;11(8):875-9.
 44. Roca-Ho H, Riera M, Palau V, Pascual J, Soler M. Characterization of ACE and ACE2 Expression within Different Organs of the NOD Mouse. *Int J Mol Sci*. 5 de marzo de 2017;18(3):563.
 45. Fernandez C, Rysä J, Almgren P, Nilsson J, Engström G, Orho-Melander M, et al. Plasma levels of the proprotein convertase furin and incidence of diabetes and mortality. *J Intern Med*. octubre de 2018;284(4):377-87.
 46. Hodgson K, Morris J, Bridson T, Govan B, Rush C, Ketheesan N. Immunological mechanisms contributing to the double burden of diabetes and intracellular bacterial infections. *Immunology*. febrero de 2015;144(2):171-85.
 47. Muniyappa R, Gubbi S. COVID-19 pandemic, coronaviruses, and diabetes mellitus. *Am J Physiol-Endocrinol Metab*. 1 de mayo de 2020;318(5):E736-41.
 48. Kulcsar KA, Coleman CM, Beck SE, Frieman MB. Comorbid diabetes results in immune dysregulation and enhanced disease severity following MERS-CoV infection. *JCI Insight*. 17 de octubre de 2019;4(20):e131774.
 49. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. abril de 2020;8(4):420-2.
 50. Lagman M, Ly J, Saing T, Kaur Singh M, Vera Tudela E, Morris D, et al. Investigating the Causes for Decreased Levels of Glutathione in Individuals with Type II Diabetes. Roberts DD, editor. *PLOS ONE*. 19 de marzo de 2015;10(3):e0118436.
 51. Li T, Li X, Attri KS, Liu C, Li L, Herring LE, et al. O-GlcNAc Transferase Links Glucose Metabolism to MAVS-Mediated Antiviral Innate Immunity. *Cell Host Microbe*. diciembre de 2018;24(6):791-803.e6.
 52. Song N, Qi Q, Cao R, Qin B, Wang B, Wang Y, et al. MAVS O-GlcNAcylation Is Essential for Host Antiviral Immunity against Lethal RNA Viruses. *Cell Rep*. agosto de 2019;28(9):2386-2396.e5.
 53. Wang Q, Fang P, He R, Li M, Yu H, Zhou L, et al. O-GlcNAc transferase promotes influenza A virus-induced cytokine storm by targeting interferon regulatory factor-5. *Sci Adv*. abril de 2020;6(16):eaaz7086.