

## DIABETES MELLITUS INSULINOPÉNICA VINCULADA A SARS-COV-2: REVISIÓN SISTEMÁTICA DE REPORTES DE CASOS.

*Jesús A. Martínez-Torres<sup>1,2</sup>, Manuel A. Gil-Bustillos<sup>1,2</sup>, Nathaly D. Parra-Suniaga<sup>1,2</sup>, Alexandra M. Peña-Nava<sup>1,2</sup>, Naydelin M. Zambrano-Pirela<sup>2</sup>.*

<sup>1</sup>Comunidad Estudiantil de Investigaciones Clínicas, Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela. <sup>2</sup>Escuela de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2025;23(3): 133-141.

### RESUMEN

**Objetivo:** Caracterizar sistemáticamente los casos clínicos reportados de diabetes mellitus tipo 1 de nueva aparición vinculados a la infección por SARS-CoV-2.

**Método:** Se realizó una revisión sistemática según las directrices PRISMA, optando por la base MEDLINE a través de Pubmed y considerando un periodo entre 12/2019 y 06/2023.

**Resultados:** Un total de 31 casos clínicos fueron caracterizados. La severidad de la COVID-19 varió desde casos asintomáticos hasta críticos, mientras que la proporción de cetoacidosis diabética como debut de diabetes fue superior a la habitual (83,9%). La mediana de la glucemia fue de 537 mg/dl y la hemoglobina A1c media de 11,5%. Los autoanticuerpos fueron negativos en el 52,4% de los evaluados. Solo 38,7% fue seguido luego del alta hospitalaria.

**Conclusión:** La elevada proporción de HbA1c alterada parece inclinar la balanza hacia el papel del virus como precipitador de un proceso subyacente más que como agente etiológico primordial. Sin embargo, no es posible generalizar ni establecer relaciones causales a partir de casos aislados, para lo cual se requieren estudios prospectivos con muestras representativas.

**Palabras claves:** COVID-19; SARS-CoV-2; Diabetes Mellitus; Diabetes Mellitus Tipo 1; Informes de Casos; Cetoacidosis Diabética.

## INSULINOPENIC DIABETES MELLITUS ASSOCIATED WITH SARS-COV-2: A SYSTEMATIC REVIEW OF CASE REPORTS.

### ABSTRACT

**Objective:** To systematically characterize reported clinical cases of newly-onset type 1 diabetes mellitus associated with SARS-CoV-2 infection.

**Methods:** A systematic review was performed according to PRISMA, opting for the MEDLINE database through Pubmed, considering a period between December 2019 and June 2023.

**Results:** A total of 31 clinical cases were characterized. COVID-19 severity ranged from asymptomatic to critical cases, and the proportion of diabetic ketoacidosis as the initial presentation of diabetes was higher than usual (83.9%). Median blood glucose was 537 mg/dl and mean hemoglobin A1c was 11.5%. Autoantibodies were negative in 52.4% of those evaluated. Only 38.7% were followed up after hospital discharge.

---

Artículo recibido en: febrero 2025. Aceptado para publicación en: julio 2025.

Dirigir correspondencia a: Jesús A. Martínez-Torres. Email: jesusmartinez201298@gmail.com. ORCID: 0000-0003-1865-8460.

**Conclusion:** The high proportion of altered HbA1c suggests that the virus may act as a trigger of an underlying process rather than as a primary etiological agent. However, generalizations and causal relationships cannot be established based on isolated cases. Prospective studies with representative samples are required to address these questions.

**Keywords:** COVID-19; SARS-CoV-2; Diabetes Mellitus; Diabetes Mellitus, Type 1; Case Reports; Diabetic Ketoacidosis.

## INTRODUCCIÓN

A lo largo de la pandemia por la enfermedad por coronavirus 19 (COVID-19) se evidenció una mayor mortalidad entre los pacientes con afecciones crónicas prevalentes como la diabetes mellitus (DM)<sup>1</sup>. A su vez, la infección por el SARS-CoV-2 parece desencadenar estados hiperglucémicos y DM en pacientes previamente sanos, con más complicaciones que las presentadas por aquellos con diagnóstico conocido<sup>2,3</sup>. De tal manera, se postula que SARS-CoV-2 presenta un rol diabetogénico que va más allá de la hiperglucemia asociada a enfermedades graves<sup>4</sup>.

Existen varios mecanismos etiopatogénicos propuestos para explicar el posible efecto insulino-pénico del SARS-CoV-2: lesión directa a la célula  $\beta$  pancreática (similar al generado por otros coronavirus)<sup>5</sup> y lesión indirecta por medio de necroptosis, transdiferenciación y/o trombofibrosis<sup>6</sup>. El estado resultante se asemeja al generado mediante autoinmunidad en la diabetes mellitus tipo 1 (DMT1)<sup>3</sup>. Al respecto, se reporta mayor incidencia de DMT1 y cetoacidosis diabética (CAD) durante la pandemia en pacientes pediátricos a nivel global<sup>7</sup> y un mayor riesgo de DMT1 posterior a la infección<sup>8</sup>. En cambio, entre los pacientes con DMT1 la proporción de COVID-19 grave es similar a la general, llegando a señalarse algunos factores protectores inmunológicos propios de la DMT1 frente a la COVID-19 grave<sup>9</sup>.

Este panorama ha generado interés en identificar y estudiar los casos de DM de nueva aparición relacionada a COVID-19. Iniciativas como el COVIDIAB<sup>4</sup> registran estos casos para lograr discernir el carácter de esta relación bidireccional y los roles en la misma del virus, la susceptibili-

dad individual y el contexto pandémico. En este sentido, esta revisión se propuso caracterizar sistemáticamente los casos clínicos reportados de DMT1 de nueva aparición o diabetes insulino-pénica vinculados a la infección por SARS-CoV-2.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una revisión sistemática según las directrices PRISMA<sup>10</sup> usando la base MEDLINE a través de Pubmed y considerando un periodo entre 12/2019 y 06/2023. Para la búsqueda se usaron los siguientes descriptores: "SARS-CoV-2"[Mesh] OR "COVID-19"[Mesh] OR SARS-CoV-2 Infection OR 2019 nCoV AND "Diabetes Mellitus, Type 1"[Mesh] OR Insulinopenic Diabetes OR Insulin Dependent Diabetes AND "Case reports" OR "Case Series".

De los resultados de la búsqueda se seleccionaron aquellos potencialmente válidos de acuerdo al título y resumen, estos fueron evaluados a texto completo para elegir los que cumplen los criterios de inclusión establecidos: 1) reportes de casos, series de casos o comunicaciones breves con reportes de casos, 2) que presenten casos de DMT1, diabetes insulino-pénica o insulino-dependiente, 3) DM de nueva aparición o pacientes sin antecedente conocido de DM, 4) evidencia de un vínculo entre la DM y la infección SARS-CoV-2 según los autores, y 5) publicaciones en inglés o español (Figura 1).

Todos los resultados fueron evaluados por dos revisores independientes, resolviendo las discrepancias por consenso con un tercero. Finalmente, los artículos incluidos se sometieron a los procesos de extracción de datos, análisis y síntesis.

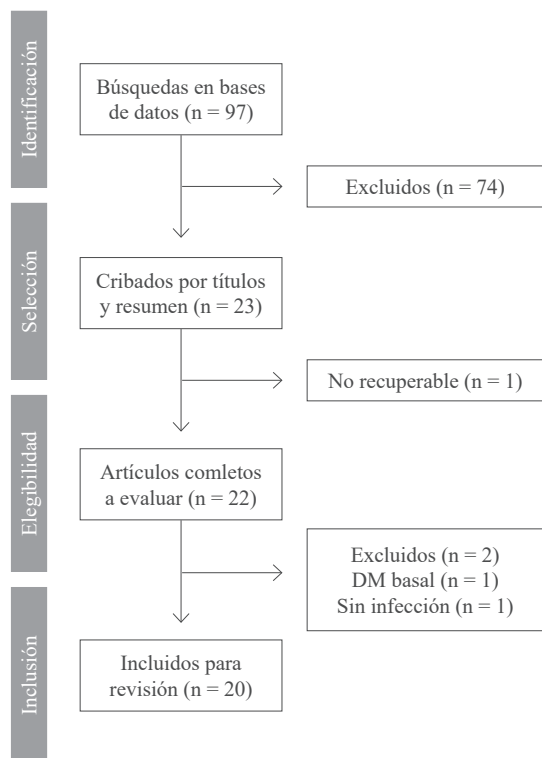


Fig. 1. Diagrama de flujo para la selección de artículos.

## RESULTADOS

### Descripción de estudios, datos demográficos e historial médico.

Se identificaron 97 artículos, de los cuales se seleccionaron y recuperaron 22 para su análisis completo, eligiendo 20 publicaciones que presentan 31 casos clínicos de DMT1 vinculada a la infección por SARS-CoV-2 (Tabla I). La mayor parte de los casos provienen de Asia (n=12) y Europa (n=10), seguido de América (n=6), África (n=2) y Oceanía (n=1).

### Datos demográficos, antecedentes y hábito corporal.

Se encontró mayor proporción de pacientes masculinos con 21 casos (67,7%), edades desde los 8 meses<sup>30</sup> a los 60 años<sup>27</sup> con mediana de 23 años y rango intercuartílico (RIQ) de 25 años. Se presentan antecedentes médicos en 8 casos (28,1%) y antecedentes familiares de DM en 10 (32,3%). Se consigna el índice de masa corporal

(IMC) en 22 casos (71%), siendo 14 adultos y 8 pediátricos. En cuanto a los adultos, aparte de una paciente que redujo 57 kg el año previo por cirugía bariátrica<sup>28</sup> y una embarazada con IMC adecuado al trimestre<sup>11</sup>, se reporta un IMC medio de 25,2 kg/m<sup>2</sup> y desviación estándar (DE) de  $\pm 6,2$  kg/m<sup>2</sup>; a su vez, se clasificaron como peso adecuado 5 casos (16,1%), sobrepeso 4 (12,9%), obesidad 2 (6,5%) y bajo peso un paciente<sup>12</sup>. Por su parte, entre los casos pediátricos se refiere un IMC adecuado según cada región en 6 casos, “peso adecuado a la edad” sin precisar en un lactante<sup>30</sup> y “obesidad” sin precisar en el restante<sup>15</sup>.

### Síntomas relacionados al SARS-CoV-2 y diagnóstico de la infección.

Se encontraron síntomas de COVID-19 en 20 casos (64,5%), clasificándose según la gravedad clínica<sup>31</sup> como COVID-19 leve 10 pacientes (32,3%), moderada 6 (19,4%), severa 3 (9,7%) y un caso crítico<sup>27</sup>. En contraste, en 11 casos (35,5%) la infección se detectó durante el tamizaje para SARS-CoV-2, considerándose como una infección asintomática o sin diferenciación clara del debut de la DM. Asimismo, la infección se confirmó por medio de PCR-RT en 26 reportes (83,9%), por prueba antigénica en 2 (6,5%)<sup>11,25</sup> y en base a serología en otros 2 (6,5%)<sup>28,29</sup>.

### Síntomas relacionados a la diabetes mellitus y relación temporal con la infección.

La cetoacidosis diabética (CAD) fue la presentación predominante con 26 casos (83,9%), mientras que síntomas clásicos de DM precedieron al diagnóstico por semanas en 14 casos (45,2%), siendo la única manifestación en 4 (12,9%). En este sentido, los síntomas atribuibles a la COVID-19 antecedieron al debut de la DM en solo 7 casos (22,6%), en un intervalo de entre 1 y 15 semanas con media de 5,9 (DE  $\pm 4,7$ ). Dentro de este grupo, se destaca un caso en el cual se diagnosticó prediabetes dos meses luego de la infección y seis meses antes de la DMT1 propiamente dicha<sup>14</sup>. En contraste, síntomas incipientes de DM precedieron por semanas a la infección en 4 casos (12,9%)<sup>12,16,17</sup>.

**Tabla I.** Casos clínicos de diabetes mellitus tipo 1 vinculada a la infección por SARS-CoV-2.

País	Sexo/años	IMC	Historial	Covid-19	DM	Lapso (sem)	Herencia de riesgo	Glucemia   HbA1c	Pep C	Anticuerpos	Seguim (meses)	Ref
China	F/34	26,5	Gestante (34 sem)	Leve	CAD	5	No	522   5,9%	0,02	No	NR	11
Grecia	F/23	16	Aborto (3 años)	Leve	CAD + ScDM	Prev	Familiar (DM)	580   14,0%	0,14	NR	NR	12
Perú	M/59	23	No	Severa	CAD	1	No	679   Adec	NR	NR	5   ID	13
Perú	M/49	24	No	Severa	CAD	Sim	No	625   4,5%	NR	NR	6   ID	13
Perú	M/33	NR	No	Severa	CAD	Sim	No	690   Adec	NR	NR	6   ID	13
Alemania	M/53	27,8	No	Leve	ScDM	15	Familiar (DM2)	370   11,1%	≤0,01	No	9   Remisión	14
Alemania	F/29	19,9	No	Leve	Fatiga	8	Gen.	116   6,0%	1,07	No	10   Remisión	14
Estados Unidos	F/10	35,1	No	Asint	CAD + ScDM	—	Familiar (DM1&2)	448   8,4%	NR	No	NR	15
Estados Unidos	F/17	Adec	No	Asint	CAD + ScDM	—	No	2136   14,8%	NR	NR	NR	15
Italia	M/12	NR	No	Leve	ScDM	Prev	Gen.	>400   13,0%	2,47	Si (GAD, ZnT8)	4   ID	16
Portugal	M/13	NR	No	Leve	CAD + ScDM	Prev	Familiar (DM)	517   15,3%	0,40	Si (GAD)	0,5   ID	17
Portugal	M/8	NR	No	Leve	CAD + ScDM	Prev	No	552   12,4%	<0,01	Si (GAD)	NR	17
Estados Unidos	M/7	NR	No	Asint	CAD + ScDM	—	No	470   14,8%	NR	Si (ZnT8, IA2)	NR	18
Australia	M/45	30,3	HTA, ERC, Gota	Moderada	CAD	6	No	1393   16,2%	0,60	No	NR	19
Arabia Saudita	F/7	NR	No	Asint	CAD + ScDM	—	Familiar (DM)	556   10,3%	0,29	No	NR	20
Baréin	M/23	18,3	No	Asint	CAD + ScDM	—	No	739   14,8%	NR	NR	NR	21
Baréin	F/27	21,7	DM gestacional	Moderada	CAD	Sim	Familiar (DM2)	432   7,4%	NR	NR	NR	21
Baréin	M/27	39	Déficit de G6P	Asint	CAD + ScDM	—	No	414   NR	NR	NR	NR	21
Baréin	M/14	20,1	No	Asint	CAD	—	No	677   12,2%	NR	Si (IA, IA2)	NR	21
Marruecos	F/4	Adec	No	Leve	CAD	2	No	390   11,8%	NR	Si (GAD, IA2)	1   ID	22
Marruecos	M/7	Adec	No	Asint	CAD	—	No	423   10,3%	NR	No	1   ID	22
Irán	M/1	Adec	No	Moderada	CAD	Sim	Familiar (DM)	420   NR	NR	NR	NR	23
Alemania	M/8	NR	Enf. celiaca TDAH	Asint	ScDM	—	Gen.& Familiar (DM1)	369   11,6%	0,80	Si (GAD, IA, IA2)	NR	24
Francia	M/31	NR	No	Moderada	CAD	Sim	NR	427   NR	NR	Si (GAD, ZnT8)	NR	25
India	F/15	19	No	Asint	CAD + ScDM	—	No	414   13,5%	NR	No	NR	26
India	M/30	28,6	No	Crítica	CAD	Sim	No	555   9,6%	NR	No	3,2   TO	27
India	M/60	26,2	No	Moderada	CAD	Sim	No	586   12,6%	NR	NR	3,2   TO	27
India	M/34	27,3	No	Leve	CAD	Sim	No	940   12,0%	NR	No	3,2   TO	27
Francia	F/29	21,5*	Cirugía bariátrica	Leve	ScDM	4	Familiar (DM1&2)	370   11,8%	<0,01	Si (GAD, ZnT8, IA2)	NR	28
Alemania	M/19	NR	No	Asint	CAD + ScDM	—	Gen.& Familiar (DM1&2)	552   16,8%	0,60	No	NR	29
Qatar	M/8 meses	Adec	No	Moderada	CAD	Sim	NR	571   8,5%	0,43	Si (GAD)	NR	30

**Adec:** referido como “adecuado” sin precisar, **CAD:** cetoacidosis diabética, **COVID-19:** presentación de COVID-19, **DM:** presentación de la diabetes mellitus, **ERC:** enfermedad renal crónica, **G6P:** glucosa 6 fosfatasa, **GAD:** anticuerpos contra glutamato descarboxilasa, **HbA1c:** hemoglobina A1c, **HTA:** hipertensión arterial, **IA:** anticuerpos contra insulina, **IA2:** anticuerpos contra antígeno 2 de los islotes, **ID:** insulínopénica o control glucémico con insulínoterapia, **IMC:** índice de masa corporal (kg/m<sup>2</sup>), **NR:** no reportado, **Pep C:** péptido C sérico, **Prev:** síntomas de diabetes mellitus previos a la COVID-19, **Ref:** referencia, **ScDM:** síntomas clásicos de diabetes mellitus, **Seguim:** seguimiento, **Sem:** semanas, **Sim:** presentación simultánea o indistinguible, **TDAH:** trastorno por déficit de atención e hiperactividad, **TO:** en control glucémico con antidiabéticos orales, **ZnT8:** anticuerpos contra transportador de zinc 8.

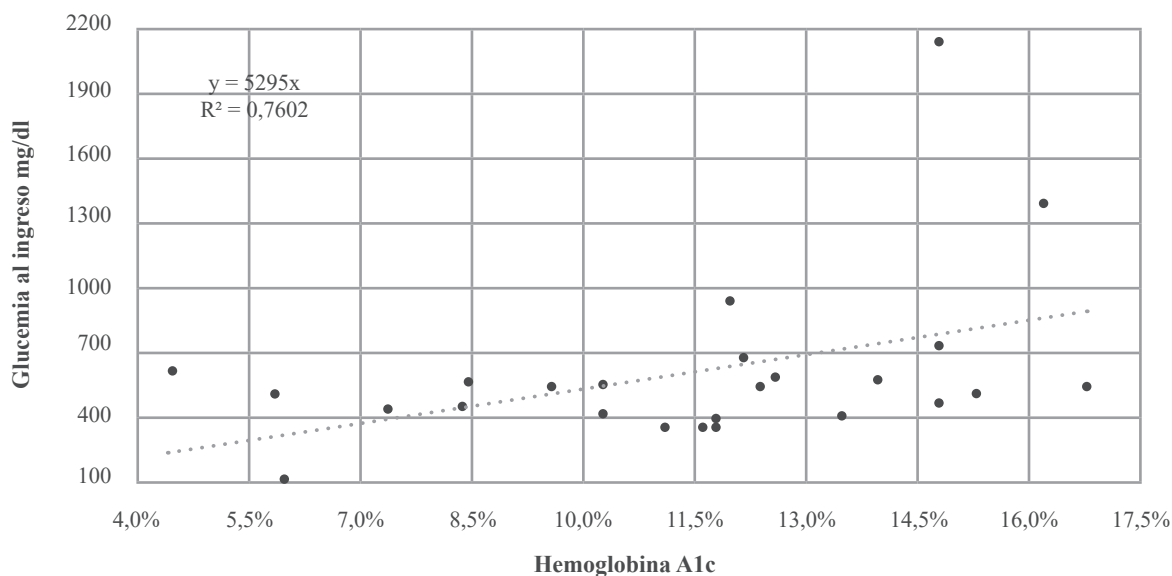
\*Reducción del IMC de 45,2 a 21,5 kg/m<sup>2</sup> en el último año por cirugía bariátrica.

### Resultados de laboratorio.

La glucemia fue precisada en 30 casos (96,8%), oscilando entre 116-2136 mg/dl, con una mediana de 537 mg/dl (RIQ: 219,5), mientras el caso restante refiere niveles >400 mg/dl sin precisar<sup>16</sup>. Solo 6 casos (19,4%) presentaron valores <400 mg/dl y uno <120 mg/dl (diagnosticado en base a la prueba de tolerancia oral)<sup>14</sup>. En cuanto a la hemoglobina A1c (HbA1c), es referida por 28 reportes (90,3%), con un intervalo de 4,5-16,8% y una media de 11,5% (DE  $\pm$ 3,3), clasificándose según este parámetro como DM propiamente 23 pacientes (74,2%), prediabetes 2 (6,5%)<sup>11,14</sup> y uno como nivel normal. Por su lado, solo se refiere que la hemoglobina A1c estaba en “rango adecuado” en 2 casos (6,5%)<sup>13</sup> a la par que no se reporta nada al respecto sobre 3 pacientes (9,7%)<sup>21,23,28</sup>. Se encontró una

correlación positiva débil entre la glucemia y la HbA1c de los casos reportados (Rho=0,350), aunque no fue estadísticamente significativa (Figura 2; p=0,086; n=25).

Se evaluó el péptido C sanguíneo en 13 reportes (41,9%), variando desde indetectable hasta 2,5 ng/ml con una mediana de 0,4 ng/ml (RIQ: 0,66). A pesar de la variabilidad en los valores de referencia, se encuentran niveles bajos en 9 de estos casos (29%), entre los cuales se consideraron extremadamente bajos 4 (12,9%). Por otro lado, se observaron valores adecuados en otros 4 pacientes (12,9%), aunque en dos de ellos se encontraban en el límite inferior reportado. Finalmente, se realizaron estudios genéticos en 5 casos (16,1%), encontrando genotipos de riesgo para DMT1 en 4 de ellos<sup>14,16,24,29</sup>.



**Fig. 2.** Hemoglobina A1c y glucemia de los casos clínicos de diabetes mellitus tipo 1 vinculados a la infección por SARS-CoV-2.

### Seguimiento.

Ninguno de los pacientes falleció debido al cuadro reportado, aun cuando sólo se consigna el seguimiento luego del alta en 12 casos (38,7%), con un período que osciló entre 0,5 y 10 meses, y una media de 4,3 meses (DE  $\pm$ 3). De estos pacientes, continuaron con insulino terapia 7 (22,6%), de los cuales, se redujeron los requerimientos de insulina en 2 casos (6,5%)<sup>22</sup>. Se alcanzó la remisión

completa sin farmacoterapia en otros 2 pacientes (6,5%)<sup>14</sup> mientras que se emplearon antidiabéticos orales para el control glucémico en 3 casos (9,7%)<sup>27</sup>.

### DISCUSIÓN

Se analizaron 31 casos de DMT1 o DM insulínopénica de nueva aparición asociada a

la infección por SARS-CoV-2 que presentan características demográficas, clínicas y analíticas heterogéneas. Al contrastar estos casos con la epidemiología global se encuentra un mayor predominio masculino (2,1:1 frente a 1,5:1)<sup>32</sup>, una mediana de edad menor (23 años frente a 29 años)<sup>33</sup> y una mayoría de pacientes asiáticos y europeos, a pesar de la mayor incidencia general en Norteamérica<sup>33</sup>. En cuanto a la presentación clínica, la COVID-19 varió desde cuadros asintomáticos hasta críticos, mientras que la proporción de CAD como debut de DMT1 (83,9%) fue muy superior a la habitual (30-40%)<sup>34,35</sup>, planteando interrogantes sobre la contribución de la infección a los estados cetogénicos, ya sea por medio del daño pancreático directo e indirecto<sup>6</sup>, o bien debido al contexto de limitada asistencia sanitaria durante la pandemia<sup>36</sup>.

La evidencia observacional sugiere un efecto diabetogénico tanto del contexto pandémico como del SARS-CoV-2 propiamente. Un metanálisis de 26 estudios encontró un aumento de la incidencia global interanual durante la pandemia de los casos pediátricos de DMT1, CAD y CAD severa en un 9,5%, 25% y 19,5% respectivamente, así como un aumento en glucemia y HbA1c del 6,4% entre los nuevos casos<sup>7</sup>. Por otro lado, otro metanálisis que agrupó a más de 11.000.000 pacientes pediátricos encontró que el riesgo de DMT1 fue 42% mayor en el periodo postagudo de la infección por SARS-CoV-2 al comparar con los no infectados, especialmente en menores de 11 años<sup>8</sup>. Sin embargo, aun asumiendo la existencia del vínculo, es necesario aclarar si actúa como un agente catalizador en pacientes con trastornos subclínicos previos o si, en cambio, se trata de un agente etiológico prioritario capaz de generar un daño significativo a individuos sanos.

Nuestros resultados parecen respaldar la hipótesis de que el SARS-CoV-2 actúa como precipitador de la DMT1 subclínica. La elevada HbA1c basal en la mayoría de los casos (80,6%) sugiere alteraciones glucémicas prolongadas y silentes<sup>15,21</sup>, mientras que los tres casos con valores adecuados de HbA1c carecen de detalles

clínicos y analíticos relevantes<sup>13</sup>. Igualmente, se encontraron antecedentes familiares de DM en un tercio de los pacientes y genotipos del antígeno leucocitario humano considerados de riesgo para DMT1 en cuatro de los cinco evaluados<sup>14,16,24,29</sup>. La baja proporción de casos con COVID-19 severa o crítica también sugiere una falta de correlación entre la gravedad de la infección y el compromiso pancreático, aun cuando influyen diversos factores inmunes, clínicos o terapéuticos.

Por otro lado, otros resultados evitan desestimar por completo un posible rol etiológico preeminente. Se argumenta que la HbA1c no descarta por completo la temporalidad de la asociación<sup>24,29</sup> ya que puede variar para una misma glucemia según la supervivencia de los hematíes<sup>37</sup> o ser independiente de la duración de la DM<sup>38</sup>. Además, la mayoría de los casos carecían de comorbilidades relacionadas con DMT1 (salvo un caso con enfermedad celíaca<sup>24</sup>) y en la mitad (51,6%) faltaron síntomas prodrómicos clásicos de DM. Aunado a esto, la mediana de la glucemia (537 mg/dl) fue mayor que las reportadas a nivel global para 2019 (398 mg/dl) y 2020 (424 mg/dl)<sup>7</sup>, mientras que la proporción de DMT1 con anticuerpos negativos (52,4% de los evaluados) excede la reportada para diversas regiones (7-30%)<sup>39,40</sup>. En este sentido, cabe destacar un caso de CAD abrupta tras una infección paucisintomática en una embarazada con HbA1c limítrofe (5,9%) y prueba de tolerancia oral normal dos meses antes<sup>11</sup>.

Entre nuestras principales limitaciones se encuentran: incapacidad de establecer relaciones causales o generalizar los resultados obtenidos de casos aislados, escasa exhaustividad al basarse en una única base de datos y falta de exclusión de reportes en base a su coherencia o sesgo. En efecto, los reportes presentan escasa estandarización de los datos clínicos y analíticos usados para clasificar la DM y/o la CAD, particularmente en lo referente al seguimiento, evidenciado por los casos controlados con anti-diabéticos orales<sup>27</sup>, lo cual es un hallazgo más propio de otros tipos de diabetes como la DMT2.

A su vez, no se consideraron los posibles falsos positivos de SARS-CoV-2, que deben tenerse en cuenta especialmente en los casos asintomáticos.

Nuestros resultados instan a considerar el rol del déficit de insulina entre las alteraciones observadas durante la COVID-19, además de servir de referencia descriptiva a los clínicos con sospecha de estar frente a tal asociación. Finalmente, se destaca el requerimiento de estudios prospectivos con mayor número de pacientes y mejor seguimiento para dilucidar si el SARS-CoV-2 puede desencadenar o agravar tales alteraciones metabólicas tanto en individuos predispuestos como saludables.

## CONCLUSIÓN

La influencia de la infección por SARS-CoV-2 en el origen de la DMT1 sigue siendo incierta. Mediante el análisis y caracterización de 31 casos clínicos reportados, se ha contribuido a esclarecer el perfil demográfico, clínico y analítico heterogéneo de los pacientes involucrados y a discutir el posible rol de la infección en estos casos. Hallazgos como la elevada proporción de CAD al debut apoyan la existencia de un vínculo entre la DMT1 y la infección, aun cuando permanece incierto si el virus actúa como un agente etiológico preeminente o como un factor precipitante de un trastorno preexistente no diagnosticado.

Aunque los resultados deben interpretarse con cautela, la elevada proporción de HbA1c alterada parece inclinar la balanza hacia el papel como precipitador de un proceso subyacente. Sin embargo, no es posible generalizar ni establecer relaciones causales a partir de casos aislados, para lo cual se requieren estudios prospectivos con muestras representativas. Finalmente, se destaca la importancia de identificar las alteraciones metabólicas de la glucosa en el curso de la COVID-19, así como los posibles casos de DMT1 vinculada a la infección. La adecuada evaluación y seguimiento de estos pacientes contribuirá a esclarecer las implicaciones de este agente en la salud endocrinológica.

## CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran que no presentan conflictos de interés.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Singh AK, Gillies CL, Singh R, Singh A, Chudasama Y, Coles B, Seidu S, Zaccardi F, Davies MJ, Khunti K. Prevalence of co-morbidities and their association with mortality in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2020;22:1915-1924. doi:10.1111/dom.14124.
2. Li H, Tian S, Chen T, Cui Z, Shi N, Zhong X, Qiu K, Zhang J, Zeng T, Chen L, et al. Newly diagnosed diabetes is associated with a higher risk of mortality than known diabetes in hospitalized patients with COVID-19. *Diabetes Obes Metab* 2020;22:1897-1906. doi:10.1111/dom.14099.
3. Ghosh A, Anjana RM, Shanthi Rani CS, Jeba Rani S, Gupta R, Jha A, Gupta V, Kuchay MS, Luthra A, Durrani S, et al. Glycemic parameters in patients with new-onset diabetes during COVID-19 pandemic are more severe than in patients with new-onset diabetes before the pandemic: NOD COVID India Study. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* 2021;15:101966. doi:10.1016/j.dsx.2020.12.033.
4. Rubino F, Amiel SA, Zimmet P, Alberti G, Bornstein S, Eckel RH, Mingrone G, Boehm G, Cooper ME, Chai Z, et al. New-Onset Diabetes in Covid-19. *N Engl J Med* 2020;383:789-790. doi:10.1056/nejmc2018688.
5. Yang JK, Lin SS, Ji XJ, Guo LM. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol* 2010;47:193-199. doi:10.1007/s00592-009-0109-4.
6. Mine K, Nagafuchi S, Mori H, Takahashi H, Anzai K. Sars-cov-2 infection and pancreatic  $\beta$  cell failure. *Biology* 2022;11:22. doi:10.3390/biology11010022.
7. Rahmati M, Keshvari M, Mirnasuri S, Yon DK, Lee SW, Il Shin J, Smith L. The global impact of COVID-19 pandemic on the incidence of pediatric new-onset type 1 diabetes and ketoacidosis: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol* 2022;94:5112-5127. doi:10.1002/jmv.27996.
8. Rahmati M, Yon DK, Lee SW, Udeh R, McEvoy M, Kim MS, Gyasi RM, Oh H, López Sánchez GF, Jacob L, et al. New-onset type 1 diabetes in children and adolescents as postacute sequelae of SARS-CoV-2 infection: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Med Virol* 2023;95:e28833. doi:10.1002/jmv.28833.
9. Tatti P, Tonolo G, Zanfardino A, Iafusco D. Is it fair to hope that patients with Type 1 Diabetes (autoimmune) may be spared by the infection of Covid-19? *Med Hypotheses* 2020;142:109795. doi:10.1016/j.mehy.2020.109795.
10. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med* 2009;6:e1000097. doi:10.1371/journal.pmed.1000097.
11. Zhou L, Qu H, Zhang Q, Hu J, Shou L. Case report: Fulminant type 1 diabetes following paucisymptomatic SARS-CoV-2 infection during late pregnancy. *Front Endocrinol*

- 2023;14:1168927. doi:10.3389/fendo.2023.1168927.
12. Halioti A, Kitinou M, Chalioti VM, Chaliotis G. SARS-CoV-2 Unmasks Type 1 Diabetes Mellitus With an Episode of Diabetic Ketoacidosis. *J Med Cases* 2022;13:432-437. doi:10.14740/jmc3963.
  13. Ramos-Yataco A, Salcedo Davila EA, Meza K, Harbuz-Miller I. New-Onset and Persistent Insulin-Dependent Diabetes in Patients With COVID-19: A Peruvian Experience. *Cureus* 2022;14:e27272. doi:10.7759/cureus.27272.
  14. Then C, Freibothe I, Seissler J. Autoantibody-Negative Insulinopenic Diabetes Manifested After SARS-CoV-2 Infection: Two Cases With 9 Months of Follow-Up. *Clin Diabetes Publ Am Diabetes Assoc* 2022;40:120-124. doi:10.2337/cd21-0031.
  15. Ambati S, Mihic M, Rosario DC, Sanchez J, Bakar A. New-Onset Type 1 Diabetes in Children With SARS-CoV-2 Infection. *Cureus* 2022;14:e22790. doi:10.7759/cureus.22790.
  16. Schiaffini R, Campana A, Deodati A, Peschiaroli E, Lanzillotta MF, Fierabracci A. SARS-CoV-2 infection as possible downstream disease precipitator in autoantibody-positive insulin-dependent diabetes mellitus: a case report. *Ital J Pediatr* 2022;48:33. doi:10.1186/s13052-022-01226-5.
  17. Lança A, Rodrigues C, Diamantino C, Fitas AL. COVID-19 in two children with new-onset diabetes: case reports. *BMJ Case Rep* 2022;15:e247309. doi:10.1136/bcr-2021-247309.
  18. Nielsen-Saines K, Li E, Olivera AM, Martin-Blais R, Bulut Y. Case Report: Insulin-Dependent Diabetes Mellitus and Diabetic Keto-Acidosis in a Child With COVID-19. *Front Pediatr* 2021;9:628810. doi:10.3389/fped.2021.628810.
  19. Venkatesh N, Astbury N, Thomas MC, Rosado CJ, Pappas E, Krishnamurthy B, MacIsaac RJ, Kay TWH, Thomas HE, O'Neal DN. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 as a potential cause of type 1 diabetes facilitated by spike protein receptor binding domain attachment to human islet cells: An illustrative case study and experimental data. *Diabet Med* 2021;38:e14608. doi:10.1111/dme.14608.
  20. Albuali WH, AlGhamdi NA. Diabetic ketoacidosis precipitated by atypical coronavirus disease in a newly diagnosed diabetic girl. *J Taibah Univ Med Sci* 2021;16:628-631. doi:10.1016/j.jtumed.2021.01.011.
  21. Sarwani A, Al Saeed M, Taha H, Al Fardan RM. New-Onset Diabetes Mellitus Presenting As Diabetic Ketoacidosis in Patients With COVID-19: A Case Series. *Cureus* 2021;13:e16290. doi:10.7759/cureus.16290.
  22. Chekhlabi N, Haoudar A, Echchari N, Ettair S, Dini N. New-Onset Diabetes with Ketoacidosis Precipitated by COVID-19 in Children: A Report of Two Cases. *Case Rep Pediatr* 2021;2021:5545258. doi:10.1155/2021/5545258.
  23. Akbarizadeh M, Naderifar M, Ghanizadegan P, Akbarizadeh M. Ketoacidosis as a primary manifestation of COVID-19. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab* 2021;27:146-148. doi:10.5114/pedm.2021.105299.
  24. Kästner R, Harsch IA. COVID-19 infection as a trigger for new-onset type 1 diabetes in a susceptible individual - or just coincidence? *GMS Hyg Infect Control* 2021;16:Doc17. doi:10.3205/dgkh000388.
  25. Potier L, Julla JB, Roussel R, Boudou P, Gauthier DC, Kefi C, Gautier JF. COVID-19 symptoms masking inaugural ketoacidosis of type 1 diabetes. *Diabetes Metab* 2021;47:101162. doi:10.1016/j.diabet.2020.05.004.
  26. Daniel S, Gadhiya B, Parikh A, Joshi P. COVID-19 in a Child With Diabetic Ketoacidosis: An Instigator, a Deviator or a Spectator. *Indian Pediatr* 2020;57:969-970. doi:10.1007/s13312-020-2008-2.
  27. Kuchay MS, Reddy PK, Gagneja S, Mathew A, Mishra SK. Short term follow-up of patients presenting with acute onset diabetes and diabetic ketoacidosis during an episode of COVID-19. *Diabetes Metab Syndr* 2020;14:2039-2041. doi:10.1016/j.dsx.2020.10.015.
  28. Marchand L, Pecquet M, Luyton C. Type 1 diabetes onset triggered by COVID-19. *Acta Diabetol* 2020;57:1265-1266. doi:10.1007/s00592-020-01570-0.
  29. Hollstein T, Schulte DM, Schulz J, Glück A, Ziegler AG, Bonifacio E, Wendorff M, Franke A, Schreiber S, Bornstein SR, et al. Autoantibody-negative insulin-dependent diabetes mellitus after SARS-CoV-2 infection: a case report. *Nat Metab* 2020;2:1021-1024. doi:10.1038/s42255-020-00281-8.
  30. Soliman AT, Al-Amri M, Alleethy K, Alaaraj N, Hamed N, De Sanctis V. Newly-onset type 1 diabetes mellitus precipitated by COVID-19 in an 8-month-old infant. *Acta Bio-Medica Atenei Parm* 2020;91:e032. doi:10.23750/abm.v91i3.10074.
  31. WHO. Living Guidance for Clinical Management of COVID-19. Organización Mundial de la Salud; 2021:24. Accessed March 21, 2024. <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/340629/WHO-2019-nCoV-clinical-2021.1-spa.pdf>.
  32. Diaz-Valencia PA, Bougnères P, Valleron AJ. Global epidemiology of type 1 diabetes in young adults and adults: a systematic review. *BMC Public Health* 2015;15:255. doi:10.1186/s12889-015-1591-y.
  33. Gregory GA, Robinson TIG, Linklater SE, Wang F, Colagiuri S, De Beaufort C, Donaghue KC, Magliano DJ, Maniam J, Orchard TJ, et al. Global incidence, prevalence, and mortality of type 1 diabetes in 2021 with projection to 2040: a modelling study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022;10:741-760. doi:10.1016/S2213-8587(22)00218-2.
  34. Jensen ET, Stafford JM, Saydah S, D'Agostino RB, Dolan LM, Lawrence JM, Marcovina S, Mayer-Davis EJ, Pihoker C, Rewers A, et al. Increase in Prevalence of Diabetic Ketoacidosis at Diagnosis Among Youth With Type 1 Diabetes: The SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Diabetes Care* 2021;44:1573-1578. doi:10.2337/dc20-0389.
  35. Cherubini V, Grimsman JM, Åkesson K, Birkebæk NH, Cinek O, Dovč K, Gesuita R, Gregory JW, Hanas R, Hofer SE, et al. Temporal trends in diabetic ketoacidosis at diagnosis of paediatric type 1 diabetes between 2006 and 2016: results from 13 countries in three continents. *Diabetologia* 2020;63:1530-1541. doi:10.1007/s00125-020-05152-1.
  36. Rabbone I, Schiaffini R, Cherubini V, Maffei C, Scaramuzza A, Diabetes Study Group of the Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetes. Has COVID-19 Delayed the Diagnosis and Worsened the Presentation of

- Type 1 Diabetes in Children? *Diabetes Care* 2020;43:2870-2872. doi:10.2337/dc20-1321.
37. Cohen RM, Franco RS, Khera PK, Smith EP, Lindsell CJ, Ciraolo PJ, Palascak MB, Joiner CH. Red cell life span heterogeneity in hematologically normal people is sufficient to alter HbA1c. *Blood* 2008;112:4284-4291. doi:10.1182/blood-2008-04-154112.
  38. Ekpebe­gh C, Longo-Mbenza B, Blanco-Blanco E. Glycosylated haemoglobin is markedly elevated in new and known diabetes patients with hyperglycaemic ketoacidosis. *Afr Health Sci* 2014;14:526-533. doi:10.4314/ahs.v14i3.5.
  39. Kamrath C, Rosenbauer J, Tittel SR, Warncke K, Hirtz R, Denzer C, Dost A, Neu A, Pacaud D, Holl RW. Frequency of Autoantibody-Negative Type 1 Diabetes in Children, Adolescents, and Young Adults During the First Wave of the COVID-19 Pandemic in Germany. *Diabetes Care* 2021;44:1540-1546. doi:10.2337/dc20-2791.
  40. Vipin VP, Zaidi G, Watson K, G Colman P, Prakash S, Agrawal S, Bhatia V, Dabadghao P, Bhatia E. High prevalence of idiopathic (islet antibody-negative) type 1 diabetes among Indian children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2021;22:47-51. doi:10.1111/pedi.13066.