

## Relação fisiopatológica entre Covid-19 e diabetes mellitus tipo 2: uma revisão narrativa

Pathophysiological relationship between Covid-19 and type 2 diabetes mellitus: a narrative review

Relación fisiopatológica entre Covid-19 y diabetes mellitus tipo 2: una revisión narrativa

Maria Clara Almondes de Azevedo<sup>1\*</sup>, Danilo Anderson Pereira<sup>2</sup>, Carlos Wagner Leal Cordeiro Júnior<sup>3</sup>, Lidia Jacinta Nunes Fernandes<sup>2</sup>, Misael Esdras Gomes Silva<sup>4</sup>, Marcilyo Max Bezerra Soares<sup>5</sup>, Bárbara Melo de Sousa<sup>6</sup>, Davi Marques de Souza<sup>7</sup>, Alue Marcolino Gomes<sup>2</sup>, Juliana Pereira de Carvalho<sup>1</sup>.

### RESUMO

**Objetivo:** Compreender a interação fisiopatológica bidirecional entre a Covid-19 e o diabetes mellitus e como interfere na homeostase do indivíduo. **Revisão bibliográfica:** O sistema imune inato é a primeira linha de defesa contra a Covid-19 e em pacientes com diabetes mellitus o sistema está comprometido. Além disso, no paciente com diabetes mellitus a infecção por Covid-19 altera a morfologia e funcionamento das células pancreáticas reduzindo a quantidade de grânulos secretores de insulina e estimula a secreção desse hormônio por glicose prejudicada. Ademais, a ineficácia da insulina provoca no diabético um estado de hiperglicemia e a Covid-19 pode levar ao agravamento da resistência à insulina, essa resistência é caracterizada por uma desregulação entre a quantidade de insulina produzida e o funcionamento. Portanto, é imperioso o controle da taxa glicêmica nestes pacientes para reduzir a incidência de complicações que o vírus pode causar. **Considerações finais:** O Coronavírus 2019, é um vírus novo e que ainda precisa ser melhor estudado devido a sua influência direta ou indireta nos diversos sistemas orgânicos bem como a associação com outras comorbidades como o diabetes mellitus.

**Palavras-chave:** COVID-19, Pandemia por COVID-19, Diabetes mellitus tipo II.

### ABSTRACT

**Objective:** To understand the bidirectional pathophysiological interaction between Covid-19 and diabetes mellitus and how it interferes with the individual's homeostasis. **Bibliographic review:** The innate immune system is the first line of defense against Covid-19 and in patients with diabetes mellitus the system is compromised. In addition, in patients with diabetes mellitus, Covid-19 infection changes the morphology and functioning of pancreatic cells, reducing the amount of insulin-secreting granules and stimulating the secretion of this hormone by impaired glucose. In addition, the ineffectiveness of insulin causes a state of hyperglycemia in the diabetic and Covid-19 can lead to the worsening of insulin resistance, this resistance is characterized by a deregulation between the amount of insulin produced and the functioning. Therefore, it is imperative to control the glycemic rate in these patients to reduce the incidence of complications that the virus can cause. **Final considerations:** The 2019 Coronavirus is a new virus that still needs to be better studied due to its direct or indirect influence on the various organ systems as well as the association with other comorbidities such as diabetes mellitus.

**Keywords:** COVID-19, COVID-19 pandemic, Type II diabetes mellitus.

<sup>1</sup> Faculdade Santo Agostinho (FASA), Vitória da Conquista - BA. \*E-mail: [almondesclara@gmail.com](mailto:almondesclara@gmail.com)

<sup>2</sup> Universidade Nove de Julho (UNINOVE), Bauru - SP.

<sup>3</sup> Universidade Nove de Julho (UNINOVE), Mauá - SP.

<sup>4</sup> Faculdade de medicina Estácio de Alagoinhas, Alagoinhas - BA.

<sup>5</sup> Universidade Federal do Piauí (UFPI), Picos - PI.

<sup>6</sup> Universidade do Rio Verde (UniRV), Rio Verde - GO.

<sup>7</sup> Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia (UESB), Vitória da Conquista - BA.

## RESUMEN

**Objetivo:** Comprender la interacción fisiopatológica bidireccional entre el Covid-19 y la diabetes mellitus y cómo interfiere en la homeostasis del individuo. **Revisión bibliográfica:** El sistema inmunológico innato es la primera línea de defensa contra el Covid-19 y en pacientes con diabetes mellitus el sistema se encuentra comprometido. Además, en pacientes con diabetes mellitus, la infección por Covid-19 cambia la morfología y el funcionamiento de las células pancreáticas, reduciendo la cantidad de gránulos secretores de insulina y estimulando la secreción de esta hormona por la alteración de la glucosa. Además, la ineficacia de la insulina provoca un estado de hiperglucemia en el diabético y el Covid-19 puede provocar el empeoramiento de la resistencia a la insulina, esta resistencia se caracteriza por una desregulación entre la cantidad de insulina producida y el funcionamiento. Por lo tanto, es imperativo controlar la tasa glucémica en estos pacientes para reducir la incidencia de complicaciones que puede causar el virus. **Consideraciones finales:** El Coronavirus 2019 es un virus nuevo que aún necesita ser mejor estudiado debido a su influencia directa o indirecta en los diversos sistemas de órganos, así como la asociación con otras comorbilidades como la diabetes mellitus.

**Palabras clave:** COVID-19, Pandemia de la COVID-19, Diabetes mellitus tipo II.

## INTRODUÇÃO

No final de dezembro de 2019, um novo coronavírus denominado Síndrome Respiratória Aguda Grave – Coronavírus 2 (SARS-CoV-2) em Wuhan, na China, causador da doença coronavírus 2019, foi anunciado pela Organização Mundial de Saúde (OMS), e desde então se tornou grande preocupação de saúde pública. O SARS-CoV foi relatado em 2002 e 2003 e o Síndrome Respiratório do Oriente Médio – Coronavírus (MERS-CoV) em 2012 e essas epidemias mostraram o potencial de transmissão deste vírus provocando uma taxa de mortalidade de aproximadamente 9,5% e 34,4%, respectivamente. A Covid-19 é a terceira doença provocada pelo coronavírus com alto poder de transmissibilidade entre pessoas (MOHAMADIAN M, et al., 2021).

O SARS-CoV-2 contém RNA de fita simples de sentido positivo associado a uma nucleoproteína dentro de um capsídeo composto de proteína de matriz, conhecido por causar infecções respiratórias e os pacientes infectados geralmente apresentam pneumonia viral grave (MUNIYAPPA R e GUBBI S, 2020). Em geral, as pessoas com comorbidades correm maior risco de desenvolver complicações quando são infectadas pelo coronavírus, dentre estas a Diabetes Mellitus (DM) tem destaque pois, está associada ao agravamento da doença, Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) e aumento da mortalidade, portanto é um preditor de mau prognóstico em pacientes com a Covid-19 (SINGH AK, et al., 2020).

A doença por Coronavírus 2019 tem despertado grande preocupação de saúde pública a nível mundial, principalmente em relação ao diabetes, em que tem sido associada a taxa mais elevada de internação, pneumonia severa e mortalidade. Por outro lado, a Covid-19 contribui para o agravamento da disglucemia em diabéticos, além de contribuir para a hiperglicemia de estresse (PAL R e BHADADA, 2020).

Portanto, são duas doenças que interferem no ciclo fisiopatológico de forma bidireccional e por serem doenças que afeta a população em larga escala é importante entender o mecanismo responsável pela correlação entre as duas patologias. Com base Painel Geral do Coronavírus, o número de casos confirmados de infecção por SARS-CoV-2 é de 29.350.134 até 12 de março de 2022, demonstrando o grande grau de disseminação que este vírus possui e a importância de entender mais sobre a infecção e os riscos associados (ROBERTO FL, et al., 2022).

No diabetes mellitus do tipo 2 ocorre resistência a captação de glicose, mecanismo estimulado pela insulina, pois nessa doença os pacientes podem ter falha e/ou incapacidade deste hormônio insulínico, portanto é caracterizado por um estado de hiperglicemia crônica. A hiperglicemia aumenta as concentrações de glicose no sistema respiratório e altera a funcionalidade pulmonar além de alterar a permeabilidade vascular pulmonar e a função epitelial dos alvéolos e isso contribui para o aumento da gravidade nas infecções respiratórias (CHEE Y, et al., 2020).

Além disso, cerca de 20% dos pacientes acometidos pelo coronavírus tem associado a diabetes e é bem conhecido o impacto negativo nos resultados clínicos nos pacientes. Ademais, se observou que a hiperglicemia durante a infecção pela Covid-19, principalmente na admissão hospitalar, está relacionada a

um pior desfecho da infecção, ocorrendo em pessoas com ou sem diabetes tipo 2. O diabetes afeta aproximadamente 463 milhões de pessoas no mundo e é um fator de risco bem estabelecido para infecções, e este risco é aumentando quando há um desbalanço no controle glicêmico. A hemoglobina glicada > 9% está relacionada a um aumento de 60% no risco de pneumonia bacteriana grave, complicação que está intimamente relacionada a infecção pelo coronavírus (LANDSTRA CP e KONING EJP, 2021).

Na Síndrome Respiratória Aguda Grave, entre 2002-2003 o diabetes foi considerado um fator de risco independente para complicações e morte. Assim, como no surto de 2012 pelo MERS-CoV, a taxa de mortalidade em pacientes acometidos pelo vírus que tinham diabetes foi de 35% (SINGH AK, et al., 2020).

Assim, esse constructo teve como objetivo compreender a interação fisiopatológica bidirecional entre a Covid-19 e o diabetes mellitus e como interfere na homeostase do indivíduo.

## REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### Coronavírus e Diabetes Mellitus

O Coronavírus (CoV) já resultou em dois surtos, no passado, de síndrome do desconforto respiratório agudo, em 2002-2003 em Guangdong, China (SARS-CoV-1) e em 2012 no Oriente Médio (MERS-CoV). O vírus retornou em dezembro de 2019, SARS-CoV-2, de forma mais agressiva e com maior transmissibilidade que levou a OMS a declarar a doença uma pandemia em 11 de março de 2020 (ALENCAR DC, et al., 2022).

A lesão pulmonar provocada pelo vírus é identificada pela destruição do parênquima pulmonar evidenciada por uma inflamação intersticial e consolidação extensa, apesar de alguns pacientes com a moléstia não progredirem para o quadro de hipoxemia ou desconforto respiratório. Ademais, pode ocorrer alterações fisiopatológicas graves como a alteração da perfusão pulmonar decorrente de shunt intrapulmonar e aumento da permeabilidade da membrana alvéolo-capilar, assim como colapso alveolar e atenuação da complacência pulmonar (SILVEIRA AAS, et al., 2021).

A Covid-19 ao infectar o organismo, após 5 dias, pode ocorrer o aparecimento de sintomas como vômito, anorexia, diarreia, doença hipercoagulável, fadiga, tontura, dispneia, dor torácica, tosse e febre. Esta doença pode incluir um estado assintomático, doença respiratória aguda e pneumonia, e o quadro clínico pode progredir e ter um desfecho desfavorável em pacientes com comorbidades, como a diabetes mellitus devido a ligação fisiopatológica entre as duas doenças (BEZERRA JC, et al., 2021).

O SARS-CoV-2, variante do gênero beta coronavírus, tem uma proteína S de transmembrana tipo I que facilita a ligação do envelope viral aos receptores da Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA 2). Para essa ligação ser forte são necessários seis aminoácidos do domínio de ligação ao receptor na proteína spike, (MOHAMADIAN M, et al., 2021).

A proteína S, a qual se subdivide em S1 e S2, liga-se a ECA-2 através da S1 pelo Domínio de Ligação Obrigatório (RBD) e o Domínio da Peptidase N-terminal (PD) pertencentes à enzima que favorecem a ligação da proteína do vírus ao receptor celular. A estrutura da proteína spike é modificada estruturalmente para que ocorra a fusão à membrana celular, resultando na instabilidade do trímero fazendo com que as subunidades S1 e S2 sejam derramadas e S1 e ECA2 se liguem. Após esse processo a subunidade S2 fica exposta e é clivado favorecendo a fusão da membrana viral com a célula hospedeira, resultando, por fim, uma condição favorável para o Ácido Ribonucleico (RNA) viral ser liberado no citoplasma e estabelecer a infecção (PECLY IMD, et al., 2021).

Os receptores da ECA 2 são encontrados nos pulmões, porta de entrada do vírus, rins, pâncreas, trato gastrointestinal, coração, fígado e vasos sanguíneos. Assim, para que o vírus entre na célula humana a proteína spike deve sofrer ação da protease Serino Protease Transmembrana Tipo II (TMPRSS2) para que o processo seja concluído (MOUSAVIZADEH L e GHASEMI S, 2021). Após o coronavírus conseguir infectar as células imunológicas do hospedeiro ocorre aumento da apoptose dos linfócitos provocando uma linfocitopenia e este grau está associado à gravidade da infecção por SARS-CoV-2. Devido a diminuição funcional das células T ocorre secreção de grandes quantidades de citocinas inflamatórias provocando um fenômeno conhecido como “tempestade inflamatória” (MUNIYAPPA R e GUBBI S, 2020).

A maioria dos pacientes apresenta contagens normais ou diminuídas de leucócitos, particularmente linfocitopenia. No entanto, pacientes graves, a contagem de neutrófilos, dímero-D, ureia no sangue, creatina e marcadores inflamatórios são mais elevados, mas ainda há linfocitopenia. O DM ocorre devido a produção inadequada ou falha na utilização de insulina, produzida pelas células  $\beta$  do pâncreas, esta doença também pode ter tanto um distúrbio na secreção e na ação insulínica (LIM S, et al., 2021).

O paciente com diabetes entra em estado de hiperglicemia porque o organismo que entra em estado catabólico faz um processo chamado de glicogenólise (degradação do glicogênio e formação de glicose). Com isso faz com que os níveis de glicose no sangue aumentem e o diabético tem a funcionalidade comprometida na secreção e/ou ação da insulina (ACCILI D, 2021).

Há dois tipos principais de diabetes, tipo 1 e tipo 2, a DM tipo 1, caracteriza o processo de destruição das células  $\beta$  que leva ao estágio de deficiência absoluta de insulina. A destruição dessas células tem caráter de progressão rápida e pode acontecer na infância e na adolescência com pico de 10-14 anos, mas também pode acometer adultos *Latent Autoimmune Diabetes In Adults* (LADA). O diabetes tipo 2 é uma deficiência relativa da insulina, isto é, há resistência à ação da insulina, associado a um defeito na secreção de insulina, o qual é menos intenso do que o observado na DM tipo 1 (PETERSMANN A, et al., 2019).

A hiperglicemia desenvolve-se lentamente, permanecendo assintomática por vários anos quando se torna sintomática, a doença, pode ter excesso ou perda de peso, deposição central de gordura, poliúria, polidipsia, polifagia, fadiga e alteração visual. Outro problema da hiperglicemia no diabético é a queda de imunidade no organismo deixando o paciente mais suscetível a infecções e com uma resposta inflamatória inadequada (LANDSTRA CP e KONING EJP, 2021).

O diabetes mal controlado tem sido associado à inibição da resposta proliferativa de linfócitos a tipos de estímulos diferentes, assim como às funções dos monócitos, macrófagos e neutrófilos estão prejudicadas. Reação anormal de hipersensibilidade do tipo retardado e disfunção de ativação do complemento também pode ser encontrado no diabetes (MCGURNAGHAN SJ, et al., 2021).

### **Hiperglicemia na Covid-19**

A hiperglicemia na Covid-19 tem diversas causas e é provável que haja envolvimento da eliminação prejudicada da glicose assim como a diminuição da secreção da insulina. É importante salientar que qualquer estado inflamatório pode desencadear a resistência insulínica e aumentar a produção hepática de glicose por meio do aumento da atividade de hormônio contrarreguladores, como o glucagon, cortisol, epinefrina e hormônio do crescimento (GH), liberação de citocinas e lipídios e lesão direta dos hepatócitos (TADIC M, et al., 2020).

A inflamação pode desfavorecer a captação de glicose na periferia através de imobilização, perda de massa muscular, citocinas e alterações de fluidos e/ou eletrólitos que causam alteração na permeabilidade da membrana. Pacientes obesos favorece o risco para as alterações mencionadas pois a inflamação local do tecido adiposo pode ser um potencializador das modificações no metabolismo da glicose, inflamação e respostas imunes (ACCILI D, 2021).

O diabetes foi observado associado com infecções virais e doenças agudas de início recente na admissão hospitalar. Os fatores causadores deste fenômeno são desconhecidos, mas há suspeita de que vários processos fisiopatológicos estejam interligados, como o diabetes não diagnosticado previamente, hiperglicemia induzida por esteroides e por estresse, e os efeitos do coronavírus 2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave na célula  $\beta$  (HUSSAIN A, et al., 2020).

Em um estudo em Wuhan, na China, pacientes com diabetes de início recente eram mais propensos a serem internado na unidade de terapia intensiva e a necessitarem de ventilação mecânica invasiva, assim como apresentaram maior chance de desenvolver o quadro clínico de síndrome do desconforto respiratório agudo, lesão renal aguda ou choque e uma internação mais duradoura. O estudo também relatou, por meio da avaliação da Hemoglobina Glicada (HbA1c) na admissão hospitalar, que estes pacientes com diabetes recém-diagnosticado tiveram maior mortalidade do que pacientes com a Covid-19 com diabetes conhecidos, hiperglicemia ou glicose normal (KHUNTI K, et al., 2021).

A hiperglicemia por estresse é prognóstico de deficiência relativa de insulina, que está ligada ao processo de lipólise exacerbado bem como aumento dos ácidos graxos livres circulando pelo organismo, fatores observados em afecções agudas como nas infecções graves. No paciente com Covid-19, a hiperglicemia por estresse é mais grave devido à tempestade de citocinas (PAL R e BHANSALI A, 2020).

Estudos anteriores evidenciaram inflamação pancreática aguda causada por outros vírus, como por exemplo o vírus da caxumba, imunodeficiência humana, sarampo, citomegalovírus, herpes simples e hepatite. Avaliações de células de ilhotas humanas mostraram que o coxsackie B provocam deficiência funcional ou morte de células  $\beta$ . À vista disso, o SARS-CoV-2 não é o primeiro vírus evidenciado que pode ocorrer lesão das células pancreáticas (METWALLY AA, et al., 2021).

Portanto, é constatado a importância do controle glicêmico em paciente infectados pelo vírus devido a ser um preditor de piores desfechos de infecções. Na pandemia de gripe H1N1 de 2009, os níveis da glicemia em jejum foram identificados com um preditor independente para a gravidade da pneumonia por H1N1 (SATHISH T, et al., 2020). No surto pelo SARS-CoV em 2002, níveis de glicose plasmática em jejum  $\geq 7,0$  mmol/l (126 mg/dL) foram considerados um preditor independente da mortalidade. Na Covid-19, o controle da glicemia também tem um importante papel na gravidade dos resultados sendo importante antes da internação, no momento da internação e durante a internação (KAZAKOU P, et al., 2022).

### **Papel da Enzima Conversora de Angiotensina 2**

O Sistema Renina Angiotensina (SRA) está envolvido na fisiopatologia tanto da Covid-19 como no diabetes mellitus, funciona como um sistema endócrino duplo. O angiotensinogênio produzido no fígado é degradado pela ação da renina em angiotensina I e este é convertido em angiotensina II pela Enzima Conversora de Angiotensina (ECA), que pode atuar nos receptores tipo 1 de angiotensina II, e assim exerce efeito vasoconstritor e oxidativo, a nível pulmonar provoca contração da musculatura lisa brônquica, proliferação de fibroblastos, apoptose de células epiteliais alveolares e aumento da permeabilidade vascular (LIMA-MARTÍNEZ MM, et al., 2021).

Entretanto, ECA 2 pode hidrolisar o angiotensina I e gerar angiotensina 1-9, mas sua atividade catalítica é 400 vezes maior que a da angiotensina II e leva à formação da angiotensina 1-7 com propriedades vasodiladoras por meio do Receptor MAS (MAS-R). Consequentemente, agindo como um sistema endócrino no qual as ações vasoconstritoras, vasodiladoras e proliferativas, antiproliferativas são reguladas por um equilíbrio entre ECA e ECA 2 (ASTURIAN K, 2021).

O sistema ECA 2/Angiotensina (1-7) tem papel imprescindível anti-inflamatório e antioxidante que protege o pulmão contra a síndrome respiratória aguda grave (BRANDÃO SCS, et al., 2021). A enzima conversora de angiotensina demonstrou ser uma proteção contra a infecção pelo o Vírus Influenza Aviária A (H5N1). Nos pacientes com diabetes a expressão de ECA 2 está reduzida provavelmente devido à glicosilação isso poderia explicar o aumento da predisposição a lesão pulmonar grave e síndrome respiratória aguda nos pacientes afetados pela Covid-19 (CAVALCANTE IS, et al., 2021)

Um estudo recente relatou que pacientes graves com Covid-19 tiveram maior chance de hipocalemia devido à perda renal de potássio (SOUZA DSM, et al., 2021). Esse evento pode ser explicado pela regulação negativa da ECA 2 após a ligação do vírus, provocando diminuição da quebra da angiotensina II, elevação da secreção de aldosterona e pôr fim a maior perda urinária de potássio, a hipocalemia pode diminuir ainda mais a secreção de insulina. A normalização precoce do potássio sérico foi proposta como um preditor de bom prognóstico na Covid-19 (MEZA N, et al., 2021).

### **Como a Covid-19 interfere no Diabetes Mellitus**

O sistema imune inato é a primeira linha de defesa contra a Covid-19 e em pacientes com diabetes mellitus o sistema está comprometido. Pacientes infectados pelo coronavírus tem níveis séricos de Interleucina-6 (IL-6), Proteína C Reativa (PCR) e ferritina maiores em pacientes com DM do que os que não tem DM e isso é associado ao fato que o diabetes é um estado pró-inflamatório o qual existe uma resposta exagerada de citocinas e os pacientes são mais suscetíveis a uma tempestade inflamatória. Isso sugere que estes pacientes têm mais probabilidade de desenvolver SDRA e choque (ABDI A, et al., 2020; BODDU SK, et al., 2020).

Um distúrbio de hiperglicemia crônica pode comprometer a imunidade inata e humoral, ademais, na diabetes também ocorre um estado inflamatório crônico de baixo grau que afeta a via de regulação da glicose e a sensibilidade periférica à insulina. Além disso, nos pacientes com DM há níveis elevados de dímero-D e isso pode provocar superativação do sistema hemostático levando a um estado pró-trombótico e isso associado a hiperativação da cascata de coagulação pela Covid-19 pode provocar complicações tromboembólicas graves (LIMA-MARTÍNEZ MM, et al., 2021).

Outro fator que correlaciona Covid-19 e diabetes mellitus é a expressão aumentada dos receptores ECA 2 na DM no córtex renal, fígado e pâncreas e assim tornando o indivíduo diabético mais suscetível à infecção pelo SARS-CoV2. Além disso, a expressão dos receptores ECA 2 nas células das ilhotas pancreáticas torna possível a ligação do vírus nelas e este ao entrar nas células  $\beta$  do pâncreas pode causar disfunção celular com hiperglicemia aguda (CHOCAIR PR, et al., 2020; CUSCHIERI S e GRECH S, 2020).

Há também um aumento de furina, uma protease, na DM, que está associada a entrada do vírus na célula humana o que facilita a replicação viral. Isso ocorre devido a liberação dos peptídeos de fusão de epículas e assim o vírus consegue entrar na célula por via endossômica e outros fatores como a presença da protease catépsina-L favorece a entrada do SARS-CoV-2 no citosol e leva a formação de vírions, pois tem se um microambiente favorável com característica endossômica (LIMA-MARTÍNEZ MM, et al., 2021).

No paciente com diabetes mellitus a infecção por Covid-19 altera a morfologia e funcionamento das células pancreáticas reduzindo a quantidade de grânulos secretores de insulina e estimula a secreção desse hormônio por glicose prejudicada. A ineficácia da insulina provoca no diabético um estado de hiperglicemia e o SARS-CoV-2 pode levar ao agravamento da resistência à insulina, essa resistência é caracterizada por uma desregulação entre a quantidade de insulina produzida e o funcionamento e dessa forma prejudica a capacidade da insulina captar glicose e colocar na célula do organismo (PÉREZ-BELMONTE LM, et al., 2020).

Portanto, é imperioso o controle da taxa glicêmica nestes pacientes para reduzir a incidência de complicações que o vírus pode causar. Ademais, a indução de um meio pró inflamatório causado pela Covid-19, com aumento de IL-6, IL-1 $\beta$ , fator de necrose tumoral alfa, proteína quimioatraente de monócitos-1 e proteína indúziu-10, pode ainda induzir a redução da sensibilidade à insulina (PAL R e BHANSALI A, 2020).

Os macrófagos, células endoteliais, fibroblastos e células adiposas produzem diversos componentes que provocam danos irreparáveis ao corpo. Alguns são a adiponectina, IL-6, TNF-alfa, inibidor do ativador de plasminogênio-1 (PAI1), angiotensinogênio, leptina e resistina. A adiponectina em níveis altos está correlacionado a resistência à insulina assim como a IL-6 e TNF-alfa, são citocinas pró-inflamatórias que também contribuem para a resistência. A IL-6 é um marcador prognóstico para a gravidade da Covid-19, porque estimula a produção de neutrófilos e o tráfego periférico, e superativa as células TCD4+ e Th1. Quando ocorre exposição crônica à IL-6 há o desencadeamento da resistência à insulina hepática, comprometendo a sensibilidade insulínica nos pacientes infectos pelo coronavírus (CHOCAIR PR, et al., 2020).

Um efeito do coronavírus, na fase aguda, é o aumento de quimiocinas como TNF-alfa e interleucinas. Os macrófagos e células dentríticas desempenham um papel importante na imunidade adaptativa e está contém citocinas inflamatórias e quimiocinas o que provoca uma inflamação sistêmica podendo acometer o pâncreas, alterando sua funcionalidade e contribuindo para a resistência insulínica (MOHAMADIAN M, et al., 2021).

O tecido adiposo tem altos níveis de ECA 2 que pode apresentar tropismo por SARS-CoV-2. A obesidade e o envelhecimento aumentam a massa de gordura visceral e abdominal, dois fatores comórbidos com o diabetes mellitus tipo 2 e resistência à insulina. O aumento do tecido adiposo resulta em hipertrofia de adipócitos que induz inflamação e resistência insulínica, além disso, esse tecido também uma fonte rica de adipocinas inflamatórias e citocinas que modulam a glicemia. As infecções por Covid-19 podem causar estresse nos adipócitos e agrava a inflamação crônica que, por conseguinte causa um prognóstico desfavorável em relação a resistência à insulina, hiperglicemia e Covid-19 em pessoas com diabetes (CHOCAIR PR, et al., 2020).

As vias pró-inflamatórias ativadas pelo SARS-CoV-2 prejudica a sinalização da insulina, conforma relatado para inúmeras citocinas, como o fator de necrose tumoral- $\alpha$ , ainda não evidenciado de forma comprovatória

no contexto da Covid-19. Mas, isso poderia inibir a síntese de glicogênio estimulada pela insulina e a captação de glicose no músculo esquelético e no fígado, assim como o afetar o processo de lipogênese no tecido adiposo, e por conseguinte conferir hiperglicemia e resistência à insulina (RODE EC, et al., 2020).

O SARS-CoV-2 pode afetar de forma aguda o endotélio, este tecido, por sua vez, também é afetado pelo diabetes como doença crônica. O vírus afeta de forma direta o sistema vascular, direcionando o ataque as células endoteliais, provocando desarranjo e inflamação endotelial grave isso ocorre devido a ligação viral com os receptores ECA 2 expressos no endotélio. Além disso, a superprodução de citocinas promove a disfunção endotelial. A IL-6 causa desarranjo endotelial e contribui para a procoagulabilidade (BRANDÃO SCS, et al., 2021).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

O Coronavírus 2019, é um vírus novo e que ainda precisa ser melhor estudado devido a sua influência direta ou indireta nos diversos sistemas orgânicos bem como a associação com outras comorbidades como o diabetes mellitus. Ambas as doenças funcionam de forma bidirecional e traz consequências para o paciente ainda não muito esclarecidas. A Covid-19, pode provocar distúrbios graves no ciclo metabólico fisiológico da glicose. O diabetes mellitus provoca a glicotoxicidade e com isso suas consequências junto a tempestade de citocinas pró-inflamatórias aumenta o estresse oxidativa e danifica as células resultando em complicações metabólicas e aumentar o risco de lesão em múltiplos sistemas.

## REFERÊNCIAS

1. ABDI A, et al. Diabetes e COVID-19: Uma revisão sistemática sobre as evidências atuais. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2020; (166): 1-14.
2. ACCILI D. O COVID-19 pode causar diabetes?. *Nature Metabolism*, 2021; 3(2): 123-125.
3. ALENCAR DC, et al. Saúde mental de pessoas com diabetes no período da pandemia de COVID-19: revisão integrativa. *Revista Eletrônica de Enfermagem*, 2022; 24: 1-9.
4. ASTURIAN K. O papel dos inibidores da enzima conversora de angiotensina e dos antagonistas dos receptores de angiotensina em pacientes com Covid-19: uma revisão narrativa. *Revista de Ciências Médicas*, 2021; 30: 1-7.
5. BRANDÃO SCS. Papel do Endotélio na COVID-19 Grave. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 2021; 115: 1184-1189.
6. BEZERRA JC, et al. Manifestações clínicas apresentadas por crianças infectadas pela COVID-19: revisão integrativa. *Revista Eletrônica de Enfermagem*, 2021; 23: 1-12.
7. BODDU SK, et al. Novo início de diabetes, diabetes tipo 1 e COVID-19. *Diabetes Metabolic Syndrome*, 2020; (14): 2211-2217.
8. CAVALCANTE IS, et al. Implicações de doenças cardiovasculares na evolução de prognóstico em pacientes com covid-19. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, 2021; 13(1): e5292.
9. CHEE Y, et al. Dissecando a interação entre COVID-19 e diabetes mellitus. *Journal Diabetes Investigation*, 2020; (11): 1104-1114.
10. CHOCAIR PR, et al. COVID-19 e síndrome metabólica. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 2020; 66(7): 871-875.
11. CUSCHIERI S, GRECH S. COVID-19 e diabetes: o porquê, o quê e como. *Journal Diabetes Complicações*, 2020; (34): 1-5.
12. HUSSAIN A, et al. COVID-19 and diabetes: Knowledge in progress. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2020; 162: 1-9.
13. K KAZAKOU P, et al. Diabetes e COVID-19: Uma interação bidirecional. *Frontiers in Endocrinology*, 2022; 13: 1-12.
14. KHUNTI K, et al. COVID-19, hiperglicemia e diabetes de início recente. *Cuidados Diabéticos*, 2021; 44(12): 2645-2655.
15. LANDSTRA CP, KONING EJP. COVID-19 e diabetes: entendendo a inter-relação e os riscos para um curso grave. *Frontiers in Endocrinology*, 2021; 12: 599.
16. LIM S, et al. COVID-19 e diabetes mellitus: da fisiopatologia ao manejo clínico. *Nature Reviews Endocrinology*, 2021; 17(1): 11-30.
17. LIMA-MARTÍNEZ MM, et al. COVID-19 and diabetes: A bidirectional relationship. *Clinica e Investigacion en Arteriosclerosis*, 2021; 33(3): 151-157.
18. MCGURNAGHAN SJ, et al. Riscos e fatores de risco para a doença de COVID-19 em pessoas com diabetes: um estudo de coorte da população total da Escócia. *A lanceta diabetes e endocrinologia*, 2021; 9(2): 82-93.

19. METWALLY AA, et al. Diabetes de início recente induzido por COVID-19: tendências e tecnologias. *Diabete*, 2021; 70(12): 2733-2744.
20. MEZA N, et al. Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y antagonistas del receptor de angiotensina II para COVID-19: Una revisión sistemática viviente de ensayos clínicos aleatorizados. *Medwave*, 2021; 21(2): e8105.
21. MOHAMADIAN M, et al. COVID-19: Virologia, biología e novo diagnóstico laboratorial. *Journal of Gene Medicine*, 2021; (23): e3303.
22. MUNIYAPPA R, GUBBI S. COVID-19 pandemic, coronaviruses, and diabetes mellitus. *The American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 2020; (318): 736-741.
23. MOUSAVIZADEH L, GHASEMI S. Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 2021; (54): 159-163.
24. PAL R, BHADADA. COVID-19 and diabetes mellitus: An unholy interaction of two pandemics. *Diabetes and Metabolic Syndrome*, 2020; (14): 513-517.
25. PAL R, BHANSALI A. COVID-19, diabetes mellitus e ACE2: O enigma. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2020; 162: 1-3.
26. PECLY IMD, et al. Uma revisão da Covid-19 e lesão renal aguda: da fisiopatologia aos resultados clínicos. *Brazilian Journal of Nephrology*, 2021; 43(4): 551-571.
27. PETERSMANN A, et al. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes*, 2019; (127): 1-7.
28. PÉREZ-BELMONTE LM, et al. Mortalidade e outros resultados adversos em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 internados para COVID-19 em associação com medicamentos para redução da glicose: um estudo de coorte nacional. *BMC Medicine*, 2020; 18: 1-10.
29. ROBERTO FL, et al. A busca de informação sobre covid-19 na web: uma perspectiva cibernética. *Revista Eletrônica de Comunicação, Informação e Inovação em Saúde*, 2022; 16(1): 48-63.
30. RODE EC, et al. COVID-19: Importância da resistência à insulina na resposta à terapia antiviral com interferon. *Revista Cubana Endocrinologia*, 2020; 31(2): e243.
31. SATHISH T, et al. Potenciais vias metabólicas e inflamatórias entre COVID-19 e diabetes de início recente. *Diabetes and Metabolism*, 2021; 47(2): 1-3.
32. SILVEIRA AAS, et al. Aspectos Fisiopatológicos da Covid-19. *Revista dos Seminários de Iniciação Científica*, 2020; 3(1): 1-4.
33. SINGH AK, et al. Diabetes in COVID-19: Prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations. *Diabetes and Metabolic Syndrome*, 2020; (14): 303-310.
34. SOUZA DSM, et al. Na covid-19 é real a não suspensão dos inibidores do sistema renina angiotensina aldosterona?. *Revista Brasileira de Hipertensão*, 2021; 28(1): 20-6.
35. TADIC M, et al. COVID-19 and diabetes: Is there enough evidence?. *The Journal of Clinical Hypertension (Greenwich)*, 2020; 22(6): 943-948.