

Levantamento bibliográfico do mecanismo de desenvolvimento de Diabetes Mellitus tipo II após infecção pelo SARS-COV-2

Bibliographic survey of the mechanism of development of Type II Diabetes Mellitus after infection by SARS-COV-2

Levantamiento bibliográfico del mecanismo de desarrollo de la Diabetes Mellitus Tipo II tras la infección por SARS-COV-2

Recebido: 11/08/2022 | Revisado: 26/08/2022 | Aceito: 27/08/2022 | Publicado: 05/09/2022

Felipe dos Santos Carvalho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7623-7288>

Faculdade de Dracena, Brasil

E-mail: felipe.santos@unifadra.fundec.edu.br

Eliza Caetano Machado

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2346-6121>

Faculdade de Dracena, Brasil

E-mail: caetanoeliza21@gmail.com

Agnaldo Saraiva Leitão

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9303-4386>

Faculdade de Dracena, Brasil

E-mail: agnfilho@icloud.com

Dandara Franco Ramos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9453-0851>

Faculdade de Dracena, Brasil

E-mail: franco.dandara@hotmail.com

Laís Túlio Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3139-5485>

Faculdade de Dracena, Brasil

E-mail: laistulio@hotmail.com

Ana Julia Aidar Lima

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4186-2120>

Faculdade de Dracena, Brasil

E-mail: anajuliaaidar@gmail.com

Guilherme Stephano Moreira Mendes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9478-1658>

Faculdade de Dracena, Brasil

E-mail: gui_mendes_teclis@hotmail.com

Resumo

Este trabalho objetiva-se a realizar uma revisão sistemática da literatura para compreender o mecanismo de desenvolvimento do DM tipo II pós infecção pelo SARS-COV-2 e apontar novas atualizações sobre o assunto. Atualmente, o mundo enfrenta a pandemia da Doença do Coronavírus 2019, uma síndrome respiratória aguda grave causada pelo coronavírus SARS-COV-2, tendo como uma das consequências patológicas mais frequente o Diabetes mellitus tipo II (DM tipo II). O DM tipo II é uma disfunção endócrino metabólica caracterizada pelo excesso de glicose circulante no sangue em decorrência de defeitos na secreção e/ou na ação da insulina, dificultando, assim, a utilização de glicose como fonte de energia para as funções metabólicas homeostáticas do corpo humano. Até o presente momento, vários estudos epidemiológicos apontam que a uma alta relação patológica entre covid-19 e DM tipo II onde ambas patologias se complementam para gerar danos nocivos simultâneos. Ao trazer uma disfunção das células beta pancreática o SARS-COV-2 pode induzir a uma hiperglicemia aguda transitória ou levar um indivíduo geneticamente predisposto a desenvolver DM tipo II. A prevalência de DM tipo II em pacientes que se recuperam de infecção pós Covid 19 é notória, porém, é crucial novas buscas para compreender melhor sua etiologia.

Palavras-chave: Diabetes mellitus tipo II; SARS-COV-2; Disfunção metabólica glicose.

Abstract

This study aims to conduct a systematic review of the literature to understand the mechanism of development of type II DM after SARS-COV-2 infection and to point out new updates on the subject. Currently, the world faces the pandemic of Coronavirus Disease 2019, a severe acute respiratory syndrome caused by coronavirus SARS-COV-2, having as one of the most frequent pathological consequences diabetes mellitus type II (Type II DM). DM type II is a

metabolic endocrine dysfunction characterized by excess circulating glucose in the blood due to defects in the secretion and/or action of insulin, thus hindering the use of glucose as an energy source for the homeostatic metabolic functions of the human body. To date, several epidemiological studies indicate that a high pathological relationship between Covid-19 and DM type II where both pathologies complement each other to generate simultaneous harmful damage. By bringing pancreatic beta cell dysfunction, SARS-COV-2 can induce transient acute hyperglycemia or lead to a genetically predisposed individual developing DM type II. The prevalence of DM type II in patients recovering from post-covid 19 infection is notorious, but new searches to better understand its etiology are crucial.

Keywords: Diabetes mellitus type II; SARS-COV-2; Metabolic glucose dysfunction.

Resumen

Este estudio tiene como objetivo realizar una revisión sistemática de la literatura para comprender el mecanismo de desarrollo de la DM tipo II después de la infección por SARS-COV-2 y señalar nuevas actualizaciones sobre el tema. Actualmente, el mundo se enfrenta a la pandemia de la Enfermedad por Coronavirus 2019, un síndrome respiratorio agudo severo causado por el coronavirus SARS-COV-2, que tiene como una de las consecuencias patológicas más frecuentes la diabetes mellitus tipo II (DM tipo II). DM tipo II es una disfunción endocrina metabólica caracterizada por un exceso de glucosa circulante en la sangre debido a defectos en la secreción y/o acción de la insulina, dificultando así el uso de la glucosa como fuente de energía para las funciones metabólicas homeostáticas del cuerpo humano. A la fecha, diversos estudios epidemiológicos indican que existe una alta relación patológica entre el covid 19 y la DM tipo II donde ambas patologías se complementan entre sí para generar daños dañinos simultáneos. Al provocar disfunción de las células beta pancreáticas, el SARS-COV-2 puede inducir hiperglucemia aguda transitoria o conducir a un individuo genéticamente predispuesto a desarrollar DM tipo II. La prevalencia de DM tipo II en pacientes que se recuperan de la infección post Covid-19 es notoria, pero las nuevas búsquedas para comprender mejor su etiología son cruciales.

Palabras clave: Diabetes mellitus tipo II; SARS-COV-2; Disfunción metabólica de la glucosa.

1. Introdução

A Doença do novo Coronavírus 2019 (Covid-19) tem crescido exponencialmente, desde dezembro de 2019, com mais de 500 milhões de casos confirmados em todo o mundo, surgiu como uma emergência de saúde pública. Embora a doença tenha sido inicialmente considerada limitada ao trato respiratório, logo percebeu-se ser uma doença multissistêmica, especialmente quando grave (Yang, et al., 2022).

O indivíduo se infecta por meio de gotículas contaminadas pelo vírus SARS-COV-2, que alcança a corrente sanguínea e se dissemina, promovendo uma cascata de acontecimentos dos quais irão proporcionar eventos de desequilíbrio hemodinâmicos no organismo humano (Sathish, et al., 2020).

O Covid-19 tem um padrão diversificado em termos de sintomas, taxa de recuperação e taxa de mortalidade em todo o mundo. Manifestações predominantes de sintomas leves semelhante à gripe, falta de ar e olfato esgotado foram encontrados na maioria dos pacientes Covid-19; no entanto, em alguns, não houve sintomas em todos os momentos, enquanto em outros, a doença ou progrediu para complexidades clínicas mais graves, incluindo Pneumonia Síndrome do Sofrimento Respiratório Agudo (ARDS), falência de múltiplos órgãos ou tornou-se letal (Akter, et al., 2020).

SARS-COV-2 usa o receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) para obter entrada em células humanas. O ACE2 é expresso amplamente em órgãos e tecidos metabólicos, incluindo as células beta-pancreáticas. A interação com este receptor leva à entrada de vírus na célula, subvertendo as funções celulares, que culmina com alteração de seu comportamento, replicação viral e lise celular, iniciando um processo inflamatório com a liberação de citocinas pró-inflamatórias (Fignani, et al., 2020).

A diabetes mellitus tipo II é uma doença endócrina metabólica caracterizada pela redução ou ineficácia das células betas pancreáticas em produzir insulina em uma quantidade adequada para as demandas metabólicas do corpo humano, acrescida de uma resistência periférica acentuada, dificultando a entrada de glicose na célula. Na infecção pelo SARS-COV-2, o vírus promove a redução da secreção de insulina, causando a progressão do diabetes ao danificar as ilhotas pancreáticas por meio da ECA2 (Müller, et al., 2021).

Estudos mostraram que os pacientes COVID-19, especialmente aqueles com condições graves, têm níveis significativamente aumentados de biomarcadores relacionados à inflamação sérica, incluindo interleucina-6, proteína C-reativa e procalcitonina, e esses indicadores estão intimamente relacionados com o prognóstico da doença (Shang, et al., 2020). Segundo alguns autores o DM tipo II é uma das comorbidades mais frequentes em pessoas com COVID-19, com prevalência que varia de acordo com a série publicada entre 7 e 30% (Bellido & Pérez, 2020).

Sobre o manejo de medicamentos anti-diabéticos em pacientes que se recuperam pela infecção do vírus SARS-COV-2, as informações disponíveis atualmente não permitem estabelecer considerações clínicas específicas relacionadas a patologia em questão, e um bom controle glicêmico deve ser a meta ideal para a ocasião (Pal & Bhadada, 2020). A respeito das medidas de avaliação glicêmica, estudos relatam que o controle glicêmico e os marcadores de acesso ao tratamento, são intervenções preventivas importantes que devem ser implantadas logo no início da infecção pelo vírus SARS-CoV-2 (Lima, et al., 2021).

Neste contexto, a presente revisão sistemática da literatura teve como objetivo investigar as principais causas de desenvolvimento do DM tipo II após infecção pelo vírus SARS-CoV-2, uma vez que se trata de uma comorbidade patogênica nova, que os profissionais da área da saúde precisam conhecer, para melhor condução do tratamento de seus pacientes.

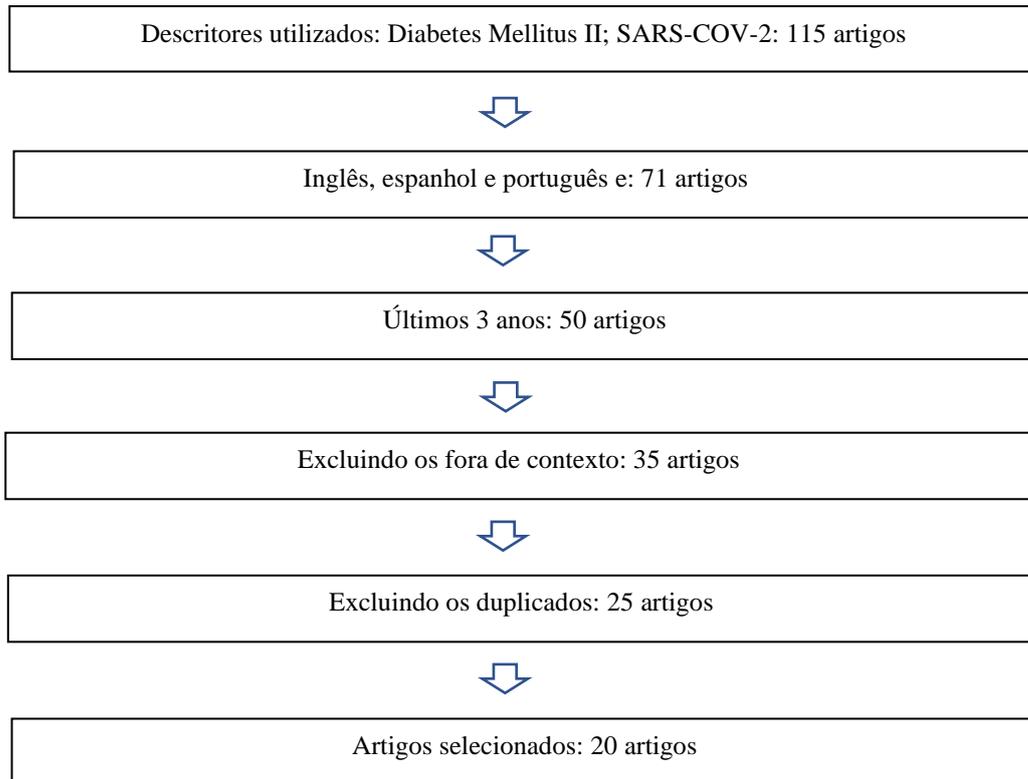
2. Metodologia

Trata-se de um estudo de revisão sistemática da literatura, realizada em cinco (05) etapas, tais como: (1) a definição da questão de pesquisa e identificação das bases de dados para consulta, (2) estabelecimento dos critérios de elegibilidade e busca na literatura de potenciais estudos primários elegíveis, (3) análise e avaliação da elegibilidade dos estudos, (4) extração dos dados relevantes, (5) discussão da síntese dos resultados e apresentação do estudo. Com base na temática abordada e no objetivo do estudo a questão norteadora da pesquisa, foi elaborada utilizando a estratégia do acrônimo PICO (População = Seres Humanos; Intervenção/Exposição = Infectados pelo SARS-COV2 / Diabetes mellitus tipo II; Comparação = Infectados pelo SARS-COV2 = Disfunção metabólica após infecção) e a partir dos elementos do acrônimo, elencamos os descritores utilizados na busca de literatura e definimos a pergunta norteadora: “Como a infecção pelo SARS-COV2 pode desencadear a diabetes mellitus tipo II?” As buscas de estudos elegíveis foram realizadas no período de 10 de maio de 2022 a 25 de maio de 2022, nas bases de dados: Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos (PubMed) e Science Direct, por cinco pesquisadores, de maneira concomitante e independente, utilizando os elementos oriundos do acrônimo PICO para obtenção de descritores específicos e controlados, disponíveis no Descritores em Ciências da Saúde/Medical Subject Headings (DeCS/MeSH): Diabetes mellitus tipo II; SARS-COV-2; Disfunção metabólica glicose os quais foram combinados durante a busca pelos operadores booleanos AND e OR. Estabeleceram-se como critérios de inclusão: Relatos de Casos, Estudo Clínico, Ensaio Clínico, Estudo Observacional, Ensaio Randomizado Controlado, disponíveis em inglês, espanhol e português, atribuindo-se o recorte de tempo de 3 anos (2019-2022). Em seguida, os artigos selecionados foram submetidos a uma segunda análise, onde foi realizada leitura do texto completo, contemplando, assim, os artigos que realmente se adequaram aos critérios de inclusão, à metodologia e à temática, excluindo-se os fora de contexto e os duplicados.

3. Resultados e Discussão

Foram eleitos através dos descritores 115 artigos, para os que apresentaram apenas os idiomas inglês, espanhol e português 71 artigos, delimitando-se ao período de 3 anos 50 artigos. Foram excluídos 15 artigos por estarem fora do contexto restando 35 artigos, e 10 artigos excluídos por estarem em duplicação, restando 25 artigos. Entretanto foram escolhidos 20 artigos para a leitura, como descrito na Figura 1.

Figura 1. Etapas de seleção dos artigos.



Fonte: Autores (2022).

A resistência à insulina e a secreção de insulina prejudicada, foram descritas em indivíduos sem histórico de diabetes, que se recuperaram da infecção pelo SARS-CoV-2. Citocinas e TNF- α permaneceram desregulados nesses indivíduos, mesmo após a remissão da Covid-19, o que pode induzir disfunção das células beta-pancreáticas e resistência à insulina (Garces, et al., 2022). O risco de hiperglicemia em indivíduos durante e pós-Covid-19 depende de fatores de risco como lesão viral das células beta-pancreáticas, uma resposta pro-inflamatória exagerada (“tempestade de citocinas”) e mudanças no comportamento de saúde durante a pandemia (Rathmann, et al., 2022).

Foi detectado em pacientes normoglicêmicos, que se recuperavam da Covid-19, controle metabólico da glicose alterado, com resistência à insulina e perfil anormal de citocinas, por pelo menos 2 meses após a infecção. Além disso, foi observado que vírus SARS-COV-2 também permanece por um longo período no organismo do paciente, isso pode aumentar o estado pro inflamatório pré-existente, piorando assim a sobrevida e complicações dos mesmos (Montefusco, et al., 2021).

Foi observado, também, um perfil hormonal alterado, que demonstra resistência persistente à insulina, onde pacientes que se recuperam de Covid-19 apresentaram perfil hormonal semelhante aos indivíduos com DM tipo II (Darif, et al., 2021). SARS-COV-2 infecta as células beta-pancreáticas, promovendo hiperestimulação e funcionamento aberrante, fenômenos detectados em pacientes que se recuperam do Covid-19, o que pode, eventualmente, esgotar essas células culminando em morte celular (Sen, et al., 2021).

Após a infecção pelo SARS-COV-2, foi observado número reduzido de grânulos secretores de insulina nas células beta-pancreática. O vírus, ainda, promove danificação das mesmas, desencadeando a produção de citocinas pró-inflamatórias de forma exagerada e não controlada, o que altera de forma expressiva o funcionamento delas e de seus produtos, trazendo

impacto aos outros tecidos, ou aumentando a chance de autoimunidade em pessoas geneticamente predispostas, processo este que vai induzir ao desenvolvimento de DM tipo II mais precocemente (Garces, et al., 2022).

Após a endocitose, SARS-COV-2 induz a diminuição da expressão da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), resultando em ações deletérias ao sistema de proteção natural do organismo, levando a uma disfunção do metabolismo da glicose. Esses efeitos incluem redução do fluxo sanguíneo para tecidos, comprometimento da sinalização de insulina e aumento do estresse oxidativo (Anghebem, et al., 2020). O vírus também induz uma “tempestade de citocinas”, uma resposta imune exagerada, estabelecendo um ambiente pro-inflamatório sistêmico, que desempenha um papel essencial na facilitação da resistência à insulina (Fignani, et al., 2020).

O vírus SARS-COV-2, entra na célula através da enzima conversora de angiotensina-2 (ACE-2), principalmente através do receptor toll-like-7 (TLR-7) presente em endossomas. A ativação TLR-7 requer a produção de TNF- α , IL-12 e IL-6 para permitir a geração de células T CD8 citotóxicas específicas. Isso envolve a formação de células B específicas de antígeno e produção de anticorpos através de células T auxiliares CD4 (Ruiz, et al., 2020).

O tropismo SARS-CoV-2 em relação a tecidos distintos é regido por fatores celulares expressos em células-alvo, como a enzima conversor de angiotensina de entrada viral 2 (ECA2). A infecção está associada a alterações morfológicas, transcricionais e funcionais, incluindo o número reduzido de grânulos de insulina-secretory em células β e secreção de insulina estimulada pela glicose prejudicada (Sathisha, et al., 2021).

A deficiência de insulina pode ser a anormalidade predominante ou pode se desenvolver como resultado da glicotoxicidade para células β após um período de hiperglicemia induzida pela resistência à insulina (Wool & Miller, 2020). As moléculas inflamatórias ativadas pela infecção pelo SARS-COV-2 podem prejudicar a sinalização de insulina, como foi relatado para inúmeras citocinas, como o fator necrose tumoral- α . De fato, isso poderia, por sua vez, inibir a síntese de glicogênio estimulada pela insulina e a absorção de glicose no músculo esquelético e fígado, bem como lipogênese no tecido adiposo, conferindo assim hiperglicemia e resistência à insulina (Tiwari, et al., 2021).

Quanto as comorbidades pré-existentes, que associadas a super estimulação do sistema imunológico, mais a destruição de células β pancreáticas, os estudos mostram que indivíduos mais velhos, obesos, sedentários, afro descendentes, do sexo masculino e com doenças cardíacas associadas estão mais propensos a desenvolver piores desfechos relacionados a covid-19. Nota-se a importância de se monitorar os valores glicêmicos nestes pacientes, que apresentam fatores de riscos de maior gravidade para prognósticos ruins, pós infecção pelo SARS-COV-2. (Ebinger, et al., 2020)

É de suma importância manter os níveis glicêmicos adequados durante e após infecção pelo vírus SARS-COV-2. Segue adiante o (Quadro 1), colocando em evidencia as drogas anti-diabéticas, os dados utilizados para o estudo em questão e as preocupações com o uso das drogas, durante e após a pandemia covid-19.

Quadro 1: Drogas anti-diabéticas comumente prescritas:

Droga anti-diabética	Dados de estudos em animais	Dados de estudos humanos	Preocupações com o uso durante e após a pandemia Covid-19
Insulina	Reduz a expressão renal ADAM-17 em camundongos diabéticos, reduzindo assim o derramamento urinário ECA2 e aumentando a expressão intra renal ECA2.	–	Segura.
Metformina	–	–	Nenhuma.
Sulfonilureias	–	–	Nenhuma.
Pioglitazona	Aumento da regulação do ECA2 em tecidos sensíveis à insulina de ratos.	Reduz regulação ADAM-17 no músculos.	Risco teórico de desfecho ruim.
Liraglutida	Regula ECA2 em tecidos cardíacos e pulmonares de ratos diabéticos.	–	Risco teórico de desfecho ruim.
Inibidores SGLT2	–	Promoção da atividade renal ECA2.	Risco teórico de desfecho ruim.
Inibidores DPP4	Não alteram atividade ECA2 em camundongos diabéticos.	Pode exercer papel anti-Inflamatório global.	Teoricamente, a modulação DPP4 pode ajudar a compensar as complicações agudas mediadas por citocinas do Covid-19.

Covid-19: Doença coronavírus 2019; ECA2: Enzima conversora de angiotensina 2; ADAM-17: Uma desintegrina e metaloproteinase-17; SGLT2: Transportador de glicose de sódio 2; DPP4: Dipeptidyl peptidase 4. Fonte: (Pal & Bhadada, 2020).

Quanto a abordagem medicamentosa do paciente pós infecção pelo vírus SARS-COV-2 exposta no (Quadro 1), a insulina é uma escolha segura na maioria das circunstâncias, a metformina e sulfonilureias não exibem interação com ECA2 ou ADAM-17 e podem ser continuadas com segurança, pioglitazona tem sido demonstrada para aumentar o ECA2 em tecidos sensíveis à insulina e pode reduzir a atividade ADAM-17 em músculos esqueléticos humanos. Da mesma forma, liraglutida, um peptídeo semelhante a glucagon 1 (GLP1), aumenta a expressão de ECA2 cardíaco e pulmonar, o uso de inibidores dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) no cenário atual merece discussão detalhada pois a inibição do DPP4 tem causado preocupações quanto a um possível aumento no risco de infecções (Pal & Bhadada, 2020).

Segue adiante uma exposição pelo (Quadro 2) sobre os mecanismos de desenvolvimento da Diabetes Mellitus tipo II pós infecção pelo vírus SARS-COV-2, a importância de se manter monitorizado os níveis glicêmicos dos pacientes pós infecção pelo covid-19 e as principais medicações usadas nesses pacientes para controle glicêmico durante o processo de reabilitação.

Quadro 2.

Título	Autores	Ano de publicação	Resumo
Covid-19 e Diabetes: A relação entre duas pandemias distintas.	Anghebem, et al.,	2020	SARS-COV-2 induz a diminuição da expressão da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), resultando em ações deletérias ao sistema de proteção natural do organismo.
SARS-COV-2 receptor angiotensin I-converting enzyme type 2 (ACE2) is expressed in human pancreatic β -cells and in the human pancreas microvasculature.	Fignani, et al.,	2020	O vírus induz uma “tempestade de citocinas”, uma resposta imune exagerada, estabelecendo um ambiente pro-inflamatório sistêmico, que desempenha um papel essencial na facilitação da resistência à insulina.
Should anti-diabetic medications be reconsidered amid Covid-19 pandemic?	Pal & Bhadada	2020	Sobre o manejo de medicamentos anti-diabéticos em pacientes que se recuperam da infecção pelo SARS-COV-2, a insulina é uma escolha segura na maioria das circunstâncias, a Metformina e Sulfonilureias não exibem interação com ECA2 ou ADAM-17 e podem ser continuadas com segurança.
SARS-COV-2 infection: The role of cytokines in Covid-19 disease. Elsevier. Cytokine and Growth Factor Reviews.	Ruiz, et al.,	2020	O vírus SARS-COV-2, entra na célula através da enzima conversor de angiotensina-2 (ECA-2), principalmente através do receptor toll-like-7 (TLR-7)

			presente em endossais. A ativação TLR-7 requer a produção de TNF- α , IL-12 e IL-6 para permitir a geração de células CD8 T citotóxicas específicas.
Proportion of newly diagnosed diabetes in Covid-19 patients: A systematic review and meta-analysis.	Sathish, et al.,	2020	O indivíduo se infecta por meio de gotículas contaminadas pelo vírus SARS-COV-2, que alcança a corrente sanguínea e se dissemina, promovendo uma cascata de acontecimentos dos quais irão proporcionar eventos de desequilíbrio hemodinâmicos no organismo humano.
The Impact of Covid-19 Disease on Platelets and Coagulation.	Wool & Miller	2020	A deficiência de insulina pode ser a anormalidade predominante ou pode se desenvolver como resultado da glicotoxicidade para células β após um período de hiperglicemia induzida pela resistência à insulina.
A Covid-19 e diabetes	Bellido & Pérez	2021	Estudos relatam que o Diabetes Mellitus tipo II é uma das comorbidades mais frequentes em pessoas com Covid-19, com prevalência que varia de acordo com a série publicada entre 7 e 30%.
The pro-inflammatory cytokines in Covid-19 pathogenesis: What goes wrong?	Darif, et al.,	2021	Foi observado, também, um perfil hormonal alterado, que demonstra resistência persistente à insulina, onde pacientes que se recuperam de Covid-19 apresentaram perfil hormonal semelhante aos indivíduos com Diabetes Mellitus tipo II.
Acute and long-term disruption of glycometabolic control after SARS-COV-2 infection.	Montefusco, et al.,	2021	Foi detectado em pacientes normoglicêmicos, que se recuperavam da Covid-19, controle metabólico da glicose alterado, com resistência à insulina e perfil anormal de citocinas, por pelo menos 2 meses após a infecção.
SARS-COV-2 infects and replicates in cells of the human endocrine and exocrine pancreas.	Müller, et al.,	2021	A diabetes mellitus tipo II é uma doença endócrina metabólica caracterizada pela redução ou ineficácia das células betas pancreáticas em produzir insulina em uma quantidade adequada, acrescida de uma resistência periférica acentuada, dificultando a entrada de glicose na célula.
Diabetes mellitus e sua relação com a Covid-19: um panorama atual proveniente de uma revisão sistemática.	Lima, et al.,	2021	O controle glicêmico e os marcadores de acesso ao tratamento são importantes medidas preventivas que devem ser implantadas logo no início da infecção pelo vírus SARS-COV-2.
Potential metabolic and inflammatory pathways between Covid-19 and new-onset diabetes.	Sathisha, et al.,	2021	O tropismo SARS-COV-2 em relação a tecidos distintos é regido por fatores celulares expressos em células-alvo. A infecção está associada a alterações morfológicas, transcricionais e funcionais.
Diabetes mellitus and Covid-19: understanding the association in light of current evidence.	Sen, et al.,	2021	SARS-COV-2 infecta as células beta-pancreáticas, promovendo hiper estimulação e funcionamento aberrante, fenômenos detectados em pacientes que se recuperam do Covid-19, o que pode, eventualmente, esgotar essas células culminando em morte celular.
Covid-19 and thrombotic microangiopathies.	Tiwari, et al.,	2021	As moléculas inflamatórias ativadas pela infecção pelo SARS-COV-2 podem por sua vez, inibir a síntese de glicogênio estimulada pela insulina e a absorção de glicose no músculo esquelético e fígado, bem como lipogênese no tecido adiposo, conferindo assim hiperglicemia e resistência à insulina.
Diabetes como um fator associado ao óbito hospitalar por Covid-19 no Brasil, 2020.	Garces, et al.,	2022	O vírus, desencadeia a produção de citocinas pró-inflamatórias de forma exagerada e não controlada, o que altera de forma expressiva o seu funcionamento e de seus produtos, trazendo impacto aos outros tecidos, ou aumentando a chance de autoimunidade em pessoas geneticamente predispostas, processo este que vai induzir ao desenvolvimento de Diabetes Mellitus tipo II mais precocemente.
Incidence of newly diagnosed diabetes after Covid-19.	Rathmann, et al.,	2022	O risco de hiperglicemia em indivíduos durante e pós Covid-19 depende de fatores de risco como lesão viral das células beta-pancreáticas, uma resposta pró-inflamatória exagerada (“tempestade de citocinas”) e mudanças no comportamento de saúde durante a pandemia.

Em decorrência das consequências geradas pela infecção do SARS-COV-2 para o organismo humano notamos que é crucial as medidas de segurança e proteção pessoal para diminuir o contágio com o vírus e que após a infecção, manter os níveis inflamatórios dentro dos padrões de normalidade e o principal desafio para os profissionais que estão lutando contra esse mal que assolou a população mundial. Durante o estudo foi possível observar a forte correlação entre a infecção pelo SARS-COV2 e o comprometimento de células beta pancreáticas levando a uma disfunção endócrino metabólica.

4. Conclusão

Analisando os estudos, evidenciamos que os pacientes que são induzidos a um alto stress pela infecção do vírus SARS-COV-2, estão mais propensos a desenvolver Diabetes Mellitus tipo II. As atualizações mediante ao mecanismo de desenvolvimento de DM tipo II após infecção pelo Covid-19 foram pontuadas e conclui-se que existe uma alta afinidade entre SARS-COV-2 pelas células beta pancreáticas, induzidas por um tropismo das enzimas conversoras de angiotensina II, presentes no tecido pancreático. Estudos recentes também mostraram, que ao trazer uma disfunção das células beta pancreática o SARS-COV-2 induz a uma hiperglicemia aguda transitória e leva um indivíduo geneticamente predisposto a desenvolver DM tipo II. No que diz respeito ao controle glicêmico, concluímos que usar medicações anti-diabéticas, é a melhor escolha para pacientes que se mantem em um estado de hiperglicemia transitória gerada pela infecção do vírus SARS-CoV-2, independente das alterações que essas medicações possam trazer para uma auto desregulação da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2). Pesquisas relacionadas a infecção do vírus SARS-COV-2, associada ao comprometimento de órgãos além dos responsáveis pelo sistema respiratório, são consideradas um grande avanço para a medicina atual e evidenciam a necessidade do seguimento de novos estudos para uma melhor compreensão de sua fisiopatogenia. Esta revisão pode abrir portas para novas discussões a respeito dessa temática. Estudos clínicos envolvendo quantificação de parâmetros laboratoriais de Diabetes Mellitus tipo II, ambos associados ao covid-19 pode ser uma vertente para estudos posteriores que poderão trazer esclarecimentos mais concretos nesse cenário.

Referências

- Akter, F., Mannan, A., Mehedi, H. H., Rob, M. A., Ahmed, S., Salauddin, A., Hossain, M. S., & Hasan, M. M. (2020). Clinical characteristics and short term outcomes after recovery from COVID-19 in patients with and without diabetes in Bangladesh. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 14(06), 2031-2038. doi.org/10.1016/j.dsx.2020.10.016
- Angebem, M. I., Rego, F. G. d. M., & Picheth, G. (2020). COVID-19 e Diabetes: a relação entre duas pandemias distintas. *rbac*, 52(2), 154-159. doi.org/10.21877/2448-3877.20200001
- Bellido, V., & Pérez, A. (2020). Consecuencias de la COVID-19 sobre las personas con diabetes. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición*, 67(6), 355-356. doi.org/10.1016/j.endinu.2020.04.001
- Darif, D., Hammi, I., Kihel, A., Saik, I. E. I., Guessous, F., & Akarid, K. (2021). The pro-inflammatory cytokines in COVID-19 pathogenesis: What goes wrong? *Microbial Pathogenesis*, 153. doi.org/10.1016/j.micpath.2021.104799
- Ebinger, J. E., Achamallah, N., Ji, H., Claggett, B. L., Sun, N., Botting, P., & Cheng, S. (2020). Pre-existing traits associated with Covid-19 illness severity. *PLOS ONE*, 15(7). doi.org/10.1371/journal.pone.0236240
- Figani, D., Licata, G., Brusco, N., Nigi, L., Grieco, G. E., Marselli, L., Overbergh, L., Gysemans, C., Colli, M. L., & Marchetti, P. (2020). SARS-CoV-2 Receptor Angiotensin I-Converting Enzyme Type 2 (ACE2) Is Expressed in Human Pancreatic b-Cells and in the Human Pancreas Microvasculature. *Frontiers in endocrinology*, 13(11). doi.org/10.3389/fendo.2020.596898
- Garces, T. S., Sousa, G. J. B., Cestari, V. R. F., Florêncio, R. S., Damasceno, L. L. V., Pereira, M. L. D., & Moreira, T. M. M. (2022). Diabetes como um fator associado ao óbito hospitalar por COVID-19 no Brasil, 2020. *Revista do SUS*, 31(1). doi.org/10.1590/S1679-49742022000100021
- Lima, B. S., Frota, M. C. M., Ramos, S. P., Pereira, J. L., & Nóbrega, A. d. P. R. (2021). Diabetes mellitus e sua relação com a COVID-19: um panorama atual proveniente de uma revisão sistemática. *Research, Society and Development*, 10(15). doi.org/http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i15.22598
- Montefusco, L., Ben Nasr, M., D'Addio, F., Loretelli, C., Rossi, A., Pastore, I., Daniele, G., Abdelsalam, A., Maestroni, A., & Dell'Acqua, M. (2021). Acute and long-term disruption of glycometabolic control after SARS-CoV-2 infection. *Nature Metabolism*, 3, 774-785. doi.org/10.1038/s42255-021-00407-6
- Müller, J. A., Groß, R., Conzelmann, C., Krüger, J., Merle, U., Steinhart, J., Weil, T., Koepke, L., Bozzo, C. P., & Read, C. (2021). SARS-CoV-2 infects and replicates in cells of the human endocrine and exocrine pancreas. *Nature Metabolism*, 3, 149-165. doi.org/10.1038/s42255-021-00347-1

- Pal, R., & Bhadada, S. K. (2020). Should anti-diabetic medications be reconsidered amid COVID-19 pandemic? *Diabetes Research and Clinical Practice*, 163. doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108146
- Rathmann, W., Kuss, O., & Kostev, K. (2022). Incidence of newly diagnosed diabetes after Covid-19. *Diabetologia*, 65(6), 949-954. doi.org/10.1007/s00125-022-05670-0
- Ruiz, V. J. C., Montes, R. I., Puerta, J. M. P. J. M., Ruiza, C., & Rodríguez, L. M. (2020). SARS-CoV-2 infection: The role of cytokines in COVID-19 disease. *Cytokine and Growth Factor Reviews*, 54, 62-75. doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.06.001
- Sathish, T., Kapoor, N., Cao, Y., Tapp, R. J., & Zimmet, P. (2020). Proportion of newly diagnosed diabetes in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Wiley*, 23(3), 870-874. doi.org/10.1111/dom.14269
- Sathisha, T., Tapp, R. J., Cooper, M. E., & Zimmet, P. (2021). Potential metabolic and inflammatory pathways between COVID-19 and new-onset diabetes. *Diabetes & Metabolism*, 47(2). doi.org/10.1016/j.diabet.2020.10.002
- Sen, S., Chakraborty, R., Kalita, P., & Pathak, M. P. (2021). Diabetes mellitus and COVID-19: Understanding the association in light of current evidence. *World Journal of W J C C Clinical Cases*, 9(28). doi.org/10.12998/wjcc.v9.i28.8327
- Shang, J., Wang, Q., Zhang, H., Wang, X., Wan, J., Yan, Y., & Lin, J. (2021). The relationship between diabetes mellitus and COVID-19 prognosis: a retrospective cohort study in Wuhan, China. *The American Journal of Medicine*, 134(1), 6-14. doi.org/10.1016/j.amjmed.2020.05.033
- Tiwari, N. R., Phatak, S., Sharma, V. R., & Agarwal, S. K. (2021). COVID-19 and thrombotic microangiopathies. *Thrombosis Research*, 202, 191-198. doi.org/10.1016/j.thromres.2021.04.012
- Wool, G. D., & Miller, J. L. (2020). The Impact of COVID-19 Disease on Platelets and Coagulation. *Pathobiology*, 88(1), 15-27. doi.org/10.1159/000512007
- Yang, Y., Wei, Z., Xiong, C., & Qian, H. (2022). Direct mechanisms of SARS-CoV-2-induced cardiomyocyte damage: an update. *Virology*, 19(1), 108. doi.org/10.1186/s12985-022-01833-y