

A suscetibilidade de um pior prognóstico de COVID-19 na presença de síndrome metabólica

The susceptibility of COVID-19 to a worse prognosis in the presence of metabolic syndrome

La susceptibilidad del COVID-19 a un peor pronóstico en presencia del síndrome

Recebido: 10/10/2022 | Revisado: 26/10/2022 | Aceitado: 28/10/2022 | Publicado: 02/11/2022

Camila Puton

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6917-9035>
Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Brasil
E-mail: camilaputon@hotmail.com

Ricelly Pires Vieira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4465-1206>
Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Brasil
E-mail: ricelly.pires@hotmail.com

Clayson Moura Gomes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8827-8274>
Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Brasil
E-mail: claysonmoura@yahoo.com.br

Sérgio Henrique Nascente Costa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4225-6368>
Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Brasil
E-mail: sergionascente17@gmail.com

Resumo

A COVID-19 possui manifestações clínicas variáveis, desde um portador assintomático, doença respiratória leve, pneumonia, síndrome da angústia respiratória aguda (SDRA), falência de múltiplos órgãos e até a morte. Alguns importantes exemplos de comorbidades que podem piorar o desenvolvimento da doença são os componentes da síndrome metabólica (SM), como a hipertensão, o diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e a obesidade. O presente estudo teve como objetivo avaliar a suscetibilidade de casos de COVID-19 em pacientes com ou sem critérios que caracterizam a SM. Trata-se de um estudo transversal analítico com abordagem quantitativa baseado nos dados de uma amostra de indivíduos atendidos no Hospital do Policial Militar (HPM). Os resultados foram: 43% dos pacientes com SM foram infectados por SARS-CoV-2 ($p < 0,05$); de todos os infectados, 50,56% foram classificados pelo IMC com obesidade, 40,90% com glicemia de jejum > 99 mg/dL, 43,50% com HDL-c abaixo do valor de normalidade, 39,91% com triglicérides acima do valor de normalidade, 41,94% em uso de anti-hipertensivos, 40,74% em uso de hipoglicemiantes e 32,89% em uso de hipolipemiantes. Os dados adquiridos e analisados permitiram concluir que os pacientes com a SM tem maior risco de contrair a COVID-19.

Palavras-chave: Pandemia; Coronavírus; Hipertensão arterial sistêmica; Glicemia; Triglicérides; Obesidade.

Abstract

COVID-19 has variable clinical manifestations, ranging from an asymptomatic carrier, mild respiratory disease, pneumonia, acute respiratory distress syndrome (ARDS), multiple organ failure, and even death. Some important examples of comorbidities that can worsen the development of the disease are the components of the metabolic syndrome (MS), such as hypertension, type 2 diabetes mellitus (DM2), and obesity. The present study aimed to evaluate the susceptibility of COVID-19 cases in patients with or without criteria characterizing MS. This is an analytical cross-sectional study with a quantitative approach based on data from a sample of individuals seen at the Military Policeman's Hospital (MPH). The results were: 43% of patients with MS were infected by SARS-CoV-2 ($p < 0,05$); Of all infected, 50,56% were classified by BMI with obesity, 40.90% with fasting glucose > 99 mg/dL, 43,50% with HDL-c below normal value, 39,91% with triglycerides above normal value, 41,94% in use of antihypertensives, 40,74% in use of hypoglycemic agents and 32,89% in use of hypolipemic agents. The acquired and analyzed data concluded that patients with MS have a higher risk of contracting COVID-19.

Keywords: Pandemic; Coronavirus; Hypertension; Blood glucose; Triglycerides; Obesity.

Resumen

COVID-19 tiene manifestaciones clínicas variables, que van desde un portador asintomático, enfermedad respiratoria leve, neumonía, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), fallo orgánico múltiple e incluso la muerte. Algunos ejemplos importantes de comorbilidades que pueden empeorar el desarrollo de la enfermedad son los componentes del síndrome metabólico (SM), como la hipertensión, la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y la obesidad. El presente estudio tenía como objetivo evaluar la susceptibilidad de los casos de COVID-19 en pacientes con o sin

critérios característicos de la EM. Se trata de un estudio analítico transversal con un enfoque cuantitativo basado en los datos de una muestra de individuos atendidos en el Hospital Militar de Policía (HPM). Los resultados fueron: El 43% de los pacientes con EM estaban infectados por SARS-CoV-2 ($p < 0,05$); de todos los infectados, el 50,56% estaban clasificados por el IMC con obesidad, el 40,90% con glucosa en ayunas > 99 mg/dL, el 43,50% con HDL-c por debajo del valor de normalidad, el 39,91% con triglicéridos por encima del valor de normalidad, el 41,94% en uso de antihipertensivos, el 40,74% en uso de hipoglucemiantes y el 32,89% en uso de hipolipemiantes. Los datos adquiridos y analizados permitieron concluir que los pacientes con EM tienen un mayor riesgo de contraer COVID-19.

Palabras clave: Pandemias; Coronavirus; Hipertensión; Glucemia; Triglicéridos; Obesidad.

1. Introdução

Em dezembro de 2019, uma série de casos de pneumonia com origem desconhecida surgiu na China. O sequenciamento de alto rendimento de amostras do trato respiratório inferior revelou um novo coronavírus que foi denominado SARS-CoV-2, um vírus contagioso e que se espalha por contato e transmissão aérea. A Organização Mundial da Saúde (OMS) nomeou essa nova infecção de COVID-19 (Mizumoto et al., 2020; N. Zhu et al., 2020).

A COVID-19 possui manifestações clínicas variáveis, desde um portador assintomático, doença respiratória leve, pneumonia, síndrome da angústia respiratória aguda (SDRA), falência de múltiplos órgãos e até a morte. O período médio de incubação é de aproximadamente 5 dias, mas cerca de 98% dos pacientes desenvolvem sintomas em até 12 dias (Chang et al., 2020; Chen et al., 2020; Huang et al., 2020; Lauer et al., 2020; Onder et al., 2020). Alguns dos sintomas mais comuns da infecção são: febre, fadiga, tosse, dispneia, perda do paladar, perda do olfato, náuseas, diarreia e vômito (Chang et al., 2020; Guan et al., 2020; Q. Li et al., 2020). Porém, o curso clínico e a gravidade da doença dependem da carga viral, da intensidade da resposta imunológica do hospedeiro ao vírus, da idade, do sexo e da presença de comorbidades preexistentes (Bansal et al., 2020).

Alguns importantes exemplos de comorbidades que podem piorar o desenvolvimento da doença são os componentes da síndrome metabólica (SM), como a hipertensão, o diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e a obesidade, que podem aumentar significativamente o risco de hospitalização e mortalidade em pacientes com COVID-19 (Richardson et al., 2020). Clinicamente, a SM é definida como a presença de pelo menos 3 dos seguintes fatores: circunferência abdominal aumentada (no Brasil, 102 cm para homens e 88 cm para mulheres), hipertrigliceridemia (> 150 mg/dL ou em tratamento para hipertrigliceridemia), pressão arterial elevada (sistólica ≥ 130 e/ou diastólica ≥ 85 mm Hg ou com histórico de hipertensão durante o tratamento), diminuição da Lipoproteína de alta densidade – HDL (< 40 mg/dL em homens; < 50 mg/dL em mulheres) e glicemia em jejum (≥ 100 mg/dL ou em tratamento para hiperglicemia) (“I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento Da Síndrome Metabólica,” 2005).

Considerando o aspecto fisiopatológico, a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) é o receptor de entrada celular do SARS-CoV-2. Em pacientes obesos há um aumento da expressão de ECA2, sendo assim, eles tem uma maior probabilidade de entrada do vírus em suas células, explicando, portanto, parcialmente uma associação significativa entre a síndrome metabólica e a suscetibilidade à infecção por SARS-CoV-2 (Engin et al., 2020; Higham & Singh, 2020; Vaduganathan et al., 2020).

Além da expressão aumentada de ECA2, a disfunção endotelial pré-existente e o estado pró-coagulante induzido por desregulação de adipocitocinas na SM podem desempenhar um papel crucial para o desenvolvimento de COVID-19 grave (Yanai, 2020). Descobriu-se que a proteína spike do SARS-CoV-2 contém um local de clivagem para a protease furina, sendo que a neuropilina-1 (NRP1), que é conhecida por se ligar a substratos clivados por furina, potencializa a infectividade do SARS-CoV-2 (Cantuti-Castelvetri et al., 2020).

O DM2 é um fator significativo para agravamento da COVID-19. Os dados atuais sugerem que os pacientes com DM2 apresentam risco aumentado de desenvolver um pior quadro. Em uma meta-análise entre um total de 44.672 pacientes

com infecção por SARS-CoV-2 na China, mostrou que pacientes com DM2 pré-existente tiveram 4,4 vezes a mais de risco de morte em comparação com pacientes não diabéticos (Deng et al., 2020).

Nas pessoas com diabetes, ocorre frequentemente atraso na ativação da imunidade mediada por células Th1 e uma hiper resposta inflamatória, com o aumento de marcadores inflamatórios crônicos que promovem suscetibilidade ao COVID-19 (Hodgson et al., 2015; Longmore et al., 2021; Serné et al., 2007).

Uma pesquisa examinou o efeito do IMC, perfis lipídicos e diabetes sobre o risco de teste positivo para SARS-CoV-2 entre 9.005 participantes testados para o mesmo. O IMC, a DM tipo 2 e hemoglobina A1c (HbA1c) foram associados com aumento do risco de infecção por SARS-CoV-2 ($P < 0,05$), enquanto a lipoproteína de alta densidade (HDL) e apolipoproteína A foram associadas com diminuição do risco de infecção por SARS-CoV-2 ($P < 0,001$). Este estudo concluiu uma associação significativa de componentes da SM (obesidade, diabetes e dislipidemia) com a suscetibilidade à infecção por SARS-CoV-2 (Scalsky et al., 2020). Além disso, em uma metanálise que contou com sete estudos e um total de 6.922 pacientes, mostrou que a dislipidemia está associada a COVID-19 grave (Hariyanto & Kurniawan, 2020).

Na perspectiva do HDL-c, outro fator importante na SM, temos que a função mais bem compreendida do HDL-c é promover o transporte reverso do colesterol (RCT) da periferia para o fígado (Rader et al., 2009). Além dessa função, as partículas de HDL-c possuem várias outras propriedades que podem ser relevantes para a modulação do sistema imunológico e o controle de doenças infecciosas, bem como na COVID-19 (Catapano et al., 2014; Karathanasis et al., 2017; Khovidhunkit et al., 2004a). Além disso, o HDL-c pode ter efeitos diretos sob os vírus, diminuindo sua infectividade por inativação viral direta, de modo que consigam interferir na entrada viral na célula ou na inibição da fusão celular induzida pelo vírus (Gordon et al., 2011; Kane et al., 1979; Singh et al., 1999; Srinivas et al., 1990).

Ademais, o aumento dos níveis plasmáticos de triglicerídeos, outro fator importante na SM, durante a infecção e inflamação também é um fenômeno bem conhecido (Khovidhunkit et al., 2004b; Trinder et al., 2020). A literatura anterior e mais recente sugere uma relação causal inversa entre HDL-c, mas não LDL-c ou triglicerídeos, e risco de hospitalização por doença infecciosa (Trinder et al., 2020).

Em relação a hipertensão arterial sistêmica (HAS), um estudo realizado no Reino Unido, considerando a idade e o sexo, a hipertensão aumenta o risco de morte intra-hospitalar (Williamson et al., 2020). Uma metanálise com dados de seis estudos com um total de 1.527 pacientes concluiu que as proporções de hipertensão e diabetes em pacientes com COVID-19 foram 17,1%, e 9,7%, respectivamente. As incidências de hipertensão e diabetes foram cerca de duas vezes maiores em UTI/casos graves do que em não UTI/casos graves (B. Li et al., 2020)

A fisiopatologia relacionada com a HAS, envolve o agravamento de COVID-19 decorrente da ativação do Sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA). A ECA, a angiotensina II e a aldosterona são moduladores da imunidade inata, e a ativação do SRAA resulta em um estado pró-inflamatório e pró-coagulante, motivos que predispõem a falha multiorgânica da doença (Bernstein et al., 2018; Rudemiller & Crowley, 2016).

Portanto, a SM e seus componentes estão significativamente associados a suscetibilidade à infecção por SARS-CoV-2 e a gravidade do COVID-19. Expressão aumentada de ECA2, disfunção endotelial pré-existente e estado pró-coagulante induzido por desregulação de adipocitocinas na SM podem desempenhar um papel crucial para o desenvolvimento de COVID-19 grave. Dessa forma, o presente estudo teve como objetivo avaliar a suscetibilidade de casos de COVID-19 em pacientes com ou sem critérios que caracterizam a SM.

2. Metodologia

Trata-se de um estudo transversal analítico com abordagem quantitativa (Pereira et al., 2018) baseado nos dados de uma amostra de indivíduos atendidos no Hospital do Policial Militar (HPM) no período de abril de 2020 a junho de 2021,

sendo selecionados aqueles que tiveram sintomas sugestivos de infecção pelo SARS-CoV-2 e para confirmação fizeram o teste de reação em cadeia da polimerase em tempo real (RT-PCR).

Foram coletados todos os atendimentos desse período, totalizando 16.430. Para iniciar a análise, foi feita a exclusão de atendimentos que não possuíam exames laboratoriais, e em casos de pacientes que possuíam exames e/ou testes RT-PCR em diferentes datas, foi preferencialmente mantido apenas o mais recente. Dessa maneira, a amostra final ficou composta por 1.163 indivíduos.

Continuamente, a análise da circunferência abdominal não foi possível executar devido ausência desses dados, dessa forma foram utilizados o peso e a altura, fornecendo assim informações para o cálculo do IMC. A análise do IMC calculou-se por meio da divisão do peso em kg pela altura em metros elevada ao quadrado, kg/m^2 . Para a classificação, foram utilizados os critérios da OMS, descritos na Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica de 2016 (43), que classifica como baixo peso o IMC abaixo de $18,5 \text{ kg/m}^2$, peso normal para IMC de $18,5\text{-}24,9 \text{ kg/m}^2$, sobrepeso para IMC de $25\text{-}29,9 \text{ kg/m}^2$, obesidade grau I para IMC de $30\text{-}34,9 \text{ kg/m}^2$, obesidade grau II para IMC de $35\text{-}39,9 \text{ kg/m}^2$ e obesidade grau III para $\text{IMC} \geq 40,0$.

Para análise da Hipertensão Arterial Sistêmica, foi considerado hipertenso o indivíduo com uso contínuo de anti-hipertensivos. Para análise laboratorial dos critérios da SM, os exames utilizados foram a glicemia de jejum, triglicérides e HDL-c. São considerados valores para diagnóstico para SM triglicérides $\geq 150 \text{ mg/dl}$ ou em tratamento, $\text{HDL} < 40 \text{ mg/dl}$ para homens e $< 50 \text{ mg/dl}$ para mulheres e glicemia em jejum $\geq 100 \text{ mg/dl}$ ou em uso de hipoglicemiantes (“I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento Da Síndrome Metabólica,” 2005).

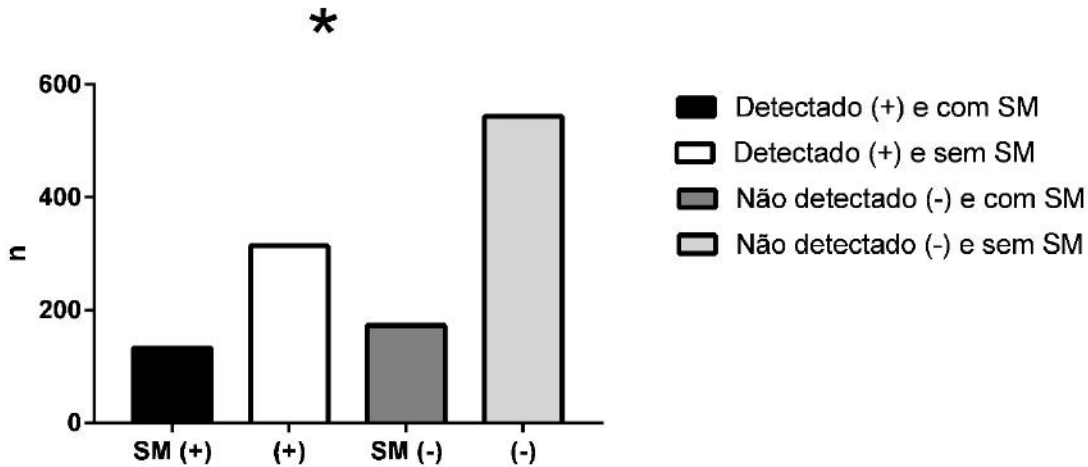
Todos os dados foram tabulados e analisados utilizando o programa Microsoft Excel 2016 e o Software GraphPad Prism 2020. Na análise univariada dos dados adotou-se a estatística descritiva para apresentar os dados em termos de frequência absoluta e relativa. Na análise bivariada, as associações entre as variáveis foram avaliadas com a utilização do teste do Qui-Quadrado (X^2) com correção de Yates. Adotou-se o nível de 5% de significância estatística ($p \leq 0,05$) e intervalos de confiança de 95% (IC95%).

O estudo seguiu as normas previstas na Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, acerca das pesquisas realizadas com seres humanos, parecer n. 4.272.030 de 12 de setembro de 2020 do Conselho Nacional de ética em pesquisa. Os indivíduos efetivaram sua participação mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

3. Resultados

Do total foram obtidos 447/1163 (38,44%) testes detectados para COVID-19. Os resultados apresentaram 311 pacientes com SM e 852 sem SM. Dos pacientes com SM, 133/311 (43%) foram detectados para a infecção por SARS-CoV-2. Dos pacientes sem SM, 314/852 (36,85%) foram detectados para a infecção. Na Figura 1 representa o panorama geral correlacionando a presença ou ausência de SM e teste PCR para COVID-19. A associação de SM e pacientes infectados por Sars-CoV-2 apresentou-se resultado significativo com $p = 0,04$, portanto, existe associação entre as variáveis.

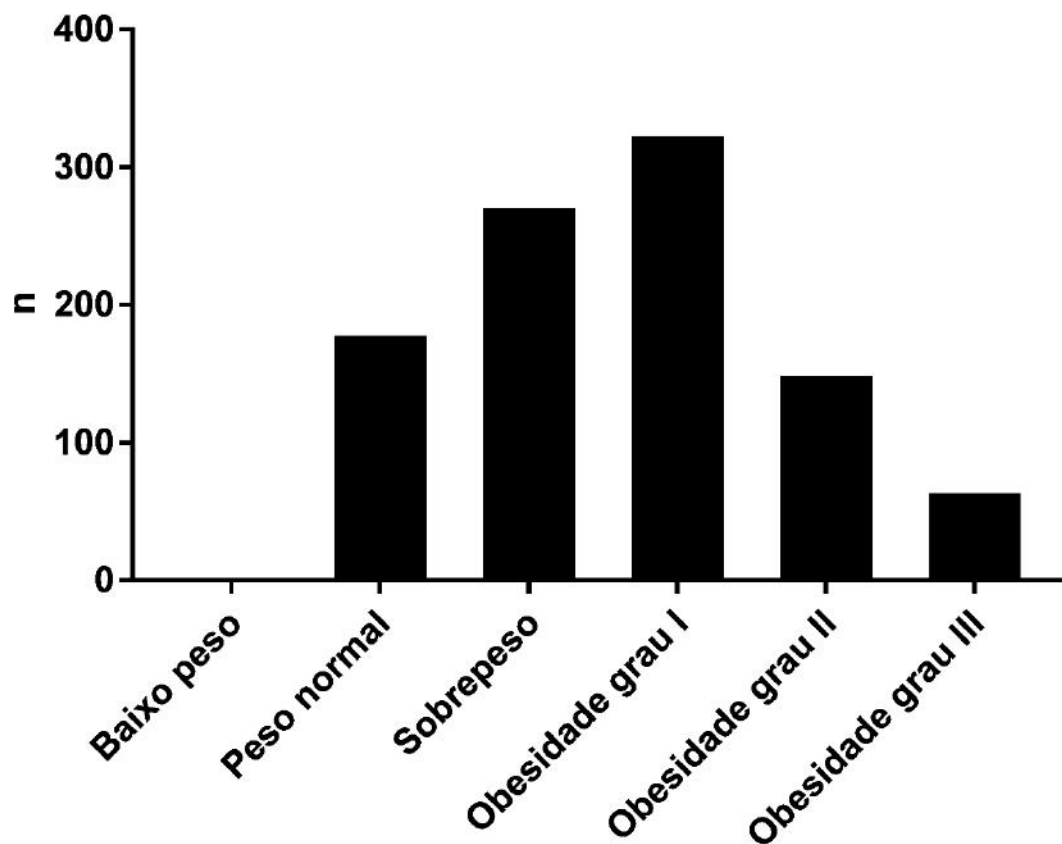
Figura 1 - Representação dos resultados da associação das variáveis SM e teste para COVID-19 de uma amostra de indivíduos atendidos no Hospital da Polícia Militar. SM: Síndrome Metabólica; n: Número da amostra total; (+): Teste detectados para infecção por SARS-CoV-2; (-): Teste não detectados para infecção por SARS-CoV-2, (*): p valor com evidência de associação entre variáveis.



Fonte: Dados coletados de uma amostra de indivíduos atendidos no HPM no período de abril de 2020 a junho de 2021.

Na análise do IMC, obteve-se como resultado: baixo peso com 3/1163 (0,26%) representando 1/447 (0,22%) dos pacientes infectados por SARS-CoV-2, peso normal com 180/1163 (15,48%) representando 64/447 (14,32%) dos infectados, sobrepeso com 273/1163 (23,47%) representando 85/447 (19,02%) dos infectados, obesidade grau I com 325/1163 (27,94%) representando 133/447 (29,75%) dos infectados, obesidade grau II com 151/1163 (12,98%) representando 67/447 (14,99%) dos infectados e, por fim, obesidade grau III com 66/1163 (5,67%) representando 26/447 (5,82%) dos infectados. Na Figura 2 representa o panorama geral do IMC dos participantes da pesquisa.

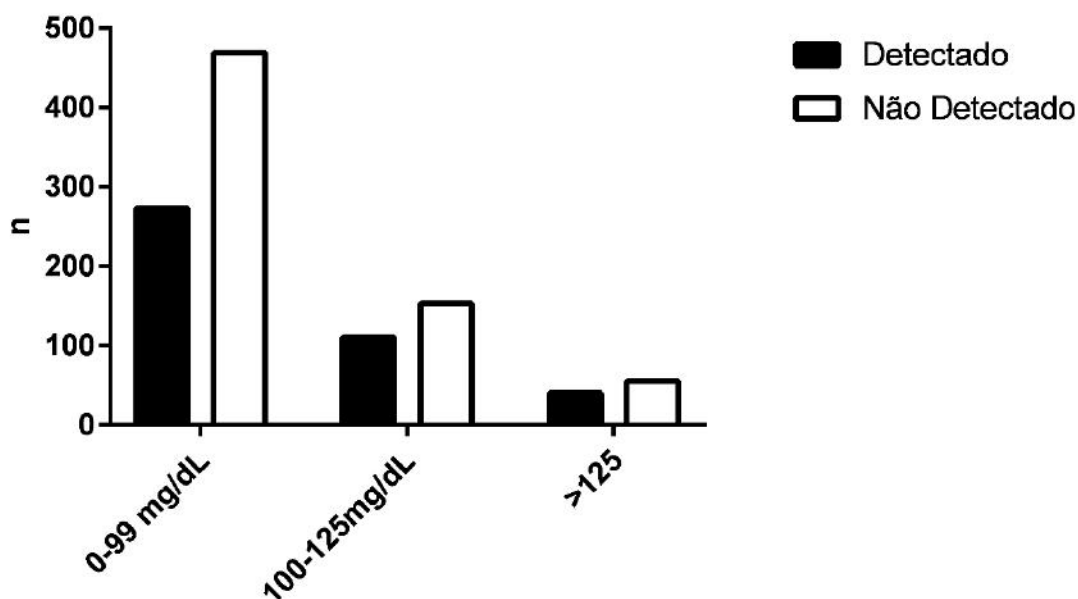
Figura 2 - Classificação do IMC da amostra de indivíduos atendidos no Hospital da Polícia Militar. n: Número da amostra.



Fonte: Dados coletados de uma amostra de indivíduos atendidos no HPM no período de abril de 2020 a junho de 2021.

Na análise laboratorial, 357/1163 (30,70%) indivíduos possuíam glicemia de jejum ≥ 100 mg/dL e 146/357 (40,90%) com infecção confirmada para SARS-CoV-2, sendo desses 50 do sexo feminino e 96 do sexo masculino, não houve associação significativa da glicemia de jejum acima da normalidade e COVID-19 ($p = 0,24$), como representado na Figura 3.

Figura 3 - Representação da análise da glicemia de jejum entre detectados e não detectados para COVID-19.



Fonte: Dados coletados de uma amostra de indivíduos atendidos no HPM no período de abril de 2020 a junho de 2021.

Um total de 354/1163 (30,44%) indivíduos possuíam HDL-c abaixo do valor de referência e 154/354 (43,50%) com infecção confirmada, sendo desses 37 do sexo feminino com valores < 50 mg/dL e 117 do sexo masculino com valores < 40 mg/dL. Soma-se ainda que 431/1163 (37,06%) indivíduos possuíam triglicérides > 150 mg/dL e 172/431 (39,91%) com infecção confirmada, sendo desses 45 do sexo feminino e 127 do sexo masculino. Na Tabela 1 mostra a estratificação desses dados.

Tabela 1 - Resultados de glicemia de jejum, de HDL-c e de triglicérides estratificados por sexo e resultado do teste RT-PCR com cálculos da média, desvio padrão (DP), mediana (Md), mínimo (Min), máximo (Max) e Intervalo de Confiança 95% (IC95%).

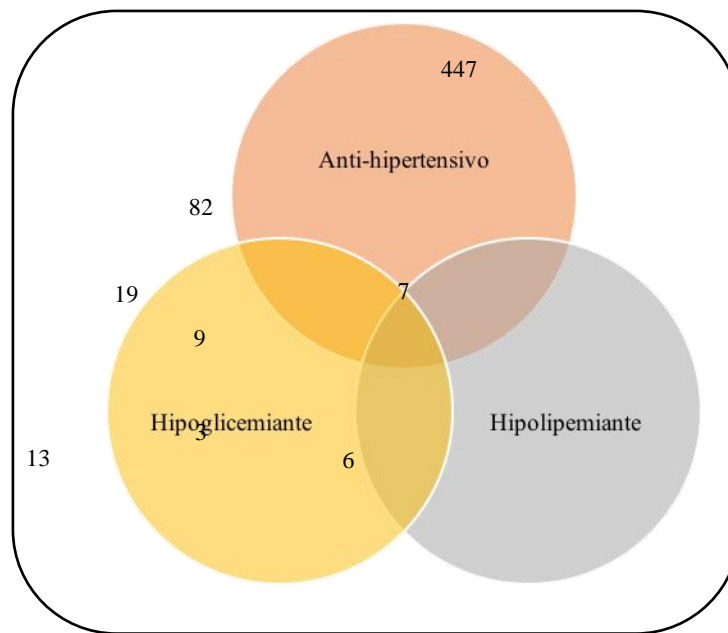
Variável/Sexo/RT-PCR	Média/DP	Md	Min/Max	IC95%
Glicemia de jejum (mg/dL)				
Feminino / RT-PCR detectado	99,93 (± 31,04)	93	71/330	± 4,49
Masculino / RT-PCR detectado	109,43 (± 44,03)	98	72/417	± 5,34
Feminino / RT-PCR não detectado	97,69 (± 26,84)	93	61/376	± 2,93
Masculino / RT-PCR não detectado	107,55 (± 41,96)	97	73/424	± 4,14
Total	104,00 (± 7,51)	95	61/424	± 2,16
HDL-c (mg/dL)				
Feminino / RT-PCR detectado	61,90 (± 15,15)	60	34/124	± 2,18
Masculino / RT-PCR detectado	50,20 (± 11,50)	49	26/99	± 1,40
Feminino / RT-PCR não detectado	61,76 (± 15,77)	60	15/118	± 1,72
Masculino / RT-PCR não detectado	51,63 (± 11,12)	51	25/98	± 1,10
Total	55,75 (± 14,34)	54	15/124	± 0,82
Triglicérides (mg/dL)				
Feminino / RT-PCR detectado	120,38 (± 69,75)	102	27/512	± 10,02
Masculino / RT-PCR detectado	181,54 (± 117,67)	147	44/932	± 14,28
Feminino / RT-PCR não detectado	123,87 (± 85,94)	98	31/983	± 9,39
Masculino / RT-PCR não detectado	167,01 (± 137,00)	142	30/2000	± 13,53
Total	150,92 (± 13,80)	123	27/2000	± 0,79

RT-PCR: Reação em cadeia da polimerase em tempo real;

Fonte: Dados coletados de uma amostra de indivíduos atendidos no HPM no período de abril de 2020 a junho de 2021.

Em relação às medicações, 279/1163 (23,99%) pacientes estavam em uso de anti-hipertensivos, sendo desses 117/279 (41,94%) com infecção confirmada. Um total de 108/1163 (9,29%) pacientes estavam em uso de hipoglicemiantes, sendo desses 44/108 (40,74%) com infecção confirmada e, por fim, 76/1163 (6,53%) pacientes estavam em uso de hipolipemiantes, sendo desses 25/76 (32,89%) com infecção confirmada para COVID-19. A distribuição do uso de tais medicamentos estão apresentados na Figura 4.

Figura 4 - Distribuição do uso de anti-hipertensivos, de hipoglicemiantes e de hipolipemiantes dos pacientes com teste RT-PCR detectado para COVID-19.



Fonte: Dados coletados de uma amostra de indivíduos atendidos no HPM no período de abril de 2020 a junho de 2021.

4. Discussão

No presente estudo, a associação de SM e pacientes detectados para COVID-19 apresentou resultado significativo com $p < 0,04$. Foram 43% dos pacientes com SM com COVID-19 e 36,85% sem SM com COVID-19. Entretanto, um estudo de coorte na Coreia, que incluiu 4.070 pacientes positivos para COVID-19 e 27.618 negativos, a prevalência de SM foi de 24,7% e 24,5% nos grupos com e sem COVID-19, respectivamente, sendo assim, concluíram que a presença de SM não foi associada ao risco de desenvolver COVID-19 (D.-H. Cho et al., 2021).

Apesar do presente estudo não ter desfecho clínico para associar a gravidade da COVID-19 com a SM, um estudo de coorte, incluindo 46.441 pacientes hospitalizados por COVID-19, associou a SM com um aumento significativo das chances de admissão na UTI, ventilação mecânica invasiva, SDRA e morte. A cada critério de SM adicionado, o risco de SDRA aumentou significativamente de forma progressiva (Denson et al., 2021). No estudo do Irã, que incluiu apenas pacientes internados em UTI, os pacientes com SM, em comparação com aqueles sem, tiveram um risco 3,3 vezes maior de morte (Alamdari et al., 2020). Esses achados sugerem que a SM e suas comorbidades associadas são fatores de risco críticos para um pior prognóstico na COVID-19.

Os dados do presente estudo demonstraram que 40,90% dos indivíduos com glicemia de jejum ≥ 100 mg/dl tiveram infecção confirmada para SARS-CoV-2, não havendo associação significativa da glicemia acima da normalidade e o risco de infecção da COVID-19. Sabe-se, que o DM2 tem uma relação bidirecional com o COVID-19. Primeiramente, o diabetes descontrolado aumenta a gravidade do COVID-19, estando associado ao aumento da morbidade e mortalidade. Além disso, a pandemia de COVID-19 também resultou em controle inadequado do diabetes, progressão do pré-diabetes para diabetes, aumento no número de novos casos de diabetes e aumento do diabetes induzido por corticosteróides (Ghosh et al., 2021; Misra et al., 2021; Raveendran & Misra, 2021; Unnikrishnan & Misra, 2021).

Curiosamente, outro estudo destacou que o prognóstico do COVID-19 associado ao diabetes tipo 1 foi melhor do que o do diabetes tipo 2 após ajuste para a idade, provavelmente porque indivíduos com diabetes tipo 1 raramente atendem aos critérios para SM, especialmente a obesidade andróide (Wargny et al., 2020).

Além disso, em um outro estudo longitudinal retrospectivo multicêntrico de uma coorte de 7.337 casos confirmados de COVID-19, a taxa de letalidade foi maior em pacientes com DM2 (Chang et al., 2020; Huang et al., 2020) em relação a indivíduos não diabéticos (2,7%). Nessa perspectiva, os pacientes com DM2 eram mais propensos a desenvolver complicações, como SDRA, lesão renal aguda e choque séptico (L. Zhu et al., 2020).

Nesse estudo, houve 354/1163 indivíduos com HDL-c abaixo do valor de referência, sendo que 43,50% com infecção confirmada. Soma-se ainda que 431/1163 indivíduos possuíam triglicérides > 150 mg/dl e 39,91% desses tinham infecção confirmada. Um estudo relatou que o desfecho grave foi associado a níveis mais baixos de HDL-c e níveis mais altos de triglicérides (Masana et al., 2021).

Outro estudo com 97.166 indivíduos, demonstrou que baixos níveis de HDL-c aumentaram o risco de infecção, enquanto, altos níveis de HDL-c foi associado a um risco reduzido de hospitalizações por doenças infecciosas e mortalidade por sepse, sugerindo que o HDL-c pode estar causalmente relacionado a infecções (Madsen et al., 2018). Finalmente, outro estudo determinou que HDL-c tem um efeito antiviral contra o SARS-CoV-2 (K.-H. Cho et al., 2021).

O presente estudo apresentou dados importantes na análise do IMC, sendo que 311/447 dos infectados tinham sobrepeso ou algum grau de obesidade. Dois estudos dos EUA, que em vez da circunferência abdominal consideraram o IMC para medir o componente da obesidade, relataram uma prevalência de SM de 66% em 287 pacientes hospitalizados com COVID-19 (Xie et al., 2021), e de 30,6% em 1.871 pacientes também hospitalizados (Lohia et al., 2021).

Soma-se ainda, um outro estudo (n = 124) na França mostrou que a obesidade (IMC > 35 kg/m²) elevou de forma independente o risco de ventilação invasiva (Simonnet et al., 2020). Nessa mesma perspectiva, uma pesquisa em Nova York com pacientes positivos para COVID-19 (n = 4103) apontou que a obesidade grave (IMC > 40 kg/m²) foi um forte fator de risco independente para prever hospitalização (Petrilli et al., 2020).

Nesse estudo, foi avaliado a presença de HAS em seus pacientes por meio do uso de medicações, sendo que 117/279 dos que usavam anti-hipertensivos (41,94%) tiveram a infecção confirmada. Além do maior risco de morte e de desenvolver a COVID-19 grave na presença de hipertensão, o papel dos agentes anti-hipertensivos na patogênese da COVID-19 é de interesse científico desde o início da pandemia. A ECA2 atua como uma enzima contrarreguladora na via do SRAA, sendo um vasodilatador com efeitos anti-inflamatórios atenuando os efeitos da angiotensina II na vasoconstrição, retenção de sódio, crescimento celular e fibrose (Muniyappa & Gubbi, 2020; Vaduganathan et al., 2020; Wilczynski et al., 2021).

Swamy et. al. (2022) sugere que o uso de anti-hipertensivos que são moduladores da via SRAA, como os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e a bradicinina (BRA), que inibem a produção/atividade da angiotensina II, podem potencializar os receptores ECA2 e, assim, aumentar o risco de COVID-19 devido à entrada viral aumentada via o aumento do número de receptores ECA2 (Swamy et al., 2022).

Em contrapartida, os betabloqueadores (bloqueadores dos receptores beta adrenérgicos) também modulam a via do SRAA, mas eles ativam a expressão de ECA2, e potencialmente diminuem a entrada viral do SARS-CoV-2 (Vasanthakumar, 2020). Além disso, já se sabe que a terapia estabelecida com betabloqueador está associada à diminuição da mortalidade em pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) com insuficiência respiratória aguda e sepse (Noveanu et al., 2010). A sepse é uma resposta inflamatória à infecção com altos níveis de produção de citocinas, e os betabloqueadores têm o potencial de modular negativamente essas vias (Tan et al., 2019). Da mesma forma, os bloqueadores dos canais de cálcio podem ter relação com a diminuição da COVID-19, pois o cálcio é um substrato importante na infecção e replicação viral (Atlas, 2014). A interação entre as proteínas de superfície viral e os canais de cálcio do hospedeiro permite a entrada viral.

Sendo assim, a redução do cálcio pode, portanto, levar à diminuição da entrada viral, e estudos anteriores demonstraram que isso é verdade para o SARS-CoV (Straus et al., 2020).

5. Conclusão

A partir do presente estudo foi possível concluir que pacientes com a SM tem maior risco de contrair a COVID-19, porém essa mesma relação não foi constatada na análise dos critérios individuais da SM, sendo eles DM2, IMC alto, HDL-c baixo, triglicérides alto e HAS, demonstrando, dessa forma, a importância da associação desses fatores. Apesar do presente estudo não ter avaliado o prognóstico dos pacientes com SM, seus critérios individuais e a presença da COVID-19, já é firmado por muitos outros estudos levantados que todos esses fatores influenciam em um pior prognóstico para os pacientes.

Referências

- Alamdari, N. M., Rahimi, F. S., Afaghi, S., Zarghi, A., Qaderi, S., Tarki, F. E., Ghafouri, S. R., & Besharat, S. (2020). The impact of metabolic syndrome on morbidity and mortality among intensive care unit admitted COVID-19 patients. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, *14*(6), 1979–1986. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.10.012>
- Atlas, D. (2014). Voltage-gated calcium channels function as Ca²⁺-activated signaling receptors. *Trends in Biochemical Sciences*, *39*(2), 45–52. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2013.12.005>
- Bansal, R., Gubbi, S., & Muniyappa, R. (2020). Metabolic Syndrome and COVID 19: Endocrine-Immune-Vascular Interactions Shapes Clinical Course. *Endocrinology*, *161*(10). <https://doi.org/10.1210/endo/bqaa112>
- Bernstein, K. E., Khan, Z., Giani, J. F., Cao, D.-Y., Bernstein, E. A., & Shen, X. Z. (2018). Angiotensin-converting enzyme in innate and adaptive immunity. *Nature Reviews Nephrology*, *14*(5), 325–336. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2018.15>
- Cantuti-Castelvetri, L., Ojha, R., Pedro, L. D., Djannatian, M., Franz, J., Kuivanen, S., van der Meer, F., Kallio, K., Kaya, T., Anastasina, M., Smura, T., Levanov, L., Szirovicza, L., Tobi, A., Kallio-Kokko, H., Österlund, P., Joensuu, M., Meunier, F. A., Butcher, S. J., ... Simons, M. (2020). Neuropilin-1 facilitates SARS-CoV-2 cell entry and infectivity. *Science*, *370*(6518), 856–860. <https://doi.org/10.1126/science.abd2985>
- Catapano, A. L., Pirillo, A., Bonacina, F., & Norata, G. D. (2014). HDL in innate and adaptive immunity. *Cardiovascular Research*, *103*(3), 372–383. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvu150>
- Chang, D., Xu, H., Rebaza, A., Sharma, L., & Dela Cruz, C. S. (2020). Protecting health-care workers from subclinical coronavirus infection. *The Lancet Respiratory Medicine*, *8*(3), e13. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30066-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30066-7)
- Chen, N., Zhou, M., Dong, X., Qu, J., Gong, F., Han, Y., Qiu, Y., Wang, J., Liu, Y., Wei, Y., Xia, J., Yu, T., Zhang, X., & Zhang, L. (2020). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet*, *395*(10223), 507–513. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
- Cho, D.-H., Choi, J., & Gwon, J. G. (2021). Metabolic syndrome and the risk of COVID-19 infection: A nationwide population-based case-control study. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, *31*(9), 2596–2604. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2021.05.016>
- Cho, K.-H., Kim, J.-R., Lee, I.-C., & Kwon, H.-J. (2021). Native High-Density Lipoproteins (HDL) with Higher Paraoxonase Exerts a Potent Antiviral Effect against SARS-CoV-2 (COVID-19), While Glycated HDL Lost the Antiviral Activity. *Antioxidants*, *10*(2), 209. <https://doi.org/10.3390/antiox10020209>
- Deng, G., Yin, M., Chen, X., & Zeng, F. (2020). Clinical determinants for fatality of 44,672 patients with COVID-19. *Critical Care*, *24*(1), 179. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-02902-w>
- Denson, J. L., Gillet, A. S., Zu, Y., Brown, M., Pham, T., Yoshida, Y., Mauvais-Jarvis, F., Douglas, I. S., Moore, M., Tea, K., Wetherbie, A., Stevens, R., Lefante, J., Shaffer, J. G., Armaignac, D. L., Belden, K. A., Kaufman, M., Heavner, S. F., Danesh, V. C., ... Gautam, S. (2021). Metabolic Syndrome and Acute Respiratory Distress Syndrome in Hospitalized Patients With COVID-19. *JAMA Network Open*, *4*(12), e2140568. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.40568>
- Engin, A. B., Engin, E. D., & Engin, A. (2020). Two important controversial risk factors in SARS-CoV-2 infection: Obesity and smoking. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, *78*, 103411. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2020.103411>
- Ghosh, A., Anjana, R. M., Shanthi Rani, C. S., Jeba Rani, S., Gupta, R., Jha, A., Gupta, V., Kuchay, M. S., Luthra, A., Durrani, S., Dutta, K., Tyagi, K., Unnikrishnan, R., Srivastava, B. K., Ramu, M., Sastry, N. G., Gupta, P. K., Umasankari, G., Jayashri, R., ... Misra, A. (2021). 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 & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, *15*(1), 215–220. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.12.033>
- Gordon, S. M., Hofmann, S., Askew, D. S., & Davidson, W. S. (2011). High density lipoprotein: it's not just about lipid transport anymore. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, *22*(1), 9–15. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2010.10.001>
- Guan, W., Ni, Z., Hu, Y., Liang, W., Ou, C., He, J., Liu, L., Shan, H., Lei, C., Hui, D. S. C., Du, B., Li, L., Zeng, G., Yuen, K.-Y., Chen, R., Tang, C., Wang, T., Chen, P., Xiang, J., ... Zhong, N. (2020). Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*, *382*(18), 1708–1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>

- Hariyanto, T. I., & Kurniawan, A. (2020). Dyslipidemia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, *14*(5), 1463–1465. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.07.054>
- Higham, A., & Singh, D. (2020). Increased ACE2 Expression in Bronchial Epithelium of COPD Patients who are Overweight. *Obesity*, *28*(9), 1586–1589. <https://doi.org/10.1002/oby.22907>
- Hodgson, K., Morris, J., Bridson, T., Govan, B., Rush, C., & Kethesuan, N. (2015). Immunological mechanisms contributing to the double burden of diabetes and intracellular bacterial infections. *Immunology*, *144*(2), 171–185. <https://doi.org/10.1111/imm.12394>
- Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., Cheng, Z., Yu, T., Xia, J., Wei, Y., Wu, W., Xie, X., Yin, W., Li, H., Liu, M., ... Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, *395*(10223), 497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
- I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. (2005). *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, *84*, 3–28. <https://doi.org/10.1590/S0066-782X2005000700001>
- Kane, J. P., Hardman, D. A., Dimpfl, J. C., & Levy, J. A. (1979). Apolipoprotein is responsible for neutralization of xenotropic type C virus by mouse serum. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *76*(11), 5957–5961. <https://doi.org/10.1073/pnas.76.11.5957>
- Karathanasis, S. K., Freeman, L. A., Gordon, S. M., & Remaley, A. T. (2017). The Changing Face of HDL and the Best Way to Measure It. *Clinical Chemistry*, *63*(1), 196–210. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2016.257725>
- Khovidhunkit, W., Kim, M.-S., Memon, R. A., Shigenaga, J. K., Moser, A. H., Feingold, K. R., & Grunfeld, C. (2004a). Thematic review series: The Pathogenesis of Atherosclerosis. Effects of infection and inflammation on lipid and lipoprotein metabolism mechanisms and consequences to the host. *Journal of Lipid Research*, *45*(7), 1169–1196. <https://doi.org/10.1194/jlr.R300019-JLR200>
- Khovidhunkit, W., Kim, M.-S., Memon, R. A., Shigenaga, J. K., Moser, A. H., Feingold, K. R., & Grunfeld, C. (2004b). Thematic review series: The Pathogenesis of Atherosclerosis. Effects of infection and inflammation on lipid and lipoprotein metabolism mechanisms and consequences to the host. *Journal of Lipid Research*, *45*(7), 1169–1196. <https://doi.org/10.1194/jlr.R300019-JLR200>
- Lauer, S. A., Grantz, K. H., Bi, Q., Jones, F. K., Zheng, Q., Meredith, H. R., Azman, A. S., Reich, N. G., & Lessler, J. (2020). The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Annals of Internal Medicine*, *172*(9), 577–582. <https://doi.org/10.7326/M20-0504>
- Li, B., Yang, J., Zhao, F., Zhi, L., Wang, X., Liu, L., Bi, Z., & Zhao, Y. (2020). Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clinical Research in Cardiology*, *109*(5), 531–538. <https://doi.org/10.1007/s00392-020-01626-9>
- Li, Q., Guan, X., Wu, P., Wang, X., Zhou, L., Tong, Y., Ren, R., Leung, K. S. M., Lau, E. H. Y., Wong, J. Y., Xing, X., Xiang, N., Wu, Y., Li, C., Chen, Q., Li, D., Liu, T., Zhao, J., Liu, M., ... Feng, Z. (2020). Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *New England Journal of Medicine*, *382*(13), 1199–1207. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001316>
- Lohia, P., Kapur, S., Benjaram, S., Pandey, A., Mir, T., & Seyoum, B. (2021). Metabolic syndrome and clinical outcomes in patients infected with COVID-19: Does age, sex, and race of the patient with metabolic syndrome matter? *Journal of Diabetes*, *13*(5), 420–429. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.13157>
- Longmore, D. K., Miller, J. E., Bekkering, S., Saner, C., Mifsud, E., Zhu, Y., Saffery, R., Nichol, A., Colditz, G., Short, K. R., Burgner, D. P., Anfasa, F., Benfield, T. L., Blaauw, M. J. T., Boonman-de Winter, L. J. M., Brucato, A. L., Buanes, E. A., Burhan, E., Calabro, E., ... Young, B. E. (2021). Diabetes and Overweight/Obesity Are Independent, Nonadditive Risk Factors for In-Hospital Severity of COVID-19: An International, Multicenter Retrospective Meta-analysis. *Diabetes Care*, *44*(6), 1281–1290. <https://doi.org/10.2337/dc20-2676>
- Madsen, C. M., Varbo, A., Tybjaerg-Hansen, A., Frikke-Schmidt, R., & Nordestgaard, B. G. (2018). U-shaped relationship of HDL and risk of infectious disease: two prospective population-based cohort studies. *European Heart Journal*, *39*(14), 1181–1190. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx665>
- Masana, L., Correig, E., Ibarretxe, D., Anoro, E., Arroyo, J. A., Jericó, C., Guerrero, C., Miret, M., Näf, S., Pardo, A., Perea, V., Pérez-Bernalte, R., Plana, N., Ramírez-Montesinos, R., Royuela, M., Soler, C., Urquiza-Padilla, M., Zamora, A., & Pedro-Botet, J. (2021). Low HDL and high triglycerides predict COVID-19 severity. *Scientific Reports*, *11*(1), 7217. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-86747-5>
- Misra, A., Ghosh, A., & Gupta, R. (2021). Heterogeneity in presentation of hyperglycaemia during COVID-19 pandemic: A proposed classification. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, *15*(1), 403–406. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.01.018>
- Mizumoto, K., Kagaya, K., Zarebski, A., & Chowell, G. (2020). Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. *Eurosurveillance*, *25*(10). <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.10.2000180>
- Muniyappa, R., & Gubbi, S. (2020). COVID-19 pandemic, coronaviruses, and diabetes mellitus. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, *318*(5), E736–E741. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00124.2020>
- Noveanu, M., Breidhardt, T., Reichlin, T., Gayat, E., Potocki, M., Pargger, H., Heise, A., Meissner, J., Twerenbold, R., Muravitskaya, N., Mebazaa, A., & Mueller, C. (2010). Effect of oral beta-blocker on short and long-term mortality in patients with acute respiratory failure: results from the BASEL-II-ICU study. *Critical Care*, *14*(6), R198. <https://doi.org/10.1186/cc9317>
- Onder, G., Rezza, G., & Brusaferro, S. (2020). Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA*. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4683>
- Pereira, A. S., Shitsuka, D. M., Parreira, F. J., & Shitsuka, R. (2018). Metodologia da pesquisa científica (1a). UFMS.

- Petrilli, C. M., Jones, S. A., Yang, J., Rajagopalan, H., O'Donnell, L., Chernyak, Y., Tobin, K. A., Cerfolio, R. J., Francois, F., & Horwitz, L. I. (2020). Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ*, m1966. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1966>
- Rader, D. J., Alexander, E. T., Weibel, G. L., Billheimer, J., & Rothblat, G. H. (2009). The role of reverse cholesterol transport in animals and humans and relationship to atherosclerosis. *Journal of Lipid Research*, 50, S189–S194. <https://doi.org/10.1194/jlr.R800088-JLR200>
- Raveendran, A. V., & Misra, A. (2021). Post COVID-19 Syndrome (“Long COVID”) and Diabetes: Challenges in Diagnosis and Management. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 15(5), 102235. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.102235>
- Richardson, S., Hirsch, J. S., Narasimhan, M., Crawford, J. M., McGinn, T., Davidson, K. W., Barnaby, D. P., Becker, L. B., Chelico, J. D., Cohen, S. L., Cookingham, J., Coppa, K., Diefenbach, M. A., Dominello, A. J., Duer-Hefe, J., Falzon, L., Gitlin, J., Hajizadeh, N., Harvin, T. G., ... Zanos, T. P. (2020). Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*, 323(20), 2052. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>
- Rudemiller, N. P., & Crowley, S. D. (2016). Interactions Between the Immune and the Renin–Angiotensin Systems in Hypertension. *Hypertension*, 68(2), 289–296. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.06591>
- Scalsky, R. J., Desai, K., Chen, Y.-J., O'Connell, J. R., Perry, J. A., & Hong, C. C. (2020). Baseline Cardiometabolic Profiles and SARS-CoV-2 Risk in the UK Biobank. *MedRxiv: The Preprint Server for Health Sciences*. <https://doi.org/10.1101/2020.07.25.20161091>
- Serné, E. H., de Jongh, R. T., Eringa, E. C., IJzerman, R. G., & Stehouwer, C. D. A. (2007). Microvascular Dysfunction. *Hypertension*, 50(1), 204–211. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.089680>
- Simonnet, A., Chetboun, M., Poissy, J., Raverdy, V., Noulette, J., Duhamel, A., Labreuche, J., Mathieu, D., Pattou, F., Jourdain, M., Caizzo, R., Caplan, M., Cousin, N., Duburcq, T., Durand, A., el kalioubie, A., Favory, R., Garcia, B., Girardie, P., ... Verkindt, H. (2020). High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation. *Obesity*, 28(7), 1195–1199. <https://doi.org/10.1002/oby.22831>
- Singh, I. P., Chopra, A. K., Coppenhaver, D. H., Anantharamaiah, G. M., & Baron, S. (1999). Lipoproteins account for part of the broad non-specific antiviral activity of human serum. *Antiviral Research*, 42(3), 211–218. [https://doi.org/10.1016/S0166-3542\(99\)00032-7](https://doi.org/10.1016/S0166-3542(99)00032-7)
- Srinivas, R. V., Birkedal, B., Owens, R. J., Anantharamaiah, G. M., Segrest, J. P., & Compans, R. W. (1990). Antiviral effects of apolipoprotein A-I and its synthetic amphipathic peptide analogs. *Virology*, 176(1), 48–57. [https://doi.org/10.1016/0042-6822\(90\)90229-K](https://doi.org/10.1016/0042-6822(90)90229-K)
- Straus, M. R., Tang, T., Lai, A. L., Flegel, A., Bidon, M., Freed, J. H., Daniel, S., & Whittaker, G. R. (2020). Ca²⁺ Ions Promote Fusion of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus with Host Cells and Increase Infectivity. *Journal of Virology*, 94(13). <https://doi.org/10.1128/JVI.00426-20>
- Swamy, S., Koch, C. A., Hannah-Shmouni, F., Schiffrin, E. L., Klubo-Gwiezdzinska, J., & Gubbi, S. (2022). Hypertension and COVID-19: Updates from the era of vaccines and variants. *Journal of Clinical & Translational Endocrinology*, 27, 100285. <https://doi.org/10.1016/j.jcte.2021.100285>
- Tan, K., Harazim, M., Tang, B., Mclean, A., & Nalos, M. (2019). The association between premorbid beta blocker exposure and mortality in sepsis—a systematic review. *Critical Care*, 23(1), 298. <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2562-y>
- Trinder, M., Walley, K. R., Boyd, J. H., & Brunham, L. R. (2020). Causal Inference for Genetically Determined Levels of High-Density Lipoprotein Cholesterol and Risk of Infectious Disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 40(1), 267–278. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.119.313381>
- Unnikrishnan, R., & Misra, A. (2021). Diabetes and COVID19: a bidirectional relationship. *Nutrition & Diabetes*, 11(1), 21. <https://doi.org/10.1038/s41387-021-00163-2>
- Vaduganathan, M., Vardeny, O., Michel, T., McMurray, J. J. V., Pfeffer, M. A., & Solomon, S. D. (2020). Renin–Angiotensin–Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 382(17), 1653–1659. <https://doi.org/10.1056/NEJMs2005760>
- Vasanthakumar, N. (2020). Can beta-adrenergic blockers be used in the treatment of COVID-19? *Medical Hypotheses*, 142, 109809. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109809>
- Wargny, M., Gourdy, P., Ludwig, L., Seret-Bégué, D., Bourron, O., Darmon, P., Amadou, C., Pichelin, M., Potier, L., Thivolet, C., Gautier, J.-F., Hadjadj, S., Cariou, B., Wargny, M., Mahot, P., Cariou, B., Hadjadj, S., Pichelin, M., Fournier-Guilloux, A.-L., ... Paradisi-Prieur, L. (2020). Type 1 Diabetes in People Hospitalized for COVID-19: New Insights From the CORONADO Study. *Diabetes Care*, 43(11), e174–e177. <https://doi.org/10.2337/dc20-1217>
- Wilczynski, S. A., Wenceslau, C. F., McCarthy, C. G., & Webb, R. C. (2021). A Cytokine/Bradykinin Storm Comparison: What Is the Relationship Between Hypertension and COVID-19? *American Journal of Hypertension*, 34(4), 304–306. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpaa217>
- Williamson, E., Walker, A. J., Bhaskaran, K., Bacon, S., Bates, C., Morton, C. E., Curtis, H. J., Mehrkar, A., Evans, D., Inglesby, P., Cockburn, J., McDonald, H. I., MacKenna, B., Tomlinson, L., Douglas, I. J., Rentsch, C. T., Mathur, R., Wong, A., Grieve, R., ... Goldacre, B. (2020). penSAFELY: factors associated with COVID-19-related hospital death in the linked electronic health records of 17 million adult NHS patients. *MedRxiv*.
- Xie, J., Zu, Y., Alkhatib, A., Pham, T. T., Gill, F., Jang, A., Radosta, S., Chaaya, G., Myers, L., Zifodya, J. S., Bojanowski, C. M., Marrouche, N. F., Mauvais-Jarvis, F., & Denson, J. L. (2021). Metabolic Syndrome and COVID-19 Mortality Among Adult Black Patients in New Orleans. *Diabetes Care*, 44(1), 188–193. <https://doi.org/10.2337/dc20-1714>
- Yanai, H. (2020). Metabolic Syndrome and COVID-19. *Cardiology Research*, 11(6), 360–365. <https://doi.org/10.14740/cr1181>

Zhu, L., She, Z.-G., Cheng, X., Qin, J.-J., Zhang, X.-J., Cai, J., Lei, F., Wang, H., Xie, J., Wang, W., Li, H., Zhang, P., Song, X., Chen, X., Xiang, M., Zhang, C., Bai, L., Xiang, D., Chen, M.-M., ... Li, H. (2020). Association of Blood Glucose Control and Outcomes in Patients with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes. *Cell Metabolism*, 31(6), 1068-1077.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.04.021>

Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., Li, X., Yang, B., Song, J., Zhao, X., Huang, B., Shi, W., Lu, R., Niu, P., Zhan, F., Ma, X., Wang, D., Xu, W., Wu, G., Gao, G. F., & Tan, W. (2020). A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *New England Journal of Medicine*, 382(8), 727-733. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>