RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

DESENVOLVIMENTO DE DIABETES MELLITUS PÓS COVID: CAUSAS E EFEITOS

DEVELOPMENT OF POST COVID DIABETES MELLITUS: CAUSES AND EFFECTS

DESARROLO DE LA DIABETES MELLITUS POSTCOVIDA: CAUSAS Y EFECTOS

Luana Marcondes Emergente Caproni[1], Lara de Brito Carneiro[2], Leticia Alves Madeira[3], Jahde Abbehusen Soares[4], Leonardo Antônio Costa e Silva[5], Melissa Ávila Machado[6], Alessandra Cristina Pupin Silvério[7]

Submetido em: 04/10/2021 e210804
Aprovado em: 14/11/2021 https://doi.org/10.47820/recima21.v2i10.804

RESUMO
Introdução: A associação entre COVID-19 e Diabetes Mellitus 2 (DM2) é evidenciada pela afinidade entre o vírus SARS-CoV-2 por sítios de ligação da Enzima Conversora da Angiotensina 2 (ACE2). A ACE2 é uma molécula expressa em abundância em células do endotélio, dos pulmões e outros órgãos, inclusive nas ilhotas pancreáticas. **Objetivo:** Realizar uma análise na literatura atual sobre os casos de infecção pelo COVID-19 responsáveis pelo desencadeamento de DM2. **Materiais e métodos**: Trata-se de uma revisão de literatura sistemática. Foram incluídos artigos selecionados das bases de dados Pubmed, Google Acadêmico e Scielo, no período de março de 2020 até março de 2021. Para a pesquisa, utilizou-se os termos: "Covid 19", "Hiperglicemia", "Diabetes Mellitus", "ACE2", "mecanismo Sars-Cov-2", com Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) padronizados e combinados entre si por operadores booleanos. Após os critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 16 artigos para revisão. **Resultados**: A afinidade por receptores ACE2 permite que o SARS-CoV-2 atue sobre o pâncreas, podendo levar à resistência periférica à insulina e, assim, a uma hiperglicemia. Na maioria dos casos, a condição não é resolvida no final da doença, levando a DM2. **Conclusão**: Dado que o ACE2 é um receptor para a entrada do SARS-Cov-2 em diversos tecidos, inclusive nas ilhotas pancreáticas, pessoas com maior expressão deste na superfície celular têm maior chance de infecção por COVID-19. Ademais, é provável que a quantidade de receptores ECA2 glicosilados exerça influência nesse processo. Dessa forma, uma das complicações de COVID-19 pode ser o desenvolvimento de DM2.

PALAVRAS- CHAVES: Covid-19. Hiperglicemia. Diabetes Mellitus. ACE2. Mecanismo SARS-Cov-2

ABSTRACT
Introduction: *The association between COVID-19 and Diabetes Mellitus 2 (DM2) is evidenced by the affinity between the SARS-CoV-2 virus for binding sites of the Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2). ACE2 is a molecule abundantly expressed in cells of the endothelium, lungs and other organs, including the pancreatic islets.* ***Objective:*** *Perform an analysis in the current literature on cases of infection by COVID-19 responsible for triggering DM2.* ***Materials and methods:*** *This is a systematic literature review. Articles were selected from the Pubmed, Academic Google and Scielo databases, from March 2020 to*

[1] Estudante de Medicina na universidade UNIFENAS-Universidade José do Rosário Vellano, atualmente acadêmica do terceiro semestre.
[2] Estudante de Medicina na universidade UNIFENAS-Universidade José do Rosário Vellano, atualmente acadêmica do terceiro semestre.
[3] Estudante de Medicina na universidade UNIFENAS-Universidade José do Rosário Vellano, atualmente acadêmica do terceiro semestre.
[4] Estudante de Medicina na universidade UNIFENAS-Universidade José do Rosário Vellano, atualmente acadêmica do terceiro semestre.
[5] Estudante de Medicina na universidade UNIFENAS-Universidade José do Rosário Vellano, atualmente acadêmico do terceiro semestre.
[6] Estudante de Medicina na universidade UNIFENAS-Universidade José do Rosário Vellano, atualmente acadêmica do terceiro semestre.
[7] Universidade José do Rosário Vellano. Curso de Medicina. Doutorado em Ciências Farmacêuticas área de concentração toxicologia.

RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

March 2020. For the research, the following terms were used: "Covid 19", "Hyperglycemia", "Diabetes Mellitus", "ACE2", "Sars-Cov-2 mechanisms", with Health Sciences Descriptors (DeCS) standardized and combined by Boolean operators. After the inclusion and exclusion criteria, 16 articles were selected for review. ***Results:*** *The affinity for ACE2 receptors allows SARS-CoV-2 to act on the pancreas, which can lead to peripheral insulin resistance and, therefore, to hyperglycemia. In most cases, the condition does not resolve at the end of the disease, leading to DM2.* ***Conclusion:*** *Since ACE2 is a receptor for the entry of SARS-Cov-2 in several tissues, including the pancreatic islets, people with greater expression of it on the cell surface are more likely to be infected by COVID-19. Furthermore, it is likely that the amount of glycosylated ACE2 receptors exerts an influence on this process. Therefore, one of the complications of COVID-19 may be the development of DM2.*

KEYWORDS: *Covid-19. Hyperglicemia. Diabetes Mellitus. ACE2. Sars-Cov-2*

RESUMEN
Introducción: *La asociación entre COVID-19 y Diabetes Mellitus 2 (DM2) se evidencia por la afinidad entre el virus SARS-CoV-2 por los sitios de unión de la Enzima Convertidora de Angiotensina 2 (ACE2). La ACE2 es una molécula expresada abundantemente en las células del endotelio, los pulmones y otros órganos, incluidos los islotes pancreáticos.* ***Objetivo:*** *Realizar un análisis en la literatura actual sobre los casos de infección por COVID-19 responsable de desencadenar DM2.* ***Materiales y métodos:*** *Se trata de una revisión bibliográfica sistemática. Se incluyeron artículos de las bases de datos Pubmed, Google Scholar y Scielo, desde marzo de 2020 hasta marzo de 2021. Fueron usados los siguientes términos: "Covid 19", "Hiperglucemia", "Diabetes Mellitus", "ACE2", "Mecanismo Sars-Cov-2", con Descriptores de Ciencias de la Salud (DeCS) estandarizados y combinados por Boolean operadores. Después de los criterios de inclusión y exclusión, se seleccionaron 16 artículos.* ***Resultados:*** *La afinidad por los receptores ACE2 permite que el SARS-CoV-2 actúe sobre el páncreas, lo que puede provocar resistencia periférica a la insulina y hiperglucemia. En la mayoría de los casos, esto no se resuelve al final de la enfermedad, resultando en DM2.* ***Conclusión:*** *Dado que ACE2 es un receptor para la entrada de SARS-Cov-2 en varios tejidos, incluidos los islotes pancreaticos, las personas con mayor expresión en la superficie celular tienen más probabilidades de ser infectadas por COVID-19. Además, es probable que la cantidad de receptores ACE2 glicosilados ejerza una influencia en este proceso. Así, DM2 puede ser una de las complicaciones del COVID-19.*

PALABRAS CLAVE: *Covid-19. Hiperglucemia. Diabetes Mellitus. ACE2. Mecanismo Sars-Cov-2*

INTRODUÇÃO

A COVID-19 é uma doença de alta infectividade cujo vírus é denominado SARS-CoV-2, membro da família dos coronavírus, e apresenta um espectro clínico que varia de infecções assintomáticas e sintomas de um resfriado comum a quadros graves de infecção sistêmica, que acomete inúmeros órgãos e tecidos e, por fim, pode levar ao óbito.

A Diabetes Mellitus tipo 2 caracteriza-se por ser uma doença ou um conjunto de distúrbios metabólicos que ocorrem quando o organismo para total ou parcialmente de produzir a insulina necessária internalizar glicose no pâncreas e assim suprir a demanda interna para o seu metabolismo. Dessa maneira, tem-se níveis elevados de açúcar no sangue (CERIELLO et al., 2020). Nesse ínterim, vale salientar que existe um receptor no corpo humano denominado Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA2), que é capaz de correlacionar as duas patologias em questão.

O ECA2 é um receptor encontrado em inúmeros tecidos do organismo, com destaque para os alvéolos pulmonares, endotélio vascular e ilhotas pancreáticas, onde ocorre a produção e secreção do hormônio anabólico e hipoglicemiante: insulina. Posto isto, este receptor faz-se extremamente perigoso,

RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

já que se descobriu uma grande afinidade entre ele e o vírus da COVID-19, ou seja, o ECA2 é o principal receptor para entrada do SARS-CoV-2 nas células do ser humano (CERIELLO et al., 2020).

Sendo assim, com a entrada do SARS-CoV-2, feita por meio da ligação da proteína spike do vírus com o receptor ECA-2, ocorre o aumento da expressão dessa molécula na superfície da célula, o que aumenta consideravelmente a infecção sistêmica e influencia na gravidade da patologia (GUPTA et al., 2020).

Ao abordar, especialmente o pâncreas, tem-se evidências de que a sua contaminação pelo vírus é responsável por processos de hiperglicemia transitória, causada por conta da entrada do parasita pelos receptores ECA2 e consequente inflamação das ilhotas, que diminuem ou perdem sua função de produzir e excretar a insulina para o metabolismo e internalização da glicose. Tais efeitos, se não tratados, podem evoluir de hiperglicemia transitória para um quadro de diabetes mellitus propriamente dito (BRUFSKY, 2020)

Nesse contexto, o objetivo geral deste estudo é realizar uma análise da presente literatura sobre os casos de infecção por COVID-19 que foram responsáveis por desencadear a doença do Diabetes mellitus.

MATERIAS E MÉTODOS

Este estudo trata-se de uma revisão sistemática com a finalidade de avaliar a correlação entre SARS-Cov-2 e a hiperglicemia pós infecção viral. A pesquisa foi realizada através de artigos científicos indexados nos seguintes bancos de dados: Scielo, PubMed, Google Acadêmico. Foram utilizados 16 artigos dos anos de 2019, 2020 e 2021. Além disso, durante a realização da pesquisa, para refinar a busca, empregaram-se as seguintes palavras-chaves para a consulta: “relação Covid-19 e hiperglicemia”, “mecanismos do Sars-Cov-2”, “sequelas do Sars-Cov-2”, “hiperglicemia como sequela do Covid-19”, “desenvolvimento de hiperglicemia pós Covid. Os títulos e os resumos de todos os artigos identificados na busca eletrônica foram revisados. Quando possível, os estudos que pareceram preencher os critérios para sua inclusão foram obtidos integralmente. Com base nesta ação, foi criada uma lista de artigos para serem incluídos no estudo. Os artigos foram compilados e direcionados segundo os objetivos para a construção do artigo.

Os critérios de inclusão foram: serem artigos de pesquisa, estudos de caso e revisões sistemáticas, artigos em português e inglês, artigos de 2019 a 2021 e artigos que evidenciassem a relação entre o desenvolvimento de diabetes e a infecção pelo SARS-CoV-2. Os critérios de exclusão foram: artigos em espanhol, artigos que não tiveram metodologia bem esclarecida e sujeitos que enviaram questionários incompletos e não correspondentes aos parâmetros da pesquisa.

RESULTADOS E DICUSSÃO

Foram selecionados 16 artigos, sendo a maioria de autores estrangeiros e todos publicados entre 2019 e 2021. Em sua maior parte, os artigos investigaram o possível desenvolvimento de diabetes logo após a infecção pelo vírus SARS-CoV-2, bem como estudos que procuram investigar o porquê de tal

RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

acometimento. Cabe ressaltar que todas as pesquisas são extremamente recentes, uma vez que a doença COVID-19 surgiu por volta de dezembro de 2019, em Wuhan na China, e foi classificada como pandemia em março de 2020, pela Organização Mundial da Saúde.

Houve uma abordagem ampla sobre os motivos que poderiam causar diabetes pós COVID-19, no entanto, todas as publicações ressaltaram que ainda não há qualquer certeza sobre o fato. Dentre as principais abordagens, ressaltou-se principalmente a relação entre a ligação do vírus SARS-CoV-2 no receptor Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA2) com a hiperglicemia transitória, a qual pode ou não se resolver com o fim da infecção viral. Outrossim, o processo inflamatório causado pelo vírus é responsável por causar hiperglicemia e, a partir das pesquisas desenvolvidas, a possível resistência à insulina (LIM et al., 2021). Foi concluído, segundo os estudos realizados, que a lesão que essa doença causa provavelmente leva a uma disfunção pancreática. Isso se deve, em parte, devido à inflamação das ilhotas pancreáticas, células que têm alta expressão de ECA2, enzima receptora do vírus, e que diante de certo comprometimento, as ilhotas deixam de sintetizar e secretar a insulina (LAZARITGUES et al., 2020). Os resultados bioquímicos de um estudo mostraram que algumas enzimas indicativas estavam anormalmente elevadas no sangue de pacientes com pneumonia por SARS-CoV-2, incluindo lactato desidrogenase, alfa hidroxibutirato desidrogenase, Alanina aminotransferase e Gama glutamil transpeptidase, o que indicava lesão no miocárdio, rim e fígado, sendo esses, alguns dos órgãos com maior prevalência do receptor viral. Este resultado é consistente com a extensa distribuição dos receptores de SARS-CoV-2 Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA2) (GUO et al., 2020)

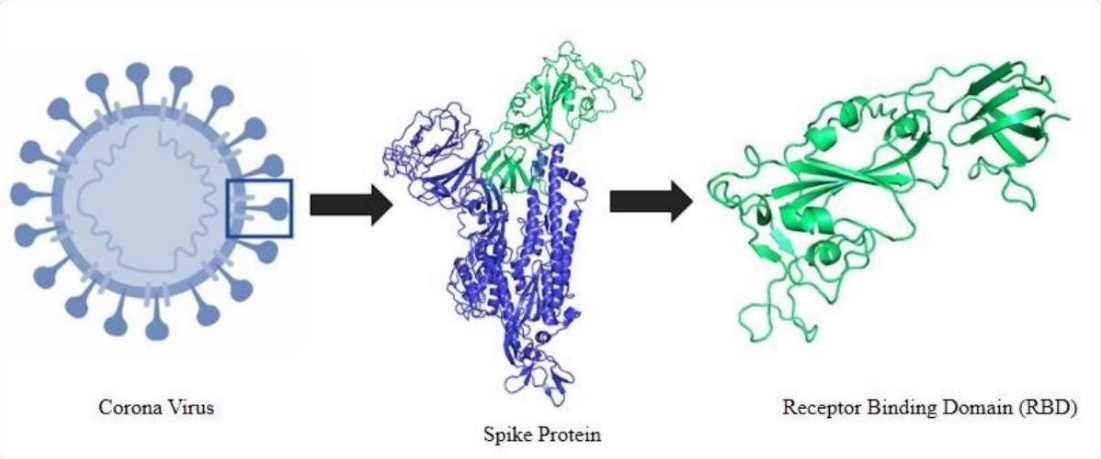
Mecanismo de ligação do vírus ao ECA2

A ECA2, enzima que atua como receptora do SARS-CoV-2, é análoga ao ECA. Ao contrário do ECA, o ECA2 promove a vasodilatação e consequente redução da pressão arterial, fazendo a regulação do Sistema Renina-Angiotensina (GHEBLAWI M et al., 2020*).*

Por conta da pandemia, muitos estudos foram realizados sobre esta enzima. Os achados demonstram uma suscetibilidade do SARS ao ECA2 dependente do Domínio Receptor-Obrigatório (RBD), um fragmento do vírus na proteína spike que se liga à célula alvo que, no caso do COVID-19, é a Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA2) (BRUFSKY, 2020).

RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

Figura 1 - Domínio Receptor Obrigatório (RBD)



Fonte: Dwipanjan Sanyal, 2020

Em uma análise na estrutura da proteína SARS-CoV RBD complexado com ACE2, percebeu-se que a afinidade dessa ligação reside em um motivo de ligação ao receptor crítico da proteína do receptor de pico e, em particular, a composição dos aminoácidos 442, 472, 479, 480 e 487 determinam a afinidade para ACE2 humano em oposição a outros hospedeiros (BRUFSKY, 2020*).*

Aquelas pessoas que possuem maior expressão de ECA2 na superfície das células têm maior chance de infecção, além de grande potencial para agravar a doença. A proteína Spike (proteína S) possui subunidades S1 e S2, sendo que a S2 é altamente glicosilada e responsável pela junção do complexo vírus-ECA2. Já a subunidade S1 ainda é subdividida em domínios SA e SB, sendo o domínio SB o previsto para se ligar no ECA2 (BRUFSKY, 2020).

De acordo com o estudo, é provável que não simplesmente a quantidade isolada de ECA2 seja responsável pela ligação e fusão do vírus, mas sim a quantidade de receptores ECA2 glicosilados (BRUFSKY, 2020)

A reação do pâncreas no Covid 19 e o desenvolvimento de diabetes

Na pesquisa feita por Lazaritgues, realizada com 20 pacientes, observou-se diante do processo inflamatório agudo no qual a COVID- 19 foi evidenciado que, na ausência de tratamento com glicocorticoides, ocorreu alterações nas células alfa, bem como em um subconjunto de outras células não Beta, ocasionando um início agudo de diabetes. Ademais, na pesquisa realizada por Lazaritgues houve um relato que em uma série de 52 pacientes hospitalizados em Wuhan por pneumonia COVID-19, 9 (17%) exibiram lesão pancreática com amilase e lipase elevadas, sendo que entre eles 6 pacientes desenvolveram hiperglicemia.

É importante ressaltar que a infecção com SARS-CoV-2 pode causar hiperglicemia em pessoas sem diabetes mellitus pré-existente (CERIELLO et al., 2020). Esse achado e a localização da expressão de ACE2 no pâncreas endócrino, em conjunto, sugerem que os coronavírus podem danificar especificamente as ilhotas, podendo levar à hiperglicemia (SEOW, C. J. et al., 2021). Outro estudo

RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

realizado por Weina Guo descobriu que a imunocoloração da proteína ECA2 é forte em ilhotas, mas fraca em tecidos exócrinos, o que significa que o coronavírus pode causar diabetes por danificar ilhotas seriamente. Em outra pesquisa realizada por Lazaritgues há uma indicação que a lesão pancreática em indivíduos com COVID-19 pode ser causada por conta das alterações estruturais nas células hospedeiras invadidas pela SARS-CoV-2. Entretanto, respostas sistêmicas à insuficiência respiratória de múltiplos órgãos ou da resposta imuno inflamatória exagerada induzida pela infecção por SARS-CoV-2, também podem ser fatores protuberantes na lesão pancreática.

O vírus tem sido implicado no desenvolvimento do diabetes tipo 1 e, ao que várias pesquisas indicam, o SARS-CoV-2 pode ser um estímulo ambiental. Além do dano direto às células β, a geração de novos autoantígenos e subsequente destruição imunomediada das células β podem estar implicadas nesse caso. Além disso, a infecção do pâncreas exócrino circundante pelo SARS-CoV-2 pode produzir disfunção das células das ilhotas por meio da liberação de mediadores inflamatórios. (LAZARITGUES et al., 2020).

Cabe ressaltar também que em outro estudo desenvolvido por Eskandarani, no qual se analisou pacientes hospitalizados com infecção por SARS-CoV-1, cerca de metade deles desenvolveram diabetes durante o período mais agudo da doença. Tal fato foi atribuído a danos das células B pancreáticas pelo vírus, células essas que são responsáveis pela produção de insulina e, assim, gerando hiperglicemia aguda e diabetes mellitus tipo 2 transitória. Dessa maneira, pode-se inferir que, no COVID-19, a liberação exacerbada de citocinas inflamatórias, que são contrarreguladores ao efeito da insulina, possui um papel muito importante no nível de gravidade da doença e foi atribuída à poderosa ativação da resposta inflamatória sistêmica. Assim, a associação entre COVID-19 e hiperglicemia é que a intensa ativação inflamatória que se inicia quando há contato com a covid está diretamente relacionada à diminuição da secreção de insulina e aumento da resistência a esse hormônio (ESKANDARANI et al., 2020).

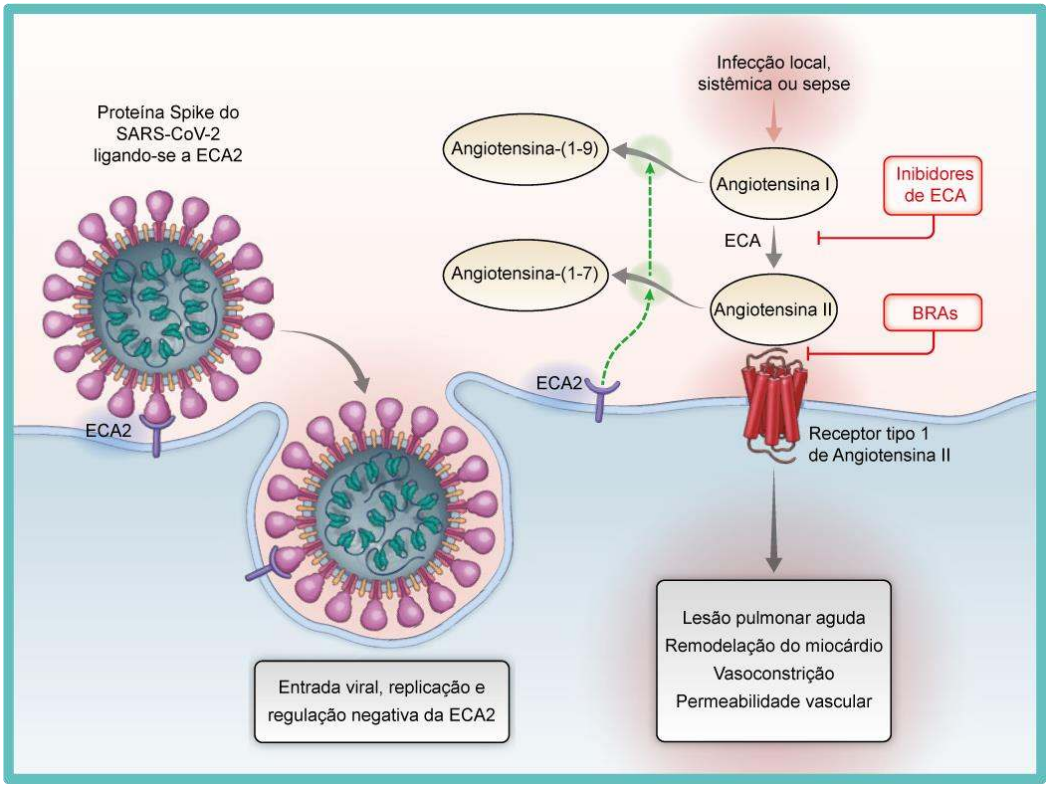
A expressão de ECA2 em outros tecidos e suas possíveis complicações

Pode-se também destacar que o receptor ECA2 não é encontrado somente no pâncreas, mas também em células cardíacas, células alveolares pulmonares, endotélio vascular e vários outros tipos de células, incluindo ilhotas pancreáticas já abordadas (CERIELLO et al., 2020). Foi observado que possíveis mudanças na glicosilação do ECA2, assim como na glicosilação da proteína do pico viral, muito provavelmente induzida, pela hiperglicemia não controlada nos pacientes infectados, com o COVID-19, pode alterar a ligação da proteína de pico viral a ECA2 e o grau da resposta imunológica ao patógeno (SEOW et al., 2021).

Nas células cardíacas, o quadro pode estar fortemente relacionado à hipertensão, insuficiência cardíaca e diabetes. Nesse viés, foi comprovada a hiperativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) que se relaciona ao controle de pressão arterial, uma vez que a ligação da proteína spike do vírus nos receptores ECA2 resulta no acúmulo de angiotensina II. A hipertensão resultante desse processo é, por sua vez, devido à falta de ACE2 para angiotensina II se ligar e promover a conversão em angiotensina 1-7, a qual é responsável por reduzir a vasoconstrição (GHEBLAWI M. et al., 2020).

RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

Figura 2 - Ligação da proteína spike ao ECA2 e acúmulo de angiotensina II



Fonte: Meng J, Xiao G, Zhang J, He X, Ou M, Bi J, et al.

Além da hipertensão, o quadro resulta também na ativação de vias NF-kB e IL-6, que agravam o processo pró-inflamatório e interferem na captação de glicose nos tecidos-alvo. Assim, isso pode estar diretamente relacionado à diminuição da secreção de insulina e aumento da resistência a esse hormônio, o que leva a hiperglicemia. É importante salientar ainda que, além da produção aumentada dos mediadores inflamatórios, o SARS-CoV-2 também eleva a síntese de espécies reativas de oxigênio (EROs), que é responsável por gerar o dano endotelial vascular e também a resistência à insulina (ESKANDARANI et al., 2020; GHEBLAW, 2020).

Os estudos ainda indicam possíveis mecanismos pelos quais a inflamação induzida pelo vírus aumenta a resistência à insulina. Um deles envolve o desenvolvimento da pneumonia a partir do coronavírus, como na SARS e na MERS, em que células inflamatórias se infiltram nos pulmões e levam a lesão pulmonar aguda, SDRA ou até mesmo a morte. A relação disso com a resistência insulínica está no fato de que a grande carga de células inflamatórias no organismo pode afetar as funções do músculo esquelético e do fígado, os quais são órgãos responsivos à insulina e essenciais na captação de glicose (LIM, et al., 2021).

Outro mecanismo aborda que a IFNγ, principal citocina liberada após a indução de uma resposta imune adaptativa, juntamente com as células natural killer (NK), exacerba a inflamação sistêmica nos tecidos muscular e adiposo. Tal quadro, responsável por causar uma provável resistência à insulina, leva o organismo a hiperinsulinemia compensatória (LIM et al., 2021).

RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O principal receptor para a entrada de SARS-CoV-2 é a enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), presente em células alveolares, pulmonares, miócitos cardíacos, endotélio vascular, ilhotas pancreáticas e vários outros tipos de células. A expressão da ACE2 no pâncreas endócrino, sugere que o coronavírus pode danificar as ilhotas levando a hiperglicemia.

O ACE2 é usado pelo SARS-CoV-2 nos tecidos-alvos como seu principal mecanismo de entrada. A proteína spike (proteína S), altamente glicosilada do vírus, se liga ao ACE2, o aumento da expressão da ACE2 na superfície da célula desses pacientes pode aumentar a chance de infecção e influencia na gravidade da doença. A proteína S é clivada por proteases em duas subunidades (S1 e S2), a subunidade S2 é responsável pela fusão do complexo vírus-ACE2 com a membrana celular e é altamente glicosilada em locais evolutivamente conservados. Os resultados bioquímicos mostram que algumas enzimas indicativas estavam anormalmente elevadas no sangue de pacientes com pneumonia por SARS-CoV-2, incluindo LDH, HBDH, ALT e GGT, que indicava lesão no miocárdio, rim e fígado, explicando a falência de múltiplos órgãos em alguns pacientes.

A infecção com coronavírus aumenta a produção de mediadores inflamatórios no sangue, além de aumentar a expressão de angiotensina, causando resistência à insulina, hiperglicemia e dano endotelial vascular. Devido a uma inflamação das ilhotas de langerhans do pâncreas acontece uma hiperglicemia transitória, através da ligação do vírus com o receptor ACE2, resultando em uma diabetes mellitus insulinodependentes que pode ou não se resolver com o fim da doença.

REFERÊNCIAS

BRUFSKY, Adam. Hyperglycemia, hydroxychloroquine, and the COVID-19 pandemic. **Journal of medical virology**, v. 92, n. 7, p. 770-775, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1002/jmv.25887

CERIELLO, A. *et al.* Why is hyperglycaemia worsening COVID-19 and its prognosis? **Diabetes Obes Metab**, v. 22, p. 1951-1952. 2020.

CERIELLO, A. Hyperglycemia and COVID-19: What was known and what is really new? **Diabetes research and clinical practice**, v. 167, 108383. 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108383

ESKANDARANI, R. M. *et al.* Diabetic Ketoacidosis on Hospitalization with COVID-19 in a Previously Nondiabetic Patient: A Review of Pathophysiology. **Clinical Medicine Insights: Endocrinology and Diabetes**, jan. 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1177/1179551420984125

GHEBLAWI, M. *et al.* Angiotensin-Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System: Celebrating the 20th Anniversary of the Discovery of ACE2. **Circ Res**, v. 8, n. 10, p. 1456-1474, Mayo. 2020 Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32264791/

GUO, W. *et al.* Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. **Diabetes/metabolism research and reviews**, v. 36, n. 7, p. e3319, 2020.

RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

GUPTA, A. *et al.* Extrapulmonary manifestations of COVID-19. **Nat Med**, v. 26, p. 1017–1032, 2020. Disponível em: https://www.nature.com/articles/s41591-020-0968-3

ILIAS, I. *et al.* Glycemia, Beta-Cell Function and Sensitivity to Insulin in Mildly to Critically Ill Covid-19 Patients. **Medicina (Kaunas)**, v. 14, n. 1, p. 68, jan. 2021.

LIM, S. *et al.* COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management. **Nat Rev Endocrinol**, v. 17, p. 11–30, 2021. Disponível em: https://www.nature.com/articles/s41574-020-00435-4

PAL, R. *et al.* COVID-19, diabetes mellitus and ACE2: The conundrum. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 162, abr. 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108132

PERROTA, F. *et al.* Severe respiratory SARS-CoV2 infection: Does ACE2 receptor matter? **Respiratory Medicine**, [S. l.], v. 168, p. 105996, Jul. 2020.

RUBINO, Francesco et al. New-Onset Diabetes in Covid-19. **The New England Journal of Medicine.** [S. l.], v. 8, n. 383, p. 789-790, Jun./Ago. 2020.

SEOW, C. J. *et al.* Non autoimmune type 1B diabetes after mild COVID-19: Report of three cases. **Diabetes Metab Res Rev**, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.1002/dmrr.3438

SINGH, A. K., *et al.* Hyperglycemia without diabetes and new-onset diabetes are both associated with poorer outcomes in COVID-19. **Diabetes research and clinical practice**, v. 167, 2020. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7445123/

WU, C. *et al.* Risk Factors Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients with Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. **JAMA Intern Med**, 2020.