

COVID 19 E DIABETES MELLITUS

Conhecimento em construção sobre a doença e seus riscos

Diabetes mellitus é uma doença crônica caracterizada por concentrações anormalmente elevadas de glicemia no sangue resultado de resistência à ação da insulina e/ou sua deficiente secreção.

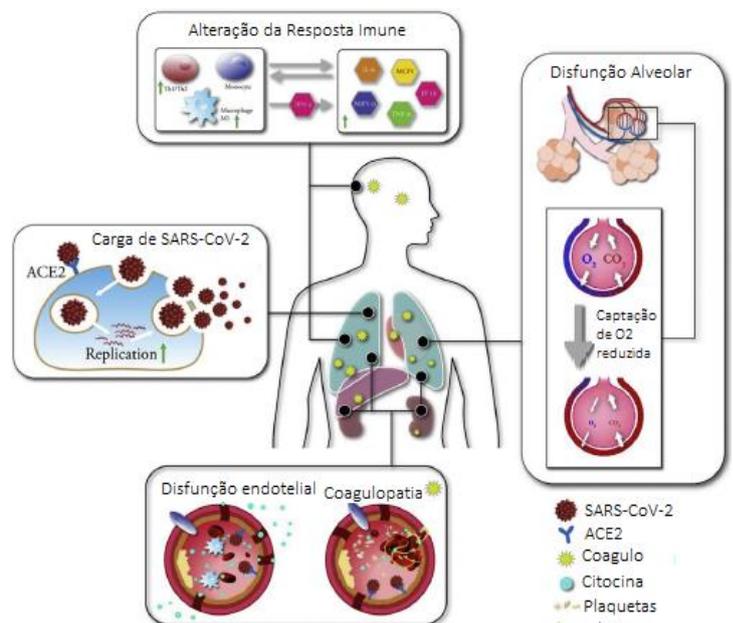
Diabetes mellitus (DM) e glicemia não controladas são reportados como preditores de gravidade e mortalidade em pacientes infectados com diferentes viroses como a influenza A (H1N1), SARS-CoV e MERS-CoV. Em meta-análise baseada em 7 estudos com pacientes chineses que desenvolveram a COVID-19, laboratorialmente confirmada, Yang et al identificaram como comorbidades mais prevalentes entre os doentes: hipertensão (21,1%), diabetes mellitus (9,7%), doença cardiovascular (8,4%) e doença respiratória (1,5%). A idade avançada e a presença de comorbidades apareceram como fatores de risco para progressão para a forma grave da COVID-19. Uma vez infectadas, há maior chance de pessoas com DM apresentarem complicações graves. A hiperglicemia, incluindo em indivíduos sem diagnóstico prévio de DM, tem sido considerada em estudos como um fator de risco isolado para maiores morbidade e mortalidade na COVID-19. Por sua vez, os portadores de DM bem controlado estão associados a melhor evolução do que aqueles com mau controle. Os mecanismos propostos para explicar a associação entre DM e SARS-CoV-2 incluem a inflamação crônica, resposta imune limitada, aumento da atividade de coagulação e a possível lesão direta das ilhotas pancreáticas.

O SARS-CoV-2 penetra na célula do hospedeiro através da glicoproteína transmembrana Spike (K), usando o receptor celular da Enzima Conversora da Angiotensina 2 (ACE2) que é expresso em vários tecidos como trato respiratório, rins, coração, intestino, neurônios, endotélio de artérias e veias, pâncreas. Foi previamente sugerido que o SARS-CoV pode causar lesão das ilhotas pancreáticas e causar DM insulino-dependente agudo. Embora evidências sejam necessárias, o dano pancreático pode estar presente também na COVID-19, possivelmente contribuindo para a piora nos desfechos de pacientes com DM. Um grupo internacional de pesquisadores criou um projeto de registro global de diabetes recente relacionado ao COVID-19 (CoviDiab Registry). Também são coletados dados sobre apresentações com distúrbio metabólico grave em DM pré-existente (cetoacidose diabética, hiperosmolaridade; resistência à insulina grave). Este registro ajudará a entender como o DM relacionado a COVID-19 se desenvolve, seu melhor manejo e também poderá revelar novos mecanismos de doença e pode ser feito através do endereço <https://covidiab.e-dendrite.com/>.

Em estudo de revisão, Erenner S. resume potenciais fatores que podem contribuir com o aumento do risco para a COVID-19 em indivíduos portadores de DM.

Alteração da resposta imune

Em todas as infecções virais, a eliminação bem-sucedida da carga viral depende das ações orquestradas do sistema imunológico inato e adaptativo. No contexto do COVID-19, uma progressão grave da doença é descrita por um atraso na resposta do interferon gama com um estado hiperinflamatório prolongado e menor número de células CD4 e CD8. Alterações nos componentes do sistema imunológico inato são descritas em indivíduos diabéticos, com quimiotaxia e fagocitose prejudicadas, havendo correlação com hiperglicemia e mau controle. Embora evidências sugiram que a atividade das células NK está reduzida em indivíduos com DM pobremente controlado, maiores estudos populacionais poderão



Adaptado de <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2020.101044>

fundamentar a associação entre atividade de células NK e o controle da glicemia.

Além disso, a atividade das células T está aumentada e os indivíduos com DM apresentam um estado pró-inflamatório crônico de baixo grau.

Independentemente do envolvimento das células endoteliais, o atraso inicial na resposta do interferon gama juntamente com a resposta hiperinflamatória em indivíduos com DM podem exacerbar a "tempestade de citocinas" e aumentar a gravidade da COVID-19.

Disfunção alveolar

Estudos anteriores mostraram que parâmetros de função, como capacidade vital forçada, capacidade pulmonar total, permeabilidade da membrana alveolar e troca gasosa alveolar podem estar reduzidas em indivíduos com DM tipo 2. Em indivíduos com DM tipo 1 também foi relatada uma capacidade vital forçada inferior, relacionada a um mau controle glicêmico. Em modelos animais, o DM foi associado a mudanças estruturais pulmonares, incluindo permeabilidade aumentada da vasculatura e um epitélio alveolar colapsado. Assim, a deficiente função respiratória que pode estar presente em indivíduos com DM, em conjunto com a propensão do SARS-CoV-2 para infectar células do tecido pulmonar pode agravar as complicações pulmonares da COVID-19.

Disfunção endotelial

Estudos mostraram presença de elementos virais e inflamatórios em células endoteliais de pacientes com COVID-19, com evidências de morte celular inflamatória. Dados sugerem que a infecção por SARS-CoV-2 pode iniciar a inflamação endotelial em vários órgãos e que a piroptose (morte celular) pode ter um importante papel na lesão das células endoteliais e na resposta inflamatória do hospedeiro. Em indivíduos com DM, a disfunção endotelial é um achado consistente. Aumento de lesões vasculares, inflamação endotelial e vasoconstrição associada à disfunção endotelial coloca os indivíduos com DM em maior risco de endotelite em vários órgãos. Além disso, com as oscilações da glicemia foram relatadas indução de citocinas endoteliais e produção de molécula de adesão, o que foi descrito como causa de extravasamento de leucócitos no alvéolo durante infecção pelo Vírus Influenza, com consequente dano pulmonar e comprometimento da função respiratória, o que precisa ser investigado na COVID-19.

Coagulopatia

Dados indicam que um número significativo de pacientes COVID-19, em unidades de terapia intensiva, mostra hipercoagulação com níveis elevados de dímero-D e produtos de degradação de fibrina / fibrinogênio, que estão inversamente associados às taxas de sobrevivência global. COVID-19 grave também foi associada a um aumento significativo do risco de desenvolver trombose venosa profunda e embolia pulmonar. A hipercoagulação ocorre devido a uma resposta inflamatória profunda, provavelmente devido à "tempestade de citocinas" observada em alguns pacientes com COVID-19. Como os indivíduos com diabetes têm um risco aumentado de uma resposta inflamatória pronunciada, eles podem estar em maior risco de sofrer de anormalidades da coagulação. Notadamente, indivíduos com DM têm aumento de marcadores de fibrinólise no plasma.

Um número crescente de estudos tem demonstrado o DM como um importante fator de risco que afeta a gravidade clínica de uma ampla gama de infecções. O DM é uma das comorbidades associadas a maiores morbidade e mortalidade da COVID-19. Uma combinação de condições subjacentes crônicas, como hipertensão, obesidade, doenças cardiovasculares e idade, juntamente com as demais possíveis alterações discutidas, pode colocar indivíduos com DM em risco de gravidade na COVID-19. Com o conhecimento em construção, mais estudos e análises de fatores de risco, poderão trazer mais esclarecimentos.

Edição 12. Novembro/2020. Assessoria Médica – Lab Rede

Referências

1. Erener S. Diabetes, infection risk and COVID-19. *Mol Metab.* 2020;39:101044. doi:10.1016/j.molmet.2020.101044
2. Hussain A, Bhowmik B, do Vale Moreira NC. COVID-19 and diabetes: Knowledge in progress. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;162:108142. doi:10.1016/j.diabres.2020.108142
3. Schofield J, Leelarathna L, Thabit H. COVID-19: Impact of and on Diabetes. *Diabetes Ther.* 2020;11(7):1429-1435. doi:10.1007/s13300-020-00847-5
4. Wang, S., Ma, P., Zhang, S. et al. Fasting blood glucose at admission is an independent predictor for 28-day mortality in patients with COVID-19 without previous diagnosis of diabetes: a multi-centre retrospective study. *Diabetologia* 63, 2102–2111 (2020). <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05209-1>
5. Yang G et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases* 94 (2020) 91–95. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.017>
6. Pal R, Bhadada SK. COVID-19 and diabetes mellitus: An unholy interaction of two pandemics. *Diabetes Metab Syndr.* 2020 Jul-Aug;14(4):513-517. doi: 10.1016/j.dsx.2020.04.049. Epub 2020 May 6. PMID: 32388331; PMCID: PMC7202837.