

**Influência do DM2 e do controle glicêmico no prognóstico de pacientes infectados por COVID-19****Influence of DM2 and glyceemic control on the prognosis of patients infected with COVID-19**

DOI:10.34119/bjhrv3n4-363

Recebimento dos originais: 01/08/2020

Aceitação para publicação: 28/08/2020

**Pedro Augusto Grossi Quintão Aquino**

Graduando em medicina, pela Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais (PUC MG)

Instituição: Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais (PUC MG)

Endereço: Rua do Rosário, 1081, Angola - Betim, Minas Gerais, CEP: 32604-215

E-mail: pedroaugustogrossi@gmail.com

**Abner Fernandes da Silva**

Médico pela Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais (PUC MG)

Instituição: Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais (PUC MG)

Endereço: Rua do Rosário, 1081, Angola - Betim, Minas Gerais, CEP: 32604-215

E-mail: abner.silva.93@gmail.com

**Alice Viana de Ávila Oliveira**

Graduanda em medicina, pela Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP)

Instituição: Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP)

Endereço: Campus morro do Cruzeiro s/n, Bauxita, Ouro Preto, Minas Gerais, CEP: 35400-000

E-mail: alicevoliveira@hotmail.com

**Marcelo Buitrago de Andrade**

Médico pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)

Instituição: Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)

Endereço: Avenida Prof. Alfredo Balena, 190 - Belo Horizonte, Minas Gerais, CEP 30130-100

E-mail: marcelobuitrago@gmail.com

**Mariana Horta Nunes**

Médica pela Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais (CMMG)

Instituição: Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais (CMMG)

Endereço: Alameda Ezequiel Dias, 275 - Belo Horizonte, Minas Gerais, CEP: 30130-110

E-mail: marianahnunes@gmail.com

**Vinícius de Oliveira Viana Soares**

Mestre em Ciências do Esporte, pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)

Instituição: Graduando em medicina, pelo Centro Universitário de Belo Horizonte (UniBH)

Endereço: Av. Prof. Mário Werneck, 1685 - Buritis - Belo Horizonte, Minas Gerais, CEP: 30455-610

E-mail: visoaresmed@gmail.com

**RESUMO**

**Objetivo:** Verificar, por meio de uma revisão narrativa de literatura, a influência do DM2 no prognóstico da infecção por COVID-19, assim como o impacto do controle glicêmico nos desfechos apresentados por esses pacientes. **Revisão bibliográfica:** A DM2 relaciona-se com a infecção e a gravidade da SARS-CoV-2. Os sintomas apresentados pelos pacientes diabéticos infectados por SARS-CoV-2 foram muito amplo, entretanto, percebeu-se maior comorbidade nas análises laboratoriais e de imagem, além de maior mortalidade entre os pacientes diabéticos infectados pelo novo coronavírus. A literatura divergiu ao comparar o quadro clínico do pacientes diabéticos e não diabéticos infectados por COVID-19, mas convergiu ao relatar aumento da morbimortalidade. **Considerações finais:** A adaptação metabólica promovida pelo indivíduo diabético se mostra prejudicial no contexto do COVID-19, predispondo o paciente à infecção e ao surgimento de outras complicações, além de determinar um pior controle glicêmico e prognóstico. Tais achados destacam a necessidade de uma abordagem multidisciplinar para o gerenciamento dessa população de pacientes visando à prevenção de complicações e de formas graves da infecção.

**Palavras-Chave:** Infecções por coronavírus, Diabetes Mellitus tipo 2, Prognóstico

**ABSTRACT**

**Introduction:** DM is related to the infection and the severity of SARS-CoV-2. This narrative literature review aims to verify the impact of DM2 on the course of COVID-19 infection, as well as the impact of glycemic control on the outcomes caused by these patients. **Methodology:** Research was carried out on the PUBMED platform with the descriptors SARS-CoV-2, COVID-19, coronavirus, diabetes mellitus and 1 year temporal filter. **Results:** The symptoms presented by diabetic patients infected with SARS-CoV-2 are very wide. However, there was a greater comorbidity in laboratory and image analysis, in addition to higher mortality among diabetic patients infected by the new coronavirus. **Discussion:** The literature differs when comparing the clinical manifestations of diabetic and non-diabetic patients infected with COVID-19, but it converges when reporting increased morbidity and mortality. **Conclusion:** The metabolic adaptation promoted by the diabetic individual proves to be harmful in the context of COVID-19, predisposing the patient to infection and the appearance of other complications, in addition to determining worse glycemic control. Such findings highlight the urgent need for a multidisciplinary approach to the management of this patient population with a view to preventing complications and severe infection.

**Keywords:** Coronavirus Infections, Diabetes Mellitus type 2, Prognosis

**1 INTRODUÇÃO**

Após seu primeiro surto em Wuhan, China, em Dezembro de 2019, a Síndrome Respiratória Aguda Grave Coronavírus 2 (SARS-CoV-2), também chamada de COVID-19, se propagou rapidamente pelo mundo. Em janeiro de 2020 o surto foi considerado, pela Organização Mundial da Saúde (OMS), Emergência de Saúde Pública de Preocupação Internacional, e, já em março, foi anunciada como pandemia.

Em paralelo à COVID-19, o diabetes mellitus (DM) é uma pandemia de longa data. Estima-se que o número de pessoas com a doença tenha quadruplicado nas últimas três décadas, sendo a nona principal causa de morte no mundo segundo dados de 2018 (ZHENG, LEY e HU, 2018). Cerca de 1

em cada 11 adultos no mundo têm diabetes, dos quais 90% são diabetes mellitus do tipo 2 (DM2). O Brasil está entre os 5 principais países em relação à prevalência de DM, com um total de 16,8 milhões de pessoas portadores ou 11,4% da população entre 20 e 79 anos. Além disso, observa-se mais de 135.000 mortes causadas por essa condição e suas complicações anualmente (BARONE et al., 2020).

A presença de DM rapidamente se destacou como um importante fator de risco para o aumento da morbimortalidade por COVID-19 na China. Na Itália, o DM foi a segunda comorbidade mais comum (30%) naqueles que morreram de COVID-19, e em outros países como Índia, México, Brasil e Estados Unidos, o DM foi identificado como um dos principais fatores relacionados ao aumento da morbimortalidade entre indivíduos infectados pelo vírus (CABALLERO et al., 2020).

Dessa forma, essa revisão narrativa de literatura tem como objetivo verificar a influência do diabetes mellitus tipo 2 (DM2) no prognóstico de pacientes infectados por COVID-19, assim como o impacto do controle glicêmico nos desfechos apresentados por esses pacientes.

## **2 RESULTADOS**

### **2.1 DM2 E MORTALIDADE NO COVID 19**

Dados apresentados por Peric e Stulnig (2020) mostram que a prevalência de DM é duas vezes maior nos não sobreviventes quando comparado aos sobreviventes da infecção pelo vírus. Segundo Wu et al. (2020), o Centro Chinês de Controle e Prevenção de Doenças mostrou que pacientes com DM apresentaram maiores taxas de mortalidade (7,3%) quando comparado com a população geral (2,3%). Ainda nesse contexto, os pacientes diabéticos, em relação aos não diabéticos, estão 2.3 vezes mais sujeitos a desenvolverem síndrome do desconforto respiratório e 2.2 vezes mais sujeitos a internação com necessidade de ventilação mecânica, o que se torna mais um agravante (PERIC e STULNIG, 2020). Hoe Chan et al. (2020) demonstrou que a necessidade de ventilação mecânica, bem como o mal controle glicêmico, acidose grave e a coexistência de múltiplas comorbidades são marcadores de pior prognóstico em pacientes com COVID-19, tanto em diabéticos como não diabéticos.

Peric e Stulnig (2020) reportaram a morte de 81,2% dos 48 pacientes analisados, portadores de DM2, que foram internados com COVID-19. A mortalidade foi especialmente aumentada entre homens, com mais tempo de doença, mais velhos, com sintomas de tosse e dispnéia, ou que recebiam tratamentos com glicocorticóides e ventilação mecânica.

Entre as complicações, Guo et al. (2020) evidenciaram que pacientes com COVID-19, sem outras comorbidades, mas com diabetes, apresentavam maior risco de pneumonia grave, liberação de enzimas relacionadas à lesão tecidual, respostas excessivas à inflamação descontrolada e estado de hipercoagulabilidade associado à desregulação do metabolismo da glicose. Em metanálise composta a

partir de 83 estudos, incluindo 78.874 pacientes hospitalizados com testagem positiva para COVID-19, portadores de DM tinham um risco aproximadamente duas vezes maior de ter uma condição clínica que necessitasse de cuidados na Unidade de Terapia Intensiva e três vezes maior risco de mortalidade hospitalar (MANTOVANI, et al., 2020)

## 2.2 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS NOS PACIENTES DIABÉTICOS INFECTADOS POR COVID-19

Pacientes diabéticos liberam maior quantidade de enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) como forma de proteção às disfunções promovidas pelo DM2 (AYRES, 2020). Entretanto, os vírus da família SARS utilizam o receptor de ECA2 para invadir as células do hospedeiro e iniciar a replicação viral. Como esse receptor está presente nas células do pâncreas exócrino e endócrino, há um potencial dano direto à secreção de insulina predispondo o paciente à hiperglicemia, cetoacidose metabólica e estado hiperosmolar hiperglicêmico, bem como gera uma DM2 de longa duração (HOE CHAN et al., 2020). Se inicialmente o DM2 facilitou a infecção por SARS-CoV-2, no decorrer da doença o vírus causou um descontrole glicêmico agravando a infecção por COVID-19 (AYRES, 2020; HOE CHAN, et al., 2020; PERIC e STULNIG, 2020).

Dados de internação mostram que 70% dos pacientes diabéticos passam a ter que fazer a insulino-terapia durante a infecção e tendem a evoluir para cetoacidose diabética e estado hiperosmolar hiperglicêmico (HOE CHAN, *et al.*, 2020; PERIC e STULNIG, 2020). Mesmo se curando, os danos aos órgãos endócrinos e metabólicos, incluindo o pâncreas, músculo esquelético, tecido adiposo e fígado podem contribuir para o desenvolvimento da síndrome metabólica de início recente em sobreviventes de COVID-19.

Nos pneumócitos, a perda do papel antiinflamatório e antioxidante da ECA2 predis põem o pulmão à síndrome do desconforto respiratório agudo, pneumonia grave e necessidade de ventilação mecânica. Como um elevado percentual desses pacientes evoluem mais rapidamente para óbito, alguns estudos reportam um menor tempo de internação e mais alta mortalidade (KUMAR, et al., 2020; SARDU et al., 2020; WILLIAMS, NAWAZ e EVANS, 2020).

A hiperglicemia causada pelo vírus resulta, ainda, em distúrbio da hemostasia, formação de trombos e falência de órgãos, principalmente nos pacientes diabéticos. Isso ocorre pois o endotélio vascular perde as suas propriedades fisiológicas, incluindo a tendência à vasodilatação, fibrinólise e antiagregação (CABALLERO et al., 2020).

### 2.3 ALTERAÇÕES LABORATORIAIS NOS PACIENTES DIABÉTICOS INFECTADOS POR COVID-19

Segundo Yan et al. (2020) e Peric e Stulnig (2020) as análises bioquímicas de pacientes diabéticos infectados pelo COVID-19 demonstraram níveis elevados de índice glicêmico, hemoglobina glicada (HbA1c), marcadores sanguíneos inflamatórios (leucócitos, neutrófilos circulantes e proteína C reativa de alta sensibilidade), marcadores de distúrbios da coagulação, com predomínio da hipercoagulabilidade (dímero-D) e marcadores de danos ao miocárdio (Troponina I cardíaca). Embora os níveis de linfócitos observados estivessem abaixo dos valores de referência, tanto em diabéticos quanto em não diabéticos, os primeiros apresentaram valores absolutos ainda mais baixos. (PERIC e STULNIG, 2020). Esses fatores podem levar a uma rápida deterioração do quadro clínico na infecção por coronavírus (GUO et al., 2020).

Apesar de não haver danos hepáticos e renais na admissão desses pacientes, aqueles com DM2 apresentaram valores mais altos de bilirrubina total, triglicerídeos, aspartato aminotransferase (AST), creatinoquinase (CK), uréia, nitrogênio, creatina e menores níveis de albumina ao longo da internação, sugerindo danos sistêmicos progressivos na infecção por COVID-19 em pacientes diabéticos (YAN et al., 2020). Contudo, os danos pancreáticos foram comprovados por níveis elevados de enzimas pancreáticas circulantes, o que parece estar relacionado com a ligação do SARS-CoV-2 ao receptor ACE2 expresso nas ilhotas do pâncreas, resultando na diminuição da liberação de insulina e mantendo o quadro duradouro de diabetes naqueles que se recuperaram da COVID-19.

### 2.4 RESULTADO DE EXAMES DE IMAGEM NOS PACIENTES DIABÉTICOS INFECTADOS POR COVID-19

As alterações mais frequentemente observadas à TC de tórax foram: opacidades em vidro fosco, congestão vascular, consolidações, espessamento de septo interlobular, e opacidades lineares subpleurais (ZHENG et al. 2020). Segundo Raoufi et al. (2020), outros achados menos comuns foram hiperinsuflação e derrame pleural. Em 85% dos casos as lesões pulmonares tinham distribuição periférica, não sendo encontrada lesão peri-hilar à TC. Ademais, as opacidades lineares, tipicamente observadas em indivíduos com doenças mais graves, foram mais frequentemente encontradas apenas em pacientes diabéticos mal controlados. (ZHENG et al. 2020)

Foi vista, ainda, uma significativa correlação entre o grau de inflamação pulmonar e os sintomas clínicos e resultados laboratoriais dos pacientes, sugerindo que a TC de tórax possa ser utilizada na avaliação da gravidade da doença (WU. et al. 2020). Para Ayres et al. (2020) a DM2 aumenta o risco do paciente desenvolver fibrose pulmonar, doença pulmonar obstrutiva crônica e redução da função

respiratória, que associados à pneumonia, síndrome do desconforto respiratório agudo e insuficiência respiratória promovida pelo vírus, levam o paciente a um quadro crítico.

Com resultados semelhantes, Peric e Stulnig (2020) observaram que os pacientes diabéticos diagnosticados com COVID-19 apresentaram danos pulmonares mais pronunciados à TC do que pacientes não diabéticos. Entretanto, não foi observada diferença na severidade dos danos pulmonares avaliados à TC entre os pacientes diabéticos que apresentam mau controle glicêmico quando comparados àqueles com hemoglobina glicada (HbA1c) dentro dos alvos terapêuticos (RAOUFI et al. 2020).

### **3 DISCUSSÃO**

Historicamente, o DM2 é associado a piores desfechos em infecções respiratórias virais. Em 2003, a mortalidade das pessoas infectadas por SRAS foi de três a 3,5 vezes maior nos pacientes que apresentavam diabetes (BOOTH, et al., 2003; YANK et al. 2006). Da mesma forma, em 2009, o número de pacientes admitidos em Unidades de Terapia intensiva devido a infecções por H1N1 foi 4,9 maior entre a população diabética, se comparado com os pacientes não diabéticos e, mais recentemente, em 2014, o diabetes também foi apontado como um fator de alto risco para o desenvolvimento de uma doença mais grave por MERS (ALLARD, et al., 2010; BRAND et al., 2015). Neste ano, percebeu-se que a presença de DM2 nos indivíduos infectados por COVID-19 favorece o estado inflamatório, o descontrole glicêmico, a hipercoagulabilidade e a descompensação respiratória, predispondo o paciente à pneumonia grave, necessidade de internação para suporte ventilatório, além de um aumento da mortalidade.

Os estudos analisados nesta revisão têm opinião convergente ao tratar do aumento da morbimortalidade entre pacientes com DM2 infectados pelo COVID-19, comparado aos não diabéticos. Nesse sentido é preciso entender a fisiopatologia associada entre as ambas comorbidades que torna a SARS-CoV-2 mais grave nesses pacientes. Chung et al. (2020) afirma que se deve ao fato dos pacientes diabéticos terem um sistema imunológico menos robusto devido a estados inflamatórios e hiperglicêmicos crônicos. Tais dados são corroborados por Raastad et al. (2020) e Yan et al. (2020), que observaram leucocitose, neutrofilia, linfocitopenia e distúrbios da imunidade humoral. A baixa contagem de linfócitos, que diminui a resposta do organismo contra o vírus, associada à tempestade de citocinas inflamatórias, podem ser considerados agravantes no quadro infeccioso por COVID-19, conduzindo à falência de múltiplos órgãos e aumento da mortalidade entre os diabéticos.

Além disso, diferentes estudos concordam em haver uma reciprocidade entre o COVID-19 e o DM2, principalmente por intermédio da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) (BANERJEE et

al., 2020; CABALLERO et al., 2020). A ECA2 é produzida pelo tecido epitelial do pulmão, rim, intestino, pâncreas e vasos sanguíneos e tem como função decompor a angiotensina-1 (ANG-1) em angiotensina-2 (ANG-2). O nível aumentado de ECA2 nos pacientes diabéticos deve-se tanto a uma forma de adaptação aos aumentos de ANG-1 e ANG-2, como ao uso de medicamentos inibidores da enzima conversora de angiotensina e bloqueadores dos receptores de angiotensina, drogas amplamente utilizadas nesses pacientes. Contudo, a adaptação metabólica promovida pelo indivíduo diabético se mostra prejudicial no contexto do COVID-19, uma vez que o vírus utiliza o receptor de ECA2 para invadir o meio intracelular, predispondo o paciente à infecção e ao surgimento de outras complicações. Uma vez dentro da célula, o vírus promove uma regulação negativa de ECA2, resultando em uma diminuição da degradação de ANG-1 e ANG-2, explicando alguns dos quadros clínicos pancreáticos, pulmonares e cardiovasculares reportados nesta revisão de literatura, incluindo hiperglicemia, síndrome do desconforto respiratório e formação de trombos, todos relacionados a um mau prognóstico.

Laboratorialmente, a hiperglicemia foi reportada pelos aumentos da glicemia e da HBA1C e foi outro aspecto consensual entre os estudos avaliados nesta revisão narrativa de literatura. Jamwal et al. (2020) reportaram que a liberação excessiva de hormônios hiperglicêmicos, como glicocorticóides e catecolaminas, podem estar envolvidas nesse processo.

Sabe-se que os glicocorticóides possuem efeitos hiperglicemiantes e catabólicos, sendo uma das justificativas para a hiperglicemia e perda de massa muscular dos pacientes. Além disso um pobre controle glicêmico atrapalha a resposta do sistema imune adaptativo a infecções virais e bacterianas predispondo o paciente à infecções pulmonares secundárias e quadro inflamatório crônico. Na prática, Ayres et al. (2020) demonstraram que o novo coronavírus predispõe a evolução à quadros de fibrose pulmonar, doença pulmonar obstrutiva crônica, redução da função respiratória, pneumonia, síndrome do desconforto respiratório agudo e insuficiência respiratória.

Já as catecolaminas relacionam-se com o aumento de IgA, neutrófilos e macrófagos, além de monocitopenia promovida por aumento da desmarginação. Assim, não surpreende o encontro de leucocitose com neutrofilia e as elevações da PCR nos pacientes diabéticos infectados por COVID-19, mostrando um quadro inflamatório exacerbado.

Os danos pancreáticos podem ser vistos, não só pela hiperglicemia, mas também pelo aumento das dosagens de enzimas pancreáticas. Ainda que não houvesse danos hepáticos e renais na admissão dos pacientes, foram observados danos sistêmicos progressivos ao longo da internação (YAN et al., 2020). O aumento de AST, LDH e CK, sem aumento de ALT, marcador mais específico de lesões hepáticas, comprova que não há lesão hepatocelular nos pacientes. O aumento de bilirrubina total, sem aumentos de fosfatase alcalina e gama glutamiltransferase demonstra não haver comprometimento do

fluxo biliar nem lesão das vias biliares. Mas no contexto clínico, Ayres et al. (2020) reporta um risco aumentado para esteatose hepática não alcoólica em pacientes com elevação de enzimas hepáticas séricas.

Comparado com pacientes diabéticos que sobreviveram à COVID-19, os não sobreviventes apresentaram aumento do tempo de protrombina e a alteração de proteínas totais e frações, especificamente com o aumento de dímero-D e a diminuição de albumina. O estado de hipercoagulabilidade favorece o surgimento de tromboembolismo pulmonar e danos cardíacos, marcados pela Troponina I, sendo marcador de mau prognóstico. Sugere-se, fortemente, acompanhar os danos à função biossintética do fígado e cardíaca nos pacientes com DM2 e COVID-19.

Soma-se a isso os achados de imagem que, da mesma forma, corroboram uma maior gravidade do quadro infeccioso nos pacientes diabéticos infectados com COVID-19. Neles, Zheng (2020) e Petric e Stuling (2020) demonstraram um acometimento pulmonar mais intenso, sendo mais predominante a presença das opacidade lineares - lesões tipicamente observadas em indivíduos com doença mais grave - à TC de tórax, quando comparado aos pacientes não diabéticos. Apesar de ser possível avaliar uma maior gravidade do acometimento pulmonar no paciente diabético em relação ao não diabético, a TC não permite perceber diferenças entre os pacientes diabéticos com bom ou mau controle glicêmico. Ainda mais, os exames de imagem não apresentam sinais patognomônicos para diagnóstico de COVID-19.

Este estudo apresenta algumas limitações. Em primeiro lugar, dentre os estudos analisados, apenas quatro consistiam em metanálises. Além disso, os estudos observacionais retrospectivos foram realizados, majoritariamente, em países asiáticos (principalmente na China, na região de Wuhan). Apenas um estudo foi realizado no Brasil. Sabe-se que a heterogeneidade das condições socioeconômicas interferem na adesão da população às estratégias de prevenção da disseminação viral, bem como na disponibilização de tratamento, com acompanhamento médico especializado, medicações, exames laboratoriais, de imagem, leitos de internação e hospitais de campanha. Dessa forma, é difícil tecer comparações entre o sistema de saúde de diferentes países, pelo qual se sugere um estudo com dados específicos para a realidade brasileira.

Ademais, foi perceptível uma variabilidade significativa entre as amostras (de 6 a 78.874. pacientes), o que pode ter contribuído para uma maior variabilidade dos dados. Por exemplo, a prevalência do diabetes entre pacientes internados com COVID-19 variou consideravelmente, com maior divergência observada principalmente entre países asiáticos e não asiáticos.



**4 CONCLUSÃO**

Dada a carga global do diabetes e a natureza pandêmica do coronavírus, entender como o diabetes afeta a gravidade da infecção viral é uma etapa fundamental para projetar tratamentos personalizados e aprimorar o manejo clínico de indivíduos afetados. A partir dos estudos analisados, percebe-se que a adaptação metabólica promovida pelo indivíduo diabético se mostra alterada no contexto da COVID-19, predispondo o paciente à infecção e ao surgimento de outras complicações, além de determinar um pior controle glicêmico. Tais achados destacam a necessidade de uma abordagem multidisciplinar para o gerenciamento desses pacientes, visando à prevenção de complicações e de formas graves da doença. Sendo assim, projeta-se a importância de um manejo clínico mais adequado do paciente diabético com COVID-19, com consequente melhora de seu prognóstico.

**REFERÊNCIAS**

- ALLARD, Robert et al. Diabetes and the severity of pandemic influenza A (H1N1) infection. **Diabetes care**, v. 33, n. 7, p. 1491-1493, 2010.
- AYRES, Janelle S. A metabolic handbook for the COVID-19 pandemic. **Nature Metabolism**, p. 1-14, 2020.
- BANERJEE, Mithu et al. Obesity and COVID-19: A Fatal Alliance. **Indian Journal of Clinical Biochemistry**, p. 1-8, 2020.://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7351562/)
- BOOTH, Christopher M. et al. Clinical features and short-term outcomes of 144 patients with SARS in the greater Toronto area. **Jama**, v. 289, n. 21, p. 2801-2809, 2003.
- BARONE, Mark Thomaz Ugliara et al. The impact of COVID-19 on people with diabetes in Brazil. **Diabetes Research And Clinical Practice**, [S.L.], v. 166, p. 108304, ago. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108304>.
- CABALLERO, A. E et al. "COVID-19 in people living with diabetes: An international consensus. **Journal of diabetes and its complications** vol. 34,9 (2020): 107671. doi:10.1016/j.jdiacomp.2020.107671
- CHAN, Kok Hoe et al. Clinical characteristics and outcome in patients with combined diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic state associated with COVID-19: A retrospective, hospital-based observational case series. **Diabetes research and clinical practice**, p. 108279, 2020.
- CHUNG, Seung Min et al. The Risk of Diabetes on Clinical Outcomes in Patients with Coronavirus Disease 2019: A Retrospective Cohort Study. **Diabetes & Metabolism Journal**, v. 44, 2020.

BARONE, Mark Thomaz Ugliara et al. The impact of COVID-19 on people with diabetes in Brazil. **diabetes research and clinical practice**, v. 166, 2020.

CRISTELO, Cecília et al. SARS-CoV-2 and Diabetes: New Challenges for the Disease. **Diabetes Research and Clinical Practice**, p. 108228, 2020.

ERENER, Suheda. Diabetes, Infection Risk And Covid-19. **Molecular Metabolism**, p. 101044, 2020.

BANERJEE, Mithu et al. Obesity and COVID-19: A Fatal Alliance. **Indian Journal of Clinical Biochemistry**, p. 1-8, 2020.

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

LI, Long-quan et al. COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. **Journal of medical virology**, v. 92, n. 6, p. 577-583, 2020.

MAZUCANTI, Caio Henrique; EGAN, Josephine Mary. SARS-CoV-2 disease severity and diabetes: why the connection and what is to be done?. **Immunity & Ageing**, v. 17, n. 1, p. 1-11, 2020.

MANTOVANI, Alessandro et al. Diabetes as a risk factor for greater COVID-19 severity and in-hospital death: A meta-analysis of observational studies. **Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases**, 2020.

PAL, Rimesh; BHADADA, Sanjay K. COVID-19 and diabetes mellitus: An unholy interaction of two pandemics. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, 2020.

PERIC, Slobodan; STULNIG, Thomas M. Diabetes and COVID-19: Disease—Management—People. **Wiener Klinische Wochenschrift**, p. 1, 2020.

RAOUFI, Masoomah et al. Well-controlled vs poorly-controlled diabetes in patients with COVID-19: Are there any differences in outcomes and imaging findings?. **diabetes research and clinical practice**, p. 108286, 2020.

RASTAD, Hadith et al. Risk and predictors of in-hospital mortality from COVID-19 in patients with diabetes and cardiovascular disease. 2020.

VAN DEN BRAND, Judith MA; SMITS, Saskia L.; HAAGMANS, Bart L. Pathogenesis of Middle East respiratory syndrome coronavirus. **The Journal of pathology**, v. 235, n. 2, p. 175-184, 2015.

WANG, Sufei 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**, p. 1-10, 2020.

WU, Jiong et al. Chest CT findings in patients with coronavirus disease 2019 and its relationship with clinical features. **Investigative radiology**, v. 55, n. 5, p. 257, 2020.

WU, Zunyou; MCGOOGAN, Jennifer M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. **Jama**, v. 323, n. 13, p. 1239-1242, 2020.

YAN, Yongli et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with severe covid-19 with diabetes. **BMJ Open Diabetes Research and Care**, v. 8, n. 1, p. e001343, 2020.

YANG, J. K. et al. Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality and morbidity in patients with SARS. **Diabetic medicine**, v. 23, n. 6, p. 623-628, 2006.

ZHENG, Yan; LEY, Sylvia H.; HU, Frank B. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 14, n. 2, p. 88, 2018.

ZHENG, Ying; WANG, Ling; BEN, Suqin. Meta-analysis of chest CT features of patients with COVID-19 pneumonia. **Journal of Medical Virology**, 2020.