

## **A epidemia do Diabetes mellitus encontra a pandemia da SARS-CoV-2 (COVID-19)**

### **The Diabetes mellitus epidemic meets the SARS-CoV-2 (COVID-19) pandemic**

DOI:10.34119/bjhrv4n3-102

Recebimento dos originais: 18/04/2021

Aceitação para publicação: 18/05/2021

#### **Fabiane Gomes de Moraes Rego**

Departamento de Análises Clínicas, Curso de Farmácia, Universidade Federal do Paraná.  
Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas - Universidade Federal do Paraná.

#### **Guilherme Fadel Picheth**

Programa de Pós-Graduação em Microbiologia, Parasitologia e Patologia da Universidade Federal do Paraná.

Escola de Ciências da Vida, Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Curitiba, Paraná

#### **Izabella Castilhos Ribeiro dos Santos-Weiss**

Departamento de Análises Clínicas, Curso de Farmácia, Universidade Federal do Paraná.

#### **Liana Signorini**

Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas - Universidade Federal do Paraná.  
Laboratório Municipal de Curitiba, Curitiba, Paraná

#### **Waldemar Volanski**

Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas - Universidade Federal do Paraná.  
Laboratório Municipal de Curitiba, Curitiba, Paraná

#### **Ademir Luiz do Prado**

Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas - Universidade Federal do Paraná.  
Instituto Federal do Paraná (IFPR)

#### **Geraldo Picheth**

Departamento de Análises Clínicas, Curso de Farmácia, Universidade Federal do Paraná.  
Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas - Universidade Federal do Paraná.

#### **Mauren Isfer Anghebem**

Departamento de Análises Clínicas, Curso de Farmácia, Universidade Federal do Paraná.  
Escola de Ciências da Vida, Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Curitiba, Paraná

### **RESUMO**

A pandemia da doença coronavírus 2019 (COVID-19; SARS-Co-2) surgiu como um dos maiores desafios enfrentados pela humanidade. O diabetes mellitus, associado a hiperglicemia crônica, favorece comorbidades que podem ampliar o risco de severidade ou morte quando associado a viremia de COVID-19. A Idade avançada, múltiplas morbidades, hiperglicemia, doença cardíaca e resposta inflamatória severa são preditores de desfechos desfavoráveis na presença da viremia. Os diferentes aspectos da COVID-19 e suas

associações com o diabetes mellitus, são abordados. A relação da enzima conversora de angiotensinogênio (ACE2), o controle glicêmico e diferentes aspectos da severidade e prognóstico são descritos em relação ao diabetes-COVID-19. Também são comentadas as medidas para prevenir a propagação da viremia com ênfase em orientações e no gerenciamento de procedimentos hospitalares e ambulatoriais para o paciente com diabetes, em particular no sistema público de saúde. Esta revisão resume o conhecimento atual e os desafios percebidos para prevenção e gestão de COVID-19 em pessoas com diabetes.

**Palavras-chave:** comorbidades, prognóstico, ACE2, biomarcadores, severidade, controle glicêmico, gerenciamento, orientações, saúde pública

## ABSTRACT

The 2019 coronavirus disease pandemic (COVID-19; SARS-Co-2) has emerged as one of the greatest challenges facing humanity. Diabetes mellitus, associated with chronic hyperglycemia, favors comorbidities that can increase the risk of severity or death when associated with COVID-19 viremia. Advanced age, multiple morbidities, hyperglycemia, heart disease and severe inflammatory response are predictors of unfavorable outcomes in the presence of viremia. The different aspects of COVID-19 and its associations with diabetes mellitus are addressed. The relationship of the angiotensinogen converting enzyme (ACE2), glycemic control and different aspects of severity and prognosis are described in relation to diabetes-COVID-19. Measures to prevent the spread of viremia are also discussed, with an emphasis on guidelines and the management of hospital and outpatient procedures for patients with diabetes, particularly in the public health system. This review summarizes current knowledge and perceived challenges for the prevention and management of COVID-19 in people with diabetes.

**Key-words:** comorbidities, prognosis, ACE2, biomarkers, severity, glycemic control, management, guidelines, public health

## 1 INTRODUÇÃO

Coronavírus (CoV) são vírus envelopados com genoma constituído por RNA simples fita positiva, conhecido por causar infecções respiratórias em humanos (1, 2). Em geral, na maioria dos indivíduos imunocompetentes, a infecção humana por CoV resulta em uma leve infecção respiratória do trato superior. No entanto, dois CoV altamente patogênicos resultaram em surtos de síndrome respiratória aguda grave (*Severe Acute Respiratory Syndrome* - SARS) em 2003 na província de Guangdong, China e de síndrome respiratória do Oriente Médio (*Middle East Respiratory Syndrome* - MERS) em países do Oriente Médio uma década depois. SARS-CoV e MERS-CoV foram identificados como causadores de SARS e MERS, respectivamente (3-5).

Em dezembro de 2019, o novo coronavírus, SARS-CoV-2, foi identificado como o patógeno causador da doença coronavírus (COVID-19) em Wuhan, na província de Hubei, na China (3-5). Embora o SARS-CoV-2 apresente similaridade filogenética e clínica como

o SARS-CoV, o novo coronavírus parece possuir maior transmissibilidade e menores taxas de casos fatais (6). Em janeiro de 2020, a Organização Mundial de Saúde (WHO) declarou a COVID-19 como um surto de emergência de saúde pública de preocupação internacional, e em 11 de março, a epidemia evoluiu para pandemia (7).

Os pacientes infectados com SARS-CoV-2 apresentam uma idade média entre 47 a 57 anos em mais de 50% dos casos, com um período de incubação médio de 5,2 dias, e 98% dos indivíduos que desenvolvem sintomas o farão em 11,5 dias (8-12). As manifestações clínicas da COVID-19 variam e incluem o estado de portador assintomático, doença respiratória aguda (*Acute Respiratory Disease - ARD*) e pneumonia (9, 12). A prevalência dos casos assintomáticos é significativa (20-86% de todas as infecções) e são definidos como indivíduos com teste de ácido nucleico viral positivo, mas sem quaisquer sintomas de COVID-19 (13-17). Taxas de transmissão e carga viral respiratória em portadores assintomáticos são semelhantes aos pacientes sintomáticos (15, 17), o que parcialmente explica a rápida disseminação do SARS-CoV-2. Pacientes com ARD, além do diagnóstico de COVID-19 confirmado por laboratório, apresentam febre, fadiga, sintomas respiratórios (tosse, dispneia) ou gastrointestinais (náuseas, diarreia, vômito), sem anormalidades significativas no exame de imagem do tórax (9, 12). Pacientes com pneumonia apresentam sintomas respiratórios e resultados positivos na imagem do tórax. Pneumonia severa pode se apresentar como síndrome do desconforto respiratório agudo (*Acute Respiratory Distress Syndrome - ARDS*), levando a hipóxia grave, insuficiência respiratória, falência múltipla dos órgãos, choque e morte (9, 12, 18). Pessoas com diabetes desenvolvem sintomas semelhantes. Contudo, a manifestação inicial pode ser mais branda, a febre pode ser menos comum (59,5% vs 83,2%;  $P = 0,02$ ), e a deterioração pode ocorrer rapidamente em estágios posteriores (19). A deterioração do controle glicêmico e emergências hiperglicêmicas podem ser características presentes, e aqueles com diabetes tipo 1 podem apresentar cetoacidose diabética (20).

Indivíduos com *Diabetes mellitus* (DM), hipertensão, e obesidade severa ( $IMC \geq 40\text{kg/m}^2$ ) parecem ter maior probabilidade de serem infectados e apresentam maior risco de complicações e morte por COVID-19 (9, 21-25). Curiosamente, houve um risco aumentado semelhante para SARS e MERS em indivíduos com DM. No Brasil, cerca de 9% da população total apresenta diabetes (26). Entre os indivíduos com 65 anos ou mais, uma população de alto risco para morte por COVID-19, mais de 36% possuem diabetes (26). Hipertensão e obesidade severa estão presentes em 68,4% e 15,5% dos indivíduos

diagnosticados com diabetes, respectivamente. Considerando a prevalência de diabetes, hipertensão, e obesidade severa no Brasil e o aumento substancial no risco aumentado para COVID-19 e suas complicações em pacientes com estas condições, é provável que a pandemia tenha o potencial para causar significativa morbidade e mortalidade. Especialistas e prestadores de cuidados de saúde fornecerão cuidados clínicos a muitos pacientes com COVID-19 internados, ambulatoriais ou que se encontram em casa (telessaúde). Maiores conhecimentos das características clínicas, fisiopatologia e mecanismos potenciais que aumentam o risco são necessários para fornecer um melhor atendimento e estimular novas investigações, básicas e clínicas, a fim de melhor compreender a COVID-19 em pessoas com diabetes.

## 2 COVID-19 E COMORBIDADES

Embora os mecanismos patofisiológicos ainda não sejam compreendidos, tem se observado que os casos mais severos e fatais de COVID-19 têm ocorrido em idosos ou em pessoas com comorbidades, particularmente doenças cardiovasculares, *Diabetes mellitus*, doença crônica pulmonar, doença renal, hipertensão e câncer (22, 25).

Uma meta-análise chinesa envolvendo 1527 pacientes mostrou que as comorbidades metabólicas cardiovasculares associadas à COVID-19 foram hipertensão (17,1%, IC 95% 9,9–24,4%) e doença cardio-cerebrovascular (16,4%, IC 95% 6,6–26,1%), seguido por diabetes (9,7%, IC 95% 6,9–12,5%). Pessoas com diabetes e hipertensão apresentaram um risco 2 vezes maior na severidade da doença e no requerimento de cuidados intensivos (UTI), enquanto que as pessoas com doença cardio-cerebrovascular apresentaram um risco 3 vezes maior (27). Um grupo de 355 pacientes com COVID-19 que foram a óbito na Itália, apresentaram em média 2,7 condições de comorbidades subjacentes pré-existentes, e apenas 3 deles não tinham nenhum relato de doença prévia (21).

De forma consistente, há evidências que a pneumonia de SARS-CoV-2 pode causar danos a outros órgãos, incluindo coração, fígado e rins (10, 12). Assim, maior atenção deve ser dada para o tratamento da comorbidade original, especialmente em pessoas idosas com condições subjacentes severas.

## 3 ASSOCIAÇÃO ENTRE INFECÇÕES E DIABETES

O diabetes é uma das principais causas de morbidade e mortalidade em todo o mundo. A condição está associada a várias complicações macro e microvasculares, que em última análise, impactam na sobrevida geral do paciente (28). A relação entre diabetes e infecção é

cl clinicamente reconhecida (29). Tanto o diabetes tipo 1 como o tipo 2 aumentam a susceptibilidade a infecções e suas complicações (30). Disfunção de neutrófilos, resposta de células T reduzida e imunidade humoral desordenada são contribuintes (31), e infecções bacterianas e virais do trato respiratório são particularmente comuns (32). Mesmo assim, evidências permanecem controversas sobre se o próprio diabetes aumenta a suscetibilidade e impacta nos desfechos das infecções, ou se as comorbidades cardiovasculares e renais que estão frequentemente associadas ao diabetes são os principais fatores envolvidos (33).

Diabetes e glicemia não controlada foram relatados como significativos preditores de severidade e mortes em pacientes infectados por diferentes vírus, incluindo a pandemia de influenza A (H1N1) de 2009 (34), SARS-CoV (35) e MERS-CoV (36). Na atual pandemia de SARS-CoV-2, alguns estudos não encontraram uma associação clara entre diabetes e a severidade da doença (24, 37). Contudo, outros estudos da China (9, 38) e da Itália (21) mostraram que pessoas mais velhas com doenças crônicas, incluindo diabetes, apresentavam maior risco de COVID-19 grave e mortalidade.

Estão disponíveis poucos dados sobre o metabolismo da glicose e o desenvolvimento de complicações agudas do diabetes (por exemplo, cetoacidose) em pacientes com COVID-19. Infecção por SARS-CoV-2 naqueles com diabetes possivelmente desencadeia condições de maior estresse, com maior liberação de hormônios hiperglicêmicos, por exemplo, glicocorticoides e catecolaminas, levando ao aumento da glicose plasmática e variabilidade anormal da glicemia (39). Por outro lado, um estudo retrospectivo de Wuhan reportou que cerca de 10% das pessoas com DM2 e COVID-19 sofreram pelo menos um episódio de hipoglicemia (<70 mg/dL ou <3,9 mmol/L) (40). Foi demonstrado que hipoglicemia mobiliza monócitos pró-inflamatórios e aumenta a reatividade plaquetária, contribuindo para uma maior mortalidade cardiovascular em pessoas com diabetes (41). No entanto, permanece amplamente desconhecido como exatamente as respostas imunes e inflamatórias ocorrem nessas pessoas, como bem como se a hiper ou hipoglicemia podem alterar a virulência do SARS-CoV-2, ou se o próprio vírus interfere com a secreção de insulina ou com o controle glicêmico. Além disso, o impacto do tratamento usual de medicamentos para diabetes nos desfechos de COVID-19, bem como as abordagens terapêuticas para COVID-19 na regulação da glicose permanecem não especificados.

O diabetes é uma patologia caracterizada por hiperglicemia crônica decorrente da deficiência da ação do hormônio insulina (42) e está associada a um processo inflamatório crônico caracterizado por múltiplas anormalidades metabólicas e vasculares que podem

afetar nossa resposta aos patógenos (33). A hiperglicemia e a resistência à insulina promovem aumento na síntese de produtos finais de glicação avançada (*Advanced Glycation End-Products* - AGEs) e citocinas pró-inflamatórias, estresse oxidativo, além de estimular a produção de moléculas de adesão que medeiam a inflamação tecidual (33, 43). Estes processos inflamatórios podem compor o mecanismo subjacente que leva a uma maior propensão a infecções, com desfechos piores em pessoas com diabetes (33).

Vários processos de deficiências na imunidade foram associados a hiperglicemia, embora em experimentos *in vitro*, a relevância clínica da resposta celular diminuída observada, ainda não foi totalmente compreendida (31). O controle glicêmico inadequado tem sido associado à inibição da resposta proliferativa dos linfócitos a diferentes tipos de estímulos (44), e também a deficiência nas funções dos monócitos/macrófagos e neutrófilos (33). O atraso anormal no tipo de reação de hipersensibilidade (31) e disfunção de ativação do sistema complemento (45) também foram descritos em pessoas com diabetes. Estudos *in vitro* têm demonstrado que a exposição das células epiteliais pulmonares a elevadas concentrações de glicose aumentam significativamente a susceptibilidade à infecção e replicação do vírus da gripe, sugerindo que a hiperglicemia pode aumentar a replicação viral *in vivo* (46).

Em modelos animais, alterações pulmonares estruturais têm sido relacionadas ao diabetes, como aumento da permeabilidade vascular e colapso do epitélio alveolar (47). Por outro lado, pessoas com diabetes geralmente apresentam uma redução significativa na capacidade vital forçada (*Forced Vital Capacity* - FVC) e no volume expiratório forçado em um segundo (*Forced Expiratory Volume in one second* - FEV1), que está associado a elevadas concentrações plasmáticas de glicose (48).

Os dados disponíveis não diferenciam o diabetes tipo 1 e tipo 2 na COVID-19, dificultando a comparação da contribuição da síndrome metabólica pré-existente. Dados retrospectivos sobre as taxas de infecção em diabetes sugerem que pessoas com DM1 correm maior risco de doenças infecciosas em geral, com taxas de mortalidade semelhantes aos com DM2. Comparado com a população em geral, pessoas com ambos os tipos de diabetes apresentam maior mortalidade por doenças infecciosas (30).

#### 4 MARCADORES DE PROGNÓSTICO

De forma similar a estudos anteriores entre pacientes com gripe e pneumonia bacteriana, elevações séricas das concentrações de ferritina, lactato desidrogenase (LD),

proteína C reativa (PCR), procalcitonina e velocidade de hemossedimentação (VHS) predizem gravidade da doença em pacientes com COVID-19 (25, 49). Isso pode indicar infecção bacteriana secundária exacerbando COVID-19. O aumento de ferritina, particularmente, pode sugerir uma infecção bacteriana secundária severa entre estes pacientes, tornando-a um marcador útil de prognóstico custo-efetivo (25, 49). A linfopenia também foi associada com a severidade da doença (25, 49). Também, a elevação da concentração de D-dímero foi observada em pacientes gravemente doentes, sugerindo uma possível coagulopatia de consumo (24), enquanto que a anticoagulação foi associada à diminuição da taxa de mortalidade em pacientes COVID-19 (50).

Em Wuhan, China, um estudo com 174 afetados pela COVID-19, aqueles diabéticos apresentaram uma maior resposta inflamatória (maiores elevações na PCR, VHS e IL-6, e neutrofilia, bem como linfopenia relativa), maior incidência de coagulopatia (D-dímero elevado), distúrbios metabólicos como a hiperglicemia, a transaminite (elevação das aminotransferases ALT e AST), pneumonia severa (scores radiológicos mais elevados) e maior taxa de mortalidade, em comparação com aqueles sem diabetes (19). No entanto, as pessoas com diabetes neste estudo eram mais velhas e apresentaram maior prevalência de doenças cardiovasculares. É digno de nota que o próprio diabetes constitui um estado pró-inflamatório e pró-trombótico (51).

A COVID-19, pelo menos em suas formas graves, é um estado de inflamação grave e com tendência trombótica, então aqueles com diabetes podem estar predispostos a tal disfunção imunológica intensa resultando em doença tardia grave. Isso é ainda é suportado pela observação de que as comorbidades renais e cardiovasculares, adicionadas ao estado pró-inflamatório, pioram ainda mais o desfecho (19).

A elevação do fragmento N-terminal do peptídeo natriurético tipo B (NT-ProBNP) e a troponina cardíaca I (cTnI), foi significativamente correlacionada com a gravidade da doença, sugerindo que a COVID-19 pode levar à lesão miocárdica e prejudicar a função cardíaca. Em pessoas com diabetes e doença isquêmica do coração pré-existente, a limitada reserva cardíaca pode aumentar o risco de morbidade e de mortalidade (52). Um estudo realizado na China mostrou que as pessoas com diabetes tinham uma maior prevalência de doenças cardiovasculares (32,4% vs 14,6%) em comparação com as pessoas sem diabetes (19).

## 5 ASSOCIAÇÃO ENTRE COVID-19 E DIABETES

### 5.1 ACE2, SARS-COV-2 E DIABETES

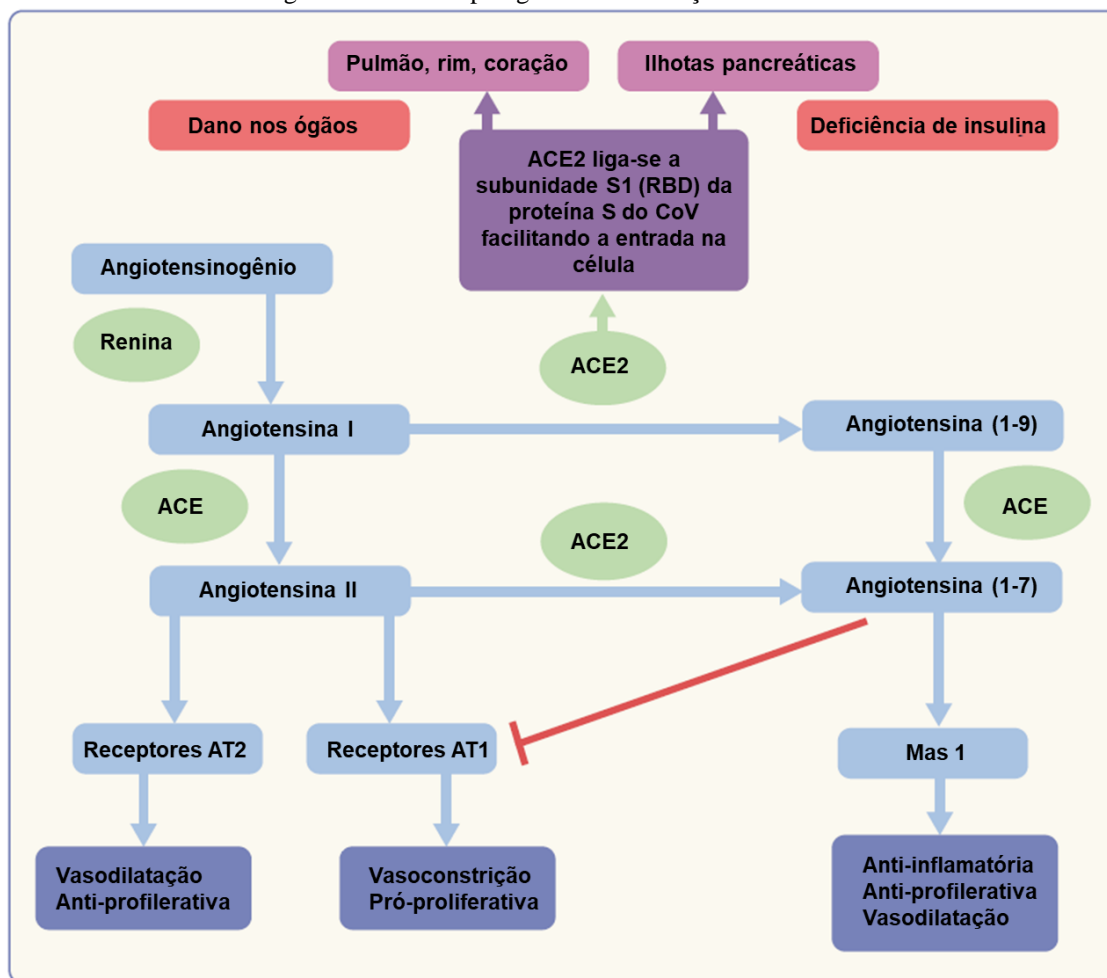
As viremias de SARS-CoV e MERS-CoV se originam em morcegos e infectam humanos e animais selvagens (1, 2, 53, 54). A invasão celular por coronavírus (CoV) é um processo complexo que envolve a ligação ao receptor e a proteólise, levando à fusão vírus-célula. O CoV é composto por quatro proteínas estruturais: proteínas *Spike* (S), membrana (M), nucleocapsídeo (N) e envelope (E). A proteína S é codificada pelo gene S que é dividido funcionalmente em duas subunidades (S1 e S2). O domínio S1, domínio de ligação ao receptor (*Receptor-Binding Domain* - RBD), é responsável pela ligação ao receptor, enquanto que o domínio S2 é responsável pela fusão entre as membranas viral e celular (1, 55, 56). A enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) é o receptor celular para SARS-CoV e SARSCoV-2, em contraste com MERS-CoV, que utiliza a dipeptidilpeptidase 4 (DPP4) como seu receptor celular (57, 58). Essa interação, portanto, determina o tropismo do hospedeiro e, em última análise, a eliminação do vírus.

A enzima ACE2 é uma glicoproteína integral tipo 1, expressa no sistema respiratório superior, células epiteliais alveolares tipos I e II nos pulmões, coração, células endoteliais, epitélio tubular renal, enterócitos e pâncreas (24, 57, 59, 60). A ACE2 converte angiotensina I (ANG I) e angiotensina II (ANG II) em angiotensina (1-9) e angiotensina (1-7), respectivamente (Figura 1). Angiotensina (1-7) possui propriedades vasodilatadoras, antioxidantes e anti-inflamatórias que, ao se ligar ao receptor Mas1, muda o equilíbrio de vasoconstrição através da angiotensina II para vasodilatação com a ativação do receptor *Mas*, no leito vascular afetado (61, 62).

A enzima ACE2 e a angiotensina (1-7) são protetores em vários modelos diferentes de lesão pulmonar. Estudos em modelo animal, a expressão de ACE2 em tecidos pulmonares é baixa sob condições normais (63), mas é regulado positivamente durante lesão pulmonar (64). De fato, alguns estudos com animais (65) e estudos piloto em humanos (66) sugerem uma função terapêutica potencial de ACE2 contra lesão pulmonar inflamatória aguda. Além disso, SARS-CoV (o vírus responsável pela epidemia SARS de 2002/2003) parece diminuir a expressão de ACE2 em células infectadas, e acredita-se que isso perpetue a lesão inflamatória (67). O papel deste efeito vasodilatador na patogênese do SARS-CoV-2 não é claro, mas alguns resultados de estudo em animais sugerem uma conexão.



Figura 1. ACE2 na patogênese das doenças coronavírus.



ACE2 converte angiotensina I e angiotensina II em angiotensina (1-9) e angiotensina (1-7), respectivamente. ACE2 também é expresso no pulmão, rim, coração e pâncreas e atua como um facilitador para a entrada do CoV nas células. Uso de IECA/ARBs aumenta as concentrações de angiotensina I e regula positivamente a expressão do gene *ACE2*. Isso facilita o excesso de entrada viral nas células hospedeiras, causando danos aos órgãos e deficiência de insulina, contribuindo para a hiperglicemia. A regulação positiva de ACE2 pode converter angiotensina II em angiotensina (1-7). Este último atua no receptor Mas1 para desencadear efeitos anti-inflamatórios e inibe o receptor AT1 de causar vasodilatação. No entanto, pelo menos em usuários de inibidores de ACE (ACEI), as concentrações de angiotensina II serão baixas e o benefício líquido da regulação positiva de ACE2 é incerto. A infecção por CoV diminui a expressão de ACE2, reduzindo assim as concentrações de angiotensina (1-7), o que reduz seus efeitos anti-inflamatórios e potencialmente piora a vulnerabilidade dos órgãos à infecção. AT, angiotensina; RBD, domínio de ligação ao receptor.

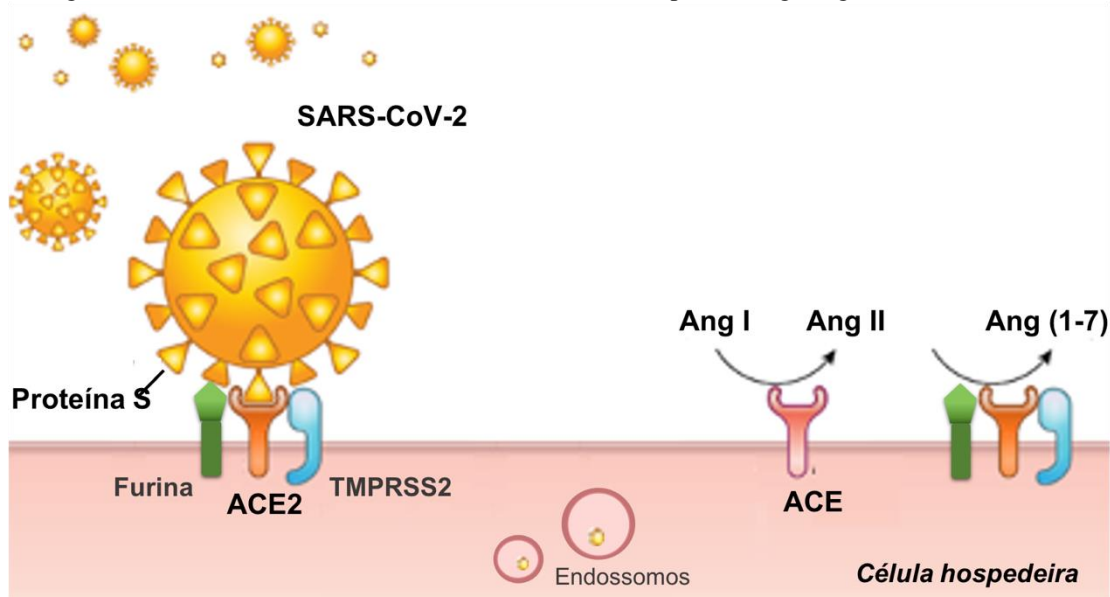
Fonte: Katulanda e colaboradores, 2020 (52).

Em 2003, pacientes com SARS apresentaram maiores taxas de hiperglicemia na admissão do que pacientes com pneumonia não-SARS, independentemente de seu estado glicêmico pré-morbididade, gravidade da doença ou uso de glicocorticoides (35). Subsequentemente, foi demonstrada a ligação de SARS-CoV à ACE2 nas células pancreáticas, causando danos e hiperglicemia aguda, possivelmente contribuindo para uma taxa de mortalidade maior, mesmo em pessoas sem diabetes (68). Um mecanismo similar

poderia operar em infecções por SARS-CoV-2, contribuindo para a hiperglicemia, excesso de complicações e taxa de mortalidade.

Após a ligação de SARSCoV-2 a enzima ACE2, uma protease da célula hospedeira cliva a proteína S, liberando peptídeos de fusão, o que facilita a entrada do vírus (69). Esse mecanismo requer a ativação da proteína S pelas proteases das células hospedeiras, o que implica na clivagem da proteína S no limite dos domínios S1 e S2 ou no domínio S2 (Figura 2). O processo de clivagem ocorre em duas etapas; a primeira clivagem é feita pela protease furina para que os vírus recém-formados possam usar a serina protease transmembranar 2 (*Transmembrane Protease Serine 2* - TMPRSS2) para a clivagem adicional da proteína S e internalização do vírus por via endossomal (55, 56, 70). O baixo pH e a presença de proteases como a catepsina-L, características do microambiente endossômico, favorecem a entrega do genoma SARS-CoV-2 no citosol, onde a replicação viral adicional leva à formação de vírions maduros e subsequente disseminação.

Figura 2. Entrada celular do coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2).



A etapa inicial na entrada celular do vírus é a ligação da proteína S SARS-CoV-2 à enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) da superfície celular. Proteases celulares, tais como furina e TMPRSS2 estão envolvidas na clivagem da proteína S, nos domínios S1/S2. Isso permite a fusão do vírus com a superfície da célula. Os vírions são absorvidos pelos endossomos, onde SARS-CoV-2-S é clivado e possivelmente ativado pela cisteína protease catepsina L pH dependente. Uma vez internalizado, o SARS-CoV-2 usa a sua maquinaria celular endógena para se replicar. ACE catalisa a conversão de angiotensina I (Ang I) para o octapeptídeo angiotensina II (ANG II), enquanto ACE2 converte angiotensina II (Ang II) em angiotensina (1-7) (Ang (1-7)). Ang II através da ativação de receptores tipo 1a de Ang II induz vasoconstrição e proliferação, enquanto ANG (1-7) estimula a vasodilatação e suprime crescimento celular.

Fonte: Muniyappa e Gubbi, 2020 (71).

As células infectadas pelo coronavírus sofrem apoptose ou necrose e desencadeiam respostas inflamatórias marcadas pela ativação de citocinas pró-inflamatórias ou quimiocinas, o que leva ao recrutamento de células inflamatórias. As células T auxiliares CD4<sup>+</sup> (Th1) regulam a apresentação de antígeno e imunidade contra patógenos intracelulares, tais como o CoV, através da produção de interfeiron gama (INF- $\gamma$ ). Células Th17 induzem o recrutamento de neutrófilos e macrófagos através da produção de interleucina 17 (IL-17), interleucina 21 (IL-21) e interleucina 22 (IL-22) (72). A SARS-CoV-2 infecta as células imunes circulantes e aumenta a apoptose dos linfócitos (células T CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, e CD8<sup>+</sup>), causando linfocitopenia. Inclusive o grau de linfocitopenia é associado com a severidade da infecção por SARS-CoV-2 (9, 23, 24, 73). A função diminuída das células T alivia a inibição do sistema imunológico inato, levando à secreção de grandes quantidades de citocinas inflamatórias, o que é conhecido como uma "tempestade de citocinas" (74). De fato, as concentrações plasmáticas das citocinas/quimiocinas, IL-6, fator de necrose tumoral alfa (*Tumor Necrosis Factor alpha* - TNF $\alpha$ ) e quimiocinas, quimiocina CXC ligante 10 (*CXC-Chemokine Ligand 10* - CXCL10) e quimiocina CC ligante 2 (*CC-Chemokine Ligand 2* - CCL2)], envolvidas na síndrome de tempestade de citocinas estão elevadas e pode desempenhar um papel na hiperinflamação conduzida por SARSCoV-2 levando à falência de múltiplos órgãos (75-77).

## 5.2 POTENCIAIS MECANISMOS PARA ASSOCIAÇÃO DA COVID-19 COM DIABETES

Atualmente é bem conhecido que idade avançada e a presença de DM, hipertensão e obesidade severa (IMC  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>) aumentam a morbidade e mortalidade em pacientes com COVID-19 (9, 21-25). Considerando a alta prevalência de doenças cardiovasculares (DCV), obesidade e hipertensão em pessoas com DM, não se sabe se o DM contribui de forma independente para este risco aumentado. Contudo, concentrações plasmáticas de glicose e DM são preditores independentes para mortalidade e morbidade em pacientes com SARS (35).

Embora a presença do diabetes tenha sido associada a desfechos com maior severidade em pacientes com COVID-19, a suscetibilidade ao SARS-CoV-2 e a infecção podem não ser maiores em pessoas com diabetes. Em diferentes estudos, a prevalência do diabetes em pessoas infectadas com o vírus é similar à população em geral, até mesmo ligeiramente inferior (27, 78). Uma meta-análise envolvendo 12 estudos com dados de 2.108

pacientes chineses com COVID-19 reportou uma prevalência de diabetes de 10,3% (78), que foi similar à prevalência nacional de 10,9%, relatada em 2013 (79). Um estudo italiano realizado entre 146 pacientes com infecção por SARS-CoV-2 no Hospital Universitário de Padova encontrou um padrão equivalente. A prevalência do diabetes nestes pacientes foi de 8,9% (idade média de 65,3 anos), e de 11,0% em pessoas com idade entre 55-75 anos (idade média 65 anos) da mesma região em 2018 (80). Embora a subnotificação possa ser uma questão a considerar, potenciais mecanismos biológicos não devem ser desconsiderados.

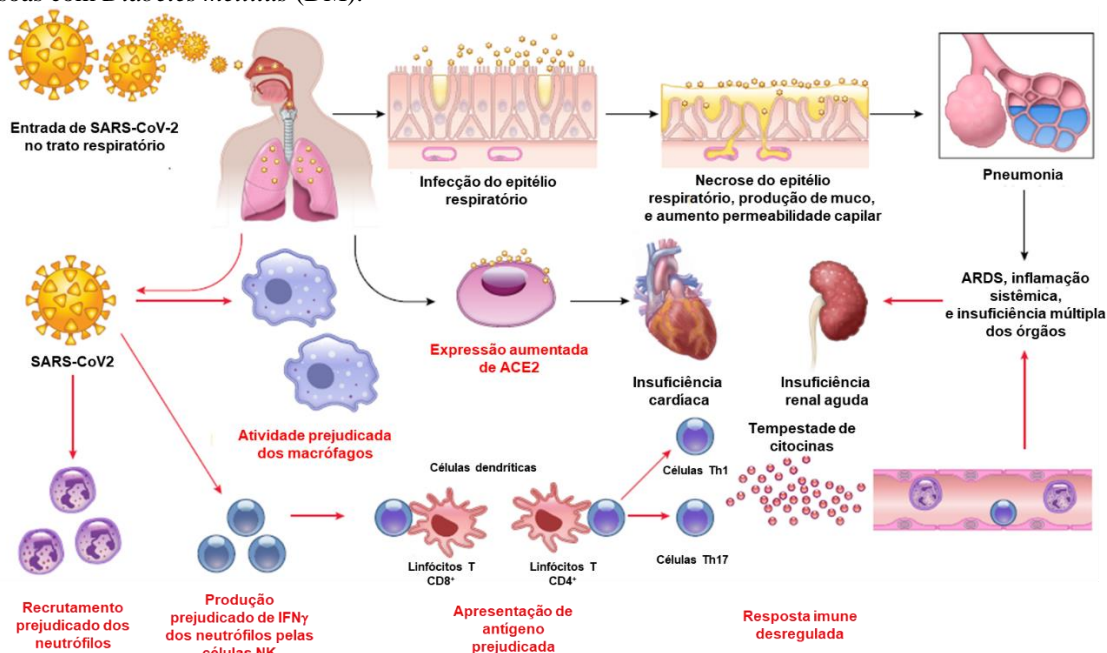
Os potenciais mecanismos que poderiam aumentar a suscetibilidade para COVID-19 em pessoas com DM incluem: 1) maior afinidade de ligação celular e eficiente entrada do vírus, 2) eliminação viral diminuída, 3) diminuição da função das células T, 4) aumento da suscetibilidade à hiperinflamação e síndrome da tempestade de citocinas, e 5) presença de doença cardiovascular (Figura 3).

A expressão aumentada de ACE2 em células alveolares AT2, miocárdio, rim e pâncreas podem favorecer o aumento da ligação celular de SARS-CoV-2 (60, 81, 82). Também, aumento de ACE2 foi demonstrada em pulmão, rim, coração e pâncreas de modelos de roedores diabéticos (35, 46). A administração de insulina atenua a expressão de ACE2 (83, 84), enquanto agentes hipoglicemiantes (liraglutida - agonista do peptídeo semelhante a glucagon 1 - *Glucagon-Like Peptide-1* - GLP-1; e tiazolidinedionas - TZDs; pioglitazona), anti-hipertensivos (como os inibidores da ECA) e as estatinas regulam positivamente ACE2 (85-89). Até recentemente, se desconhecia se o DM era causalmente ligado aos níveis de expressão de ACE2 no pulmão em humanos. Usando um método de randomização Mendeliana, Rao e colaboradores (90) exploraram doenças ou características que poderiam estar causalmente ligadas ao aumento da expressão de ACE2 no pulmão. Curiosamente, eles descobriram que o DM era causalmente associado ao aumento da expressão de ACE2 no pulmão. Concentrações circulantes de furina estão elevadas em pessoas com DM, a protease celular envolvida na facilitação da entrada viral pela clivagem dos domínios S1 e S2 da proteína S (91). Esses estudos suportam a hipótese de que pessoas com DM são suscetíveis à infecção por SARS-CoV-2. Na verdade, um estudo recente relatou que a depuração de SARS-CoV-2 é atrasada em pessoas com DM, um achado que precisa ser confirmado em estudos multicêntricos (92).

Além disso, polimorfismos no gene ACE2 foram associados ao aumento do risco de diabetes e doenças cardiovasculares e isso também poderia prever suscetibilidade a infecção grave por CoV (93).

A enzima ACE catalisa a conversão do pró-hormônio, angiotensina I ao octapeptídeo angiotensina II, enquanto ACE2 converte angiotensina II em angiotensina (1-7). Angiotensina II, através da ativação de receptores de angiotensina II tipo 1a induz vasoconstrição e proliferação, e a angiotensina (1-7) estimula vasodilatação e suprime o crescimento celular (Figura 1). Aumento na taxa de atividade pulmonar da razão ACE/ACE2 favorecendo a formação de angiotensina II é observada em pacientes com ARDS. Uma vez ligado a ACE2, SARSCoV diminui a expressão celular de ACE2, e a ação da angiotensina II sem oposição contribui para lesão pulmonar aguda (94). A ligação ao ACE2 por si só não leva a lesões pulmonares graves, como é observado com outros CoVs (NL63) (1, 2). Não se sabe se o SARS-CoV-2 causa regulação negativa da ACE2 pulmonar. Contudo, existe um potencial para efeitos salutares, se não terapêuticos, dos bloqueadores de receptores de Angiotensina II, inibidores de ACE, TZDs, agonistas de GLP-1 e estatinas no cenário de baixa expressão de ACE2. Na falta de evidências adicionais sobre o risco ou benefício, o Colégio Americano de Cardiologia (*American College of Cardiology – CAC*), a Associação Cardíaca Americana (*American Heart Association – AHA*) e a Sociedade Americana de Hipertensão (*American Society of Hypertension – ASH*) recomendam que os pacientes continuem o tratamento com sua terapia anti-hipertensiva usual (95).

Figura 3. Prováveis mecanismos que contribuem para o aumento da susceptibilidade para COVID-19 em pessoas com *Diabetes mellitus* (DM).



Após a absorção de coronavírus por aerossol de SARS-CoV-2, a invasão do epitélio respiratório e outras células-alvo por SARS-CoV-2 envolve a sua ligação à enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) da superfície celular. O aumento da expressão de ACE2 pode favorecer a ligação celular mais eficiente e entrada nas células. O recrutamento precoce e as funções dos neutrófilos e dos macrófagos estão prejudicados no DM.

O atraso no início da imunidade adaptativa e a desregulação da resposta das citocinas no DM podem levar ao início da tempestade de citocinas.

Fonte: Muniyappa e Gubbi, 2020 (71).

O DM inibe a quimiotaxia de neutrófilos, fagocitose e morte intracelular de micróbios. Deficiências na imunidade adaptativa caracterizada por um atraso inicial na ativação da imunidade mediada por células Th1 e uma resposta tardia hiperinflamatória são frequentemente observadas em pessoas com diabetes (96). Kulcsar e colaboradores (97) examinaram o efeitos da infecção por MERS-CoV em um modelo de diabetes humanizado em camundongo em uma dieta rica em gordura. Após a infecção por MERS-CoV, a doença foi mais severa e prolongada em camundongos machos diabéticos e foi caracterizada por alterações na contagem das células T CD4<sup>+</sup> e respostas anormais de citocinas (como elevação da IL17a). Consistente com este achado, em pacientes com COVID-19, as contagens das células T, CD4<sup>+</sup> e CD8<sup>+</sup>, periféricas são baixas, mas com uma proporção maior de células T CD4<sup>+</sup> e linfócitos Th17 altamente pró-inflamatória, bem como a elevação de citocinas (9, 23, 24, 73, 98). Assim, é provável que as pessoas com DM podem ter respostas antivirais mediadas por interferon, atenuadas, e a ativação retardada de Th1/Th17 pode contribuir para a acentuada resposta inflamatória (Figura 3).

Estudos em modelos animais e *in vitro* com vírus da influenza, sugerem que, entre outros efeitos negativos, a hiperglicemia facilita a replicação viral local nos pulmões e prejudica a resposta imune antiviral (46, 99). Portanto, o manejo glicêmico agudo poderia desempenhar um papel importante na limitação da replicação viral e duração da doença em pessoas com diabetes. Contudo, o efeito do controle glicêmico após as manifestações clínicas da COVID-19, ainda carecem de estudos. Este tema é explorado na sequência do texto.

## **6 SEVERIDADE DA INFECÇÃO POR COVID-19 EM INDIVÍDUOS COM DIABETES**

Embora problemas relacionados a qualidade e imprecisões dos estudos difíceis de mensurar, os dados atuais sugerem que a COVID-19 está associada a pior prognóstico em pessoas com diabetes. Os resultados de vários centros de pesquisa estão resumidos na Tabela 1. Há uma notável escassez de informações sobre o que modera a relação entre diabetes e gravidade da COVID-19. Fatores como idade avançada (> 60 anos), sexo masculino, hipertensão e comorbidades cardiovasculares estão associados a riscos aumentados para a gravidade da COVID-19 (100) e provavelmente estão intimamente relacionados ao *status* do diabetes. É plausível que IMC (101), etnia (102), tipo de diabetes, controle do diabetes e

certos medicamentos (103) possam desempenhar uma função na relação com a COVID-19. Em dois estudos de coorte (França e Reino Unido) em diabéticos hospitalizados com COVID-19, o IMC mais elevado foi positivamente associado a piores desfechos da COVID-19 quando comparados com pessoas com IMC de 25–29,9 kg/m<sup>2</sup> (104-106). Dados sobre o tipo de diabetes e desfechos da COVID-19 estão apenas começando a surgir, mas estudos preliminares (ainda não revisado por pares) da Inglaterra (ver Tabela 1) sugerem que o risco pode ser maior em pessoas com diabetes tipo 1 em comparação com o tipo 2 (embora o risco tenha sido aumentado em todas as pessoas com diabetes, independentemente do tipo) (105).

Tabela 1. Resumos dos dados de estudos ou centros de pesquisa relacionados à severidade da COVID-19 em indivíduos com diabetes

País	Nº estudos	Nº participantes	Medida do desfecho	Risco estimado	Ref.
Múltiplos	8	3.076	Risco do DM nos pacientes com maior severidade em relação aos com menor severidade.	OR 2,07 95% CI 0,89–4,82	(22)
Múltiplos	9	2.103	Risco do DM nos pacientes com maior severidade em relação aos com menor severidade.	OR 2,67 95% CI 1,91–3,70	(107)**
Múltiplos	6	1,527	Risco do DM nos pacientes com maior severidade/UTI em relação aos com menor severidade.	RR 2,21 95% CI 0,88–5,57	(27)
China	12	2,018	<i>Rate ratio</i> de diabetes entre pacientes mais graves comparados com os com infecção menos severa.	<i>Rate ratio</i> 2,26 95% CI 1,47–3,49	(78)
China	nd	72.314	Taxa de letalidade.	7,3% diabéticos 2,3% demais	(38)
EUA	nd	74.439	Não hospitalizados Hospitalizados, mas não em UTI Hospitalizados na UTI	6% diabéticos 24% diabéticos 32% diabéticos	(108)
China	nd	191	Risco de morte na hospitalização para os diabéticos em relação aos sem diabetes (sem ajuste).	OR 2,85 95% CI 1,35–6,05	(25)
China	nd	1.590	Probabilidade de admissão na UTI, ventilação intensiva ou morte de diabéticos em comparação aos sem (com ajuste para idade e tabagismo).	HR 1,59 95% CI 1,03–2,45	(109)
UK	nd	17.425.445 (5.683 mortes atribuídas ao COVID-19)	Risco de morte na hospitalização para os diabéticos em relação aos sem diabetes (com ajuste para idade, sexo e comorbidades).	HbA1c<7,5%: HR 1,50, 95% CI 1,40–1,60 HbA1c≥7,5%: HR 2,36, 95% CI 2,18–2,56	(110)**
UK	nd	61.414.470 (23.804 mortes relacionadas ao COVID-19)	Risco de morte na hospitalização para os diabéticos em relação aos sem diabetes (com ajuste para idade, sexo, privação, etnia, região geográfica).	DM1: OR 3,51, 95% CI 3,16–3,90 DM2: OR 2,03, 95% CI 1,97–2,09	(105)

Abreviações: DM, diabetes, DM1, Diabetes tipo 1; DM2, diabetes tipo 2; OR: razão de chances (*Odds Ratio*); CI, intervalo de confiança; RR: risco relativo (*Risk Ratio*); Rate Ratio (razão entre taxas); HR, razão de risco (*Hazard Ratio*); UK, Reino Unido (*United Kindon*); nd, informação não disponível.

\*A definição de doença grave muitas vezes é imprecisa; sendo informado neste estudo a descrição presente no trabalho original. Muitas das revisões sistemáticas incluem estudos sobrepostos e têm vieses com qualidade e apresentação dos dados. \*\* Publicação no modo *preprint* onde os métodos e dados não foram submetidos à revisão por pares.

Fonte: Adaptado de Hartmann-Boyce e colaboradores, 2020 (111).

## 7 ASSOCIAÇÃO ENTRE CONTROLE GLICÊMICO E DESFECHOS PARA A COVID-19

O número de estudos que abordam a relação da associação entre o controle glicêmico e os desfechos de COVID-19 é limitado no presente. Um estudo retrospectivo de 451 pessoas diabéticas ou com hiperglicemia com COVID-19 dos EUA reportou que as pessoas com hiperglicemia não controlada tinham mais tempo de internação e maior mortalidade em comparação com pessoas sem diabetes ou hiperglicemia não controlada (112). Outro estudo retrospectivo com diabéticos tipo 2 na China relatou que glicemia bem controlada estava correlacionada com melhores desfechos em pacientes infectados (113). A infecção severa pode predispor à maior dificuldade em controlar a glicemia, no entanto, o mecanismo causal por trás das correlações entre o controle glicêmico e desfecho desfavorável da COVID-19 não são claros.

Dois estudos recentes no Reino Unido relataram que o diabetes foi associado de forma independente a um maior risco de morte com o aumento na concentração da hemoglobina glicada (HbA1c) (105, 106). Comparado com indivíduos sem diabetes, um estudo relatou que diabéticos com HbA1c >7,5% (58 mmol/mol) apresentaram uma maior chance de morte durante a hospitalização do que aqueles com HbA1c <7,5% (<7,5% HR 1,50 [95% IC 1,40-1,60], ≥7,5% HR 2,36 [2,18-2,56]) (110). Indivíduos com HbA1c de 6,5–7,0% (48–53 mmol/mol) comparados com aqueles com HbA1c igual ou superior a 10,0% (86 mmol/mol), apresentavam mortalidade aumentada relacionada à COVID-19 (razão de risco [HR] 2,23 [95% IC 1,50–3,30, p<0,0001] no DM1 e 1,61 [1,47–1,77, p<0,0001] no DM2).

No diabetes tipo 2 (DM2), a mortalidade relacionada à COVID-19 foi significativamente maior nos indivíduos com HbA1c igual ou superior a 7,6% (59 mmol/mol) quando comparado com aqueles com uma HbA1c, caracterizada como bom controle glicêmico, entre 6,6-7,0% (48–53 mmol/mol; HR 1,22 [95% IC 1,15–1,30, p<0,0001] (106). Estes resultados sugerem que o controle glicêmico do diabetes previamente a infecção exerce um efeito no desfecho da viremia por COVID-19.



Em contraste, um estudo observacional francês em pessoas com diabetes hospitalizadas com COVID-19 não encontrou associação entre o controle glicêmico de longo prazo e desfechos da COVID-19 (104).

## **8 RISCOS INDIRETOS PARA PESSOAS COM DIABETES IMPOSTOS PELA COVID-19**

Serviços de saúde e, em alguns casos, acesso a medicamentos e suprimentos, têm sido interrompidos pela COVID-19. Evidências de outros programas nacionais de emergência mostram que tais interrupções podem levar a piores desfechos do diabetes durante e após estes eventos (114-116). Dieta e atividade física constituem os principais pilares do autogerenciamento do diabetes e podem reduzir o risco de piores desfechos em indivíduos diabéticos e naqueles com multimorbidades cardiometabólicas (117). Embora ainda não tenha sido abordado pela literatura, a pandemia apresenta perturbação significativa para ambos: uma pesquisa norte-americana realizada com pessoas com diabetes detectou que mais de um terço dos entrevistados relataram dieta menos saudável, e que a metade realiza menos exercícios (118). A atual pandemia e o isolamento social tendem a aumentar as taxas de ansiedade e depressão, o que também pode levar a uma pior adesão aos medicamentos e ao agravamento do controle dos fatores de risco (119, 120).

## **9 GERENCIAMENTO DO DIABETES DURANTE A PANDEMIA COVID-19**

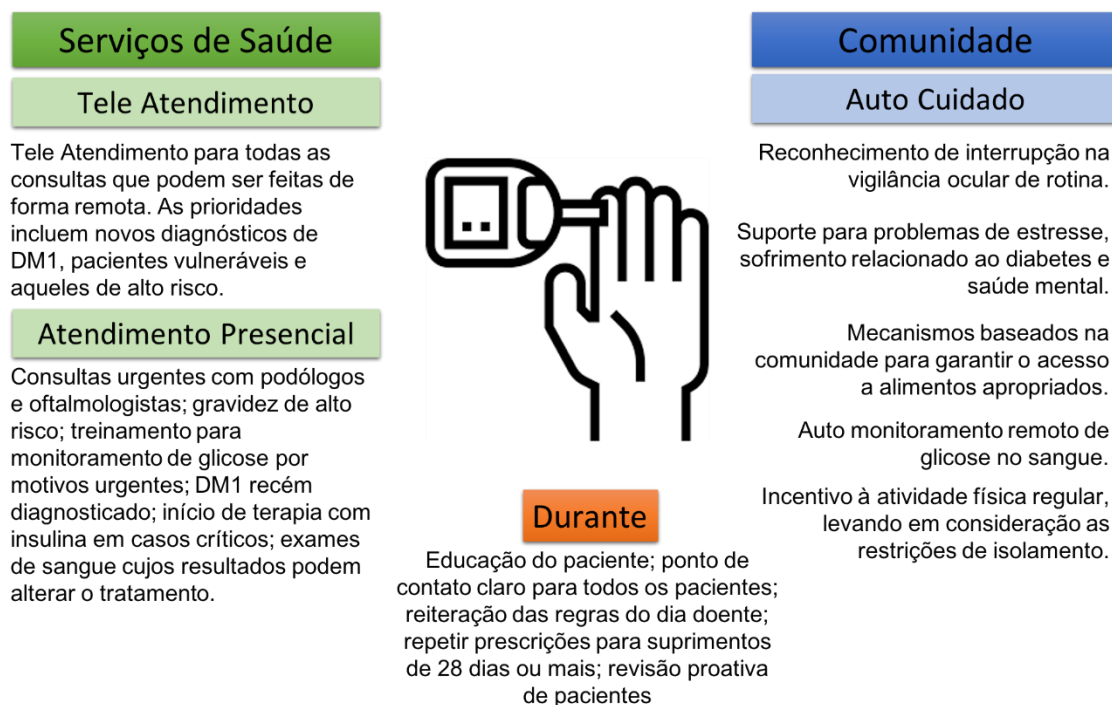
### **9.1 REDUZINDO O RISCO DE COVID-19**

Há poucas evidências de como as pessoas com diabetes podem reduzir seu risco durante pandemia além de seguir as orientações gerais do controle da infecção dentro de cada país. Monitoramento mais frequente da glicemia (em pessoas que se automonitoram) foi sugerido, embora não esteja claro qual evidência foi utilizada para fazer estas recomendações (121).

### **9.2 CONSIDERAÇÕES PARA O GERENCIAMENTO DO DIABETES EM TODOS OS INDIVÍDUOS COM DIABETES**

A figura 4 resume as considerações especificadas para o gerenciamento do diabetes durante emergências nacionais.

Figura 4. Considerações para o gerenciamento do diabetes durante emergências nacionais.



Abreviações: DM1: diabetes tipo 1.

Fonte: Adaptado de Hartmann-Boyce e colaboradores, 2020 (111).

**Automonitoramento:** Há pouca informação sobre a efetividade do automonitoramento/autoeducação do diabético durante a pandemia. Uma variedade de serviços *on line* tem sido implementada, mas ainda sem uma análise de efetividade. A literatura mais abrangente sobre cuidados de longa duração durante emergências nacionais sugere um papel relevante para materiais educacionais (122). Evidências para intervenções visam otimizar o autogerenciamento em pessoas com diabetes que são potencialmente viáveis e úteis em contextos de desastres e incluem aplicativos para telefones celulares (123), intervenções baseadas na *web* ou em computador (124), mensagens de texto (125, 126) e automonitoramento da glicose no sangue (127, 128). Os dois últimos processos são os mais promissores com base na literatura disponível. No entanto, as intervenções testadas podem não estar amplamente disponíveis ou mesmo requerer instalação de recursos nos sistemas de saúde, para os quais estes não estão preparados. Além disso, a escolha da apresentação e linguagem dos aplicativos deve ser adaptada às preferências do paciente, que variam de acordo com a idade e o grupo sociodemográfico, para favorecer a adesão a estes processos (129).

**Serviços de diabetes:** As diretrizes para cuidados de rotina do diabetes durante a pandemia da COVID-19 variam de país para país. Os temas estão resumidos na Tabela 2.

Estudos de consultas remotas geralmente encontram resultados positivos, embora sua generalização para a atual pandemia pode ser limitada (130). Dentro do diabetes, existe pouca evidência para apoiar ou se opor ao suporte remoto (131, 132).

Tabela 2. Seleção de orientações e recomendações relacionadas aos cuidados de rotina em pessoas com diabetes durante a pandemia de COVID-19

Serviço	Recomendação
Serviços de internação para diabetes	Os serviços de internação para diabetes precisarão continuar e potencialmente deverão aumentar a capacidade, com necessidade de abordagem da equipe em relação ao controle glicêmico e estado nutricional, e consideração de "visitas virtuais" para críticas (133).
Tratamento urgente/agudo do diabetes (paciente ambulatorial)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- As consultas presenciais devem continuar nas seguintes circunstâncias: um novo diagnóstico de DM1; início urgente com insulina em sintomáticos, HbA1c &gt; 10% (86 mmol/mol) ou cetonas detectadas; ensinar monitoramento glicêmico por motivos urgentes; ou nos casos em que o exame físico é essencial (por exemplo, úlcera no pé, infecção, alguns momentos na gravidez) (134).</li> <li>- Consultas virtuais (telefone, vídeo ou <i>e-mail</i>) devem ser usadas nas seguintes circunstâncias: acompanhamento de diagnóstico recente de DM1; pacientes vulneráveis (admissão hospitalar recente, hipoglicemia grave recorrente, HbA1c &gt; 11% (99 mmol/mol); acompanhamento intensivo em situações de alto risco; ou onde o risco de comparecer a uma consulta presencial é maior do que os benefícios (134)*.</li> </ul>
Cuidados de rotina para diabetes	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Considerar os cuidados de diabetes de rotina fornecidos virtualmente no contexto de gerenciamento e priorização de uma condição mais ampla de longo prazo, levando em consideração os fatores de risco individuais e as necessidades clínicas (133).</li> <li>- As situações a seguir descritas devem ser adiadas: consultas de rotina com diabetes estável e bem administrado; cursos presenciais de educação em grupo estruturados; início do monitoramento instantâneo de glicose (sessões); onde o risco de comparecimento a uma consulta for maior do que os benefícios; e onde o adiamento de consultas não compromete o atendimento clínico (134).</li> </ul>
Serviços relacionados ao pé diabético	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pode ser necessário continuar em plena capacidade, considerando a movimentação de suporte para formas remotas onde possível (133); muitos desses serviços são essenciais (135).</li> <li>- O acesso ao suporte pessoal deve continuar para aqueles com problemas agudos ou com problemas que ameacem os membros (135) ou onde o exame físico é essencial (134).</li> <li>- Todas as novas referências devem, idealmente, ser revisadas em 24 horas (135).</li> </ul>
Serviços de apoio à gestante para pessoas com diabetes	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pode ser necessário continuar em capacidade total, considerando o suporte de movimentação para formas remotas onde possível (133).</li> <li>- Apoio presencial será essencial para exames físicos e/ou ensino do monitoramento glicêmico em alguns momentos da gravidez (134).</li> </ul>
Exames de sangue para pessoas com diabetes	O monitoramento de teste de sangue urgente deve continuar (por exemplo, função renal em declínio, potássio elevado, baixo sódio) (134).

Exame de olho para pessoas com diabetes	Isso não foi mencionado nas diretrizes revisadas, mas entende-se que na maioria dos países afetados a triagem ocular foi interrompida devido ao alto risco de transferência. Digno de nota, as evidências indicam que a estratificação de risco é possível (136).
---	---

\* As pessoas com diabetes podem estar preocupadas com a necessidade de visitar o hospital; elas devem ser encorajadas a entrar em contato com seu médico em caso de quaisquer sinais ou sintomas relacionados às complicações agudas do diabetes.

Abreviações: DM1: diabetes tipo 1;

Fonte: Adaptado de Hartmann-Boyce e colaboradores, 2020 (111).

**Saúde mental e doenças relacionadas ao diabetes:** Existem preocupações abrangentes sobre o impacto da pandemia COVID-19 na saúde mental e no bem-estar (137, 138). As pessoas com diabetes são mais propensas a problemas de saúde mental do que a população em geral (139). A aderência ao tratamento pode piorar quando as pessoas estão angustiadas ou com depressão (119), como observado tanto durante quanto após desastres (140, 141). Não encontramos evidências diretamente relacionadas ao manejo da ansiedade ou angústia associada ao diabetes durante esta pandemia. Na literatura em geral, há evidências mistas sobre intervenções para reduzir o sofrimento relacionado ao diabetes, e a grande maioria das intervenções testadas envolve contato face a face/presencial; um formato inadequado no contexto atual (142).

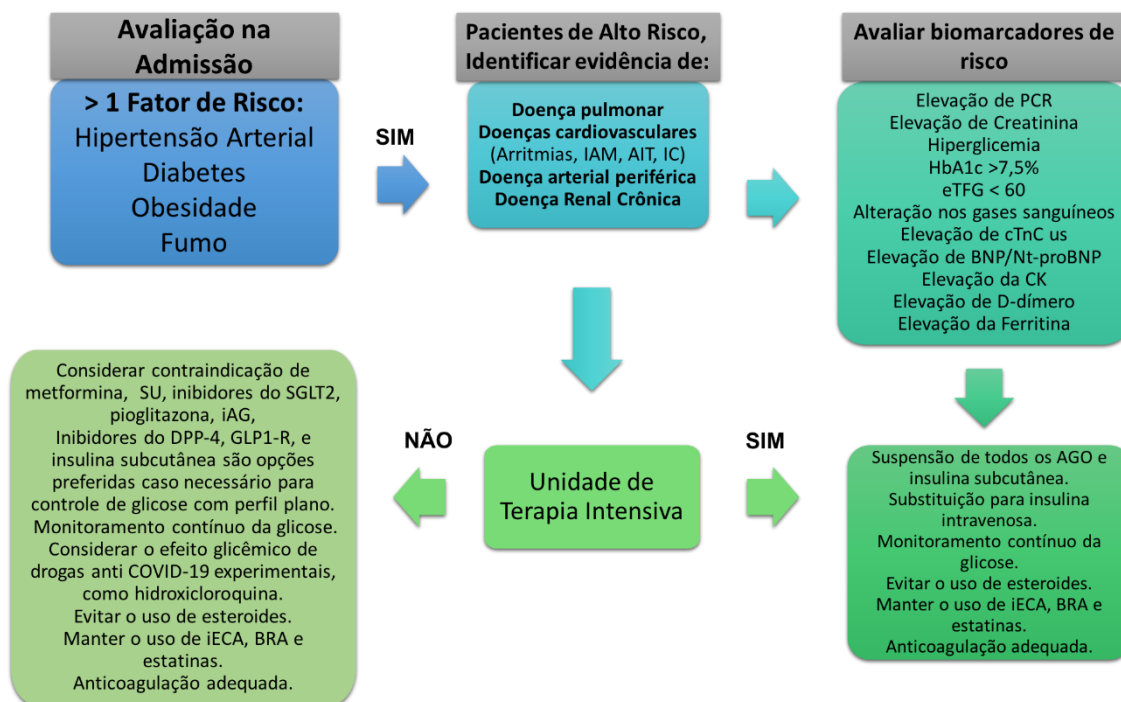
## 10 GERENCIAMENTO DA COVID-19 EM INDIVÍDUOS COM DIABETES

O gerenciamento de pessoas com diabetes e COVID-19 geralmente segue as regras padrões de dias de doença. Considerações que podem ser específicas para COVID-19 são resumidas abaixo.

**Medicação:** Majoritariamente os consensos relacionados à COVID-19 recomendam a interrupção do uso da metformina e dos inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (*Sodium-Glucose coTransporter 2 inhibitors* - SGLT2i) durante a fase aguda da COVID-19. Inibidores da dipeptidil peptidase 4 (*DiPeptidyl Peptidase 4 inhibitors* - DPP-4i), agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon (*GlucagonLike Peptide 1 Receptor Agonists* - GLP-1RA) e insulina são as opções preferidas, em particular para pacientes hospitalizados (Figura 5) (143, 144). O uso de inibidores da ECA e bloqueadores do receptor de angiotensina (ARBs) tem sido associado a desfechos desfavoráveis na COVID-19, particularmente em pessoas com diabetes, em alguns estudos. Porém, diante dos resultados que mostram benefícios potenciais, a recomendação atual é a continuidade dessas terapias (143).

Vários estudos estão testando a aplicação de cloroquina/hidroxicloroquina para prevenção ou gestão da COVID-19. O monitoramento cuidadoso da glicemia será necessário em pessoas com diabetes devido às propriedades antidiabéticas desses medicamentos, com o risco potencial de hipoglicemia que está associada a risco aumentado de arritmia cardíaca, eventos cardiovasculares e mortalidade (145).

Figura 4. Fluxograma sugerido para manejo de pessoas hospitalizadas com diabetes e COVID-19.



Abreviações: AGO: antiglicemiantes orais; AIT: Ataque Isquêmico Transitório; BRA: bloqueadores de receptores da angiotensina; BNP: peptídeo natriurético cerebral; CGM: monitoramento contínuo de glicose; CK: creatina quinase; cTnT us: troponina cardíaca ultrasensível; DAC: doença arterial coronariana; DPP-4: dipeptidil-peptidase 4; eTFG: taxa de filtração glomerular estimada (mL/min/1,73m<sup>2</sup>); GLP1-R: antagonistas do receptor do GLP-1; iAG: inibidores de a-glicosidase; IAM: Infarto Agudo do Miocárdio; IC: Insuficiência Cardíaca; iECA: inibidores da ECA; NT-proBNP: pró-hormônio N-terminal do peptídeo natriurético cerebral; PCR: proteína C reativa; SGLT2: cotransportador de sódio-glicose 2; SU: sulfonilureias.

Fonte: Adaptado de Hartmann-Boyce e colaboradores, 2020 (111).

**Gerenciamento no hospital:** A orientação atual enfatiza a importância de consultar equipes locais especializadas em diabetes e no controle da hiperglicemia (146). A insulina, tem sido sugerida, como o agente preferencial para o controle da hiperglicemia neste contexto (121). Nos Estados Unidos, um dos principais focos iniciais da gestão hospitalar foi mudar o atendimento de pacientes internados com diabetes para formatos "virtuais" sempre que possível, para reduzir a necessidade de equipamento de proteção individual. Isso incluiu o uso de registros eletrônicos de saúde para obter informações dos pacientes, comunicação telefônica entre provedores de cuidados com diabetes e pacientes internados e

funcionários do hospital, expandindo os "protocolos de autogerenciamento do diabetes", permitindo que pacientes internados monitorassem sua própria glicose e autoadministrassem insulina com supervisão e aconselhamento da equipe de atendimento virtual e, em algumas instituições, iniciando na internação o monitoramento glicêmico contínuo (111).

Para minimizar a ocupação de leitos de UTI, várias instituições lançaram protocolos para utilização de insulina subcutânea para o tratamento da cetoacidose diabética fora da UTI, em ambientes onde a equipe de enfermagem é adequada e treinada.

As práticas de utilização de “equipes virtuais” para atendimento de diabéticos estão centradas no atendimento dos procedimentos mais simples ou ambulatoriais destes pacientes (111).

## 11 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As relações do diabetes com a COVID-19 são complexas e não estão completamente esclarecidas. O tempo relativamente escasso da identificação da pandemia de COVID-19, ainda não permitiu estudos com maior densidade e seletividade da associação desta viremia com o diabetes. Muitos estudos disponíveis tratam os pacientes diabéticos como se esta patologia fosse homogênea, não discriminando tipos de diabetes (tipo 1 e tipo 2, por exemplo) e as multimorbidades associadas, com desfechos desfavoráveis (147).

O reconhecimento que o paciente com diabetes apresenta maior susceptibilidade a processos inflamatórios e o controle inadequado da glicemia (hiperglicemia crônica) favorece a múltiplos eventos adversos, substanciam com clareza que a COVID-19 apresenta um risco aumentado ao diabético, na progressão e severidade da infecção viral. O expressivo e necessário desvio dos recursos da saúde para a contenção da pandemia de COVID-19, pode propiciar a interrupção do tratamento ou acompanhamento do diabético, favorecendo do descontrole da glicemia e consequente aumento das complicações associadas a patologia.

Neste contexto, as instituições de saúde, em especial as públicas como o Sistema Único de Saúde (SUS), por atenderem elevado contingente de pessoas, devem ser estimuladas a desenvolverem protocolos de tratamento e proteção à contaminação, específicos para diabéticos. A identificação de possíveis sequelas da COVID-19 em diabéticos, de longo prazo, mesmo em pacientes que se recuperaram da viremia, necessitam estudo e acompanhamento.

O número de diabéticos vem crescendo em todo o mundo, em particular em países em desenvolvimento como o Brasil. Quando esta epidemia de diabetes colide com a

pandemia da SARS-CoV-2 (COVID-19) novos e complexos desafios são colocados à comunidade científica e aos gestores de Saúde Pública.

É importante que pesquisas brasileiras, que capturam nosso contexto e limitações, com o melhor da ciência e detalhamento sejam estimuladas para caracterizar a associação diabetes-COVID-19. Serão destes estudos que novas formas de tratamento e diretrizes trarão os benefícios a todos os afetados.

## REFERÊNCIAS

1. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2019;17(3):181-92.
2. Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai ACK, Zhou J, et al. Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. *Trends Microbiol.* 2016;24(6):490-502.
3. Drosten C, Gunther S, Preiser W, van der Werf S, Brodt HR, Becker S, et al. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *The New England journal of medicine.* 2003;348(20):1967-76.
4. Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus AD, Fouchier RA. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *The New England journal of medicine.* 2012;367(19):1814-20.
5. Zhong NS, Zheng BJ, Li YM, Poon, Xie ZH, Chan KH, et al. Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People's Republic of China, in February, 2003. *Lancet.* 2003;362(9393):1353-8.
6. Ceccarelli M, Berretta M, Venanzi Rullo E, Nunnari G, Cacopardo B. Differences and similarities between Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)-CoronaVirus (CoV) and SARS-CoV-2. Would a rose by another name smell as sweet? *European review for medical and pharmacological sciences.* 2020;24(5):2781-3.
7. Organization WH. Rolling updates on coronavirus disease (COVID-19) 2020 <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/events-as-they-happen2020> [updated 31/07/2020].
8. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395(10223):507-13.
9. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *The New England journal of medicine.* 2020;382(18):1708-20.
10. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497-506.
11. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Annals of internal medicine.* 2020;172(9):577-82.
12. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA : the journal of the American Medical Association.* 2020.



13. Bai Y, Yao L, Wei T, Tian F, Jin DY, Chen L, et al. Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVID-19. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2020.
14. Chang, Xu H, Rebaza A, Sharma L, Dela Cruz CS. Protecting health-care workers from subclinical coronavirus infection. *Lancet Respir Med*. 2020;8(3):e13.
15. Li R, Pei S, Chen B, Song Y, Zhang T, Yang W, et al. Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-CoV-2). *Science*. 2020;368(6490):489-93.
16. Mizumoto K, Kagaya K, Zarebski A, Chowell G. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. *Euro surveillance : bulletin europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*. 2020;25(10).
17. Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z, et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *The New England journal of medicine*. 2020;382(12):1177-9.
18. Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, Gholamrezanezhad A. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review of Imaging Findings in 919 Patients. *AJR American journal of roentgenology*. 2020;215(1):87-93.
19. Guo W, Li M, Dong Y, Zhou H, Zhang Z, Tian C, et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2020:e3319.
20. How COVID-19 Impacts People with Diabetes [Internet]. American Diabetes Association. 2020 [cited 05/09/2020].
21. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2020.
22. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, 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 : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*. 2020;94:91-5.
23. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020;8(5):475-81.
24. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan YQ, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*. 2020.
25. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-62.

26. IDF. IDF DIABETES ATLAS. 9 th ed. <https://www.diabetesatlas.org>: International Diabetes Federation; 2019.
27. Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang X, Liu L, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society*. 2020;109(5):531-8.
28. Williams R, Karuranga S, Malanda B, Saeedi P, Basit A, Besancon S, et al. Global and regional estimates and projections of diabetes-related health expenditure: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes research and clinical practice*. 2020;162:108072.
29. Pearson-Stuttard J, Blundell S, Harris T, Cook DG, Critchley J. Diabetes and infection: assessing the association with glycaemic control in population-based studies. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2016;4(2):148-58.
30. Carey IM, Critchley JA, DeWilde S, Harris T, Hosking FJ, Cook DG. Risk of Infection in Type 1 and Type 2 Diabetes Compared With the General Population: A Matched Cohort Study. *Diabetes care*. 2018;41(3):513-21.
31. Geerlings SE, Hoepelman AI. Immune dysfunction in patients with diabetes mellitus (DM). *FEMS immunology and medical microbiology*. 1999;26(3-4):259-65.
32. Peleg AY, Weerarathna T, McCarthy JS, Davis TM. Common infections in diabetes: pathogenesis, management and relationship to glycaemic control. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2007;23(1):3-13.
33. Knapp S. Diabetes and infection: is there a link?--A mini-review. *Gerontology*. 2013;59(2):99-104.
34. Schoen K, Horvat N, Guerreiro NFC, de Castro I, de Giassi KS. Spectrum of clinical and radiographic findings in patients with diagnosis of H1N1 and correlation with clinical severity. *BMC infectious diseases*. 2019;19(1):964.
35. Yang JK, Feng Y, Yuan MY, Yuan SY, Fu HJ, Wu BY, et al. Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality and morbidity in patients with SARS. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2006;23(6):623-8.
36. Banik GR, Alqahtani AS, Booy R, Rashid H. Risk factors for severity and mortality in patients with MERS-CoV: Analysis of publicly available data from Saudi Arabia. *Virology*. 2016;31(1):81-4.
37. Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clinical chemistry and laboratory medicine : CCLM / FESCC*. 2020;58(7):1131-4.
38. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2020.

39. Wang A, Zhao W, Xu Z, Gu J. Timely blood glucose management for the outbreak of 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) is urgently needed. *Diabetes research and clinical practice*. 2020;162:108118.
40. Zhou J, Tan J. Diabetes patients with COVID-19 need better blood glucose management in Wuhan, China. *Metabolism: clinical and experimental*. 2020;107:154216.
41. Iqbal A, Prince LR, Novodvorsky P, Bernjak A, Thomas MR, Birch L, et al. Effect of Hypoglycemia on Inflammatory Responses and the Response to Low-Dose Endotoxemia in Humans. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2019;104(4):1187-99.
42. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020 [Internet]. Clannad. 2019 [cited 06/10/2020].
43. Petrie JR, Guzik TJ, Touyz RM. Diabetes, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Clinical Insights and Vascular Mechanisms. *The Canadian journal of cardiology*. 2018;34(5):575-84.
44. Moutschen MP, Scheen AJ, Lefebvre PJ. Impaired immune responses in diabetes mellitus: analysis of the factors and mechanisms involved. Relevance to the increased susceptibility of diabetic patients to specific infections. *Diabete & metabolisme*. 1992;18(3):187-201.
45. Ilyas R, Wallis R, Soilleux EJ, Townsend P, Zehnder D, Tan BK, et al. High glucose disrupts oligosaccharide recognition function via competitive inhibition: a potential mechanism for immune dysregulation in diabetes mellitus. *Immunobiology*. 2011;216(1-2):126-31.
46. Kohio HP, Adamson AL. Glycolytic control of vacuolar-type ATPase activity: a mechanism to regulate influenza viral infection. *Virology*. 2013;444(1-2):301-9.
47. Popov D, Simionescu M. Alterations of lung structure in experimental diabetes, and diabetes associated with hyperlipidaemia in hamsters. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 1997;10(8):1850-8.
48. Lange P, Groth S, Kastrup J, Mortensen J, Appleyard M, Nyboe J, et al. Diabetes mellitus, plasma glucose and lung function in a cross-sectional population study. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 1989;2(1):14-9.
49. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *The Journal of clinical investigation*. 2020;130(5):2620-9.
50. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2020;18(5):1094-9.

51. Tsalamandris S, Antonopoulos AS, Oikonomou E, Papamikroulis GA, Vogiatzi G, Papaioannou S, et al. The Role of Inflammation in Diabetes: Current Concepts and Future Perspectives. *Eur Cardiol.* 2019;14(1):50-9.
52. Katulanda P, Dissanayake HA, Ranathunga I, Ratnasamy V, Wijewickrama PSA, Yogendranathan N, et al. Prevention and management of COVID-19 among patients with diabetes: an appraisal of the literature. *Diabetologia.* 2020;63(8):1440-52.
53. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nature medicine.* 2020;26(4):450-2.
54. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020;395(10224):565-74.
55. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Kruger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020;181(2):271-80 e8.
56. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Velesler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell.* 2020;181(2):281-92 e6.
57. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature.* 2003;426(6965):450-4.
58. Raj VS, Mou H, Smits SL, Dekkers DH, Muller MA, Dijkman R, et al. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC. *Nature.* 2013;495(7440):251-4.
59. Diao B, Wang C, Wang R, Feng Z, Tan Y, Wang H, et al. Human Kidney is a Target for Novel Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection. *medRxiv.* 2020.
60. Liu F, Long X, Zou W, Fang M, Wu W, Li W, et al. Highly ACE2 Expression in Pancreas May Cause Pancreas Damage After SARS-CoV-2 Infection. *medRxiv.* 2020.
61. Santos RA. Angiotensin-(1-7). *Hypertension.* 2014;63(6):1138-47.
62. El-Hashim AZ, Renno WM, Raghupathy R, Abduo HT, Akhtar S, Benter IF. Angiotensin-(1-7) inhibits allergic inflammation, via the MAS1 receptor, through suppression of ERK1/2- and NF-kappaB-dependent pathways. *British journal of pharmacology.* 2012;166(6):1964-76.
63. Serfozo P, Wysocki J, Gulua G, Schulze A, Ye M, Liu P, et al. Ang II (Angiotensin II) Conversion to Angiotensin-(1-7) in the Circulation Is POP (Prolyloligopeptidase)-Dependent and ACE2 (Angiotensin-Converting Enzyme 2)-Independent. *Hypertension.* 2020;75(1):173-82.

64. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *The New England journal of medicine*. 2020;382(17):1653-9.
65. Imai Y, Kuba K, Rao S, Huan Y, Guo F, Guan B, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature*. 2005;436(7047):112-6.
66. Khan A, Benthin C, Zeno B, Albertson TE, Boyd J, Christie JD, et al. A pilot clinical trial of recombinant human angiotensin-converting enzyme 2 in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care*. 2017;21(1):234.
67. Gu J, Korteweg C. Pathology and pathogenesis of severe acute respiratory syndrome. *The American journal of pathology*. 2007;170(4):1136-47.
68. Yang JK, Lin SS, Ji XJ, Guo LM. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta diabetologica*. 2010;47(3):193-9.
69. Letko M, Marzi A, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nat Microbiol*. 2020;5(4):562-9.
70. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Pohlmann S. A Multibasic Cleavage Site in the Spike Protein of SARS-CoV-2 Is Essential for Infection of Human Lung Cells. *Molecular cell*. 2020;78(4):779-84 e5.
71. Muniyappa R, Gubbi S. COVID-19 pandemic, coronaviruses, and diabetes mellitus. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism*. 2020;318(5):E736-E41.
72. de Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2016;14(8):523-34.
73. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, 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.
74. Palm NW, Medzhitov R. Not so fast: adaptive suppression of innate immunity. *Nature medicine*. 2007;13(10):1142-4.
75. Gao Y, Li T, Han M, Li X, Wu D, Xu Y, et al. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *Journal of medical virology*. 2020;92(7):791-6.
76. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395(10229):1033-4.
77. Wan S, Yi Q, Fan S, Lv J, Zhang X, Guo L, et al. Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized 2 patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP). *medRxiv*. 2020.

78. Fadini GP, Morieri ML, Longato E, Avogaro A. Prevalence and impact of diabetes among people infected with SARS-CoV-2. *Journal of endocrinological investigation*. 2020;43(6):867-9.
79. Wang L, Gao P, Zhang M, Huang Z, Zhang D, Deng Q, et al. Prevalence and Ethnic Pattern of Diabetes and Prediabetes in China in 2013. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2017;317(24):2515-23.
80. Longato E, Di Camillo B, Sparacino G, Saccavini C, Avogaro A, Fadini GP. Diabetes diagnosis from administrative claims and estimation of the true prevalence of diabetes among 4.2 million individuals of the Veneto region (North East Italy). *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD*. 2020;30(1):84-91.
81. Lukassen S, Chua RL, Trefzer T, Kahn NC, Schneider MA, Muley T, et al. SARS-CoV-2 receptor ACE2 and TMPRSS2 are primarily expressed in bronchial transient secretory cells. *The EMBO journal*. 2020;39(10):e105114.
82. Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med*. 2020;14(2):185-92.
83. Roca-Ho H, Riera M, Palau V, Pascual J, Soler MJ. Characterization of ACE and ACE2 Expression within Different Organs of the NOD Mouse. *International journal of molecular sciences*. 2017;18(3).
84. Wysocki J, Ye M, Soler MJ, Gurley SB, Xiao HD, Bernstein KE, et al. ACE and ACE2 activity in diabetic mice. *Diabetes*. 2006;55(7):2132-9.
85. Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC, Averill DB, Brosnihan KB, Tallant EA, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. *Circulation*. 2005;111(20):2605-10.
86. Romani-Perez M, Outeirino-Iglesias V, Moya CM, Santisteban P, Gonzalez-Matias LC, Vigo E, et al. Activation of the GLP-1 Receptor by Liraglutide Increases ACE2 Expression, Reversing Right Ventricle Hypertrophy, and Improving the Production of SP-A and SP-B in the Lungs of Type 1 Diabetes Rats. *Endocrinology*. 2015;156(10):3559-69.
87. Tikoo K, Patel G, Kumar S, Karpe PA, Sanghavi M, Malek V, et al. Tissue specific up regulation of ACE2 in rabbit model of atherosclerosis by atorvastatin: role of epigenetic histone modifications. *Biochemical pharmacology*. 2015;93(3):343-51.
88. Wosten-van Asperen RM, Lutter R, Specht PA, Moll GN, van Woensel JB, van der Loos CM, et al. Acute respiratory distress syndrome leads to reduced ratio of ACE/ACE2 activities and is prevented by angiotensin-(1-7) or an angiotensin II receptor antagonist. *The Journal of pathology*. 2011;225(4):618-27.
89. Zhang W, Xu YZ, Liu B, Wu R, Yang YY, Xiao XQ, et al. Pioglitazone upregulates angiotensin converting enzyme 2 expression in insulin-sensitive tissues in rats with

- high-fat diet-induced nonalcoholic steatohepatitis. *TheScientificWorldJournal*. 2014;2014:603409.
90. Rao S, Lau A, So HC. Exploring Diseases/Traits and Blood Proteins Causally Related to Expression of ACE2, the Putative Receptor of SARS-CoV-2: A Mendelian Randomization Analysis Highlights Tentative Relevance of Diabetes-Related Traits. *Diabetes care*. 2020;43(7):1416-26.
  91. Fernandez C, Rysa J, Almgren P, Nilsson J, Engstrom G, Orho-Melander M, et al. Plasma levels of the proprotein convertase furin and incidence of diabetes and mortality. *Journal of internal medicine*. 2018;284(4):377-87.
  92. Chen X, Hu W, Ling J, Mo P, Zhang Y, Jiang Q, et al. Hypertension and Diabetes Delay the Viral Clearance in COVID-19 Patients. *medRxiv*. 2020.
  93. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med*. 2020;8(4):e21.
  94. Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nature medicine*. 2005;11(8):875-9.
  95. Danser AHJ, Epstein M, Batlle D. Renin-Angiotensin System Blockers and the COVID-19 Pandemic: At Present There Is No Evidence to Abandon Renin-Angiotensin System Blockers. *Hypertension*. 2020;75(6):1382-5.
  96. Hodgson K, Morris J, Bridson T, Govan B, Rush C, Ketheesan N. Immunological mechanisms contributing to the double burden of diabetes and intracellular bacterial infections. *Immunology*. 2015;144(2):171-85.
  97. Kulcsar KA, Coleman CM, Beck SE, Frieman MB. Comorbid diabetes results in immune dysregulation and enhanced disease severity following MERS-CoV infection. *JCI Insight*. 2019;4(20).
  98. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020;8(4):420-2.
  99. Reading PC, Allison J, Crouch EC, Anders EM. Increased susceptibility of diabetic mice to influenza virus infection: compromise of collectin-mediated host defense of the lung by glucose? *Journal of virology*. 1998;72(8):6884-7.
  100. Jordan RE, Adab P, Cheng KK. Covid-19: risk factors for severe disease and death. *BMJ*. 2020;368:m1198.
  101. Stefan N, Birkenfeld AL, Schulze MB, Ludwig DS. Obesity and impaired metabolic health in patients with COVID-19. *Nature reviews Endocrinology*. 2020;16(7):341-2.
  102. Khunti K, Singh AK, Pareek M, Hanif W. Is ethnicity linked to incidence or outcomes of covid-19? *BMJ*. 2020;369:m1548.

103. Aronson JK, Ferner RE. Drugs and the renin-angiotensin system in covid-19. *BMJ*. 2020;369:m1313.
104. Cariou B, Hadjadj S, Wargny M, Pichelin M, Al-Salameh A, Allix I, et al. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study. *Diabetologia*. 2020;63(8):1500-15.
105. Barron E, Bakhai C, Kar P, Weaver A, Bradley D, Ismail H, et al. Associations of type 1 and type 2 diabetes with COVID-19-related mortality in England: a whole-population study. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2020;8(10):813-22.
106. Holman N, Knighton P, Kar P, O'Keefe J, Curley M, Weaver A, et al. Risk factors for COVID-19-related mortality in people with type 1 and type 2 diabetes in England: a population-based cohort study. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2020;8(10):823-33.
107. Chen Y, Gong X, Wang L, Guo J. Effects of hypertension, diabetes and coronary heart disease on COVID-19 diseases severity: a systematic review and meta-analysis. *medRxiv* 2020.
108. Team CC-R. Preliminary Estimates of the Prevalence of Selected Underlying Health Conditions Among Patients with Coronavirus Disease 2019 - United States, February 12-March 28, 2020. *MMWR Morbidity and mortality weekly report*. 2020;69(13):382-6.
109. Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, Liang HR, Chen ZS, Li YM, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 2020;55(5).
110. Williamson E, Walker AJ, Bhaskaran KJ, Bacon S, Bates C, Morton CE, et al. OpenSAFELY: factors associated with COVID-19-related hospital death in the linked electronic health records of 17 million adult NHS patients *medRxiv*. 2020.
111. Hartmann-Boyce J, Morris E, Goyder C, Kinton J, Perring J, Nunan D, et al. Diabetes and COVID-19: Risks, Management, and Learnings From Other National Disasters. *Diabetes care*. 2020;43(8):1695-703.
112. Bode B, Garrett V, Messler J, McFarland R, Crowe J, Booth R, et al. Glycemic Characteristics and Clinical Outcomes of COVID-19 Patients Hospitalized in the United States. *Journal of diabetes science and technology*. 2020;14(4):813-21.
113. Zhu L, She ZG, Cheng X, Qin JJ, Zhang XJ, Cai J, et al. Association of Blood Glucose Control and Outcomes in Patients with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes. *Cell metabolism*. 2020;31(6):1068-77 e3.
114. Saulnier DD, Brolin Ribacke K, von Schreeb J. No Calm After the Storm: A Systematic Review of Human Health Following Flood and Storm Disasters. *Prehosp Disaster Med*. 2017;32(5):568-79.



115. Fonseca VA, Smith H, Kuhadiya N, Leger SM, Yau CL, Reynolds K, et al. Impact of a natural disaster on diabetes: exacerbation of disparities and long-term consequences. *Diabetes care*. 2009;32(9):1632-8.
116. Ng J, Atkin SL, Rigby AS, Walton C, Kilpatrick ES. The effect of extensive flooding in Hull on the glycaemic control of patients with diabetes. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2011;28(5):519-24.
117. Chudasama YV, Zaccardi F, Gillies CL, Dhalwani NN, Yates T, Rowlands AV, et al. Leisure-time physical activity and life expectancy in people with cardiometabolic multimorbidity and depression. *Journal of internal medicine*. 2020;287(1):87-99.
118. dQ&A. Impact of COVID-19 on the diabetes community in the United States, 2020 [https://d-qa.com/impact-of-covid-19-on-the-usa-diabetes-community/?utm\\_source=Closer+Look+Subscribers+2018&utm\\_campaign=4285f7ac19-2020-04-19\\_WIR\\_4%2F13-4%2F1704\\_18\\_2020&utm\\_medium=email&utm\\_term=0\\_c55d924bf1-4285f7ac19-4092201052020](https://d-qa.com/impact-of-covid-19-on-the-usa-diabetes-community/?utm_source=Closer+Look+Subscribers+2018&utm_campaign=4285f7ac19-2020-04-19_WIR_4%2F13-4%2F1704_18_2020&utm_medium=email&utm_term=0_c55d924bf1-4285f7ac19-4092201052020) [
119. Grenard JL, Munjas BA, Adams JL, Suttorp M, Maglione M, McGlynn EA, et al. Depression and medication adherence in the treatment of chronic diseases in the United States: a meta-analysis. *Journal of general internal medicine*. 2011;26(10):1175-82.
120. Qiu J, Shen B, Zhao M, Wang Z, Xie B, Xu Y. A nationwide survey of psychological distress among Chinese people in the COVID-19 epidemic: implications and policy recommendations. *Gen Psychiatr*. 2020;33(2):e100213.
121. Gupta R, Misra A. Clinical considerations in patients with diabetes during times of COVID19: An update on lifestyle factors and antihyperglycemic drugs with focus on India. *Diabetes & metabolic syndrome*. 2020;14(6):1777-81.
122. Hartmann-Boyce J, Mahtani KR. Supporting people with long-term conditions (LTCs) during national emergencies <https://www.cebm.net/covid-19/supporting-people-with-long-term-conditions-ltcs-during-national-emergencies/>: CEBM; 2020 [
123. Aminuddin HB, Jiao N, Jiang Y, Hong J, Wang W. Effectiveness of smartphone-based self-management interventions on self-efficacy, self-care activities, health-related quality of life and clinical outcomes in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *International journal of nursing studies*. 2019:103286.
124. Pal K, Eastwood SV, Michie S, Farmer AJ, Barnard ML, Peacock R, et al. Computer-based diabetes self-management interventions for adults with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(3):CD008776.
125. Huang L, Yan Z, Huang H. The effect of short message service intervention on glycemic control in diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Postgraduate medicine*. 2019;131(8):566-71.

126. Sahin C, Courtney KL, Naylor PJ, R ER. Tailored mobile text messaging interventions targeting type 2 diabetes self-management: A systematic review and a meta-analysis. *Digit Health*. 2019;5:2055207619845279.
127. Xu Y, Tan DHY, Lee JY. Evaluating the impact of self-monitoring of blood glucose frequencies on glucose control in patients with type 2 diabetes who do not use insulin: A systematic review and meta-analysis. *International journal of clinical practice*. 2019;73(7):e13357.
128. Malanda UL, Welschen LM, Riphagen, II, Dekker JM, Nijpels G, Bot SD. Self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes mellitus who are not using insulin. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;1:CD005060.
129. Woolley AK, Chudasama Y, Seidu SI, Gillies C, Schreder S, Davies MJ, et al. Influence of sociodemographic characteristics on the preferred format of health education delivery in individuals with type 2 diabetes mellitus and or cardiovascular disease: a questionnaire study. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2020;37(6):982-90.
130. Foundation TH. Using virtual consultations in the fight against COVID-19: Interview with Professor Trish Greenhalgh, 30 March 2020: [www.health.org.uk/news-and-comment/newsletter-features/using-virtual-consultations-in-the-fight-against-covid-19](http://www.health.org.uk/news-and-comment/newsletter-features/using-virtual-consultations-in-the-fight-against-covid-19).; 2020 [
131. Farrell K, Holmes-Walker DJ. Mobile phone support is associated with reduced ketoacidosis in young adults. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2011;28(8):1001-4.
132. Viana LV, Gomes MB, Zajdenverg L, Pavin EJ, Azevedo MJ, Brazilian Type 1 Diabetes Study G. Interventions to improve patients' compliance with therapies aimed at lowering glycated hemoglobin (HbA1c) in type 1 diabetes: systematic review and meta-analyses of randomized controlled clinical trials of psychological, telecare, and educational interventions. *Trials*. 2016;17:94.
133. Diabetologists NRCoPAoBC. Clinical guide for the management of people with diabetes during the coronavirus pandemic <https://www.england.nhs.uk/coronavirus/wp-content/uploads/sites/52/2020/03/speciality-guide-diabetes-19-march-v2-updated.pdf>. 2020 [updated 19 March 2020. 2:[
134. Networks NLC. Outpatient appointment prioritisation for specialist diabetes departments during the coronavirus pandemic: <https://www.england.nhs.uk/london/wp-content/uploads/sites/8/2020/04/4.-Covid-19-Diabetes-Outpatient-Appointment-Prioritisation-Crib-Sheet-27032020.pdf>.; 2020 [
135. Networks NLC. Clinical strategy for servicemanagement of diabetic foot units during the COVID-19 pandemic: <https://www.england.nhs.uk/london/wp-content/uploads/sites/8/2020/04/5.-Covid-19-Clinical-Strategyfor-MDFTs-Crib-Sheet-02042020.pdf>.; 2020 [

136. Leese GP, Stratton IM, Land M, Bachmann MO, Jones C, Scanlon P, et al. Progression of diabetes retinal status within community screening programs and potential implications for screening intervals. *Diabetes care*. 2015;38(3):488-94.
137. Organisation WH. Mental Health and psychosocial considerations during the COVID-19 outbreak: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/mental-health-considerations.pdf>.; 2020 [updated 18 March 2020].
138. Shevlin M, McBride O, Murphy J, Miller JG, Hartman TK, Levita L, et al. Anxiety, depression, traumatic stress and COVID-19-related anxiety in the UK general population during the COVID-19 pandemic. *BJPsych Open*. 2020;6(6):e125.
139. Diabetes) TA-PPGfDA. Diabetes and Mental Health: <https://www.diabetes.org.uk/resources-s3/2018-08/Diabetes%20and%20Mental%20Health%20%28PDF%2C%205.7MB%29.pdf>.; 2020 [
140. Krousel-Wood MA, Islam T, Muntner P, Stanley E, Phillips A, Webber LS, et al. Medication adherence in older clinic patients with hypertension after Hurricane Katrina: implications for clinical practice and disaster management. *The American journal of the medical sciences*. 2008;336(2):99-104.
141. Khan Y, Albache N, Almasri I, Gabbay RA. The Management of Diabetes in Conflict Settings: Focus on the Syrian Crisis. *Diabetes Spectr*. 2019;32(3):264-9.
142. Chew BH, Vos RC, Metzendorf MI, Scholten RJ, Rutten GE. Psychological interventions for diabetes-related distress in adults with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;9:CD011469.
143. Ceriello A, Schnell O. COVID-19: Considerations of Diabetes and Cardiovascular Disease Management. *Journal of diabetes science and technology*. 2020;14(4):723-4.
144. Bornstein SR, Rubino F, Khunti K, Mingrone G, Hopkins D, Birkenfeld AL, et al. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2020;8(6):546-50.
145. Wondafrash DZ, Desalegn TZ, Yimer EM, Tsige AG, Adamu BA, Zewdie KA. Potential Effect of Hydroxychloroquine in Diabetes Mellitus: A Systematic Review on Preclinical and Clinical Trial Studies. *Journal of diabetes research*. 2020;2020:5214751.
146. Networks NLC. Management of diabetes in emergency department during coronavirus pandemic. <https://www.england.nhs.uk/london/wp-content/uploads/sites/8/2020/04/Covid-19-Management-of-diabetesin-emergency-department-crib-sheet-updated-150420.pdf>.; 2020; 2020