

COVID-19 e Diabetes: a relação entre duas pandemias distintas

COVID-19 and Diabetes: two distinct pandemics and their relationship

Mauren Isfer Anghebem^{1,2}

Fabiane Gomes de Moraes Rego¹

Geraldo Picheth¹

Resumo

O mundo enfrenta duas pandemias distintas, mas que guardam alguma relação entre si. O *Diabetes mellitus* (DM) promove um estado crônico inflamatório que torna os afetados mais propensos a infecções em geral. A doença aguda causada pelo novo coronavírus, COVID-19, assim como o DM, altera o sistema imunológico, podendo ativar uma tempestade de citocinas deletéria ao hospedeiro. O DM tem sido considerado como um fator de risco independente da idade para a gravidade da COVID-19. De fato, pessoas com DM são propensas a um curso clínico de maior severidade da COVID-19 com maior taxa de morbimortalidade. Uma forte relação entre a COVID-19 e o DM reside no fato de que o SARS-CoV-2 utiliza a proteína ACE-2 como receptor para entrar na célula humana, a qual é superexpressa pelas células das ilhotas pancreáticas e ainda mais em pessoas com DM. Depois de invadir a célula do hospedeiro, o vírus degrada a ACE-2, reduzindo sua atividade anti-inflamatória. Somado a isso, acredita-se que o SARS-CoV-2 afete diretamente a parte endócrina do pâncreas, com conseqüente hiperglicemia. Entretanto, ainda não está claro de que forma as alterações glicêmicas podem estar relacionadas com a severidade da COVID-19; e se o SARS-CoV-2 tem potencial diabetogênico. Todavia, os mecanismos propostos para explicar a associação observada entre DM e a COVID-19 incluem inflamação, alterações na resposta imune, na coagulação e a agressão direta do vírus às células β pancreáticas. Como o diabetes está associado às manifestações graves da COVID-19, o primeiro passo é evitar a contaminação de pessoas com DM pelo SARS-CoV-2. Depois, todo paciente com COVID-19 que tenha DM deve ser considerado grave. E, por fim, a monitoração glicêmica frequente em pacientes com COVID-19 deve ser considerada, uma vez que o controle da hiperglicemia tem se mostrado eficaz na promoção de melhores desfechos clínicos.

Palavras-chave

COVID-19; Diabetes; pandemia

INTRODUÇÃO

O mundo enfrenta uma nova pandemia viral, responsável pela doença coronavírus-19 – COVID-19, e permanece lutando contra outra, bem mais antiga, o *Diabetes mellitus* (DM). Estima-se que mais de 460 milhões de pessoas no mundo apresentem DM e que o número de afetados deve aumentar 50% em vinte anos.⁽¹⁾ Concomitantemente, no presente, temos registrados quase 9 milhões de casos confirmados da COVID-19 no mundo e este número permanece crescendo.⁽²⁾ São duas pandemias em curso, as quais guardam relações entre si.

As infecções humanas por coronavírus são conhecidas há décadas, em especial a síndrome respiratória aguda grave (SARS) e a síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS). No entanto, a partir de dezembro de 2019, um

novo coronavírus – SARS-CoV-2, passa a circular no mundo, causando a COVID-19.^(3,4)

O espectro clínico da COVID-19 tem se mostrado bastante variado e abrangente, desde uma infecção assintomática até manifestações severas que podem culminar em síndrome do desconforto respiratório agudo grave e morte. Sugere-se que os casos graves tenham relação com fatores de risco como hipertensão, diabetes e doenças cardiovasculares, embora diversos aspectos sobre a fisiopatologia da doença, a evolução clínica e o padrão de resposta imunológica ainda não tenham sido totalmente elucidados.^(5,6)

A infecção por SARS-CoV-2 pode ativar respostas imunes inatas e adaptativas. Contudo, resposta inflamatória inata descontrolada e resposta imune adaptativa prejudicada podem resultar em danos teciduais, tanto em sítio

¹Departamento de Análises Clínicas, Universidade Federal do Paraná. Curitiba-PR, Brasil.

²Escola de Ciências da Vida, Pontifícia Universidade Católica do Paraná. Curitiba-PR, Brasil.

Instituição: Universidade Federal do Paraná. Curitiba-PR, Brasil.

Recebido em 28/07/2020

Artigo aprovado em 12/08/2020

10.21877/2448-3877.20200001

específico quanto de forma sistêmica. Muitos pacientes com infecção severa por COVID-19 exibem concentrações séricas expressivamente elevadas de citocinas pró-inflamatórias, incluindo IL-6 (interleucina-6) e IL-1 β , bem como IL-2, IL-8, IL-17, G-CSF, GM-CSF, IP10, MCP1, MIP1 α (também conhecido como CCL3) e TNF. A ativação conjunta destas múltiplas citocinas tem sido descrita como a “tempestade perfeita” para o processo inflamatório.⁽⁷⁻¹⁰⁾

A hiperglicemia crônica, característica do diabetes, em conjunto com outras alterações metabólicas nesta patologia, concorre para alterações imunológicas e um ambiente inflamatório que favorece infecções severas e de difícil tratamento.⁽¹¹⁾ Evidências científicas têm mostrado que, de fato, pacientes com DM internados com COVID-19 apresentam longo período de internação hospitalar, complicações graves da doença e maior mortalidade quando comparados a pacientes não diabéticos com COVID-19.⁽¹²⁾

Este estudo destaca aspectos da relação entre COVID-19 e o diabetes.

Entrada do SARS-CoV-2 na célula humana

O genoma do SARS-CoV-2 apresenta 79% de similaridade com o genoma do SARS-CoV, causador da SARS; entretanto, eles são suficientemente divergentes para que o primeiro tenha sido caracterizado como um novo beta coronavírus. Ao verificar a semelhança estrutural dos domínios de ligação ao receptor do SARS-CoV e do SARS-CoV-2, pesquisadores sugeriram que o novo coronavírus, assim como o SARS-CoV, pudesse usar a proteína transmembrana ACE-2 (do inglês, *angiotensin-converting enzyme 2*, ou enzima conversora de angiotensina 2) como receptor para a entrada na célula.⁽¹³⁻¹⁷⁾

A entrada do SARS-CoV-2 nas células humanas que expressam a ACE-2 é mediada pela glicoproteína *spike* (S) do envelope viral. Em todos os betacoronavírus, uma única região da proteína S, denominada domínio de ligação ao receptor (RBD), medeia a interação com o receptor da célula hospedeira. A afinidade entre ACE-2 e o RBD do SARS-CoV-2 é dez a vinte vezes maior quando comparada com o RBD do SARS-CoV.⁽¹⁸⁾ Esta expressiva afinidade é um dos fatores responsáveis pela rápida expansão do vírus.

A proteína S é dividida em dois domínios, subunidades ou regiões: S1, que é responsável pela ligação do vírus ao receptor celular, e S2, responsável pela fusão das membranas viral e celular.⁽¹⁵⁾ Depois de ligar o receptor, uma protease da célula hospedeira cliva a proteína S, que libera peptídeos de fusão, facilitando a entrada de vírus.⁽¹⁹⁾ Esse mecanismo requer a ativação da proteína S pelas proteases das células hospedeiras, o que implica a clivagem da proteína S no limite dos domínios S1 e S2 ou no domínio S2. 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 transmembrana 2 (TMPRSS2) para a clivagem adicional da proteína S e internalização do víon.⁽²⁰⁾

Como as células epiteliais alveolares apresentam elevada expressão de ACE-2 e TMPRSS2, elas foram apontadas como a principal porta de entrada do SARS-CoV-2 no pulmão, órgão preferencialmente agredido na COVID-19.⁽²⁰⁾ No entanto, os receptores ACE-2 também são expressos em outras células, como as intestinais, hepáticas, renais,⁽²¹⁾ e superexpressos nas células β pancreáticas, que produzem insulina.⁽²²⁾ Logo, é plausível que a infecção pelo novo coronavírus afete o metabolismo da glicose e possa complicar quadros de DM ou mesmo desencadeá-lo.

Diabetes mellitus e COVID-19

O *Diabetes mellitus* (DM) é uma síndrome de etiologia múltipla decorrente da falta e/ou incapacidade da insulina em exercer adequadamente seus efeitos, resultando em hiperglicemia crônica.⁽²³⁾ O quadro hiperglicêmico favorece vias metabólicas responsáveis pela formação de produtos finais de glicação avançada, AGEs (do inglês, *Advanced Glycation End-Products*), liberação de citocinas pró-inflamatórias e estresse oxidativo.⁽²⁴⁾ Este ambiente inflamatório torna pacientes com DM mais propensos a infecções, com piores desfechos.⁽¹¹⁾ Enquanto que a taxa de mortalidade por doenças cardiovasculares em pessoas com DM tem reduzido, a pneumonia tem se destacado como causa de morte, com diferentes agentes etiológicos envolvidos.⁽²⁵⁾

Os casos de maior gravidade e os casos fatais de COVID-19 ocorrem em pessoas mais velhas e com comorbidades como diabetes, doenças cardiovasculares, hipertensão, câncer, doenças pulmonares crônicas.⁽²⁶⁾

Uma metanálise envolvendo 33 estudos e 16.003 participantes mostrou que pacientes com DM e COVID-19 têm maior risco de severidade, com razão de chance de 2,75 (IC 95%: 2,09 e 3,62; $p < 0,01$) quando comparados àqueles com COVID-19 e sem DM; e têm maior risco de mortalidade, com uma razão de chance de 1,90 (IC 95%: 1,37 e 2,64; $p < 0,01$). A prevalência de DM em pacientes com COVID-19 foi de 9,8% (IC 95%: 8,7% e 10,9%), após ajuste de heterogeneidade.⁽²⁷⁾

Durante os surtos de SARS em 2003 (SARS-CoV), a hiperglicemia foi um preditor independente de mortalidade e morbidade. Mesmo pacientes sem DM e com quadros leves de SARS, sem uso de corticosteroides durante o percurso da infecção, apresentaram concentrações elevadas de glicemia em jejum no primeiro dia de internamento quando comparados aos pacientes internados com suspeita de SARS, mas que depois tiveram diagnóstico de

pneumonia causada por outros agentes.⁽²⁸⁾ Na atual pandemia de COVID-19 existem estudos apontando o DM como preditor independente de mortalidade entre os pacientes com COVID-19.^(29,30) Esta associação, entretanto, não foi corroborada em outras publicações, o que torna este tema ainda em disputa por novas evidências.^(31,32)

Durante a lesão pulmonar aguda, a ACE-2 alveolar parece estar sub-regulada (menor atividade). Isso diminuiria o metabolismo da angiotensina II, resultando em concentrações locais mais elevadas dessa proteína, o que aumenta a permeabilidade alveolar e promove a lesão pulmonar.⁽³³⁾ Apesar de não ser totalmente conhecida a razão pela qual pessoas com DM desenvolvem formas mais severas de COVID-19, além da participação do sistema imune, fica a esclarecer se a participação da ACE-2 é relevante para o processo.⁽²⁵⁾

ACE-2 e ACE, embora homólogas, exercem funções distintas no sistema renina-angiotensina-aldosterona. Enquanto que a ACE converte a angiotensina I em angiotensina II, promovendo vasoconstrição e aumento da pressão arterial, a ação da ACE-2, por sua vez, reduz a quantidade de angiotensina I, que é transformada no vasoconstritor angiotensina II pela ACE, resultando em vasodilatação e redução da pressão arterial. Isto é, a ACE-2 compete com ACE na transformação da angiotensina I ao transformá-la em angiotensina 1-9. ACE-2 ainda tem a função de degradar a angiotensina II em angiotensina 1-7, que age na via do receptor *Mas*, ocasionando respostas anti-inflamatórias.⁽³⁴⁾

O SARS-CoV afeta a parte endócrina do pâncreas com consequente hiperglicemia, possivelmente pela superexpressão de ACE-2 pelas células das ilhotas pancreáticas, estas responsáveis por hormônios como a insulina, que controla a glicemia.⁽²²⁾ O mesmo ocorre nas infecções pelo SARS-CoV-2, que entra na célula humana utilizando o mesmo receptor ACE-2. Pacientes com DM têm aumento na expressão de ACE-2, o que pode ser um fator predisponente à infecção pelo SARS-CoV-2.⁽³⁵⁾

Múltiplos efeitos, ainda pendentes de estudos mais robustos, como a glicação da ACE-2 ampliada pela hiperglicemia crônica, ou mesmo uma ação direta do SARS-CoV-2 modificando a atividade desta enzima, podem ser as causas do gatilho final para o estado de hiperinflamação e hipercoagulabilidade em pacientes com DM e COVID-19.^(31,36,37)

Bode e colaboradores (2020) avaliaram 1.122 pacientes internados com COVID-19 em 88 hospitais americanos, sendo 451 pacientes com DM (hemoglobina glicada $\geq 6,5\%$) ou hiperglicemia transitória (duas ou mais glicemias > 180 mg/dL em um período de 24 horas e com hemoglobina glicada $< 6,5\%$) e 671 pacientes sem alterações glicêmicas. Interessante foi o fato de que os pacientes com hiperglicemia transitória tiveram taxas maio-

res de mortalidade e ficaram hospitalizados por um período mais longo entre a admissão e a morte do que os pacientes com DM, sugerindo que a hiperglicemia aguda, *per se*, seja um fator de risco independente para mortalidade por COVID-19, por afetar de forma mais agressiva o sistema imune.⁽¹²⁾

De fato, o estado hiperglicêmico é responsável pela ativação anormal do sistema imunológico, com: a) imunidade mediada por células inatas prejudicada; b) comprometimento da fagocitose pelos neutrófilos, monócitos e macrófagos; c) comprometimento da quimiotaxia dos neutrófilos e sua atividade bactericida; e d) liberação exacerbada de citocinas pró-inflamatórias, incluindo a interleucina-6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF α). Estas alterações na imunidade inata favorecem as infecções severas em pessoas com DM.^(12,25) De maneira similar, os casos graves de COVID-19 são caracterizados por uma “tempestade de citocinas” deletéria ao hospedeiro, com superativação da via fator nuclear kappa B (NF- κ B).⁽³⁾

Estudos *in vitro* mostraram que a exposição das células epiteliais pulmonares a altas concentrações de glicose aumenta significativamente o risco de infecção pelo vírus Influenza, indicando que a hiperglicemia pode aumentar a replicação viral *in vivo*.⁽³⁸⁾ Contudo, embora o DM tenha sido associado a piores desfechos em pacientes com COVID-19, a suscetibilidade aumentada à infecção por SARS-CoV-2 em pessoas com diabetes ainda é discutida.^(39,40)

As características inflamatórias do DM e da COVID-19 desencadeiam também o desequilíbrio entre o processo de coagulação e a fibrinólise, com concentrações aumentadas dos fatores de coagulação (prolongamento do tempo de protrombina) e inibição relativa do sistema fibrinolítico. A resistência à insulina, característica do diabetes tipo 2 (DM2), está associada à disfunção endotelial e aumento da agregação e ativação plaquetária. Essas anormalidades favorecem o desenvolvimento de um estado pró-trombótico hipercoagulável.⁽⁴¹⁾

Outro fator pode contribuir para o aumento do risco e da gravidade da infecção pelo SARS-CoV-2 no diabetes. O DM está associado a um aumento da protease furina, envolvida na entrada do SARS-CoV-2 na célula humana.⁽⁴²⁾ A endoprotease furina está associada à clivagem da proteína S (S1/S2) do SARS-CoV-2, e esta clivagem é requerida para a eficiente fusão do vírus com a célula hospedeira.⁽²⁰⁾

A base fisiopatológica de ambas as pandemias, DM e COVID-19, justifica a dosagem de marcadores laboratoriais de inflamação em pacientes com esta doença. Na hiperinflamação e nos casos severos da COVID-19 é esperado um aumento de IL-6, proteína C reativa, dímero D, ferritina sérica e VHS, prolongamento do tempo de protrombina – TP, e redução na contagem de plaquetas, entre outras alterações. As concentrações de IL-6, fibrinogênio, proteína C reativa e dímero D são significativamente

te superiores em pacientes com COVID-19 na presença do DM, quando comparados àqueles sem DM.^(25,43,44)

As atividades plasmáticas das enzimas lactato desidrogenase (LD), alanina aminotransferase (ALT ou TGP) e gama-glutamiltransferase (GGT) têm se apresentado elevadas em pacientes com pneumonia por SARS-CoV-2, e têm sido reportadas atividades ainda mais elevadas quando os infectados apresentam DM ao serem comparados aos pacientes com COVID-19 sem diabetes. Pacientes com DM e COVID-19 apresentam concentrações reduzidas de proteína total, albumina, pré-albumina e hemoglobina, indicando uma maior probabilidade de desnutrição destes pacientes durante o curso do processo viral.⁽⁶⁾

SARS-CoV-2: gatilho para o DM?

É conhecido que alguns vírus têm relação com o desenvolvimento e complicações do DM, como o vírus da Hepatite C,⁽⁴⁵⁾ vírus da encefalomiocardite, o Coxsackie B vírus^(46,47) e o SARS-CoV.⁽²²⁾

O novo coronavírus, SARS-CoV-2, causa agressão direta às células das ilhotas pancreáticas.⁽⁴⁸⁾ É plausível, portanto, que este vírus promova alterações no metabolismo e na homeostasia da glicose e favoreça o início do DM em indivíduos susceptíveis, ou amplie a severidade das complicações associadas ao diabetes já manifesto.⁽⁴⁹⁾ Entretanto, ainda não há evidências robustas para sustentar a hipótese de um potencial efeito diabetogênico da COVID-19.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A COVID-19 e o DM são duas pandemias distintas. A primeira é nova, pouco conhecida, aguda e com elevado grau de transmissibilidade. O diabetes é uma das mais antigas patologias conhecidas, uma síndrome crônica, não transmissível, com predisposição genética, que em tempos atuais se converteu em pandemia global. Ambas, contudo, exigem cuidados específicos.

Pessoas com diabetes têm risco aumentado para infecções severas produzidas por diferentes agentes, incluindo o SARS-CoV-2. Os mecanismos propostos para explicar a associação entre DM e COVID-19 incluem um processo inflamatório exacerbado, alterações na coagulação e na resposta imune, e agressão direta do SARS-CoV-2 às células das ilhotas pancreáticas, responsáveis pela regulação glicêmica.⁽⁴⁸⁾

Importante destacar que o tipo do diabetes pode ser relevante no estudo desta patologia com a COVID-19. Embora tanto o diabetes tipo 1 (DM1) quanto o DM2 sejam caracterizados por hiperglicemia crônica, são duas entidades patológicas distintas, de etiologia múltipla e poligênica.⁽⁵⁰⁾ O DM1 é uma doença autoimune caracterizada pela

destruição das células beta pancreáticas mediada por anticorpos. No DM2, caracterizado por resistência à insulina e forte associação à obesidade, ocorre aumento da secreção de fatores pró-inflamatórios e citocinas por ativação crônica da resposta inata. Ambas as condições, DM1 e DM2, podem estar associadas à resposta imune exacerbada identificada em pacientes com DM e COVID-19.^(51,52)

Os dados disponíveis até o momento não diferenciam os tipos de DM em suas relações com a COVID-19, dificultando as contribuições e comparações da síndrome metabólica preexistente no DM2 contra quadros de hiperglicemia sem outros distúrbios metabólicos concomitantes, como acontece no DM1. Dados retrospectivos sobre a prevalência de infecção em diabetes sugerem que as pessoas com DM1 apresentam maior risco de infecções em geral quando comparados à DM2, embora a taxa de mortalidade seja semelhante.⁽³⁶⁾

Na presença do diabetes e COVID-19, a hidratação adequada também deve ser garantida e cuidadosamente monitorada, e, em especial para pacientes com DM1 com picos hiperglicêmicos e febre; a presença de cetonúria também deve ser avaliada com frequência.⁽⁵³⁾

Pacientes com DM hospitalizados com a forma grave de COVID-19 precisam de monitoração glicêmica frequente e perene durante todo o tempo de internamento. O controle glicêmico rígido pode ser um aliado importante na limitação da replicação viral e duração da COVID-19 em pacientes com diabetes.⁽³⁶⁾ Estudos recomendam que o controle da hiperglicemia seja realizado, preferencialmente, com insulina, evitando o uso de metformina e dos inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (SGLT2), como a canagliflozina, dapagliflozina e empagliflozina.⁽⁵³⁾

Não há dados disponíveis sobre o manejo mais apropriado de pacientes com diabetes infectados por SARS-CoV-2, bem como pacientes com COVID-19 que desenvolvem descompensação da glicemia. Monitoramento rigoroso da glicose e avaliação cuidadosa das interações medicamentosas podem atenuar o agravamento de sintomas e efeitos adversos. Embora a hiperglicemia geralmente constitua a principal preocupação neste contexto, não se deve descartar a possibilidade de episódios hipoglicêmicos como resultado da interação entre tratamento medicamentoso, patogênese viral e distúrbios metabólicos típicos do DM. As estratégias terapêuticas e as metas ideais de controle da glicemia devem ser formuladas com base na gravidade da doença, idade, presença de comorbidades e complicações relacionadas ao diabetes e outros fatores. Uma abordagem de equipe multidisciplinar, incluindo infectologistas, endocrinologistas, pneumologistas, psicólogos, farmacêuticos, nutricionistas e fisioterapeutas pode ser necessária durante os períodos prolongados de hospitalização e recuperação. Atenção especial deve ser dada àqueles com nefropatia diabética ou complicações cardíacas.

cas relacionadas ao DM, pois eles também correm um risco maior de desenvolver a forma grave de COVID-19 e morte.^(26,32) Finalmente, maior vigilância dos pacientes ambulatoriais com DM, bem como redução do tempo de hospitalização de pacientes com DM, podem ter impacto positivo em seus resultados.

A COVID-19 é um elemento novo ao diagnóstico. Embora o conhecimento das características do vírus e da sua virulência esteja avançando rapidamente, muito necessita ainda a ser descoberto. A interação entre a COVID-19 e o diabetes seguramente amplia o campo da pesquisa, onde novas descobertas serão necessárias para responder as perguntas que se avolumam sem respostas.

Abstract

The world faces two distinct pandemics, which have some relationship with each other. Diabetes mellitus (DM) promotes a chronic inflammatory state that makes the affected more prone to general infections. The acute disease caused by the new coronavirus, COVID-19, as well as DM, alters the immune system, which can activate a harmful cytokine storm in the host. DM has been considered as an age-independent risk factor for the severity of COVID-19. In fact, people with DM are prone to a more severe clinical course of COVID-19 with a higher rate of morbidity and mortality. A strong relationship between COVID-19 and DM lies in the fact that SARS-CoV-2 uses the ACE-2 protein as a receptor to enter the human cell, which is overexpressed by pancreatic islet cells, especially in people with DM. After invading the host cell, the virus degrades ACE-2, reducing its anti-inflammatory activity. In addition, SARS-CoV-2 is believed to directly affect the endocrine part of the pancreas, with consequent hyperglycemia. However, it is not clear how glycemic changes may be related to the severity of COVID-19; and, whether SARS-CoV-2 has diabetogenic potential. However, the mechanisms proposed to explain the observed association between DM and COVID-19 include inflammation, changes in the immune response, coagulation and direct aggression of the virus to pancreatic beta cells. As diabetes is associated with severe manifestations of COVID-19, the first step is to avoid contamination of people with DM by SARS-CoV-2. Then, every patient with COVID-19 who has DM should be considered severe. Finally, frequent glycemic monitoring in patients with COVID-19 should be considered, since the control of hyperglycemia has been shown to be effective in promoting better clinical outcomes.

Keywords

COVID-19; Diabetes; Pandemic.

REFERÊNCIAS

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. (International Diabetes Federation, 2019).
2. World Health Organization. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. (2020).
3. Hirano T, Murakami M. COVID-19: A New Virus, but a Familiar Receptor and Cytokine Release Syndrome. *Immunity* (2020) doi:10.1016/j.immuni.2020.04.003.
4. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat. Med.* (2020) doi:10.1038/s41591-020-0820-9.
5. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020 Mar 28; 395(10229):1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3. Erratum in: *Lancet.* 2020 Mar 28;395(10229):1038.

6. Guo W, Li M, Dong Y, Zhou H, Zhang Z, et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab Res Rev.* 2020 Mar 31:e3319. doi:10.1002/dmrr.3319.
7. 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 Feb 15;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
8. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020 Jul 28;71(15):762-768. doi: 10.1093/cid/ciaa248.
9. Tan M, Liu Y, Zhou R, Deng X, Li F, Liang K, et al. Immunopathological characteristics of coronavirus disease 2019 cases in Guangzhou, China. *Immunology.* 2020 Jul;160(3):261-268. doi: 10.1111/imm.13223.
10. 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 Apr;8(4):420-422. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
11. 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 Metab.* 1992 May-Jun;18(3):187-201.
12. Bode B, Garrett V, Messler J, McFarland R, Crowe J, Booth R, Klonoff DC. Glycemic Characteristics and Clinical Outcomes of COVID-19 Patients Hospitalized in the United States. *J Diabetes Sci Technol.* 2020 Jul;14(4):813-821. doi: 10.1177/1932296820924469.
13. 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 Nov 27;426(6965):450-4. doi: 10.1038/nature02145.
14. 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 Feb 22;395(10224):565-574. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
15. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger 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 Apr 16;181(2):271-280.e8. doi:10.1016/j.cell.2020.02.052.
16. Wang Q, Zhang Y, Wu L, Niu S, Song C, Zhang Z, et al. Structural and Functional Basis of SARS-CoV-2 Entry by Using Human ACE2. *Cell.* 2020 May 14;181(4):894-904.e9. doi:10.1016/j.cell.2020.03.045.
17. Xu H, Zhong L, Deng J, Peng J, Dan H, Zeng X, et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int. Int J Oral Sci.* 2020 Feb 24;12(1):8. doi:10.1038/s41368-020-0074-x.
18. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh CL, Abiona O, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science.* 2020 Mar 13;367(6483):1260-1263 doi: 10.1126/science.aax0902.
19. 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 Apr;5(4):562-569. doi: 10.1038/s41564-020-0688-y.
20. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Pöhlmann S. A Multibasic Cleavage Site in the Spike Protein of SARS-CoV-2 Is Essential for Infection of Human Lung Cells. *Mol Cell.* 2020 May 21;78(4):779-784.e5. doi: 10.1016/j.molcel.2020.04.022.
21. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol.* 2004 Jun;203(2):631-7. doi:10.1002/path.1570.
22. Yang JK, Lin SS, Ji XJ, Guo LM. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol.* 2010 Sep;47(3):193-9. doi:10.1007/s00592-009-0109-4.

23. Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020 (2019).
24. Anghebem-Oliveira MI, Souza EM, Pedrosa FO, Réa RR, Alves ASC, Picheth G, Rego FGM. RAGE receptor and its soluble isoforms in diabetes mellitus complications. *Bras. Patol. Med. Lab.* [Internet]. 2013 Apr;49(2):97-108. <http://dx.doi.org/10.1590/S1676-24442013000200004>.
25. Ma RCW, Holt RIG. COVID-19 and diabetes. *Diabet Med.* 2020 May;37(5):723-725. doi: 10.1111/dme.14300.
26. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020 Apr 30;382(18):1708-1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
27. Kumar A, Arora A, Sharma P, Anikhindi SA, Bansal N, Singla V, et al. Is diabetes mellitus associated with mortality and severity of COVID-19? A meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr.* 2020 Jul-Aug;14(4):535-545. doi: 10.1016/j.dsx.2020.04.044.
28. 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. *Diabet Med.* 2006 Jun; 23(6): 623-8 doi:10.1111/j.1464-5491.2006.01861.x.
29. Wu Z, McGoogan JM. 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.* 2020 Apr 7;323(13):1239-1242. doi:10.1001/jama.2020.2648.
30. Chen Y, Yang D, Cheng B, Chen J, Peng A, Yang C, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Patients With Diabetes and COVID-19 in Association With Glucose-Lowering Medication. *Diabetes Care.* 2020 Jul;43(7):1399-1407. doi:10.2337/dc20-0660.
31. Tadic M, Cuspidi C, Sala C. COVID-19 and diabetes: Is there enough evidence? *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2020 Jun;22(6):943-948. doi:10.1111/jch.13912.
32. 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 Jul;75(7):1730-1741. doi:10.1111/all.14238.
33. Bornstein SR, Dalan R, Hopkins D, Mingrone G, Boehm BO. Endocrine and metabolic link to coronavirus infection. *Nat Rev Endocrinol.* 2020 Jun;16(6):297-298. doi:10.1038/s41574-020-0353-9.
34. Simões e Silva AC, Silveira KD, Ferreira AJ, Teixeira MM. ACE2, angiotensin-(1-7) and Mas receptor axis in inflammation and fibrosis. *Br J Pharmacol.* 2013 Jun;169(3):477-92. doi:10.1111/bph.12159.
35. Singh AK, Gupta R, Ghosh A, Misra A. Diabetes in COVID-19: Prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations. *Diabetes Metab Syndr.* 2020 Jul-Aug;14(4):303-310. doi:10.1016/j.dsx.2020.04.004.
36. Peric S, Stulnig TM. Diabetes and COVID-19: Disease-Management-People. *Wien Klin Wochenschr.* 2020 Jul;132(13-14):356-361. doi:10.1007/s00508-020-01672-3.
37. Pal R, Bhansali A. COVID-19, diabetes mellitus and ACE2: The conundrum. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020 Apr;162:108132. doi:10.1016/j.diabres.2020.108132.
38. Kohio HP, Adamson AL. Glycolytic control of vacuolar-type ATPase activity: a mechanism to regulate influenza viral infection. *Virology.* 2013 Sep;444(1-2):301-9. doi:10.1016/j.virol.2013.06.026.
39. Fadini GP, Morieri ML, Longato E, Avogaro A. Prevalence and impact of diabetes among people infected with SARS-CoV-2. *J Endocrinol Invest.* 2020 Jun;43(6):867-869. doi:10.1007/s40618-020-01236-2.
40. 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. *Clin Res Cardiol.* 2020 May;109(5):531-538. doi:10.1007/s00392-020-01626-9.
41. Dunn EJ, Grant PJ. Type 2 Diabetes: An Atherothrombotic Syndrome. *Curr Mol Med.* 2005 May;5(3):323-32. doi:10.2174/1566524053766059.
42. Fernandez C, Rysä J, Almgren P, Nilsson J, Engström G, Orholm-Melander M, et al. Plasma levels of the proprotein convertase furin and incidence of diabetes and mortality. *Intern Med.* 2018 Oct; 284(4):377-387 doi:10.1111/joim.12783.
43. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ; HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020 Mar 28;395(10229):1033-1034 doi:10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
44. 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. *J Med Virol.* 2020 Jul;92(7):791-796. doi:10.1002/jmv.25770.
45. Ashfaq UA, Khalid H. Mechanism of hepatitis C virus-induced diabetes mellitus. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr.* 2017;27(4):363-371. doi:10.1615/CritRevEukaryotGeneExpr.2017020437.
46. Yoon JW, Eun HM, Essani K, Roncari DA, Bryan LE. Possible mechanisms in the pathogenesis of virus-induced diabetes mellitus. *Clin Invest Med.* 1987 Sep;10(5):450-6.
47. Levet S, Charvet B, Bertin A, Deschaumes A, Perron H, Hober D. Human Endogenous Retroviruses and Type 1 Diabetes. *Curr Diab Rep.* 2019 Nov 21;19(12):141. doi:10.1007/s11892-019-1256-9.
48. Hussain A, Bhowmik B, do Vale Moreira NC. COVID-19 and diabetes: Knowledge in progress. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020 Apr; 162:108142. doi:10.1016/j.diabres.2020.108142.
49. Rubino F, Amiel SA, Zimmet P, Alberti G, Bornstein S, Eckel RH, et al. New-Onset Diabetes in Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 Aug 20;383(8):789-790. doi:10.1056/nejmc2018688.
50. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care.* 2020 Jan;43(Suppl 1):S14-S31. doi:10.2337/dc20-S002.
51. Donath MY, Størling J, Maedler K, Mandrup-Poulsen T. Inflammatory mediators and islet beta-cell failure: a link between type 1 and type 2 diabetes. *J Mol Med (Berl).* 2003 Aug;81(8):455-70 doi: 10.1007/s00109-003-0450-y.
52. Donath MY, Dinarello CA, Mandrup-Poulsen T. Targeting innate immune mediators in type 1 and type 2 diabetes. *Nat Rev Immunol.* 2019 Dec;19(12):734-746. doi:10.1038/s41577-019-0213-9.
53. Gupta R, Ghosh A, Singh AK, Misra A. Clinical considerations for patients with diabetes in times of COVID-19 epidemic. *Diabetes Metab Syndr.* 2020 May-Jun;14(3):211-212doi:10.1016/j.dsx.2020.03.002.

Correspondência

Mauren Isfer Anghebem

Universidade Federal do Paraná

Av. Prof. Lothario Meissner, 632 - Jardim Botânico

80210-170 - Curitiba-PR, Brasil

mauren.isfer@ufpr.br

Pontifícia Universidade Católica do Paraná

Rua Imaculada Conceição, 1.155 - Prado Velho

80215-901 - Curitiba-PR, Brasil

mauren.isfer@ufpr.br