Revista COOPEX (ISSN:2177-5052)

Relation between Covid-19 infection and the ofdiabetes mellitus type 1 - a systematic review

Relação entre infecção por Covid-19 e surgimento de diabetes mellitus tipo 1 – uma revisão sistemática

Lucas Nunes Duarte Medeiros[1]
José Antonio Macedo Filho[2]
Luiz Jardelino de Lacerda Neto[3]
Luciano Gonçalves da Nóbrega[4]
Maria Luisa Duarte Medeiros[5]

RESUMO: Objetivo: Observar se há uma possível relação entre a infecção pelo COVID-19 e o surgimento de DM1 através de uma revisão sistemática integrativa da literatura disponível. **Metodologia:** Foi realizada uma revisão sistemática integrativa de literatura utilizando usadas as palavras chave "Covid-19", "Causality" e "Diabetes Mellitus Type-1" com operadores booleanos para pesquisa em 3 bases de dados (Pubmed, Embase e BVS). A seleção e análise dos artigos foram realizadas por dois pesquisadores interdependentes. A execução do artigo seguiu com rigor os padrões recomendados pelo *prisma statemen*t e está registrada no PROSPERO pelo código CRD42022358376. **Resultados e discussão:** Foram encontrados 233 artigos e aplicou-se os critérios de inclusão e exclusão, chegando a um total de 13 artigos. Após leitura completa, apenas 7 restaram. Estes são relatos de caso, estudos de caso e estudos observacionais. O Teddy study demosntra relação entre infecções do trato respiratório e autoimunidade das ilhotas pancreáticas. Nesse aspecto, a literatura demonstrou que o COVID-19 liga-se às células pancreáticas através da proteína *Spike* nos receptores da enzima conversora de angiontensina 2 (ECA2) provocando tempestade inflamatória. **Conclusão:** Dentre os artigos selecionados e analisados, observa-se inclinação para indiciar uma relação factível entre a infecção pela COVID-19 e o surgimento de DM1, tendo sido encontrado a concordancia em 5 dos 7 artigos.

Palavras-Chave: Covid-19; Causalidade; Diabetes Mellitus tipo 1.

ABSTRACT: Objective: To examine the possible relationship between COVID-19 infection and T1DM onset through an integrative systematic review of the available literature. **Methodology:** An integrative systematic literature review was performed by searching the keywords "Covid-19", "Causality" and "Type-1 Diabetes Mellitus " using Boolean operators in 3 databases (Pubmed, Embase and VHL). The selection and analysis of the articles were performed by two interdependent researchers, and the execution of the article rigorously followed the standards recommended by the PRISMA statement, registered in PROSPERO under code CRD42022358376. **Results and discussion:** A total of 233 articles were found, to which inclusion and exclusion criteria were applied, arriving at a total of 13 articles. After a complete reading, only 7 remained. These include case reports, case studies and observational studies. TEDDY study shows a relation between respiratory tract infections and pancreatic islet autoimmunity; in this regard, literature has demonstrated that COVID-19 attaches to pancreatic cells through the Spike protein at the angiontensin-converting enzyme 2 (ACE2) receptors, causing an inflammatory storm. **Conclusion:** Among the selected and analyzed articles, an inclination to indicate a feasible relationship between COVID-19 infection and the onset of T1DM can be observed, with a concordance found in 5 of the 7 articles.

Keywords: Complications; Treatment; Retinopathy; Surgery; Prevention.

[1]Graduando em Medicina pela Universidade Federal de Campina Grande;
[2]Graduando em Medicina pela Universidade Federal de Campina Grande;
[3]Graduado em Farmácia pela Universidade Federal da Paraíba. Mestrado em Bioprospecção Molecular pela Universidade Regional do Cariri e Doutorado em Programa de Pós-Graduação em Química-Biológica pela Universidade Regional do Cariri;
[4]Graduado em Farmácia-Bioquímica pela UFPB. Atualmente é Professor Assitente na Universidade Federal de Campina Grande, diretor administrativo do CENTRALLAB - LABORATÓRIO CLÍNICO, Farmacêutico - Bioquímico do Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Regional de Cajazeiras – PB;
[5]Médica Residente de Ginecologia e Obstetrícia.

1. INTRODUÇÃO

A China levantou alerta à comunidade internacional acerca de um novo surto de infecção respiratória na cidade de Wuhan em dezembro de 2019. Rapidamente a doença espalhou-se atingindo mais de 180 países, quando ganhou o título de pandemia (ZU et al., 2019). Em meio a preocupação global, rapidamente - em fevereiro de 2020 - o novo coronavírus foi identificado como agente causador da nova doença, chamada COVID-19, junto com suas formas de transmissão, por gotículas, contato, e a possibilidade de contágio por indivíduos assintomáticos (ROTHE et al., 2020).

No entanto, um problema ainda maior se segue, uma vez que esta pandemia bate de frente com outra ainda maior, a pandemia da Diabetes Mellitus (SATHISH et al., 2021). Isso porque o SARS-CoV-2, vírus causador da doença em questão, mostrou utilizar os receptores da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) para a entrada nas células humanas através de sua proteína spike na superfície (CHEN et al., 2020). Desse modo, causando lesões e tempestades inflamatórias em órgãos endócrinos, como o pâncreas, que é responsável pelo controle glicêmico e produção de insulina (SATHISH et al., 2021).

A diabetes mellitus tipo-1 é uma condição autoimune nas células beta-pancreáticas e comumente apresenta-se junto a outras doenças autoimunes, tais como vitiligo, doença celíaca, e principalmente tireoidite de hashimoto. Acredita-se, por isso, que a carga genética para doenças autoimunes tem relevância para a história clínica. De importância equiparável, as infecções virais e exposição a antígenos podem causar inflamação das ilhotas pancreáticas, insulite. A progressão da perda das células beta-pancreáticas e o início clínico do diabetes autoimune refletem no desenvolvimento de autoanticorpos específicos. Ainda, a presença de múltiplos autoanticorpos tem maior valor preditivo positivo (PIHOKER et al., 2005).

2. OBJETIVOS

Identificar se há uma possível relação direta entre o surgimento de Diabetes Mellitus tipo 1 com a infecção pelo COVID-19.

3. METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão sistemática, cujo método consiste em agrupar resultados atualizados já encontrados sobre o tema definido para responder a seguinte questão

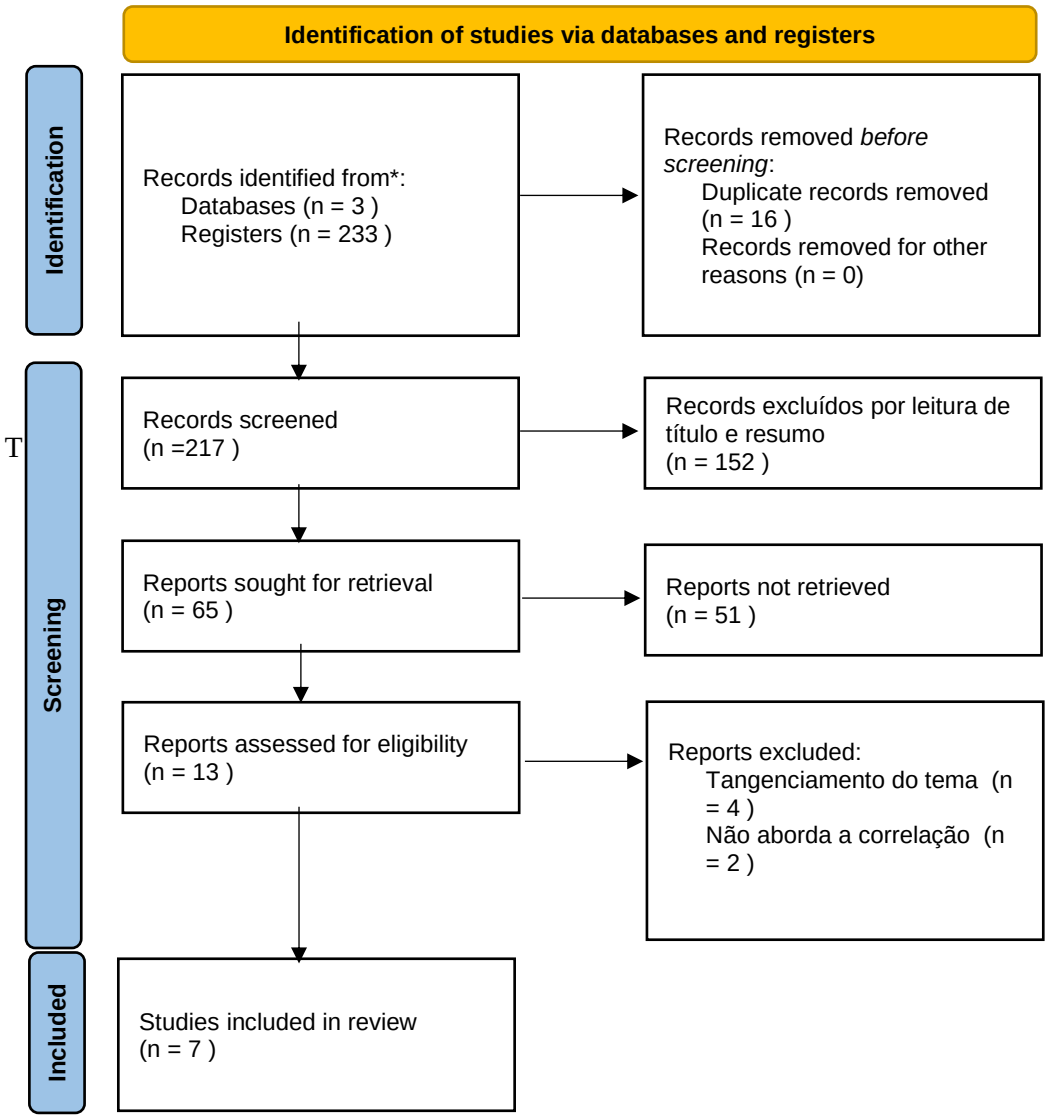
norteadora: "A Covid-19 pode desenvolver diabetes tipo 1 em indivíduos previamente saudáveis?". Para tanto, foram selecionadas as seguintes bases de dados: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) via Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (Medline) via PubMed e EMBASE.De acordo com o tema abordado para o artigo, foram escolhidas as palavras-chave foram: "Covid-19", "Causalidade" e "Diabetes Mellitus Tipo 1". A revisão foi então conduzida de acordo com as recomendações PRISMA *statement* 2020 para padronização de pesquisas, e será realizada de acordo com o passo a passo descrito e registrado no PROSPERO sob o código CRD42022358376, que pode ser acessado com busca no site www.crd.york.ac.uk/prospero/.
Para organizar a busca, artigos completos publicados em português, inglês e espanhol, durante os últimos 10 anos, e que relatem pesquisas com Seres Humanos serão filtrados nas seguintes categorias de trabalho: Revisões Sistemáticas, Ensaios Randomizados, Estudos Observacionais, Séries de casos e Relatos de Casos. Para a seleção dos artigos, os critérios de inclusão serão compostos por: artigos completos abordando o tema em questão, artigos em que os pacientes apresentavam diagnóstico clínico de Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1), ou manifestações clínicas típicas após COVID-19. Artigos excluídos: artigos que não tenham relação com o tema alvo deste trabalho, artigos que não apresentem informações suficientes para determinar a presença ou ausência de DM1 após COVID-19, artigos em que os pacientes já tenham diagnóstico de DM1 antes da infecção pela COVID-19 e artigos que tratam de outras infecções. Os critérios de inclusão e exclusão para padronização da seleção dos artigos foram aplicados por meio da análise de todos os artigos encontrados na busca por três pessoas - L.N.D.M. e J.A.M.F. - a fim de eliminar possíveis vieses na análise. A primeira triagem será feita através da leitura dos títulos, resumos e palavras-chave; já a segunda triagem será realizada com os artigos incluídos na etapa anterior, com leitura completa e aplicação dos critérios de inclusão e exclusão.

4. RESULTADOS

Os filtros e *keywords* pré-dispostas para a pesquisa nas referidas bases de dados foram aplicados para a pesquisa que resultou em 233 artigos, dentre os quais houveram 16 duplicatas entre os sítios de informação. Após esta exclusão, os artigos foram avaliados pela leitura de título e resumo por 2 pesquisadores interdependentes que excluíram 152 artigos que não pertenciam ao tema desejado. A partir de então, foram lidos 81 artigos na íntegra, em que apenas apenas 13 correspondiam ao propósito da pesquisa. Com a aplicação dos critérios de exclusão,

foram retirados 4 artigos que tangenciavam o tema, como por exemplo, abordando a relação entre o surgimento de cetoacidose diabética (CAD) após a vacinação para a COVID-19. Outros 2 artigos foram excluídos por não haver interligação entre os dois temas propostos, mas abordagem diferente. Deste modo, restaram 7 artigos selecionados para compor esta revisão.

FIGURA 1. Fluxograma de artigos originais incluídos.



FONTE: NUNES et al., 2023. (Modelo disponível em: https://www.prisma-statement.org/)

TABELA 1. LISTA DE ARTIGOS SELECIONADOS PARA COMPOR A PESQUISA.

Título	Autor	Tipo de Estudo	Data da Publicação	Informações dos Particpantes	Desfecho
1.Autoantibody-negative insulin-dependent	Hollstein T. et al.	Relato de Caso	02/ setembro/ 2020	19Anos, Masculino, branco	Positivo

diabetes mellitus after SARS-CoV-2 infection: a case report.					
2. Newly- onset type 1 diabetes mellitus precipitated by COVID-19 in an 8-month-old infant.	Soliman AT et al	Relato de caso	13/ julho/ 2020	8 meses, Masculino.	Positivo
3. Toddler With New Onset Diabetes and Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome in the Setting of COVID-19.	Alizadeh F	Estudo de casos	09/ outubro/ 2020	16 meses, masculino, histórico de CUR	Inconclusivo
4. Unintended Consequences of Coronavirus Disease-2019: Remember General Pediatrics.	Cherubini V	Estudo de casos	08/ maio/ 2020	1. 8Anos, Masculino. 2. 15Anos, feminino. 3. 12Anos, Feminino.	Inconclusivo.
5. Short term follow-up of patients presenting with acute onset diabetes and diabetic ketoacidosis	Kuchay MS et al	Relato de Casos	Dezembro/ 2020	1. 30, Masculino. 2. 60, Masculino. 3. 34, Masculino.	Positivo – Sugere correlação entre DM1 e infecção pelo Sars-CoV-2.

during an episode of COVID-19.				Todos sem história prévia de DM1.	
6. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 as a potential cause of type 1 diabetes facilitated by spike protein receptor binding domain attachment to human islet cells: An illustrative case study and experimental data.	Venkatesh N et al.	Relato de Caso	10/ junho/ 2021	45 anos, Masculino, HAS e DRC. Sem história de DM na família.	Positivo – Sugere correlação entre DM1 e infecção pelo Sars-CoV-2.
7. COVID-19 and Combined Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Hyperosmolar Nonketotic Coma: Report of 11 Cases	Singh B et al.	Estudo de casos	10/ maio/ 2021	11 pacientes, com média etária 47 (12-88 anos), 7 homens, 4 mulheres. Histórias pregressas de doenças.	Inconclusivo, pois o artigo relata pacientes que já possuiam DM.

FONTE: NUNES *et al.* (2023).

5. DISCUSSÃO

Primeiramente, é prudente considerar que esta é uma temática muito recente, com pouca literatura disponível e muito a ser explorado. Isto corrobora para o fato de que, uma vez que o

acervo disponível em literatura médica que aborde o ponto em questão ainda é escasso. Artigos que surgem – assim como este – podem apresentar fragilidade de dados, já que se apoia em em uma literatura ainda jovem, que ainda será desenvolvida. Dessa forma, assim como os artigos já selecionados nessa pesquisa, este irá tornar-se matéria prima para que novas pesquisas sejam desenvolvidas e esta vertente da medicina seja cada vez mais elucidada, proporcionando pesquisas cada vez mais robustas. Nesse contexto, é importante observar que através da sistematização realizada até aqui, obtiveram-se apenas artigos de relato de caso, que possuem menor impacto de evidência científica na escala hierárquica. Seguindo tal sistematização, no entanto, todo o processo de construção do estudo é auditável e isso faz que essa pesquisa tenha um bom impacto, mesmo com suas limitações de dados. Haja vista o refino e a metodologia correta, esta discussão esclarece alguns pontos e servirá de insumo para que sejam realizadas outras pesquisas posteriormente.

É bem conhecido que o ACE2 é o receptor da proteína estrutural S do SARS-CoV-2,1 através do qual o vírus entra na célula hospedeira. Esse processo envolve a reação da estrutura Spike do vírus com o domínio extracelular da ACE2, desencadeando uma mudança conformacional que desestabiliza a membrana celular, permitindo a internalização do SARS-CoV-2 e ACE2, replicação viral e passagem de célula para célula. -CoV-2 tem a maior afinidade pelo ACE2 e produz os sintomas mais graves. Supondo que a internalização da ECA2 seja um gatilho da patogênese da COVID-19, o acúmulo de angiotensina II pode ser considerado uma causa potencial dos sintomas. A angiotensina II é um forte vasoconstritor, mas também tem papéis importantes na hipertrofia, inflamação, remodelação e apoptose. Níveis mais elevados de ACE2 nos pulmões explicam a síndrome do desconforto respiratório agudo como o principal sintoma (TAVARES et al., 2020). Este receptor é distribuído principalmente nas células epiteliais do pulmão e trato gastrointestinal. Deste modo, uma infecção grave pode ocorrer em tecidos com alta expressão de ECA2 e alto metabolismo ou atividade, tais como pulmão, intestino, rins, pâncreas e vasos sanguíneos (ESAKANDARI et al., 2020)

Quando o SARS-CoV-2, através da glicoproteína S, se liga aos receptores ECA2 nas células beta-pancreáticas, o quadro cursa com eventos inflamatórios no tecido, causando danos anatomo-histológicos. As consequências locais causadas pela infecção no pâncreas geram um aumento de citocinas pró-inflamatórios e, a partir deste fato, pode ocorrer autoimunidade em indivíduos já predispostos. Isso irá desencadearo estímulo à produção de citocinas pró-inflamatórias – principalmente interleucina 6 (IL-6) e Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF-α) -, que vão causar um processo inflamatório crônico no órgão. O TNF-α prejudica a sinalização da insulina no organismo, inibindo muitas vezes a sua produção. Isto pode acarretar em inibição

da síntese de glicogênio, inibição da captação de glicose por músculos e fígado e outros sintomas advindos da diabetes (SATHISH et al., 2021). Torna-se, então, um mimetizador da diabetes, porém, de etiologia inflamatória e degenerativa no parênquima pancreático.

Dos artigos selecionados, três foram inconclusivos acerca da correlação entre a infecção pelo Sars-CoV-2 e o surgimento de Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1). ALIZADETH et al. (2021) relata um bebê de 16 semanas, restrição do crescimento uterino e inúmeras más formações com desenvolvimento de DM1 sem anticorpos anti-insulina presentes e atípica síndrome hemolítica urêmica – esta que é o principal foco do relato, e por isso não afirma ou descarta a influência em questão. CHERUBINI et al., (2020) por sua vez apresenta um apanhado geral sobre 3 casos com idade aproximada abrangendo os dois sexos e demonstra uma apresentação típica no pronto atendimento dos pacientes que chega com cetoacidose diabética (CDA) proveniente do quadro de descompensação metabólica da glicemia em detrimento da DM1. Estes são polaciúria, polidipsia e perda de peso. SINGH et al. (2021) demonstra através do estudo de caso de 11 pacientes que já possuiam Diabetes Mellitus tipo 2(DM2) ou não e desenvolveram CAD ou péssimo controle glicêmico e, com isso, conclui-seque a infecção do COVID-19 pode 'desmascar' a doença sem diagnóstico ou piorar aquelas já diagnosticadas.

Os estudos classificados com desfecho confirmatório demonstraram diferentes níveis de acreditação na correlação entre infecção do COVID-19 como causador de um novo quadro de DM1. KUCHAY et al. (2020) VENKATESH et al. (2021) e SINGH et al. (2021) relatam surgimento de DM1 em pacientes sem história familiar ou pessoal. Observa-se também a ausência de padrão individual para manifestação do quadro, variando em sexo, idade, etnias e sexo. Mas todos em comum apresentaram a infecção pelo COVID-19. A falta de padrão epidemiológico nas caractéristicas dos indivíduos impactos por esses estudos mostra que a chave para o entendimento de tal fisiopatologia versa mais acerca da interação microbiológica do que predisposições naturais por sexo, idade, etnia e naturalidade. Juntos, os 3 estudos apresentam 15 pacientes, entre homens e mulheres com variação de idade de 12 a 88 anos, sendo que 11 desses já apresentavam histórias pregressas de doenças metabólicas, como diabetes mellitus tipos 2 e hipertensão arterial, mas não DM1.

Convém ressaltar que as infecções virais são uma causa frequente que gera quadros de CAD. Nesse quesito, SOLIMAN et al. (2020) e VENKATESH et al. (2021) corroboram a ideia de que o Sars-CoV-2 é mais um vírus que, pelo mecanismo de infecção através dos receptores da enzima ECA2, desencadeiam quadros de CAD agudos por meioo de uma reação autoimune contra o vírus que se encontra nas céluals do pâncreas. O TEDDY Study demonstra que infecções respiratórias recentes em crianças jovens aumentam o risco de autoimunidade nas

ilhotas pancreáticas. Por isso, ressalta-se também neste trabalho a importância e o impacto dos programas vacinais como forte impacto na prevenção primária para infecções virais, mas também na assistência médica terciária, por reduzir os impactos dessa relação entre as adequações de proteínas virais com receptores pancreáticos. Além disso, aos 9 meses de idade é a principal janela para autoimunidade e soroconversão (LOONROT et al., 2017).

Aparentemente, os quadros metabólicos causados pelo COVID-19 são mais severos e demandam maiores cuidado que os quadros convencionais. Segundo CHERUBINI et al. (2019) o *lockdown* e toda a política de prevenção primária da pandemia, conjuntamente envolta no medo da contaminação, fez que as pessoas buscassem ajuda apenas com casos mais graves de sintomas metabólicos. O que pode exercer efeito de confusão ao aferir se a doença já seria crônica e instável ou se o indivíduo adquiriu o quadro de forma abrupta e buscou ajuda médica com a cetoacidose diabética já instalada. O que pode-se extrair dessa literatura, no entanto, é que a doença do SARS-CoV2 está altamente relacionado aos quadro de cetoacidose diabética – o que mostra possível correlação para responder a questão norteadora, porém sem confirmar. Quadro clínico que deve ser manejado com muito critério e em sala vermelha, haja vista sua gravidade.

O tratamento possui riscos severos devido ao grande estresse causado pelo quadro infeccioso somado ao desarranjo metabólico, que tem potencial de desencadear quadros de trombose, edema cerebral, hipocalemia grave e mucormicose. Alerta-se sobre os cuidados com a ressucitação hídrica, avaliando sempre a natremia do doente, insulinoterapia com insulina regular IV em bomba de infusão contínua buscando alvos de glicose entre 50 e 70mg/dL e ponderar reposição de potássio. Esta deve ser realizada se os níveis de potássio estiverem abaixo de 5,2 mEq/L e, caso estejam abaixo de 3,3, deve-se adiar a insulinoterapia e começar apenas após a reposição do eletrólito. Devendo-se ter cuidado com os volumes hídricos nos casos de infecções respiratórias para que não haja dano no parênquima pulmonar e os efeitos adversos de hipocalemia causado pela insulina e pela infecção (ARMENI E et al, 2020).

6. CONCLUSÃO

Nos conformes do que foi planejado, a sistematização e metodologia prevaleceram. Nota-se que, no entanto, os artigos selecionados corroboram para a discussão se posicionando em sua maioria (5 de 7) a favor de que há DM1 causada por COVID-19 de forma não definitiva, mas apoiando lados do debate, como o grupo de pesquisas COVIDIAB, mensionado nesses estudos. Contudo, as informações agregadas nos aproximam mais de uma possível relação para

desenvolvimento de DM1. Isso posto, este estudo serve de guia para pesquisas futuras na eluscidação e afirmação definitiva da questão norteadora. De forma que, com as ferramentas disponíveis atualmente, conclui-se que há correlação entre infecção por COVID-19 e surgimento de DM1.

REFERÊNCIAS

ALIZADETH, F. et al. **Toddler With New Onset Diabetes and Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome in the Setting of COVID-19**. Pediatrics. 2021 Feb;147(2):e2020016774.

ARMENI, E. et al. **Protracted ketonaemia in hyperglycaemic emergencies in COVID-19: a retrospective case series**. Lancet Diabetes Endocrinol. 2020 Aug;8(8):660-663.

CHEN, J. et al. **Individual variation of the SARS-CoV-2 receptor ACE2 gene expression and regulation**. Aging Cell. 2020 Jul;19(7):e13168.

CHERUBINI, V. et al. **Unintended Consequences of Coronavirus Disease-2019: Remember General Pediatrics**. J Pediatr. 2020 Aug;223:197-198.

ESKANDARI, H. et al. **A comprehensive review of COVID-19 characteristics**. Biol Proced Online. 2020 Aug 4;22:19.

HOLLSTEIN, T. et al. **Autoantibody-negative insulin- dependent diabetes mellitus after SARS-CoV-2 infection**: a case report. Nat Metab. 2020 Oct;2(10):1021-1024.

KUCHAY, M. S. et al. **Short term follow-up of patients presenting with acute onset diabetes and diabetic ketoacidosis during an episode of COVID-19**. Diabetes Metab Syndr. 2020 Nov-Dec;14(6):2039-2041.

LÖNNROT, M. et al. **TEDDY Study Group. Respiratory infections are temporally associated with initiation of type 1 diabetes autoimmunity: the TEDDY study**. Diabetologia. 2017 Oct;60(10):1931-1940.

ROTHE, C. et al. **Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany**. N Engl J Med. 2020 Mar 5;382(10):970-971. doi: 10.1056/NEJMc2001468. Epub 2020 Jan 30.

SASAKI, H. et al. **Newly developed type 1 diabetes after coronavirus disease 2019 vaccination: A case report. J Diabetes Investig**. 2022 Jun;13(6):1105-1108.

SATHISH, T. et al. **Potential metabolic and inflammatory pathways between COVID-19 and new-onset diabetes**. Diabetes Metab. 2021 Mar;47(2):101204.

SINGH, B. et al. **COVID-19 and Combined Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Hyperosmolar Nonketotic Coma: Report of 11 Cases**. J Investig Med High Impact Case Rep. 2021 Jan-Dec;9:23247096211021231.

SOLIMAN, A. T. et al. Newly- onset type 1 diabetes mellitus precipitated by COVID-19 in an 8-month-old infant. **Acta Biomed**. 2020 Jul 13;91(3).

TAVARES, C. A. M. et al. **ACE2 Expression and Risk Factors for COVID-19 Severity in Patients with Advanced Age**. Arquivos Brasileiros de Cardiologia. 2020 Oct;115(4):701-707.

PIHOKER, C. et al. **Autoantibodies in diabetes**. Diabetes. 2005 Dec;54 Suppl 2:S52-61.

VENKATESH, N. et al. **Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 as a potential cause of type 1 diabetes facilitated by spike protein receptor binding domain attachment to human islet cells: An illustrative case study and experimental data**. Diabet Med. 2021 Nov;38(11):e14608.

ZU, Z. Y. et al. **Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Perspective from China**. Radiology. 2020 Aug;296(2):E15-E25.