

DIABETES MELLITUS TIPO 2: PROPENSÃO À COVID-19

Larissa da Rocha Neres

Centro Universitário Maria Milza, Rodovia BR-101 - Km 215 - Governador Mangabeira/BA
e-mail: larissalrn2@gmail.com

Ciro Ribeiro Filadelfo

Centro Universitário Maria Milza, Rodovia BR-101 - Km 215 - Governador Mangabeira/BA
e-mail: cirorfiladelfo@gmail.com

Palavras-chave: Hiperglicemia, receptor ECA-2, SARS-CoV-2.

A glicose é a principal fonte de energia utilizada pelas células, na forma de Adenosina trifosfato (ATP). Quando essa molécula é encontrada em excesso na circulação sanguínea do indivíduo ocorre um quadro de hiperglicemia, característico da Diabetes Mellitus (DM). Para que haja o consumo da glicose dentro das células é necessária a insulina, hormônio que torna permeável a membrana plasmática à glicose. Esse hormônio é produzido no pâncreas pelas células betas pancreáticas¹.

A DM pode ser classificada como DM do tipo 1 e tipo 2. A DM do tipo 1 é uma doença geneticamente determinada e caracterizada pela falta de produção da insulina, devido à destruição das células betas do pâncreas pelo sistema imune, por isso denominada também como doença autoimune. Além da causa genética, a DM tipo 2 é frequentemente associada à obesidade, sedentarismo, entre outros fatores. Diferentemente da DM1, na DM2 há a produção de insulina, porém, ocorre uma resistência a esse hormônio a nível hepático e muscular, associada à obesidade e à síndrome metabólica². Muitos diabéticos são susceptíveis ao desenvolvimento de alguns tipos de doenças, como a Doença causada pelo Coronavírus 2 (COVID-19)^{3,4}.

A DM compromete o sistema imunológico do indivíduo deixando-o mais vulnerável a diversos patógenos, visto que, as células T, monócitos/macrófagos, células dendríticas e as Natural Killer (NK) apresentam diminuição em sua resposta a agressão de patógenos^{5,6}.

Na DM2 o risco apresentado às infecções pode estar vinculado ao déficit energético. A redução na produção de ATP leva a uma baixa produção de integritas em neutrófilos, declínio na síntese de algumas citocinas quimiotáticas oriundas de macrófagos, repercutindo em diminuição das respostas inata e adaptativa⁷.

A resistência à insulina na DM2 propicia um estado inflamatório crônico, em decorrência da modulação na imunidade inata, como redução do reconhecimento de corpos estranhos pelas células NK e inibição da fagocitose mediada por neutrófilos⁸. É possível que esse contexto esteja associado à cetoacidose, condição frequente em pessoas com diabetes tipo 2, onde o organismo produz grandes quantidades de corpos cetônicos, como o ácido β -hidroxibutírico, devido à falta de captação de glicose pelas células. Isso resulta em uma alteração no pH sanguíneo, o que tem sido associado à COVID-19.

A COVID-19, pandemia causada pelo vírus SARS-CoV-2 (Coronavirus 2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave), causou milhões de óbitos em todo o mundo¹⁰. Achados importantes associam DM2 à COVID-19, provavelmente, em decorrência da depressão imunológica em diabéticos do tipo 2.

A obesidade, que está estreitamente ligada à DM2, contribui para o transporte e replicação do SARS-CoV-2. Isso ocorre, pois, o vírus pode se ligar às lipoproteínas de alta densidade (HDL) e, após entrar na célula do hospedeiro, o vírus utiliza vias e substratos oxidativos para se replicar. O estresse oxidativo agrava os processos inflamatórios de ambas as condições patológicas, devido ao aumento da produção de Espécies Reativas de Oxigênio (do inglês Reactive Oxygen Species - ROS) pelas mitocôndrias com o aumento do consumo de corpos cetônicos. Essas alterações interferem na atividade do modulador mitocondrial de ROS - 1 (ROMO-1)⁴.

Uma das alterações moleculares expressas em indivíduos com DM2, que favorece a invasão celular SARS-CoV-2, é o aumento na síntese do receptor ECA-2 (Enzima Conversora de Angiotensina). Assim, a promoção da infecção ocorre por meio da interação desse receptor com a proteína spike do vírus, expresso devido à ativação do sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (RAAS). A elevada produção desse receptor ocorre devido à alta produção de RNA mensageiro para a síntese de ECA-2 em células mesangiais, contexto característico da DM^{24,9-12}.

Na DM2, observa-se uma hiperatividade do sistema imunológico que ocorre em uma fase mais avançada da doença, especificamente na fase III. Isso acontece devido à ativação dos macrófagos, que desencadeiam uma inflamação acentuada, resultando em uma tempestade de citocinas em resposta ao aumento da produção de moléculas pró-inflamatórias, incluindo alguns eicosanoides. Essa resposta inflamatória é uma tentativa do hospedeiro de controlar a replicação viral. No entanto, nota-se que o processo de reparo tecidual é prejudicado nesse cenário, onde os indivíduos infectados pelo.

SARS-CoV-2 apresentam uma grande quantidade de citocinas pró-inflamatórias e uma produção reduzida de citocinas anti-inflamatórias, fundamentais na prevenção de danos teciduais¹³.

Portanto, a invasão viral em indivíduos diabéticos está associada à alta expressão de receptores de ECA-2, e a gravidade da doença pode estar relacionada ao contexto inflamatório encontrado na DM2

REFERÊNCIAS:

1. Demir, S. et al. Emerging Targets in Type 2 Diabetes and Diabetic Complications. *Advanced Science*, 8, 2100275 (2021).
2. Brandão, S. C. S., Godoi, E. T. A. M., Ramos, J. de O. X., Melo, L. M. M. P. de & Sarinho, E. S. C. COVID-19 grave: entenda o papel da imunidade, do endotélio e da coagulação na prática clínica. *J. Vasc. Bras.* 19, e20200131 (2020).
3. Critchley, J. A. et al. Glycemic Control and Risk of Infections Among People With Type 1 or Type 2 Diabetes in a Large Primary Care Cohort Study. *Diabetes Care* 41, 2127–2135 (2018).
4. Amini, M. A., Karimi, J., Talebi, S. S. & Piri, H. The Association of COVID-19 and Reactive Oxygen Species Modulator 1 (ROMO1) with Oxidative Stress. *Chonnam Med. J.* 1–5 (2022).
5. Ferrari, F., Bock, P. M., Motta, M. T. & Helal, L. Mecanismos Bioquímicos e Moleculares da Captação da Glicose Estimulada pelo Exercício Físico no Estado de Resistência à Insulina: Papel da Inflamação. *Arq. Bras. Cardiol.* 113, 1139–1148 (2019).
6. Daryabor, G., Atashzar, M. R., Kabelitz, D., Meri, S. & Kalantar, K. The Effects of Type 2 Diabetes Mellitus on Organ Metabolism and the Immune System. *Front. Immunol.* 11, 1582 (2020).
7. Guilherme, A., Virbasius, J. V., Puri, V. & Czech, M. P. Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 9, 367–377 (2008).
8. Suri, S. et al. Role of interleukin-2 and interleukin-18 in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *J. Basic Clin. Physiol. Pharmacol.* 33, 185–190 (2022).
9. Pérez-Martínez, P., Carrasco Sánchez, F. J., Carretero Gómez, J. & Gómez-Huelgas, R. Solving one of the pieces of the puzzle: COVID-19 and type 2 diabetes. *Rev. Clínica Esp. Engl. Ed.* 220, 507–510 (2020).
10. WHO Coronavirus (COVID-19). World Health Organization (WHO). Disponível em: <https://covid19.who.int/>. Acesso em: 10 out. 2023.
11. Maldonado, M. J. C., Caiza, J. A. R., Caiza, G. E. R. & Arteaga, M. E. B. Características hematológicas en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *RECIMUNDO* 5, 20–31 (2021).
12. Pérez, P. C., Fernández, L. M., García-Cosío, M. D. & Delgado, J. F. Sistema renina-angiotensina-aldosterona y COVID19. Implicaciones clínicas. *Rev. Esp. Cardiol. Supl.* 20, 27–32 (2020).
13. Zhu, L. et al. Association of Blood Glucose Control and Outcomes in Patients with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes. *Cell Metab.* 31, 1068-1077.e3 (2020)
13. Zhu, L. et al. Association of Blood Glucose Control and Outcomes in Patients with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes. *Cell Metab.* 31, 1068-1077.e3 (2020).