

SUSCEPTIBILIDADE DAS CÉLULAS BETA-PANCREÁTICAS AO SARS-COV-2: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

SUSCEPTIBILITY OF PANCREATIC BETA CELLS TO SARS-COV-2: AN INTEGRATIVE REVIEW

Anna Cláudia Ferreira Nunes ^{1*}; Anna Lucinda Truyts Lima Vaz Guimarães ¹; Ciro Ferrari de Souza ¹; Igor de Oliveira Freire Monteiro ¹; Jean Carlos Pacheco Nepe ¹; Júlia de Oliveira Machado ¹; Lucas Felipe do Carmo Miranda ¹; Pedro Henrique Rosa Nogueira ¹; Renan Felipe Franco Moura ¹; Vinícius Costa da Silva ¹; Renato Rizo Ventura ²

1. Universidade Federal de Alfenas, Estudante de Medicina. 2. PhD em Neuroendocrinologia, Professor do departamento de Fisiologia.

*<mailto:anna.ferreira@sou.unifal-mg.edu.br>

RESUMO

INTRODUÇÃO: A pandemia causada pela SARS-CoV-2 trouxe inúmeros desafios à sociedade, gerando uma enorme carga global de saúde em busca de sua compreensão. Sabe-se que a SARS-CoV-2 possui manifestações que vão além do acometimento respiratório. Ao longo do tempo, o conhecimento acerca dos mecanismos e tropismos do vírus se modificou, permitindo uma maior compreensão da fisiopatologia da COVID-19. Acerca do potencial acometimento endócrino causado pelo SARS-CoV-2, é possível observar que as células beta-pancreáticas são suscetíveis à infecção pelo vírus, sendo válida a investigação acerca de tal correlação. Por tal motivo, procuramos estabelecer essa relação entre a infecção pelo SARS-CoV-2 e seus efeitos sobre as células beta pancreáticas. **METODOLOGIA:** As buscas foram realizadas com palavras-chave definidas, encontrando estudos indexados no banco de dados eletrônicos PubMed. **RESULTADO:** Após a leitura completa dos 63 artigos selecionados por meio dos critérios de inclusão e exclusão, foi possível observar que 42 retratam algum grau de susceptibilidade das células beta-pancreáticas à infecção por SARS-Cov-2. O presente trabalho procurou demonstrar que a infecção pelo SARS-CoV-2 está intimamente relacionada com efeitos deletérios às células beta pancreáticas. **CONCLUSÃO:** Através da revisão dos artigos selecionados, chegamos à conclusão de que o SARS-CoV-2 é um vírus que acomete o corpo humano de diversas maneiras diferentes, podendo gerar Diabetes Mellitus (DM) caso afete o funcionamento das células β . Ressaltamos a importância de mais estudos na área, visto que as consequências da pandemia do COVID-19 acompanharão a humanidade por um longo tempo, sendo de extrema relevância para a prática médica dos próximos anos.

PALAVRAS-CHAVE: COVID-19; SARS-CoV-2; Células Secretoras de Insulina; Diabetes Mellitus; Endocrinologia.

ABSTRACT

INTRODUCTION: The pandemic caused by SARS-CoV-2 has brought numerous challenges to society, generating a huge global health burden in search of understanding this phenomenon. It is known that SARS-CoV-2 has manifestations that goes beyond respiratory involvement. Over time, knowledge about the mechanisms and tropisms of the virus has changed, allowing

a greater understanding of the pathophysiology of COVID-19. Regarding the potential endocrine involvement caused by SARS-CoV-2, it is possible to observe that beta-pancreatic cells are susceptible to infection by the virus, and it is valid to investigate this correlation. For this reason, we sought to establish this relationship between SARS-CoV-2 infection and its effects on pancreatic beta cells. **METHODOLOGY:** The searches were carried out using defined keywords, finding studies indexed in the PubMed electronic database. **RESULTS:** After a complete reading of the 63 articles selected using the inclusion and exclusion criteria, it was possible to observe that 42 portrayed some degree of susceptibility of pancreatic beta cells to SARS-CoV-2 infection. This study sought to demonstrate that SARS-CoV-2 infection is closely related to deleterious effects on pancreatic beta cells. **CONCLUSION:** By reviewing the selected articles, we came to the conclusion that SARS-CoV-2 is a virus that affects the human body in several different ways and can lead to Diabetes Mellitus (DM) if it affects the functioning of β -cells. We emphasize the importance of more studies in this area, since the consequences of the COVID-19 pandemic will follow humanity for a long time, and are extremely relevant to medical practice in the coming years.

KEYWORDS: COVID-19; SARS-CoV-2; Insulin-Secreting Cells; Diabetes Mellitus; Endocrinology.

INTRODUÇÃO

Em meio aos desfechos da pandemia da COVID-19, os indivíduos com comprometimento da função pancreática foram categorizados como alto risco de hospitalização¹. Nesse viés, sabe-se que a infecção pelo segundo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2) induz uma disfunção transitória das células beta, o que pode causar um perfil hiperglicêmico descontrolado, ainda mais singular em pessoas cujo pâncreas já é acometido por diabetes mellitus (DM)². São diversos os dados clínicos que sugerem que o SARS-CoV-2 prejudica o controle glicêmico, descrevendo alterações funcionais, morfológicas e transcricionais, com prejuízo na secreção de insulina devido à redução do número de grânulos secretores nas células β ^{3,4}.

Logo, o coronavírus tem efeitos diretos no metabolismo glicêmico, ainda que na ausência de DM nos antecedentes pessoais, o que implica em necessidade elevada de secreção de insulina para controlar as crises hiperglicêmicas precipitadas pela COVID-19. Desse modo, é hipotético que o SARS-CoV-2 possa desenvolver um quadro de diabetes mellitus tipo II (DM2) ou I (DM1) em uma pessoa sem precedentes, devido à possível susceptibilidade das células β pancreáticas à referida infecção viral⁵.

Além dessa disfunção das células β pancreáticas, a infecção pelo SARS-CoV-2 induz uma resposta de apoptose celular dessas células^{4,6,8,9,30}, induzindo a um padrão pró-inflamatório, causando danos diretos ao tecido^{1,8,21}, capazes de induzir um quadro de hiperglicemia. Sob tal perspectiva, a COVID-19 induz uma tempestade de citocinas pró-inflamatórias e marcadores de morte celular, danificando a ilhota pancreática e comprometendo sua funcionalidade^{1,4,8,11,30,34}.

Logo, o objetivo desta revisão é revisar estudos que sugerem a existência ou inexistência de uma relação entre SARS-CoV-2 e células β pancreáticas, bem como elucidar os desfechos clínicos dessa possível associação. Ademais, tem-se como

propósito investigar a forma de ingresso do SARS-CoV-2 nas células β pancreáticas em indivíduos diabéticos e analisar a gravidade clínica ocasionada pela infecção de diabéticos por SARS-CoV-2 e suas principais vias fisiopatológicas.

METODOLOGIA

A pesquisa foi realizada utilizando o banco de dados eletrônicos PubMed, sendo almejados os artigos publicados entre os anos de 2020 e 2023 usando a combinação das seguintes palavras-chaves: "SARS-CoV-2", "COVID-19", "diabetes mellitus", "pancreatic cells" e "beta cells". A busca foi feita combinando as palavras-chave com o operador booleano "AND". Os artigos encontrados na base de dados PubMed foram considerados e classificados de acordo com alguns critérios prévios. No total, foram registrados 63 artigos e, em um processo de triagem, foram removidos aqueles que não atendiam aos objetivos propostos pela revisão, de modo que apenas 42 artigos foram considerados para elegibilidade, atendendo os propósitos estabelecidos.

Vários estudos acessados de modo on-line foram incluídos nesta revisão quando atendessem aos seguintes critérios: (1) publicados em inglês ou português, (2) correlação entre a susceptibilidade das células β à infecção por SARS-CoV-2, (3) apresentação de dados originais, obtidos em estudos clínicos, relato de caso ou artigos de revisão. Testes realizados in vitro e com estudos em animais também foram incluídos, uma vez que esse tipo de ensaio controlado de pesquisa permite melhor compreensão dos mecanismos celulares pelo qual o SARS-CoV-2 entra nas células β pancreáticas.

Outrossim, foram excluídos os artigos que não se encaixavam nos critérios mencionados e que abordaram temas divergentes ao objetivo da revisão. Destes, 8 artigos foram excluídos por apresentarem apenas opções terapêuticas medicamentosas ou não medicamentosas para COVID-19 ou DM, 6 artigos não estavam disponíveis gratuitamente, 5 não apresentavam a correlação entre células β pancreáticas e infecção por SARS-

CoV-2, 1 artigo estava duplicado e 1 foi excluído por ser uma descrição de reunião virtual.

RESULTADOS

Após leitura completa dos 63 artigos selecionados, por meio dos critérios de inclusão e exclusão, foi possível observar que 42 retratam algum grau de susceptibilidade das células β pancreáticas à infecção por SARS-CoV-2. Nota-se, pois, os efeitos da infecção das células β pancreáticas por SARS-CoV-2 os quais se relacionam, principalmente, com a susceptibilidade da ligação com os receptores ACE2^{5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21}, que são: diabetes de início recente^{3,6,7,8,18,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31}, cetoacidose diabética²⁸, diminuição na secreção de insulina^{1,4,28,29,32,33}, hiperglicemia^{1,4,23,24,31,32,33,34}, apoptose celular^{4,5,9,11,30,33}, autoimunidade pancreática^{9,31,35,36}, entre outros danos orgânicos.

A saber que a infecção por SARS-CoV-2 pode induzir a resistência insulínica pela diminuição da expressão de ACE2 nos pacientes infectados pelo vírus^{1,28}, propiciando um quadro de hiperglicemia, alguns estudiosos apontaram a ocorrência de diabetes de início recente em indivíduos que tiveram COVID-19. O cenário hiperglicêmico é determinante de pior prognóstico^{11,24,32,34,37} e está relacionado à indução pró-inflamatória, à desregulação dos receptores ACE2 e aos danos diretos às células β causados pelo coronavírus^{3,5,6,7,8,9,10,11,12,15,16,17,18,20,21}. Entretanto, outros pesquisadores evidenciaram que a ocorrência de hiperglicemia em pacientes com COVID-19 estava associada a um quadro de diabetes prévio mal controlado²³.

Relativo à cetoacidose diabética, notou-se que a infecção por SARS-CoV-2 pode agravar as manifestações de cetoacidose diabética, embora tais casos sejam menos numerosos em indivíduos com COVID-19²⁸. Estudos apontam que a COVID-19 pode estar associada a possíveis quadros de cetoacidose diabética^{6,25}, uma vez que a infecção causada pelo SARS-CoV-2 gera alterações fisiológicas indutoras do quadro de cetose em indivíduos diabéticos ou hígidos²⁸. Um dos casos analisados desenvolveu cetoacidose diabética, insuficiência renal aguda, hipertensão resistente e um quadro de diabetes mellitus em decorrência da infecção por COVID-19⁶. Um dos artigos levantou a hipótese de que a hiperglicemia e a cetoacidose em pacientes com COVID-19 relacionam-se, principalmente, com a presença de diabetes prévia e mal controlada, mas destaca a necessidade de acompanhamento a longo prazo para verificar tais associações²³.

A apoptose celular também foi listada como consequência possível da COVID-19, considerando que a infecção por SARS-CoV-2 mostrou-se capaz de induzir a apoptose das células β pancreáticas^{4,6,8,9,30}, tanto pela ligação aos receptores ACE2 da microvasculatura endotelial das ilhotas pancreáticas quanto pelas tempestades de citocinas e redox, induzindo a um padrão pró-inflamatório, causando danos diretos ao tecido^{1,8,21}.

Um dos estudos também destacou que, além da via apoptótica, outros mecanismos mostraram-se capazes de induzir o quadro de hiperglicemia e diabetes^{4,30}, como a transdiferenciação, a necroptose, a interrupção funcional das células β pancreáticas, formação de microtrombos e trombocitose, embora destaque a necessidade de mais estudos in vitro e in vivo para confirmação das hipóteses³⁰.

A infecção por SARS-CoV-2 também é suspeita de ocasionar possíveis processos de autoimunidade pancreática, considerando o papel das infecções virais na ativação incorreta e desregulada do sistema imune^{9,22,36}. Mediante investigação sobre a possibilidade do SARS-CoV-2 atuar como gatilho para destruição autoimune de células β pancreáticas e consequentemente aumentar a incidência de diabetes mellitus tipo 1, um aumento constatado na incidência de diabetes tipo 1 durante o primeiro ano de pandemia da COVID-19 constatou que existe a possibilidade de tais fatos estarem correlacionados³⁵.

Para Clark e Miranda (2021), não só a existência de uma correlação entre a COVID-19 e o diabetes deve ser destacada, mas também a relevância do acompanhamento a longo prazo, uma vez que o processo autoimune para desenvolvimento do diabetes tipo 1 leva de meses a anos, sendo importante uma análise mais ampla acerca da interferência da infecção por SARS-CoV-2 e o desenvolvimento do quadro clínico³¹.

DISCUSSÃO

O SARS-CoV-2 é um vírus que acomete o corpo humano de diversas maneiras, podendo até mesmo gerar Diabetes Mellitus (DM) caso afete o funcionamento das células β . Esse dado deve ser devidamente avaliado, já que seu predecessor, o SARS-CoV-1, atuou danificando as ilhotas pancreáticas a ponto de causar uma hiperglicemia transiente e desregulação, com consequente destruição das células β pancreáticas^{11,22,24}.

Para que haja um dano efetivo a essas células, a endocitose viral se faz importante, ocorrendo, principalmente, pela ligação da proteína spike do vírus aos receptores da enzima convertora de angiotensina II (ACE2) da célula^{6,9,18,19}. Feito isso, a enzima TMPRSS2, uma protease transmembrana, realiza a clivagem da proteína de espícula viral, permitindo a fusão entre as membranas, com consequente internalização do material genético viral, inibindo a expressão de ACE2 na membrana celular e lesando diretamente a célula^{4,6,9,18,19,37}. Isso diminui a metabolização de angiotensina II, que possui efeitos vasoconstritores e pró-oxidantes, em angiotensina 1-7^{1,6,7,8,22,23,38}, que tem efeito vasodilatador^{9,34,37}, ou seja, de modo direto e indireto, reduz-se o substrato disponível para conversão de angiotensina II em ACE2.

Quando a angiotensina II se liga ao receptor AT1R presente nos capilares das ilhotas pancreáticas, haverá uma redução do fluxo sanguíneo pela alteração da microcirculação local, incluindo rarefação destes capilares e remodelamento anormal das

ilhas, culminando em hipóxia^{8,10,34,37}. Tal redução do fluxo sanguíneo irá gerar uma disfunção nas células β e perda do controle glicêmico por haver uma diminuição na secreção de insulina, levando a uma hiperglicemia secundária à lesão de células β ^{10,34}.

Ademais, o comprometimento das células β pancreáticas produtoras de insulina é o fator mais importante de uma patogênese diabética relacionada à COVID-19. Apesar de controverso, estudos indicam que a expressão de ACE2 e TMRPSS2 nas células β não é significativa, o que impossibilitaria o dano dessas células por meio de uma infecção direta pelo vírus. No entanto, pesquisas descobriram uma alta expressão do receptor de Neuropilina-1 (NRP1) nas células β das ilhotas pancreáticas, evidenciando que este receptor assiste a entrada direta³⁹ e aumenta a infeciosidade do SARS-CoV-2⁴⁰, devido a sua ligação com a proteína spike⁴¹. Isso possibilita a infecção direta pelo SARS-CoV-2 e pode resultar no aumento da apoptose de células β e na redução da secreção de insulina induzida por glicose, acarretando um estado hiperglicêmico^{17,18}.

Em um estudo com ratos knock out para ACE2, foi observado que eles desenvolveram disfunção de células β independente de angiotensina II, sugerindo que os receptores de ACE2 presentes nas células β possuem um papel protetor e sua inibição pode corroborar para a piora do dano às células β . Desse modo, a expressão exacerbada do receptor de ACE2 pode melhorar a homeostase de glicose e sensibilidade das células β , enquanto que a menor expressão se relaciona ao desenvolvimento de resistência à insulina e redução de GLUT-4 e angiotensina^{1,6,7,8,22,23,38}, diminuindo a sensibilidade periférica à insulina¹¹.

Da mesma forma, há fortes indicações de que os receptores ACE2 são protetores de resistência insulínica, remodelamento patológico e sarcopenia em células musculares, a saber que o tecido muscular esquelético é o principal controlador periférico da glicemia. Novos estudos sobre os receptores ACE2 em células musculares sugerem, inclusive, um papel de proteção da perda muscular relativa à idade independente do sistema renina-angiotensina. Paralelamente, a presença de ACE2 no tecido muscular é uma importante via de infecção de SARS-CoV, relacionando-se ao dano muscular e à rabdomiólise observada em indivíduos acometidos pela doença⁴².

Vale ressaltar que, mesmo sendo um importante meio de entrada do SARS-CoV-2 na célula, o receptor de ACE2 possivelmente não é o único que possibilita a infecção celular. Isso se deve ao fato de muitas células possuírem esse receptor em suas membranas, como os macrófagos e as células do endotélio, mas tendo uma permissividade ao vírus nula ou significativamente diminuída quando se comparados às células β pancreáticas³⁸. Por isso, outros receptores, como o NRP1 e o TMRPSS2, podem ter uma relação essencial para a endocitose do vírus na célula-alvo^{8,34,38}. Um outro receptor importante

nesse processo é o já citado AT1R, já que a ligação de angiotensina II a esse receptor inibe a secreção de insulina estimulada por glicose, induzindo um quadro de DM.

De maneira contrária, um bloqueio de AT1R melhora a função das células β e aumenta a síntese de insulina e pró-insulina. Contudo, no quadro da COVID-19, observa-se que há um aumento da expressão de angiotensina II deflagrado pela inibição da ACE2, de modo a potencializar a inibição da secreção de insulina por estimular o AT1R e induzir estresse oxidativo, que deflagra um dano às células β pela indução de NADPH oxidase. De modo retroalimentar, a hiperglicemia gerada por tal processo aumenta a expressão de AT1R, levando a uma maior disfunção das células β e de inibição da secreção de insulina¹¹.

A infecção também poderá promover uma resistência insulínica associada ao aumento do estresse oxidativo nas ilhotas, de modo a afetar as células β . Nesse sentido, a própria disfunção das células β aumenta a produção e liberação de espécies reativas de oxigênio (EROs), gerando hipóxia e inflamação que pioram o metabolismo da glicose^{10,34,37}. Em indivíduos com DM2 pré-existente, a lipotoxicidade irá corroborar para um maior dano às células β e aumento de EROs. Os ácidos graxos livres podem induzir a produção local de IL-1 β e de citocinas pró-inflamatórias, que irão danificar as células pancreáticas, aumentando a produção de óxido nítrico e diminuindo a produção de ATP mitocondrial³⁴.

Dentre as substâncias presentes na tempestade de citocinas, ocasionada pelo estado inflamatório da COVID-19, destaca-se o TNF- α , relacionado com resistência insulínica, obesidade e inflamação das ilhotas, e a IL-6, que promove apoptose das ilhotas. Esses mediadores auxiliam na indução da resistência insulínica, desregulação das células β e inibição da secreção de insulina^{11,24,37}. Ainda nesse âmbito, a ligação do SARS-CoV-2 ao receptor de ACE2 das células β estimula a desintegrina metalolprotease A-17 (ADAM-17), que ativa a absorção de receptores ACE2 pela membrana celular e aumenta a produção de TNF- α . Foi evidenciado que a hiperglicemia ativa a ADAM-17 e estimula a absorção do receptor de ACE2 pelas células renais, comum em pacientes com DM2 e resistência insulínica. Se a hiperglicemia permanecer por muito tempo, pode piorar o curso da COVID-19 por causar glicação da ACE2 pancreática, facilitando a entrada do vírus nas células β ¹¹.

Além disso, a COVID-19 induz um estado inflamatório semelhante ao causado por DM2. Tal estado irá exaurir as células β ao hiperestimulá-las, danificando-as a longo prazo e causando sua disfunção. O estado inflamatório será consequência de uma tempestade de citocinas pró-inflamatórias e marcadores de morte celular, danificando as ilhotas pancreáticas^{1,8,11,34}. Ademais, se o paciente já apresentar DM e/ou obesidade, haverá uma predominância de macrófagos M1 (pró-inflamatórios) em relação aos M2 (anti-inflamatórios) no organismo, contribuindo ainda mais para o processo inflamatório da doença e suas

repercussões pancreáticas. Ademais, foi observado que, em pacientes com DM2, os níveis de RNA mensageiro e da expressão de ACE2 em células β foram muito elevados devido à presença de citocinas inflamatórias, o que torna as células β desses pacientes possivelmente mais susceptíveis a infecções severas^{10,37}.

As citocinas inflamatórias, como TNF- α e IL-6, também irão auxiliar na gênese e manutenção da resistência insulínica, definida pela tríade de secreção de glicose hepática, redução da utilização de glicose pelo músculo e aumento da lipólise, resultando na diminuição da resposta à insulina^{11,34}. Como se não bastasse, o uso de esteroides no tratamento da COVID-19 irá mitigar a recuperação de todo o dano gerado nas células β por esses diversos mecanismos inflamatórios e celulares, além de serem drogas conhecidamente diabetogênicas, facilitando e intensificando a hiperglicemia e podendo levar a uma cetoacidose diabética em casos mais graves^{11,34}.

A difusão dos antígenos virais e a sua propagação na circulação pode gerar uma resposta imune que envolva as células pancreáticas, ocasionando uma insulite autoimune. O dano nas células β pode liberar antígenos das ilhotas que podem reagir com epítomos virais que possuem homologias com esses autoantígenos, de modo que o corpo produzirá anticorpos contra as células β por causa dessa reação cruzada. Além do dano celular liberar antígeno, ao invadir as células β , o SARS-CoV-2 pode sequestrar os antígenos da célula, ativando uma ação autorreativa de linfócitos T. Se o indivíduo for geneticamente suscetível, uma infecção viral pode promover a liberação de citocinas e ativação de linfócitos T, contribuindo para o aparecimento de DM mais rápido. A longo prazo, a reação autoimune destrói as células β remanescentes, levando a um quadro de DM1 dependente de insulina algumas semanas ou meses após a infecção^{10,34}.

CONCLUSÃO

Por fim, com esta revisão é possível concluir que a susceptibilidade das células β pancreáticas à infecção por SARS-CoV-2 decorre da ação de outros receptores além do ACE2, como o NRP1, os quais são incumbidos de facilitar e potencializar essa infecção viral e, assim, subsidiar as inúmeras consequências clínicas mencionadas. Faz-se necessário mais pesquisas demonstrando o mecanismo fisiopatológico dessa infecção viral assistida.

Ademais, a base patológica para o quadro de resistência insulínica causado pela COVID-19 ainda se mantém desconhecida. Todavia, as hipóteses mais consolidadas apontam que a resistência insulínica advém da indução de apoptose, da exacerbação do perfil inflamatório e da diminuição na expressão de ACE2 pela infecção por SARS-CoV-2. De maneira análoga, sugere-se a potencialidade do desenvolvimento de diabetes de

início recente, a qual demanda mais estudos, principalmente em cenários transversais e longitudinais.

Portanto, devido à grande prevalência do assunto na atualidade, ressaltamos a importância de mais estudos na área, visto que as consequências da pandemia da COVID-19 acompanharão a humanidade por um longo tempo, sendo de extrema relevância para a prática médica dos próximos anos.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores certificam que não há conflito de interesse relacionado à publicação da referida revisão.

FINANCIAMENTO

O financiamento deste trabalho foi realizado por meios próprios dos autores

REFERÊNCIAS

1. MONTEFUSCO, L. et al. Acute and long-term disruption of glycometabolic control after SARS-CoV-2 infection. *Nature Metabolism*, v. 3, 774-785, 2021. DOI: 10.1038/s42255-021-00407-6
2. ABRAMCZYK, U. et al. Consequences of COVID-19 for the Pancreas. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 23, 2022. DOI: 10.3390/ijms23020864
3. MÜLLER, J.A., Groß, R., Conzelmann, C. et al. SARS-CoV-2 infects and replicates in cells of the human endocrine and exocrine pancreas. *Nature Metabolism*, v. 3, 149–165 2021. DOI: 10.1038/s42255-021-00347-1
4. WU, CT. et al. SARS-CoV-2 infects human pancreatic β cells and elicits β cell impairment. *Cell Metabolism*, v. 33, 2021. DOI: 10.1016/j.cmet.2021.05.013
5. STEENBLOCK, C. et al. Viral infiltration of pancreatic islets in patients with COVID-19. *Nature communications*, v. 12, 2021. DOI: 10.1038/s41467-021-23886-3
6. HOSSEINI, S. H.; ROUSHENAS, S.; BAZHDAN, L.; A challenging case of COVID-19: a COVID-19 positive adolescent presented with severe diabetic ketoacidosis, resistant hypertension. *BMC Endocrine Disorders*, v. 22, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12902-022-00979-8>
7. MEMOM, B.; ABDELALIM, E. M. A human pluripotent stem cell-based platform to study SARS-CoV-2 tropism and model virus infection in human cells and organoids. *Cell stem cell*, v. 27, 2020. DOI: 10.1016/j.stem.2020.06.015
8. HAYDEN, M. R. An immediate and long-term complication of COVID-19 may be type 2 diabetes mellitus: the central role of beta-cell dysfunction, apoptosis and exploration of possible mechanisms. *Cells*, v. 9, 2020. DOI: 10.3390/cells9112475
9. MUNIANGI-MUHITU, HERMINE et al. Covid-19 and diabetes: a complex bidirectional relationship. *Frontiers in*

- endocrinology, v. 11, 2020. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.582936>
10. XIE, LINGLI et al. COVID-19 and diabetes: a comprehensive review of angiotensin converting enzyme 2, mutual effects and pharmacotherapy. *Frontiers in endocrinology*, v.12, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.772865>
11. AL-KURAI SHY, HAYDER M. et al. COVID-19 in relation to hyperglycemia and diabetes mellitus. *Frontiers in cardiovascular medicine*, v.8, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.644095>
12. EL-HUNEIDI, W. et al. Expression of SARS-CoV-2 receptor "ACE2" in human pancreatic beta cells: to be or not to be! *Islets*, v.13, 2021. DOI: 10.1080/19382014.2021.1909970
13. EL-HUNEIDI, W. et al. Expression profile of SARS-CoV-2 host receptors in humans pancreatic islets revealed upregulation of ACE2 in diabetic donors. *Biology*, v. 9, 2020. doi: 10.3390/biology9080215
14. RANGU, R. et al. Going viral in the islet: mediators of SARS-CoV-2 entry beyond ACE2. *Journal of Molecular Endocrinology*, v. 69, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1530/JME-21-0282>
15. SABR, SOPHIA et al. Interactions between diabetes and COVID-19: A narrative review. *World journal of diabetes*, v. 12, 2021. DOI: 10.4239/wjd.v12.i10.1674
16. VAN DER HEIDE, VERENA et al. Limited extent and consequences of pancreatic SARS-CoV-2 infection. *Cell Reports*, v. 38, 2022. DOI: 10.1016/j.celrep.2022.110508
17. IBRAHIM, S.; MONACO, G. S. F.; SIMS, E. K. Not so sweet and simple: impacts of SARS-CoV-2 on the beta cell. *Islets*, v.13, 2021. DOI: 10.1080/19382014.2021.1909970
18. GERA VANDI, SHIRIN et al. SARS-CoV-2 and pancreas: a potential pathological interaction? *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*, v.32, 2021. DOI: 10.1016/j.tem.2021.07.004
19. COATE, KATIE C. et al. SARS-CoV-2 cell entry factors ACE2 and TMPRSS2 are expressed in the microvasculature and ducts of human pancreas but are not enriched in beta cells. *Cell metabolism*, v.32, 2020. DOI: 10.1016/j.cmet.2020.11.006
20. SZLACHCIC, WOJCIECH J. et al. SARS-CoV-2 infects an in vitro model of the human developing pancreas through endocytosis. *iScience*, v. 25, 2022. DOI: 10.1016/j.isci.2022.104594
21. FIGNANI, DANIELA et al. SARS-CoV-2 receptor angiotensin-I-converting enzyme type 2 (ACE2) is expressed in human pancreatic beta-cells and in the human pancreas microvasculature. *Frontiers in endocrinology*, v. 11, 2020. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.596898>
22. HOLLSTEIN, TIM et al. Autoantibody-negative insulin-dependent diabetes mellitus after SARS-CoV-2 infection: a case report. *Nature metabolism*, v. 2, 2020. <https://doi.org/10.1038/s42255-020-00281-8>
23. ACCIOLY, DOMENICO. Can COVID-19 cause diabetes? *Nature metabolism*, vol.3, 2021. doi: 10.1038/s42255-020-00339-7
24. GAVKARE, A. M. et al. COVID-19 associated diabetes mellitus: a review. *World journal of diabetes*, v. 13, 2022. doi: 10.4239/wjd.v13.i9.729
25. JEDRZEJAK, ANNA P. et al. Diabetes and SARS-CoV-2: Is there a mutual connection? *Frontiers in cell and developmental biology*, v. 10, 2022. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.913305>
26. ZORENA, K. et al. Environmental factors and the risk of developing type 1 diabetes-old disease and new data. *Biology*, v. 11, 2022. doi: 10.3390/biology11040608
27. SHAO, SIYING et al. Interaction of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 and diabetes. *Frontiers in endocrinology*, v. 12, 2021. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.731974>
28. SIDDIQUI, R. S.; ZIRKIYRVA, M.; SALIAK, M. Onset of ketosis-prone diabetes in the setting of COVID-19 infection. *Cureus*, v. 12, 2020. doi: 10.7759/cureus.10779
29. PAE, EUNG-KWON; HARPER, R. M. Potential mechanisms underlying hypoxia-induced diabetes in a rodent model: implications for COVID-19. *Children (Basel, Switzerland)*, v. 8, 2021. <https://doi.org/10.3390/children8121178>
30. MINE, KEIICHIRO et al. SARS-CoV-2 infection and pancreatic beta cell failure. *Biology*, v. 11, 2021. doi: 10.3390/biology11010022
31. CLARK, A. L.; MIRMIRA, R. G. SARS-CoV-2 infection os islets beta cells: evidence and implications. *Cell reports. Medicine*, v.2, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2021.100380>
32. SINGH, A. K.; KHUNTI, K. COVID-19 and diabetes, *Annual review of medicine*. v. 73, 2022. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-042220-011857>
33. KANETO, HIDEAKI et al. Molecular mechanism of pancreatic beta-cell failure in type 2 diabetes mellitus. *Biomedicines*, v. 10, 2022. doi: 10.3390/biomedicines10040818
34. PELLE, MARIA CHIARA et al. COVID-19 and diabetes-two giants colliding: from pathophysiology to management. *Frontiers in endocrinology*, v. 13, 2022. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.974540>
35. VLAD, ADRIAN et al. Increased incidence of type 1 diabetes during the COVID-19 pandemic in Romanian Children. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, v. 57, 2021. DOI: 10.3390/medicina57090973
36. GARDNER, G.; FRAKER, C. A. Natural killer cells as key mediators in type 1 diabetes immunopathology. *Frontiers in immunology*, v. 12, 2021. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.722979>

37. MICHALAKIS, K.; ILIAS, I. COVID-19 and hyperglycemia/diabetes. *World journal of diabetes*, v. 12, 2021. doi: 10.4239/wjd.v12.i5.642 See More
38. YANG, LIULIU et al. A human pluripotent stem cell-based platform to study SARS-CoV-2 tropism and model virus infection in human cells and organoids. *Cell stem cell*, v. 27, 2020. DOI: 10.1016/j.stem.2020.06.015
39. DALY, JL; et al. Neuropilin-1 is a host factor for SARS-CoV-2 infection. *Science*. 2020; vol. 370(6518):861-865. doi: 10.1126/science.abd3072.
40. CANTUTI-CASTELVETRI, L; et al. Neuropilin-1 facilitates SARS-CoV-2 cell entry and infectivity. *Science*. 2020; vol. 370(6518):856-860. doi: 10.1126/science.abd2985.
41. LI ZL; BUCK M. Neuropilin-1 assists SARS-CoV-2 infection by stimulating the separation of Spike protein S1 and S2. *Biophys J*. 2021; vol. 120(14):2828-2837. doi: 10.1016/j.bpj.2021.05.026]
42. YAMAMOTO, K; TAKESHITA, H; RAKUGI, H. ACE2, Angiotensin 1-7 and skeletal muscle: review in the era od COVID-19. *Clinical Science (2020)*, vol. 134. Page: 3047–3062. Doi.org/10.1042/CS20200486