

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



COVID-19 OLAN DİYABETİK HASTALARDA, MORTALİTE İLE İLİŞKİLİ
FAKTÖRLERİN RETROSPEKTİF OLARAK İNCELENMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Erdal MERT

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi Ersen KARAKILIÇ

Çanakkale 2022

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

COVID-19 OLAN DİYABETİK HASTALARDA, MORTALİTE İLE İLİŞKİLİ
FAKTÖRLERİN RETROSPEKTİF OLARAK İNCELENMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Erdal MERT

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi Ersen KARAKILIÇ

Çanakkale 2022

TEŞEKKÜR

Araştırma görevlisi olduğum süre ve tez hazırlama süresi boyunca bana destek olan , yol gösteren, bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen, kendi zamanından feragat edip bana yardımcı

olan ,beraber çalışmaktan onur duyduğum değerli tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Ersen KARAKILIÇ'a,

Tez hazırlama sürecinde yol gösteren ve ellerinden gelen her türlü yardımı yapan saygıdeğer Dr. Öğr. Üyesi Emre Sedar SAYGILI'ya , Prof. Dr. Coşkun BAKAR'a

Tez hazırlama sürecimde desteklerini esirgemeyen , Prof. Dr. Nihal Arzu MİRİCİ'ye , Prof. Dr. Alper ŞENER'e

İç Hastalıkları eğitimimde her türlü bilgi, desteği veren ve eğitimimi en iyi şekilde tamamlamamı sağlamak için yapmış oldukları katkı ve emeklerinden dolayı saygıdeğer Prof. Dr. Yavuz BEYAZIT'a, Prof. Dr. Yalçın ÇIRAK'a, Dr. Öğr. Üyesi Fatih KAMIŞ 'a, Dr. Öğr. Üyesi Lokman KORAL 'a, Dr. Öğr. Üyesi Serkan BAKIRDÖĞEN 'e , Dr. Öğr. Üyesi Celal ACAR 'a

Her zaman yanımda olan dostlarım Dr. Mert ONUK'a, Dr. Mücahit UGAR'a, Dr. Mehmet Ali ASLAN 'a, Dr. Abdurrahman YİĞİT 'e, Dr. Ferhat SAYGIN'a,

Uzmanlık eğitim sürem boyunca beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum araştırma görevlisi arkadaşlarıma, hemşirelere, sekreterlere ve diğer sağlık personellerine

Hayatım boyunca bana daima güvenen, ihtiyacım olan her zamanda yanımda olan, maddi ve manevi her konuda sabırla destek olup fedakârlıklarını esirgemeyen çok sevdiğim anneme, babama ve kardeşlerime sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Erdal MERT

Çanakkale, 2022

ÖZET

Giriş:

Çalışmamızın amacı COVID-19 nedeniyle hastaneye yatan Tip 2 diyabetes mellitus (DM) olan ve olmayan hastaların klinik özelliklerini, hastane içi ve taburculuk sonrası mortalite sonuçlarını karşılaştırmaktır.

Metod:

Çalışmamız retrospektif bir kohort çalışmasıdır. Çalışmamıza 23 mart 2020-22 aralık 2020 tarihleri arasında Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi hastanesinde COVID-19 tanısıyla yatırılan 18 yaş üstü ve Tip 2 DM tanısı olan hastalar alındı. Aynı aylarda COVID-19 nedeniyle yatırılan diyabetiklerin iki katı kadar sayıda non-diyabetik kontrol vakası, aynı cinsiyet ve benzer yaşlarda olmak üzere rastgele seçildi.

Hastaların laboratuvar ve klinik özellikleri hastane bilgi sisteminden elde edildi. Hastaların hastane içi mortalite durumları hastane bilgi sisteminde elde edilirken, taburculuk sonrası mortalite durumları 22 mart 2021 tarihinde Türkiye ölüm bildirim sisteminden alındı.

Sonuçlar:

Çalışmamıza ortalama yaşları 66.0 ± 12.9 olan 632 diyabetik ve 1264 diyabetik olmayan toplam 1896 hasta dahil edildi. Hastaların ortalama takip süresi 168.2 ± 103.8 gün olarak saptandı. Her iki grupta cinsiyetler ve yaş benzer oranda dağılmıştı. Komorbiditeler diyabetik grupta daha fazlaydı. Diyabetik grupta glukoz, A1C, kreatin değerleri diyabetik olmayan gruba göre daha yüksekti.

Diyabetik hastalarda akut böbrek yetmezliği, yoğun bakım yatışı, hastane içi mortalite, başvurunun 90. günündeki mortalite ve takip döneminin tamamını kapsayan toplam mortalite anlamlı olarak daha fazlaydı (%27.4 vs %20.6, $p = 0.001$). Diyabet varlığı total mortalite riskini 1.4 kat arttırmaktaydı. [aHR 1.426(CI:1.170-1.739)]

Diyabetik bireylerde, erkek cinsiyet (aHR 1.362), yaşı (aHR 1.059), KBH (aHR 2.274) total mortalite için risk faktörleriydi.

Taburculuk sonrası dönemin analizinde yaşı (aHR 1.078), KBH (aHR 2.255) ve DM varlığı (aHR 1.403), mortalite riskini arttırırken, ACE/ARB kullanımı mortalite riskini azalttığı (aHR 0.702) saptandı.

Karar: Hastanede COVID-19 nedeniyle yatan diyabetik hastalarda mortalite riski diyabet olmayanlara göre daha yüksekti. Hem diyabetik hem de non-diyabetik bireylerde taburculuk sonrası dönemde de yüksek mortalite oranları gözlemlendi. Diyabetlilerde yaşı, erkek cinsiyet ve KBH total mortalite için risk faktörleri olarak saptandı. Taburculuk sonrası dönemde yaşı, KBH, diyabet varlığı mortalite için risk faktörü iken, ACE/ARB kullanım öyküsü olanlarda mortalite açısından koruyucuydu. Özellikle DM, ileri yaşı ve KBH'ı olan hastaların COVID-19 taburculuğu sonrası dikkatle izlenmesi ve takip protokollerinin geliştirilmesi önerilir.

ABSTRACT

Introduction:

The aim of our study was to compare the clinical features, in-hospital and post-discharge outcomes of patients with and without Type 2 diabetes mellitus (DM) hospitalized for COVID-19.

Methods:

Our study is a retrospective cohort study. Patients over the age of 18 and diagnosed with Type 2 DM who were hospitalized with the diagnosis of COVID-19 in Çanakkale Onsekiz Mart University hospital between 23 March 2020 and 22 December 2020 were included in our study. As the control group, non-diabetic patients hospitalized for COVID-19 in the same months, of the same sex and of similar ages, were randomly selected as two control cases versus one diabetic.

The laboratory and clinical characteristics of the patients were obtained from the hospital database. While the in-hospital mortality date was obtained from hospital records, the post-discharge mortality date was obtained from the national death registry system online on March 22, 2021.

Results:

A total of 1896 patients, 632 diabetic and 1264 non-diabetic, with a mean age of 66.0 ± 12.9 years were included in our study. The mean follow-up period of the patients was 168.2 ± 103.8 days. Gender and age were similarly distributed in both groups. Comorbidities were higher in the diabetic group. Glucose, A1C, and creatinine values were higher in the diabetic group than in the non-diabetics.

Acute renal failure, intensive care unit admission, in-hospital mortality, mortality on day 90th of admission and total mortality including the entire follow-up period were significantly higher in diabetic patients (27.4% vs 20.6%, $p = 0.001$). The presence of DM increased the risk of total mortality 1.4 times. [aHR 1.426(CI:1.170-1.739)]

In diabetic individuals, male gender (aHR 1.362), age (aHR 1.059), presence of chronic kidney disease(CKD) (aHR 2.274) were determined as risk factors for total mortality.

In the analysis of the post-discharge period, it was determined that age (aHR 1.078), CKD (aHR 2.255) and presence of DM (aHR 1.403) increased the risk of mortality, while the usage of ACE/ARB decreased the risk of mortality (aHR 0.702).

Conclusion: Diabetic patients hospitalized for COVID-19 had a higher risk of mortality than those without diabetes. It was observed that both diabetic and non-diabetic individuals had high mortality rates in the post-discharge period. Age, male gender and CKD were risk factors for total mortality in diabetics. While age, CKD, and presence of diabetes were risk factors for mortality in the post-discharge period, the history of ACE/ARB use was protective in terms of mortality. In particular, it is recommended to carefully monitor patients with DM, advanced age and CKD after COVID-19 discharge and to develop follow-up protocols.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER.....	vii
KISALTMALAR	ix
ŞEKİLLER.....	xi
GÖRÜNTÜLER.....	xi
TABLolar	xii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 DİYABETES MELLİTUS	2
2.1.1 DİABETES MELLİTUS TANI KRİTERLERİ.....	3
2.1.2 DİABETES MELLİTUS PREVELANSI	4
2.1.3 DİABETES MELLİTUS ÇEŞİTLERİ	7
2.1.4 TİP 1 DİABETES MELLİTUS	8
2.1.5 TİP 2 DİABETES MELLİTUS	9
2.1.6 TİP 2 DİYABETES MELLİTUS RİSK FAKTÖRLERİ	10
2.1.7 DİABETES MELLİTUS'UN KRONİK KOMPLİKASYONLARI.....	11
2.1.8 DİABETES MELLİTUS VE MORTALİTE İLİŞKİSİ	14
2.2 COVID-19	15
2.2.1 COVID-19 ŞİDDETLİ HASTALIK İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ	16
2.2.2 COVID-19 KLİNİK BELİRTİ VE BULGULARI.....	18
2.2.3 COVID-19 LABORATUVAR BULGULARI	19
2.2.4 COVID-19 GÖRÜNTÜLEME BULGULARI	20
2.2.5 COVID-19 ÖLÜM ORANLARI.....	22
2.3 COVID-19 İLE DİABETES MELLİTUS İLİŞKİSİ	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM	26
4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	27
5. BULGULAR.....	28
6. TARTIŞMA.....	39

7. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	43
8. KAYNAKLAR.....	44



KISALTMALAR

DM: Diabetes mellitus

T1DM: Tip 1 Diabetes mellitus

T2DM: Tip 2 Diabetes mellitus

IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu

HNF-1 α : Hepatosit nükleer faktör-1 α

MODY1-11: Gençlerde görülen erişkin tipi diyabet formları 1-11
(maturity onset diabetes of the young 1-11)

HNF-4 α : Hepatosit nükleer faktör-4 α ,

IPF-1: İnsülin promotör faktör-1

HNF-1 β : Hepatosit nükleer faktör-1 β

NeuroD1: Nörojenik diferansiyasyon 1,

BLK: Beta lenfosit-spesifik kinaz,

DNA: Deoksi- ribonükleik asit,

HIV: İnsan immun eksiklik virusu,

DIDMOAD sendromu: Diabetes insipidus, diabetes mellitus, optik atrofi ve
sağırılık (deafness) ile seyreden sendrom (Wolfram sendromu)

KLF11: Kruppel like factor 11

CEL: Carboxyl ester lipase (bile salt-dependent lipase)

PAX4: Paired box4

ABCC8: ATP-binding cassette C8

KCNJ11: Potassium inwardly-rectifying channel J11

INS: İnsülin.

RT-PCR: reverse- transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu

DKA: Diabetik ketoasidoz
KVH:Kardiyovasküler hastalık
KKH: Koroner kalp hastalığı
COVID-19 : Coronavirus disease 2019
A1C=HBA1C :glikolize hemoglobin A1C
LDH:laktat dehidrogenaz
TNF- alfa : tümör nekroz faktörü -alfa
CRP:C-reaktif protein
IL-6: İnterlökin-6
HT: Hipertansiyon
KOAH: kronik obstruktif akciğer hastalığı
HL: hiperlipidemi
KAH: koroner arter hastalığı
KBH:kronik böbrek hastalığı
SVH: serebrovasküler hastalık
aOR: adjusted odds ratio

ŞEKİLLER

Şekil 2.1 Yetişkinlerde (20-79 yaş) Diabetes mellitus'un tahmini yaşa göre ayarlanmış karşılaştırmalı prevalansı (2019 yılı).....	5
Şekil 2.2 2019, 2030 ve 2045'te yetişkinlerde (20-79 yaş) yaş grubuna göre Diabetes mellitus prevalansı.....	6
Şekil 2.3 2019, 2030 ve 2045'te diyabetli kadın ve erkek (20-79 yaş) sayısı.....	6
Şekil 2.4 Tip 1 diabetin tipik semptomları.....	8
Şekil 2.5 Diabetes mellitus komplikasyonları.....	13
Şekil 2.6 Amerika Birleşik Devletleri'ndeki bir rapordaki en sık görülen semptomlar	19
Şekil 2.7 COVID-19'luları değerlendiren bir incelemedeki Torax BT anormallikleri	22
Şekil 2.8 Bir metaanalizde yaşa göre COVID-19'lularda ölüm oranı.....	23
Şekil 5.1 İncelenenlerin toplam sağ kalım eğrisi (Kaplan-Meier eğrisi).....	32
Şekil 5.2 İncelenenlerin yaş grubuna göre sağ kalım eğrisi (Kaplan-Meier eğrisi).....	33
Şekil 5.3 İncelenenlerin Yaş gruplarının Toplam Exitus durumuna göre dağılım.....	33
Şekil 5.4 İncelenenlerin diyabet olma durumuna göre sağ kalım eğrisi (Kaplan-Meier eğrisi).....	34
Şekil 5.5 İncelenenlerin sağ kalım durumlarını etkileyen faktörlerin,Forest Plot Grafiği.....	37

GÖRÜNTÜLER

Görüntü 1 COVID-19 için tipik BT görüntüleme özellikleri.....	21
---	----

TABLULAR

Tablo 2.1 Diabetes Mellitus tanı kriterleri	4
Tablo 2.2 Diabetes mellitus türleri	7
Tablo 5.1 İncelenenlerin diyabet olma durumlarına göre genel özellikleri.....	28
Tablo 5.2 İncelenen hasta gruplarının sonlanım noktalarına göre dağılımı.....	31
Tablo 5.3 Tüm katılımcıların total mortalite durumunu etkileyen faktörlerin incelendiği cox regresyon analizi.....	35
Tablo 5.4 İncelenenlerin diyabet olma durumuna göre sağ kalım durumu.....	35
Tablo 5.5 DM'lilerin sağ kalım durumlarını etkileyen faktörlerin Cox Regresyon analizi ile incelenmesi.....	37
Tablo 5.6 Taburculuk sonrası mortalite durumlarını etkileyen faktörlerin Cox Regresyon analizi ile incelenmesi.....	38

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes mellitus (DM), dünya çapında diğer hastalıkların ve ölümlerin başlıca nedenlerinden biridir. Tip 2 diabet (T2DM), Türkiye nüfusunun yaklaşık % 16'sını etkiler ve dünya çapında yaygınlığının yetişkinlerde % 9,3 olduğu tahmin edilmektedir, bu da 463 milyon kişiye eşittir. ¹⁻³

DM, dünya çapında giderek artan bir şekilde sağlık sorunları haline gelmekte ve çeşitli enfeksiyonlar, enfeksiyon sonrası komplikasyonlar ve ölümler için kritik risk faktörü olarak kabul edilmektedir. DM'in , konakçı bağışıklığı üzerinde enfeksiyona yatkınlık ve enfeksiyon şiddeti açısından zararlı etkileri olduğu gösterilmiştir. ⁴ DM'ye sahip olmak ; genellikle enfeksiyon prognozunu kötüleştirir ve diyabetik hastalardaki sepsis vakalarında (genel popülasyona kıyasla) daha fazla morbidite ve mortalite görülür. ⁵

2019 koronavirüs hastalığı (COVID-19) salgını, SARS-CoV-2 (ciddi akut solunum sendromu koronavirüs 2) adlı yeni bir zarflı RNA beta-koronavirüsünün neden olduğu uluslararası endişe verici bir halk sağlığı sorunu haline geldi. COVID-19 hastalığının belirtileri ; asemptomatik hastalıktan, şiddetli akut solunum yolu enfeksiyonuna kadar uzanan bir yelpazeyi kapsamaktadır. ⁶⁻⁸ COVID-19'un insandan insana bulaşması, hastalığın çok daha geniş yayılma riskini önemli ölçüde arttırmaktadır. 22 Eylül 2021 tarihi itibariyle global olarak , 228,807,631 COVID-19 vakası ve 4,697,099 ölüm rapor edildi. ⁹ Şu anda, COVID-19 vakalarının sayısı hala dünyada artmaktadır ve bu durum salgınla ilgili küresel çaptaki endişeleri arttırmaktadır. ¹⁰

COVID-19 olan her yaştaki bireyde şiddetli hastalık olarak görülen ; hastaneye yatma, entübasyon ve sonuç olarak ölüm hali ortaya çıkabilir.Ancak şiddetli hastalık riski en fazla olan kişiler , ileri yaştakiler veya DM dahil tıbbi komorbiditeleri olan kişilerdir. ^{11,12}.

Diyabet komplikasyonlarının, mortalite ile olan ilişkisi birçok araştırmaya konu olmuştur ^{13,14}. Ancak görece yeni hastalık olan COVID-19 ve DM ilişkisi hakkında halen çok az şey bilinmektedir. COVID-19'un yeni farkedilen

özelliklerinden biri de hastane içi mortalite oranları dışında taburcu olan hastalarda da erken dönemde ölüm oranlarının yüksek olmasıdır ^{15,16} . Çalışmamızın amacı DM 'un COVID-19 da hastane içi ve taburculuk sonrası mortalitesi üzerine etkisi olup olmadığını araştırmak ve diyabet hastalarına COVID-19 mortalitesinin belirleyicilerini anlamaya çalışmaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 DİYABETES MELLİTUS

Diabetes mellitus, hiperglisemi ile karakterize bir grup metabolik hastalıktır. İnsülin sekresyonundan ve/veya insülin etkisinden kaynaklanan kusurlar ile meydana gelir.Diyabetik hastalarda görülen kronik hiperglisemi sonucunda gözler, böbrekler, sinirler, kalp ve kan damarları olmak üzere çeşitli organların uzun süreli hasarları , yetmezlikleri görülebilir.

Otoimmün,genetik veya çevresel nedenlerde pankreasın B-hücrelerinin yıkımı nedeniyle insülin eksikliği veya insülin etkisine dirençle birlikte hiperglisemi olur.İnsülin hedef dokulardaki etkinliği azalınca karbonhidrat, yağ ve protein metabolizması anormallikleri meydana gelir.

Belirgin hiperglisemi ile birlikte ; poliüri, polidipsi, kilo kaybı, bazen polifaji ve bulanık görme gibi belirtiler meydana gelir. Büyüme bozukluğu ve bazı enfeksiyonlara yatkınlık da olabilir. Akut olarak DM'nin hayatı tehdit eden sonuçları olan hiperozmolar hiperglisemik durum ,diyabetik ketoasidoz meydana gelebilir. ¹⁷

2.1.1 DİABETES MELLİTUS TANI KRİTERLERİ

Diyabet tanısı için ; açlık plazma glukozu (APG), 75 g oral glukoz tolerans testi (OGTT) sırasında iki saatlik plazma glukozu veya glikolize hemoglobin a1c (A1C) tanı testi için kullanılabilir.

Bir hasta ; klasik hiperglisemi semptomları (susama,çok su içme,sık idrara çıkma, kilo kaybı, bulanık görme) ile başvurduğunda ve rastgele kan şekeri değeri 200 mg/dL veya daha yüksek olduğunda, DM tanısı kolaylıkla konur. Tip 1 diyabet (T1DM)'li hastaların çoğu semptomatiktir ve plazma glukoz konsantrasyonları ≥ 200 mg/dL'nin oldukça üzerindedir. T2DM'li bazı hastalarda da, semptomatik hiperglisemi ve ≥ 200 mg/dL kan şekeri de mevcuttur.

Asemptomatik bir bireyde DM tanısı (genellikle T2DM) aşağıdaki kriterlerden herhangi biri ile konulabilir. AKŞ değerleri ≥ 126 mg/dL ,75 g OGTT sonrası 2.saat plazma glukoz değerleri. ≥ 200 mg/dL veya A1C değerleri \geq % 6.5 olması gerekir.¹⁸

Asemptomatik hastada DM teşhisi ancak sonraki bir günde, aynı testi tekrar ölçümle teyit edilmelidir. Ancak iki farklı test (örneğin açlık kan şekeri , A1C) mevcutsa ve DM tanısı için uyumluysa ek testlere gerek yoktur.¹⁹ İki farklı test uyumsuz ise, tanıyı doğrulamak için , DM tanısı koyduran test tekrarlanmalıdır.²⁰ Tablo 2.1 de DM tanı kriterleri sıralanmıştır.

Tablo 2.1 DM tanı kriterleri ¹⁸

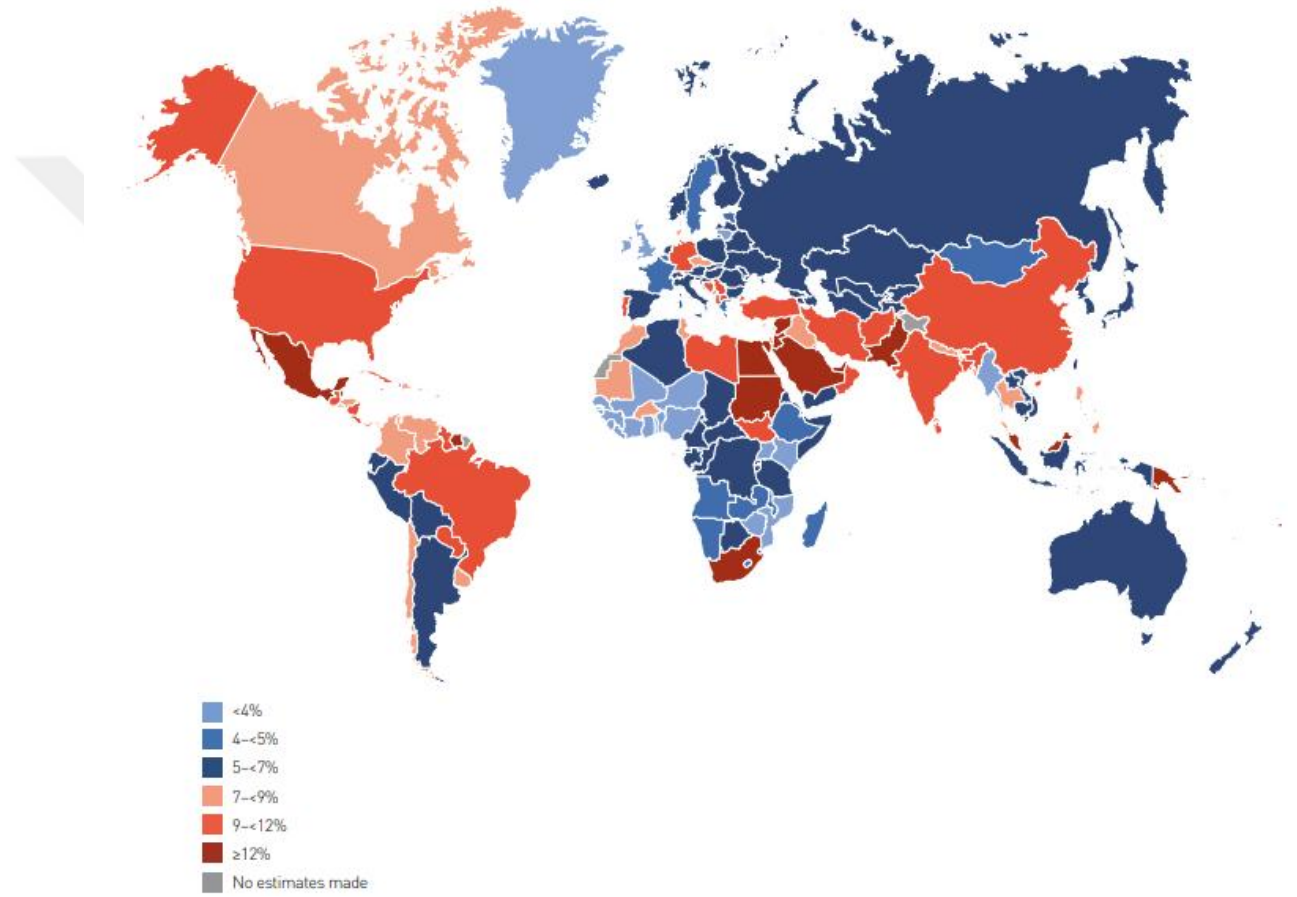
1-A1C \geq 6.5%. Test, NGSP sertifikalı ve DCCT testine göre standardize edilmiş bir yöntem kullanılarak bir laboratuvarında gerçekleştirilmelidir.*
2-AKŞ \geq 126 mg/dL . Açlık, en az 8 saat boyunca kalori alınmaması olarak tanımlanır.*
3- OGTT sırasında 2 saatlik plazma glukozu \geq 200 mg/dL . Test, suda çözülmüş 75 g glikoz eşdeğeri içeren, bir glikoz yükü kullanılarak Dünya Sağlık Örgütü tarafından tarif edildiği şekilde yapılmalıdır.*
4. Klasik hiperglisemi veya hiperglisemik kriz semptomları olan bir hastada, rastgele bir plazma glukozu \geq 200 mg/dL .
A1C: glikolize hemoglobin; NGSP: Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı; DCCT: Diabet Kontrolü ve Komplikasyon Çalışması; AKŞ: açlık plazma glukozu; OGTT: oral glukoz tolerans testi. *Semptomatik hiperglisemi yoksa ; teşhis için aynı numuneden veya iki ayrı test numunesinden, iki anormal test sonucu gerekir.

2.1.2 DİABETES MELLİTUS PREVELANSI

20-79 yaş arası tahmini 463 milyon yetişkin şu anda DM ile yaşıyor. Bu da Dünyada bu yaş grubundaki nüfusunun %9.3'tür. Toplam sayının 2030 yılına kadar 578 milyona (%10.2) ve 2045 yılına kadar 700 milyona (%10.9) çıkması bekleniyor. IDF Orta Doğu ve Kuzey Afrika (MENA) Bölgesi; yetişkinlerde yaşa göre, 2019' da %12.2 ile en yüksek DM prevalansına sahiptir (sırasıyla 2030'da %13.3 ve 2045'te %13.9). IDF Afrika (AFR) Bölgesi; yetişkinlerde yaşa göre, 2019'da en düşük prevalansa sahiptir (2030'da %5.1 ve 2045'te %5.2) .Bu durum kısmen daha düşük kentleşme, yetersiz beslenme ve daha düşük aşırı kilo düzeylerine bağlanabilir. Bununla birlikte, bu bölgedeki diyabetli kişilerin sayısının 2045 yılına kadar %143 oranında artması bekleniyor . 2019'da diyabetli yetişkinlerin en fazla olduğu ülkeler Çin, Hindistan ve Amerika Birleşik

Devletleri'dir ve 2030'a kadar da böyle kalacağı tahmin edilmektedir (Şekil 2.1).
2

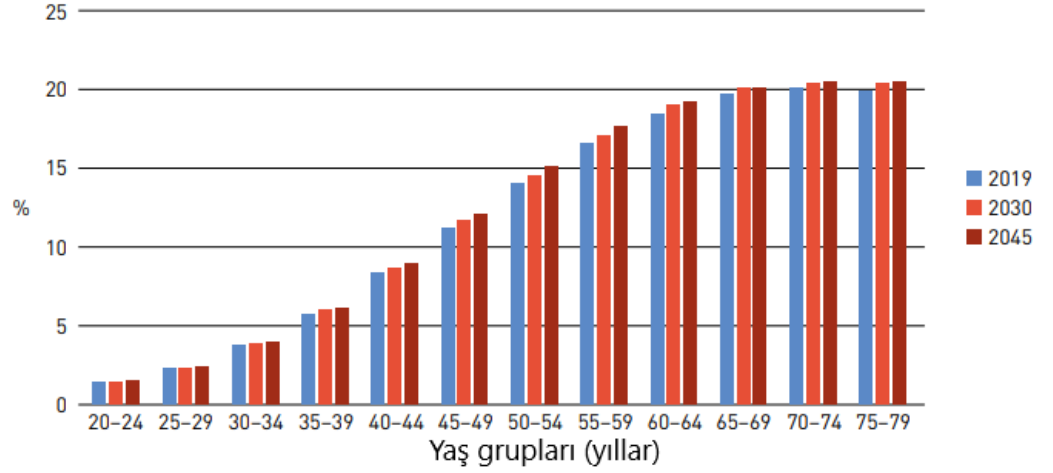
Ülkemizde diyabet prevelansı dünya ile benzer şekilde giderek artmaktadır. 2011 TURDEP verilerinde 20 yaş üzeri toplumda diyabet prevelansı %13.7 saptanmıştır ve 10 yıl önceki verilere göre 2 kata yakın artış olduğu görülmüştür
21



Şekil 2.1 Yetişkinlerde (20-79 yaş) DM'nin tahmini yaşa göre ayarlanmış karşılaştırmalı prevelansı (2019 yılı) ²

2019 yılı verilerine göre DM prevelansı , yaş ilerlemesine göre artmaktadır. Benzer eğilim 2030 ve 2045 yılları için de tahmin edilmektedir. DM prevelansı 20-24 yaş arası yetişkinler arasında en düşüktür (2019'da %1.4). 75-

79 yaş arası yetişkinler arasında DM prevalansı daha yüksektir ve %19.9 olarak tahmin edilmektedir.(2019'da) Bu oranın sırasıyla 2030 yılında %20.4 ve 2045 de %20.5'e yükselmesi bekleniyor (Şekil 2.2).²



Şekil 2.2 2019, 2030 ve 2045'te yetişkinlerde (20-79 yaş) yaş grubuna göre DM prevalansı ²

20-79 yaş arasındaki kadınlarda DM'nin tahmini prevalansı , erkeklerden biraz daha düşüktür (kadınlarda %9.0'a karşılık ,erkeklerde %9.6). 2019 yılında yaklaşık 17.2 milyon daha fazla sayıda erkek DM hastası mevcuttur. 2030 ve 2045'e kadar hem erkekler hem de kadınlar da DM prevalansının artması beklenmektedir. (Şekil 2.3).

	2019		2030		2045	
	Diyabet olan insan sayısı (milyon)	Prevalence (%)	Diyabet olan insan sayısı (milyon)	Prevalence (%)	Diyabet olan insan sayısı (milyon)	Prevalence (%)
Erkekler	240.1	9.6	296.7	10.4	357.7	11.1
Kadınlar	222.9	9.0	281.8	10.0	342.5	10.8

Şekil 2.3 2019, 2030 ve 2045'te DM'li kadın ve erkek (20-79 yaş) sayısı ²

2.1.3 DİABETES MELLİTUS ÇEŞİTLERİ

Tablo 2.2 Diabetes mellitus türleri ²²

I. Tip 1 diabet (T1DM) (Genellikle mutlak insülin eksikliğine sebep olan β -hücre yıkımı vardır)	
II. Tip 2 diabet (T2DM) (İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir)	
III. Gestasyonel diabetes mellitus (GDM: Gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle doğumla birlikte düzelen diyabet formudur)	
IV. Diğer spesifik diabet tipleri	
A. β-hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları) <ul style="list-style-type: none">• 20. Kromozom, HNF-4α (MODY1)• 7. Kromozom, Glukokinaz (MODY2)• 12. Kromozom, HNF-1α (MODY3)• 13. Kromozom, IPF-1 (MODY4)• 17. Kromozom, HNF-1β (MODY5)• 2. Kromozom, NeuroD1 (MODY6)• 2. Kromozom, KLF11 (MODY7)• 9. Kromozom, CEL (MODY8)• 7. Kromozom, PAX4 (MODY9)• 11. Kromozom, INS (MODY10)• 8. Kromozom, BLK (MODY11)• Mitokondriyal DNA• 11. Kromozom, Neonatal DM (INS, Kir6.2, ABCC8, KCNJ11 mutasyonu)• 11. Kromozom, KJN11 (MODY13), 3. Kromozom, APL11 (MODY14), Diğerleri	E. İlaç veya kimyasal ajanlar <ul style="list-style-type: none">• Atipik anti-psikotikler• Anti-viral ilaçlar• β-adrenerjik agonistler• Diazoksid• Fenitoin• Glukokortikoidler• α-İnterferon• Nikotinik asit• Pentamidin, Proteaz inhibitörleri• Tiyazid grubu diüretikler• Tiroid hormone, Vacor, Statinler• Diğerleri (Transplant rejeksiyonunu önlemek için kullanılan ilaçlar vs)
B. İnsülinin etkisindeki genetik defektler <ul style="list-style-type: none">• Leprechaunism, Lipoatrofik diyabet• Rabson-Mendenhall sendromu• Tip A insülin direnci, Diğerleri	F. İmmun aracılıklı nadir diyabet formları <ul style="list-style-type: none">• Anti insülin-reseptör antikorları• Stiff-man sendromu• Diğerleri
C. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları <ul style="list-style-type: none">• Fibrokalkülöz pankreatopati, Hemokromatoz• Kistik fibroz, Neoplazi	G. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar <ul style="list-style-type: none">• Alström sendromu, Down sendromu• Friedreich tipi ataksi• Huntington korea, Klinefelter sendromu• Laurence-Moon-Biedl sendromu• Miyotonik distrofi, Porfiriya• Prader-Willi sendromu

2.1.4 TİP 1 DİABETES MELLİTUS

Tip 1 diyabet (T1DM), pankreas beta hücrelerinin otoimmün yıkımı ile karakterizedir ve mutlak insülin eksikliğine yol açar. T1DM, yetişkinlerde DM'nin yaklaşık % 5 ila 10'unu oluşturur. Diyabetik ketoasidoz, yeni teşhis edilen T1DM'li yetişkinlerin yaklaşık % 25'inde ilk başvuru nedeni olabilir. T1DM'li erişkinlerde , çocuklara göre salgılama kapasitesinin kaybı genellikle daha yavaştır. ²³ Bu nedenle, T1DM'li yetişkinlerin tanıdan önce daha uzun süresi vardır ve çocuklardan daha uzun süreli tipik hiperglisemi semptomlarına (poliüri, polidipsi, halsizlik, ani kilo kaybı vb) sahip olmaları muhtemeldir. ²⁴ Şekil 2.4 de en sık görülen semptomlar gösterilmiştir. ²

Yetişkinlerin % 2 ila 12'sinde, klinik tablo T2DM'inkine benzerdir, yani yaşlılıkta başlar ve başlangıçta insüline bağımlı değildir. Hastalığın seyrinde daha sonra gelişen otoimmün aracılı insülin eksikliği ile ortaya çıkar. ²³ Bu bazen yetişkinlerin gizli otoimmün diabeti (LADA) olarak adlandırılır.



Şekil 2.4 T1DM'nin tipik semptomları ²

2.1.5 TİP 2 DİABETES MELLİTUS

Tip 2 diyabetin patogenezi anlamak, çeşitli faktörler nedeniyle karmaşıktır.²⁵ Hastalar muhtemelen değişen derecelerde, insülin direnci ve eksik insülin sekresyonu kombinasyonu ile başvururlar.^{26,27}

İnsülin direncinin altında yatan nedenin ağırlıklı olarak çevresel etkenler olan aşırı yeme, hareketsiz yaşam tarzı ve sonuçta ortaya çıkan aşırı kilo ve obezite ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Daha az olarak ,yaşlanma ve genetiğin de katkıları olduğu düşünülmektedir. Bu durumun tersine, eksik insülin salgılanması; büyük ölçüde genetik etkilerin ve pankreas beta hücre işlevinin bir sonucudur. Ayrıca, hipergliseminin kendisi pankreas beta hücre fonksiyonunu bozabilir ve insülin direncini şiddetlendirebilir, bu da metabolik durumun kötüleşmesine neden olan bir hiperglisemi kısır döngüsüne yol açar.^{27,28}

T2DM , yetişkinlerde açık ara en yaygın DM tipidir ve diyabetli hastaların % 90'ından fazlasını oluşturur. Genellikle insülin direncinin olduğu, beta hücresinden ilerleyici insülin sekresyonunun kaybına bağlı olarak hiperglisemi ile karakterizedir ve göreceli olarak insülin eksikliği ile sonuçlanır. Hastaların çoğu başvuru anında asemptomatiktir ve rutin laboratuvar değerlendirmesinde hiperglisemi tespit edilerek daha fazla test yapılması gerekir. Tarama yoluyla DM'nin daha erken teşhis edilmesine yönelik çabalarla birlikte semptomatik DM sıklığı azalmaktadır.^{2,29}

Hipergliseminin klasik semptomları olan poliüri, polidipsi, noktüri, bulanık görme ve kilo kaybı görülebilir. Poliüri genellikle serum glukoz konsantrasyonu; glukoz geri emilimi için renal eşik olan, 180 mg/dL'nin üzerine çıktığında oluşur. Glikozüri, ozmotik diürece (yani poliüri) ve hipovolemiye neden olur .Bu durum da polidipsiye yol açabilir.

T2DM'li yetişkinlerde nadiren; belirgin hiperglisemi, şiddetli dehidratasyon ve bilinç bulanıklığı ile karakterize olan hiperozmolar hiperglisemik durum (ketoasidoz olmadan) ortaya çıkabilir.Şiddetli enfeksiyon,Myokard infarktüsü(MI),serebrovasküler hastalık(SVH) vb durumlar da eşlik ediyorsa DKA ortaya çıkabilir.³⁰

2.1.6 TİP 2 DİYABETES MELLİTUS RİSK FAKTÖRLERİ

- Aile öyküsü: herhangi bir birinci derece akrabasında T2DM aile öyküsü olan bireylerin diyabet geliştirme riski, ailesinde diyabet öyküsü olmayan bireylerle karşılaştırıldığında, iki ila üç kat artar . Hem annesinde hem de babasında T2DM öyküsü olanlarda, T2DM riski daha yüksektir (beş ila altı kat).^{31,32}

-Etnisite — 20 yıldan fazla süredir Nurses' Health Study'den (NHS) elde edilen veriler, BMI için düzeltilmiş kadınlarda DM geliştirme riskinin Beyaz Amerikalılarla karşılaştırıldığında ; Asyalı, İspanyol ve Siyah Amerikalılar için arttığı görülmüş (göreceli risk [RR] sırasıyla 2.26, 1.86 , ve 1.34).³³

-Obezite — Vücut ağırlığındaki artış ile , bozulmuş glikoz toleransı (BGT) veya T2DM riski artar .³⁴⁻³⁶

- Egzersiz — Sedanter bir yaşam tarzı enerji tüketimini azaltır, kilo alımını teşvik eder ve T2DM riskini artırır.³⁷ Kilo alımı olmasa bile fiziksel hareketsizlik, T2DM riskini arttırmaktadır. İsveçli erkekler üzerinde yapılan bir kohort çalışmasında; 18 yaşında düşük aerobik kapasite, kas gücü ve normal VKİ'si olan erkeklerde bile , 25 yıl sonra T2DM riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir.³⁸

-Sigara içmek — Birkaç büyük prospektif çalışma; sigara içmenin , T2DM riskini arttırdığını göstermiştir.³⁹⁻⁴¹ Bir dizi gözleme dayalı olarak; kesin bir nedensel ilişki kurulmamış olmakla birlikte, sigara içimi ile DM arasında bir ilişki biyolojik olarak mümkündür. Sigara içmek, oral glukoz alınmasından sonra kan glukoz konsantrasyonunu daha fazla arttırabilir.³⁹ Sigara içmek insülin duyarlılığını bozabilir.³⁹ Sigara içimi, karın yağ dağılımı artışı ve daha yüksek bel-kalça oranı ile bağlantılıdır ve glikoz toleransı üzerinde etkisi olabilir.^{42,43}

- Uyku süresi — Uykunun miktarı ve kalitesi, 10 prospektif çalışmanın meta-analizinin bulgularıyla gösterildiği gibi, T2DM gelişme riskini öngörebilir . Yaklaşık sekiz saat/gün uyku ile karşılaştırıldığında; kısa (≤ 5 ila 6 saat/gün) ve

uzun (>8 ila 9 saat/gün) uyku süresi, T2DM riskinin artmasıyla anlamlı olarak ilişkiliydi (RR 1.28 ve 1.48). , sırasıyla).⁴⁴

- Diyet— Batı tarzı diyet; yüksek miktarda kırmızı et, yüksek yağlı süt ürünleri paketlenmiş gıdalar, tereyağı, şekerleme, tatlılar ve kızarmış gıdalar ile karakterizedir. 42.000'den fazla erkek sağlık uzmanı üzerinde yapılan bir çalışmada, batı tarzı diyet, diyabet riskinde artışla (BMI, fiziksel aktivite, yaş veya aile öyküsünden bağımsız olarak) ilişkilendirilmiştir (RR 1.6, %95 GA 1.3-1.9).^{45,46}

Akdeniz diyeti; meyveler, sebzeler, kuruyemişler, kepekli tahıllar ve zeytinyağı bakımından yüksek gıdalar ile karakterizedir. Başlangıçta DM olmayan 13.000'den fazla İspanyol lisansüstü öğrenciyle yapılan ileriye dönük kohort çalışmasında; akdeniz diyeti , düşük DM riskiyle ilişkilendirilmiştir.⁴⁷

Prospektif kohort çalışmalarının meta-analizlerinde; daha yüksek magnezyum alımı olan hem erkeklerde hem de kadınlarda, T2DM riski daha düşüktür.^{48,49} Magnezyumdan zengin gıdalar olarak ,fındık, kepekli tahıllar ve yeşil yapraklı sebzeler bulunur.

2.1.7 DİABETES MELLİTUS'UN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

Diyabetten kaynaklanan morbidite; hem makrovasküler hastalığın (ateroskleroz), hem de mikrovasküler hastalığın (retinopati, nefropati ve nöropati) bir sonucudur. Tip 2 DM 'de hastalık başlangıcı genellikle sinsidir ve bu nedenle tanı gecikir. Sonuç olarak, DM komplikasyonları tanı anında mevcut olabilir.⁵⁰ Hiperglisemi, hipertansiyon (HT) ve dislipideminin tedavisi ile komplikasyonların gelişimi geciktirilebilir.

Benzer şekilde HT tedavisine ek olarak, bir anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörlerinin veya anjiyotensin II reseptör blokerlerinin (ARB'ler) ve endikeyse bir sodyum-glukoz ko-transporter 2 (SGLT2) inhibitörünün uygulanması özellikle nefropatinin ilerlemesini azaltabilir. Lazer tedavisi ve

vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) inhibe edici ajanların , intraoküler enjeksiyonu, ileri retinopatiyi ve görme kaybını iyileştirebilir.

Hiperglisemi, HT ve dislipidemi tedavisi ile, miyokard enfarktüsü (MI), felç, alt ekstremitte amputasyonu ve son dönem böbrek hastalığı dahil olmak üzere DM ile ilgili çeşitli komplikasyonların insidansını azalttığı görülmektedir. ^{13,51,52}

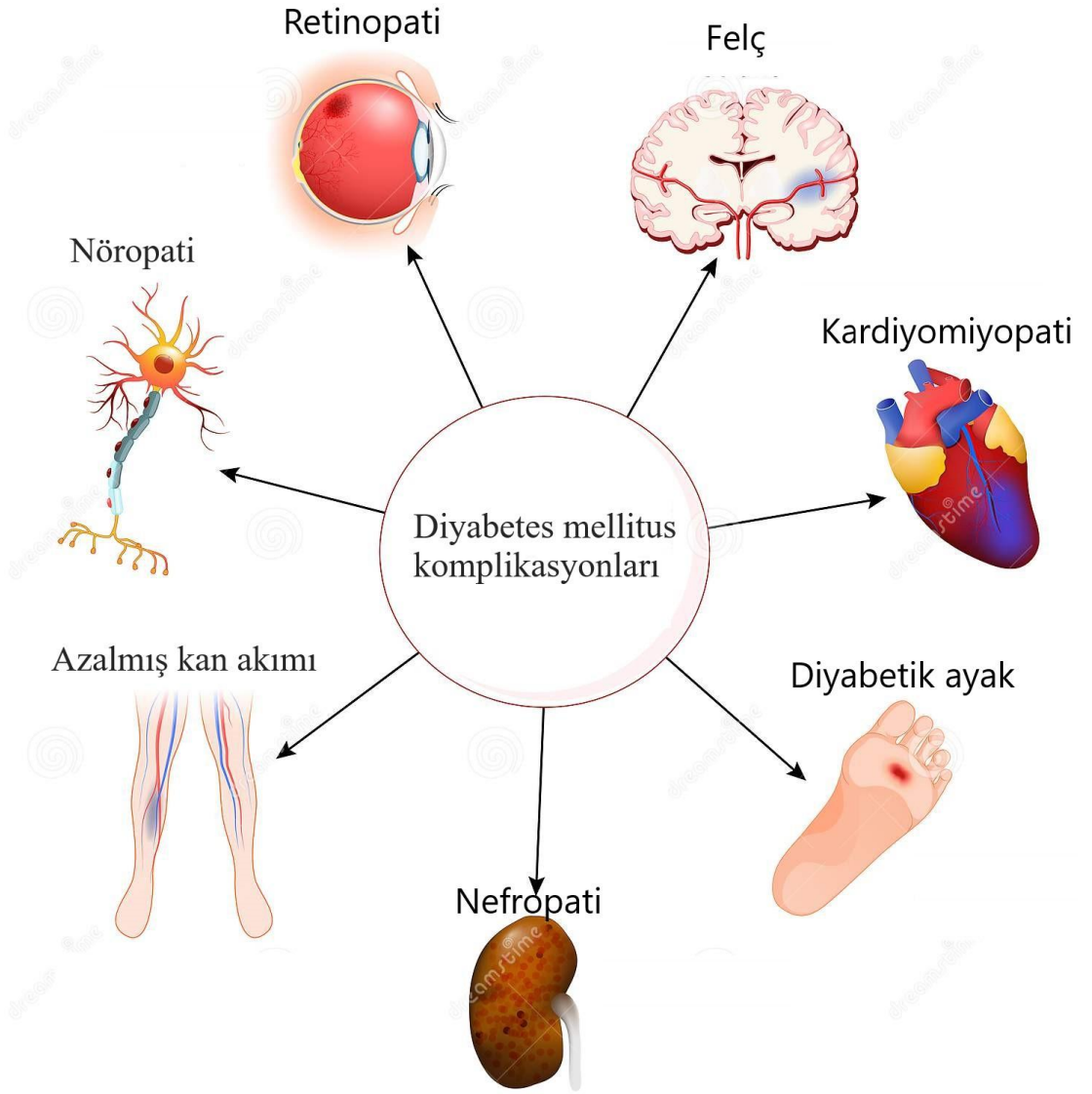
Diyabetli hastalar, hem kırma kusurları (düzeltilebilir görme bozukluğu), katarakt ve glokom (diyabetli kişilerde daha yaygın olan) hem de retinopati ile ilişkili görme kaybı açısından yüksek risk altındadır. ^{53,54} Yıllık rutin göz muayenesi önerilir.

DM'li hastaların ayakları her ziyarette görsel olarak incelenmelidir. Aksi takdirde daha ciddi ayak sorunlarına neden olabilecek olan tırnak bakımı, barotravmaya, mantar enfeksiyonlarına ve nasır oluşumuna neden olan uygun olmayan ayakkabılarla ilgili sorunları belirlemek mümkün olmayabilir. Ülser ve amputasyonu öngören risk faktörlerini belirlemek için DM'li hastalarda yıllık olarak kapsamlı bir ayak muayenesi yapılmalıdır. ^{55,56}

İdrar örneğinde; idrar albümin-kreatinin oranının ölçülmesi, tüm DM'li hastalarda albumin atılımındaki artışı saptamak için tercih edilen tarama stratejisidir. Her yıl tekrarlanmalıdır. Artmış idrar protein atılımı, diyabetik nefropatinin en erken klinik bulgusudur. ⁵⁷

İdrar albümin-kreatinin oranı testi (mg/g), 24 saatlik idrar değerleriyle (mg/gün) korelasyon gösteren nicel bir sonuç verir. Normal albümin atılım hızı günde 30 mg'dan (20 mcg/dk) azdır. 30 ila 300 mg/gram albümin-kreatinin oranı değerleri, orta derecede artmış albüminüri (eski adıyla mikroalbüminüri) olarak kabul edilir ve genellikle diyabetik nefropatinin göstergesidir . Albümin-kreatinin oranı değerleri 300 mg/gram üzerindeki , ciddi şekilde artmış albüminüriyi (eski adıyla makroalbüminüri) temsil eder ve aşikar proteinüri, klinik böbrek hastalığı , dipstick pozitif proteinüri olarak da adlandırılır. ⁵⁷

KAH(koroner arter hastalığı) taraması olarak kan basıncı, açlık lipid profili, sigara içme öyküsü değerlendirmesi yaparız. DM'li asemptomatik hastalarda rutin olarak egzersiz stres testi yapılmamaktadır. ¹⁴



Şekil 2.5 DM komplikasyonları: nefropati, diyabetik ayak, nöropati, retinopati, felç ,azalmış kan akışı ve kardiyomiyopati ⁵⁸

2.1.8 DİABETES MELLİTUS VE MORTALİTE İLİŞKİSİ

Tedavi hedefi olarak , çoğu hasta için \leq % 7'lik bir A1C değeri olabilir. A1C hedefine ulaşmak için, 80 ila 130 mg/dL açlık glukozu ve 180 mg/dL'den düşük tokluk glukozu (yemekten 90 ila 120 dakika sonra) hedef olarak verilmiştir. ^{59,60}

% 7.0 ila 7.9'luk bir hedef, 50 yaş ve üzeri T2DM'li yaklaşık 48.000 hastayı kapsayan geriye dönük bir kohort çalışmasının sonuçlarıyla da desteklenmektedir. ⁶¹

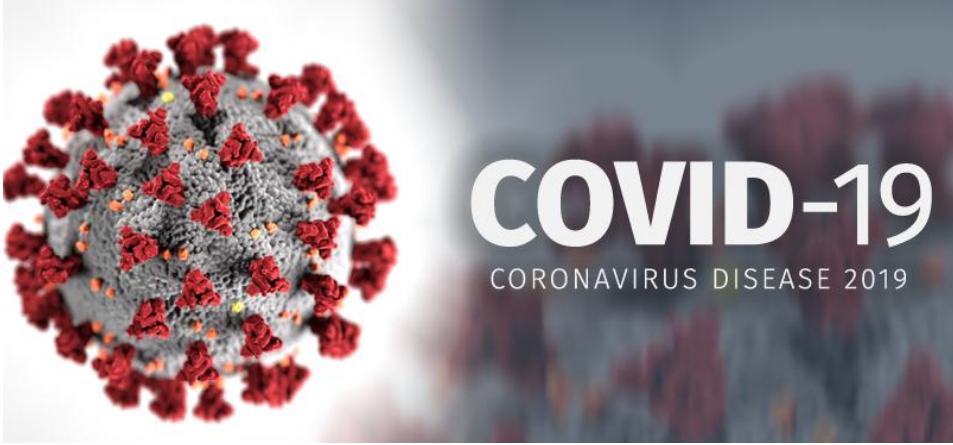
A1C ve ölüm oranı arasında U şeklinde bir ilişki vardı ve A1C değerleri 6.5'in altında veya % 8'in üzerindeyken ölüm riski artıyor.

İnsülin direnci, hiperinsülinemi ve yüksek kan şekeri; aterosklerotik KVH ile ilişkilidir. ^{62,63} INTERHEART çalışmasında DM, popülasyona atfedilebilir ilk MI riskinin % 10'unu oluşturuyordu ⁶⁴. DM ile ilişkili tüm nedenlere bağlı ölüm riski, önceki bir MI ile ilişkili tüm nedenlere bağlı ölüm riski ile karşılaştırılmıştır.

⁶⁵ Bu gruplarda ölüm nedenleri eşit sıklıkta olmasa da (KVH kaynaklı ölüm, diyabetli hastalarda daha sıktır), 2002 Ulusal Kolesterol Eğitim Programı raporu, DM'yi KKH risk eşdeğeri olarak tanımlamıştır ve en yüksek risk kategorisine yükseltmiştir. ³²

Kronik böbrek hastalığına (KBH) ve son dönem böbrek hastalığına ilerleme önemli bir endişe olmasına rağmen, kardiyovasküler olaylar ile daha sık meydana gelir. ⁶⁶⁻⁶⁸ Daha yüksek albüminüri seviyeleri (30 mg/g'nin altındakiler bile) ve daha düşük eGFR seviyeleri kardiyovasküler olaylar ve ölüm riskini artırır. ⁶⁹⁻⁷¹ Yüksek kardiyovasküler risk altındaki hastalarda, kardiyovasküler olayların insidansı, idrar albümin atılımındaki her 10 katlık artış için yaklaşık 2.5 kat ve eGFR'nin her yarılanması için yaklaşık iki kat daha yüksektir. ^{72,73}

2.2 COVID-19



Coronavirüsler önemli insan ve hayvan patojenleridir. 2019'un sonunda, Çin'in Hubei Eyaletindeki bir şehir olan Wuhan'da bir grup pnömoni vakasının nedeni olarak yeni bir koronavirüs tespit edildi. Hızla yayıldı, Çin genelinde bir salgınla sonuçlandı ve ardından dünyanın diğer ülkelerinde artan sayıda vaka geldi. Şubat 2020'de Dünya Sağlık Örgütü, 2019 koronavirüs hastalığı anlamına gelen COVID-19 hastalığını belirledi.⁷⁴

COVID-19'a neden olan virüs, şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) olup ; daha önce 2019-nCoV olarak adlandırılıyordu.

Bir incelemede , SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan kişilerin % 33'ünün hiçbir zaman semptom geliştirmedeğini tahmin ediyor.⁷⁵

Semptomatik enfeksiyon spektrum olarak;hafif ile kritik arasında değişir ,enfeksiyonların çoğu şiddetli değildir.^{76,77} Spesifik olarak, Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi'nden yaklaşık 44.500 onaylanmış enfeksiyonu içeren ve hastalık şiddeti tahmini olan bir raporda⁷⁸:

- Hafif hastalık (pnömoni yok veya hafif pnömoni) % 81 olarak rapor edildi.
- Şiddetli hastalık (örneğin, dispne, hipoksi veya 24 ila 48 saat içinde görüntüleme > % 50 akciğer tutulumu) % 14'ünde rapor edildi.

- Kritik hastalık (örneğin, solunum yetmezliği, şok veya çoklu organ disfonksiyonu) % 5 olarak rapor edildi.

Genel vaka ölüm oranı % 2.3 idi; kritik olmayan vakalar arasında ölüm bildirilmemiştir.

2.2.1 COVID-19 ŞİDDETLİ HASTALIK İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ

Şiddetli hastalık, herhangi bir yaştaki sağlıklı bireylerde ortaya çıkabilir, ancak ağırlıklı olarak ileri yaştaki veya altta yatan belirli tıbbi komorbiditeleri olan yetişkinlerde görülür. Spesifik demografik özellikler ve laboratuvar anormallikleri de şiddetli hastalıkla ilişkilendirilmiştir.

Her yaştaki birey SARS-CoV-2 enfeksiyonu kapabilir, ancak en sık orta yaş ve üzeri yetişkinler etkilenir ve yaşlı yetişkinlerin ciddi hastalığa sahip olma olasılığı daha yüksektir.

COVID-19'lu hastaneye yatırılan hastaların birkaç kohortunda, medyan yaş 49 ile 56 arasındaydı.^{7,8,77} Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi'nin yaklaşık 44.500 doğrulanmış enfeksiyonu içeren bir raporunda, hastaların % 87'si 30 ila 79 yaşları arasındaydı.⁷⁸ Benzer şekilde, Çin'den gelen verilere dayanan bir modelleme çalışmasında, COVID-19 için hastaneye yatış oranı yaşla birlikte arttı, 20 ila 29 yaşları arasında % 1, 50 ila 59 yaşları için % 4 ve 80 yaşından büyükler için % 18 olarak görülmüş.⁷⁹

İleri yaş ayrıca mortalite artışı ile ilişkilidir.^{78,80-82} Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi'nin bir raporunda, vaka ölüm oranları, tüm kohortta % 2.3'lük vaka ölüm oranının aksine, 70 ila 79 yaş ve 80 yaş ve üstü arasında sırasıyla % 8 ve % 15 idi.⁷⁸ Birleşik Krallık'tan yapılan bir analizde, 80 yaş ve üzeri bireylerde ölüm riski, 50 ila 59 yaş arasındaki bireyler arasındaki ölüm riskinin 20 katıydı.⁸²

Komorbiditeler — Şiddetli hastalık ve ölümlle ilişkilendirilen komorbiditeler ve diğer durumlar şunlardır^{78,82-85}:

-Kardiyovasküler hastalık

- Diyabetes mellitus
- Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ve diğer akciğer hastalıkları
- Kanser (özellikle hematolojik maligniteler, akciğer kanseri ve metastatik hastalık) ⁸⁶
- KBH
- Solid organ veya hematopietik kök hücre nakli
- Obezite ⁸⁷
- Sigara ⁸⁸

Laboratuvar anormallikleri - Belirli laboratuvar özellikleri de daha kötü sonuçlarla ilişkilendirilmiştir. Bunlar ^{12,89-92} şunları içerir:

- Lenfopeni <800/microL (≥ 21 yaş için normal aralık: 1800 - 7700/microL)
- Trombositopeni
- Yüksek karaciğer enzimleri
- Yüksek laktat dehidrojenaz (LDH) >245 U/L (normal aralık: 110 ila 210 U/L)
- Yüksek inflamatuvar belirteçler (örn. C-reaktif protein [CRP] >100 mg/L (normal aralık: <8.0 mg/L), ferritin >500 mcg/L (normal aralık: kadınlarda 10 ila 200 mcg/L; erkeklerde 30 ila 300 mcg/L))
- Yüksek inflamatuvar sitokinler (örn. interlökin 6 [IL-6] ve tümör nekroz faktörü [TNF]-alfa)
- Yüksek D-dimer > 1000 ng/mL (normal aralık: <500 ng/mL)
- Yükselmiş protrombin zamanı (PT)
- Yüksek troponin >normal üst sınırın 2 katı (troponin T yüksek duyarlılığı için normal aralık: kadınlarda 0 ila 9 ng/L; erkeklerde 0 ila 14 ng/L)
- Yüksek kreatin fosfokinaz (CPK) > normal üst sınırın 2 katı (normal aralık: 40 ila 150 birim/L)
- Akut böbrek hasarı (kreatinin yüksekliği)

Genetik faktörler — Hastanın genetik faktörleri de ağır hastalıkla ilişkili olarak değerlendirilmektedir .^{93,94}

2.2.2 COVID-19 KLİNİK BELİRTİ VE BULGULARI

COVID-19 için kuluçka süresi genellikle maruziyetten sonraki 14 gün içindedir ve çoğu vaka maruziyetten yaklaşık dört ila beş gün sonra meydana gelir.⁹⁵⁻⁹⁷

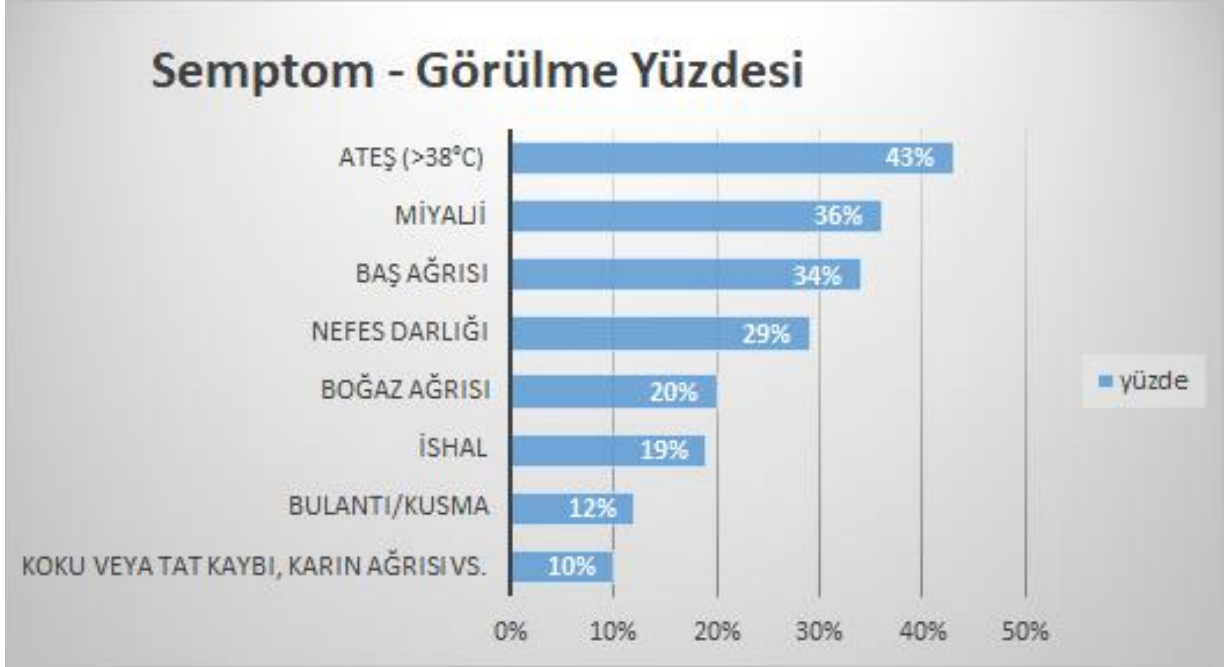
Doğrulanmış semptomatik COVID-19'lu 1099 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, medyan kuluçka süresi dört gündü (iki ila yedi gün arasında)⁹⁸. Çin'de tanımlanabilir maruziyete sahip 181 doğrulanmış vakadan elde edilen verileri kullanan bir modelleme çalışması, semptomların enfekte bireylerin % 2.5'inde 2.2 gün içinde ve enfekte olmuş kişilerin % 97.5'inde 11.5 gün içinde gelişeceğini tahmin etmiştir.⁹⁹ Bu çalışmada medyan kuluçka süresi 5.1 gündü.

Semptomatik COVID-19 hastaları arasında öksürük, kas ağrısı ve baş ağrısı en sık bildirilen semptomlardır. İshal, boğaz ağrısı ve koku veya tat anormallikleri gibi diğer özellikler de tanımlanmıştır.¹⁰⁰

Pnömoni ; başlıca ateş, öksürük, dispne ve göğüs görüntülemesinde bilateral infiltratlarla karakterize, enfeksiyonun en sık görülen ciddi belirtisidir .^{7,8,77,97}

Bazı klinik özellikler (özellikle koku veya tat bozuklukları) COVID-19 ile diğer viral solunum yolu enfeksiyonlarından daha yaygın olsa da¹⁰¹, COVID-19'u güvenilir bir şekilde ayırt edebilecek spesifik semptom veya işaret yoktur.¹⁰²

Amerika Birleşik Devletleri'nde CDC'ye bildirilen semptom durumu bilinen 370.000'den fazla onaylanmış COVID-19 vakasının raporundaki en sık görülen semptomlar ateş, miyalji, baş ağrısı ve nefes darlığıdır (Şekil 2.6).¹⁰³



Şekil 2.6 Amerika Birleşik Devletleri'ndeki bir rapordaki en sık görülen semptomlar¹⁰³

2.2.3 COVID-19 LABORATUVAR BULGULARI

Hastanede yatan COVID-19 hastalarında lenfopeni, yüksek aminotransaminaz seviyeleri, yüksek laktat dehidrojenaz seviyeleri, yüksek inflamatuvar belirteçler (örneğin, ferritin, CRP ve eritrosit sedimentasyon hızı) ve pıhtılaşma testlerindeki anormallikler yaygın laboratuvar bulguları arasında yer alır.^{8,97,104}

Toplam beyaz kan hücresi sayısı değişebilse de, lenfopeni özellikle yaygındır.^{7,77,100} Örnek olarak, New York City'de COVID-19 ile hastaneye yatırılan 393 yetişkin hastadan oluşan bir seride, % 90'ında lenfosit sayısı <1500/microL

olmakla birlikte ; lökositoz (>10.000/microL) veya lökopeni (<4000/microL) olanlar yaklaşık % 15 oranında rapor edilmiştir .¹⁰⁴

Başvuru sırasında, pnömonili birçok hasta normal serum prokalsitonin seviyelerine sahiptir; fakat yoğun bakım ünitesinde bakım gerektirenlerde, yükselme olasılıkları daha yüksektir. ^{7,8,77}

Yüksek D-dimer seviyeleri ve daha şiddetli lenfopeni dahil olmak üzere çeşitli laboratuvar özellikleri, kritik hastalık veya ölümlerle ilişkilendirilmiştir .⁷

COVID-19 hastalarındaki baskın pıhtılaşma anormallikleri, artan venöz tromboembolizm riskine ile ilişkilidir.

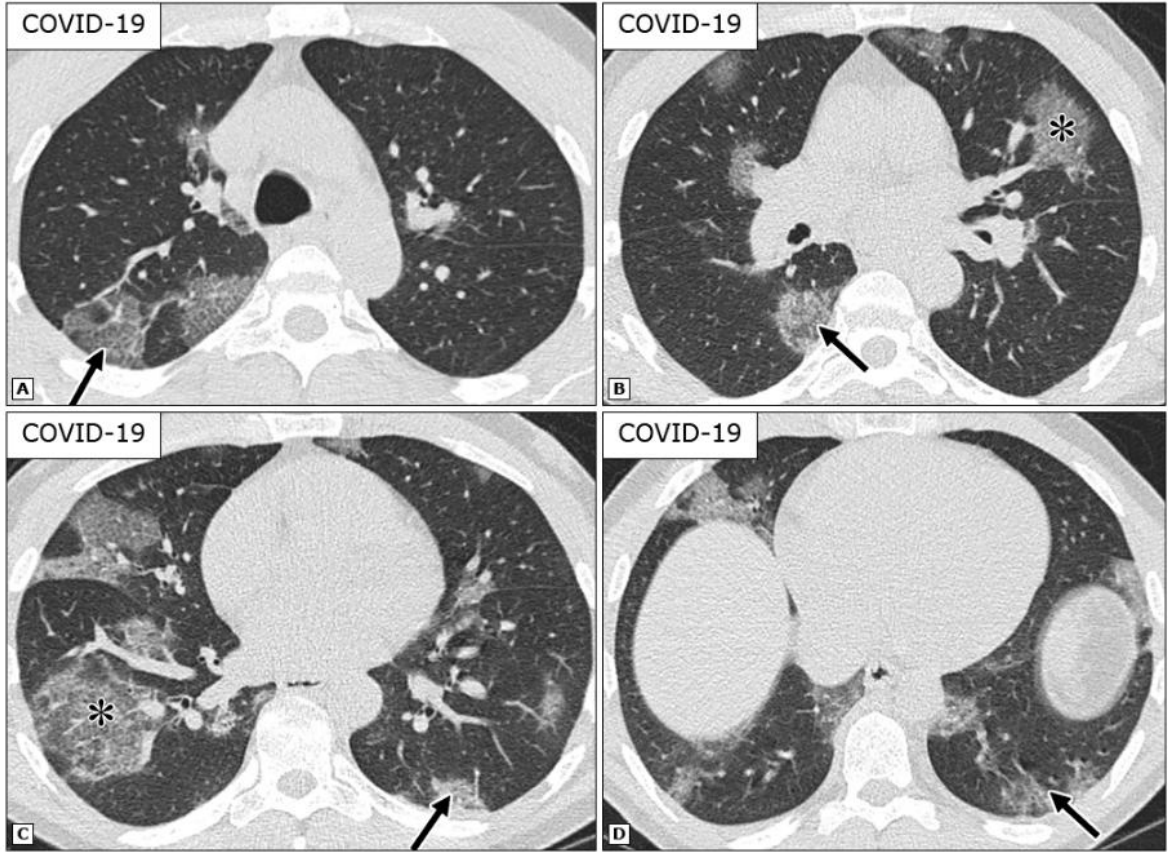
Bu durum bazı uzmanlar tarafından; tromboinflamasyon veya COVID-19 ile ilişkili koagülopati (CAC) olarak adlandırılmıştır Ciddi şekilde etkilenen hastalarda Dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) bildirilmiştir .^{105,106}

Laboratuvar bulguları, COVID-19 pnömonisi (entübe) olan 24 seçilmiş hastadan oluşan bir seri vakada incelendiğinde ; Protrombin zamanı (PT) ve aPTT normal veya hafif uzamış, Trombosit sayısı normal veya artmış (ortalama, 348.000/microL),Fibrinojen artışı (ortalama, 680 mg/dL),D-dimer artışı (ortalama, 4877 ng/mL) görülmüştür .¹⁰⁷

2.2.4 COVID-19 GÖRÜNTÜLEME BULGULARI

Erken veya hafif hastalıkta akciğer grafileri normal olabilir. Hong Kong'da belgelenmiş COVID-19'lu 64 hastanın retrospektif bir çalışmasında, % 20'sinde hastalık sırasında herhangi bir anda göğüs radyografisinde herhangi bir anormallik görülmedi. Yaygın anormal radyografi bulguları olarak ; bilateral, periferik ve alt akciğer bölgesi dağılımları ile konsolidasyon ve buzlu cam opasiteleriydi.Akciğer tutulumu,genellikle semptom başlangıcından itibaren,hastalık seyri boyunca artıp ,10 ila 12 gün sonra zirve yapmıştır. ¹⁰⁸

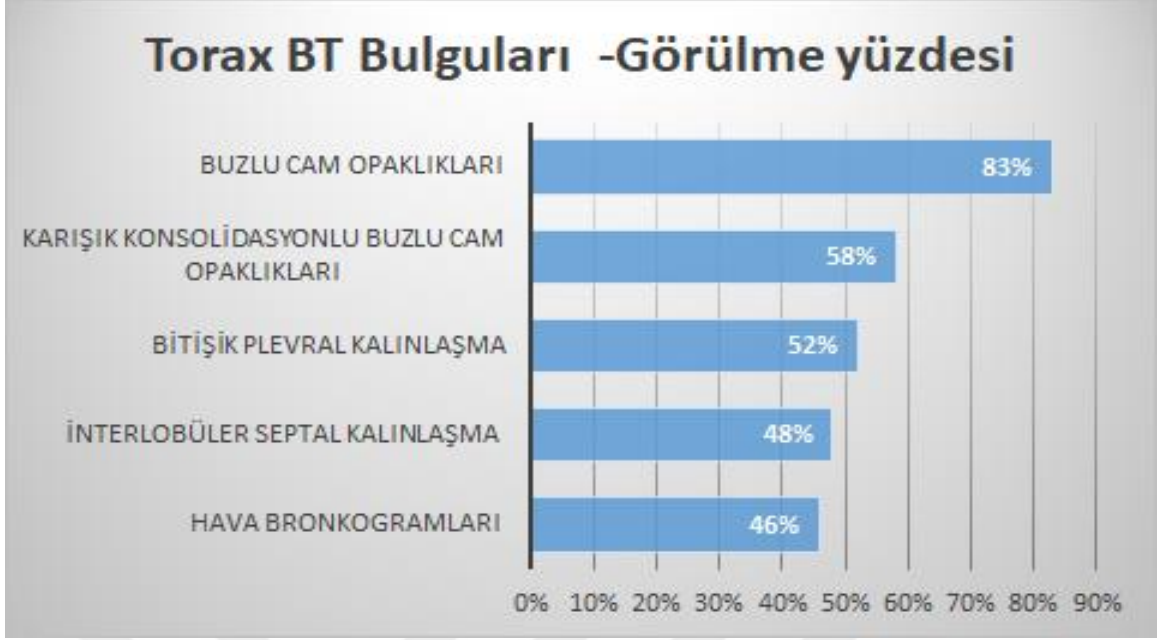
COVID-19 hastalarında toraks bilgisayarlı tomografisi (BT) en yaygın olarak konsolidatif anormallikler olan veya olmayan buzlu cam opasifikasyonu gösterir, bu da viral pnömoni ile uyumludur (görüntü 1).¹⁰⁹⁻¹¹¹



Görüntü 1 COVID-19 için tipik BT görüntüleme özellikleri. ¹⁰⁹⁻¹¹¹

Pozitif RT-PCR olan 52 yaşındaki bir erkekte akciğerlerin kontrastsız ince kesit aksiyal görüntüleri (A'dan D'ye), üst üste binmiş interlobüler ve intralobüler septal kalınlaşma ile iki taraflı, çok odaklı yuvarlak (yıldız işaretleri) ve periferik (oklar) buzlu cam opasitesini göstermektedir. Görüntü 1 ¹⁰⁹⁻¹¹¹

COVID-19'lu 2700'den fazla hastada toraks BT bulgularını değerlendiren çalışmaların sistematik bir incelemesinde en sık buzlu cam opasitesi görülmüştür. Şekil 2.7 ¹¹²



Şekil 2.7 COVID-19'luları değerlendiren bir incelemedeki Toraks BT anormallikleri ¹¹²

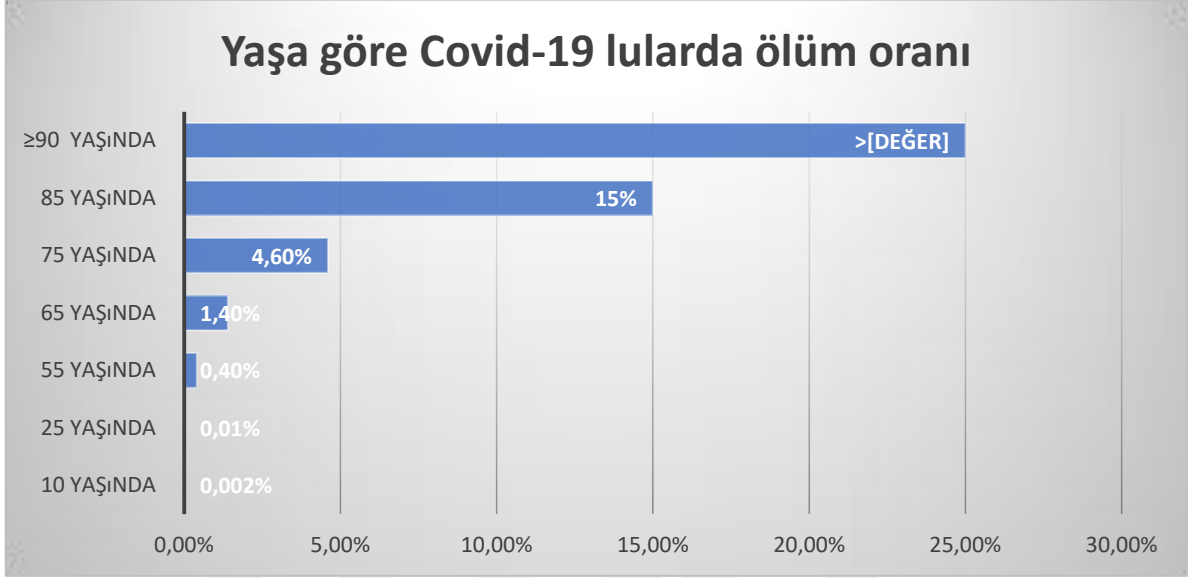
COVID-19'lu hastalarda akciğer ultrasonu bulguları olarak ;plevral hattın kalınlaşması kesilmesi ile yamalı,şeritli, nodüler konsolidasyonlar ve konsolidasyonlardaki hava bronkogram işaretleri görülebilir. ^{113,114}

2.2.5 COVID-19 ÖLÜM ORANLARI

Vaka ölüm oranı ,yalnızca belgelenmiş vakalar arasındaki ölüm oranını gösterir. Birçok SARS-CoV-2 enfeksiyonu asemptomatik olduğundan ve birçok hafif enfeksiyon teşhis edilmediğinden dolayı enfeksiyon ölüm oranı (yani, enfeksiyonu olan tüm bireyler arasında tahmini ölüm oranı) oldukça düşüktür. ^{115,116}

Eylül 2020'ye kadar seroprevalans anketleri veya kapsamlı izleme programları aracılığıyla 27 çalışmanın sistematik bir incelemesi ve meta-analizinde, enfeksiyon ölüm oranının yaşa göre katlanarak artacağı tahmin

edilmiştir.COVID-19 ölüm oranı 10 yaşında % 0.002, 25 yaşında % 0.01, 55 yaşında % 0.4 , 65 yaşında % 1.4 ,75 yaşında % 4.6 , 85 yaşında % 15 ve ≥ 90 yaşında >25 olarak görülmüştür. Şekil 2.8 ¹¹⁷



Şekil 2.8 Bir metaanalizde yaşa göre COVID-19'lulara ölüm oranı ¹¹⁷

Hastanede yatan hastalar arasında kritik veya ölümcül hastalık riski yüksektir.^{80,118} New York şehri sağlık sisteminde COVID-19 nedeniyle hastaneye yatırılan 2741 hastayı içeren pandeminin başlarından yapılan bir çalışmada, 665 hasta (% 24) öldü veya bakımevine taburcu edildi. ⁸³ İnvaziv mekanik ventilasyon uygulanan 647 hastanın % 60'ı öldü, %13'ü hala ventile edildi ve çalışmanın sonunda %16'sı taburcu edildi. COVID-19 ile ilişkili hastane içi ölüm oranı influenza için olandan daha yüksek olmuştur . Örnek olarak, Amerika Birleşik Devletleri Gaziler Sağlık İdaresi'nden alınan hastane verilerinin bir analizinde, COVID-19'lu hastaların hastaneye yatış sırasında ölme olasılığı, influenza hastalarına göre beş kat daha fazlaydı (%21'e karşılık %3.8). ¹¹⁹⁻¹²¹

Şiddetli hastalık ve ölümlle ilişkilendirilen komorbiditeler ve durumlar ; Kardiyovasküler hastalık, DM, Kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve diğer akciğer hastalıkları, kanser (özellikle hematolojik maligniteler, akciğer kanseri ve

metastatik hastalık) , KBH, solid organ veya hematopoietik kök hücre nakli, obezite ve sigarayı içerir. ^{82,83,86,122}

Lenfopeni , trombositopeni , yüksek karaciğer enzimleri , yüksek LDH , yüksek inflamatuvar belirteçleri (örn; CRP, ferritin) ve inflamatuvar sitokinler (örn. IL-6 ve TNF-alfa) , yüksek D-dimer (>1 mcg) kliniğin daha kötü gitmesiyle ve ölüm oranında artma ile ilişkilendirilmiştir. ⁹⁰⁻⁹²

2.3 COVID-19 İLE DİABETES MELLİTUS İLİŞKİSİ

T2DM'li hastalarda ciddi komplikasyonlar, daha fazla yoğun bakım ünitesi kabulleri, daha uzun kalış süresi ve COVID-19'dan ölüm olasılığı daha fazladır. ^{11,123,124} Çin'de DM'li hastalarda (çoğu T2DM) vaka ölüm oranı % 7.3 iken, genel vaka ölüm oranı % 2.3'tü. ⁷⁸ Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan retrospektif bir çalışmada, ölüm oranı; DM'li hastalarda % 14.8 , DM'li kontrolsüz hiperglisemili hastalarda % 28.8 iken, olmayanlarda ise % 6.2'di. ¹²⁵ Birleşik Krallık'ta yapılan bir popülasyon kohort çalışmasının raporunda, T2DM'li hastalar için kaba ölüm oranı 100.000 kişide 260 iken, diyabeti olmayan genel popülasyonda 100.000 kişide 27 idi (yaş, cinsiyet, sosyoekonomik faktörlere göre ayarlanmış). ¹²⁶ İngiltere'de T1DM VE T2DM'li kişilerde COVID-19 ile ilişkili ölüm oranı ile ilgili popülasyona dayalı bir kohort çalışmasında;

- T2DM 'li hastalarda ,A1C % 7.6 ile 8.9 arasında olanlar ile ;A1C % 6.5 ile 7 karşılaştırıldığında mortalite riski 1.22 kat daha yüksek olup ve A1C seviyeleri yükseldikçe arttı.

- T1DM'li hastalarda A1C > % 10 olanlar, A1C 6.7-7 olanlara göre ölüm riski 2.23 kat daha yüksekti. ¹²⁷

Diyabetli bireyler genellikle düşük dereceli bir kronik enflamasyondan etkilenirler ,bu durum sitokin fırtınalarını kolaylaştırabilir, COVID-19'un ciddi komplikasyonlarına ve nihai olarak da ölüme neden olabilir. ^{128,129} Guo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada COVID-19 'un biyokimyasal özelliklerine ilişkin

ilk araştırmayı yayınladı. Diyabetik hastalarda ,diyabeti olmayanlara göre mutlak lenfosit sayısının önemli ölçüde daha düşük ve nötrofil sayısı ise oldukça yüksek olduğu görüldü.¹¹

Benzer şekilde, DM olan ve olmayan COVID-19 hastaları arasındaki klinik özellikleri karşılaştıran sonraki retrospektif çalışmalarında da daha yüksek bir nötrofil-lenfosit oranı (NLR), yüksek CRP ve prokalsitonin değeri görüldü.^{123,130,131} Diyabetik hastalarda inflamasyonla ilişkili bazı biyobelirteçlerin (fibrinojen, CRP ve D-dimer) seviyeleri de artarken, ayrıca IL-6 da yüksek bulundu.^{131,132}

Daha yüksek NLR ve lenfosit-CRP oranı da yüksek olan inflamasyonla ilişkili biyobelirteçler gibi, COVID-19 hastalarında hastalığın daha şiddetli geçmesi açısından bağımsız risk faktörleri olarak tanımlandı.^{132,133}

3. GEREÇ VE YÖNTEM

"COVID-19 Olan Diyabetik Hastalarda Mortalite İle İlişkili Faktörlerin Retrospektif Olarak İncelenmesi" başlıklı 2011-KAEK-27/2021-E.2100041806 nolu projemiz Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun almış olduğu 09.06.2021 tarih ve 06-05 nolu kararla etik kurul onayı aldı.

Bu çalışmanın katılımcıları; 23 mart 2020-22 aralık 2020 tarihleri arasında Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi (ÇOMÜ) hastanesine başvuran 18 yaşından büyük COVID-19 PCR testi pozitif ve/veya tipik COVID-19 la uyumlu bilgisayarlı tomografi tutulumu olan tüm diyabetik hastalar incelendi. Ayrıca diyabetik katılımcıların iki katı kadar ,COVID-19 lu aynı cinsiyette ve benzer yaş grubunda diyabetik olmayan kişiler eklendi. Kontrol grubu seçilirken aynı ay içerisinde başvuran aynı cinsiyette ve benzer yaş grubundaki kişiler diğer parametrelere bakılmaksızın ; her bir diyabetikliye karşılık iki kontrol olacak şekilde rastgele seçildi. Çalışmaya 632 diyabetik ve 1264 diyabetik olmayan olmak üzere, toplam 1896 hasta dahil edildi. Hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi.

Çalışmamızda değerlendirilen kişilerin kronik hastalık olarak astım/ KOAH , HT , hiperlipidemi(HL), KAH , KBH, SVH yanı sıra; laboratuvar değeri olarak da glukoz, A1C, kreatin,alt incelendi.Ayrıca hastaların yoğun bakıma yatış ,akut böbrek yetmezliği gelişme ve hastane içi mortalite oranı incelendi.

22 mart 2021 tarihinde çalışmaya alınan tüm katılımcıların mortalite durumları Türkiye ölüm bildirim sisteminden online olarak kontrol edildi.Bu sayede tüm katılımcıların taburculuk sonrası en az 90 günlük mortalite durumları da saptanmış oldu. Takip süresi ölenler için hastaneye ilk kabul ile öldüğü tarih arasındaki gün sayısı, yaşayanlar için hastaneye ilk kabul ile 22 mart 2021'e kadar olan gün sayısı olarak kabul edildi. Hastane içi ,hastane dışı ve total mortalite oranları tespit edildi ve analiz için kullanıldı.

4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Bu araştırmanın verileri SPSS 23.0 istatistik paket programına aktarılmıştır. Veri kontrolü ve analizleri bu programda yapılmıştır. Tanımlayıcı değişkenlerin gösteriminde yüzde, ortanca, minimum, maksimum, ortalama ve standart sapma kullanılmıştır. İstatistiksel değerlendirmelerde öncelikle normal dağılıma uygunluk testi yapılmış, değişkenlerin normal dağılıma uymadığı durumlarda iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi (Independent-Sample T test), Ki-kare testi ve Mann-Whitney U testi uygulanmıştır.

COVID-19 olan tüm grubun ve diyabet olan grubun 1 yıllık (Mart 2020-Mart 2021) sağkalım durumları Kaplan-Meier analizi ile incelenmiştir. İzlem sırasında 23 Mart 2020-22 Aralık 2020 arasında hastane yatışları ve ardından 22 Mart 2021 tarihine kadar olan sürede de taburculuk sonrası mortalite durumları izlenmiştir. Kaplan-Meier analizinde tüm grubun, diyabet olma durumu, yaş durumları incelenmiştir. Daha sonra katılımcıların hastane içi, taburculuk sonrası ve tüm takip dönemlerinde sağ kalım durumlarını etkileyen faktörler Cox regresyon analizleri ile irdelenmiştir. Cox regresyon analizinde bağımlı değişken olarak mortalite durumu alınmıştır. Bağımsız değişken olarak yaş, cinsiyet (Erkek:1; kadın:0), DM (Yok:0; var:1), astım/KOAH (yok:0; var:1); HT (Yok:0; var:1), ACE/ARB kullanımı (Yok:0; var:1), KAH (Yok:0; var:1), HL (Yok:0; var:1), KBH (Yok:0; var:1), SVH (Yok:0; var:1) alınmıştır. Cox regresyon analizlerinde Backward stepwise (Conditional LR) yöntemi alınmıştır. Sürekli değişkenlerde B katsayısı, nominal değişkenlerde ise relatif risk ve % 95 güven aralıkları değeri verilmiştir. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0.05$ alınmıştır.

5. BULGULAR

Çalışmamıza 632 DM ve 1264 DM olmayan toplam 1896 hasta dahil edildi. Hastaların ortalama takip süresi 168.2 ± 103.8 gün olarak saptandı. Diyabetik katılımcıların yaş ortalaması 65.9 ± 11.9 yıl , diyabetik olmayan katılımcılar 65.2 ± 13.4 yıl olarak saptandı ($p = 0.248$). Her iki grupta cinsiyetler benzer oranda dağılmıştı. Çalışmamızda değerlendirilen kronik hastalıklardan Astım/ KOAH, HT, HL, KAH, KBH , SVH diyabetik grupta daha fazlaydı. Diyabetik grupta glukoz, A1C, kreatin değerleri diyabetik olmayan gruba göre daha yüksekti. Her iki grupta da ALT seviyeleri benzerdi. Her iki grubun genel özellikleri tablo-1'de verilmiştir.

Tablo 5.1 İncelenenlerin Diyabet olma durumlarına göre genel özellikleri

	DM var (n = 632)	DM yok (n = 1264)	Toplam (n = 1896)	p
Erkek (n, %)	320, %50.6	640,%50.6	960, %50.6	0.999**
Yaş,yıl (ortalama\pmss)	65.9 \pm 11.9	65.2 \pm 13.4	66.0 \pm 12.9	0.248*
HT(n,%)	432, %68.4	530,%41.9	962, %50.7	0.0001**
KBH(n,%)	46, %7.3	44,%3.5	90, %4.7	0.0001**
KAH(n,%)	220, %34.8	256,%20.3	476, %25.1	0.0001**
SVH(n,%)	63, %10.0	87,%6.9	150, %7.9	0.019**
HL(n,%)	249, %39.4	160,%12.7	409, %21.6	0.0001**

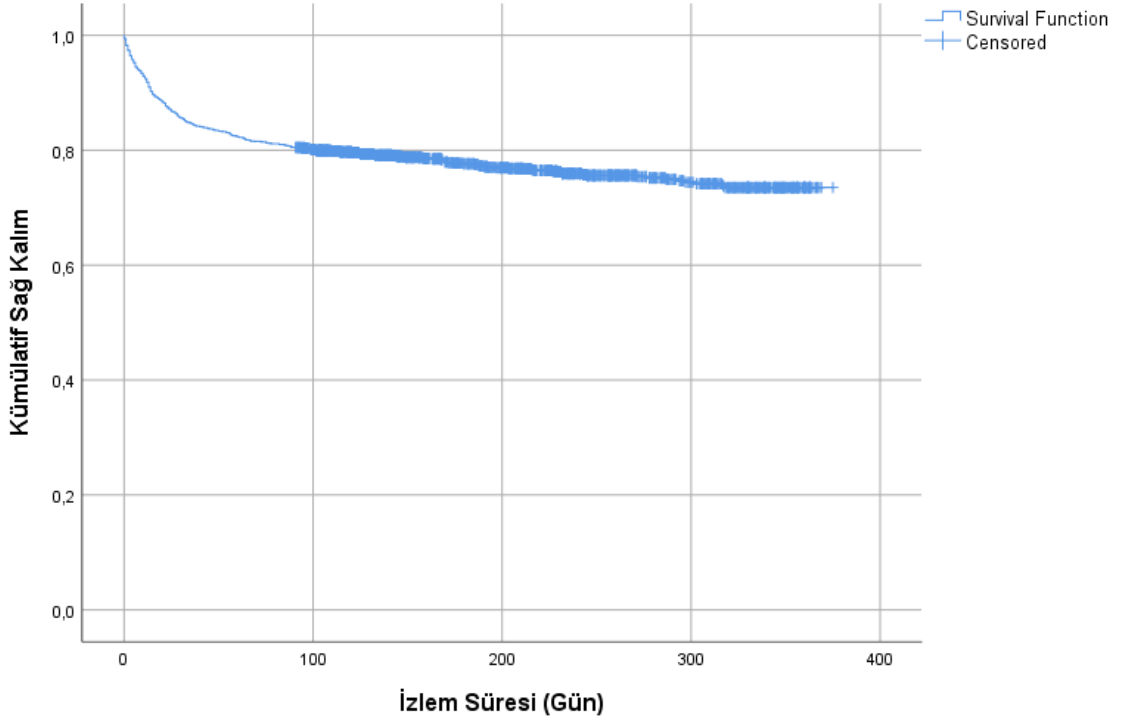
Astım/KOAH (n,%)	100, %15.8	198,%157.	298, %15.7	0.929**
Glukoz, mg/dl, (ortanca-IQR 25-75)	174.5(129.0- 250.0)	115.0(101.0- 134.0)	124.0(105.0 -166.0)	0.0001***
A1C , % (ortanca-IQR 25-75)	7.7(6.7-9.8)	6.0(5.6-6.2)	7.3 (6.2-9.2)	0.0001***
Kreatinin, mg/dl, (ortanca-IQR 25-75)	1.0(0.8-1.4)	0.9(0.7-1.1)	0.9(0.7-1.2)	0.0001***
ALT IU/L (ortanca-IQR 25-75)	19.0(12.0-29.0)	18.0(12.0- 30.0)	18.0(12.0- 30.0)	0.539***
ACE/ARB kullanımı (n,%)	327, %51.7	396,%31.3	723, %38.1	0.0001**
İnsülin kullanımı (n,%)	211, %33.4	-	-	-
Günlük insülin enjeksiyon sayısı (ortanca-IQR 25-75)	0.92, (0-1.0)	-	-	-
İzlem süresi, gün (ortalama±ss)	158.3 ± 102.0	173.1 ±104.5	168.2±103.8	0.003*
*p: T-test, **ki-kare testi ***mann whitney u test				

Diyabetik hastaların yoğun bakıma yatış oranları diyabetik olmayanlara göre daha fazlaydı(%21.4 vs %16.1, p = 0.005). Diyabetik hastaların hastaneye başvurusunda saptanan akut böbrek yetmezliği oranı diyabetik olmayan hastalardan göre daha yüksekti (%30.1 vs 17.3, p = 0.0001). Diyabetik hastalarda hastane içi mortalite oranı daha yüksekti(%17.1 vs %11.8, p = 0.001). Taburculuk sonrası ise diyabetiklerin mortalite oranı daha yüksek olsa da istatistiksel fark yoktu. Başvurunun 90. gününde mortalite analizinde diyabetik hastaların mortalitesi anlamlı olarak daha fazlaydı (%23.3 vs %17.6, p = 0.005). Hastane içi ve hastane dışı takip dönemini kapsayan toplam mortalite de yine diyabetik bireylerde daha fazlaydı(%27.4 vs %20.6, p = 0.001). (Tablo 5.2)

Tablo 5.2 İncelenen hasta grupların sonlanım noktalarına göre dağılımı

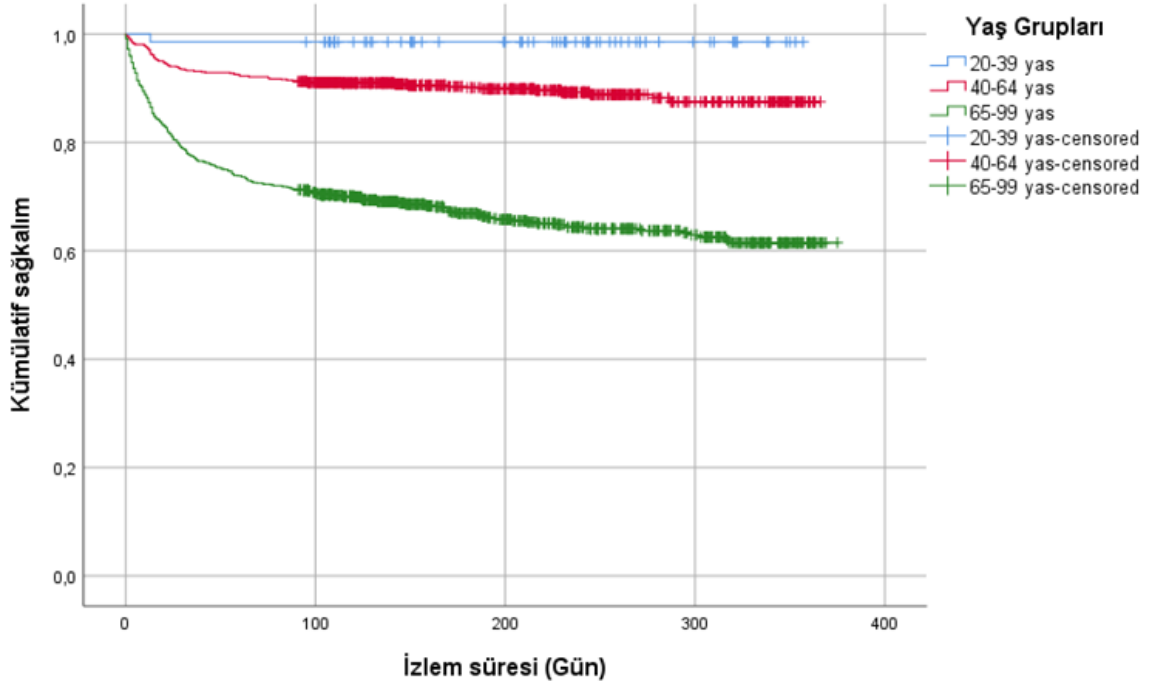
	DM var N:632	DM yok N:1264	p
Yoğun bakım yatışı(n,%)	135, %21.4	204,%16.1	0.005
ABH(n,%)	190, %30.1	219, %17.3	0.0001
Hastanede mortalite(n,%)	108,%17.1	149,%11.8	0.001
Taburculuk sonrası mortalite (n,%)	65,%12	112,%9.9	0.203
Toplam mortalite(n,%)	173,%27.4	261,%20.6	0.001
90.gün mortalite (n,%)	147, %23.3	223, %17.6	0.005
p: Ki-kare testi			

Ortalama izlem süresi 294.7±3.4 gündür. (Standart hata) (%95 Güven aralığı: 288.1-301.3). Şekil 5.1'de tüm katılımcıların çalışma izlem süresi boyunca olan mortalite durumu Kaplan Meier eğrisi ile gösterilmiştir.

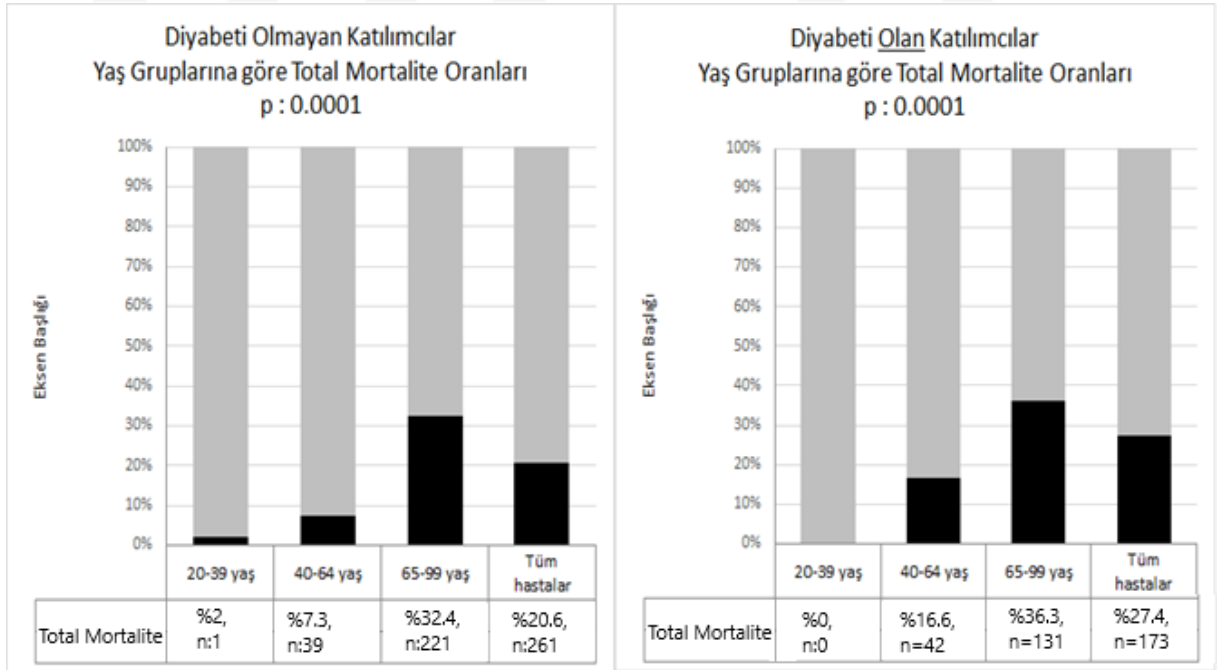


Şekil 5.1 İncelenenlerin toplam sağ kalım eğrisi (Kaplan-Meier eğrisi)

Yaş gruplarına göre total mortalitenin ; 65 yaş üstü grupta hem 20-39 yaş hem de 40-64 yaş gruplarına göre daha yüksek olduğu ve zaman içerisinde bu farkın arttığı görülmüştür (Şekil 5.2). Bu fark hem diyabetik hem de non-diyabetik bireylerde ,65 yaş üzerinde diğer yaş gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p < 0,05$) Şekil 5.3

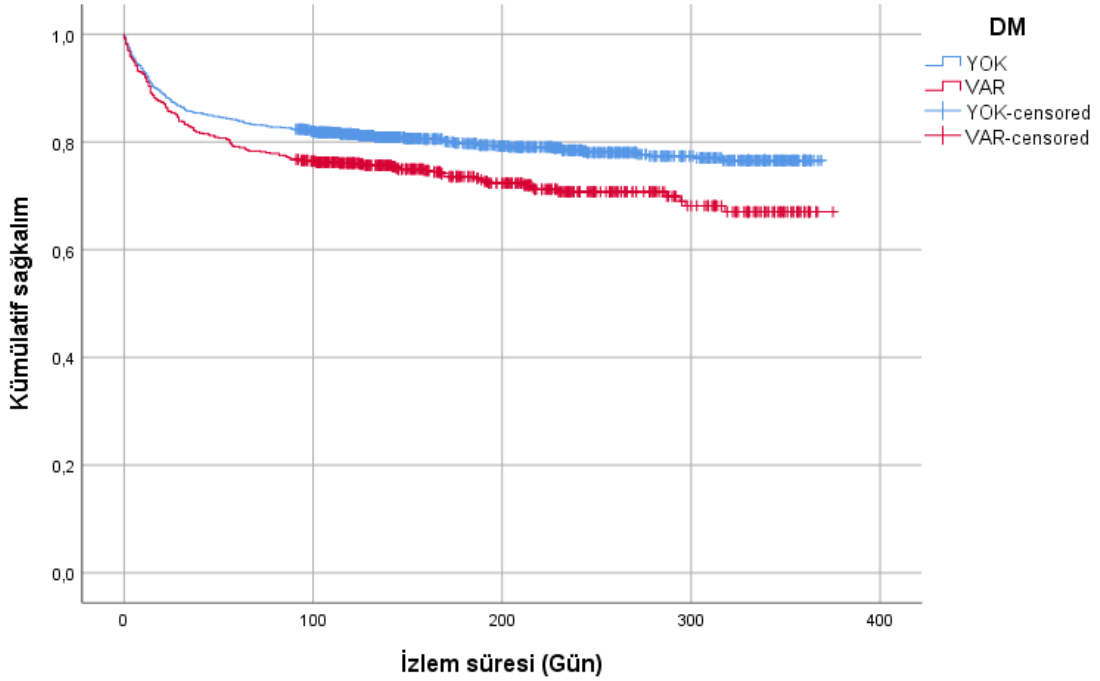


Şekil 5.2 İncelenenlerin yaş grubuna göre sağ kalım eğrisi (Kaplan-Meier eğrisi)



Şekil 5.3 İncelenenlerin Yaş gruplarının Toplam Exitus durumuna göre dağılımı

DM olan ve DM olmayan katılımcıların izlem süresi boyunca olan mortalite durumları karşılaştırmalı olarak Şekil 5.4'de Kaplan Meier eğrisi ile gösterilmiştir. (Şekil 5.4)



Şekil 5.4 İncelenenlerin DM olma durumuna göre sağ kalım eğrisi (Kaplan-Meier eğrisi)

Tüm katılımcıların total mortalite durumunu etkileyen faktörlerin incelendiği cox regresyon analizinde, bağımsız değişkenler cinsiyet, yaş, DM durumu, HT, KBH, KAH , SVH, HL, astım/KOAH, ACE/ARB kullanımı olarak belirlendi. Backward yöntemiyle en anlamlı model 6. basamakta kuruldu. Bu modele göre cinsiyet, yaş, KBH, ACE/ARB kullanımı ve DM varlığı COVID-19 hastalarında mortalite belirleyicileri olarak saptandı. Bu modelde anlamlı değişkenler yaş aHR 1.066(CI:1.057-1.075), erkek cinsiyet aHR 1.442(CI:1.189-1.749), KBH varlığı aHR 2.525(CI:1.848-3.449), ACE/ARB aHR 0.796 (CI:.0651-0.972), DM varlığı 1.426(CI:1.170-1.739) olarak saptandı (Tablo 5.3).

Tablo 5.3 Tüm katılımcıların total mortalite durumunu etkileyen faktörlerin incelendiği cox regresyon analizi

Değişkenler	Beta	Tahmini Relatif Risk	%95 GA	p
Yaş	0.064	1.066	1.057-1.075	0.0001
Erkek Cinsiyet	0.366	1.442	1.189-1.749	0.0001
KBH	0.926	2.525	1.848-3.449	0.0001
ACE/ARB kullanımı	-0.229	0.796	0.651-0.972	0.025
DM	0.355	1.426	1.170-1.739	0.0001

DM olanların %72.6'sı(459 kişi), olmayanların %79.4'ü(1003 kişi) tüm takip dönemi sonunda sağ kalmıştır. DM olanlarda sağ kalım süresi ortalaması 278.6 ± 6.2 gün (%95 GA: 266.4-290.8); olmayanlarda 297.9 ± 3.9 gündür (%95 GA: 290.2-305.6). COVID-19 hastalarının DM durumuna göre sağ kalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır.(Log Rank:0.001; Breslow:0.004; Tarone-Ware:0.002) (Tablo 5.4).

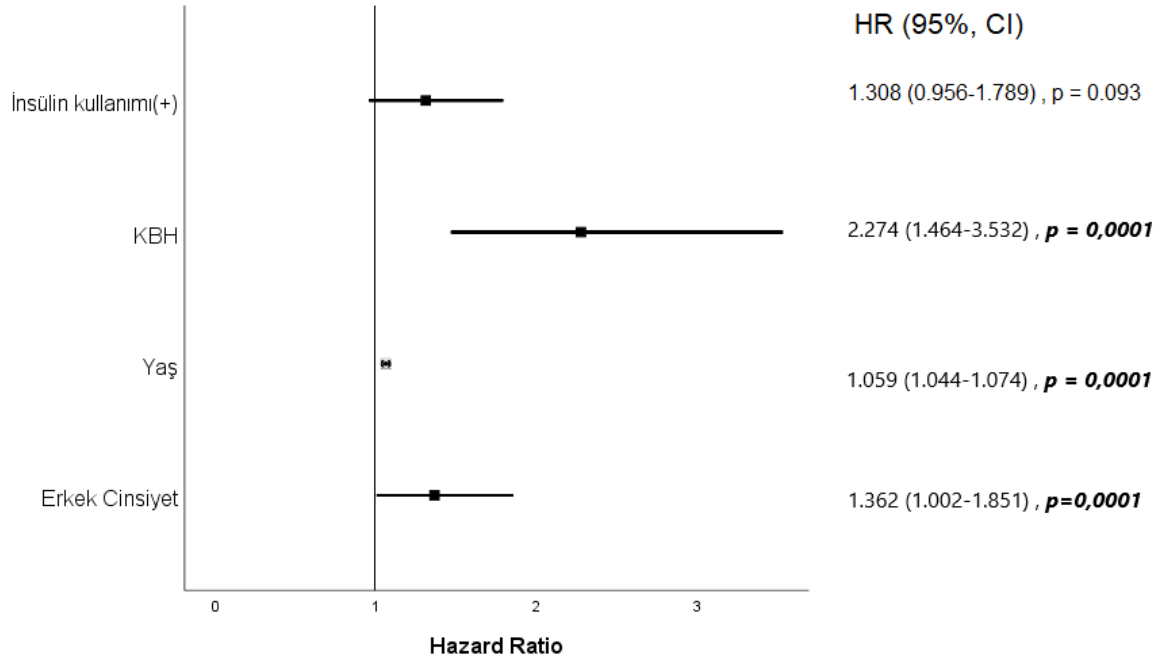
Tablo 5.4 İncelenenlerin DM olma durumuna göre sağ kalım durumu

	Tahmini süre		İstatistiksel anlamlılık		
	Ortalama \pm SH	%95 Güven aralığı	Log Rank (Mantel-Cox)	Breslow (Generilzed Wilxocon)	Tarone-Ware
DM yok	297.9 ± 3.9	290.2-305.6			
DM var	278.6 ± 6.2	266.4-290.8	0.001	0.004	0.002
Genel	294.7 ± 3.4	288.0-301.3			

DM'li katılımcıların total mortalite durumunu etkileyen faktörlerin incelendiği cox regresyon analizinde, bağımsız değişkenler cinsiyet, yaş, DM süresi, HT, KBH, KAH , SVH, HL, astım/KOAH, insülin kullanımı, günlük insülin enjeksiyon sayısı, ACE/ARB kullanımı olarak belirlendi. Backward yöntemiyle en anlamlı model 9. basamakta kuruldu. Bu modele göre cinsiyet, yaş, KBH, insülin kullanımı ; DM'li COVID-19 hastalarında mortalite belirleyicileri olarak saptandı. Bu modelde anlamlı değişkenler erkek cinsiyet aHR 1.362(CI:1.002-1.851), yaş aHR 1.059(CI:1.044-1.074), KBH varlığı aHR 2.274(CI:1.464-3.532) olarak saptandı. (Tablo 5.4) Cox regresyon analizinde kurulan modelin forest-plot grafiği ile gösterimi Şekil 5.5 de verilmiştir.

Tablo 5.5 DM'lilerin sağ kalım durumlarını etkileyen faktörlerin Cox Regresyon analizi ile incelenmesi

Değişkenler	Beta	Tahmini Relatif Risk	%95 GA	p
Erkek Cinsiyet	0.309	1.362	1.002-1.851	0.049
Yaş	0.057	1.059	1.044-1.074	0.0001
KBH	0.821	2.274	1.464-3.532	0.0001
İnsülin kullanımı	0.269	1.308	0.956-1.789	0.093



Şekil 5.5 DM'lilerin sağ kalım durumlarını etkileyen faktörlerin,Forest Plot Grafiği.

Taburculuk sonrası mortalite durumlarını etkileyen faktörlerin incelendiği cox regresyon analizinde, bağımsız değişkenler cinsiyet, yaş, DM durumu, HT, KBH, KAH, SVH, HL, astım/KOAH, ACE/ARB kullanımı olarak belirlendi. Backward yöntemiyle en anlamlı model 8. basamakta kuruldu. Bu modele göre cinsiyet ve KBH varlığı COVID-19 hastalarında mortalite belirleyicileri olarak saptandı. Bu modelde anlamlı değişkenler ; yaş aHR 1.078 (CI-1.063-1.093), KBH aHR 2.255 (CI-1.275-3.986) ,ACE/ARB aHR 0.702 (CI-0.514-0.957), DM varlığı aHR 1.403 (CI-1.022-1.927), olarak saptandı (Tablo 5.6).

Tablo 5.6 Taburculuk sonrası mortalite durumlarını etkileyen faktörlerin Cox Regresyon analizi ile incelenmesi

Değişkenler	Beta	Tahmini Relatif Risk	%95 GA	p
Yaş	0.075	1.078	1.063-1.093	0.0001
KBH	0.813	2.255	1.275-3.986	0.005
ACE/ARB kullanımı	-0.354	0.702	0.514-0.957	0.025
DM varlığı	0.339	1.403	1.022-1.927	0.036
SVH	0.375	1.455	0.970-2.182	0.070

6. TARTIŞMA

Tip 2 diabetes mellitus, şiddetli COVID-19 için bir risk faktörüdür. Amacımız, 2020 yılı içerisinde COVID-19' nedeniyle hastaneye yatan T2DM olan ve olmayan hastaların klinik özelliklerini ve sonuçlarını karşılaştırmaktır. DM hastaları ; DM olmayanlara göre daha fazla komorbiditeye ve daha kötü klinik sonuçlara sahiptirler. Diyabetiklerde; hem hastane içi hem de taburculuk sonrası dönemi kapsayan total mortalite riski 1.4 kat daha yüksekti. Zaman eğrisine baktığımızda diyabetiklerdeki mortalite farkı erken dönemde artmaya başlamakta ve zaman ilerledikçe daha belirgin hale gelmektedir. Diyabetik bireylerde mortalite için risk faktörleri ileri yaş, erkek cinsiyet ve KBH olarak saptandı.

Populasyonumuzdaki diyabetlilerde saptanan %17 lik hastane içi mortalite oranı diğer ülkelerden bildirilen oranlar ile benzerdir.¹³⁴⁻¹³⁶ Amerika'da yapılan bir çalışmada diyabetik COVID-19 hastalarının yarısından fazlasının hastaneye yattığı ,bunların da yarısının yoğun bakım ihtiyacı olduğu görülmüştür. Diyabetiklerdeki mortalite oranı %21.6 ,aOR= 2.0 olarak saptanmıştır.¹³⁴ İtalya'da yapılan bir çalışmada da diyabetiklerin %65'i hastaneye yatış gerektirmiş ve mortalite oranı %18,1 , aOR=1.6 olarak saptanmıştır.¹³⁵

Diyabetlilerde artmış COVID-19 mortalitesinin sebebi tam anlaşılacakla birlikte; bağışıklık sisteminde meydana gelen değişiklikler, virus girişinin artışı, düşük dereceli kronik inflamasyon nedeniyle abartılı artmış sitokin yanıtının gelişimi ve T helper aktivasyonunda gecikmenin buna sebep olabileceği öne sürülmüştür.¹³⁷

Diyabetiklerde daha düşük oran bildiren çalışmalar da vardır ancak bu düşük oranın sebebi muhtemelen çalışmaya alınan hasta populasyonunun özellikleriyle ilgilidir. Ülkemizde yapılan yeni bir çalışmada diyabetlilerde yaklaşık %6 gibi bir mortalite oranı saptanmıştı, ancak yine de non-diyabetiklere göre yaklaşık 1.5 katlık bir risk artışı mevcuttu.¹³⁸ Ancak bu çalışma ayaktan başvuran daha düşük riskli hastaları da içermekteydi ve daha genç bir hasta populasyonuna sahipti.

Daha önce yapılan birçok çalışma yaşın , COVID-19 mortalitesinin en önemli belirleyicilerinden biri olduğunu göstermiştir. ^{139,140} Biz de çalışmamızda yaş arttıkça mortalitenin arttığını saptadık. 20-39 yaş arası grupta sadece bir ölüm var iken,40-64 yaş arasında ölüm oranları artmaya başlamış ve 65 yaş üzeri grupta hem diyabetik hem de non-diyabetiklerde ölüm oranı %30'ların üzerine çıkmıştır. Hem diyabetiklerde hem de non-diyabetiklerde her bir yaş artışı, mortalite riskini yaklaşık %6 oranında arttırmaktaydı.

Diyabetik bireylerde hastalığın doğası gereği komorbiditelere daha sık rastlanmaktadır. DM olmayan grupla karşılaştırıldığında, HL , KOAH/astım, SVH, KAH, HT ve KBH oranı T2DM grubumuzda daha önce yayınlanmış çalışmalarla benzer şekilde daha yüksekti. ¹⁴¹⁻¹⁴⁴ Genel olarak, komorbiditeler COVID-19 hastalarında kötü sonuçlar ile ilişkilidir. Yedi ülkeden COVID-19 hastalarını içeren bir çalışmada, altta yatan kalp hastalığı olanlar yaklaşık %40 gibi yüksek bir ölüm oranıyla daha kötü sonuçlara sahipti. ¹⁴¹ Ancak komorbiditelerin genellikle aynı hastalarda bir arada bulunması, bunların bağımsız etkilerini değerlendirmeyi zorlaştırmaktadır. Biz tüm hasta popülasyonunu kattığımız ve HL, KOAH/astım, SVH, KAH, HT, KBH ve DM komorbiditelerinin hepsini eklediğimiz regresyon analizinde, DM ve KBH varlığının mortalite için bağımsız risk faktörleri olarak kaldığını ancak diğer komorbiditelerin etkisinin kaybolduğunu saptadık. Çalışmamızda KBH varlığı hem diyabetiklerde hem de non-diyabetiklerde mortalite riskini iki katın üzerinde arttırmaktadır. Türkiye'den KBH'ı olan COVID-19 hastaları arasında yapılan çok merkezli bir çalışmada, KBH'olanların düzeltilmiş mortalite riskinin 2.9 kat arttığı saptanmıştır. KBH olanların % 39.4'ü yoğun bakım ünitesine kabul edilmiş ve %28.4'si ölmüştür. ¹⁴⁵ COVID-19'da KBH ile diyabet en önemli risk artırıcı komorbiditeler olarak ortaya çıkmaktadır ve bu hastaların takibinde oldukça dikkatli olunmalıdır.

Bazı çalışmalarda, insülin kullanımı COVID-19 hastalarında kötü prognozla ilişkilendirilmiştir ^{146,147}. Ancak insülin kullananlar genellikle diyabete bağlı komplikasyonlara daha fazla maruz kalan hastalardır. Bu nedenle eşlik eden komorbiditeleri düzeltilmeden yapılan analizler mortalite için yüksek risk

saptamış olabilir. Çalışmamızda, önceden var olan insülin tedavisi total mortalite riski ile ilişkili değildi.

Erkek cinsiyet birçok çalışmada COVID-19 mortalitesini arttırdığı gözlenmiştir.^{137,143,148} Bizim çalışmamızda da erkek cinsiyetin hem tüm populasyonda hem de diyabetiklerde mortalite riski daha yüksekti.

COVID-19' da ilginç noktalardan biri de son zamanlarda fark edilen hastane taburculuğu sonrası devam eden artmış mortalite oranıdır. Bu artışın sebebi tam olarak anlaşılamasa da, makrofaj aktivasyon sendromu veya tromboemboli gibi nedenlerin bu artışta etkili olabileceği düşünülmüştür.^{149,150} Biz de çalışmamızda taburculuk sonrası izlem döneminde hem non-diyabetiklerde hem de diyabetiklerde mortalite oranının dikkat çekici olarak yüksek olduğunu saptadık. Bu dönemde diyabetiklerde saptadığımız %12'lik oran, non diyabetiklerdeki %9.9'luk orana göre sayısal olarak daha fazlaydı ancak anlamlı fark oluşturmuyordu. Bunun yanında hem başvurunun 90. Gününde (%23.3 vs %17.6, $p = 0.005$), hem de takip süresi sonunda saptanan mortalite oranı diyabetiklerde anlamlı olarak daha fazlaydı (%27.4 vs %20.6, $p = 0.001$). Taburculuk sonrası COVID-19 mortalitesi konusundaki çalışmalar hala sınırlı sayıdadır. Yapılan çalışmalar COVID-19 taburculuğu sonrası ,hastaneye başvurularının özellikle ilk günlerde daha fazla olduğunu göstermiştir. John P. Donnelly ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada taburculuk sonrası özellikle ilk 10 günün mortalitesinin oldukça yüksek olduğunu saptanmıştır.¹⁵¹ Daha uzun takip sürelerini içeren çalışmalarda saptanan mortalite oranları değişkendir ancak dikkat çekici bir yükseklik olduğu görülmektedir. Hastaneden taburculuk sonrası ilk 30 günlük dönemi inceleyen Kingery ve arkadaşlarının yaptığı yeni bir çalışmada, tekrar hastaneye yatış %10, bu dönemdeki ölüm oranı %2.4 olarak saptanmıştır.¹⁵ Ancak bu çalışmada hastaların bir kısmına ulaşılammıştı ve hastanede henüz yatışı devam eden hastalar analize eklenmemiştir. Bu durum mortalite oranının daha düşük çıkmasına sebep olmuş olabilir.

Çalışmamızda saptadığımız %10 civarındaki taburculuk sonrası mortalite oranı, İngiltere'den benzer takip süresi içeren bir çalışma ile oldukça yakındır.¹⁵²

Taburculuk sonrası tekrar başvuru ve mortalitenin sebeplerini inceleyen analizler de sınırlı sayıdadır. İspanya'da yeni yapılan bir çalışmada 60. gün tekrar başvurusu %5.4 olarak saptanmıştır.En önemli tekrar başvuru sebepleri solunum kötüleşmesi ve enfeksiyonlar olarak tespit edilmiştir. ¹⁵³ Yapılan prospektif bir çalışmada taburculuk sonrası 90. gün mortalite yaklaşık %5 olarak saptanmış ve %3 civarında tromboembolik olay görüldüğü bildirilmiştir. Ayrıca riskli hastalarda taburculuk sonrası antikoagulan kullanımının, tromboembolik olay ve tüm nedenlere bağlı ölümü azaltabileceği gösterilmiştir. ¹⁶

Çalışmaların bir çoğu taburculuk sonrası mortaliteyi artıran en önemli nedenin yaş olabileceğini ortaya koymuştur. ^{16,150,151} Bunun dışında DM ve KBH varlığı da bazı çalışmalarda taburculuk sonrası mortalite için risk faktörü olarak saptanmıştır. ^{16,151} Diğer bazı çalışmalar analiz edilen değişkenlere göre kalp yetmezliği, uzun yatış süresi, yoğun bakım yatışı, steroid tedavisi alma öyküsü, tromboemboli öyküsü, HT ve KAH gibi farklı risk faktörleri olabileceğini de göstermiştir. ^{16,153}

Bizim çalışmamızda taburculuk sonrası mortaliteyi arttıran faktörler ; ileri yaş, DM varlığı ve KBH varlığı olarak saptandı. HT ve KAH risk faktörü değildi ancak ACE/ARB kullanımının taburculuk sonrası düşük mortalite oranıyla ilişkili olduğunu saptadık.ACE/ARB kullanımı daha önce taburculuk sonrası mortalite analizlerinde değerlendirilmemiştir ancak kardiyak ve renal sistem üzerindeki muhtemel faydalarının böyle olumlu bir sonuca yol açabileceği öne sürülebilir.

COVID-19 hastalarının taburculuk sonrası dönemdeki mortalite artışı ve artış ile ilgili risklerin tanımlanması oldukça önemlidir. Özellikle DM, ileri yaş, kronik böbrek hastalığına sahip hastaların taburculuk sonra en az 90 günlük dönemde yakın takip edilmesi gereklidir. Bu dönem takibin nasıl yapılması konusunda protokoller geliştirilmesi gerekmektedir.

7. SONUÇ VE ÖNERİLER

Hastanede yatan diyabet hastalarında COVID-19 mortalite riski diyabet olmayanlara göre daha yüksekti. Hem diyabetik hem de non-diyabetik bireylerde taburculuk sonrası dönemde de yüksek mortalite oranları olduğu görüldü.

Diyabetlilerde yaş, erkek cinsiyet, KBH ve insülin kullanımı total mortalite için risk faktörleriydi.

Taburculuk sonrası dönemde yaş, KBH, DM varlığı mortalite için risk faktörü iken, ACE/ARB kullanım öyküsü olanlarda mortalite daha azdı.

DM, ileri yaş, kronik böbrek hastalığına sahip kişilerin COVID-19 sonrası yakın takibi ve bu konuda uygun takip protokollerinin geliştirilmesi önerilir.

8. KAYNAKLAR

1. CDC. *National Diabetes Statistics Report 2020. Estimates of Diabetes and Its Burden in the United States.*; 2020.
2. IDF Diabetes Atlas 9th edition. *IDF Diabetes Atlas 9th Edition 2019.*; 2019. <https://www.diabetesatlas.org/en/>. Accessed July 6, 2021.
3. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol.* 2013;28(2):169-180. doi:10.1007/s10654-013-9771-5
4. Frydrych LM, Bian G, O'Lone DE, Ward PA, Delano MJ. Obesity and type 2 diabetes mellitus drive immune dysfunction, infection development, and sepsis mortality. *J Leukoc Biol.* 2018;104(3):525-534. doi:10.1002/JLB.5VMR0118-021RR
5. Tiwari S, Pratyush DD, Gahlot A, Singh SK. Sepsis in diabetes: A bad duo. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* 2011;5(4):222-227. doi:10.1016/J.DSX.2012.02.026
6. Deng S-Q, Peng H-J. Characteristics of and Public Health Responses to the Coronavirus Disease 2019 Outbreak in China. *J Clin Med 2020, Vol 9, Page 575.* 2020;9(2):575. doi:10.3390/JCM9020575
7. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395(10223):507-513. doi:10.1016/S0140-6736(20)30211-7
8. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323(11):1061. doi:10.1001/jama.2020.1585
9. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard | WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data. <https://covid19.who.int/>. Accessed September 22, 2021.

10. Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet*. 2020;395(10223):470-473. doi:10.1016/S0140-6736(20)30185-9
11. Guo W, Li M, Dong Y, et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab Res Rev*. 2020;36(7). doi:10.1002/dmrr.3319
12. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-1062. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3
13. Booth GL, Kapral MK, Fung K, Tu J V. Recent Trends in Cardiovascular Complications Among Men and Women With and Without Diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29(1):32-37. doi:10.2337/diacare.29.01.06.dc05-0776
14. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes Care*. 2021;44(Supplement 1):S125-S150. doi:10.2337/dc21-S010
15. Kingery JR, BF Martin P, Baer BR, et al. Thirty-Day Post-Discharge Outcomes Following COVID-19 Infection. *J Gen Intern Med*. 2021;36(8):2378-2385. doi:10.1007/s11606-021-06924-0
16. Giannis D, Allen SL, Tsang J, et al. Postdischarge thromboembolic outcomes and mortality of hospitalized patients with COVID-19: the CORE-19 registry. *Blood*. 2021;137(20):2838-2847. doi:10.1182/blood.2020010529
17. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 1997;20(7):1183-1197. doi:10.2337/diacare.20.7.1183
18. Standards of medical care in diabetes-2011. *Diabetes Care*. 2011;34(SUPPL.1):S11-S61. doi:10.2337/dc11-S011

19. Selvin E, Wang D, Matsushita K, Grams ME, Coresh J. Prognostic Implications of Single-Sample Confirmatory Testing for Undiagnosed Diabetes. *Ann Intern Med.* 2018;169(3):156. doi:10.7326/M18-0091
20. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes Care.* 2021;44(Supplement 1):S15-S33. doi:10.2337/dc21-S002
21. Satman İ, İmamoğlu Ş, Yılmaz C, Ayvaz G, Çömlekçi A. Türkiye’de ve Dünya’da Diyabet. Volume: 16 Issue Supplement 1. 2012:1-50. *Satman İ, İmamoğlu Ş, Yılmaz C, Ayvaz G, Çömlekçi A Türkiye’de ve Dünya’da Diyabet Vol 16 Issue Suppl 1 20121-50.*
22. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 2014;37(Supplement_1):S81-S90. doi:10.2337/dc14-S081
23. Merger SR, Leslie RD, Boehm BO. The broad clinical phenotype of Type 1 diabetes at presentation. *Diabet Med.* 2013;30(2):170-178. doi:10.1111/dme.12048
24. Karjalainen J, Salmela P, Ilonen J, Surcel H-M, Knip M. A Comparison of Childhood and Adult Type I Diabetes Mellitus. *N Engl J Med.* 1989;320(14):881-886. doi:10.1056/NEJM198904063201401
25. Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet.* 2005;365(9467):1333-1346. doi:10.1016/S0140-6736(05)61032-X
26. Beck-Nielsen H, Groop LC. Metabolic and genetic characterization of prediabetic states. Sequence of events leading to non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest.* 1994;94(5):1714-1721. doi:10.1172/JCI117518
27. RP R. Antagonist: diabetes and insulin resistance--philosophy, science, and the multiplier hypothesis. *J Lab Clin Med.* 1995;125(5):560-564; discussion 565. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7738421/>. Accessed July 6, 2021.

28. Li Y, Xu W, Liao Z, et al. Induction of Long-term Glycemic Control in Newly Diagnosed Type 2 Diabetic Patients Is Associated With Improvement of β -Cell Function. *Diabetes Care*. 2004;27(11):2597-2602. doi:10.2337/diacare.27.11.2597
29. Economic Costs of Diabetes in the U.S. in 2017. *Diabetes Care*. 2018;41(5):917-928. doi:10.2337/dci18-0007
30. Zhong VW, Juhaeri J, Mayer-Davis EJ. Trends in Hospital Admission for Diabetic Ketoacidosis in Adults With Type 1 and Type 2 Diabetes in England, 1998–2013: A Retrospective Cohort Study. *Diabetes Care*. 2018;41(9):1870-1877. doi:10.2337/dc17-1583
31. The link between family history and risk of type 2 diabetes is not explained by anthropometric, lifestyle or genetic risk factors: the EPIC-InterAct study. *Diabetologia*. 2013;56(1):60-69. doi:10.1007/s00125-012-2715-x
32. Bonow RO. Primary Prevention of Cardiovascular Disease A Call to Action Editorial. 2002. doi:10.1161/01.CIR.0000048067.86569.E1
33. Shai I, Jiang R, Manson JE, et al. Ethnicity, Obesity, and Risk of Type 2 Diabetes in Women: A 20-year follow-up study. *Diabetes Care*. 2006;29(7):1585-1590. doi:10.2337/dc06-0057
34. Nguyen NT, Nguyen X-MT, Lane J, Wang P. Relationship Between Obesity and Diabetes in a US Adult Population: Findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2006. *Obes Surg*. 2011;21(3):351-355. doi:10.1007/s11695-010-0335-4
35. Teufel F, Seigle JA, Geldsetzer P, et al. Body-mass index and diabetes risk in 57 low-income and middle-income countries: a cross-sectional study of nationally representative, individual-level data in 685 616 adults. *Lancet*. 2021;398(10296):238-248. doi:10.1016/S0140-6736(21)00844-8
36. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, et al. Prevalence of Obesity, Diabetes, and Obesity-Related Health Risk Factors, 2001. *JAMA*.

2003;289(1):76. doi:10.1001/jama.289.1.76

37. Lao XQ, Deng H-B, Liu X, et al. Increased leisure-time physical activity associated with lower onset of diabetes in 44 828 adults with impaired fasting glucose: a population-based prospective cohort study. *Br J Sports Med.* 2019;53(14):895-900. doi:10.1136/BJSPORTS-2017-098199
38. Crump C, Sundquist J, Winkleby MA, Sieh W, Sundquist K. PHYSICAL FITNESS AMONG SWEDISH MILITARY CONSCRIPTS AND LONG-TERM RISK OF TYPE 2 DIABETES: A COHORT STUDY. doi:10.7326/M15-2002
39. Spijkerman AMW, Spijkerman MW, Van Der A DL, et al. Smoking and Long-Term Risk of Type 2 Diabetes: The EPIC-InterAct Study in European Populations The InterAct Consortium, Annemieke. *Diabetes Care.* 2014;37. doi:10.2337/dc14-1020
40. Rimm EB, Chan J, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC. Prospective study of cigarette smoking, alcohol use, and the risk of diabetes in men. *BMJ.* 1995;310(6979):555. doi:10.1136/bmj.310.6979.555
41. Rimm EB, Manson JE, Stampfer MJ, et al. *Cigarette Smoking and the Risk of Diabetes in Women.*
42. Clair C, Chioloro A, Faeh D, et al. *Dose-Dependent Positive Association between Cigarette Smoking, Abdominal Obesity and Body Fat: Cross-Sectional Data from a Population-Based Survey.*; 2011. doi:10.1186/1471-2458-11-23
43. Chioloro A, Faeh D, Paccaud F, Cornuz J. *Consequences of Smoking for Body Weight, Body Fat Distribution, and Insulin Resistance 1,2.*; 2008. <https://academic.oup.com/ajcn/article-abstract/87/4/801/4633357/>.
44. Cappuccio FP, Strazzullo P, Miller MA. Quantity and Quality of Sleep and Incidence of Type 2 Diabetes A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care.* 2010;33:414-420. doi:10.2337/dc09-1124
45. van Dam RM, Willett WC, Rimm EB, Stampfer MJ, Hu FB. Dietary Fat

- and Meat Intake in Relation to Risk of Type 2 Diabetes in Men. *Diabetes Care*. 2002;25(3):417-424. doi:10.2337/diacare.25.3.417
46. van Dam RM, Rimm EB, Willett WC, Stampfer MJ, Hu FB. Dietary Patterns and Risk for Type 2 Diabetes Mellitus in U.S. Men. *Ann Intern Med*. 2002;136(3):201. doi:10.7326/0003-4819-136-3-200202050-00008
 47. Martínez-González MÁ, De La Fuente-Arrillaga C, Nunez-Cordoba JM, et al. Adherence to Mediterranean diet and risk of developing diabetes: Prospective cohort study. *BMJ*. 2008;336(7657):1348-1351. doi:10.1136/bmj.39561.501007.BE
 48. Dong J-Y, Xun P, He KA, Qin L-Q. Magnesium Intake and Risk of Type 2 Diabetes Meta-analysis of prospective cohort studies. 2011. doi:10.2337/dc11-0518
 49. Schulze MB, Schulz M, Heidemann C, Schienkiewitz A, Hoffmann K, Boeing H. *Fiber and Magnesium Intake and Incidence of Type 2 Diabetes A Prospective Study and Meta-Analysis*. <https://jamanetwork.com/>.
 50. Harris MI, Klein R, Welborn TA, Knudman MW. Onset of NIDDM occurs at Least 4-7 yr Before Clinical Diagnosis. *Diabetes Care*. 1992;15(7):815-819. doi:10.2337/diacare.15.7.815
 51. Gregg EW, Li Y, Wang J, et al. Changes in Diabetes-Related Complications in the United States, 1990–2010. *N Engl J Med*. 2014;370(16):1514-1523. doi:10.1056/NEJMoa1310799
 52. Kennon B, Leese GP, Cochrane L, et al. Reduced Incidence of Lower-Extremity Amputations in People With Diabetes in Scotland: A nationwide study. *Diabetes Care*. 2012;35(12):2588-2590. doi:10.2337/dc12-0511
 53. Pasquale LR, Kang JH, Manson JE, Willett WC, Rosner BA, Hankinson SE. Prospective Study of Type 2 Diabetes Mellitus and Risk of Primary Open-Angle Glaucoma in Women. *Ophthalmology*. 2006;113(7):1081-1086. doi:10.1016/j.ophtha.2006.01.066
 54. Obrosova IG, Chung SSM, Kador PF. Diabetic cataracts: mechanisms

- and management. *Diabetes Metab Res Rev.* 2010;26(3):172-180.
doi:10.1002/dmrr.1075
55. 11. Microvascular Complications and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes Care.* 2021;44(Supplement 1):S151-S167. doi:10.2337/dc21-S011
56. Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL, et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2017;40(1):136-154. doi:10.2337/dc16-2042
57. Qaseem A, Hopkins RH, Sweet DE, Starkey M, Shekelle P. Screening, Monitoring, and Treatment of Stage 1 to 3 Chronic Kidney Disease: A Clinical Practice Guideline From the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* October 2013.
doi:10.7326/0003-4819-159-12-201312170-00726
58. Diabetes-Affects-Complication.jpg (480×480).
<https://www.arborvitae.com.au/wp-content/uploads/2019/10/Diabetes-Affects-Complication.jpg>. Accessed September 22, 2021.
59. Wei N, Zheng H, Nathan DM. Empirically Establishing Blood Glucose Targets to Achieve HbA 1c Goals. *Diabetes Care.* 2014;37(4):1048-1051.
doi:10.2337/dc13-2173
60. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes Care.* 2021;44(Supplement 1):S73-S84. doi:10.2337/dc21-S006
61. Currie CJ, Peters JR, Tynan A, et al. Survival as a function of HbA1c in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2010;375(9713):481-489. doi:10.1016/S0140-6736(09)61969-3
62. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham study. *Circulation.* 1979;59(1):8-13.
doi:10.1161/01.CIR.59.1.8
63. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and Glucose Tolerance as Risk Factors for Cardiovascular Disease: The Framingham Study. *Diabetes Care.*

1979;2(2):120-126. doi:10.2337/diacare.2.2.120

64. Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):937-952. doi:10.1016/S0140-6736(04)17018-9
65. Vaccaro O. Impact of Diabetes and Previous Myocardial Infarction on Long-term Survival<subtitle>25-Year Mortality Follow-up of Primary Screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial</subtitle>. *Arch Intern Med*. 2004;164(13):1438. doi:10.1001/archinte.164.13.1438
66. Packham DK, Alves TP, Dwyer JP, et al. Relative Incidence of ESRD Versus Cardiovascular Mortality in Proteinuric Type 2 Diabetes and Nephropathy: Results From the DIAMETRIC (Diabetes Mellitus Treatment for Renal Insufficiency Consortium) Database. *Am J Kidney Dis*. 2012;59(1):75-83. doi:10.1053/j.ajkd.2011.09.017
67. Afkarian M, Sachs MC, Kestenbaum B, et al. Kidney Disease and Increased Mortality Risk in Type 2 Diabetes. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24(2):302-308. doi:10.1681/ASN.2012070718
68. Afkarian M, Katz R, Bansal N, et al. Diabetes, Kidney Disease, and Cardiovascular Outcomes in the Jackson Heart Study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(8):1384-1391. doi:10.2215/CJN.13111215
69. de Boer IH, Gao X, Cleary PA, et al. Albuminuria Changes and Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 1 Diabetes: The DCCT/EDIC Study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(11):1969-1977. doi:10.2215/CJN.02870316
70. Scirica BM, Mosenzon O, Bhatt DL, et al. Cardiovascular Outcomes According to Urinary Albumin and Kidney Disease in Patients With Type 2 Diabetes at High Cardiovascular Risk. *JAMA Cardiol*. 2018;3(2):155. doi:10.1001/jamacardio.2017.4228
71. Cea Soriano L, Johansson S, Stefansson B, Rodríguez LAG.

- Cardiovascular events and all-cause mortality in a cohort of 57,946 patients with type 2 diabetes: associations with renal function and cardiovascular risk factors. *Cardiovasc Diabetol*. 2015;14(1):38. doi:10.1186/s12933-015-0204-5
72. Fox CS, Matsushita K, Woodward M, et al. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. *Lancet*. 2012;380(9854):1662-1673. doi:10.1016/S0140-6736(12)61350-6
 73. Ninomiya T, Perkovic V, de Galan BE, et al. Albuminuria and Kidney Function Independently Predict Cardiovascular and Renal Outcomes in Diabetes. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(8):1813-1821. doi:10.1681/ASN.2008121270
 74. WHO. WHO Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. World Health Organization (WHO). <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>. Published 2020. Accessed July 6, 2021.
 75. Oran DP, Topol EJ. The Proportion of SARS-CoV-2 Infections That Are Asymptomatic. *Ann Intern Med*. 2021;174(5):655-662. doi:10.7326/M20-6976
 76. Bajema KL, Oster AM, McGovern OL, et al. Persons Evaluated for 2019 Novel Coronavirus — United States, January 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(6):166-170. doi:10.15585/mmwr.mm6906e1
 77. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5
 78. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China. *JAMA*. 2020;323(13):1239. doi:10.1001/jama.2020.2648

79. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis | Enhanced Reader.
<https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1473309920302437?token=4FAA559B1E62FC572D70D44153F55498AB31675AFD22C58F81AF96939FCBE9C6C073A826FF8342104F0B502494268ACF&originRegion=eu-west-1&originCreation=20210801133001>. Accessed August 1, 2021.
80. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020;323(20):2052. doi:10.1001/jama.2020.6775
81. Medical Association A. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. 2020. doi:10.1001/jama.2020.4683
82. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020;584(7821):430-436. doi:10.1038/s41586-020-2521-4
83. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ*. May 2020:m1966. doi:10.1136/bmj.m1966
84. Cunningham JW, Vaduganathan M, Claggett BL, et al. Clinical Outcomes in Young US Adults Hospitalized With COVID-19. *JAMA Intern Med*. 2021;181(3):379-381. doi:10.1001/JAMAINTERNMED.2020.5313
85. Chow N, Fleming-Dutra K, Gierke R, et al. Preliminary Estimates of the Prevalence of Selected Underlying Health Conditions Among Patients with Coronavirus Disease 2019 — United States, February 12–March 28, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(13):382-386. doi:10.15585/mmwr.mm6913e2
86. Dai M, Liu D, Liu M, et al. Patients with cancer appear more vulnerable to SARS-COV-2: a multi-center study during the COVID-19 outbreak. *Cancer Discov*. April 2020:CD-20-0422. doi:10.1158/2159-8290.CD-20-

0422

87. Tartof SY, Qian L, Hong V, et al. Obesity and Mortality Among Patients Diagnosed With COVID-19: Results From an Integrated Health Care Organization. 2020. doi:10.7326/M20-3742
88. Lowe KE, Zein J, Hatipoğlu U, Attaway A. Association of Smoking and Cumulative Pack-Year Exposure With COVID-19 Outcomes in the Cleveland Clinic COVID-19 Registry. *JAMA Intern Med.* 2021;181(5):709-711. doi:10.1001/JAMAINTERNMED.2020.8360
89. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China Supplemental content. *JAMA Intern Med.* 2020;180(7):934-943. doi:10.1001/jamainternmed.2020.0994
90. Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):802. doi:10.1001/jamacardio.2020.0950
91. Liao D, Zhou F, Luo L, et al. Haematological characteristics and risk factors in the classification and prognosis evaluation of COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Haematol.* 2020;7(9):e671-e678. doi:10.1016/S2352-3026(20)30217-9
92. Del Valle DM, Kim-Schulze S, Huang H-H, et al. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. *Nat Med.* 2020;26(10):1636-1643. doi:10.1038/s41591-020-1051-9
93. Genomewide Association Study of Severe Covid-19 with Respiratory Failure. *N Engl J Med.* 2020;383(16):1522-1534. doi:10.1056/nejmoa2020283
94. Van Der Made CI, Simons A, Schuurs-Hoeijmakers J, et al. Presence of Genetic Variants Among Young Men With Severe COVID-19. 2020. doi:10.1001/jama.2020.13719
95. Chan JF-W, Yuan S, Kok K-H, et al. A familial cluster of pneumonia

- associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*. 2020;395(10223):514-523. doi:10.1016/S0140-6736(20)30154-9
96. Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia. *N Engl J Med*. 2020;382(13):1199-1207. doi:10.1056/NEJMoa2001316
 97. Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-1720. doi:10.1056/NEJMoa2002032
 98. Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-1720. doi:10.1056/nejmoa2002032
 99. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med*. 2020;172(9):577-582. doi:10.7326/M20-0504
 100. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>.
 101. Zayet S, Kadiane-Oussou NJ, Lepiller Q, et al. Clinical features of COVID-19 and influenza: a comparative study on Nord Franche-Comte cluster. *Microbes Infect*. 2020;22(9):481-488. doi:10.1016/j.micinf.2020.05.016
 102. Struyf T, Deeks JJ, Dinnes J, et al. Signs and symptoms to determine if a patient presenting in primary care or hospital outpatient settings has COVID-19 disease. *Cochrane Database Syst Rev*. July 2020. doi:10.1002/14651858.CD013665
 103. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance — United States, January 22–May 30, 2020. *MMWR*

- Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(24):759-765.
doi:10.15585/mmwr.mm6924e2
104. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, et al. Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. *N Engl J Med.* 2020;382(24):2372-2374.
doi:10.1056/NEJMc2010419
 105. covid-19 and coagulopathy. <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-coagulopathy>.
 106. Connors JM, Levy JH. Thromboinflammation and the hypercoagulability of COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(7):1559-1561.
doi:10.1111/jth.14849
 107. Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *J Thromb Haemost.* 2020;18(7):1738-1742. doi:10.1111/jth.14850
 108. Wong HYF, Lam HYS, Fong AH-T, et al. Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in Patients Positive for COVID-19. *Radiology.* 2020;296(2):E72-E78. doi:10.1148/radiol.2020201160
 109. Shi H, Han X, Jiang N, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(4):425-434. doi:10.1016/S1473-3099(20)30086-4
 110. Zhao W, Zhong Z, Xie X, Yu Q, Liu J. Relation Between Chest CT Findings and Clinical Conditions of Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia: A Multicenter Study. *Am J Roentgenol.* 2020;214(5):1072-1077. doi:10.2214/AJR.20.22976
 111. Ojha V, Mani A, Pandey NN, Sharma S, Kumar S. CT in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review of chest CT findings in 4410 adult patients. *Eur Radiol.* 2020;30(11):6129-6138.
doi:10.1007/s00330-020-06975-7
 112. Bao C, Liu X, Zhang H, Li Y, Liu J. Coronavirus Disease 2019 (COVID-

- 19) CT Findings: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Am Coll Radiol.* 2020;17(6):701-709. doi:10.1016/j.jacr.2020.03.006
113. Abrams ER, Rose G, Fields JM, Esener D. Point-of-Care Ultrasound in the Evaluation of COVID-19. *J Emerg Med.* 2020;59(3):403-408. doi:10.1016/j.jemermed.2020.06.032
114. Peng Q-Y, Wang X-T, Zhang L-N. Findings of lung ultrasonography of novel corona virus pneumonia during the 2019–2020 epidemic. *Intensive Care Med.* 2020;46(5):849-850. doi:10.1007/s00134-020-05996-6
115. Meyerowitz-Katz G, Merone L. A systematic review and meta-analysis of published research data on COVID-19 infection fatality rates. *Int J Infect Dis.* 2020;101:138-148. doi:10.1016/j.ijid.2020.09.1464
116. Ioannidis JPA. Reconciling estimates of global spread and infection fatality rates of COVID-19: An overview of systematic evaluations. *Eur J Clin Invest.* 2021;51(5). doi:10.1111/eci.13554
117. Levin AT, Hanage WP, Owusu-Boaitey N, Cochran KB, Walsh SP, Meyerowitz-Katz G. Assessing the age specificity of infection fatality rates for COVID-19: systematic review, meta-analysis, and public policy implications. *Eur J Epidemiol.* 2020;35(12):1123-1138. doi:10.1007/s10654-020-00698-1
118. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ.* May 2020:m1985. doi:10.1136/bmj.m1985
119. Cates J, Lucero-Obusan C, Dahl RM, et al. Risk for In-Hospital Complications Associated with COVID-19 and Influenza — Veterans Health Administration, United States, October 1, 2018–May 31, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(42):1528-1534. doi:10.15585/mmwr.mm6942e3
120. Xie Y, Bowe B, Maddukuri G, Al-Aly Z. Comparative evaluation of clinical

- manifestations and risk of death in patients admitted to hospital with covid-19 and seasonal influenza: cohort study. *BMJ*. December 2020:m4677. doi:10.1136/bmj.m4677
121. Verma AA, Hora T, Jung HY, et al. Characteristics and outcomes of hospital admissions for COVID-19 and influenza in the Toronto area. *Can Med Assoc J*. 2021;193(12):E410-E418. doi:10.1503/cmaj.202795
 122. Harrison SL, Fazio-Eynullayeva E, Lane DA, Underhill P, Lip GYH. Comorbidities associated with mortality in 31,461 adults with COVID-19 in the United States: A federated electronic medical record analysis. Kretzschmar MEE, ed. *PLOS Med*. 2020;17(9):e1003321. doi:10.1371/journal.pmed.1003321
 123. Targher G, Mantovani A, Wang X-B, et al. Patients with diabetes are at higher risk for severe illness from COVID-19. *Diabetes Metab*. 2020;46(4):335-337. doi:10.1016/j.diabet.2020.05.001
 124. Shang J, Wang Q, Zhang H, et al. The Relationship Between Diabetes Mellitus and COVID-19 Prognosis: A Retrospective Cohort Study in Wuhan, China. *Am J Med*. 2021;134(1):e6-e14. doi:10.1016/j.amjmed.2020.05.033
 125. Bode B, Garrett V, Messler J, et al. Glycemic Characteristics and Clinical Outcomes of COVID-19 Patients Hospitalized in the United States. *J Diabetes Sci Technol*. 2020;14(4):813-821. doi:10.1177/1932296820924469
 126. Barron E, Bakhai C, Kar P, et al. Associations of type 1 and type 2 diabetes with COVID-19-related mortality in England: a whole-population study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(10):813-822. doi:10.1016/S2213-8587(20)30272-2
 127. Holman N, Knighton P, Kar P, et al. Risk factors for COVID-19-related mortality in people with type 1 and type 2 diabetes in England: a population-based cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(10):823-833. doi:10.1016/S2213-8587(20)30271-0

128. Maddaloni E, Buzzetti R. Covid-19 and diabetes mellitus: unveiling the interaction of two pandemics. *Diabetes Metab Res Rev*. 2020;36(7):e33213321. doi:10.1002/DMRR.3321
129. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395(10229):1033-1034. doi:10.1016/S0140-6736(20)30628-0
130. Wang Z, Du Z, Zhu F. Glycosylated hemoglobin is associated with systemic inflammation, hypercoagulability, and prognosis of COVID-19 patients. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;164:108214. doi:10.1016/J.DIABRES.2020.108214
131. Yan Y, Yang Y, Wang F, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with severe covid-19 with diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020;8(1):e001343. doi:10.1136/BMJDR-2020-001343
132. McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridgewood C. The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. *Autoimmun Rev*. 2020;19(6):102537. doi:10.1016/J.AUTREV.2020.102537
133. Liu Y, Du X, Chen J, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. *J Infect*. 2020;81(1):e6-e12. doi:10.1016/J.JINF.2020.04.002
134. Chishinga N, Gandhi NR, Onwubiko UN, et al. Characteristics and Risk Factors for Hospitalization and Mortality among Persons with COVID-19 in Atlanta Metropolitan Area. *medRxiv Prepr Serv Heal Sci*. 2020. doi:10.1101/2020.12.15.20248214
135. Giorgi Rossi P, Marino M, Formisano D, Venturelli F, Vicentini M, Grilli R. Characteristics and outcomes of a cohort of COVID-19 patients in the Province of Reggio Emilia, Italy. Forloni G, ed. *PLoS One*. 2020;15(8):e0238281. doi:10.1371/journal.pone.0238281

136. Akbariqomi M, Hosseini MS, Rashidiani J, et al. Clinical characteristics and outcome of hospitalized COVID-19 patients with diabetes: A single-center, retrospective study in Iran. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;169:108467. doi:10.1016/j.diabres.2020.108467
137. Muniyappa R, Gubbi S. COVID-19 pandemic, coronaviruses, and diabetes mellitus. *Am J Physiol Metab.* 2020;318(5):E736-E741. doi:10.1152/ajpendo.00124.2020
138. Satman I, Demirci I, Haymana C, et al. Unexpectedly lower mortality rates in COVID-19 patients with and without type 2 diabetes in Istanbul. *Diabetes Res Clin Pract.* 2021;174:108753. doi:10.1016/j.diabres.2021.108753
139. Raschke RA, Agarwal S, Rangan P, Heise CW, Curry SC. Discriminant Accuracy of the SOFA Score for Determining the Probable Mortality of Patients With COVID-19 Pneumonia Requiring Mechanical Ventilation. *JAMA.* 2021;325(14):1469. doi:10.1001/jama.2021.1545
140. Gupta RK, Marks M, Samuels THA, et al. Systematic evaluation and external validation of 22 prognostic models among hospitalised adults with COVID-19: an observational cohort study. *Eur Respir J.* 2020;56(6):2003498. doi:10.1183/13993003.03498-2020
141. Núñez-Gil IJ, Fernández-Ortiz A, Maroud Eid C, et al. Underlying heart diseases and acute COVID-19 outcomes. *Cardiol J.* 2021;28(2):202-214. doi:10.5603/CJ.a2020.0183
142. Dorjee K, Kim H, Bonomo E, Dolma R. Prevalence and predictors of death and severe disease in patients hospitalized due to COVID-19: A comprehensive systematic review and meta-analysis of 77 studies and 38,000 patients. Bolignano D, ed. *PLoS One.* 2020;15(12):e0243191. doi:10.1371/journal.pone.0243191
143. Rodriguez-Gonzalez CG, Chamorro-de-Vega E, Valerio M, et al. COVID-19 in hospitalised patients in Spain: a cohort study in Madrid. *Int J Antimicrob Agents.* 2021;57(2):106249.

doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.106249

144. Petrakis V, Panagopoulos P, Papazoglou D, Papanas N. Diabetes Mellitus and Hypertension as Major Risk Factors of Mortality From Covid-19 Pneumonia. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. December 2020. doi:10.1055/a-1325-0381
145. Ozturk S, Turgutalp K, Arici M, et al. Mortality analysis of COVID-19 infection in chronic kidney disease, haemodialysis and renal transplant patients compared with patients without kidney disease: a nationwide analysis from Turkey. *Nephrol Dial Transplant*. 2020;35(12):2083-2095. doi:10.1093/ndt/gfaa271
146. Agarwal S, Schechter C, Southern W, Crandall JP, Tomer Y. Preadmission Diabetes-Specific Risk Factors for Mortality in Hospitalized Patients With Diabetes and Coronavirus Disease 2019. *Diabetes Care*. 2020;43(10):2339-2344. doi:10.2337/dc20-1543
147. Chen Y, Yang D, Cheng B, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Patients With Diabetes and COVID-19 in Association With Glucose-Lowering Medication. *Diabetes Care*. 2020;43(7):1399-1407. doi:10.2337/dc20-0660
148. Ferroni E, Giorgi Rossi P, Spila Alegiani S, et al. Survival of Hospitalized COVID-19 Patients in Northern Italy: A Population-Based Cohort Study by the ITA-COVID-19 Network. *Clin Epidemiol*. 2020;Volume 12:1337-1346. doi:10.2147/CLEP.S271763
149. Fan BE, Umapathi T, Chua K, et al. Delayed catastrophic thrombotic events in young and asymptomatic post COVID-19 patients. *J Thromb Thrombolysis*. 2021;51(4):971-977. doi:10.1007/s11239-020-02332-z
150. Afrin LB, Weinstock LB, Molderings GJ. Covid-19 hyperinflammation and post-Covid-19 illness may be rooted in mast cell activation syndrome. *Int J Infect Dis*. 2020;100:327-332. doi:10.1016/j.ijid.2020.09.016
151. Donnelly JP, Wang XQ, Iwashyna TJ, Prescott HC. Readmission and

Death After Initial Hospital Discharge Among Patients With COVID-19 in a Large Multihospital System. *JAMA*. 2021;325(3):304.

doi:10.1001/jama.2020.21465

152. Ayoubkhani D, Khunti K, Nafilyan V, et al. Post-covid syndrome in individuals admitted to hospital with covid-19: retrospective cohort study. *BMJ*. March 2021:n693. doi:10.1136/bmj.n693

153. Kirkegaard C, Falcó-Roget A, Sánchez-Montalvá A, et al. Incidence and risk factors for early readmission after hospitalization for SARS-CoV-2 infection: results from a retrospective cohort study. *Infection*. July 2021. doi:10.1007/s15010-021-01662-1

