

Tinjauan Pustaka

Hubungan Diabetes Melitus dengan Kejadian Mortalitas pada Pasien Terkonfirmasi Covid-19 Tahun 2020: Systematic Review

Ahda Faza Hunafa,^{1*} Salman P. Harahap,² Retno Yulianti,³ Yudhi Nugraha⁴

¹Program Studi Kedokteran Program Sarjana, ²Departemen Ilmu Penyakit Dalam, ³Departemen Patologi Anatomi, ⁴Departemen Biologi Molekuler
Fakultas Kedokteran Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta

*corresponding author: ahdafaza99@gmail.com

Diterima 27 Agustus 2020; Disetujui 21 April 2021

DOI: 10.23886/ejki.9.20.

Abstrak

COVID-19 merupakan penyakit saluran napas disebabkan oleh strain coronavirus yang baru ditemukan, yaitu severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2). Diabetes melitus (DM) diduga meningkatkan keparahan dan angka kematian pasien COVID-19. Pemahaman mengenai COVID-19 disertai DM hingga kini belum lengkap karena penyakit ini terus menyebar dengan cepat. Telaah ini bertujuan untuk mengetahui hubungan DM dengan kejadian mortalitas pada pasien terkonfirmasi COVID-19 tahun 2020 melalui systematic review. Pencarian jurnal dilakukan pada bulan Mei hingga 8 Juli 2020 di pusat literatur publikasi dengan kata kunci "COVID-19" AND "Glycemic Control" OR "Diabetes Control" AND "Mortality" sesuai Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Protocols (PRISMA-P). Telaah kritis dilakukan berdasarkan pedoman instrumen telaah National Heart Lung and Blood Institute and the Research Triangle Institute International. Data diperoleh dari 8 jurnal yang memenuhi kriteria penelitian; dibagi menjadi kategori DM terkontrol dan atau tidak terkontrol. Hasil telaah menunjukkan tingginya persentase kejadian mortalitas pada pasien terkonfirmasi COVID-19 yang disertai dengan DM, terutama lebih tinggi pada kelompok pasien dengan DM tidak terkontrol yaitu 11% dengan nilai risk ratio 2,56.

Kata kunci: COVID-19, diabetes melitus, kontrol glikemik, kontrol diabetes, mortalitas.

The Correlation between Diabetes Mellitus and Mortality of Patient with Confirmed COVID-19: Systematic Review

Abstract

COVID-19 is a respiratory disease caused by the new coronavirus strain, Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2). Diabetes Mellitus (DM) is suspected as one of the causes that intensify the number of death of the COVID-19 patients. The literatures for DM in COVID-19 have been updated as the disease swiftly spreading. This study aims to know the relation between DM and the mortality of confirmed patients of COVID-19 in 2020 using systematic review method. Journal searches are conducted from April to July 8th 2020 in publication literature center with keywords "COVID-19" and "Glycemic Control" or "Diabetes Control" and "Mortality" reported in Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Protocols (PRISMA-P). Critical appraisal is made based on National Heart Lung and Blood Institute and the Research Triangle Institute International. The data are collected from 8 journals that involved the research criteria (controlled DM and not controlled DM). This study proved high number of mortality cases of COVID-19 confirmed patients with DM. Uncontrolled DM group has the higher percentage of mortality cases of 11% with a Risk Ratio (RR) of 2.56.

Keywords: COVID-19, diabetes mellitus, glycemic control, diabetes control, mortality.

Pendahuluan

Pneumonia yang disebabkan oleh virus corona baru yaitu *Novel Coronavirus* 2019 (2019-nCoV) muncul pada bulan Desember 2019, di Wuhan, Provinsi Hubei, Cina.¹ Virus tersebut pertama kali diidentifikasi setelah wabah pneumonia yang tidak diketahui penyebabnya di Wuhan pada bulan Desember 2019. Sebagian besar kasus awal dilaporkan terpajan virus dari pasar hewan laut (*seafood*) dan hewan hidup. Selanjutnya, penularan dari manusia ke manusia berperan penting dalam menyebabkan wabah. Cina melaporkan wabah tersebut ke World Health Organization (WHO) pada tanggal 31 Desember 2019 dan patogen tersebut diidentifikasi sebagai virus corona baru yang disebut *severe acute respiratory syndrome coronavirus-2* (SARS-CoV-2) karena mirip virus penyebab sindrom pernapasan akut berat/*severe acute respiratory syndrome* (SARS).²

Novel Coronavirus 2019 (2019-nCoV) menyebar dengan cepat dan memiliki spektrum keparahan yang luas sehingga infeksi cepat menyebar ke negara lain dan menjadi masalah kesehatan utama karena berbahaya.²⁻⁴ *Novel Coronavirus* 2019 selanjutnya disebut *coronavirus disease* (COVID-19) dan dinyatakan sebagai darurat kesehatan global oleh WHO pada tanggal 30 Januari 2020.

Sejak tanggal 18 Mei 2020, COVID-19 telah menginfeksi lebih dari 4.589.526 kasus dengan 311.847 kematian.⁵ Di Indonesia, menurut Gugus Tugas Percepatan Penanganan COVID-19 tahun 2020, terdapat 18.010 kasus terkonfirmasi dan lebih dari 1000 kematian. Langkah-langkah dramatis telah dilakukan untuk menghentikan perkembangan virus namun belum terdapat penurunan atau melandainya kurva.⁶ Pasien dapat asimtomatik dan infeksi hingga 14 hari.⁷

Berdasarkan protokol tata laksana tahun 2020, COVID-19 dibagi menjadi kelompok tanpa gejala, ringan, sedang, berat, hingga kritis. Pasien dapat tidak merasakan gejala apapun hingga dapat mengalami kematian akibat gagal napas yang diawali dengan *acute respiratory distress syndrome* (ARDS), syok sepsis dan atau *multiple organ failure*. Penyakit komorbid seperti diabetes melitus (DM), penyakit jantung, ginjal, autoimun dan penyakit paru lainnya dapat memperparah pasien COVID-19.⁸ Mortalitas COVID-19 meningkat dengan bertambahnya usia sedangkan anak-anak kurang rentan.¹⁰

Wu et al¹⁰ melakukan studi pada tahun 2020 terhadap lebih dari 72.000 pasien COVID-19

di Cina. Pasien dengan DM memiliki angka kematian tiga kali lipat dibandingkan kematian akibat COVID-19 pada populasi umum yang tidak memiliki DM. Data di Italia menunjukkan lebih dari dua pertiga kematian pada COVID-19 terjadi akibat sindrom pernapasan akut pada pasien DM¹¹ yang mengindikasikan DM dapat meningkatkan risiko mortalitas. Yang et al¹² dan Zhang et al¹³ menyatakan bahwa DM merupakan faktor risiko kuat sebagai penyebab kematian pada infeksi *coronavirus* lainnya seperti pada SARS, *middle east respiratory syndrome* (MERS), dan pandemi influenza A H1N1.

Data kematian berdasarkan penyakit penyerta menurut Gugus Tugas Percepatan Penanganan COVID-19 tahun 2020 sejak 5 Juli 2020 terdapat 155 pasien (33,92%) pasien positif COVID-19 yang meninggal dengan kondisi DM.⁶ Yang et al¹² melaporkan 32 kematian dari 52 pasien ICU terkonfirmasi COVID-19, salah satunya adalah DM (22%) sebagai komorbiditas paling menonjol dan paling banyak. Studi lainnya melaporkan dari 1099 pasien terkonfirmasi COVID-19, sebanyak 173 merupakan kasus parah disertai komorbid dengan jumlah pasien DM 16,2%.² Studi Zhang et al¹³ menunjukkan dari 140 pasien COVID-19, sebanyak 12% memiliki DM.¹¹ Pemahaman tentang COVID-19 terutama yang disertai DM belum lengkap dan terus diperbarui karena penyakit tersebut terus menyebar dengan cepat. Dengan demikian perlu dilakukan telaah tentang hubungan DM dengan mortalitas pada pasien terkonfirmasi COVID-19 tahun 2020.

Metode

Systematic review ini menggunakan data sekunder yang diperoleh dari hasil penelitian berupa laporan ilmiah dengan studi terkait DM pada pasien COVID-19 serta mortalitasnya. Metode telaah menggunakan *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Protocols* (PRISMA-P) 2015 dan penelusuran literatur dilakukan sejak bulan Mei hingga 8 Juli 2020. Pencarian jurnal dilakukan di pusat publikasi berbasis data elektronik Pubmed, Google Scholar, EBSCO Wiley Online Library, Springer Link, Semantic Scholar, Science Direct, dan MedRxiv dengan kata kunci "COVID-19" AND "Glycemic Control OR Diabetes Control" AND "Mortality" serta berdasarkan kriteria inklusi dan kriteria eksklusi yang ditetapkan. Selanjutnya dilakukan penelusuran studi yang relevan melalui daftar pustaka dari artikel yang terkumpul.

Kriteria Inklusi Eksklusi

- Jurnal berupa studi kuantitatif
- Jurnal dengan studi observasional
- Studi mencantumkan DM pada pasien terkonfirmasi COVID-19 dengan kategori terkontrol dan atau tidak terkontrol atau berdasarkan pengukuran HbA1c atau kategori pengukuran kadar gula darah
- *Outcome* yang diukur berupa kejadian mortalitas pasien COVID-19
- Dipublikasi pada bulan Januari hingga 8 Juli 2020

Kriteria Eksklusi

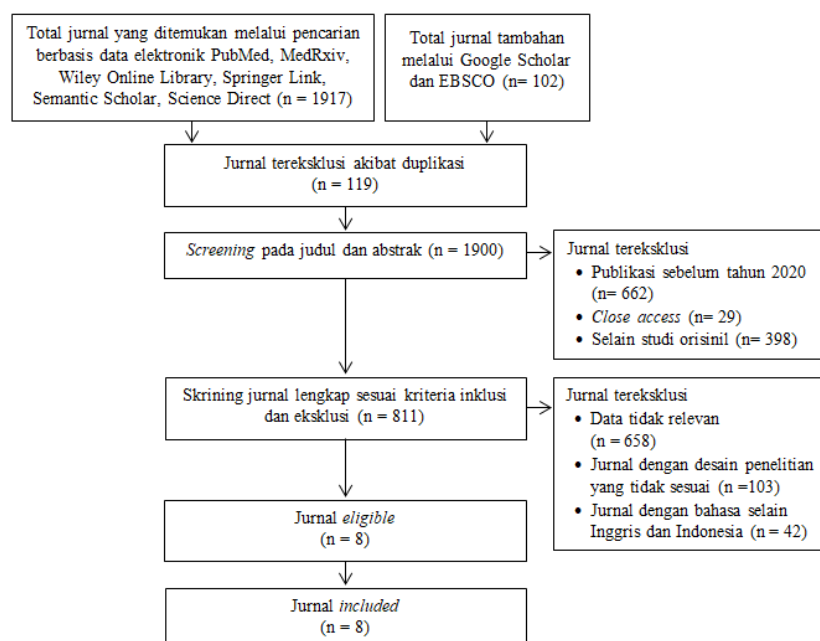
- Jurnal tidak menggunakan bahasa Inggris atau Indonesia
- Jurnal tidak dapat diakses secara penuh
- Jurnal bukan studi orisinal seperti article review, commentary, editorial, correspondence, letter to editor, dll.

Studi pada pasien pediatrik. Penelusuran literatur melalui proses ekstraksi data dengan memasukkan hasil pencarian data ke tabel yang disusun menggunakan *data extraction form* dan diolah dengan *microsoft excel spreadsheets*. Data yang diekstraksi berupa nama penulis, tahun publikasi, jurnal, desain penelitian, jumlah sampel, dan *outcome*. Literatur yang memenuhi kriteria inklusi dan lolos kriteria eksklusi ditelaah sesuai instrumen telaah dan penilaian kualitas jurnal yang mengacu pada *National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI) and the Research Triangle*

Institute International.¹⁵ Hasil disampaikan secara kualitatif berupa metasintesis sesuai dengan hasil yang ingin diukur berfokus pada identifikasi hubungan DM terhadap kejadian mortalitas pada pasien terkonfirmasi COVID-19 tahun 2020. Data dicari kelebihan dan kelemahannya lalu dibahas untuk menarik kesimpulan.

Hasil

Dari penelusuran data secara sistematis didapatkan 2019 literatur, kemudian disaring berdasarkan judul dan abstrak. Berdasarkan penyaringan ditemukan 119 duplikasi dan 662 jurnal dipublikasi sebelum tahun 2020. Selanjutnya dilakukan penyaringan berdasarkan kriteria inklusi dan kriteria eksklusi. Dengan penyaringan tersebut 1231 jurnal tereksklusi karena tidak tersedia dalam akses penuh, bukan studi orisinal, desain penelitian tidak sesuai, data tidak sesuai dan tidak mencantumkan kategori DM atau kategori pengukuran HbA1c atau kategori pengukuran kadar gula darah, dan tidak menggunakan bahasa Inggris atau Indonesia. Hasil akhir penelusuran didapatkan delapan literatur potensial kemudian dinilai kualitas dan risiko bias dengan instrumen telaah kritis NHLBI berdasarkan 14 pertanyaan terstandar. Hasilnya menunjukkan semua literatur memiliki kualitas baik sehingga hasil studi valid dan dapat dipertanggung-jawabkan.¹⁵ Enam dari delapan literatur terpilih diterbitkan di jurnal kategori Q1 berdasarkan *Scimago Journal Rank (SJR)*. Gambar 1 menunjukkan alur seleksi literatur.



Gambar 1. Alur Seleksi Literatur Publikasi

Tabel 1. Hasil Ekstraksi Data dari Literatur

Peneliti, Desain, Lokasi Studi	Judul	Jumlah Sampel	Hasil
Shang et al, ¹⁹ kohort retrospektif, Cina	<i>The relationship between DM and COVID-19 prognosis: a retrospective cohort study in Wuhan, China.</i>	584 pasien COVID-19	<i>Clinical outcome</i> berupa kematian pada DM kelompok terkontrol 2 dari 55 pasien (3,6%) dan pada kelompok tidak terkontrol 15 dari 29 pasien (51,7%)
Zhu et al, ¹⁷ studi retrospektif, Cina	<i>Association of blood glucose control and outcomes in patients with COVID-19 and pre-existing type 2 DM.</i>	7337 pasien COVID-19	DM terkontrol berhubungan dengan tingkat mortalitas lebih rendah dari DM tidak terkontrol (1,1% vs 11,0%) dengan <i>hazard ratio</i> (HR) 0,13.
Williamson et al, ²¹ kohort prospektif, Inggris	<i>OpenSAFELY: factors associated with COVID-19-related hospital death in the linked electronic health records of 17 million adult NHS patients.</i>	17.425.445 pasien	Terdapat 5683 kematian karena COVID-19, DM tidak terkontrol 794 pasien (12,97%), DM terkontrol 1366 pasien (24,03%) dengan <i>adjusted</i> HR kelompok DM terkontrol dibandingkan tanpa DM 1,5 dan DM tidak terkontrol 2,36%
Yan et al, ¹⁸ retrospektif, Cina	<i>Clinical characteristics and outcomes of patients with severe COVID-19 with DM</i>	193 pasien COVID-19 gejala <i>severe</i>	Dari total 193 pasien <i>severe</i> COVID-19, 48 (24,9%) pasien disertai DM. Angka kematian pasien COVID-19 yang disertai DM 39 (81,3%) mengalami kematian ($p < 0,001$).
Shi et al, ²⁰ retrospektif, Cina	<i>Clinical characteristics and risk factors for mortality of COVID-19 patients with DM in Wuhan, China: a two-center, retrospective study</i>	1561 pasien COVID-19	Jumlah kematian pada kelompok DM 31 pasien dan pada non-DM 16 pasien.
Holman et al, ²² kohort retrospektif, Inggris	<i>Type 1 and type 2 DM and COVID-19 related mortality in England: a cohort study in people with DM</i>	3.154.300 pasien COVID-19 disertai DM	Kematian pasien DM tipe 1 dan tipe 2 di Inggris meningkat cepat setelah muncul pandemi COVID-19. Hiperglikemia pada DM tipe 1 dan tipe 2 berhubungan erat dengan kematian terkait COVID-19. Kematian lebih tinggi pada DM dan meningkat sesuai kenaikan HbA1c.
Alkundi et al, ²³ <i>cross-sectional</i> , Inggris	<i>Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 hospitalized patients with DM in the United Kingdom: a retrospective single centre study</i>	232 pasien COVID-19	Angka kematian lebih tinggi pada kelompok tidak terkontrol yaitu 27 pasien (45,8%) dan pada DM terkontrol 13 pasien (46,4%) dengan $p = 0,954$.
Raoufi et al, ¹⁶ retrospektif, Iran	<i>Well-controlled vs poorly-controlled DM in patients with COVID-19: are there any differences in outcomes and imaging findings?</i>	1357 pasien COVID-19	Rerata HbA1c pada kelompok terkontrol 6,6 (6,5-7,0) % dan pada kelompok tidak terkontrol 9,0 (8,0-11,2) %.

Tabel 2 menunjukkan jumlah pasien terkonfirmasi COVID-19 adalah 9703 orang. Pasien DM sebanyak 1146 (12%) dari 9703 orang terkonfirmasi COVID-19 yang persentasenya lebih kecil dibandingkan pasien terkonfirmasi COVID-19 tanpa disertai DM yaitu 8557 (88%) dari 9703 orang terkonfirmasi COVID-19. Hal tersebut karena

pasien terkonfirmasi COVID-19 tanpa disertai DM termasuk kategori pasien COVID-19 yang memiliki komorbid lain atau tanpa komorbid. Kematian pasien COVID-19 adalah 153 (1,58%) dari seluruh pasien COVID-19 atau 13,35% dari seluruh pasien COVID-19 yang disertai DM. Proporsi pasien

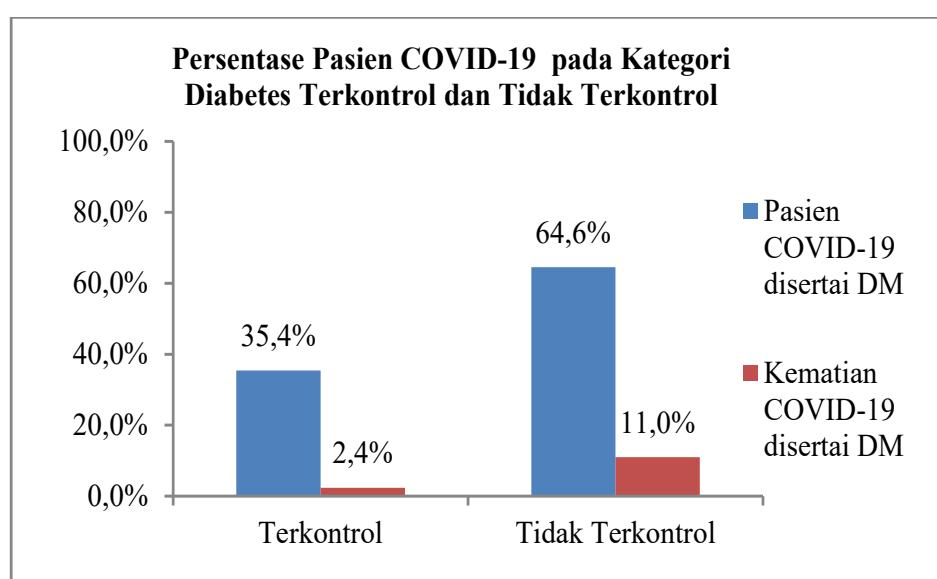
COVID-19 yang disertai DM tidak terkontrol adalah 740 (64,6%) yang proporsinya lebih besar dari pasien COVID-19 dengan DM terkontrol yaitu 406 (35,4%). Kematian pasien COVID-19 yang disertai DM tidak terkontrol 126 dari 740 orang pada kelompok tidak terkontrol (11%) yang persentasenya lebih tinggi daripada pasien COVID-19 yang disertai DM pada kelompok terkontrol yaitu 27 dari 406 orang pada kelompok terkontrol (2,4%). Analisis *relative risk* (RR) menunjukkan nilai 2,56 yang artinya pasien COVID-19 dengan DM tidak terkontrol 2,56 kali lebih berisiko mengalami

kematian. Hasil *systematic review* ini mendukung hipotesis bahwa DM tidak terkontrol meningkatkan risiko kematian pada pasien COVID-19 terutama DM tidak terkontrol (Gambar 2).^{17-19,23}

Williamson et al²¹ dan Holman et al²² tidak mencantumkan jumlah pasien terkonfirmasi COVID-19 pada data penelitiannya, hanya menggunakan pasien terkonfirmasi COVID-19 yang disertai DM, sehingga tidak diikutsertakan dalam perhitungan. Data Shi et al²⁰ juga tidak dapat diikuti dalam perhitungan jumlah sampel karena kategori kontrol hanya ditentukan dari HbA1c tanpa jumlah setiap kategori DM pada pasien COVID-19.

Tabel 2. Distribusi Pasien COVID-19 dengan Diabetes Melitus

Peneliti	Pasien COVID-19	Pasien DM pada COVID-19	Kematian Pasien DM pada COVID-19	DM pada COVID-19		Kematian DM pada COVID-19	
				Terkontrol	Tidak	Terkontrol	Tidak
Raoufi et al ¹⁶	1357	117	26	24	93	5	21
Zhu et al ¹⁷	7337	810	61	282	528	3	58
Alkundi et al ²³	232	87	40	28	59	13	27
Shang et al ¹⁹	584	84	17	55	29	2	15
Yan et al ¹⁸	193	48	9	17	31	4	5
Jumlah	9703	1146	153	406	740	27	126
%pasien COVID-19		12	1,58	4,18	7,63	0,28	1,30
%pasien DM pada COVID-19			13,35	35,4	64,6	2,4	11
Case fatality rate			13,35			6,7	17,0
Risk ratio							2,56



Gambar 2. Persentase Pasien COVID-19 pada Kategori Diabetes Melitus

Diskusi

Jurnal yang terpilih untuk ditelaah menguatkan bukti bahwa terdapat perbedaan tingkat kematian pasien COVID-19 dengan dan tanpa disertai dengan DM. Selain itu status kontrol glikemik memengaruhi mortalitas pasien COVID-19.¹⁶⁻²³ Hal tersebut sesuai dengan penelitian Zhou et al²⁴ menyatakan bahwa kematian pada pasien COVID-19 dengan DM hampir tiga kali lipat (OR 2,85; CI95%). Pemantauan kurva gula darah harian diperlukan sebagai penilaian kontrol glikemik, namun semua penelitian tidak menyantumkan kurva gula darah harian karena kondisi pandemi terjadi secara masif dan banyaknya kasus yang harus ditangani.

Dampak hiperglikemia pada patogenesis penyakit respirasi yang disebabkan oleh SARS-CoV-2 masih belum jelas. Thaweerat²⁵ menyatakan hubungan ACE-2 pada pankreas dengan peningkatan glukosa darah yang juga terdapat pada infeksi SARS-CoV. Sel pankreas menjadi target potensial untuk SARS-COV-2 yang menunjukkan bahwa ketika SARS-CoV-2 muncul di sirkulasi, mungkin menyebabkan cedera pankreas akut. Meskipun demikian tidak terdapat bukti secara langsung yang menunjukkan bahwa kerusakan pankreas disebabkan oleh pengikatan SARS-COV-2 dengan ACE-2 dan tidak terdapat penelitian yang menunjukkan bahwa asam nukleat dari SARS-COV-2 terdeteksi secara langsung di pankreas. Kerusakan pankreas juga dapat terjadi akibat respons inflamasi sistemik pada pasien COVID-19.²⁶

Hiperglikemia akut juga dapat terjadi pada pasien tanpa riwayat DM dengan HbA1c <6,5% yang dirawat di rumah sakit akibat COVID-19. Penjelasan tersebut sesuai dengan hasil penelitian Shi et al²⁰ yang menyatakan bahwa rerata HbA1c pada pasien DM adalah 9,9 (8,4-114)% atau 85 (68-101) mmol/mol, dan penelitian Raoufi et al¹⁶ yang menyatakan bahwa nilai median HbA1c pada kelompok DM adalah 8,6 (7,5-11)%. Keduanya memiliki nilai HbA1c di atas normal bahkan termasuk kategori tidak terkontrol berdasarkan kategori *American Diabetes Association*.^{16,20} Hal tersebut dapat terjadi karena stres hiperglikemia akibat penyakit akut melalui disregulasi produksi sitokin. Keadaan itu juga ditemukan pada epidemi SARS tahun 2003, dengan hiperglikemia akut pada individu tanpa riwayat DM menjadi salah satu komplikasi dan sebagai risiko menuju kegagalan sistem respirasi serta kematian.²⁷ Hiperglikemia tidak terkontrol pada pasien DM atau hiperglikemia

akut pada pasien tanpa riwayat DM sesuai dengan temuan ACE-2 yang diekspresikan pada pankreas yang menyebabkan kerusakan akut sehingga mengakibatkan hiperglikemi.²⁸ Hiperglikemia terutama pada fase akut dapat sangat berbahaya selama infeksi SARS-CoV-2 karena sering disertai peningkatan mediator inflamasi.²⁹

Kesimpulan

DM dapat meningkatkan risiko kematian pada pasien terkonfirmasi COVID-19 yang disertai dengan DM dinilai dari nilai rerata HbA1c. Tingkat mortalitas pasien terkonfirmasi COVID-19 terutama lebih tinggi pada kelompok pasien dengan DM yang tidak terkontrol.

Daftar Pustaka

1. Hong H, Wang Y, Chung HT, Chen CJ. Clinical characteristics of novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) in newborns, infants and children. *Pediatr neonatol*. 2020;61:131–2.
2. Rasmussen SA, Thompson LA. Coronavirus Disease 2019 and Children: What Pediatric Health Care Clinicians Need to Know. *JAMA Pediatrics*. 2020; 174(8):743–4.
3. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708–20.
4. Panahi L, Amiri M, Pouy S. Risks of Novel Coronavirus Disease (COVID-19) in Pregnancy; a Narrative Review. *Arch Acad Emerg Med [Internet]*. 2020;8(1):e34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32232217>
5. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Situation Report 119 [Internet]. 2020 [cited 2020 May 18]. Available From: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200518-covid-19-sitrep-119.pdf?sfvrsn=4bd9de25_4
6. Gugus Tugas Percepatan Penanganan COVID-19. Data Sebaran Covid-19 [Internet]. 2020[cited 2020 May 18]. Available From: <https://covid19.go.id/peta-sebaran>.
7. Chan JFW, Yuan S, Kok KH, To KKW, Chu H, Yang J, 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;395:514–23.
8. Tim COVID-19 PDPI PERKI PAPDI PERDATIN IDAI. Protokol Tatalaksana Covid-19 Edisi 3 [Internet]. 2020 [cited 2020 May 18]. Available From: [https://www.papdi.or.id/pdfs/983/Buku%](https://www.papdi.or.id/pdfs/983/Buku%20Protokol%20Tatalaksana%20Covid-19%20Edisi%203.pdf)
9. Raoult D, Zumla A, Locatelli F, Ippolito G, Kroemer G. Coronavirus infections: Epidemiological, clinical and immunological features and hypotheses. *Cell Stress*. 2020;4(4):66–75.

10. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients with Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020;180(7):934–43.
11. Remuzzi A, Remuzzi G. COVID-19 and Italy: what next? *The Lancet.* 2020;395:1225–8.
12. Yang JK, Feng Y, Yuan MY, Yuan SY, Fu HJ, Wu BY, et al. Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality and morbidity in patients with SARS. *Diabet Med.* 2006;23(6):623–8.
13. Zhang J jin, Dong X, Cao Y yuan, Yuan Y dong, Yang Y bin, Yan Y qin, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2020;75(7):1730–41.
14. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.* 2020;8(5):475–81.
15. National Heart, Lung and BI. Quality Assessment Tool for Observational Cohort and Cross-Sectional Studies. Bethesda, MD Natl Institutes Heal Dep Heal Hum Serv. 2014; [cited 2020 April 18]. Available From: <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools>
16. Raoufi M, Khalili S, Mansouri M, Mahdavi A, Khalili N. Well-controlled vs poorly-controlled diabetes in patients with COVID-19: Are there any differences in outcomes and imaging findings? *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;166:108286.
17. Zhu L, She ZG, Cheng X, Qin JJ, Zhang XJ, Cai J, et al. Association of Blood Glucose Control and Outcomes in Patients with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes. *Cell Metab.* 2020; 166:108286.
18. Yan Y, Yang Y, Wang F, Ren H, Zhang S, Shi X, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with severe covid-19 with diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2020;8(1):e001343.
19. Shang J, Wang Q, Zhang H, Wang X, Wan J, Yan Y, et al. The Relationship between Diabetes Mellitus and COVID-19 Prognosis: A Retrospective Cohort Study in Wuhan, China. *Am J Med [Internet].* 2020;134(1):e6-e14.
20. Shi Q, Zhang X, Jiang F, Zhang X, Hu N, Bimu C, et al. Clinical Characteristics and Risk Factors for Mortality of COVID-19 Patients With Diabetes in Wuhan, China: A Two-Center, Retrospective Study. *Diabetes Care.* 2020;43(7):1382–91.
21. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, et al. OpenSAFELY: factors associated with COVID-19 death in 17 million patients. *Nature.* 2020;584:430–46.
22. Holman N, Knighton P, Kar P, O’Keefe J, Curley M, Weaver A, et al. Type 1 and Type 2 Diabetes and COVID-19 Related Mortality in England: A Cohort Study in People with Diabetes. [Internet]. 2020 [cited 2020 July 7]. Available From: <https://ssrn.com/abstract=3605226>.
23. Alkundi A, Mahmoud I, Musa A, Naveed S, Alshawwaf M. Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 hospitalized patients with diabetes in the United Kingdom: A retrospective single centre study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;165:108263.
24. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, 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):1054–62.
25. Thaweerat W. Current evidence on pancreatic involvement in SARS-CoV-2 infection. *Pancreatol.* 2020;20(5):1013–4.
26. Liu F, Long X, Zhang B, Zhang W, Chen X, Zhang Z. ACE2 Expression in Pancreas May Cause Pancreatic Damage After SARS-CoV-2 Infection. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2020;18(90): 2128–30.
27. Yang JK, Lin SS, Ji XJ, Guo LM. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol.* 2010;47(3):193–9.
28. Bode B, Garrett V, Messler J, McFarland R, Crowe J, Booth R, et al. Glycemic Characteristics and Clinical Outcomes of COVID-19 Patients Hospitalized in the United States. *J Diabetes Sci Technol.* 2020;14(4):813–21.
29. Ceriello A. Hyperglycemia and the worse prognosis of COVID-19. Why a fast blood glucose control should be mandatory. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;163:108186