

Research Paper

Relationship Between Comorbidity, Chronic Diseases, ICU Hospitalization, and Death Rate in the Elderly With Coronavirus Infection



Hamed Akhavadegan^{1,2} , Mahmood Aghaziarati¹ , Mohammad Ghasem Roshanfekar Balalemi¹, Zahra Arman Broujeni² , Fatemeh Taghizadeh¹ , Isa Akbarzadeh Arab³ , *Majid Janani³

1. Department of Urology, Baharloo Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
2. Department of Research, Baharloo Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
3. Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.



Citation: Akhavadegan H, Aghaziarati M, Roshanfekar Balalemi MG, Arman Broujeni Z, Taghizadeh F, Akbarzadeh Arab I, et al. [Investigating the Association Between Comorbidity With Chronic Diseases and ICU Hospitalization and Death Rate in the Elderly Infected With Coronavirus (Persian)]. Iranian Journal of Ageing. 2021; 16(1):86-101. <https://doi.org/10.32598/sija.16.1.3161.1>

<https://doi.org/10.32598/sija.16.1.3161.1>



Received: 08 Jan 2021

Accepted: 12 Mar 2021

Available Online: 01 Apr 2021

Key words:

Comorbidity, Elderly, Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), Mortality, Fatality

ABSTRACT

Objectives The association of comorbidity diseases, such as diabetes and hypertension with the severity of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) has been repeatedly assessed. However, less research has specifically addressed the elderly. This study aimed to describe the demographic and clinical characteristics and evaluate the relationship between comorbidities, and the rates of Intensive Care Unit (ICU) hospitalization and death due to COVID-19 in the elderly.

Methods & Materials This retrospective study was conducted in elderly patients with COVID-19 admitted to Baharloo Hospital. Demographic information, types of underlying diseases, and need for hospitalization in the ICU or death in hospital among the hospitalized patients from March 2020 to July 2020 was extracted from the COVID-19 hospital database. The logistic regression model was used to estimate the Odds Ratio (OR), as a separate measure of the association between the research variables' outcomes (death & hospitalization outcomes in the ICU).

Results A total of 522 elderly patients were included in the study. Approximately 77% (n=422) of the elderly survived and 23% (n=100) died. The study participants' mean±SD age was 72.55±8.44 years. Besides, and about 54% (n=281) were males. Logistic regression model results suggested that the odds of death in the study participants with ≥2 underlying diseases equaled 1.69 (OR=1.69, 95%CI: 0.97-2.91, P=0.04). Moreover, the odds of ICU hospitalization in them was 2.26 (OR=2.26, 95%CI: 1.34-3.81, P=0.002) time higher than their counterparts who did not have underlying diseases, i.e., statistically significant.

Conclusion Our results are expected to impact preventive interventions and take a more targeted approach to prioritize older patients with risk factors, rather than adopting calendar age policies as a general indicator for risk assessment.

Extended Abstract**1. Introduction**

T

he rapid spread of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) worldwide was consid-

ered a pandemic [1, 2]. Numerous deaths occurred globally due to this disease [3]. Although the COVID-19 is fatal in all ages, it is much severe in elderly patients [4, 5].

Aging is among the critical risk factors for increased disease severity and mortality in patients with COVID-19 [6].

*** Corresponding Author:**

Majid Janani

Address: Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Tel: +98 (99) 81461046

E-mail: majid.jananiiii@gmail.com

Comorbidity of a condition with chronic diseases in the elderly is a common health problem worldwide [7], especially in countries with higher life expectancy [8, 9].

Triage, patient prioritization, and reducing COVID-19-induced mortality are major challenges; thus, numerous studies have focused on the risk factors associated with COVID-19 outcomes in patients; however, data in elderly patients remains limited. Therefore, this study was performed to describe the demographic and clinical characteristics and to investigate the relationship between comorbidity and COVID-19 outcomes in the elderly.

2. Materials and Methods

This retrospective cohort study was conducted in patients aged ≥ 60 years with COVID-19, hospitalized in Baharloo Hospital. All included patients were diagnosed with COVID-19 as per a positive Polymerase Chain Reaction (PCR) test, a typical view of COVID-19 on Computer Tomography (CT) scan, or radiography data.

The research participants' demographic data, including age, gender, Body Mass Index (BMI), disease severity,

comorbidity with chronic diseases, and outcome variables, including the duration of hospitalization, a history of Intensive Care Unit (ICU) hospitalization, and disease outcome (death/alive) were collected from the admission records.

An Independent Samples t-test was used to compare the mean scores of the quantitative data between the dead and surviving groups. Besides, the Chi-squared test was used to investigate the relationship between qualitative variables and the death or survival of the explored patients. Analysis of Variance (ANOVA) was also used to compare the mean values of the quantitative variables in groups with one, ≥ 2 , and without comorbidities. The logistic regression model was used to investigate the relationship between comorbidity and outcomes. The Kaplan–Meier and Logrank tests were used to report survival and compare survival in the elderly with/without underlying disease. STATA was used for data analysis; the significance level of <0.05 was bilaterally considered in all analyzes.

3. Results

Overall, 522 elderly patients admitted to Baharloo Hospital were included in the present study. Approximately

Table 1. The demographic characteristics and symptoms of the elderly with COVID-19 at the time of hospitalization by underlying disease subgroups

Characteristic	Mean \pm SD/ No. (%)				P
	Total (n=522)	Without Comorbidity (n = 152)	With One Underlying Disease (n=157)	With two or More Underlying Diseases (n=213)	
Age	72.55 \pm 8.44	70.30 \pm 8.46	73.43 \pm 8.76	73.49 \pm 7.90	<0.001
BMI, kg/m ²	26.56 \pm 4.21	26.52 \pm 3.74	25.58 \pm 4.54	27.01 \pm 4.13	0.067
Gender (male)	281 (53.8)	87 (57.2)	87 (55.4)	107 (50.2)	0.372
female	241 (46.2)	65 (42.8)	70 (44.6)	106 (49.8)	
Symptoms					
Fever	267 (51.1)	71 (46.7)	90 (57.3)	106 (49.8)	0.153
Chills	144 (27.6)	30 (19.7)	51 (32.5)	63 (29.6)	0.030
Myalgia	138 (26.4)	36 (23.7)	42 (26.8)	60 (28.2)	0.629
Cough	319 (61.1)	106 (69.7)	86 (54.8)	127 (59.6)	0.022
Dyspnea	363 (69.5)	94 (61.8)	111 (70.7)	158 (74.2)	0.038
Hospitalization duration (days)*	6 (6.7)	4.5 (8)	6 (7)	7 (5.5)	0.007
ICU admission	147 (28.2)	26 (17.1)	46 (29.3)	75 (35.2)	<0.001
Death	121 (23.2)	24 (15.8)	39 (24.8)	58 (27.2)	0.032

*Median and interquartile range has been reported.

Table 2. The ORs of underlying diseases by each disease and the combination of underlying diseases to cause death or hospitalization

Comorbidity	Outcome: Death		Outcome: ICU Hospitalization	
	OR (95%CI)	P	OR (95%CI)	P
Cardiovascular disease	1.07 (1.04-1.09)	<0.001	1.64 (1.05-2.55)	0.027
Respiratory diseases	0.72 (0.24-1.55)	0.303	1.32 (0.61-2.84)	0.303
Renal Diseases	1.23 (0.48-3.13)	0.651	1.70 (0.71-4.05)	-
Hypertension	1.21 (0.79-3.13)	0.373	1.41 (0.95-2.10)	0.86
Diabetes	1.30 (0.85-2.01)	0.222	1.70 (1.13-2.56)	0.10
Stroke (brain)	0.90 (0.45-1.18)	0.780	2.13 (1.14-3.97)	0.017
Thyroid disease	0.89 (0.22-2.38)	0.852	1.48 (0.45-4.83)	0.516
Rheumatic diseases	2.14 (0.75-8.23)	0.136	1.26 (0.36-4.41)	0.709
Without underlying disease	1	-	1	-
With one underlying disease	1.46 (0.82-2.63)	0.199	1.68 (0.95-2.95)	0.071
With two or more underlying diseases	1.69 (0.97-2.91)	0.040	2.26 (1.34-3.81)	0.002

77% (n=422) of the hospitalized elderly survived the disease, and 23% died. The Mean±SD age of the study participants was 72.55±8.44 years, and about 54%(281) of them were males. The age of the elderly who expired due to COVID-19 (76.31±8.66 y) was older than that in the surviving elderly (71.41±08.04 y), i.e., statistically significant (P<0.001) (Table 1).

Furthermore, a significantly higher proportion of the expired elderly patients had cardiovascular diseases, compared to the rest (P=0.011). Additionally, the mortality rate in the elderly with one or more underlying diseases was significantly higher than that in the elderly without such conditions (24.8% vs. 15.8%; P=0.032) (Table 2).

Logistic regression analysis suggested that having cardiovascular disease increases the odds of death in the elderly by 1.07 (OR=1.07, 95%CI: 1.04-1.09); also, the odds of death in participants who had ≥2 underlying diseases was 1.69 (OR=1.69, 95%CI: 0.97-2.91, P=0.04) times higher than that in the elderly without such conditions, i.e., significant (Table 2). Moreover, the regression results for each outcome are presented in Table 2.

As shown in Figure 1, the survival rate of the patients without underlying diseases was higher than that in the patients with underlying diseases (Figure 1B). Besides, the

frequencies of death and ICU hospitalization were directly related to the underlying diseases. Additionally, the elderly with a higher frequency of underlying diseases generated a higher mortality rate and ICU hospitalization (Figure 1C).

4. Discussion and Conclusion

This study described the demographic and clinical characteristics and investigated the association between underlying diseases and the severity of COVID-19 in the elderly. Numerous studies suggested that the mortality rate in the elderly with COVID-19 is much higher than that in the young population [4, 5, 10]. The obtained results also signified that approximately 23% of the elderly with COVID-19 expired, i.e., higher than the mortality rate in China, Korea, and Italy [4, 11].

Patients with COVID-19 usually die from various causes, including multiple organ failure, shock, respiratory failure, heart failure, arrhythmias, and renal failure [12, 13]. Previous studies indicated that a higher age can cause an inadequate response of the immune system to pathogens, the dysfunction of organs [14-17], and accelerated inflammation; eventually leading to multiple organ failure and death, and death in the ICU [18, 19].

Previous studies reported that comorbidity with other diseases may lead to a weakened immune system and

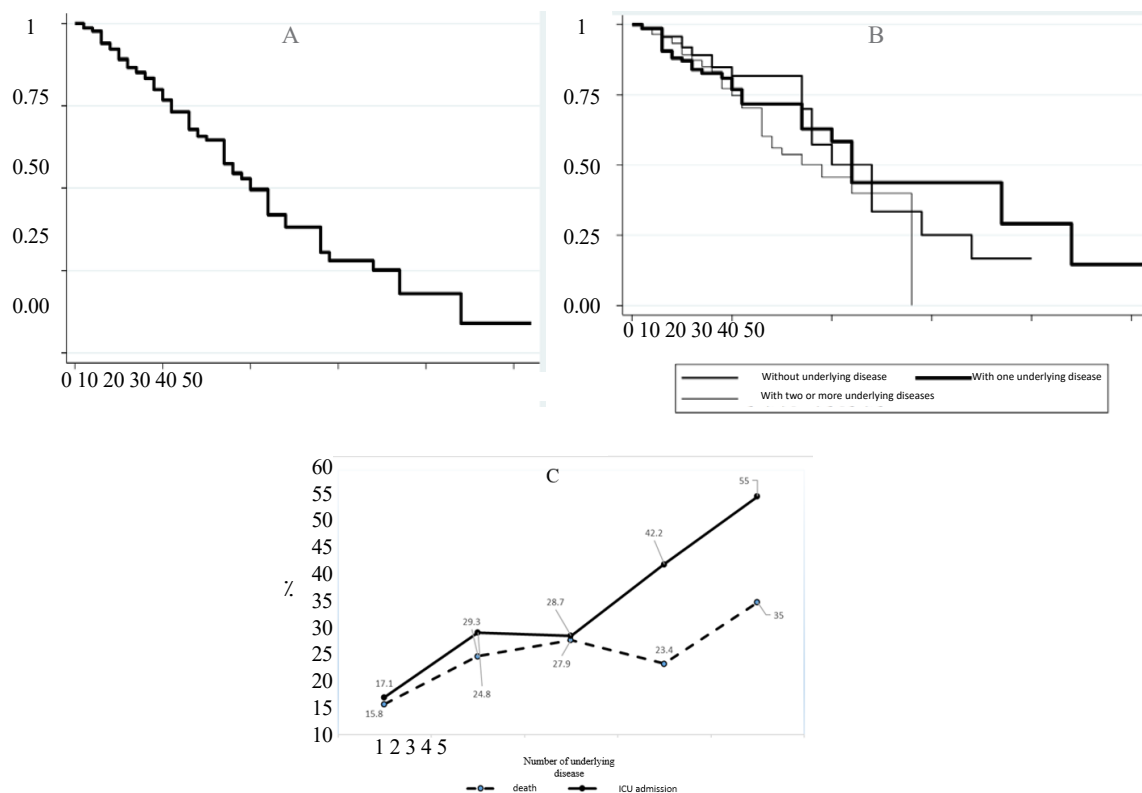


Figure 1. Kaplan–Meier survival odds chart in the studied elderly studied

A: in general; B: underlying diseases subgroup, and C: shows the association between the number of underlying diseases and death/ ICU admission.

the dysfunction of the body; thus, this condition presents higher adverse impacts in the elderly patient, compared to the young patients with COVID-19 [16, 17, 20, 21]. Previous studies, specified cardiovascular disease, obstructive pulmonary disease, hypertension, and diabetes as the most critical risk factors for the severity and mortality of COVID-19 [22].

Sun et al. examined 3400 patients and reported similar results to ours [45]. Ruan et al. also explored 150 patients with COVID-19 and concluded that cardiovascular disease and hypertension were higher in patients who expired due to the disease, compared to the patients who were discharged (43% vs. 19%; $P < 0.001$) [46]. A systematic review and meta-analysis study included 16 studies and 3994 patients; accordingly, the relevant data demonstrated that hypertension (OR=2.95), diabetes (OR=3.07), cardiovascular disease (OR=4.58), and chronic kidney disease (OR=5.32) generated a higher risk of mortality or undesirable outcomes in this group [47].

Finally, our results suggested that mortality is very high in the elderly with COVID-19. Chronic disease aggravates

the prognosis in the elderly. Our results are expected to impact preventive interventions and take a more appropriate approach to prioritize older patients with risk factors, rather than adopting calendar age policies as a general indicator of risk. Furthermore, it seems that more care should be provided for the elderly with COVID-19 and underlying disease.

Ethical Considerations

Compliance with ethical guidelines

This study was approved by the Ethics Committee of the Tehran University of Medical Sciences (Code: IR.TUMS.VCR.REC.1399.148). All ethical principles are considered in this article. The participants were informed about the purpose of the research and its implementation stages. They were also assured about the confidentiality of their information and were free to leave the study whenever they wished, and if desired, the research results would be available to them.

Funding

This study was performed using the recorded data of the patients admitted to Baharloo Hospital and supported by the Tehran University of Medical Sciences.

Authors' contributions

Research of texts: Hamed Akhavizadegan and Mohammad Ghasem Roshanfekar Balalemi; Drafting of the article: Hamed Akhovizadegan, Mahmoud Aghaziarti and Zahra Boroujeni; Completion and correction of the draft article: Majid Janani and Fatemeh Taghizadeh; Data analysis: Issa Akbarzadeh Arab and Majid Janani; Editing, completion and final approval: All authors.

Conflicts of interest

The authors declared no conflict of interest.

Acknowledgements

We would like to thank the staff and management of Baharloo Hospital who cooperated with us in the implementation of this project.

بررسی ارتباط ابتلای همزمان به بیماری‌های زمینه‌ای و درصد بستری در آی‌سی‌یو و مرگ در سالمندان مبتلا به کروناویروس جدید

حامد اخوی‌زادگان^{۱، ۲، ۳}، محمود آقازارتی^{۱، ۳}، محمدقاسم روشنفکر بلالمی^۱، زهرا آرمان بروجنی^۲، فاطمه تقی‌زاده^{۱، ۳}، عیسی اکبرزاده عرب^{۲، ۳}، مجید جنانی^۳

۱: گروه اورولوژی، بیمارستان بهارلو، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

۲: گروه پژوهشی، بیمارستان بهارلو، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

۳: گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

چکیده

تاریخ دریافت: ۱۹ دی ۱۳۹۹

تاریخ پذیرش: ۲۲ اسفند ۱۳۹۹

تاریخ انتشار: ۱۲ فروردین ۱۴۰۰

اهداف: ارتباط برخی از بیماری‌های زمینه‌ای مانند دیابت و فشار خون با شدت بیماری کرونا مکرراً بررسی و اثبات شده است. ولی پژوهش در مورد این ارتباط در دوران سالمندی به طور اختصاصی کمتر انجام شده است. با افزایش سن امکان دارد اثر بیماری‌های زمینه‌ای در بروز پیامد تأثیرگذار باشد. از طرفی سالمندی، خود به اندازه قابل توجهی دستگاه‌های بدن را دستخوش تغییر می‌کند. از این رو هدف از این مطالعه، توصیف خصوصیات جمعیت‌شناختی و بالینی و بررسی همراهی بیماری‌های زمینه‌ای و ارتباط آن با افزایش درصد بستری در آی‌سی‌یو و مرگ ناشی از کووید ۱۹ در سالمندان بود.

مواد و روش‌ها: این مطالعه به صورت گذشته‌نگر در سالمندان مبتلا به کووید ۱۹ بستری شده در بیمارستان بهارلو انجام شد. اطلاعات بیماران بستری شده شامل اطلاعات جمعیت‌شناختی، انواع بیماری‌های زمینه‌ای و همراه، نیاز به بستری در بخش مراقبت‌های ویژه یا عدم نیاز به آن و ترخیص با حال عمومی رضایت‌بخش یا فوت در بیمارستان از اسفند ۱۳۹۸ تا تیر ۱۳۹۹ از بانک اطلاعاتی کووید بیمارستان به صورت بدون نام استخراج شد. از رگرسیون لجستیک نیز به منظور برآورد نسبت شانس به عنوان اندازه ارتباط متغیرها با پیامدهای مرگ و بستری در آی‌سی‌یو به صورت جداگانه استفاده شد.

یافته‌ها: مجموعاً ۵۲۲ سالمند که در بیمارستان بهارلو بستری شده بودند، وارد مطالعه شدند. حدود ۷۷ درصد (۴۲۲ نفر) سالمندان نجات یافته بودند و ۲۳ درصد آن‌ها فوت کرده بودند. میانگین سن شرکت‌کنندگان $72/55 \pm 8/44$ سال بود و حدود ۵۴ درصد (۲۸۱ نفر) آن‌ها مرد بودند. نتایج رگرسیون لجستیک نشان داد شانس مرگ در شرکت‌کنندگانی که دو یا چند بیماری زمینه‌ای داشتند، ۱/۶۹ برابر ($OR=1/69$ ، $95\%CI=0/97-2/91$ ، $P=0/04$) و شانس بستری در آی‌سی‌یو ۲/۲۶ برابر ($OR=2/26$ ، $95\%CI=1/34-3/81$ ، $P=0/02$) سالمندانی بود که بیماری زمینه‌ای نداشتند که این مقدار از نظر آماری معنی‌دار بود.

نتیجه‌گیری: انتظار می‌رود نتایج ما تأثیری در مداخلات پیشگیرانه داشته باشد و به جای اتخاذ سیاست‌هایی که از سن تقویمی به عنوان یک شاخص کلی برای برآورد خطر استفاده می‌کنند، رویکرد هدفمندتری برای اولویت‌بندی افراد مسن با عوامل خطر اتخاذ شود.

کلیدواژه‌ها:

هم‌ابتلائی، سالمندان، کووید ۱۹، کشندگی، میرایی

مقدمه

داده‌اند ریسک فاکتورهای مختلفی با شدت و کشندگی کووید ۱۹ ارتباط دارند [۷-۹]. شناخت عوامل مؤثر بر شدت بیماری و مرگ نیاز به بررسی‌های متعدد دارد. عوامل مختلفی مثل در دسترس بودن خدمات درمانی و کیفیت ارائه خدمات [۱۰]، امکانات و تجهیزات بیمارستانی، سن بالا [۱۱، ۱۲]، ضعف در سیستم ایمنی [۱۳، ۱۴] کارایی پایین ارگان‌های مختلف [۱۶]، [۱۵] و ابتلای همزمان با بیماری‌های دیگر [۱۷، ۱۸] ممکن است از عوامل افزایش شدت بیماری و کشندگی در این بیماری باشند. سالمندی به معنای سن بالاتر از ۶۰ سال، یکی از

کروناویروس، عامل بیماری سندروم حاد تنفسی، در دسامبر ۲۰۱۹ در شهر ووهان چین نمایان شد [۱]. این بیماری در سراسر جهان به سرعت گسترش یافت و یک بیماری پاندمی در نظر گرفته شد [۲، ۳]. روزانه تعداد زیادی در سراسر دنیا به علت این بیماری جان خود را از دست می‌دهند [۴]. با وجود اینکه این بیماری در همه سنین کشنده است، ولی شدت آن در سالمندان بسیار بیشتر از سایر گروه‌های سنی است [۵، ۶]. مطالعات نشان

* نویسنده مسئول:

مجید جنانی

نشانی: تهران، دانشگاه علوم پزشکی تهران، دانشکده بهداشت، گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی.

تلفن: +۹۸ (۹۹) ۸۱۴۶۱۰۴۶

پست الکترونیکی: majid.jananiiii@gmail.com

خون، دیابت، سکنه مغزی، بیماری‌های تیروئیدی و بیماری‌های رماتیسمی) به عنوان متغیرهای مستقل و پیامدها شامل مدت زمان بستری در بیمارستان، سابقه بستری در آی‌سی‌یو و پیامد بیماری (فوت / عدم فوت) در بیماران با استفاده از پرونده‌های پزشکی جمع‌آوری شدند.

آنالیز آماری

از میانگین و انحراف معیار برای توصیف داده‌های کمی و از فراوانی و درصد فراوانی به منظور توصیف داده‌های طبقه‌ای استفاده شد. از آزمون تی مستقل برای مقایسه میانگین داده‌های کمی بین دو گروه فوت‌شده و زنده‌مانده و از آزمون کای اسکور به منظور بررسی ارتباط بین متغیرهای کیفی با مرگ یا زنده ماندن بیماران استفاده شد. همچنین از آزمون آنالیز واریانس (آنووا) به منظور مقایسه میانگین متغیرهای کمی در گروه‌های بدون بیماری زمینه‌ای، با یک بیماری زمینه‌ای و با دو بیماری زمینه‌ای یا بیشتر استفاده شد. با توجه به اینکه هدف از این مطالعه، مشخص کردن شدت رابطه بیماری‌های زمینه‌ای با پیامدهای مرگ یا بستری در آی‌سی‌یو بود، بنابراین از مدل رگرسیونی لجستیک برای نشان دادن شدت ارتباط استفاده شد. پیامد مرگ و بستری شدن در آی‌سی‌یو (به عنوان یک متغیر جایگزین شدت بیماری) به عنوان پیامد به صورت جداگانه در نظر گرفته شد و بیماری‌های زمینه‌ای به عنوان مواجهه در مدل وارد شدند.

برای بررسی ارتباط بیماری‌های زمینه‌ای با پیامدهای مورد نظر، یکبار بیماری‌های زمینه‌ای به صورت جداگانه و یکبار به صورت طبقه‌بندی‌شده در مدل وارد شدند. برای طبقه‌بندی بیماری‌های زمینه‌ای، شرکت‌کنندگان به سه گروه تقسیم شدند: سالمندانی که اصلاً بیماری زمینه‌ای نداشتند، سالمندانی که یک بیماری زمینه‌ای داشتند و سالمندانی که حداقل دو بیماری زمینه‌ای داشتند که گروه بدون بیماری زمینه‌ای به عنوان گروه رفرنس برای محاسبه نسبت شانس در نظر گرفته شدند. با توجه به اینکه سن یک متغیر مخدوش‌کننده قوی در بررسی این ارتباط بود، همه مدل‌های رگرسیونی به صورت تعدیل‌شده با سن گزارش شدند. با توجه به اینکه جنسیت و شاخص توده بدنی بین دو گروه فوت‌شده و زنده‌مانده تفاوت معنی‌داری نشان ندادند، در مدل رگرسیونی به عنوان مخدوش‌گر وارد نشدند.

نهایتاً از نمودار کاپلان مایر به منظور گزارش بقا در کل شرکت‌کنندگان و مقایسه بقا در سالمندان با / بدون بیماری زمینه‌ای استفاده شد. آزمون لوگ رنک نیز جهت بررسی معنی‌داری اختلاف بقا در زیرگروه‌های بیماری زمینه‌ای سالمندان مورد استفاده قرار گرفت. از نرم‌افزار STATA نسخه ۱۴ برای آنالیز داده‌ها استفاده شد و حد آستانه معنی‌داری در تمام آنالیزها کوچک‌تر از ۰/۰۵ به صورت دوطرفه در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

ریسک‌فاکتورهای مهم افزایش شدت بیماری و کشندگی در بیماران مبتلا به کووید ۱۹ است [۷]. ابتلای هم‌زمان به بیماری‌های مزمن در سالمندان یک مشکل رایج در زمینه بهداشت و درمان در سراسر جهان است [۱۹]. در کشورهایی که امید به زندگی بالاست و بیماری‌های غیرواگیر شایع‌تر از بیماری‌های واگیر هستند، گزارش شده است که بیش از نیمی از افراد مسن حداقل دو بیماری مزمن با پاتولوژی متفاوت داشته‌اند [۲۱، ۲۰]. شایع‌ترین بیماری‌های هم‌زمان در سالمندان مبتلا به کووید ۱۹، فشار خون بالا، دیابت، چاقی، بیماری‌های قلبی‌عروقی و بیماری سیستم تنفسی گزارش شده است [۲۲]. مطالعات نشان داده‌اند بیماری‌هایی که مبتلا به چند بیماری مزمن هستند، در مقایسه با بیماران مبتلا به یک بیماری، پیش‌آگهی بدتری دارند [۲۴، ۲۳]. با این حال، رابطه نوع بیماری و تعداد بیماری‌های هم‌زمان با پیش‌آگهی بیماران سالمند مبتلا به کووید ۱۹ به طور قطع مشخص نیست.

با توجه به آسیب‌پذیری سالمندان، پیشگیری از شدید شدن بیماری، تریاز و اولویت‌بندی بیماران و کاهش مرگ‌ومیر ناشی از کووید ۱۹ یک چالش بزرگ است. بسیاری از مطالعات روی مشخصات بالینی بیماران کووید ۱۹ متمرکز بوده‌اند و اطلاعات در مورد عوامل مؤثر بر شدت و کشندگی بیماری در میان سالمندان هنوز محدود است. از این رو، این مطالعه به منظور توصیف خصوصیات جمعیت‌شناختی، بالینی و بررسی ارتباط هم‌ابتلایی به بیماری‌های زمینه‌ای با شدت و مرگ‌ومیر ناشی از کووید ۱۹ در سالمندان انجام شد.

روش مطالعه

شرکت‌کنندگان

این مطالعه به صورت هم‌گروهی گذشته‌نگر^۱ در سالمندان بالای ۶۰ سال مبتلا به کووید ۱۹ که از اسفند ۱۳۹۸ تا تیر ۱۳۹۹ در بیمارستان بهارلو بستری شده بودند، انجام شد. شرکت‌کنندگانی به عنوان کووید مثبت در نظر گرفته شدند که علاوه بر علائم بیماری، یکی از نتایج مثبت آزمایشگاهی یا رادیولوژیک مطرح‌کننده ابتلا به کووید ۱۹ مثل نتیجه مثبت تست پی‌سی‌آر یا نمای تیپیک کووید ۱۹ در سی‌تی‌اسکن یا در رادیوگرافی را داشتند.

جمع‌آوری داده‌ها

اطلاعات جمعیت‌شناختی و زمینه‌ای شرکت‌کنندگان شامل سن، جنس، شاخص توده بدنی، شدت بیماری، مقدار اکسیژن، علائم بیماری (تب، لرز، میالژی، دیس‌پنه تنفسی، درد قفسه سینه، سرفه، بی‌اشتهایی، تهوع، استفراغ، اسهال، افت سطح هوشیاری) و هم‌ابتلایی به بیماری‌های زمینه‌ای (بیماری‌های قلبی‌عروقی، بیماری‌های تنفسی، بیماری‌های کلیوی، فشار

1. Retrospective cohort

کرده بودند که این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار بود ($P=0/003$) (جدول شماره ۱).

همچنین درصد بالاتری از سالمندان فوت‌شده مبتلا به بیماری‌های قلبی‌عروقی بودند که این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار بود ($P=0/011$). از طرفی میزان مرگ در سالمندانی که مبتلا به یک یا چند بیماری زمینه‌ای بودند، نسبت به سالمندانی که بیماری زمینه‌ای نداشتند، به طور معنی‌داری بیشتر بود ($P=0/032$) (جدول شماره ۲).

نتایج نشان داد سن سالمندانی که بیماری زمینه‌ای داشتند بیشتر از سالمندانی بود که بدون بیماری زمینه‌ای مبتلا به کووید ۱۹ شده بودند ($P<0/001$). همچنین برخی از علائم بیماری مانند داشتن لرز ($P=0/030$) و دیس‌پنه تنفسی ($P=0/038$) در سالمندان مبتلا به بیماری زمینه‌ای به طور معنی‌داری بالاتر از سالمندانی بود که بیماری زمینه‌ای نداشتند. هرچند سرفه داشتن

مجموعاً ۵۲۲ سالمند که در بیمارستان بهارلو بستری شده بودند، وارد مطالعه شدند. حدود ۷۷ درصد (۴۲۲ نفر) سالمندان بستری‌شده از این بیماری نجات یافته بودند و ۲۳ درصد آن‌ها فوت کرده بودند. میانگین سن شرکت‌کنندگان $72/55 \pm 8/44$ سال بود و حدود ۵۴ درصد (۲۸۱ نفر) آن‌ها مرد بودند. سن سالمندانی که به دلیل کووید ۱۹ فوت کرده بودند $76/31 \pm 8/66$ (سال) بیشتر از سالمندانی بود که زنده مانده بودند $71/41 \pm 8/04$ (سال) که این مقدار از نظر آماری معنی‌دار بود ($P<0/001$). ولی مقدار اکسیژن در ابتدای زمان بستری بیمارانی که فوت شده بودند، به صورت معنی‌داری پایین‌تر از مقدار اکسیژن بیمارانی بود که زنده مانده بودند ($P<0/001$). در سالمندانی که فوت کرده بودند نسبت به سالمندانی که زنده مانده بودند، دیس‌پنه تنفسی ($P=0/004$)، بی‌اشتهایی ($P=0/040$)، و افت سطح هوشیاری به طور معنی‌داری بالاتر بود ($P<0/001$). هرچند سرفه در سالمندانی که زنده مانده بودند بیشتر از سالمندانی بود که فوت

جدول ۱. ویژگی‌های جمعیت‌شناختی و علائم سالمندان مبتلا به کووید ۱۹ در بدو بستری در بیمارستان بهارلو به تفکیک موارد فوت‌شده و زنده

سطح معنی‌داری	میانگین \pm انحراف معیار / تعداد (درصد)			متغیرها
	فوت‌شده (نفر ۱۲۱)	زنده‌مانده (نفر ۴۰۱)	کل افراد (نفر ۵۲۲)	
0/0001	$76/31 \pm 8/66$	$71/41 \pm 8/04$	$72/55 \pm 8/44$	سنی (سال)
0/0001	۵۹ (۴۰/۱)	۲۵۰ (۶۶/۷)	۳۰۹ (۵۹/۲)	۶۰-۷۵ سال
	۶۱ (۴۱/۵)	۹۸ (۲۶/۱)	۱۵۹ (۳۰/۵)	۷۵-۸۵ سال
	۲۷ (۱۸/۴)	۲۷ (۷/۲)	۵۴ (۱۰/۳)	بیش از ۸۵ سال
0/۷۳۲	$26/69 \pm 3/45$	$26/51 \pm 4/50$	$26/56 \pm 4/21$	میانگین شاخص توده بدنی* (کیلوگرم بر متر مربع)
0/0001	$84/26 \pm 12/05$	$91/52 \pm 5/22$	$89/71 \pm 8/24$	میانگین مقدار اکسیژن در بدو بستری (درصد)
0/102	۷۱ (۵۸/۷)	۲۱۰ (۵۲/۴)	۲۸۱ (۵۳/۸)	مرد
	۵۰ (۴۱/۳)	۱۹۱ (۴۷/۶)	۲۴۱ (۴۶/۲)	زن
0/289	۶۷ (۵۵/۴)	۲۰۰ (۴۹/۹)	۲۶۷ (۵۱/۱)	تب
0/۷۳۹	۳۲ (۲۶/۴)	۱۱۲ (۲۷/۹)	۱۴۴ (۲۷/۶)	لرز
0/۶۳۶	۳۴ (۲۸/۱)	۱۰۴ (۲۵/۹)	۱۳۸ (۲۶/۴)	میالژی
0/۱۴۳	۰	۷ (۱/۷)	۷ (۱/۳)	آنوسمی
0/004	۹۷ (۸۰/۲)	۲۶۶ (۶۶/۳)	۳۶۳ (۶۹/۵)	دیس‌پنه تنفسی
0/۹۸۷	۹ (۷/۴)	۳۰ (۷/۵)	۳۹ (۷/۵)	درد قفسه سینه
0/003	۶۰ (۴۹/۶)	۲۵۹ (۶۴/۶)	۳۱۹ (۶۱/۱)	سرفه
0/040	۹۴ (۷۷/۷)	۵۸ (۱۴/۵)	۸۵ (۱۶/۳)	بی‌اشتهایی
0/۷۶۶	۲۱ (۱۷/۴)	۶۵ (۱۶/۲)	۸۶ (۱۶/۵)	تهوع
0/۳۹۲	۱۳ (۱۰/۷)	۳۳ (۸/۲)	۴۶ (۸/۸)	استفراغ
0/۵۴۰	۶ (۵/۰)	۲۶ (۶/۵)	۳۲ (۶/۱)	اسهال
0/0001	۲۳ (۱۹/۰)	۱۲ (۳/۰)	۳۵ (۶/۷)	افت سطح هوشیاری

*اطلاعات شاخص توده بدنی برای ۳۰۷ نفر از بیماران موجود بوده است.

جدول ۲. بیماری‌های زمینه‌ای در سالمندان مبتلا به کووید ۱۹ به تفکیک موارد فوت‌شده و زنده

متغیرها	کل افراد (۵۲۲ نفر)	زنده‌مانده (۴۰۱ نفر)	فوت‌شده (۱۲۱ نفر)	سطح معنی‌داری
بیماری‌های قلبی-عروقی	۱۲۷ (۲۴/۳)	۸۷ (۲۱/۷)	۴۰ (۳۳/۱)	۰/۰۱۱
بیماری‌های تنفسی	۳۳ (۶/۳)	۲۷ (۶/۷)	۶ (۵)	۰/۴۸۲
بیماری‌های کلیوی	۲۳ (۴/۴)	۱۶ (۴)	۷ (۵/۸)	۰/۳۹۹
فشار خون	۲۴۵ (۴۶/۹)	۱۸۲ (۴۵/۴)	۶۳ (۵۲/۱)	۰/۱۹۷
دیابت	۲۸۶ (۳۵/۶)	۱۳۸ (۳۴/۴)	۴۸ (۳۹/۷)	۰/۲۹۰
سکته مغزی	۴۹ (۹/۴)	۳۶ (۹)	۱۳ (۱۰/۷)	۰/۵۵۹
بیماری‌های تیروئیدی	۱۳ (۲/۵)	۱۰ (۲/۵)	۳ (۲/۵)	۰/۹۹۳
بیماری‌های رماتیسمی	۱۲ (۲/۳)	۷ (۱/۷)	۵ (۴/۱)	۰/۱۲۵
سرطان	۳ (۰/۶)	۲ (۰/۵)	۱ (۰/۸)	۰/۶۷۶
بدون بیماری زمینه‌ای	۱۵۲ (۲۹/۱)	۱۲۸ (۳۱/۹)	۲۴ (۱۹/۸)	
تعداد بیماری‌های زمینه‌ای	۱۵۷ (۳۰/۱)	۱۱۸ (۲۹/۴)	۳۹ (۳۲/۲)	۰/۰۳۲
با دو بیماری زمینه‌ای یا بیشتر	۲۱۳ (۴۰/۸)	۱۵۵ (۳۸/۷)	۵۸ (۴۷/۹)	

سالمند

جدول ۳. ویژگی‌های جمعیت‌شناختی و علائم سالمندان مبتلا به کووید ۱۹ در بدو بستری در بیمارستان به تفکیک وضعیت بیماری زمینه‌ای

متغیرها	میانگین ± انحراف معیار / تعداد (درصد)			سطح معنی‌داری	
	بدون بیماری زمینه‌ای (۱۵۲ نفر)	تنها با یک بیماری زمینه‌ای (۱۵۷ نفر)	با دو بیماری زمینه‌ای یا بیشتر (۲۱۳ نفر)		
میانگین سنی (سال)	۷۰/۳۰ ± ۸/۴۶	۷۳/۴۳ ± ۸/۷۶	۷۳/۴۹ ± ۷/۹۰	۰/۰۰۰۱	
میانگین شاخص توده بدنی* (کیلوگرم بر متر مربع)	۲۵/۵۲ ± ۳/۷۴	۲۶/۵۸ ± ۴/۵۴	۲۷/۰۱ ± ۴/۱۳	۰/۰۶۷	
میانگین مقدار اکسیژن در بدو بستری (درصد)	۹۰/۷۸ ± ۷/۴۶	۹۰/۰۱ ± ۷/۳۰	۸۸/۹۲ ± ۹/۱۷	۰/۱۹۰	
جنسیت	مرد	۸۷ (۵۷/۲)	۸۷ (۵۵/۴)	۱۰۷ (۵۰/۲)	۰/۳۷۲
	زن	۶۵ (۴۲/۸)	۷۰ (۴۴/۶)	۱۰۶ (۴۹/۸)	
علائم بیماری	تب	۷۱ (۴۶/۷)	۹۰ (۵۷/۳)	۱۰۶ (۴۹/۸)	۰/۱۵۴
	لرز	۳۰ (۱۹/۷)	۵۱ (۳۲/۵)	۶۳ (۲۹/۶)	۰/۰۳۰
	میالژی	۳۶ (۲۳/۷)	۴۲ (۲۶/۸)	۶۰ (۲۸/۲)	۰/۶۲۹
	آنوسمی	۱ (۰/۷)	۱ (۰/۶)	۵ (۲/۳)	۰/۲۵۲
	دیس‌پنه تنفسی	۹۴ (۶۱/۸)	۱۱۱ (۷۰/۷)	۱۵۸ (۷۴/۲)	۰/۰۳۸
	درد قفسه سینه	۹ (۵/۹)	۹ (۵/۷)	۲۱ (۹/۹)	۰/۲۲۶
	سرفه	۱۰۶ (۶۹/۷)	۸۶ (۵۴/۸)	۱۲۷ (۵۹/۶)	۰/۰۲۲
	بی‌اشتهایی	۲۱ (۱۳/۸)	۲۶ (۱۶/۶)	۳۸ (۱۷/۸)	۰/۵۹۷
	تهوع	۱۷ (۱۱/۲)	۲۶ (۱۶/۶)	۴۳ (۲۰/۲)	۰/۰۷۳
	استفراغ	۷ (۴/۶)	۱۸ (۱۱/۵)	۲۱ (۹/۹)	۰/۰۸۲
	اسهال	۶ (۳/۹)	۱۴ (۸/۹)	۱۲ (۵/۶)	۰/۱۷۶
	افت سطح هوشیاری	۷ (۴/۶)	۹ (۵/۷)	۱۹ (۸/۹)	۰/۲۲۵

سالمند

جدول ۴. پیامدهای بیماران مبتلا به کووید ۱۹ در سالمندان بستری به تفکیک وضعیت بیماری زمینه‌ای

متغیرها	تعداد (درصد)		
	بدون بیماری زمینه‌ای (نفر ۱۵۲)	تنها با یک بیماری زمینه‌ای (نفر ۱۵۷)	با دو بیماری زمینه‌ای یا بیشتر (نفر ۲۱۳)
مدت زمان بستری* (روزها)	۴/۵ (۸)	۶ (۲)	۷ (۵/۵)
بستری در آی‌سی‌یو	۲۶ (۱۷/۱)	۴۶ (۲۹/۳)	۷۵ (۳۵/۲)
فوت	۲۴ (۱۵/۸)	۳۹ (۲۴/۸)	۵۸ (۲۷/۲)

*میانگین و اینترکوارتایل رنج گزارش شده است.

سالمند

۱/۶۹ برابر (OR=۱/۶۹، CI=۰/۹۷-۲/۹۱، P=۰/۰۴) در سالمندان بود که بیماری زمینه‌ای نداشتند که این مقدار از نظر آماری معنی‌دار بود (جدول شماره ۵).

از طرفی رگرسیون لجستیک برای پیامد بستری / عدم بستری در آی‌سی‌یو نشان داد که داشتن بیماری‌های قلبی-عروقی (OR=۱/۶۴، CI=۱/۰۵-۲/۵۵، P=۰/۰۲۷)، دیابت (OR=۱/۷۰، CI=۱/۱۳-۲/۵۶، P=۰/۰۱۰) و سکته مغزی (OR=۲/۱۳، CI=۱/۱۴-۳/۹۷، P=۰/۰۱۷) شانس بستری در آی‌سی‌یو را افزایش می‌دهد. همچنین به صورت کلی شانس بستری در سالمندان که به دو یا چند بیماری زمینه‌ای مبتلا بودند، ۲/۲۶ برابر (OR=۲/۲۶، CI=۱/۳۴-۳/۸۱، P=۰/۰۰۲) سالمندان بود که به هیچ بیماری زمینه‌ای مبتلا نبودند که این مقدار از نظر آماری معنی‌دار بود (جدول شماره ۵). نمودار بقای کاپلان مایر در تصویر شماره ۱ نشان داده شده

در سالمندانی که بیماری زمینه‌ای نداشتند، به طور معنی‌داری بالاتر از سالمندانی بود که مبتلا به یک یا چند بیماری زمینه‌ای بودند (P=۰/۰۲۲) (جدول شماره ۳).

در خصوص پیامدهای اندازه‌گیری شده در سالمندان مبتلا به کووید ۱۹ می‌توان گفت سالمندانی که علاوه بر کووید، مبتلا به دو بیماری زمینه‌ای یا بیشتر بودند، مدت زمان بیشتری در بیمارستان بستری شده بودند (P=۰/۰۰۷)؛ درصد بالاتری در آی‌سی‌یو بستری شده بودند (P<۰/۰۰۰۱) و میزان فوت بالاتری داشتند (P=۰/۰۳۲) که این تفاوت‌ها نیز از نظر آماری معنی‌دار بودند (جدول شماره ۴).

نتایج رگرسیون لجستیک نشان داد داشتن بیماری‌های قلبی-عروقی شانس مرگ را در سالمندان ۱/۰۷ برابر می‌کند (OR=۱/۰۷، CI=۱/۰۴-۱/۰۹، P=۰/۰۹۵). همچنین شانس مرگ در شرکت‌کنندگانی که دو یا چند بیماری زمینه‌ای داشتند،

جدول ۵. نسبت شانس بیماری‌های زمینه‌ای به تفکیک هر بیماری و ترکیب بیماری‌های زمینه‌ای برای ایجاد مرگ یا بستری در بیمارستان

متغیرها	نسبت شانس برای پیامد مرگ		نسبت شانس برای پیامد بستری در آی‌سی‌یو	
	نسبت شانس (OR) و فاصله اطمینان (CI)	p	نسبت شانس (OR) و فاصله اطمینان (CI)	p
بیماری‌های قلبی-عروقی	۱/۰۷ (۱/۰۴-۱/۰۹)	۰/۰۰۰۱	۱/۶۴ (۱/۰۵-۲/۵۵)	۰/۰۲۷
بیماری‌های تنفسی	۰/۷۲ (۰/۲۴-۱/۵۵)	۰/۳۰۳	۱/۳۲ (۰/۶۱-۲/۸۴)	۰/۴۷۲
بیماری‌های کلیوی	۱/۲۳ (۰/۴۸-۳/۱۳)	۰/۶۵۱	۱/۷۰ (۰/۷۱-۴/۰۵)	۰/۲۲۹
فشارخون	۱/۲۱ (۰/۷۹-۱/۸۴)	۰/۳۷۳	۱/۴۱ (۰/۹۵-۲/۱۰)	۰/۰۸۶
دیابت	۱/۳۰ (۰/۸۵-۲/۰۱)	۰/۲۲۲	۱/۷۰ (۱/۱۳-۲/۵۶)	۰/۰۱۰
سکته مغزی	۰/۹۰ (۰/۴۵-۱/۸۱)	۰/۷۸۰	۲/۱۳ (۱/۱۴-۳/۹۷)	۰/۰۱۷
بیماری‌های تیروئیدی	۰/۸۹ (۰/۲۲-۳/۳۸)	۰/۸۵۲	۱/۴۸ (۰/۴۵-۴/۸۳)	۰/۵۱۶
بیماری‌های روماتیسمی	۲/۱۴ (۰/۷۵-۸/۲۳)	۰/۱۳۶	۱/۲۶ (۰/۳۶-۴/۴۱)	۰/۷۰۹
بدون بیماری زمینه‌ای	۱		۱	
تعداد بیماری‌های زمینه‌ای	۱/۴۶ (۰/۸۱۷-۲/۶۳)	۰/۱۹۹	۱/۶۸ (۰/۹۵-۲/۹۵)	۰/۰۷۱
با دو بیماری زمینه‌ای یا بیشتر	۱/۶۹ (۰/۹۷-۲/۹۱)	۰/۰۴۰	۲/۲۶ (۱/۳۴-۳/۸۱)	۰/۰۰۲

سالمند

در عملکرد ارگان‌های بدن [۳۲، ۳۱، ۱۴، ۱۳]، تسریع در التهاب و در نهایت منجر به مرگ و نارسایی چند اندام و مرگ در آی‌سی‌یو شود [۳۴، ۳۳].

در مطالعات پیشین نشان داده شده است که هم‌زمانی ابتلا به بیماری‌های دیگر ممکن است باعث ضعف در سیستم ایمنی و اختلال در عملکرد بدن شود، این موضوع در بیماران سالمند بیشتر از بیماران جوان مبتلا به کووید ۱۹، بر پیامدهای منفی تأثیرگذار بوده است [۳۶، ۳۵، ۱۴، ۱۳]. مطالعات پیشین، بیماری‌های قلبی‌عروقی، انسدادی ریوی، فشار خون و دیابت را از مهم‌ترین عوامل خطر شدت بیماری و مرگ به علت کووید ۱۹ گزارش کرده‌اند [۳۷]. نتایج مطالعه حاضر نیز ارتباط معنی‌داری بین بیماری‌های قلبی‌عروقی با مرگ ناشی از کووید ۱۹ و همچنین بین بیماری‌های قلبی‌عروقی و سکنه مغزی با بستری در آی‌سی‌یو به عنوان پروکسی از شدت بیماری نشان داد. ابتلا به فشار خون نیز با بستری در آی‌سی‌یو به صورت مرزی ارتباط معنی‌داری داشت که این نتایج با نتایج بعضی از مطالعات پیشین هم‌سو بود [۳۹، ۳۸].

در خصوص ارتباط پیامدهای منفی کووید ۱۹ و هم‌ابتلائی با سکنه مغزی، در مطالعات پیشین ارتباط عوامل بیماری‌زای عفونی با انعقاد خون نشان داده شده است [۴۰]. خاصیت انعقادی / افزایش انعقاد خون به نظر می‌رسد یکی از مکانیسم‌های مهم اثرات بالینی کووید ۱۹ باشد [۴۲، ۴۱]. هرچند اثر احتمالی آن در علت سکنه مغزی هنوز مشخص نیست [۴۳]. به نظر می‌رسد کووید ۱۹ با افزایش ریسک این بیماری در مبتلایان، باعث بروز پیامدهای منفی از جمله مرگ یا بستری در آی‌سی‌یو می‌شود. فشار خون نیز یکی از بیماری‌هایی است که پیش‌آگهی بیماری را در سالمندان بدتر می‌کند و از طرفی درصد بالایی از بیمارانی که سکنه در آن‌ها بروز پیدا کرده است، به فشار خون نیز مبتلا هستند [۴۴]. مطالعه سان و همکاران که روی ۳۴۰۰ بیمار انجام شده بود نیز نتایج مشابه با نتایج این مطالعه را گزارش کردند [۴۵]. همچنین مطالعه روئان و همکاران که در بین ۱۵۰ بیمار مبتلا به کووید ۱۹ انجام شده بود نشان داد بیماری‌های قلبی‌عروقی و فشار خون در بیمارانی که بر اثر این بیماری فوت کرده بودند بیشتر از بیمارانی بود که مرخص شده بودند (۱۹ درصد در مقابل ۴۳ درصد؛ $P < 0.001$) [۴۶]. در مطالعه مرور سیستماتیک و متآنالیزی که شامل ۱۶ مطالعه و ۳۹۹۴ بیمار بود، نشان داده شد فشار خون بالا ($OR=2/95$)، دیابت ($OR=3/07$)، بیماری‌های قلبی‌عروقی ($OR=4/58$) و بیماری‌های مزمن کلیه ($OR=5/32$) منجر به خطر بیشتری برای بروز حوادث جدی می‌شوند؛ با این حال، تنها دیابت ($OR=2/78$) تأثیر معنی‌داری در میزان مرگ‌ومیر داشته است [۴۷].

ارتباط بین دیابت و پیامدهای منفی کووید ۱۹ نیز در مطالعات متآنالیز بررسی شده است [۴۹، ۴۸، ۳۷، ۱۷]. مطالعات نشان

است. قسمت الف، بقا در سالمندان را به صورت کلی و قسمت ب، به تفکیک سالمندان بدون بیماری زمینه‌ای، با یک بیماری زمینه‌ای و سالمندان با دو بیماری یا بیشتر را نشان داده است.

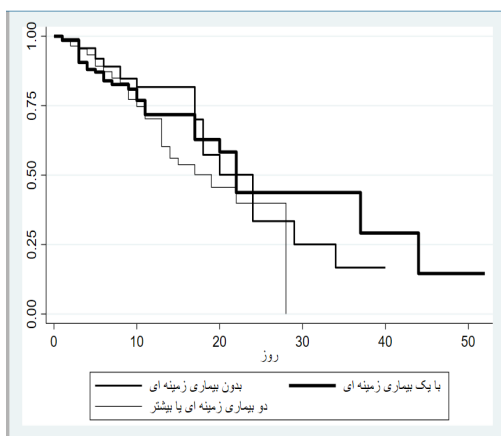
در تصویر شماره ۲ نیز ارتباط بین پیامدهای اصلی کووید ۱۹ با تعداد بیماری‌های زمینه‌ای نشان داده شده است. همان‌طور که در قسمت الف مشخص است، درصد مرگ و همچنین درصد بستری در آی‌سی‌یو با تعداد بیماری‌های ارتباط مستقیم دارند؛ بدین معنی که سالمندانی که تعداد بیماری‌های زمینه‌ای بالاتری داشتند، درصد مرگ و بستری در آی‌سی‌یو بالاتری نسبت به سالمندان بدون بیماری زمینه‌ای داشتند. از طرف دیگر قسمت ب نشان می‌دهد مقدار اکسیژن اشباع در بدو بستری سالمندان با تعداد بیماری زمینه‌ای آن‌ها ارتباط داشته است؛ بدین معنی که سالمندانی که تعداد بیماری زمینه‌ای بالاتری داشتند، در بدو بستری، مقدار اکسیژن اشباع پایین‌تری داشتند.

بحث

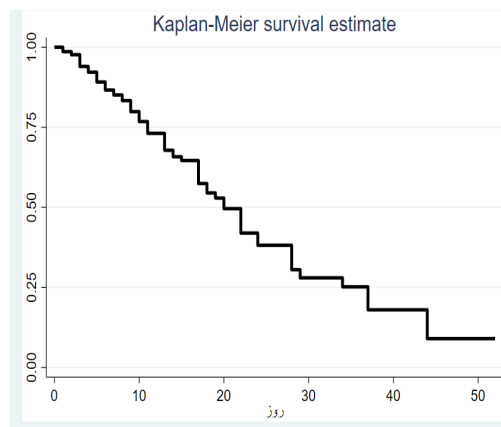
بیماری کووید ۱۹ باعث ایجاد یک پاندمی شدید شده که افراد در هر سنی را تحت تأثیر قرار داده است. با این حال، این بیماری بیشتر شبیه یک فاجعه بهداشتی در سالمندان شناخته می‌شود [۲۵]. علی‌رغم میزان مرگ‌ومیر بالا، ابتلای هم‌زمان به چند بیماری و شدت بالای این بیماری در سالمندان، داده‌های موجود در این گروه سنی کم است. این مطالعه با هدف توصیف خصوصیات جمعیت‌شناختی، بالینی و بررسی ارتباط ابتلا به بیماری‌های زمینه‌ای با شدت و مرگ‌ومیر ناشی از کووید ۱۹ در سالمندان انجام شد. مطالعات بسیاری نشان داده‌اند که میزان مرگ در سالمندان مبتلا به کووید ۱۹ بسیار بالاتر از میزان مرگ در جوانان است [۲۶، ۵، ۶]. نتایج مطالعه ما نیز نشان داد حدود ۲۳ درصد سالمندان مبتلا به کووید ۱۹ فوت کرده‌اند که این مقدار از میزان کشندگی در سالمندان چین، کره و همچنین ایتالیا بیشتر بود [۲۷، ۵].

بیماری‌های مزمن به یک بار اقتصادی جهانی تبدیل شده‌اند [۲۰، ۲۱]. مطالعه ما نشان داد ۷۰ درصد سالمندان شرکت‌کننده در این مطالعه، حداقل یک بیماری زمینه‌ای داشتند. در مطالعه‌ای که توسط اتکینز و همکاران در سالمندان انگلیسی مبتلا به کووید ۱۹ انجام شده بود، شایع‌ترین بیماری‌ها در بین مبتلایان، فشار خون (۴۴/۴ درصد) و دیابت (۱۷/۱ درصد) بودند [۲۸]. در شرکت‌کنندگان این مطالعه نیز شایع‌ترین بیماری‌ها فشار خون (۴۷ درصد) و دیابت (۳۵/۶ درصد) بود.

بیماران مبتلا به کووید ۱۹ معمولاً به دلایل مختلفی مثل نارسایی چند اندام، شوک، نارسایی تنفسی، نارسایی قلبی، آریتمی‌ها و نارسایی کلیوی فوت می‌کنند [۲۹، ۳۰]. پیش از این نشان داده شده بود که سن بالاتر و ابتلای هم‌زمان به چند بیماری می‌تواند باعث نقص در پاسخ سیستم ایمنی بدن به عوامل بیماری‌زا، اختلال



ب



الف

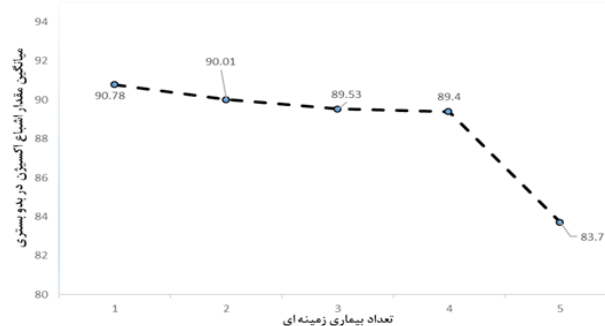
سالمند

تصویر ۱. نمودار احتمال بقای کاپلان مایر در افراد سالمند مورد مطالعه. الف: در کل افراد، ب: به تفکیک بیماری‌های زمینه‌ای

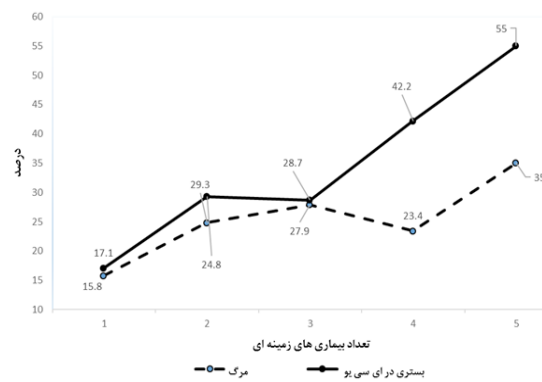
۱ و ۶ (IL-1 و IL-6) و فاکتور نکروز تومور (α -TNF) هستند [۵۷]. نشانگرهای مختلفی از جمله C-reactive protien، فیبرینوژن و D-dimer نیز در بیماران دیابتی مبتلا به کووید ۱۹ افزایش یافته‌اند [۵۷]. بنابراین این وضعیت نیز ممکن است طوفان‌های سیتوکین در کووید ۱۹ را بیشتر کند که منجر به افزایش شدت بیماری می‌شود [۵۵، ۵۷، ۵۸].

بیماری‌های قلبی عروقی یکی از شایع‌ترین بیماری‌های مزمن در بین سالمندان بود. نتایج این مطالعه نشان داد بیماران مبتلا به بیماری قلبی عروقی مستعد شدید شدن بیماری کووید ۱۹ و بروز پیامدهای منفی از جمله بستری در آی‌سی‌یو و مرگ هستند. نتایج مطالعه ما با مطالعات و متاآنالیزهای پیشین، هم‌سو بود [۵۹]. مکانیسم مرتبط با رابطه بین شدت و مرگ‌ومیر کووید ۱۹ هنوز تحت بررسی است. مطالعاتی که در افراد عفونت‌یافته با سایر ویروس‌های کروناویروس مانند سندرم تنفسی حاد شدید (SARS-CoV) و سندرم تنفسی خاورمیانه (MERS-CoV) انجام شده

داده‌اند ابتلا به دیابت تطبیق‌شده با سن (مستقل از تأثیر سن) یک عامل خطر مهم برای شدت بیماری کووید ۱۹ است که با نتایج مطالعه ما هم‌سو بود [۵۱، ۵۰]. در مطالعه حاضر، ما یک افزایش ۱/۷۰ برابری در شانس بستری در آی‌سی‌یو و یک افزایش ۱/۳۰ برابری برای مرگ‌ومیر مرتبط با کووید ۱۹ در بیماران مبتلا به دیابت برآورد کردیم. بیماران دیابتی در سایر عفونت‌های رایج مانند سندرم تنفسی حاد شدید (SARS-CoV) و سندرم تنفسی خاورمیانه (MERS-CoV) پیش‌آگهی بدتری داشتند [۵۲، ۵۱]. تحت تأثیر قرار گرفتن سیستم ایمنی مبتلایان به دیابت به دلیل افزایش قند خون مزمن [۵۲، ۵۳] و نوسانات شدید سطح گلوکز خون در بیماران دیابتی ممکن است عوامل مؤثر بر توان بخشی و پاسخ به درمان بیماران باشند [۵۴]. همچنین پاسخ‌های سیتوکین پیش‌التهابی نامنظم نیز ممکن است دلیل اصلی شدت کووید ۱۹ در بیماران دیابتی باشد [۵۷-۵۵]. در مطالعات پیشین نشان داده شده است که بیماران دیابتی دارای سطح تنظیم‌نشده سیتوکین پیش‌التهابی، به‌ویژه اینترلوکین‌های



ب



الف

تصویر ۲. افزایش پیامدهای اصلی بیماری با افزایش تعداد بیماری‌های زمینه‌ای در سالمندان بستری‌شده

الف: درصد بستری در آی‌سی‌یو، مرگ؛ ب: میانگین اکسیژن.

سالمند

ملاحظات اخلاقی

پیروی از اصول اخلاق پژوهش

ضوابط اخلاقی این طرح در دانشگاه علوم پزشکی تهران مورد بررسی قرار گرفت و کد اخلاق اخذ شد (کد اخلاق: IR.TUMS.VCR.REC.1399.148). اصول اخلاقی تماما در این مقاله رعایت شده است. شرکت کنندگان اجازه داشتند هر زمان که مایل بودند از پژوهش خارج شوند. همچنین همه شرکت کنندگان در جریان روند پژوهش بودند. اطلاعات آن ها محرمانه نگه داشته شد.

حامی مالی

این پژوهش با کمک مالی دانشگاه علوم پزشکی تهران انجام شده است.

مشارکت نویسندگان

تحقیق و بررسی متون: حامد اخوی زادگان و محمد قاسم روشنفکر بلالمی؛ نگارش پیش نویس مقاله: حامد اخوی زادگان، محمود آقازیارتی و زهرا بروجنی؛ تکمیل و تصحیح پیش نویس مقاله: مجید جنانی و فاطمه تقی زاده؛ آنالیز داده ها: عیسی اکبرزاده عرب و مجید جنانی؛ ویراستاری، تکمیل و تأیید نهایی: تمامی نویسندگان.

تعارض منافع

بنابر اظهار نویسندگان این مقاله تعارض منافع ندارد.

تشکر و قدردانی

از پرسنل و مدیریت محترم بیمارستان بهارلو که با ما در اجرای این طرح همکاری کردند، کمال تشکر و قدردانی را داریم.

بودند، افزایش خطر مرگ و میر در بیماران مبتلا به بیماری های قلبی عروقی را گزارش کرده بودند [۵۲، ۵۳]. گزارش های اولیه نیز نتیجه مشابهی را در شدت بیماری و مرگ به علت کووید ۱۹ نشان داده اند [۴۸، ۶۰]. یکی از مکانیسم های بالقوه ارتباط بین ذات الریه و حوادث قلبی عروقی، التهاب است [۶۱]. به ویژه، واکنش التهابی به دنبال بیماری های ریوی می تواند منجر به تغییر در سطح پلاک ها و آسیب به رگ های خونی شود. شواهد مربوط به افزایش التهاب موضعی در عروق کرونر و آریتمی قلبی به دنبال عفونت های حاد سیستمیک در بسیاری از مطالعات نشان داده شده است [۶۱-۶۳]. از طرفی ابتلا به بیماری های قلبی عروقی می تواند باعث نقص عملکرد سیستم ایمنی بدن و افزایش بیان گیرنده آنزیم مبدل آنژیوتانسین ۲ شود که به دنبال آن کشندگی یا شدت بیماری کووید ۱۹ افزایش می یابد [۶۴].

نتیجه گیری نهایی

نتایج ما نشان داد مرگ و میر در سالمندان مبتلا به کووید ۱۹ بسیار بالاست. ابتلا به بیماری های مزمن، پیش آگهی را در سالمندان بدتر می کند. انتظار می رود نتایج ما تأثیری در مداخلات پیشگیرانه داشته باشد و به جای اتخاذ سیاست هایی که از سن تقویمی به عنوان یک شاخص کلی برای برآورد خطر استفاده می کنند، رویکرد هدفمندتری برای اولویت بندی افراد مسن با عوامل خطر اتخاذ شود. از این رو به نظر می رسد باید مراقبت بیشتری برای سالمندان مبتلا به کووید ۱۹ که بیماری زمینهای دارند، در نظر گرفته شود. از طرفی بهتر است که میزان گلوکز خون سالمندان مبتلا به کووید ۱۹ به طور مستمر چک شود تا با کنترل قند خون بیماران، از شدید شدن بیماری و بروز مرگ پیشگیری به عمل آید.

یکی از محدودیت های این مطالعه این است که تعداد پیامدها (فوت شده ها و بستری شده ها در آی سی یو) به نسبت پایین بود. هرچند این مطالعه توان کافی در پیدا کردن ارتباط را داشت، ممکن است متغیرهای مخدوش کننده دیگری علاوه بر سن در این رابطه وجود داشته باشند که در این مطالعه در نظر گرفته نشده اند. از طرفی این مطالعه به صورت گذشته نگر انجام شد و از داده های بیمارستانی برای جمع آوری اطلاعات استفاده شد. ناقص بودن برخی پرونده ها یکی دیگر از محدودیت های این مطالعه بود، هرچند نویسندگان تمام تلاش خود را جهت تکمیل اطلاعات و پرسش از بیماران انجام دادند.

پیشنهاد می شود مطالعات بیشتر با حجم نمونه بالاتر، به صورت طولی به منظور برآورد اثر و همچنین ثبات یافته ها انجام شود. از طرفی بهتر است متغیرهای بیشتری مثل درصد درگیری ریه نیز اندازه گیری و اثر آن تطبیق داده شود.

Reference

- [1] Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020; 395(10223):497-506. [DOI:10.1016/S0140-6736(20)30183-5]
- [2] Worldometers. COVID-19 coronavirus pandemic. 2021 [Updated 2021 January 24, 2021]. Available from: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>
- [3] Cucinotta D, Vanelli M. WHO declares COVID-19 a pandemic. *Acta Bio-Medica: Atenei Parmensis*. 2020; 91(1):157-60. [doi:10.23750/abm.v91i1.9397]
- [4] Meyerowitz-Katz G, Merone L. A systematic review and meta-analysis of published research data on COVID-19 infection-fatality rates. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020; 101:138-48. [DOI:10.1101/2020.05.03.20089854]
- [5] Kang SJ, Jung SI. Age-related morbidity and mortality among patients with COVID-19. *Infection & Chemotherapy*. 2020; 52(2):154-64. [DOI:10.3947/ic.2020.52.2.154] [PMID] [PMCID]
- [6] Leung C. Risk factors for predicting mortality in elderly patients with COVID-19: A review of clinical data in China. *Mechanisms of Ageing and Development*. 2020; 188:111255. [DOI:10.1016/j.mad.2020.111255] [PMID] [PMCID]
- [7] Parohan M, Yaghoubi S, Seraji A, Javanbakht MH, Sarraf P, Djalali M. Risk factors for mortality in patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *The Aging Male*. 2020; 23(5):1416-24. [DOI:10.1101/2020.04.09.20056291]
- [8] Hussain A, Mahawar K, Xia Z, Yang W, Shamsi E-H. Obesity and mortality of COVID-19. *Meta-analysis. Obesity Research & Clinical Practice*. 2020; 14(4):295-300. [DOI:10.1016/j.orcp.2020.07.002] [PMID] [PMCID]
- [9] Pinto LC, Bertoluci MC. Type 2 diabetes as a major risk factor for COVID-19 severity: A meta-analysis. *Archives of Endocrinology and Metabolism*. 2020; 64(3):199-200. [DOI:10.20945/2359-399700000256] [PMID]
- [10] Ji Y, Ma Z, Peppelenbosch MP, Pan Q. Potential association between COVID-19 mortality and health-care resource availability. *The Lancet Global Health*. 2020; 8(4):e480. [DOI:10.1016/S2214-109X(20)30068-1]
- [11] Ou M, Zhu J, Ji P, Li H, Zhong Z, Li B, et al. Risk factors of severe cases with COVID-19: A meta-analysis. *Epidemiology & Infection*. 2020; 148:e175. [DOI:10.1017/S095026882000179X] [PMID] [PMCID]
- [12] Rahman A, Sathi NJ. Risk factors of the severity of COVID-19: A meta-analysis. *International Journal of Clinical Practice*. 2020; e13916. [DOI:10.1111/ijcp.13916]
- [13] Lara PC, Macías-Verde D, Burgos-Burgos J. Age-induced NLRP3 Inflammasome over-activation increases lethality of SARS-CoV-2 pneumonia in elderly patients. *Aging and Disease*. 2020; 11(4):756-62. [DOI:10.14336/AD.2020.0601] [PMID] [PMCID]
- [14] Dorshkind K, Swain S. Age-associated declines in immune system development and function: causes, consequences, and reversal. *Current Opinion in Immunology*. 2009; 21(4):404-7. [DOI:10.1016/j.coi.2009.07.001] [PMID] [PMCID]
- [15] Zhou X, Chen D, Wang L, Zhao Y, Wei L, Chen Z, et al. Low serum calcium: A new, important indicator of COVID-19 patients from mild/moderate to severe/critical. *Bioscience Reports*. 2020; 40(12):BSR20202690. [DOI:10.1042/BSR20202690] [PMID] [PMCID]
- [16] Sun JK, Zhang WH, Zou L, Liu Y, Li JJ, Kan XH, et al. Serum calcium as a biomarker of clinical severity and prognosis in patients with coronavirus disease 2019. *Aging*. 2020; 12(12):11287-95. [DOI:10.18632/aging.103526] [PMID] [PMCID]
- [17] Wang B, Li R, Lu Z, Huang Y. Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19: Evidence from meta-analysis. *Aging*. 2020; 12(7):6049-57. [DOI:10.18632/aging.103000] [PMID] [PMCID]
- [18] Fang X, Li S, Yu H, Wang P, Zhang Y, Chen Z, et al. Epidemiological, comorbidity factors with severity and prognosis of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Aging*. 2020; 12(13):12493-503. [DOI:10.18632/aging.103579] [PMID] [PMCID]
- [19] Norman GR, Stratford P, Regehr G. Methodological problems in the retrospective computation of responsiveness to change: The lesson of Cronbach. *Journal of Clinical Epidemiology*. 1997; 50(8):869-79. [DOI:10.1016/S0895-4356(97)00097-8]
- [20] Wolff JL, Starfield B, Anderson G. Prevalence, expenditures, and complications of multiple chronic conditions in the elderly. *Archives of Internal Medicine*. 2002; 162(20):2269-76. [DOI:10.1001/archinte.162.20.2269] [PMID]
- [21] Fortin M, Bravo G, Hudon C, Vanasse A, Lapointe L. Prevalence of multimorbidity among adults seen in family practice. *The Annals of Family Medicine*. 2005; 3(3):223-8. [DOI:10.1370/afm.272] [PMID] [PMCID]
- [22] Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA*. 2020; 323(20):2052-9. [doi:10.1001/jama.2020.6775]
- [23] Fortin M, Lapointe L, Hudon C, Vanasse A. Multimorbidity is common to family practice: Is it commonly researched? *Canadian Family Physician*. 2005; 51(2):244-5. [PMCID]
- [24] Gonzalez JS, Safren SA, Cagliero E, Wexler DJ, Delahanty L, Wittenberg E, et al. Depression, self-care, and medication adherence in type 2 diabetes: Relationships across the full range of symptom severity. *Diabetes Care*. 2007; 30(9):2222-7. [DOI:10.2337/dc07-0158] [PMID] [PMCID]
- [25] Salimi S, Hamlyn JM. COVID-19 and crosstalk with the hallmarks of aging. *The Journals of Gerontology: Series A*. 2020; 75(9):e34-41. [DOI:10.1093/gerona/glaa149] [PMID] [PMCID]
- [26] Martín-Sánchez FJ, Del Toro E, Cardassay E, Carbó AV, Cuesta F, Vígara M, et al. Clinical presentation and outcome across age categories among patients with COVID-19 admitted to a Spanish Emergency Department. *European Geriatric Medicine*. 2020; 11(5):829-41. [DOI:10.1007/s41999-020-00359-2] [PMID] [PMCID]
- [27] Lee JY, Kim HA, Huh K, Hyun M, Rhee J-Y, Yang S, et al. Risk factors for mortality and respiratory support in elderly patients hospitalized with COVID-19 in Korea. *Journal of Korean Medical Science*. 2020; 35(23):e223. [DOI:10.3346/jkms.2020.35.e223] [PMID] [PMCID]
- [28] Atkins J, Masoli J, Delgado J, Pilling L, Kuo C, Kuchel G, et al. Preexisting comorbidities predicting severe COVID-19 in older adults in the UK biobank community cohort. *The Journals of Gerontology: Series A*. 2020; 75(11):2224-30. [DOI:10.1101/2020.05.06.20092700]

- [29] Novel CPERE. [The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China (Chinese)]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi = Zhonghua Liuxingbingxue Zazhi*. 2020; 41(2):145-51. [DOI:10.46234/ccd-cw2020.032]
- [30] Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study. *The Lancet*. 2020; 395(10223):507-13. [DOI:10.1016/S0140-6736(20)30211-7]
- [31] Tabas I, Glass CK. Anti-inflammatory therapy in chronic disease: Challenges and opportunities. *Science*. 2013; 339(6116):166-72. [DOI:10.1126/science.1230720] [PMID] [PMCID]
- [32] Fernández-Ruiz I. Immune system and cardiovascular disease. *Nature Reviews Cardiology*. 2016; 13:503 [DOI:10.1038/s41569-018-0056-2]
- [33] Ragab D, Salah Eldin H, Taeimah M, Khattab R, Salem R. The COVID-19 cytokine storm; What we know so far. *Frontiers in Immunology*. 2020; 11:1446. [DOI:10.3389/fimmu.2020.01446] [PMID] [PMCID]
- [34] Tran DD, Groeneveld A, Van der Meulen J, Nauta J, Strack van Schijndel R, Thijs L. Age, chronic disease, sepsis, organ system failure, and mortality in a medical intensive care unit. *Critical Care Medicine*. 1990; 18(5):474-9. [DOI:10.1097/00003246-199005000-00002] [PMID]
- [35] Sanyaolu A, Okorie C, Marinkovic A, Patidar R, Younis K, Desai P, et al. Comorbidity and its Impact on Patients with COVID-19. *SN Comprehensive Clinical Medicine*. 2020; 2:1069-76. [DOI:10.1007/s42399-020-00363-4] [PMID] [PMCID]
- [36] Iaccarino G, Grassi G, Borghi C, Ferri C, Salvetti M, Volpe M. Age and multimorbidity predict death among COVID-19 patients: Results of the SARS-RAS study of the Italian Society of Hypertension. *Hypertension*. 2020; 76(2):366-72. [DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15324] [PMID]
- [37] de Almeida-Pititto B, Dualib PM, Zajdenverg L, Dantas JR, De Souza FD, Rodacki M, et al. Severity and mortality of COVID 19 in patients with diabetes, hypertension and cardiovascular disease: A meta-analysis. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2020; 12:75. [DOI:10.1186/s13098-020-00586-4] [PMID] [PMCID]
- [38] Fuchs L, Novack V, McLennan S, Celi LA, Baumfeld Y, Park S, et al. Trends in severity of illness on ICU admission and mortality among the elderly. *PLoS One*. 2014; 9(4):e93234. [DOI:10.1371/journal.pone.0093234] [PMID] [PMCID]
- [39] Cook T. The importance of hypertension as a risk factor for severe illness and mortality in COVID-19. *Anaesthesia*. 2020; 75(7):976-7. [DOI:10.1111/anae.15103] [PMID] [PMCID]
- [40] Jillella DV, Wisco DR. Infectious causes of stroke. *Current Opinion in Infectious Diseases*. 2019; 32(3):285-92. [DOI:10.1097/QCO.0000000000000547] [PMID]
- [41] Spiezia L, Boscolo A, Poletto F, Cerruti L, Tiberio I, Campello E, et al. COVID-19-related severe hypercoagulability in patients admitted to intensive care unit for acute respiratory failure. *Thrombosis and Haemostasis*. 2020; 120(6):998-1000. [DOI:10.1055/s-0040-1710018] [PMID] [PMCID]
- [42] Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, Grasselli G, Novembrino C, Chantarangkul V, et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020; 18(7):1738-42. [DOI:10.1111/jth.14850] [PMID]
- [43] Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, Kellner CP, Shoirah H, Singh IP, et al. Large-vessel stroke as a presenting feature of Covid-19 in the young. *New England Journal of Medicine*. 2020; 382(20):e60. [DOI:10.1056/NEJMc2009787] [PMID] [PMCID]
- [44] Singh R, Suh I, Singh V, Chaithiraphan S, Laothavorn P, Sy R, et al. Hypertension and stroke in Asia: Prevalence, control and strategies in developing countries for prevention. *Journal of Human Hypertension*. 2000; 14(10):749-63. [DOI:10.1038/sj.jhh.1001057] [PMID]
- [45] Sun Y, Guan X, Jia L, Xing N, Cheng L, Liu B, et al. Independent and combined effects of hypertension and diabetes on clinical outcomes in patients with COVID-19: A retrospective cohort study of Huoshen Mountain Hospital and Guanggu Fangcang Shelter Hospital. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2021; 23(2):218-31. [DOI:10.1111/jch.14146] [PMID]
- [46] Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Medicine*. 2020; 46(5):846-8. [DOI:10.1007/s00134-020-05991-x] [PMID] [PMCID]
- [47] Nandy K, Salunke A, Pathak SK, Pandey A, Doctor C, Puj K, et al. Coronavirus disease (COVID-19): A systematic review and meta-analysis to evaluate the impact of various comorbidities on serious events. *Diabetes & Metabolic Syndrome*. 2020; 14(5):1017-25. [DOI:10.1016/j.dsx.2020.06.064] [PMID] [PMCID]
- [48] Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang X, Liu L, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clinical Research in Cardiology*. 2020; 109(5):531-8. [DOI:10.1007/s00392-020-01626-9] [PMID] [PMCID]
- [49] Kumar A, Arora A, Sharma P, Anikhindi SA, Bansal N, Singla V, et al. Is diabetes mellitus associated with mortality and severity of COVID-19? A meta-analysis. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2020; 14(4):535-45. [DOI:10.1016/j.dsx.2020.04.044] [PMID] [PMCID]
- [50] Huang I, Lim MA, Pranata R. Diabetes mellitus is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia-a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Diabetes & Metabolic Syndrome*. 2020; 14(4):395-403. [DOI:10.1016/j.dsx.2020.04.018] [PMID] [PMCID]
- [51] Palaiodimos L, Chamorro-Pareja N, Karamanis D, Li W, Zavras PD, Chang KM, et al. Diabetes is associated with increased risk for in-hospital mortality in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis comprising 18,506 patients. *Hormones*. 2021; 20(2):305-14. [DOI:10.1007/s42000-020-00246-2] [PMID] [PMCID]
- [52] Morra ME, Van Thanh L, Kamel MG, Ghazy AA, Altibi AM, Dat LM, et al. Clinical outcomes of current medical approaches for Middle East respiratory syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Reviews in Medical Virology*. 2018; 28(3):e1977. [DOI:10.1002/rmv.1977] [PMID] [PMCID]
- [53] Chan JWM, Ng CK, Chan YH, Mok TYW, Lee S, Chu SYY, et al. Short term outcome and risk factors for adverse clinical outcomes in adults with severe acute respiratory syndrome (SARS). *Thorax*. 2003; 58(8):686-9. [DOI:10.1136/thorax.58.8.686] [PMID] [PMCID]
- [54] Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: Retrospective study. *BMJ*. 2020; 368:m1091. [doi: 10.1136/bmj.m1091.]

- [55] Ceriello A. Management of diabetes today: An exciting confusion. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2020; 162:108129-. [DOI:10.1016/j.diabres.2020.108129] [PMID]
- [56] Maddaloni E, Buzzetti R. Covid.19 and diabetes mellitus: Unveiling the interaction of two pandemics. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2020; 36(7):e33213321. [DOI:10.1002/dmrr.3321] [PMCID]
- [57] Geerlings SE, Hoepelman AI. Immune dysfunction in patients with diabetes mellitus (DM). *FEMS Immunology & Medical Microbiology*. 1999; 26(3-4):259-65. [DOI:10.1111/j.1574-695X.1999.tb01397.x] [PMID]
- [58] Mehta P, McAuley DE, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: Consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet*. 2020; 395(10229):1033-4. [DOI:10.1016/S0140-6736(20)30628-0]
- [59] Tian W, Jiang W, Yao J, Nicholson CJ, Li RH, Sigurslid HH, et al. Predictors of mortality in hospitalized COVID.19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Medical Virology*. 2020; 92(10):1875-83. [DOI:10.1002/jmv.26050] [PMID] [PMCID]
- [60] Wang X, Fang X, Cai Z, Wu X, Gao X, Min J, et al. Comorbid chronic diseases and acute organ injuries are strongly correlated with disease severity and mortality among COVID-19 patients: A systemic review and meta-analysis. *Research*. 2020; 2020:2402961. [DOI:10.34133/2020/2402961] [PMID] [PMCID]
- [61] Libby P. Mechanisms of acute coronary syndromes and their implications for therapy. *The New England Journal of Medicine*. 2013; 368(21):2004-13. [DOI:10.1056/NEJMr1216063] [PMID]
- [62] Madjid M, Vela D, Khalili-Tabrizi H, Casscells SW, Litovsky S. Systemic infections cause exaggerated local inflammation in atherosclerotic coronary arteries: Clues to the triggering effect of acute infections on acute coronary syndromes. *Texas Heart Institute Journal*. 2007; 34(1):11-8. [PMCID]
- [63] Mauriello A, Sangiorgi G, Fratoni S, Palmieri G, Bonanno E, Anemona L, et al. Diffuse and active inflammation occurs in both vulnerable and stable plaques of the entire coronary tree: A histopathologic study of patients dying of acute myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005; 45(10):1585-93. [DOI:10.1016/j.jacc.2005.01.054] [PMID]
- [64] Petrie JR, Guzik TJ, Touyz RM. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: Clinical insights and vascular mechanisms. *Canadian Journal of Cardiology*. 2018; 34(5):575-84. [DOI:10.1016/j.cjca.2017.12.005] [PMID] [PMCID]