

**“VICTOR BABES” UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY
TIMISOARA
FACULTY OF MEDICINE
DEPARTMENT III, FUNCTIONAL SCIENCES**

CIOCA FLAVIUS



DOCTORAL THESIS

**Predicting and Analyzing COVID-19 Outcomes in Patients with Diabetes: A
Comparative and Prognostic Evaluation of Clinical and Inflammatory Markers**

Scientific Coordinator

PROF. UNIV. DR. HABIL. TIMAR ROMULUS-ZORIN

**Timisoara
2025**

ABSTRACT

This thesis hypothesizes SARS-CoV-2 as a catalyst that exposed systemic vulnerabilities in global health, while simultaneously magnifying the burden already imposed by diabetes mellitus. It establishes the dual pandemic concept—COVID-19 layered onto the “silent pandemic” of diabetes—arguing that the intersection of these conditions produces a syndemic marked by reciprocal amplification of risk. Beyond highlighting epidemiologic convergence, the author underscores mechanistic overlap: chronic hyperglycaemia weakens innate and adaptive immunity, escalates endothelial dysfunction, and entrenches a pro-inflammatory milieu that primes patients for cytokine-storm–driven organ failure. This context justifies the thesis’ central objective: to elucidate how diabetes type, inflammatory biomarkers, and severity scoring systems interact to predict adverse COVID-19 trajectories. Importantly, the introduction frames the work as both clinically urgent and methodologically novel, contending that previous investigations too often conflated type 1 and type 2 diabetes, ignored temporal biomarker dynamics, or applied generic critical-care scores without validating them in metabolically compromised cohorts.

The dissertation unfolds in two macro-sections. The “General Part” synthesises literature on COVID-19 epidemiology, diabetes pathophysiology, immuno-inflammatory crosstalk, and biomarker discovery. Four thematic chapters dissect (1) the global impact of COVID-19, (2) comorbidity profiles of diabetes and their clinical implications, (3) immune dysregulation in SARS-CoV-2 infection, and (4) emerging prognostic indicators for severity. The “Special Part” then operationalises these insights through three original studies conducted at Victor Babeş Hospital between 2020 and 2023: a retrospective cohort comparing outcomes in type 1 versus type 2 diabetes; a cross-sectional analysis evaluating derived neutrophil–to-lymphocyte ratio (dNLR), ALRI, APRI, and SII; and a prospective validation of APACHE II, CURB-65, SOFA, and NEWS2 at admission and day 5. Each study adheres to CONSORT-, STROBE-, or TRIPOD-aligned reporting and culminates in actionable cut-offs, hazard ratios, and area-under-curve estimates that inform the thesis’ final algorithmic recommendations.

We proceeded by understanding epidemiologic data to show how

SARS-CoV-2 exploited socioeconomic inequities, population density gradients, and health-system fragilities. It chronicles successive variant waves—Alpha, Delta, Omicron—and contextualises their transmissibility (R_0 shifts), vaccine-escape tendencies, and differential case-fatality patterns. The narrative stresses that despite vaccination rollout and therapeutic advances, low- and middle-income regions continued to bear disproportionate morbidity because of delayed vaccine access, limited genomic surveillance, and under-resourced critical-care infrastructure. Superspreader analyses demonstrate that poorly ventilated, high-occupancy settings amplified community spread, reinforcing the necessity of non-pharmaceutical interventions when vaccine coverage lags. This macro-level appraisal supplies the foundation for examining why diabetic sub-populations experience accentuated harm: structural determinants (e.g., poverty, food deserts) potentiate both diabetes incidence and viral exposure, while systemic racism hinders equitable care—a theme the author revisits when interpreting study disparities by urban versus rural domicile.

One of the main focuses was to observe how diabetes manifests beyond glycaemic dysregulation, portraying it as a chronic inflammatory state driven by insulin resistance, adipose-tissue cytokine secretion, microvascular damage, and oxidative stress. The author synthesises evidence that beta-cell dysfunction in type 2 diabetes extends to immune-cell metabolic reprogramming, impairing neutrophil chemotaxis, macrophage polarisation, and T-cell activation. Cardiometabolic comorbidities—hypertension, dyslipidaemia, NAFLD—aggregate under the metabolic-syndrome umbrella, compounding susceptibility to viral sepsis. Moreover, the thesis links acute metabolic decompensation (DKA, HHS) to infection-triggered counter-regulatory hormones, arguing that SARS-CoV-2's pancreatic tropism may precipitate new-onset or worsening diabetes. Technological advances such as continuous-glucose monitoring and GLP-1/SGLT2 pharmacotherapy are acknowledged, yet disparities in uptake mean many patients present with suboptimal control. These physiologic and socioeconomic layers inform the subsequent research hypotheses: that type 2 diabetes will independently predict more severe COVID-19, longer hospitalisation, and higher mortality than type 1 diabetes or non-diabetes.

The thesis also delves into immunopathology, detailing how SARS-CoV-2 activates toll-like receptors and NLRP3 inflammasomes, fuelling IL-6, TNF- α , and

GM-CSF surges. In diabetes, chronic AGE-RAGE signalling and mitochondrial ROS production prime this cascade, so viral invasion more readily flips a “pro-inflammatory switch” that accelerates endothelialitis, complement activation, and microthrombosis. The thesis emphasises neutrophil extracellular traps and dysregulated interferon responses as key mediators of lung injury, while lymphopenia and Treg exhaustion permit unchecked inflammation. It posits that hyperferritinaemia, hypercoagulability, and macrophage-activation-syndrome-like phenomena converge, explaining heightened D-dimer, LDH, and ferritin in diabetic cohorts. These mechanistic insights underpin the selection of composite biomarkers—dNLR, SII—that integrate neutrophil, lymphocyte, and platelet data, hypothesised to outperform single cytokine assays for risk stratification, particularly when trended over the first infection week.

Building on the mechanistic canvas, Chapter 4 reviews candidate laboratory indices and radiologic markers. Classic acute-phase reactants (CRP, ferritin), coagulation surrogates (D-dimer), and injury enzymes (AST, ALT, troponin) each show prognostic promise but suffer from context-specific cut-offs and assay variability. Composite ratios circumvent some limitations by internally normalising cell-line fluctuations: dNLR parses neutrophil predominance versus adaptive suppression; ALRI integrates hepatic transaminase rise with lymphopenia, reflecting both systemic inflammation and liver stress; APRI contextualises AST relative to platelet consumption, linking necro-inflammation with coagulopathy; and SII multiplies neutrophils and platelets while dividing by lymphocytes, capturing simultaneous innate activation and adaptive exhaustion. The thesis notes sparsity of data validating these metrics specifically in diabetic COVID-19 patients, thereby framing Study 2 as a critical step toward establishing diabetes-specific thresholds and temporal kinetics essential for bedside applicability.

The first clinical study retrospectively analysed 486 RT-PCR–confirmed COVID-19 admissions (2020-2022), categorising them into non-diabetes ($n = 200$), type 1 diabetes ($n = 62$), and type 2 diabetes ($n = 224$). Inclusion required documented diabetes duration and HbA1c to ensure chronic status rather than stress-hyperglycaemia. Baseline equivalence across age, sex, BMI, and vaccination rates mitigated confounding, although T2D patients trended older with higher comorbidity indices. Data abstraction captured admission vitals, laboratory panels,

therapeutic modalities, ICU utilisation, mechanical ventilation, and 30-day mortality. Severity followed WHO ordinal scales; survival time utilised Kaplan–Meier methodology. Ethics approval and data anonymisation adhered to Declaration of Helsinki standards. This design allows comparison of intrinsic diabetes-type effects on COVID-19 outcomes while acknowledging healthcare-system changes (evolving variants, treatment protocols) across the three-year window.

Results confirmed the primary hypothesis: type 2 diabetes conferred the greatest risk. Severe/critical disease occurred in 33.5% of T2D patients versus 25.8% in T1D and 15.0% in non-diabetes. ICU admission odds were 2.24-fold higher for T2D versus non-diabetes, and mechanical ventilation odds 2.46-fold higher. Mortality rose in a graded pattern—3.5% (non-diabetes), 8.1% (T1D), 11.6% (T2D)—with log-rank analysis confirming significantly poorer survival in T2D. Hyperglycaemia at admission, elevated CRP, D-dimer, and creatinine independently associated with death, but multivariate modelling retained T2D status as an autonomous predictor even after adjusting for age, CCI, and inflammatory markers. Importantly, Kaplan–Meier curves diverged within the first 7 days, underscoring the need for rapid risk stratification upon presentation.

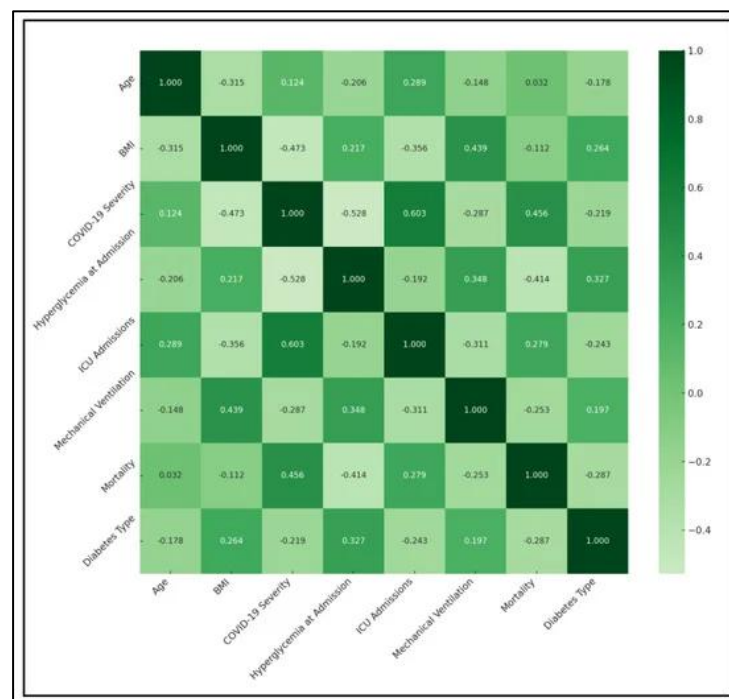


Figure 1 – Correlation matrix of COVID-19 outcomes and characteristics.

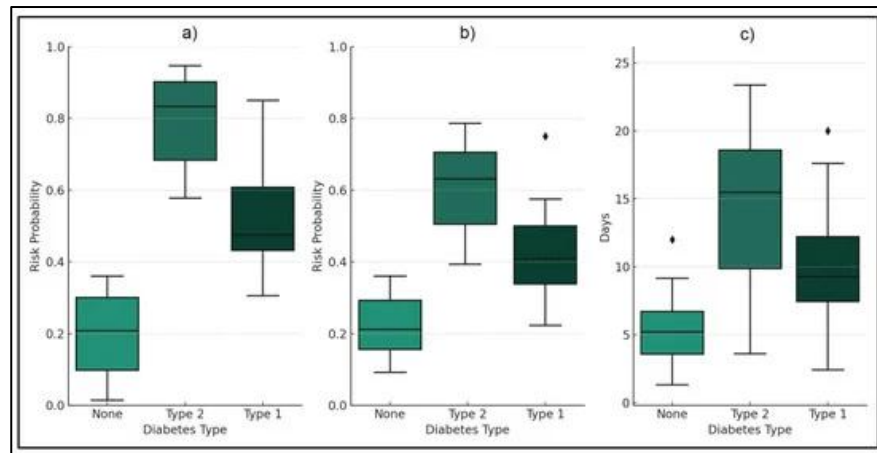


Figure 2 – Risk probability of ICU admission.

The centerpiece of the study attributes T2D vulnerability to integrated pathophysiology: chronic insulin resistance sustains systemic inflammation, obesity impairs lung mechanics, and microangiopathy compromises perfusion, collectively reducing physiologic reserve. T1D patients, although fully insulin-dependent, benefit from younger age, rigorous self-monitoring, and fewer comorbidities, partially offsetting autoimmune-mediated risks. The “obesity paradox” surfaced as a negative BMI-severity correlation, but authors caution against over-interpretation, citing potential collider bias and differential steroid dosing. Nevertheless, the study advocates prioritising T2D individuals for booster vaccination, aggressive glycaemic management, and early antiviral use, reinforced by algorithmic triage integrating admission glucose and inflammatory panels.

The second study adopted a cross-sectional framework (2021-2023), enrolling 168 diabetic and 168 non-diabetic COVID-19 cases, plus 54 diabetic non-COVID controls, matched for age and disease severity. Serial laboratory draws at day 3 and day 7 post-symptom onset quantified neutrophils, lymphocytes, platelets, AST, and creatinine, enabling calculation of dNLR, ALRI, APRI, and SII. Severe COVID-19 was defined as ICU admission, mechanical ventilation, or death. ROC curves determined optimal cut-offs; Cox regression produced time-dependent hazard ratios. By including a non-COVID diabetic arm, the study disentangles baseline metabolic inflammation from infection-induced surges, enhancing specificity of the derived thresholds for SARS-CoV-2 prognosis in diabetes.

On day 3, diabetic COVID-19 patients exhibited markedly higher dNLR

(3.04 ± 1.18), ALRI (1.12 ± 0.33), APRI (1.65 ± 0.24), and SII (≈ 752) than both non-diabetic COVID-19 and diabetic control groups. Cut-offs offering maximal Youden indices were $dNLR \geq 2.685$, $ALRI \geq 0.812$, $APRI \geq 0.965$, and $SII \geq 645$. SII demonstrated the highest AUC (0.768) and a hazard ratio of 1.53 for progression to severe disease, underscoring its composite power. Elevated creatinine, AST, and CRP paralleled biomarker spikes, reinforcing multi-organ stress. Sensitivity-specificity matrices suggest clinicians could apply SII and ALRI jointly for early warning, balancing false positives against missed deteriorations.

Day-7 measurements showed dynamic amplification: $dNLR$ and $APRI$ plateaued, but $ALRI$ and SII rose further, with cut-offs of 0.892 and 681 respectively. SII 's hazard ratio climbed to 2.62, $ALRI$ to 2.01, indicating ongoing inflammatory escalation despite standard therapy. Platelet decline and lymphocyte rebound altered ratio denominators, yet neutrophil persistence kept SII elevated. Multivariate models adjusting for age, BMI, CCI, and diabetes duration retained SII and $ALRI$ as independent predictors, while $dNLR$ lost statistical significance. These kinetics affirm the thesis' premise that single-time-point biomarker snapshots are insufficient; serial assessments capture pathobiological trajectories critical for proactive escalation of care.

We proposed integrating SII (>681) and $ALRI$ (>0.892) into routine day-7 panels for diabetic inpatients. Exceeding both thresholds should trigger multidisciplinary review, intensified glucose control, repeat imaging, and early consideration of immunomodulators (e.g., IL-6 antagonists). The cost-effectiveness of complete blood counts makes SII particularly attractive for resource-constrained settings compared with cytokine assays. Furthermore, these markers could inform discharge planning and long-COVID surveillance, as unresolved hyperinflammation might predict protracted recovery. Implementation would entail electronic-medical-record calculators to auto-flag critical values, accompanied by education modules for ward staff.

Another study prospectively followed 141 diabetic and 316 non-diabetic COVID-19 admissions, measuring APACHE II, CURB-65, SOFA, and NEWS2 at admission and day 5. Endpoints mirrored Study 2: ICU admission, mechanical ventilation, or death. The study addressed prior gaps by examining temporal score

evolution, determining best cut-offs via ROC analysis, and computing hazard ratios. By pairing laboratory-rich scores (APACHE II, SOFA) with vital-sign–centric NEWS2, the research assesses trade-offs between granularity and bedside feasibility, especially pertinent amid pandemic resource strain.

At presentation, diabetics posted higher mean scores across all indices. SOFA ≥ 3.43 yielded 89.7% sensitivity/90.4% specificity (AUC 0.771) for predicting severe outcomes; NEWS2 ≥ 4.22 achieved an even higher AUC (0.892) despite relying solely on physiologic observations. APACHE II ≥ 17.34 and CURB-65 ≥ 2.18 also tracked severity, but APACHE demands extensive labs and CURB-65 may under-recognise extra-pulmonary failure common in diabetes. Thus, NEWS2 offers rapid triage utility, whereas SOFA provides comprehensive organ-dysfunction surveillance.

By day 5, score discrimination sharpened. SOFA ≥ 3.72 produced 92.5% sensitivity/93.1% specificity (AUC 0.873) with hazard ratio 3.07. APACHE II ≥ 19.26 reached HR 2.96 (AUC 0.806). Notably, NEWS2 ≥ 5.16 retained respectable predictive power (HR 1.73) but lagged laboratory-heavy scores, reflecting emerging organ dysfunctions undetectable by vitals alone. These findings endorse daily NEWS2 for early warning and routine SOFA reassessment at day 5 to uncover subclinical deterioration, with APACHE reserved for ICU environments where full biochemistry is timely.

Synthesising the published studies, the thesis proposes a tiered algorithm: on day 0, compute NEWS2 and SII; if NEWS2 ≥ 4 or SII ≥ 645 , classify as high-alert and initiate dexamethasone plus meticulous insulin protocol. On day 3, recalculate SII/ALRI; exceeding either cut-off mandates early SOFA calculation. On day 5, if SOFA ≥ 3.72 or APACHE II ≥ 19.26 , escalate to ICU or intermediate care, employ high-flow oxygen/prophylactic anticoagulation, and screen for secondary infections. This layered model leverages quick vitals for screening, cheap haematologic ratios for confirmation, and comprehensive scores for escalation, tailoring intensity to evolving risk while conserving resources.

Beyond bedside application, the dissertation argues for diabetic prioritisation in pandemic planning: booster scheduling, monoclonal prophylaxis, and home pulse-oximetry kits. Health systems should embed automated score calculators in electronic records and mandate biomarker trending for diabetic admissions.

Insurance frameworks ought to reimburse CGM and telehealth monitoring, acknowledging glycaemic volatility as a modifiable severity driver. On a population level, integrating diabetes registries with infectious-disease surveillance could pre-empt hospital surges by flagging clusters of high-risk individuals, enabling targeted outreach and antiviral deployment.

We recognize the following limitations: single-centre Romanian cohorts may limit global generalisability; evolving variants and therapeutics introduce temporal heterogeneity; and residual confounding (e.g., socioeconomic status) could influence outcomes. Future research should pursue multinational validation, explore genetic polymorphisms moderating biomarker expression, and test whether SII-guided immunomodulation improves survival in randomised trials. Additionally, long-COVID follow-up could determine whether early biomarker/score elevations predict persistent symptoms, informing rehabilitation resource allocation.

Collectively, the thesis substantiates a compelling triad: diabetes—especially type 2—magnifies COVID-19 severity; composite inflammatory indices (SII, ALRI) and dynamic organ-failure scores (SOFA, APACHE II) robustly predict adverse trajectories; and temporal layering of these tools enables proactive, resource-sensitive care pathways. By marrying mechanistic insight with clinical pragmatism, the work transcends descriptive epidemiology, offering a scalable framework for pandemic preparedness in metabolically vulnerable populations. Its integrative algorithm, if adopted, could shorten response latency, reduce ICU congestion, and ultimately improve survival among millions living with diabetes. Moreover, the thesis exemplifies translational scholarship—grounding biomolecular theory in real-world hospital exigencies—thereby charting a template for future research at the intersection of chronic disease and emerging pathogens.

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE “VICTOR BABES”
TIMIȘOARA
FACULTATEA DE MEDICINĂ
DEPARTAMENT III, ȘTIINTE FUNCTIONALE**

CIOCA FLAVIUS



TEZĂ DE DOCTORAT

Predictia si analiza prognosticului terapeutic la pacientii diabetici infectati cu COVID 19. O analiza comparativa si prognostica a tabloului clinic si markerilor inflamatori

Coordonator Științific

PROF. UNIV. DR. HABIL. TIMAR ROMULUS-ZORIN

**Timisoara
2025**

REZUMAT

Teza debutează prin a poziționa SARS-CoV-2 drept un catalizator care a expus vulnerabilitățile sistemice ale sănătății publice, amplificând simultan povara pre-existentă generată de diabetul zaharat. Am introdus conceptul de dublă pandemie—COVID-19 suprapus peste „pandemia tăcută” a diabetului—argumentând că intersecția acestor afecțiuni produce o sindemie caracterizată prin amplificarea reciprocă a riscului. Dincolo de analizele epidemiologice, se evidențiază suprapuneri mecanistice: hiperglicemia cronică slăbește imunitatea înnăscută și adaptativă, accentuează disfuncția endotelială și întreține un mediu pro-inflamator care pregătește terenul pentru furtuna de citokine ce declanșează insuficiență multiorganică. Acest cadru justifică obiectivul central al tezei: elucidarea modului în care tipul de diabet, biomarkerii inflamatori și scorurile de severitate interacționează pentru a prezice evoluții nefavorabile ale COVID-19. Introducerea susține caracterul clinic urgent și noutatea metodologică, subliniind că studiile anterioare au omogenizat tipurile de diabet, au ignorat dinamica temporală a markerilor sau au aplicat scoruri de terapie intensivă fără validare în cohorte metabolic compromise.

Teza a fost compusa în două secțiuni: „Partea Generală”, care sintetizează literatura privind epidemiologia COVID-19, fiziopatologia diabetului, cros-talk-ul imun-inflamator și descoperirea biomarkerilor. Patru capitole tematice abordează (1) impactul global al COVID-19, (2) profilul de comorbidități al diabetului și implicațiile clinice, (3) dereglările imune în infecția cu SARS-CoV-2 și (4) indicatorii prognostici emergenți ai severității. „Partea Specială” transpune aceste informații în practică prin trei studii originale realizate la Spitalul Victor Babeș între 2020 și 2023: un studiu retrospectiv care compară evoluțiile la diabet tip 1 versus tip 2; o analiză transversală a ratelor dNLR, ALRI, APRI și SII; și o validare prospectivă a scorurilor APACHE II, CURB-65, SOFA și NEWS2 la internare și în ziua 5.

Capitolul 1 mobilizează date epidemiologice pentru a arăta cum SARS-CoV-2 a exploatat inegalități socio-economice, diferențe de densitate populațională și fragilități ale sistemelor de sănătate. Sunt descrise succinte valurile variantelor—Alpha, Delta, Omicron—și se contextualizează transmisibilitatea lor (variații R_0), tendințele de evadare vaccinală și modelele de letalitate diferențiată. Narațiunea accentuează că, în ciuda vaccinării și a progreselor terapeutice, regiunile cu venituri

mici au suportat morbidități disproporționate din cauza accesului întârziat la vaccinuri, supravegherii genomice precare și resurselor limitate de terapie intensivă. Analizele de superspreading demonstrează că spațiile slab ventilate și aglomerate au amplificat transmiterea comunitară, subliniind necesitatea intervențiilor non-farmaceutice atunci când acoperirea vaccinală este scăzută. Această perspectivă macro fundamentează examinarea motivelor pentru care sub-populațiile cu diabet suferă daune accentuate: determinanții structurali (ex. sărăcia, deserturile alimentare) cresc atât incidența diabetului, cât și expunerea virală, în timp ce inegalitatea în îngrijire agravează deznodămintele.

Capitolul 2 reinterpretează diabetul dincolo de o simplă disfuncție glicemică, prezentându-l ca o stare inflamatorie cronică întreținută de rezistența la insulină, secreția de citokine din țesutul adipos, microangiopatie și stres oxidativ. Autorul sintetizează dovezi că disfuncția celulelor beta în tipul 2 afectează și reprogramarea metabolică a celulelor imune, alterând chemotaxia neutrofilelor, polarizarea macrofagelor și activarea limfocitelor T. Comorbiditățile cardiometabolice—hipertensiune, dislipidemie, NAFLD—se asociază sub sindromul metabolic, multiplicând susceptibilitatea la sepsis viral. Decompensările acute (cetoacidoză, sindrom hiperosmolar) sunt corelate cu hormonii contraregulatori declanșați de infecții, iar tropismul pancreatic al SARS-CoV-2 poate precipita diabet de novo. Accesul inegal la CGM și la terapii GLP-1/SGLT2 menține controlul glicemic sub-optimal pentru mulți pacienți. Aceste straturi fiziologice și socio-economice alimentează ipoteza principală: diabetul tip 2 va prezice independent forme COVID-19 mai grave, spitalizare prelungită și mortalitate crescută față de tip 1 sau non-diabet.

Capitolul 3 aprofundează imunopatologia, descriind activarea receptorilor toll-like și a inflamazomului NLRP3 de către SARS-CoV-2, cu eliberare de IL-6, TNF- α și GM-CSF. În diabet, semnalizarea AGE-RAGE și producția de ROS mitocondrială pregătesc acest răspuns, astfel încât infecția virală declanșează mai ușor o „comutare pro-inflamatorie” ce accelerează endotelita, activarea complementului și microtromboza. Teza evidențiază rețelele extracelulare neutrofile și răspunsul interferon întârziat ca mediatori-cheie ai leziunii pulmonare, în timp ce limfopenia și epuizarea Treg permit inflamația necontrolată. Hiperferritinemia, hipercogulabilitatea și sindromul de activare macrofagică sunt reunite într-un model explicativ al valorilor crescute de D-dimer, LDH și ferritină la pacienții diabetici. Aceste

mecanisme justifică selecția de biomarkeri compoziți—dNLR, SII—presupuși a depăși markerii citokinici singulari, mai ales când sunt monitorizați serial în prima săptămână de boală.

Pe baza fundamentului mecanistic, Capitolul 4 trece în revistă indicatorii de laborator și imaginistică. Reactanții de fază acută (CRP, ferritină), markerii de coagulare (D-dimer) și enzimele de leziune (AST, ALT, troponină) au valoare prognostică, dar pragurile lor variază în funcție de context și de metoda de testare. Rapoartele compozite atenuează aceste limite prin normalizare internă: dNLR cuantifică predominanța neutrofilă versus supresia adaptativă; ALRI integrează creșterea transaminazelor hepatice cu limfopenia, reflectând inflamația sistemică și stresul hepatic; APRI raportează AST la trombocite, legând necro-inflamația de consumul plachetar; iar SII multiplică neutrofilele și trombocitele împărțind la limfocite, captând simultan activarea înăscută și epuizarea adaptativă. Teza evidențiază lipsa de date care să valideze acești indici specifici la pacienți diabetici cu COVID-19, justificând Studiul 2 ca pas esențial pentru stabilirea pragurilor și cineticii temporale relevante clinic.

Primul studiu a analizat retrospectiv 486 de internări confirmate RT-PCR (2020-2022), împărțite în non-diabet ($n = 200$), diabet tip 1 ($n = 62$) și diabet tip 2 ($n = 224$). Criteriile de includere au impus durata și HbA1c documentate pentru a distinge diabeticii cronici de hiperglicemia de stres. Echivalența bazală la vârstă, sex, IMC și status vaccinal a redus confundarea, deși pacienții cu T2D au fost ușor mai vârstnici și cu indice de comorbidități mai mare. Au fost extrase semnele vitale la internare, panoul de laborator, terapiile, utilizarea ATI, ventilația mecanică și mortalitatea la 30 zile. Severitatea s-a evaluat conform scala OMS; supraviețuirea prin Kaplan-Meier. Respectarea eticii și anonimizarea datelor s-au realizat conform Declarației de la Helsinki. Designul permite compararea efectelor intrinseci ale tipului de diabet asupra evoluției COVID-19, ținând cont de schimbările din sistemul sanitar pe parcursul celor trei ani.

Rezultatele confirmă ipoteza principală: diabetul tip 2 conferă risc maxim. Forme severe/critice s-au observat la 33,5% dintre pacienții T2D, față de 25,8% la T1D și 15,0% la non-diabet. Șansele de internare la ATI au fost de 2,24 ori mai mari pentru T2D versus non-diabet, iar cele de ventilație mecanică de 2,46 ori. Mortalitatea

a urmat un gradient: 3,5% (non-diabet), 8,1% (T1D), 11,6% (T2D), cu analize log-rank ce evidențiază supraviețuire semnificativ mai scăzută la T2D. Hiperglicemia la internare, CRP crescut, D-dimer și creatinina s-au asociat independent cu decesul, dar modelarea multivariată a păstrat statusul T2D drept predictor autonom, după ajustarea pentru vârstă, CCI și markeri inflamatori. Curbele Kaplan–Meier s-au separat în primele 7 zile, subliniind necesitatea stratificării rapide a riscului la prezentare.

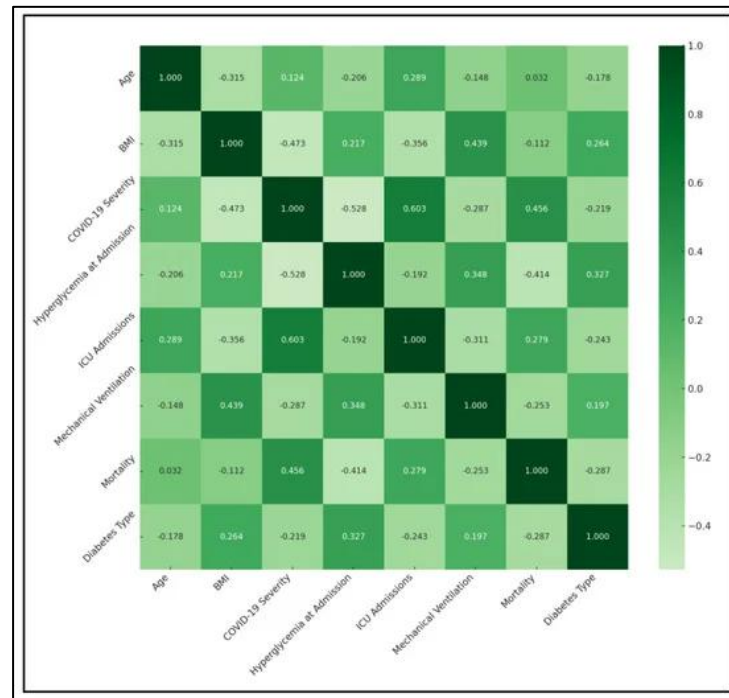


Figure 1 – Corelații între manifestările clinic și caracteristicile pacienților.

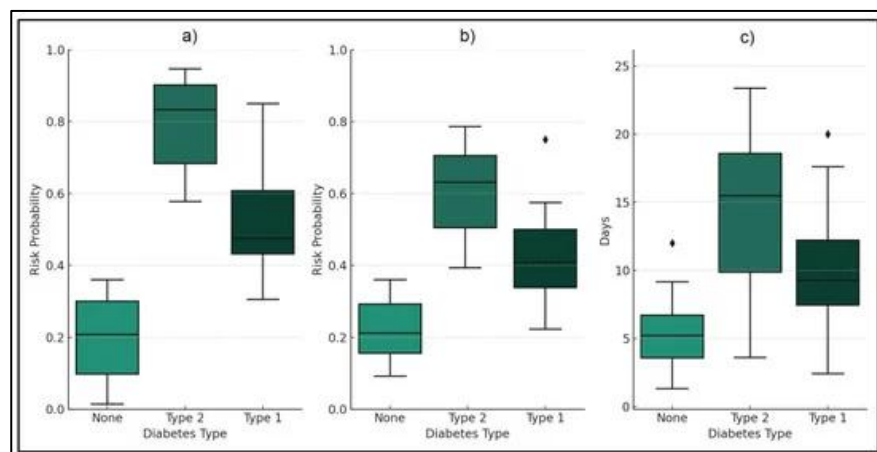


Figure 2 – Riscul de internare în secția de terapie intensivă.

Discuția atribuie vulnerabilitatea T2D unei fiziopatologii integrate: rezistența cronică la insulină întreține inflamația sistemică, obezitatea reduce mecanica

pulmonară, iar microangiopatia compromise perfuzia, diminuând rezerva fiziologică. Pacienții cu T1D, deși dependenți de insulină, beneficiază de vârstă mai tânără, automonitorizare riguroasă și mai puține comorbidități, atenuând riscurile autoimune. „Paradoxul obezității”, reflectat de corelația negativă IMC-severitate, este abordat cu prudență, fiind posibilă biasare prin coliziune și doze diferite de steroizi. Studiul recomandă prioritarizarea T2D pentru rapeluri vaccinale, control glicemic agresiv și antiviral precoce, susținută de un algoritm care integrează glicemia de internare și panoul inflamator.

Studiul 2 adoptă un design transversal (2021-2023), recrutând 168 de pacienți diabetici și 168 non-diabetici cu COVID-19, plus 54 diabetici fără COVID, potriviți pentru vârstă și severitate. Recoltările succesive în ziua 3 și ziua 7 au cuantificat neutrofile, limfocite, trombocite, AST și creatinina, permițând calculul dNLR, ALRI, APRI și SII. Forma severă a fost definită prin ATI, ventilație mecanică sau deces. Curbele ROC au stabilit pragurile optime; regresia Cox a generat hazard ratio dependente de timp. Prin includerea unui braț diabetic non-COVID, studiul distinge inflamația metabolică de cea indusă de infecție, sporind specificitatea pragurilor obținute pentru prognosticul SARS-CoV-2 la diabet.

În ziua 3, pacienții diabetici COVID-19 au prezentat dNLR ($3,04 \pm 1,18$), ALRI ($1,12 \pm 0,33$), APRI ($1,65 \pm 0,24$) și SII (~ 752) semnificativ mai mari decât grupele de control. Pragurile cu indice Youden maxim au fost dNLR $\geq 2,685$, ALRI $\geq 0,812$, APRI $\geq 0,965$ și SII ≥ 645 . SII a evidențiat cea mai mare AUC (0,768) și un hazard ratio de 1,53 pentru progresie severă, confirmând puterea compozită. Creatinina, AST și CRP crescute au reflectat stres multiorganic sincron. Matricile sensibilitate-specificitate sugerează utilizarea combinată SII și ALRI la triere precoce, echilibrând fals-pozitivele față de detecțiile ratate.

În ziua 7, dNLR și APRI s-au stabilizat, dar ALRI și SII au crescut suplimentar, cu praguri de 0,892 și 681. Hazard ratio-ul SII a urcat la 2,62, iar ALRI la 2,01, indicând escaladarea inflamației în pofida terapiei standard. Scăderea trombocitelor și revenirea limfocitelor au modificat rapoartele, însă persistența neutrofilelor a menținut SII ridicat. Modelele multivariate, ajustate pentru vârstă, IMC, CCI și durata diabetului, au păstrat SII și ALRI ca predictorii independenți, în timp ce dNLR a pierdut semnificația. Această dinamică confirmă premisa tezei: instantaneele unice de

biomarkeri sunt insuficiente; evaluările seriate surprind traiectorii patobiologice critice pentru escaladarea proactivă a îngrijirii.

Am propus integrarea scorurilor SII (>681) și ALRI ($>0,892$) în panoul de zi 7 pentru internările diabetice. Depășirea ambelor praguri ar trebui să declanșeze revizuire multidisciplinară, intensificarea controlului glicemic, repetarea imagisticii și luarea în considerare a imunomodulatorilor precoce. Costul redus al hemogramelor favorizează SII în contexte cu resurse limitate, comparativ cu testele citokinice. În plus, markerii pot ghida planificarea externării și supravegherea post-acute, întrucât hiper-inflamația persistentă poate anticipa convalescență prelungită. Implementarea necesită calculatoare automate în fișele electronice și module de instruire pentru personalul secțiilor.

Studiul 3 a urmărit prospectiv 141 de pacienți diabetici și 316 non-diabetici cu COVID-19, evaluând APACHE II, CURB-65, SOFA și NEWS2 la internare și în ziua 5. Obiectivul: prezicerea internării ATI, ventilației mecanice sau decesului. Investigația abordează lacunele anterioare examinând evoluția temporală a scorurilor, stabilind valori-prag prin ROC și calculând hazard ratio. Prin combinarea scorurilor bogate în date de laborator (APACHE II, SOFA) cu NEWS2 centrat pe semne vitale, studiul evaluează compromisurile între granularitate și aplicabilitatea bedside, deosebit de relevante în presiunea pandemică asupra resurselor.

La prezentare, diabeticii au afișat scoruri medii mai înalte. $\text{SOFA} \geq 3,43$ a furnizat sensibilitate 89,7%/specificitate 90,4% (AUC 0,771) pentru predicția formelor severe; $\text{NEWS2} \geq 4,22$ a atins AUC 0,892 folosind doar observații fiziologice. $\text{APACHE II} \geq 17,34$ și $\text{CURB-65} \geq 2,18$ s-au corelat cu severitatea, însă APACHE necesită biologie extensivă, iar CURB-65 poate subestima disfuncția extra-pulmonară frecventă în diabet. Prin urmare, NEWS2 oferă utilitate de triaj rapid, în timp ce SOFA asigură supravegherea detaliată a organelor.

În ziua 5, discriminarea s-a accentuat. $\text{SOFA} \geq 3,72$ a generat sensibilitate 92,5%/specificitate 93,1% (AUC 0,873) cu hazard ratio 3,07. $\text{APACHE II} \geq 19,26$ a obținut HR 2,96 (AUC 0,806). $\text{NEWS2} \geq 5,16$ a menținut putere predictivă (HR 1,73) dar inferioară scorurilor laborator-intensive, reflectând disfuncții organice emergente invizibile la nivel de semne vitale. Concluzia: NEWS2 zilnic pentru avertizare timpurie și recalcularea SOFA în ziua 5 pentru detectarea deteriorărilor subclinice, cu

APACHE rezervat secțiilor ATI cu acces rapid la analize complete.

Combinând studiile 1-3, teza propune un algoritm în trepte: în ziua 0 se calculează NEWS2 și SII; dacă $\text{NEWS2} \geq 4$ sau $\text{SII} \geq 645$, pacientul este etichetat „alertă mare” și se inițiază dexametazonă plus protocol strict de insulină. În ziua 3 se reevaluează SII/ALRI; depășirea pragului impune calcul SOFA. În ziua 5, $\text{SOFA} \geq 3,72$ sau $\text{APACHE II} \geq 19,26$ declanșează transfer la ATI sau terapie intermediară, oxigen high-flow/anticoagulant profilactic și screening pentru infecții secundare. Modelul valorifică semne vitale rapide pentru screening, rapoarte hematologice ieftine pentru confirmare și scoruri detaliate pentru escaladare, adaptând intensitatea îngrijirii la riscul evolutiv și conservând resursele.

Dincolo de aplicația bedside, disertația argumentează pentru prioritizarea diabeticilor în planificarea pandemică: programarea rapelurilor, profilaxia cu anticorpi monoclonali și kituri de pulsoximetrie la domiciliu. Sistemele de sănătate ar trebui să integreze calculatoare automate de scoruri în fișele electronice și să impună trendarea biomarkerilor la internările diabetice. Politicile de asigurări ar trebui să ramburseze CGM și monitorizarea telemedicală, recunoscând volatilitatea glicemică drept factor modulator al severității. La nivel populațional, integrarea registrelor de diabet cu supravegherea bolilor infecțioase ar putea preveni supraaglomerarea spitalelor prin detectarea clusterelor cu risc ridicat.

Autorul recunoaște limite: cohortă unicentrică românească, generalizabilitate restrânsă; heterogenitate temporală prin variante și terapii; confuzori reziduali socio-economici. Cercetările viitoare ar trebui să fie multicentrice, să exploreze polimorfisme genetice ce modulează biomarkerii și să testeze dacă intervențiile ghidate de SII îmbunătățesc supraviețuirea în studii randomizate. Urmărirea long-COVID ar putea stabili dacă biomarkerii/ scorurile timpurii anticipează sechele persistente, informând alocarea resurselor de reabilitare.

În ansamblu, teza susține ipoteza ca diabetul—în special cel de tip 2—amplifică severitatea COVID-19; indicii inflamatori compoziți (SII, ALRI) și scorurile dinamice de insuficiență organică (SOFA, APACHE II) prezic solid evoluțiile adverse; iar stratificarea temporală a acestor instrumente permite căi de îngrijire proactive și eficiente în resurse. Prin îmbinarea cunoașterii mecanistice cu pragmatism clinic, lucrarea depășește epidemiologia descriptivă, oferind un cadru scalabil pentru

pregătirea pandemică în populațiile metabolic vulnerabile. Algoritmul integrativ propus, dacă este adoptat, poate reduce latența intervențiilor, descongiona ATI-urile și îmbunătăți supraviețuirea milioane de persoane cu diabet. Mai mult, teza exemplifică cercetarea translațională—ancorând teoria biomoleculară în exigențele spitalului real—trasând astfel un model pentru viitoare studi la intersecția bolilor cronice și a patogenilor emergenți.