International Journal of Medical Sciences; May 2022;5(2):85-104;
ISSNe 2522-7386; DOI: http://doi.org/10.32441.ijms.5.2.9

تقييم مستوى السايتوكينات الالتهابية كعامل خطورة لمضاعفات كوفيد-19 لدى مرضى داء السكر من النوع الثاني

اسراء علي عبد الكريم احمد السامرائي، قسم الكيمياء ، كلية التربية، جامعه سامراء، العراق
Email: israa.a@uosamarra.edu.iq;Mobile;+9647727372437
رفاه رزوق حميد السامرائي، قسم الكيمياء التطبيقية، كلية العلوم التطبيقية، جامعه سامراء، العراق
Email: dr.rafah_alsamarrai@uosamarra.edu.iq
Mobile; + 9647724641708

المؤلف للمراسلة: اسراء علي عبد الكريم احمد السامرائي، قسم الكيمياء ، كلية التربية، جامعه سامراء، العراق
Email: israa.a@uosamarra.edu.iq;Mobile;+9647727372437

Received: 10/3/2022 Accepted: 24/4/2022 Published: May 2022

الخلاصة

تم إجراء دراسة مستعرضة على 90عينة كانت 25عينة مصابة بداء السكر النوع الثاني (1G) و40 عينة لمرضى السكري النوع الثاني والمصابين بكوفيد-19 (2G) و25 عينة مجموعة سيطرة(أصحاء) غير مصابين بأي مرض وأعمارهم تراوحت ما بين (40-75) سنة وللفترة من 2020/12/20 لغاية 2021/2/20 وجمعت عينات المرضى من مستشفى سامراء العام / وحدات العزل ، والعيادات الطبية الخارجية. بعدها تم جمع الدم من الأشخاص الأصحاء والمرضى وتم فصله بوساطة جهاز الطرد المركزي وبعد ذلك تم قياس بعض المتغيرات التشخيصية والسايتوكينات الالتهابية ومنها (سكر الدم ، البروتين التفاعلي سي ، دي دايمر ، انترفيرونكاما ، عامل نخر الورم ، انترلوكين-6) .

اظهرت النتائج حصول ارتفاع معنوي حصول ارتفاع معنوي في مستوى سكر الدم وعند مستوى احتمالية $P<0.05$ في مصل دم المجموعة G2،G1 مقارنة بمجموعة الاصحاء ، في حين لم تظهر فروقات معنوية بين المجموعة 1G والمجموعة 2G. بينما اظهرت النتائج حصول ارتفاع معنوي حصول ارتفاع معنوي في مستوى البروتين التفاعلي سي وعند مستوى احتمالية $P\geq 0.05$ في مصل دم المجموعة2G,1G مقارنة بمجموعة الاصحاء ، مع حصول ارتفاع معنوي في المجموعة2G مقارنة بالمجموعة1G ، كما واظهرت النتائج حصول ارتفاع معنوي حصول ارتفاع معنوي في السايتوكينات الالتهابية (انترلوكين 6 ، عامل نخر الورم الفا- انترفيرون كاما) وعند مستوى احتمالية $P<0.05$ في مصل دم المجموعة 1G,2G مقارنة بمجموعة الاصحاء ، مع حصول ارتفاع معنوي في المجموعة2G مقارنة بالمجموعة1G ، بينما لم يظهر مستوى انترفيرونكاما فرقا معنويا بين المجموعة 1G ومجموعة الاصحاء . في حين اظهرت النتائج حصول ارتفاع معنوي في مستوى الدي دايمر وعند مستوى احتمالية $P <0.05$ في بلازما دم المجموعة G1,G2 مقارنة بمجموعة الاصحاء ، مع حصول ارتفاع معنوي في المجموعة G2 مقارنة بالمجموعة G1.

الكلمات الدلالية: كوفيد-19 ، داء السكر ، السايتوكينات الالتهابية ، دي دايمر

المقدمة

يعد فايروس كوفيد-19 COVID-19 Virus من الفايروسات التاجية التي تصيب البشر و الفايروسات التاجية تعد فايروسات من نوع Ribonucleic Acid RNA-والتي تصيب الجهاز التنفسي والهضمي والبولي لدى الانسان والطيور، اذ تنتمي الى العائلة الفرعية الكورونافي والتي تتضمن انواع من الفايروسات التاجية نوع الفا alpha وبيتا BetaوكاماGamma ودلتا Delta [1].
ظهر الفايروس لأول مرة في مدينة ووهان الصينية في ديسمبر 2019 ، كأحد الامراض الرئوية الحادة وتم تسمية الفايروس المقابل باسم متلازمة الجهاز التنفسي الحاد الوخيم - Coronavirus 2 2-SARS-CoV في يناير 2020 [2]، وسمي بـــCOVID-19 من قبل منظمة الصحة العالمية World Health Organization-WHO في 11 فبراير 2020 [3] وتشمل اوبئة كوفيد السابقة المتلازمة التنفسية الحادة وهي كوفيد- سارس COVID-SARSوالتي بدأت في الصين عام 2003[4]، ومتلازمة الجهاز التنفسي في الشرق الاوسط كوفيد- ميرسCOVID-MERS في عام 2012 [5] ،أدى العدد المتزايد من حالات الاصابة بفايروس كوفيد-19 إلى قيام منظمة الصحة العالمية بإعلانه حالة طوارئ للصحة العامة في 30 يناير 2020، وفي 11 مارس 2020 ، اعلنته كجائحة عالمية .Global Pandemic[6]

تباينت الأعراض السريرية لفايروس كوفيد-19 وتراوحت بين أمراض الجهاز التنفسي الخفيفة إلى الشديدة وأحيانًا تؤدي إلى الوفاة نتيجة فشل الجهاز التنفسي .[7] وان الاعراض تبدأ بعد 2- 14 يوما من التعرض ويمكن ان تشمل التعب Tiredness ، والاوجاع Aches ، وصداع الرأس Headache وسيلان الانف Runny nose والتهاب الحلق Sore throat ، و تقيؤ Vomiting واسهال Diarrhea و الحمى Feverوالسعال Coughingوضيق التنفس او صعوبة في التنفس [8,9,10].لذلك اشارت اخر الأبحاث العلمية إلى أن الفيروس يمكن أن يسبب أعراضًا خفيفة تشبه أعراض الأنفلونزا ، وقد تتطور هذه الأعراض في حوالي 20 ٪ إلى مضاعفات أكثر خطورة خاصة عند المرضى الأكبر سنًا والمصابين بأمراض مزمنة ، وتشمل هذه المضاعفات الالتهاب الرئوي Pneumonia ، وفشل الجهاز التنفسيRespiratory Failure ، وأحيانًا الموت [8,11] وكذلك تسبب الاصابة بالفايروس حدوث تغيرات مناعيةوكيموحيوية ، مثل المستويات العالية من السيتوكينات Cytokines المصلية والتي تشمل مجموعة من الانترلوكينات Interleukin ومنها (IL-10/ IL-7 /IL-6/ IL 2 وعامل نخر الورم Tumor Necrosis Factor alpha-TNF-α [9]، فضلا عن ارتفاع مستوى سكر الدم Hyperglycemia في مصل دم المرضى الذين يعانون من داء السكر Diabetes Mellitus-DM أو ممن ليس لديهم تاريخ بالمرض، اذ وجد أن هناك علاقة إيجابية بين الاصابة بداء السكر ونسبة الوفيات عند الاصابة بكوفيد-19 [10]. اذ تم الإبلاغ مؤخرًا عن نسبة الوفيات العالية في المرضى الذين يعانون من كوفيد-19 من مرضى داء السكر. ووفقًا للمراكز الصينية لمكافحة الأمراض والوقاية منها ، بلغت معدلات وفيات حالات الإصابة بفيروس كوفيد -19 في مرضى داء السكر حوالي 7.3٪ ، مقابل 2.3٪ لدى عموم الصينيين [12,13].

ووجد ان فايروس كوفيد-19 يترافق مع الانتاج المفرط للسايتوكينات المؤيدة للالتهابات الموجودة لدى مرضى السكر ، مما يؤدي إلى حدوث عاصفة خلوية شديدة الالتهاب استجابة للفيروس، لذلك ينعكس الالتهاب نتيجة الاصابة بالفايروس من خلال زيادة بعض المتغيرات المناعية ، بما في ذلك زيادة مستويات البروتين التفاعلي سي C-Reactive protein -CRP و-D دايمرD-dimer ، فضلا عن الزيادة في فيريتين الدم .[14] Ferritin

كما وربط الأطباء العديد من الوفيات خلال فترة الوباءبكوفيد-19 بعواصف السيتوكين Cytokine Stroma‘ [15] [16]. اذ وجدو ان عاصفة السيتوكين هي المسؤولة عن الأعراض الحادة لمتلازمة الضائقة التنفسية الحادة والمرتبطة بارتفاع معدل الوفيات لدى مرضى كوفيد-19 [17] ، ونتيجة لهذه العدوى يتم إطلاق عدد كبير من السيتوكينات ، بما في ذلك [18] IL-6 والذي يعد هو واحد من أبرز السيتوكينات المؤيدة للالتهابات اذ تم تسجيل مستويات متزايدة منه في مرضى كوفيد-19 وخاصة أولئك الذين يعانون من اعراض شديدة إلى خطيرة، اذ تراكمت الأدلة على أهمية IL-6 كعلامة تنبؤية في مرضى كوفيد-19 [19] ،كما وارتبط الإنتاج غير المنتظم لانترفيرونكاما INF-γ Interferon gammaبالعديد من الامراض ومنها عدوى كوفيد-19 اذ تكون الاستجابات المناعية الفطرية والتكيفية مطلوبة لإزالة الفيروس بنجاح ويجب التحكم فيها بشكل مناسب لتقليل الأضرار المناعية [20]. اما عامل نخر الورم Tumor necrosis factor-TNF-α فقد وجد بأنه يلعب أدوارًا رئيسية في الاستجابات المناعية وتوازن الأنسجة وعلى الرغم من دور إشارات α-TNF - في مكافحة العدوى الفيروسية ، فإن المستويات العالية منه ارتبطت ببعض الأمراض مثل الإنفلونزا و كوفيد-19 والتي ترتبط بإصابات الرئة ، اذ وجد أن المستويات العالية من α -TNF تُلاحظ في المصابين بمتلازمة الضائقة التنفسية الحادة [21] . وبما ان للسايتوكينات الالتهابية علاقة مع شدة الاصابة بفايروس كوفيد-19 لذا فقد هدف البحث الحالي الى تقييم مستويات السايتوكينات الالتهابية كعامل خطر لكوفيد-19 لدى مرضى داء السكر من النوع الثاني.

العينات وطرائق العمل

عينة الدراسة: تم إجراء الدراسة على 90عينة مصل الدم (ذكور واناث) ، 25 عينة منهم لمرضى مصابين بداء السكري النوع الثاني Group1-G1 (10 ذكور و15 اناث) ، 40 عينة لمرضى مصابين بداء السكري النوع الثاني ومصابين بكوفيد-19 Group2-G2 (25 ذكور و15 اناث) ، و25 عينة لأشخاص اصحاء (مجموعة سيطرةControl group-C) (20 ذكور و10 اناث) وتراوحت اعمار المرضى قيد الدراسة بين (40-75) سنة تم جمع عينات المرضى من مستشفى سامراء العام / وحدات العزل ، والعيادات الطبية الخارجية فضلا عن المراكز الخاصة بوحدات السونار والمفراس الحلزوني وللفترة من 12/25 /2020 ولغاية 20 /2021/2 بعد تسجيل المعلومات باستمارة الاستبيان الخاصة بالمرضى.

طرائق العمل: تم تقدير المؤشرات قيد الدراسة بعد الحصول على مصل الدم وبلازما الدم من عينات الدم التي جمعها، اذ تم تقدير كلا من:

-تركيز كلوكوز الدم اعتمادا على الطريقة الانزيمية اللونية وباستعمال عدة الكت المجهزة من قبل شركة Bio Maghreb التونسية وحسب طريقة الباحث .[22]

-تركيز البروتين التفاعلي سي في مصل الدم وباستعمال عدة الكت المجهزة من قبل شركة VEDA Lab الالمانية وحسب طريقة الباحث .[23]

- تركيز دي دايمر في بلازما الدم باستخدام اختبار طريقة الشطيرة للكشف المناعي بواسطة أداة اختبارات ichroma ™ لإظهار تركيز D-Dimer في العينة.

- تركيز السايتوكينات الالتهابية في مصل الدم والمتمثلة بـ (انترفيرونكاما ، عامل نخر الورم ، انترلوكين 6) حسب عدة الكت المجهزة من شركة Melsinالصينية وباستعمال تقنية ELISA بطريقة السندويش ELISA Sandwich المزدوجة للأجسام المضادة .

التحليل الاحصائي : تم استعمال البرنامج الإحصائي SPSS - Statistical Package for the Social Sciences باستعمال اختبار البرنامج الاحصائي دنكن متعدد الحدود للمقارنة بين مجموعة المرضى ومجموعة من الاصحاء كمجموعة سيطرة، عند مستوى الاحتمالية ($p \leq 0.05$).

النتائج والمناقشة

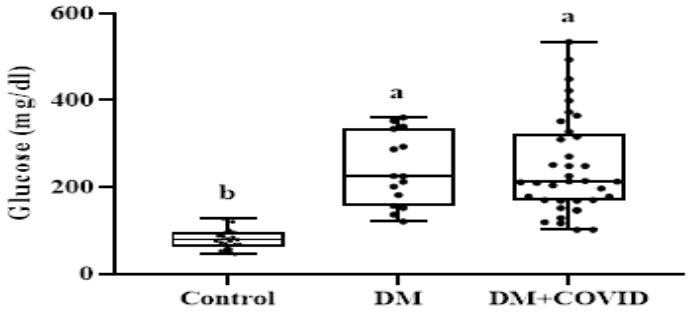
شملت الدراسة الحالية تقييم مستويات المتغيرات المناعية والكيموحيوية في امصال دم العينات قيد الدراسة والتي تشمل ثلاث مجاميع الاولى لمرضى داء السكر، الثانية لمرضى داء السكر الصابين بعدوى كوفيد-19 اضافة الى مجموعة الاصحاء، اذ تم تقدير تراكيز كلا من الكلوكوز، الدي دايمر، بروتين سي التفاعلي، انترفيرونكاما ، عامل نخر الورم ، انترلوكين 6 في امصال دم المجاميع قيد الدراسة، والجدول 1 يوضح النتائج المتحصل عليها.

الجدول رقم (1) متوسط ± الانحراف المعياري للمتغيرات المناعية والكيموحيوية للعينات قيد الدراسة

Parameters	Mean ± SD		
	C	DM	COVID-19+DM
Glucose (mg/dl)	80.632±22.378 b	227.372±78.187 a	245.821±112.740 A
CRP (mg/L)	5.720±1.687 c	16.732±4.246 b	57.422±15.321 A
D-Dimer(ng/ml)	220.076±58.281 c	596.880±81.193 b	825.432±128.888 A
IL-6(Pg/ml)	4.706±1.652 c	13.220±2.777 b	23.366±4.734 A
IN.F (Pg/ml)	55.121±22.092 b	71.373±30.999 b	212.990±43.018 A
TNF-α(Pg/ml)	6.454±2.723 c	13.220±2.777 b	23.366±4.734 A

- تشير الاحرف المختلفة الى وجود فروقات معنوية ، اما المتشابهة فلا توجد فروقات معنوية
- تشير DM الى مجموعة مرضى السكري النوع الثاني وهي المجموعة الاولى G1
- تشير DM+COVID الى مجموعة مرضى السكري النوع الثاني والمصابين بكوفيد-19 وهي المجموعة الثانيةG2
- تشير C الى مجموعة الاصحاء وهي مجموعة السيطرة

يظهر الجدول (1) ان متوسط± الانحراف المعياري لمستوى الكلوكوز كان(78.187± 227.372) ملغم / ديسلتر لدى مرضى المجموعة الاولى و (112.740 ± 245.821) ملغم / ديسلتر لدى مرضى المجموعة الثانية 2G مقارنة بـ (80.632±22.378) ملغم / ديسلتر لدى الاصحاء في مجموعة السيطرة ،اظهرت النتائج وجود ارتفاع معنوي في مستوى الكلوكوز في امصال دم مجاميع المرضىG2،G1 مقارنة بمجموعة الاشخاص الاصحاء وعند مستوى احتمالية ($P\leq0.05$) ، في حين بينت النتائج عدم وجود فروقات معنوية بين المجموعتينG, G1 2 رغم الارتفاع الطفيف لمستوى الكلوكوز في المجموعة G2 وكما في الشكل (1).



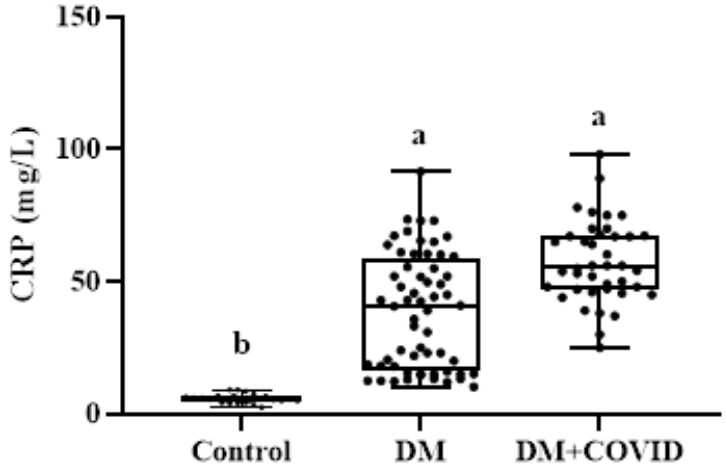
الشكل (1):- تركيز الكلوكوز في امصال دم العينات قيد الدراسة

تتفق النتائج قيد الدراسة للمجموعة G1 مع نتائج الباحثين Al-Samarrrai , Khaleel , Mohammad ,Al- Zaidy and Al-obaidi[24-27] الذي أشاروا في دراستهم الى حصول ارتفاع معنوي في مستوى سكر الدم لدى المرضى المصابين بداء السكري النوع الثاني.تبين النتائج ان ارتفاع مستوى السكر في الدم يدل على الاصابة بداء السكري، اذ يعود سبب الارتفاع الى مقاومة مستقبلات الخلايا الدهنية للأنسولين والذي يؤدي الى ضعف حمل الانسولين للكلوكوز داخل الخلايا مما يؤدي الى تراكمه في الدم [28] كما ويعود السبب ايضا إلى ان سكر الدم يتم التحكم به بوساطة اثنين من العمليات المهمة والرئيسية وهي إفراز الأنسولين من خلايا بيتا للبنكرياس استجابة لعمل المغذيات, والثانية عمل الأنسولين على الاجهزة الهدف الرئيسية الهيكل العظمي والعضلات والكبد والانسجة الدهنية[29] . ومن خلال ما لوحظ في النتائج قيد الدراسة ان مستويات الكلوكوز لم تظهر فرقا معنويا في المجموعة 2G مقارنة بالمجموعة G1 رغم الارتفاع الطفيف في تركيز كلوكوز الدم ، اذ اشارت نتائج [30] وجماعته الى ان العدوى بكوفيد-19 يكون مرتبط بزيادة نسبة السكر في الدم فلذلك يجب مراقبة نسبة الكلوكوز بشكل فعال وذلك لغرض تحسين التشخيص لدى المرضى المصابين بكوفيد-19كما واشار في دراسته ان هناك علاقة قوية ما بين شدة كوفيد-19 ومعايير نسبة السكر في الدم حتى لأولئك غير المصابين بالسكري كما ولاحظ ايضا ان مستوى السكر في الدم يكون اعلى للأشخاص الذي تكون لديهم اعراض حادة مقارنة بالأعراض الخفيفة، من جانب اخر وجد ايضا ان هناك ادلة متزايدة على ان فايروس كوفيد-19 قد يؤدي الى ظهور داء السكري الحديث للأشخاص المصابين بكوفيد-19 وهذا قد يحدث حتى في المرضى الذين يعانون من ضعف التمثيل الغذائي للكلوكوز اذ تم اعتبار نقص افراز الانسولين ومقاومة الانسولين من الاليات الاساسية وان فرط سكر الدم يرتبط بتوقعات اسوأ لدى مرضى كوفيد-19 اذ يكون تشخيصه اكثر تأثيرا من المرضى الذين يعانون من السكري مسبقا [31]،اذ من المعروف ان الفايروس يدخل خلايا بيتا البنكرياس عبر مستقبلات الانزيم المحول للانجيوتنسين ومن الممكن ان يضعف الفايروس الانسولين في البنكرياس وبالتالي اما ان يؤدي الى تفاقم مرض السكري او ظهور سكري جديد[32] كما وجد ان ارتفاع مستوى السكر في الدم يسهل دخول الفايروس الى الخلايا لان الانزيم المحول للانجيوتنسين 2 يحتاجان الى الكلوكوز لإداء وظيفتهما.[33]

كما وجد ان ارتفاع السكر في الدم يؤثر على وظائف الرئة ، مما يزيد بشكل مباشر من تركيزات الكلوكوز ونفاذية الأوعية الدموية في إفرازات مجرى الهواء [34,35] والتي تسهل عدوى الفيروس

وتكاثره .[36] كما وجد أن مرضى كوفيد-19 والمصابين بداء السكري كانوا أكثر عرضة للإصابة بعلامات التهابية مرتفعة وفرط تخثر الدم ، مصحوبًا بنقص بروتينات الدم واضطرابات التمثيل الغذائي للكلوكوز والدهون، نتيجة لذلك أدى اقترانCOVID19-مع مرض السكري إلى إطالة وقت إزالة سمية الفايروس لدى المرضى [37]. علاوة على ذلك ، قد تكون عدوى الفيروس التاجي معقدة نتيجة للالتهابات البكتيرية الثانوية ، مما يعكس ضعف وظيفة الحاجز الظهاري في الرئتين والجهاز الهضمي في مرضى السكري .[38]كما و قد يُعزى الخطر المتزايد للإصابة بفايروس كوفيد-19 الوخيم لدى مرضى السكري قد يعود إلى الاستجابة الشديدة للالتهاب ، والتي يشار إليها باسم عاصفة السيتوكين اذ يعاني مرضى السكري من التهاب مستمر منخفض الدرجة يسهل ظهور عاصفة خلوية اذ يبدو أن له علاقة مباشرة بخطورة حالات الالتهاب الرئوي لكوفيد-19 والوفاة اللاحقة.[39]

كما ويظهر الجدول (1) متوسط± الانحراف المعياري لمستوى البروتين التفاعلي سي كان (4.246±16.732) ملغم / لتر لدى المرضى في المجموعة الاولى G1 و (15.321±57.422)ملغم / لتر لدى المرضى في المجموعة 2G مقارنة بـ (1.687±5.720) ملغم / لتر لدى الاصحاء في مجموعة السيطرة . اظهرت النتائج حصول ارتفاع معنوي في مستوى الCRP في امصال دم مجاميع المرضىG1,G2 مقارنة بمجموعة الاشخاص الاصحاء وعند مستوى احتمالية ($P\leq0.05$) ، في حين بينت النتائج ارتفاع معنوي واضح في مرضى المجموعةG2 مقارنة بالمجموعةG1 وكما في الشكل (2).



الشكل (2) :- تركيز البروتين التفاعلي سي في امصال دم العينات قيد الدراسة

تتفق النتائج قيد الدراسة للمجموعة G1مع نتائج الباحثين [41,40]and SridevidShaheer والذي اشاروا في دراستهم الى ارتفاع مستوى البروتين سي التفاعلي في امصال دم المرضى المصابين بداء السكري من النوع الثاني. اذ ان الارتفاع في تركيز البروتين التفاعلي سي قد يكون مرتبط بالمتغيرات الايضية والمتنبئة لمخاطر الاصابة بأمراض القلب والاوعية الدموية لدى مرضى السكري النوع الثاني وخاصة لدى مرضى الاعتلال الكلى السكري Diabetic nephropathy اذ

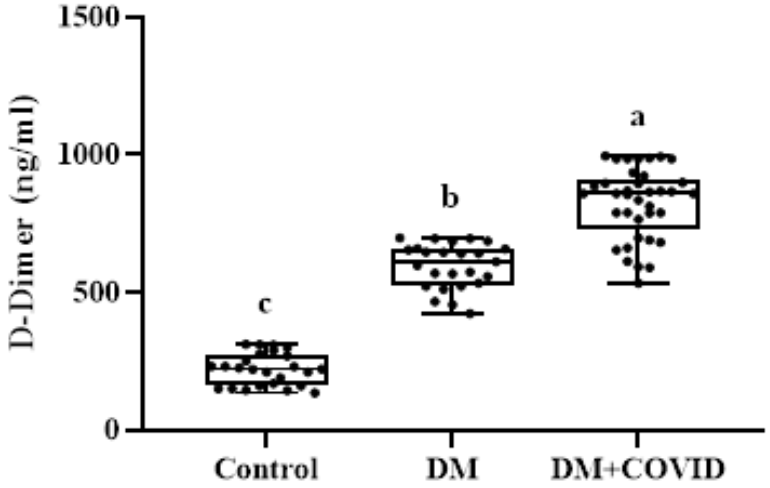
ان قياس البروتينات في الدم تكون ذات اهمية للتشخيص والكشف المبكر عن مضاعفات داء السكري منالنوع الثاني ، لذلك من الممكن ان يكون CRP معيارا لتشخيص الامراض الناتجة عن متلازمة التمثيل الغذائي ومنها داء السكري [42]. ووجد Pradhan[43] ايضا ان ارتفاع مستوى CRP يكون عامل خطر للإصابة بمرض السكري للأشخاص الغير مصابين بالمرض.ان داء السكري ومضاعفاته المختلفة تنطوي وبشكل حاسم على دور الالتهاب اذ انCRP يعد احد البروتينات وان مستوياته ترتفع من خلال حدوث التهاب معين ويشارك في عملية محددة تعرف بأسم استجابة المرحلة الحادة كما ويلعب دورا في احداث التهاب منخفض الدرجة ليكون مسؤولا عن التسبب في امراض مختلفة بما في ذلك داء السكري النوع الثاني [44]، اذ يعد الCRP احد العلامات الهامة لدى مرضى السكري اذ يرتبط بدرجة عالية التحكم بنسبة السكر في الدم وكذلك المضاعفات المختلفة لمرضى السكري [45]، اذ اكدت العديد من الدراسات على الدور المحدد للمستويات العالية لبروتين التفاعلي سي في احداث متلازمة التمثيل الغذائي، اذ تشير متلازمة التمثيل الغذائي الى عدد من التغيرات الفسيولوجية والمرتبطة بمرض السكري من النوع الثاني ومنها مقاومة الانسولين والسمنة وارتفاع الدهون Hyperlipidemia وانخفاض مستوى البروتين الدهني عالي الكثافة High Density lipoprotein -HDLوان هذه تكون مسؤولة عن الفسيولوجية المرضية لمرضى السكري النوع الثاني [46-48]. اذ تدل الادلة البحثية على وجود صلة بين ارتفاع مستوى السكر في الدم وحصول الالتهابات ، اذ من المعروف ان بروتين سي التفاعلي يكون اعلى لدى الاشخاص الذين يعانون من ضعف تحمل الكلوكوز ومرض السكري [49]،[50] اذ ان ارتفاع مستوى السكر في الدم يعتبر عامل مرتبط بزيادة مستوى CRP لدى مرضى داء السكر من النوع الثاني .[51]

من جانب اخر وجد من خلال النتائج قيد الدراسة ان مستوى CRP كان مرتفع وبشكل ملحوظ لدى المجموعة 2G مقارنة بالمجموعة 1G ومجموعة الاصحاء. وهذا يتفق مع نتائج الباحثين Ahnach وEl-Shabrawy[52و53] والذي اشاروا في دراستهم الى ان مستوى CRP يكون مرتبطا وبشكل كبير بشدة الاصابة بكوفيد-19 لذلك يمثل هذا الاختبار كشفا مبكرا عن شدة المرض وهذا يتفق مع نتائج العديد من الدراسات في مناطق جغرافية مختلفة . [54 -56] يعد داء السكري حالة التهابية منخفضة الدرجة وبما ان هناك درجة عالية من الالتهابات التنفسية والجهازية لدى مرضى كوفيد-19 يمكن ان ينعكس ذلك الالتهاب في ارتفاع مستويات من عدد من المتغيرات المناعية ومنها البروتين التفاعلي سي [57] وقد اشار Chenوجماعته [58] الى وجود علاقة بين معدل الوفيات وقيم CRP في مرضى السكري والمصابين بكوفيد -19 ، لذلك يعتبر الCRP بمثابة متغير مستقل يرتبط بشدة المرض وفي مختلف الحالات سواء الحادة اوالحرجة[59] ، كما ويختلف مستواه حسب الفئات العمرية اذ اشار[60] Luo وجماعته الى ان مستوى CRP يكون اعلى في الفئات العمرية المتقدمة في العمر مقارنة بفئة البالغين من الشباب. كما واشار الى ان المرضى المصابين بكوفيد-19 والمتقدمين في العمر(الفئة العمرية ما بين 61-70 سنة) تكون لديهم مستويات عالية من CRP مقارنة بالفئة العمرية ما بين 51-60 عاما اذ ان التقدم في العمر يسبب استجابة التهابية اكثر شدة واعلى خطورة مما يؤدي الى حصول درجة عالية من تطور الالتهاب، لذلك استنتج Wang ايضا من خلال دراسته ان مستويات CRP تكون مرتبطة وبشكل ايجابي بالتهاب الرئة وبذلك يمكن ان تعكس شدة المرض [61] .

اما ستوى الدي دايمرفيظهرالجدول (1) ان متوسط± الانحراف المعياري لمستوى الدي دايمر كان(596.880±81.193) نانوغرام / مل لدى المرضى في المجموعة الاولى G1

و(825.432±128.888)نانوغرام / مل لدى المرضى في المجموعة G2مقارنة بـ (220.076±58.281) نانوغرام / مل لدى الاصحاء في مجموعة السيطرة.

تشير النتائج الى حصول ارتفاع معنوي في مستوى الدي دايمر في امصال دم مجاميع المرضى G1,G2 مقارنة بمجموعة الاصحاء وعند مستوى احتمالية ($P\leq0.05$) ، كما واظهرت النتائج ارتفاع معنوي واضح لدى المرضى في المجموعة G2مقارنة بالمجموعة G1وكما في الشكل (3).



الشكل (3) :- تركيز الدي دايمر في امصال دم العينات قيد الدراسة

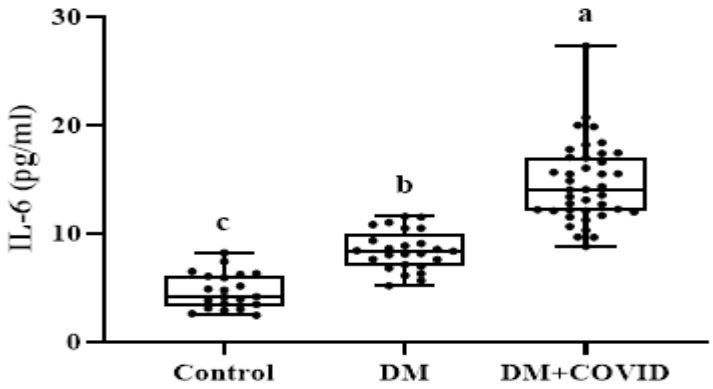
اتفقت النتائج قيد الدراسة في المجموعة G1مع نتائج [62،63]والذي اشاروا في دراستهم الى أن مستويات الدي دايمر في بلازما مرضى السكري من النوع الثاني ترتفع وبشكل ملحوظ مقارنة بغير المصابين من الاصحاء وهذا قد يعود إلى خلل وظيفي في البطانية والتهاب يمكن أن يؤدي إلى تكوين الجلطة نتيجة لوجود مستويات عالية من الكلوكوز لدى مرضى داء السكر [64].
من ناحية أخرى ، وجدت نتائج الدراسة الحالية إلى أن مستوى الدي دايمر كان مرتفعًا بشكل ملحوظ في المجموعة G2 مقارنة بالمجموعة G1 ومجموعة الاصحاء، وكانت هذه النتيجة متوافقة مع نتائج ([65،66-68] ، مما يشير إلى أن مستوى D-dimer يرتبط ارتباطًا وثيقًا بشدة19 -COVID لذلك يتم استخدامه كعلامة للكشف المبكر أو شدة المرض .
كما وجدت دراستان في الكويت أن الأمراض المصاحبة مثل مرض السكري وأمراض القلب والأوعية الدموية وارتفاع ضغط الدم واضطرابات الدهون تزيد من مستويات دي دايمرلذلك تعد عامل خطر للوفاة لدى مرضى كوفيد- 19[69,70]. وفي دراسة في المملكة العربية السعودية وجد أنه لا توجد فروقات ذات دلالة إحصائية في مستويات الدي دايمر في مرضى السكري مقارنة بالمرضى الذين لا يعانون من السكري [71]كما وأظهرت دراسة من الهند أن مرضى -COVID 19والمصابين بداء السكري لديهم مستويات الدي دايمر أعلى بشكل ملحوظ ، لذلك من المحتمل أن تتسبب عدوى كوفيد-19 بمرض السكري في حدوث حالة فرط تخثر الدم [72].

ان مرض السكري هو اعتلال مشترك متكرر في مرضى كوفيد-19 ، اذ ثبت أن حالات فرط تخثر الدم مع وجود مستويات مرتفعة من الدي دايمر كانت في مرضى كوفيد-19هو 1509 نانوغرام/ مل مقارنة بمرضى كوفيد-19 وغير المصابين بالسكري اذ كان 515 نانوغرام/ مل [66]. كما خلص [73] من خلال دراسته إلى أن المستويات العالية من D-Dimer أعلى من 1360 نانوغرام/ مل في اليوم الخامس من الإصابة قد تساعد الأطباء في تشخيص الفيروس في المراحل المبكرة للفايروس ، لذلك قد ترتفع مستوياته في المرضى الذين يعانون من التهابات شديدة، ويمكن أن يؤدي نقص الأكسجة الحاد في المرضى المصابين بالفايروس إلى تنشيط مسار التخثر الخارجي وزيادة لزوجة الدم مما يؤدي إلى حالة فرط التخثر في عدوى الفايروس[74] .

ان داء السكري يعد أحد أكثر عوامل الخطر اتساقًا للإصابة بأمراض خطيرة لدى مرضى COVID-19اذ ارتبط ارتفاع السكر في الدم بالنتائج السيئة و حدوث حالات الوفاة ، وقد يكون هذا نتيجة ارتباط مرض السكري بعوامل الخطر الأخرى مثل العمر وارتفاع ضغط الدم والسمنة. او قد يكون نتيجة الاصابة بداء السكر اذ يعاني المرضى من استجابة مناعية فطرية وتكيفية Innate and adaptive immunityغير منتظمة ولديهم بالفعل التهاب مزمن منخفض الدرجة مما يجعلهم أكثر عرضة لعاصفة السيتوكين ،اذ يمكن أن يكون الأشخاص المصابون بداء السكري أيضًا أكثر عرضة للإصابة بأحداث التخثر اذ يرتبط مرضى السكري باختلال التوازن بين عوامل التخثر وانحلال الفيبرين[75].

كما ويظهر الجدول (1) متوسط± الانحراف المعياري لمستوى IL-6 كان(1.806±8.449) بيكوغرام / مل لدى المرضى في المجموعة الاولى G1 و(3.671±14.642) بيكوغرام / مل لدى المرضى في المجموعة الثانيةG2مقارنة بـ(1.652±4.706) بيكوغرام / مل لدى الاصحاء في مجموعة السيطرة.

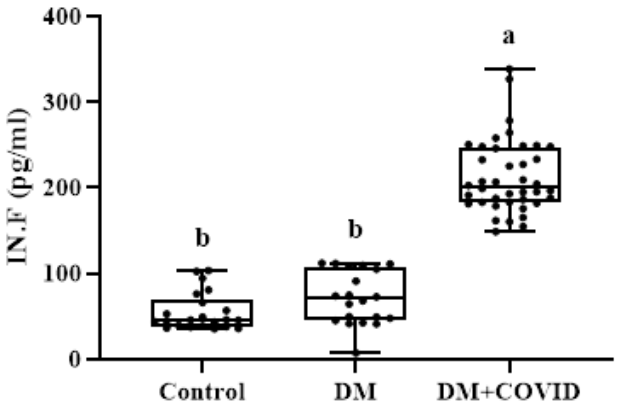
اظهرت النتائج وجود ارتفاع معنوي في مستوى انترلوكين-6 في امصال دم مجاميع المرضى G1,G2 مقارنة بمجموعة الاصحاء وعند مستوى احتمالية ($P\leq0.05$) ، واظهرت النتائج وجود ارتفاع معنوي واضح في مرضى المجموعة G2مقارنة بالمجموعة G1وكما في الشكل (4).



الشكل (4) :- تركيز انترلوكين-6 في امصال دم العينات قيد الدراسة

كمـــا يظهـــر الجـــدول (1) ان متوســـط± الانحـــراف المعيـــاري لمســـتوى INF-γ كـــان (30.999±71.373) بيكـــوغرام / مـــل لـــدى المرضـــى فـــي المجموعـــةالاولىG1 و (43.018±212.990) بيكوغرام / مل لدى المرضى في المجموعة الثانية G2 مقارنة بـ (22.092 ±55.121) بيكوغرام / مل لدى الاصحاء في مجموعة السيطرة.

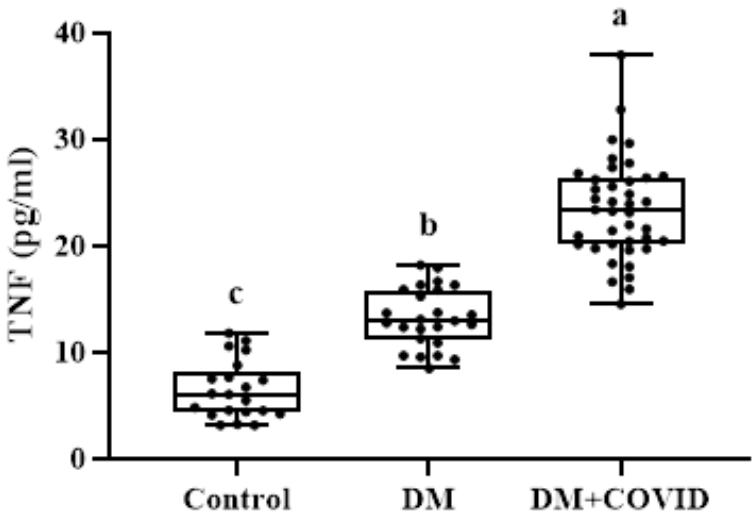
اظهرت النتائج وجود ارتفاع معنوي في مستوى INF-γ في امصال دم المجموعة G2 مقارنة بالمجموعتين G1 والسيطرة وعند مستوى احتمالية ($P\leq0.05$) ، في حين لم تظهر النتائج فرقا معنويا بين مجموعة المرضى G1 والسيطرة وكما في الشكل (5).



الشكل (5) :- تركيز INF-γ في امصال دم العينات قيد الدراسة

يظهر الجدول (1) متوسط± الانحراف المعياري لمستوى TNF -α كان (2.777±13.220) بيكوغرام / مل لدى المرضى في المجموعة G1 الاولى و (4.734±23.366) بيكوغرام/ مل لدى المجموعة الثاني G2مقارنة بـ (2.723 ±6.454) بيكوغرام/ مل لدى الاصحاء في مجموعة السيطرة.

اظهرت النتائج وجود ارتفاع معنوي في مستوى TNF -α في امصال دم مجاميع المرضى G1,G2 مقارنة بمجموعة الاشخاص الاصحاء وعند مستوى احتمالية ($P\geq0.05$) ، كما واظهرت النتائج ارتفاع معنوي ملحوظ لدى مرضى المجموعة G2مقارنة بالمجموعة G1وكما في الشكل (6).



الشكل (6) :- تركيز TNF-α في امصال دم العينات قيد الدراسة

وجد من خلال نتائج الدراسة الحالية ان مستويات الـ IL-6,TNF-α ارتفعت في مصل دم المجموعة G1 مقارنة بالأصحاء ، في حين لم يظهر IFN-γ فرقا معنويا بين المجموعة G1 والاصحاء .لذلك اتفقت نتائج الدراسة الحالية مع نتائج العديد من الدراسات [76-79]والذين اشارو الان IL-6 يعد من السايتوكينات المرافقة للالتهاب والتي تفرزها الخلايا المناعية والانسجة الدهنية والعضلات ولها القدرة على تسريع او تثبيط العمليات المناعية وقد ارتبط ارتفاع IL-6 مع مقاومة الانسولين وزيادة خطر الاصابة بالسكري من النوع الثاني.ومن جانب اخر تباينت نتائج انترفيرونكاما لدى مرضى داء السكر في العديد من الدراسات اذ اظهرت نتائج عدد من الدراسات منها [80-82] الى ارتفاع مستوى الانترفيرونكاما لدى مرضى داء السكر من النوع الثاني ، في حين اشار Kartika وجماعته [83] الى انخفاض مستواه لدى المرضى مقارنة بالأصحاء ، وهذا الانخفاض قد يعود الى انخفاض انتاج الانترفيرونكاما لدى المرضى [84] في حين اتفقت نتائج دراستنا الحالية مع نتائج Bosek وجماعته [85] الذين اشاروا الى عدم وجود فروقات معنوية في مستوى الانترفيرونكاما لدى مرضى داء السكر من النوع الثاني مقارنة بالأصحاء .اما TNF-αفقد اتفقت نتائج الدراسة الحالية في المجموعة G1 مع نتائج العديد من الدراسات [86,82 ، 87] والذين اشاروا في دراستهم الى حصول ارتفاع في مستوى السايتوكينات الالتهابية بما في ذلك TNF-α في امصال دم المرضى المصابين بداء السكر من النوعين الاول والثاني .لذلك يعد الالتهاب المزمن عاملاً حاسمًا يساهم في تطور مرض السكري من النوع الثاني اذ ان تطوره قد يؤدي الى إنتاج السيتوكينات الالتهابية العالية بما في ذلك IL-6, TNF-αوالناتجة عن مقاومة الأنسولين وتطور مرض السكري [88].

كما وجد من خلال نتائج الدراسة الحالية وجود ارتفاع معنوي ملحوظ في مستويات السايتوكينات الالتهابية في مصل دم المجموعة الثانية G2 مقارنة بالمجموعتين G1 والاصحاء . لذلك اتفقت نتائج الدراسة الحالية مع ما اشار اليه [89] وجماعته والذين اشاروا الى حصول ارتفاع في مستويات TNF-α, IL-6 في امصال دم المصابين بداء السكر والمصابين بفايروس كوفيد-19 ، من جانب اخر وجد ان ارتفاع مستوى IFN-γ لدى مرضى داء السكر من النوع الثاني والمصابين بفايروس

كوفيد-19 تتفق مع نتائج Zhao وجماعته [90] والذين اشاروا الى ان مستوى الانترفيرون قد ارتفع معنويا لدى المرضى المصابين بداء السكر والمصابين بفايروس كوفيد-19 .في حين لا تتفق النتائج مع ما اشارت اليه [65] والتي اشارت الى وجود انخفاض في مستوى الانترفيرون في مصل دم مرضى داء السكر والمصابين بفايروس كوفيد-19 مقارنة بالمصابين بكوفيد-19 فقط .

يلعب IL-6 دورا هاما في تنظيم التمثيل الغذائي ، خاصة فيما يتعلق بتوازن الكلوكوز [91] اذ ان لـ IL-6 دورا هاما في الحث للتعبير الجيني القامع او الكاسجلاشارةالسايتوكين 3 (SOCS-3)والتي لها دور في منع اشارة الانسولين وبالتالي ضعف التأثير البايلوجيللانسولين[92] كما ويسبب انترلوكين 6 مقاومة الانسولين عن طريق تأثيره على منع فسفرة Phosphorylation of insulin receptor مستقبلات الانسولين وكذلك المادة الاساس لمستقبلات الانسولين Insulin receptor substrate 1–IRS1 وهذا قد يفسر حدوث ارتفاع في مستوى كلوكوز الدم عند الاصابة بفايروس كوفيد-19 على الرغم من عدم وجود تاريخ للإصابة بداء السكر [93]. فضلا عن ذلك قد يتأثر افراز الانسولين ايضا بوجود الاجهاد التأكسدي مما يسبب تحريض الالتهاب في جزر لانكرهانز في البنكرياس وتشترك عدة عوامل في توليد الاجهاد التأكسدي وحدوث الالتهاب في خلايا بيتا للبنكرياس من بينها الـ IL-6وهو ايضا له دور رئيسي في احداث التهاب منخفض الدرجة في انسجة البنكرياس مسببا ضعف افراز الانسولين وتطور الاصابة بداء السكر من النوع الثاني وهذا ماتم الحصول عليه في المجموعة G2 [94، 95]. اذ ان الارتفاع المعنوي الواضح في مستوى الـ IL-6 مقارنة لمجموعة الاصحاء ومجموعة المرضى G1 يتوافق مع نتائج Hanوجماعته [96] الذين اشاروا الى ان المرضى المصابين بكوفيد-19 مع داء السكر من النوع الثاني تتطور لديهم الاصابة الفايروسية بشكل حاد اذ اشاروا الى ان 42.6 % من المرضى المصابين بكوفيد-19 وداء السكر تعرضو للوفاة مقارنة بـ 10.7 % ممن كان مصاب بكوفيد-19 فقط .

كما ويعرف الالتهاب المزمن منخفض الدرجة Low graded chronic inflammation بأنه سمة مهمة من سمات مرضى داء السكر من النوع الثاني اذ تعمل السايتوكينات$TNF-\alpha$,IL-6 كعوامل محفزة للالتهاب وعوامل محفزة في تطوير خلل وظيفي مقاوم للانسولين وخلايا بيتا والذي يسبق تطور او تقدم داء السكر من النوع الثاني (ش24) اذ ينظم IL-6 التعبير الجيني لمضادات الالتهاب مثل $IL-10,IFN-\gamma$ ويثبط احيانا التعبير عن $TNF-\alpha$ و $IL-1\beta$[97] .

ان ارتفاع مستوى IL-6 لدى المصابين بكوفيد-19 وداء السكر من النوع الثاني اعلى من نسبته لدى المصابين بداء السكر يشير الى زيادة الاستجابة الالتهابية لدى مرضى كوفيد-19 والذين يعانون من ارتفاع السكر في الدم وقد اقترحت دراسة [89] ان زيادة مستوى الكلوكوز في الدم لدى المرضى قد تكون مفيدة للسايتوكينات المضادة للالتهاب مثل $IL-19,IFN-\gamma$ للاستفادة من السكر في القضاء على الفايروس وهذا قد يفسر قصر متوسط ايام الاستشفاء لمرضى داء السكر في دراسة [89] كما ويمثل المستويات المرتفعة التكيفية من IL-6 كأحد الاليات التعويضية لتقليل الالتهاب والحفاظ على توازن الكلوكوز ضمن المستوى الطبيعي [97]. اذ وجد ان داء السكري يتسبب في حصول زيادة استجابة السيتوكينات المؤيدة للالتهابات والتي يُشار إليها بالإفراز المعزز لـ IL-1 و IL-6 و IL-8 و $TNF-\alpha$ ،اذ يعاني مرضى السكري من التهاب منخفض الدرجة بشكل مستمر يسهل حدوث عاصفة خلوية ، والتي بدورها ترتبط ارتباطًا مباشرًا بحدة الالتهاب الرئوي لعدوى كوفيد-19 وبالتالي مسببة الوفاة[98]. لذلكقد تعمل الحالة الأساسية للالتهابات الموجودة في مرض السكري على تفاقم الأمر، لأن زيادة الخلايا المناعية الفطرية النشطة في الأنسجة الأيضية تؤدي إلى زيادة إنتاج

تلك السايتوكينات، وخاصة IL-1β و TNFα ، والتي يمكن أن تعزز مقاومة الأنسولين وبالتالي حصول تلف للخلايا[99] .

من جانب اخر أفادت دراسة أخرى من إيران أن عدوى SARS-CoV-2 تسببت في حدوث عاصفة خلوية ، اذ ان الانخفاض في تعداد خلايا CD4 + و T + CD8 ، وكذلك إنتاج IFN المكبوت بواسطة خلايا CD4 + T ، قد تكون مرتبطة مع شدة عدوى كوفيد-19 [100]. اذ تم الإبلاغ عن المستويات المرتفعة من السيتوكينات المؤيدة للالتهابات والمضادة للالتهابات في دراسة سريرية مصرية ، اذ وجدت ان تحفز المستويات العالية من السيتوكينات مثل IL-1، IL-2، IL-4، IL-6، IL-10، TNF-α، IFN تكون في الأفراد المصابين بعدوى السارس [101] كما وتم الإبلاغ عن مستويات عالية من إفراز IFNو MCP-1 monocyte chemoattractant protein-1 في مرضى COVID-19. و قد تنشط هذه السيتوكينات الالتهابية استجابة للخلايا التائية المساعدة من النوع الأول [102].

ETHICAL APPROVAL: Samarra University College of Applied Science (SUCOAS) Ethical Committee
CONSENT TO PARTICIPATE: Informed consent was taken from each subject before their enrolment in the study.
HUMAN AND ANIMAL RIGHTS: The study conducted in adherence with Helsinki Ethical standards.
CONSENT FOR PUBLICATION: Authors transfer the copyright to the International Journal of Medical Sciences.
FUNDING: No funding
CONFLICT OF INTEREST: The authors declare no conflict of interest, financial or otherwise.
DATA AVAILABILITY: the data was available in Samarra University College of Applied Science (SUCOAS), Samara, Iraq, information set and available on request.

References

1-Al-Jameel WH, Al-Mahmood SS. Similarities and differences of COVID-19 and avian infections bronchitis from molecular pathologist and poultry specialist .View point . Iraqi J Vet Sci. 2020; 34(2):223-231.
2-Shereen MA, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. J Adv Res. 2020;24:91-8.
3-Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J. *et al*. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China. N Engl J Med 2020; 382:727-733
4-Zhong NS, Zheng BJ, Li YM, Poon LLM, Xie ZH, Chan KH, *et al*. Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome(SARS) in Guangdong . People's Republic of China, in February. 2003 ;25.362(9393):1353-8.
5-Assiri A, McGeer A, Perl TM, Price CS, Al Rabeeah, AA, Cummings DAT, *et al*. Hospital outbreak of Middle East respiratory syndrome coronavirus. N Engl J Med. 2013; 369: 407-416.
6- Velavan TP, Meyer CG. The COVID-19 epidemic . Tropical Med Int Health. 2020;25(3):278–80.

7-Phan T. Novel coronavirus: From discovery to clinical diagnostics. Infect Gen Evol. 2020;79:104211.

8-Kooraki S, Hosseiny M , Myers L , Gholamrezanezhad A. Coronavirus (COVID-19) outbreak: what the department of radiology should know. Rev J Am Coll Radiol. 2020 ;17(4):447-451.

9- Ntyonga-Pono MP. COVID-19 infection and oxidative stress: an under-explored approach for prevention and treatment. Pan African Med J .2020; 35(2): 12.

10-CaiY, ShiS, YangF, YiB, Chen X, Li J*, et al*. Fasting blood glucose level is a predictor of mortality in patients with COVID-19 independent of diabetes history. Elsevier J Hom Diabetes Res Clin Pract. 2020; 169: 108437

11-Gu J, Han B, and Wang J. COVID-19: Gastrointestinal Manifestations and Potential Fecal–Oral Transmission. Gastroenterology.2020; 158(6): 1518–1519.

12.Song Z, Xu Y, Bao L, Zhang L, Yu P, Qu Y, *et al*. From SARS to MERS, Thrusting Coronaviruses into the Spotlight. Viruses. 2019 ; 1411(1) :59.

13- Harries A, Takarinda KC. F1000 Prime recommendation of Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. F1000 - Post-Publication Peer Review of the Biomedical Literature ;2020.

14. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, *et al*. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatient with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet. 2020;395(10229):1054-62.

15-Mehta P, McAuley D F , Brown M, Sanchez E , Tattersall R S , Manson J, *et al*. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression,. Lancet Publishing.2020; 395 (10229):1033–1034.

16-RuanQ, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J, *et al*. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China, Intensive Car Med. 2020; 46(5):846-848.

17-Hojyo S, Uchide M , Tanaka k , Hasebe R ,Tanaka Y, Murakami M , *et al*. How COVID-19 induces cytokine storm with high mortality . Inf Reg. 2020; 40: 37.

18-Farsalinos K, Barbouni A, Niaura, R. Systematic review of the prevalence of current smoking among hospitalized COVID-19 patients in China: could nicotine be a therapeutic option? Int Emerg Med.2020;15(5): 845–852.

19-Giamarellos-Bourboulis E J, Netea M G, Rovina N, Akinosoglou K, Antoniadou A, Antonakos N. A Complex immune dysregulation in COVID-19 patients with severe respiratory failure. Cell host & microbe.2020; 27(6):992-1000.

20-Lagunas-Rangel F A, and Chávez-Valencia V, High IL-6/IFN-γ ratio could be associated with severe disease in COVID-19 patients. J Med Virol. 2020 16 (10). 25900.

21-Feldmann M, Maini RN, Woody JN, Holgate ST, Winter G, Rowland, M, *et al*. Trials of anti-tumour necrosis factor therapy for COVID-19 are urgently needed. Lancet..2020;395(10234), 1407-1409.

22-Dingeon, B. Determination of serum glucose. Ann. Biol. Clin.1975. (33).3.

23-Ridker PM, Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. Circulation. 2003;107(3):363-9.

24-Al-Samarrai ZK, and Al-Samarrai OR. Preptin hormone level and Some biochemical parameters in type2 diabetic patients in Samarra city Samarra J Pure App Sci 2020; 2(3):16.
25- Khaleel FM, Oda NN, Abed BA. Disturbance of Arginase Activity and Nitric oxide levels in Iraqi Type2 diabetes mellitus. Baghdad Sci. J. 2018;15 (2):190.
26-Al-zadiy GH, and Ahmed HS. Assessment of serum Apelin and some risk factor Type-2 diabetes mellitus. Iraqi .J Com Med. 2018;(3):111.
27- Al-obaidi MBA, and Al-samarrai RRH. Evaluation the correlation between the level of the asprosin and some biochemical parameter in type II diabetes patients .Sys Rev Pharm.2020;11(12):1729-1733.
28-Abbed A M. Effect of Metformin and Glimepiride Treatment on Some Biochemical Parameters in Diabetic Male Patients with Chronic Renal Failure. Ibn AL-Haitham J Pure App Sci. 2019; 32(2), 38-44.
29-Vital P, Larrieta E, and Hiriart M. Sexual dimorphism in insulin sensitivity and susceptibility to develop diabetes in rats. J end.2006; 190(2): 425-432.
30-Chen J, Wu CW, Wang X, Jiangyi YU, and Sun Z. The Impact of CVID-19 on blood Glucose : A systematic Review and Meta-analysis .Forut Endocrinol (Lausanne). 2020;11.574541.
31-Papachristou S, Stamatiou l, Papanas N. New-Onset Diabetes in COVID-19:Time to Frame Its Fearful Symmetry. Diabetes Therapy. 2021; 12:461-462.
32- Maddaloni E, Buzzetti R. COVID-19 and diabetes mellitus : unveiling the interaction of tow pandemics. Diabetes Metab Res Rev. 2020 ; 31;e33213321.
33- Brufsky A. Hyperglycemia, Hydroxychloroquine, and the COVID-19 pandemic. J Med Virol. 2020 ;92(7):770-775.
34- Li X , Xu S, Yu M, Wang K, Tao Y , Zhou Y , *et al* .Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. J Allergy Clin Immuno. 2020 Jul;146(1):110-118.
35- Xu Z , Shi L , Wang Y , Zhang J , Huang L ,Zhang C . Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome," The Lancet. Respiratory Medicine, 2020; 8 (4): 420–422.
36- Drucker D J . Coronavirus infections and type 2 diabetes-shared pathways with therapeutic implications, Endocr Revi. 2020; 41 (3): 457.
37- Philips B J , Redman J , Brennan A. Glucose in bronchial aspirates increases the risk of respiratory MRSA in intubated patients, Thorax. 2005; 60(9): 761–764.
38- Yan Y, Yang F , Zhu X. Analysis of clinical features and pulmonary CT features of coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients with diabetes mellitus. Endokrynol Pol. 2020; 71 (5): 367–375.
39-Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, *et al*. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet. 2020;395(10229):1033–4.
40-ShaheerAK , Thavayil JK, Krishnap W. A Comparative study of High Sensitivity C-Reactive protein and Metabolic variables in Type2-Diabetes Mellitus with and without Nephropatly.JClinDiagonRes.2017;11(9).
41-Sridevi D, Uma S, Ishwarlal J. Human C-reactive protein and the metabolic syndrome. Curr Opin Lipidol. 2009;20(3):182–89.

42-Khudair K, AL-Hadraawy MK. The relationship between CRP and Ferritin in people infection with COVID-19 in AL-Najaf Governorate, Iraq. Al-Kufa University J Bio 2020; 12 (1):2073-8854.
43-Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM: C-reactive protein, interleukin-6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. JAMA.2001; 286:327–334.
44-Behl T, Goel H, Kaur I, Sudan P, Sharma M, Misri RW, et al. Role of C reactive protein in Diabetes mellitus and its Associated Complications .Indo. Am J Phar Res. 2014;4 (11).
45-Mohan V, Deepa R, Velmurugan K, Premalatha G. Association of C-reactive protein with body fat, diabetes and coronary artery disease in Asian Indians: the Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES-6). Diabet Med. 2005 ;22:863-70
46-Festa A D, Agostino R, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS), Circulation .2000; 102:1: 42-47.
47-Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, Coppack SW. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? Arterioscler Thromb Vasc Biol .1999; 19 (4): 972-978.
48-Forouhi NG, Sattar N, McKeigue PM. Relation of C-reactive protein to body fat distribution and features of the metabolic syndrome in Europeans and South Asians, Int J Obes .2001; 25(9): 1324-1328.
49-Ford ES. Body mass index, diabetes, and C-reactive protein among U.S. Adults. Diabetes Care .1999; 22:1971–1977.
50-Wu T, Dorn JP, Donahue RP, Sempos CT. Trevisan M. Associations of serum C-reactive protein with fasting insulin, glucose, and glycosylated hemoglobin. Am J Epidemiol . 2002; 155:65–71.
51-Lima LM, Carvalho M, Soares AL. High-sensitivity C-reactive protein in subjects with type 2 diabetes mellitus and/or high blood pressure. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2007;51(6):956–60.
52-El- Shabrawy M , Al sadik ME, El shafei M, Abdelmoaty AA. Interlekin 6 and C-reactive protin /albumn ratio as predictors of COVID-19 Severity and mortality . The Egy J Bro.2021;15:5.
53- Ahnach M, Zbiris S, Najjari S, Ousti F, Elkettani C. C- reactive protein as an early predictor of COVID-19 Severity .J Med Biochem. 2020;39 (4):500-507.
54-Herold T, Jurinovic V, Arnreich C. Elevated levels of IL-6 and CRP predict the need for mechanical ventilation in COVID-19. J All Clin Imm. 2020; 146(1): 128-136.
55-Wang L. C-reactive protein levels in the early stage of COVID-19. Medecine et maladies infectieuses .2020; 1;50(4):332-4.
56-Kayser S, Kunze R, Sheriff A. Selective C-reactive protein (CRP) apheresis for Covid-19 patients suffering from organ damage. Therapeutic Apheresis and Dialysis. 2021;25 (2):251-252..
57-Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, *et al*. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatient with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet. 2020;395(10229):1054-62.

58- ChenY, Yang D, Cheng B, Clinical Characteristics and Outcomes of patients with Diabetes and COVID-19 in Association with Glucose –Lowering Medication . Diabetes Care . 2020;43(7):1399-1407.
59-Osmand AP, Friedenson B, Gewur Z . Characterization of C- Reactive protein and the complement subcomponent Clt as homologous proteins displaying cyclic pentameric symmetry. Immunology .1997:74:739-743.
60-Luo X, Zhou W, Yan X, Guo T , Wang B, Xia H. Prognostic value of C-Reactive protein in patients with COVID-19 .Clin Infect Dis. 2020; 23.
61- Wang L. C Reactive protein levels in the early stage of Covid-19. Medecine maladies infectiens .2020 ; 50 (4):332-334.
62-Widjaja SS, Syahputra M , Correlation of Glycated Hemoglobin and D-dimer in Diabetic patient. Int Con Sci, Technology, Engineering. Environmental and Ramfication Researches. ICosteerr;2018.
63- Dongre TA, Govardhan VP. D-dimer in identifying progression of diabetes Mellitus. World J Phar Med Res.2020; 15(5),54-56.
64. Domingueti CP, Dusse LMSA, Carvalho MDG, De Sousa LP, Gomes KB, Fernandes AP. Diabetes mellitus: the linkage between oxidative stress, inflammation, hypercoagulability and vascular complications. J Diabet Complicat. 2016;30:738–745.
65-Abas IAA. Association of serum levels for IL-6, IL-10 and IFN-ɣ with COVID-19 disease severity Degree of Master University of Diyala – College of Medicine;2021.
66-Mishray, Pathak BK, Mohakuda SS, Tilak TV. Relation of D-dimer level of COVID-19 Patients with diabetes mellitus. Diabetes Metab Syndr.2020;14(6).1927-1930.
67- Bliany U, Xinti J, Ouyan M, Zhang H, Zhao X, Tang L, et al. Evaluation of Variation in D-dimer levels among COVOD-19 and bacterial pneumonia : a retrospective analysis.J.Thromb.Thrombolysis.2020; 10:1-10.
68- Rostami M, Mansouritorghabeh H. D-dimer level in COVID-19 infection : asystematic review .Expert Rev. Henetol.2020;13(11):1265-1275.
69-BossoM, The Two Faces of ACE2: The Role of ACE2 Receptor and Its Polymorphisms in Hypertension and COVID-19, Molecular Therapy - Methods and Clinical Development. Elsevier Ltd. 2020; 321–327.
70-Abu-Farha M. The role of lipid metabolism in COVID-19 virus infection and as a drug target', Int J Med Sci, 2020; 21(10).
71-Alguwaihes A M. Diabetes and Covid-19 among hospitalized patients in Saudi Arabia: a single-centre retrospective study', Cardiovascular Diabetology. BioMed Central, 2020;19(1):1–12.
72-Mishra P. Impact of cardiovascular diseases on severity of COVID-19 patients: A systematic review', Annals of the Academy of Medicine, Singapore,2021; 50(1): 52–60.
73-Oualim S, Abdeladim S, Oharradi AE, Bensali I, Hafid S. Elevated levels of D-dimer in patients with COVID-19 : Prognosis value .panAFr.2020; 7(35):105.
74- Gupta N, Zhao YY, Evans CE. The stimulation of thrombosis by hypoxia. Thromb Res. 2019;181:77–83.
75-Apicella M, Campopiano MC, Mantuano M, Mazoni L, Coppelli A, Del Prato S.et al. COVID-19 in people with diabetes: understanding the reasons for worse outcomes. Lancet Diabetes Endocrinol 2020;8(9):782–792.
76-Ali EN, Khadem AA, Muhammed HJ. Determination of IL-6 and CRP in Patients

with Type Two-Diabetes Mellitus in Baghdad /Iraq. J of Unv of Bab. for pure and App. Sci.2019; 27 (3).

77-Sandler K, Bendtzen DL, Eizirik M, Welsh M. Interleukin-6 affects insulin secretion and glucose metabolism of rat pancreatic islets in vitro. J of End. 1990 ; 126: 1288-1294.

78- Frohlich M, Imhof A, Berg G. Association between C-reactive protein and features of the metabolic syndrome: a population-based study. J Diab Care. 2000 ; 23: 1835-1839.

79- Rasha SN, Ali NS, AL-Rekaby HR . The some cytokines Levels (TGFβ1, IL-4 , IL-6, and IL-17) in sera Patients with Diabetes Mellitus Type1,Type 2 in Nassiriya city. J Thi-Qar Sci. 2018; 6 (4). : 1991-8690.

80-Jasem M A. Autoantibodies and cytokines levels in type1 diabetes patients. Iraqi Postgrad. Med. J.2013; 12(3):351-358.

81-Kikodze N. Cytokines and T regulatory cell in the pathogenesis of type1 diabetes. Georgian Med. News J.2014; 222:29-3.

82- Saleh M A, Khalaf S A, Study a level of TNF-α and INF-ϒ in patients with Type I and II Diabetes Mellitus in diayla governorate. Diyala J Pure Sci.2017; 13 (3).

83- Kartika R, Purnamasari D, Pradipta S, Larasati, R. A., & Wibowo, H. Impact of low interferon-γ and il-10 levels on tnf-α and il-6 production by pha-induced pbmcs in type 2 diabetes mellitus. Journal of Inflammation Research,2020; 13,87.

84-Marissa N, Marlinda M, Maulidar M, Wilya V, Ramadhan N, Hadifah Z, et al. Interferon gamma concentration in diabetes mellitus and dyslipidemia patient. Health Sci. J of Ind,2021; 12(2): 74-80.

85-Bosek I, Kuczerowski R, Miłek T, Sulich A, & Kaleta, B. Evaluation of interferon-gamma in patients with type 2 diabetes and colorectal cancer. J Diabetes Metab, 2015;7(01).

86-Cheung CG, Comparison of aqueous humor cytokine and chemokine levels in diabetic patients with and without retinopathy. J Mol Vis. 2012; 18:830-837.

87-Muhannad E, Majeed1 , Mousa M. Marbut2Estimation the levels of interleukin 6 and tumor necrosis factor-alpha patients with diabetic type 2 in Tikrit city. Tik J of Pur Sci . 2019; 24 (4).

88-Lee M S. Role of Innate Immunity in the pathogenesis of type 1 and type 2 Diabetes . J . Korean Med Sci; 2014; 29 : 1038 – 1041.

89–ZhengM ,Wang X, Guo H , Fan Y, Song Z, *et al.* The Cytokine Profiles and Immune Response Are Increased in COVID-19 Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. J of Dia. Res. 2021, 8 .

90-Zhao R, Sun Y, Zhang Y, Wang W, Wang S, Wang C& Chen L, *et al*. Distinguishable immunologic characteristics of COVID-19 patients with comorbid type 2 diabetes compared with nondiabetic individuals. Mediators of Inflammation, 2020.

91-Kurauti MA. Interleukin-6 increases the expression and activity of insulin-degrading enzyme. Sci. Rep.2017; **7**, 46750.

92-Bastard JP, Maachi M, Lagathu C, Kim MJ, Caron M, Vidal H, Capeau J, Feve B.et al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. Eur Cytokine Net. 2006;17(1):4–12.

93. Gillies N, Pendharkar SA, Asrani VM, Mathew J, Windsor JA, Petrov MS, et al.Interleukin-6 is associated with chronic hyperglycemia and insulin resistance in patients after acute pancreatitis. Pancreatology. 2016;16(5):748–55.
94-Spranger J, Kroke A, Mohlig M, Hoffmann K, Bergmann MM, Ristow M, Boeing H, Pfeiffer AF, et al. Inflammatory cytokines and the risk to develop type 2 diabetes: Results of the prospective population-based european prospective investigation into cancer and nutrition (epic)-potsdam study. Diabetes. 2003;52(3):812–7
95-Akash MS, Shen Q, Rehman K, Chen S. Interleukin-1 receptor antagonist: a new therapy for type 2 diabetes mellitus. J Pharmaceut Sci. 2012;101(5):1647–58.
96-Han M, Ma K, Wang X, Yan W, Wang H, You J, et al. Immunological characteristics in type 2 diabetes mellitus among COVID-19 patients. Frontiers in endocrinology, 2021; 12:158.
97- Akbari M , Hassan-Zadeh V. IL-6 signalling pathways and the development of type 2 diabetes. Inflamm Pharmacology, 2018; 26(3): 685–698.
98-Azar WS, Njeim R, Fares AH, Azar NS, Azar ST, El Sayed M, Eid AA. COVID-19 and diabetes mellitus: how one pandemic worsens the other. Rev Endocr Metab Disord. 2020; 21:451-463.
99- Ryan PM, Caplice NM. Is Adipose Tissue a Reservoir for Viral Spread, Immune Activation and Cytokine Amplification in COVID-19. Obesity .2020; 28(7):1191–94.
100-Akbari, H. The role of cytokine profile and lymphocyte subsets in the severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis', *Life Sciences*. Elsevier, 2020; 258; 118167.
101-Ragab D. The COVID-19 Cytokine Storm; What We Know So Far', Frontiers in Immunology, 2020; 11: 1–4.
102-Huang AT. A systematic review of antibody mediated immunity to coronaviruses: antibody kinetics, correlates of protection, and association of antibody responses with severity of disease', MedRxiv. Cold Spring Harbor Laboratory Preprints;2020.

International Journal of Medical Sciences; May 2022;5(2):85-104;
ISSNe 2522-7386; DOI: http://doi.org/10.32441.ijms.5.2.9

Evaluation the level of Serum cytokines as risk factor for COVID-19 complication in patients with Type-2 diabetes mellitus

Esraa Ali Abdul Karim Al-Samarra, Department of chemistry, College of Education, University of Samara, Saleh Aden, Iraq
Email a: israa.a@uosamarra.edu.iq; Mobile;+9647727372437

Rafah Razooq Hameed Al-Samarrai, Department of applied chemistry, College of Applied science, University of Samara, Saleh Aden, Iraq
Email:dr.rafah_alsamarrai@uosamarra.edu.iqMobile; + 9647724641708

Abstract

Across sectional study was carried out to evaluate the antioxidant state in sera of patients with diabetes mellitus-DM and infected with COVID-19. The study was conducted on 90 blood samples, Group1(G1) include 25 samples for patients with type 2 diabetes mellitus, Group 2(G2) include 40 samples for patients with type 2 diabetes mellitus and infected with COVID-19, Control group, which include 25 samples for healthy individuals, with age range (40-75) year. Patient samples were collected from Samarra General Hospital(isolation unit), outpatient medical clinics, as well as centers for sonar and spiral units from the period between 20/12/2020 - 20/2/2021. The present study includes the determination of serum fasting glucose-FSG, C-reactive protein-CRP, D-dimerو Interlukin 6-IL-6 ,Tumor necrosis factor-TNF-α, Interferon gamma-INF-γ .

The results indicate that the level of FSG significantly increased (P≤0.05) in G1 and G2 as compared with the control group, with no significant difference between G1 and G2. While the level of serum CRP significantly increased (P≤0.05) in G1 and G2 , with a significant increased (P≤0.05) in G2 as compared with G1. The level of serum IL-6 and TNF-α ,IFN-γ significantly increase (P≤0.05) in G1 and G2, with a significant increase (P≤0.05) in G2 as compared with G1. While the INF-γ with no significant difference between G1 and G2. While the level of Plasma D-dimer significantly increased (P≤0.05) in G1 and G2 , with a significant increased (P≤0.05) in G2 as compared with G1.

Keywords:- COVID-19, Diabetes mellitus, Cytokine inflammation, D-dimer