

Original Article

The effect of diabetes mellitus on clinical, biochemical indications and mortality in patients with COVID-19; an analytical cross sectional study

Karkhaneh S¹, Abrishami AR², Gharaei B³, Vagheitarbar R⁴, Alborzi-Avanaki M⁵, Samadian F⁶, Zare A⁷, Karkhaneh L^{8*}

1- MPH, Educational Department of Labbafinejad Clinical Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, I.R. Iran.

2- Department of Radiology, Labbafinejad Clinical Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, I.R. Iran.

3- Anesthesiology department, Labbafinejad Clinical Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

4- Department of Radiology, Shhad-e-Tajrish Hospital, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, I.R. Iran.

5- Advanced Diagnostic and Interventional Radiology Research Center (ADIR), Tehran University of Medical Sciences, Tehran, I.R. Iran.

6- Department of Adult Nephrology, Labbafinejad Clinical Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, I.R. Iran.

7- General practitioner, Young Researchers and Elite Club, Islamic Azad University, Tehran Medical Sciences Branch, Tehran, I.R. Iran.

8- Department of Physiology, Faculty of Medicine, Tehran Medical Sciences Branch, Islamic Azad University, Tehran, I.R. Iran.

Received: 2021/08/1 | Accepted: 2021/12/4

Abstract:

Background: Coronavirus infection in patients with pre-existing diabetes mellitus has been shown to indicate a poorer outcome compared to non-diabetic cases. This study aimed to explore disease severity and mortality in patients infected with Coronavirus 2019 disease (COVID-19) between these two groups.

Materials and Methods: The current analytical cross sectional study reviewed the medical records of 99 patients hospitalized with laboratory-confirmed COVID-19 from February 14th to February 26th, 2020. The cases were divided into non-diabetic (n=77) and diabetic (n=22) groups. The differences in clinical symptoms, biochemical parameters, length of hospital stay, CT scan analysis, and the proportion of the patients with the outcome of mortality were compared.

Results: The statistical analysis illustrated that most of the patients were male, and compared to non-diabetic, patients with diabetes were significantly older ($P=0.01$). Results indicated a considerable increase in ALP, vitamin D, pO₂ levels of serum and a decrease in SpO₂ ($P<0.05$). The patients with co-existing metabolic disorders, such as cardiovascular diseases were significantly higher in the diabetic group ($P<0.05$). Statistics evaluation did not show significant differences between the two groups in terms of other assessed factors and CT images.

Conclusion: Based on the current study, it seems that diabetic and non-diabetic patients have almost similar clinical and paraclinical findings, so additional investigations with larger sample sizes are needed to achieve more accurate results.

Keywords: Diabetes mellitus (DM), COVID-19, Mortality

***Corresponding Author**

Email: L_karkhaneh@yahoo.com

Tel: 0098 212 200 6660-7

Fax: 0098 212 200 6660

Conflict of Interests: No

Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences, February, 2022; Vol. 25, No 6, Pages 1313-1323

Please cite this article as: Karkhaneh S, Abrishami AR, Gharaei B, Vagheitarbar R, Alborzi-Avanaki M, Samadian F, et al. The effect of diabetes mellitus on clinical, biochemical indications and mortality in patients with COVID-19; an analytical cross sectional study. **Feyz** 2022; 25(6): 1313-23.

تأثیر دیابت شیرین بر علائم بالینی، یافته‌های آزمایشگاهی و مرگومیر بیماران مبتلا به COVID-19: یک مطالعه مقطعی - تحلیلی

*^۱ سمیه کارخانه، علیرضا ابریشمی، ^۲ بابک قرایی، رضا واقعی تبار، ^۳ مهسا البرزی اوانکی، فریبا صمدیان، ^۴ علی زارع، ^۵ لیلا کارخانه

خلاصه:

سابقه و هدف: بنابر مطالعاتی که تابه‌حال صورت گرفته، ابتلا به ویروس کرونا در بیماران دیابتی نسبت به موارد غیردیابتی پیامدهای بالینی شدیدتری بهدلیل داشته است: از این‌رو، مطالعه حاضر با هدف بررسی شدت بیماری و مرگومیر در بیماران آلوده به COVID-2019 بین این ۲ گروه انجام شده است.

مواد و روش‌ها: در مطالعه مقطعی - تحلیلی حاضر، سوابق بالینی ۹۹ بیمار بستری با تشخیص آزمایشگاهی مثبت کووید-۱۹، از ۱۴ فوریه تا ۲۶ فوریه سال ۲۰۲۰ بررسی شد. بیماران به ۲ گروه غیردیابتی (۷۷ نفر) و دیابتی (۲۲ نفر) تقسیم شدند و علائم بالینی، پارامترهای بیوشیمیایی خون، مدت زمان بستری، یافته‌های سی‌تی اسکن و میزان مرگومیر آن‌ها مقایسه گردید.

نتایج: براساس نتایج، بیشتر بیماران مذکور بودند و در مقایسه با بیماران غیردیابتی، گروه دیابتی به طور معناداری مسن‌تر بودند ($P=0.01$). همچنین در گروه دیابتی آنژیم کبدی آکالین فسفاتاز، ویتامین D و فشار اکسیژن خون افزایش و میزان اشباع هموگلوبین کاهش یافته بود ($P<0.05$). همراهی با بیماری‌های قلبی - عروقی در گروه دیابتی به طور معنی‌داری بیشتر بود ($P<0.05$). بررسی سایر موارد، تفاوت معنی‌داری را بین دو گروه نشان نداد.

نتیجه‌گیری: براساس مطالعه انجام شده به نظر می‌رسد که بیماران دیابتی و غیردیابتی دارای یافته‌های بالینی و پاراکلینیک تقریباً مشابه می‌باشند، از این‌رو تحقیقات گستره‌تر با حجم نمونه‌های بزرگ‌تر برای دستیابی به نتایج دقیق‌تر موردنیاز است.

وازگان کلیدی: دیابت شیرین، کووید-۱۹، مرگومیر

دو ماهنامه علمی - پژوهشی فیض، دوره بیست و پنجم، شماره ۶، بهمن - اسفند ۱۴۰۰، صفحات ۱۳۲۴-۱۳۱۴

طبق جدیدترین آمار سازمان بهداشت جهانی، تعداد مبتلایان قطعی کووید-۱۹ تاکنون (سپتامبر ۲۰۲۱) حدود ۲۳۰ میلیون نفر بوده است و علیرغم تلاش‌های بسیار در سراسر جهان، تعداد کشته‌شدگان آن به طور قابل توجهی در حال افزایش است. ویروس کرونا نه تنها بر سیستم تنفسی تأثیر می‌گذارد؛ بلکه می‌تواند سایر ارگان‌ها را نیز درگیر کرده، منجر به افزایش شدت بیماری گردد [۳،۲]. مهم‌ترین دلیل این پدیده بیان گیرنده اصلی ویروس کرونا است که به عنوان آنژیم مبدل آنژیوتانسین-۲ (Angiotensin-(1-7) converting enzyme 2, ACE-2) در سیستم تنفسی و سایر ارگان‌ها مانند قلب، دستگاه گوارش، کلیه و لوزالمعده شناخته می‌شود [۲]. اثر متقابل ACE-2 با گلیکوپروتئین‌های نیزه‌ای شکل که در سطح SARS-COV-2 قرار گرفته است، باعث فعل‌شدن عملکردهای مختلف پروتولیتیک سرین پروتاز غشایی (Transmembrane Serine Protease 2, TMPRSS2) و پروتاز Furin می‌شود، که درنهایت ورود ویروس به داخل سلول‌ها را بهدلیل دارد. بدین‌ترتیب منجر به برانگیخته شدن پاسخ‌های التهابی و درنتیجه افزایش سطح سیتوکین‌ها می‌شود، بنابراین می‌تواند به بسیاری از ارگان‌ها آسیب برساند [۴]. پیامدهای بالینی COVID-19 در افراد دارای بیماری‌های مزمن زمینه‌ای در مقایسه با سایر بیماران شدیدتر است [۵،۶]. دیابت شیرین بکی

مقدمه

بیماری کرونایروس ۲۰۱۹ (کووید-۱۹) توسط ویروسی پوشش‌دار ایجاد می‌شود که تحت عنوان سیندرم تنفسی حاد شدید Severe acute respiratory syndrome (SARS-CoV-2) شناخته می‌شود و در بسیاری از کشورها منجر به یک چالش همه‌گیر قابل توجه، شده است [۱].

۱. گروه آموزشی مرکز تحقیقات بالینی لبافی‌نژاد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۲. گروه رادیولوژی، مرکز تحقیقات بالینی لبافی‌نژاد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۳. گروه بیوشی، مرکز تحقیقات بالینی لبافی‌نژاد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۴. بخش رادیولوژی، بیمارستان شهدای تجریش، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۵. مرکز تحقیقات رادیولوژی نوین و تهاجمی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۶. گروه نفرو‌لولوژی بزرگ‌سالان، مرکز تحقیقات بالینی لبافی‌نژاد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۷. باشگاه پژوهشگران جوان و نخبگان، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۸. گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، واحد علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

*لشان نویسنده مسئول،

تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم پزشکی تهران، دانشکده پزشکی، گروه فیزیولوژی

تلفن: ۰۲۱۲۲۰۰۶۶۶۷ - ۰۲۱۲۲۰۰۶۶۶۷

پست الکترونیک: l_karkhaneh@yahoo.com

تاریخ پذیرش نهایی: ۱۴۰۰/۹/۱۳

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۵/۱۰

گردید. بیماران با تشخیص آزمایشگاهی مثبت COVID-19 به دو گروه تقسیم شدند: بیماران غیردیابتی (۷۷ نفر) و افراد با سابقه پزشکی دیابت شیرین نوع ۲ (۲۲ نفر). تشخیص عفونت SARS-CoV-2، از طریق آزمایش ترانس کرپتاز معکوس واکنش زنجیره‌ای پلیمراز (Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction, RT-PCR) بروی نمونه‌های جمع‌آوری شده از دستگاه تنفسی فوقانی بیماران طبق پروتکل ارائه شده توسط سازمان بهداشت جهانی (WHO) انجام شد. به علاوه، تصاویر سی‌تی‌اسکن قفسه سینه بیماران نیز برای بررسی تغییرات پاتولوژیک افراد دیابتی در مقایسه با بیماران غیردیابتی مبتلا به COVID-19 مورد بررسی قرار گرفت. طراحی این مطالعه توسط کمیته اخلاق مرکز تحقیقات بالینی لبافی نژاد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران بررسی شد و با شناسه IR.SBMU.RETECH.REC.1399.147 مورد تصویب کمیته اخلاق واقع گردید. در این مطالعه، اطلاعات دموگرافیک، علائم و نشانه‌های مهم بالینی، از جمله درجه حرارت بدن (Temperature,T)، تب، سرفه، تنگی نفس، میالژی یا درد عضلانی، لرز، سردرد، گلودرد، درد شکم، تهوع، اسهال، سابقه مصرف سیگار، وجود بیماری‌های زمینه‌ای، مانند بیماری انسداد Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD، بیماری ایسکمیک قلب (Ischemic Heart Disease), Hypertension, HTN، افزایش فشار خون (Hypertension, IHD)، آرتریت روماتوئید (Rheumatoid arthritis, RA)، آسم، بیماری‌های کبدی، و همچنین مدت زمان بستره در بیمارستان و میزان مرگ‌ومیر از پرونده بالینی الکترونیکی بیماران استخراج شد (جدول شماره ۱). همچنین سی‌تی‌اسکن بیماران مطالعه اخیر از نظر محل درگیری ریوی (zone) فوقانی، میانی و تحتانی، وجود reticular pattern، consolidation، ground glass opacity و یا وجود mixed pattern موردارزیابی قرار گرفت و نتایج حاصل از آن بین دو گروه مقایسه شد (جدول شماره ۳). آنالیزهای آزمایشگاهی: آنالیزهای بیوشیمیابی، شامل قند خون ناشتا (FBS)، آنژیم‌های کبدی آسپارتات آمینو ترانس‌فراز (AST) و آلانین ترانس آمیناز (ALT)، آلکالن فسفاتاز (ALP)، میزان بیلی‌روین تام خون، لاکتات دهیدروژناز (LDH)، کراتین فسفوکیناز (CPK)، تری‌پونین، ویتامین D، کراتینین (Cr)، نیتروژن اوره خون (BUN)، کلسیم (Ca)، منیزیم (Mg)، سدیم (Na)، پتاسیم (K)، پروتئین pH و توسط کیت‌های آزمایشگاهی (CRP) C-Reactive (CRP)، (Parsazmun, Karaj, Iran) اندازه‌گیری شدند. مربوطه CBC (Complete blood count)، نسبت نوترووفیل همچنین،

از مهم‌ترین بیماری‌های مزمن است که در همه‌گیری کنونی توجه بسیاری از محققان را به خود جلب کرده است، چرا که بروز علائم و شدت عفونت‌های تنفسی همچون بیماری همه‌گیر آنفلونزا (SARS) و نوع A (H1N1) 2009، سندرم تنفسی خاورمیانه (Middle East respiratory syndrome-related MERS-CoV) در افراد دیابتی در مقایسه با بیماران غیردیابتی شدیدتر بوده است [۷-۹]. دیابت یک سندرم متابولیک شایع است که با ایجاد اختلال در متابولیسم بدن مانند افزایش قند خون و مقاومت به انسولین مشخص می‌شود. این ناهنجاری‌ها می‌توانند با تحریک سیتوکین‌های التهابی و استرس اکسیدانتیو بر سیستم ایمنی بدن تأثیر بگذارند و منجر به نتایج شدیدتر در افراد مبتلا به COVID-19 شوند [۱۰-۱۲]. عواملی که به طور بالقوه می‌توانند COVID-19 قابلیت ابتلای بیماران دیابتی به COVID-19 را افزایش دهند، شامل افزایش آنزیم ACE-2، پروتئینز Furin و سیتوکین‌های التهابی مانند ایترولوکین-۶، کاهش عملکرد سلول T و وجود سایر اختلالات متابولیکی مانند بیماری‌های قلبی - عروقی، چاقی، بیماری کبد چرب و افزایش فشار خون می‌باشند [۱۴,۱۳]. مطالعات متعددی در چین، انگلستان و ایتالیا نشان داده است که ابتلا به SARS-COV2 در افراد دیابتی پیامدهای بالینی شدیدتری داشته و خطر مرگ‌ومیر آنها در مقایسه با دیگران بیشتر است [۱۴-۶,۱۶]. با این حال، بررسی‌های انجام شده بروی ۱۹۶ بیمار دیابتی مبتلا به COVID-19 توسط Yan و همکاران، رابطه مشخصی بین دیابت و شدت بیماری را نشان نداد [۱۷]. از آنجا که مطالعات اخیر به دلیل تفاوت در آزمایشات بالینی، شرایط مراقبت‌های بهداشتی، نزد افراد موردمطالعه و سایر عوامل، نتایج متفاوتی را نشان دادند، این مطالعه مقطعی - تحلیلی با هدف ارزیابی نقش دیابت نوع ۲ بر شدت مرگ‌ومیر ناشی از COVID-19 در مقایسه با بیماران غیردیابتی طراحی شده و با بررسی علائم بالینی، پارامترهای بیوشیمیابی و توموگرافی کامپیوتی قفسه سینه (CT) بیماران بستره در بیمارستان لبافی نژاد تهران انجام گرفته است.

مواد و روش‌ها

طراحی و جمعیت موردمطالعه: در این مطالعه مقطعی - تحلیلی، پرونده‌پزشکی ۹۹ بیمار مبتلا به COVID-19 که از ۱۴ فوریه تا ۲۶ فوریه سال ۲۰۲۰ در بیمارستان لبافی نژاد تهران بستره بودند، بررسی شد و اطلاعات دموگرافیک، علائم بالینی و نتایج آزمایشات بیماران پس از اخذ رضایت آگاهانه از آنها، استخراج

دیگر، درصد RA، آسم و استعمال دخانیات در بین بیماران غیردیابتی در مقایسه با بیماران دیابتی کمی بالاتر بود. با این حال، هیچ یک از این اختلافات از نظر آماری معنی دار نبودند. بررسی نتایج نشان داد که میزان مرگ و میر در بیماران غیردیابتی بیشتر از بیماران دیابتی است، درحالی که مدت زمان بستری در بیمارستان در هر دو گروه مشابه بود (8 ± 11 در مقابل 8 ± 11 روز). جدول شماره ۱، فراوانی و درصد هریک از موارد ذکر شده را به اختصار نشان می دهد. جدول شماره ۲ یافته های آزمایشگاهی بیماران را به طور خلاصه نشان می دهد. گروه دیابتی نسبت به گروه غیردیابتی سطح FBS به طور قابل توجهی بالاتر داشتند ($P=0.01$). تعداد گلوبول های سفید خون در بیماران دیابتی در مقایسه با گروه غیردیابتی افزایش مختصری داشت. با این حال، اختلاف معنی داری در تعداد لنفوцит، نوتوفیل، انوزیتوفیل و همچنین هموگلوبین (Hb)، پلاکت (PLT) و پارامترهای NLR بین دو گروه وجود نداشت. علیرغم افزایش قابل توجه سطح پروتئین C-reactive به عنوان یک شاخص النهایی مهم، تفاوت معناداری بین افراد دیابتی و غیردیابتی از این نظر مشاهده نشد. سطح پلاسمایی یون های معدنی (BUN, Cr (Mg, K, Ca, Na), LDH, ALT, AST و کبدی، مانند بیلی روبین تام، آنزیم های افزایش معنی داری بین دو گروه نشان نداد. قابل توجه ترین یافته، افزایش معنی دار سطح آلkalin فسفاتاز (ALP) ($P=0.05$) و ویتامین D ($P=0.05$) در بیماران دیابتی در مقایسه با بیماران غیردیابتی بود. با این حال، هیچ تفاوت معنی داری در سطح تروپونین بین ۲ گروه مشاهده نگردید. سطح pH، pCO₂ و pO₂ HCO₃ در دو گروه تقریباً مشابه بود. در این میان، افزایش SpO₂ ($P=0.07$) و کاهش ($P=0.01$) در بیماران دیابتی در مقایسه با افراد غیردیابتی از جمله یافته های قابل توجه می باشد. جدول شماره ۳ تغییرات CT اسکن قفسه سینه بیماران COVID-19 دیابتی و غیردیابتی را نشان می دهد. گرچه Ground Opacity و Consolidation در درصد بالاتری از بیماران دیابتی وجود داشت، اما تفاوت بین دو گروه از نظر آماری معنی دار نبود (شکل شماره ۱).

(Neutrophil To Lymphocyte Ratio ,NLR) از طریق دستگاه Cell Counter hematology analyzer، و گازهای خونی (SpO₂، sysmex k-1000 japan) نیز به کمک دستگاه آنالایزر گازهای خونی (OPTITM CCA-TS2 Blood Gas Analyzer, OPTI Medical, USA) اندازه گیری و ثبت گردیدند. جدول شماره ۲ مقادیر نرمال و ثبت شده پارامترهای بیوشیمیایی نامبرده را در زمان پذیرش بیماران نشان می دهد.

آنالیز آماری

کلیه داده ها پس از استخراج و کد گذاری، توسط برنامه آماری SPSS (ویرایش ۲۲) موردن بررسی آماری قرار گرفتند؛ آزمون نرمالیتی Kolmogorov برای بررسی توزیع نرمال داده ها انجام شد. در ادامه، داده های کمی توسط آزمون تی مستقل-t) (Chi test) و داده های کیفی با استفاده از آزمون مجدور کا (squared test) برای بررسی ارتباط بین متغیرهای طبقه ای مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. سطح معنی داری در این مطالعه کمتر از ۰.۰۵ در نظر گرفته شد.

نتایج

براساس تحلیل نتایج حاصل از مطالعه، میانگین سنی بیماران دیابتی به طور معناداری بالاتر از بیماران غیردیابتی بود (۱۳ ± ۶۲ مقابله ۵۳ ± ۱۵ سال، $P=0.01$). در هر دو گروه، تعداد بیماران مذکور بیشتر از مؤنث بود (۲۳/۵۴ در مقابل ۹/۱۳، مرد/زن) و از نظر جنسیت تفاوت معنی داری بین دو گروه مشاهده نشد (جدول شماره ۱). شایع ترین علامت بالینی در هر دو گروه غیردیابتی و دیابتی شامل تب، سرفه و تنگی نفس می باشد، این در حالی است که میالزی، لرز، سردرد، گلودرده، درد شکم، حالت تهوع و اسهال شیوع کمتری داشت. دمای اندازه گیری شده در بیماران غیردیابتی به طور قابل توجهی نسبت به افراد دیابتی بالاتر بود ($P=0.02$). وجود بیماری های زمینه ای، از جمله IHD بود ($P=0.01$) و $P<0.001$ HTN در گروه دیابتی در مقایسه با بیماران غیردیابتی به طور معنی داری بیشتر بود. علاوه بر این، بیماران دیابتی، سابقه COPD و بیماری کبدی بالاتری داشتند. از طرف

تأثیر دیابت شیرین بر علامت بالینی، یافته‌های آزمایشگاهی، ...

جدول شماره ۱- مقایسه نتایج اطلاعات دموگرافیک، بیماری زمینه‌ای، تظاهرات بالینی، مدت زمان بستری و پیامدهای بالینی بیماران کووید ۱۹ در

افراد دیابتی و غیردیابتی

P *	غیردیابتی (نفر)	دیابتی (۲۲ نفر)	
۰/۰۱	۱۵±۵۳	۱۴±۶۲	سن (سال)
۰/۴	۵۴±۲۳	۱۳±۹	جنس (مرد / زن)
۰/۶	۱۶±۲۲	۴±۲۰	تعداد تنفس (در دقیقه)
۰/۴	۱۸±۹۳	۹±۸۹	تعداد ضربان قلب (در دقیقه)
۰/۰۲	(٪۶۹) ۵۳	(٪۴۱) ۹	تب
۰/۸	(٪۷۰) ۵۴	(٪۶۸) ۱۵	سرمه
۰/۸	(٪۶۳) ۴۹	(٪۶۰) ۱۳	تنفسی نفس
۰/۶	(٪۲۸) ۲۲	(٪۳۶) ۸	درد عضلانی
۰/۹	(٪۲۱) ۱۶	(٪۱۸) ۴	لرز
۰/۹	(٪۱۷) ۱۲	(٪۱۴) ۳	سردرد
۰/۹	(٪۱۳) ۱۰	(٪۱۰) ۲	گلودرد
۰/۷	(٪۱۲) ۹	(٪۱۴) ۳	درد شکم
۰/۲	(٪۱۰) ۷	(٪۱۸) ۴	نهاخ
۰/۹	(٪۱۰) ۸	(٪۱۰) ۲	اسهال
۰/۰۱	(٪۱۴) ۱۱	(٪۴۱) ۹	بیماری ایسکمیک قلبی
۰/۰۰۱>	(٪۲۱) ۱۶	(٪۷۲) ۱۶	افزایش فشار خون
۰/۲	*	(٪۵) ۱	بیماری انسداد مزمن ریوی
۰/۲	*	(٪۵) ۱	بیماری کبدی
۰/۷	(٪۲۳) ۱۸	(٪۱۸) ۴	رومانتونید آرتریت
۰/۲	(٪۱۲) ۹	*	آسم
۰/۹	(٪۳) ۲	*	سیگار
۰/۱	(٪۱۷) ۱۳	(٪۵) ۱	مرگ و میر
۰/۳	۰/۹±۳۷/۱	۰/۷±۳۷/۴	درجه حرارت (سانتی گراد)
۰/۹	۸±۱۱	۸±۱۱	مدت زمان بستری (روز)

داده‌های کمی توسط آزمون تی مستقل (t-test) و داده‌های کیفی با استفاده از آزمون مجذور کا (Chi-squared) برای بررسی ارتباط بین متغیرهای طبقه‌ای مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. * در این مطالعه $P < 0.05$ به عنوان سطح معناداری بین بیماران دیابتی و غیردیابتی در نظر گرفته شد.

جدول شماره ۲- یافته‌های آزمایشگاهی مبتلایان کووید ۱۹ دیابتی و غیردیابتی در زمان پذیرش

Reference value	P*	غیردیابتی (نفر)	دیابتی (۲۲ نفر)	
۱۱۵-۷۰	۰,۰۱	۵۶±۸۷	۹۸±۱۸۰	قد خون ناشتا
				(میلی گرم در دسی لیتر)
۱۰,۱-۴	۰,۶	۲۴۷۲±۵۹۳۵	۳۱۱۵±۶۲۸۰	گلوبول سفید خون
				(۳۰ در میکرولیتر)
۶۰-۴۰	۰,۵	۱۲±۷۱,۵۴	۱۱±۷۲	نوتروفیل %
۴۰-۲۰	۰,۹	۱۱±۲۴	۱۰±۲۳	لتفوسيت %
۴-۱	۰/۶	۲±۱/۹	±۱,۶ ۰,۹	اوزن بیوفیل %
مرد: ۰/۵- ۱/۷	۰/۸	۰/۶±۰/۶	۰/۵±۰/۶	نسبت نوتروفیل به لتفوسيت
زن: ۰/۲- ۱/۲				
۴۵۰-۱۵۰	۰/۵	۱۰۰±۲۱۷	۹۰±۲۰۲	پلاکت (۱۰ در میکرولیتر)
مرد: ۱۳.۵-۱۸	۰/۸	۲/۴±۱۳/۵	۲.۸±۱۳.۶	هموگلوبین (میلی گرم در دسی لیتر)
زن: ۱۲-۱۶				
*	۰/۳	۲۰±۳۳/۶	۲۵±۳۹	CRP (میلی گرم در دسی لیتر)

۱-۰/۳	۰/۳	۰/۵±۰/۸	۰/۲±۰/۷	پیلی روین تام خون (میلی گرم در دسی لیتر)
مرد: ۴۱ > زن: ۳۱ >	۰/۹	۲۲±۲۷	۱۷±۲۸	آلائین ترانس آمیناز (واحد در لیتر)
مرد: ۳۷ > زن: ۳۱ >	۰/۶	۲۲±۳۱	۲۳±۳۵	آسپارتات آمینو ترانسفراز (واحد در لیتر)
۳۰۶-۸۰	۰/۰۵	۵۰±۱۳۰	۹۵±۱۷۰	آلکالین فسفاتاز (واحد در لیتر)
۱۹۰-۱۰۰	۰/۲	۴±۴۶۵	۵±۳۶۹	لاکات دهیدروژنаз (واحد در لیتر)
مرد: ۳۹-۳۰ زن: ۲۶-۱۹۲:۵	۰/۹	۶۲۲±۲۲۲	۲۷۷±۲۴۶	کراتین فسفو کیناز (واحد در لیتر)
۰,۱-۰	۰/۲	۰/۰۱±۰/۰۰۶	۰/۳۰±۰/۰۱۳	تروپوپین (نانو گرم در میلی لیتر)
Deficiency: <۱۰ Insufficiency: ۱۰-۲۹ Sufficiency: ۳۰-۱۰۰ Toxicity: >۱۰۰	۰/۰۵	۲۰±۳۱/۲	۳۱±۴۴	ویتامین دی (نانو گرم در میلی لیتر)
۲۳-۳	۰/۸	۴۲±۴۱/۷	۳۷±۴۳	BUN (میلی گرم در دسی لیتر)
مرد: ۰,۷-۱,۴ زن: ۰,۶-۱,۳	۰/۹	۱/۳±۱/۷	۱/۵±۱/۷	کراتینین (میلی گرم در دسی لیتر)
۱۱-۸,۶	۰/۴	۰/۶±۸/۶	۰/۸±۸/۷	کلسیم (میلی گرم در دسی لیتر)
مرد: ۱,۸-۲,۶ زن: ۱,۹-۲,۵	۰/۳	۰/۶±۲/۱	۰/۵۵±۲	منیزیم (میلی گرم در دسی لیتر)
۱۴۸-۱۳۴	۰/۳	۳/۳±۱۳۹	۳/۴±۱۳۸	سدیم (میلی اکی والان در لیتر)
۵/۲-۳/۵	۰/۲	۰/۶±۴/۲	۴/۴±۴/۴	پتاسیم (میلی اکی والان در لیتر)
	۰/۰۱	۴±۹۰	۶±۸۶	اشبع اکسیژن خون محیطی %
۷/۴۵-۷/۳۵	۰/۶	۰/۲±۷/۳	۰/۱±۷/۴	PH
۴۵-۳۵	۰/۵	۸±۳۹	۶±۳۸	فشار نسبی دی اکسید کربن (میلی متر جیوه)
۱۰۰-۸۰	۰/۰۷	۱۳±۳۱	۲۰±۳۹	فشار نسبی اکسیژن (میلی متر جیوه)
۲۶-۲۲	۰/۷	۵/۶±۲۳/۲	۳,۴±۲۳,۸	هیدروژن کربنات (میلی اکی والان در لیتر)

داده های کمی توسط آزمون تی مستقل (t-test) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. در این مطالعه $P < 0.05$ به عنوان سطح معناداری بین بیماران دیابتی و غیر دیابتی در نظر گرفته شد.

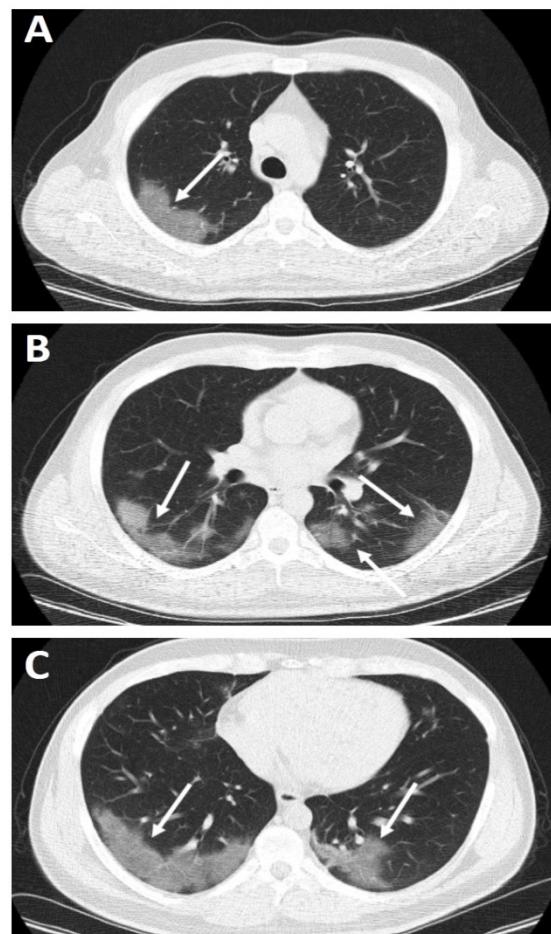
جدول شماره ۳- مقایسه یافته‌های سی‌تی اسکن در بیماران کووید ۱۹ دیابتی و غیردیابتی

P *	غیردیابتی (۷۷ نفر)	دیابتی (۲۲ نفر)	
۰/۳	۱/۹±۲/۲۳	۲±۲/۷	Total upper zone score
۰/۵	۲/۲±۳/۵	۲/۵±۳/۸	Total middle zone score
۰/۶	۲/۵±۳/۸	۲/۴±۳/۹	Total lower zone score
۰/۸	۶/۲±۹/۶	۶/۴±۱۰/۵	Total score of all zones
۰/۶	(٪۶۶) ۵۱	(٪۷۲) ۱۶	Presence of ground glass opacity
۰/۳	(٪۱۴) ۱۱	(٪۲۲) ۵	Presence of consolidation
۰/۷	(٪۹) ۷	(٪۵) ۱	Presence of reticular pattern
۰/۱	(٪۱۰) ۸	.	Presence of mixed pattern

داده‌های کمی توسط آزمون تی مستقل (t-test) و داده‌های کیفی با استفاده از آزمون مجدد کا (Chi-squared) برای بررسی ارتباط بین متغیرهای طبقه‌ای مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.* در این مطالعه $0.05 < P$ به عنوان سطح معناداری بین بیماران دیابتی و غیردیابتی در نظر گرفته شد.

بحث

از پایان سال ۲۰۱۹ COVID-19 به عنوان کانون بسیاری از مطالعات، مورد توجه قرار گرفته و در کنار آن پژوهش‌های مختلفی بر روی دیابت به عنوان عاملی پیش‌بینی کننده در روند بالینی و پیش‌آگهی آن متمرکز شده‌اند [۱۸،۱۹]. در این خصوص، برخی مطالعات نشان داده‌اند که دیابت بر روند بیماری تأثیر منفی می‌گذارد و مرگ‌ومیر ناشی از COVID-19 را افزایش می‌دهد [۱۸،۲۰،۲۱]. از این‌رو، هدف از این مطالعه گذشته‌نگر بررسی پیامدهای بالینی بیماران مبتلا به COVID-19 در افراد دیابتی در مقایسه با بیماران غیردیابتی است. نتایج مطالعه حاضر بیانگر آن بود که بیماران دیابتی و غیردیابتی مبتلا به COVID-19 بسترهای شده در بیمارستان لبافی نزد علائم بالینی، یافته‌های آزمایشگاهی و تصویربرداری (سی‌تی اسکن قفسه سینه) تقریباً مشابه را نشان دادند. به علاوه، تفاوت معنی‌داری در میزان مرگ‌ومیر میان دو گروه بیماران دیابتی و بیماران غیردیابتی مبتلا به COVID-19 مشاهده نگردید. براساس بسیاری از مطالعات گذشته‌نگر انجام شده، دو عامل سن و جنس مذکور از جمله عوامل اپیدمیولوژیکی مؤثر در ایجاد نتیجه نامطلوب بالینی در هر دو گروه بیماران دیابتی و غیردیابتی مبتلا به COVID-19 هستند [۵،۳]. براساس نتایج مطالعه حاضر، بیماران دیابتی مبتلا به COVID-19 حدود ۱۰ سال از گروه غیردیابتی مسن‌تر بودند، که این یافته با نتایج مطالعات قبلی مطابقت دارد [۳،۲۲]. هرچند تمام گروه‌های سنی مستعد ابتلا به COVID-19 هستند، اما افراد مسن دارای بیماری‌های زمینه‌ای از جمله دیابت، بیشتر در معرض ابتلا به SARS-COV-2 می‌باشند [۲۴،۲۳]. این وضعیت می‌تواند نتیجه اثرات ناشی از افزایش سن بر عملکرد سلول‌های T و سلول‌های



شکل شماره ۱ (A) تا (C)- آقای ۴۹ ساله با سابقه دیابت از ۵ سال پیش؛ تصاویر سی‌تی اسکن بدون کتراست قفسه سینه در روز چهارم ابتلا به کووید ۱۹، ۱۹ های متعدد ground glass patch (فلش‌های سفید) را در zone های مختلف هر دو ریه نشان می‌دهد.

همچنین، در آنالیز یافته‌ای آزمایشگاهی، شامل ALT، LDH، بیلی‌روبن، کراتین فسفوکیتاز، ترپونین، کراتینین، BUN و یون‌ها، هیچ تفاوت آماری بین بیماران دو گروه وجود نداشت. با این حال، سطح ALP خون در بیماران دیابتی در مقایسه با گروه غیردیابتی بالاتر بود. ALP در اکثر اعضای بدن وجود دارد و افزایش آن معمولاً به کبد و استخوان نسبت می‌یابد [۳۹]. هرچند در مطالعه دیگری بروی بیماران COVID-19، آئینوتروانسفرازهای کبدی، بیلی‌روبن‌تام و شاخص‌های بیوشیمیایی فوق‌الذکر در بیماران دیابتی به‌طور قابل توجهی بالاتر از بیماران غیردیابتی بود [۴۰،۴۱]، اما نتایج مطالعه انجام شده توسط Liu و همکاران، با یافته‌های کبدی نهاده شدند [۳۵]. بدلیل ماهیت گذشته‌نگربودن مطالعه حاضر و محدودیت‌های مربوط به آن، مطالعات بیشتری برای روشن شدن درگیری سلول‌های کبدی، میوکارد و کلیه ناشی از COVID-19 در بیماران دیابتی و غیردیابتی موردنیاز است. نتایج CT اسکن قفسه سینه می‌تواند به عنوان شاخصی برای تعیین شدت پنومونی SARS-COV-2 استفاده شود [۱۸،۴۲]. در مقیاس کمی، دریافتیم که امتیاز CT اسکن قفسه سینه در هر دو گروه دیابتی و غیردیابتی مشابه است (جدول شماره ۳). علاوه‌بر این، بیماران مبتلا به دیابت، سطح pO₂ بسیار بالاتری داشتند، به این معنی که هیپوکسی نشده، به تهییه مکانیکی نیاز پیدا نکردند [۱۴]. براساس گزارشات، کمبود ویتامین D با افزایش خطر ابتلا به دیابت شیرین و عفونت ویروس کرونا و همچنین افزایش خطر مرگ‌ومیر همراه است [۴۳،۴۴]، چراکه در از بین بردن عوامل بیماری‌زا در پاسخ اینمی ذاتی نقش دارد [۴۵]. بیماران دیابتی ما دارای ویتامین D سرمی قابل توجهی بالاتر از بیماران غیردیابتی بودند. علیرغم مطالعات متعددی که ارتباط کمبود ویتامین D و عفونت تنفسی ویروسی را اثبات یا رد کرده‌اند [۴۶–۴۸]، Alipio و همکاران پیشنهاد کردند که بیماران با سطح ویتامین D بالاتر، نتایج بالینی بهتری دارند [۴۹]. چندین مطالعه گذشته‌نگر، دیابت را به عنوان یکی از شایع‌ترین بیماری‌های همراه در بیماران مبتلا به عفونت SARS-COV-2 نشان داده‌اند، که منجر به نتایج بالینی ضعیف و مرگ‌ومیر می‌شود [۱۸،۳۱، ۱۵]، [۳۲]. تحلیل آماری مطالعه مقطعی – تحلیلی ما، نتایج تقریباً مشابه پاتوفیزیولوژیک و بیوشیمیایی را در هر دو گروه و همچنین نسبت کمتری از مرگ‌ومیر را در میان بیماران COVID-19 دیابتی (۵ درصد در مقابل ۱۷ درصد غیردیابتی، $P=0.01$) نشان می‌دهد. همانند هر مطالعه‌ای، مطالعه اخیر دارای محدودیت‌هایی است که نیاز به شناسایی و برطرف شدن دارند، از جمله؛ ابتدا می‌توان به حجم نمونه نسبتاً کم و عدم دسترسی به اطلاعات پیش از پذیرش

B باشد که به تجمع بیومارکرهای التهابی کمک می‌کنند [۲۵]. به علاوه، مشابه سایر مطالعات، اکثر بیماران بستری در بیمارستان مورد بررسی ما در هر دو گروه دیابتی و غیردیابتی مردان بودند [۳، ۱۶، ۲۲]. بررسی‌ها نشان می‌دهند که دلیل اصلی حساسیت بیشتر مردان به COVID-19 شیوع بیشتر مصرف دخانیات [۲۷،۲۶] در مردان است. دیابت ملیوتیس به دلیل همراهی با سایر اختلالات متابولیکی، به عنوان یک عامل کلیدی در بروز عاقب بالینی شدید در بیماران آلوده به انواع مختلف ویروس کرونا؛ مانند MERS، COPD، HTN، سابقه IHD و COVID-19 شناخته شده است [۹،۸]. نتایج مطالعه حاضر از نظر ابتلا به بیماری‌های همراه، مانند COVID-19، مطالعه COVID-19، سایه COPD، مطالعه بیماری‌های کبدی تفاوت معنی‌داری بین ۲ گروه را نشان می‌دهد [۲۹،۳۰]. برطبق مطالعات، بیان گیرنده ACE-2 در ارگان‌های مختلف (ریه، کلیه و کبد) در بیماران مبتلا به اختلالات گلوکز و لبید افزایش می‌یابد [۳۱]. با این حال، نتایج ما نشان داد که نسبت مرگ‌ومیر بین دو گروه تفاوت معنی‌داری ندارد. لازم به ذکر است که در مطالعه ما بیماران دیابتی مبتلا به آسم و مصرف سیگار را نداشته‌اند، این واقعیت ممکن است از عاقب جراثنایپذیر ویروس کرونا بر آسیب ارگان‌ها جلوگیری نموده، به تعداد کمتر مرگ‌ومیر در گروه بیماران COVID-19 دیابتی منجر شده باشد. براساس مطالعات، FBS بالا در ایجاد پیامدهای بالینی نامطلوب و مرگ‌ومیر بیماران دیابتی مبتلا به ویروس کرونا یک فاکتور مهم و مستقل است [۸،۳۲–۱۰]. همچنین افزایش سطح گلوکز خون، به دلیل ترشح هورمون‌های افزایش‌دهنده قند خون منجر به افزایش بیومارکرهای التهابی در بیماران دیابتی مبتلا به بیماری COVID-19 می‌شود [۳۲]. علل مذکور منجر به ایجاد اختلال در بیومارکرهای التهابی گردش خون شده، پاسخ اینمی بیماران دیابتی را در مقایسه با افراد غیردیابتی مختل می‌کند [۳۳،۳۴]. بنابر پژوهش‌های قبلی، دریافتیم که سطح FBS در بیماران دیابتی مبتلا به ویروس کرونا به‌طور قابل توجهی بالاتر از بیماران غیردیابتی است. با این حال، براساس ارزیابی بیومارکرهای التهابی، علیرغم افزایش سطح CRP سرمه و افزایش خفیف تعداد WBC در بیماران دیابتی، تفاوت معنی‌داری بین این گروه و گروه غیردیابتی مشاهده نشد، نتایج حاضر در راستای مطالعه Liu و همکاران است [۳۵]. مورد دیگر، ارتباط بین شرایط التهابی و افزایش نسبت نوتروفیل به لنفووسیت (NLR) می‌باشد [۳۶]. بر این اساس، افزایش NLR با شدت COVID-19 در بیماران مبتلا به دیابت ارتباط مستقیم دارد [۳۷،۳۸]. در حالی که مشخص شد که NLR در بیماران دیابتی مشابه بیماران غیردیابتی با COVID-19 است.

مبتلا به COVID-19 در این مطالعه می‌تواند کنترل رضایت‌بخش سطح گلوکز خون و دریافت مکمل ویتامین D به میزان کافی باشد (جدول‌های شماره‌های ۱ و ۲) که منجر به کاهش ترشح سیتوکین‌ها و پاسخ‌های التهابی در بیماران دیابتی مبتلا به COVID-19 شده، سطح پایین‌تری از مرگ‌ومیر را به همراه داشته باشند. درنهایت پیشنهاد می‌شود که مطالعات پیش‌رو با حجم نمونه‌های بزرگ‌تر و به جهت بررسی مکانیسم‌های سلولی و مولکولی مربوط به دیابت و COVID-19 انجام گیرد.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از مرکز تحقیقات بالینی بیمارستان لبافی‌نژاد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی که ما را در انجام این تحقیق یاری نمودند، تشکر و قدردانی می‌شود.

References:

- [1] 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. *Lancet* 2020; 395(10223): 507-13.
- [2] Singh AK, Gupta R, Ghosh A, Misra A. Diabetes in COVID-19: Prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations. *Diabetes Metab Syndr* 2020; 14(4): 303-10.
- [3] Apicella M, Campopiano M, Mantuano M, Mazoni L, Coppelli A, Del Prato S. COVID-19 in people with diabetes: understanding the reasons for worse outcomes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020.
- [4] Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* 2020; 181(2): 271-80.e8.
- [5] Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan YQ, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy* 2020; 75(7): 1730-41.
- [6] Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *Jama* 2020; 323(18): 1775-6.
- [7] Drucker DJ. Coronavirus Infections and Type 2 Diabetes-Shared Pathways with Therapeutic Implications. *Endocr Rev* 2020; 41(3): 457-470.
- [8] Drosten C, Günther S, Preiser W, van der Werf S, Brodt HR, Becker S, et al. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348(20): 1967-76.
- [9] Muniyappa R, Gubbi S. COVID-19 pandemic, coronaviruses and diabetes mellitus. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2020; 318(5): E736-e41.
- [10] Hussain A, Bhowmik B, do Vale Moreira NC. COVID-19 and diabetes: Knowledge in progress. *Diabetes Res Clin Pract* 2020; 162: 108142.
- [11] Knapp S. Diabetes and infection: is there a link?-A mini-review. *Gerontology* 2013; 59(2): 99-104.
- [12] Petrie JR, Guzik TJ, Touyz RM. Diabetes, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Clinical Insights and Vascular Mechanisms. *Can J Cardiol* 2018; 34(5): 575-84.
- [13] Deng S-Q, Peng H-J. Characteristics of and Public Health Responses to the Coronavirus Disease 2019 Outbreak in China. *J Clin Med* 2020; 9(2): 575.
- [14] Chen Y, Chen J, Gong X, Rong X, Ye D, Jin Y, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Type 2 Diabetes Patients Infected with COVID-19: A Retrospective Study. *Engineering (Beijing)* 2020; 6(10): 1170-7.
- [15] Ciardullo S, Zerbini F, Perra S, Muraca E, Cannistraci R, Lauriola M, et al. Impact of diabetes on COVID-19-related in-hospital mortality: a retrospective study from Northern Italy. *J Endocrinol Invest* 2021; 44(4): 843-50.
- [16] Alkundi A, Mahmoud I, Musa A, Naveed S, Alshawwaf M. Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 hospitalized patients with diabetes in the United Kingdom: A retrospective single centre study. *Diabetes Res Clin Pract* 2020; 165: 108263.
- [17] Yan Y, Yang Y, Wang F, Ren H, Zhang S, Shi X, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with severe covid-19 with diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2020; 8(1): e001343.

بیماران با توجه به اطلاعات محدود موجود در مورد روند کووید ۱۹ اشاره کرد. دوم، ما نوع درمان دارویی مورداستفاده برای COVID-19 در طول بستری در بیمارستان را در نظر نگرفتیم و بنابراین، نمی‌توانیم اثر مخدوش‌کننده آن را رد کنیم. سوم، داده‌های گمشده یا missing در درمان آنتی‌بیوتیکی بیماران می‌تواند منجر به خطأ در تحلیل و تفسیر نتایج شود و چهارم، سایر عوامل مانند شاخص‌های التهابی، هنگام پیش‌بینی نتیجه در بیماران باید موردنظر قرار می‌گرفتند.

نتیجه‌گیری

یافته‌های ما در مقایسه با مطالعات قبلی با حجم نمونه‌های بزرگ‌تر متفاوت بوده، نشان می‌دهد که دیابت بر شدت بیماری و خطر مرگ‌ومیر در بیماران COVID-19 تأثیر نمی‌گذارد. شاید بتوان گفت که دلایل اساسی مرگ‌ومیر پایین در بین افراد دیابتی

- [18] Guo W, Li M, Dong Y, Zhou H, Zhang Z, Tian C, et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab Res Rev* 2020; e3319.
- [19] Gentile S, Strollo F, Ceriello A. COVID-19 infection in Italian people with diabetes: Lessons learned for our future (an experience to be used). *Diabetes Res Clin Pract* 2020; 162: 108137.
- [20] Hill MA, Mantzoros C, Sowers JR. Commentary: COVID-19 in patients with diabetes. *Metabolism* 2020; 107: 154217.
- [21] Klonoff DC, Umpierrez GE. Letter to the Editor: COVID-19 in patients with diabetes: Risk factors that increase morbidity. *Metabolism* 2020; 108: 154224.
- [22] Chen Y, Yang D, Cheng B, Chen J, Peng A, Yang C, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Patients With Diabetes and COVID-19 in Association With Glucose-Lowering Medication. *Diabetes Care* 2020; 43(7): 1399-407.
- [23] Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382(18): 1708-20.
- [24] Wu Z, McGoogan JM. 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. *Jama* 2020; 323(13): 1239-42.
- [25] Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol*. 2020; 20(6): 363-74.
- [26] Cai H. Sex difference and smoking predisposition in patients with COVID-19. *Lancet Respir Med* 2020; 8(4): e20-e.
- [27] Gülsen A, Yigitbas BA ,Uslu B, Drömann D, Kilinc O. The Effect of Smoking on COVID-19 Symptom Severity: Systematic Review and Meta-Analysis. *Pulm Med* 2020; 2020: 7590207.
- [28] Zhao Y, Zhao Z, Wang Y, Zhou Y, Ma Y, Zuo W. Single-Cell RNA Expression Profiling of ACE2, the Receptor of SARS-CoV-2. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 202(5): 756-9.
- [29] Moftakhar L, Moftakhar P, Piraei E, Ghaem H, Valipour A, Azarbakhsh H. Epidemiological characteristics and outcomes of COVID-19 in diabetic versus non-diabetic patients. *Int J Diabetes Dev Ctries* 2021;1-6.
- [30] Eleamam NM, Hannawi H, Salmi IA, Naeem KB, Alokaily F, Hannawi S. Diabetes mellitus as a comorbidity in COVID-19 infection in the United Arab Emirates. *Saudi Med J* 2021; 42(2): 170-80.
- [31] Kreutz R, Algharably EAE-H, Azizi M, Dobrowolski P, Guzik T, Januszewicz A, et al. Hypertension, the renin-angiotensin system, and the risk of lower respiratory tract infections and lung injury: implications for COVID-19. *Cardiovasc Res* 2020; 116(10): 1688-99.
- [32] Soliman AT, Prabhakaran Nair A, Al Masalamani MS, De Sanctis V, Abu Khattab MA, Alsaad AE, et al. Prevalence, clinical manifestations, and biochemical data of type 2 diabetes mellitus versus nondiabetic symptomatic patients with COVID-19: A comparative study. *Acta Biomed* 2020; 91(3): e202001-•e.
- [33] Li S, Wang J, Zhang B, Li X, Liu Y. Diabetes Mellitus and Cause-Specific Mortality: A Population-Based Study. *Diabetes Metab J* 2019; 43(3): 319-41.
- [34] Berbudi A, Rahmadika N, Tjahjadi AI, Ruslami R. Type 2 Diabetes and its Impact on the Immune System. *Curr Diabetes Rev* 2020; 16(5): 442-9.
- [35] Liu Z, Li J, Huang J, Guo L, Gao R, Luo K, et al. Association Between Diabetes and COVID-19: A Retrospective Observational Study With a Large Sample of 1,880 Cases in Leishenshan Hospital, Wuhan. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020; 11: 478.
- [36] Shimada H, Takiguchi N, Kainuma O, Soda H, Ikeda A, Cho A, et al. High preoperative neutrophil-lymphocyte ratio predicts poor survival in patients with gastric cancer. *Gastric Cancer* 2010; 13(3): 170-6.
- [37] Duman TT, Aktas G, Atak BM, Kocak MZ, Erkus E, Savli H. Neutrophil to lymphocyte ratio as an indicative of diabetic control level in type 2 diabetes mellitus. *Afr Health Sci* 2019; 19(1): 1602-6.
- [38] Anurag A, Jha PK, Kumar A. Differential white blood cell count in the COVID-19: A cross-sectional study of 148 patients. *Diabetes Metab Syndr* 2020; 14(6): 2099-102.
- [39] Takhelmayum R, Thanpari C, Singh TP. Liver dysfunction in diabetic patients admitted in referral hospital. *Bali Med J* 2014; 3(3): 122-4.
- [40] Hanif M, Haider MA, Xi Q, Ali MJ, Ahmed MU. A Review of the Risk Factors Associated With Poor Outcomes in Patients With Coronavirus Disease 2019. *Cureus* 2020; 12(9): e10350.
- [41] Wang K, Zhang Z, Yu M, Tao Y, Xie M. 15-day mortality and associated risk factors for hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: an ambispective observational cohort study. *Intensive Care Med* 2020; 46(7): 1472-4.
- [42] 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. *Lancet* 2020; 395(10223): 497-506.
- [43] Singh SK, Jain R, Singh S. Vitamin D deficiency in patients with diabetes and COVID-19 infection. *Diabetes Metabolic Syndrome* 2020; 14(5): 1033-5.
- [44] Riachy R, Vandewalle B, Moerman E, Belaich S, Lukowiak B, Gmyr V, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 protects human pancreatic islets against cytokine-induced apoptosis via down-

- regulation of the Fas receptor. *Apoptosis* 2006; 11(2): 151-9.
- [45] Bhalla AK, Amento EP, Serog B, Glimcher LH. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ inhibits antigen-induced T cell activation. *J Immunol* 1984; 133(4): 1748-54.
- [46] Mohan M, Cherian JJ, Sharma A. Exploring links between vitamin D deficiency and COVID-19. *PLoS Pathog* 2020; 16(9): e1008874.
- [47] Zittermann A, Pilz S, Hoffmann H, März W. Vitamin D and airway infections: a European perspective. *Eur J Med Res* 2016; 21: 14.-
- [48] Robertsen S, Grimnes G, Melbye H. Association between serum 25-hydroxyvitamin D concentration and symptoms of respiratory tract infection in a Norwegian population: the Tromsø Study. *Public Health Nutr* 2014; 17(4): 780-6.
- [49] Alipio M. Vitamin D Supplementation Could Possibly Improve Clinical Outcomes of Patients Infected with Coronavirus-2019 (COVID-2019). *SSRN Electronic J* 2020; 3571484.