

Investigation the concentration of interleukin-6, interleukin-10, and vitamin D in diabetic patients with covid-19 hospitalized in the intensive care unit

Seifi-Skishahr F*, Nabilpour M

Department of Sports Physiology, Faculty of Educational Sciences and Psychology, University of Mohaghegh Ardabili, Ardabil, I.R. Iran.

Received: 2022/08/3 | Accepted: 2023/01/2

Abstract:

Background: Anti-cytokine considerations and other treatments in covid-19 patients with a history of diabetes can play an important role in preventing mortality. Therefore, the aim of this study was to investigation the concentration of IL-6, IL-10, and vitamin D in diabetic patients with covid-19 hospitalized in the intensive care unit.

Materials and Methods: The statistical population of this research was all diabetic patients with covid-19 hospitalized in the special care department. 16 of them were selected as a statistical sample by the census. Cytokines were measured using a special kit for IL-6 and IL-10 based on the manufacturer's instructions, using the ELISA method. A level above 30 ng/dL of vitamin D was considered as a sufficient level, and a level below that was considered as an insufficient and deficient level. Independent t-test was used to compare two groups. In addition, to reveal the effect size in the independent test, Cohen's D effect sizes were calculated for each group. The significance level of all statistical operations was determined by SPSS at the $P \leq 0.05$ level. Graphs were drawn using Graph Pad Prism 9.

Results: All diabetic patients infected with covid-19 suffered from vitamin D deficiency levels so, the level of vitamin D was between 10 and 20 ng/dl in all of them. Also, the results showed that the levels of both IL-6, IL-10 increased significantly in patients admitted to the intensive care unit compared to healthy individuals ($P \leq 0.05$).

Conclusion: It seems that measuring the level of IL-6, IL-10, and their ratio along with vitamin D can be used as a useful predictor to diagnosing special care measures in diabetic patients with covid-19.

Keywords: Diabetes, Coronavirus, Cytokine, Interleukin, Vitamin D

***Corresponding Author**

Email: f.seify@yahoo.com

Tel: 0098 914 353 0227

Fax: 0098 413 426 3690

Conflict of Interests: *No*

Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences, April, 2023; Vol. 27, No 1, Pages 61-66

بررسی غلظت اینترلوکین-۶، اینترلوکین-۱۰ و ویتامین D در بیماران دیابتی مبتلا به کووید-۱۹ بستری در بخش مراقبت‌های ویژه

فرناز سیفی^{۱*}، مقصود نبیل‌پور^۱

خلاصه:

سابقه و هدف: ملاحظات ضدسیتوکین و سایر درمان‌ها در بیماران کووید-۱۹ با سابقه دیابت می‌تواند نقش بسزایی در پیشگیری از مرگ‌ومیر داشته باشد. بنابراین هدف از پژوهش حاضر، بررسی غلظت IL-6، IL-10 و ویتامین D در بیماران دیابتی مبتلا به کووید-۱۹ بستری در بخش مراقبت‌های ویژه بود.

مواد و روش‌ها: جامعه آماری این پژوهش، کلیه بیماران دیابتی مبتلا به کووید-۱۹ بستری در بخش مراقبت‌های ویژه بود که ۱۶ نفر به صورت سرشماری انتخاب شدند. اندازه‌گیری سایتوکین‌ها با استفاده از کیت مخصوص IL-6 و IL-10 به روش الایزا انجام شد. سطح بالای ۳۰ نانوگرم / دسی‌لیتر ویتامین D به عنوان سطح کافی و پایین‌تر از آن به عنوان سطح ناکافی و کمبود در نظر گرفته شد. از آزمون آماری تی مستقل برای مقایسه دو گروه استفاده شد. همچنین برای آشکارسازی اندازه اثر در آزمون مستقل، اندازه‌های اثر D کوهن برای هر گروه محاسبه شد. کلیه عملیات آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS در سطح $P \leq 0.05$ انجام شد. نمودارها با استفاده از Graph Pad Prism 9 ترسیم شدند.

نتایج: تمامی بیماران دیابتی مبتلا به کووید-۱۹ از سطح کمبود ویتامین D رنج می‌بردند؛ به طوری که در تمامی آن‌ها سطح ویتامین D بین ۱۰ تا ۲۰ نانوگرم / دسی‌لیتر بود. همچنین نتایج نشان داد که سطوح هر دو IL-6 و IL-10 در بیماران بستری شده در بخش مراقبت‌های ویژه در مقایسه با افراد سالم افزایش معناداری داشت ($P \leq 0.05$).

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد اندازه‌گیری سطح اینترلوکین-۶ و ۱۰ و نسبت آن‌ها به همراه ویتامین D بتواند به عنوان پیش‌بینی‌کننده خوبی برای تشخیص اقدامات مراقبت‌های ویژه در بیماران دیابتی مبتلا به کووید-۱۹ مورد استفاده قرار گیرد.

واژگان کلیدی: دیابت، کروناویروس، سایتوکاین، اینترلوکین، ویتامین D

دوماه‌نامه علمی - پژوهشی فیض، دوره بیست و هفتم، شماره ۱، فروردین - اردیبهشت ۱۴۰۲، صفحات ۶۶-۶۱

مقدمه

افراد مبتلا به نوع شدید این بیماری، معمولاً به پذیرش در بخش مراقبت‌های ویژه (ICU) و تهویه مکانیکی نیاز دارند [۴]. همزمان با فازهای اساسی عفونت کووید-۱۹، ممکن است پاسخ ایمنی و التهابی میزبان به عفونت SARS-CoV-2 به مرحله پاسخ ایمنی ذاتی موضعی در ریه‌ها تقسیم شود (به عنوان مثال، احساس عفونت و دفاع ضدویروسی)، بعداً یک فاز پاسخ ایمنی موضعی / سیستمیک، به دنبال آن پاسخ‌های التهابی کنترل‌نشده و سندرم شبه طوفان سایتوکاین [۵، ۶]. همچنین ممکن است برخی از موارد شدید به سندرم زجر تنفسی حاد و نارسایی چندعضوی مبتلا شوند [۴، ۷]. مطالعات اخیر نشان داده‌اند که پاسخ التهابی بیش از حد و سندرم شبه طوفان سایتوکاین عامل اصلی شدت بیماری و مرگ در بیماران کووید-۱۹ است [۴، ۸]. ممکن است تشخیص زودهنگام و کاهش سطح سایتوکاین برای کاهش مرگ‌ومیر موارد شدید کووید-۱۹ حیاتی باشد [۹، ۱۰]. احتمالاً اندازه‌گیری سطوح سایتوکاین سرم به عنوان نشانگرهای زیستی التهابی برای کووید-۱۹ مکمل آزمایش تقویت اسیدنوکلئیک SARS-CoV-2 (NAAT) باشد و به ارزیابی وضعیت التهابی بیمار، نظارت بر پیشرفت بیماری و طبقه‌بندی بیماران کمک کند [۱۱، ۱۲]. اخیراً

چندین نشانگر زیستی بیوشیمیایی، بیوشیمیایی و التهابی در بیماران کووید-۱۹ مبتلا به بیماری زمینه‌ای، به پزشکان توجهی برای گنجاندن نشانگرهای زیستی در مقایسه با بیماری خفیف برای طبقه‌بندی خطر ارائه می‌دهد. در این بیماری، وجود لنفوپنی و طوفان سایتوکاین نقش مهمی در ایمونوپاتوژنز کروناویروس سندرم حاد تنفسی-۲ (SARS-CoV-2) دارد که به عوارض دیگری از جمله پنومونی، سندرم زجر تنفسی حاد (ARDS) Adult Respiratory Distress Syndrome، نارسایی تنفسی، شوک، نارسایی اندام‌ها و مرگ بالقوه منجر می‌شود [۳-۱].

۱. دانشیار فیزیولوژی ورزشی، گروه تربیت‌بدنی، دانشکده علوم تربیتی و روانشناسی، دانشگاه محقق اردبیلی، اردبیل، ایران
۲. دکتری فیزیولوژی ورزشی، گروه تربیت‌بدنی، دانشکده علوم تربیتی و روانشناسی، دانشگاه محقق اردبیلی، اردبیل، ایران

* نشانی نویسنده مسؤول:

اردبیل، دانشگاه محقق اردبیلی، دانشکده علوم تربیتی و روانشناسی، گروه تربیت‌بدنی

تلفن: ۰۹۱۴۳۵۳۰۲۲ | دورنویس: ۰۴۱ ۳۴۲۶۳۶۹۰

پست الکترونیک: f.seify@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۵/۱۲ | تاریخ پذیرش نهایی: ۱۴۰۱/۱۰/۱۲

ویتامین D با بیماری آنفلوانزا [۲۰]، بیماری انسدادی مزمن ریوی [۲۱] و عفونت‌های تنفسی فوقانی [۲۲] همراه است. تاکنون محدود مطالعاتی به بررسی اینترلوکین-۶، اینترلوکین-۱۰ و ویتامین D در بیماران دیابتی مبتلا به کووید-۱۹ پرداخته‌اند و با توجه به این که تمامی بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه درگیری بالای ۵۰ درصد ریه‌ها را داشتند، به نظر می‌رسد پی‌بردن به نسبت اینترلوکین-۶ به اینترلوکین-۱۰ با کمبود ویتامین D در بیماران دیابتی بتواند پیش‌بینی‌کننده درگیری ریه‌ها باشد که در آن صورت در کنار پایین آمدن هزینه‌های تشخیص، در مناطقی که امکان تصویربرداری از ریه‌ها وجود ندارد، یک روش جایگزین احتمالی برای تشخیص دیگر پیامدهای بیماری کووید-۱۹ می‌باشد. از طرفی مرگ‌ومیر بیماران کووید-۱۹ در جامعه بیماران دیابتی بیشتر از افراد غیر کوویدی است. بنابراین تعدادی از بیماران دیابتی مبتلا به کووید-۱۹ جامعه تحقیق بودند تا بهترین اقدامات مراقبتی برای کاهش خطر مرگ‌ومیر آن‌ها شناسایی شود. بنابراین هدف از تحقیق حاضر، بررسی اینترلوکین-۶ و ۱۰ و نسبت آن‌ها در بیماران دیابتی مبتلا به کووید-۱۹ می‌باشد.

مواد و روش‌ها

این مطالعه نیمه‌تجربی پس از کسب مجوز کمیته اخلاق در پژوهش از دانشگاه محقق اردبیلی (با کد IR.UMA.REC.1400.049) و رضایت‌نامه آگاهانه کتبی انجام شد. جامعه آماری این پژوهش کلیه بیماران دیابتی مبتلا به کووید-۱۹ با دامنه سنی ۴۲ تا ۶۸ سال بودند که از بهمن‌ماه ۱۴۰۰ تا اردیبهشت ۱۴۰۱ در بخش مراقبت‌های ویژه بیمارستان امام سجاد تبریز بستری شده بودند و تمامی آن‌ها به تعداد ۱۶ نفر (۹ مرد و ۷ زن) به صورت سرشماری به‌عنوان نمونه آماری انتخاب شدند. همچنین ۱۶ نفر به صورت تصادفی (۹ مرد و ۷ زن دیابتی) به‌عنوان گروه کنترل انتخاب شدند. نمونه خونی با حجم ۵ میلی‌لیتر از سیاهرگ بازویی در ساعت ۸ صبح به‌صورت غیرناشتا جمع‌آوری شد و با استفاده از سانتریفیوژ با سرعت ۳۰۰۰ دور در دقیقه سرم نمونه‌ها جداسازی گردید. سرم‌های به‌دست‌آمده تا هنگام آزمایش‌ها در فریز ۸۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. چنانچه آزمودنی‌ها بیماری‌های زمینه‌ای دیگری داشتند یا دارویی مصرف می‌کردند که می‌توانست بر نتایج آزمون تأثیرگذار باشد، کنار گذاشته شدند. دیگر معیار خروج، مرگ احتمالی بیماران منتخب و درگیری کبد و کلیه در افراد مبتلا بود. پس از اتمام طرح و تکمیل شدن نمونه‌گیری‌ها، برای تعیین مقادیر انواع سایتوکاین (IL-6, IL10)، نمونه‌ها از فریز خارج و در دمای اتاق

دریافته‌اند که بیماران مبتلا به کووید-۱۹ شدید سطوح بالاتری از سایتوکاین‌های التهابی (IL-1 β , IL-1RA, IL-6, IL-8, IL-18 یا TNF- α) را نسبت به بیماران بدحال بستری در بخش مراقبت‌های ویژه نشان می‌دهند. در تجزیه و تحلیل بیان ژن راه هوایی فوقانی در ۹۳ بیمار بالغ مبتلا به عفونت SARS-CoV-2، پاسخ‌های ایمنی ذاتی اولیه کاهش یافته بود [۱۱]. در همین راستا ممکن است اندازه‌گیری سطوح سرمی سایتوکاین‌های پیش‌التهابی، چندین کاربرد بالقوه در مدیریت کووید-۱۹ داشته باشد؛ از جمله ارزیابی خطر، نظارت بر پیشرفت بیماری، تعیین پیش‌آگهی، انتخاب درمان و پیش‌بینی پاسخ به درمان. اینترلوکین-۶ به‌عنوان یک بیومارکر التهابی شناخته شده است که به‌طور مداوم با پیشرفت بیماری کووید-۱۹ مرتبط است [۱۳]. Mandel و همکاران از سطح اینترلوکین-۶ برای پیش‌بینی مرگ‌ومیر ۳۰ روزه در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ بستری در بیمارستان استفاده کردند و حساسیت بالایی ۹۱/۷ درصد در مقدار ۱۶۳/۴ پیکوگرم / دسی‌لیتر به‌دست آوردند [۱۴]. Ruan و همکاران نشان دادند که افزایش سطح اینترلوکین-۶ به‌طور قابل توجهی با پیامدهای بالینی نامطلوب در ۱۵۰ مورد شدید کووید-۱۹ مرتبط بود [۱۵]. علاوه بر این، نشان داده شد که افزایش سطح اینترلوکین-۶ به‌طور مستقیم با بار ویروسی قابل تشخیص SARS-CoV-2 سرم در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ بدحال مرتبط است که نشان می‌دهد پتانسیل استفاده از اینترلوکین-۶ به‌عنوان یک هدف درمانی در بیماران شدید مبتلا به این بیماری التهابی شدید است [۱۶]. این یافته‌ها نشان می‌دهند که ممکن است اندازه‌گیری سطح اینترلوکین-۶ سرم برای ارزیابی اثربخشی درمان مفید باشد. از طرفی مک‌الوانی و همکاران یک پیش‌بینی‌کننده امتیاز پیش‌آگهی خطی نقطه‌ای (نمره دوپلین - بوستون) را براساس نسبت IL-10:IL-6 ایجاد کردند و دریافتند که امتیاز دوپلین - بوستون و تغییر در اینترلوکین-۶ نسبت به اینترلوکین-۱۰ از روز ۰ تا ۴، پیش‌بینی بهتری از پیامد بالینی را در ۸۰ بیمار مبتلا به کووید-۱۹ بستری در بیمارستان در روز هفتم نسبت به اینترلوکین-۶ به‌تنهایی به‌همراه داشت [۱۷]. این یافته‌ها کاربردهای بالقوه نسبت IL-6:IL-10 را در ارزیابی خطر پیامد ضعیف قریب‌الوقوع، تعیین زمان مناسب برای تشدید مراقبت، کمک به تصمیم‌گیری در مورد استفاده از تهویه مکانیکی، یا حتی ملاحظات ضدسایتوکاین و سایر درمان‌ها را گوشزد می‌کند [۱۷]. از طرفی برخی مطالعات به این نتیجه رسیدند که کمبود ویتامین D تاحدودی باعث تمایل به افزایش بار بیماری در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ شود [۱۹، ۱۸]. همچنین یافته‌ها حاکی از آن است که کمبود

اندازه اثر در آزمون مستقل از اندازه‌های اثر D کوهن برای هر گروه محاسبه شد. همچنین نسبت اینترلوکین-۶ به اینترلوکین-۱۰ در هر دو گروه محاسبه شد. سطح معنی‌داری کلیه عملیات آماری با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS در ویندوز $P \leq 0/05$ تعیین شد. نمودارها و جدول‌ها نیز با استفاده از نرم‌افزار Graph Pad Prism 9 ترسیم شدند.

نتایج

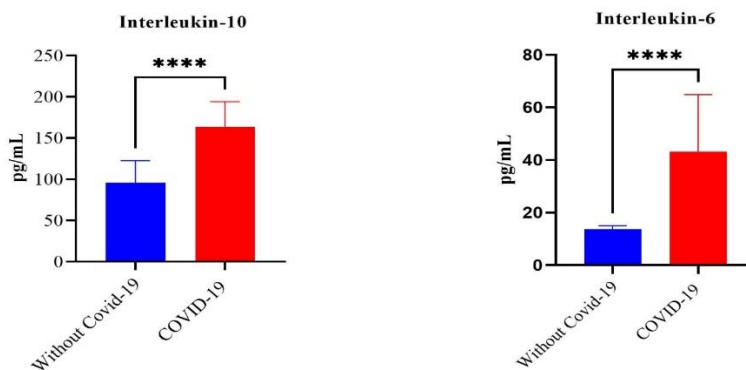
نتایج نشان داد که تمامی بیماران دیابتی مبتلا شده به کووید-۱۹ از سطح کمبود ویتامین D رنج می‌بردند؛ به طوری که در تمامی آن‌ها سطح ویتامین D بین ۱۰ تا ۲۰ نانوگرم / دسی‌لیتر بود. همچنین سطوح اینترلوکین-۶ و ۱۰ در بیماران بستری شده در بخش مراقبت‌های ویژه در مقایسه با افراد سالم افزایش معناداری داشت (جدول شماره ۱).

ذوب شدند. اندازه‌گیری سایتوکاین‌ها با استفاده از کیت مخصوص IL-6 و IL-10 و براساس دستورات تولیدکننده آن شرکت، بندرمد آمریکا (BENDER MED USA) و روش الیزا انجام شد. ضریب تغییرات درون آزمون و ضریب حساسیت اندازه‌گیری به ترتیب ۴ درصد و ۰/۰۹۴ پیکوگرم در میلی‌لیتر برای IL-6 و ۶/۲ درصد و ۱۹ پیکوگرم در میلی‌لیتر برای IL10 بود. همچنین اندازه‌گیری ویتامین D سرم با استفاده از کیت Euroimmun کشور آمریکا و به روش الیزا انجام شد. سطح بالای ۳۰ نانوگرم / دسی‌لیتر به عنوان سطح کافی، سطح ۲۰ تا ۳۰ به عنوان سطح ناکافی و سطح بین ۱۰ تا ۲۰ به عنوان کمبود تقسیم‌بندی شدند [۲۳]. تمام کیت‌ها و مواد مصرفی نیز جهت رساندن به دمای محیط به مدت ۲ ساعت در دمای اتاق قرار داده شدند. جهت بررسی طبیعی بودن داده‌ها از آزمون شاپیروویلیک استفاده شد. پس از حصول اطمینان از طبیعی بودن داده‌ها از آزمون آماری تی مستقل برای مقایسه دو گروه استفاده شد. علاوه بر این، برای آشکارسازی

جدول شماره ۱- مقایسه سایتوکاین‌های مورد اندازه‌گیری در افراد دیابتی غیر کووید-۱۹ و بیماران دیابتی مبتلا به کووید-۱۹

شاخص	بدون کووید-۱۹	کووید-۱۹	اندازه اثر (CI 95%)	t	P
اینترلوکین-۶ (pg/ml)	۱۳/۱±۴۷/۴۶	۴۳/۲۱±۱۹/۵۶	۱۵/۲۸(-۲/۸۱ تا ۱/۰۵)	-۵/۳۲	۰/۰۰۱
اینترلوکین-۱۰ (pg/ml)	۹۵/۲۶±۶۹/۵۳	۱۶۳/۳۰±۶۷/۴۷	۲۸/۵۷(-۳/۳۱ تا ۱/۴۲)	-۶/۵۱	۰/۰۰۱
نسبت اینترلوکین-۱۰ به ۶ (pg/ml)	۳۸/۱۶±۶۶/۶۳	۶۱/۲۳±۹۲/۸۸	۲۰/۵۷(-۱/۸۹ تا ۳/۴۸)	-۳/۰۹	۰/۰۰۴
ویتامین D	۶۶/۷۰±۱۶/۱۳	۱۶/۲۷±۷/۵۷	۹/۹۵(۲/۵۶ تا ۴/۹۳)	۸/۴۱	۰/۰۰۱

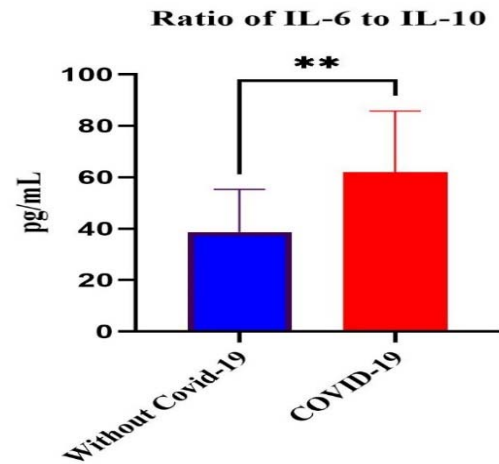
نتایج آزمون آماری تی مستقل نشان داد که میزان اینترلوکین-۶ افزایش ۳ برابری و اینترلوکین-۱۰ افزایش نزدیک به ۲ برابری را در بیماران دیابتی مبتلا به کووید-۱۹ داشت (شکل شماره ۱).



شکل شماره ۱- مقایسه اینترلوکین-۶ و ۱۰ در افراد دیابتی مبتلا به کووید-۱۹ و افراد سالم * نشان‌دهنده سطح معناداری ۰/۰۰۱ می‌باشد.

بیماران مبتلا به کووید-۱۹ در بخش مراقبت‌های ویژه (ICU) در مقایسه با بیماران غیر ICU به‌طور قابل توجهی بالاتر بود [۲۶]. ویژگی منحصربه‌فرد طوفان سایتوکاین در بیماری کروناویروس ۲۰۱۹ (COVID-19) افزایش چشمگیر اینترلوکین ۱۰ (IL-10) است. تصور می‌شد که این یک مکانیسم بازخورد منفی برای سرکوب التهاب است. با این حال، شواهد بالینی نشان می‌دهد که ممکن است افزایش چشمگیر IL-10 پیش‌التهابی اولیه نقش پاتولوژیک در شدت کووید-۱۹ ایفا کند [۲۷]. بدیهی است که نقش بالقوه افزایش سیستمیک IL-10 در پاتوژنز کووید-۱۹ و درمان‌های احتمالی اعتبار تجربی قوی را ایجاب می‌کند؛ اما مطمئناً نیازمند توجه بیشتر است [۲۸، ۲۷]. همچنین احتمال دارد IL-10 التهاب ناشی از سپسیس ویروسی را که در برخی از بیماران مبتلا به کووید-۱۹ شدید / بیمار مشاهده شده است، تقویت کند [۲۹]. از آنجایی که IL-10 به‌طور مستقیم سلول‌های CD8⁺ T عامل سیتوتوکسیک را در مطالعات انسانی گسترش می‌دهد، ممکن است بیش‌فعال‌سازی ایمنی تطبیقی در بیماران کووید-۱۹ به تشدید بیماری شدت بخشد. اگرچه این احتمال همچنان یک حدس است؛ اما فرض می‌شود که ممکن است اثرات ترکیبی IL-10 در ترویج تولید سایتوکاین‌های التهابی سیستمیک و تحریک فعال‌سازی و تکثیر سلول‌های T در بیماران کووید-۱۹ به یک فرآیند آسیب‌شناسی ایمنی کشنده کمک کند. همچنین یافته‌های پژوهش حاضر نشان داد که نسبت اینترلوکین-۶ به اینترلوکین-۱۰ افزایش معناداری داشت. تجزیه و تحلیل جامع علامت زیستی مولتی‌سایتوکاین (به‌عنوان مثال IL-6، TNF- α یا IL-10)، یا نسبت بین سایتوکاین‌های مختلف برای تغییر تعادل التهابی، ممکن است درک دقیق‌تری از وضعیت التهابی بیماران کووید-۱۹ ارائه دهد. از بررسی مقالات موجود در حال حاضر، می‌توان چندین نتیجه را در مورد اهمیت بالینی اندازه‌گیری سطوح سایتوکاین سرم برای کووید-۱۹ به‌دست آورد. اول، اندازه‌گیری سطوح سرمی سایتوکاین‌های پیش‌التهابی به‌عنوان نشانگرهای زیستی التهابی که ممکن است کاربردهای بالقوه‌ای در مدیریت بیماران کووید-۱۹ داشته باشد؛ از جمله ارزیابی خطر، نظارت بر پیشرفت بیماری، تعیین پیش‌آگهی، انتخاب درمان و پیش‌بینی پاسخ به درمان. علاوه‌براین، غلظت IL-10 به‌شدت با غلظت IL-6 و سایر نشانگرهای التهابی؛ مانند پروتئین واکنشگر C همبستگی دارد [۳۱، ۳۰]. به‌طور مشابه با IL-6، بیان بالای IL-10 می‌تواند نتایج ضعیف را در بیماران کووید-۱۹ پیش‌بینی کند [۳۲، ۳۰]. متاتالیز اخیر ۱۲۴۲ بیمار غیر شدید و ۹۱۵ بیمار کووید-۱۹ شدید از ۱۸ مطالعه بالینی، IL-6 و IL-10 را به‌عنوان متغیرهای کمکی

همچنین مقایسه نسبت اینترلوکین-۶ و ۱۰ نشان داد که این نسبت در افراد دیابتی مبتلا به کووید-۱۹ به‌طور معناداری بیشتر از افراد بدون کووید-۱۹ است (نمودار شماره ۲).



نمودار شماره ۲- مقایسه نسبت اینترلوکین-۶ به ۱۰ در افراد دیابتی مبتلا به کووید-۱۹ و افراد دیابتی بدون کووید-۱۹

بحث

هدف از پژوهش حاضر، بررسی اینترلوکین-۶، اینترلوکین-۱۰ و ویتامین D در بیماران دیابتی مبتلا به کووید-۱۹ بستری در بخش مراقبت‌های ویژه بود. نتایج نشان داد که میزان اینترلوکین-۶ به‌طور معناداری در بیماران دیابتی مبتلا به کووید-۱۹ افزایش داشت. همسو با پژوهش حاضر Coomes و همکاران در یک فراتحلیل نشان دادند که سطوح سرمی IL-6 در شرایط بیماری پیچیده کووید-۱۹ به‌طور قابل توجهی افزایش می‌یابد که به‌نوبه خود با پیامدهای بالینی نامطلوب مرتبط است. این مسأله نشان می‌دهد که ممکن است پیشرفت عفونت اولیه SARS-CoV-2 به بیماری پیچیده، نتیجه یک پاسخ ایمنی بیش از حد میزبان و آسیب خودایمنی باشد. این یافته‌ها از نیاز به مطالعات بالینی کنترل‌شده مداوم برای روشن کردن نقش تعدیل ایمنی، به‌ویژه از طریق مهار IL-6، در درمان کووید-۱۹ شدید حمایت می‌کند [۲۴]. به‌طور کلی، کارآزمایی‌های بالینی از استفاده گسترده آنتاگونیست‌های IL-6 در بیماران کووید-۱۹ بستری با بیماری خفیف تا متوسط پشتیبانی نمی‌کند، اما ممکن است آنتاگونیست‌های IL-6 در صورت استفاده سریع در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ شدید مفید باشند [۲۵]. همچنین نتایج پژوهش حاضر نشان داد که میزان اینترلوکین-۱۰ به‌طور معناداری در بیماران دیابتی مبتلا به کووید-۱۹ افزایش می‌یابد. در همین رابطه هانگ و همکاران نشان دادند که غلظت IL-10 محیطی در

و گزارش شده است که مصرف مکمل این ویتامین می‌تواند حدود دوسوم از میزان عفونت‌های تنفسی را در افرادی که دچار کمبود این ویتامین هستند، کاهش دهد [۴۰]. از محدودیت‌های پژوهش حاضر می‌توان به بررسی مردان و زنان در یک گروه اشاره کرد. در واقع محققان به دنبال آن بودند که وضعیت سایتوکاین‌ها را در افراد دیابتی مبتلا به کووید-۱۹ بستری در بخش مراقبت‌های ویژه بررسی کنند و به دلیل پایین بودن جامعه آماری، مردان و زنان در یک گروه بررسی شدند. بنابراین پیشنهاد می‌گردد در مطالعات آینده، مردان و زنان به صورت جداگانه مورد بررسی قرار گیرند.

نتیجه‌گیری

اندازه‌گیری برخی از سایتوکاین‌ها مثل اینترلوکین-۶ و ۱۰ و نسبت آن‌ها در بیماران کووید-۱۹ شاید بتواند پیشگوی خوبی برای اقدامات فوری درمانی باشد. همچنین به نظر می‌رسد بین کمبود ویتامین D و طوفان سایتوکاین‌ها ارتباط وجود داشته باشد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان بر خود لازم می‌دانند از رئیس اورژانس بیمارستان امام سجاد تبریز و همچنین از کارکنان بخش مراقبت‌های ویژه، نهایت تشکر و قدردانی را داشته باشند.

References:

- [1] Mahallawi WH, Khabour OF, Zhang Q, Makhdoum HM, Suliman BA. MERS-CoV infection in humans is associated with a pro-inflammatory Th1 and Th17 cytokine profile. *Cytokine* 2018; 1(104): 8-13.
- [2] Wong C, Lam CW, Wu AK, Ip WK, Lee NL, Chan IH, et al. Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome. *Clin. Exp. Immunol* 2004; 136(1): 95-103.
- [3] Nabilpour M, Sadeghi A. Effect of Eight-Week Aerobic Moderate-Intensity Continuous Training on IL-1 β and IL-13 Levels of Soleus Muscle Tissue in Male Diabetic Rats. *IJDM* 2021; 21(3): 129-138. [in Persian]
- [4] Ragab D, Salah Eldin H, Taeimah M, Khattab R, Salem R. The COVID-19 cytokine storm; what we know so far. *Front. Immunol* 2020; 11(3): 14-46.
- [5] Hall MW, Joshi I, Leal L, Ooi EE. Immune immunomodulation in coronavirus disease 2019 (COVID-19): strategic considerations for personalized therapeutic intervention. *Clin. Infect. Dis* 2022; 74(1): 144-148.
- [6] Shi Y, Wang Y, Shao C, Huang J, Gan J, Huang X, et al. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. *Nature Publishing Group* 2020; 27(5): 1451-1454.
- [7] Zaim S, Chong JH, Sankaranarayanan V, Harky A. COVID-19 and multiorgan response. *Curr Probl Cardiol* 2020; 45(8): 100618.

شناسایی کرد که شدت بیماری را به دقت پیش‌بینی می‌کرد [۳۳]. علاوه بر این، IL-10 زودتر از IL-6 در بیماران کووید-۱۹ افزایش می‌یابد [۳۲]. با توجه به نقش پاتولوژیک مدت طولانی IL-6 در CRS و مرگ‌ومیر ناشی از آن، آزمایش‌های بالینی زیادی برای سنجش اثربخشی مسدود کردن IL-6/IL-6R در درمان‌های بالقوه کووید-۱۹ انجام شده است. در مقابل، اهمیت بالینی مقادیر بالای IL-10 در سرم بیماران کووید-۱۹ به طور کلی به عنوان یک مکانیسم ضدالتهابی یا مهارکننده ایمنی (و در نتیجه نشانگر زیستی) در نظر گرفته می‌شود که توسط تجمع سریع سایتوکاین‌های پیش‌التهابی تحریک می‌شود؛ یک حلقه بازخورد منفی [۳۲]. همچنین در بررسی وضعیت ویتامین D در بیماران دیابتی مبتلا به کووید-۱۹ مشخص شد که همه آن‌ها سطح پایینی از ویتامین D را دارند. در همین رابطه Luo و همکاران نیز به ارتباط معکوس سطح سرمی ویتامین D و بروز شدت بیماری کووید پی‌بردند [۳۴]. به نظر می‌رسد بین کاهش غلظت سایتوکاین‌های پیش‌التهابی و افزایش سایتوکاین‌های ضدالتهابی ارتباط وجود دارد [۳۵]. از آنجایی که ویتامین D محرک قوی پپتیدهای ضد میکروبی در ایمنی ذاتی است، می‌تواند از انسان در مقابل باکتری [۳۶]، ویروس [۳۷] و قارچ‌ها [۳۸] محافظت کند. علاوه بر این، این ویتامین، تعدیل‌کننده ایمنی تطابقی می‌باشد [۳۹].

- [8] Noroozi R, Branicki W, Pyrc K, Łabaj PP, Pospiech E, Taheri M, et al. Altered cytokine levels and immune responses in patients with SARS-CoV-2 infection and related conditions. *Cytokine* 2020; 1(133): 155-143.
- [9] Titanji BK, Titanji BK, Farley MM, Mehta A, Connor-Schuler R, Moanna A, Cribbs SK, et al. Use of baricitinib in patients with moderate to severe coronavirus disease 2019. *Clin. Infect. Dis* 2021; 72(7): 1247-50.
- [10] Del Valle DM, Kim-Schulze S, Huang HH, Beckmann ND, Nirenberg S, Wang B, et al. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. *Nat. Med* 2020; 26(10): 1636-1643.
- [11] Seifi-Skishahr F, Nabilpour M. Introducing an Index to Predict Lung Involvement in Hypertensive Patients with COVID-19. *JNKUMS* 2022; 14 (3): 78-83. [in Persian].
- [12] Nabilpour M, Sadeghi F. Comparison of some anthropometric and physiological indices of professional bodybuilding after recovery of Covid-19 disease and their clinical manifestations during exercise. *Feyz* 2021; 25(3): 970-977. [in Persian].
- [13] Ponti G, Maccaferri M, Ruini C, Tomasi A, Ozben T. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2020; 57(6): 389-99.

- [14] Mandel M, Harari G, Gurevich M, Achiron A. Cytokine prediction of mortality in COVID-19 patients. *Cytokine* 2020; 134(4): 155-190.
- [15] Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med* 2020; 46(5): 846-848.
- [16] Chen X, Zhao B, Qu Y, Chen Y, Xiong J, Feng Y, et al. Detectable serum SARS-CoV-2 viral load (RNAemia) is closely correlated with drastically elevated interleukin 6 (IL-6) level in critically ill COVID-19 patients. *Clin. Infect. Dis* 2020; 71(8):1937-1942
- [17] McElvaney OJ, McElvaney OJ, Hobbs BD, Qiao D, McElvaney OF, Moll M, McEvoy NL, Clarke J, et al. A linear prognostic score based on the ratio of interleukin-6 to interleukin-10 predicts outcomes in COVID-19. *EBioMedicine* 2020; 1(61): 103026.
- [18] Kara M, Ekiz T, Ricci V, Kara Ö, Chang KV, Özçakar L. 'Scientific Strabismus' or two related pandemics: coronavirus disease and vitamin D deficiency. *Br J Nutr* 2020; 124(7): 736-741.
- [19] Motavari M, Skishahr FS, Nabilpour M, Mayhew J, Mamshali E, Afroundeh R. The Effect of Vitamin D Supplementation After Resistance Training on Physiological Characteristics in Futsal Players with Vitamin D Deficiency. *Int J Sports Sci* 2022; 5(1): 126610.
- [20] Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. *The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know.* *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(1): 53-58.
- [21] Lee JY, TY So, Thackray J. A review on vitamin d deficiency treatment in pediatric patients. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2013; 18(4): 277-291.
- [22] Lee MD, Lin CH, Lei WT, Chang HY, Lee HC, Yeung CY, et al. Does vitamin D deficiency affect the immunogenic responses to influenza vaccination? A systematic review and meta-analysis. *Nutrients* 2018; 10(4): 409.
- [23] Christakos S, Ajibade DV, Dhawan P, Fechner AJ, Mady LJ. Vitamin D: metabolism. *Rheumatic Dis Clin* 2012; 38(1): 1-1.
- [24] Coomes EA, Haghbayan H. Interleukin-6 in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol* 2020; 30(6): 1-9.
- [25] Jones SA, Hunter CA. Is IL-6 a key cytokine target for therapy in COVID-19? *Nat Rev Immunol* 2021; 21(6): 337-339.
- [26] 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.
- [27] Lu L, Zhang H, Dauphars DJ, He YW. A potential role of interleukin 10 in COVID-19 pathogenesis. *Trends Immunol* 2021; 42(1): 3-5.
- [28] Nabilpour M, Sadegi A, Faal Pakdeh M. The effect of two months of continuous exercise with chia (*Salvia hispanica* L.) supplement on the Internet-1 and 13 in Wistar diabetes rankings. *Feyz* 2021; 25(4): 1047-54. [in Persian]
- [29] Li H, Liu L, Zhang D, Xu J, Dai H, Tang N, Su X. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *Lancet* 2020; 395(10235): 1517-20.
- [30] Han H, Ma Q, Li C, Liu R, Zhao L, Wang W, et al. Profiling serum cytokines in COVID-19 patients reveals IL-6 and IL-10 are disease severity predictors. *Emerg Microbes Infect* 2020; 19 (1): 1123-30.
- [31] Jafari A, jahani M, Nabilpour M. The effect of aerobic exercise combined with supplementation of L-arginine on the response of C-reactive protein in obese men. *J Appl Sport Psychol* 2016; 3(2): 17-23. [in Persian]
- [32] Zhao Y, Qin L, Zhang P, Li K, Liang L, Sun J, et al. Longitudinal COVID-19 profiling associates IL-1RA and IL-10 with disease severity and with mild disease. *JCI Insight* 2020; 7: 5(13).
- [33] Dhar SK, Vishnupriyan K, Damodar S, Gujar S, Das M. IL-6 and IL-10 as predictors of disease severity in COVID-19 patients: results from meta-analysis and regression. *Helvion* 2021; 7(2): e06155.
- [34] Luo X, Liao Q, Shen Y, Li H, Cheng L. Vitamin D deficiency is associated with COVID-19 incidence and disease severity in Chinese people. *J Nutr* 2021; 151(1): 98-103.
- [35] Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, Baggerly CA, French CB, Aliano JL, et al. Evidence that vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths. *Nutrients* 2020; 12(4): 988.
- [36] Komatsuzawa H, Ouhara K, Yamada S, Fujiwara T, Sayama K, Hashimoto K, et al. Innate defences against methicillin - resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection. *J Pathol* 2006; 208(2): 249-260.
- [37] Klotman ME, Chang TL. Defensins in innate antiviral immunity. *Nat Rev Immunol* 2006; 6(6): 447-56.
- [38] Schwalfenberg GK. A review of the critical role of vitamin D in the functioning of the immune system and the clinical implications of vitamin D deficiency. *Mol Nutr Food Res* 2011; 55(1): 96-108.
- [39] Rondanelli M, Miccono A, Lamburghini S, Avanzato I, Riva A, Allegrini P, et al. Self-care for common colds: the pivotal role of vitamin D, vitamin C, zinc, and echinacea in three main immune interactive clusters (physical barriers, innate and adaptive immunity) involved during an episode of common colds—practical advice on dosages and on the time to take these nutrients/botanicals in order to prevent or treat common colds. *J Evid Based Complementary Altern Med* 2018; 9(2018): 5813095.
- [40] Bouillon R, Garmyn M, Verstuyf A, Segaert S, Casteels K, Mathieu C. Paracrine role for calcitriol in the immune system and skin creates new therapeutic possibilities for vitamin D analogs. *Eur J Endocrinol* 1995; 133(1): 7-16.