

Blood Levels of D-Dimer and its Relationship with the Occurrence of Headache in Patients with Type 2 Diabetes Infected with COVID-19

Maryam Bagheri,
Iraj Ahmadi,
Sajjad Salari

Associate Professor, Department of Physiology, Faculty of Medicine, Ilam University of Medical Sciences, Ilam, Iran

(Received February 15, 2023 ; Accepted April 26, 2023)

Abstract

Background and purpose: The SARS-CoV-2 can increase blood levels of D-dimer by causing thrombosis and affecting the homeostasis system. This study aimed at investigating the blood levels of D-Dimer and its relationship with the incidence of headache in patients with type 2 diabetes infected with COVID-19 who were admitted to Ilam Shahid Mostafa Hospital, Iran.

Materials and methods: We studied the patients hospitalized in Ilam Shahid Mostafa Hospital with COVID-19 (n=988) in two groups of with and without diabetes. Blood levels of D-dimer, and glucose, and also the incidence of headache were evaluated in all patients.

Results: Fasting blood sugar levels, blood levels of D-dimer, white blood cell count, and ESR significantly increased in diabetic patients with COVID-19 compared with the non-diabetic patients ($P < 0.001$). The incidence of headache was found to be significantly lower in diabetic patients than non-diabetic patients (n= 91, $P = 0.0009$).

Conclusion: According to present research, there is an inverse relationship between the blood levels of D-dimer and incidence of headache in diabetic people with COVID-19, as by increase in blood levels of D-dimer the incidence of headache decreased.

Keywords: COVID-19, D-Dimer, diabetes (II), headache

J Mazandaran Univ Med Sci 2023; 33 (221): 77-85 (Persian).

Corresponding Author: Sajjad Salari - Faculty of Medicine, Ilam University of Medical Sciences, Ilam, Iran.
(E-mail: sajjad.salari@medilam.ac.ir)

سطوح خونی دی-دایمر و ارتباط آن با بروز سردرد در افراد با دیابت نوع دو مبتلا به عفونت کووید-۱۹

مریم باقری
ایرج احمدی
سجاد سالاری

چکیده

سابقه و هدف: ویروس کووید-۱۹ می تواند باعث افزایش سطوح خونی دی دایمر (D-Dimer) از طریق ترومبوز و تاثیر بر سیستم هموستاز شود. این مطالعه با هدف بررسی میزان سطوح خونی دی دایمر و ارتباط آن با بروز سردرد در افراد دیابتی نوع II مبتلا به عفونت کووید-۱۹ بستری در بیمارستان شهید مصطفی شهر ایلام طراحی و اجرا شد

مواد و روش ها: در این مطالعه ۹۸۸ بیمار مراجعه کننده به بیمارستان شهید مصطفی شهر ایلام، شامل گروه مبتلایان به کووید ۱۹ دارای دیابت نوع دو و گروه مبتلایان به کووید ۱۹ بدون ابتلا به دیابت وارد مطالعه شدند. سطوح خونی دی دایمر، قند خون و میزان بروز سردرد در این بیماران مورد ارزیابی قرار گرفت.

یافته ها: سطح قند خون ناشتا، سطح خونی دی دایمر، تعداد گلبول سفید و سرعت رسوب گلبول های قرمز به طور معنی داری در بیماران دیابتی مبتلا به کووید ۱۹ بالاتر از بیماران غیر دیابتی بوده است ($P < 0/001$). در حالی که، میزان بروز سردرد در افراد دیابتی مبتلا به کووید ۱۹ نسبت به افراد غیر دیابتی مبتلا به کووید ۱۹ به طور معنی داری کاهش یافته بود ($P = 0/0009$ ، نفر، ۹۱).

استنتاج: با توجه به یافته های مطالعه حاضر، بین میزان سطوح خونی دی دایمر و بروز سردرد در افراد دیابتی مبتلا به کووید ۱۹ ارتباط معکوس وجود دارد و با افزایش میزان خونی دی دایمر بروز سردرد کاهش می یابد.

واژه های کلیدی: کووید ۱۹، دی دایمر، دیابت نوع دو، سردرد

مقدمه

اطلاعات کمی در مورد مکانیزم و زمان بروز سردرد در بیماران مبتلا به کووید ۱۹ وجود دارد. بنابراین علل مربوط به اثر مستقیم حمله ویروس به سیستم عصبی سندروم محتمل می باشد. بنابراین مراقبت های سردرد در بیماران کووید ۱۹ نیاز به توجه بیشتری دارد به خصوص در شرایط وجود بیماری های زمینه ای مانند دیابت (۲). بر اساس تقسیم بندی استاندارد بین المللی سردرد ICHD2 (The International Classification of Headache Disorders)

با توجه به پاندمی بیماری کووید-۱۹ در جهان و شیوع بالای آن در استان ایلام، بررسی همه جانبه این بیماری ضروری به نظر می رسد. علائم بالینی این بیماری دارای طیف گسترده ای است. مبتلایان بدون علائم، عفونت های تنفسی خفیف و ابتلا به پنومونیا در افراد مختلف دیده می شود (۱). یکی از مشکلات شایع در افراد مبتلا به عفونت کووید-۱۹ بروز سردرد و میالژیا می باشد. در حال حاضر

E-mail: sajjad.salari@medilam.ac.ir

مؤلف مسئول: سجاد سالاری - ایلام: بلوار پژوهش، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، دانشکده پزشکی

دانشیار، گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ایلام، ایران

تاریخ تصویب: ۱۴۰۲/۲/۶

تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۴۰۱/۱۲/۶

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۱۱/۲۶

در سال ۲۰۰۴، سردردها به دو گروه اصلی اولیه و ثانویه تقسیم می‌شوند. سردردهای اولیه مانند، میگرن، خوشه‌ای و تنشنی و سردردهای ثانویه به دلیل مشکلات کرانیال، چشم، گوش، بینی و سینوس‌ها، هم‌چنین به دنبال بیماری‌های عروقی داخل کرانیال مانند انوریسم و یا خارج کرانیال مانند کاروتیدینیا بروز می‌کنند. از طرفی آنفولانزا، مالاریا، فشارخون و هم‌چنین مصرف داروهای مختلف نیز می‌تواند عامل ایجاد سردردهای ثانویه باشند (۳).

آزمایش دی‌دایمر یکی از تست‌های حساس برای بررسی ترومبوز عروقی است. دی‌دایمر پلاسما که (۵،۴) محصول نهایی فیبرینولیز می‌باشد به‌عنوان فاکتور تعیین‌کننده پروگنوز در بسیاری از سرطان‌ها از جمله ریه، کولون، پستان و معده می‌باشد. هم‌چنین گزارش شده است که دی‌دایمر به‌طور نرمال در خون وجود ندارد تا زمانی که انعقاد صورت می‌گیرد. بنابراین دی‌دایمر می‌تواند به عنوان یک بیومارکر در ترومبوزیس محسوب شود (۶). هم‌چنین، قابل ذکر است که در انواع سردردهای حاد ناشی از اختلالات عروقی و نیز غیر مرتبط با تروما از میزان دی‌دایمر به‌عنوان بیومارکر استفاده می‌شود (۷).

میزان نرمال دی‌دایمر در پلاسما کم‌تر از ۰/۵ میکروگرم بر میلی‌لیتر می‌باشد. در مراحل آغازین ترومبوز، دی‌دایمر معمولاً کمی افزایش می‌یابد. بنابراین، ارزیابی اولیه و مداوم سطوح خونی دی‌دایمر در مبتلایان به کووید ۱۹ بعد از بستری شدن، می‌تواند در تشخیص بیماران با ضایعات قلبی کمک کند و احتمالاً می‌تواند مشکلات بعدی ابتلا به کووید ۱۹ را پیش‌بینی کند (۸). براساس مطالعات انجام گرفته، انعقاد منتشر داخل عروقی در بیماری کووید ۱۹، با کاهش معنی‌دار فیبرینوژن و افزایش معنی‌دار فیبرین و دی‌دایمر همراه می‌باشد. افزایش میزان فیبرین و دی‌دایمر مشخصه انعقاد منتشر داخل عروقی ناشی از عفونت می‌باشد (۹). علاوه بر این، سطوح خونی دی‌دایمر بیمار به میزان ۴ برابر حد نرمال در زمان بستری شدن می‌تواند به‌طور موثری مرگ و میر ناشی از کووید ۱۹ را پیش‌بینی کند (۱۰). هم‌چنین

برخی از محققان پیشنهاد کرده‌اند که بیماران مبتلا به کووید ۱۹ بستری شده در بیمارستان بهتر است که به‌طور پروفیلاکسی داروهای ضد انعقاد خون را مصرف کنند (۱۱). از طرف دیگر، بیماران دیابتی ریسک بیش‌تری جهت ابتلا به بیماری کووید ۱۹ دارند (۱۲). هم‌چنین بروز مشکلات قلبی عروقی و نیز نورولوژیکی در افراد دیابتی بیش‌تر از افراد سالم می‌باشد (۱۳). بنابراین ارزیابی دقیق‌تر بیماران دیابتی مبتلا به عفونت کووید-۱۹ میزان مرگ و میر را در آن‌ها کاهش خواهد داد. به همین دلیل بررسی سطوح خونی دی‌دایمر و ارتباط آن با بروز سردرد در افراد دیابتی مبتلا به کووید ۱۹ بستری در بیمارستان ضروری به نظر می‌رسد و ممکن است از میزان مرگ و میر آن‌ها متعاقب ابتلا به بیماری بکاهد.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه توصیفی-تحلیلی، مورد-شاهدی، ۹۸۸ نفر (زن و مرد) از بیماران بالغ (۴۵ تا ۷۵ سال) که با علائم و نشانه‌های مربوط به کووید ۱۹ (علائم سیستمیک) به بیمارستان شهید مصطفی مراجعه کرده و بستری شده بودند، وارد مطالعه شده و تحت بررسی قرار گرفتند.

گروه‌های مورد مطالعه به شرح زیر می‌باشند:

۱- گروه بیماران مبتلا به کووید ۱۹ دارای بیماری دیابت نوع دو: ۴۹۴ نفر (زن و مرد)

۲- گروه بیماران مبتلا به کووید-۱۹ بدون سابقه بیماری دیابت: ۴۹۴ نفر (زن و مرد)

قندخون ناشتا در این افراد به صورت روزانه اندازه‌گیری شد. افرادی که دچار سردرد می‌شدند مورد بررسی‌های بیش‌تر قرار می‌گرفتند. نمونه خون این افراد به صورت ناشتا گرفته می‌شد و جهت اندازه‌گیری سطح خونی دی‌دایمر به آزمایشگاه ارسال می‌شد. در انتها ارتباط سنجی بین سطوح خونی دی‌دایمر و میزان بروز سردرد در این افراد مورد ارزیابی قرار گرفت. اندازه‌گیری

رنگی ایجاد شده در طول موج ۵۲۰ نانومتر توسط اسپکتروفتومتر صورت گرفت و بروز سردرد نیز به صورت خود اظهاری ثبت می‌شد. در این مطالعه فقط بیماران دیابتی نوع دو مورد بررسی قرار گرفتند.

اندازه گیری سرعت رسوب گلبول های قرمز (Erythrocyte Sedimentation Rate: ESR)

از روش وستگرن جهت این کار استفاده شد. ابتدا نمونه خون به درون لوله وستگرن کشیده شده و لوله به صورت عمودی ذخیره شد و به مدت یک ساعت در دمای اتاق نگه‌داری شد. سپس فاصله بین بالای مخلوط خون و بالای رسوب گلبول‌های قرمز اندازه‌گیری شد. این روش پرکاربردترین روش تست ESR است.

شمارش تعداد گلبول‌های سفید (White Blood Cell: WBC) جهت شمارش گلبول‌های سفید خون با یک نیدل حدود ۱۰ میکرولیتر نمونه خون حاوی ماده ضد انعقاد با محلول لایز (دراپکین) ترکیب شده توسط دستگاه اتوآلیزر بررسی شد. از این طریق هم حجم و هم تعداد گلبول‌های سفید قابل اندازه‌گیری است.

معیار خروج از مطالعه

انجام جراحی بزرگ اخیر، سابقه بیماری انعقادی، بیماری کبدی، زایمان اخیر، سپسیس

آنالیز داده‌ها

اطلاعات حاصل از این مطالعه توسط نرم افزار گراف پد پریسم ۸ و استفاده از روش تی-تست مستقل آنالیز شد. $P < 0.05$ به عنوان سطح معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در جدول شماره ۱ خصوصیات کلی بیماران شرکت‌کننده در مطالعه را نشان می‌دهد. چنان‌که در جدول قابل مشاهده می‌باشد، بیماران دیابتی

سطوح قند خون و دی-دایمر حداقل برای ۷ روز در مورد بیماران انجام شد. این پروژه با کد اخلاق IR.MEDILAM.REC.1400.219 در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی ایلام مورد بررسی و تایید قرار گرفت.

روش اندازه‌گیری دی دایمر

اندازه‌گیری میزان دی دایمر با کیت دی دایمر لاتکس، محصول شرکت بایرکس فارس به صورت کمی انجام شد. جمع‌آوری پلاسما در لوله‌های حاوی سدیم سترات بدون ایجاد همولیز انجام شد و پس از مخلوط نمودن نمونه با استاندارد (۵۰ میکرولیتر) و معرف شماره یک (۹۰۰ میکرولیتر بلانک و ۹۰۰ میکرولیتر نمونه) به مدت ۵ دقیقه در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد انکوبه شد و سپس محلول شماره ۲ (۳۰۰ میکرولیتر بلانک و ۳۰۰ میکرولیتر نمونه) اضافه شد و به مدت ۲ دقیقه در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد انکوبه شد. سپس محلول نهایی به مدت ده دقیقه با سرعت ۴۰ هزار دور در دقیقه سانتریفیوژ شد و جذب نوری اولیه کالیبراتور و نمونه‌ها به وسیله دستگاه اسپکتروفتومتر BT3000 در طول موج ۶۶۰ نانومتر اندازه‌گیری شد. پس از ۳ دقیقه انکوباسیون مجدد در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد جذب نوری ثانویه در برابر شاهد اندازه‌گیری شد. برای محاسبه تغییرات جذب نوری (ΔA)، مقدار جذب نوری اندازه‌گیری شده در مرحله اول برای هر کووت از مقدار جذب نوری اندازه‌گیری شده در مرحله دوم کسر شد. سپس تغییرات جذب نوری به دست آمده برای کالیبراتورهای مختلف در جدول لگاریتمی وارد شد و بر اساس منحنی به دست آمده غلظت کنترل و نمونه‌ها بر حسب میکروگرم در میلی‌لیتر تعیین شد. جهت بلانک کردن از آب مقطر استفاده شد.

اندازه‌گیری میزان قندخون

اندازه‌گیری قندخون با استفاده از کیت و به روش گلوکز اکسیداز و اندازه‌گیری میزان جذب نور محلول

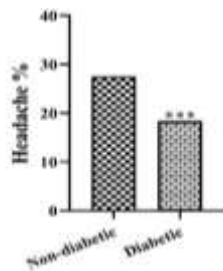
جدول شماره ۱: ویژگی‌های کلی بیماران

شاخص P	بیماران کووید دیابتی	بیماران کووید غیر دیابتی	تعداد شرکت کنندگان
-	۴۹۴	۴۹۴	-
P<۰/۰۰۱	۶۲/۲ ± ۰/۶	۵۶/۳ ± ۰/۸	سن (سال)
-	۲۶۲ مرد/۲۳۲ زن	۲۶۲ مرد/۲۳۲ زن	جنس
P<۰/۰۰۱	۲۸/۴ ± ۱/۱	۲۶/۴ ± ۰/۲	BMI
P=۰/۰۲	۴۸۴	۴۷۰	افراد با نیاز به اکسیژن استنشاقی
P<۰/۰۰۱	۱۷۶	۱۰۲	افراد بستری در ICU
P<۰/۰۰۱	۲/۳ ± ۰/۲	۱/۳ ± ۰/۲	تعداد روزهای بستری در ICU
P<۰/۰۰۱	۱۰۶	۵۵	افراد نیازمند به ونتیلاتور مکانیکی

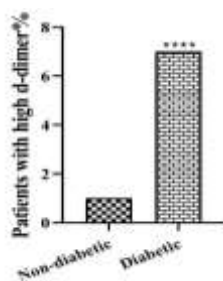
جدول شماره ۲: فاکتورهای خونی بیماران

شاخص P	بیماران کووید دیابتی	بیماران کووید غیر دیابتی	فاکتورها
-	۴۷ ± ۰/۷	۶/۶ ± ۰/۳	RBCs (million/mm3)
-	۳۹/۵ ± ۰/۲۸	۳۹/۴ ± ۰/۱۹	Hematocrit
-	۱۳/۳ ± ۰/۰۹	۱۳/۳ ± ۰/۰۱	Hemoglobin
-	۲۱۸۵۶ ± ۴۰۲۶	۲۱۶۴۷ ± ۵۵۵۹	Platelets
P<۰/۰۰۱	۹۴۸ ± ۱۸۰	۸۶۳ ± ۵۵۱	WBCs*
-	۱۷/۵ ± ۰/۰۴	۱۷/۹۲ ± ۰/۱۱	PIT
-	۱۳۷/۲ ± ۰/۴۹	۱۳۷/۱ ± ۰/۱۲	Sodium
-	۴ ± ۰/۰۳	۰/۰۳ ± ۰/۰۹	Potassium
-	۲/۵۳ ± ۰/۰۶۶	۰/۰۶ ± ۰/۰۳۵	Phosphorous
-	۲/۱۷ ± ۰/۰۱۶	۰/۰۱۶ ± ۰/۰۱۵	Magnesium
P<۰/۰۰۱	۴۵/۵ ± ۱/۴۴	۱/۳ ± ۰/۰۵	ESR*
-	۱/۸۸ ± ۰/۰۶	۰/۰۵ ± ۰/۰۹۷	CRP
P<۰/۰۰۱	۲۳/۵ ± ۰/۰۵	۰/۸۵ ± ۱/۱۷	FBS*

*: (Erythrocyte Sedimentation Rate) میزان سدماتاسیون و (fasting blood sugar) میزان قندخون ناشتا و تعداد گلبولهای سفید در افراد دیابتی نسبت به غیر دیابتی افزایش معنی دار نشان داده است (P<۰/۰۰۱).



تصویر شماره ۱: درصد میزان بروز سردرد در بیماران مبتلا به کووید-دیابتی و مبتلایان به کووید-غیر دیابتی. این میزان در افراد دیابتی ۱۸/۴۲ درصد بوده است که به طور معنی داری در مقایسه با افراد غیر دیابتی ۲۷/۵۳ درصد کم تر بوده است، (P=۰/۰۰۰۹).



تصویر شماره ۲: درصد افراد مبتلا به کووید-۱۹ دیابتی و غیر دیابتی با سطوح خونی بالاتر از ۵۰۰ ng/ml. ۱۰ درصد از بیماران مبتلا به کووید-دیابتی و ۷ درصد از مبتلایان به کووید-غیر دیابتی دارای D-dimer ≥ 500 ng/ml بوده اند که در افراد دیابتی به طور معنی داری بالاتر از بیماران غیر دیابتی بوده است (P<۰۰۰۱۰).

نوع دو مبتلا به کووید دارای شاخص توده بدنی (Body Mass Index: BMI) بالاتر بوده اند که نشان دهنده چاقی بیش تر در افراد دیابتی می باشد. هم چنین افراد گروه دیابتی نیاز به بستری در بخش مراقبت های ویژه به مدت طولانی تری داشتند (P<۰/۰۰۱). نیاز به اکسیژن استنشاقی (P=۰/۰۲) و میزان استفاده از ونتیلاتور مکانیکی در این افراد بالاتر از بیماران غیر دیابتی بوده است (P<۰/۰۰۱).

هم چنین، فاکتورهای خونی بیماران در جدول شماره ۲ نشان داده شده است. سطح قند خون ناشتا به طور معنی داری در بیماران دیابتی بالاتر از افراد غیر دیابتی بوده است (P<۰/۰۰۱). هم چنین تعداد گلبول سفید و میزان ESR در بیماران دیابتی نوع ۲ مبتلا به کووید به طور معنی داری بالاتر از بیماران غیر دیابتی بود (P<۰/۰۰۱). این در حالی است که میزان فاکتور التهابی پروتئین واکنشی-سی (C-reactive protein) CRP بین دو گروه یکسان بود.

تصویر شماره ۱ درصد میزان بروز سردرد را در دو گروه بیماران کووید-۱۹ دیابتی و غیر دیابتی نشان می دهد. ۹۱ نفر از بیماران مبتلا به کووید دیابتی و ۱۳۶ نفر از مبتلایان به کووید غیر دیابتی دارای سردرد بوده اند که این میزان در افراد دیابتی به طور معنی داری در مقایسه با افراد غیر دیابتی کمتر بوده است (۱۸/۴۲ درصد و ۲۷/۵۳ درصد، P=۰/۰۰۰۹).

تصویر شماره ۲ درصد بیماران مبتلا به کووید-۱۹ که D-dimer ≥ 500 ng/ml داشتند را نشان می دهد. ۳۸ نفر از بیماران مبتلا به کووید-دیابتی و ۶ نفر از مبتلایان به کووید-غیر دیابتی دارای D-dimer ≥ 500 ng/ml بوده اند که در افراد دیابتی به طور معنی داری بالاتر از بیماران غیر دیابتی بوده است (P<۰/۰۰۰۱). میانگین غلظت دی ایمر در بیماران دیابتی ۱۳۹ ± ۱۲/۸ نانوگرم در میلی لیتر بود که به صورت معنی داری بالاتر از گروه غیر دیابتی بود (۰/۰۶۸ ± ۰/۰۰۳ نانوگرم در میلی لیتر، P<۰/۰۰۵).

بحث

نتایج این مطالعه نشان داد که میزان سردرد در بیماران کووید دیابتی به طور معنی داری پایین تر از بیماران غیر دیابتی می باشد این در حالی است که میزان دی دایمر، تعداد گلبول سفید و فاکتور التهابی ESR در بیماران کووید دیابتی به طور معنی داری بالاتر از بیماران غیر دیابتی بود. به عبارت دیگر میزان بروز سردرد با افزایش فاکتور خونی دی دایمر رابطه معکوس دارد.

سردرد در بیش از ۹۰ درصد بیماران مبتلا به ترومبوز ورید مغزی (Cranial venous thrombosis: CVT) دیده می شود. اگرچه در صورت فقدان سردرد نمی توان احتمال CVT را رد کرد وجود سردرد به عنوان یک علامت هشداردهنده برای CVT در نظر گرفته می شود (۱۴). توزیع، شدت و کیفیت سردرد در CVT به نسبت غیر اختصاصی است و تشخیص افتراقی آن از سایر عوامل ایجاد کننده سردرد دشوار می باشد (۱۵). یک مطالعه متا آنالیز که به تازگی انجام شده است نشان داد که دی دایمر ممکن است به عنوان یک ابزار تشخیصی در بیماران CVT به طور کلی مفید باشد (۱۶). سردردهای شدید هم چنین به طور شایعی پس از خونریزی زیر عنکبوتیه مشاهده می شود. برای ۹۰ درصد از بیماران با خونریزی ساب آراکنوئید، سردرد شدید تقریباً ۲ هفته طول می کشد و حتی در مواردی این سردرد می تواند به مدت یک ماه ادامه داشته باشد (۱۷). مطالعات سال های اخیر نشان داده است که عفونت شدید کروناویروس با خطر بالای ترومبوآمبولی مرتبط است. هم چنین سطوح خونی افزایش یافته دی دایمر در بیماران کووید-۱۹ گزارش شده است (۱۸). این افزایش در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ به شدت بیش تر از موارد خفیف بوده است (۱۹).

دیابت شایع ترین بیماری در بیماران مبتلا به کووید ۱۹ می باشد و باعث افزایش میزان مرگ و میر در بیماران مبتلا به کووید ۱۹ می شود. بالا بودن مشکلات انعقادی و افزایش فاکتورهای التهابی باعث پیش آگهی ضعیف بیماری کووید در افراد دیابتی می باشد. نتایج به

دست آمده از مطالعه حاضر همراستا با مطالعات اخیر و تأیید کننده مطالعاتی بود که میزان افزایش یافته دی دایمر و فاکتور التهابی را در بیماران کووید دیابتی گزارش کرده بود (۲۰).

همچنین در مطالعه حاضر میزان بروز سردرد در بیماران دیابتی به طور معنی داری پایین تر از بیماران کووید غیر دیابتی بود. به نظر می رسد یکی از مکانیسم های که می تواند کاهش بروز سردرد را در افراد دیابتی توجیه کند کاهش سطح پروتئین وابسته به ژن کلسی تونین CGRP (Calcitonin gene-related peptide) و ماده پی (P-substance) باشد (۲۱-۲۳).

CGRP یک گشاد کننده عروقی بسیار قوی است و تا حدی دارای مکانیسم های محافظتی در شرایط فیزیولوژیکی و پاتولوژیک مربوط به سیستم قلبی عروقی است. بر اساس مطالعات انجام شده CGRP از پایانه های اعصاب حسی آزاد می شود و می تواند در مسیرهای درد نقش ایفا کند. آنتاگونیست های CGRP به عنوان داروی تسکین دهنده دردهای میگرنی مورد توجه شرکت های داروسازی قرار گرفته است. هم چنین CGRP در فیبرهای حسی C (C-Fiber) و Aδ (A-Delta Fiber) به طور موضعی وجود دارد. این فیبرها عصب رسانی گسترده ای در سراسر بدن به خصوص در اطراف عروق دارند و نقشی دوگانه در عملکرد حسی و ارسال سیگنال به مغز ایفا می کنند. CGRP با متابولیسم گلوکز مرتبط بوده و دیابت می تواند باعث اختلال و یا حتی آسیب به نورون های حسی حاوی CGRP شود (۲۴، ۲۵). از این نظر، اتساع عروق و اثرات درد ناشی از CGRP پس از شروع دیابت مختل می شود. بنابراین اختلال در مسیر CGRP می تواند یکی از مکانیسم های مهم در توجیه کاهش شیوع حملات سردرد میگرنی در افراد دیابتی مبتلا به کووید باشد (۲۰). از طرفی، هایپرگلیسمی در افراد دیابتی می تواند منجر به بروز عوارض متعددی از جمله مونو نوروپاتی یا پلی نوروپاتی شود. صدمات آکسونی و میکروواسکولار از علل ایجاد این نوروپاتی

نتایج مطالعه حاضر در راستای مطالعات گذشته بوده و نشان می‌دهد که با وجود افزایش دی‌دایمر و فاکتورهای التهابی در بیماران دیابتی بروز سردرد در این بیماران پایین‌تر از افراد غیر دیابتی است. از آنجایی که حس درد در بیماران دیابتی پایین‌تر از افراد غیر دیابتی است وجود درد نمی‌تواند به‌عنوان معیاری برای بررسی وضعیت عمومی بیماران دیابتی مبتلا به کووید در نظر گرفته شود و بررسی آزمایشگاهی بیش‌تری برای این بیماران مورد نیاز است. نتایج این مطالعه نشان داد که سطح قندخون ناشتا، تعداد گلبول سفید، میزان ESR و میزان استفاده از ونتیلاتور مکانیکی در بیماران دیابتی مبتلا به کووید ۱۹ بالاتر از بیماران غیر دیابتی بوده است.

بیماران مبتلا به کووید دیابتی در مقایسه با بیماران مبتلا به کووید غیردیابتی به‌طور معنی‌داری دارای میزان بالاتری از سطوح خونی دی‌دایمر بودند ($D\text{-dimer} \geq 0.5 \mu\text{g/ml}$). بنابراین، میزان بروز سردرد در بیماران دیابتی رابطه معکوس با میزان سطوح خونی دی‌دایمر دارد.

در افراد دیابتی می‌باشند. اختلال عملکرد فیبرهای عصبی با قطر بزرگ‌تر که مسئول انتقال حس لمسی تماس و لرزش هستند و فیبرهای عصبی با قطر کوچک‌تر که مسئول درک احساس دما و درد می‌باشند گزارش شده است. افزایش یا کاهش ادراک دما و درد فشاری به دنبال اختلال در عملکرد اعصاب و نیز اختلال در پردازش مرکزی درد در برخی از افراد دیابتی می‌تواند حتی قبل از بروز علائم بالینی ایجاد شود. این موارد می‌تواند کاهش بروز سردرد را در افراد دیابتی مبتلا به کووید توجیه کند (۲۶، ۲۷). علاوه بر این، مطالعات پیشین نشان داده‌اند که رابطه‌ای معکوس بین بروز میگرن و دیابت وجود دارد (۲۸).

Berge و همکاران در سال ۲۰۱۳ گزارش کردند که در افراد دیابتی با افزایش سن میزان بروز حملات میگرن کاهش می‌یابد. این نویسندگان هم‌چنین نتیجه گرفتند که شیوع پایین میگرن مربوط به نوروپاتی دیابتی است که باعث احساس درد کم‌تر و هم‌چنین کاهش واکنش عروق مغزی می‌شود (۲۹). در این خصوص،

References

1. Stevens BM, O'Brien C, Jordan CT, Jones CLJSp. Enriching for human acute myeloid leukemia stem cells using reactive oxygen species-based cell sorting. *STAR Protoc* 2021; 2(1): 100248.
2. Szubert Z, Szeszenia-Dabrowska NJMP. Causes and rates of absenteeism in selected branches of industry during the years 1970-1987. *Med Pr* 1988; 39(6): 446-454.
3. Joubert J. Diagnosing headache. *Aust Fam Physician* 2005; 34(8): 621-625.
4. Di Micco P, Romano M, Niglio A, Nozzolillo P, Federico A, Petronella P, et al. Alteration of haemostasis in non-metastatic gastric cancer. *Dig Liver Dis* 2001; 33(7): 546-550.
5. Wojtukiewicz MZ, Sierko E, Zacharski LR, Zimnoch L, Kudryk B, Kisiel W. Tissue factor-dependent coagulation activation and impaired fibrinolysis in situ in gastric cancer. *Semin Thromb Hemost* 2003; 29(3): 291-300.
6. Ramapanicker R, Sun X, Viljanen J, Baltzer L. Powerful binders for the D-dimer by conjugation of the GPRP peptide to polypeptides from a designed set--illustrating a general route to new binders for proteins. *Bioconjug Chem* 2013; 24(1): 17-25.
7. Zhang Y, Yang P, Wang J. Diagnostic Value of D-dimer in Distinguishing between Spontaneous Subarachnoid Hemorrhage and Nontraumatic Acute Headache. *Clin Lab* 2019; 65(11).
8. Guzik TJ, Mohiddin SA, Dimarco A, Patel

- V, Savvatis K, Marelli-Berg FM, et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment ,diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc Res* 2020; 116(10): 1666-1687.
9. Dorgalaleh A. Bleeding and Bleeding Risk in COVID-19. *Semin Thromb Hemost* 2020; 46(7): 815-818.
 10. Zhang L, Yan X, Fan Q, Liu H, Liu X, Liu Z, et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *J Thromb Haemost* 2020; 18(6): 1324-1329.
 11. Kollias A, Kyriakoulis KG, Dimakakos E, Poulakou G, Stergiou GS, Syrigos K. Thromboembolic risk and anticoagulant therapy in COVID-19 patients: emerging evidence and call for action. *Br J Haematol* 2020; 189(5): 846-847.
 12. Chun S-Y, Kim DW, Lee SA, Lee SJ, Chang JH, Choi YJ, et al. Does diabetes increase the risk of contracting COVID-19? A population-based study in Korea. *Diabetes Metab J* 2020; 44(6): 897-907.
 13. Martín-Timón I, Sevillano-Collantes C, Segura-Galindo A, del Cañizo-Gómez FJJWjod. Type 2 diabetes and cardiovascular disease: have all risk factors the same strength? *World J Diabetes* 2014; 5(4): 444-470.
 14. Ferro JM, Canhao P, Stam J, Bousser MG, Barinagarrementeria F, Investigators I. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). *Stroke* 2004; 35(3): 664-670.
 15. Agostoni E. Headache in cerebral venous thrombosis. *Neurol Sci* 2004; Suppl 3: S206-210.
 16. Dentali F, Squizzato A, Marchesi C, Bonzini M, Ferro JM, Ageno W. D-dimer testing in the diagnosis of cerebral vein thrombosis: a systematic review and a meta-analysis of the literature. *J Thromb Haemost* 2012; 10(4): 582-589.
 17. Dorhout Mees SM, Bertens D, van der Worp HB, Rinkel GJ, van den Bergh WM. Magnesium and headache after aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81(5): 490-493.
 18. Mishra Y, Pathak BK, Mohakuda SS, Tilak T, Sen S, P H, et al. Relation of D-dimer levels of COVID-19 patients with diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr* 2020; 14(6): 1927-1930.
 19. Chen N, Li Y, Fan H, Tian A, Yuan H, Jiang Z, et al. Analysis of dynamic disturbance in blood coagulation function of patients with Coronavirus Disease 2019: A retrospective observational study. *Medicine (Baltimore)* 2020; 99(43): e22635.
 20. Miri C, Charii H, Bouazzaoui M-A, Laouan Brem F, Boulouiz S, Abda N, et al. D-dimer Level and Diabetes in the COVID-19 Infection. *Clin Appl Thromb Hemost* 2021; 27: 10760296211045902.
 21. Zelissen PM, Koppeschaar HP, Lips CJ, Hackeng WHJP. Calcitonin gene-related peptide in human obesity. *Display Options* 1991; 12(4): 861-863.
 22. Fu J, Liu B, Liu P, Liu L, Li G, Wu B, et al. Substance P is associated with the development of obesity, chronic inflammation and type 2 diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2011; 119(03): 177-181.
 23. Wang L, Zhou S, Li R, Zheng L, Zhu J, Hu S, et al. Serum levels of calcitonin gene-related peptide and substance P are decreased in patients with diabetes mellitus and coronary artery disease. *J Int Med Res* 2012; 40(1): 134-140.

24. Enríquez-Pérez IA, Galindo-Ordoñez KE, Pantoja-Ortíz CE, Martínez-Martínez A, Acosta-González RI, Muñoz-Islas E, et al. Streptozocin-induced type-1 diabetes mellitus results in decreased density of CGRP sensory and TH sympathetic nerve fibers that are positively correlated with bone loss at the mouse femoral neck. *Neurosci Lett* 2017; 655: 28-34.
25. Li T-P, Guo Z, Liu C-J, Sun T, Chen L, Zhao XJP. Association of down-regulation of calcitonin gene-related peptide and substance P with increase of myocardial vulnerability in diabetic neuropathic rats. *Peptides* 2017; 96: 1-7.
26. Yazla S, Ozmen S, Kiyici S, Yildiz D, Haksever M, Gencay S. Evaluation of olfaction and taste function in type 2 diabetic patients with and without peripheral neuropathy. *Diabetes Metab Res Rev* 2018; 34(3).
27. Varkonyi T, Korei A, Putz Z, Kempler P. Olfactory dysfunction in diabetes: a further step in exploring central manifestations of neuropathy? *Angiology* 2014; 65(10): 857-860.
28. Aamodt AH, Stovner L, Midthjell K, Hagen K, Zwart JAJEjon. Headache prevalence related to diabetes mellitus. The Head-HUNT study. *Eur J Neurol* 2007; 14(7): 738-744.
29. Berge LI, Riise T, Fasmer OB, Hundal Ø, Oedegaard KJ, Midthjell K, et al. Does diabetes have a protective effect on migraine? *Epidemiology* 2013; 24(1): 129-134.