

ΠΡΩΤΟΤΥΠΟ ΑΡΘΡΟ

## Σύγκριση των επιπέδων των D-διμερών σε διαβητικούς και μη διαβητικούς ασθενείς με νόσο COVID-19

Ιωάννης Δ. Σαρρής<sup>1</sup>, Αικατερίνη Παπαϊωάννου<sup>2</sup>, Φανή Παπαϊωάννου<sup>1</sup>, Αικατερίνη Μπιτλή<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Ιατρική Σχολή Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, <sup>2</sup>Στρατιωτική Ιατρός, <sup>3</sup>Διευθύντρια Παθολογικής Κλινικής Γενικού Νοσοκομείου Κιλκίς

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Υπόβαθρο και σκοπός: Ένας από τους πρωταρχικούς σκοπούς της ιατρικής έρευνας κατά την διάρκεια της πανδημίας ήταν ο προσδιορισμός προγνωστικών παραγόντων για την νόσο COVID-19. Η συννοσηρότητα του Σακχαρώδους Διαβήτη (ΣΔ) και τα υψηλά επίπεδα D-διμερών έχουν σχετισθεί με δυσμενή πρόγνωση. Σκοπό της παρούσας μελέτης αποτέλεσε η σύγκριση των επιπέδων των D-διμερών σε διαβητικούς και μη διαβητικούς ασθενείς με νόσο COVID-19.

Μέθοδος: Ύστερα από μία αναδρομική ανασκόπηση ιατρικών φακέλων ασθενών με COVID-19, καταγράφηκε η τιμή των D-διμερών πλάσματος της πρώτης μέτρησης μετά την εισαγωγή στο νοσοκομείο από ιατρούς ασθενείς με ΣΔ και χωρίς ΣΔ. Το συνολικό δείγμα αριθμούσε 72 άτομα. Ακολούθως, κάθε τιμή D-διμερών χαρακτηρίστηκε ως φυσιολογική ή υψηλή.

Αποτελέσματα: 22 διαβητικοί και 13 μη διαβητικοί ασθενείς είχαν υψηλή τιμή D-διμερών. Κατόπιν εφαρμογής του ελέγχου ανεξαρτησίας  $\chi^2$  αποδείχθηκε ότι η συννοσηρότητα του ΣΔ έχει στατιστικά σημαντική και μετρίου βαθμού συνάφεια με υψηλές τιμές D-διμερών ( $\chi^2(1) = 4,503$ ,  $p = 0,034$ ,  $V = 0,250$ ).

Συμπέρασμα: Τα υψηλά επίπεδα D-διμερών τείνουν να εμφανίζονται συχνότερα στους διαβητικούς ασθενείς με νόσο COVID-19 σε σύγκριση με τους μη διαβητικούς. Όπως έχει ήδη καταδειχθεί στην βιβλιογραφία, η συννοσηρότητα του ΣΔ πιθανώς να συνδέεται με τον σχηματισμό θρόμβων σε νοσούντες από COVID-19.

Λέξεις ευρετηρίου: Διαβήτης, D-διμερή, COVID-19, SARS-cov 2

---

Ι.Δ. Σαρρής, Α. Παπαϊωάννου, Φ. Παπαϊωάννου, Α. Μπιτλή. Σύγκριση των επιπέδων των D-διμερών σε διαβητικούς και μη διαβητικούς ασθενείς με νόσο COVID-19. Επιστημονικά Χρονικά 2023; 28(1): 71-79

---

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η πανδημία του κορονοϊού SARS-CoV-2 (COVID-19) έχει αποτελέσει μία πρωτοφανή πρόκληση για τους ερευνητές και τους επαγγελματίες υγείας σε παγκόσμια κλίμακα

και ευθύνεται για τον θάνατο εκατομμυρίων ανθρώπων [1]. Ως παράγοντες κινδύνου, που επιδεινώνουν την κλινική εικόνα της νόσου COVID-19 και σχετίζονται με σημαντικά υψηλότερη θνησιμότητα, έχουν ενοχοποιηθεί η τρίτη ηλικία [2] και χρόνια υποκείμενα νοσήματα όπως ο Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ),

η αρτηριακή υπέρταση, καρδιαγγειακά νοσήματα, χρόνιες πνευμονοπάθειες, χρόνιες νεφρικές νόσοι κ.α. [3]. Αναφορικά με τον ΣΔ, ειδικότερα, η υφιστάμενη διεθνής βιβλιογραφία τον κατατάσσει στους κυριότερους παράγοντες κινδύνου [4, 5]. Οι περισσότερες ερευνητικές αναφορές εστιάζουν την προσοχή τους στον τύπο ΙΙ ΣΔ (μη ινσουλινο-εξαρτώμενου διαβήτη ενηλίκων), που απαντάται στο 90-95% των διαβητικών παγκοσμίως [6]. Ωστόσο, τα διαθέσιμα δεδομένα δεν καταλήγουν σε διαφορετικά συμπεράσματα για τον τύπο Ι ΣΔ (ινσουλινο-εξαρτώμενου διαβήτη παιδών) ως κρίσιμου παράγοντα κινδύνου [7]. Σύμφωνα με την Διεθνή Ομοσπονδία Διαβήτη (International Diabetes Federation, IFD), ο σακχαρώδης διαβήτης συνιστά μία από τις νόσους με τον μεγαλύτερο ρυθμό αύξησης επιπολασμού σε ανεπτυγμένες και αναπτυσσόμενες χώρες στον 21ο αιώνα [8]. Συνεπώς, εξακολουθεί να κεντρίζει το ερευνητικό ενδιαφέρον, μέσω διερωτήσεων που προσφάτως έχουν αρχίσει να συνδέονται και με την πανδημία.

Ήδη από την αρχή της πανδημίας είχε καταστεί επιτακτικός ο προσδιορισμός αξιόπιστων δεικτών για την πρόγνωση της νόσησης από τον νέο κορονοϊό. Στην καθ' ημέρα κλινική διαχείριση ασθενών με COVID-19 χρησιμοποιήθηκε ευρέως -μεταξύ άλλων- και η μέτρηση της συγκέντρωσης των D-διμερών στο πλάσμα τους [9]. Τα διμερή ινώδους ή αλλιώς D-διμερή (D-dimers) αποτελούν προϊόντα διάσπασης του ινώδους και κυκλοφορούν ως πρωτεϊνικά θραύσματα στο αίμα, ύστερα από την λύση ενός θρόμβου κατά την διαδικασία της επαγόμενης από πλασμίνη ινωδολύσης [10]. Συνεπώς, η ανίχνευση αυξημένων τιμών τους έπεται θρομβωτικών

καταστάσεων όπως η φλεβική θρόμβωση, η πνευμονική εμβολή, η διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη, η εκλαμψία, οι κακοήθειες κ.α. [11]. Από τους πρώτους μήνες της πανδημίας οι έρευνες είχαν δείξει πως τα επίπεδα των D-διμερών που υπερβαίνουν το ανώτατο για κάθε ηλικία φυσιολογικό όριο σχετίζονται θετικά με σοβαρή νόσηση και θάνατο από COVID-19, ενώ η αξιολόγησή τους συνιστά ένα χρήσιμο εργαλείο έγκαιρης διαλογής των νοσοκοντών και παρακολούθησής τους κατά την πρώτη εβδομάδα μετά την εισαγωγή στο νοσοκομείο [12-14]. Τα ευρήματα αυτά ανέδειξαν τον περαιτέρω διερευνημένο ρόλο που διαδραματίζουν στην εξέλιξη της νόσου COVID-19 θρομβωτικά φαινόμενα μικροαγγειοπάθειας εντός του πνευμονικού παρεγχύματος [15], που συνδέονται με καταρράκτες κυτταροκινών επαγόμενες από την ανοσολογική απόκριση στην ιική λοίμωξη [16]. Επιπλέον, το επίπεδο των D-διμερών έχει συμπεριληφθεί ως μεταβλητή σε προβλεπτικά μοντέλα για την πρόγνωση της νόσου COVID-19 [17].

Στην διεθνή βιβλιογραφία έχει τεκμηριωθεί η συσχέτιση της μικροαγγειοπάθειας με τον σακχαρώδη διαβήτη [18] και η προκαλούμενη από αυτόν υπεργλυκαιμία έχει χαρακτηριστεί ως προθρομβωτικός παράγοντας [19]. Τα μέχρι τώρα ερευνητικά ευρήματα έχουν καταδείξει μία συνάφεια μεταξύ υψηλών τιμών D-διμερών και ΣΔ σε έδαφος νόσου COVID-19, που συνδέθηκε με δυσμενέστερη πρόγνωση [20, 21]. Σκοπό της παρούσας εργασίας αποτέλεσε η διερεύνηση της διαφοροποίησης των επιπέδων D-διμερών πλάσματος στην πρώτη μέτρησή τους μετά την εισαγωγή στο νοσοκομείο μεταξύ

διαβητικών και μη διαβητικών ασθενών με νόσο COVID-19. Ως εναλλακτική υπόθεση ορίστηκε η ύπαρξη σημαντικής διαφοράς στα επίπεδα D-διμερών των δύο ομάδων, ενώ ως μηδενική υπόθεση η απουσία τέτοιας. Το αποτέλεσμα μπορεί να παρέχει μία ένδειξη για την ενδεχόμενη συμβολή του ΣΔ στα θρομβωτικά φαινόμενα της νόσου COVID-19.

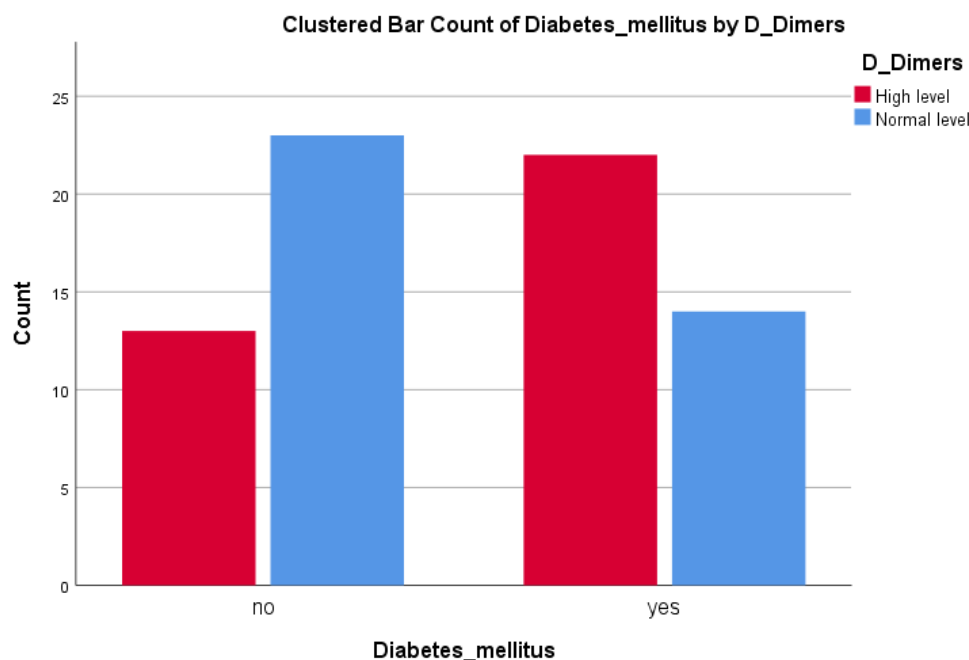
## **ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ**

Πραγματοποιήθηκε μία αναδρομική μελέτη αρχειακού τύπου. Στις 15/4/2021 το Επιστημονικό Συμβούλιο του Γενικού Νοσοκομείου Κιλκίς εξέδωσε την απόφαση με Αριθμ.Πρωτ.:5081, βάσει της οποίας χορηγήθηκε στην ερευνητική μας ομάδα πρόσβαση σε φακέλους ασθενών που νοσηλεύθηκαν οποιαδήποτε περίοδο στο νοσοκομείο κατόπιν θετικής δοκιμασίας Αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (Polymerase chain reaction, PCR) ειδικής για τον ιό SARS-CoV-2, προκειμένου να εξαχθούν στατιστικά δεδομένα για ερευνητικούς σκοπούς. Τηρήθηκαν οι αρχές του Γενικού Κανονισμού Προστασίας Δεδομένων (ν. 4624/2019 και ν. 3471/2006) και δεν καταγράφηκαν προσωπικές πληροφορίες αστυνομικής ταυτότητας, εκτός των δημογραφικών στοιχείων ηλικίας και φύλου σύμφωνα με το ιατρικό ιστορικό που περιεχόταν σε κάθε φάκελο. Από το ιατρικό ιστορικό ελήφθη και η πληροφορία για χρόνια νόσηση ή όχι από Σακχαρώδη Διαβήτη (ΣΔ) ανεξαρτήτως τύπου. Επιπλέον, από κάθε φάκελο καταγράφηκε και η τιμή των D-διμερών (D-dimers) πλάσματος σε ng/ ml από την πρώτη μέτρηση μετά την εισαγωγή στο

νοσοκομείο, όπως αυτή εκδόθηκε από το Βιοπαθολογικό εργαστήριο του νοσοκομείου. Από το χρονικό διάστημα Οκτωβρίου 2020-Νοεμβρίου 2021, μέσω απλής τυχαίας δειγματοληψίας, καταγράφηκαν οι σχετικές πληροφορίες από 36 διαβητικούς και 36 νοσήσαντες χωρίς ΣΔ. Επειδή σύμφωνα με την βιβλιογραφία ως ανώτατη φυσιολογική τιμή των D-διμερών για άτομα έως 50 ετών θεωρούνται τα 500 ng/ ml και για γηραιότερα θεωρείται το πολλαπλάσιο της ηλικίας τους επί 10 σε ng/ ml [22], προς διευκόλυνση του στατιστικού σχεδιασμού ελήφθη η απόφαση για μετατροπή της ποσοτικής μεταβλητής των D-διμερών σε ποιοτική μεταβλητή. Έτσι λοιπόν υπολογίστηκε η ανώτατη φυσιολογική τιμή για κάθε περιστατικό του δείγματος και ακολούθως το επίπεδο των D-διμερών του χαρακτηρίστηκε φυσιολογικό ή υψηλό. Όλα τα προαναφερθέντα δεδομένα περάστηκαν σε ψηφιακό αρχείο συμβατό με το στατιστικό πακέτο SPSS, χωρίς να κοινοποιηθούν σε τρίτους. Οι στατιστικοί υπολογισμοί και η δημιουργία πινάκων και γραφημάτων διενεργήθηκαν μέσω του λογισμικού IBM SPSS Statistics 26.

## **ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ**

Το συνολικό δείγμα συμπεριέλαβε 72 άτομα, 39 άνδρες και 33 γυναίκες. Ο μέσος όρος ηλικίας ήταν τα 71 έτη. Συνολικά 35 άτομα, δηλαδή το 48,61%, σημείωσαν υψηλή τιμή D-διμερών. Στην ομάδα των διαβητικών υψηλή τιμή D-διμερών είχαν 22 άτομα, εκπροσωπώντας το 61,11% αυτής, ενώ στην ομάδα των μη διαβητικών υψηλή τιμή D-διμερών είχαν 13, εκπροσωπώντας το 36,11% εκείνης [Γράφημα 1]. Για τον έλεγχο



**Γράφημα 1.** Ραβδόγραμμα με τα επίπεδα των υψηλών και των φυσιολογικών τιμών D-διμερών (D-dimers) στην ομάδα των μη διαβητικών και στην ομάδα των διαβητικών ασθενών με νόσο COVID-19.

ανεξαρτησίας των δύο μεταβλητών εφαρμόστηκε η δοκιμασία  $\chi^2$  (chi-squared test). Δεδομένου ότι το ποσοστό των αναμενόμενων συχνοτήτων που είναι μικρότερες από 5 δεν υπερέρβη το 20% [23], αξιολογήθηκε το αποτέλεσμα του κριτηρίου Pearson Chi-Square, που έδειξε μία τιμή  $p=0,034$ , μικρότερη από το επίπεδο σημαντικότητας  $\alpha=0,05$  [Πίνακας 1]. Επομένως, η τιμή των D-διμερών δεν είναι ανεξάρτητη της ύπαρξης ΣΔ. Η εναλλακτική υπόθεση έγινε δεκτή και η μηδενική απορρίφθηκε. Με έναν δείκτη Cramer's  $V=0,250$ , θεωρήθηκε ότι η ένταση της σχέσης μεταξύ των δύο μεταβλητών είναι μετρίου βαθμού [24]. Συμπερασματικά, η συννοσηρότητα του Σακχαρώδους Διαβήτη έχει στατιστικά σημαντική συνάφεια με υψηλές τιμές D-διμερών ( $\chi^2(1)= 4,503$ ,  $p=0,034$ ,  $V=0,250$ ).

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Το αποτέλεσμα της παρούσας μελέτης υποδεικνύει ότι τα υψηλά επίπεδα D-διμερών τείνουν να εμφανίζονται συχνότερα στους διαβητικούς ασθενείς με νόσο COVID-19 σε σχέση με τους μη διαβητικούς και, συνεπώς, είναι συμβατό με τα πορίσματα προηγούμενων σχετικών ερευνών [20, 21]. Σε πρώτη ανάλυση, το εύρημα αυτό επιδέχεται πολυεπίπεδης ερμηνείας. Ωστόσο, οι περιορισμοί της παρούσας μελέτης, που αφορούν κυρίως το μικρό δείγμα και την απουσία σημαντικών παραμέτρων στον σχεδιασμό, όπως η κατηγοριοποίηση της κλινικής εικόνας και η πορεία της νόσου (της οποίας η συνεκτίμηση αποφεύχθηκε λόγω κάποιων διακομιδών σε μεγαλύτερα νοσοκομεία), καθιστούν επισφαλή

Πίνακας 1. Τα αποτελέσματα της δοκιμασίας  $\chi^2$ .

Chi-Square Tests					
	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	4,503 <sup>a</sup>	1	,034		
Continuity Correction <sup>b</sup>	3,558	1	,059		
Likelihood Ratio	4,552	1	,033		
Fisher's Exact Test				,059	,029
N of Valid Cases	72				

a. 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 17,50.

b. Computed only for a 2x2 table.

την διατύπωση αιτιωδών σχέσεων μεταξύ της βαρύτητας της νόσου COVID-19, του ΣΔ και των επιπέδων D-διμερών. Εν τούτοις, η αναδρομή στην υφιστάμενη βιβλιογραφία μπορεί να οδηγήσει σε ενδιαφέρουσες υποθέσεις και συμπεράσματα.

Είναι γνωστό αφενός ότι ο ΣΔ αποτελεί παράγοντα κινδύνου για δυσμενέστερη πρόγνωση σε ασθενείς με COVID-19 [4, 5] και αφετέρου ότι τα υψηλότερα επίπεδα D-διμερών είναι ενδεικτικά δυσμενέστερης κλινικής εικόνας και πρόγνωσης της νόσου [12, 13]. Μένει να αποσαφηνιστεί ο πιθανός ρόλος του Σακχαρώδους Διαβήτη. Στα επεισόδια οξείας υπεργλυκαιμίας παρατηρούνται αύξηση της μη ενζυματικής γλυκοζυλίωσης πρωτεϊνών (αντίδραση Maillard), που προκαλεί την δυσλειτουργία της αντιθρομβίνης III (antithrombin III) και του συμπαραγόντα II της

ηπαρίνης (Heparin Cofactor. II), καθώς και αυξημένο οξειδωτικό στρες από παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου, το οποίο σχετίζεται με ευόδωση της παραγωγής θρομβίνης [25]. Κατά συνέπεια, τα υπεργλυκαιμικά επεισόδια επιφέρουν ανισορροπία ανάμεσα στους παράγοντες πήξης και ινωδολύσης με λειτουργική υπεροχή των πρώτων, η προδιαθέτει στον σχηματισμό θρόμβων και σχετίζεται με καταρράκτες προφλεγμονωδών κυτταροκινών και διαταραχές στην αρχιτεκτονική του αγγειακού ενδοθηλίου [26, 27].

Έχει τεκμηριωθεί πως η νόσος COVID-19 συνδέεται με ενδοκρινική δυσλειτουργία των β-κυττάρων του παγκρέατος, που προδιαθέτει σε εμφάνιση υπεργλυκαιμίας [28]. Η απάντηση στο ερώτημα εάν και πώς προκύπτουν υπεργλυκαιμικά επεισόδια σε διαβητικούς,

ακόμη και όταν τα επίπεδα της γλυκόζης αίματος ρυθμίζονται με λήψη ινσουλίνης, μπορεί να βρίσκεται στην βιοχημική συμπεριφορά του ιού. Υπάρχουν ενδείξεις ότι υποδοχέας της πρωτεΐνης-ακίδας (S protein) του SARS-CoV-2 στα κύτταρα του ξενιστή είναι το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης-2 (ACE2), που υδρολύει την αγγειοτενσίνη 2 (ATII) σε αγγειοτενσίνη 1-7 [29]. Η ενδοκυττάρωση του συμπλόκου ACE2-ακίδας διαταράσσει την ομοιόσταση του συστήματος αγγειοτενσίνης, με αποτέλεσμα η απρόσφορα συσσωρευόμενη και προφλεγμονώδης ATII να συμβάλλει στην ανάπτυξη αντίστασης σε τοπικές δράσεις της ινσουλίνης [30]. Αυτή η αντίσταση μπορεί να οφείλεται στο γεγονός ότι η ATII αναστέλλει την επαγόμενη από ινσουλίνη οδό της κινάσης

φωσφατιδυλινοσιτόλης-3 και της πρωτεϊνικής κινάσης-B (PI3K- PKB) και την λειτουργία του μεταφορέα γλυκόζης τύπου-4 (GLUT4) [31].

Συμπερασματικά, η συννοσηρότητα του ΣΔ ενδέχεται να επάγει ή να επιτείνει θρομβώσεις σε ασθενείς με νόσο COVID-19. Αυτή η υπόθεση μπορεί να εξηγήσει το εύρημα της αυξημένης συχνότητας υψηλών τιμών D-διμερών και χρήζει περαιτέρω διερεύνησης σε επίπεδο μοριακής βιολογίας και παθοφυσιολογίας. Η ομάδα μας ευελπιστεί ότι η παρούσα μελέτη θα εκληφθεί ως αφορμή για εκπόνηση νέων ερευνών αναφορικά με αυτούς τους τόσο βαρυσήμαντους για την δημόσια υγεία παράγοντες, τόσο σε κλινικό, όσο και σε εργαστηριακό πλαίσιο.

---

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Msemburi W, Karlinsky A, Knutson V, Aleshin-Guendel S, Chatterji S, Wakefield J. The WHO estimates of excess mortality associated with the COVID-19 pandemic. *Nature*. 2023;613:130-137.
2. Henkens MTHM, Raafs AG, Verdonschot JAJ, Linschoten M, Van Smeden M, Wang P, et al. Age is the main determinant of COVID-19 related in-hospital mortality with minimal impact of pre-existing comorbidities, a retrospective cohort study. *BMC Geriatr*. 2022;22:184.
3. Yek C, Warner S, Wiltz JL, et al. Risk Factors for Severe COVID-19 Outcomes Among Persons Aged  $\geq 18$  Years Who Completed a Primary COVID-19 Vaccination Series – 465 Health Care Facilities, United States, December 2020–October 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022;71:19-25.
4. Sharma P, Behl T, Sharma N, Singh S, Grewal AS, Albarrati A, et al. COVID-19 and diabetes: Association intensify risk factors for morbidity and mortality. *Biomed Pharmacother*. 2022;151:113089.
5. Sisman P, Polat I, Aydemir E, Karsi R, Gul OO, Cander S, et al. How the COVID-19 outbreak affected patients with diabetes mellitus? *Int J Diabetes Dev Ctries*. 2022;42:53-61.
6. Henning RJ. Type-2 diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Future Cardiol*. 2018;14(6):491-509.

7. Barrett CE, Koyama AK, Alvarez P, Chow W, Lundeen EA, Perrine CG, et al. Risk for Newly Diagnosed Diabetes >30 Days After SARS-CoV-2 Infection Among Persons Aged <18 Years – United States, March 1, 2020–June 28, 2021. *CDC MMWR*. 2022;71(2):59-65.
8. Boyko EJ, Magliano DJ, Karuranga S, Piemonte L, Riley P, Saeedi P, Sun H, et al. *IDF Diabetes Atlas*. 10th ed. International Diabetes Federation; 2021. Available from: <http://www.diabetesatlas.org> [Accessed 7th November 2022].
9. Auditeau C, Khider L, Planquette B, Sanchez O, Smadja DM, Gendron N. D-dimer testing in clinical practice in the era of COVID-19. *Res Pract Thromb Haemost*. 2022;6(4):e12730.
10. Asakura, Hidesaku; Ogawa, Haruhiko (2020). COVID-19-associated coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *Int. J. Lab. Hematol*. 2020;113(1):45-57.
11. Miyamoto K, Komatsu H, Okawa M, Lida Y, Osaku D, Azuma Y, et al. D-dimer level significance for deep vein thrombosis screening in the third trimester: a retrospective study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2022;22:21.
12. Berger JS, Kunichoff D, Adhikari S, Ahuja T, Amoroso N, Aphinyanaphongs Y, et al. Prevalence and Outcomes of D-dimer elevation in Hospitalised Patients with COVID-19. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020;40(10):2539-2547.
13. Baroiu L, Lese AC, Stefanopol IA, Iancu A, Dumitru C, Ciubara AB, et al. The Role of D-Dimers in the Initial Evaluation of COVID-19. *Ther Clin Risk Manag*. 2022;18:323-335.
14. Zhan H, Chen H, Liu C, Cheng L, Yan S, Li H, et al. Diagnostic Value of D-Dimer in COVID-19: A Meta-Analysis and Meta-Regression. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2021;27:10760296211010976.
15. Asakura H, Ogawa H. COVID-19-associated coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *Int J Hematol*. 2021;113(1):45-57.
16. De Michele M, d'Amati G, Leopizzi M, Iacobucci M, Berto I, Lorenzano S, et al. Evidence of SARS-CoV-2 spike protein on retrieved thrombi from COVID-19 patients. *J Hematol Oncol*. 2022;15(1):108.
17. Statsenko Y, Al Zahmi F, Habuza T, Gorkom KN, Zaki N. Prediction of COVID-19 severity using laboratory findings on admission: informative values, thresholds, ML model performance. *BMJ Open*. 2021;11(2):e044500.
18. Madonna R, Balistreri CR, Geng YJ, De Caterina R. Diabetic microangiopathy: Pathogenetic insights and novel therapeutic approaches. *Vascul Pharmacol*. 2017;90:1-7.
19. Lemkes BA, Hermanides J, Devries JH, Holleman F, Meijers JC, Hoekstra JB. Hyperglycemia: a prothrombotic factor? *J Thromb Haemost*. 2010;8(8):1663-1669.

20. Hashim Ibrahim Elbashir I, Kamal Ali Mohamed H, Adam Essa ME, Seri A. Comparison between D-dimer levels in diabetic and non-diabetic positive COVID-19 adult patients: A hospital-based study. *Endocrinol Diabetes Metab.* 2022;5(4):e349.
21. Miri C, Charii H, Bouazzaoui MA, Laouan Brem F, Boulouiz S, Abda N, Kouismi H, Bazid Z, Ismaili N, El Ouafi N. D-dimer Level and Diabetes in the COVID-19 Infection. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2021;27:10760296211045902.
22. Maisel AS, Peacock WF. *Textbook of Emergency Cardiology.* 1st ed. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers; 2021:p.192-193.
23. Abdullah MN. *A Handbook of Basic Statistical Analyses using SPSS.* 2nd ed. Perak: Bootstrap Resources; 2017:p.167.
24. Munro BH. *Statistical Methods for Health Care Research.* 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005:p.120.
25. Ceriello A. Diabetes, D-dimer and COVID-19: the possible role of glucose control. *Diab Metab Syndr.* 2020;14(6):1987.
26. Lemkes BA, Hermanides J, Devries JH, Holleman F, Meijers JC, Hoekstra JB. Hyperglycemia: a prothrombotic factor? *J Thromb Haemost.* 2010;8(8):1663-1669.
27. Apicella M, Campopiano MC, 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;8(9):782e92.
28. Govender N, Khaliq OP, Moodley J, Naicker T. Insulin resistance in COVID-19 and diabetes. *Prim Care Diabetes.* 2021 Aug;15(4):629-634.
29. Caputo I, Caroccia B, Frasson I, Poggio E, Zamberlan S, Morpurgo M, et al. Angiotensin II Promotes SARS-CoV-2 Infection via Upregulation of ACE2 in Human Bronchial Cells. *Int J Mol Sci.* 2022;23(9):5125.
30. Gangadharan C, Ahluwalia R, Sigamani A. Diabetes and COVID-19: Role of insulin resistance as a risk factor for COVID-19 severity. *World J Diabetes.* 2021;12(9):1550-1562.
31. Csibi A, Communi D, Müller N, Bottari SP. Angiotensin II inhibits insulin-stimulated GLUT4 translocation and Akt activation through tyrosine nitration-dependent mechanisms. *PLoS One.* 2010;5(4):e10070.



ORIGINAL ARTICLE

## *Comparison between D-dimer levels in diabetic and non-diabetic patients with COVID-19*

Ioannis D. Sarris<sup>1</sup>, Aikaterini Papaioannou<sup>2</sup>, Fani Papaioannou<sup>1</sup>, Aikaterini Bitli<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Medical School of Aristotle University of Thessaloniki, <sup>2</sup>Combat medic of the Hellenic Armed Forces, <sup>3</sup>Medical director of Internal Medicine Clinic of General Hospital of Kilkis, Greece

### ABSTRACT

**Background and aim:** One of the primary goals of medical research during the pandemic was to identify prognostic factors for the Coronavirus disease (COVID-19). Comorbidity of Diabetes Mellitus (DM) and high D-dimer levels have been associated with poor prognosis. The present study aimed to compare the levels of D-dimer in diabetic and non-diabetic patients with COVID-19.

**Method:** After a retrospective review of hospital medical records, the value of plasma D-dimers at the first measurement after hospital admission was recorded from an equal number of diabetic and non-diabetic patients with COVID-19. The total sample numbered 72 patients. Each D-dimer value was then classified as normal or high.

**Result:** 22 diabetic and 13 non-diabetic patients had high D-dimer values. After applying the chi-squared test of independence, it was shown that the comorbidity of DM has a statistically significant and moderate correlation with high D-dimer values ( $\chi^2(1) = 4.503$ ,  $p = 0.034$ ,  $V = 0.250$ ).

**Conclusion:** High levels of D-dimers tend to occur more frequently in diabetic patients with COVID-19 than in non-diabetics. As already demonstrated in the literature, the comorbidity of DM is probably associated with the formation of clots in patients with COVID-19.

*Keywords:* diabetes, D-dimers, COVID-19, SARS-cov 2

---

I.D. Sarris, A. Papaioannou, F. Papaioannou, A. Bitli. Comparison between D-dimer levels in diabetic and non-diabetic patients with COVID-19. *Scientific Chronicles* 2023; 28(1): 71-79

---