

Utjecaj pandemije COVID-19 na glukoregulaciju oboljelih od tipa 1 šećerne bolesti

Čorić, Josipa

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:309408>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-16**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

Josipa Čorić

**UTJECAJ PANDEMIJE COVID-19 NA GLUKOREGULACIJU
OBOLJELIH OD TIP 1 ŠEĆERNE BOLESTI**

Diplomski rad

**Akadska godina:
2020./2021.**

**Mentor:
izv. prof. dr. sc. Maja Radman, dr. med.**

Split, srpanj 2021.

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

Josipa Čorić

UTJECAJ PANDEMIJE COVID-19 NA GLUKOREGULACIJU
OBOLJELIH OD TIPA 1 ŠEĆERNE BOLESTI

Diplomski rad

Akadska godina:
2020./2021.

Mentor:
izv. prof. dr. sc. Maja Radman, dr. med.

Split, srpanj 2021.

Od srca zahvaljujem svojoj mentorici, izv. prof. dr. sc. Maji Radman na pomoći u ovom zadnjem koraku pri ostvarivanju svog najvećeg sna. Hvala Vam na susretljivosti, ukazanom povjerenju i mnogobrojnim savjetima.

Hvala mojim prijateljima na smijehu i uspomenama. Uz vas je sve bilo lakše.

Hvala mojim bakama na pruženoj ljubavi i toplini.

Hvala Veri i Jošku što su me uvijek slušali i razumjeli.

Hvala mom bratu što je vjerovao u mene i onda kada ja nisam.

Najveće hvala mojim roditeljima na svemu što oduvijek čine za mene.

Vi ste zaslužni za sve moje uspjehe.

Ovaj rad posvećujem svom djedu – uzoru od malih nogu, najdražem učitelju i najčvršćem osloncu.

POPIS KRATICA

ADA – Američko udruženje za dijabetes (engl. *American Diabetes Association*)

AG – prosječna glukoza (engl. *average glucose*)

ARDS – akutni respiratorni distress sindrom (engl. *acute respiratory distress syndrome*)

ATTD – engl. *Advanced Technologies & Treatments for Diabetes*

CGM – kontinuirano praćenje glukoze (engl. *continuous glucose monitoring*)

COVID-19 – koronavirusna bolest 2019

CT – kompjuterizirana tomografija (engl. *computed tomography*)

DCCT – engl. *Diabetes Control and Complications Trial*

DKA – dijabetička ketoacidoza

eA1c – procijenjeni hemoglobin A1c (engl. *estimated hemoglobin A1c*)

EASD – Europska udruga za proučavanje dijabetesa (engl. *European Association for the Study of Diabetes*)

GGO – uzorak mliječnog stakla (engl. *ground-glass opacity*)

HHS – hiperosmolarno hiperglikemijsko stanje

HLA – humani leukocitni antigen (engl. *human leukocyte antigen*)

MERS – Bliskoistočni respiratorni sindrom (engl. *Middle East respiratory syndrome*)

NGSP – engl. *The National Glycohemoglobin Standardization Program*

OGTT – test oralne podnošljivosti glukoze (engl. *oral glucose tolerance test*)

PHEIC – izvanredna situacija u javnom zdravstvu od međunarodne važnosti (engl. *Public Health Emergency of International Concern*)

RNA – ribonukleinska kiselina (engl. *ribonucleic acid*)

RTG – radiografija

RT-PCR – lančana reakcija polimeraze s reverznom transkripcijom (engl. *reverse transcription polymerase chain reaction*)

SARS – teški akutni respiratorni sindrom (engl. *severe acute respiratory syndrome*)

SD – standardna devijacija

SZO – Svjetska zdravstvena organizacija

TAR – engl. *time above range*

TBR – engl. *time below range*

TIR – engl. *time in range*

Sadržaj

| | |
|---|-----------|
| 1. UVOD | 1 |
| 1.1. Gušterača | 2 |
| 1.2. Šećerna bolest | 3 |
| 1.2.1. Definicija | 3 |
| 1.2.2. Epidemiologija | 3 |
| 1.2.3. Etiologija i podjela | 4 |
| 1.2.4. Dijagnoza | 5 |
| 1.2.5. Komplikacije | 6 |
| 1.2.6. Inzulinska terapija | 7 |
| 1.3. Parametri glukoregulacije | 8 |
| 1.3.1. A1c | 8 |
| 1.3.2. Hipoglikemija | 9 |
| 1.3.3. Time in range, time above range, time below range | 11 |
| 1.4. COVID-19 | 13 |
| 1.4.1. Početak pandemije | 13 |
| 1.4.2. Širenje i prijenos novog koronavirusa | 14 |
| 1.4.3. Simptomi | 14 |
| 1.4.4. Dijagnoza | 15 |
| 1.4.5. Prevencija i liječenje | 16 |
| 1.4.6. COVID-19 i dijabetes | 16 |
| 2. CILJ ISTRAŽIVANJA | 17 |
| 3. ISPITANICI I POSTUPCI | 19 |
| 3.1. Ispitanici | 20 |
| 3.2. Mjesto i vrijeme studije | 20 |
| 3.3. Metode prikupljanja i obrade podataka | 20 |
| 3.4. Etička načela | 21 |
| 3.5. Statistička obrada podataka | 21 |
| 4. REZULTATI | 22 |
| 5. RASPRAVA | 32 |
| 6. ZAKLJUČCI | 36 |
| 7. LITERATURA | 38 |

| | |
|----------------------------|-----------|
| 8. SAŽETAK | 45 |
| 9. SUMMARY | 47 |
| 10. ŽIVOTOPIS | 49 |

1. UVOD

1.1. Gušterača

Gušterača je retroperitonealni organ koji se nalazi u epigastriju i lijevom hipohondriju. Veličine je 15-25 cm, a teži 100-150 grama. Strukturno je podijeljena u tri dijela, nazvana glava, tijelo i rep. Anatomski je povezana s drugim trbušnim organima, uključujući slezenu, želudac, dvanaesnik i debelo crijevo. Arterijska opskrba gušterače dolazi od pankreatikoduodenalnih arterija i splenične arterije. Venska krv otječe u portalnu, spleničnu i gornju mezenteričnu arteriju. Limfa iz tijela i repa ulijeva se u pankreatične limfne čvorove, a iz glave u pankreatikoduodenalne limfne čvorove. Živčana opskrba dolazi od vagusa i splanhičnih živaca, a simpatička i parasimpatička vlakna do gušterače dolaze iz celijačnog i gornjega mezenteričnog spleta (1-3).

Gušterača je egzokrina i endokrina žlijezda. Egzokrini dio sastavljen je od acinarnih i duktalnih stanica s pripadajućim vezivnim tkivom, žilama i živcima. Primarna je funkcija egzokrine gušterače lučenje probavnih enzima odgovornih za normalnu razgradnju i apsorpciju hranjivih sastojaka u organizam. Egzokrina komponenta čini više od 95% ukupne mase gušterače. Endokrini dio čini pet vrsta stanica otočića koji luče peptidne hormone za održavanje homeostaze glukoze. Te se stanice nazivaju alfa stanice (α -stanice), beta stanice (β -stanice), delta stanice (δ -stanice), PP stanice (poznate i kao F-stanice) i epsilon stanice (ϵ -stanice) i odgovorne su za proizvodnju glukagona, inzulina, somatostatina, polipeptida gušterače i grelina. Sekretorna funkcija gušterače fino je regulirana neurokrinim, endokrinim, parakrinim kao i intrakrinim mehanizmima. Neprikladna aktivacija ili inaktivacija putova koji posreduju u regulatornim mehanizmima gušterače imaju znatne utjecaje na zdravlje i bolest (1-3).

1.2. Šećerna bolest

1.2.1. Definicija

Šećerna bolest (lat. *diabetes mellitus*) stanje je kronične hiperglikemije obilježeno poremećajem metabolizma ugljikohidrata, masti i proteina. Ona je manifestacija spektra stanja u kojima je narušena ravnoteža između lučenja inzulina i njegova učinka. Gubitak euglikemije nastaje zbog apsolutnog ili relativnog manjka inzulina, inzulinske rezistencije, povećanog stvaranja glukoze te prekomjernog djelovanja hormona čiji je učinak suprotan inzulinu (4, 5).

1.2.2. Epidemiologija

Prevalencija dijabetesa, smrtnih slučajeva povezanih s dijabetesom i izdaci za zdravstvo zbog dijabetesa i dalje rastu širom svijeta s važnim posljedicama za socijalni, financijski i zdravstveni sustav zbog čega se šećerna bolest ujedno naziva i globalnom epidemijom (6).

Svjetske procjene govore da 463 milijuna osoba u dobi od 20 do 79 godina živi sa šećernom bolešću. Čak polovica oboljelih osoba nema postavljenu dijagnozu bolesti te ne prima liječenje. Među nešto više od 4 milijuna osoba koje godišnje umru zbog šećerne bolesti, svaka druga osoba mlađa je od 60 godina. Na svjetskoj razini, troškovi zdravstvene zaštite vezane uz šećernu bolest iznose 759 milijardi dolara (7).

Prema podacima CroDiab Registra osoba sa šećernom bolešću, u Hrvatskoj je u 2020. bilo 310 212 osoba sa šećernom bolesti, a broj oboljelih povećava se iz godine u godinu. Ranija istraživanja pokazuju da u Hrvatskoj tek 60% oboljelih osoba ima postavljenu dijagnozu tako da se procjenjuje da je ukupan broj oboljelih blizu 500 000. Šećerna je bolest treći vodeći uzrok smrti s udjelom od 7,8% u 2019. godini (7).

1.2.3. Etiologija i podjela

Klasifikacija dijabetesa koju je donijela ADA (engl. *American Diabetes Association*) 1997. godine i dalje je najčešće korištena i široko prihvaćena. Važnost podjele dijabetesa u kategorije je u tome što ima implikacije na strategije liječenja. Međutim, mnoge oboljele nije jednostavno uklopiti u jednu razred, posebice mlađe odrasle osobe, a kod 10% prvotno razvrstanih može se očekivati potreba za revizijom (8).

Velika većina slučajeva dijabetesa spada u dvije široke etiopatogenetske kategorije. Tip 1 javlja se u 5-10% oboljelih i karakteriziran je teškom inzulinopenijom i ovisnošću o primjeni egzogenog inzulina. Kod podtipa 1A postoji povezanost s određenim antigenima lokusa histokompatibilnosti (HLA) i moguće je serološki dokazati postojanje autoimunog patološkog procesa u otočićima gušterače. Tip 1B karakterizira trajni manjak inzulina uz sklonost ketoacidozi, ali bez povezanosti s HLA i dokaza autoimunosti na β -stanice zbog čega se naziva idiopatski (9, 10).

Druga, puno češće zastupljena kategorija odnosi se na dijabetes tip 2. Nastaje kao posljedica kombinacije inzulinske rezistencije i neprimjerenog kompenzatornog odgovora u lučenju inzulina. Stupanj hiperglikemije dovoljan da uzrokuje patološke i funkcionalne promjene u različitim ciljnim tkivima, ali bez kliničkih simptoma, može biti prisutan dulje vrijeme prije nego se postavi dijagnoza dijabetesa. Ima jako izraženu nasljednu komponentu, ali genetika ovog oblika dijabetesa je složena i još nejasno definirana (9).

Dijabetes se također može manifestirati tijekom trudnoće i pod drugim uvjetima uključujući endokrinopatije, poremećaje inzulinskih receptora, poremećaje egzokrine funkcije gušterače, genetskih poremećaja ili kao posljedica toksičnosti kemikalija ili lijekova (11).

1.2.4. Dijagnoza

Prema smjernicama koje donosi ADA, za postavljanje dijagnoze dijabetesa treba biti zadovoljen barem jedan od navedenih kriterija (9):

1) glukoza u plazmi natašte $\geq 7,0$ mmol/L (126 mg/dl). Natašte podrazumijeva odsutnost kalorijskog unosa barem 8 sati. *

2) glukoza u plazmi $\geq 11,1$ mmol/L (200 mg/dl) mjerena kod simptomatskih bolesnika neovisno o vremenu od zadnjeg obroka. Klasični simptomi hiperglikemije uključuju poliuriju, polidipsiju i neobjašnjiv gubitak tjelesne težine. *

3) A1c $\geq 6,5\%$ (48 mmol/mol). Test bi se trebao provesti u laboratoriju primjenom metode koja je certificirana NGSP-om (engl. *National Glycohemoglobin Standardization Program*) i standardizirana prema DCCT (engl. *Diabetes Control and Complications Trial*) testu. *

4) glukoza u plazmi $\geq 11,1$ mmol/L (200 mg/dl) mjerena nakon dva sata u testu oralne podnošljivosti glukoze (OGTT). Test se provodi po uputama Svjetske zdravstvene organizacije koristeći 75 g anhidrirane glukoze otopljene u vodi. *

*osim u slučaju nedvojbene hiperglikemije, kriteriji trebaju biti potvrđeni u dva odvojena testiranja

1.2.5. Komplikacije

Komplikacije šećerne bolesti dijele se na akutne i kronične. U akutne komplikacije ubrajaju se dijabetička ketoacidoza i koma, hiperosmolarno hiperglikemijsko stanje i koma, laktacidoza i hipoglikemijska koma (4).

Dijabetička ketoacidoza (DKA) i hiperosmolarno hiperglikemijsko stanje (HHS) dvije su najozbiljnije akutne metaboličke komplikacije dijabetesa. Javljaju se i kod dijabetesa tipa 1 kao i kod dijabetesa tipa 2. Trijada nekontrolirane hiperglikemije, metaboličke acidoze i povećane ukupne koncentracije ketona u tijelu karakterizira DKA. HHS karakterizira ozbiljna hiperglikemija, hiperosmolalnost i dehidracija u odsustvu značajne ketoacidoze. Hiperglikemija se razvija kao rezultat triju procesa: povećane glukoneogeneze, ubrzane glikogenolize i poremećene upotrebe glukoze u perifernim tkivima. Oba metabolička poremećaja rezultat su kombinacije apsolutnog ili relativnog nedostatka inzulina i povećanog učinka kontraregulacijskih hormona (glukagon, kateholamini, kortizol i hormon rasta). Precipitirajući čimbenik najčešće je infekcija. HHS se razvija tijekom nekoliko dana do tjedana dok je razvoj DKA puno brži, obično manje od 24 sata. I za DKA i za HHS klasična klinička slika uključuje povijest poliurije, polidipsije, gubitka težine, povraćanja, dehidracije, slabosti i promjene mentalnog stanja. Starija dob, koma i hipotenzija povezani su s lošijim ishodom. Stopa smrtnosti u bolesnika s dijabetičkom ketoacidozom je oko 5% dok je kod HHS-a 15% (12).

Šećernu bolest karakterizira disfunkcija organa koja izravno ili neizravno proizlazi iz učinaka kronične hiperglikemije. Kronične komplikacije dijabetesa tradicionalno se klasificiraju kao mikrovaskularne i makrovaskularne, ovisno o osnovnoj patofiziologiji. Mikrovaskularna trijada retinopatije, nefropatije i neuropatije jedinstvena je za dijabetes (13). Većina dijabetičara imaće jednu ili više komplikacija vidljive ili subkliničke manifestacije tijekom svoje bolesti (14). Glavne makrovaskularne komplikacije uključuju ubrzano napredovanje kardiovaskularnih bolesti što rezultira infarktom miokarda te cerebrovaskularne bolesti koja se prezentira moždanim udarom (11). Dvama ispitivanjima (Diabetes Control and Complication Trial i Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications trial) dokazano je da je moguće smanjiti razvoj i napredovanje mikrovaskularnih i makrovaskularnih komplikacija ukoliko se postigne i održava koncentracija glukoze u krvi što sličnija onoj kod ljudi bez dijabetesa (15, 16).

1.2.6. Inzulinska terapija

Autoimuna destrukcija beta stanica rezultira progresivnim padom proizvodnje inzulina kod osoba oboljelih od dijabetesa tipa 1 kojima je na kraju potreban inzulin za preživljavanje. Danas se rabi humani inzulin, koji se proizvodi genetičkim inženjeringom. Iako se u nekim dijelovima svijeta još uvijek mogu pronaći pročišćene vrste inzulina (dobivene iz svinjske ili goveđe gušterače), u Hrvatskoj se danas upotrebljavaju potpuno pročišćeni pripravci pretežno humanih vrsta inzulina (4, 17)

Tijekom ranih faza dijabetesa tipa 1 bolesnici obično trebaju manje inzulina jer preostale beta stanice i dalje proizvode nešto inzulina. Tijekom njihovog „medenog mjeseca“ potrebe za inzulinom mogu biti u rasponu 0,2-0,6 jedinica po kilogramu dnevno, a uobičajene zamjenske doze iznose 0,5-1,0 jedinica po kilogramu tjelesne težine dnevno inzulina (17). Iako inzulin i dalje ostaje glavna komponenta u terapiji, široko su dostupni i njegovi analozi s različitim početkom nastupa i duljinom djelovanja:

- brzodjelujući inzulini (lispro, aspart, glulizin) – biološka aktivnost počinje nakon 4 minute i traje 30 minuta
- kratkodjelujući inzulini (regularni inzulin) – biološka aktivnost počinje nakon 30 minuta i traje 4 sata
- inzulini srednjedugoga djelovanja (neutralni protamin Hagedorn ili izofan) – vrhunac djelovanja počinje od 4 do 6 h nakon aplikacije
- dugodjelujući inzulini (glargin i detemir) – biološka aktivnost traje od 24 do 36 h
- inzulin ultradugog djelovanja (degludec) – početak od 30 do 90 min nakon aplikacije i traje do 42 h

Brzodjelujući i kratkodjelujući inzulini ubrajaju se među prandijalne, a ostale su vrste bazalni inzulini. Optimalna kontrola glikemije zahtjeva režim višestrukih primjena inzulina (bazal-bolus terapija) koje oponašaju fiziološko lučenje inzulina: bazalni inzulin za kontrolu preko noći i između obroka te bolus doze prandijalnog inzulina za pokrivanje unosa ugljikohidrata hranom te posljedične hiperglikemije (18, 19).

1.3. Parametri glukoregulacije

1.3.1. A1c

A1c odražava prosječnu glikemiju tijekom otprilike tri mjeseca. Primarni je pokazatelj procjene glikemijske kontrole i ima snažnu prediktivnu vrijednost za komplikacije dijabetesa. Ispitivanje A1c treba provoditi rutinski kod svih bolesnika s dijabetesom kao dio početne procjene, ali i u sklopu kontinuiranog nadzora bolesti. Opće glikemijske ciljeve postavljaju stručne dijabetološke udruge poput ADA-e i EASD-a (engl. *European Association for the Study of Diabetes*) i za većinu odraslih ciljna razina A1c je <7% (53 mmol/l) uz izostanak signifikantne hipoglikemije. Ako se radi o bolesniku sa skraćenim životnim vijekom ili ako štetnost liječenja dijabetesa nadilazi dobrobit, prihvatljiva razina je <8% (64 mmol/l). Međutim, na temelju ključnih karakteristika bolesnika poput duljine trajanja bolesti, važnih komorbiditeta, vaskularnih komplikacija ili očekivanog životnog vijeka, opći glikemijski ciljevi moraju se individualizirati kako bi se odgovorilo na bolesnikove potrebe i preferencije kao i čimbenike koji utječu na korist i rizike terapije. Kako je dijabetes kronična bolest koja progredira vremenom, glikemijski cilj postavljen za pojedinca u ranoj fazi dijabetesa može se vremenom promijeniti. Postizanje dobre glikemijske kontrole povezano je sa smanjenjem učestalosti razvoja i napredovanja mikrovaskularnih komplikacija (retinopatija, neuropatija i nefropatija) za 50-76% kod dijabetesa tipa 1. Promjene na velikim krvnim žilama koje dovode do infarkta miokarda, cerebrovaskularnog infarkta ili iznenadne srčane smrti pokazuju značajno smanjenje od 57% uslijed dobre glikemijske kontrole, čija korist perzistira i kroz nekoliko desetljeća. A1c test indirektan je način mjerenja prosječne glukoze i kao takav podliježe ograničenjima jer ne pruža informacije o glikemijskoj varijabilnosti niti hipoglikemiji. Za bolesnike sklone glikemijskoj varijabilnosti, posebno bolesnike s dijabetesom tip 1 i tipom 2 s ozbiljnim manjkom inzulina, kontrolu glikemije najbolje je procijeniti kombinacijom A1c i rezultata dobivenih kontinuiranim mjerenjem glukoze ili glukometrom za samokontrolu (20).

1.3.2. Hipoglikemija

Glukoza je obligatno metaboličko gorivo u fiziološkim uvjetima. Mozak ne može sintetizirati glukozu stoga je potrebna kontinuirana opskrba iz arterijske cirkulacije (21). Hipoglikemija se definira koncentracijom glukoze ispod 3,9 mmol/L, međutim, znakovi i simptomi ne moraju se pojaviti dok razina glukoze ne padne ispod 3,0 mmol/L (22). Hipoglikemiju često prate znakovi i simptomi autonomne (adrenergične) aktivacije i/ili neurološke disfunkcije (neuroglikopenija). Prva skupina uključuje drhtanje, lupanje srca, bljedilo i hladan znoj dok su simptomi oštećene funkcije neurona omaglica, poteškoće sa sluhom i koncentracijom, nerazgovijetan govor, zbunjenost, vrtoglavica, nesiguran hod, gubitak svijesti, smrt (23). Iako su često tipični, simptomi hipoglikemije su i nespecifični. Simptomi se s pouzdanjem mogu pripisati hipoglikemiji tek kada se ispuni Whippleova trijada – izmjerena niska koncentracija glukoze u plazmi, prisutnost simptoma hipoglikemije te njihovo ublažavanje nakon povišenja razine glukoze u plazmi do normalne vrijednosti ili iznad nje (24).

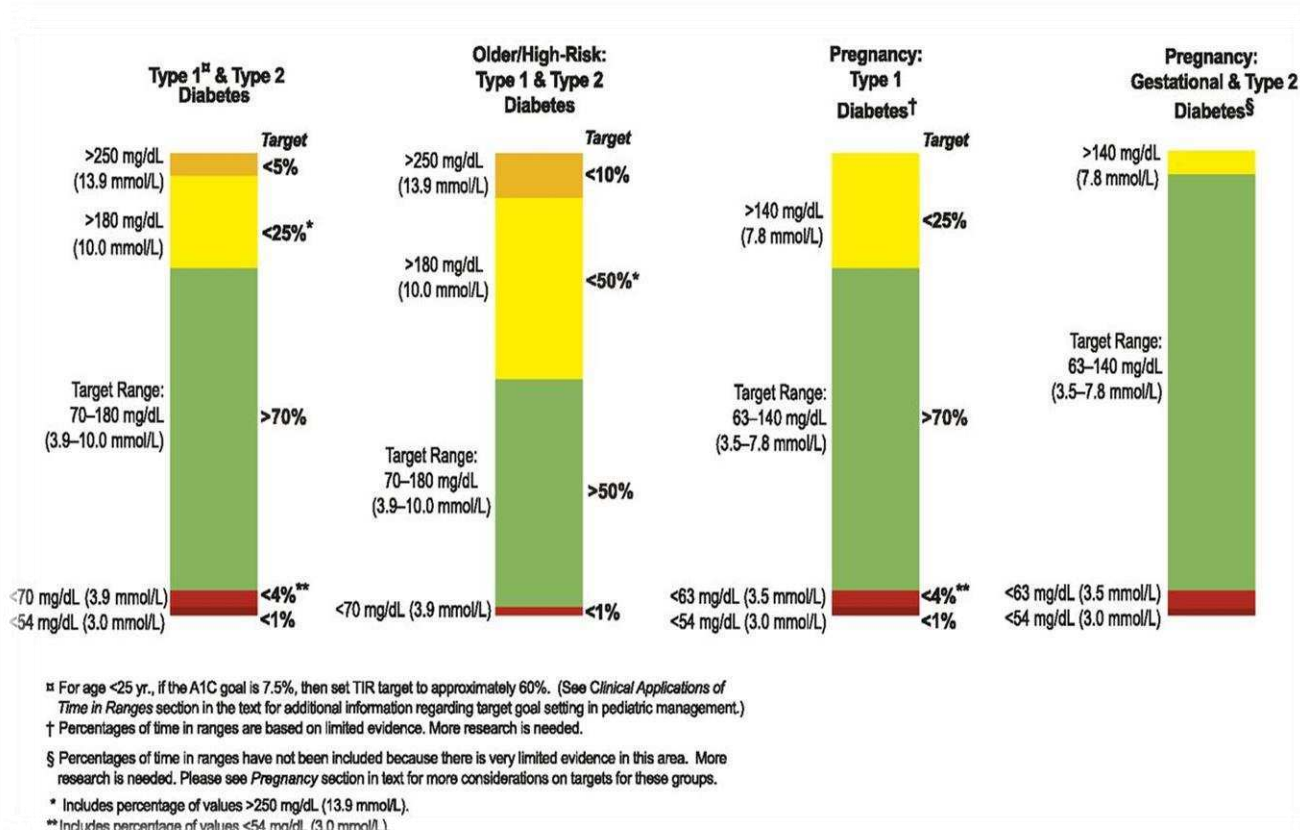
Prag glukoze u krvi koji dovodi do autonomnih simptoma i znakova ovisi o aktivaciji inzulinskih kontraregulatornih hormona i dokazano je viši u djece nego u odraslih te izravno ovisi o razini kontrole glikemije (viši A1c, viši prag aktivacije). Smanjenju praga aktivacije doprinose spavanje i prethodne epizode hipoglikemije. Naime, samo jedna hipoglikemija dovoljna je da dovede do smanjenog kontraregulatornog hormonskog odgovora te time izazove smanjen intenzitet izraženosti simptoma sljedeće hipoglikemije, pogotovo ukoliko se obje jave unutar 24 sata. Razina glukoze u krvi koja je okidač neuroglikopenijskih simptoma ne ovisi ni o kontroli glikemije ni o prethodnim hipoglikemijama pa se tako oni mogu javiti prije autonomne aktivacije i uzrokovati fenomen zvan nesvjesnost o hipoglikemiji (engl. *hypoglycemia unawareness*) (23). Taj je fenomen posljedica sniženja glikemijskih pragova za aktivaciju autonomnog odgovora koji bi inače upozorili pojedinca na predstojeću hipoglikemiju i naveli ga da djeluje i prekine istu. Sada se javljaju samo neuroglikopenijski simptomi, a razina glukoze postaje toliko niska da uzrokuje moguće kognitivno oštećenje. Kada razina glukoze u krvi bude dovoljno niska da ipak pokrene značajan autonomni odgovor, bolesnik najčešće ne može percipirati ili protumačiti rezultirajuće fiziološke promjene kao indikativne za hipoglikemiju upravo zbog poremećene cerebralne funkcije. Kao rezultat, dolazi do epizode teške kliničke hipoglikemije (24).

Precizna identifikacija osoba s poremećenom svjesnosti o hipoglikemiji važna je kako bi im se omogućila modifikacija glikemijskih ciljeva i prilagodila terapija inzulinom i tako smanjio rizik od hipoglikemije. Za kliničku primjenu predložene su tri metode za procjenu svijesti o hipoglikemiji: Gold metoda postavlja pitanje "znate li kada počinje Vaša hipoglikemija?". Ispitanik zatim popunjava Likertovu ljestvicu od 7 bodova, pri čemu 1 predstavlja "uvijek svjestan", a 7 predstavlja "nikad svjestan". Ocjena ≥ 4 implicira oslabljenu svijest o hipoglikemiji. Clarkeova metoda obuhvaća osam pitanja kojima se ocjenjuje izloženost sudionika epizodama umjerene i teške hipoglikemije. Također se ispituje glikemijski prag i simptomatski odgovor na hipoglikemiju. Rezultat od četiri ili više implicira oslabljenu svijest o hipoglikemiji. Pedersen-Bjergaardova metoda zahtijeva od bolesnika da odgovori na pitanje "osjećate li kada ste u hipoglikemiji?" pri čemu ispitanik bira jedan od mogućih odgovora: "uvijek", "obično", "ponekad" ili "nikad". Smatra se da samo bolesnici koji odgovore "uvijek" imaju normalnu simptomatsku svijest o hipoglikemiji; za ostale se određuje da imaju oštećenu ili odsutnu svijest o hipoglikemiji (25).

Povijest hipoglikemije, naročito teške hipoglikemije, jedna je od najvažnijih čimbenika koji dovode do straha od hipoglikemije (26). Oboljeli počinju sprječavati pojavu sljedećih hipoglikemija čak i pod cijenu dobre regulacije glukoze u krvi te mogu razviti prenaplašena ponašanja radi sprječavanja hipoglikemije. To uključuje namjerno održavanje povišenih razina glukoze u krvi uzimanjem manjih količina inzulina od potrebnih ili pak pretjerano tretiranje ranih znakova hipoglikemije, odnosno uzimanje preobilnih obroka pri pojavi prvih simptoma snižene koncentracije glukoze u krvi. Vrlo često oboljeli reagiraju na simptome koji nisu nužno pokazatelji glikemije, nego mogu biti i pokazatelji straha i/ili tjeskobe (npr. drhtanje ruku ili osjećaj opće slabosti). Iako takvo ponašanje dugoročno dovodi do loših posljedica (povećava rizik od nastajanja komplikacija povezanih sa šećernom bolešću), kratkoročno oslobađa neugodnih simptoma hipoglikemije i umanjuje strah od iste (27).

1.3.3. Time in range, time above range, time below range

Upotreba sustava za kontinuirano praćenje glukoze (CGM – *continuous glucose monitoring*), koja uključuje mjerenje glukoze u stvarnom vremenu i intermitentno mjerenje glukoze, u naglom je porastu posljednjih nekoliko godina kao rezultat poboljšanja točnosti senzora, veće praktičnosti i jednostavnije upotrebe. CGM tehnologija uvelike proširuje sposobnost procjene glikemijske kontrole tijekom dana, iznoseći kritične podatke za svakodnevno donošenje odluka o liječenju i kvantificirajući vrijeme ispod (TBR), unutar (TIR) i iznad (TAR) utvrđenih ciljeva glikemije. Na konferenciji ATTD-a (engl. *Advanced Technologies & Treatments for Diabetes*) 2017. godine dogovoreni su ciljni rasponi za TIR, TAR i TBR (Slika 1) te su oni prihvaćeni kao bolja mjera glikemijske kontrole u odnosu na A1c jer pružaju više informacija o glikemijskom profilu i njegovim karakteristikama na koje se može izravno i odmah djelovati promjenom terapije i/ili životnog stila (28).



Slika 1. Ciljni rasponi glukoregulacijskih parametara za različite populacije oboljele od dijabetesa (28)

Ciljevi se mogu prilagoditi potrebama svakog pojedinca s dijabetesom što je posebice bitno kod pedijatrijske i mlađe odrasle populacije. Postizanje ciljeva i za TBR i za TIR rezultiralo bi smanjenim vremenom provedenim iznad raspona i time poboljšalo kontrolu glikemije. Međutim, neki kliničari ciljaju smanjenju visokih vrijednosti glukoze i minimiziranju hipoglikemije, postižući time više vremena u ciljnom rasponu. U oba pristupa prvi je prioritet smanjiti TBR na ciljne razine, a zatim postizati zadane ciljeve za TIR ili TAR (28).

Analizom podataka dobivenih kroz četiri randomizirana klinička pokusa koja su uključivala 545 osoba oboljelih od dijabetesa tipa 1, Beck i suradnici dokazali su da postoji poveznica između TIR-a i A1c. Naime, TIR od 70% i 50% bio je u snažnoj korelaciji s A1c od 7% odnosno 8%. Porast TIR-a za 10% (tj. 2.4h po danu) odgovara smanjenju A1c od 0,5% (5 mmol/mol) (29). Slične rezultate iznijeli su Vigersky i McMahon svojim istraživanjem koje je uključivalo analizu 18 randomiziranih kliničkih ispitivanja s preko 2500 ispitanika s dijabetesom tip 1 i 2 (30).

1.4. COVID-19

1.4.1. Početak pandemije

U prosincu 2019. godine grad Wuhan u Kini postao je središte izbijanja slučajeva neobjašnjivih upala pluća što je izazvalo intenzivnu pozornost ne samo unutar Kine već i međunarodno. Početkom siječnja 2020. godine potvrđeno je da teški akutni respiratorni sindrom uzrokuje novi koronavirus, nazvan 2019-nCoV, koji pripada istoj obitelji virusa odgovornih za SARS (engl. *severe acute respiratory syndrome*) i MERS (engl. *Middle East respiratory syndrome*). Istog mjeseca Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) proglasila je izbijanje novog koronavirusa izvanrednom situacijom u javnom zdravstvu od međunarodne važnosti (engl. *public health emergency of international concern* – PHEIC) što je ujedno najviša razina uzbune pri SZO. Duboko zabrinuti alarmantnom brzinom širenja i ozbiljnošću stanja, a nedovoljnim aktivnostima za njegovo suzbijanje, SZO 11. ožujka 2020. godine proglašava pandemiju koronavirusa tj. COVID-19 pandemiju. Do ožujka 2021. godine zabilježeno je preko 120 milijuna potvrđenih slučajeva od kojih je više od 2,6 milijuna završilo smrtnim ishodom (31-34).

Prvi slučaj potvrđenog novog koronavirusa COVID-19 u Hrvatskoj zabilježen je 25. veljače 2020. godine. Prve Odluke Stožer civilne zaštite Republike Hrvatske donio je 19. ožujka 2020. godine s kojima je na snagu stupio čitav niz mjera u svrhu sprječavanja širenja zaraze novim koronavirusom – tzv. "lockdown". Ovim odlukama zabranila su se javna okupljanja i sportski događaji, obustavio se rad u ugostiteljskim objektima i prodavaonicama osim prehrambenih i ljekarni te rad sportskih i rekreacijskih centara i obustavila su se vjerska okupljanja. Na snazi je bila i privremena zabrana kretanja osoba preko graničnih prijelaza. Sukladno povoljnoj epidemiološkoj situaciji, dana 11. svibnja 2020. godine počelo je popuštanje epidemioloških mjera. Do 17. ožujka 2021. godine u Hrvatskoj je zabilježeno preko 253 tisuće oboljelih od kojih je nešto više od 5700 preminulih (35-37).

1.4.2. Širenje i prijenos novog koronavirusa

SARS-CoV-2 prvenstveno se širi od osobe do osobe putem respiratornih čestica različitih veličina koje se oslobađaju kad zaražena osoba kašlje, kihne ili govori. Budući da se i manje čestice (aerosol) i veće čestice (kapljice) koncentriraju unutar nekoliko metara i da se većina infekcija koronavirusom širi kada je osoba na manje od 2 metra od zaražene osobe, vjerojatnost prijenosa opada fizičkim distanciranjem, nošenjem maski i povećanom ventilacijom (38). Zabilježeni su i slučajevi prijenosa novog koronavirusa samoinokulacijom preko sluznice nosa, očiju i usta nakon dodirivanja površina koje je bolesna osoba prethodno kontaminirala kašljanjem ili kihanjem (39-42). Obzirom da odrasla osoba dodirne lice prosječno 23 puta unutar jednog sata, učestala i pravilna higijena ruku od osobite je važnosti za sprječavanje prijenosa virusa (43). Infekciju prenose oboljeli koji mogu biti asimptomatski, presimptomatski i simptomatski (44). Prijenos virusa na druge osobe obično se događa tijekom faze inkubacije ili kada bolesnik počne pokazivati simptome. Međutim, osoba koja je asimptomatska također je potencijalno zarazna. Takvi se pojedinci nazivaju super-širiteljima (45).

1.4.3. Simptomi

Prosječno vrijeme od izlaganja do pojave simptoma je 5 dana, a 97,5% ljudi koji razviju simptome to učine u roku od 11,5 dana (44).

Uobičajeni simptomi uključuju kašalj, vrućicu i otežano disanje. Ostali učestali simptomi su slabost, malaksalost, respiratorni poremećaj, bolovi u mišićima, grlobolja, gubitak okusa i / ili mirisa (46).

Osim dišnog, novi koronavirus zahvaća i druge organske sustave. Opisane su kardiovaskularne (tromboembolije, aritmije, miokarditis), gastrointestinalne (dijareja, povišenje jetrenih enzima), nefrološke (povišenje uree, kreatinina i mokraćne kiseline, hematurija, proteinurija), neurološke (encefalopatija, Guillain-Barréov sindrom, encefalitis) i dermatološke komplikacije (modrikasto-crvene diskoloracije prstiju uz svrbež i bol – tzv. “COVID prsti”) (47, 48).

1.4.4. Dijagnoza

Klinička dijagnoza COVID-19 temelji se na kliničkim manifestacijama, molekularnoj dijagnostici virusnog genoma lančanom reakcijom polimeraze s reverznom transkripcijom (RT-PCR), serološkim testovima krvi, radiografiji (RTG) ili kompjuteriziranoj tomografiji (CT) prsnog koša (46).

Dijagnostički testovi za COVID-19 dijele se u dvije glavne kategorije: molekularni testovi koji detektiraju prisutnost virusne ribonukleinske kiseline (RNA) i serološki testovi koji otkrivaju anti-SARS-CoV-2 imunoglobuline. Lančana reakcija polimeraze s reverznom transkripcijom molekularni je test koji je u širokoj primjeni i smatra se zlatnim standardom za dijagnozu novog koronavirusa. Serološki testovi služe kao alternativa ili nadopuna RT-PCR-u, a njihova jasna prednost je u tome što mogu identificirati osobe prethodno zaražene sa SARS-CoV-2 čak i ako nikada nisu bile podvrgnute testiranju dok su bile akutno bolesne. Najčešće laboratorijske abnormalnosti u bolesnika s pozitivnim RT-PCR su limfopenija, leukopenija, trombocitopenija, povišeni C-reaktivni protein i upalni biljezi, povišeni srčani biomarkeri, smanjeni albumin i abnormalna funkcija bubrega i jetre (46, 49).

Radiološkim snimkama prsnog koša moguće je brzo i lako identificirati respiratorne komplikacije vezane uz COVID-19. Manifestacija novog koronavirusa na radiološkim slikama pokazuje korelaciju s težinom bolesti zbog čega RTG i CT imaju važnu ulogu ne samo kao komplementarna metoda za dijagnozu bolesti, već i kao pomoćno sredstvo za procjenu njezine moguće progresije (50). SARS-CoV-2 invadira plućni parenhim što rezultira ozbiljnom intersticijskom upalom pluća. To je vidljivo na snimkama CT-a kao tzv. “uzorak mliječnog stakla” (engl. *ground glass opacity* – GGO). Većina bolesnika ima jednu ili više takvih lezija u ranim fazama bolesti, koje se nastavljaju širiti s napredovanjem bolesti (51). U kasnijim fazama COVID-19, GGO se često kombinira s drugim slikovnim značajkama poput konsolidacije pluća, pojave znaka kaldrme (engl. *crazy paving*) i pleuralnog izljeva. Pojava konsolidacija pluća u bolesnika oboljelih od novog koronavirusa smatra se znakom napredovanja bolesti (52).

1.4.5. Prevencija i liječenje

Klase lijekova koje se koriste u liječenju COVID-19 su antivirusni lijekovi, antitijela, imunomodulatori, antikoagulansi i antifibrotici. Više od 75% hospitaliziranih bolesnika zahtijeva dodatnu terapiju kisikom. Oboljeli koji razviju tešku kliničku sliku koja uključuje akutnu respiratornu insuficijenciju i akutni respiratorni distres sindrom (ARDS) liječe se prema smjernicama koje su utemeljene na dokazima i redovito se ažuriraju (44).

Nekoliko proizvođača uspješno je razvilo COVID-19 cjepiva koja su odobrena za ljudsku uporabu, a mnoga još prolaze kroz završne faze kliničkih ispitivanja (53). Europska agencija za lijekove odobrila je četiri cjepiva za primjenu u zemljama Europske unije – Comirnaty, Moderna, Vaxzevria i Janssen (54).

1.4.6. COVID-19 i dijabetes

Iako su osobe sa šećernom bolešću sklonije infekcijama, za sada nema dokaza da imaju veću vjerojatnost zaraziti se virusom COVID-19 od ostatka populacije. Također, prema dostupnim podacima mogućnost zaraze virusom COVID-19 jednaka je u osoba s tipom 1 i tipom 2 šećerne bolesti. Međutim, COVID-19 može poprimiti ozbiljniju kliničku sliku u osoba sa šećernom bolešću koje su podložnije i češćem razvoju komplikacija, kao i smrtnom ishodu. Prema dostupnoj literaturi čini se da je rizik od komplikacija manji ako je šećerna bolest dobro regulirana i izjednačuje se s ostatkom populacije (55).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj ovog istraživanja bio je pokazati kakav utjecaj imaju pandemija novog koronavirusa i posljedični lockdown u Hrvatskoj na glukoregulaciju kod oboljelih od šećerne bolesti tipa 1 kod kojih nije došlo do promjene vrste inzulina.

Hipoteza

Uspoređujući parametre glukoregulacije prije i poslije lockdowna u Hrvatskoj, zabilježit će se promjena u kontroli bolesti kod oboljelih od dijabetesa tipa 1.

3. ISPITANICI I POSTUPCI

3.1. Ispitanici

U ovom retrospektivnom istraživanju sudjelovalo je ukupno 50 punoljetnih ispitanika koji boluju od šećerne bolesti tipa 1 i kontroliraju se u Regionalnom centru za dijabetes, endokrinologiju i bolesti metabolizma u sklopu Kliničkog bolničkog centra Split. Svi su ispitanici za kontrolu svoje bolesti koristili FreeStyle Libre sustav koji se sastoji od senzora koji se postavlja potkožno na nadlakticu i mjeri razinu glukoze u međustaničnoj tekućini te čitača koji nakon skeniranja daje podatke o trenutačnoj glukozi, prikazuje strelicu koja pokazuje trend kretanja glukoze te pregled kretanja glukoze u posljednjih 8 sati (56). Za vrijeme trajanja istraživanja, svaki uključeni bolesnik posjetio je dijabetologa dva puta pri čemu su obavljena mjerenja – prvi put u siječnju ili veljači 2020. godine, a drugi put unutar dva mjeseca od završetka lockdowna u Hrvatskoj koji se dogodio 11. svibnja 2020. godine. Ispitanici su bili isključeni iz studije ukoliko je unutar tog razdoblja došlo do promjene vrste inzulina koji se koristi u terapiji.

3.2. Mjesto i vrijeme studije

Istraživanje je provedeno u Regionalnom centru za dijabetes, endokrinologiju i bolesti metabolizma u sklopu Kliničkog bolničkog centra Split između siječnja i srpnja 2020. godine.

3.3. Metode prikupljanja i obrade podataka

Podaci o oboljelima prikupljeni su iz arhiva Klinike za unutarnje bolesti. Uvidom u medicinsku dokumentaciju zabilježeni su podaci o spolu i dobi ispitanika. Izvješća o glukoregulaciji bolesnika prikazivana su kao LibreView. Iz njih je uzeto osam promjenjivih parametara iz dvaju mjerenja s ciljem njihove usporedbe prije i poslije lockdowna: prosječna glukoza (AG), procijenjeni hemoglobin A1c (eA1c), TIR, TAR, TBR, broj hipoglikemija, trajanje hipoglikemije i broj dnevnih skeniranja.

3.4. Etička načela

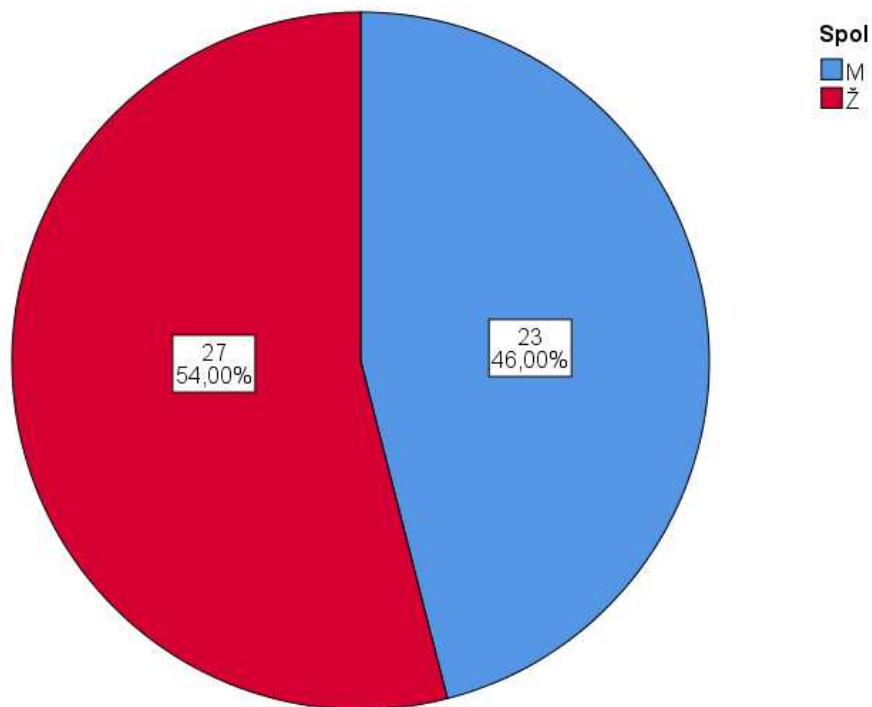
Plan ovog istraživanja je u skladu sa Zakonom o zaštiti prava pacijenata (NN169/04, 37/08), Zakonom o provedbi Opće uredbе o zaštiti podataka (NN 42/18) te odredbama Kodeksa liječničke etike i deontologije (NN55/08, 139/15) i pravilima Helsinške deklaracije WMA 1964 – 2013 na koje upućuje Kodeks. Etičko povjerenstvo KBC-a Split odobrilo je istraživanje rješenjem broj 500-03/21-01/96

3.5. Statistička obrada podataka

Za pohranu podataka korišten je računalni program Microsoft Office Excel 2010. U radu se koriste metode grafičkog i tabelarnog prikazivanja kako bi se prezentirala struktura ispitanika prema spolu i starosnoj dobi. Numeričke vrijednosti se prezentiraju upotrebom metoda deskriptivne statistike i to aritmetičkom sredinom te standardnom devijacijom kao pokazateljem odstupanja od aritmetičke sredine. Normalnost razdiobe prethodno se provjerava Kolmogorov-Smirnovljevim testom. Ispitivanje razlika u strukturi ispituje se Hi-kvadrat testom. Podaci su prikupljeni ponovljenim mjerenjima, razlika u promatranim parametrima testira se upotrebom T-testa. Analiza je rađena u statističkom softveru Statistica 12 (TIBCO Software Inc., Palo Alto, SAD). U svim analizama vrijednost $P < 0,05$ smatrana je statistički značajnom.

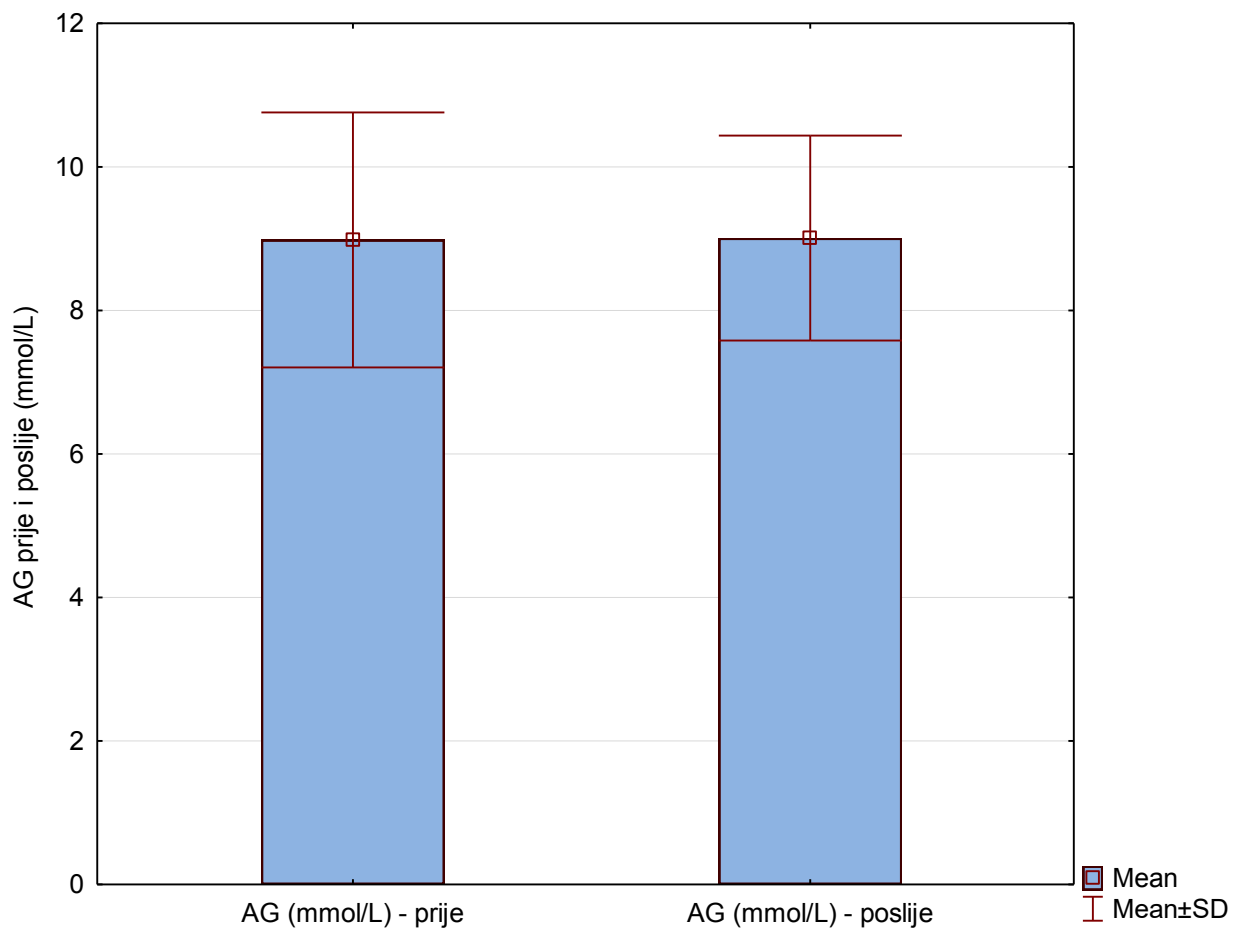
4. REZULTATI

Istraživanje provedeno između siječnja i srpnja 2020. godine obuhvatilo je 50 punoljetnih osoba oboljelih od šećerne bolesti tipa 1 koji se kontroliraju u KBC-u Split. Među njima je 1,17 puta više žena, odnosno 27 žena (54%) i 23 muškaraca (46%) (Slika 2). Testiranjem nije utvrđena razlika u zastupljenosti ispitanika prema spolu ($P=0,572$). Srednja životna dob promatranih bolesnika je 53 godine (interkvartilni raspon 35-67 godina). Najmlađi ispitanik imao je 20 godina, a najstariji 91 godinu.



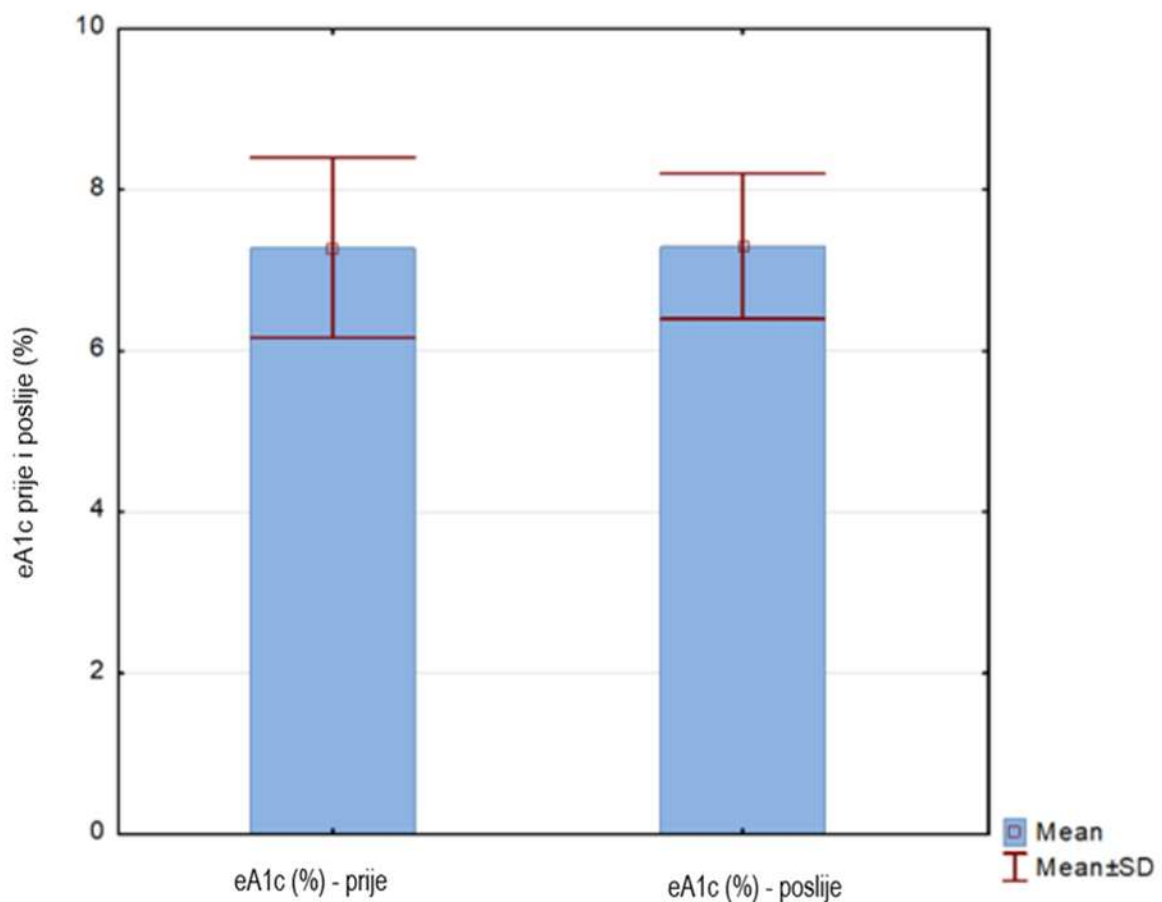
Slika 2. Struktura ispitanika prema spolu

Korištenjem FreeStyle Libre sustava kroz minimalno 10 do 14 dana dobije se dovoljno podataka za generiranje reprezentativne vrijednosti prosječne glukoze (AG). Prije lockdowna prosječna vrijednost tog glukoregulacijskog parametra kod naših je ispitanika iznosila 8,98 mmol/L uz standardnu devijaciju (SD) od 1,78. U drugom mjerenju ispitanici su i dalje imali hiperglikemiju i to veću za prosječno 0,03 postotna boda ($SD \pm 1,43$), međutim, bez statističke značajnosti ($P=0,884$) (Slika 3).



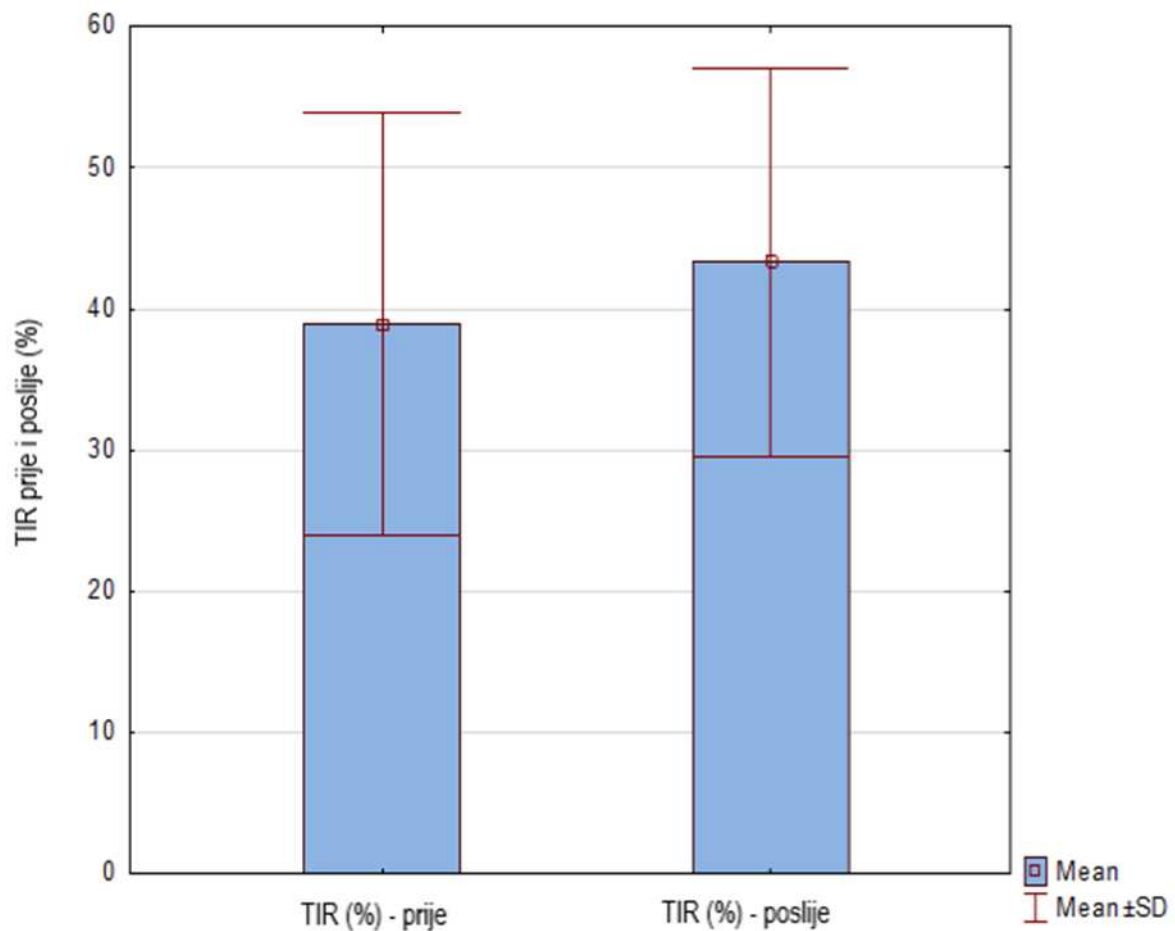
Slika 3. AG prije i poslije lockdowna (mmol/L)

Procijenjeni hemoglobin A1c (eA1c) glukoregulacijski je parametar čija se vrijednost generira pomoću iznosa prosječne glukoze (AG) i standardne formule. To je procjena glikemije u posljednja tri mjeseca preko sustava FreeStyle Libre koja ciljnim vrijednostima odgovara glikoziliranom hemoglobinu A1c mjerenom iz venske krvi u laboratoriju. Prosječni eA1c kod naših ispitanika iznosio je 7,28% prije lockdowna u Hrvatskoj ($SD\pm 1,12$), a u drugom mjerenju 7,30% ($SD\pm 0,9$). Zabilježeni porast nije statistički značajan ($P=0,874$) (Slika 4).



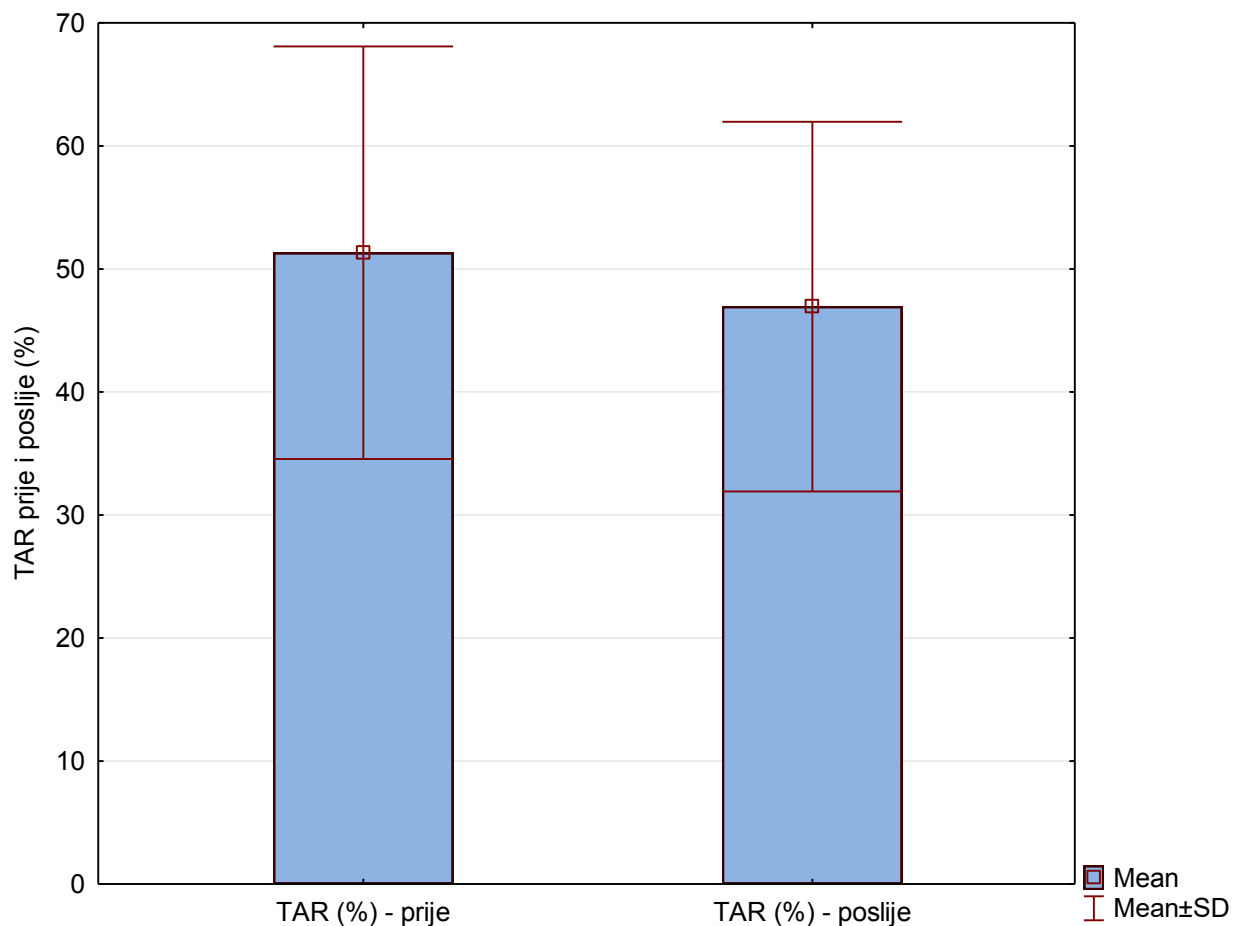
Slika 4. eA1c prije i poslije lockdowna (%)

Prosječan TIR (engl. *time in range*), odnosno postotak vremena kojeg su bolesnici proveli u idealnom glikemijskom intervalu, u prvom mjerenju iznosio je 38,94% (SD±15,00) dok je nakon lockdowna prosjek bio 43,32% (SD±13,77). Zabilježeni porast od 4,38 postotnih bodova smatra se statistički značajnim ($P=0,025$) (Slika 5).



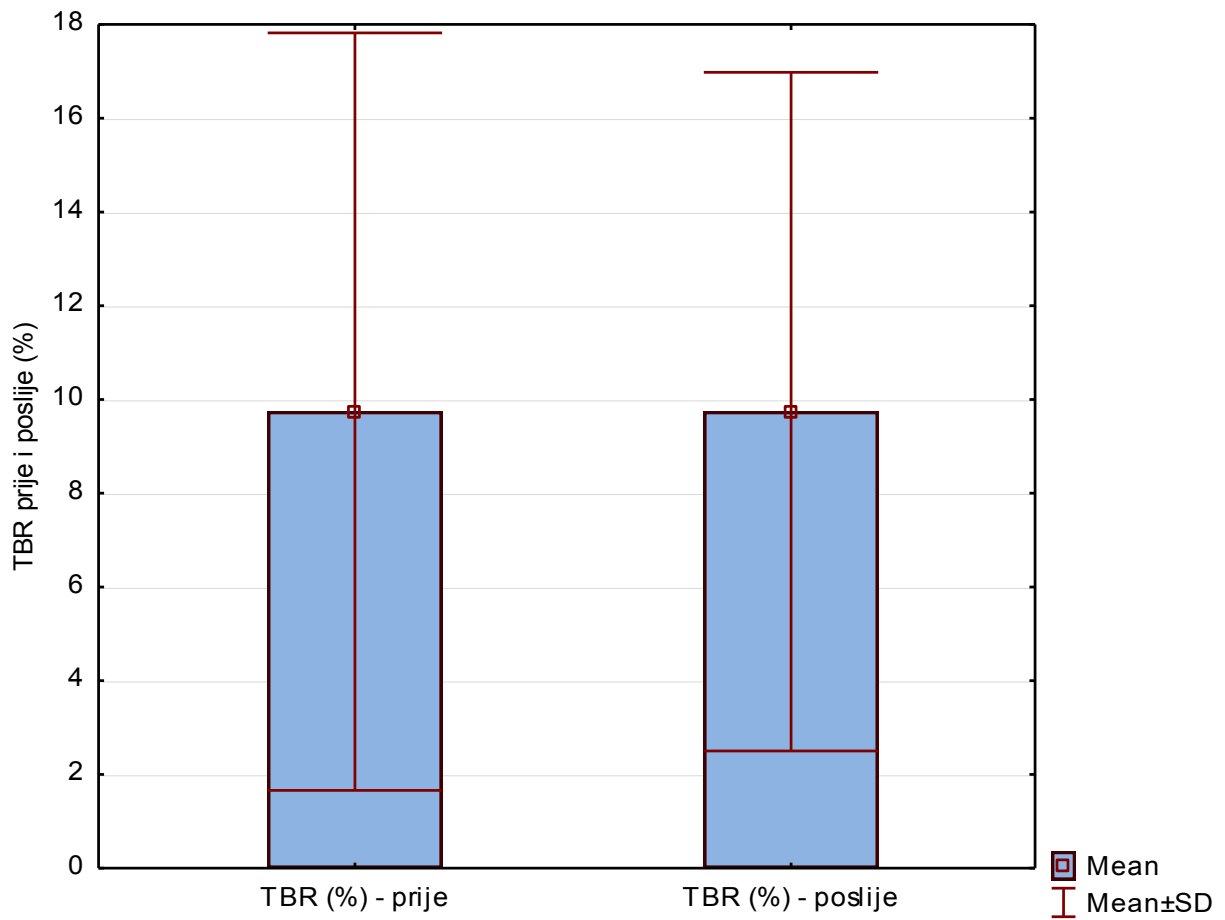
Slika 5. Prosječan TIR prije i poslije lockdowna (%)

Prosječan TAR (engl. *time above range*), odnosno postotak vremena u kojem su bolesnici imali glikemiju iznad idealnog glikemijskog intervala, u prvom mjerenju iznosio je 51,32% (SD±16,77) dok je nakon lockdowna prosjek bio 46,94% (SD±15,02). Zabilježeno sniženje od 4,38 postotnih bodova smatra se statistički značajnim ($P=0,045$) (Slika 6).



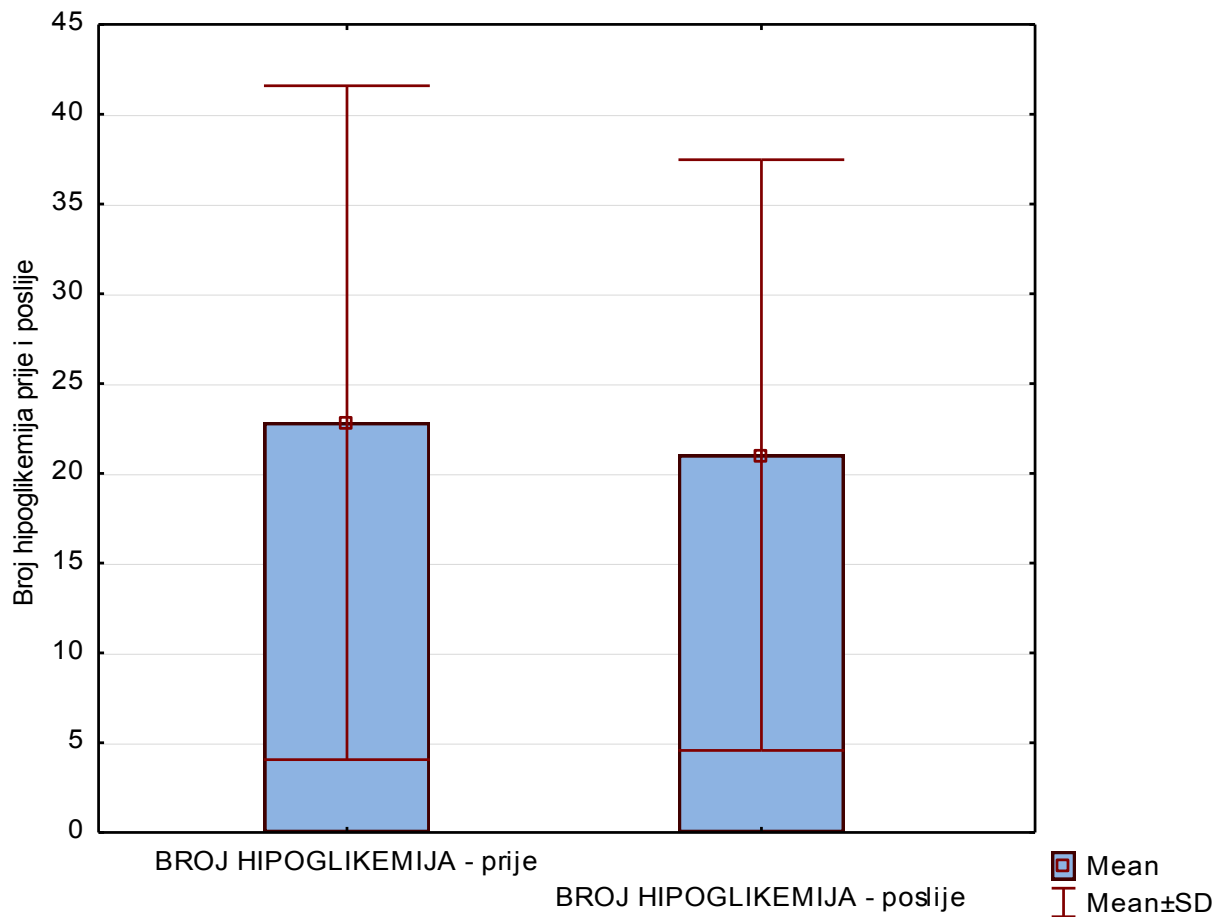
Slika 6. TAR prije i poslije lockdowna (%)

Prosječan TBR (engl. *time below range*), odnosno postotak vremena u kojem su bolesnici imali glikemiju ispod idealnog glikemijskog intervala, jednak je u oba mjerenja i iznosi 9,74% ($SD\pm 8,08$ i $SD\pm 7,24$). Kako promjene nema, nema ni statističke značajnosti iste ($P<0,999$) (Slika 7).



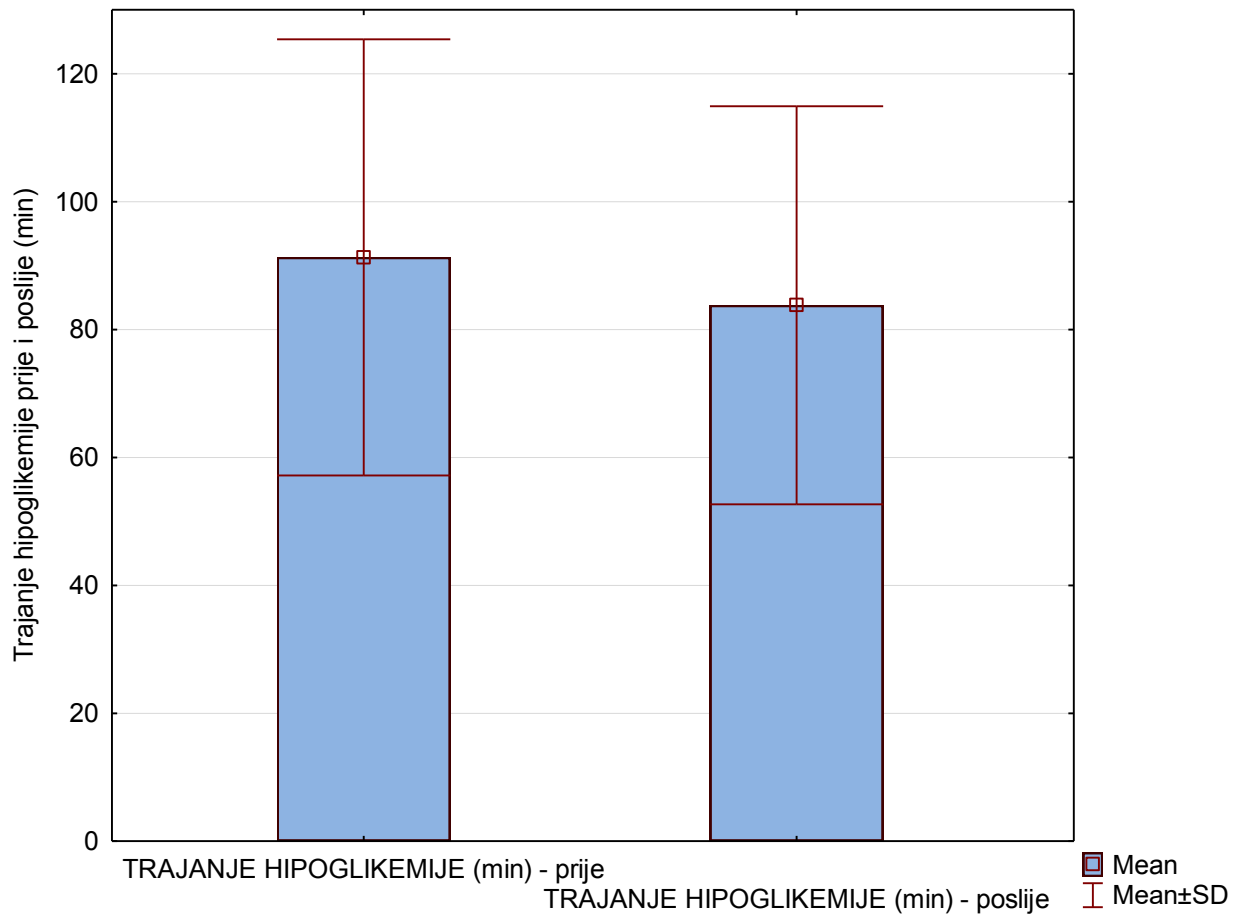
Slika 7. Prosječni TBR prije i poslije lockdowna (%)

Prosječan broj hipoglikemija u prvom mjeranju iznosio je 22,82 (SD±18,76), a nakon lockdowna zabilježen je pad od 1,8 odnosno srednja vrijednost broja hipoglikemija bila je 21,02 (SD±16,45). Premda su kvantitativno bile rjeđe, promjena nije statistički značajna ($P=0,432$) (Slika 8).



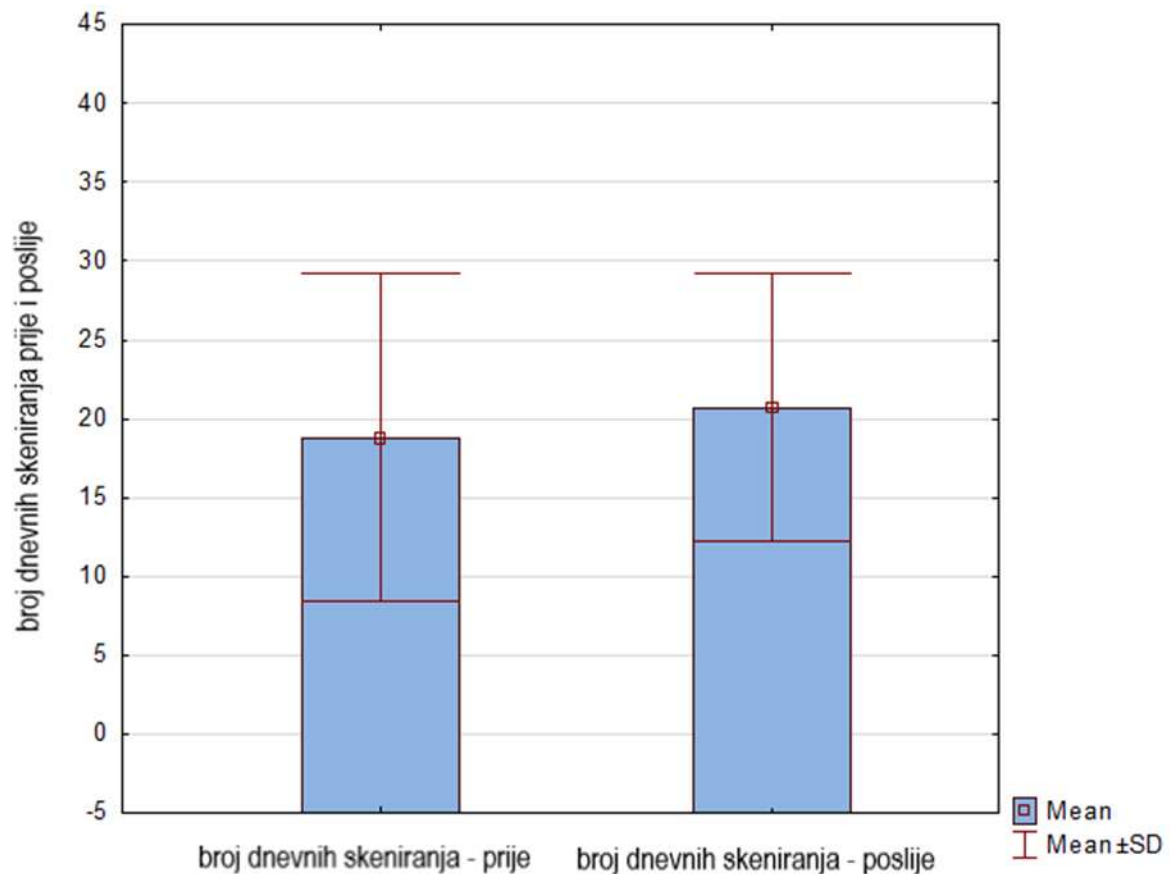
Slika 8. Broj hipoglikemija prije i poslije lockdowna

Prosječno trajanje hipoglikemije prije lockdowna iznosi 91,30 minuta (SD±34,10) dok je u drugom mjerenju ono 83,80 minuta (SD±31,12). Premda su hipoglikemije trajale 7,50 minuta kraće, promjena nije statistički značajna ($P=0,138$) (Slika 9).



Slika 9. Trajanje hipoglikemije prije i poslije lockdowna (min)

Prosječan broj dnevnih skeniranja prije lockdowna iznosi 18,82 (SD±10,40) dok je u drugom mjerenju 20,72 (SD±8,45). Premda se učestalost skeniranja povećala, promjena nije statistički značajna ($P=0,129$) (Slika 10).



Slika 10. Broj dnevnih skeniranja prije i poslije lockdowna

5. RASPRAVA

COVID-19 i dijabetes predstavljaju dvije razorne pandemije s vrlo različitim karakteristikama u smislu zdravstvenog opterećenja, uglavnom zbog različitog prikaza (akutni nasuprot kroničnom) i prijenosa (prenosivi nasuprot neprenosivom), ali koje mogu biti mnogo bliže nego što se prije mislilo (57). Pandemija SARS-CoV-2 predstavlja ogroman izazov javnom zdravstvu u cijelom svijetu (32). Zdravstvene službe suočene su s ozbiljnim izazovima tijekom izbijanja bolesti uzrokovane novim koronavirusom. Naime, Vlada je donijela niz mjera kojima su se ograničile posjete zdravstvenim ustanovama ukoliko je u pitanju elektivni zahvat ili neko drugo ne-hitno stanje te se više ulijevao strah od potencijalne zaraze koronavirusom uslijed posjete liječniku što je rezultiralo naglim smanjenjem skrbi o bolesnicima s kroničnim bolestima, uključujući dijabetes (58).

U ovom retrospektivnom istraživanju opisivale su se promjene u parametrima glukoregulacije u kohorti koju je činilo 50 oboljelih od dijabetesa tipa 1 koji za kontrolu svoje bolesti koriste sustav Freestyle Libre. Postavljena hipoteza je dokazana jer rezultati pokazuju da je lockdown imao pozitivan utjecaj na naše ispitanike. Među ispitanicima je bilo 1,17 puta više žena nego muškaraca (27:23), ali nije zabilježena statistički značajna razlika u toj kategoriji zbog čega se rezultati mogu interpretirati jednako za oba spola. Dokazane su statistički značajne promjene u razinama TIR-a i TAR-a. Kod TIR-a je došlo do porasta od 4,38 postotnih bodova (s 38,94% na 43,42%) u drugom mjerenju u odnosu na mjerenje što znači da je porastao udio vremena kojeg su ispitanici proveli u idealnom glikemijskom intervalu koji iznosi >70% od ukupnog vremena očitavanja. Prosječni udio vremena provedenog u hiperglikemiji, odnosno TAR, sukladno rezultatima TIR-a smanjio se za 4,38 postotnih bodova (s 51,32% na 46,94%). U drugom mjerenju uočen je trend smanjenja prosječnog broja (za 1,8) i trajanja (za 7,50 minuta) hipoglikemija, međutim, promjena nije statistički značajna. Ostali parametri glukoregulacije poput prosječne glukoze, eA1c, TBR-a te broja dnevnih skeniranja ostali su usporedivi prije i poslije lockdowna, odnosno ni kod njih nije zabilježena statistički značajna promjena.

Snaga ovog istraživanja je mogućnost da se podaci o načinu života i kontroli svoje bolesti kod naših ispitanika tijekom lockdowna kvantificiraju i objektivno usporede u prvom i drugom mjerenju, a ne prikazuju kvalitativno (npr. kroz anketu o životnim navikama tijekom lockdowna) zbog čega se izbjegla pristranost.

Tijekom lockdowna većina ljudi bila je primorana promijeniti svoje životne i radne navike. Objekti i manifestacije društvenog okupljanja bili su zatvoreni i otkazani, a većina ljudi koji se bave poslovima koji nisu od esencijalnog značaja za normalno funkcioniranje društva u tako izazovnim vremenima radila je od kuće. Životni se ritam usporio i smanjio se stres vezan uz posao, ljudi su postali fleksibilniji s dnevnim obvezama, a posvećeniji sebi i svojim potrebama. Obrazac prehrane i davanja inzulina postao je pravilniji. Više slobodnog vremena dovelo je do veće fizičke aktivnosti kao i mogućnosti ustaljenog ritma spavanja. Također, bilo je isticano da je dijabetes rizični čimbenik za razvoj teže kliničke slike COVID-19 infekcije što je zasigurno imalo psihološkog utjecaja na oboljele i dalo im dodatni poticaj da se posvete boljoj kontroli svoje bolesti. Dosadašnja istraživanja upotpunjuju tvrdnju da su navedene promjene životnog stila doprinijele pozitivnim rezultatima naše studije (59-62). Ista je tema obrađivana i u drugim državama. Utjecaj lockdowna u Italiji na 33 oboljele osobe od dijabetesa tipa 1 opisali su Bonara i sur. te dokazali da se kontrola glikemije poboljšala samo kod onih koji su posao obavljali od kuće (63). Druga talijanska studija provedena na 207 ispitanika potvrdila je naše rezultate uz dodatni zaključak da je lockdown pridonio i značajnom smanjenju učestalosti hipoglikemija, što kod nas nije zabilježeno (64). Istraživanje provedeno u Indiji na 52 bolesnika, od kojih je samo šestoro bilo starije od 20 godina, dalo je rezultate koji su u potpunosti različiti od našeg i svih prethodno navedenih. Naime, u toj je populaciji zabilježeno pogoršanje glikemijske kontrole tijekom lockdowna koje se objašnjava nedostupnošću inzulina i test trakica za mjerenje glukoze u krvi, smanjenom suradljivošću bolesnika, povećanim unosom ugljikohidrata kao i nedovoljnom tjelesnom aktivnošću (65). Još jedna indijska studija došla je do sličnih zaključaka. Napravljena je simulacija u kojoj se htio predvidjeti utjecaj lockdowna na glikemijsku kontrolu uspoređujući pandemiju novog koronavirusa s dotadašnjim prirodnim katastrofama koje su prethodno također uzrokovale opće zatvaranje. Rezultati su pokazali statistički značajnu povezanost između duljine trajanja lockdowna i povećanja A1c te posljedičnog napredovanja komplikacija povezanih s dijabetesom (66).

Dobiveni su različiti rezultati čime se zaključuje da životne promjene koje je donijela COVID-19 kriza i lockdown imaju statistički značajan utjecaj na ishod kontrole glikemije kod oboljelih, međutim, nisu jedini parametar o kojem ona ovisi.

Naša studija ima i svoja ograničenja. Tri najvažnija su mali uzorak koji smanjuje statističku snagu testa zbog čega bi se rezultati trebali potvrditi na većem broju ljudi, činjenica da su ispitanici većinom bili starije životne dobi (prosječno 53 godine) te da su podaci uzeti samo od bolesnika koji se liječe u KBC-u Split.

6. ZAKLJUČCI

1. COVID-19 pandemija i posljedični lockdown imali su pozitivan utjecaj na glukoregulaciju oboljelih od tipa 1 šećerne bolesti.

2. Nakon provedene analize utvrđena je promjena u dva parametra, i to u duljini vremena unutar kojeg je bolesniku glukoza bila u idealnom intervalu (TIR) ($P=0,025$) te u duljini vremena unutar kojeg je bolesniku glukoza bila iznad idealnog intervala (TAR) ($P=0,045$). Nadalje, kod ostalih promatranih parametara razlika u prvom i drugom mjerenju nije utvrđena.

3. Promjena životnog stila – usporeniji životni ritam, smanjena razina stresa, veća posvećenost sebi i svojoj bolesti pretpostavljeni su parametri koji su pridonijeli ovakvim rezultatima našeg istraživanja.

7. LITERATURA

1. Krmpotić-Nemanić J, Marušić A. Probavni sustav. U: Krmpotić Nemanić J, Marušić A, urednici. Anatomija čovjeka. Drugo, korigirano izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2007. str. 340-2.
2. Leung PS. Overview of the pancreas. U: Leung PS, urednik. The renin-angiotensin system: current research progress in the pancreas. Prvo izdanje. Dordrecht: Springer Netherlands; 2010. str. 3-12.
3. American Pancreatic Association. Pancreapedia [Internet]. 2014. [citirano 30. lipnja 2021.]. Dostupno na: <https://pancreapedia.org/reviews/anatomy-and-histology-of-pancreas-version-10>
4. Aganović I, Metelko Ž. Endokrini sustav, bolesti metabolizma i bolesti skeleta. U: Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B, urednici. Interna medicina. Četvrto, promijenjeno i dopunjeno izdanje. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008. str. 1244-54.
5. Ize-Ludlow D, Sperling MA. The classification of diabetes mellitus; a conceptual framework. *Pediatr Clin North Am.* 2005;52:1533-52.
6. Ogurtsova K, da Rocha Fernandes JD, Huang Y, Linnenkamp U, Guariguata L, Cho NH i sur. IDF Diabetes atlas: global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017;128:40-50.
7. Hrvatski zavod za javno zdravstvo [Internet] 2021. Dijabetes [citirano 3. lipnja 2021.]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-prevenција-nezaraznih-bolesti/odjel-za-koordinaciju-i-provođenje-programa-i-projekata-za-prevenciju-kronicnih-nezaraznih-bolest/dijabetes/>
8. Kharroubi AT, Darwish HM. Diabetes mellitus: the epidemic of the century. *World J Diabetes.* 2015;6:850-67.
9. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care.* 2021;44:S15-S33.
10. Sperling MA, Tamborlane WV, Battelino T, Weinzimer SA, Phillip M. Diabetes mellitus. U: Sperling MA, urednik. *Pediatric endocrinology.* Četvrto izdanje. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2014. str. 846-900.
11. Forbes JM, Cooper ME. Mechanisms of diabetic complications. *Physiol Rev.* 2013;93:137-88.
12. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32:1335-43.

13. Goh K, Tooke J. Abnormalities of the microvasculature. U: Wass J, Shalet S, urednici. Oxford textbook of endocrinology and diabetes. Drugo izdanje. Oxford: Oxford University Press; 2002:1749-55.
14. Vithian K, Hurel S. Microvascular complications: pathophysiology and management. Clin Med (Lond). 2010;10:505-9.
15. Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O i sur. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med. 1993;329:977-86.
16. Nathan DM, DCCT/EDIC Research Group. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview. Diabetes Care. 2014;37:9-16.
17. Donner T, Sarkar S. Insulin – Pharmacology, Therapeutic Regimens, and Principles of Intensive Insulin Therapy. U: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dhatariya K i sur., urednici. Endotext [Internet]. South Dartmouth: MDText.com,Inc.; 2000-. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278938/>
18. DiMeglio LA, Evans-Molina C, Oram RA. Type 1 diabetes. Lancet. 2018;391:2449-62.
19. Pathak V, Pathak NM, O'Neill CL, Guduric-Fuchs J, Medina RJ. Therapies for type 1 diabetes: current scenario and future perspectives. Clin Med Insights Endocrinol Diabetes. 2019;12:1179551419844521
20. American Diabetes Association. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. Diabetes Care. 2021;44:S73-S84.
21. Cryer PE, Davis SN. Hypoglycemia. U: Larry Jameson J, urednik. Harrison's endocrinology. Četvrto izdanje. New York: McGraw-Hill Education; 2017. str. 329-39.
22. Mathew P, Thoppil D. Hypoglycemia. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2021. dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534841/>
23. Clarke W, Jones T, Rewers A, Dunger D, Klingensmith GJ. Assessment and management of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. Pediatr Diabetes. 2009;10:134-45.
24. Cryer PE. Symptoms of hypoglycemia, thresholds for their occurrence, and hypoglycemia unawareness. Endocrinol Metab Clin North Am. 1999;28:495-500.

25. Geddes J, Wright RJ, Zammitt NN, Deary IJ, Frier BM. An evaluation of methods of assessing impaired awareness of hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30:1868-70.
26. Liu J, Bispham J, Fan L, Poon JL, Hughes A, Mcauliffe-Fogarty A i sur. Factors associated with fear of hypoglycaemia among the T1D Exchange Glu population in a cross-sectional online survey. *BMJ Open*. 2020;10:e038462.
27. Zagrebačko dijabetičko društvo [Internet]. 2018. Hipoglikemija [citirano 5. lipnja 2021.]. Dostupno na: <https://www.zadi.hr/clanci/novosti/iz-casopisa-zadi-hipoglikemija/>
28. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T i sur. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: recommendations from the international consensus on time in range. *Diabetes Care*. 2019;42:1593-603.
29. Beck RW, Bergenstal RM, Cheng P, Kollman C, Carlson AL, Johnson ML i sur. The relationships between time in range, hyperglycemia metrics, and HbA1c. *J Diabetes Sci Technol*. 2019;13:614-26.
30. Vigersky RA, McMahon C. The relationship of hemoglobin A1C to time-in-range in patients with diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2019;21:81-5.
31. Zhang J, Zhou L, Yang Y, Peng W, Wang W, Chen X. Therapeutic and triage strategies for 2019 novel coronavirus disease in fever clinics. *Lancet Respir Med*. 2020;8:e11-e12.
32. Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet*. 2020;395:470-3.
33. World Health Organization [Internet]. 2021. Timeline: WHO's COVID-19 response [citirano 17. ožujka 2021.] Dostupno na: https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/interactive-timeline?gclid=EAIaIQobChMI2J3e2_e37wIVF5iyCh1C8gpEEAAYASAAEgLuDPD_BwE%23!%20
34. World Health Organization [Internet]. 2021. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [citirano 17. ožujka 2021.] Dostupno na: <https://covid19.who.int/>
35. Ravnateljstvo civilne zaštite [Internet]. 2020. Od ponoći na snazi odluke Stožera civilne zaštite RH u svrhu sprječavanja širenja zaraze novim koronavirusom [citirano 17. ožujka 2021.]. Dostupno na: <https://civilna-zastita.gov.hr/vijesti/od-ponoci-na-snazi-odluke-stozera-civilne-zastite-rh-u-svrhu-sprjecavanja-sirenja-zaraze-novim-koronavirusom/2271>

36. Koronavirus.hr [Internet]. 2020. Dokidanje e-propusnica te dodatno popuštanje mjera od 11. svibnja. [citirano 17. ožujka 2021.]. Dostupno na: <https://www.koronavirus.hr/dokidanje-e-propusnica-te-dodatno-popustanje-mjera-od-11-svibnja/592>
37. Vlada Republike Hrvatske. Koronavirus.hr [Internet]. 2020. [citirano 17. ožujka 2021.]. Dostupno na: <https://www.koronavirus.hr/>
38. Gandhi RT, Lynch JB, Del Rio C. Mild or moderate Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383:1757-66.
39. Kampf G, Todt D, Pfaender S, Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *J Hosp Infect.* 2020;104:246-51.
40. Bae SH, Shin H, Koo HY, Lee SW, Yang JM, Yon DK. Asymptomatic transmission of SARS-CoV-2 on evacuation flight. *Emerg Infect Dis.* 2020;26:2705-8.
41. Cai J, Sun W, Huang J, Gamber M, Wu J, He G. Indirect virus transmission in cluster of COVID-19 cases, Wenzhou, China, 2020. *Emerg Infect Dis.* 2020;26:1343-5.
42. Xie C, Zhao H, Li K, Zhang Z, Lu X, Peng H i sur. The evidence of indirect transmission of SARS-CoV-2 reported in Guangzhou, China. *BMC Public Health.* 2020;20:1202.
43. Castaño N, Cordts SC, Kurosu Jalil M, Zhang KS, Koppaka S, Bick AD i sur. Fomite transmission, physicochemical origin of virus-surface interactions, and disinfection strategies for enveloped viruses with applications to SARS-CoV-2. *ACS Omega.* 2021;6:6509-27.
44. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA.* 2020;324:782-93.
45. Dariya B, Nagaraju GP. Understanding novel COVID-19: Its impact on organ failure and risk assessment for diabetic and cancer patients. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2020;53:43-52.
46. Esakandari H, Nabi-Afjadi M, Fakkari-Afjadi J, Farahmandian N, Miresmaeili SM, Bahreini E. A comprehensive review of COVID-19 characteristics. *Biol Proced Online.* 2020;22:19.
47. Mizrahi B, Shilo S, Rossman H, Kalkstein N, Marcus K, Barer Y i sur. Longitudinal symptom dynamics of COVID-19 infection. *Nat Commun.* 2020;11:6208.

48. Tsatsakis A, Calina D, Falzone L, Petrakis D, Mitrut R, Siokas V i sur. SARS-CoV-2 pathophysiology and its clinical implications: An integrative overview of the pharmacotherapeutic management of COVID-19. *Food Chem Toxicol.* 2020;146:111769.
49. Lisboa Bastos M, Tavaziva G, Abidi SK, Campbell JR, Haraoui LP, Johnston JC i sur. Diagnostic accuracy of serological tests for covid-19: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2020;370:m2516.
50. Afshar P, Heidarian S, Enshaei N, Naderkhani F, Rafiee MJ, Oikonomou A i sur. COVID-CT-MD, COVID-19 computed tomography scan dataset applicable in machine learning and deep learning. *Sci Data.* 2021;8:121.
51. Dhama K, Khan S, Tiwari R, Sircar S, Bhat S, Malik YS i sur. Coronavirus disease 2019-COVID-19. *Clin Microbiol Rev.* 2020;3:e00028-20.
52. Campagnano S, Angelini F, Fonsi GB, Novelli S, Drudi FM. Diagnostic imaging in COVID-19 pneumonia: a literature review. *J Ultrasound.* 2021;15:1-13.
53. Wouters OJ, Shadlen KC, Salcher-Konrad M, Pollard AJ, Larson HJ, Teerawattananon Y i sur. Challenges in ensuring global access to COVID-19 vaccines: production, affordability, allocation, and deployment. *Lancet.* 2021;397:1023-34.
54. European Medicines Agency [Internet]. 2021. COVID-19 vaccines [citirano 10. lipnja 2021.]. Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/covid-19-vaccines>
55. Rahelić D, Matić T, Skelin M, Klobučar Majanović S, Bakula M, Deškin M i sur. Smjernice za osobe sa šećernom bolešću i zdravstvene djelatnike koji skrbe o oboljelima od šećerne bolesti u Republici Hrvatskoj u vrijeme COVID-19 pandemije Radne skupine Hrvatskog društva za dijabetes i bolesti metabolizma Hrvatskoga liječničkog zbora. *Liječ Vjesn* 2020;142:85-8.
56. Abbott. FreeStyle Libre [Internet]. 2021. [citirano 30. lipnja 2021.]. Dostupno na: <https://freestylelibre.hr/>
57. Maddaloni E, Buzzetti R. Covid-19 and diabetes mellitus: unveiling the interaction of two pandemics. *Diabetes Metab Res Rev.* 2020:e33213321.
58. Kendzerska T, Zhu DT, Gershon AS, Edwards JD, Peixoto C, Robillard R i sur. The effects of the health system response to the COVID-19 pandemic on chronic disease management: a narrative review. *Risk Manag Healthc Policy.* 2021;14:575-84.

59. Ahola AJ, Mutter S, Forsblom C, Harjutsalo V, Groop PH. Meal timing, meal frequency, and breakfast skipping in adult individuals with type 1 diabetes - associations with glycaemic control. *Sci Rep.* 2019;9:20063.
60. Borel AL, Pépin JL, Nasse L, Baguet JP, Netter S, Benhamou PY. Short sleep duration measured by wrist actimetry is associated with deteriorated glycemic control in type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2013;36:2902-8.
61. Lauri Korajlija A, Jokic-Begic N. COVID-19: Concerns and behaviours in Croatia. *Br J Health Psychol.* 2020;10.1111/bjhp.12425.
62. Lim S, Bae JH, Kwon HS, Nauck MA. COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management. *Nat Rev Endocrinol.* 2021;17:11-30.
63. Bonora BM, Boscari F, Avogaro A, Bruttomesso D, Fadini GP. Glycaemic control among people with type 1 diabetes during lockdown for the SARS-CoV-2 outbreak in Italy. *Diabetes Ther.* 2020;11:1-11.
64. Capaldo B, Annuzzi G, Creanza A, Giglio C, De Angelis R, Lupoli R *i sur.* Blood glucose control during lockdown for COVID-19: CGM metrics in Italian adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2020;43:e88-9.
65. Verma A, Rajput R, Verma S, Balania VKB, Jangra B. Impact of lockdown in COVID 19 on glycemic control in patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14:1213-6.
66. Ghosal S, Sinha B, Majumder M, Misra A. Estimation of effects of nationwide lockdown for containing coronavirus infection on worsening of glycosylated haemoglobin and increase in diabetes-related complications: A simulation model using multivariate regression analysis. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14:319-23.

8. SAŽETAK

Cilj istraživanja: Cilj ovog istraživanja bio je pokazati kakav utjecaj imaju pandemija novog koronavirusa i posljedični lockdown u Hrvatskoj na glukoregulaciju kod oboljelih od šećerne bolesti tipa 1 kod kojih nije došlo do promjene vrste inzulina.

Ispitanici i postupci: U istraživanju je sudjelovalo 50 punoljetnih bolesnika koji se kontroliraju u Regionalnom centru za dijabetes, endokrinologiju i bolesti metabolizma u sklopu Kliničkog bolničkog centra Split. Svi su ispitanici za kontrolu svoje bolesti koristili FreeStyle Libre sustav. Podaci o oboljelima dobiveni su uvidom u medicinsku dokumentaciju i pripadajuću povijest bolesti. U statističku analizu uključeni su spol i dob ispitanika te 8 promjenjivih glukoregulacijskih parametara iz dvaju mjerenja s ciljem njihove usporedbe. Prvo mjerenje obavljeno je unutar siječnja i veljače 2020. godine, a drugo (ponovljeno) mjerenje unutar dva mjeseca od završetka lockdowna u Hrvatskoj koji se dogodio 11. svibnja 2020. godine.

Rezultati: Istraživanje je uključivalo 27 žena i 23 muškarca čija je prosječna dob 53 godine. Značajna razlika prije i poslije lockdowna uočena je kod parametara time in range (TIR) i time above range (TAR). Zabilježen je porast TIR-a s 38,94% na 43,32% ($P=0,025$), a TAR se smanjio s 51,32% na 46,94% ($P=0,045$). Broj hipoglikemija smanjio se za 1,8 kao i duljina njezina trajanja (7,50 minuta kraće), međutim, bez statističkog značaja ($P=0,432$, $P=0,138$). Ostali parametri (prosječna glukoza, procijenjeni hemoglobin A1c, time below range i broj dnevnih skeniranja) ostali su nepromijenjeni.

Zaključci: Lockdown u Hrvatskoj uzrokovan pandemijom COVID-19 imao je pozitivan utjecaj na glukoregulaciju kod oboljelih od tipa 1 šećerne bolesti. Usporeniiji životni ritam, smanjena razina stresa, veća posvećenost sebi i svojoj bolesti pretpostavljeni su parametri koji su pridonijeli ovakvim rezultatima našeg istraživanja.

9. SUMMARY

Diploma thesis title: Impact of COVID-19 pandemic on glycemic control in patients with type 1 diabetes

Objectives: The aim of this study was to show the impact of the new coronavirus pandemic and the consequent lockdown in Croatia on glucoregulation in patients with type 1 diabetes who did not have changes in insulin therapy.

Subjects and methods: The study included 50 adult patients who are controlled at the Regional Center for Diabetes, Endocrinology and Metabolic Diseases within the University Hospital of Split. All participants used the FreeStyle Libre system to control their disease. Data on patients were obtained by inspecting medical documentation and the associated medical history. The statistical analysis included sex, age and 8 variable glucoregulatory parameters from two measurements with the aim of their comparison. The first measurement was conducted within January and February 2020 and the second (repeated) measurement within two months from the end of the lockdown in Croatia, which took place on 11th May 2020.

Results: The study included 27 women and 23 men whose average age was 53 years. A significant difference before and after the lockdown was observed for the time in range (TIR) and time above range (TAR). There was an increase in TIR from 38.94% to 43.32% ($P=0.025$) while TAR decreased from 51.32% to 46.94% ($P=0.045$). The number of hypoglycaemia decreased by 1.8 as well as its duration (7.50 minutes shorter) however, without statistical significance ($P=0.432$, $P=0.138$). Other parameters (average glucose, estimated hemoglobin A1c, time below range, number of daily scans) remained unchanged.

Conclusions: Lockdown in Croatia caused by the COVID-19 pandemic had a positive effect on glucoregulation in patients with type 1 diabetes. Slower lifestyle, reduced stress levels, greater commitment to oneself and one's illness are the assumed parameters that contributed to these results of our research.

10. ŽIVOTOPIS

Ime i prezime: Josipa Čorić

Datum i mjesto rođenja: 7. lipnja 1996., Split, Republika Hrvatska

Državljanstvo: hrvatsko

Adresa stanovanja: Pujanke 55, Split

Mobitel: 099 505 8425

E-mail: josipa.coric@hotmail.com

OBRAZOVANJE

2003. – 2011. Osnovna škola „Jesenice“ , Dugi Rat

2011. – 2015. IV. gimnazija „Marko Marulić“ , Split

2015. – 2021. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, studij Medicina

JEZICI

engleski – napredno

talijanski – napredno

ruski – osnovno

OSTALE AKTIVNOSTI I NAGRADE

rad na punktu za cijepljenje tijekom pandemije COVID-19

dobitnica stipendije Grada Splita 2018. – 2021.