

# Karakteristike bolesnika sa šećernom bolesti prilikom posjeta dijabetologu tijekom pandemije COVID-19

---

**Vujić, Gabriela**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2022**

*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:171:946343>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-23**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Gabriela Vujić**

**KARAKTERISTIKE BOLESNIKA SA ŠEĆERNOM BOLESTI PRILIKOM  
POSJETA DIJABETOLOGU TIJEKOM PANDEMIJE COVID-19**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2021./2022.**

**Mentor:**

**prof. dr. sc. Tina Tičinović Kurir**

**Split, srpanj 2022.**

**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Gabriela Vujić**

**KARAKTERISTIKE BOLESNIKA SA ŠEĆERNOM BOLESTI PRILIKOM  
POSJETA DIJABETOLOGU TIJEKOM PANDEMIJE COVID-19**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2021./2022.**

**Mentor:**

**prof. dr. sc. Tina Tičinović Kurir**

**Split, srpanj 2022.**

## Sadržaj

1.UVOD.....	1
1.1.Šećerna bolest.....	2
1.1.1.Epidemiologija.....	2
1.1.2. Etiopatogeneza.....	2
1.1.3. Klinička slika.....	4
1.1.4. Dijagnoza.....	4
1.1.5.Liječenje.....	6
1.1.6. Komplikacije.....	9
1.2. SARS-CoV-2 infekcija.....	11
1.2.1. Epidemiologija.....	11
1.2.2. Etiopatogeneza.....	11
1.2.3. Klinička slika.....	13
1.2.4. Dijagnoza.....	14
1.2.5.Liječenje.....	15
1.2.6. Komplikacije.....	18
1.2.7.Prevenција.....	19
1.2.9. SARS-CoV-2 infekcija i šećerna bolest.....	21
2.CILJ ISTRAŽIVANJA.....	23
3.MATERIJALI I METODE.....	25
3.1. Ustroj istraživanja.....	26
3.1.1. Anketni upitnik.....	26
3.2. Statistički postupci.....	26
4.REZULTATI.....	27
5.RASPRAVA.....	37
6.ZAKLJUČCI.....	43
7.POPIS CITIRANE LITERATURE.....	45
8.SAŽETAK.....	53
9.SUMMARY.....	54
10.ŽIVOTOPIS.....	57

## **ZAHVALA**

*Hvala mojoj dragoj mentorici, prof. Tini Tičinović Kurir na prijateljskom pristupu, korisnim savjetima, razumijevanju te pomoći tijekom pisanja ovog diplomskog rada. Veliko hvala!*

*Također hvala dr. Marku Kumriću na nesebičnoj i velikodušnoj pomoći.*

*Veliko hvala i mojoj obitelji, mami, seki i ocu, bez kojih moje studiranje ne bi bilo moguće. Hvala vam što ste vjerovali u mene, čak i kada ja nisam. Hvala vam što ste me bodrili, kako u sretnim, tako i u tužnim trenucima. Hvala!*

*Hvala svim mojim prijateljima koji su slušali moje probleme, hvala na podršci, a kolegama s faksa dodatno hvala na korisnim savjetima i suosjećanju.*

*I na kraju, hvala mom Lucijanu, koji je sve ove godine moj kamen oslonac, koji me trpi i skupa sa mnom prelazi preko svake prepreke. Hvala ti na svakom savjetu, na svakoj utjesi i na bezbrojnim riječima ohrabrenja. Preko!*

## POPIS SKRAĆENICA I AKRONIMA

ACE2 – angiotenzin konvertirajući enzim 2 (engl. *angiotensin-converting enzyme 2*)

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

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

BMI – indeks tjelesne mase (engl. *body mass index*)

COVID – 19 – koronavirusna bolest - 2019 (engl. *coronavirus disease - 2019*)

DM – šećerna bolest (engl. *diabetes mellitus*)

CRP – C – reaktivni protein (engl. *C-reactive protein*)

DPP – 4 – dipeptidil peptidaza 4 (engl. *dipeptidyl peptidase 4*)

FDA – Američka Agencija za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration*)

GADA – autoantitijela na dekarboksilazu glutaminske kiseline (engl. *glutamic acid decarboxylase autoantibodies*)

GIP – želučani inhibicijski peptid (engl. *gastric inhibitory polypeptide*)

GLP-1 – glukagonu sličan peptid 1 (engl. *glucagon-like peptide 1*)

GDM – gestacijski dijabetes mellitus (engl. *gestational diabetes mellitus*)

GUK – glukoza u krvi

HbA<sub>1c</sub> – glikirani hemoglobin (engl. *glycated hemoglobin*)

HDL – lipoprotein velike gustoće (engl. *high density lipoprotein*)

HHS – hiperglikemijsko hiperosmolarno stanje (engl. *hyperglycemic hyperosmolar state*)

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

IA-2A – autoantitijela 2 udružena s inzulinomom (engl. *Insulinoma associated 2 autoantibodies*)

IAA – autoantitijela na inzulin (engl. *insulin antibodies*)

ICA – autoantitijela na β-stanice (engl. *islet cell autoantibodies*)

IDF – Međunarodna dijabetička organizacija (engl. *International Diabetes Federation*)

IR – inzulinska rezistencija (engl. *insulin resistency*)

LDH – laktat dehidrogenaza (engl. *lactate dehydrogenase*)

MERS – engl. *Middle East Respiratory Syndrome*

MEWS – engl. *Modified Early Warning Score*

MODY – monogenetska šećerna bolest tip 2 (engl. *maturity onset of diabetes of the young*)

mRNA – glasnička ribonukleinska kiselina (engl. *messenger ribonucleic acid*)

NIH – Američki Nacionalni zavod za zdravlje (engl. *National Institutes of Health*)

NPH – suspenzija inzulina s protaminom (engl. *suspenzija inzulina s protaminom*)

NYHA – engl. *New York Heart Association*

OGTT – oralni test opterećenja glukozom (engl. *oral glucose tolerance test*)

PCR – lančana reakcija polimerazom (engl. *polymerase chain reaction*)

RBP4 – retinol vezujući protein 4 (engl. *retinol binding protein 4*)

SARS-CoV-2 – teški akutni respiratorni sindrom koronavirus 2 (engl. *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) = virus uzročnik bolesti COVID-19

SGLT2 – natrij-glukoza suprijenosnik 2 (engl. *sodium-glucose transport protein 2*)

T1DM – šećerna bolest tipa 1 (engl. *type 1 diabetes mellitus*)

T2DM – šećerna bolest tipa 2 (engl. *type 2 diabetes mellitus*)

VOC – Varijante zabrinutosti (engl. *variants of concern*)

VOI – varijante od interesa (engl. *variants of interest*)

WHO – Svjetska zdravstvena organizacija (engl. *World Health Organization*)

## **1.UVOD**



## 1.1.Šećerna bolest

Šećerna bolest (lat. *diabetes mellitus* - DM) je skupina metaboličkih poremećaja koje obilježava kronična, povišena razina glukoze u krvi (GUK). Najčešći uzrok povišene razine GUK jest manjak inzulina ili smanjeni odgovor stanica na inzulin. Neliječeni DM može uzrokovati brojne akutne i kronične komplikacije koje dovode do brojnih komorbiditeta te preuranjene smrti bolesnika (1, 2). Najčešće korištena klasifikacija razlikuje četiri osnovna tipa DM-a: DM tip 1 (T1DM) koju ima 5-10% bolesnika, DM tip 2 (T2DM) koja je najčešći tip s udjelom od 90-95%, gestacijski dijabetes (engl. *gestational diabetes mellitus* – GDM) te posebne tipove DM-a, koji su nastali zbog različitih patogenetskih mehanizama, kao što su: genski poremećaj funkcije  $\beta$ -stanica gušterače, genski poremećaji djelovanja inzulina, bolesti egzokrinog dijela gušterače, u sklopu drugih endokrinopatija, primjena lijekova, infekcije, neuobičajeni oblici imunološki posredovanog DM-a te neki nasljedni sindromi povezani s DM-om (3, 4, 7).

### 1.1.1.Epidemiologija

Prema posljednjim podacima Međunarodne dijabetičke organizacije (engl. *International Diabetes Federation* – IDF) vidljiv je trend kontinuiranog globalnog porasta prevalencije DM-a. DM je vrlo važni svjetski izazov za zdravlje i dobrobit pojedinaca, njegove obitelji, ali i društva u cijelosti (5). Prema izvješću IDF-a iz 2021. godine, broj oboljelih u svijetu bio je 537 milijuna odraslih u dobi od 20 do 79 godine. Predviđa se povećanje toga broja na 643 milijuna do 2030. godine i na 783 milijuna do 2045. godine. Procjenjuje se da je DM dijagnosticiran tek u oko 50% oboljelih (5). U svijetu je dijagnosticiran i 541 milijun odraslih osoba koje imaju poremećenu toleranciju glukoze (engl. *impaired glucose tolerance* - IGT), što ih stavlja u visok rizik za razvoj dijabetesa tipa 2 koji je ujedno i najbrže rastući tip DM-a (5).

Prema podacima CroDiab Registra iz 2021. godine u Hrvatskoj od DM-a boluje 327.785 osoba, ali se procjenjuje da je stvaran broj oboljelih veći i od 500.000, s udjelom T2DM u oko 90 % oboljelih (1).

### 1.1.2. Etiopatogeneza

T1DM je autoimuna bolest koja nastaje kao kombinacija višestruke genske predispozicije i još uvijek nedovoljno definiranih okolišnih čimbenika (virusi, rano izlaganje proteinima kravljeg mlijeka i sl.). Ovaj oblik bolesti, čini ukupno 5-10% oboljelih od DM-a.

Osnovni uzrok hiperglikemije je stanično posredovano autoimuno—razaranje  $\beta$ -stanica gušterače. Pokazatelji imunološkog uništenja  $\beta$ -stanica prisutni su u trenutku dijagnoze u 70-90% oboljelih, a najznačajnija su autoantitijela na  $\beta$ -stanice (engl. *islet cell autoantibodies* - ICA), autoantitijela na inzulin (engl. *insulin antibodies* - IAA), autoantitijela na dekarboksilazu glutaminske kiseline (engl. *glutamic acid decarboxylase autoantibodies* - GAD) i autoantitijela 2 udružena s inzulinomom (engl. *insulinoma associated 2 autoantibodies*, IA-2A). T1DM se nasljeđuje poligenski, a najčešće ga se povezuje s genima HLA DR3, HLA DR4, HLA DQ8 i DQ2 (engl. *human leukocyte antigen* - HLA). T1DM se nerijetko prezentira s ketoacidozom kao prvim znakom bolesti (7). Bolesnici s T1DM također su skloniji i drugim autoimunim poremećajima kao što su autoimune bolesti štitnjače, celijakija i druge autoimune endokrinopatije (6-8, 12, 54).

Monogenetska šećerna bolest (engl. *maturity onset of diabetes of the young* - MODY), se najčešće dijagnosticira kod osoba do 25.-te godine života, predstavlja specifični oblik DM-a koji nalikuje na T2DM. Uobičajeno oboljele osobe imaju indeks tjelesne mase (eng. *body mass index* - BMI) manji od 25. Jedan od podtipova MODY-a je uzrokovan mutacijom gena za glukokinazu (6, 8).

T2DM ima 90-95% oboljelih te je u literaturi poznat pod nazivom dijabetes neovisan o inzulinu. Osnovni patofiziološki poremećaj u T2DM je inzulinska rezistencija koja se vrlo često javlja u sklopu metaboličkog sindroma odnosno pretilosti (6-8). Studije na pretilim pacijentima pokazale su da je nakupljanje masnog tkiva povezano sa inzulinskom rezistencijom i posljedično hiperinzulinemijom. Kod pretilosti, T-stanice i makrofagi odlaze u masno tkivo gdje uzrokuju upalu koja doprinosu razvoju lokalne inzulinske rezistencije. Ovaj gubitak inzulinske osjetljivosti masnog tkiva može dovesti do nekontroliranog oslobađanja masnih kiselina, izlučivanja proupalnih citokina i promjene u ravnoteži adipokina, što u konačnici utječe na metabolizam lipoproteina i osjetljivost tkiva na inzulin. Poremećaji na razini metabolizma u masnom tkivu imaju važnu ulogu u povećanom riziku od razvoja DM-a i kardiovaskularnih bolesti (9). U T2DM postoji relativni nedostatak lučenja inzulina, razvija se neravnoteža između osjetljivosti tkiva na inzulin i količine izlučenog inzulina, što rezultira porastom GUK-a. Posljedično se pogoršava sposobnost  $\beta$ -stanica gušterače da luče inzulin. Zbog neadekvatnog odgovora na inzulin  $\beta$ -stanice gušterače atrofiraju što vodi u trajno stanje hiperglikemije s hipoinzulinemijom. T2DM povezan je s brzim kulturnim, gospodarskim i društvenim promjenama što se ponajviše odnosi na starenje stanovništva, promjene u prehrani kao što su povećana konzumacija visoko prerađene hrane i zaslađenih napitaka, pretilost te smanjenu tjelesnu aktivnost. Akutna komplikacija T2DM je vrlo rijetko ketoacidoza zato što je

umjereni nedostatak inzulina, kao što se opaža kod T2DM, povezan s dovoljnom količinom inzulina da blokira lipolizu i stoga stvaranje ketokiseline, ali je nedovoljan za poticanje iskorištenja glukoze. Kod osoba koje boluju od T2DM dijabetička ketoacidoza pojavljuje se eventualno u stanjima velikog stresa organizma, kada dođe do kombinacije relativnog nedostatka inzulina i povećanog lučenja glukagona, ali i drugih proturegulacijskih hormona koji dodatno suprimiraju lučenje inzulina. Nešto češće će se javiti hiperosmolarna koma, posebice u starijih bolesnika (6-8, 20).

### 1.1.3. Klinička slika

Prezentacija DM-a ovisi o tipu bolesti, dobi bolesnika, razini glukoze u krvi te o pridruženim komorbiditetima (12).

Tipični simptomi T1DM su poliurija, polidipsija i polifagija. Poliurija ili obilno mokrenje nastaje zbog povećane razine GUK. Kada GUK premaši razinu tzv. bubrežnog praga reapsorpcije glukoze (11 mmol/L), nastaje glukozurija koja izaziva osmotsku diurezu. Zajedno s glukozom putem mokraće gube se i elektoliti što dovodi do dehidracije i hiperosmolarnog stanja. Osim glukoze u uzorku urina najčešće se otkriju i izrazito povišene vrijednosti ketona. Polidipsija ili povećana žeđ nastaje kao posljedica gubitka tekućine uslijed poliurije. Polifagija ili pojačani apetit nešto je rjeđi simptom koji nastaje zbog smanjene dopreme glukoze u stanice, uzrokujući glad. Zbog izostanka anaboličke aktivnosti inzulina takvi bolesnici u vrlo kratkom roku izgube značajan broj kilograma tjelesne mase (6, 8, 10, 12, 54).

U T2DM nagli razvoj kliničke slike viđa se samo kod izrazito visokih razina hiperglikemije. Oboljeli su u velikoj većini asimptomatski u ranijim fazama bolesti, ali mogu imati nespecifične početne simptome, kao što su umor, neobjašnjiv gubitak tjelesne mase, česte urinarne i genitalne infekcije, *acantosis nigricans*, usporeno cijeljenje rana, zamućen vid, impotencija, erektilna disfunkcija i mnogi drugi. Dijagnoza se najčešće postavi tek slučajnim nalazom povišene razine GUK-a ili pri razvoju kroničnih komplikacija kao što su retinopatija, nefropatija, periferna neuropatija, cerebrovaskularne i kardiovaskularne bolesti (6, 8, 10, 12, 54).

### 1.1.4. Dijagnoza

Ključno je što prije potvrditi dijagnozu DM-a kako bi se na vrijeme moglo započeti adekvatno liječenje i kako bi se spriječile daljnje komplikacije bolesti.

Prema smjernicama Američkog društva za dijabetes (engl. *American Diabetes Association* – ADA) dijagnoza DM-a postavlja se na temelju vrijednosti GUK natašte, OGTT (engl. *oral glucose tolerance test*) te vrijednosti glikoziliranog hemoglobina A1c (HbA1c) (4, 8, 12).

**Tablica 1.** Kriteriji za postavljanje dijagnoze šećerne bolesti i predijabetesa prema ADA-i.

	Normalno	Poremećena tolerancija glukoze - Predijabetes	Šećerna bolest
HbA <sub>1c</sub> <sup>a</sup> (%)	<5,7	5,7 – 6,4	≥6,5
GUK natašte <sup>b</sup> (mmol/L)	<5,6	5,6 – 6,9	≥7,0
OGTT <sup>c</sup> (mmol/L)	<7,8	7,8 – 11,1	≥11,1

Preuzeto i prilagođeno prema: *American Diabetes Association. Diagnosis [Internet]. Arlington: American Diabetes Association; 2021. Dostupno na: <https://www.diabetes.org/a1c/diagnosis>*  
Vrijednosti navedene u tablici odnose se na koncentracije u venskoj plazmi

<sup>a</sup> glikirani hemoglobin (engl. *glycated hemoglobin*)

<sup>b</sup> glukoza u krvi natašte

<sup>c</sup> oralni test opterećenja sa 75 g glukoze (engl. *oral glucose tolerance test*)

GUK natašte mjeri se najčešće ujutro, prije doručka, nakon što bolesnik barem 8 sati nije ništa jeo ni pio, osim vode. OGTT se izvodi ujutro, nakon 8- 16 sati gladovanja. Ispitaniku se mjeri koncentracija glukoze u krvi prije i 120 min nakon što je popio 75 g glukoze otopljene u 300ml vode. HbA1c izražava prosječnu vrijednost glukoze u plazmi tijekom prethodna tri mjeseca. Nastaje neenzimskim vezanjem glukoze za molekulu hemoglobina u eritrocitima. Osim za postavljanje dijagnoze DM-a, izrazito je važan za praćenje regulacije bolesti. Za većinu bolesnika, cilj je da HbA1c bude manji od 7%, no ciljna vrijednost može biti i manja ili veća, obzirom na dob i pridružene komorbiditete (4, 8, 12).

### 1.1.5.Liječenje

Postizanje zadovoljavajuće regulacije glikemije glavni je cilj za svakog bolesnika sa DM-om. Osnovni principi liječenja uključuju kontinuiranu edukaciju bolesnika, pridržavanje smjernica za odgovarajuću dijabetičku prehranu i umjerenu tjelovježbu.

Prema posljednjim preporukama ADA-e iz 2022. godine smjernice za liječenje T1DM su sljedeće (13):

-Većinu osoba s T1DM treba liječiti višestrukim dnevnim injekcijama prandijalnog i bazalnog inzulina ili kontinuiranom potkožnom infuzijom inzulina što je dokazano kao najbolja kombinacija učinkovitosti i sigurnosti za osobe s dijabetesom tip 1.

-Većina osoba s T1DM treba koristiti brzodjelujuće analoge inzulina kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije.

-Osobe s T1DM trebale bi biti educirane o tome kako uskladiti doze inzulina s unosom ugljikohidrata, sadržajem masti i proteina te predviđenom tjelesnom aktivnošću (13).

Ukupne dnevne potrebe za inzulinom mogu se procijeniti na temelju tjelesne težine, s tipičnim dozama u rasponu od 0,4 do 1,0 jedinica/kg/dan. Veće količine su potrebne tijekom puberteta, trudnoće i bolesti, odnosno u stanjima povećanog stresa za organizam. Općenito, osobe s T1DM, trebale bi 50% dnevnog inzulina dobiti kao bazalni i 50% kao prandijalni, iako to ovisi o brojnim čimbenicima, npr. sadrže li dnevni obroci niži ili veći udio ugljikohidrata. Inzulini se mogu primjenjivati putem tzv. *pen system* ili putem uređaja za kontinuiranu subkutanu infuziju inzulina.(13).

Inzulini postoje u različitim oblicima: brzodjelujući, srednjedugodjelujući, dugodjelujući i inzulin s bifazičnim djelovanjem (13). Brzodjelujući inzulin koristi se isključivo uz obroke ili kao brza korekcija razine GUK. Početak djelovanja je brz te se najčešće koristi prije obroka. Dijeli se na humane pripravke koji počinju djelovati u roku od 30 min, a ukupno djelovanje traje im približno 7-8 sati te na inzulinske analoge kao što su aspart, glulizin, lispro čije djelovanje nastupa ranije, ali traje kraće, max 4-5 sati, što uvelike smanjuje rizik od hipoglikemije (17). Inzulin srednjedugog djelovanja, NPH – suspenzija inzulina s protaminom (engl. *Neutral Protamine Hagedorn*), počinje djelovati nakon 2 sata, djeluje 10-16 sati, ovisno o veličini doze. Ako se se dozira prije spavanja može poslužiti kao bazalni inzulin, a ako se dozira ujutro kao bazalni i prandijalni inzulin (17). Dugodjelujući inzulin je vrsta inzulina koji se uzima navečer pred spavanje te zadovoljava bazalne potrebe za inzulinom tijekom cijelog dana zahvaljujući sporom otpuštanju u cirkulaciju. Primjena ove vrste inzulina nije vezana uz uzimanje obroka niti prethodno mjerenje GUK. Tijekom vremena može se pojaviti potreba da

se dugodjelujući inzulin daje u dvije doze, ujutro i uvečer. Predstavnicima su detemir i glargin koji pružaju nisku, ali kontinuiranu razinu inzulina kroz cijeli dan. Bazalni inzulin je početni režim inzulina u osoba s T2DM i može se kombinirati s raznim oralnim hipoglikemicima. Početne doze mogu se procijeniti na temelju tjelesne mase (0,1-0,2 jedinica/kg/dan) i stupnja hiperglikemije, uz redovito praćenje i individualnu titraciju tijekom nekoliko tjedana prema potrebi (17).

Osobama s T2DM koje ne postižu zadovoljavajuću regulaciju glikemije - HbA1c  $\geq 7,0\%$  nakon 2-3 mjeseca dvojne oralne terapije, potrebno je u terapiju uvesti inzulin (15).

Liječenje T2DM zahtjeva individualan pristup svakom bolesniku obzirom na brojne čimbenike: dob, psihološki profil, razinu suradljivosti, trajanje bolesti, pridružene komorbiditete, socioekonomski status. U liječenju T2DM-a izrazito su važne pravilna prehrana i tjelovježba koje će u određenog broja bolesnika dovesti do optimizacije tjelesne težine i do poboljšanja metabolizma hranjivih tvari u organizmu te će normalizirati razinu GUK i HbA1c (15). Premda su nefarmakološke mjere ponekad dovoljne, većina bolesnika s T2DM za postizanje zadovoljavajuće glukoregulacije ipak zahtijeva farmakološku terapiju. Lijekovi koji se koriste mogu se podijeliti u tri glavne skupine:  $\beta$ -citotropni lijekovi koji stimuliraju  $\beta$ -stanice na lučenje inzulina, ne  $\beta$ -citotropni lijekovi koji hipoglikemijski učinak postižu drugim mehanizmima te inzulinski pripravci (15).

Zlatni standard u terapiji T2DM je metformin iz skupine bigvanida. Glavni mehanizam djelovanja mu je inhibicija glukoneogeneze i glikogenolize u jetri što postiže povećanjem aktivnost jetrene protein kinaze aktivirane AMP-om. Također smanjuje inzulinsku rezistenciju na razini perifernih tkiva, povećava unošenje glukoze u mišiće i smanjuje resorpciju glukoze u crijevima. Maksimalna i optimalna doza metformina je 2x1000mg na dan. Zbog čestih gastrointestinalnih nuspojava kao što su mučnina, nadutost, proljev, povraćanje i slično uvijek se započinje s manjom dozom i postupno se ide prema optimalnoj dozi. Rizik od hipoglikemije je nizak. Kao rijetka nuspojava može se javiti laktacidoza. Među najvažnije kontraindikacije za primjenu metformina su uznapredovalo srčano i bubrežno zatajenje, respiratorna insuficijencija, ketoacidoza, dehidracija i teške infekcije (14-16).

Tiazolidinoni, čiji je predstavnik pioglitazon, smanjuju inzulinsku rezistenciju u perifernim tkivima, posebice masnom tkivu, smanjuju produkciju glukoze u jetri te snižavaju razinu triglicerida, a povisuju razinu HDL-a u krvi. Također utječu na preraspodjelu visceralnog masnog tkiva i imaju kardioprotektivni i hepatoprotektivni učinak. Kontraindicirani su kod srčanog zatajenja. Nuspojave su mu retencija tekućine s pojavom edema, anemija i porast tjelesne težine (14-16).

Inhibitori alfa-glukozidaze blokiraju djelovanje enzima alfa-glukozidaze u tankom crijevu, onemogućujući pretvaranje složenih polisaharida u monosaharide, i tako inhibiraju reapsorpciju polisaharida. To dovodi do usporavanja i smanjenja postprandijalnog porasta razine GUK (14-16).

Derivati sulfonilureje lijekovi su koji potiču sekreciju inzulina iz  $\beta$  stanica gušterače. Visoke su učinkovitosti. Najvažniji predstavnici su glikazid, glikvidon i glimepirid. Glavne nuspojave lijekova iz ove skupine su povećanje tjelesne mase te rizik od razvoja hipoglikemije (14, 15, 16).

U inkretinsku terapiju spadaju DPP-4 inhibitori i agonisti GLP-1 receptora. Inhibicijom razgradnje endogenih inkretinskih hormona glukagonu sličnog peptida (engl. *glucagon-like peptide-1-GLP*) i gastričnog inhibitornog polipeptida (engl. *gastric inhibitory polypeptide – GIP*) potiču lučenje inzulina i smanjuju lučenje glukagona. GLP-1 djeluju i na usporavanje brzine pražnjenja želuca te dovode do osjećaja sitosti djelujući na središnji živčani sustav (14-16).

Najnovija skupina lijekova su inhibitori natrij-glukoznog kotransportera 2 (engl. *sodium-glucose cotransporter 2 – SGLT2*). Inhibirajući SGLT2, koji se nalazi u proksimalnim tubulima bubrežnih glomerula, izazivaju inhibiciju 90% reapsorpcije glukoze što rezultira glikozurijom i snižanjem razine GUK kao i HbA1c. Gubitkom glukoze gube se i kalorije što rezultira mršavljenjem. S glukozom gubi se i natrij što dovodi do snižavanja arterijskog tlaka. Predstavnici su empagliflozin i dapagliflozin koji su odobreni i za liječenje nedijabetičnih bolesnika s kroničnim zatajenjem srca zbog svojih povoljnih učinaka u kardiovaskularnom sustavu. Točan mehanizam tih učinaka još uvijek nije u potpunosti razjašnjen. Najčešće nuspojave su genito-urinarne infekcije (14-16).

Budući da je T2DM progresivna bolest u mnogih bolesnika neophodna je kombinirana terapija. Tradicionalne preporuke bile su postupno uvođenje drugih lijekova, ukoliko inicijalna terapija metforminom nije dovoljna kako bi se HbA1c održao ispod 6.5%. Prednost postupnog uvođenja lijekova je jasna procjena pozitivnih i negativnih učinaka određenog lijeka te smanjenje nuspojava i troškova liječenja. Međutim, drugi se zalažu za početnu kombiniranu terapiju zbog brže postizanje glikemijskih ciljeva te kasniju kombiniranu terapiju zbog dulje trajanja antihyperglikemijskog učinka. Od inzulina se u T2DM koristi najčešće bazalni inzulin (16, 17). U cilju što bolje regulacije glikemije, često se pripravci inzulina kombiniraju s metforminom i drugim peroralnim hipoglikemicima, a izbor terapije ovisi o željenom stupnju glukoregulacije, dobi bolesnika i pridruženim komorbiditetima.

### 1.1.6. Komplikacije

U bolesnika s T1DM i T2DM komplikacije uvelike doprinose rastu morbiditeta i smrtnosti.

U akutne komplikacije spadaju hipoglikemijska koma, dijabetička ketoacidoza i hiperglikemijsko hiperosmolarno stanje (6). Ovi poremećaji povezani su s apsolutnim ili relativnim nedostatkom inzulina, smanjenjem intravaskularnog volumena i/ili acidobaznim poremećajima (20).

Hipoglikemijska koma je stanje koje karakterizira pretjerano sniženje glukoze u krvi. Do nje najčešće dolazi u bolesnika koji su na terapiji inzulinom, a ne pridržavaju se uputa o dijabetičkoj prehrani ili su pretjerano tjelesno aktivni i sl. ADA kao kriterij za hipoglikemiju uzima vrijednost GUK-a manju ili jednaku 3,9 mmol/L. Bolesnici koji imaju lošiju regulaciju GUK-a osjetit će simptome pri višim razinama glikemije, nego bolje regulirani bolesnici (18). Mozak je najosjetljiviji organ na manjak glukoze. Dolazi do neuroglikopeničnih simptoma kao što su zamagljenje vida, poteškoće s koncentracijom, zbunjenost, nejasan govor, slabost, motorni deficit, vrtoglavica, glavobolja i pospanost. Ako razina GUK predugo ostane niska, može doći do izraženijih poremećaja svijesti, kome i smrti. Niska razina glukoze u krvi pokreće oslobađanje kontraregulacijskih hormona inzulinu, kateholamina, što dovodi do nemira, drhtavice, znojenja, mučnine, gladi i palpitacija koji se nazivaju adrenergičnim simptomima. Ako je osoba pri svijesti interveniramo prema pravilu „15-15“, odnosno bolesniku se daje 15 grama ugljikohidrata u obliku bombona, soka, kocke čokolade i slično te se GUK ponovno provjerava nakon 15 minuta. Ako je vrijednost glukoze još uvijek ispod 3,9 mmol/L, postupak se ponavlja sve dok se GUK ne povisi iznad navedene vrijednosti. Kada se razina GUK vrati na normalu, osoba treba obrok kako ne bi opet upala u hipoglikemiju. Nesvjesnom bolesniku daje se ili infuzija 50% glukoze u 50-100 ml fiziološke otopine kroz 3 minute ili glukagon. Za 5-15 minuta bolesnik obično dolazak svijesti kada se može javiti povraćanje. Odmah nakon povratka svijesti bolesnik treba pojesti obrok bogat ugljikohidratima i proteinima te ga se treba uputiti u bolnicu (18).

Dijabetička ketoacidoza teški je poremećaj metabolizma koji se najčešće javlja u pojedinaca s DM tip I, rijetko s DM tip 2. T1DM nerijetko se prvo očituje ketoacidozom, posebice u djece. Ketoacidoza se razvija vrlo brzo, nekada unutar 24 sata (8). Zbog nedostatka inzulina glukoza ne može ući u stanice. Tu nemogućnost iskorištavanja glukoze tijelo kompenzira tako što za stvaranje energije proizvodi ketonska tijela. Dolazi do pada pH ispod 7,25 i/ili pada bikarbonata ispod 17 mmol/L (6, 20). Neodgovarajuća doza inzulina i pridružena



infekcija predisponirajući su faktori za razvoj dijabetičke ketoacidoze. Simptomi su umor, poliurija i polidipsija, mučnina, povraćanje i bol u trbuhu što se diferencijalno dijagnostički može zamijeniti s kliničkom slikom akutnog abdomena. U fizikalnom pregledu mogu se naći: Kussmaulovo disanje (hiperventilacija s dubokim, teškim udisanjem), dehidracija, tahikardija, hipotenzija te poremećaj svijesti i zadah mirisa acetona. Bolesnici se odmah hospitaliziraju u jedinicu intenzivnog liječenja, a liječenje započinje obilnom rehidracijom kako bi se nadomjestio intravaskularni volumen te inzulinom. Ukupna smrtnost se kreće između 0.2 i 2% (6, 20).

Hiperglikemijsko hiperosmolarno stanje izrazito je teška akutna komplikacija u bolesnika s T2DM, a smrtnost može biti i do 20%. Većinom se radi o starijim bolesnicima s određeni stupnjem dehidracije i visokim razinama GUK. Niska razina inzulina u krvi dovoljna je za suzbijanje lipolize i ketogeneze, ali ne i za sprječavanje hiperglikemije, što rezultira glikozurijom koja vodi do gubitka vode i elektrolita, odnosno do dehidracije, smanjenog klirensa glukoze i posljedičnog dodatnog pogoršanja hiperglikemije (20). Ovo stanje razvija se sporije nego dijabetička ketoacidoza. Najčešći predisponirajući faktori su infekcije, bolesti srca i krvnih žila te kirurška trauma. Za postavljenje dijagnoze koriste se sljedeći kriteriji: GUK > 33.3 mmol/L, pH > 7,3 i razina bikarbonata > 20 mmol/L. Ovakav bolesnik se hospitalizira te se provode mjere nadoknađivanja tekućine uz davanje inzulina uz liječenje precipitirajućeg čimbenika (20, 21).

Kronične komplikacije DM-a najčešće se dijele na mikrovaskularne i makrovaskularne (19). Posljedica su kronične hiperglikemije koja dovodi do ireverzibilnog oštećenja tkiva. U mikroangiopatske komplikacije spadaju: dijabetička retinopatija, dijabetička nefropatija te dijabetička neuropatija. Dijabetička retinopatija jedan je od najčešćih uzroka sljepoće. Svaki novootkriveni bolesnik s DM-om zahtijeva žurni pregled očne pozadine kako bi se odredio stupanj eventualnih oštećenja retine. Dijabetička nefropatija glavni je uzrok kroničnog bubrežnog zatajenja u razvijenom svijetu. Ove promjene razvijaju se godinama, a krajnji stadij bolesti pokušava se prevenirati testiranjem prve jutarnje mokraće kako bi se u što ranijoj fazi bolesti utvrdilo ima li u mokraći mikroalbumina. Može se testirati i 24-satna mokraća da se dokaže ili opovrgne perzistentna albuminurija >300 mg/24 h ili > 30 mg/mmol (u barem 2 uzorka urina u 3 do 6 mjeseci). Dijabetička neuropatija najčešće se javlja u obliku distalne simetrične neuropatije te je vrlo čest uzrok hospitalizacije u oboljenih od DM-a. Prezentira se utrnutošću, parestezijama, hiperestezijama i boli koja većinom započinju u stopalima i širi se proksimalno. Kod ovih bolesnika povećan je rizik od ulceracija i amputacije donjih ekstremiteta

- najčešći uzrok netraumatskih amputacija općenito (6, 12, 22). Najčešće makroangiopatske komplikacije su: bolest koronarnih arterija, cerebrovaskularne i periferne vaskularne bolesti. Rezultat su aterosklerotske i tromboembolijske makroangiopatije te su glavni uzrok morbiditeta i smrtnosti u T2DM.–Postoje tri teorije kojima se pokušava objasniti mehanizam nastanka kroničnih komplikacija. To su: 1) povišena razina GUK dovodi do neenzimatske glikacije proteina i stvaranja završnih produkata glikacije koji induciraju endotelnu disfunkciju i ubrzavaju aterosklerozu, 2) povećano stvaranje sorbitola koje dovodi do stanične disfunkcije, 3) povećano stvaranje diacilglicerola koje dovodi do aktivacije određenih protein-kinaza (6, 12, 19, 22).

## **1.2. SARS-CoV-2 infekcija**

Akutna respiratorna bolest nazvana „koronavirusna bolest 2019“ (engl. *coronavirus disease 2019* - COVID-19) je zarazna bolest uzrokovana virusom SARS-CoV-2 (engl. *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) (25). Koronavirusi su zoonoze, što znači da se virus prenosi sa životinje na čovjeka. Prvi zabilježeni slučaj prijavljen je u Wuhanu, u Kini, u prosincu 2019.godine. Virus se s tog mjesta, zbog međunarodnih putovanja i visoke zaraznosti, ubrzo proširio na sve kontinente što je dovelo do toga da je Svjetska zdravstvena organizacija (engl. *World Health Organization* - WHO) u ožujku 2020. godine proglasila pandemiju te je ubrzo došlo do niza epidemioloških mjera da bi se spriječilo širenje infekcije (25).

### **1.2.1. Epidemiologija**

Prema podacima WHO do 20.svibnja 2022.godine SARS-CoV-2 potvrđen je u 521.920.560 slučaju, uključujući 6.274.323 smrtnih slučajeva. Hrvatski zavod za javno zdravstvo do 22.svibnja 2022. godine potvrdio je 1.134.232 slučajeva zaraze SARS-CoV-2-om, uključivši 15 966 preminulih (23-25).

### **1.2.2. Etiopatogeneza**

Obitelj koronavirusa primarno su zoonoze čiji su primarni domaćini šišmiši, mačke i deve. Virus iz ove obitelji rijetko uzrokuje infekcije u ljudi, vjerojatno zbog visoke tjelesne temperature. Međutim, kao rezultat mutacija, neki članovi ove obitelji mogu preživjeti i u

ljudskom organizmu (28). Koronavirusi pripadaju redu *Nidovirales*, obitelji *Coronaviridae* i potporodici *Orthocoronavirinae*, koju čine četiri roda: alfa ( $\alpha$ ), beta ( $\beta$ ), gama ( $\gamma$ ) i delta ( $\delta$ ). SARS-CoV-2 novi je virus iz ove obitelji, koji zajedno s MERS koronavirus (MERS-CoV) i SARS koronavirus (SARS-CoV) pripada rodu beta (55). Kada je prepoznat bio je nazvan novi koronavirus (nCoV-2019). A 2019. godine se uvrstio kao sedmi član obitelji koronavirusa koji uzrokuje bolest u ljudskom organizmu (28).

Koronavirusi su ovijeni, pozitivni, jednolančani RNA virusi promjera 80-120 nm. Virion koronavirusa sastoji se od proteina nukleokapside (N), membrane (M), ovojnice (E) i šiljaka (S1 i S2), koji su strukturni proteini, na površini ovojnice, povezani nekovalentnim vezama. Membranski protein (M) također se nalazi na ovojnici i određuje oblik virusa. Taj protein sudjeluje u oblikovanju virusne ovojnice i u procesu pupanja virusa (25, 26). Koronavirusi su dobili ime po šiljastim proteinima (engl. *spike proteins*) čiji izgled podsjeća na krunu (lat. *corona*). *Spike* proteini imaju bitnu ulogu u prepoznavanju i vezanju za specifične receptore na površini stanice domaćina nakon čega dolazi do apsorpcije, što je prva faza u procesu životnog ciklusa SARS-CoV-2. Podjedinica S1 veže se na receptor za angiotenzin konvertirajući enzim 2 (engl. *angiotensin-converting enzyme 2* – ACE2) koji se nalazi na površini mnogih stanica domaćina, a podjedinica S2 sidri protein S za membranu. S2 podjedinica također uključuje fuzijski peptid i druge podjedinice potrebne za sudjelovanje u fuziji membrane nakon infekcije nove stanice što se označava kao faza 2, odnosno penetracija. Ulaskom genskog materijala virusa u stanicu domaćina počinje faza 3, odnosno faza biosinteze. Nastaje mRNA (engl. *messenger ribonucleic acid*) koja je glavni supstrat za stvaranje virusnih kopija. Novonastale kopije, odnosno proteini, zatim sazrijevaju u fazi 4 životnog ciklusa SARS-CoV-2. Nakon maturacije, formirani virioni napuštaju zaraženu stanicu, što se naziva otpuštanje ili faza 5 (26-28, 31).

Obitelj koronavirusa genetskom evolucijom se mijenja tijekom vremena. Većina tih promjena ima mali ili gotovo nikakav utjecaj na svojstva virusa. Međutim, neke promjene mogu utjecati na svojstva virusa, kao što su lakoća širenja, težina bolesti, učinkovitost dijagnostike, cjepiva, liječenja i slično. Upravo zbog toga nastala je klasifikacija prema kojoj novonastale podtipove SARS-CoV-2 možemo svrstati u nekoliko skupina. Varijante od interesa (engl. *variants of interest* – VOIs) su inačice sa specifičnim genskim biljezima za koje su dostupni dokazi o genomskim svojstvima, epidemiološkim dokazima ili in vitro dokazima koji bi mogli imati značajan utjecaj na virulentnost, težinu infekcije i/ili imunitet domaćina, što uvelike utječe na epidemiološku situaciju u svijetu. Međutim, ove spoznaje su još uvijek nisu potvrđene s

visokom razinom sigurnosti dokaza u medicini. Trenutno niti jedna varijanta SARS-CoV-2 nije označena kao VOI (29, 30). Varijante zabrinutosti (engl. *variants of concern* – VOCs) su varijante za koje postoje čvrsti dokazi o bržem prijenosu, težoj bolesti, značajnom smanjenju neutralizacije antitijelima nastalim tijekom prethodne infekcije ili cijepljenja, smanjenoj učinkovitosti liječenja ili cjepiva ili neuspjehu u dijagnostici. VOCs mogu zahtijevati jednu ili više odgovarajućih javnozdravstvenih radnji - npr. lokalni ili regionalni naponi za kontrolu širenja, pojačano testiranje ili istraživanje kako bi se utvrdila učinkovitost cjepiva i ostalih vrsta liječenja. Na temelju karakteristika varijante, dodatna razmatranja mogu uključivati razvoj nove dijagnostike ili modifikaciju cjepiva ili tretmana. U tu skupinu spadaju: beta, gamma, delta, omicron. Deeskalirane varijante su dodatne varijante koje zadovoljavaju najmanje jedan od sljedećih kriterija: 1) varijanta više ne cirkulira, 2) varijanta cirkulira već duže vrijeme bez ikakvog utjecaja na ukupnu epidemiološku situaciju, 3) znanstveni dokazi pokazuju da varijanta nije povezana s bilo kakvim zabrinjavajućim svojstvima. Ovom podjelom omogućilo se globalno praćenje, istraživanje i informiranje javnosti o pandemiji virusa COVID-19 (29, 30).

### **1.2.3. Klinička slika**

Pandemija COVID-19 prouzročila je veliku javnozdravstvenu krizu. Virusom su zaraženi milijuni ljudi, a ta infekcija bila je izravnim ili neizravnim uzrokom velikog broja smrtnih slučajeva. SARS-CoV-2 prenosi se s osobe na osobu na nekoliko načina, najčešće putem respiratornih kapljica i preko kontaminiranih predmeta/površina, što otežava obuzdavanje njegovog širenja u zajednici. Iako respiratorni simptomi predstavljaju glavne manifestacije ove bolesti, nisu rijetki niti simptomi povezani s drugim organskim sustavima kao što su neurološki, kardiovaskularni, probavni, hepatobilijarni, bubrežni, endokrinološki i dermatološki (32). Klinička slika infekcije SARS-CoV-2 varira od asimptomatskih/blagih oblika pa sve do teške bolesti i smrti. Bolest se manifestira u ljudi različitih životnih dobi, a sam tijek bolesti je nepredvidiv. Budući da je Omicron varijanta koronavirusa prvi put otkrivena u studenom 2021. godine, većina istraživanja i podataka odnosi se na delta i predelta varijantu (32).

Najčešći početni simptomi COVID-19 infekcije uključivali su vrućicu, novonastali kašalj i dispneju. Drugi simptomi, koji su se javili u više od 25% bolesnika su: malaksalost, mučnina i povećana produkcija sputuma. Od manje čestih simptomi uočeni su mijalgija, artralgiya, glavobolja, anoreksija, rinoreja, gubitak osjeta okusa i njuha. Simptomi su se razvijali od 2 dana do 2 tjedna nakon izlaganja virusu. Istraživanja su pokazala da je prosječno razdoblje

inkubacije bilo pet dana, a da su se u gotovo 98% osoba, koje su razvile simptome, simptomi pojavili unutar jedanaest dana od zaraze (26, 56). Prikupljanjem podataka od 1. lipnja do 27. studenog 2021. i od 22. prosinca 2021. do 17. siječnja 2022. godine uvidjelo se da je tijekom prve faze više od 70% infekcija bilo je uzrokovano varijantom Delta, čiji su najčešći simptomi prethodno opisani. Tijekom druge faze Omicron je zamijenio Delta varijantu, s više od 70% slučajeva COVID-19 infekcija. Omicron varijanta ima mutacije zbog kojih se virus vrlo brzo širi, uključujući među ljudima koji su prethodno preboljeli COVID ili su cijepljeni. Kada se Omicron počeo širiti, liječnici su primijetili razlike u simptomima bolesnika u odnosu na prethodne varijante. Blagi simptomi slični prehladi - kao što su grlobolja, kihanje i curenje iz nosa - bili su sve češći, a prijašnja obilježja COVID-19 - poput groznice, kašlja i gubitka okusa ili mirisa - su se smanjila, posebice u cijepljenih ljudi (32-34).

Značajno je da se citokinska oluja (pretjerana reakcija imunološkog sustava na prisustvo stranog antigena) često opaža u smrtonosnim slučajevima COVID-19 i smatra se glavnim čimbenikom koji potiče napredovanje bolesti (59).

#### **1.2.4. Dijagnoza**

Dijagnosticiranje SARS-CoV-2 infekcije uključuje kliničku sumnju, prikupljanja uzoraka, testiranje te interpretaciju testa. Dijagnostičke testove možemo podijeliti na direktne - PCR test i brzi antigen test te indirektne testove. Nakon potvrde dijagnoze, za procjenu težine kliničke slike, mogu se izraditi specifični laboratorijski i/ili slikovni nalazi (35).

Najčešće je obiteljski liječnik taj koji, na temelju znakova i simptoma, kao i saznanja o bliskom kontaktu s osobom kojoj je dijagnosticiran COVID-19, upućuje pacijenta na testiranje.

Lančana reakcija polimerazom (engl. *polymerase chain reaction*, PCR) jedna je od najčešće korištenih laboratorijskih tehnika koja se koristi u istraživanjima i kliničkoj praksi za amplifikaciju, odnosno umnažanje malih segmenata genetskog materijala, tzv. početnica, kako bi se dokazalo postojanje virusne RNA. Preporučeni uzorak za ispitivanje je uzorak iz gornjeg respiratornog trakta - bris nazofarinksa i/ili orofarinksa. Rjeđe se koriste uzorak sputuma, endotrahealni ili bronhoalveolarni aspirat. Osjetljivost testa ovisi o: 1) kvaliteti uzorka, 2) vremenu uzimanja uzoraka –u ranoj ili kasnoj fazi infekcije, 3) rukovanju i/ili otpremi uzorka i 4) mogućoj tehničkoj pogrešci u testu (35, 36).

Brzi antigenski testovi otkrivaju prisutnost specifičnog virusnog antigena. Većina ih je jeftinija od PCR testova i može dati rezultate za nekoliko minuta, što ih čini korisnim za brzi

probir osoba za koje je vjerojatno da će imati COVID-19. Testiranje se može provoditi u bolnici, laboratorijima domova zdravlja, ali i u domovima oboljelih (samotestiranje). Najčešći uzorak je nazofaringealni bris. (35, 36).

Indirektni testovi su serološki testovi koji mogu dokazati prisutnost antigena i antitijela usmjerenih protiv virusa. Antitijela nastaju kao rezultat preboljele ili trenutne infekcije. Ovi testovi imaju ograničenu osjetljivost i specifičnost. Pozitivan serološki testna antitijela, odnosno prisutnost antigena, ne znači i zaštitu od reinfekcije virusom COVID-19 (35-37).

Osim navedenih testova, na zarazu SARS-CoV-2 virusom mogu ukazivati i neki laboratorijski odnosno radiološki nalazi kojima se može procijeniti i sama težina bolesti (35). Najčešće laboratorijske abnormalnosti među hospitaliziranim bolesnicima uključivale su leukopeniju (9-25%) ili leukocitozu (24-30%), limfopeniju (63%) te povišene razine alanin aminotransferaze i aspartat aminotransferaze (37%). Povišene vrijednosti troponina, C-reaktivnog proteina (CRP) i interleukina ukazuju na težu kliničku sliku bolesti. Uočeno je da su razine D-dimera i feritina obično visoke u hospitaliziranih bolesnika (36). Na RTG-u i/ili CT-u bolesnika s COVID-19 u ranim fazama bolesti najčešće je bio vidljiv retikularni uzorak, a u kasnijim fazama izgled mutnog stakla. Zbog slabije ventilacije najjače su zahvaćeni donji plućni režnjevi. Kako bolest napreduje, tako se vide obostrana, višestruka područja konsolidacije, posebice u bolesnika u jedinicama intenzivnog liječenja. Promjene na plućima dokazane su u otprilike 75% inficiranih osoba, a znatno manje kada se govori o Omicron varijanti (57).

### **1.2.5.Liječenje**

Američki Nacionalni zavod za zdravlje (engl. *National Institutes of Health* - NIH) izdao je smjernice po kojem se COVID-19, prema kliničkim kriterijima, odnosno težini kliničke slike, klasificira u pet kategorija:

1. Asimptomatski oblik bolesti - bolesnici koji unatoč pozitivnom specifičnom molekularnom testu na SARS-CoV-2 nemaju nikakve simptome karakteristične za COVID-19.
2. Blagi oblik bolesti - bolesnici koji imaju neki od simptoma ili znakova COVID-19 (vrućica, malaksalost, glavobolja, grlobolja, kašalj, hunjavica i/ili mialgija), ali nemaju prisutne znakove dispneje, dehidracije; nema patološkog nalaza RTG-a pluća.

3. Srednje teški oblik bolesti - bolesnici pokazuju znakove infekcije donjih dišnih puteva, ali bez kriterija za tešku pneumoniju i potrebe za nadomjesnom terapijom kisikom ( $SpO_2 \geq 94$ ).
4. Teški oblik bolest - bolesnici imaju tešku pneumoniju s barem jednim od sljedećih nalaza:  $SaO_2 < 94\%$ , frekvencija disanja  $>30$  udisaja/min, respiratorna insuficijencija, infiltracija pluća koja obuhvaća više od 50% površine.
5. Kritično teški oblik bolesti - bolesnici imaju kriterije za ARDS, odnosno sepsu, septični šok, s/bez multiorganskog zatajenja (26, 37, 38).

Na temelju MEWS (engl. *Modified Early Warning Score*) kriterija određuje se težina bolesti i načini liječenja (38).

**Tablica 2.** Procjena težine bolesti prema MEWS kriterijima.

<b>Bodovi</b>	3	2	1	0	1	2	3
Respiratorna frekvencija (udisaj/min)		<9		9-14	15-20	21-29	$\geq 30$
Srčana frekvencija (puls/min)		$\leq 40$	41-50	51-100	101-110	111-129	$\geq 130$
Sistolički tlak (mmHg)	<70	71-80	81-100	101-199		$\geq 200$	
Tjelesna temperature ( $^{\circ}C$ )		$\leq 35^{\circ}C$		35,1-38,4 $^{\circ}C$		$\geq 38,4^{\circ}C$	
Stanje svijesti				Budan	Odgovara na poziv	Odgovara na bol	Bez odgovora (GCS <9)

**Legenda:** svakom vitalnom parametru pridružiti samo jednu vrijednost i izračunati zbroj bodova (MEWS score). Ako je zbroj  $\leq 2$  klasificira se kao blagi ili srednje teški oblik bolesti; ako je zbroj 3-4 klasificira se kao teški oblik bolesti, a ako je zbroj  $\geq 5$  kao kritični oblik bolesti (38).

Međutim, treba naglasiti da se kriteriji međusobno mogu preklapati ili varirati u različitim kliničkim smjericama i kliničkim ispitivanjima, a klinički status bolesnika može se promijeniti tijekom vremena (37, 38).

Asimptomatski oblik bolesti zahtijeva izolaciju, ali ne zahtijeva liječenje. Blagi oblik bolesti (*MEWS score*  $\leq 2$ ), u osoba koji nemaju rizičnih čimbenika, zahtijeva simptomatsko liječenje. Kod srednje teškog oblika bolesti (*MEWS score*  $\leq 2$ ), uz simptomatsko liječenje, treba razmotriti antivirusni ili imunomodulacijski lijek te hospitalizaciju bolesnika. Kod teškog oblika bolesti (*MEWS score* 3-4) treba provoditi simptomatsko liječenje, hospitalizirati bolesnika te uključiti u terapiju jedan od imunomodulacijskih lijekova, istodobno s remdesivirom. Kritično teški oblik bolesti (*MEWS score*  $\geq 5$ ) zahtijeva istu terapiju kao teški oblik, uz hospitalizaciju u jedinici intenzivnog liječenja (37, 38).

Simptomatska kućna terapija podrazumijeva mirovanje, odmaranje i hidraciju te antipiretike. U simptomatsku terapiju hospitaliziranih bolesnika ubrajaju se nadomjesna terapija kisikom i profilaksa tromboembolije. Nadomjesna terapija kisikom se vrši putem nosnih kanila ili maske. Bolesnika čiji se SpO<sub>2</sub> ne popravlja, odnosno ostaje ispod 90% treba nadzirati i smjestiti u jedinici intenzivnog liječenja, a ako se situacija dalje pogoršava neizbježno je bolesnika intubirati i staviti na mehaničku ventilaciju. Za profilaksu tromboembolije u hospitaliziranih bolesnika koristi se niskomolekularni heparin u profilaktičkim dozama, osim u slučaju kontraindikacija za njegovu primjenu. Ako se radi o vrlo vjerojatnoj ili dokazanoj venskoj trombozi i/ili plućnoj emboliji prelazi se na davanje terapijskih doza niskomolekularnog heparina (37, 38).

Kod osoba s težom kliničkom slikom i/ili čimbenicima rizika uz simptomatsku terapiju provodi se i terapija u koju spadaju antiviralni (remdesivir) i imunomodulacijski (kortikosteroidi, tocilizumab, monoklonska protutijela) lijekovi (37, 38, 39).

Remdesivir je antivirusni lijek koji se može davati bolesnicima s teškom upalom pluća, koji su stariji od 12 godina te imaju urednu funkciju bubrega. Potrebno ga je primjeniti u prvih pet do sedam dana od početka simptoma. Primjenjuje se u polusatnoj infuziji kroz 5 ili 10 dana. Njegovo korištenje u kombinaciji s imunomodulacijskom terapijom skraćuje vrijeme do oporavka od COVID-19 infekcije uz manje nuspojave u odnosu na monoterapiju remdesivirom. Među nehospitaliziranim bolesnicima, koji su imali visoki rizik za napredovanje COVID-19 infekcije, trodnevna primjena remdesivira rezultirala je 87% manjim rizikom od hospitalizacije ili smrti u usporedbi s placebom (37-39).



Kortikosteroidi su lijekovi koji se koriste kod teškog oblika SARS-CoV2 infekcije. Najčešće se koriste deksametazon ili metilprednizolon, intravenski. Liječenje traje maksimalno 10 dana, odnosno kraće ako je vrijeme hospitalizacije kraće (37, 38).

Tocilizumab je WHO odobrila za liječenje COVID-19. Prema mehanizmu djelovanja on je inhibitor interleukina 6. Primjenjuje se u bolesnika kod kojih se pogoršava opće stanje, u slučajevima progresije hipoksije i kod sindroma prekomjernog lučenja citokina, tzv. citokinske oluje. Liječenje tocilizumabom povezano je s manjim rizikom od smrtnosti i potrebe za mehaničkom ventilacijom među bolesnicima s COVID-19 (37, 38).

Monoklonska protutijela kao što su kombinacije casirivimab/imdevimab i bamlanivimab/etesevimab pokazali su dobre učinke u liječenju blažih do umjerenih oblika COVID-19 u imunokompromitiranih bolesnika. Kao i drugi zarazni organizmi i ovaj virus može mutirati tijekom vremena, što rezultira time da određeni tretmani ne djeluju protiv određenih varijanti kao što je Omicron. 11. veljače 2022. godine Američka Agencija za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration*, FDA) izdala je odobrenje novog monoklonskog protutijela za liječenje COVID-19, koje djeluje protiv omikronske varijante. To je bebtelovimab koji se koristi za liječenje blage do umjerene bolesti u bolesnika starijih od 12 godina i težih od 40 kilograma, koji imaju pozitivan COVID-19 test i visoki rizik za progresiju do teške bolesti, i za koje alternativne opcije liječenja koje je FDA odobrila nisu dostupne ili klinički prikladne (38, 40, 41).

### **1.2.6. Komplikacije**

Teži oblici bolesti, kao i komplikacije, češće se javljaju u osoba starijih od 65 godina, bolesnika s malignitetima, kroničnom opstruktivnom plućnom bolesti, kroničnom bolesti bubrega, T2DM-om, hipertenzijom, dislipidemijom, kardiovaskularnim bolestima, pretilošću (BMI >30), u osoba koje puše, te u imunokompromitiranih (42).

Delta varijanta SARS-CoV-2 češće je uzrokovala teške akutne komplikacije nego što to čini Omicron varijanta. Od akutnih komplikacija najčešće su: pneumonija, akutni respiratorni distress sindrom (engl. *acute respiratory distress syndrome*, ARDS) te kao najčešća ekstrapulmonalna komplikacija, akutno zatajenje bubrega (42).

Pojam dugotrajna COVID infekcija karakterizira skup simptoma koji se razvijaju tijekom ili nakon potvrđene infekcije COVID-19 i koji se nastavljaju tijekom više od 28 dana. Dugotrajnim komplikacijama mogu biti zahvaćena pluća, srce, krvne žile, mozak i koža (42). Najčešće prijavljivan respiratorni simptom je dispneja, koja u 22,9% – 53% bolesnika može

potrajati ~2 mjeseca nakon pojave simptoma. Ovisnost o kisiku zabilježena je u do 6,6% bolesnika otpuštenih iz bolnice. Opisane su i abnormalnosti funkcije pluća, procijenjene testom plućne funkcije. U osoba koje su imale teške upale pluća, ~3 mjeseca nakon otpusta, njih 81% je imalo abnormalne nalaze na CT-u prsnog koša. Kardijalni simptomi česta su pritužba od strane pacijenata liječenih od COVID-19 nakon otpusta iz bolnice. Bol u prsima prijavilo je 21% bolesnika ~2 mjeseca nakon otpusta iz bolnice. Nakon istog vremenskog perioda palpitacije su opisane u 9% bolesnika. Također je prijavljena povećana incidencija sindroma posturalne tahikardije. U mladih, zdravih sportaša miokarditis je dokazan u 2,3% ispitanika. Povećan je i rizik od tromboze, osobito u pacijenata s drugim predisponirajućim čimbenicima rizika. Etiologija je multifaktorijalna, uključujući mikrovaskularnu disfunkciju i povećanu ekspresiju tkivnih čimbenika kao odgovor na upalne citokine, kao i učinke hipoksije na pojačanu regulaciju transkripcijskih čimbenika induciranih hipoksijom. Većina venskih tromboembolija javlja unutar 2-4 tjedna od infekcije, a trajanje stanja hiperkoagulabilnosti nije poznato. Dugotrajne neurološke i psihijatrijske komplikacije uključuju umor, slabost mišića, poteškoće sa spavanjem, mijalgiju i glavobolju. Dugotrajno praćenje ovih bolesnika, otkrilo je stalni gubitak okusa i mirisa u 11% -13,1% pacijenata 2 mjeseca od početka infekcije. Oštećenja pamćenja (13%), verbalne tečnosti (16%) i izvršne funkcije (49%) opisana su u preživjelih od ARDS-a. Jedna studija je mjesec dana nakon hospitalizacije opisala posttraumatski stresni poremećaj u 28%, depresiju u 31%, anksioznosti u 42% i nesanicu u čak 40% pacijenata. Od dugotrajne dermatološke komplikacije najčešće su makulopapulozni egzantem (36,1%), papulovezikularni osip (34,7%), urtikarija (9,7%) i bolne akralne ljubičaste papule (15,3%) (32, 42).

### **1.2.7.Prevenција**

Kod prevencije COVID-19, kao i prevencije bilo koje druge zarazne bolesti, najvažnija je edukacija. Edukacijom se spoznaju detalji o uzročniku bolesti, kako se on prenosi, koje simptome uzrokuje i slično te načini kako da se prijenos svede na najmanju moguću mjeru. Na početku pandemije izdane su brojne smjernice koje treba poštivati kako bi se širenje bolesti svelo na minimum. Neke od njih su: nošenje zaštitne maske; držanje sigurne udaljenosti od oko 1,5 metara od drugih osoba; često pranje ruku vodom i sapunom, dezinficiranje ruku i izbjegavanje diranja lica rukama; izbjegavanje bliskih kontakata što je više moguće, posebice s onima koji su bolesni ili imaju simptome. Najbolja mjera prevencije COVID-19 je cijepljenje (53).

### 1.2.8. Cijepljenje

Cijepljenje je vrlo jednostavan, siguran i učinkovit način zaštite od zaraznih bolesti. Cjepiva protiv COVID-19 infekcije, dokazano, gotovo u potpunosti, eliminiraju nastanak teškog oblika bolesti, hospitalizacije i smrti (43, 44).

Nuspojave su većinom bezopasne i zapravo pokazuju da tijelo reagira na cjepivo. Najčešće se javljaju ubičajene nuspojave koje nestaju u roku nekoliko sati, odnosno dana. Na mjestu injekcije mogu se vidjeti crvenilo i oteklina te se može javiti bol. Od općenitijih nuspojava javljaju se: vrućica, glavobolja, mijalgija, artralgiya i malaksalost. Ozbiljnije nuspojave prijavljuju se izrazito rijetko, a neke od njih su: miokarditis i perikarditis te Bellova paraliza uzrokovani mRNA cjepivima; tromboze, sindrom kapilarnog kanala, Guillain-Barréov sindrom uzrokovani virusnim vektorskim cjepivima. Prednosti cjepiva protiv COVID-19 premašuju rizike dugoročnih učinaka bolesti (43, 44)

U Europskoj uniji trenutno su odobrena sljedeća cjepiva:

- Cjepivo Comirnaty
- Cjepivo Spikevax (ranijeg naziva COVID-19 Vaccine Moderna)
- Cjepivo Vaxzevria (ranijeg naziva COVID-19 Vaccine AstraZeneca)
- Cjepivo COVID-19 Vaccine Janssen
- Cjepivo Nuvaxovid

Cjepiva imaju različit mehanizam djelovanja, ali njihova sigurnost i učinkovitost je jednaka (44).

Dva cjepiva koja koriste tehniku rekombinante mRNA su Pfizer-BioNTech Comirnaty i Moderna Spikevax. Za njihov relativno brz razvoj zaslužna su od ranije provedena istraživanja mRNA tehnologijeju svrhu pronalaska optimalnog modela liječenja nekih autoimunih bolesti i/ili maligniteta. Oba cjepiva se daju intramuskularno, najčešće u mišić nadlaktice te je potrebno cijepljenje s dvije doze kako bi se stvorio što veći broj protutijela, odnosno kako bi se dosegla maksimalna učinkovitost od 90-95%. Funkcioniraju na način da mRNA koja se unese u organizam, na ribosomima stanice domaćina, djeluje kao predložak za stvaranje proteina S, tzv. šiljaka. Kada se ti proteini stvore, oni izlaze iz stanice, smještaju se na njenu površinu i tako pokreću imunološki odgovor - počnu se stvarati antitijela koja štite domaćina u slučaju invazije SARS-CoV-2. Potrebno je naglasiti kako unesena mRNA ne ulazi u jezgru stanice domaćina i samim time ne interferira s DNA domaćina (45, 46).

U skupini vektorskih cjepiva nalaze se AstraZeneca Vaxzevria i Janssen (Johnson & Johnson). Oba cjepiva primjenjuju se intramuskularno. Vaxzevria cjepivo zahtjeva primjenu u dvije doze što osigurava učinkovitost od 63%. Janssen cjepivo ima učinkovitost oko 74% i primjenjuje se samo u jednoj dozi. Ova cjepiva u organizam unose adenovirus koji na svojoj površini ima S protein specifičan za virus SARS-CoV-2. Upravo ti šiljci aktiviraju imunološki sustav i počinje stvaranje antitijela. Dakle, primjenom vektorskih cjepiva pokreće se snažan imunološki odgovor bez izlaganja virusu koji uzrokuje COVID-19 (47, 48).

Proteinska podjedinčna cjepiva sadrže male pročišćene komadiće proteina koji su posebno odabrani zbog svoje visoke sposobnosti pokretanja imunološke reakcije. Ova vrsta cjepiva već se koristi protiv hepatitisa B. Cjepivo Nuvaxovid posljednje je odobreno cjepivo protiv COVID-19 infekcije. Koristi se kod osoba starijih od 18 godina, a daje se intramuskularno u dvije doze. Ima učinkovitost od 90%. Da bi se napravilo cjepivo, uzima se mali dio genetskog koda virusa i umeće u drugu stanicu (stanica bakterije, kvasca, sisavca ili insekata). Umetnuti genski kod sadrži upute za gradnju virusnog S proteina. Kada se stvori veliki broj tih proteina, oni se ekstrahiraju, pročiste i koriste kao aktivni sastojak cjepiva. Nakon cijepljenja, imunološki sustav domaćina prepoznaje šiljke kao stranu tvar, aktivira se imunski sustav i počinje stvaranje antitijela (49).

### **1.2.9. SARS-CoV-2 infekcija i šećerna bolest**

Za sada nema dokaza da bolesnici s DM-om imaju veću vjerojatnost od zaražavanja SARS-CoV-2-om, usprkos činjenici da su oni općenito skloniji infekcijama, posebice virusnim. U humanim monocitima, povišene razine glukoze izravno povećavaju replikaciju SARS-CoV-2, a glikoliza održava replikaciju SARS-CoV-2 putem proizvodnje slobodnih kisikovih radikala i aktivacije faktora  $1\alpha 20$  induciranog hipoksijom. Stoga bi, teorijski, hiperglikemija mogla podržavati proliferaciju SARS-CoV-2 virusa (58). U slučaju zaraze, klinička slika u osoba s DM-om često bude znatno teža, s lošijim ishodima, u odnosu na prethodno zdrave bolesnike (50, 51, 58, 59). Dakle, DM je prepoznat kao jedan od važnih komorbiditeta koji povećava rizik za razvoj teškog oblika bolesti, posebice teške upale pluća, ARDS-a, multiorganskog zatajenja i smrti (50, 51, 58). Postoje brojni potencijalni mehanizmi koji bi mogli biti uzrokom navedenog povećanog rizika. Povećana ili smanjena aktivnost prirodnih stanica ubojica te proizvodnja interferona  $\gamma$  može povećati intersticijsku i/ili vaskularnu propusnost za proupalne produkte. Osim toga, COVID-19 infekcija dovodi do povećane proizvodnje slobodnih

kisikovih radikala. Navedeni učinci dovode do fibroznih promjena na plućima, akutnog oštećenja pluća i ARDS-a (58). Proizvodnja slobodnih kisikovih radikala i virusna aktivacija sustava renin-angiotenzin-aldosteron, putem povećane ekspresije angiotenzina II, uzrokuju inzulinsku rezistenciju, hiperglikemiju i oštećenje vaskularnog endotela, što doprinosi riziku za razvoj kardiovaskularnih incidenata, tromboembolije i diseminirane intravaskularne koagulacije. Infekcija također uzrokuje povećanje fibrinogena i D-dimera, što dovodi do povećanja viskoznosti krvi i oštećenja vaskularnog endotela. (58, 59).

Lošiju prognozu i povećani rizik od smrtnog ishoda u hospitaliziranih bolesnika s DM-om dodatno pogoršavaju: starija životna dob, hipertenzija, pretilost, prisutnost kardiovaskularnih bolesti, bolesti živčanog sustava, kronične bolesti bubrega te neregulirana glikemija (51, 52). Studija iz Kine, koja je retrospektivno analizirala 7337 slučajeva COVID-19, među kojima su 952 osobe imale T2DM, izvijestila je o povezanosti između T2DM i povećane stope smrtnosti (59). Loša kontrola glikemije povezana je s povećanom potrebom za lijekovima i hospitalizacijama te povećanom stopom smrtnosti (58).

## **2.CILJ ISTRAŽIVANJA**

Cilj ovog istraživanja jest usporediti karakteristike bolesnika sa šećernom bolesti prije i tijekom COVID-19 pandemije.

Hipoteze istraživanja su:

1. Broj posjeta dijabetologu za vrijeme COVID-19 pandemije smanjio se u usporedbi s brojem posjeta dijabetologu prije pandemije.
2. Bolesnici koji žive na otocima i većoj udaljenosti od Splita tijekom COVID-19 pandemije manje su bili na pregledu kod dijabetologa u usporedbi s bolesnicima koji žive u Splitu i užoj okolici Splita.
3. Broj učinjenih laboratorijskih testova je manji za vrijeme COVID-19 pandemije u usporedbi s brojem laboratorijskih pregleda prije pandemije.
4. Vrijednost HbA1c u osoba sa DM-om su veće za vrijeme COVID-19 pandemije u usporedbi s vrijednostima HbA1c prije pandemije.
5. Tjelesna masa osoba sa DM-om je veća za vrijeme COVID-19 pandemije u usporedbi s tjelesnom masom prije pandemije.
6. Osobe sa DM-om smatraju da imaju lošiju zdravstvenu skrb i lošiju kontrolu bolesti tijekom COVID-19 pandemije.

### **3.MATERIJALI I METODE**



### **3.1. Ustroj istraživanja**

Ovo istraživanje provedeno je u Centru za dijabetes, endokrinologiju i bolesti metabolizma Kliničkog bolničkog centra Split. Istraživanje je provedeno u veljači 2022. godine. Podaci su prikupljeni anketiranjem i uvidom u medicinsku dokumentaciju ispitanika za vrijeme redovnih pregleda dijabetologa. U ovo istraživanje uključeno je ukupno 100 osoba sa šećernom bolesti. Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu. Na početku istraživanja svi ispitanici su obaviješteni o načinu provođenja istraživanja te su dali suglasnost za sudjelovanje.

#### **3.1.1. Anketni upitnik**

Upitnik se sastojao od sedamnaest pitanja podijeljenih u nekoliko skupina. Prvi dio se sastojao od 4 pitanja koja uključuju opće podatke o ispitaniku (ime i prezime, spol, datum rođenja, mjesto stanovanja). Drugi dio se sastojao od 9 pitanja koja daju uvid u osnovne parametre bolesti i stupanj glukoregulacije (tip, duljina trajanja, učestalost kontrolnih pregleda dijabetologa, učestalost kontrolnih mjerenja i prosječne vrijednosti HbA1c). Sljedeći dio sastojao se od 2 pitanja koja su procijenila stavove ispitanika o stupnju kontrole bolesti i općenito dostupnosti zdravstvene skrbi za vrijeme COVID19 pandemije. Posljednji dio upitnika sastojao se od 2 pitanja koja su dala uvid u tjelesnu masu i terapiju svakog ispitanika za šećernu bolest.

### **3.2. Statistički postupci**

Za sve statističke analize korišten je računalni program MedCalc (MedCalc Software, Ostend, Belgium, version 17.4.1). Kontinuirane varijable su prikazane kao aritmetička sredina i standardna devijacija, odnosno medijan i interkvartilni raspon, ovisno o distribuciji podataka. Za procjenu normalnosti distribucije korišten je Kolmogorov-Smirnovljev test. Za usporedbu kontinuiranih varijabli korišten je Mann-Whitney U test. Kategorijske varijable analizirane su koristeći hi-kvadrat test i Fisherov egzaktni test. Razina statističke značajnosti postavljena je na  $P < 0,05$  za sve analize.

## **4.REZULTATI**

U istraživanju je sudjelovalo ukupno 100 ispitanika, od čega je 41 sudionik imao T1DM, a njih 59 T2DM (P=0,099). Od ukupnog broja ispitanika, 45% je bilo ženskog spola, bez razlike između skupina s obzirom na tip šećerne bolesti (P=0,099). Skupina ispitanika s T1DM je bila mlađa u odnosu na ispitanike s T2DM (P=0,001). Prema mjestu stanovanja (P=0,223), duljini trajanja bolesti (P=0,573) kao i vremenu proteklom od posljednjeg pregleda (P=0,609) nije bilo značajne razlike između skupina ispitanika s obzirom na tip šećerne bolesti (Tablica 3)

**Tablica 3.** Osnovne karakteristike ispitanika

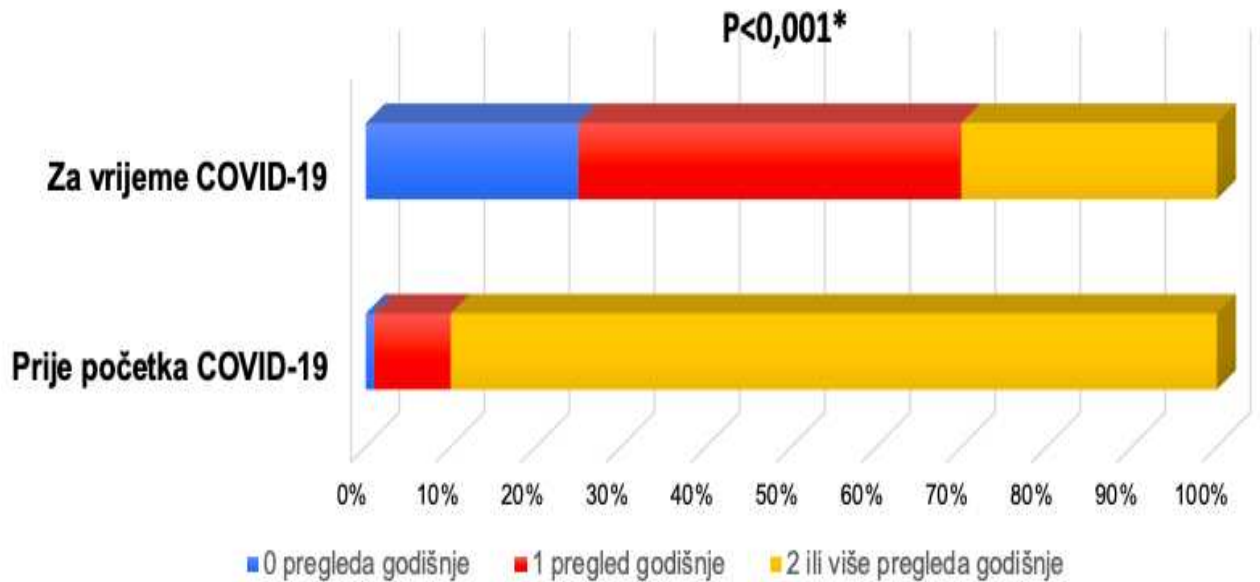
Parametar	T1DM skupina (N=41)	T2DM skupina (N=59)	Ukupno (N=100)	P*
Ženski spol	16 (39)	29 (49,2)	45 (45)	0,099
Dob (godine)	67,0 (56,0 – 76,0)	74,0 (65,3 – 79,8)	71,5 (64,0 – 78,5)	0,001
Mjesto stanovanja				
Split i uža okolica	23 (56,1)	29 (49,2)	50 (50)	
Otoci	0 (0)	7 (11,9)	7 (7)	0,223
Ostalo (>20km od ST)	18 (43,9)	23 (39,0)	43 (43)	
Duljina trajanja bolesti (godine)	20 (8,8 – 29,3)	15 (10,0 – 24,3)	15 (9,0 – 25,5)	0,573
Vrijeme od posljednjeg pregleda (mjeseci)	4 (2 – 12)	3 (2 – 11)	4 (2 – 12)	0,609

Podaci su prikazani kao N (%) ili medijan (interkvartilni raspon)

\* hi-kvadrat test ili Mann-Whitney U test

**Kratice:** T1DM – šećerna bolest tipa 1, T2DM – šećerna bolest tipa 2

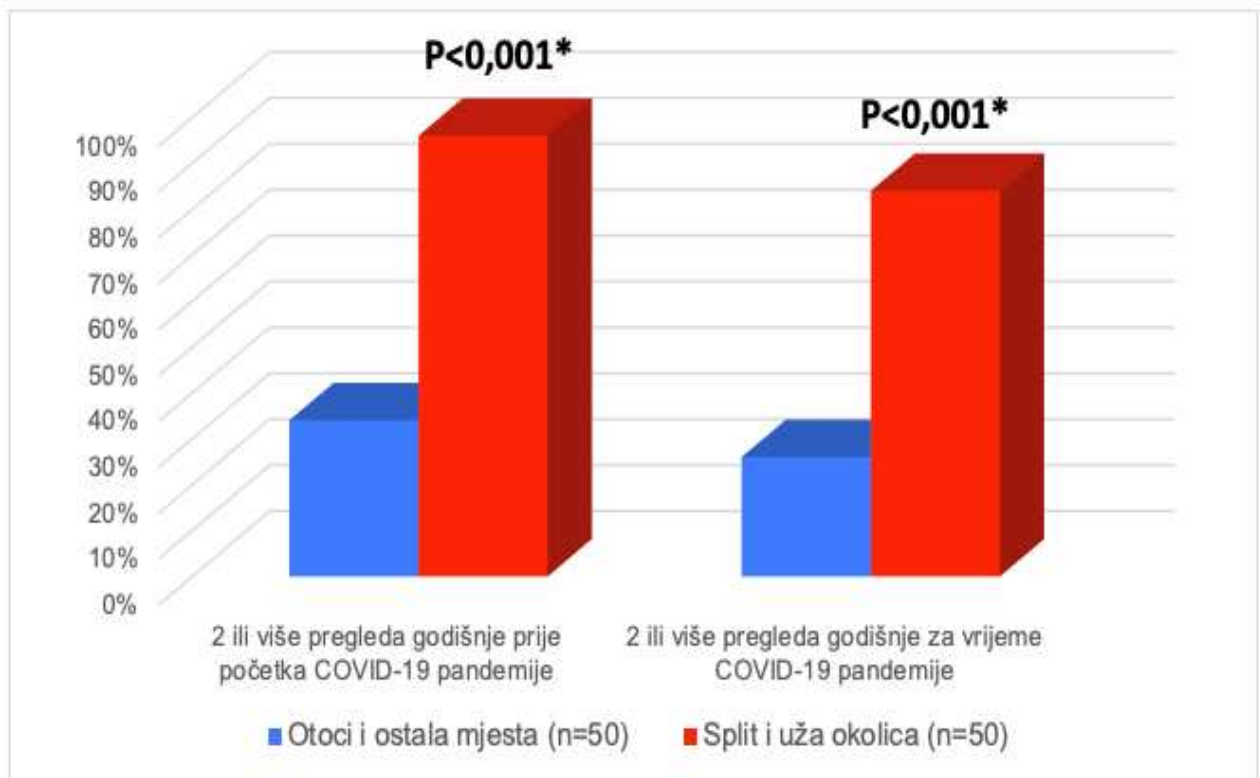
Prije početka pandemije COVID-19, jedan ili niti jedan pregled dijabetologa godišnje imalo je tek 10% ispitanika, dok je ostatak imao 2 ili više pregleda u godini. S druge strane, za vrijeme COVID-19 pandemije 30% ispitanika je imalo 2 ili više pregleda u godini, dok je jedan ili niti jedan pregled godišnje imalo 70% ispitanika ( $P < 0,001$ ) (Slika 1).



**Slika 1.** Usporedba učestalosti pregleda dijabetologa prije početka i tijekom COVID-19 pandemije

\*hi-kvadrat test

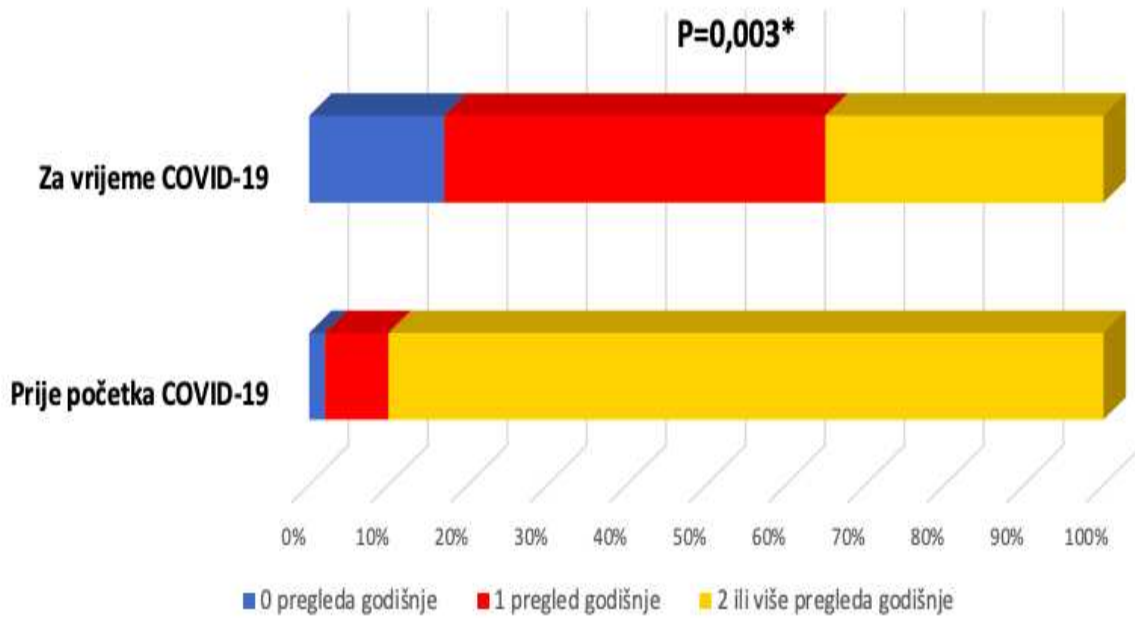
Prije početka, ali i za vrijeme COVID-19 pandemije, značajno veći postotak ispitanika koji su imali 2 i više puta godišnje pregled dijabetologa bio je u skupini ispitanika koji žive u Splitu i bližoj okolini u odnosu na skupinu ispitanika koji žive na otocima i u mjestima koja su od Splita udaljena 20 i više kilometara ( $P < 0,001$ ) (Slika 2).



**Slika 2.** Usporedba učestalosti pregleda dijabetologa prije i tijekom COVID-19 pandemije prema mjestu stanovanja ispitanika.

\*hi-kvadrat test

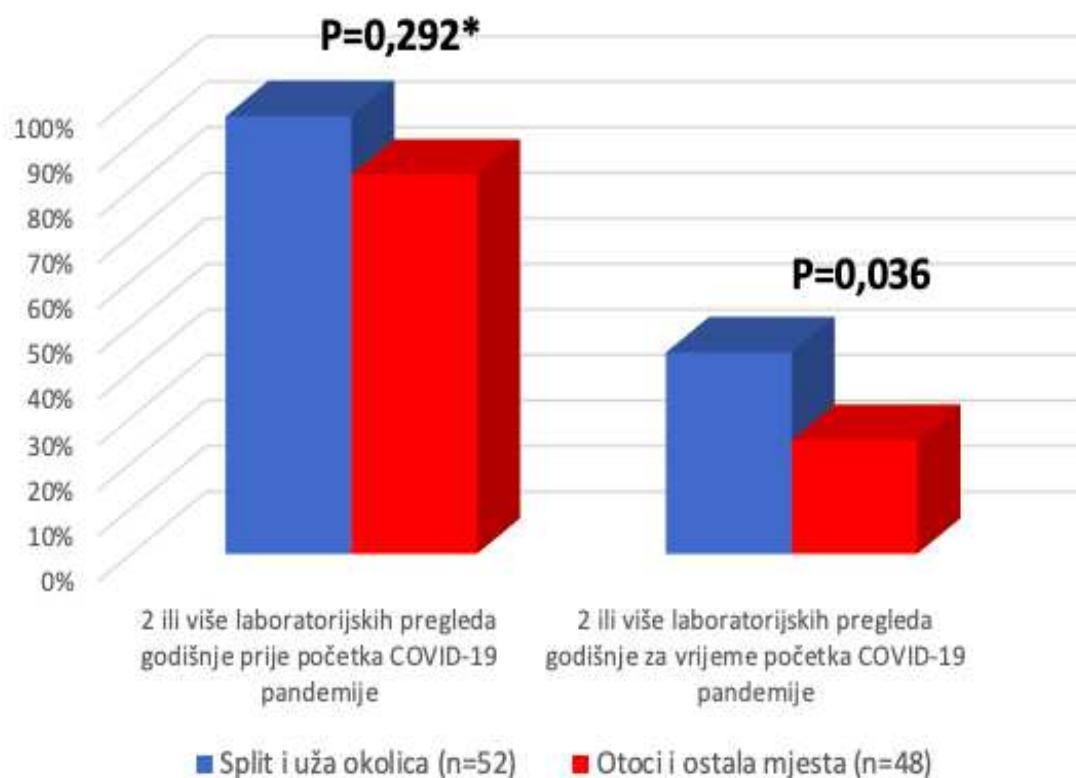
Prije početka pandemije COVID-19, jednu ili niti jednu kontrolnu laboratorijsku pretragu usmjerenu na praćenje šećerne bolesti godišnje imalo je tek 10% ispitanika, dok je ostatak imao 2 ili više laboratorijskih pretraga u godini. S druge strane, za vrijeme COVID-19 pandemije 35% ispitanika je imalo 2 ili više laboratorijskih pretraga u godini, dok je jednu ili niti jednu pretragu godišnje imalo 65% ispitanika (Slika 3).



**Slika 3.** Usporedba učestalosti urađenih laboratorijskih nalaza prije početka i tijekom COVID-19 pandemije

\*hi-kvadrat test

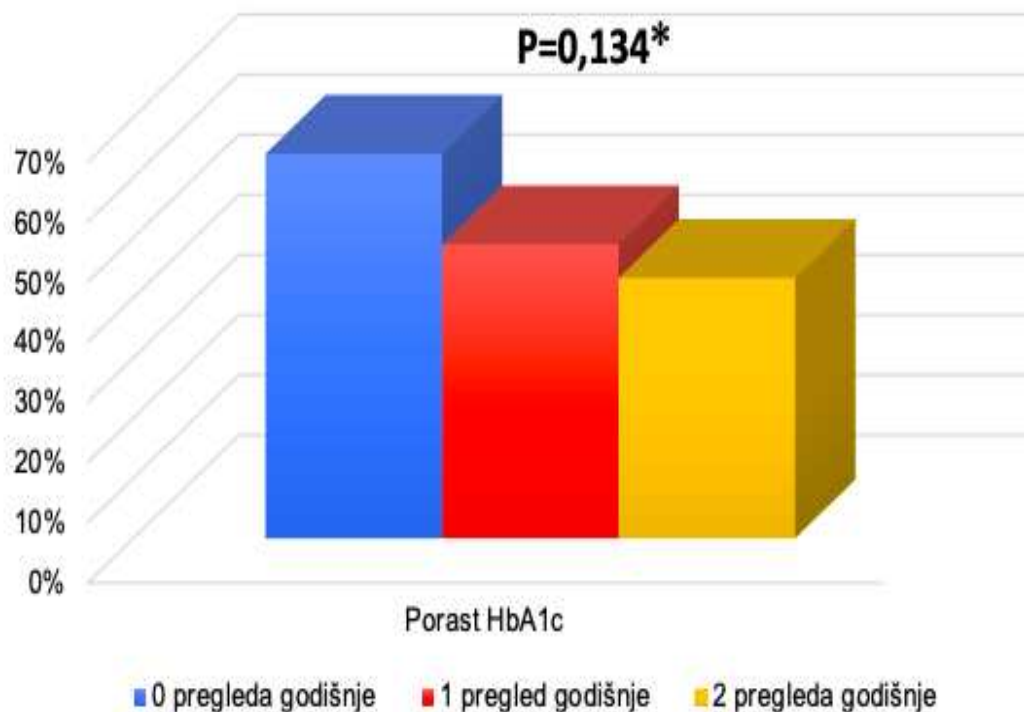
Prije početka COVID-19 pandemije, nije bilo statistički značajne razlike u broju ispitanika s 2 ili više laboratorijskih pretraga usmjerenih na praćenje šećerne bolesti godišnje u ovisnosti o mjestu stanovanja ( $P=0,292$ ). S druge strane, za vrijeme COVID-19 pandemije, od ispitanika s otoka i mjesta koja su udaljena od Splita više od 20 kilometara, manji udio je imao 2 ili više laboratorijskih pretraga godišnje u odnosu na ispitanike iz Splita i njegove uže okolice ( $P=0,036$ ) (Slika 4).



**Slika 4.** Usporedba učestalosti laboratorijskih pregleda prije i tijekom COVID-19 pandemije prema mjestu stanovanja.

\*hi-kvadrat test

Nije ustanovljena statistički značajna razlika u porastu HbA1c između promatranih skupina s obzirom na broj posjeta dijabetologu za vrijeme COVID-19 pandemije ( $P=0,134$ ). (Slika 5).

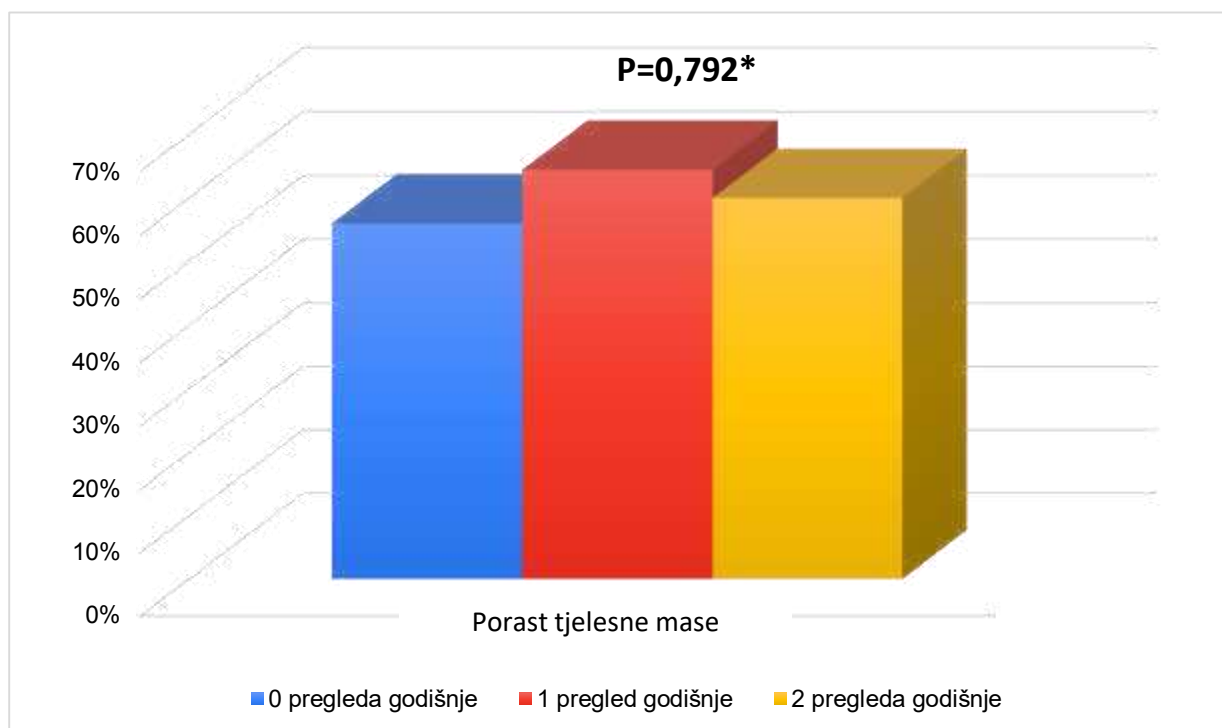


**Slika 5.** Porast HbA1c i učestalost pregleda za vrijeme COVID-19 pandemije

\*hi-kvadrat test



Nije ustanovljena statistički značajna razlika u porastu tjelesne mase između promatranih skupina s obzirom na posjete dijabetologu za vrijeme COVID-19 pandemije ( $P=0,792$ ) (Slika 6).



**Slika 6.** Porast tjelesne mase i učestalost pregleda za vrijeme COVID-19 pandemije

\*hi-kvadrat test

Kratice: TT – tjelesna težina

Nije utvrđena statistički značajna razlika u postotku ispitanika koji smatraju da su imali jednaku zdravstvenu skrb prije i tijekom COVID-19 pandemije između promatranih skupina s obzirom na mjesto stanovanja (P=0,909). Nadalje, nije utvrđena statistički značajna razlika u postotku ispitanika koji smatraju da su lošije kontrolirali šećernu bolest tijekom COVID-19 pandemije (P=0,681) (Tablica 4).

**Tablica 4.** Stavovi ispitanika o zdravstvenoj skrbi i kontroli šećerne bolesti za vrijeme COVID-19 pandemije

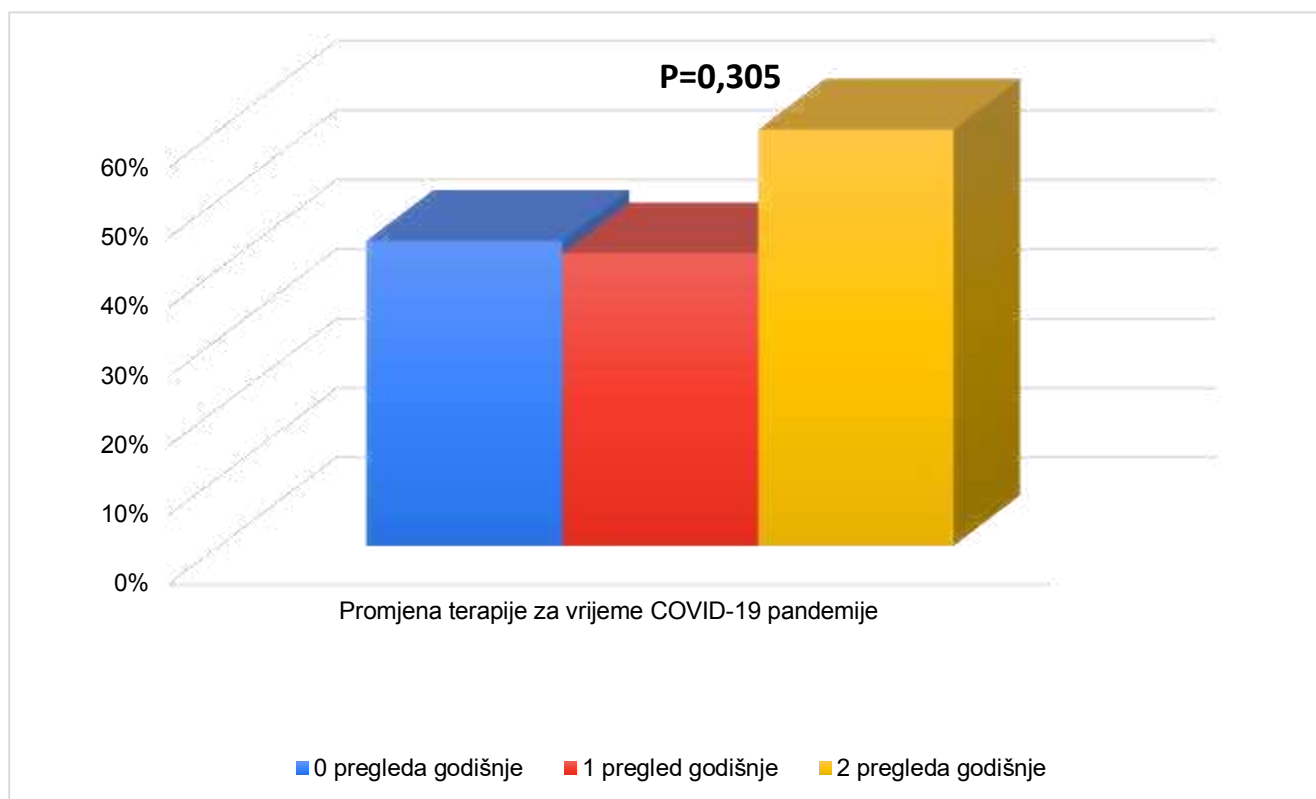
<b>Parametar</b>	<b>Split i uža okolica (N=50)</b>	<b>Otoci (N=7)</b>	<b>Ostala mjesta (N=43)</b>	<b>Ukupno (N=100)</b>	<b>P†</b>
Smatram da sam imao/la jednaku zdravstvenu skrb prije i tijekom COVID-19 pandemije	25 (48,1)	3 (42,9)	18 (43,9)	46 (46,0)	0,909
Smatram da sam tijekom COVID-19 pandemije lošije kontrolirao/la šećernu bolest	29 (55,8)	5 (71,4)	22 (53,7)	56 (56,0)	0,681

Podaci su prikazani kao N (%)

\* Ostala mjesta podrazumijeva gradove i mjesta koja nisu na otocima, a udaljena su od Splita 20 i više kilometara

† Fisherov egzaktni test

Nije ustanovljena statistički značajna razlika u postotku ispitanika u kojih je došlo do promjene terapije između promatranih skupina s obzirom na broj posjeta dijabetologu za vrijeme COVID-19 pandemije ( $P=0,305$ ) (Slika 7).



**Slika 7.** Promjena terapije i broj pregleda godišnje tijekom COVID-19 pandemije

## **5.RASPRAVA**

U našem istraživanju pronađena je statistički značajna razlika između broja dolazaka na kontrolne preglede dijabetologa prije i tijekom pandemije COVID-19 na uzorku od 100 ispitanika oboljelih od T1DM i T2DM. Prije izbijanja pandemije manje od 10% oboljelih od DM-a nije uopće dolazilo na kontrolne preglede dijabetologa ili je dolazilo na jedan pregled godišnje. Za vrijeme pandemije, gotovo polovina oboljelih bila je na kontrolnom pregledu dijabetologa jednom godišnje, a više od 20% oboljelih nikako nije bilo na kontrolnom pregledu. U odnosu na gotovo 90% oboljelih koji su prije izbijanja COVID-19 pandemije redovito (2 ili više kontrolnih pregleda godišnje) posjećivali dijabetologa, za vrijeme pandemije taj broj se smanjio na 30%. *Ludwig i sur.* su u velikom presječnom istraživanju „CONFIDIAB“ proučavali, između ostalog, i utjecaj pandemije COVID-19 na dostupnost zdravstvene skrbi u 870 bolesnika s T1DM i T2DM (61). Prema njihovim rezultatima, gotovo 50% bolesnika nije se javilo na kontrolne preglede svojim liječnicima obiteljske medicine, a čak 92% njih nije otišlo na niti jedan kontrolni pregled dijabetologa za vrijeme trajanja pandemije. Većina oboljelih (71%) nije se javila liječniku zato što su smatrali da nije bilo potrebe za kontrolnim pregledom, dok je za 10% oboljelih glavni razlog izostanka liječničke konzultacije bio strah od širenja COVID-19 infekcije. Kao glavni razlog za neodlazak na kontrolne preglede, 8% ispitanika navodi potpunu nedostupnost zdravstvene skrbi (61). Ovakva disproporcija između rezultata koje su dobili *Ludwig i sur.* i naših rezultata mora se tumačiti u kontekstu organizacije zdravstvenog sustava općenito. Broj kontrolnih pregleda u jednoj godini koje liječnici obiteljske medicine zatraže od specijalista dijabetologa razlikuje se među pojedinim zemljama/regijama i zdravstvenim sustavima. Gotovo potpuni izostanak ostvarenih kontrolnih pregleda specijalista dijabetologa u istraživanju koje su *Ludwig i sur.* proveli na istoku Francuske nikako ne znači da su oboljeli od DM-a bili bez odgovarajuće zdravstvene skrbi. Naime, 23% ispitanika u ovoj studiji je bilo u redovnom kontaktu s patronažnim medicinskim osobljem educiranim za pružanje osnovne potpore u kontroli regulacije glikemije u oboljelih od DM-a. Nadalje, 32% ispitanika je konzultiralo svog obiteljskog liječnika ili dijabetologa internetskim putem, uz pomoć telemedicinskih programskih sučelja. U istraživanju *Michalowskyog i sur.* provedenog u Njemačkoj, pokazano je da je broj novodijagnosticiranih slučajeva DM-a od veljače do svibnja u pandemijskoj 2020. godini za 17% manji u usporedbi s istim razdobljem u predpandemijskoj 2019. godini (62). Za to je dobrim dijelom odgovoran i smanjen broj ukupnih konzultacija sa specijalistom dijabetologom (za 21%) i smanjen broj hospitaliziranih na odjelima dijabetologije (za 42%) za vrijeme trajanja COVID-19 pandemije (62).

Iz našeg istraživanja proizlazi da je udaljenost mjesta stanovanja od tercijarnog centra zdravstvene skrbi jedan od glavnih čimbenika koji je utjecao na broj kontrolnih pregleda dijabetologa prije i tijekom COVID-19 pandemije. Prije izbijanja pandemije, bolesnici s mjestom stanovanja na otoku ili na kopnu, ali udaljeni za 20 i više kilometara od bolničkog centra, značajno su manje (30%) dolazili na kontrolne pregleda dijabetologa u usporedbi s bolesnicima koji žive u užem urbanom području (90%). Isti trend je nastavljen i za vrijeme trajanja pandemije. U tom periodu, oko 20% bolesnika s udaljenim mjestom stanovanja, u usporedbi s gotovo 80% bolesnika s mjestom stanovanja u užem urbanom području, redovno (2 ili više puta godišnje) je posjećivalo dijabetologa. Iz ovih podataka jasno je kako sama pandemija nije značajnije utjecala na povećanje razlike u učestalosti kontrolnih pregleda dijabetologa ovisno o udaljenosti mjesta stanovanja od bolničkog centra. Prema ovim rezultatima, dostupnost specijalista dijabetologa bolesnicima koji ne žive u užim urbanim područjima, uvelike je ograničena, neovisno o COVID-19 pandemiji. Pa ipak, ograničena dostupnost dijabetologa dijelu populacije koji živi izvan urbanih područja bila je nešto izraženija za vrijeme trajanja pandemije. Razloge za to možemo tražiti u uvođenju strogih epidemioloških mjera zabrane kretanje između pojedinih općina i županija u Republici Hrvatskoj tokom prvih mjeseci pandemije. Moramo uzeti u obzir i geografske specifičnosti naše zemlje, npr. izuzetno slabu prometnu povezanost nekih otoka s kopnom, a naročito za vrijeme trajanja pandemije. U istraživanja *Olickala i sur.* provedenom na 350 ispitanika oboljelih od DM-a u Indiji, njih 24% je za vrijeme pandemije redovno posjećivalo liječnika (63). Ta brojka približno odgovara broju ispitanika koji redovno dolaze na kontrolne pregleda dijabetologa iz našeg istraživanja. U ovom je istraživanju, komparabilno s našim rezultatima, također pronađena značajna razlika ovisno o mjestu stanovanja bolesnika. Gotovo 69% bolesnika koji žive u užim urbanim područjima odlazilo je na redovne godišnje kontrole specijalistima dijabetologima u bolničke centre. Nasuprot tome, tek 32% bolesnika iz ruralnih područja redovito je posjećivalo dijabetologa. Prema ovom istraživanju, značajan dio bolesnika iz ruralnih područja ipak je posjećivao liječnike osposobljene za praćenje oboljelih od DM-a, bilo u sklopu privatnih klinika ili u sklopu primarnih ustanova zdravstvene skrbi. Analogno ovim podacima, za pretpostaviti je da su brojni ispitanici iz našeg istraživanja, koji žive van urbanih područja, kako prije tako i za vrijeme trajanja COVID-19 pandemije, ipak posjećivali svoje obiteljske liječnike ili druge osposobljene zdravstvene djelatnike, u sklopu održavanja ciljanih vrijednosti glukoregulacije.

Rezultati našeg istraživanja pokazuju smanjenje broja laboratorijskih pretraga vezanih uz provjeru kontrole glukoregulacije kod naših ispitanika za vrijeme trajanja COVID-19 pandemije. Prije početka pandemije, više od 90% bolesnika je dva ili više puta godišnje obavljalo laboratorijske pretrage u sklopu procjene glukoregulacije. Za vrijeme trajanja pandemije, oko 35% bolesnika nastavilo je redovito kontrolirati laboratorijske parametre, gotovo 50% bolesnika je laboratorijske kontrole odrađivalo jednom godišnje, dok u 15% bolesnika nije odrađena niti jedna laboratorijska kontrola. Slično kao kod broja kontrolnih pregleda dijabetologa, i ovdje je vidljiv trend učestalijih kontrola laboratorijskih parametara u bolesnika koji žive u užim urbanim područjima u odnosu na bolesnike koji žive u ruralnim sredinama ili na otocima, kako prije, tako i za vrijeme pandemije. Razlika je izraženija za vrijeme trajanja pandemije, vjerojatno zbog znatnog smanjenja dnevnih migracija ispitanika iz udaljenih ruralnih područja i općenito smanjenje dostupnosti laboratorija u sklopu medicinskih ustanova. Naši rezultati komparabilni su s rezultatima drugih velikih istraživanja. Prema istraživanju *Ludwig i sur.* 45% ispitanika je kontroliralo krvne parametre važne u procjeni glukoregulacije, dok je prema istraživanju *Olickala i sur.* to vrijedilo za 46% ispitanika (61, 63). Obje studije bilježe nešto niži broj ispitanika u odnosu na naše istraživanje, što se može objasniti kraćim vremenskim periodom za koji su se uzimali podatci (6, odnosno 3 mjeseca). Iz naših rezultata jasno je kako smanjenje obavljenih laboratorijskih pretraga u kontekstu procjene glukoregulacije za vrijeme pandemije ipak nije toliko izraženo kao smanjenje kontrolnih pregleda od strane dijabetologa. To možemo objasniti većom dostupnošću medicinsko-biokemijskih laboratorija u ruralnim i otočkim sredinama, najčešće u sklopu lokalnih jedinica primarne zdravstvene zaštite. U našem istraživanju nije utvrđena uzročno posljedična povezanost između broja posjeta dijabetologu i broja obavljenih laboratorijskih pretraga.

Nadalje, iako za vrijeme trajanja COVID-19 pandemije postoji jasan trend manjeg porasta HbA1c u ispitanika koji su češće posjećivali dijabetologa, u odnosu na ispitanike koji nisu dolazili na kontrolne preglede ili su dolazili jednom godišnje, u našem istraživanju nije pronađena statistički značajna razlika. Rezultati studije *Kishimota i sur.* sugeriraju da je smanjena fizička aktivnost tijekom pandemije dovela do lošije kontrole glikemije u oboljelih od DM-a (64). U kontekstu rezultata HbA1c kod naših ispitanika, iako nismo prikupljali podatke o fizičkoj aktivnosti, možemo pretpostaviti da su stroge epidemiološke mjere za vrijeme pandemije onemogućile provođenje redovite fizičke tjelovježbe za barem dio naših ispitanika, što može biti povezano s porastom vrijednosti HbA1c.

U našem istraživanju nije pokazana značajna razlika u percepciji kontrole DM-a među ispitanicima ovisno o području stanovanja. Uz izuzetak ispitanika koji žive u otočkim sredinama, ostali ispitanici nisu smatrali da zbog epidemioloških mjera i restrikcija vezanih uz COVID-19 pandemiju ostvaruju lošije ishode u kontroli DM-a. U ovom kontekstu, rezultati kontrole glikemije u oboljelih od DM-a, temeljeni na objektivnim laboratorijskim parametrima (HbA1c, glukoza na tašte), u dostupnoj literaturi su prilično divergentni. U metaanalizi *Eberle i sur.* koja je uključivala 25 studija s ukupno 2881 ispitanikom oboljelim od T1DM, u 18 studija (72%) pokazano je jasno poboljšanje parametara važnih u kontroli glukoregulacije, dok su ispitanici u 7 studija (28%) bili lošije regulirani tijekom pandemije ili nije bilo bitnih razlika u odnosu na period prije pandemije (60). Razlog poboljšanoj glukoregulaciji u oboljelih od T1DM može biti to što su bolesnici uslijed epidemioloških mjera bili prisiljeni “ostati kod kuće”, imali su više vremena za samoedukaciju o svojoj bolesti, te su mogli pravilno izregulirati prehranu i potrebe za inzulinom. Unatoč tome, kronični stres uslijed straha od zaraze, brige za članove obitelji i ishod pandemije, te manjak fizičke aktivnosti za vrijeme pandemije, mogli bi objasniti eventualnu lošiju glukoregulaciju u oboljelih od T1DM tijekom pandemije. S druge strane, kada govorimo o T2DM, isti autori su uključili ukupno 8 studija s ukupno 1823 ispitanika. Rezultati 4 studije (50%) sugeriraju da je došlo do pogoršanja kontrole glikemije za vrijeme pandemije, dok rezultati preostale 4 (50%) studije izvještavaju o poboljšanoj ili znatnije nepromijenjenoj kontroli glikemije u odnosu na period prije početka pandemije (60). Očito je da se podatci u literaturi znatno razlikuju u oboljelih od T2DM u odnosu na oboljele od T1DM. Moguće je da su ovakvi rezultati posljedica činjenice osnovne razlike u razumijevanju terapijskog pristupa: kod T1DM osnovna je strategija uspješno istitirati nadomjestak inzulina, dok kod T2DM, uz farmakološku terapiju, životne navike imaju jako bitnu ulogu. Čimbenici koji bi mogli negativno utjecati na kontrolu glikemije u bolesnika s T2DM za vrijeme trajanja pandemije su manjak tjelesne aktivnosti, produljeno vrijeme sjedenja uslijed rada od kuće u mnogim zanimanjima, nezdrava i neuravnotežena prehrana, socioekonomske poteškoće uslijed gubitka radnog mjesta, anksioznost i stres, te brojni drugi.

Epidemiološke mjere i ograničenja koje su zdravstvene vlasti uvele u pokušajima suzbijanja pandemije COVID-19 razlikuju se od zemlje do zemlje (65). Intenzitet i trajanje pojedinih epidemioloških mjera može dovesti do različitih učinaka na živote oboljelih od DM-a, ali i na cjelokupni zdravstveni sustav. Osim toga, vremenski period provođenja istraživanja razlikuje se među pojedinim studijama. Neki istraživači promatrali su utjecaj epidemioloških mjera tijekom pandemije, a neki nakon pandemije (u usporedbi s vremenom prije pandemije).



Iako je ova studija donijela neka nova saznanja o karakteristikama bolesnika sa DM-om tijekom COVID-19 pandemije, važno je naglasiti i najvažnija ograničenja studije. U kontekstu skrbi za oboljele od DM-a u našoj studiji istraživali smo samo ulogu specijalista dijabetologa i kontrolnih laboratorijskih pretraga, izostavljajući pritom potencijalnu važnu ulogu liječnika obiteljske medicine i drugih zdravstvenih djelatnika (pogotovo u otočkim i ruralnim sredinama). Uzorak (n=100) je relativno malen, stoga se rezultati ovog istraživanja ne mogu poopćiti na cijelu populaciju oboljelih od DM-a. Nadalje, ispitanici su birani nasumice, neovisno o tipu DM-a, mjestu stanovanja i drugim ispitivanim karakteristikama što može utjecati na rezultate. Istraživanje je provedeno putem ankete što također može utjecati na pouzdanost rezultata.

Potrebna su daljnja istraživanja na većem broju ispitanika kako bi se razjasnile sve karakteristike oboljelih od DM-a prilikom posjeta dijabetologu tijekom COVID-19 infekcije.

## **6.ZAKLJUČCI**

1. Broj kontrolnih pregleda kod dijabetologa smanjio se za vrijeme trajanja COVID-19 pandemije u usporedbi s brojem kontrolnih pregleda prije pandemije.
2. Učestalost pregleda kod dijabetologa značajnije se smanjila kod bolesnika koji žive na otocima i na većoj udaljenosti od Splita nego kod bolesnika koji žive u Splitu i užoj okolici.
3. Broj urađenih laboratorijskih mjerenja za vrijeme trajanja COVID-19 pandemije je značajno smanjenja u usporedbi s brojem laboratorijskih mjerenja prije pandemije.
4. Za vrijeme COVID-19 pandemije nije bilo razlike u broju ispitanika u kojih je došlo do porasta HbA1c, neovisno o tome jesu li ispitanici imali 0, 1, 2 ili više pregleda kod dijabetologa i neovisno o njihovoj udaljenosti od Splita.
5. Nije bilo razlike u broju ispitanika u kojih je došlo do porasta porast tjelesne mase tijekom COVID-19 pandemije, neovisno o mjestu stanovanja i broju pregleda.
6. Nije bilo razlike u stavovima ispitanika o ukupnoj zdravstvenoj skrbi i kontroli dijabetesa tijekom COVID-19 pandemije.

## **7.POPIS CITIRANE LITERATURE**

1. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Dijabetes [Internet]. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2021. [citirano 15. veljače 2022.]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-prevencija-nezaraznih-bolesti/odjel-za-koordinaciju-i-provodenje-programa-i-projekata-za-prevenciju-kronicnih-nezaraznih-bolest/dijabetes/>
2. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Dijabetes [Internet]. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2021. [citirano 15. veljače 2022.]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2021/06/Dijabetes-u-Hrvatskoj-i-svijetu-2021.pdf>
3. American Diabetes A. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2014;37:81-90.
4. American Diabetes A. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020;47:14-90.
5. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB i sur. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022;183:109119
6. Heljić B, Hrisafović Z, Velija Z, Bureković A, Stevanović D. Vodič za diabetes mellitus. Institut za naučnoistraživački rad i razvoj Kliničkog centra Univerziteta u Sarajevu, 2005.
7. Solis-Herrera C, Triplitt C, Reasner C, DeFronzo RA, Cersosimo E. Classification of Diabetes Mellitus. [Updated 2018]. U: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000.
8. WHO. Classification of diabetes mellitus [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2019. [citirano 15. veljače 2022.]. Dostupno na: <https://www.who.int/publications/i/item/classification-of-diabetes-mellitus>
9. Gutierrez DA, Puglisi MJ, Hasty AH. Impact of increased adipose tissue mass on inflammation, insulin resistance and dyslipidemia. *Curr Diabetes Reports*. 2009;9:26-32.
10. Ramachandran A. Know the signs and symptoms of diabetes. *The Indian Journal of Medical Research*. 2014;140:579-581.
11. American Diabetes Association. Diagnosis [Internet]. Arlington: American Diabetes Association; 2021. [citirano 15. veljače 2022.]. Dostupno na: <https://www.diabetes.org/a1c/diagnosis>

12. Aganović I, Metelko Ž. Šećerna bolest. U: Vrhovac B, Jakšić B, Reiner T, Vucelić B, urednici. Interna medicina. Četvrto izdanje. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008. str. 1244-64.
13. ADA Professional Practice Committee, Draznin B, Aroda VR i sur. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022;45:S125-S143.
14. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C i sur. 2019 update to: management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2020;43:487-93.
15. Rahelić D, Altabas V, Bakula M, Balić S, Balint I, Bergman Marković B i sur. Hrvatske smjernice za farmakološko liječenje šećerne bolesti tipa 2. *Liječ Vjesn*. 2016;138:1-21.
16. Zjačić-Rotkvić V. Oralni hipoglikemizantni lijekovi u liječenju šećerne bolesti. *Medix*. 2009;15:107-113.
17. Swinnen SG, Hoekstra JB, DeVries JH. Insulin Therapy for Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32:S253-S259.
18. ADA. Blood Sugar Testing and Control; Hypoglycemia (Low Blood sugar) [Internet]. Arlington: American Diabetes Association; 2022. [citirano 15. veljače 2022.]. Dostupno na: <https://www.diabetes.org/healthy-living/medication-treatments/blood-glucose-testing-and-control/hypoglycemia>
19. Madonna R, Pieragostino D, Balistreri CR, et al. Diabetic macroangiopathy: Pathogenetic insights and novel therapeutic approaches with focus on high glucose-mediated vascular damage [J]. *Vascular Pharmacology*, 2018;107:27–34.
20. Fayfman M, Pasquel FJ, Umpierrez GE. Management of hyperglycemic crises: Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Med Clin North Am*. 2017;101:587-606.
21. Pasquel FJ, Umpierrez GE. Hyperosmolar hyperglycemic state: a historic review of the clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Diabetes Care*. 2014;37:3124-31.
22. Papatheodorou K, Banach M, Bekiari E, Rizzo M, Edmonds M. Complications of Diabetes 2017. *J Diabetes Res*. 2018;2018:3086167.

23. World Health Organization. WHO coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2021. [citirano 21. veljače 2022.]. Dostupno na: <https://covid19.who.int/>
24. Vlada Republike Hrvatske. Konoravirus.hr [Internet]. Zagreb: Vlada Republike Hrvatske; 2021. [citirano 21. veljače 2022.]. Dostupno na: <https://www.koronavirus.hr/>
25. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol.* 2021;19:141–54.
26. Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: a review. *Clin Immunol.* 2020;215:108427.
27. Rauf A, Abu-Izneid T, Olatunde A, Khalil A, Alhumaydhi F, Tufail T i sur. COVID-19 Pandemic: Epidemiology, Etiology, Conventional and Non-Conventional Therapies. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17:8155.
28. Vallamkondu J, John A, Wani WY, Ramadevi SP, Jella KK, Reddy PH i sur. SARS-CoV-2 pathophysiology and assessment of coronaviruses in CNS diseases with a focus on therapeutic targets. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2020;1866:165889.
29. ECDC [Internet]. SARS-CoV-2 variants of concern as of 17 February 2022. [Internet]. Solna: European Centre for Disease Prevention and Control; 2022. [citirano 21. veljače 2022.]. Dostupno na: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/variants-concern>
30. CDC [Internet]. SARS-CoV-2 Variant Classifications and Definitions [Internet]. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 2022. [citirano 21. veljače 2022.]. Dostupno na: [https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-classifications.html#anchor\\_1632158775384](https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-classifications.html#anchor_1632158775384)
31. Jackson CB, Farzan M, Chen B, Choe H. Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2022;23:3-20.
32. Tsai PH, Lai WY, Lin YY, Luo YH, Lin YT, Chen HK i sur. Clinical manifestation and disease progression in COVID-19 infection. *Journal of the Chinese Medical Association.* 2021;84:3-8.
33. INSIDER. 2 charts show how Omicron symptoms differ from Delta and past coronavirus variants [Internet]. New York: Insider; 2022. [citirano 21. veljače 2022.]. Dostupno na:

<https://www.businessinsider.com/omicron-common-symptoms-vs-other-variants-charts-2022-1>

34. NEWS MEDICAL LIFE SCIENCES. Differences in infection with Omicron or Delta SARS-CoV-2 variants among vaccinated population from the UK [Internet]. Manchester: News Medical; 2022. [citirano 21. veljače 2022.]. Dostupno na: <https://www.news-medical.net/news/20220214/Differences-in-infection-with-Omicron-or-Delta-SARS-CoV-2-variants-among-vaccinated-population-from-the-UK.aspx>

35. Zayed RA, Omran D, Zayed AA.. COVID-19 clinical and laboratory diagnosis overview. *Journal of the Egyptian Public Health Association*. 2021;96:25.

36. Pascarella G, Strumia A, Piliago C, Bruno F, Del Buono R, Costa F i sur. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. *J Intern Med*. 2020;288:192-206.

37. National Institutes of Health. Clinical spectrum of SARS-CoV-2 infection. Bethesda [Internet]. Maryland: National Institutes of Health; 2021. [citirano 21. veljače 2022.]. Dostupno na: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/clinical-spectrum/>

38. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Smjernice za liječenje oboljelih od COVID-19 verzija 3 od 21. listopada 2021 [Internet]. Zagreb: Ministarstvo zdravstva Republike Hrvatske; 2020. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2021/11/Smjernice-za-lije%C4%8Denje-oboljelih-od-koronavirusne-bolesti-2019-COVID-19-verzija-3-od-21-listopada-2021.-godine.pdf>

39. Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, Mera J, Webb BJ, Perez G i sur. Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. *N Engl J Med*. 2022;386:305-15.

40.FDA. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Limits Use of Certain Monoclonal Antibodies to Treat COVID-19 Due to the Omicron Variant. [Internet]. Maryland: U.S. Food and Drug Administration; 2022. [citirano 21. veljače 2022.]. Dostupno na : <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-limits-use-certain-monoclonal-antibodies-treat-covid-19-due-omicron>



41. FDA. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes New Monoclonal Antibody for Treatment of COVID-19 that Retains Activity Against Omicron Variant [Internet]. Maryland: U.S. Food and Drug Administration; 2022. [citirano 21. veljače 2022.]. Dostupno na: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-new-monoclonal-antibody-treatment-covid-19-retains>
42. D.Desai A, Lavelle M, Boursiquot BC, Wan EY. Long-term complications of COVID-19. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2022; 322:C1–C11.
43. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Cijepljenje protiv COVID-19: najčešća pitanja i odgovori [Internet]. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2021. [citirano 23. veljače 2022.]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-zarazne-bolesti/cijepljenje-protiv-covid-19-bolesti-najcesca-pitanja-i-odgovori/>
44. Government of Canada. COVID-19: Effectiveness and benefits of vaccination [Internet]. Ottawa: Government of Canada; 2022. [citirano 23. veljače 2022.]. Dostupno na: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/diseases/coronavirus-disease-covid-19/vaccines/effectiveness-benefits-vaccination.html>
45. Government of Canada. COVID-19 mRNA vaccines [Internet]. Ottawa: Government of Canada; 2022. [citirano 23. veljače 2022.]. Dostupno na: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/covid19-industry/drugs-vaccines-treatments/vaccines/type-mrna.html>
46. European Medicines Agency. Vaxzevria (previously COVID-19 Vaccine AstraZeneca) [Internet]. Amsterdam: European Medicines Agency; 2022. [citirano 23. veljače 2022.]. Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca>
47. Government of Canada. COVID-19 viral vector-based vaccines [Internet]. Ottawa: Government of Canada; 2022. [citirano 23. veljače 2022.]. Dostupno na: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/covid19-industry/drugs-vaccines-treatments/vaccines/type-viral-vector.html>
48. European Medicines Agency. COVID-19 Vaccine Janssen [Internet]. Amsterdam: European Medicines Agency; 2022. [citirano 23. veljače 2022.]. Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/covid-19-vaccine-janssen>

49. Government of Canada. COVID-19 protein subunit vaccines [Internet]. Ottawa: Government of Canada; 2022. [citirano 23. veljače 2022.] Dostupno na: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/covid19-industry/drugs-vaccines-treatments/vaccines/protein-subunit.html>
50. Huang I, Lim MA, Pranata R. Diabetes mellitus is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia - a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14:395-403.
51. Apicella M, Campopiano M, Montuano M, Mazoni L, Coppelli A, Del Prato S. COVID-19 in people with diabetes: understanding the reasons for worse outcomes. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8:782–792.
52. Guo W, Li M, Dong Y, Zhou H, Zhang Z, Tian C i sur. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab Res Rev.* 2020;36:e3319.
53. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Mjere prevencije COVID [Internet]. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2020. [citirano 23. veljače 2022.]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-zarazne-bolesti/zastita-prilikom-rada-i-provedbe-aktivnosti-s-obzirom-na-epidemiju-covid-19/attachment/mjere-prevencije-covid-2/>
54. Gamulin S, Dusper B, Reiner Ž, Jonjić S, Lutkić A. Poremećaji metabolizma osnovnih tvari. U: Gamulin S, Marušić M, Kovač Z, urednici. *Patofiziologija*. Osmo izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2018. str. 193-239.
55. StatPearls. Features, evaluation and treatment of coronavirus [Internet]. San Francisco: StatPearls; 2021. [citirano 23. veljače 2022.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/#!po=98.8722>
56. Da Rosa Mesquita R, Francelino Silva Junior LC, Santos Santana FM, Farias de Oliveira T, Campos Alcântara R, Monteiro Arnozo G i sur. Clinical manifestations of COVID-19 in the general population: systematic review. *Wien Klin Wochenschr.* 2021;133:377-82.
57. Vancheri SG, Savietto G, Ballati F, Maggi A, Canino C, Bortolotto C i sur. Radiographic findings in 240 patients with COVID-19 pneumonia: time-dependence after the onset of symptoms. *Eur Radiol.* 2020;30:6161-9.

58. Lim S, Bae JH, Kwon HS, Nauck MA. COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management. *Nature Reviews Endocrinology Nat Rev Endocrinol.* 2021;17:11-30.
59. Li G., Chen Z., Lv Z., Li H., Chang D., Lu J. Diabetes Mellitus and COVID-19: Associations and Possible Mechanisms. *International Journal of Endocrinology.* 2021:1-10.
60. Eberle i sur. Impact of COVID-19 lockdown on glycemic control in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Diabetology & Metabolic Syndrome.* 2021;13:95.
61. Ludwig i sur. The Impact of COVID-19 Lockdown on Metabolic Control and Access to Healthcare in People with Diabetes: the CONFID-ABIAB Cross-Sectional Study. *Diabetes Ther.* 2021;12:2207-2221.
62. Michalowsky i sur. Effect of the COVID-19 lockdown on disease recognition and utilisation of healthcare services in the older population in Germany: a cross-sectional study. *Age and Ageing.* 2021;50:317-325
63. Olickal i sur. Effect of COVID19 pandemic and national lockdown on persons with diabetes from rural areas availing care in a tertiary care center, southern India. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14:1967-1972.
64. Kishimoto i sur. Behavioral changes in patients with diabetes during the COVID-19 pandemic. *Diabetology International.* 2020;12:241-245.
65. Desvars-Larrive i sur. A structured open dataset of government interventions in response to COVID-19. *Sci Data.* 2020;7:285.

## **8.SAŽETAK**

**Cilj istraživanja:** Cilj ovog istraživanja bio je utvrditi karakteristike bolesnika sa šećernom bolešću prije i tijekom COVID-19 pandemije.

**Materijali i metode:** Provedeno je presječno istraživanje koje je uključivalo ukupno 100 oboljelih od šećerne bolesti (45% ženskog spola, ukupna prosječna starost  $71,5 \pm 7,5$ ) u Centru za dijabetes, endokrinologiju i bolesti metabolizma Kliničkog bolničkog centra Split. Svi uključeni ispitanici ispunili su upitnik koji je uključivao: opće podatke, osnovne parametre bolesti, najvažnije laboratorijske pokazatelje glukoregulacije te subjektivnu dostupnost zdravstvenog sustava za vrijeme trajanja COVID-19 pandemije.

**Rezultati:** Zabilježena je statistički značajna razlika u broju posjeta dijabetologu, kao i u broju odrađenih laboratorijskih pretraga uspoređujući vrijeme prije i tijekom COVID-19 pandemije, posebice u skupini ispitanika koji žive na otocima i u mjestima koja su od Splita udaljena 20 i više kilometara ( $P < 0,001$ ). Nije ustanovljena statistički značajna razlika u porastu HbA1c ( $P=0,134$ ) i porastu tjelesne težine ( $P=0,792$ ) između promatranih skupina s obzirom na broj posjeta dijabetologu za vrijeme pandemije. Također nije utvrđena statistički značajna razlika u postotku ispitanika koji smatraju da su imali jednaku zdravstvenu skrb prije i tijekom pandemije između promatranih skupina s obzirom na mjesto stanovanja ( $P=0,909$ ). Nadalje, nije utvrđena statistički značajna razlika u postotku ispitanika koji smatraju da su lošije kontrolirali šećernu bolest tijekom pandemije između promatranih skupina s obzirom na mjesto stanovanja ( $P=0,681$ ).

**Zaključci:** Ovo istraživanje pokazalo je kako je za vrijeme trajanja COVID-19 pandemije zabilježen smanjeni broj pregleda dijabetologa i broj urađenih laboratorijskih mjerenja, posebice u skupini oboljelih od šećerne bolesti koji žive u otočkim i ruralnim sredinama. Prema vrijednostima HbA1c i promjenama u tjelesnoj masi ispitanika nije bilo značajnije razlike u odnosu na period prije pandemije.

## **9.SUMMARY**

**Diploma thesis title:** Characteristics of patients with diabetes disease when visiting the diabetologist during the covid-19 pandemic

**Objectives:** The aim of this research was to determine the characteristics of patients with diabetes before and during the COVID-19 pandemic.

**Subjects and methods:** A cross-sectional study, which included a total of 100 diabetes patients (45% female, total average age  $71.5 \pm 7.5$ ), was conducted at the Center for Diabetes, Endocrinology and Metabolic Diseases of the University Hospital of Split. All involved respondents filled out a questionnaire that included: general information, basic parameters of the disease, the most important laboratory indicators of glucoregulation and the subjective availability of the health system during the duration of the COVID-19 pandemic.

**Results:** A statistically significant difference was recorded in the number of visits to a diabetologist, as well as in the number of laboratory tests performed, comparing the time before and during the COVID-19 pandemic, especially in the group of respondents who live on islands and in places that are 20 or more kilometers from Split ( $P < 0.001$ ). No statistically significant difference was found in the increase in HbA1c ( $P=0.134$ ) and the increase in body weight ( $P=0.792$ ) between the observed groups with regard to the number of visits to a diabetologist during the pandemic. Also, no statistically significant difference was found in the percentage of respondents who believe that they had equal health care before and during the pandemic between the observed groups with regard to place of residence ( $P=0.909$ ). Furthermore, no statistically significant difference was found in the percentage of respondents who believe that they controlled their diabetes worse during the pandemic between the observed groups with regard to place of residence ( $P=0.681$ ).

**Conclusions:** This research showed that during the duration of the COVID-19 pandemic, a reduced number of diabetologist examinations and laboratory measurements were recorded, especially in the group of diabetes patients living in island and rural areas. According to HbA1c values and changes in body weight of the subjects, there was no significant difference compared to the period before the pandemic.

## **10.ŽIVOTOPIS**



## **OPĆI PODACI**

Ime i prezime: Gabriela Vujić

Datum: 3.studenoga 1996.

Mjesto rođenja: Zagreb, Republika Hrvatska

Državljanstvo: hrvatsko

Adresa: Kaktusa 68, Sesvete, Zagreb

E-mail: gabriela.vujic@hotmail.com

## **OBRAZOVANJE**

2003. – 2011. Osnovna škola Brestje

2011. – 2015. III. gimnazija Zagreb

2015. – 2022. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu

## **ZNANJA I VJEŠTINE**

-aktivno znanje engleskog jezika