

# Karakteristike SARS-CoV-2 infekcije u bolesnika sa šećernom bolesti

---

**Bartulović, Jelena**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2021**

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:374866>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-01-13**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Jelena Bartulović**

**KARAKTERISTIKE SARS-CoV-2 INFEKCIJE U BOLESNIKA SA ŠEĆERNOM  
BOLESTI**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2020./2021.**

**Mentor:**

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

**Split, srpanj 2021.**

**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Jelena Bartulović**

**KARAKTERISTIKE SARS-CoV-2 INFEKCIJE U BOLESNIKA SA ŠEĆERNOM  
BOLESTI**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2020./2021.**

**Mentor:**

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

**Split, srpanj 2021.**

## SADRŽAJ

|  |    |
|--|----|
| 1. UVOD .....  | 1  |
| 1.1. Šećerna bolest.....   | 2  |
| 1.1.1. Epidemiologija .....  | 2  |
| 1.1.2. Etiopatogeneza .....  | 3  |
| 1.1.3. Klinička slika.....   | 4  |
| 1.1.4. Dijagnostički kriteriji .....   | 4  |
| 1.1.5. Liječenje .....   | 5  |
| 1.1.6. Komplikacije .....  | 8  |
| 1.1.7. Šećerna bolest i infekcije.....   | 10 |
| 1.2. SARS-CoV-2 infekcija.....   | 12 |
| 1.2.1. Epidemiologija .....  | 12 |
| 1.2.2. Etiopatogeneza .....  | 12 |
| 1.2.3. Klinička slika.....   | 14 |
| 1.2.4. Dijagnostički testovi.....  | 16 |
| 1.2.5. Liječenje .....   | 17 |
| 1.2.6. Prevencija .....  | 19 |
| 1.2.7. Cijepljenje .....   | 19 |
| 1.2.8. Komplikacije .....  | 20 |
| 1.3. Karakteristike SARS-CoV-2 infekcije u bolesnika sa šećernom bolesti ..... | 21 |
| 2. CILJ ISTRAŽIVANJA .....   | 24 |
| 3. MATERIJALI I METODE .....   | 26 |
| 3.1. Opis istraživanja.....  | 27 |
| 3.2. Ispitanici .....  | 27 |
| 3.3. Metode prikupljanja podataka .....  | 27 |
| 4. REZULTATI.....  | 29 |
| 5. RASPRAVA.....   | 34 |
| 6. ZAKLJUČCI .....   | 37 |
| 7. POPIS CITIRANE LITERATURE.....  | 39 |
| 8. SAŽETAK.....  | 45 |

|                     |    |
|---------------------|----|
| 9. SUMMARY .....    | 47 |
| 10. ŽIVOTOPIS ..... | 49 |

## ZAHVALA

*Hvala mojoj dragoj mentorici, izv. prof. dr. sc. Tini Tičinović Kurir, na neizmjernoj pomoći pri izradi ovoga rada. Hvala Vam na prijateljskom pristupu, uloženom vremenu, ukazanom povjerenju i beskonačnim stručnim savjetima!  
Hvala i dragoj dr. sc. Maji Mizdrak na velikodušnoj pomoći!*

*Hvala članovima obitelji i iskrenim prijateljima koji su uljepšali i olakšali moje studentske dane!*

*Najveće hvala mojim roditeljima bez kojih bi ovaj uspjeh bio neostvariv te mojoj sestri i mom bratu na podršci, razumijevanju, zagrljajima i smijehu.  
Hvala mom Mati, mom najvećem osloncu, na nesebičnoj ljubavi i nebrojenim riječima ohrabrenja!*

## POPIS OZNAKA I KRATICA

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*)

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

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

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

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

GUK – glukoza u krvi

HbA<sub>1C</sub> – glikozilirani hemoglobin (engl. *glycated hemoglobin*)

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

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

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

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

SARS-CoV-2 – teški akutni respiratorni sindrom koronavirus 2 (engl. *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*)

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

## **1. UVOD**



## 1.1. Šećerna bolest

Šećerna bolest (lat. *diabetes mellitus*) skupina je metaboličkih bolesti koje karakterizira kronična hiperglikemija. Nastaje zbog apsolutnog ili relativnog manjka inzulina, inzulinske rezistencije, povećanog stvaranja glukoze ili prekomjernog djelovanja hormona sa suprotnim učinkom od inzulina. Neliječena šećerna bolest povezana je s brojnim akutnim i kroničnim komplikacijama koje mogu dovesti do disfunkcije i zatajenja brojnih organa i preuranjene smrtnosti bolesnika. Osim metabolizma ugljikohidrata, u šećernoj bolesti poremećen je i metabolizam masti te proteina. Nekoliko različitih oblika šećerne bolesti nastaje složenom interakcijom genetskih i okolišnih čimbenika rizika (1, 2).

Šećerna bolest klasificira se u 4 osnovna tipa, prema Američkom udruženju za dijabetes (engl. *American Diabetes Association – ADA*):

1. Šećerna bolest tip 1 nastaje uslijed autoimunog razaranja  $\beta$ -stanica gušterače sa posljedičnim potpunim nedostatkom inzulina;
2. Šećerna bolest tip 2 kojoj je temeljna patofiziologija inzulinska rezistencije na razini ciljnih organa i relativni manjak inzulina;
3. Gestacijska šećerna bolest karakterizirana je poremećajem metabolizma glukoze u drugom ili trećem trimestru trudnoće;
4. Posebni tipovi šećerne bolesti, nastali zbog različitih patogenetskih mehanizama, kao što su: genski poremećaj funkcije  $\beta$ -stanica gušterače, bolesti egzokrinog dijela gušterače, u sklopu drugih endokrinopatija te primjene lijekova.

Bolesnici sa šećernom bolesti tipa 2 čine oko 90-95% ukupnog broja oboljelih, dok je udio bolesnika sa šećernom bolesti tipa 1 oko 5-10%. Gestacijska šećerna bolest, kao i ostali tipovi šećerne bolesti, značajno su manje zastupljeni (1, 3).

### 1.1.1. Epidemiologija

Podatci CroDiab Registra pokazuju da je u Hrvatskoj 2019. godine bilo 315 298 osoba sa šećernom bolesti, a broj oboljelih u stalnom je porastu. Prema ranijim istraživanjima, tek 60% oboljelih ima postavljenu dijagnozu pa se procjenjuje da je ukupan broj oko 500 000. Šećerna je bolest četvrti uzrok smrti u Republici Hrvatskoj (4).

Prema Međunarodnoj dijabetičkoj organizaciji (eng. *International Diabetes Federation – IDF*), u 2019. godini registrirano je 463 milijuna oboljelih odraslih osoba, između 20 i 79 godina života. Smatra se da je u ukupnoj svjetskoj populaciji dijagnosticirano samo 50% svih

slučajeva. Šećerna bolest u 79% slučajeva dijagnosticirana je u osoba koje žive u lošije i srednje razvijenim zemljama. Značajan je i porast udjela bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 u odnosu na ukupan broj oboljelih (5).

### 1.1.2. Etiopatogeneza

Glavni patofiziološki mehanizam koji dovodi do nastanka šećerne bolesti tipa 1 autoimuno je razaranje  $\beta$ -stanica gušterače. Kombinacija genetskih, imunskih i okolišnih čimbenika dovodi do razvoja bolesti. Za razliku od tipa 2, šećerna bolest tip 1 manje je povezana s genetičkom predispozicijom, 90-95% oboljelih ima negativnu obiteljsku anamnezu. Bolest se nasljeđuje poligenetski, a najčešće je povezujemo s genima HLA (engl. *human leukocyte antigen*) regije, smještenima na kratkom kraku šestoga kromosoma. Imunosna komponenta bolesti dokazana je postojanjem autoimunskih biljega, kao što 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* – GADA) i autoantitijela 2 udružena s inzulinomom (engl. *insulinoma associated 2 autoantibodies* – IA-2A). Autoimunim procesom oštećuju se samo  $\beta$ -stanice gušterače. Jedan od najvažnijih okolišnih čimbenika, koji može biti okidač za razvoj šećerne bolesti, su virusne infekcije (2, 6).

Glavni patofiziološki čimbenik koji dovodi do razvoja šećerne bolesti tipa 2 tkivna je neosjetljivost na inzulin ili inzulinska rezistencija. Osim toga, smanjena je sposobnost  $\beta$ -stanica gušterače da luče inzulin, što se s vremenom dodatno pogoršava. Razvija se neravnoteža između osjetljivosti tkiva na inzulin i lučenja inzulina, stoga koncentracija glukoze u krvi raste. Smanjena osjetljivost tkiva na inzulin nastaje najvećim dijelom uslijed pretilosti, posebno kod visceralnog tipa pretilosti. Povećan udio visceralnog masnog tkiva, sjedilački način života, metabolički sindrom i sindrom policističnih jajnika su rizični čimbenici za razvoj inzulinske rezistencije. Smanjena iskorištenost glukoze u tkivima povećava proizvodnju glukoze u jetri što dodatno doprinosi hiperglikemiji. Stanice gušterače, kao odgovor na hiperglikemiju, početno izlučuju povećanu koncentraciju inzulina, zbog čega nastaje hiperglikemija uz hiperinzulinemiju. Kada se  $\beta$ -stanice iscrpe, u kasnijim fazama bolesti, nastaje hiperglikemija s hipoinzulinemijom. Klinička se slika razvija kada  $\beta$ -stanice ne mogu nadomjestiti rezistenciju perifernih tkiva na inzulin (2, 6).

Genetska je komponenta šećerne bolesti tipa 2 jako izražena. Nasljedna sklonost poligenetski je uvjetovana. Pronađena je povezanost s više od 60 genskih lokusa. Iznimka je

monogenetska šećerna bolest tip 2, koja se očituje u mlađoj dobi, poznata pod nazivom MODY (engl. *maturity onset of diabetes of the young* - MODY). Uvjetovana je mutacijom gena za glukokinazu, a prema lokusu mutacije razlikuje se pet tipova ove bolesti (2, 6).

### 1.1.3. Klinička slika

Klinička slika ovisi o tipu bolesti, razini glikemije, dobi bolesnika, komorbiditetima i etiopatogenezi šećerne bolesti. Oboljeli od šećerne bolesti tipa 2 imaju manje specifične početne simptome te se nerijetko dijagnoza postavi tek pri razvoju kroničnih komplikacija ili na temelju slučajnog nalaza povišene razine GUK-a (glukoza u krvi) (2).

Poliurija, polidipsija i polifagija najčešće su prvi simptomi šećerne bolesti, osobito u bolesnika sa šećernom bolesti tipa 1. Poliurija ili obilno mokrenje nastaje zbog povećane koncentracije glukoze u mokraći. Kada koncentracija glukoze premaši bubrežni prag reapsorpcije nastaje glukozurija koja izaziva osmotsku diurezu. Polidipsija ili povećana žeđ nastaje kao posljedica gubitka tekućine uslijed poliurije. Polifagija ili pojačani apetit nastaje zbog smanjene koncentracije inzulina koji potiskuje želju za hranom. Čest simptom je i naglo mršavljenje koje nastaje zbog izostanka anaboličke aktivnosti inzulina. Od ostalih simptoma mogu se javiti: urogenitalne infekcije, progresivni umor, smanjena otpornost organizma na infekcije i ekcemi na koži. Nerijetko se šećerna bolest tip 1 prvi put prezentira ketoacidozom (2, 6).

### 1.1.4. Dijagnostički kriteriji

Prema ADA smjernicama za postavljanje dijagnoze šećerne bolesti važna su tri parametra: vrijednost glikoziliranog hemoglobina ( $HbA_{1C}$ ), koncentracija glukoze natašte i koncentracija glukoze u oralnom testu opterećenja glukozom (engl. *oral glucose tolerance test* - OGTT) (7).

$HbA_{1C}$  nastaje neenzimskim vezanjem glukoze za molekulu hemoglobina u eritocitu. Glikacija je razmjerna koncentraciji glukoze u krvi, a udio  $HbA_{1C}$ -a daje nam podatak o prosječnoj razini glukoze posljednjih 8 do 12 tjedana. Osim za postavljanje dijagnoze, vrijednosti  $HbA_{1C}$  važne su i kod praćenja regulacije glikemije (2, 7).

Glukoza natašte mjeri se najčešće ujutro natašte, nakon što bolesnik 8 sati ništa nije jeo ni pio, osim vode. Vrijednosti se razlikuju ovisno o tome da li je uzorak kapilarna krv, venska krv ili venska plazma. Koncentracija glukoze u kapilarnoj je krvi 8% veća, nego u venskoj krvi, a u venskoj je plazmi 15% veća, nego u venskoj krvi (6, 7).

OGTT se izvodi ujutro, nakon 8 do 16 sati gladovanja. Ispitaniku se mjeri koncentracija glukoze u krvi prije i dva sata nakon konzumacije 75 g glukoze *per os* (6).

**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><br>(%) | <5,7     | 5,7 – 6,4                                     | ≥6,5           |
| GUK natašte <sup>b</sup><br>(mmol/L)  | <5,6     | 5,6 – 6,9                                     | ≥7,0           |
| OGTT <sup>c</sup><br>(mmol/L)         | <7,8     | 7,8 – 11,1                                    | ≥11,1          |

Preuzeto i prilagođeno prema: *American Diabetes Association. Diagnosis [Internet]. Arlington: American Diabetes Association; 2021 [citirano 21. lipnja 2021.]. Dostupno na: <https://www.diabetes.org/a1c/diagnosis>*

Vrijednosti navedene u tablici odnose se na koncentracije u venskoj plazmi

<sup>a</sup> glikozilirani hemoglobin od engl. *glycated hemoglobin*

<sup>b</sup> glukoza u krvi natašte

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

### 1.1.5. Liječenje

Zadovoljavajuća regulacija glikemije zahtjeva pravilnu prehranu, primjerenu tjelesnu aktivnost i primjenu lijekova. Liječenje šećerne bolesti tipa 1 zahtjeva primjenu inzulina od trenutka postavljanja dijagnoze. S druge strane, regulacija glikemije u bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 može se početno postići uz pravilnu prehranu, tjelesnu aktivnost i oralnim hipoglikemicima. No napredovanjem bolesti, ako se ne uspije postići zadovoljavajuća regulacija glikemije, neophodna je primjena inzulina (2).

Prema zajedničkim smjernicama ADA-e i Europskoga dijabetološkog društva (engl. *European Association for the Study of Diabetes – EASD*) za liječenje šećerne bolesti tipa 2, pri odabiru lijeka i terapijskog cilja važan je individualni pristup bolesniku s obzirom na: dob, trajanje bolesti, očekivani životni vijek, prisutnost komorbiditeta, socioekonomski status i psihološki profil bolesnika (8). Peroralne hipoglikemike koje koristimo za liječenje šećerne bolesti tipa 2, prema mehanizmu djelovanja možemo podijeliti u dvije skupine: lijekovi koji potiču lučenje inzulina ili  $\beta$ -citotropni i lijekovi koji ne potiču lučenje inzulina ili ne  $\beta$ -citotropni, koji hipoglikemijski učinak postižu drugim mehanizmima (9, 10).

Metformin je najpoznatiji predstavnik bigvandina. Zlatni je standard u liječenju šećerne bolesti tipa 2. Glavni mehanizam djelovanja metformina jest smanjenje inzulinske rezistencije na razini perifernih tkiva. Ostali učinci metformina su: smanjenje proizvodnje glukoze u jetri, usporavanje apsorpcije glukoze iz probavnog trakta, izravna stimulacije glikolize u tkivima i smanjenje razine glukagona u plazmi. Metformin može dovesti do gubitka na tjelesnoj težini, a hipoglikemije su vrlo rijetke. Uz primjenu metformina rijetke su i većinom prolazne gastrointestinalne nuspojave, kao što su: gubitak teka, mučnina, napuhnutost, proljev i metalan okus u ustima. Rijetka, ali najteža nuspojava je laktična acidoza (10).

Tiazolidindioni su lijekovi koji imaju kombinirani mehanizam djelovanja. Poboljšavaju osjetljivost na inzulin u masnom tkivu, mišićima i jetri te smanjuju proizvodnju glukoze u jetri. Imaju snažan hipoglikemijski učinak, a ne povećavaju rizik od razvoja hipoglikemije. Najpoznatiji je predstavnik ove skupine pioglitazon. U oboljelih s prisutnom makrovaskularnom bolesti donosi korist za kardiovaskularne događaje. Međutim, može uzrokovati: edeme, kongestivno zatajenje srca, povećanje tjelesne mase, anemiju, makularni edem te rijetko i teže jetreno oštećenje. Pioglitazon povećava rizik od osteoporotičnih prijeloma kostiju, i to pretežno u postmenopausalnih žena (10).

Učinak inhibitora  $\alpha$ -glukozidaze posredovan je smanjenom apsorpcijom glukoze iz tankog crijeva, stoga nisu hipoglikemici u pravom smislu riječi. Ovi su lijekovi ograničene učinkovitosti u monoterapiji šećerne bolesti pa ih zato treba kombinirati s drugim oralnim hipoglikemicima. Više od 30% bolesnika ima izražene nuspojave probavnog sustava: napuhnutost, vjetrove, grčeve ili proljev. Navedene su nuspojave čest uzrok prekida liječenja (10).

Osnovni je mehanizam djelovanja derivata sulfonilureje povećavanje sekrecije inzulina u  $\beta$ -stanicama gušterače. Također, smanjuju razinu glukagona u serumu. Pojava hipoglikemije najrjeđa je uz primjenu gliklazida, a najčešća uz starije pripravke sulfonilureje. U bolesnika s bubrežnom bolesti pojavljuje se češće i traje dulje. Jedina je iznimka glikvidon, pripravak druge generacije derivata sulfonilureje, koji se izlučuje u obliku metabolita putem žuči i neznatno putem bubrega, a kratkotrajno snižava koncentraciju glukoze u plazmi. Prikladan je za primjenu u starijih i osoba s oštećenjem bubrežne funkcije. Glinidi stimuliraju sekreciju inzulina, ali to čine znatno brže, uz kraći i intenzivniji učinak. Uzimaju se u više doza dnevno pred obrok (9, 10).

Mehanizam je djelovanja inhibitora enzima dipeptidil-peptidaze 4 (DPP-4) inhibicija razgradnje endogenih inkretinskih hormona GLP-1 (engl. *glucagon-like peptide-1*) i GIP (engl.

*gastric inhibitory polypeptide*). Aktivni inkretini potiču otpuštanje inzulina i snižavaju koncentraciju glukagona, ovisno o koncentraciji glukoze u plazmi. Budući da je mehanizam djelovanja ovisan o glukozi, pojava hipoglikemije može biti samo iznimna (10).

Agonisti GLP-1-receptora pojačavaju lučenje inzulina iz  $\beta$ -stanica gušterače ovisno o glukozi. Primjenjuju se subkutano. Otporni su na razgradnju DPP-4 enzimom, stoga imaju dugi poluvijek u plazmi. Dodatni je mehanizam djelovanja odgođeno pražnjenje želuca, što usporava apsorpciju glukoze. Razlikujemo kratkodjelujuće i dugodjelujuće agoniste GLP-1-receptora. Kratkodjelujući su agonisti GLP-1-receptora eksenatid i liksisenatid. Imaju kraći poluvijek eliminacije, a primjenjuju se sat prije obroka, jedan ili dva puta dnevno. Dugodjelujući su agonisti GLP-1-receptora: eksenatid u formulaciji produljenog oslobađanja, liraglutid, albiglutid i dulaglutid. Njihov poluvijek eliminacije kreće se u rasponu od 12 sati pa do nekoliko dana, a primjenjuju se jedanput dnevno ili tjedno, neovisno o obrocima. Primjena agonista GLP-1-receptora povezana je sa smanjenjem tjelesne mase, s tim da jači učinak imaju dugodjelujući agonisti. Sniženje arterijskog tlaka i poboljšanje lipidnog profila, uz smanjenje tjelesne mase, doprinosi kardiovaskularnim benefitima (10).

Inhibitori suprijenosnika natrija i glukoze 2 (engl. *sodium-glucose cotransporter 2* – SGLT2) najnovija su skupina lijekova. Smanjuju reapsorpciju filtrirane glukoze i bubrežni prag za glukozu, što povećava glukozuriju. Nema povećanog rizika za razvoj hipoglikemije. Diuretski učinak dovodi do blagog smanjenja sistoličkog i dijastoličkog arterijskog tlaka, a povećano izlučivanje glukoze rezultira gubitkom energije i tjelesne mase. Kod primjene empaglifozina zabilježeno je smanjenje kardiovaskularne smrtnosti za 38% i svih uzroka smrti za 32%, u odnosu na placebo. Najčešće su nuspojave: vulvovaginalna kandidijaza, infekcija mokraćnog sustava, poliurija i polakisurija. Rijetka, ali najteža nuspojava je ketoacidoza (10).

Pripravci inzulina temeljna su terapija šećerne bolesti tipa 1, ali koriste se i za liječenje šećerne bolesti tipa 2, u kojih se euglikemija ne postiže oralnim lijekovima. Danas su raspoloživi pripravci inzulina u obliku: brzodjelujućeg, srednjegodjelujućeg, dugodjelujućeg i inzulina s bifazičnim djelovanjem. Inzulini se mogu primjenjivati prijenosnom inzulinskom štrcaljkom tzv. *pen* ili uređajem za kontinuiranu subkutanu infuziju inzulina - inzulinska pumpa (9, 10).

Brzodjelujući inzulini omogućuju nadomjestak za vrijeme obroka pa se zovu i prandijalni inzulini. Ovu skupinu dijelimo na humane pripravke i inzulinske analoge, kao što su inzulin lispro, inzulin aspart i inzulin glulizin. Humani brzodjelujući inzulini imaju nešto duže vrijeme apsorpcije pa počinju djelovati u roku od ½ sata, a maksimalan učinak postižu u

roku od 1 i ½ do 3 i ½ sata, ukupno djelovanje iznosi približno 7-8 sati. U pripravcima inzulinskih analoga zamijenjen je slijed aminokiselina, zbog čega ne dolazi do agregacije inzulina u otopini pa je početak nastupa brži, a djelovanje kraće. Trajanje učinka malokad je duže od 4-5 sati, što umanjuje rizik od kasne hipoglikemije. Brzodjelujući analozi inzulina koriste se u inzulinskoj pumpi koja omogućava kontinuiranu subkutanu primjenu inzulina (9, 10).

Analozi bazalnog inzulina dugodjelujući su pripravci koji se primjenjuju jednom dnevno. Prvi takav proizveden inzulini je glargin. Pruža nisku, ali kontinuiranu razinu inzulina pa mu se vrijeme vršne koncentracije ne može odrediti. U usporedbi s inzuliniima srednjedugog djelovanja, glargin ima veću učinkovitost i sigurnost zbog smanjenog rizika od noćnih hipoglikemija (9, 10).

Novija formulacija glargina od 300 jedinica/mL omogućila je dugotrajnije i stabilnije djelovanje, nego kod primjene glargina od 100 jedinica/mL. Postignuta je i značajno niža individualna varijabilnost te je omogućena fleksibilnija primjena, do 3 sata prije ili nakon uobičajenog vremena primjene bez utjecaja na regulaciju glikemije i incidenciju hipoglikemije (10).

Inzulin detemir inzulinski je analog dugog djelovanja. Ovaj inzulini osigurava ravnomjernu, predvidljivu koncentraciju lijeka bez vršnih koncentracije, a dnevna varijabilnost glikemije natašte manja je, nego uz srednjedugodjelujući inzulini. Osim toga, značajno smanjuje rizik od noćnih hipoglikemija. Djelovanje mu traje do 24 sata, ovisno o dozi, stoga se primjenjuje jedanput ili dvaput dnevno (9, 10).

Inzulin degludek predstavnik je druge generacije dugodjelujući inzulinskih pripravaka, kao i novija formulacija glargina. Primjenjuje se jedanput dnevno, učinak je ravnomjeran tijekom cijelog dana, a traje i do 42 sata (10).

Inzulini s bifazičnim djelovanjem predmiješani su pripravci brzodjelujući i srednjedugodjelujući inzulini, stoga pokrivaju bazalne i prandijalne potrebe (10).

### **1.1.6. Komplikacije**

Komplikacije šećerne bolesti dijelimo na akutne i kronične. Akutne komplikacije su hipoglikemija, dijabetička ketoacidoza i hiperglikemijsko hiperosmolarno stanje. Kronične komplikacije nastaju zbog dugoročnog djelovanja hiperglikemije koja dovodi do ireverzibilnog tkivnog oštećenja (6).

Hipoglikemija je životno ugrožavajuća akutna komplikacija šećerne bolesti. Razina glukoze pri kojoj se ova komplikacija pojavljuje ne može se točno odrediti zbog individualnih razlika u bolesnika. Simptomi hipoglikemije u bolesnika koji lošije reguliraju šećernu bolest pojavit će se pri višim razinama glikemije, nego u onih s boljom regulacijom bolesti. Potencijalno je opasna vrijednost, pri kojoj bolesnici trebaju biti oprezni, razina GUK-a manja ili jednaka 3,9 mmol/L. Ova vrijednost viša je nego u zdravih pojedinaca jer se na taj način pokušavaju prevenirati epizode hipoglikemije u osoba sa šećernom bolesti. U simptome hipoglikemije, koji su posljedica supstratne hipoenergoze u moždanim stanicama, ubrajamo: poremećaje vida, smetenost, zamućenje svijesti, slabost, motorički deficit, smetnje govora; dok u simptome koji nastaju kao posljedica aktivacije simpatikusa ubrajamo: znojenje, drhtavicu, nemir, glad, mučninu i palpitacije (11).

Dijabetička ketoacidoza metabolička je acidoza uzrokovana nakupljanjem ketonskih tijela. Uz hiperglikemijsko hiperosmolarno stanje, najozbiljnija je komplikacija šećerne bolesti koja može uzrokovati smrt. Češća je u mlađih ljudi sa šećernom bolesti tipa 1. Manjak inzulina, u kombinaciji s povišenim vrijednostima hormona koji podižu vrijednost glukoze u krvi, dovodi do razvoja dijabetičke ketoacidoze. Infekcije i neodgovarajuća doza inzulina najčešći su predisponirajući čimbenici pojavnosti ketoacidoze. Osim toga, može nastati i uslijed infarkta miokarda, cerebrovaskularnog inzulta, konzumacije alkohola i pankreatitisa. Simptomi su umor, poliurija, polidipsija, abdominalna bol, mučnina i povraćanje, slabost, letargija i stupor te gubitak svijesti. U fizikalnom pregledu mogu se naći znakovi dehidracije, tahikardija, hipotenzija, Kussmalovo disanje i specifični zadah po acetonu. Bolesnici se smještaju u jedinice intenzivnog liječenja, a u terapiji je ključna nadoknada volumena i inzulina (12).

Hiperglikemijsko hiperosmolarno stanje najteža je akutna komplikacija u bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 te se češće pojavljuje u starijoj populaciji. Smrtnost je 20%, što je deset puta više nego kod dijabetičke ketoacidoze. Respiratorne i urinarne infekcije, infarkt miokarda, trauma i cerebrovaskularni inzult najčešći su okidači. Karakteristična je izrazito visoka razina glikemije i hiperosmolarnost, uz odsutnost ketonskih tijela. Hiperosmolarnost ekstracelularne tekućine dovodi do stanične dehidracije. Simptomi su žeđanje, učestalo mokrenje, mučnina i povraćanje te različito teški poremećaji svijesti, sve do kome. Cilj je liječenja korekcija osmolarnosti, glikemije, elektrolitskih poremećaja i precipitirajućeg čimbenika (13, 14).

Kronične komplikacije šećerne bolesti dijelimo na makrovaskularne i mikrovaskularne koje su češće. Mikrovaskularne komplikacije uključuju: neuropatiju, nefropatiju i retinopatiju; dok u makrovaskularne ubrajamo: kardiovaskularne bolesti, moždani udar i bolesti perifernih



arterija. Nastaju zbog ireverzibilnog oštećenja tkiva uslijed kronične hiperglikemija. Pojačana aktivnost različitih metaboličkih puteva zbog suviška glukoze i neenzimska glikacija bjelančevina, glavni su patofiziološki mehanizmi. Dobra regulacija šećerne bolesti značajno smanjuje razvoj komplikacija (15).

### **1.1.7. Šećerna bolest i infekcije**

Šećerna bolest povećava osjetljivost na infekcije, pogoršava kliničku sliku i ishode infekcija. S druge strane, infekcije u osoba sa šećernom bolesti mogu pogoršati regulaciju glikemije i precipitirati akutne komplikacije šećerne bolesti, prvenstveno dijabetičku ketoacidozu i hiperglikemijsko hiperosmolarno stanje (16).

Brojni su patofiziološki mehanizmi u šećernoj bolesti koji posreduju nepovoljnom imunološkom odgovoru bolesnika. Naime, hiperglikemija utječe na učinkovitost sustava komplementa te je zabilježena smanjena razina C4 komponente, što dovodi do disfunkcije polimorfonukleara i manjeg citokinskog odgovora. Mononuklearne stanice i monociti u bolesnika sa šećernom bolesti proizvode manje interleukina-1 i interleukina-6 kao odgovor na stimulaciju mukopolisaharidima. Zabilježena je inhibicija stvaranja interleukina-10 u mijeloidnim stanicama te interferona gamma i faktora nekroze tumora u T-stanicama. Smanjena je mobilizacija polimorfonuklearnih leukocita, kemotaksija i fagocitoza. Hiperglikemija blokira i glukoza-6-fosfat dehidrogenazu, povećava apoptozu polimorfonukleara i smanjuje njihov prolaz kroz endotel. U tkivima koja su neovisna o inzulinu, hiperglikemija povisuje razinu glukoze u stanicama. Intracelularno se glukoza metabolizira koristeći nikotinamid adenin dinukleotid-fosfat (NADPH) kao kofaktor. Smanjena razina NADPH-a povećava oksidativni stres u stanicama. Glikacija protutijela proporcionalna je vrijednosti HbA<sub>1c</sub> i pretpostavlja se da smanjuje fiziološku funkciju protutijela (16).

Dakle, hiperglikemija smanjuje protektivni učinak imunološkog sustava, djelujući na razini komplementa, citokina, polimorfonuklearnih i mononuklearnih leukocita te protutijela (16).

Najčešće infekcije povezane sa šećernom bolesti navedene su u Tablici 2. Vrlo ozbiljne i rijetke infekcije, kao što su: gnojna upala vanjskog uha, rinocerebralna mukormikoza i gangrenozni kolecistitis, pojavljuju se znatno češće u bolesnika sa šećernom bolesti. Težini i ishodu infekcija doprinosi činjenica da su obično praćene metaboličkim komplikacijama, kao što su dijabetička ketoacidoza, hiperglikemija i hipoglikemija. Bolesnicima sa šećernom bolesti

preporučuje se redovito cijepljenje protiv pneumokoka (lat. *Streptococcus pneumoniae*) i virusa influence, kako bi se smanjio broj i dužina hospitalizacija te učestalost smrtnih ishoda (16).

**Tablica 2.** Najčešće infekcije povezane sa šećernom bolesti.

---

|                                     |   |
|-------------------------------------|---|
| Respiratorne infekcije              | Streptococcus pneumoniae<br>Influenza<br>H1N1<br>Tuberkuloza  |
| Infekcije mokraćnog sustava         | Asimptomatska bakteriurija<br>Gljivični cistitis<br>Emfizematozni cistitis<br>Bakterijski pijelonefritis<br>Perinefritički apsces             |
| Infekcije probavnog sustava i jetre | Helicobacter pylori infekcija<br>Oralna i ezofagealna kandidijaza<br>Emfizematozni kolecistitis<br>Hepatitis C<br>Hepatitis B<br>Enterovirusi |
| Infekcije kože i mekih tkiva        | Infekcija tkiva stopala<br>Nekrotizirajući fasciitis<br>Fournierova gangrena  |
| Infekcije glave i vrata             | Maligna upala vanjskog uha<br>Rinocerebralna mukormikoza  |
| Ostale infekcije                    | Virus humane imunodeficijencije   |

---

Preuzeto i prilagođeno prema: Casqueiro J, Casqueiro J, Alves C. *Infections in patients with diabetes mellitus: a review of pathogenesis. Indian J Endocrinol Metab.* 2012;16:27-36.

## 1.2. SARS-CoV-2 infekcija

COVID-19 (engl. *coronavirus disease 2019*) zarazna je bolest uzrokovana SARS-CoV-2-om (engl. *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*). Prvi slučaj ove infekcije zabilježen je u prosincu 2019. godine u kineskom gradu Wuhanu. Virus se vrlo brzo proširio po cijelom svijetu, zbog čega je Svjetska zdravstvena organizacija (engl. *World Health Organization* – WHO) u ožujku 2020. godine proglasila pandemiju (17).

### 1.2.1. Epidemiologija

Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije, do 31. svibnja 2021. u svijetu je potvrđeno ukupno 170 051 718 slučajeva zaraze SARS-CoV-2-om, uključujući 3 540 437 smrtnih slučajeva (18). U Hrvatskoj je, prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo, do 31. svibnja 2021. potvrđeno ukupno 356 181 slučaj zaraze SARS-CoV-2-om, uključujući 8026 preminulih (19).

Prema meta-analizi, koja sažima podatke sakupljene od siječnja do travnja 2020. godine, prosječna dob oboljelih od SARS-CoV-2 infekcije iznosila je 46,7 godina. Od ukupno 281 462 bolesnika, 51,8% su bili muškarci. Teški oblik bolesti imalo je 22,9% oboljelih, a smrtnost je iznosila 5,6%. Komorbiditeti, kao što su šećerna bolest, maligne bolesti i imunosupresija, najčešće su povezivani s teškom kliničkom slikom. Isto tako je zabilježeno da starija životna dob, muški rod, šećerna bolest i hipertenzija povećavaju rizik od smrtnosti (20).

### 1.2.2. Etiopatogeneza

Koronavirusi su ovijeni virusi s jednolančanom, pozitivno usmjerenom ribonukleinskom kiselinom (engl. *ribonucleic acid* – RNA). Zbog prisustva glikoproteina u ovojnici, pod elektronskim mikroskopom imaju izgled krune, po čemu su i dobili ime. Pripadaju redu *Nidovirales*, obitelji *Coronaviridae* i potporodici *Orthocoronavirinae*, koju čine četiri roda: *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Deltacoronavirus* i *Gammacoronavirus*. Članovi ove velike obitelji mogu uzrokovati respiratorne, probavne i neurološke bolesti u ljudi i različitih životinjskih vrsta, uključujući deve, mačke i šišmiše. Koronavirusi mogu prijeći s jedne vrste na drugu i u čovjeka uzrokovati bolesti različitog intenziteta, od prehlade do teške infekcije, kao što je MERS (engl. *Middle East respiratory syndrome*) ili SARS (engl. *severe acute respiratory syndrome*) (17).

SARS-CoV-2 novi je virus koji pripada rodu Betakoronavirusa. Ima okrugli ili ovalni oblik, promjera je 60-140 nm. Osjetljiv je na ultraljubičasto zračenje i toplinu. Temperatura veća od 27°C može inaktivirati virus, ali on može preživjeti na temperaturama nižim od 0°C. Također, može biti inaktiviran lipidnim otapalima, uključujući eter 75%, etanol, dezinficijens koji sadrži klor, peroksiocetenu kiselinu i kloroform, osim klorheksidina. Podrijetlo SARS-CoV-2-a za sada je nepoznato, ali se pretpostavlja da potječe od životinja, najvjerojatnije šišmiša jer genomska poklapanja između ljudskog virusa i virusa izoliranog u šišmiša iznose 96% (17).

SARS-CoV-2 vrlo je sklon genetskim promjenama pa u skladu s tim postoji više vrsta virusa s različitim karakteristikama. Genetska evolucija bila je minimalna na početku, u svijetu je prevladavala D614G varijanta koju karakterizira lako prenošenje, ali bez mogućnosti uzrokovanja teškog oblika bolesti. Međutim, nastankom brojnih promjena u genomu pojavljuje se veliki broj tipova ovoga virusa. Svjetska zdravstvena organizacija uspostavila je sustav klasifikacije prema kojem novonastale tipove SARS-CoV-2-a možemo svrstati u zabrinjavajuće varijante (engl. *variants of concern* – VOCs) i varijante od interesa (engl. *variants of interest* – VOIs). Zabrinjavajuće varijante karakterizira: pojačana virulencija, smanjena neutralizacija protutijelima dobivenim infekcijom ili cijepljenjem, sposobnost izbjegavanja detekcije, smanjena terapijska učinkovitost ili učinkovitost cijepljenja. Poznate su zabrinjavajuće varijante britanska, južnoafrička i brazilska varijanta, nazvane prema mjestima gdje su prvi put izolirane. Varijante od interesa definirane su kao inačice sa specifičnim genetskim biljezima koje imaju predispozicije za razvoj karakteristika zabrinjavajućih varijanti, ali to još nisu (17).

Životni ciklus SARS-CoV-2-a u stanici domaćina ima pet faza: adsorpcija, penetracija, biosinteza, sazrijevanje i otpuštanje. Virus se veže za receptore na površini stanica domaćina, što se naziva adsorpcija. Zatim endocitozom ili fuzijom membrana ulazi u stanicu, što čini drugu fazu – penetraciju. Faza biosinteze započinje ulaskom virusne RNA u jezgru, gdje se stvara mRNA (engl. *messenger ribonucleic acid*) za sintezu viralnih proteina. Novonastali proteini sazrijevaju u četvrtoj fazi. Koronavirusi građeni su od četiri strukturna proteina: šiljka, membrane, ovojnice i nukleokapsidnog proteina. Nakon sazrijevanja strukturnih proteina, formiraju se virioni koji napuštaju stanicu domaćina, čime završava peta faza životnog ciklusa – otpuštanje (21).

Protein šiljka ima dvije podjedinice. S<sub>1</sub> podjedinica zadužena je za vezanje na stanicu domaćina, a S<sub>2</sub> podjedinica za fuziju viralne i stanične membrane. Do sada je poznato da se SARS-CoV-2, preko S<sub>1</sub> podjedinice proteina šiljka, veže na receptore za angiotenzin

konvertirajući enzim 2 (engl. *angiotensin-converting enzyme 2* – ACE2). Navedeni su receptori najbrojniji na površini dišnog epitela, odnosno na membrani alveolarnih epitelnih stanica tip 2, zbog čega je COVID-19 primarno respiratorna bolest. Međutim, nalaze se i na stanicama sluznice gornjeg dijela jednjaka, enterocitima u ileumu, stanicama miokarda, proksimalnim tubularnim stanicama i stanicama uroepitela u mokraćnom mjehuru (17, 21).

Patogeneza pneumonije uzrokovane SARS-CoV-2-om može se podijeliti u dvije faze. Rana faza podrazumijeva replikaciju virusa i izravno oštećenje tkiva. Kasna faza karakterizirana je imunološkim odgovorom na infekciju. U teškom obliku bolesti, imunološki sustav pretjerano reagira, što dovodi do „oluje citokina“ i pretjerano izraženog sistemnog i lokalnog upalnog odgovora. Povećana vaskularna propusnost dovodi do razvoja plućnog edema, a upalni citokini uzrokuju fibrozu plućnog tkiva (17).

Ostalih organski sustavi, na koje SARS-CoV-2 utječe su: kardiovaskularni, krvotvorni, središnji živčani, gastrointestinalni, hepatobilijarni i renalni sustav (17).

### **1.2.3. Klinička slika**

Klinička slika COVID-19-a varira od asimptomatskih oblika do po život opasnih stanja, kao što su: akutna respiratorna insuficijencija, septički šok i multiorgansko zatajenje. Tijek bolesti je nepredvidiv, a čimbenici o kojima ovisi nisu u potpunosti razjašnjeni. Procjenjuje se da je vrijeme inkubacije 5,1 dan, a većina će bolesnika razviti simptome 11,5 dana od infekcije. Najučestaliji je simptom vrućica koja je prisutna u 58,66% bolesnika. Drugi je po učestalosti kašalj koji se pojavljuje u 54,52% oboljelih. Vrućica i novonastali trajni kašalj u svijetu su najrasprostranjeniji simptomi COVID-19-a. Među čestim simptomima, koji su zabilježeni u više od 25% bolesnika su: dispneja, malaksalost, mučnina i povećana produkcija sputuma. Ostali, manje česti simptomi su: neurološki simptomi, dermatološke promjene, anoreksija, mijalgija, kihanje, grlobolja, rinitis, glavobolja, bol u prsima i dijareja (22, 23).

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

1. Asimptomatska ili presimptomatska infekcija. U ovu skupinu ubrajamo bolesnike koji su testirani pozitivni na SARS-CoV-2, PCR (engl. *polymerase chain reaction*) testom ili antigenskim testom, ali nemaju simptome karakteristične za COVID-19;
2. Blaga bolest. Bolesnici koji imaju neki od simptoma ili znakova COVID-19-a, ali nemaju dispneju, kratkoću daha ili patološki nalaz rendgenske snimke pluća;

3. Umjereno teška bolest. Bolesnici koji pokazuju znakove infekcije donjeg respiratornog trakta za vrijeme kliničkog pregleda ili na rendgenskoj snimci pluća, ali saturacija hemoglobina kisikom veća je ili jednaka 94% ( $SpO_2 \geq 94\%$ );
4. Teška bolest. Bolesnici kojima je saturacija hemoglobina kisikom manja od 94% ( $SaO_2 < 94\%$ ), omjer parcijalnog tlaka kisika u arterijskoj krvi i frakcije udahnutog kisika manji od 300 milimetara žive ( $PaO_2/FiO_2 < 300$  mmHg), frekvencija disanja veća od 30 u minuti ili imaju infiltraciju pluća koja obuhvaća više od 50% površine;
5. Kritična bolest. Bolesnici koji imaju respiratornu insuficijenciju, septički šok ili/i multiorgansko zatajenje (24).

Veći rizik za razvoj teške bolesti imaju osobe starije od 65 godina, trudnice, pušači i bolesnici na imunosupresivnoj terapiji. Težinu kliničke slike pogoršavaju sljedeći komorbiditeti: kardiovaskularne bolesti, kronične plućne bolesti, šećerna bolest, maligne bolesti, pretilost, kronične bolesti bubrega i anemija srpastih stanica (24).

COVID-19 ARDS (engl. *acute respiratory distress syndrome* – ARDS) je po život opasna, predvidljiva komplikacija SARS-CoV-2 infekcije, koja zahtjeva rano prepoznavanje i adekvatno liječenje. Karakterizira ga novonastala, teška, akutna respiratorna insuficijencija ili pogoršanje otprije poznate plućne bolesti (25).

Ako bolesnik pozitivan na SARS-CoV-2 razvije akutnu hipoksemičnu respiracijsku insuficijenciju, treba posumnjati na COVID-19 ARDS. Radiološki je dokaz ARDS-a na rendgenskoj snimci, CT-u (engl. *computed tomography*) ili ultrazvuku vidljiva obostrana plućna infiltracija, veća od 50% površine, koja se ne može u potpunosti objasniti izljevom, kolapsom reznja ili plućnog krila. Prema Berlinskoj klasifikaciji ARDS dijelimo u tri tipa, ovisno o stupnju hipoksije koju procjenjujemo omjerom parcijalnog tlaka kisika u arterijskoj krvi i frakcije udahnutog kisika ( $PaO_2/FiO_2$ ):

1. Blagi ARDS:  $200\text{mmHg} < PaO_2/FiO_2 \leq 300$  mmHg;
2. Umjereni ARDS:  $100\text{ mmHg} < PaO_2/FiO_2 \leq 200$  mmHg;
3. Teški ARDS:  $PaO_2/FiO_2 \leq 100$  mmHg.

Omjer saturacije hemoglobina kisikom i frakcije udahnutog kisika ( $SaO_2/FiO_2$ ) manji ili jednak 315, također upućuje na ARDS. Može se koristiti kada nije dostupan podatak o parcijalnom tlaku kisika u arterijskoj krvi (25).

Za liječenje ARDS-a ključna je pravilna ventilacija. Nosna kanila koristi se za održavanje  $SaO_2 > 92\%$ . Kako bi se spriječilo širenje virusa treba izbjegavati neinvazivnu ventilaciju i davanje visokog protoka kisika preko nosne kanile. Dakle, u bolesnika čije je stanje

lošije i saturacija se ne može održavati adekvatnom putem nosne kanile, korištenje respiratora najbolji je izbor. Stavljanje bolesnika u poziciju pronacije, u svrhu homogenije ventilacije pluća, poboljšava oksigenaciju. Korištenje kortikosteroida preporuča se samo u slučaju šoka koji ne odgovara na vazopresin. Antiviralna terapija remdesivirom također ima pozitivan učinak (25).

#### 1.2.4. Dijagnostički testovi

Dijagnostičke testove za COVID-19 možemo podijeliti u direktne i indirektne testove. Direktni testovi, kao što su PCR test i testovi za brzu detekciju antigena, otkrivaju virus i dokazuju postojeću infekciju (26).

PCR test otkriva virusnu RNA metodom amplifikacije nukleinske kiseline. Uzorak koji se najčešće koristi za testiranje je nazofaringealni bris, ali može se koristiti i bris orofarinksa, nazofaringealni aspirat, bronhoalveolarni lavat ili slina. Osjetljivost PCR-a ovisi o: vrsti uzorka, načinu uzorkovanja i vremenu od izlaganja virusu (26).

Testovi za brzu detekciju antigena direktno otkrivaju postojanje virusnih čestica u biološkim uzorcima, kao što je nazofaringealni bris. Niska količina virusnih čestica u uzorku ograničavajući je čimbenik, test ne može detektirati virus pa je rezultat lažno negativan (26).

Indirektni testovi mogu otkriti postojanje antitijela u serumu, kao rezultat prošle ili trenutne infekcije. ELISA (engl. *enzyme-linked immunosorbent assay*) i kemiluminiscencija jedine su prihvaćene metode za detekciju protutijela. Serološki testovi imaju ograničenu specifičnost i osjetljivost, stoga rezultati različitih seroloških testova variraju. Vrijedni su jer se mogu koristiti za procjenu razvoja imunosti nakon infekcije ili cijepljenja (26).

Osim testova specifičnih za SARS-CoV-2, određeni laboratorijski parametri i rendgenski nalazi upućuju na dijagnozu COVID-19-a. Kompletna krvna slika, biokemijske pretrage za procjenu bubrežne i jetrene funkcije te koagulacijski testovi trebaju se redovno kontrolirati u hospitaliziranih COVID-19 bolesnika. Nizak broj trombocita ključan je pokazatelj za dijagnozu i prognozu bolesti. Niska razina leukocita i neutrofila, također je marker COVID-19-a. Njihov broj rapidno raste i doseže visoke vrijednosti u slučaju progresije bolesti. Limfociti, d-dimeri, CRP (engl. *C-reactive protein*) i ostali upalni parametri nemaju dijagnostičku vrijednost, ali mogu uputiti na težinu infekcije (27).

Najčešći je rendgenski nalaz u COVID-19 bolesnika infiltracija pluća izgleda zrnatog stakla (engl. *ground-glass opacification* – GGO), u kasnim fazama te retikularni uzorak, u ranim fazama bolesti. Učestalost pojave konsolidacije plućnog parenhima povećava se kako

bolest napreduje. Promjene su najčešće obostrane, periferne, nešto više izražene u donjim režnjevima. Radiološka snimka pluća pokazuje promjene u 75% bolesnika s potvrđenom infekcijom (28).

### 1.2.5. Liječenje

Prema Hrvatskom zavodu za javno zdravstvo (HZJZ) smjernice za liječenje COVID-19 bolesnika podrazumijevaju uzročnu i simptomatsku terapiju. Način liječenja, kao i potreba za hospitalizacijom, određuje se na temelju MEWS (engl. *Modified Early Warning Score*) kriterija (29).

**Tablica 3.** Procjena težine bolesti prema MEWS kriterijima.

|   | 3   | 2     | 1      | 0         | 1                 | 2               | 3            |
|---|-----|-------|--------|-----------|-------------------|-----------------|--------------|
| Respiratorna frekvencija (udisaja/minuti) |     | <9    |        | 9-14      | 15-20             | 21-29           | ≥30          |
| Srčana frekvencija (puls/minuti)          |     | ≤40   | 41-50  | 51-100    | 101-110           | 111-129         | ≥130         |
| Sistolčki tlak (mmHg)                     | <70 | 71-80 | 81-100 | 101-199   |                   | ≥200            |              |
| Tjelesna temperatura (°C)                 |     | ≤35   |        | 35,1-38,4 |                   | ≥38,4           |              |
| Stanje svijesti                           |     |       |        | Budan     | Odgovara na poziv | Odgovara na bol | Bez odgovora |

**Legenda:** svakom vitalnom parametru pridružiti samo jednu vrijednost i izračunati zbroj bodova (*MEWS score*). Ako je zbroj ≤ 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 ≥ 5 kao kritični oblik bolesti (29).

Etiološka terapija podrazumijeva primjenu antivirusnih i imunomodulacijskih lijekova. U Hrvatskoj je dostupan antivirusni lijek remdesivir. Imunomodulacijski lijekovi koji se koriste



su kortikosteroidi i tocilizumab. Ostali antimikrobni lijekovi mogu se uključiti u liječenje u slučaju sumnje ili dokazane koinfekcije (29).

Primjena remdesivira se preporuča za bolesnike s težom pneumonijom koji imaju urednu bubrežnu funkciju. Liječenje treba početi što je prije moguće jer primjena nakon petnaestoga dana bolesti nije opravdana. Liječenje se preporuča provoditi 5 ili 10 dana, ovisno o težini kliničke slike. Može se primjenjivati uz imunomodulacijsku terapiju (29).

Kortikosteroid izbora je deksametazon, a njegova je primjena korisna u liječenju teškog i kritičnog oblika, nakon sedmog dana bolesti. Primjenjuje se intravenski, najdulje deset dana (29).

Tocilizumab je antagonist interleukina 6 (IL-6) koji se može primijeniti u bolesnika s pogoršanjem kliničkog stanja, progresijom hipoksemije i vjerojatnim sindromom prekomjernog lučenja citokina. Precizni kriteriji nisu definirani, ali uvođenje tocilizumaba treba razmotriti u slučaju vrućice uz jedan od slijedećih nalaza: CRP  $\geq$  200mg/L, IL-6  $>$  40pg/mL ili feritin  $\geq$  2000ng/mL. Važno je isključiti postojanje teže konkomitantne infekcije (29).

Simptomatsko liječenje COVID-19-a podrazumijeva: nadomjesnu terapiju kisikom, antitrombotičku profilaksu, antipirezu, primjenu anksiolitika i nadoknadu tekućine intravenskim infuzijama (29).

Preporuča se primjena kisika na nosni kateter ili preko maske. Ciljna saturacija hemoglobina kisikom je iznad 90%. Kombiniraju se različite vrijednosti protoka i koncentracije kisika u udahnutom zraku. Bolesnike treba poticati da leže potrbuške ili na boku u slučaju snižene saturacije. Ako uz sve ove mjere saturacija nije zadovoljavajuća, bolesnike treba premjestiti u JIL (jedinica intenzivnog liječenja) te prema potrebi intubirati i započeti s mehaničkom ventilacijom (29).

U svih hospitaliziranih odraslih bolesnika obavezno je primjenjivati niskomolekularni heparin (enoksaparin) u profilaktičkim dozama. U slučaju nastanka duboke venske tromboze (DVT) ili plućne embolije (PE), preporuča se prijeći na terapijske doze u trajanju od 10 dana. Trudnice i dojilje također mogu primati niskomolekularni heparin (29).

Paracetamol u oralnom ili intravenskom obliku preporuča se za antipirezu. Redovita primjena, 4 do 6 puta dnevno, indicirana je u visoko febrilnih bolesnika. Može se koristiti i ibuprofen. Anksiolitici se primjenjuju zbog težine bolesti, neizvjesnog ishoda, dugotrajne hospitalizacije i izolacije te odvojenosti od obitelji. Po potrebi treba konzultirati i psihijatra. Bolesnici koji ne uzimaju dovoljnu količinu hrane i tekućine kandidati su za intravensku primjenu infuzije. Važno je izbjeći nepotrebno volumno opterećenje (29).

Asimptomatska infekcija ne zahtjeva liječenje. Blagi oblik bolesti, bez prisutnih čimbenika rizika (MEWS *score*  $\leq 2$ ), zahtjeva samo simptomatsko liječenje. U slučaju srednje teškog oblika bolesti (MEWS *score*  $\leq 2$ ) potrebno je provoditi simptomatsko liječenje, razmotriti jedan od antivirusnih ili imunomodulacijskih lijekova i bolesnika hospitalizirati. Teški oblik bolesti (MEWS *score* = 3-4) zahtjeva simptomatsko liječenje, hospitalizaciju te primjenu jednog od imunomodulacijskih lijekova i remdesivira istodobno. Na isti način trebaju biti liječeni i bolesnici s kritičnim oblikom bolesti (MEWS *score*  $\geq 5$ ), uz obaveznu hospitalizaciju u JIL (29).

### **1.2.6. Prevencija**

Ključni postupci koji ograničavaju širenje SARS-CoV-2-a su: edukacija stanovništva, izolacija, prevencija, kontroliranje prenošenja i liječenje zaraženih osoba. Neke od mjera koje sprječavaju širenje bolesti su: izbjegavanje rukovanja, socijalno distanciranje na udaljenosti od najmanje dva metra, redovito pranje ruku u trajanju od minimalno 20 sekundi, korištenje 60% alkohola za dezinfekciju ruku, izbjegavanje dodirivanja lica prljavim rukama. Nošenje kirurških ili respiratornih maski, također smanjuje rizik širenja infekcije. S druge strane, nošenje zaštitnih rukavica nije opravdano jer se brzo kontaminiraju pa je bolji izbor redovito pranje ruku (30).

### **1.2.7. Cijepljenje**

Visoka virulencija SARS-CoV-2-a i nepredvidiv klinički tijek COVID-19-a doveli su do potrebe za razvojem cjepiva. Prema načinu djelovanja, cjepiva koja se koriste u Hrvatskoj možemo podijeliti na mRNA i vektorska cjepiva. Postoje i cjepiva koja koriste umrtvljeni virus ili podjedinice virusa, ali se kod nas ne koriste (31, 32).

Moderna i BioNTech/Pfizer cjepiva koriste tehniku rekombinantne mRNA. Primjenjuju se u dvije doze, s razmakom od 3 do 6 tjedana za Pfizer i 4 tjedna za Modernu. Glasnička RNA omotana je termonestabilnim lipidnim omotačem, zbog čega ova cjepiva zahtijevaju skladištenje na niskim temperaturama. Mehanizam djelovanja cjepiva je da mRNA uđe u stanicu i na ribosomima potakne sintezu proteina „šiljka“ koji je strukturni protein SARS-CoV-2-a. Protein „šiljka“ zatim bude izbačen iz stanice, što aktivira imunološki sustav i dovodi do stvaranja zaštitnih protutijela. Nakon druge doze, broj protutijela je viši. Učinkovitost ovih cjepiva iznosi od 90 do 95% (33, 34).

AstraZeneca i Janssen su cjepiva koja koriste adenovirus kao vektor. Adenovirus na svojoj površini ima protein „šiljka“ specifičan za SARS-CoV-2. Nakon ulaska u organizam ovaj protein aktivira imunološki sustav što dovodi do stvaranja specifičnih protutijela. Cjepivo AstraZeneca primjenjuje se u dvije doze, s razmakom od 4 do 12 tjedana, a učinkovitost iznosi oko 63%. Ovo cjepivo koristi adenovirus čimpanze. Za razliku od AstraZenece, cjepivo Janssen koristi humani adenovirus kao vektor i primjenjuje se u jednoj dozi, s učinkovitosti oko 74%. Oba cjepiva pružaju visoku zaštitu od razvoja teškog oblika bolesti (35, 36).

Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije, do kraja svibnja 2021. godine, primijenjeno je više od 2 milijarde doza cjepiva. Potpuno je cijepljeno više od 448 milijuna ljudi, što je oko 5,7% ukupnog svjetskog stanovništva (18).

### **1.2.8. Komplikacije**

Komplikacije COVID-19-a mogu se očitovati u brojnim organskim sustavima, a ovise o bolesnikovoj dobi i komorbiditetima. Pretilost, šećerna bolest, kronična plućna bolest, kardiovaskularne bolesti, kronične bubrežne i jetrene bolesti te neoplazme povećavaju rizik za razvoj komplikacija. Najčešća je komplikacija razvoj teškog oblika bolesti koji progredira do akutne respiratorne insuficijencije, ARDS-a, multiorganskog zatajenja i smrti. Akutna renalna insuficijencija najčešća je ekstrapulmonalna manifestacija COVID-19-a, a povezana je s visokim rizikom smrtnosti. Osim toga, bolesnici s COVID-19-om imaju povećan rizik za razvoj protrombotskih komplikacija, kao što su: plućna embolija, duboka venska tromboza, infarkt miokarda, ishemični moždani udar i arterijska tromboza. Komplikacije vezane za kardiovaskularni sustav su: maligne aritmije, kardiomiopatije ili kardiogeni šok. U gastrointestinalnom sustavu može se razviti: ishemija crijeva, krvarenje, pankreatitis ili ileus. Povećana je učestalost neuroloških i psihijatrijskih bolesti nakon preboljene SARS-CoV-2 infekcije (17).

### 1.3. Karakteristike SARS-CoV-2 infekcije u bolesnika sa šećernom bolesti

Iako su bolesnici sa šećernom bolesti skloniji infekcijama, za sada nema dokaza da imaju veću vjerojatnost infekcije SARS-CoV-2-om. Međutim, klinička slika COVID-19-a u ovih bolesnika može biti znatno lošija, a komplikacije i smrtni ishodi uvelike češći. Dakle, šećerna je bolest prepoznata kao jedan od komorbiditeta koji povećava rizik za razvoj teškog oblika bolesti, akutnog respiratornog sindroma i smrtnog ishoda. Povezanost SARS-CoV-2 infekcije i šećerne bolesti uvelike ovisi o dobi bolesnika i postojanju hipertenzije. Utjecaj šećerne bolesti na klinički tijek infekcije više je izražen u mlađih bolesnika, koji nemaju povišeni arterijski tlak (37, 38).

Klinički tijek i ishode COVID-19-a u bolesnika sa šećernom bolesti pogoršava starija životna dob, pretilost, hipertenzija i prisutnost kardiovaskularnih bolesti te neregulirana glikemija. Poremećaj imunološkog sustava, kao osnovna karakteristika ovih bolesnika, ključan je čimbenik u razvoju teškog oblika infekcije. Urođena imunost, prva linija obrane od infekcije, ugrožena je u bolesnika s nekontroliranom šećernom bolesti. Čak i kratkotrajna hiperglikemija kompromitira prirodenu imunost. Nadalje, pojačano je izražen proupalni citokinski odgovor, što povećava rizik za razvoj ARDS-a (39, 40).

Za objašnjenje povezanost COVID-19-a i šećerne bolesti važna je uloga ACE2. ACE2 je glikoprotein tipa 1 koji se nalazi na epitelnim stanicama pluća, bubrega, probavnog sustava i mokraćnoga mjehura. Njegova je fiziološka uloga cijepanje molekule angiotenzina 1 i u manjoj mjeri angiotenzina 2 na manje peptide. Kompleks ACE2/angiotenzin (1-7) važan je protuupalni čimbenik u plućima. Ekspresija ACE2 je smanjena u bolesnika sa šećernom bolesti, vjerojatno zbog neenzimske glikacije bjelancevina, stoga je povećan rizik za razvoj ARDS-a (41).

S druge strane, bolesnici sa šećernom bolesti mogu imati i povećanu ekspresiju ACE2. SARS-CoV-2 se veže na ACE2 kao na receptor pomoću kojega ulazi u stanice. Stoga, povećana ekspresija također povećava rizika za razvoj teške kliničke slike COVID-19-a. Uzrok povećanoj ekspresiji ACE2 česta je primjena inhibitora ACE (engl. *angiotensin-converting enzyme inhibitors* - ACEi) i blokatora angiotenzin receptora (engl. *angiotensin II receptor blockers* - ARB) za liječenje arterijske hipertenzije u bolesnika sa šećernom bolesti. Dokazano je da se primjenom ovih lijekova povećava ekspresija ACE2 (41).

Osim pluća, koja su primarno zahvaćen organ, COVID-19 djeluje na druge organske sustave, među kojima i na kardiovaskularni sustav. Kardiovaskularne komplikacije COVID-19-

a, kao što su miokarditis, akutno zatajenje srca, akutni koronarni sindrom i novonastala fibrilacija atrija, češće su u bolesnika sa šećernom bolesti (42).

Liječenje je šećerne bolesti u doba COVID-19 pandemije vrlo izazovno. Stoga dolazi do disregulacije glikemije i povećane učestalosti komplikacija, kao što su: infekcije, hiperosmolarna koma i ketoacidoza (39).

Bolesnici sa šećernom bolesti moraju se pridržavati uputa Nacionalnog stožera civilne zaštite, koje uključuju: pravila o socijalnom distanciranju, redovitom pranju ruku, korištenju sredstava za dezinfekciju površina, prekrivanju usta i nosa maramicom prilikom kašljanja ili kihanja itd (39).

Važno je da se bolesnici na vrijeme pripreme za slučaj obolijevanja od COVID-19-a. Trebaju ostati kući u izolaciji, kontaktirati svoga liječnika, osigurati dovoljnu količinu lijekova i trakica, pripremiti zalihu jednostavnih ugljikohidrata za slučaj hipoglikemije, osigurati dovoljan unos tekućine, primjenjivati „pravila za dane bolesti“ koja se inače koriste u akutnim infekcijama, osigurati glukagon za slučaj teške hipoglikemije i u slučaju pojave ugrožavajućih znakova (otežano disanje, kratkoća daha, bol u prsima, pritisak u prsima, zbunjenost, plavkaste usnice ili lice) pozvati hitnu medicinsku pomoć (39).

Pravila za dane bolesti pamte se SICK algoritmom:

- S (engl. *sugar*): provjeravati glikemiju svakih dva do tri sata ili češće i korigirati ako su visoke vrijednosti;
- I (engl. *insulin*): uvijek nastaviti primjenjivati inzulin, unatoč bolesti, kako bi se izbjegla dijabetička ketoacidoza;
- C (engl. *carb*): osigurati unos ugljikohidrata i piti dosta tekućine (30 do 100 ml/sat);
- K (engl. *ketones*): provjeravati ketone u krvi ili urinu svaka četiri sata. Ako su ketoni prisutni, uzeti brzodjelujući inzulin i piti puno vode (39).

Važno je poznavati osnovne patofiziološke učinke lijekova za liječenje šećerne bolesti tipa 2 na COVID-19 radi odabira najprikladnijeg lijeka (43).

Liječenje metforminom može se nastaviti kod blažih slučajeva zaraze koji se liječe u kućnim uvjetima. U hospitaliziranih bolesnika treba ga primjenjivati uz dodatan oprez. Ako se razvije teška klinička slika, uz pogoršanje bubrežne i jetrene funkcije, treba ga izostaviti. Komplikacije koje metformin može izazvati u COVID-19 bolesnika su dehidracija i laktična acidoza. Poseban oprez potreban je kod primjene pioglitazona jer povećava rizik pneumonije u usporedbi s drugim oralnim hipoglikemicima. S druge strane, pioglitazon u maloj dozi od 15 mg dnevno može djelovati protektivno na citokinsku oluju izazvanu COVID-19-om. Derivate

sulfonilureje potrebno je izbjegavati u hospitaliziranih bolesnika s težom kliničkom slikom jer postoji rizik od hipoglikemija. Smatraju se sigurnim u bolesnika s blažom ili srednje teškom kliničkom slikom. Gliklazid, moderan pripravak preparata sulfonilureje, preporučuje se svim bolesnicima sa šećernom bolesti tipa 2 i COVID-19-om jer je siguran kod bubrežnog oštećenja i srčane bolesti te ima manji rizik za razvoj hipoglikemija (43).

Pokazano je da DPP-4 inhibitori mogu prevenirati i reducirati rizik i progresiju akutnih respiratornih komplikacija, odnosno citokinske oluje. U tijeku je više kliničkih studija koje to nastoje dokazati i u praksi (43).

Terapija GLP-1 agonistima pokazala se sigurna i učinkovita u bolesnika na respiratoru. Međutim, nedovoljno je podataka o sigurnosti da bi se ona mogla preporučiti u teško i kritično oboljelih. Dakle, preporučuje se samo kod blaže i srednje teškog oblika bolesti (43).

SGLT-2 inhibitori potiču glukozuriju, smanjene tjelesne težine i arterijskog tlaka. S obzirom na to da je SARS-CoV-2 infekcija često udružena sa smanjenim unosom hrane, dehidracijom i pogoršanjem bubrežne funkcije, učinci ovih lijekova lako dovode do razvoja euglikemijske ketoacidoze. U bolesnika s blažom kliničkom slikom može se nastaviti terapija SGLT-2 inhibitorima uz oprez i nadzor, dok se u svih ostalih COVID-19 bolesnika preporučuje ukinuti terapiju (43).

Preporučuje se primjena isključivo inzulinske terapije u bolesnika s teškom kliničkom slikom i respiratornim komplikacijama. Najčešće se koristi kratkodjelujući humani inzulin u 4 dnevne doze, a u kritično bolesnih aplicira se u kontinuiranoj infuziji (43).

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

Cilj ovog istraživanja jest usporediti karakteristike SARS-CoV-2 infekcije u hospitaliziranih bolesnika s COVID-19 i šećernom bolesti u odnosu na hospitalizirane bolesnike s COVID-19 bez šećerne bolesti.

Hipoteze istraživanja su:

1. Simptomi COVID-19 učestaliji su u bolesnika sa šećernom bolesti u usporedbi s kontrolnim ispitanicima.
2. U bolesnika s COVID-19 i šećernom bolesti učestalija je bila obostrana upala pluća u usporedbi s kontrolnim ispitanicima.
3. Vrijednosti laboratorijskih pokazatelja upalne aktivnosti veće su u bolesnika s COVID-19 i šećernom bolesti u usporedbi s kontrolnim ispitanicima.
4. Smrtni su ishodi češći u bolesnika s COVID-19 i šećernom bolesti u usporedbi s kontrolnim ispitanicima.



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

### **3.1. Opis istraživanja**

Provedeno je istraživanje s obzirom na pristup retrospektivno. Svi su podatci prikupljeni iz elektronske baze podataka Kliničkog bolničkog centra Split. Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu i Kliničkog bolničkog centra Split te je napravljeno prema smjernicama Helsinške deklaracije.

### **3.2. Ispitanici**

U svrhu istraživanja prikupljeni su podatci o 219 bolesnika, hospitaliziranih u razdoblju od veljače do srpnja 2020. godine, kojima je potvrđena infekcija SARS-CoV-2-om. Kriterij uključenja bio je pozitivan PCR test na SARS-CoV-2 i dob bolesnika veća od 18 godina. Ispitanici su podijeljeni u dvije skupine. U glavnu su skupinu uključeni podatci o 53 ispitanika koji su hospitalizirani zbog COVID-19 sa šećernom bolesti, a u kontrolnu skupinu podatci o 166 ispitanika koji su hospitalizirani zbog COVID-19, a koji nemaju šećernu bolest.

### **3.3. Metode prikupljanja podataka**

Za potrebe ovog istraživanja prikupljeni su sljedeći podatci: dob, spol, anamnestički podatci o prisustvu šećerne bolesti, hipertenzije, kronične bubrežne bolesti, kardiovaskularne bolesti, malignih tumora i preboljenog cerebrovaskularnog infarkta. Za sve ispitanike prikupljeni su podatci o simptomima pri prijemu u bolnicu koji su uključivali: prisustvo vrućice, zimicu, tresavicu, dispneju, bol u prsima, grlobolju, gubitak njuha i okusa, mučninu, povraćanje, bol u trbuhu, proljev, slabost, malaksalost, mialgiju, artralgijsku bol, glavobolju i osip. Laboratorijski parametri pri prijemu bolesnika su uključivali vrijednosti: leukocita, CRP-a, prokalcitonina, LDH-a i d-dimera. Prikupljeni su podatci o radiološkom nalazu pluća pri prijemu bolesnika, uporabi mehaničke ventilacije tijekom hospitalizacije te smrtnom ishodu.

### **3.4. Statistička obrada podataka**

Za statističku analizu podataka korišteni su računalni programi Microsoft Excel za sučelje Windows verzija 13.0 (Microsoft Corporation) i SPSS 19.0 (IBM Corp, Armonk, NY). Za analizu dobi i vrijednosti laboratorijskih parametara korišten je Mann-Whitney U-test. Hi-kvadrat test korišten je za analizu povezanosti kategorijskih varijabli, dok je kod manjih uzoraka zamijenjen Fisherovim egzaktnim testom. D'Agostino-Pearson test korišten je za procjenu normalnosti distribucije podataka. Kvantitativni podatci, dob i laboratorijski parametri opisani su medijanom i interkvartilnim rasponom 25-75. Vrijednosti kategorijskih varijabli izražene su apsolutnim brojevima i postotcima. Razina statističke značajnosti postavljena je na  $P < 0,05$ .

## **4. REZULTATI**

Ispitanici se nisu statistički značajno razlikovali u dobi ( $P=0,193$ ) ni u spolu ( $P=0,802$ ). Hipertenzija i maligni tumori bili su značajno češći u ispitanika sa šećernom bolesti ( $P<0,001$ ;  $P=0,005$ ). Između ispitivanih skupina nije bilo značajne razlike u prisustvu: kronične bubrežne bolesti ( $P=0,364$ ), kardiovaskularne bolesti ( $P=0,338$ ) i preboljenog cerebrovaskularnog inzulta ( $P=0,401$ ) (Tablica 4).

**Tablica 4.** Osnovna obilježja i komorbiditeti ispitanika.

| Parametri                                  | Ispitanici sa<br>šećernom bolesti i<br>COVID-19<br>(n=53) | Kontrolna skupina<br>(n=166) | $P^*$              |
|--|---|------------------------------|--------------------|
| Dob,<br>medijan<br>(interkvartilni raspon) | 78 (70 - 83)  | 76,5 (72 - 81)               | 0,193 <sup>†</sup> |
| Žene                                       | 32 (60,38)  | 97 (58,43)                   | 0,802              |
| Muškarci                                   | 21 (39,62)  | 69 (41,57)                   |                    |
| Hipertenzija                               | 42 (79,25)  | 82 (49,4)                    | <0,001             |
| Maligni tumori                             | 10 (18,87)  | 10 (6,02)                    | 0,005              |
| KVB <sup>a</sup>                           | 10 (18,87)  | 42 (25,3)                    | 0,338              |
| KBB <sup>b</sup>                           | 3 (5,66)  | 4 (6,02)                     | 0,364 <sup>‡</sup> |
| Preboljeli CVI <sup>c</sup>                | 11 (20,75)  | 44 (26,51)                   | 0,401              |

Podatci su prikazani kao apsolutni brojevi (postotci), osim ako nije drugačije naznačeno

\* hi-kvadrat test

† Mann-Whitney U test

‡ Fisherov egzaktni test

<sup>a</sup> kardiovaskularna bolest

<sup>b</sup> kronična bubrežna bolest

<sup>c</sup> cerebrovaskularni inzult

Ispitanici u skupini sa šećernom bolesti i kontrolni ispitanici nisu se značajno razlikovali u učestalosti simptoma uključujući: vrućicu ( $P=0,151$ ), zimicu i tresavicu ( $P=0,379$ ), bol u prsima ( $P=1,000$ ), dispneju ( $P=0,053$ ), grlobolju ( $P=0,370$ ), gubitak njuha i okusa ( $P=0,769$ ), mučninu i povraćanje ( $P=0,335$ ), bol u trbuhu ( $P=1,000$ ), proljev ( $P=0,525$ ), slabost i malaksalost ( $P=0,201$ ), mialgiju i artralgiiju ( $P=0,784$ ), glavobolju ( $P=0,532$ ) i osip ( $P=0,426$ ) (Tablica 5).

Nije bilo statistički značajne razlike u učestalosti uporabe mehaničke ventilacije između skupine ispitanika sa šećernom bolesti i kontrolne skupine ( $P=0,734$ ) (Tablica 5).

**Tablica 5.** Usporedba učestalosti simptoma COVID-19 u ispitivanim skupinama.

| Parametri  | Ispitanici sa šećernom bolesti i COVID-19 (n=53) | Kontrolna skupina (n=166) | P      |
|--|--|---------------------------|--------|
| Vrućica  | 26 (49,06)                                       | 100 (60,24)               | 0,151* |
| Zimica i tresavica   | 7 (13,2)   | 15 (9,04)                 | 0,379* |
| Dispneja   | 20 (37,74)                                       | 40 (24,1)                 | 0,053* |
| Bol u prsima   | 4 (7,55)   | 13 (7,83)                 | 1,000† |
| Grlobolja  | 7 (13,2)   | 30 (18,07)                | 0,370* |
| Gubitak njuha i okusa  | 3 (5,66)   | 14 (8,43)                 | 0,769† |
| Mučnina i povraćanje   | 5 (9,43)   | 9 (5,42)                  | 0,335† |
| Bol u trbuhu   | 1 (1,89)   | 4 (2,41)                  | 1,000† |
| Proljev  | 6 (11,32)  | 14 (8,43)                 | 0,525* |
| Slabost i malaksalost  | 7 (13,2)   | 30 (18,07)                | 0,201* |
| Mialgija i artralgija  | 5 (9,43)   | 14 (8,43)                 | 0,784† |
| Glavobolja   | 2 (3,77)   | 13 (7,83)                 | 0,532† |
| Osip   | 1 (1,89)   | 1 (0,6)                   | 0,426† |
| Respiratorna insuficijencija ovisna o mehaničkoj ventilaciji | 8 (15,09)  | 22 (13,25)                | 0,734* |

Podatci su prikazani kao apsolutni brojevi (postotci)

\* hi-kvadrat test

† Fisherov egzaktni test

Radiološki nalaz bez opisane upale pluća zabilježen je češće u bolesnika sa šećernom bolesti i COVID-19 u usporedbi s kontrolnim ispitanicima, ali nije zabilježena statistički značajna razlika među promatranim skupinama (47,17% vs. 37,95%;  $P=0,233$ ) (Tablica 6, Slika 1).

Skupina ispitanika sa šećernom bolesti imala je manji postotak radiološki opisane jednostrane upale pluća u odnosu na kontrolnu skupinu, ali nije ustanovljena statistički značajna razlika među promatranim skupinama (13,2% vs 18,6%;  $P=0,360$ ) (Tablica 6, Slika 1).

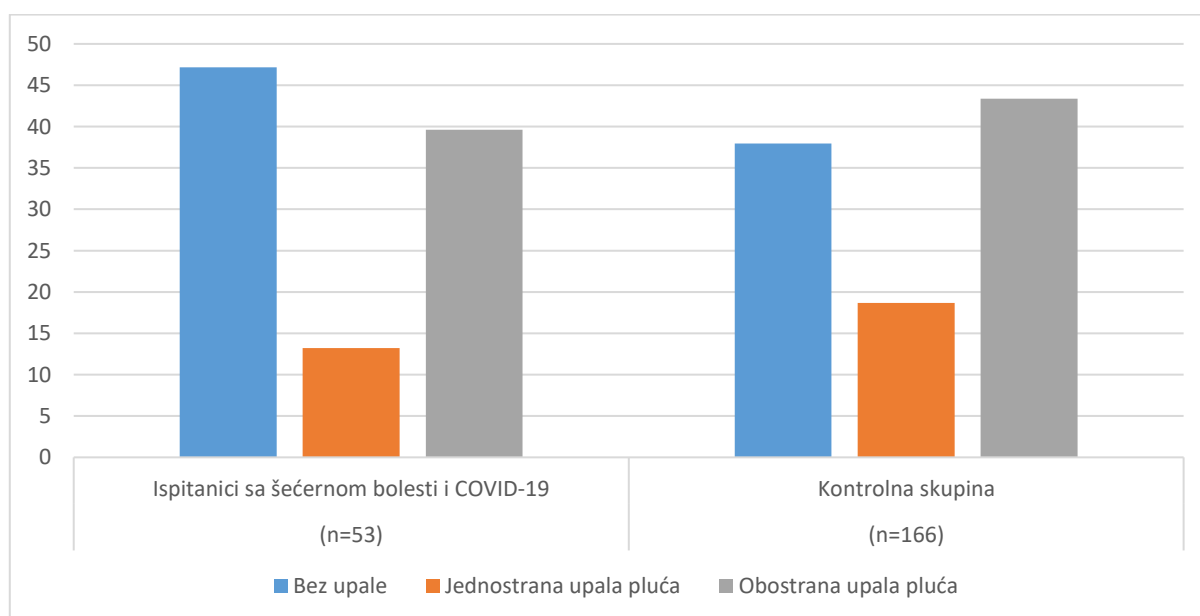
Iako su ispitanici sa šećernom bolesti imali manji postotak radiološki opisane obostrane upale pluća u usporedbi s kontrolnom skupinom, nije zabilježena statistički značajna razlika među promatranim skupinama (39,62% vs 43,37%;  $P=0,231$ ) (Tablica 6, Slika 1).

**Tablica 6.** Usporedba analize rendgenske snimke pluća u ispitivanim skupinama.

| Parametri               | Ispitanici sa šećernom bolesti i COVID-19 (n=53) | Kontrolna skupina (n=166) | $P^*$ |
|-------------------------|--|---------------------------|-------|
| Bez upale               | 25 (47,17)                                       | 63 (37,95)                | 0,233 |
| Jednostrana upala pluća | 7 (13,2)   | 31 (18,67)                | 0,360 |
| Obostrana upala pluća   | 21 (39,62)                                       | 72 (43,37)                | 0,231 |

Podatci su prikazani kao apsolutni brojevi (postotci)

\* hi-kvadrat test



**Slika 1.** Usporedba analize rendgenske snimke pluća u ispitivanim skupinama.

Podatci su prikazani kao postotci.

Nije zabilježena statistički značajna razlika u broju leukocita između skupine ispitanika sa šećernom bolesti i kontrolne skupine ( $P=0,226$ ). Vrijednosti CRP-a, prokalcitonina, LDH-a i d-dimera također nisu bile statistički značajno različite između ispitivanih skupina ( $P=0,240$ ;  $P=0,074$ ;  $P=0,765$ ;  $P=0,915$ ) (Tablica 7).

**Tablica 7.** Usporedba laboratorijskih parametara u ispitivanim skupinama.

| Parametri                                 | Ispitanici sa šećernom bolesti i COVID-19 (n=53) | Kontrolna skupina (n=166) | $P^*$ |
|---|--|---------------------------|-------|
| Leukociti ( $\times 10^9/\text{mL}$ )     | 6,7 (4 – 9,05)                                   | 6 (5 – 8,5)               | 0,226 |
| CRP <sup>a</sup> (mg/L)                   | 48,65 (18 – 110,1)                               | 40,9 (20 – 105,33)        | 0,240 |
| Prokalcitonin ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) | 0,18 (0,11 – 0,35)                               | 0,095 (0,01 – 0,41)       | 0,074 |
| LDH <sup>b</sup> (U/L)                    | 231 (190 - 337)                                  | 240,5 (200 – 349,75)      | 0,765 |
| D-dimeri ( $\mu\text{g}/\text{L}$ )       | 0,97 (0,6 – 2,31)                                | 1,03 (0,32 – 2,18)        | 0,915 |

Podatci su prikazani kao medijan (interkvartilni raspon)

\* Mann-Whitney U test

<sup>a</sup> C reaktivni protein

<sup>b</sup> laktat dehidrogenaza

Udio bolesnika s COVID-19 i šećernom bolesti koji su umrli bio je veći u odnosu na kontrolnu skupinu, ali nije ustanovljena statistički značajna razlika među promatranim skupinama (24,53% vs 17,47%;  $P=0,256$ ) (Tablica 8).

**Tablica 8.** Usporedba ishoda u ispitivanim skupinama.

| Parametri  | Ispitanici sa šećernom bolesti i COVID-19 (n=53) | Kontrolna skupina (n=166) | $P^*$ |
|------------|--|---------------------------|-------|
| Umrli      | 13 (24,53)                                       | 29 (17,47)                | 0,256 |
| Preživjeli | 40 (75,47)                                       | 137 (82,53)               |       |

Podatci su prikazani kao apsolutni brojevi (postotci)

\* hi-kvadrat test



## **5. RASPRAVA**

U ovom istraživanju, uspoređujući karakteristike SARS-CoV-2 infekcije u hospitaliziranih bolesnika s COVID-19 i šećernom bolesti u odnosu na bolesnike s COVID-19 bez šećerne bolesti, nije pronađena značajno veća učestalost karakterističnih simptoma COVID-19 u bolesnika sa šećernom bolesti. Nadalje, u bolesnika sa šećernom bolesti i COVID-19 nije bila značajno veća učestalost uporabe mehaničke ventilacije, niti značajno veći postotak rendgenskih nalaza obostranih upala pluća te smrtnih ishoda. Vrijednosti laboratorijskih pokazatelja akutne upale, uključujući leukocite, CRP, prokalcitonin, LDH i d-dimere, također se nisu statistički značajno razlikovale između ispitanika sa šećernom bolesti i kontrolne skupine. Među brojnim komorbiditetima koji pogoršavaju klinički tijek COVID-19 izdvaja se šećerna bolest. Od samoga je početka pandemije interakcija ovih dviju bolesti tema brojnih studija u znanstvenim publikacijama (37, 38, 44).

U ovom istraživanju nismo pronašli statistički značajnu razliku učestalosti simptoma s COVID-19 između ispitivanih skupina. Studija Suna i suradnika također nije pokazala značajnu razliku između bolesnika sa šećernom bolesti i kontrolnih ispitanika u pojavi simptoma COVID-19 uključujući: vrućicu, kašalj, dispneju, mialgiju, artralgiu, glavobolju, grlobolju, mučninu i povraćanje (44).

Jedan od najvažnijih kliničkih simptoma COVID-19 jest dispneja koja je u ovom istraživanju bila češće zastupljena u bolesnika sa šećernom bolesti u usporedbi s kontrolnim ispitanicima. Prema preporukama Američkog nacionalnog zavoda za zdravlje, dispneja se pojavljuje u umjerenom, teškom ili kritičnom obliku COVID-19 (24). Meta-analiza Huanga i suradnika također pokazuje da je šećerna bolest povezana s teškom kliničkom slikom COVID-19 koja uključuje dispneju (37).

U ovoj studiji nije dokazana statistički značajna razlika u razvoju respiracijske insuficijencije ovisne o mehaničkoj ventilaciji. S druge strane, istraživanje Suna i suradnika, ukazuje na povećanu pojavu respiracijske insuficijencije u bolesnika sa šećernom bolesti (44). Poznato je da šećerna bolest povećava rizik za razvoj respiracijske insuficijencije u mlađih bolesnika (37). S obzirom na to da su svi ispitanici u našoj studiji starije životne dobi, moguće je da je utjecaj šećerne bolesti na razvoj respiracijske insuficijencije u njih manje izražen. Potrebno je provesti istraživanje s većim brojem ispitanika mlađe životne dobi.

S obzirom na to da bolesnici sa šećernom bolesti imaju veći rizik za razvoj COVID-19 pneumonije, za očekivati je da će i radiološki nalazi pluća češće pokazivati patološke promjene (45). U našem istraživanju nije pronađena statistički značajna razlika u nalazima rendgena pluća. Ovaj rezultat u skladu je sa studijom Suna i suradnika. Međutim, u navedenoj su studiji

bolesnici praćeni i nakon oporavka te je zabilježena znaćajno sporija regresija promjena u bolesnika sa šećernom bolesti (44).

Studija Lagadinoua i suradnika ukazuje na lošiju prognozu COVID-19 u bolesnika s povišenim vrijednostima CRP-a, LDH-a i d-dimera (46). Prema istraživanju Apicella i suradnika, povećan broj leukocita i povišena koncentracija prokalcitonina također pogoršavaju klinički tijek infekcije (40). U ovoj studiji nije zabilježena statistički znaćajna razlika između ispitanika sa šećernom bolesti i kontrolne skupine u vrijednostima leukocita, CRP-a, prokalcitonina, LDH-a i d-dimera. Više razlićitih istraživanja također nije pronašlo razliku u vrijednostima CRP-a, LDH-a, d-dimera i prokalcitonina između COVID-19 bolesnika sa šećernom bolesti i kontrolne skupine (47, 48). Sun i suradnici zabilježili su statistički znaćajno veći broj leukocita u bolesnika sa šećernom bolesti i COVID-19, u odnosu na kontrolnu skupinu, ali mehanizam nastanka nije razjašnjen (44). Potrebna su daljnja istraživanja, s većim brojem ispitanika, češćim uzorkovanjem krvi i praćenjem dinamike promjena laboratorijskih parametra.

Meta-analiza Coronae i suradnika pokazuje da je šećerna bolest ćimbenik rizika za smrt od SARS-CoV-2 infekcije (49). U ovom istraživanju nismo zabilježili statistički znaćajnu razliku u smrtnosti između skupine bolesnika sa šećernom bolesti i COVID-19 i kontrolne skupine. Moguće objašnjenje ovakvoga ishoda je starija dob ispitanika obiju skupina. Opsežnim sustavnim pregledom Mehraena i suradnika, starost bolesnika je među najznaćajnijim ćimbenicima rizika za smrt od COVID-19 (50). Šećerna bolest i hipertenzija prediktori su lošeg ishoda, ali u većoj mjeri u mlađih bolesnika (50).

Iako je ova studija donijela neka nova saznanja o obilježjima COVID-19 u bolesnika sa šećernom bolesti, važno je naglasiti njezina ogranićenja. Uzorak (n=219) je vrlo malen, stoga se rezultati ovog istraživanja ne mogu poopćiti na cijelu populaciju bolesnika sa šećernom bolesti. Nadalje, ispitivane skupine su se razlikovale po udjelima komorbiditeta koji mogu utjecati na rezultate. Primjerice, u skupini bolesnika sa šećernom bolesti bio je veći udio hipertenzije. Nadalje, istraživanje nije uključilo duljinu trajanja, regulaciju i terapiju šećerne bolesti što može utjecati na rezultate u skupini bolesnika s COVID-19 i šećernom bolesti.

Potrebna su daljnja klinićka istraživanja na većem broju ispitanika kako bi se razjasnio kompleksni utjecaj šećerne bolesti na karakteristike SARS-CoV-2 infekcije u bolesnika sa šećernom bolesti.

## **6. ZAKLJUČCI**

1. Istraživanjem nije potvrđena hipoteza da je učestalost simptoma COVID-19 veća u bolesnika sa šećernom bolesti u odnosu na kontrolne ispitanike.
2. Učestalost obostrane upale pluća nije se značajno razlikovala u bolesnika s COVID-19 i šećernom bolesti u odnosu na kontrolne ispitanike.
3. Vrijednosti laboratorijskih pokazatelja upalne aktivnosti nisu bile značajno veće u bolesnika s COVID-19 i šećernom bolesti u odnosu na kontrolne ispitanike.
4. Smrtni ishodi u bolesnika s COVID-19 i šećernom bolesti nisu bili značajno češći u usporedbi s kontrolnim ispitanicima.

## **7. POPIS CITIRANE LITERATURE**

1. American Diabetes A. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2014;37:81-90.
2. 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.
3. American Diabetes A. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020;47:14-90.
4. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Dijabetes [Internet]. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2021 [citirano 21. lipnja. 2021.]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-prevenција-nezaraznih-bolesti/odjel-za-koordinaciju-i-provođenje-programa-i-projekata-za-prevenciju-kronicnih-nezaraznih-bolest/dijabetes/>
5. International Diabetes Federation. Diabetes facts and figures [Internet]. Brussels: International Diabetes Federation; 2020 [citirano 21. lipnja 2021.]. Dostupno na: <https://idf.org/aboutdiabetes/what-is-diabetes/facts-figures.html>
6. 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.
7. American Diabetes Association. Diagnosis [Internet]. Arlington: American Diabetes Association; 2021 [citirano 21. lipnja 2021.]. Dostupno na: <https://www.diabetes.org/a1c/diagnosis>
8. 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.
9. Nolte MS. Hormoni gušterače i lijekovi za liječenje šećerne bolesti. U: Katzung BG, Maters SB, Trevor AJ, urednici. *Temeljna i klinička farmakologija*. Jedanaesto izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. str. 727-49.
10. 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

11. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S i sur. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabetes Care*. 2013;36:1384-95.
12. Fayfman M, Pasquel FJ, Umpierrez GE. Management of hyperglycemic crises: diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Med Clin North Am*. 2017;101:587-606.
13. Pasquel FJ, Umpierrez GE. Hyperosmolar hyperglycemic state: a historic review of the clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Diabetes Care*. 2014;37:3124-31.
14. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32:1335-43.
15. Papatheodorou K, Banach M, Bekiari E, Rizzo M, Edmonds M. Complications of Diabetes 2017. *J Diabetes Res*. 2018;2018:3086167.
16. Casqueiro J, Casqueiro J, Alves C. Infections in patients with diabetes mellitus: a review of pathogenesis. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012;16:27-36.
17. StatPearls [Internet]. San Francisco: StatPearls; 2021. Features, evaluation and treatment of coronavirus [citirano 23. lipnja 2021.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/#!po=98.8722>
18. World Health Organization. WHO coronavirus (COVID-19) dashboard [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2021 [citirano 25. lipnja 2021.]. Dostupno na: <https://covid19.who.int/>
19. Vlada Republike Hrvatske. Konoravirus.hr [Internet]. Zagreb: Vlada Republike Hrvatske; 2021 [citirano 25. lipnja 2021.]. Dostupno na: <https://www.koronavirus.hr/>
20. Li J, Huang DQ, Zou B, Yang H, Hui WZ, Rui F i sur. Epidemiology of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes. *J Med Virol*. 2021;93:1449-58.
21. Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: a review. *Clin Immunol*. 2020;215:108427.
22. Grant MC, Geoghegan L, Arbyn M, Mohammed Z, McGuinness L, Clarke EL i sur. The prevalence of symptoms in 24,410 adults infected by the novel coronavirus (SARS-CoV-2; COVID-19): a systematic review and meta-analysis of 148 studies from 9 countries. 2020;15:e0234765.



23. 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.
24. National Institutes of Health. Clinical spectrum of SARS-CoV-2 infection [Internet]. Bethesda: National Institutes of Health; 2021 [citirano 25. lipnja 2021.]. Dostupno na: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/clinical-spectrum/>
25. Gibson PG, Qin L, Puah SH. COVID-19 acute respiratory distress syndrome (ARDS): clinical features and differences from typical pre-COVID-19 ARDS. *Med J Aust.* 2020;213:54-6.
26. La Marca A, Capuzzo M, Paglia T, Roli L, Trenti T, Nelson SM. Testing for SARS-CoV-2 (COVID-19): a systematic review and clinical guide to molecular and serological in-vitro diagnostic assays. *Reprod Biomed Online.* 2020;41:483-99.
27. Soraya GV, Ulhaq ZS. Crucial laboratory parameters in COVID-19 diagnosis and prognosis: an updated meta-analysis. *Med Clin.* 2020;155:143-51.
28. 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.
29. Hrvatski zavod za javno zdravstvo [Internet]. Zagreb: Ministarstvo zdravstva Republike Hrvatske; 2020. Smjernice za liječenje oboljelih od COVID-19 verzija 1 od 8. rujna 2020. [citirano 25. lipnja 2021.]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2020/09/Smjernice-za-lije%C4%8Denje-oboljelih-od-COVID-19-verzija-1-od-08.09.2020..pdf>
30. Lotfi M, Hamblin MR, Rezaei N. COVID-19: transmission, prevention, and potential therapeutic opportunities. *Clin Chim Acta.* 2020;508:254-66.
31. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Cijepljenje protiv COVID-19: najčešća pitanja i odgovori [Internet]. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2021 [citirano 25. lipnja 2021.]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-zarazne-bolesti/cijepljenje-protiv-covid-19-bolesti-najcesca-pitanja-i-odgovori/>
32. Kaur SP, Gupta V. COVID-19 vaccine: a comprehensive status report. *Virus Res.* 2020;288:198114.
33. Hendaus MA, Jomha FA. Messenger RNA vaccines for COVID-19: a simple explanation. *Quatar Med J.* 2021;2021:07.

34. European Medicines Agency [Internet]. Amsterdam: EMA; 2021. Comirnaty, INN-COVID-19 mRNA Vaccine (nucleoside-modified) [citirano 25. lipnja 2021.]. Dostupno na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information_en.pdf)
35. European Medicines Agency [Internet]. Amsterdam: EMA; 2021. Vaxzevria, COVID-19 Vaccine (ChAdOx1-S [recombinant]) [citirano 25. lipnja 2021.]. Dostupno na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-product-information_en.pdf)
36. European Medicines Agency [Internet]. Amsterdam: EMA; 2021. COVID-19 Vaccine Janssen, INN-Ad26.COV2-S, recombinant [citirano 25. lipnja 2021.]. Dostupno na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-janssen-epar-product-information\\_hr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-janssen-epar-product-information_hr.pdf)
37. 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.
38. Singh AK, Gupta R, Ghosh A, Misra A. Diabetes in COVID-19: prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14:303-10.
39. Rahelić D, Matić T, Skelin M, Klobučar Majanović S, Bakula M, Deškin M i sur. Smjernice za osobe sa šećernom bolešću i zdravstvene djelatnike koji skrbe o oboljelima od šećerne bolesti u Republici Hrvatskoj u vrijeme COVID-19 pandemije Radne skupine Hrvatskog društva za dijabetes i bolesti metabolizma Hrvatskoga liječničkog zbora. *Liječ Vjesn.* 2020;142:85–8.
40. Apicella M, Campopiano MC, Mantuano M, Mazoni L, Coppelli A, Del Prato S. COVID-19 in people with diabetes: understanding the reasons for worse outcomes. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8:782-92.
41. Pal R, Bhansali A. COVID-19, diabetes mellitus and ACE2: the conundrum. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;162:108132.
42. Tousoulis D. Diabetes mellitus: lessons from the COVID-19 pandemic. *Hellenic J Cardiol.* 2020;61:1-2.
43. Bulum T. COVID-19 i farmakološka terapija šećerne bolesti tipa 2. *Medicus.* 2020;29:211-17.

44. Sun Y, Zhao R, Hu Z, Wang W, Wang S, Gao L i sur. Differences in the clinical and hematological characteristics of COVID-19 patients with and without type 2 diabetes. *J Diabetes Res.* 2020;2020:1038585.
45. 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:e3319.
46. Lagadinou M, Salomou EE, Zareifopoulos N, Marangos M, Gogos C, Velissaris D. Prognosis of COVID-19: changes in laboratory parameters. *Infez Med.* 2020;28:89-95.
47. Liang JJ, Liu J, Chen Y, Ye B, Li N, Wang X i sur. Characteristics of laboratory findings of COVID-19 patients with comorbid diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;167:108351.
48. Zhou W, Ye S, Wang W, Li S, Hu Q. Clinical Features of COVID-19 patients with diabetes and secondary hyperglycemia. *J Diabetes Res.* 2020;2020:3918723.
49. Corona G, Pizzocaro A, Vena W, Rastrelli G, Semeraro F, Isidori AM i sur. Diabetes is most important cause for mortality in COVID-19 hospitalized patients: systematic review and meta-analysis. *Rev Endocr Metab Disord.* 2021;22:275-96.
50. Mehraeen E, Karimi A, Barzegary A, Vahedi F, Afsahi AM, Dadras O i sur. Predictors of mortality in patients with COVID-19-a systematic review. *Eur J Integr Med.* 2020;40:101226.

## **8. SAŽETAK**

**Cilj istraživanja:** Cilj ovog istraživanja bio je usporediti karakteristike SARS-CoV-2 infekcije u hospitaliziranih bolesnika s COVID-19 i šećernom bolesti u odnosu na hospitalizirane bolesnike s COVID-19 bez šećerne bolesti.

**Materijali i metode:** U istraživanje je uključeno ukupno 219 bolesnika, hospitaliziranih u razdoblju od veljače do srpnja 2020. godine, kojima je potvrđena infekcija SARS-CoV-2-om. U glavnu skupinu su uključeni podatci o 53 ispitanika sa šećernom bolesti, a u kontrolnu skupinu podatci o 166 ispitanika koji nemaju šećernu bolest. Za potrebe ovog istraživanja prikupljeni su sljedeći podatci: dob, spol, anamnestički podatci o prisustvu šećerne bolesti, hipertenzije, kronične bubrežne bolesti, kardiovaskularne bolesti, malignih tumora i preboljenog cerebrovaskularnog infarkta. Za sve ispitanike prikupljeni su podatci o simptomima pri prijemu u bolnicu koji su uključivali: prisustvo vrućice, zimicu, tresavicu, dispneju, bol u prsima, grlobolju, gubitak njuha i okusa, mučninu, povraćanje, bol u trbuhu, proljev, slabost, malaksalost, mialgiju, artralgiju, glavobolju i osip. Laboratorijski parametri pri prijemu bolesnika su uključivali vrijednosti: leukocita, CRP-a, prokalcitonina, LDH-a i d-dimera. Prikupljeni su podatci o radiološkom nalazu pluća pri prijemu bolesnika, uporabi mehaničke ventilacije tijekom hospitalizacije te smrtnom ishodu.

**Rezultati:** Nije zabilježena statistički značajna razlika između bolesnika sa šećernom bolesti i kontrolnih ispitanika u učestalosti sljedećih simptoma COVID-19: vrućica ( $P=0,151$ ), zimica i tresavica ( $P=0,379$ ), bol u prsima ( $P=1,000$ ), dispneja ( $P=0,053$ ), grlobolja ( $P=0,370$ ), gubitak njuha i okusa ( $P=0,769$ ), mučnina i povraćanje ( $P=0,335$ ), bol u trbuhu ( $P=1,000$ ), proljev ( $P=0,525$ ), slabost i malaksalost ( $P=0,201$ ), mialgija i artralgija ( $P=0,784$ ), glavobolja ( $P=0,532$ ) i osip ( $P=0,426$ ). Učestalosti normalnog radiološkog nalaza pluća i jednostrane te obostrane upale pluća nisu se značajno razlikovale između dviju skupina bolesnika ( $P=0,233$ ;  $P=0,360$ ;  $P=0,231$ ). Nije bilo statistički značajne razlike u uporabi mehaničke ventilacije i učestalosti smrtnog ishoda između dviju skupina ispitanika ( $P=0,734$ ;  $P=0,256$ ). Vrijednosti leukocita, CRP-a, prokalcitonina, LDH-a i d-dimera također se nisu statistički značajno razlikovale između bolesnika sa šećernom bolesti i kontrolnih ispitanika ( $P=0,226$ ;  $P=0,240$ ;  $P=0,074$ ;  $P=0,765$   $P=0,915$ ).

**Zaključci:** Ovo istraživanje je pokazalo da hospitalizirani bolesnici sa šećernom bolesti i COVID-19 u odnosu na hospitalizirane bolesnike s COVID-19 bez šećerne bolesti nisu imali značajno veću učestalost karakterističnih simptoma COVID-19, uporabe mehaničke ventilacije niti smrtnih ishoda. Nisu zabilježene ni značajno veće vrijednosti laboratorijskih pokazatelja akutne upale u bolesnika sa šećernom bolesti.

## **9. SUMMARY**

**Diploma thesis title:** Characteristics of SARS-CoV-2 infection in patients with diabetes

**Objectives:** The aim of this study was to compare characteristics of SARS-CoV-2 infection between hospitalised patients with diabetes and COVID-19 and hospitalised patients with COVID-19 without diabetes.

**Subjects and methods:** This study included 219 patients with COVID-19, hospitalised in period from February to July 2020<sup>th</sup>. The main group included data from 53 patients with diabetes and the control group included data from 166 subjects without diabetes. Relevant anamnestic data: sex, age, comorbidities; description of clinical presentation: fever, chills and shivering, chest pain, sore throat, loss of smell and taste, nausea and vomiting, abdominal pain, diarrhea, weakness and malaise, myalgia and arthralgia, headache, rash, dyspnea, respiratory failure, chest radiographic findings, death or survival; laboratory parameters: white blood cells count, CRP, procalcitonin, LDH and d-dimer were collected from the electronic database.

**Results:** No statistically significant difference was found between patients with and without diabetes in the frequency of following COVID-19 symptoms: fever ( $P=0.151$ ), chills and shivering ( $P=0.379$ ), chest pain ( $P=1.000$ ), dyspnea ( $P=0.053$ ), sore throat ( $P=0.370$ ), loss of smell and taste ( $P=0.769$ ), nausea and vomiting ( $P=0.335$ ), abdominal pain ( $P=1.000$ ), diarrhea ( $P=0.525$ ), weakness and malaise ( $P=0.201$ ), myalgia and arthralgia ( $P=0.784$ ), headache ( $P=0.532$ ), rash ( $P=0.426$ ) and respiratory failure ( $P=0.734$ ). Furthermore, there was no significant difference in the frequency of normal chest radiographic findings, unilateral and bilateral pneumonia between two groups of patients ( $P=0.233$ ;  $P=0.360$ ;  $P=0.231$ ). No statistically significant difference was found between two groups of patients in laboratory parameters: white blood cells count, CRP, procalcitonin, LDH, d-dimer ( $P=0.226$ ;  $P=0.240$ ;  $P=0.074$ ;  $P=0.765$ ;  $P=0.915$ ) and in mortality rate ( $P=0.256$ ).

**Conclusion:** This study showed that hospitalized patients with diabetes and COVID-19, compared with patients with COVID-19 without diabetes, did not have a significantly higher frequency of: characteristic COVID-19 symptoms, use of mechanical ventilation, deaths or significantly higher values of laboratory markers of inflammation.

## **10. ŽIVOTOPIS**



## **OPĆI PODACI**

Ime i prezime: Jelena Bartulović

Datum i mjesto rođenja: 23. siječnja 1997., Split, Republika Hrvatska

Državljanstvo: hrvatsko

Adresa: Gradac 50, Podstrana

E-mail: jelena.bartulovic@hotmail.com

## **OBRAZOVANJE**

2003. – 2007. Osnovna škola „Sućidar“, Split

2007. – 2011. Osnovna škola „Strožanac“, Podstrana

2011. – 2015. III. gimnazija, Split

2015. – 2021. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu

## **ZNANJA I VJEŠTINE**

Aktivno znanje engleskog jezika

Vozačka dozvola B kategorije