

# Farmakoterapija bolesnika sa šećernom bolesti hospitaliziranih zbog SARS-CoV-2 infekcije

---

Šumera, Ivana

Master's thesis / Diplomski rad

2023

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:171:556447>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-29**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
KEMIJSKO-TEHNOLOŠKI I MEDICINSKI FAKULTET**

**Ivana Šumera**

**FARMAKOTERAPIJA BOLESNIKA SA ŠEĆERNOM BOLESTI  
HOSPITALIZIRANIH ZBOG SARS-CoV-2 INFEKCIJE**

**Diplomski rad**

**Akademska godina:**

**2022./2023.**

**Mentor:**

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

**Split, ožujak 2023.**

**SVEUČILIŠTE U SPLITU**  
**KEMIJSKO-TEHNOLOŠKI I MEDICINSKI FAKULTET**

**Ivana Šumera**

**PHARMACOTHERAPY OF PATIENTS WITH DIABETES HOSPITALIZED DUE  
TO SARS-CoV-2 INFECTION**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2022./2023.**

**Mentor:**

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

**Split, ožujak 2023.**

## TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

### DIPLOMSKI RAD

**Kemijsko-tehnološki fakultet i Medicinski fakultet  
Integrirani preddiplomski i diplomski studij Farmacija  
Sveučilište u Splitu, Republika Hrvatska**

**Znanstveno područje:** Biomedicinske znanosti

**Znanstveno polje:** Farmacija

**Tema rada:** prihvaćena je na 79. sjednici Vijeća studija Farmacija te potvrđena na 35. sjednici Fakultetskog vijeća Kemijsko tehnološkog fakulteta i 24. sjednici Fakultetskog vijeća Medicinskog fakulteta

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

### FARMAKOTERAPIJA BOLESNIKA SA ŠEĆERNOM BOLESTI HOSPITALIZIRANIH ZBOG SARS-CoV-2 INFEKCIJE

Ivana Šumera, broj indeksa: 224

**Cilj istraživanja:** Cilj ovog istraživanja bio je usporediti farmakoterapiju bolesnika sa šećernom bolesti pri prijemu u bolnicu zbog bolesti COVID-19, u odnosu na farmakoterapiju bolesnika sa šećernom bolesti pri otpustu iz bolnice.

**Materijali i metode:** U svrhu istraživanja prikupljeni su podatci 40 bolesnika sa šećernom bolesti hospitaliziranih u KBC-u Split zbog infekcije SARS-CoV-2 u periodu od listopada do prosinca 2021. godine. Kriterij uključenja ispitanika u istraživanje bila je dijagnoza šećerne bolesti tipa 1 ili 2 u anamnezi, uz pozitivan PCR test kojim je potvrđena infekcija SARS-CoV-2-om. Za potrebe ovog istraživanja prikupljeni su sljedeći podatci: dob, spol, anamnestički podatci o prisustvu šećerne bolesti, hipertenzije, kronične bubrežne bolesti, kardiovaskularne bolesti i kronične opstruktivne bolesti pluća. Za sve ispitanike prikupljeni su podatci o lijekovima pri prijemu u bolnicu i lijekovima koji su propisani pri otpustu iz bolnice.

**Rezultati:** U skupini ispitanika sa šećernom bolesti pri hospitalizaciji zbog COVID-19 u odnosu na terapiju pri otpustu iz bolnice značajno je veća bila zastupljenost sljedeće terapije: metformin ( $P < 0,001$ ), derivati sulfonilureje ( $P < 0,001$ ), DPP-4 inhibitori ( $P < 0,001$ ). U skupini ispitanika sa šećernom bolesti i COVID 19 pri otpustu iz bolnice u odnosu pri prijemu u bolnicu bila je značajno veća zastupljenost inzulinske terapije ( $P < 0,001$ ), kortikosteroida ( $P < 0,001$ ) i antikoagulansa ( $P < 0,001$ ). Pri prijemu i otpustu bolesnika sa šećernom bolesti i COVID-19 nije bilo statistički značajne razlike u učestalosti primjene terapije SGLT-2 inhibitorima, tiazolidindionima, agonistima GLP-1 receptora, ACE inhibitorima, ARB, diureticima,  $\beta$ -blokatorima, blokatorima kalcijских kanala i statinima.

**Zaključci:** U ovom istraživanju, uspoređujući terapiju bolesnika sa šećernom bolesti pri prijemu u bolnicu zbog COVID-19 u odnosu na terapiju šećerne bolesti pri otpustu iz bolnice pronađena je značajno veća učestalost terapije metforminom, derivatima sulfonilureje i DPP-4 inhibitorima. Značajno veća učestalost inzulinske terapije bila je u ispitanika pri otpustu iz bolnice, a najzastupljeniji oblik inzulinske terapije bila je bazal-bolus inzulinska terapija. Nadalje, značajno veća učestalost kortikosteroidne, antikoagulantne terapije i terapije inhibitorima protonске pumpe bila je u bolesnika sa šećernom bolesti hospitaliziranih zbog COVID-19 pri otpustu iz bolnice.

**Ključne riječi:** šećerna bolest, COVID-19

**Rad sadrži:** 73 stranice, 5 tablica, 3 slike, 79 literaturnih referenci

**Jezik izvornika:** hrvatski

**Sastav Povjerenstva za obranu:**

1. doc. dr. sc. Ana Šešelja Perišin, predsjednica povjerenstva

2. doc. dr. sc. Doris Rušić, član

3. prof. dr. sc. Tina Tičinović Kurir, član-mentor

**Datum obrane:** 30. ožujka 2023.

**Rad je u tiskanom i elektroničkom (pdf format) obliku pohranjen u Knjižnici Medicinskog fakulteta u Splitu, Šoltanska 2.**

## BASIC DOCUMENTATION CARD

## GRADUATE THESIS

**Faculty of Chemistry and Technology and School of Medicine  
Integrated Undergraduate and Graduate Study of Pharmacy  
University of Split, Croatia**

**Scientific area:** Biomedical sciences

**Scientific field:** Pharmacy

**Thesis subject:** was approved by Council Undergraduate and Graduate Study of Pharmacy, no. 79 as well as by Faculty Council of Faculty of Chemistry and Technology, session no. 35 and Faculty Council of School of Medicine, session no. 24

**Mentor:** Assoc. Prof. Tina Tičinović Kurir, MD, PhD

### PHARMACOTHERAPY OF PATIENTS WITH DIABETES HOSPITALIZED DUE TO SARS-CoV-2 INFECTION

Ivana Šumera, index number: 224

**Objective:** The aim of this research was to compare the pharmacotherapy of patients with diabetes upon admission to the hospital due to the disease COVID-19, in relation to the pharmacotherapy of patients with diabetes upon discharge from the hospital.

**Materials and methods:** For the purpose of research, data were collected from 40 patients with diabetes hospitalized in KBC Split due to SARS-CoV-2 infection in the period from October to December 2021. The criterion for the inclusion of subjects in the research was a diagnosis of type 1 or 2 diabetes in the anamnesis, along with a positive PCR test that confirmed infection with SARS-CoV-2. For the purposes of this research, the following data were collected: age, gender, anamnestic data on the presence of diabetes, hypertension, chronic kidney disease, cardiovascular disease and chronic obstructive pulmonary disease. For all respondents, data were collected on the medications taken at the time of admission to the hospital and the medications prescribed at the time of discharge from the hospital.

**Results:** In the group of subjects with diabetes during hospitalization due to COVID-19, compared to the therapy before discharge from the hospital, the prevalence of the following therapy was significantly higher: metformin ( $P < 0.001$ ), sulfonylurea derivatives ( $P < 0.001$ ), DPP-4 inhibitors ( $P < 0.001$ ). In the group of subjects with diabetes and COVID-19 before leaving the hospital compared to admission to the hospital, there was a significantly higher prevalence of insulin therapy ( $P < 0.001$ ), corticosteroids ( $P < 0.001$ ) and anticoagulants ( $P < 0.001$ ). At admission and discharge of patients with diabetes and COVID-19, there were no statistically significant differences in the frequency of use of therapy with SGLT-2 inhibitors, thiazolidinediones, GLP-1 receptor agonists, ACE inhibitors, ARBs, diuretics,  $\beta$ -blockers, calcium channel blockers and statins.

**Conclusions:** In this study, comparing the therapy of patients with diabetes upon admission to the hospital due to COVID-19 in relation to the therapy of diabetes upon discharge from the hospital, a significantly higher frequency of therapy with metformin, sulfonylurea derivatives, and DPP-4 inhibitors was found. The frequency of insulin therapy was significantly higher in patients upon discharge from the hospital, and the most common form of insulin therapy was basal-bolus insulin therapy. Furthermore, a significantly higher frequency of corticosteroid, anticoagulant and proton pump inhibitor therapy was in patients with diabetes hospitalized for COVID-19 before hospital discharge.

**Key words:** diabetes, COVID-19

**Thesis contains:** 73 pages, 5 figures, 3 pictures, 79 references

**Original in:** Croatian

**Defense committee:**

1. Asst. Prof. Ana Šešelja Perišin, MPharm, PhD, **chair person**
2. Asst. Prof. Doris Rušić, MPharm, PhD, **member**
3. Assoc. Prof. Tina Tičinović Kurir, MD, PhD, **member - supervisor**

**Defense date:** March 30<sup>th</sup>, 2023

**Printed and electronic (pdf format) version of thesis is deposited in** Library of School of Medicine, Šoltanska

## SADRŽAJ:

1. UVOD .....	1
1.1. Šećerna bolest .....	2
1.1.1. Definicija šećerne bolesti .....	2
1.1.2. Etiopatogeneza .....	3
1.1.3. Epidemiologija .....	4
1.1.4. Klinička slika .....	4
1.1.5. Dijagnostika .....	5
1.1.6. Liječenje .....	6
1.1.7. Komplikacije .....	11
1.1.8. Šećerna bolest i infekcije .....	13
1.2. SARS-CoV-2 infekcija .....	15
1.2.1. Definicija SARS-CoV-2 infekcije .....	15
1.2.2. Etiopatogeneza .....	15
1.2.3. Epidemiologija .....	16
1.2.4. Klinička slika .....	17
1.2.5. Prevencija i cijepljenje .....	19
1.2.6. Dijagnostika .....	20
1.2.7. Liječenje .....	22
1.2.8. Komplikacije .....	24
1.2.9. Karakteristike SARS-CoV-2 infekcije kod bolesnika sa šećernom bolesti .....	25
2. CILJ ISTRAŽIVANJA .....	29
3. HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA .....	31
4. MATERIJALI I METODE .....	33
4.1. Opis istraživanja .....	34



4.2. Ispitanici.....	34
4.3. Statistička obrada podataka.....	34
5. REZULTATI.....	35
6. RASPRAVA.....	40
7. ZAKLJUČCI.....	45
8. POPIS CITIRANE LITERATURE.....	47
9. SAŽETAK.....	57
10. SUMMARY.....	59
11. ŽIVOTOPIS.....	61

## **Zahvala**

*Zahvaljujem svojoj mentorici prof. dr. sc. Tini Tičinović Kurir na svom razumijevanju, savjetima i pomoći pri izradi ovog diplomskog rada.*

*Hvala mojoj obitelji i prijateljima na ljubavi i podršci u svim lijepim, ali i teškim trenucima.*

## POPIS OZNAKA I KRATICA

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

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

5' AMPK – 5' adenzin monofosfat aktivirana proteinska kinaza (engl. *5' adenosine monophosphate-activated protein kinase*)

ARB – blokatori angiotenzinskih receptora (engl. *angiotensin receptor blockers*)

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*)

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

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

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

GUK – glukoza u krvi

HbA1C – glikozilirani hemoglobin (engl. *glycated hemoglobin*)

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

IA-2A – autoantitijela 2 udružena s inzulinom (engl. *insulinoma associated 2 autoantibodies*)

ICA – autautoantitijela na  $\beta$ -stanice (engl. *islet cell autoantibodies*)

KBC – Klinički bolnički centar

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

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

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

NIH – Nacionalni institut za zdravstvo (engl. *National Institute of Health*)

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*)

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

SZO – Svjetska zdravstvena organizacija

## **1. UVOD**

## 1.1. Šećerna bolest

### 1.1.1. Definicija šećerne bolesti

Šećerna bolest ili dijabetes (lat. *diabetes mellitus*) je stanje kronične hiperglikemije obilježeno poremećenim metabolizmom ugljikohidrata, masti i proteina. Pojam šećerne bolesti ne odnosi se na bolest kao jedan entitet, već na niz stanja koja dijele određena obilježja, od kojih je najvažnija prisutnost povišene razine glukoze u krvi. Patofiziologija šećerne bolesti uključuje brojne mehanizme među kojima su najvažniji apsolutni ili relativni manjak inzulina, inzulinska rezistencija, povećano stvaranje glukoze te prekomjerno djelovanje hormona sa suprotnim učinkom od inzulina. Kronična hiperglikemija u šećernoj bolesti udružena je s oštećenjem, disfunkcijom i zatajenjem mnogih organa, posebice očiju, bubrega, živaca, srca i krvnih žila (1,2).

Šećerna bolest se, prema Američkom udruženju za dijabetes (engl. *American Diabetes Association* – ADA), može klasificirati u sljedeće kategorije:

1. Šećerna bolest tipa 1, koja nastaje zbog autoimunog uništavanja  $\beta$ -stanica i obilježena je apsolutnim nedostatkom inzulina.
2. Šećerna bolest tipa 2, gdje je osnovni mehanizam inzulinska rezistencija na razini ciljnih organa, a koja dovodi do neravnoteže između razine inzulina i osjetljivosti tkiva na inzulina te posljedično progresivnog gubitka odgovarajućeg lučenja inzulina iz  $\beta$ -stanica.
3. Specifični tipovi šećerne bolesti, koji su posljedica drugih patogenetskih mehanizama kao što su: bolesti egzokrinog dijela gušterače, poremećaji funkcije  $\beta$ -stanica s genetskom osnovom, različite endokrinopatije, genetski poremećaji u djelovanju inzulina, pojedine zarazne bolesti te oblici bolesti uzrokovani lijekovima ili kemikalijama.
4. Gestacijska šećerna bolest manifestira se kao intolerancija glukoze u drugom ili trećem tromjesečju trudnoće kod žena kojima prethodno nije dijagnosticirana šećerna bolest (3).

Tip 1 i 2 šećerne bolesti razlikuju se u patofiziologiji, kliničkoj prezentaciji bolesti i farmakoterapiji. Iako se prevalencija pojedinih tipova šećerne bolesti razlikuje među različitim populacijama, etničkim grupama, dobnim skupinama te mnogim drugim faktorima, većinu oboljelih čine bolesnici s tipom 2 kojih je 90 % od ukupnog broja oboljelih. Udio pacijenata sa šećernom bolesti tipa 1 iznosi oko 5-10 %. Ostali tipovi šećerne bolesti su zastupljeni u značajno manjem postotku (4).

### 1.1.2. Etiopatogeneza

Tip 1 šećerne bolesti nastaje kao posljedica razaranja  $\beta$ -stanica Lagerhansovih otočića. Kada dođe do destrukcije više od 80 % mase  $\beta$ -stanica počinju se javljati simptomi šećerne bolesti jer endogeni inzulin više ne može održavati normalan metabolizam glukoze. Smatra se da su virusi ili kombinacija okolišnih, genetskih i imunskih čimbenika odgovorni za početak autoimunog procesa. Iako je genetička predispozicija dokazana, u 90-95 % osoba bolest se javlja uz negativnu obiteljsku anamnezu na šećernu bolest. Nasljeđivanje šećerne bolesti tipa 1 je poligenetsko, pod pretpostavkom da polimorfizam gena regije HLA određuje 40-50 % nasljedne sklonosti za razvoj bolesti, dok ostatak čine geni najmanje 20 drugih kromosomskih regija. Imunološka uloga u nastanku šećerne bolesti tipa 1 dokazana je prisustvom više imunoloških biljega kao što su: autoantitijela na inzulin (engl. *insulin antibodies* – IAA), autoantitijela 2 udružena s inzulinom (engl. *insulinoma associated 2 autoantibodies* – IA-2A), autautoantitijela na  $\beta$ -stanice (engl. *islet cell autoantibodies* – ICA) te autoantitijela na dekarboksilazu glutaminske kiseline (engl. *glutamic acid decarboxylase autoantibodies* – GADA). Autoimunoj destrukciji u gušterači podložne su  $\beta$ -stanice Lagerhansovih otočića te postupno razaranje rezultira atrofijom otočića i nestankom imunoloških biljega (2).

Šećerna bolest tipa 2 složen je metabolički sindrom čiji je glavni patofiziološki čimbenik nedostatak osjetljivosti tkiva na inzulin. Inzulinska rezistencija definira se kao nepotpun odgovor tkiva osjetljivih na inzulin (osobito jetre, mišića i masnog tkiva) na njegovo vezanje za receptore. Ovo stanje dugoročno dovodi do smanjenja sposobnosti  $\beta$ -stanica da proizvode inzulin te dolazi do neravnoteže između lučenja inzulina i osjetljivosti tkiva na inzulin, što posljedično povećava koncentraciju glukoze u krvi. Osim toga, smanjenje iskorištavanja glukoze u tkivima povećava proizvodnju glukoze u jetri te dodatno pogoršava hiperglikemiju. U 60 % do 80 % osoba koje boluju od šećerne bolesti tipa 2 smanjenje osjetljivosti tkiva na inzulin uzrokovano je pretilošću, a preostali rizični čimbenici za razvoj inzulinske rezistencije

su sjedilački način života, metabolički sindrom te sindrom policističnih jajnika. Nasljedna sklonost za razvoj šećerne bolesti tipa 2 uvjetovana je mutacijom većeg broja gena odgovornih za metabolizam glukoze. Iznimka je monogenetska šećerna bolest tipa 2 poznata pod nazivom MODY (engl. *maturity onset of diabetes of the young*) koja se očituje u mlađoj dobi, a uzrokovana je mutacijom gena za enzim glukokinazu koji je odgovoran za fosforilaciju glukoze u  $\beta$ -stanicama. Kompenzatorna hiperinzulinemija dugi niz godina sprječava kliničku pojavu šećerne bolesti unatoč razvoju tkivne rezistencije na inzulin. S vremenom dolazi do progresivnog smanjenja težine i broja  $\beta$ -stanica, a mnoge od preostalih stanica razvijaju "iscrpljenost" zbog povećane potrebe za sintezom inzulina. Disfunkcija  $\beta$ -stanica dovodi do hiperglikemije s hipoinzulinemijom i posljedično se razvija klinička slika bolesti (2,5).

### 1.1.3. Epidemiologija

Svjetske procjene govore da u 2021. godini oko 537 milijuna osoba u dobi od 20 do 79 godina živi sa šećernom bolešću, a čak polovica oboljelih nema postavljenu dijagnozu. Procjenjuje se da 3 od 4 oboljele odrasle osobe žive u zemljama s niskim i srednjim prihodima, a pretpostavlja se da će ukupan broj oboljelih do 2030. godine porasti za više od 100 milijuna (6).

Prema podacima CroDiab Registra, u Hrvatskoj je u 2021. godini bilo 327 785 osoba sa šećernom bolesti, a smatra se da 40 % oboljelih nema postavljenu dijagnozu. Prema toj činjenici procjenjuje se da ukupan broj oboljelih doseže skoro 500 000. Šećerna bolest treći je vodeći uzrok smrti u Hrvatskoj s udjelom od 8,2 % ukupne smrtnosti u 2020. godini (7).

### 1.1.4. Klinička slika

Klinička slika i progresija bolesti različite su kod svakog pojedinca te ovise o više čimbenika (2).

Kod osoba koje boluju od šećerne bolesti tipa 1, najčešći početni znakovi bolesti su poliurija, polidipsija i polifagija. Glukoza se nakuplja u krvi i pojavljuje u urinu kada njezina koncentracija premaši bubrežni prag za reapsorpciju, što dovodi do osmotske diureze i simptoma poliurije i žeđi. Zbog nedostatka inzulina dolazi do razgradnje proteina i masti te posljedičnog gubitka težine. Smanjena je opća otpornost organizma što stvara podlogu za



različite infekcije, prisutan je stalan osjećaj umora, a moguća je i pojava ekcema na koži. Nerijetko je prva manifestacija bolesti dijabetička ketoacidoza, posebno u djece (2,5).

Bolesnici sa šećernom bolešću tipa 2 imaju manje izražene karakteristične simptome, a dijagnoza se ponekad postavlja desetak godina nakon početka bolesti kada se razviju kasne komplikacije ili usputnim nalazom povišene razine glukoze u krvi. Osoba sa šećernom bolesti tipa 2 često ima prekomjernu tjelesnu masu, dislipidemiju i arterijsku hipertenziju (2,5).

#### 1.1.5. Dijagnostika

Prema smjernicama ADA tri su parametra važna za postavljanje dijagnoze šećerne bolesti: vrijednost glikoziliranog hemoglobina (HbA1C), koncentracija glukoze natašte i koncentracija glukoze u oralnom testu opterećenja glukozom (engl. *oral glucose tolerance test* - OGTT) (Slika 1) (3).

Hemoglobin A1C (HbA1C) nastaje neenzimskim vezanjem molekule hemoglobina u eritrocitu i glukoze. Gliklacija kao proces vezanja glukoze mjera je koncentracije glukoze u krvi. HbA1C test pokazuje prosječnu razinu glukoze u krvi u posljednja dva do tri mjeseca, jer je životni vijek eritrocita oko 12 tjedana, a glukoza se veže za hemoglobin. HbA1C može pomoći u praćenju bolesti i provjeri kontrole razine glukoze u krvi kod osoba oboljelih od šećerne bolesti. Ne koristi se u dijagnostici gestacijske šećerne bolesti (3,8).

Određivanje razine glukoze u krvi natašte je najbrži i najlakši način mjerenja glukoze. Obično se radi ujutro prije doručka, nakon što osoba nije konzumirala hranu i piće (osim vode) najmanje 8 sati prije mjerenja. Ovisno o tome je li uzorak kapilarna krv, venska krv ili venska plazma, vrijednosti se mijenjaju. Najpouzdanija metoda je određivanje razine glukoze u venskoj plazmi gdje je koncentracija glukoze 15 % veća nego u venskoj krvi, dok u kapilarnoj krvi koncentracija glukoze iznosi 8 %. Osim kod šećerne bolesti, vrijednosti mogu biti povišene kod hipertireoidizma, raznih poremećaja gušterače te proživljenog stresa ili traume (3,9).

OGTT je test tolerancije na glukozu koji se koristi za probir ili dijagnosticiranje šećerne bolesti kod ljudi s visokom razinom GUK (glukoza u krvi), ali nedovoljno visokom za postavljanje dijagnoze bolesti. Pretraga se izvodi ujutro nakon 8 do 16 sati gladovanja uz prethodno normalnu prehranu. Sastoji se od uzimanja dva uzorka krvi, od kojih je prvi natašte, a drugi 2 h nakon uzimanja 75 g glukoze per os (10,11).

	<b>HbA1C<sup>a</sup></b>	<b>GUK natašte<sup>b</sup></b>	<b>OGTT<sup>c</sup></b>
<b>DIJABETES</b>	≥ 6,5	≥ 7,0	≥ 11,1
<b>PREDIJABETES</b>	5,7 – 6,4	5,6 – 6,9	7,8 – 11,1
<b>NORMALNO</b>	< 5,7	< 5,6	< 7,8

**Slika 1.** Kriteriji postavljanja dijagnoze predijabetesa i dijabetesa prema ADA (engl. *American Diabetes Association*) (3)

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>OGTT- oralni test opterećenja sa 75 g glukoze od engl. *oral glucose tolerance test*

#### 1.1.6. Liječenje

Liječenje šećerne bolesti uključuje plan prehrane, redovitu tjelesnu aktivnost i odgovarajuće lijekove. Transplantacija umjetne gušterače ili otočića gušterače za neke osobe sa šećernom bolesti tipa 1 manje su uobičajene terapije (12).

U farmakologiji šećerne bolesti tipa 1 neophodna je uporaba inzulina od samog postavljanja dijagnoze bolesti. Bolesnici sa šećernom bolesti tipa 2 u početku najčešće mogu kontrolirati bolest dijetom, tjelovježbom i oralnim lijekovima za snižavanje glukoze. Međutim, kod nekih pacijenata je potrebno uvođenje terapije inzulinom (2).

ADA je napravila podjelu inzulina prema brzini djelovanja. Početak se definira kao vrijeme potrebno da inzulin uđe u krvotok i počne snižavati glukozu u krvi. Vrhunac je vrijeme tijekom kojeg je inzulin maksimalno učinkovit u snižavanju razine glukoze u krvi. Trajanje je vrijeme tijekom kojeg inzulin nastavlja snižavati razinu glukoze u krvi (13).

Pripravci inzulina dostupni su u obliku brzodjelujućeg, srednjedugodjelujućeg, dugodjelujućeg inzulina i inzulina s bifazičnim djelovanjem. Najčešći način primjene inzulina su supkutane injekcije lijeka. Postoje mnogi načini supkutane primjene inzulina kao što su jednokratne plastične štrcaljke s pričvršćenim iglama, prijenosne inzulinske olovke i inzulinske pumpe za kontinuiranu supkutanu infuziju lijeka (14).

Inzulini s brzim djelovanjem također su poznati kao prandijalni inzulini jer omogućuju nadomjestak lijeka tijekom obroka, a primjenjuju se u kombinaciji sa srednjedugodjelujućim ili dugodjelujućim inzulinom, odnosno oralnim hipoglikemicima. U ovu skupinu spadaju humani pripravci i analozi inzulina, kao što su inzulin lispro, inzulin aspart i inzulin glulizin. Brzodjelujući analozi inzulina primjenjuju se koristeći inzulinsku pumpu, a trajanje učinka je skraćeno promjenom slijeda aminokiselina u pripravku čime se sprječava nakupljanje inzulina u otopini i smanjuje mogućnost kasne hipoglikemije. Humani brzodjelujući inzulini imaju nešto dulje vrijeme apsorpcije i početak djelovanja nakon otprilike 30 min, a vrhunac djelovanja postižu između 1-3,5 h. Ukupno djelovanje procjenjuje se na 7-8 h (15).

NPH (neutralni protamin Hagedorn) ili izofan predstavlja inzulin srednjedugog djelovanja s početkom djelovanja nakon otprilike 2-5 h i trajanjem 4-12 h. Obično se miješa s običnim, lispro, aspart ili glulizin inzulinom i daje dva do četiri puta dnevno u obliku suspenzije. Izuzetno je važna adekvatna priprema pripravka (resuspenzija) kako ne bi došlo do varijabilnosti u djelovanju lijeka. Nakon supkutane injekcije proteolitički enzimi tkiva razgrađuju protamin kako bi došlo do apsorpcije inzulina (14,15).

Dugodjelujući pripravci zapravo su analozi bazalnog inzulina i primjenjuju se jednom dnevno. Prvi takav odobren inzulin je glargin, rekombinantni analog ljudskog inzulina koji osigurava bazalnu razinu inzulina tijekom dana uz smanjen rizik od noćnih hipoglikemija u odnosu na NPH. Glargin se daje u obliku otopine čiji pH 4,0 omogućava njegovu topljivost, a zatim postaje netopljiv pri fiziološkom pH. Nakon što se lijek ubrizga u tijelo dolazi do neutralizacije pri čemu se formira netopljivi talog. Iz taloga se tijekom 24 h polako oslobađa topljivi protein što osigurava ravnomjernu koncentraciju lijeka u vremenu. Dugotrajniji i stabilniji učinak moguć je zahvaljujući novijoj formulaciji glargina od 300 jedinica/mL, za razliku od starije verzije od 100 jedinica/mL. Postignuta je puno manja individualna varijabilnost, što je omogućilo fleksibilniju primjenu lijeka (-3 h/+3 h od uobičajenog vremena primjene) bez ugrožavanja kontrole glikemije ili povećanja prevalencije hipoglikemije (15,16).

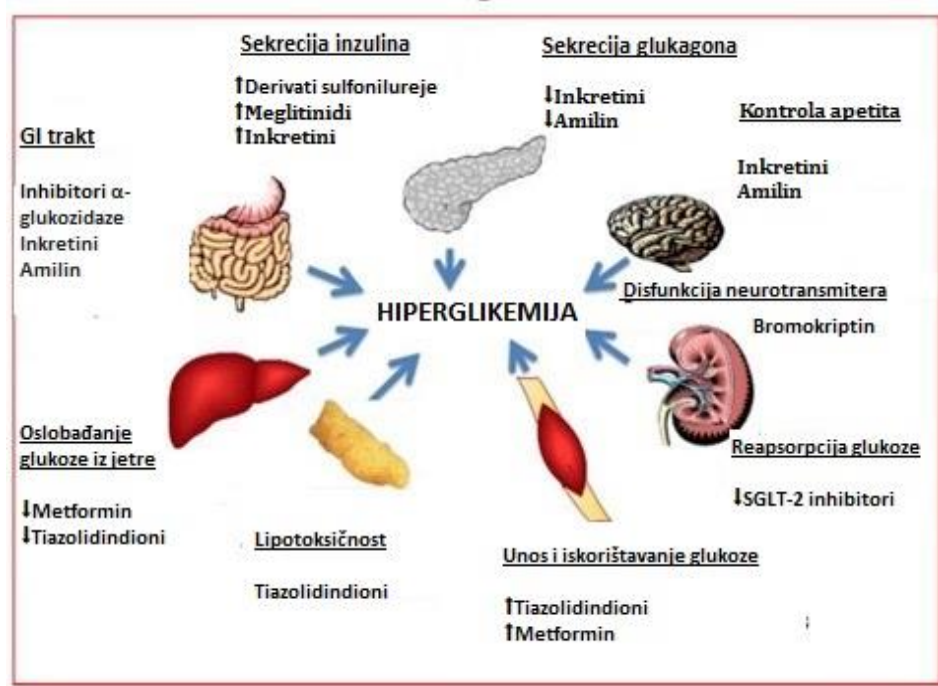
Inzulin detemir je topljivi dugodjelujući inzulinski analog neutralnog pH s jedinstvenim mehanizmom djelovanja kojim se postiže spora apsorpcija i produljeni metabolički učinak uz ravnomjernu koncentraciju lijeka u krvi. Primjena u terapijski relevantnim dozama omogućava trajanje njegova djelovanja oko 17 h. Preporuka je da se inzulin ubrizga jednom ili dva puta dnevno kako bi se postigla stabilna bazalna pokrivenost. S obzirom na manje varijabilni farmakokinetički profil od srednjedugodjelujućeg inzulina i inzulin glargina smanjuje se rizik od hipoglikemije (osobito noćne hipoglikemije) u bolesnika sa šećernom bolesti tipa 1 i 2 (14, 17).

Inzulin degludek je dugodjelujući oblik inzulina i predstavnik druge generacije istih. Njegovom supkutanom primjenom nastaju multiheksamerni lanci koji se polako otapaju u potkožnom tkivu, a monomeri inzulina se ravnomjerno oslobađaju u sistemsku cirkulaciju. Djelovanje počinje za 30-90 min, a trajanje djelovanja je više od 42 h (14).

Predmiješani pripravci brzodjelujućeg i srednjedugodjelujućeg inzulina poznati su kao dvofazni inzulini koji služe za zadovoljenje bazalnih i prandijalnih inzulinskih potreba (15).

Prema zajedničkim smjernicama ADA i Europske udruge za proučavanje dijabetesa (engl. *European Association for the Study of Diabetes - EASD*), potrebno je uzeti u obzir dob bolesnika, očekivani životni vijek, komorbiditete, socioekonomski status i psihološki profil kako bi se ostvario individualni pristup liječenja i na taj način odabrati lijek i terapijski cilj za farmakoterapiju šećerne bolesti tipa 2 u svakog pojedinca (18).

Tri glavne kategorije lijekova koji se koriste za liječenje šećerne bolesti tipa 2 su:  $\beta$ -citotropni lijekovi (potiču stanice gušterače na otpuštanje inzulina), ne- $\beta$ -citotropni lijekovi (potiču hipoglikemiju na druge načine) te inzulinski pripravci (15). Mjesta djelovanja farmakoloških neinzulinskih terapija za liječenje šećerne bolesti tipa 2 prikazana su na slici 2.



**Slika 2.** Mjesta djelovanja farmakoloških terapija za liječenje šećerne bolesti tipa 2 (20)

Derivati sulfonilureje lijekovi su koji stimuliraju proizvodnju inzulina bez obzira na razinu glukoze u krvi te njihov učinak ovisi o  $\beta$ -stanicama. Citotropni lijekovi na bazi inkretina potiču oslobađanje inzulina ovisno o glukozi. Oni uključuju agoniste GLP-1 (eng. *glucagon-like peptide-1*) receptora i inhibitore DPP-4 (engl. *dipeptidyl peptidase 4*). Ne- $\beta$ -citotropni lijekovi mogu se podijeliti na više skupina od kojih svaka ima različit mehanizam postizanja hipoglikemije. Tu spadaju bigvanidi, tiazolidindioni, inhibitori  $\alpha$ -glukozidaze i inhibitori SGLT-2 (engl. *sodium-glucose transport protein 2*) (19).

Metformin je predstavnik bigvanida i zlatni standard u liječenju šećerne bolesti tipa 2. Njegov primarni učinak je aktiviranje enzima 5' AMPK (engl. *5' adenosine monophosphate-activated protein kinase*) i smanjenje proizvodnje glukoze u jetri. Osim toga, metformin povećava osjetljivost na inzulin te dovodi do smanjenja apsorpcije glukoze iz probavnog trakta. Naziva se još i euglikemikom jer postiže značajno manju hiperglikemiju natašte i postprandijalno uz niski rizik od hipoglikemije. Bigvanidi se preporučuju kao prva linija terapije za liječenje šećerne bolesti tipa 2 upravo zbog smanjenog rizika od hipoglikemije i povećanja tjelesne mase. Najčešće nuspojave metformina su gastrointestinalne smetnje (mučnina, povraćanje i proljev), koje se obično javljaju samo na početku terapije nakon čega prolaze (14).

Derivati sulfonilureje lijekovi su čiji je glavni mehanizam djelovanja poticanje oslobađanja inzulina iz stanica gušterače, a uz to i smanjenje razine glukagona u serumu. Najbolje ih je koristiti za liječenje osoba sa šećernom bolesti tipa 2 koje nisu pretile, jer je liječenje ovim lijekovima često povezano s debljanjem. Druga generacija ovih lijekova ima veći afinitet za svoje receptore u usporedbi s prvom. S obzirom na to da stimuliraju lučenje inzulina neovisno o razini glukoze u serumu hipoglikemija je najčešća nuspojava ovih lijekova. Glipizid, glimepirid i gliklazid povezani su s manjom učestalošću hipoglikemije u usporedbi s gliburidom. Nisu poželjna terapija za starije bolesnike i one s oštećenjem bubrega ili jetre. Iznimka je pripadnik druge generacije glikvidon, koji se uglavnom izlučuje putem. Glinidi su analozi sulfonilureje koji stimuliraju brzu, ali kratku sekreciju inzulina pa ih je potrebno davati više puta dnevno prije obroka (14,15,20).

Tiazolidindioni su lijekovi kojima se hipoglikemijski učinak postiže smanjenjem inzulinske rezistencije i same proizvodnje glukoze u jetri. Oni su ligandi PPAR- $\gamma$  receptora koji se nalaze u mišićima, masnom tkivu i jetri. PPAR- $\gamma$  receptori moduliraju ekspresiju gena uključenih u metabolizam lipida i glukoze te brojne druge procese povezane s regulacijom istih. Najznačajnija prednost ovih lijekova je što ne izazivaju hipoglikemiju i nisu kontraindicirani u bolesnika s bubrežnom bolešću. Postoji nekoliko neželjenih nuspojava tiazolidindiona, od kojih se izdvajaju: edemi, kongestivno zatajenje srca, prijelomi i povećanje tjelesne mase. Predstavnik ove skupine lijekova je pioglitazon (14,21).

Inhibitori  $\alpha$ -glukozidaze kompetitivno inhibiraju enzime intestinalne  $\alpha$ -glukozidaze i smanjuju odstupanja razine glukoze nakon obroka odgađanjem digestije i apsorpcije škroba i disaharida. Zbog pojave neprobavljenih ugljikohidrata u debelom crijevu dolazi do fermentacije s popratnom flatulencijom. Kao nuspojave mogu se javiti nadutost, proljev i abdominalni bolovi. S obzirom na navedene nuspojave i ograničeni učinak na smanjenje razine glukoze u krvi rjeđe se propisuju i to obično u kombinaciji s drugim antidijabeticima (14).

DPP-4 inhibitori, poznati kao gliptini, lijekovi su koji sprječavaju razgradnju crijevnih inkretinskih hormona odgovornih za homeostazu glukoze nakon oralnog unosa hrane. Povećanjem njihove razine povećava se lučenje inzulina  $\beta$ -stanica u gušterači, čime se smanjuje postprandijalna hiperglikemija i hiperglikemija natašte. Učestalost nuspojava i pojava hipoglikemije kod primjene ovih lijekova je rijetka. Osim antihiperglikemijskih učinaka pokazalo se da imaju i antihipertenzivno djelovanje te brojne druge učinke od kojih su neki neovisni o inkretinskom putu (22).

Agonisti GLP-1 receptora stimuliraju otpuštanje inzulina i snižavaju razinu glukoze u krvi. Nisu podložni enzimatskoj razgradnji te je tako postignut dugi poluvijek života u plazmi. Otpuštanje inzulina posredstvom ovih lijekova izraženije je kada su razine glukoze povišene, a smanjuje se kada su razine glukoze normalne. Iz tog razloga GLP-1 imaju nizak rizik od hipoglikemije. Osim stimulirajućeg djelovanja na lučenje inzulina imaju i niz drugih bioloških učinaka korisnih u liječenju šećerne bolesti tipa 2, poput odgode pražnjenja želuca i inhibicije lučenja glukagona pri visokim razinama glukoze u krvi. Dije se na dugodjelujuće i kratkodjelujuće agoniste GLP-1 receptora. Liksisenatid i eksenatid spadaju u kratkodjelujuće agoniste, iako eksenatid postoji i u obliku injekcije koja se primjenjuje jednom tjedno. Dulaglutid, albiglutid, liraglutid i semaglutid pripadaju skupini dugodjelujućih agonista, a primjenjuju se jedanput dnevno ili tjedno ovisno o formulaciji (14,23).

SGLT-2 inhibitori (inhibitori suprijenosnika natrija i glukoze) lijekovi su koji povećavaju izlučivanje glukoze mokraćom smanjujući bubrežni prag za glukozu i reapsorpciju filtrirane glukoze. Odobreni su kod odraslih osoba sa šećernom bolesti tipa 2 za poboljšanje kontrole glikemije uz odgovarajuću prehranu i tjelesnu aktivnost. Svojim mehanizmom djelovanja reguliraju specifične fiziološke funkcije što naposljetku dovodi do smanjenja predopterećenja i naknadnog opterećenja srca. Kod primjene empagliflozina zabilježeno je značajno smanjenje smrtnih ishoda uzrokovanih kardiovaskularnim bolestima. Od nuspojava najčešće se javljaju genitalne infekcije i infekcije mokraćnog sustava, a zbog osmotske diureze moguća je i hipotenzija (14,24).

#### 1.1.7. Komplikacije

Akutne i kronične komplikacije bolesti česta su pojava kod pacijenata oboljelih od šećerne bolesti tipa 1 ili 2, no odgovorne su za značajan morbiditet i mortalitet. U akutne komplikacije spadaju hipoglikemija, hiperglikemijsko hiperosmolarno stanje i dijabetička ketoacidoza. Kronične komplikacije šećerne bolesti općenito se dijele na mikrovaskularne i makrovaskularne, a posljedica su ireverzibilnog oštećenja tkiva zbog dugotrajnog djelovanja hiperglikemije (14,25).

Hipoglikemijske reakcije su najčešća komplikacija inzulinske terapije, no pojavljuju se i kod uzimanja oralnih antidijabetika koji potiču lučenje inzulina (npr. derivati sulfonilureje, meglitinidi). Učestalost ove pojave veća je kod starijih bolesnika i pacijenata s jetrenim i bubrežnim bolestima. Javlja se češće kod upotrebe dugodjelujućih derivata sulfonilureje u odnosu na druge terapije. Razina glukoze u krvi manja ili jednaka 3,9 mmol/L vrijednost je pri kojoj pacijenti trebaju biti oprezni i spremni na brzu reakciju. Hipoglikemija se kod osoba sa zdravom autonomnom kontrolom brzo razvija uz znakove simpatičke i parasimpatičke hiperaktivnosti kao što su: tahikardija, palpitacije, znojenje, drhtanje, mučnina i glad. Ako ne dođe do pravovremene reakcije na ove simptome moguća je pojava konvulzija i naposljetku kome i smrti. U osoba s čestim hipoglikemijskim epizodama tijekom stroge kontrole glikemije može se pojaviti stanje nazvano hipoglikemijska nesvjesnost, pri čemu su autonomni signali hipoglikemije rjeđi ili čak nepostojeći. Takav manjak ranih upozoravajućih signala na nisku razinu glukoze je izrazito opasan i češće dovodi do teških stanja. Kod pojave hipoglikemije potrebna je primjena glukoze, po mogućnosti u tekućem obliku kako bi se ubrzala apsorpcija. U težim slučajevima daje se glukagon (14).

Dijabetička ketoacidoza opasna je komplikacija koju karakteriziraju nekontrolirana hiperglikemija, povećana koncentracija ketokiselina u krvi i posljedična metabolička acidoza. Obično se pojavljuje u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1 mlađe dobi. Radi se o stanju relativnog ili apsolutnog nedostatka inzulina koje dovodi do poremećaja acidobaznog statusa, a dodatno se pogoršava hiperglikemijom i dehidracijom. Česti okidač su infekcija, novonastala šećerna bolest ili nepridržavanje liječenja. Bolesnici mogu imati simptome hiperglikemije poput polifagije, poliurije ili polidipsije. S vremenom dolazi do smanjenja volumena tijela te se može osjetiti smanjeno izlučivanje urina, suha usta ili smanjeno znojenje što ukazuje na dehidraciju. Ostali simptomi uključuju bolove u trbuhu, mučninu, povraćanje, gubitak težine, duboko usporeno disanje (Kussmaulovo disanje), promjenu mentalnog statusa i brojne druge. Smrtni ishod najčešće je posljedica razvoja cerebralnog edema ili renalne disfunkcije. Liječenje dijabetičke ketoacidoze temelji se na nadoknadi izgubljene tekućine i elektrolita te terapiji inzulinom uz provođenje suportivne njege (26).

Hiperosmolarno hiperglikemijsko stanje je najteža akutna komplikacija u bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 karakterizirana teškom hiperglikemijom, hiperosmolarnošću i dehidracijom u odsutnosti ketoacidoze. Javlja se obično u starijih bolesnika, a smrtnost je značajno veća nego u pacijenata s dijabetičkom ketoacidozom. Najčešće je uzrokovana neprilagođenom oralnom hidratacijom, lijekovima i drugim bolestima koje mogu potaknuti ovo



stanje (infekcije, moždani udar, trauma). Tipični simptomi koji se javljaju su poliurija i polidipsija, a uzrokovani su dehidracijom i stanjem hiperosmolarnosti. Kod pacijenata se javlja i pogoršanje mentalnog statusa uz moguće konvulzije. Liječenje ovog sindroma temelji se na nadoknadi volumena i obnovi homeostaze glukoze i elektrolita uz terapiju osnovne bolesti koja je pridonijela stanju (14,27).

Kronične komplikacije šećerne bolesti uključuju brojne patološke promjene koje zahvaćaju kožu, oči, krvne žile te kranijalne i periferne živce. Mikrovaskularne komplikacije uključuju retinopatiju, nefropatiju i neuropatiju. Makrovaskularne komplikacije obuhvaćaju moždani udar, kardiovaskularne bolesti i bolesti perifernih arterija. Kao posljedica neuropatije i drugih komplikacija javlja se sindrom dijabetičkog stopala koji je česti uzrok amputacije donjih udova. (14,25).

#### 1.1.8. Šećerna bolest i infekcije

Bolesnici sa šećernom bolesti podložniji su različitim infektivnim bolestima i težim kliničkim ishodima infekcija, što potencijalno povećava njihov morbiditet i mortalitet. Infekcije zahvaćaju sve organe i sustave, a češće su zbog imunološke deficijencije uzrokovane hiperglikemijom, neuropatijom, angiopatijama i drugim poremećajima u organizmu. U stanju hiperglikemije smanjena je mobilizacija polimorfonuklearnih leukocita, kemotaksija i fagocitna aktivnost. Manjak komponente komplementa C4 može dovesti do narušavanja humoralnog imuniteta. Smanjeno je i lučenje interleukina-1 i interleukina-6 iz mononuklearnih stanica i monocita. U pacijenata sa šećernom bolesti proporcionalno porastu HbA1c događa se i gliklacija imunoglobulina, što može oštetiti biološku funkciju antitijela. Sve navedene patofiziološke promjene znatno smanjuju normalnu funkciju imunološkog sustava. Infektivne bolesti mogu biti i prvi simptom same šećerne bolesti, ali i uzrok nastanku ozbiljnih komplikacija bolesti poput dijabetičke ketoacidoze i hipoglikemije. Neke od težih i ozbiljnijih infekcija kao što su tzv. maligni vanjski otitis, dijabetičko stopalo i rinocerebralna mukormikoza karakteristične su upravo za pacijente oboljele od šećerne bolesti. Među najčešćim infektivnim bolestima u osoba oboljelih od šećerne bolesti prisutne su respiratorne, urinarne i druge infekcije prikazane u tablici 1. Preporučena je imunizacija cjepivima protiv gripe i pneumokoka kako bi se smanjio broj hospitalizacija, smrtni slučajevi i medicinski troškovi (28).

**Tablica 1.** Najčešće infekcije povezane sa šećernom bolesti (28)

---

	H1N1
	Influenza
<b>Respiratorne infekcije</b>	Streptococcus pneumonia
	Tuberkuloza
	Hepatitis C
	Hepatitis B
	Enterovirusi
<b>Infekcije probavnog sustava i jetre</b>	Oralna i ezofagealna kandidijaza
	Emfizematozni kolecistitis
	Helicobacter pylori infekcija
	Gljivični cistitis
	Emfizematozni cistitis
<b>Infekcije mokraćnog sustava</b>	Bakterijski pijelonefritis
	Perinefritički apsces
	Asimptomatska bakteriurija
	Maligna upala vanjskog uha
<b>Infekcije vrata i glave</b>	Rinocerebralna mukormikoza
	Infekcija tkiva stopala
<b>Infekcije kože i mekih tkiva</b>	Fournierova gangrena
	Nekrotizirajući fascitis

---

## 1.2. SARS-CoV-2 infekcija

### 1.2.1. Definicija SARS-CoV-2 infekcije

COVID-19 (engl. *coronavirus disease 2019*) je respiratorna zarazna bolest koju uzrokuje virus SARS-CoV-2 (engl. *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*). Virus je prvi put identificiran usred izbijanja slučajeva respiratornih bolesti u gradu Wuhan (provincija Hubei, Kina). Stanje je prijavljeno SZO-u (Svjetska zdravstvena organizacija) 31. prosinca 2019., koji je zatim proglasio globalnu zdravstvenu krizu 30. siječnja 2020. SZO je 11.03.2020. godine proglasila COVID-19 globalnom pandemijom (29).

### 1.2.2. Etiopatogeneza

Koronavirusi (CoV) su ovijeni pozitivno usmjerenom ribonukleinskom kiselinom (RNA), a karakteriziraju ih površinski šiljci u obliku krune i neobično velik RNA genom. Najveća su skupina virusa roda *Nidovirales*, a temeljem strukture genoma dijele se na četiri roda: alfa koronavirus, beta koronavirus, gama koronavirus i delta koronavirus. Prijenos alfa i beta koronavirusa ograničen je na sisavce, a kod ljudi uzrokuju respiratorne bolesti kao što su SARS i MERS (engl. *Middle East respiratory syndrome*) (30).

SARS-CoV-2 je  $\beta$ -koronavirus promjera približno 60-140 nm, a pretpostavlja se da potječe od šišmiša. Osjetljiv je na ultraljubičaste zrake i toplinu, a karakterizira ga okrugli ili eliptični i često pleomorfnu oblik. Učinkovito se inaktivira lipidnim otapalima uključujući eter (75 %), etanol, peroksiocetenu kiselinu i druge. Zahvaljujući sklonosti genetskim promjenama danas postoje višestruke varijante ovog virusa. Nekoliko varijanti smatra se zabrinjavajućim zbog potencijala da izazovu smanjen odgovor imunološkog sustava, povećanu prenosivost i smanjenje učinkovitosti terapija i cijepljenja. Virus se najčešće širi od osobe do osobe kroz respiratorne kapljice kihanjem i kašljanjem. SARS-CoV-2 stabilan je u aerosolima i na površinama nekoliko sati do nekoliko dana, ovisno o površinskim materijalima i okolnim uvjetima (32,33).

Životni ciklus virusa u domaćinu sastoji se od pet koraka: adsorpcija, prodiranje, biosinteza, sazrijevanje i oslobađanje. Adsorpcija je proces pričvršćivanja virusa za membranske receptore stanica. Penetracija podrazumijeva ulazak virusa u stanicu procesom fuzije membrana ili endocitozom. Ulaskom virusne RNA u jezgru započinje biosinteza te dolazi do transkripcije gena i nastanka mRNA potrebne za proces translacije i stvaranje virusnih

proteina. Čestice koronavirusa sadrže četiri glavna strukturna proteina. To su proteini šiljka (S), membrane (M), ovojnice (E) i nukleokapsida (N). Nakon sazrijevanja slijedi posljednja faza životnog ciklusa i formiranje viriona koji napuštaju stanice domaćina (34).

Protein šiljka (S) podijeljen je u funkcionalne podjedinice N-terminalnu S1 podjedinicu i C-terminalnu S2 podjedinicu koje su odgovorne za vezanje virusa na membranu i ulazak virusnog genoma u stanice domaćina. Osim toga, ima vrlo snažan utjecaj na virusni tropizam i patogeni fenotip. Mutacije koje se javljaju u proteinu šiljka važne su u evoluciji SARS-CoV-2 i nastanku različitih varijanti virusa. SARS-CoV-2 ulazi u stanice domaćina tako što veže protein šiljka (S) prvenstveno na ACE2 receptore stanica. ACE2 receptori najbrojniji su na membrani alveolarnih epitelnih stanica tipa 2, zbog čega je COVID-19 primarno respiratorna bolest. ACE2 receptore eksprimiraju i drugi organi kao što su gornji dio jednjaka, enterociti iz ileuma, stanice miokarda, proksimalne tubularne stanice bubrega i urotelne stanice mjehura (31,34).

### 1.2.3. Epidemiologija

Prema podacima SZO, zaključno sa 17.01.2023. godine, u svijetu je zabilježeno 662 735 182 slučajeva zaraze virusom SARS-CoV-2, a od posljedica bolesti umrlo je 6 706 305 ljudi (35).

U Hrvatskoj je do 17.01.2023., prema podacima Zavoda za javno zdravstvo, potvrđeno 1 266 619 slučajeva zaraze, dok je broj preminulih 17 782 (36). Prema meta analizi laboratorijski potvrđenih pacijenata s COVID-19 provedenoj od 1. siječnja 2020. do 6. travnja 2020. utvrđeno je da je prosječna dob oboljelih 46,7 godina. 51,8 % oboljelih bili su muškarci, od kojih je 22,9 % imalo tešku bolest, a smrtnost je bila 5,6 %. Potvrđeno je da su rizične skupine pacijenata podložne razvoju teškog oblika COVID-19. Tu spadaju osobe oboljele od šećerne bolesti, onkološki pacijenti te imunokompromitirane osobe. Starost, hipertenzija i muški rod također su zabilježeni kao faktori za povećan rizik od smrtnosti kod COVID-19 bolesnika (37).

#### 1.2.4. Klinička slika

Klinički spektar COVID-19 varira od asimptomatskih ili slabo simptomatskih oblika do kliničke slike koju karakterizira akutno respiratorno zatajenje, septički šok i zatajenje većeg broja organa. Kod ambulantnih pacijenata većina SARS-CoV-2 infekcija manifestira se kao blaga respiratorna bolest i obično nije potrebna klinička skrb. Najčešći simptomi infekcije su vrućica, kašalj, umor, dispneja i bol u mišićima. Kod nekih oboljelih javljaju se grlobolja, rinoreja, stezanje u prsima, gastrointestinalne tegobe te anosmija, koja se ponekad pojavljuje i nekoliko dana prije vrućice i drugih simptoma. Moguća je i pojava brojnih drugih simptoma, dok 17,9 % do 33,3 % zaraženih pacijenata nema simptome bolesti usprkos infekciji. Otprilike 15 % pacijenata treba kliničku skrb za liječenje umjerene ili teške upale pluća. Iako većina bolesnika s teškim oblikom bolesti osjeća stezanje u prsima i dispneju u prvih 7-10 dana infekcije, neki od njih u početku imaju blage simptome koji se potom brzo pogoršavaju i prelaze u teže oblike bolesti (38-40).

Ekspresija ACE2 receptora i njihova raspodjela po organima značajno su povezani s kliničkim simptomima COVID-19. Osim utjecaja na respiratorni sustav, njihova izraženost u vaskularnim endotelnim stanicama i glatkim mišićnim stanicama smatra se mogućim uzrokom nastanka višestrukih lezija organa u pacijenata oboljelih od COVID-19. Smatra se da tijekom infekcije sačinjava više faza: virusna invazija i replikacija, disregulirani imunološki odgovor, višestruko oštećenje i oporavak organa. Replikacija virusa u stanicama domaćina i njegovo otpuštanje dovodi do oštećenja i uništavanja parenhimskih stanica kao što su respiratorne epitelne stanice. Zaražene stanice zatim potiču urođeni imunološki odgovor te dolazi do regrutiranja T limfocita, monocita i neutrofila koji oslobađaju brojne citokine. Prekomjerna aktivacija imunološkog sustava može dovesti do tzv. citokinske oluje i uzrokovati pojavu ARDS (engl. *acute respiratory distress syndrome*), sepsu i MODS (engl. *multiple organ dysfunction syndrome*). Nakon početne kritične faze upalni odgovor se smiruje, a oštećeni organ se postupno oporavlja. Kod takvih oblika bolesti neki od oštećenih organa podliježu fibrozi tkiva i kroničnim oboljenjima (31,34).

Prema američkom Nacionalnom institutu za zdravstvo (engl. *National Institute of Health*, NIH) odrasle osobe oboljele od COVID-19 mogu se klasificirati u pet skupina ovisno o stupnju težine bolesti:

1. Asimptomatska ili presimptomatska infekcija - Osobe nemaju simptome COVID-19 iako su pozitivne na SARS-CoV-2 antigenskom ili PCR (engl. *polymerase chain reaction*) testu.
2. Blaga bolest - Pacijenti mogu imati različite znakove i simptome bolesti koji se mogu liječiti kući ili ambulantno, s tim da simptomi ne uključuju dispneju, kratkoću daha ili abnormalnu RTG sliku pluća.
3. Umjerena bolest - Bolesnici koji na liječničkom pregledu ili RTG snimku pluća pokazuju znakove infekcije donjih dišnih puteva, a zasićenost hemoglobina kisikom je  $SpO_2 \geq 94\%$ .
4. Teška bolest - Bolesnici čiji je omjer parcijalnog tlaka kisika u arterijskoj krvi i udahnutog kisika manji od 300 milimetara žive ( $PaO_2/FiO_2 < 300$  mmHg), zasićenost hemoglobina kisikom manja od 94 % ( $SpO_2 < 94\%$ ), respiratorna frekvencija veća od 30 u minuti ili čija infiltracija pluća pokriva više od 50 % površine. Potrebna je hitna primjena terapije kisikom s obzirom na mogućnost naglog pogoršanja stanja.
5. Kritična bolest - Infekcija SARS-CoV-2 kod nekih oboljelih dovodi do septičkog šoka, respiratorne i kardiovaskularne insuficijencije, pretjeranog odgovora imunološkog sustava te multiorganskog zatajenja. Takav razvoj bolesti zahtijeva liječenje na jedinici intenzivne njege (41).

Starije osobe i bolesnici s popratnim kroničnim bolestima kao što su respiratorne i kardiovaskularne bolesti ili šećerna bolest imaju povećan rizik od ozbiljnih komplikacija. Onkološki bolesnici i osobe s presađenim organom također spadaju u rizičnu skupinu zbog imunosupresije. Pedijatrijski pacijenti s COVID-19 obično pokazuju blage simptome bolesti koji mogu biti posljedica aktivnog urođenog imunološkog odgovora i drugačije ekspresije ACE2 receptora. Bolesnici s komorbiditetima oboljeli od COVID-19 u većem su riziku i od koinfekcija koje mogu pogoršati kliničko stanje. Dodatne infekcije su posljedica oslabljenog imunološkog sustava, ali i određene farmakoterapije kao što su kortikosteroidi i drugi imunomodulatori. Zamijećen je vjerojatniji razvoj težih komplikacija kod muškaraca nego u žena, što može biti zbog većeg broja čimbenika povezanih s hormonskim statusom i spolnim kromosomima (32,41).

Sindrom akutnog respiratornog distresa (ARDS) je teška komplikacija COVID-19 koja zahtijeva pravodobno prepoznavanje i pristup liječenju. Ovaj opsežni upalni poremećaj pluća karakteriziran je smanjenom popustljivošću pluća, tahipnejom i teškom hipoksemijom, čiji su uzrok izravna i neizravna oštećenja pluća. Iako na rizik od razvoja ARDS-a utječu dob i spol bolesnika te genetski i vanjski čimbenici, teške bakterijske infekcije poput upale pluća i septičkog šoka su glavni uzročnici bolesti (42).

Dijagnoza ARDS-a postavlja se na temelju RTG snimke prsnog koša, ultrazvuka pluća ili CT snimke na kojima je vidljiva infiltracija koja zahvaća više od 50 % površine pluća, a ne može se objasniti kolapsom pluća, izljevima ili drugim patološkim procesom. Prema Berlinskoj klasifikaciji ARDS se može podijeliti u tri tipa na osnovu stupnja hipoksije, parametra koji se mjeri omjerom parcijalnog tlaka kisika u krvi i frakcije udahnutog zraka ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ):

1. Blagi ARDS:  $200 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$
2. Umjereni ARDS:  $100 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mmHg}$
3. Teški ARDS:  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100 \text{ mmHg}$  (31).

Ukoliko nije moguće izmjeriti parcijalni tlak kisika u krvi ( $\text{PaO}_2$ ), omjer saturacije hemoglobina kisikom i frakcije udahnutog kisika ( $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ ) koji je jednak ili manji od 315 ukazuje na dijagnozu ARDS-a (31).

#### 1.2.5. Prevencija i cijepljenje

SZO je ustanovila da je širenje infekcije SARS-CoV-2 moguće svesti na minimum postupcima edukacije stanovništva, prevencije, izolacije, kontrole prijenosa virusa i liječenja zaraženih osoba. Neke od preporučenih mjera za suzbijanje zaraze su izbjegavanje izravnog kontakta i rukovanja, socijalno distanciranje i izbjegavanje napučenih mjesta, održavanje udaljenosti od dva metra među osobama, često pravilno pranje ruku, dezinfekcija ruku sredstvom s najmanje 60 % alkohola te izbjegavanje dodirivanja lica neopranim rukama. Preporučeno je korištenje kirurških i respiratornih maski, dok se zaštitne rukavice ne smatraju odgovarajućom zaštitom zbog brze kontaminacije virusom (43).

Naglo izbijanje epidemije virusa SARS-CoV-2 dovelo je do potrebe za razvojem cjepiva kako bi se pokušalo spriječiti širenje virusa i razvoj teškog oblika infekcije.

Cjepiva koja su danas odobrena u Europskoj uniji pa samim time i u Hrvatskoj, mogu se podijeliti na vektorska, proteinska, mRNA cjepiva te cjepiva s inaktiviranim virusom (44).

mRNA cjepiva protiv COVID-19 sadrže genetski modificirane RNA molekule koje usmjeravaju proizvodnju proteina šiljka (S), inače sastavnog dijela virusne membrane koji će izazvati imunološki odgovor. Sama mRNA molekula zaštićena je lipidnim nanočesticama od enzimatske razgradnje u organizmu. Primjenom cjepiva molekula kao nosač genetske upute ulazi u stanicu te započinje sinteza proteina šiljka. Novosintetizirane proteine zdravi imunološki sustav prepoznaje kao strane te započinje sintezu antitijela. Nakon susreta s patogenom proizvedena antitijela ostaju u organizmu i potiču brzi imunološki odgovor pri ponovnom izlaganju istom patogenu (45).

COVID-19 vektorska cjepiva koriste adenoviruse kao vektore za prijenos genetskog materijala virusa odgovornog za sintezu proteina šiljka. Ubrizgavanjem cjepiva dolazi do aktivacije humoralnog i staničnog imuniteta i razvoja neutralizirajućih protutijela. Time se postiže uništavanje virusnih čestica pri potencijalnoj infekciji SARS-CoV-2 virusom (46,47).

Proteinska cjepiva protiv COVID-19 sadrže bezopasnu varijantu proteina šiljka koji stimuliraju imunološki sustav na proizvodnju antitijela i obrambenih leukocita. Također, sadrže i adjuvant koji dodatno stimulira imunološki odgovor na virus (48).

#### 1.2.6. Dijagnostika

Infekcija SARS-CoV-2 virusom može se dijagnosticirati izravnim i neizravnim testovima. Izravni dijagnostički testovi detektiraju trenutno prisustvo virusa u organizmu, dok neizravni testovi otkrivaju postojanje specifičnih antitijela u serumu kojima se dokazuje trenutna ili preboljena infekcija (49).

RT-PCR (engl. *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*) test je točna i precizna molekularna dijagnostička metoda za detekciju virusne RNA. Kao uzorak najčešće se koristi nazofaringealni bris, međutim mogu se primijeniti i orofaringealni brisevi, bronhoalveolarne lavage, nazofaringealni aspirati i slina. Koristeći tehniku koja se naziva amplifikacija nukleinske kiseline RT-PCR test identificira virusnu RNA. RNA molekula ekstrahirana iz biološkog uzorka djelovanjem enzima reverzne transkriptaze pretvara se u



komplementarnu DNA (cDNA), koja se zatim umnožava uz pomoć RT-PCR-a. Osjetljivost ove metode ovisi o vrsti biološkog uzorka, tehnici prikupljanja i vremenu koje je prošlo od izlaganja virusu (50,51).

Brzi test za detekciju virusnog antigena otkriva postojanje virusnih čestica u biološkom uzorku respiratornog trakta zaražene osobe. Antigen virusa veže se na antitijela pričvršćena na papirnatu traku u plastičnom kućištu. Unutar pola sata, na plastičnom kućištu vidljiv je signal koji označava potencijalno prisustvo virusa. Budući da se ovi testovi mogu koristiti samo za prepoznavanje rane faze infekcije kada se virus aktivno replicira, moguća je pojava lažno negativnih rezultata (52).

Prisutnost protutijela u serumu kao rezultat nedavne ili prošle bolesti može se utvrditi neizravnim testovima. Jedine odobrene tehnike za otkrivanje protutijela su kemiluminiscencija i ELISA (enzimska imunoanaliza). Budući da su specifičnost i osjetljivost seroloških testova ograničeni, rezultati različitih testova variraju. Korisni su jer mogu služiti za određivanje brzine razvoja imuniteta nakon preboljenja bolesti ili imunizacije (49).

U pacijenata hospitaliziranih zbog SARS-CoV-2 infekcije potrebno je provesti laboratorijske pretrage koje uključuju kompletnu krvnu sliku, koagulacijske testove i testove jetrene i bubrežne funkcije. EKG i razina troponina u krvi provjeravaju se kako bi se isključilo postojanje srčane ozljede. Upalni parametri kao što su C-reaktivni protein, feritin i D-dimer mogu uputiti na stupanj težine infekcije. S obzirom da se radi prvenstveno o respiratornoj bolesti, radiološke pretrage su ključne u dijagnostici, praćenju i liječenju COVID-19 (39).

Među hospitaliziranim pacijentima s upalom pluća najčešće laboratorijske abnormalnosti su limfopenija, leukopenija, leukocitoza i povišene razine određenih jetrenih enzima. Osim toga, nerijetko je vidljiv snižen broj trombocita u krvi te porast laktat dehidrogenaze i serumskih transaminaza. Teži klinički slučajevi obično su popraćeni visokim razinama C-reaktivnog proteina (52).

Tipični nalazi CT-a u osoba oboljelih od COVID-19 su zamućenja perifernih i donjih plućnih režnjeva u obliku zrnatog stakla, a kod pacijenata liječenih na intenzivnoj njezi vidljiva su bilateralna višestruka područja konsolidacije. Rendgenska snimka korisna je u kasnijim fazama infekcije zbog niske osjetljivosti u početnim stadijima infekcije (52).

### 1.2.7. Liječenje

Prema smjernicama Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo za liječenje COVID-19 važno je simptomatsko i uzročno liječenje, a način liječenja bolesnika i potreba za hospitalizacijom određuje se s obzirom na stupanj težine bolesti. Asimptomatske osobe pozitivne na SARS-CoV-2 ne trebaju nikakve oblike liječenja. Blagi oblik bolesti bez rizičnih čimbenika i komplikacija zahtijeva simptomatsko liječenje. Kod prisutnosti srednje teškog oblika bolesti uz simptomatsko liječenje potrebna je hospitalizacija, a ovisno o kliničkim i laboratorijskim parametrima određuje se primjena kisika te imunomodulacijskih lijekova i antivirusa. Teški oblik bolesti zahtijeva hospitalizaciju i ako je u skladu s kriterijima primjenu imunomodulacijskih lijekova uz remdesivir kao poželjnu kombinaciju terapije. Bolesnici s kritičnim oblikom bolesti liječe se u jedinici intenzivne njege (53).

Kod nehospitaliziranih pacijenata liječenje simptoma uključuje korištenje antipiretika, analgetika ili antitusika uz adekvatnu hidraciju i odmor tokom akutne faze bolesti (53).

Farmakoterapijske mogućnosti za liječenje COVID-19 uključuju antivirusne, imunomodulatore te anti SARS-CoV-2 monoklonska protutijela. Ako postoji sumnja na bakterijsku infekciju provodi se empirijska antibakterijska terapija (32).

U liječenju teškog i kritičnog oblika COVID-19 povezanog s ozljedom pluća nastalom otpuštanjem citokina i povećanjem upalnih parametara kortikosteroidi su pokazali potencijalnu korist. Za pacijente na suportivnoj terapiji kisikom ili mehaničkoj ventilaciji deksametazon se smatra standardnom terapijom, a primjenjuje se sam ili u kombinaciji s remdesivirom ovisno o stanju bolesti. Primjena kortikosteroida opravdana je nakon sedam dana infekcije u trajanju od najviše deset dana (31,53).

Paxlovid je oralni lijek sastavljen kao kombinacija dvaju antivirusa, ritonavira i nirmatrelvira. Analiza privremenih podataka između 2. i 3. faze jednog istraživanja pokazala je 89 % manji rizik od hospitalizacije i smrtnosti kod COVID-19 pacijenata koji su uzimali ovaj lijek unutar tri dana od prvih simptoma u odnosu na placebo (31).

Remdesivir je izravno djelujući nukleotidni predlijek koji djeluje na način da inhibira RNA ovisnu RNA polimerazu virusa te tako sprječava replikaciju virusa. Indiciran je za liječenje bolničkih pacijenata s težim oblikom pneumonije bez potrebe za mehaničkom ventilacijom ili izvantjelesnom membranskom oksigenacijom. Terapija se provodi 5 do 10 dana, uz početak liječenja maksimalno 7 dana nakon pojave simptoma bolesti (53,54).

Tocilizumab i Baricitinib prihvaćeni su kao jedna od opcija liječenja hospitaliziranih COVID-19 bolesnika s pogoršanjem kliničke slike. Tocilizumab je monoklonsko protutijelo koje djeluje kao antagonist interleukina-6 i koristi se u terapiji brojnih inflamatornih bolesti. Kod pacijenata s teškim i kritičnim oblika COVID-19 pronađene su više razine interleukina-6 u odnosu na one s blažim simptomima. Baricitinib je selektivni inhibitor Janus kinaze sa značajnim protuupalnim djelovanjem koji je pokazao pozitivan učinak u smanjenju upalnih medijatora povezanih s pogoršanjem COVID-19. Kriteriji za primjenu ovih lijekova u liječenju COVID-19 nisu jasno definirani, ali potrebno ih je razmotriti u slučaju pogoršanja općeg stanja pacijenta, progresije respiratorne insuficijencije te simptoma koji upućuju na prekomjerno lučenje citokina (53,55,56).

Kod COVID-19 pacijenata s respiratornom insuficijencijom zasićenost kisikom između 92 % i 96 % održava se putem nazalne kanile ili maske uz stalni nadzor pulsним oksimetrom. Ako nema kliničkog poboljšanja i postizanja zadovoljavajuće saturacije preporučuju se neinvazivni tretmani poput nosne kanile visokog protoka ili neinvazivne ventilacije pozitivnim tlakom. U slučaju pogoršanja uz sve navedene mjere pacijenta je potrebno mehanički ventilirati u jedinici intenzivne njege (31).

Odrasle osobe hospitalizirane zbog COVID-19 potrebno je podvrgnuti tromboembolijskoj profilaksi niskomolekularnim heparinom zbog povećanog rizika od venske i arterijske tromboze uzrokovane hiperkoagulabilnošću. Bolesnicima s postojećom venskom tromboembolijom ili visokim rizikom od pojave iste preporuča se odgovarajuća antikoagulacijska terapijska doza (53).

### 1.2.8. Komplikacije

Najčešća komplikacija COVID-19 je naglo progresivno pogoršanje stanja koje vodi do akutne respiratorne insuficijencije, ARDS-a, multiorganskog zatajenja i smrti. Veći rizik od razvoja takvih oblika bolesti imaju bolesnici starije životne dobi i popratnih komorbiditeta poput šećerne bolesti, kardiovaskularnih bolesti, bubrežnih bolesti i pretilosti. Iako se radi prvenstveno o respiratornom virusu, COVID-19 može dovesti do disfunkcije drugih organskih sustava. Najčešća komplikacija bolesti koja ne obuhvaća respiratorni sustav je akutna bubrežna insuficijencija povezana s visokim rizikom od smrtnosti. Zbog ekspresije ACE2 receptora na površini endotelne stanice povećan je rizik od različitih protrombotičkih događaja. Neke od ozbiljnih manifestacija bolesti navedene su u tablici 2 (31,57).

**Tablica 2.** Komplikacije zabilježene kod oboljelih od COVID-19 (31,57)

Renalne manifestacije	akutna bubrežna insuficijencija, metabolička acidoza
Kardiovaskularne manifestacije	akutna ozljeda miokarda (npr. infarkt miokarda), miokarditis, disfunkcija lijevog ventrikula, aritmije
Hematološke manifestacije	koagulopatije (diseminirana intravaskularna koagulopatija), venski tromboembolizam
Imunološke manifestacije	citokinska oluja, septički šok
Respiratorne manifestacije	nekrotizirajuća pneumonija, laringealni edem, ARDS, plućna embolija
Gastrointestinalne manifestacije	ishemija crijeva, jetrena insuficijencija

### 1.2.9. Karakteristike SARS-CoV-2 infekcije kod bolesnika sa šećernom bolesti

Kod pacijenata sa šećernom bolesti, iako su skloniji infekcijama, nema dovoljno dokaza za veću vjerojatnost zaraze sa SARS-CoV-2 od opće populacije, no veći je rizik za razvoj teškog oblika bolesti, akutnog respiratornog sindroma i smrtnih ishoda nakon infekcije. Povezanost šećerne bolesti i SARS-CoV-2 infekcije ovisi o dobi bolesnika i prisustvu drugih komorbiditeta koji se smatraju rizičnim čimbenicima, poput hipertenzije. Što je veći broj zdravstvenih problema povećava se rizik od težih komplikacija bolesti. U mlađih bolesnika bez hipertenzije izraženiji je utjecaj šećerne bolesti na tijek infekcije (58,59).

Primarni uzrok smrtnosti kod pacijenata sa šećernom bolesti i COVID-19 je oslabljen imunološki odgovor na virusne infekcije. Kronična hiperglikemija može ugroziti urođeni i humoralni imunitet. Smatra se da povećana razina glukoze u krvi interferira sa staničnim obrambenim mehanizmima protiv mikroorganizama, čime se smanjuje uklanjanje virusa. Osjetljivost na virusnu upalu i oštećenje također se povećava indukcijom glikozilacije i mijenjanjem sastava komplementa. Šećerna bolest je povezana s kroničnim upalnim stanjem niskog stupnja koje dovodi do razvoja pretjeranog upalnog odgovora i pojave ARDS-a. Pokazalo se i da sam COVID-19 može potaknuti nastanak šećerne bolesti izravnim oštećenjima gušterače koja pogoršavaju hiperglikemiju ili dovode do nastanka iste (60,61).

U povezanosti šećerne bolesti i COVID-19 važna je uloga integralnog membranskog proteina ACE2 koji se eksprimira u epitelnim stanicama određenih organa i krvnih žila. ACE2 kao dio renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS sustav) razgrađuje angiotenzin-II i u manjoj mjeri angiotenzin-I na manje peptide. Kompleks ACE2/Ang (1-7) sustav ima važnu protuupalno i antioksidacijsko djelovanje u plućima te time štiti od pojave ARDS-a. Smatra se da je neenzimska gliklacija bjelančevina uzrok smanjene ekspresije ACE2 u bolesnika sa šećernom bolesti, i time povećane predispozicije za razvoj respiratornih komplikacija i ozljeda pluća (62).

Kod pacijenata koji uz šećernu bolest imaju i dijagnozu hipertenzije moguća je prekomjerna ekspresija ACE2 uzrokovana primjenom antihipertenzivnih lijekova koji spadaju u skupinu ACE inhibitora i blokatora angiotenzinskih receptora (ARB). Budući da SARS-CoV-2 ulazi u epitelne stanice pluća upravo preko ACE2 receptora ovakva povećana ekspresija također može dovesti do razvoja teške kliničke slike pacijenta (62).

Drugi mehanizam kojim bi se mogla razjasniti povezanost COVID-19 i šećerne bolesti uključuje transmembranski glikoprotein tipa 2, dipeptidil peptidazu-4 (DPP-4), koji je u laboratorijskim ispitivanjima stanica identificiran kao funkcionalni receptor virusa odgovornog za MERS. Enzim DPP-4, osim što ima glavnu ulogu u metabolizmu inzulina i glukoze, posjeduje proinflamatorno djelovanje kod šećerne bolesti tipa 2. Iako se pokazalo da antitijela protiv DPP-4 inhibiraju hCoV-EMC infekciju primarnih stanica, još uvijek nije poznato utječe li liječenje šećerne bolesti inhibitorima DPP-4 na kliničku sliku SARS-CoV-2 pozitivnih pacijenata (63).

Liječenje osoba sa šećernom bolesti s COVID-19 zahtijeva timski pristup i strateške mjere kako bi se smanjio rizik od medicinskih komplikacija, smrtnosti bolesnika s komorbiditetima i općenito opterećenje zdravstvenog sustava u doba pandemije (60).

SICK algoritam služi za praćenje pravila o danima bolesti:

- S (engl. *sugar*): provjera glikemije svakih dva do tri sata i češće ispravljanje u slučaju visokih vrijednosti glukoze u krvi
- I (engl. *insulin*): unatoč bolesti nastaviti primjenjivati inzulini kako bi se izbjegla dijabetička ketoacidoza
- C (engl. *carb*): osigurati unos ugljikohidrata i piti dovoljnu količinu tekućine (30 do 100 ml/sat)
- K (engl. *ketones*): provjeravati ketone u krvi ili urinu svaka četiri sata. U slučaju prisustva ketona primijeniti brzodjelujući inzulini i piti dosta vode kako bi se izlučili iz organizma (64).

Metformin se može koristiti kod ambulantnih bolesnika s blagim COVID-19 dok se njegova uporaba ne preporuča u liječenju kritično bolesnih pacijenata sa šećernom bolesti tipa 2. U prekliničkim studijama metformin je pokazao protuupalno djelovanje i smanjenje cirkulirajuće razine upalnih parametara u osoba sa šećernom bolesti tipa 2. Ipak, potrebno ga je izuzeti iz terapije ukoliko se pojave znakovi slabljenja funkcije bubrega i jetre, ili nuspojave poput dehidracije i laktacidoze (65,66).

Tiazolidindioni su u mnogim studijama pokazali učinak na smanjenje inzulinske rezistencije i vjerojatne protuupalne i antioksidativne učinke, što pridonosi njihovom antiaterosklerotskom djelovanju. Međutim, terapija tiazolidindionima u određenim istraživanjima povezana je s debljanjem i nastankom edema te posredično pogoršanjem zatajenja srca. Takvi rezultati ne opravdavaju njegovo korištenje kod pacijenata s COVID-19, a posebno kod onih sa šećernom bolesti (66).

Derivati sulfonilureje ne preporučuju se u terapiji osoba s težim oblikom COVID-19 zbog povećanog rizika od hipoglikemije. Kod blaže i srednje teške kliničke slike smatraju se sigurnima. Svim osobama s dijagnozom šećerne bolesti tipa 2 oboljelim od COVID-19, uz odsustvo kontraindikacija, preporuka je terapija gliklazidom jer se pokazao sigurnim kod osoba s jetrenim i bubrežnim oštećenjima uz niži rizik od hipoglikemije (65).

SGLT-2 inhibitori imaju povoljne učinke na smanjenje hipertenzije i povećanje tjelesne mase, no njihovo djelovanje na izlučivanje natrija i glukoze dovodi do osmotske diureze i potencijalne dehidracije. U teško bolesnih pacijenata moguća je i pojava ketoacidoze. Upravo zbog tih čimbenika njihova upotreba se ne preporuča kod pacijenata sa srednjim i teškim oblikom bolesti kojima je potrebna pažljiva regulacija osmotske ravnoteže. U ostalih bolesnika moguć je nastavak terapije uz povećan oprez (66).

Većina analoga GLP-1 preporuča se kod bolesnika s blagom i srednje teškom kliničkom slikom zbog dokazanog učinka na smanjenje razine glukoze kod bolničkih i ambulantnih pacijenata. Uz to, potiču smanjenje tjelesne mase što je korisno za bolesnike s pretilošću i šećernom bolesti tipa 2, no terapiju ne bi trebalo započinjati u akutnim ili težim stanjima zbog potencijalnih nuspojava. S obzirom na korisnu ulogu GLP-1 analoga u prevenciji kardiovaskularnih i bubrežnih bolesti smatraju se idealnom terapijom za liječenje pacijenata sa šećernom bolesti tipa 2 kod kojih su prisutni rizici za razvoj navedenih bolesti. Za korištenje ove skupine lijekova umjesto inzulina kod kritično bolesnih pacijenata sa šećernom bolesti tipa 2 i COVID-19 još uvijek nema dovoljno podataka (66).

Trenutno se čini da upotreba inhibitora DPP-4 ne uzrokuje sigurnosne probleme u osoba sa šećernom bolesti oboljelih od COVID-19, no potrebno je još kliničkih ispitivanja kako bi se procijenile potencijalne prednosti inhibicije DPP-4 enzima povezane s postotkom preživljavanja oboljelih. Pokazali su se neutralnim u ispitivanjima utjecaja na kardiovaskularni sustav, stoga se mogu preporučiti kao terapija za pacijente s blagom i srednje teškom kliničkom slikom. U tijeku je i nekoliko kliničkih studija koje proučavaju pozitivan učinak DPP-4 inhibitora na prevenciju respiratornih komplikacija i citokinske oluje (65,66).

Inzulinska terapija preporuka je kritično bolesnim COVID-19 pacijentima sa šećernom bolesti. Statistika je pokazala da infuzija inzulina kojom se postigla adekvatna kontrola glukoze značajno smanjuje razine interleukina-6 i D-dimera čime se poboljšava stanje pacijenata oboljelih od COVID-19, bez obzira na to imaju li šećernu bolest ili ne (66).



## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

Cilj ovog istraživanja je usporediti farmakoterapiju bolesnika sa šećernom bolesti pri prijemu u bolnicu zbog bolesti COVID-19, u odnosu na farmakoterapiju bolesnika sa šećernom bolesti pri otpustu iz bolnice.

### **3. HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA**

1. Najčešća terapija šećerne bolesti pri prijemu u bolnicu zbog COVID-19 je bila metformin.
2. Bolesnici sa šećernom bolesti pri otpustu iz bolnice imali su veći udio inzulinske terapije u usporedbi s terapijom istih bolesnika pri prijemu u bolnicu zbog COVID-19.
3. Bolesnici sa šećernom bolesti pri otpustu imali su manji udio terapije derivatima sulfonilureje u usporedbi s terapijom istih bolesnika pri prijemu zbog COVID-19.
4. Najčešći oblik inzulinske terapije pri otpustu bolesnika je bila bazal-bolus inzulinska terapija.
5. Bolesnici sa šećernom bolesti pri otpustu imali su značajno veći udio kortikosteroidne terapije u usporedbi s terapijom pri prijemu zbog COVID-19.
6. Bolesnici sa šećernom bolesti pri otpustu imali su značajno veći udio antikoagulantne terapije u usporedbi s terapijom pri prijemu zbog COVID-19.

## **4. MATERIJALI I METODE**

#### 4.1. Opis istraživanja

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

#### 4.2. Ispitanici

Istraživanjem je obuhvaćeno 40 bolesnika sa šećernom bolesti hospitaliziranih u KBC-u Split zbog infekcije SARS-CoV-2 u periodu od listopada do prosinca 2021. godine. Kriterij uključenja ispitanika u istraživanje bila je dijagnoza šećerne bolesti tipa 1 ili 2 u anamnezi, uz pozitivan PCR test kojim je potvrđena infekcija SARS-CoV-2-om. Za potrebe ovog istraživanja prikupljeni su sljedeći podatci: dob, spol, anamnestički podatci o prisustvu šećerne bolesti, hipertenzije, kronične bubrežne bolesti, kardiovaskularne bolesti i kronične opstruktivne bolesti pluća. Za sve ispitanike prikupljeni su podatci o lijekovima pri prijemu u bolnicu i lijekovima koji su propisani pri otpustu iz bolnice.

#### 4.3. 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). Hi-kvadrat test korišten je za analizu povezanosti kategorijskih varijabli. Vrijednosti kategorijskih varijabli izražene su apsolutnim brojevima i postotcima. Razina statističke značajnosti postavljena je na  $P < 0,05$ .

## **5. REZULTATI**

Osnovna obilježja i komorbiditeti ispitanika sa šećernom bolesti koji su hospitalizirani zbog COVID-19 prikazani su u Tablici 3. Najčešći komorbiditeti su bili arterijska hipertenzija (60 %), dislipidemija (30 %), kronična bubrežna bolest (15 %), kardiovaskularna bolest (12 %) i kronična opstruktivna bolest pluća (7 %) (Slika 3).

**Tablica 3.** Osnovna obilježja i komorbiditeti ispitanika.

Parametri	Ispitanici sa šećernom bolesti i COVID-19 N=40 (%)
Dob u godina, medijan (IQR)	78 (34 - 89)
Žene	16 (40)
Muškarci	24 (60)
Hipertenzija	24 (60)
Dislipidemija	12 (30)
KVB <sup>a</sup>	5 (12)
KBB <sup>b</sup>	6 (15)
KOPB <sup>c</sup>	3 (7)

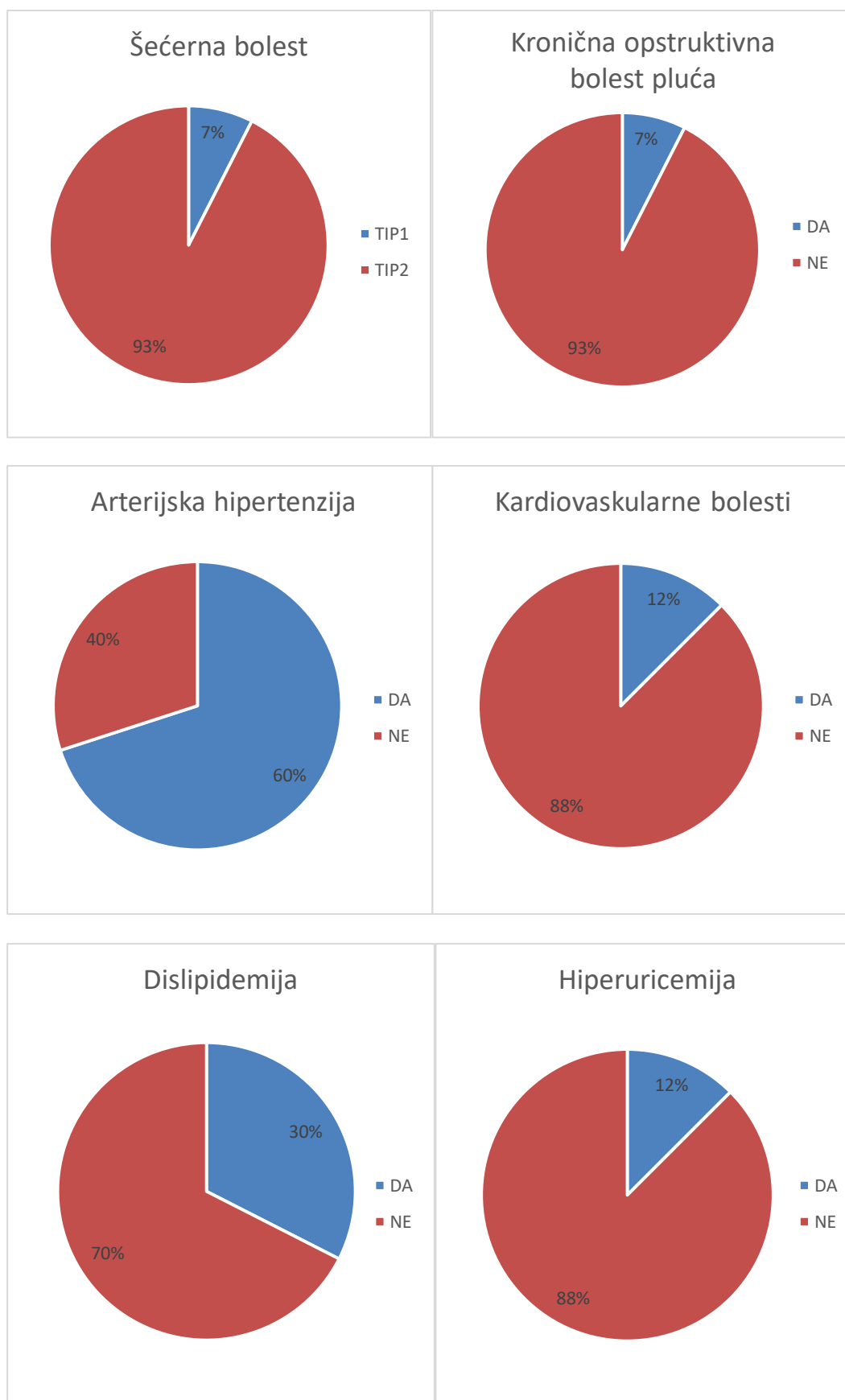
<sup>a</sup> kardiovaskularna bolest

<sup>b</sup> kronična bubrežna bolest

<sup>c</sup> kronična opstruktivna bolest pluća

IQR – interkvartilni raspon (engl. *interquartile range*)





**Slika 3.** Zastupljenost najčešćih komorbiditeta među ispitanicima

U skupini ispitanika sa šećernom bolesti pri otpustu iz bolnice zbog COVID-19 u odnosu na terapiju pri prijemu u bolnicu značajno je više bila zastupljenost bazal-bolus inzulinske terapije (10 % nasuprot 40 %;  $P < 0,001$ ) i prandijalnih inzulinskih pripravaka (0 % nasuprot 12,5 %;  $P = 0,002$ ). Nije bilo značajne razlike u zastupljenosti predmiješanih inzulina i bazalnih inzulina pri prijemu i otpustu bolesnika sa šećernom bolesti i COVID-19 (Tablica 4).

U skupini ispitanika sa šećernom bolesti pri hospitalizaciji zbog COVID-19 u odnosu na terapiju pri otpustu iz bolnice značajno je veća bila zastupljenost sljedeće terapije: metformin ( $P < 0,001$ ), derivati sulfonilureje ( $P < 0,001$ ), DPP-4 inhibitori ( $P < 0,001$ ). Inzulinska terapija ( $P < 0,001$ ), kortikosteroidi ( $P < 0,001$ ) i antikoagulansi ( $P < 0,001$ ) bili su značajno više zastupljeni u skupini ispitanika sa šećernom bolesti i COVID-19 pri otpustu iz bolnice u odnosu pri prijemu u bolnicu. Učestalost terapije inhibitorima SGLT-2 bila je veća pri prijemu, ali nije bilo statistički značajne razlike (12,5 % nasuprot 7,5 %), kao i u učestalosti terapije tiazolidindionima (2,5 % nasuprot 0 %). Nije bilo statistički značajne razlike u učestalosti terapijske primjene ACE inhibitora, ARB, diuretika,  $\beta$ -blokatora, blokatora kalcijских kanala i statina pri prijemu i otpustu bolesnika sa šećernom bolesti i COVID-19 (Tablica 5).

**Tablica 4.** Usporedba inzulinske terapije pri prijemu u bolnicu i pri otpustu iz bolnice u ispitivanoj skupini.

Parametri	Inzulinska terapija ispitanika sa šećernom bolesti i COVID-19 pri prijemu (n=40)	Inzulinska terapija ispitanika sa šećernom bolesti i COVID-19 pri otpustu (n=40)	$P^*$
Prandijalni inzulini	0 %	12,5 %	0,002
Bazal – bolus inzulini	10 %	40 %	< 0,001
Bazalni inzulini	5 %	5 %	NS
Predmiješani inzulini	7,5 %	5 %	NS

Podatci su prikazani kao postotci:

\*hi-kvadrat test

NS - nije signifikantno

**Tablica 5.** Usporedba terapije pri prijemu i pri otpustu iz bolnice u ispitivanoj skupini.

Parametri	Terapija ispitanika sa šećernom bolešću i COVID-19 pri prijemu (n=40)	Terapija ispitanika sa šećernom bolešću i COVID-19 pri otpustu (n=40)	<i>P</i> *
Metformin	65 %	35 %	< 0,001
DPP-4 inhibitori <sup>a</sup>	27,5 %	10 %	0,002
Derivati sulfonilureje	40 %	12,5 %	< 0,001
Inzulinska terapija	22,5 %	62,5 %	< 0,001
Kortikosteroidi	12,5 %	87,5 %	< 0,001
Inhibitori protonске pumpe	37,5 %	95 %	< 0,001
Antikoagulansi	10 %	42,5 %	< 0,001
Inhibitori SGLT-2 <sup>b</sup>	12,5 %	7,5 %	NS
Tiazolidindioni	2,5 %	0 %	NS
Agonisti GLP-1 <sup>c</sup>	2,5 %	2,5 %	NS
ACE inhibitori <sup>d</sup>	25 %	20 %	NS
ARB <sup>e</sup>	12,5 %	12,5 %	NS
Blokatori kalcijских kanala	22,5 %	20 %	NS
β - blokatori	30 %	35 %	NS
Diuretici	47,5 %	55 %	NS
Statini	32,5 %	30 %	NS

Podatci su prikazani kao postotci:

\* hi-kvadrat test

<sup>a</sup> Inhibitori dipeptidil peptidaze 4

<sup>b</sup> Inhibitori suprijenosnika natrija i glukoze 2

<sup>c</sup> Agonisti glukagonu sličnog peptida-1

<sup>d</sup> Inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima

<sup>e</sup> Blokatori angiotenzinskih receptora

NS - nije signifikantno

## **6. RASPRAVA**

U ovom istraživanju, uspoređujući terapiju bolesnika sa šećernom bolesti pri prijemu u bolnicu zbog COVID-19, pronađena je značajno veća učestalost terapije metforminom, derivatima sulfonilureje i DPP-4 inhibitorima u odnosu na terapiju šećerne bolesti pri otpustu iz bolnice. Značajno veća učestalost inzulinske terapije bila je u ispitanika pri otpustu iz bolnice u odnosu na zastupljenost inzulinske terapije pri prijemu bolesnika sa šećernom bolesti zbog bolesti COVID-19. Nadalje, značajno veća učestalost kortikosteroidne, antikoagulantne terapije i terapije inhibitorima protonске pumpe bila je u bolesnika sa šećernom bolesti pri otpustu iz bolnice. Nije bilo razlika u učestalosti antihipertenzivne terapije i terapije statinima između promatranih skupina. Značajno veća promjena učestalosti uočena je kod primjene kortikosteroidne terapije, čija je uporaba u terapiji porasla za 70 % u odnosu na period prije hospitalizacije. Navedeni podatci su očekivani s obzirom na potvrđene protuupalne učinke kortikosteroida u pacijenata s teškom kliničkom slikom COVID-19 (67).

Reshma i suradnici proveli su sustavni pregled 60 registriranih kliničkih istraživanja koja su uključivala podatke o primjeni kortikosteroida u liječenju COVID-19 (67). Prema rezultatima navedene analize uvođenje kortikosteroida u terapiju bolesnika s COVID-19 korisno je jer mogu regulirati imunološki posredovanu ozljedu pluća i smanjiti razvoj respiratornog zatajenja i smrti (67). Glukokortikoidna terapija pokazala je značajno poboljšanje razine medijatora upale i popravka upalnog oštećenja tkiva (67). Nadalje, studija Zenga i suradnika pokazala je povezanost terapije kortikosteroidima sa smanjenjem smrtnosti u bolesnika s teškom bolešću uzrokovanom SARS-CoV-2 infekcijom (68). Također, pokazalo se da dugotrajno liječenje s deksametazonom može smanjiti smrtnost od svih uzroka u bolesnika s COVID-19 (68). Chaudhry i suradnici proveli su istraživanje o utjecaju kratkotrajne primjene kortikosteroida u pacijenata hospitaliziranih zbog COVID-19 na stopu ponovnog prijema u bolnicu unutar deset dana od otpusta (69). Rezultati studije pokazali su da je stopa ponovnog prijema u bolnicu unutar deset dana u pacijenata oboljelih od COVID-19 koji su liječeni kortikosteroidima 1-3 dana bila 25 % (69). Dobiveni rezultati studije podupiru kontrolirani nastavak primjene kortikosteroidne terapije nakon otpusta pacijenata hospitaliziranih zbog COVID-19 (69). Važno je napomenuti da je u pacijenata sa šećernom bolesti oboljelih od COVID-19 potreban poseban oprez pri primjeni kortikosteroida. Zbog mogućih neželjenih učinaka na povećanje razine glukoze u krvi, nužno je pažljivo doziranje lijeka i praćenje glikemijskog statusa pacijenta (70). Sukladno navedenim činjenicama, kontrolirana primjena kortikosteroida pri otpustu bolesnika sa šećernom bolesti hospitaliziranih zbog COVID-19 čini se opravdana, no potrebna su daljnja istraživanja kako bi se preciznije procijenio omjer koristi i rizika.

U skupini ispitanika sa šećernom bolesti pri otpustu iz bolnice zbog COVID-19 u odnosu pri prijemu u bolnicu značajno je veća bila zastupljenost inhibitora protonske pumpe što je posljedica uvođenja kortikosteroidne terapije. Naime, inhibicijom prostaglandina koji sudjeluju u zaštiti sluznice, kortikosteroidi nepovoljno djeluju na sluznicu želuca s povećanom incidencijom gastritisa, vrijeda te gastrointestinalnog krvarenja. Prema istraživanju Naruma i suradnika primjena kortikosteroida u hospitaliziranih bolesnika povećala je rizik od perforacije, vrijeda i gastrointestinalnog krvarenja za 40 % (71). Težina oboljenja, medicinski postupci i polipragmazija povećavaju rizik za neželjene učinke kortikosteroidne terapije u hospitaliziranih bolesnika (71). S obzirom na navedene činjenice, pacijentima sa šećernom bolesti hospitaliziranim zbog COVID-19 poželjno je u terapiju uvesti inhibitor protonske pumpe radi gastroprotekcije za vrijeme trajanja liječenja kortikosteroidima.

U skupini ispitanika sa šećernom bolesti pri otpustu iz bolnice zbog COVID-19 u odnosu pri prijemu u bolnicu značajno je veća bila zastupljenost terapijske primjene antikoagulansa. Dokazana je povezanost COVID-19 s hiperkoagulabilnošću, koja je posebice prisutna u bolesnika sa šećernom bolesti, što je između ostalog i posljedica povišenih vrijednosti D-dimera i fibrinogena (72). Rezultati studije MICHELLE pokazali su da je u visokorizičnih bolesnika nakon hospitalizacije zbog COVID-19 tromboprofilaksa s rivaroksabanom od 10 mg/dan do 35 dana poboljšala kliničke ishode i smanjila trombotske događaje u usporedbi s odsustvom primjene terapije antikoagulansima nakon otpusta iz bolnice (73). Prema smjernicama američkog Nacionalnog instituta za zdravstvo, nakon otpusta bolesnika hospitaliziranih zbog COVID-19, uvođenju antikoagulantne profilakse treba predhoditi razmatranje čimbenika rizika za duboku vensku trombozu i krvarenje kod svakog pacijenta (73). Retrospektivna studija Calvisija i suradnika provedena u Italiji pokazala je veći rizik od tromboembolije i lošeg kliničkog ishoda kod pacijenata sa šećernom bolesti i upalom pluća uzrokovanom COVID-19 (74). S obzirom na to, zaključeno je da za takve pacijente treba razmotriti intenzivniji profilaktički antikoagulacijski režim (74).

U skupini ispitanika sa šećernom bolesti pri otpustu iz bolnice zbog COVID-19 u odnosu pri prijemu u bolnicu, značajno je manja bila zastupljenost oralnih antidijabetika. Najzastupljenija terapija za šećernu bolest kod ispitanika prije hospitalizacije je metformin, ali pri otpustu iz bolnice zbog COVID-19 terapija metforminom bila je značajno manje zastupljena. Prema retrospektivnoj studiji kliničkih i metaboličkih učinaka metformina kod oboljelih od COVID-19, unatoč potencijalnim pozitivnim učincima, u slučaju razvoja težeg oblika bolesti s popratnom hipoksemijom ili akutnom bubrežnom bolesti potrebno je prekinuti liječenje metforminom zbog povećanog rizika od razvoja laktacidoze (75). Sukladno takvim

rezultatima, očekivano je smanjenje njegove primjene u terapiji šećerne bolesti kod bolesnika nakon hospitalizacije zbog COVID-19. Pri otpustu iz bolnice zbog COVID-19 značajno manje bila je zastupljena terapija derivatima sulfonilureje. Njihova primjena nije preporučena u bolesnika s težim oblikom COVID-19 zbog povećanog rizika od razvoja hipoglikemije (66). Nadalje, pri otpustu iz bolnice zbog COVID-19 značajno manje je bila zastupljena terapija DPP-4 inhibitorima. Popović i suradnici proveli su kritički osvrt na 17 kliničkih istraživanja o utjecaju terapije DPP-4 inhibitorima na ishode liječenja COVID-19 kod pacijenata sa šećernom bolesti (76). Primjena DPP-4 inhibitora kod ispitanika sa šećernom bolesti tipa 2 i COVID-19 pokazala je neke korisne učinke, ali s različitim rezultatima u različitim studijama (76). Potrebno je još istraživanja jer relevantne studije pokazuju nedosljedne rezultate za donošenje konačnih zaključaka (76).

Istraživanje je pokazalo značajno veću zastupljenost bazal-bolus inzulinske terapije i prandijalnih oblika inzulina pri otpustu bolesnika sa šećernom bolesti hospitaliziranih zbog SARS-CoV-2 infekcije. Naime, liječenje glukokortikoidima povezano je sa značajnim metaboličkim nuspojavama uključujući inzulinsku rezistenciju i šećernu bolest. Nekoliko mehanizama pridonose pogoršanju glikemije, uključujući smanjenje periferne inzulinske osjetljivosti, povećanje proizvodnje glukoze u jetri i ometanje proizvodnje i lučenja inzulina iz gušterače. ADA preporučuje uvođenje inzulina za održavanje glikemijske ravnoteže kod pacijenata sa šećernom bolesti koji koriste kortikosteroide (77). Nadalje, primjenom prilagođene doze inzulina u skladu s profilom glikemije lakše se mogu korigirati poremećaji glikemije. Uobičajena su dva pristupa u liječenju inzulinama: primjena prandijalnih inzulina i primjena bazalnog srednje dugog djelovanja inzulina. Ako se kao glukokortikoid primjenjuje deksametazon, prihvatljiviji su dugodjelujući inzulinski analozi zbog produljenog hiperglikemijskog učinka deksametazona. Unatoč različitim preporučenim dozama prilagođenih tjelesnoj težini bolesnika ili dozi glukokortikoida, doziranje je uglavnom individualno uz mogućnost primjene i predmiješanog inzulina (77,78).

Studija o utjecaju kontrole glikemijskog statusa na ishode liječenja bolesnika s COVID-19 koju su proveli Sardu i suradnici pokazala je da je kontrola glukoze pomoću infuzije inzulina značajno smanjila razine IL-6 i D-dimera i poboljšala stanje pacijenata s COVID-19 (66). Značaju optimalne kontrole glukoze pridonose i rezultati studije u Kini koji su pokazali da je kontrola glikemije bila usko povezana s kratkoročnim ishodima liječenja kod pacijenata s COVID-19 i šećernom bolesti tipa 2 i dugoročnim respiratornim posljedicama (79). Nadalje, ustanovljeno je da upravljanje i kontrola glukoze u krvi pozitivno utječe na prognozu bolesti COVID-19 (79). Zbog takvih rezultata i potrebe za održavanjem ravnoteže glikemijskog

statusa, posebno u teško bolesnih i rizičnih pacijenata, primjena inzulina kod većine ispitivanih pacijenata nakon hospitalizacije zbog bolesti COVID-19 čini se opravdana.

Ova studija je omogućila uvid u zastupljenost različitih lijekova za šećernu bolest i popratne komorbiditete prije i poslije hospitalizacije pacijenata zbog bolesti COVID-19. Zamijećeno je nekoliko značajnih promjena u terapiji pacijenata nakon hospitalizacije, no potrebno je naglasiti ograničenja. Uzorak ispitanika (n=40) je bio malen te se sukladno tome rezultati studije ne mogu poopćiti na cijelu populaciju. Ispitivani pacijenti razlikovali su se po udjelu i vrsti komorbiditeta, što za posljedicu ima mogući učinak na krajnji rezultat. Nadalje, istraživanje nije uključivalo duljinu trajanja i regulaciju primjene različitih vrsta lijekova prije i nakon hospitalizacije, što također može interferirati s rezultatom. Potrebna su daljnja klinička istraživanja na većem broju pacijenata s preciznom raspodjelom različitih parametara kako bi se bolje razjasnila prevalencija i učinkovitost pojedinih lijekova prije i poslije hospitalizacije bolesnika sa šećernom bolesti zbog COVID-19.



## **7. ZAKLJUČCI**

1. Istraživanjem je potvrđena hipoteza da je najčešća terapija šećerne bolesti pri prijemu u bolnicu zbog COVID-19 bila metformin.
2. Bolesnici sa šećernom bolesti pri otpustu iz bolnice zbog COVID-19 imali su veći udio inzulinske terapije u usporedbi s terapijom pri prijemu u bolnicu.
3. Najčešći oblik inzulinske terapije pri otpustu bolesnika zbog COVID-19 bila je bazal-bolus inzulinska terapija.
4. Bolesnici sa šećernom bolesti pri otpustu imali su značajno manji udio terapije derivatima sulfonilureje u usporedbi s terapijom pri prijemu zbog COVID-19.
5. Kortikosteroidna terapija je bila u značajno većem udjelu u bolesnika sa šećernom bolesti pri otpustu u usporedbi s terapijom pri prijemu zbog COVID-19.
6. Antikoagulantna terapija je bila u značajno većem udjelu u bolesnika sa šećernom bolesti pri otpustu u usporedbi s terapijom pri prijemu zbog COVID-19.

## **8. POPIS CITIRANE LITERATURE**

1. American Diabetes A. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of care in diabetes-2023. Diabetic Care.2023;46:1-18.
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 care in diabetes-2023. Diabetes Care. 2023;46:19-40.
4. Sapra A, Bhandari P. Diabetes mellitus. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls; 2022 [Citirano 15. siječnja 2023.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551501/?report=classic>
5. Jones R, Brashers V, Huether S. Alterations of hormonal regulation. U: Huether S, McCance K, urednici. Understanding Pathophysiology. Peto izdanje. St.Louis: Naklada Mosby; 2012. str. 458-465.
6. International Diabetes Federation. Diabetes facts and figures [Internet]. Brussels: International Diabetes Federation; 2021 [citirano 15. siječnja 2023.]. Dostupno na: <https://idf.org/aboutdiabetes/what-is-diabetes/facts-figures.html>
7. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Dijabetes [Internet]. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2021 [citirano 15. siječnja 2023.]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-prevencija-nezaraznih-bolesti/odjel-za-koordinaciju-i-provođenje-programa-i-projekata-za-prevenciju-kronicnih-nezaraznih-bolest/dijabetes/>
8. MedlinePlus. Hemoglobin (HbA1C) test [Internet]. Bethesda: National Library of Medicine 2022 [citirano 15. siječnja 2023.]. Dostupno na: <https://medlineplus.gov/lab-tests/hemoglobin-a1c-hba1c-test/>
9. MedlinePlus. Blood glucose test [ Internet]. Bethesda: National Library of Medicine 2022 [ citirano 15. siječnja 2023.]. Dostupno na: <https://medlineplus.gov/lab-tests/blood-glucose-test/>

10. 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.
11. MedlinePlus. Glucose tolerance test-non-pregnant [Internet]. Bethesda: National Library of Medicine 2022 [citirano 15. siječnja 2023.]. Dostupno na: <https://medlineplus.gov/ency/article/003466.htm>
12. MedlinePlus. Diabetes medicines [Internet]. Bethesda: National Library of Medicine 2022 [citirano 15. siječnja 2023.]. Dostupno na: <https://medlineplus.gov/diabetesmedicines.html>
13. Centers for Disease Control and Prevention. Types of insulin [Internet]. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention 2022 [citirano 15. siječnja 2023.]. Dostupno na: <https://www.cdc.gov/diabetes/basics/type-1-types-of-insulin.html>
14. Nolte MS. Hormoni gušterače i lijekovi za liječenje šećerne bolesti. U: Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ, urednici. Temeljna i klinička farmakologija. Jedanaesto izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. str. 727-49.
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. Cunningham AM, Freeman AM. Glargine insulin. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls; 2022 [citirano 15. siječnja 2023.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557756/>
17. Philips JC, Scheen A. Insulin detemir in the treatment of type 1 and type 2 diabetes. Vasc Health Risk Manag. 2006;2:277-83.
18. 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.

19. Matthaai S, Bierwirth R, Fritsche A, Gallwitz B, Häring HU, Joost HG i sur. Medical antihyperglycaemic treatment of type 2 diabetes mellitus: update of the evidence-based guideline of the German Diabetes Association. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2009;117:522-57.
20. Feingold KR. Oral and injectable (non-insulin) pharmacological agents for the treatment of type 2 diabetes. U: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR i sur. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com; 2000 [citirano 15. siječnja 2023.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279141/>
21. Eggleton JS, Jialal I. Thiazolidinediones U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls; 2022 [citirano 15. siječnja 2023.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551656/>
22. Kasina SVSK, Baradhi KM. Dipeptidyl peptidase IV (DPP IV) inhibitors. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls; 2022 [citirano 15. siječnja 2023.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542331/?report=classic>
23. Collins L, Costello RA. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls; 2022 [citirano 15. siječnja 2023.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551568/>
24. Padda IS, Mahtani AU, Parmar M. Sodium-glucose transport protein 2 (SGLT2) inhibitors. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls; 2022 [citirano 15. siječnja 2023.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK576405/>
25. Papatheodorou K, Banach M, Bekiari E, Rizzo M, Edmonds M. Complications of diabetes 2017. *Journal of diabetes research* 2018;2018:3086167.
26. Lizzo JM, Goyal A, Gupta V. Adult diabetic ketoacidosis. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls; 2022 [citirano 15. siječnja 2023.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560723/>

27. Pasquel FJ, Umpierrez GE. Hyperosmolar hyperglycemic state: a historic review of the clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Diabetes Care*. 2014;37:3124-31.
28. Casqueiro J, Casqueiro J, Alves C. Infections in patients with diabetes mellitus: a review of pathogenesis. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012;16:27-36.
29. Medscape. Corona virus disease 2019 (COVID 19) [Internet]. New York: Medscape; 2022 [citirano 15. siječnja 2023.]. Dostupno na: <https://emedicine.medscape.com/article/2500114-overview>
30. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol*. 2015;1282:1-23.
31. Cascella M, Rajnik M, Aleem A i sur. Features, evaluation, and treatment of coronavirus (COVID-19) U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls; 2022 [citirano 15. siječnja 2023.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>
32. Rathi H, Burman V, Datta SK, Rana SV, Mirza AA, Saha S i sur. Review on COVID-19 etiopathogenesis, clinical presentation and treatment available with emphasis on ACE2. *Indian J Clin Biochem*. 2021;36:3-22.
33. Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. *Clinical immunology (Orlando, Fla.)* 2020;215:108427.
34. Li C, He Q, Qian H, Liu J. Overview of the pathogenesis of COVID-19 (Review). *Exp Ther Med*. 2021;22:1011.
35. World Health Organization. WHO coronavirus (COVID-19) dashboard [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2023 [citirano 17. siječnja 2023.]. Dostupno na: <https://covid19.who.int/>
36. Vlada Republike Hrvatske. Koronavirus.hr [Internet]. Zagreb: Vlada Republike Hrvatske; 2023 [citirano 17. siječnja 2023.]. Dostupno na: <https://www.koronavirus.hr/>

37. 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.
38. Tsai PH, Lai WY, Lin YY, Luo YH, Lin YT, Chen HK i sur. Clinical manifestation and disease progression in COVID-19 infection. *J Chin Med Assoc*. 2021;84:3-8.
39. Aleem A, Akbar Samad AB, Slenker AK. Emerging variants of SARS-CoV-2 and novel therapeutics against coronavirus (COVID-19) U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls; 2022 [citirano 17. siječnja 2023.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK570580/>
40. Wang C, Wang Z, Wang G, Lau JY, Zhang K, Li W. COVID-19 in early 2021: current status and looking forward. *Signal Transduct Target Ther*. 2021;6:114.
41. National Institutes of Health. Clinical spectrum of SARS-CoV-2 infection [Internet]. Bethesda: National Institutes of Health; 2022 [citirano 20. siječnja 2023.]. Dostupno na: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/clinical-spectrum>
42. Hussain M, Khurram Syed S, Fatima M, Shaukat S, Saadullah M, Alqahtani AM i sur. Acute respiratory distress syndrome and COVID-19: A literature review. *J Inflamm Res*. 2021;14:7225-42.
43. Lotfi M, Hamblin MR, Rezaei N. COVID-19: Transmission, prevention, and potential therapeutic opportunities. *Clin Chim Acta*. 2020;508:254-6.
44. HALMED - Agencija za lijekove i medicinske proizvode. COVID-19: Informacije o odobrenim cjepivima [Internet]. Zagreb: HALMED - Agencija za lijekove i medicinske proizvode; 2023 [citirano 20. siječnja 2023.]. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/COVID-19/Informacije-o-odobrenim-cjepivima/>
45. MedlinePlus. What are mRNA vaccines and how do they work? [Internet]. Bethesda: National Library of Medicine 2022 [citirano 20. siječnja 2023.]. Dostupno na: <https://medlineplus.gov/genetics/understanding/therapy/mrnavaaccines/>



46. European Medicines Agency. Jcovden (previously COVID-19 vaccine Janssen) [Internet]. Amsterdam: European Medicines Agency; 2023 [citirano 20. siječnja 2023.]. Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/jcovden-previously-covid-19-vaccine-janssen>
47. Vanaparthi R, Mohan G, Vasireddy D, Atluri P. Review of COVID-19 viral vector-based vaccines and COVID-19 variants. *Infez Med.* 2021;29:328-38.
48. European Medicines Agency. VidPrevtyn Beta [Internet]. Amsterdam: European Medicines Agency; 2023 [citirano 20. siječnja 2023.]. Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vidprevtyn-beta>
49. 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.
50. Afzal A. Molecular diagnostic technologies for COVID-19: Limitations and challenges. *J Adv Res.* 2020;26:149-59.
51. Kevadiya BD, Machhi J, Herskovitz J, Oleynikov MD, Blomberg WR, Bajwa N i sur. Diagnostics for SARS-CoV-2 infections. *Nat Mater.* 2021;20:593-605.
52. 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.
53. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Smjernice za liječenje oboljelih od COVID-19 verzija 8. do 17. listopada 2022 [Internet]. Zagreb: Ministarstvo zdravstva Republike Hrvatske; 2022 [citirano 22. siječnja 2023.]. Dostupno na: <https://www.koronavirus.hr/smjernice-za-lijecenje-obljelih-od-covid-19/805>
54. 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.

55. Salama C, Han J, Yau L, Reiss WG, Kramer B, Neidhart JD i sur. Tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19 pneumonia. *N Engl J Med.* 2021;384:20-30.
56. Marconi VC, Ramanan AV, de Bono S, Kartman CE, Krishnan V, Liao R i sur. Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* 2021;9:1407-18.
57. Azer SA. COVID-19: pathophysiology, diagnosis, complications and investigational therapeutics. *New Microbes New Infect.* 2020;37:100738.
58. 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.
59. 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.
60. Gazzaz ZJ. Diabetes and COVID-19. *Open Life Sci.* 2021;16:297-302.
61. Lima-Martínez MM, Carrera Boada C, Madera-Silva MD, Marín W, Contreras M. COVID-19 and diabetes: A bidirectional relationship. *Clin Investig Arterioscler.* 2021;33:151-7.
62. Pal R, Bhansali A. COVID-19, diabetes mellitus and ACE2: the conundrum. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;162:108132.
63. Bornstein SR, Rubino F, Khunti K, Mingrone G, Hopkins D, Birkenfeld AL i sur. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. *The Lancet.* 2020;8:546-50.

64. Rahelić D, Matic T, Skelin M, Majanović KS, 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.
65. Bulum T. COVID-19 i farmakološka terapija šećerne bolesti tipa 2. *Medicus.* 2020;29:211-17.
66. Lim S, Bae JH, Kwon HS, Nauck MA. COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management. *Nat Rev Endocrinol.* 2021;17:11-30.
67. Raju R, Prajith V, Biatrix PS, Johnson SJUC. Therapeutic role of corticosteroids in COVID-19: a systematic review of registered clinical trials. *Future journal of pharmaceutical sciences.* 2021;7:67.
68. Zeng Y, Zeng W, Yang B, Liu Z. Effectiveness of corticosteroids to treat coronavirus disease 2019 symptoms: A meta-analysis. *Medicina clinica.* 2022;159:575-83.
69. Chaudhry Z, Shawe-Taylor M, Rampling T, Cutfield T, Bidwell G, Chan XHS i sur. Short durations of corticosteroids for hospitalised COVID-19 patients are associated with a high readmission rate. *The Journal of infection.* 2021;82:276-316.
70. Deng F, Gao D, Ma X, Guo Y, Wang R, Jiang W i sur. Corticosteroids in diabetes patients infected with COVID-19. *Irish journal of medical science.* 2021;190:29-31.
71. Narum S, Westergren T, Klemp M. Corticosteroids and risk of gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *BMJ open.* 2014;4:e004587.
72. Wijaya I, Andhika R, Huang I. Hypercoagulable state in COVID-19 with diabetes mellitus and obesity: Is therapeutic-dose or higher-dose anticoagulant thromboprophylaxis necessary. *Diabetes & metabolic syndrome.* 2020;14:1241-2.

73. National Institute of Health. Antithrombotic Therapy in Patients With COVID-19. [Internet]. Bethesda: National Institutes of Health; 2022 [citirano 11. ožujka 2023.]. Dostupno na: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/antithrombotic-therapy/>
74. Calvisi SL, Ramirez GA, Scavini M, Da Prat V, Di Lucca G, Laurenzi A i sur. Thromboembolism risk among patients with diabetes/stress hyperglycemia and COVID-19. *Metabolism: clinical and experimental*. 2021;123:154845.
75. Gwilt M, Bailey CJ. Diabetes, metformin and the clinical course of COVID-19: Outcomes, mechanisms and suggestions on the therapeutic use of metformin. *Frontiers in Pharmacology*. 2022;13:784459.
76. Popovic, Papanas N, Pantea Stoian A, Rizvi AA, Janez A, Rizzo M. Use of novel antidiabetic agents in patients with type 2 diabetes and COVID-19: A critical review. *Diabetes Ther*. 2021;12:3037–3054.
77. Alessi, J., de Oliveira, G.B., Schaan, B.D. i sur. Dexamethasone in the era of COVID-19: friend or foe? An essay on the effects of dexamethasone and the potential risks of its inadvertent use in patients with diabetes. *Diabetol Metab Syndr*. 2020;12.
78. Clement S, Braithwaite SS, Magee MF, Ahmann A, Smith EP, Schafer RG i sur. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. *Diabetes Care*. 2004;27:553-91.
79. Zhan K, Zhang X, Wang B, Jiang Z, Fang X, Yang S i sur. Short and long-term prognosis of glycemic control in COVID-19 patients with type 2 diabetes. *QJM: monthly journal of the Association of Physicians*. 2022;115:131-9.

## **9. SAŽETAK**

**Cilj istraživanja:** Cilj ovog istraživanja bio je usporediti farmakoterapiju bolesnika sa šećernom bolesti pri prijemu u bolnicu zbog bolesti COVID-19, u odnosu na farmakoterapiju bolesnika sa šećernom bolesti pri otpustu iz bolnice.

**Materijali i metode:** U svrhu istraživanja prikupljeni su podaci 40 bolesnika sa šećernom bolesti hospitaliziranih u KBC-u Split zbog infekcije SARS-CoV-2 u periodu od listopada do prosinca 2021. godine. Kriterij uključenja ispitanika u istraživanje bila je dijagnoza šećerne bolesti tipa 1 ili 2 u anamnezi, uz pozitivan PCR test kojim je potvrđena infekcija SARS-CoV-2-om. Za potrebe ovog istraživanja prikupljeni su sljedeći podaci: dob, spol, anamnestički podaci o prisustvu šećerne bolesti, hipertenzije, kronične bubrežne bolesti, kardiovaskularne bolesti i kronične opstruktivne bolesti pluća. Za sve ispitanike prikupljeni su podaci o lijekovima pri prijemu u bolnicu i lijekovima koji su propisani pri otpustu iz bolnice.

**Rezultati:** U skupini ispitanika sa šećernom bolesti pri hospitalizaciji zbog COVID-19 u odnosu na terapiju pri otpustu iz bolnice značajno je veća bila zastupljenost sljedeće terapije: metformin ( $P < 0,001$ ), derivati sulfonilureje ( $P < 0,001$ ), DPP4 inhibitori ( $P < 0,001$ ). U skupini ispitanika sa šećernom bolesti i COVID-19 pri otpustu iz bolnice u odnosu pri prijemu u bolnicu bila je značajno veća zastupljenost inzulinske terapije ( $P < 0,001$ ), kortikosteroida ( $P < 0,001$ ) i antikoagulansa ( $P < 0,001$ ). Pri prijemu i otpustu bolesnika sa šećernom bolesti i COVID-19 nije bilo statistički značajne razlike u učestalosti primjene terapije SGLT-2 inhibitorima, tiazolidindionima, agonistima GLP-1 receptora, ACE inhibitorima, ARB, diureticima,  $\beta$ -blokatorima, blokatorima kalcijских kanala i statinima.

**Zaključci:** U ovom istraživanju, uspoređujući terapiju bolesnika sa šećernom bolesti pri prijemu u bolnicu zbog COVID-19 u odnosu na terapiju šećerne bolesti pri otpustu iz bolnice pronađena je značajno veća učestalost terapije metforminom, derivatima sulfonilureje i DPP-4 inhibitorima. Značajno veća učestalost inzulinske terapije bila je u ispitanika pri otpustu iz bolnice, a najzastupljeniji oblik inzulinske terapije bila je bazal-bolus inzulinska terapija. Nadalje, značajno veća učestalost kortikosteroidne, antikoagulantne terapije i terapije inhibitorima protonске pumpe bila je u bolesnika sa šećernom bolesti hospitaliziranih zbog COVID 19 pri otpustu iz bolnice.

## **10. SUMMARY**

**Objective:** The goal of this research was to compare the pharmacotherapy of patients with diabetes upon admission to the hospital due to disease COVID-19, compared to the pharmacotherapy of patients with diabetes upon discharge from the hospital.

**Materials and methods:** For the purpose of research, data were collected from 40 patients with diabetes hospitalized in KBC Split due to SARS-CoV-2 infection in the period from October to December 2021. The criterion for the inclusion of subjects in the research was a diagnosis of type 1 or 2 diabetes in the anamnesis, along with a positive PCR test that confirmed infection with SARS-CoV-2. For the purposes of this research, the following data were collected: age, gender, anamnestic data on the presence of diabetes, hypertension, chronic kidney disease, cardiovascular disease and chronic obstructive pulmonary disease. For all respondents, data were collected on the medications taken at the time of admission to the hospital and the medications prescribed at the time of discharge from the hospital.

**Results:** In the group of subjects with diabetes during hospitalization due to COVID-19, compared to the therapy before discharge from the hospital, the prevalence of the following therapies was significantly higher: metformin ( $P<0.001$ ), sulfonylurea derivatives ( $P<0.001$ ), DPP4i inhibitors ( $P<0.001$ ). In the group of subjects with diabetes and COVID-19, there was a significantly higher prevalence of insulin therapy ( $P<0.001$ ), corticosteroids ( $P<0.001$ ) and anticoagulants ( $P<0.001$ ) at hospital discharge compared to hospital admission. At admission and discharge of patients with diabetes and COVID-19, there were no statistically significant differences in the frequency of use of therapy with SGLT-2 inhibitors, thiazolidinediones, GLP-1 receptor agonists, ACE inhibitors, ARBs, diuretics,  $\beta$ -blockers, calcium channel blockers and statins.

**Conclusions:** In this study, comparing the therapy of patients with diabetes upon admission to the hospital due to COVID-19 in relation to the therapy of diabetes upon discharge from the hospital, a significantly higher frequency of therapy with metformin, sulfonylurea derivatives, and DPP-4 inhibitors was found. The frequency of insulin therapy was significantly higher in patients upon discharge from the hospital, and the most common form of insulin therapy was basal-bolus insulin therapy. Furthermore, a significantly higher frequency of corticosteroid, anticoagulant and proton pump inhibitor therapy was in patients with diabetes hospitalized for COVID-19 before hospital discharge.



## **11. ŽIVOTOPIS**

**Osobni podaci:**

- Ime i prezime: Ivana Šumera
- Datum i mjesto rođenja: 07.02.1998., Šibenik
- Državljanstvo: hrvatsko
- Adresa stanovanja: Gomnjanik 46, Šibenik, Republika Hrvatska
- E-mail: ivamasumera@gmail.com

**Obrazovanje:**

- 2004. – 2012. Osnovna škola Brodarica
- 2012. – 2016. Gimnazija Antuna Vrančića Šibenik
- 2017. – 2023. Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet i Kemijsko-tehnološki fakultet, Integrirani preddiplomski i diplomski studij Farmacije

**Radno iskustvo:**

- 21.2.2021. – 26.8.2022. Stručno osposobljavanje u Ljekarnama Splitsko-dalmatinske županije, ljekarna Plokite te u Galenskom i Analitičkom laboratoriju Ljekarni Splitsko-dalmatinske županije

**Posebne vještine:**

- Rad na računalu: Microsoft Office, Eskulap 2000
- Strani jezici: engleski – aktivno, talijanski – pasivno