

Šećerna bolest kao rizični čimbenik za teški oblik infekcije SARS-CoV-2

Kuštra, Nikolina

Master's thesis / Diplomski rad

2022

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:468059>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-01**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Nikolina Kuštra

**Šećerna bolest kao rizični čimbenik za teški oblik
infekcije SARS-CoV-2**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2022.

Ovaj diplomski rad izrađen je Kliničkoj bolnici Dubrava na Zavodu za kliničku imunologiju, alergologiju i reumatologiju Klinike za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom doc. dr. sc. Ane Gudelj Gračanin i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021./2022.

Popis oznaka i kratica korištenih u radu

- ACE2**- angiotenzin konvertirajući enzim 2 (engl. *angiotensin-converting enzyme 2*)
- ARDS**- akutni respiratorni distress sindrom (engl. *acute respiratory distress syndrome*)
- COVID-19**- bolest uzrokovana koronavirusom SARS-CoV-2 (engl. *coronavirus disease 2019*)
- CRP**– C-reaktivni protein (engl. *C-reactive protein*)
- CT**- kompjuterizirana tomografija (engl. *computed tomography*)
- DPP-4i**- inhibitori dipeptidil peptidaze 4 (engl. *dipeptidyl peptidase 4 inhibitors*)
- GLP-1**- glukagonu-sličan peptid 1 (engl. *glucagon-like peptide-1*)
- GLUT-4**- transporter glukoze tip 4 (engl. *glucose transporter type 4*)
- IDF**- Međunarodna dijabetička federacija (engl. *International Diabetes Federation*)
- IL-6**- interleukin 6
- MERS-CoV**- Middle East respiratory syndrome coronavirus
- MODY**- diabetes mellitus kod mladih ljudi (engl. *maturity-onset diabetes of the young*)
- OGTT**- test oralne podnošljivosti glukoze (engl. *oral glucose tolerance test*)
- PPAR γ** - peroxisome proliferator- activated receptor gamma
- RNA**- ribonukleinska kiselina (engl. *ribonucleic acid*)
- SARS-CoV**- koronavirus povezan s teškim akutnim respiratornim sindromom (engl. *severe acute respiratory syndrome coronavirus*)
- SARS-CoV-2**- koronavirus povezan s teškim akutnim respiratornim sindromom 2 (engl. *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*)
- SGLT-2i**- inhibitori kotransportera natrij glukoza 2 (engl. *sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors*)
- SpO₂** – zasićenost hemoglobina kisikom (engl. *oxygen saturation*)
- TMPRSS2**- transmembranska serinska proteaza 2 (engl. *transmembrane serine protease 2*)
- TNF- α** - faktor nekroze tumora
- WHO**- Svjetska zdravstvena organizacija (engl. *World Health Organization*)

SADRŽAJ

SAŽETAK

SUMMARY

UVOD	1
Covid-19.....	1
Definicija	1
Etiologija	1
Epidemiologija.....	2
Patologija i patogeneza	2
Klinička slika	4
Dijagnoza	6
Liječenje.....	7
Šećerna bolest	8
Definicija	8
Epidemiologija.....	8
Klasifikacija	8
Patofiziologija	9
Dijagnoza	11
Klinička slika	12
Liječenje.....	12
Komplikacije	15
HIPOTEZA	17
CILJEVI RADA	18
ISPITANICI I METODE	19
REZULTATI	20
RASPRAVA	24
ZAKLJUČCI	26
ZAHVALE	27
LITERATURA.....	27
ŽIVOTOPIS.....	32

SAŽETAK

Nikolina Kuštra

Šećerna bolest kao rizični čimbenik za teški oblik infekcije SARS-CoV-2

Pojavom pandemije COVID-19, uzrokovane virusom SARS-CoV-2 došlo je do preklapanja s već postojećom pandemijom šećerne bolesti tipa 2, koja je danas jedan od vodećih javnozdravstvenih problema u svijetu. Cilj ovog istraživanja bio je ustanoviti razvijaju li oboljeli od šećerne bolesti težu kliničku sliku s lošijim ishodom infekcije SARS-CoV-2 u usporedbi s bolesnicima koji ne boluju od šećerne bolesti. U prospektivno istraživanje uključeno je 106 osoba, 77,4% muškaraca i 22,6% žena, prosječne dobi 72,83 godine, 34,9% dijabetičara, a 63,2% nedijabetičara. Nije bilo statistički značajne razlike u težini kliničke slike COVID-19 infekcije, tjelesnoj temperaturi (80,6% vrs 84,1%, $p=0,65$), kašlju (69,7% vrs 81%, $p=0,213$), trajanju bolesti dužem od 10 dana (20% vrs 25,8%, $p=0,614$), gubitku njuha (87,1% vrs 89,8%, $p=0,695$), razini C-reaktivnog proteina (CRP) ($CRP>100$ mg/L, 75,7% vrs 78,8%, $p=0,716$), plućnim manifestacijama COVID-19 infekcije (bilateralni infiltrati 97,2% vrs 89,6%, $p=0,166$), saturaciji hemoglobina kisikom ($SpO_2<93\%$, 97,3% vrs 97%, $p=0,934$), korištenju mehaničke ventilacije (83,8% vrs 79,1%, $p=0,562$), korištenju terapije visokim protokom kisika (HFLOW) (64,9% vrs 74,2%, $p=0,315$) u bolesnika sa šećernom bolešću u usporedbi s bolesnicima koji nemaju šećernu bolest. Nije bilo statistički značajne razlike u ishodima bolesti u bolesnika sa šećernom bolešću u usporedbi s bolesnicima koji nemaju šećernu bolest. Uočena je statistički značajna viša razina interleukina-6 (IL-6) pri prijemu u bolesnika sa šećernom bolešću u usporedbi s bolesnicima koji nemaju šećernu bolest ($IL-6>100$ pg/mL, 58,1% vrs 25%, $p=0,002$). Navedeno možemo objasniti jačim imunološkim odgovorom na SARS-CoV-2 infekciju dijabetičara u usporedbi s nedijabetičarima uz hiperprodukciju proupalnog citokina IL-6. S obzirom na mali broj ispitanika svakako su nužna daljnja istraživanja.

Ključne riječi: SARS-CoV-2, COVID-19, šećerna bolest tipa 2

SUMMARY

Nikolina Kuštra

Diabetes as a risk factor for severe SARS-CoV-2 infection

The outbreak of the COVID-19 pandemic, caused by the SARS-CoV-2 virus, coincided with the already existing pandemic of type 2 diabetes, which is today one of the leading public health problems in the world. The aim of this study was to determine whether diabetics develop a more severe clinical picture with a poorer outcome of SARS-CoV-2 infection compared with non-diabetic patients. The prospective study included 106 people, 77.4% men and 22.6% women; mean age 72.83 years; 34.9% diabetics, and 63.2% non-diabetics. There was no statistically significant difference in the severity of the clinical picture of COVID-19 infection, body temperature (80.6% vs 84.1%, $p = 0.65$), cough (69.7% vs 81%, $p = 0.213$), duration disease longer than 10 days (20% vs 25.8%, $p = 0.614$), olfactory loss (87.1% vs 89.8%, $p = 0.695$), C-reactive protein (CRP) levels (CRP > 100 mg / L, 75.7% vs 78.8%, $p = 0.716$), pulmonary manifestations of COVID-19 infection (bilateral infiltrates 97.2% vs 89.6%, $p = 0.166$), hemoglobin oxygen saturation (SpO₂ 100 pg / mL, 58.1% vs 25%, $p = 0.002$). There was a statistically significant higher level of interleukin-6 (IL-6) when administered to diabetic patients compared to non-diabetic patients (IL-6 > 100 pg / mL, 58.1% vs 25%, $p = 0.002$). This can be explained by a strong immune response to SARS-CoV-2 infection in diabetics compared with non-diabetics with hyperproduction of the pro-inflammatory cytokine IL-6. Given the small number of respondents, further research is certainly needed.

Key words: SARS-CoV-2, COVID-19, type 2 diabetes

UVOD

Covid-19

Definicija

Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) je virus uzročnik bolesti Coronavirus disease (COVID-19). Prvi put je opažen u prosincu 2019. u Wuhanu, Kina, gdje je prijavljen niz teških slučajeva upale pluća nepoznatog uzroka. Odatle se proširio cijelim svijetom te je Svjetska zdravstvena organizacija (WHO) u ožujku 2020. proglasila izbijanje novog koronavirusa globalnom pandemijom, koja još uvijek traje. (1) Do 22. travnja 2022. godine u svijetu je zabilježeno više od 507 milijuna slučajeva ove bolesti te više od 6 milijuna preminulih osoba. (2)

Etiologija

Koronavirusi su skupina jednolančanih RNA virusa, koji uzrokuju bolest kod ljudi i životinja. Naziv dolazi od latinske riječi „corona“, referirajući se na karakterističan izgled virusnih čestica. Većina virusa uzrokuje respiratorne infekcije, koje su obično blage. (3) Međutim, već su nam od ranije poznati severe acute respiratory syndrome (SARS-CoV) i Middle East respiratory syndrome (MERS-CoV) kao visokosmrtonosni uzročnici epidemija u 21. stoljeću. (3,4) Virusi SARS-CoV-2, SARS-CoV I MERS-CoV pripadaju porodici Coronaviridae, potporodici Coronavirinae i rodu Betacoronavirusa. (5) Potrebno je provesti daljnje pretrage o podrijetlu virusa, jer analiza genoma ranih slučajeva ukazuje na raznolikost te vjerojatne dodatne izvore zaraze. (6)

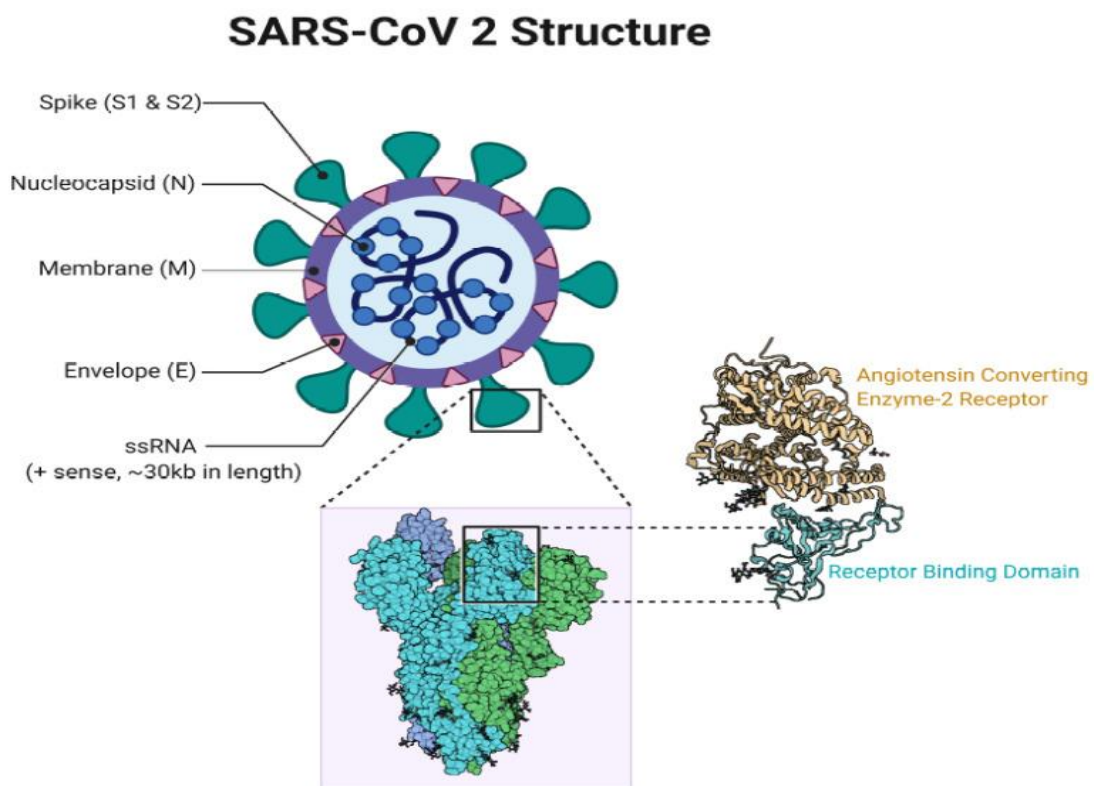
Epidemiologija

Primarni način širenja SARS-CoV-2 je interhumani prijenos kontaktom bližim od 2 metra. Virus se širi kapljičnim putem kad zaražena osoba kašlje, kiše ili govori. Također, još jedan put prijenosa je dodirivanje očiju, nosa ili usta rukama koje su kontaminirane izlučevinama. SARS-CoV-2 se također može prenijeti aerosolom, a otkriven je i u uzorcima stolice, krvi, sjemena i očnih izlučevina, iako se njihova uloga u samom prijenosu smatra beznačajnom. Procjenjuje se da je zaraznost najveća dva dana prije i jedan dan nakon pojave simptoma, a nakon 7 do 10 dana prijenos bolesti je malo vjerojatan. Kod nekih osoba virusna RNA može se detektirati i nekoliko mjeseci nakon početne infekcije, ali to ne ukazuje nužno na prisutnost infektivnog virusa. Rizik za prijenos bolesti razlikuje se ovisno o vrsti i trajanju izloženosti te primjeni preventivnih mjera. Smatra se da je rizik od prijenosa virusa od osobe koja ima asimptomatski oblik bolesti manja nego od one koja ima simptome. Unatoč tome što se smatra da se infekcija SARS-CoV-2 izvorno prenijela sa životinja na ljude, nema dokaza koji bi upućivali da su životinje glavni izvor infekcije kod ljudi. (7)

Patologija i patogeneza

Protein spike (S) koronavirusa olakšava ulazak virusa u ciljne stanice. Sastoji se od podjedinica S1 i S2 (slika 1). Uloga S1 podjedinice jest vezanje za receptor na stanici domaćina, a uloga S2 podjedinice jest fuzija membrane virusa i stanice domaćina. SARS-CoV-2 koristi angiotenzin-konvertirajući enzim 2 (ACE2) kao ulazni receptor i staničnu serinsku proteazu TMPRSS2 za pripremu S proteina. Nakon ulaska endocitozom, RNA genom se oslobađa u citosol gdje se translatira u proteine koji sudjeluju u replikaciji. (8) Kao posljedica labilne RNA, tijekom replikacije na svakih 10 tisuća ugrađenih nukleotida dolazi do pogreške, a njihovim nakupljanjem stvaraju se nove virusne varijante. ACE-2 izražen je na mnogim stanicama, ali osobito na alveolarnim epitelnim stanicama i vaskularnim endotelnim stanicama. Također, razina ekspresije ACE-2 visoka je i na enterocitima, što govori u prilog probavnim smetnjama kod ljudi zaraženih ovim virusom. (9) Vezanjem na respiratorne epitelne stanice, SARS-

CoV-2 počinje replikaciju i širenje u donji respiratorni trakt. Brza replikacije SARS-CoV-2 u plućima može dovesti do citokinske oluje, koja uzrokuje akutni respiratorni distress sindrom i respiratorno zatajenje, što se smatra glavnim uzrokom smrti u bolesnika s COVID-19. Patohistološka analiza pokazuje obostrano difuzno oštećenje alveola, formiranje hijalinskih membrana, deskvamaciju pneumocita i naslage fibrina u plućima. (10)



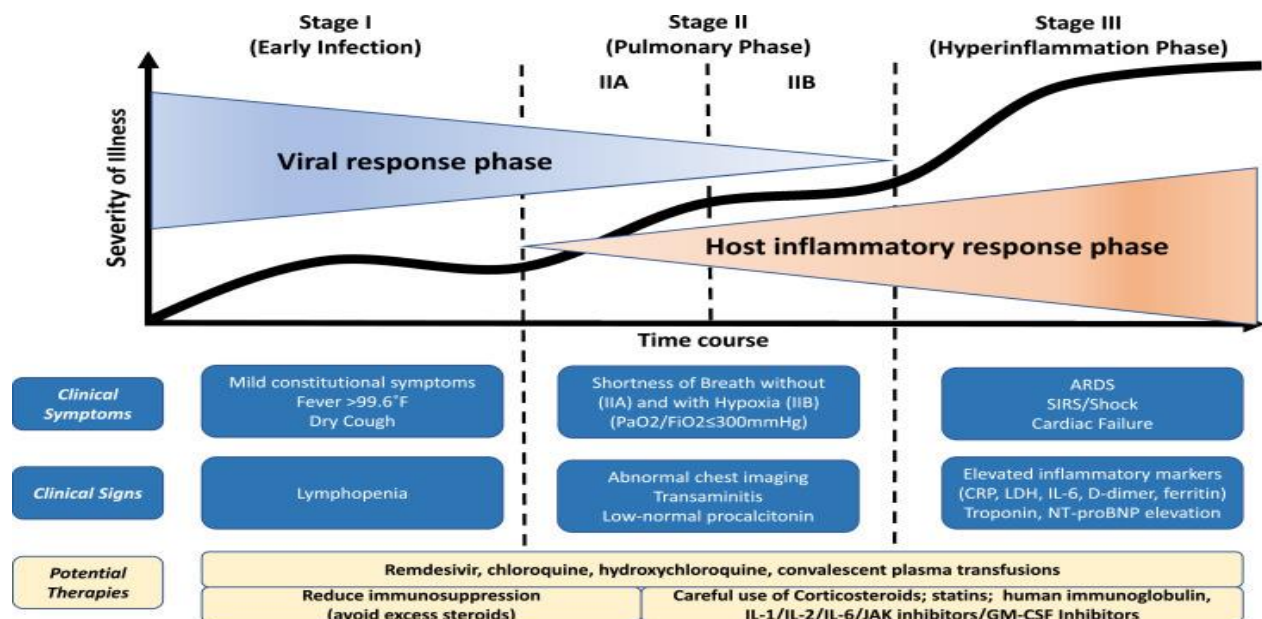
Slika 1. Struktura SARS- CoV 2 virusa. Prema Cascella M. i sur. (2022.) (11)

Klinička slika

Period inkubacije traje od 1-14 dana, a prosječno 5 dana. Do težeg oblika bolesti dolazi najčešće osmog dana bolesti. Najčešći simptomi su vrućica, umor i suhi kašalj. Manje uobičajeni simptomi uključuju proizvodnju sputuma, glavobolju, hemoptizu, proljev, anoreksiju, grlobolju, bol u prsima, zimicu, mučninu, povraćanje, gubitak osjetila njuha i okusa. (10) Predložena je podjela na 3 stupnja prema kliničkoj prezentaciji ove bolesti. Procjena težine bolesti prema kliničkim kriterijima prikazana je u tablici ispod. Prvi stupanj bolesti kod većine ljudi karakteriziran je blagim i nespecifičnim simptomima, kao što su malaksalost, groznica i suhi kašalj. Prognoza i oporavak kod bolesnika koji ostanu u ovoj fazi bolesti su izvrsni. U drugom stupnju bolesnici razvijaju virusnu upalu pluća. Ovaj stupanj dijeli se na Ila (bez hipoksije) i IIb (s hipoksijom). Također, laboratorijski nalazi u ovoj fazi mogu pokazati limfopeniju kao i povišene transaminaze. Na RTG-u prsnog koša mogu biti vidljivi infiltrati tipa mliječnog stakla. Manji dio bolesnika prelazi u treći stadij bolesti, ujedno i najteži, koji se manifestira kao ekstrapulmonalni sistemski hiperinflamatorni sindrom (slika 2). Karakteriziran je povišenim markerima sistemske upale i inflamatornim citokinima. Prognoza i oporavak kod ovog stadija su loši. (11) Osim respiratorne patologije, javljaju se brojne izvanplućne manifestacije bolesti, kao što su srčane aritmije, ozljede miokarda, trombotske komplikacije, akutno oštećenje bubrega, gastrointestinalni simptomi, hiperglikemija, ketoza, neurološke bolesti, očni simptomi te dermatološke promjene, poput urtikarije. (12)

Tablica 1. Procjena težine bolesti prema kliničkim kriterijima. Izrađeno prema Balenović Krpan A. i sur. (2020.) (13)

Klinički oblik bolesti	Definicija
Asimptomatska infekcija	Osoba bez kliničkih simptoma i znakova bolesti kod koje je infekcija virusom SARS-CoV-2 potvrđena laboratorijski (pozitivnim specifičnim molekularnim testom).
Blagi oblik bolesti (bez komplikacija)	Bolesnik sa simptomima nekomplikirane infekcije dišnog sustava koji može imati vrućicu, opću slabost, glavobolju, mialgije, hunjavicu, grlobolju i/ili kašalj. U bolesnika nisu prisutni znakovi dehidracije, sepse ili otežanog disanja.
Srednje teški oblik bolesti	Odrasli bolesnik s težim simptomima bolesti i/ili pneumonijom, ali bez kriterija za tešku pneumoniju, bez potrebe za nadomjesnom terapijom kisikom ($SpO_2 > 93\%$ na sobnom zraku).
Teški oblik bolesti	Odrasli bolesnik s teškom (bilateralnom) pneumonijom uz najmanje jedan od znakova: frekvencija disanja > 30 udisaja/min, respiratorna insuficijencija ili potreba za nadomjesnom terapijom kisikom ($SpO_2 \leq 93\%$ na sobnom zraku).
Kritični oblik bolesti	Odrasli bolesnik ili dijete s kriterijima za ARDS, odnosno sepsu, septični šok, sa/bez akutne disfunkcije drugih organskih sustava (šok, zatajenje bubrega, koagulopatija, poremećaj svijesti).



Slika 2. Klasifikacija stadija bolesti COVID-19. Prema Siddiqi HK i sur. (2020.) (14)

Dijagnoza

Rana dijagnoza ključna je za kontrolu širenja COVID-19. Zlatni standard dijagnostike je molekularna detekcija nukleinske kiseline SARS-CoV-2. Vrijeme potrebno da se detektira virus kreće se od nekoliko minuta do sati, ovisno o tehnologiji koja se koristi. Preciznost detekcije ovisi o brojnim čimbenicima. Virus se može izolirati iz različitih izvora unutar dišnog sustava, kao što su brisevi ždrijela, uzorak stražnje orofaringealne sline, brisevi nazofarinksa te uzorci iz donjih dišnih puteva. Važno je imati na umu da s vremenom od početka simptoma može doći do smanjenja broja virusnih čestica u dišnom epitelu te se time povećava mogućnost dobivanja lažno negativnog rezultata. Također, jedna od opcija u dijagnostici je i CT prsnog koša. Tipična je pojava bilateralnog „zasjenjenja nalik na mliječno staklo“. Zato se predlaže da se CT skeniranje provodi u kombinaciji s analizom briseva kod onih osoba koje imaju kliničku sumnju na COVID-19, ali su bile negativne na prvim analizama briseva. Konačno, serološki testovi SARS-CoV-2 koji otkrivaju postojanje antitijela na N ili S protein koronavirusa mogu se

koristiti u kasnim fazama nakon početka bolesti ili pri izrađivanju retrospektivnih studija. Međutim kod serologije treba biti oprezan jer se serološki testovi razlikuju u svojoj osjetljivosti i specifičnosti. (10)

Liječenje

Trenutno nema dovoljno dokaza utemeljenih na randomiziranim kontroliranim kliničkim studijama o učinkovitim i sigurnim lijekovima ili kombinaciji lijekova za liječenje bolesti COVID-19. Osnova liječenja je ublažavanje simptoma, sprječavanje komplikacija i progresije bolesti te mjere intenzivnog liječenja za teže oboljele. Od antivirusnih i imunomodulacijskih lijekova koriste se remdesivir, kombinacija nirmatrelvira i ritonavira (Paxlovid), glukokortikoidi (deksametazon ili metilprednizolon), antagonisti interleukina 6 (IL-6), poput sarilumaba, siltuksimaba i tocilizumaba, JAK inhibitori (baricitinib). U liječenju se također mogu koristiti monoklona protutijela, poput casirivimaba-imdevimaba, koja se vežu za S protein i time blokiraju ulazak SARS-CoV-2 u stanicu. Učinkovitost primjene plazme dobivene iz krvi rekonvalescenata nije potvrđena. Intravenski imunoglobulini se ne preporučuju u liječenju bolesnika s COVID-19. Ne preporuča se liječenje bolesnika s COVID-19 hidroklorokinom, azitromicinom i ivermektinom osim u sklopu kliničkog ispitivanja. Od simptomatskog liječenja, preporuča se primjena kisika na nosni kateter ili preko maske, ovisno o potrebi. Također, kod teže hipoksemije preporuča se primjena kisika preko visokoprotlačnog nosnog katetera, kako bi odgodili potrebu za invazivnom, mehaničkom ventilacijom. Zbog poznate hiperkoagulabilnosti preporuča se kod svih hospitaliziranih odraslih bolesnika primjenjivati tromboprolaksu. (13,15)

Šećerna bolest

Definicija

Šećerna bolest (dijabetes mellitus) je poremećaj metabolizma obilježen kroničnom hiperglikemijom. Nastaje kao posljedica apsolutnog ili relativnog manjka inzulina ili kao posljedica periferne inzulinske rezistencije tkiva. (16)

Epidemiologija

Šećerna bolest je danas jedan od vodećih javnozdravstvenih problema. U svijetu od šećerne bolesti trenutno boluje 537 milijuna odraslih u dobi od 20 do 79 godina. Prema procjenama Međunarodne dijabetičke federacije (IDF) predviđa se da će ukupan broj ljudi sa šećernom bolešću porasti na 643 milijuna do 2030. i 783 milijuna do 2045. godine. U 2021. godini dijabetes je uzrokovao 6,7 milijuna smrtnih slučajeva. Porast prevalencije šećerne bolesti povezuje se s povećanjem broja pretilih osoba, smanjenom tjelesnom aktivnošću te sve većim udjelom starije u ukupnoj populaciji. (17)

Prema podacima Nacionalnog registra osoba sa šećernom bolešću CroDiab u Republici Hrvatskoj je godine 2020. registrirano 310.212 osoba sa dijagnozom šećerne bolesti. (18)

Klasifikacija

Tip 1 šećerne bolesti je poremećaj koji se obično manifestira u dječjoj i adolescentnoj dobi. Posljedica je gubitka funkcije beta-stanica Langerhansovih otočića gušterače, najčešće uslijed autoimune destrukcije. Posljedično tome, dolazi do smanjenja ili potpunog prestanka lučenja inzulina. Povezuje se sa mutacijom HLA-DR3 i HLA-DR4. (16,19)

Tip 2 šećerne bolesti karakteriziran je smanjenom inzulinskom sekrecijom te povećanom inzulinskom rezistencijom perifernih tkiva. Naime, nemogućnost perifernih tkiva da

iskoriste inzulina dovodi do dodatnog lučenja inzulina, što u konačnici vodi k iscrpljenju gušterače. Rizikni čimbenici za razvoj šećerne bolesti tipa 2 jesu pretilost, tjelesna neaktivnost i starija životna dob. Kod ovog tipa izražena je nasljedna komponenta.

(16,19)

MODY (eng. Maturity Onset Diabetes Of The Young) je šećerna bolest zrele dobi kod mladih. Obilježena je hiperglikemijom, koja nastaje kao posljedica smanjenog lučenja inzulina. (19)

Gestacijski dijabetes je šećerna bolest dijagnosticirana prvi put u trudnoći, odnosno kod onih trudnica kod kojih prije trudnoće nije bilo znakova šećerne bolesti. (20)

Patofiziologija

Patofiziološki mehanizmi nastanka šećerne bolesti su kompleksni te podliježu utjecaju brojnih čimbenika (slika 3).

Šećerna bolest tip 1 nastaje kao posljedica oštećene funkcije β -stanica

Langerhansovih otočića gušterače, a oštećenje je najčešće uvjetovano autoimunim ili genetskim procesima, kao i virusnim infekcijama.

Šećerna bolest tip 2 uzrokovana je inzulinskom rezistencijom perifernih stanica na inzulina. Inzulinska rezistencija je nesposobnost stanica da primjereno reagiraju na normalne razine inzulina. (21) Može se pripisati višku masnih kiselina i proupalnih citokina, što dovodi do poremećenog transporta glukoze i povećava razgradnju masti.

(22)

Jedan od najvažnijih citokina odgovornih za poremećeno inzulinsko signaliziranje u stanicama je TNF- α , čijim djelovanjem dolazi do potiskivanja nekoliko gena odgovornih za pohranjivanje glukoze u stanice. (23)

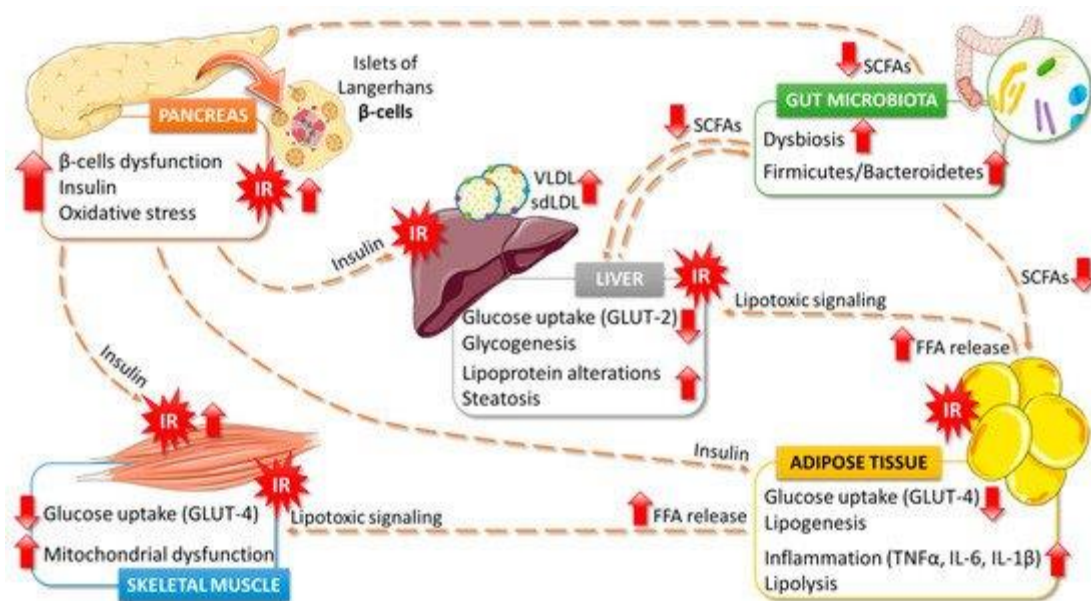
Također, određeni slučajevi inzulinske rezistencije u sebi kriju genetsku podlogu.

PPAR γ i CAPN10 geni su identificirani kao geni koji nose veći rizik za tip 2 šećerne bolesti. (24)

Hiperglikemija je vodeći simptom šećerne bolesti. Kad koncentracija glukoze premaši bubrežni prag za reapsorpciju glukoze, ona se počinje lučiti urinom. Glukoza u tubule navlači vodu, pri čemu dolazi do osmotske diureze i nastanka simptoma poliurije. Zbog diureze dolazi do dehidracije, koja se očituje polidipsijom. Zajedno s ova dva simptoma, javlja se i polifagija, zbog manjka inzulina, koji inače potiskuje glad. (21)

Kronična hiperglikemija dovodi do neenzimske glikacije proteina i lipida, pri čemu može doći do oštećenja malih krvnih žila u mrežnici, bubrezima i perifernim živcima.

Posljedično ovome, javljaju se dijabetičke komplikacije u vidu dijabetičke retinopatije, nefropatije i neuropatije. (22)



Slika 3. Shema patofiziologije dijabetes melitusa tipa 2. Prema Bocanegra A. i sur. (2022.) (25)

Dijagnoza

Za postavljanje dijagnoze šećerne bolesti mora biti zadovoljen jedan od sljedećih kriterija u najmanje 2 ponovljena mjerenja:

- Glukoza u plazmi natašte ≥ 7.0 mmol/L
- slučajni nalaz glukoze u krvi ≥ 11.1 mmol/L
- Glukoza u plazmi ≥ 11.1 mmol/L 2 sata nakon izvođenja testa opterećenja glukozom–OGTT
- Glikirani hemoglobin HbA1c $> 6.5\%$ (26)

Pretraga određivanja glukoze u plazmi natašte podrazumijeva da osoba nije ništa jela unazad osam sati.

Test oralne podnošljivosti glukoze (OGTT) pokazuje nam sposobnost preuzimanja glukoze u organizmu. Nakon 2 sata od uzimanja 75 g glukoze otopljenje u vodi, mjeri se vrijednost glukoze u plazmi. (27)

U procesu već spomenute glikozilacije proteina, dolazi i do glikozilacije hemoglobina, proteina kojeg nalazimo u eritrocitima. Kako raste glukoza u plazmi, tako raste i količina glikiranog hemoglobina. Kako je prosječan životni vijek eritrocita 120 dana, ova pretraga nam izvrsno služi kao mjera prosječne razine glukoze u krvi u prethodna 3 mjeseca. Naime, HbA1c je u izvrsnoj korelaciji sa vrijednostima glukoze natašte, te se smatra neizravnim mjerom prosječne razine glukoze u krvi. (28)

Gore navedeni testovi mogu nam služiti i za probir na predijabetes. Predijabetes je stanje povišene razine glukoze iznad normalne, ali ispod praga dijabetesa. Postoji visok rizik za razvoj dijabetesa od 5%-10%. (29) Ovo stanje karakterizira kronična upala niskog inteziteta, kao i slabiji odgovor imunološkog sustava na infekcije. (30)

Klinička slika

Klinička prezentacija šećerne bolesti u ranoj fazi jako je diskretna, što je često razlog kasnog otkrivanja ove bolesti.

Već ranije je spomenut klasični trijas simptoma tipičan za šećernu bolest: poliurija (pojačano mokrenje), polidipsija (pojačana žeđ) i polifagija (pojačana glad).

Osim toga, bolesnici se žale na nedostatak energije i umor, gubitak na tjelesnog težini, sve češću pojavu bakterijskih i gljivičnih infekcija te slabije cijeljenje rana. Također, česta je pojava parestezija, osjećaja utrnulosti u ekstremitetima, kao i zamagljenja vida. Zbog nespecifičnih simptoma bolesti, često se dijagnoza postavlja nalazom povišene vrijednosti glukoze u krvi.

Iako je ovo kronična bolest koja najčešće pokazuje napredovanje kroz vrijeme, kod nekih bolesnika sa tipom 1 šećerne bolesti prva manifestacija šećerne bolesti je dijabetička ketoacidoza. (26,31)

Liječenje

Liječenje šećerne bolesti ima za cilj kod umanjiti simptome bolesti, spriječiti komplikacije bolesti te postići primjerenu kvalitetu života. Ovdje je važan multidisciplinarni pristup u postizanju najboljeg ishoda.

Prema smjernicama IDF-a (International Diabetes Federation) ciljne vrijednosti glukoze natašte trebale bi biti $< 5,5$ mmol/L, glukoze postprandijalno $< 7,8$ mmol/L te vrijednost HbA1c $< 6,5\%$. (27)

Od iznimne važnosti je educirati bolesnika o načinima liječenja. Osim samokontrole glukoze u krvi, gdje se uzima kapljica krvi iz jagodice prsta, danas nam je od iznimne važnosti uređaj za intermitentno praćenje glikemije. Ovakav sustav ima brojne prednosti nad tradicionalnom samokontrolom, obzirom da je precizan i ima mogućnost spremanja podataka na uređaj. (32)

Potrebna je promjena životnih navika, a kao najvažnije stvari u promjeni ističu se tjelovježba i pravilna prehrana. Naime, aerobna tjelovježba utječe povoljno na inzulinsku

rezistenciju, na način da potiče sintezu glukoznog transportera (GLUT-4), koji je važan za unos glukoze u stanice bez posredovanja inzulina. (27)

Kod prehrane osoba sa šećernom bolešću, savjetuje se da dnevni unos prehrambenih tvari bude raspoređen na 5 do 6 obroka, a sadrži 15-20% proteina, 20-30% masnoća te 55-60% ugljikohidrata. (16)

Obzirom na nedostatak inzulina kod šećerne bolesti tipa 1, temelj liječenja je upravo , primjena inzulina kroz svakodnevne injekcije, ili inzulinska pumpa.

Kod šećerne bolesti tipa 2, uz već navedene promjene životnih navika, postoji i farmakoterapija, koja za cilj ima ili povećati lučenje inzulina iz gušterače, ili pak povećati osjetljivost perifernih tkiva na inzulin. Kod uznapredovale bolesti, potrebna je i primjena inzulina. (27)

Bitno je napomenuti da pristup u liječenju treba biti individualan i potrebno je na što manju moguću mjeru svesti hipoglikemije uzrokovane agresivnim liječenjem šećerne bolesti. Prilikom odabira adekvatnog lijeka, važno je procijeniti i kardiovaskularni rizik, suradljivost bolesnika, kao i socijalne mogućnosti. (33,34)

Farmakoterapija uključuje oralne hipoglikemike i ostale neinzulinske lijekove te inzuline. Prva skupina uključuje bigvanide (metformin), tiazolidindione, inhibitore α -glukozidaze, derivate sulfonilureje i glinide, inhibitore enzima dipeptidil-peptidaze 4 (DPP-4), agoniste GLP-1 receptora i SGLT-2 inhibitore. Inzulini se dijele na brzodjelujuće, srednjedugodjelujuće, dugodjelujuće te inzulinske pripravke s bifazičnim djelovanjem. Metformin je lijek iz skupine bigvanida koji inhibira procese glukoneogeneze i glikogenolize u jetri. Također, povećava osjetljivost na inzulin u perifernim tkivima. Najvažnije nuspojave koje uzrokuje, a koje remete kvalitetu života bolesnika, jesu gastrointestinalne. Poseban oprez je nužan u bolesnika sa oštećenom bubrežnom funkcijom. (35)

Tiazolidinoni smanjuju inzulinsku rezistenciju tako da aktiviraju PPAR- γ (eng. peroxysome proliferator-activated receptor gamma, PPAR- γ) u jezgri . Također, smanjuje proizvodnju glukoze u jetri. (36) Kod lijekova ove skupine, kao nuspojave mogu se razviti edemi, kongestivno zatajenje srca, osteoporotične frakture kostiju te porast tjelesne mase. (37)

Inhibitori α -glukozidaze smanjuju apsorpciju glukoze iz tankog crijeva inhibicijom enzima alfa-glukozidaze. Kod bolesnika se kao nuspojave mogu javiti napuhnutost ili proljev.

(38)

Derivati sulfonilureje (SU) su lijekovi koji stimuliraju otpuštanje inzulina iz β -stanica gušterače. Nuspojave uključuju hipoglikemiju i povećanje tjelesne mase. (39)

Inhibitori enzima dipeptidil-peptidaze 4 (DPP-4) inhibiraju razgradnju hormona GLP-1.

Ovi lijekovi potiču otpuštanje inzulina i snižavaju koncentraciju glukagona. (40)

Agonisti GLP-1 receptora vežu se na GLP-1 receptor te se time pojačava lučenje inzulina iz gušterače. (37) Također, dovode do odgođenog pražnjenja želuca, povećavaju sitost i dovode do redukcije tjelesne mase. (41)

SGLT2 inhibitori Inhibirajući SGLT-2 suprijenosnik smanjuju reapsorpciju glukoze, povećavaju izlučivanje glukoze urinom te smanjuju koncentraciju glukoze u plazmi. Kao najčešće prijavljivane nuspojave javljaju se infekcije mokraćnog sustava te vaginalne infekcije.

Ako kod bolesnika i nakon poduzetih gore navedenih metoda liječenja tijekom tri, a najviše šest mjeseci ne uspije postići smanjenje HbA1c < 7,5 % potrebno je uvesti inzulinsku terapiju. (27)

Inzulinski pripravci dijele se na brzodjelujuće, srednjedugodjelujuće, dugodjelujuće te inzulinske pripravke s bifazičnim djelovanjem .

Brzodjelujući inzulini primjenjuju se prije obroka, tako da se još nazivaju i prandijalni inzulini. Danas se primjenjuje inzulinska pumpa, koja kontinuirano luči brzodjelujući inzulin.

Srednjedugodjelujući inzulini počnu djelovati u roku jednog sata od primjene, maksimalni učinak postiže se u roku od 4–12 sati, a ukupno trajanje djelovanja iznosi 18-20 sati.

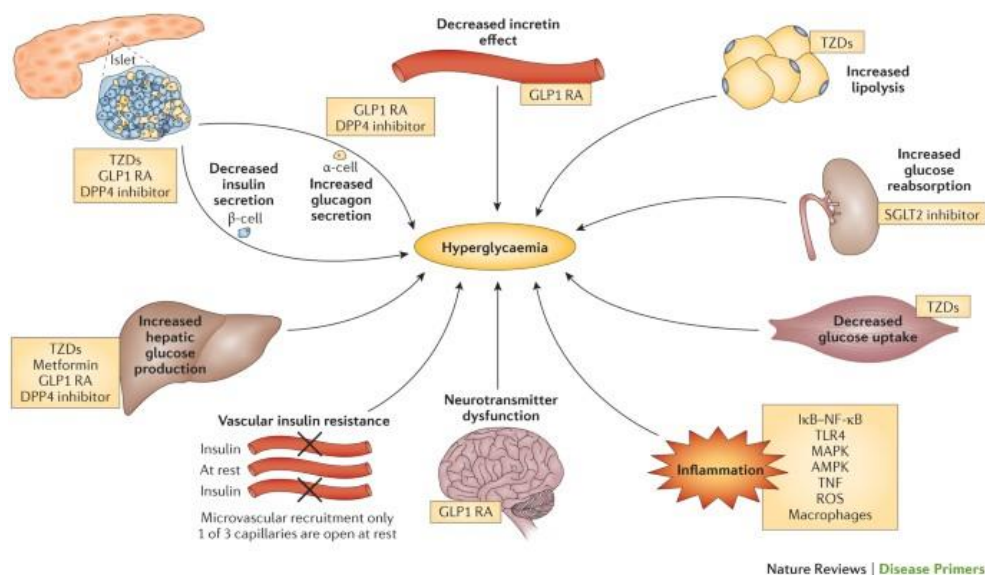
Primjenjuju se u dvije dnevne doze kao bazalni inzulin. Dugodjelujući pripravci najčešće se primjenjuju jednom dnevno. (27)

Pripravci s bifazičnim djelovanjem mješavine su brzodjelujućeg inzulina i inzulina kristaliziranog s protaminom, čime se dobije komponenta srednjedugodjelujućeg inzulina. Pokrivaju potrebe za bazalnom količinom inzulina kao i prandijalne potrebe.

(42)

Za liječenje neuropatske boli kod dijabetesa, preporučuje se upotreba tricikličkih antidepresiva i antikonvulziva. Kod pridružene hipertenzije, terapija tipično uključuje inhibitore angiotenzin-konvertirajućeg enzima, blokatore angiotenzinskih receptora, diuretike, beta-blokatore i/ili blokatore kalcijevih kanala. Statini su lijek prve linije za liječenje dislipidemije. (26)

Komplikacije



Slika 4. Komplikacije šećerne bolesti. Prema DeFronzo RA i sur. (2015.) (43)

Komplikacije šećerne bolesti možemo podijeliti u dvije kategorije: akutne i kasne. Dvije glavne akutne metaboličke komplikacije jesu dijabetička ketoacidoza i hiperosmolarna koma. Kasne komplikacije javljaju se najčešće 15 do 20 godina nakon javljanja hiperglikemije. To su dijabetička retinopatija, neuropatija i nefropatija (slika 4). Dijabetička ketoacidoza je akutna metabolička komplikacija dijabetesa, i to najčešće tipa 1 šećerne bolesti. Nastaje zbog manjka ili potpunog nedostatka inzulina. Povišena razina glukagona stimulira glukoneogenezu u jetri. Posljedično nastaje hiperglikemija, a uslijed nje osmotska diureza, s gubitkom elektrolita i vode urinom. Zbog manjka inzulina

dolazi do razgradnje triglicerida na glicerol i slobodne masne kiseline (SMK). SMK se u mitohondrijima konvertiraju u ketone. Povišena razina ketokiselina u organizmu uzrokuje metaboličku acidozu. Ovo stanje obilježeno hiperglikemijom, metaboličkom acidozom te povišenim razinama ketona klinički se prezentira kao anoreksija, mučnina, povraćanje te bolovi u trbuhu. Također, javlja se duboko i ubrzano Kussmaulovo disanje, kao mehanizam kompenzacije acidemije. Liječi se simptomatski, nadoknadom volumena, inzulina i kalija.

Hiperosmolarna koma akutna je komplikacija šećerne bolesti, i to najčešće šećerne bolesti tipa 2. Prezentira se hiperglikemijom, dehidracijom, hiperosmolarnošću te znakovima od strane središnjeg živčanog sustava. Ovo stanje obilježeno je visokom smrtnošću, koja ide do 40%. Liječi se nadoknadom tekućine te inzulinom.

Dijabetička retinopatija je danas među vodećim uzrocima sljepoće kod ljudi do 65 godine života. Kod neproliferativnog oblika bolesti, dolazi do povećane propusnosti kapilara, što može uzrokovati edem makule. Proliferativna retinopatija obilježena je neovaskularizacijom. Te novostvorene krvne žile mogu, u najtežim slučajevima, biti uzrokom odvajanja mrežnice od stražnjeg dijela oka. Liječi se fotokoagulacijom.

Dijabetička nefropatija danas je jedan od vodećih uzroka terminalne bubrežne bolesti i potrebe za transplatacijom bubrega. Mikroalbuminurija se smatra ranim znakom nastanka nefropatije. Dolazi do hipertrofije bubrega, povećanja debljine glomerularne bazalne membrane, pojave glomeruloskleroze, tubularne atrofije i intersticijske fibroze. Javlja se rani porast glomerularne filtracije te proteinurija i hipertenzije. Kako bismo usporili napredovanje ove bolesti, potrebna je stroga regulacija glikemije, uporaba ACE-inhibitora te kontrole hipertenzije.

Dijabetička neuropatija klinički je entitet koji se odnosi na oštećenje živčanog sustava uslijed šećerne bolesti i najčešća je komplikacija šećerne bolesti. Najčešće se javlja periferna polineuropatija. Očituje se kao utrnutost, paraestezije, hiperestezije i bol. Mononeuropatije su znatno rjeđe od polineuropatija. Također, važan entitet je i autonomna neuropatija, koja se može očitovati kao ortostatska hipotenzija, gastropareza, retencija urina ili erektilna disfunkcija. Liječi se regulacijom glikemije te farmakoterapijom analgeticima iz skupine opioida ili antiepileptika. (26)

HIPOTEZA

Klinička slika i ishodi liječenja COVID-19 infekcije u oboljelih od šećerne bolesti teži su u usporedbi s oboljelima od COVID-19 infekcije koji nemaju šećernu bolest.

CILJEVI RADA

- Odrediti simptome COVID-19 infekcije, plućne manifestacije, saturaciju hemoglobina kisikom, potrebnu za mehaničkom ventilacijom, korištenje HFLOW, razine CRP-a i IL-6 u ispitivanoj i kontrolnoj skupini
- odrediti ishode COVID-19 infekcije u ispitivanoj i kontrolnoj skupini

ISPITANICI I METODE

Prospektivno istraživanje provedeno je u Jedinici intenzivnog liječenja za liječenje bolesnika oboljelih od COVID-19 Kliničke bolnice Dubrava. Istraživanje je trajalo od studenog do prosinca 2021. godine. Odobreno je od strane Etičkog povjerenstva Kliničke bolnice Dubrava. Prikupljeni su podaci o dobi, spolu, trajanju bolesti, težini kliničke slike prema simptomima, plućnim manifestacijama, saturaciji hemoglobina kisikom, potrebi za mehaničkom ventilacijom, korištenju HFLOW, o ishodu bolesti te su im određeni CRP i IL-6.

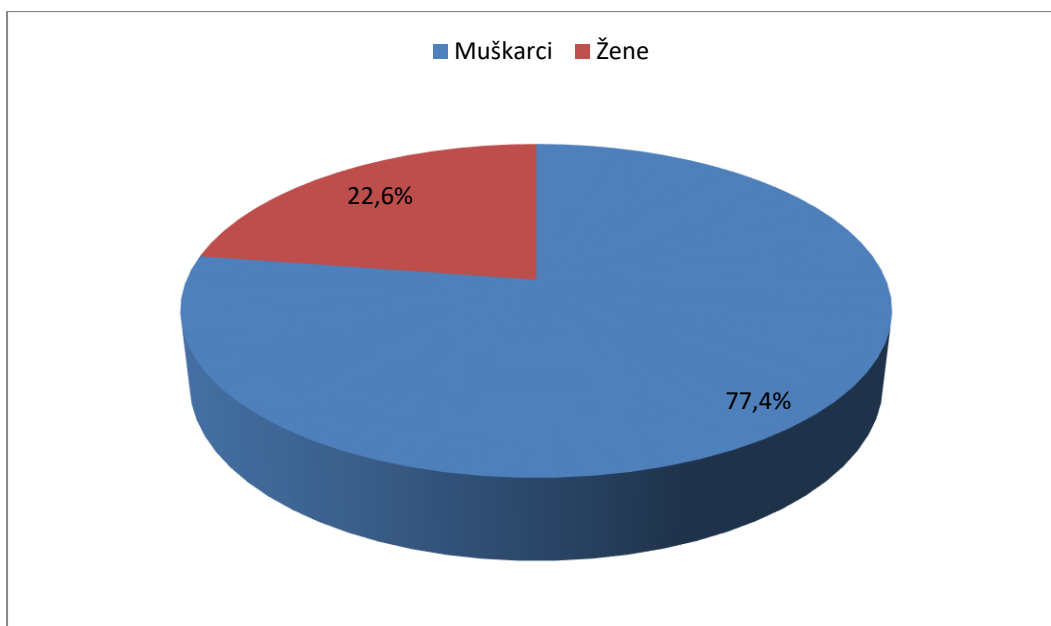
U statističkoj analizi podataka korištene su metode deskriptivne i korelacijske statistike, program SPSS. U analizi podataka korišten je Chi Square test. Za statistički značajne rezultate uzeta je p vrijednost $<0,05$.

REZULTATI

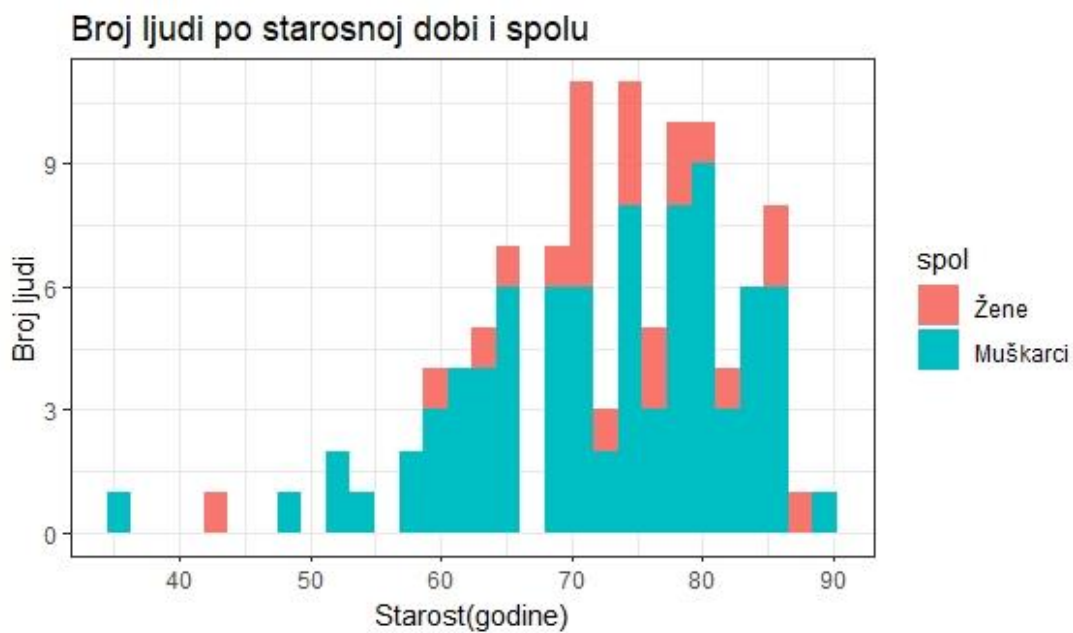
Tablica 2. Dobno spolne karakteristike bolesnika

	broj	postotak (%)	prosječna dob
Muškarci	82	77,4	72,61
Žene	24	22,6	73,58
Ukupno	106	100	72,83

U istraživanje je uključeno 106 bolesnika, 82 muškarca (77,4%) i 24 žene (22,6%). Prosječna dob bila je 72, 83 godine (tablica 2, slika 5). Prosječna dob muškaraca bila je 72, 61 godinu, a žena 73, 58 godina. Od šećerne bolesti bolovalo je 34,9% bolesnika.



Slika 5. Distribucija ispitanika po spolu



Slika 6. Broj ljudi po starosnoj dobi i spolu.

Tablica 3. Karakteristike bolesnika sa šećernom bolesti u usporedbi s bolesnicima bez šećerne bolesti

Parametar	Bolesnici sa šećernom bolešću(%)	Bolesnici bez šećerne bolesti (%)	p vrijednost*
Ukupno bolesnika	34,9	63,2	-
Temperatura>38°C	80,6	84,1	0,65
Trajanje bolesti >10 dana	20	25,8	0,614
Kašalj	69,7	81	0,213
Gubitak njuha	12,9	10,2	0,695
IL-6 >100 (pg/mL)	58,1	25	0,002
CRP > 100 (mg/L)	75,7	78,8	0,716
Bilateralni infiltrati na RTG-u	97,2	89,6	0,166
Saturacija < 93%	97,3	97	0,934
Broj respiracija < 30/ minuti	28,1	36,1	0,44
Korištenje mehaničke ventilacije	83,8	79,1	0,562
Korištenje HFLOW	64,9	74,2	0,315
Smrtni ishod	88,9	76,9	0,141

*p vrijednost <0,05 smatra se statistički značajnom

Ispitali smo povezanost šećerne bolesti i ostalih varijabli koje bi eventualno ukazale na težu kliničku sliku bolesnika oboljelih od šećerne bolesti u odnosu na one bez iste dijagnoze (tablica 3).

Većina je bolesnika imala temperaturu bez obzira imaju li šećernu bolest (80,6%) ili nemaju (84,1%). U 20% oboljelih od šećerne bolesti i u 25,8% bolesnika bez šećerne bolesti COVID-19 infekcija je trajala više od 10 dana. Većina bolesnika je kašljala bez obzira imaju li šećernu bolest (69,7%) ili nemaju (81%). Gubitak njuha bio je prisutan u 12,9% oboljelih od šećerne bolesti i u 10,2% bolesnika bez šećerne bolesti.

IL-6 je viši od 100 pg/mL (normalne vrijednosti 1-7,5 pg/mL) kod 18 bolesnika od 31 koji imaju šećeru bolest (58,1%), dok je IL-6 viši od 100 kod 14 bolesnika od 56 koji nemaju šećernu bolest (25%), što je statistički značajno.

Razina CRP-a je viša od 100 mg/L (normalna vrijednost <5 mg/L) kod većine bolesnika sa šećernom bolešću (75,7%), jednako kao i kod većine bolesnika koje nemaju šećernu bolest (78,8%).

Bilateralni infiltrati su prisutni kod 97,2% bolesnika oboljelih od šećerne bolesti te kod 89,6% onih bolesnika koji nemaju šećernu bolest. Vrijednosti saturacije hemoglobina kisikom manje od 93% su približno jednako prisutne kod bolesnika sa šećernom bolešću (97,3%) kao i kod bolesnika bez šećerne bolesti (97%). Više od 30 respiracija u minuti imalo je 28,1% bolesnika sa šećernom bolešću i 36,1% bolesnika bez šećerne bolesti.

Na mehaničkoj ventilaciji bilo 83,8% bolesnika sa šećernom bolešću i 79,1% bolesnika bez šećerne bolesti. HFLOW je bio primjenjivan kod 64,9% bolesnika oboljelih od šećerne bolesti i 74,2% bolesnika bez šećerne bolesti.

Preminulo je 88,9% oboljelih od šećerne bolesti i 76,9% bolesnika koji nisu bolovali od šećerne bolesti.

RASPRAVA

WHO je proglasio pandemiju COVID-19 u siječnju 2020., a prvi zabilježeni slučaj SARS-CoV 2 virusa u Republici Hrvatskoj je bio u veljači 2020. godine. Klinička bolnica Dubrava je u ožujku 2020. godine proglašena COVID bolnicom i bila je namijenjena samo za liječenje COVID-19 pozitivnih bolesnika.

Dosadašnja istraživanja potvrđuju veću sklonost težim infekcijama u oboljelih od šećerne bolesti. (44) Znano je, također, da infekcija ima negativan utjecaj na beta stanice gušterače uz smanjenje proizvodnje inzulina i posljedično lošu regulaciju glikemije. (45)

Velik broj radova govori u prilog šećernoj bolesti kao čimbeniku rizika za infekciju COVID-19. Jedan od ciljeva našeg istraživanja bio je odrediti karakteristike kliničke slike i ishode liječenja u bolesnika oboljelih od COVID-19 infekcije liječenih u Kliničkoj bolnici Dubrava, uzimajući u obzir imaju li šećernu bolest ili ne. Rezultati našeg istraživanja nisu pokazali statistički značajne razlike između težine kliničke slike i ishoda liječenja između bolesnika sa šećernom bolešću i bolesnika koji nemaju šećernu bolest.

Kako većinu bolesnika u ovom istraživanju čine muškarci (77,4%), a manji broj žene (22,6%), nameće se pitanje je li muški spol rizični čimbenik za tešku COVID-19 infekciju, o čemu je potrebno napraviti daljnja istraživanja.

Conway i sur. nisu pokazali statistički značajnu razliku u ishodima liječenja COVID-19 infekcije između bolesnika sa šećernom bolešću u usporedbi s bolesnicima bez šećerne bolesti, s obzirom na dob, spol ili kliničku sliku. (46)

Metaanaliza Palaiodimos i sur., u koju je uključeno ukupno 18.506 bolesnika (3713 dijabetičara i 14.793 nedijabetičara) pokazala je da su bolesnici sa šećernom bolešću bili povezani s većim rizikom od smrti od COVID-19 infekcije u usporedbi s bolesnicima bez šećerne bolesti. Glavna prednost ovog istraživanja nad našim je broj ispitanika. Nadalje, prema istraživanju Al-Salameh i sur. , osobe sa šećernom bolešću povezane su s dužim boravkom u bolnici, ali ne i s većim mortalitetom. (47)

Prema rezultatima metaanalize Wu i sur. postoji bliska veza između šećerne bolesti i smrtnosti od COVID-19. (45) Prema metaanalizi Kumar i sur., koja je obuhvatila 33 studije i ukupno 16 003 bolesnika, od kojih 1724 dijabetičara, vidi se da je šećerna

bolest u bolesnika s COVID-19 povezana s dvostrukim povećanjem smrtnosti, kao i ozbiljnosti COVID-19 kliničke slike, u usporedbi s osobama bez šećerne bolesti. (48) Aggarwal i sur. u svom istraživanju su pokazali su da je IL-6 viši kod bolesnika sa šećernom bolešću u usporedbi s bolesnicima koji nemaju šećernu bolest, što sugerira prisutnost proupalnog miljea kao jednog mehanizma koji povezuje šećernu bolest s lošijim ishodom COVID-19 infekcije. (49)

U našem istraživanju smo ustanovili više vrijednosti IL-6 kod bolesnika sa šećernom bolešću u usporedbi s bolesnicima bez šećerne bolesti. Hiperprodukcija IL-6 u dijabetičara mogla bi predstavljati burniji imunološki odgovor na SARS-CoV-2 infekciju, koja može voditi i k takozvanoj citokinskoj oluji. Učinak antagonista IL-6 (tocilizumab) u liječenju COVID-19 infekcije još uvijek nije u potpunosti jasan. (50)

Naše istraživanje ima određena ograničenja. Prvo, uzorak nije dovoljno velik.. Mnoge opservacijske studije pokazale su snažnu vezu između šećerne bolesti i lošijeg ishoda COVID-19 infekcije. Velika engleska kohortna studija bolesnika sa šećernom bolešću koji su oboljeli od COVID-19 je pokazala povezanost između veće stope smrtnosti i povišenog glikiranog hemoglobina (HbA1c). (51) Na rezultate ovog istraživanja vjerojatno je utjecalo i prisustvo drugih kroničnih bolesti, kao što su kardiovaskularne bolesti, bolesti respiratornog sustava ili cerebrovaskularne bolesti. Ova ograničenja jasno naglašavaju potrebu daljnjih istraživanja.

ZAKLJUČCI

Rezultati ovog istraživanja nisu pokazali statistički značajne razlike u težini kliničke slike, razini CRP-a, plućnim manifestacijama COVID-19 infekcije, saturaciji hemoglobina kisikom, korištenju HFLOW i mehaničke ventilacije. Također, nije bilo statistički značajne razlike u ishodima bolesti. Uočena je statistički značajna viša razina IL-6 pri prijemu u bolesnika sa šećernom bolešću u usporedbi s bolesnicima koji nemaju šećernu bolest. Navedene visoke razine IL-6 mogle bi predstavljati burniju imunološku reakciju na SARS-CoV-2 infekciju u dijabetičara u usporedbi s oboljelima koji nemaju šećernu bolest. Rezultati određenih istraživanja govore u prilog težoj kliničkoj slici i većim mortalitetom COVID-19 infekcije u dijabetičara, dok drugi govore upravo suprotno. Na osnovu navedenog, svakako su nužna daljnja istraživanja.

ZAHVALE

Želim zahvaliti svojoj mentorici, doc.dr.sc Ani Gudelj Gračanin, na pomoći, trudu i savjetima prilikom izrade ovoga rada.

Posebno hvala mojoj obitelji, roditeljima Hrvoju i Mireli i sestrama Dariji i Katarini, čija je bezuvjetna podrška i vjera u mene bila najveća motivacija da ostvarim svoje ciljeve.

Hvala mom Robertu, koji je kroz cijeli studij bio velik oslonac i vjetar u leđa.

Želim zahvaliti i svim svojim prijateljima, kolegama i rodbini, koji su mi razdoblje studiranja učinili ljepšim.

Na kraju, hvala dragom Bogu na ovom prekrasnom pozivu i na Njegovoj silnoj dobroti i blagoslovima u najtežim vremenima!

LITERATURA

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020 Feb 20;382(8):727–33.
2. COVID-19 Map [Internet]. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. [cited 2022 May 24]. Available from: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
3. Peiris JSM, Yuen KY, Osterhaus ADME, Stöhr K. The severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med*. 2003 Dec 18;349(25):2431–41.
4. Zumla A, Hui DS, Perlman S. Middle East respiratory syndrome. *Lancet Lond Engl*. 2015 Sep 5;386(9997):995–1007.
5. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol*. 2020 Apr;5(4):536–44.
6. WHO calls for further studies, data on origin of SARS-CoV-2 virus, reiterates that all hypotheses remain open [Internet]. [cited 2022 May 24]. Available from: <https://www.who.int/news/item/30-03-2021-who-calls-for-further-studies-data-on-origin-of-sars-cov-2-virus-reiterates-that-all-hypotheses-remain-open>
7. COVID-19: Management in hospitalized adults - UpToDate [Internet]. [cited 2022 May 24]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/covid-19-management-in-hospitalized-adults?search=coronavirus-disease-2019-covid-19-diagnosis.&topicRef=126981&source=see_link
8. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020 Apr 16;181(2):271-280.e8.
9. Lovrečić K. BIOLOGIJA I PATOGENEZA VIRUSA SARS-CoV-2 [Internet] [info:eu-repo/semantics/bachelorThesis]. University of Zagreb. Faculty of Science. Department of Biology; 2021 [cited 2022 May 24]. Available from: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:217:585461>
10. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19 | Nature Reviews Microbiology [Internet]. [cited 2022 May 24]. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41579-020-00459-7>
11. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, Napoli RD. [Figure, SARS- CoV 2 Structure. Contributed by Rohan Bir Singh, MD; Made with Biorender.com] [Internet]. StatPearls Publishing; 2022 [cited 2022 May 29]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/figure/article-52171.image.f3/>

12. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med*. 2020 Jul;26(7):1017–32.
13. Balenović Krpan A, Begovac J, Čivljak R. Smjernice Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu i Hrvatskoga društva za infektivne bolesti HLZ-a za antivirusno i imunomodulatorno liječenje oboljelih od COVID-19 [Internet]. Available from: <http://bfm.hr/page/koronavirus>
14. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical–therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant*. 2020 May;39(5):405–7.
15. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med*. 2020 May;46(5):854–87.
16. Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B. *Interna medicina*. četvrto izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2008.
17. Home, Resources, diabetes L with, Acknowledgement, FAQs, Contact, et al. *IDF Diabetes Atlas 2021 | IDF Diabetes Atlas* [Internet]. [cited 2022 May 24]. Available from: <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/>
18. Poljičanin T, Švajda M. *Nacionalni registar osoba sa šećernom bolešću CroDiab*. Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2020.
19. Longmore M, Wilkinson I, Baldwin A, Wallin E. *Oxford Handbook of Clinical Medicine - Mini Edition*. OUP Oxford; 2014. 923 p.
20. Kuvačić I, Kurjak A, Đelmiš J. *Porodništvo*. Zagreb: Medicinska naklada; 2009.
21. Gamulin S, Marušić M, Kovač Z. *Patofiziologija*. 8th ed. Zagreb: Medicinska naklada; 2018.
22. Sapra A, Bhandari P. *Diabetes Mellitus*. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited 2022 May 24]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551501/>
23. Ruan H, Lodish HF. Insulin resistance in adipose tissue: direct and indirect effects of tumor necrosis factor-alpha. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2003 Oct;14(5):447–55.
24. McIntyre EA, Walker M. Genetics of type 2 diabetes and insulin resistance: knowledge from human studies. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002 Sep;57(3):303–11.
25. Bocanegra A, Macho-González A, Garcimartín A, Benedí J, Sánchez-Muniz FJ. *Whole Alga, Algal Extracts, and Compounds as Ingredients of Functional Foods: Composition and Action*

Mechanism Relationships in the Prevention and Treatment of Type-2 Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci*. 2021 Jan;22(8):3816.

26. Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J. Editors. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine* [Internet]. 20th ed. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2018 [cited 2022 May 24]. Available from: accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=1190788599
27. Kokić S. Dijagnostika i liječenje šećerne bolesti tipa 2. :8.
28. Sherwani SI, Khan HA, Ekhzaimy A, Masood A, Sakharkar MK. Significance of HbA1c Test in Diagnosis and Prognosis of Diabetic Patients. *Biomark Insights*. 2016 Jul 3;11:95–104.
29. Bansal N. Prediabetes diagnosis and treatment: A review. *World J Diabetes*. 2015 Mar 15;6(2):296–303.
30. Chandrasekaran ND, Velure Raja Rao MR, Sathish T. Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 patients with prediabetes. *Diabetes Metab Syndr*. 2021 Aug;15(4):102192.
31. Goyal R, Jialal I. Diabetes Mellitus Type 2. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited 2022 May 24]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513253/>
32. Moser O, Eckstein ML, McCarthy O, Deere R, Pitt J, Williams DM, et al. Performance of the Freestyle Libre flash glucose monitoring (flash GM) system in individuals with type 1 diabetes: A secondary outcome analysis of a randomized crossover trial. *Diabetes Obes Metab*. 2019 Nov;21(11):2505–12.
33. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Bigger JT, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008 Jun 12;358(24):2545–59.
34. Akalin S, Berntorp K, Ceriello A, Das AK, Kilpatrick ES, Koblik T, et al. Intensive glucose therapy and clinical implications of recent data: a consensus statement from the Global Task Force on Glycaemic Control. *Int J Clin Pract*. 2009 Oct;63(10):1421–5.
35. Campbell IW, Howlett HC. Worldwide experience of metformin as an effective glucose-lowering agent: a meta-analysis. *Diabetes Metab Rev*. 1995 Sep;11 Suppl 1:S57-62.
36. Yki-Järvinen H. Thiazolidinediones. *N Engl J Med*. 2004 Sep 9;351(11):1106–18.
37. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med*. 2006 Dec 7;355(23):2427–43.

38. Van de Laar FA, Lucassen PLBJ, Akkermans RP, Van de Lisdonk EH, De Grauw WJC. Alpha-glucosidase inhibitors for people with impaired glucose tolerance or impaired fasting blood glucose. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Oct 18;(4):CD005061.
39. Bryan J, Crane A, Vila-Carriles WH, Babenko AP, Aguilar-Bryan L. Insulin secretagogues, sulfonylurea receptors and K(ATP) channels. *Curr Pharm Des*. 2005;11(21):2699–716.
40. Holst JJ, Christensen M, Lund A, de Heer J, Svendsen B, Kielgast U, et al. Regulation of glucagon secretion by incretins. *Diabetes Obes Metab*. 2011 Oct;13 Suppl 1:89–94.
41. Fineman MS, Cirincione BB, Maggs D, Diamant M. GLP-1 based therapies: differential effects on fasting and postprandial glucose. *Diabetes Obes Metab*. 2012 Aug;14(8):675–88.
42. Jacobsen LV, Søgaaard B, Riis A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a premixed formulation of soluble and protamine-retarded insulin aspart. *Eur J Clin Pharmacol*. 2000 Aug;56(5):399–403.
43. DeFronzo RA, Ferrannini E, Groop L, Henry RR, Herman WH, Holst JJ, et al. Type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primer*. 2015 Jul 23;1(1):1–22.
44. Palaiodimos L, Chamorro-Pareja N, Karamanis D, Li W, Zavras PD, Chang KM, et al. Diabetes is associated with increased risk for in-hospital mortality in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis comprising 18,506 patients. *Hormones*. 2021 Jun 1;20(2):305–14.
45. Wu Z hong, Tang Y, Cheng Q. Diabetes increases the mortality of patients with COVID-19: a meta-analysis. *Acta Diabetol*. 2021 Feb 1;58(2):139–44.
46. Conway J, Gould A, Westley R, Raju SA, Oklopčić A, Broadbent A, et al. Characteristics of patients with diabetes hospitalised for COVID-19 infection-a brief case series report. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020 Nov;169:108460.
47. Al-Salameh A, Lanoix J, Bennis Y, Andrejak C, Brochot E, Deschasse G, et al. Characteristics and outcomes of COVID-19 in hospitalized patients with and without diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2020 Jul 19;e3388.
48. Kumar A, Arora A, Sharma P, Anikhindi SA, Bansal N, Singla V, et al. Is diabetes mellitus associated with mortality and severity of COVID-19? A meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr*. 2020 Aug;14(4):535–45.
49. Aggarwal G, Lippi G, Lavie CJ, Henry BM, Sanchis-Gomar F. Diabetes Mellitus Association with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Severity and Mortality: A Pooled Analysis. *J Diabetes*. 2020 Jul 16;10.1111/1753-0407.13091.

50. Snow TAC, Saleem N, Ambler G, Nastouli E, Singer M, Arulkumaran N. Tocilizumab in COVID-19: a meta-analysis, trial sequential analysis, and meta-regression of randomized-controlled trials. *Intensive Care Med.* 2021 Jun;47(6):641–52.
51. Holman N, Knighton P, Kar P, O’Keefe J, Curley M, Weaver A, et al. Risk factors for COVID-19-related mortality in people with type 1 and type 2 diabetes in England: a population-based cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020 Oct;8(10):823–33.
52. Figure 3. IL-6 receptor system. notes: After binding of IL-6 to IL-6... [Internet]. ResearchGate. [cited 2022 Jun 9]. Available from: https://www.researchgate.net/figure/IL-6-receptor-system-notes-After-binding-of-IL-6-to-IL-6-receptor-IL-6R-the_fig3_281674578

ŽIVOTOPIS

Rođena sam 5.12.1997. u Splitu. Nakon osnovnoškolskog obrazovanja u Osnovnoj školi Runović, upisujem Prirodoslovno-matematičku gimnaziju dr. Mate Ujevića u Imotskom. Tijekom osnovnoškolskog i gimnazijskog obrazovanja sudjelovala sam na brojnim županijskim i regionalnim natjecanjima. Maturirala sam 2016. godine kada sam i upisala Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Na Sveučilištu u Zagrebu radim kao dio medicinskog tima studenata-bolničara na svim sveučilišnim natjecanjima. Za vrijeme studiranja bila sam demonstrator na kolegiju Klinička propedeutika. Na petoj godini medicinskog fakulteta za ostvareni uspjeh 5.0 dobivam dekanovu nagradu za najboljeg

studenta. Bila sam aktivan član studentske udruge CroMSIC (Croatian Medical Students' International Committee). Bavim se znanstvenim radom iz područja reumatologije i imunologije. Također, autor sam i koautor nekoliko kongresnih sažetaka. Kao aktivni sudionik, sudjelovala sam dvije godine na kongresu Cross (Croatian student summit). Tijekom pandemije Covid-19, volontiram i radim pri Hrvatskom zavodu za javno zdravstvo. Također, sudjelovala sam na brojnim simpozijima, a navela bih „Global Surgery Croatia Symposium 2019“, „Mladi i mentalno zdravlje: Slušam te“, „Prehrana i zdravlje“. Tijekom školovanja, pohađala sam velik broj tečajeva Studentske sekcija za kirurgiju. Poznavateljica sam engleskog (B2) te njemačkog jezika (A2).