

# Učinak šećerne bolesti na ishod liječenja pneumonija uzrokovanih COVID-19 infekcijom u respiracijskom centru KBC Osijek

---

**Cukrov, Antonio**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2021**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:152:450602>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-27**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**  
**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**  
**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I**  
**DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

**Antonio Cukrov**

**UČINAK ŠEĆERNE BOLESTI NA ISHOD LIJEČENJA**  
**PNEUMONIJA UZROKOVANIH COVID-19 INFEKCIJOM U**  
**RESPIRACIJSKOM CENTRU KBC OSIJEK**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2021.**

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**  
**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**  
**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I**  
**DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

**Antonio Cukrov**

**UČINAK ŠEĆERNE BOLESTI NA ISHOD LIJEČENJA**  
**PNEUMONIJA UZROKOVANIH COVID-19 INFEKCIJOM U**  
**RESPIRACIJSKOM CENTRU KBC OSIJEK**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2021.**

Rad je ostvaren u Kliničkom bolničkom centru Osijek, pri Katedri za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje Medicinskog fakulteta Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku.

Mentorica rada: doc. prim. dr. sc. Ozana Katarina Tot, dr. med., specijalist anesteziologije, reanimatologije i intenzivnog liječenja.

Rad ima 27 stranica i 7 tablica.

## **PREDGOVOR**

*Hvala mentorici doc. prim. dr. sc. Ozani Katarini Tot na angažmanu, izdvojenom vremenu i savjetima pri izradi ovog diplomskog rada.*

*Hvala svima koji su mi na bilo koji način pomogli za vrijeme trajanja ovog studija.*

*Veliko hvala najdražoj Tihani na konstantnoj podršci, bez koje upis ni uspješan završetak ovog studija ne bi bio moguć.*

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1. COVID-19 .....	1
1.2. Indikacije za intenzivno liječenje COVID-19 bolesnika.....	2
1.3. COVID-19 i šećerna bolest.....	4
2. CILJEVI .....	5
3. ISPITANICI I METODE .....	6
3.1. Ustroj studije.....	6
3.2. Ispitanici .....	6
3.3. Metode .....	6
3.4. Statističke metode.....	6
4. REZULTATI.....	8
5. RASPRAVA.....	14
6. ZAKLJUČAK .....	18
7. SAŽETAK.....	19
8. SUMMARY .....	20
9. LITERATURA.....	21
10. ŽIVOTOPIS .....	27

## POPIS KRATICA

ACE	angiotenzin-konvertirajući enzim
ACE2	angiotenzin-konvertirajući enzim 2
ANEWS	engl. <i>Adjusted National Early Warning Score</i>
ARDS	akutni respiratorni distres sindrom
Bat-CoV	engl. <i>Bat Coronavirus</i>
BIS	Bolnički informacijski sustav
BMI	engl. <i>Body Mass Index</i>
COVID-19	engl. <i>Coronavirus Disease 2019</i>
CRP	C-reaktivni peptid
ECMO	engl. <i>Extracorporeal Membrane Oxygenation</i>
FiO <sub>2</sub>	engl. <i>Fraction of inspired Oxygen</i>
GUK	glukoza u krvi
HFNC	engl. <i>High-Flow Nasal Cannula</i>
JIL	Jedinica intenzivnog liječenja
KBC	Klinički bolnički centar
NEWS	engl. <i>National Early Warning Score</i>
NIV	engl. <i>Non-Invasive Ventilation</i>
PaO <sub>2</sub>	engl. <i>Partial pressure of Oxygen in the arterial blood</i>
pCO <sub>2</sub>	parcijalni tlak ugljikovog dioksida
pO <sub>2</sub>	parcijalni tlak kisika
RAAS	renin-angiotenzin-aldosteronski sustav
RT-PCR	engl. <i>Real-Time Polymerase Chain Reaction</i>

SAD	Sjedinjene Američke Države
SARS-CoV-2	engl. <i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2</i>
sO <sub>2</sub>	saturacija hemoglobina kisikom



## POPIS TABLICA

Tablica 1. Osnovna obilježja ispitanika prema skupinama s obzirom na šećernu bolest.....	9
Tablica 2. Razlika u dobi, danima hospitalizacije u Respiracijskom centru i danima mehaničke ventilacije u odnosu na skupine .....	9
Tablica 3. Razlika laboratorijskih vrijednosti pri prijemu i otpustu unutar skupine ispitanika bez šećerne bolesti .....	10
Tablica 4. Razlika laboratorijskih vrijednosti pri prijemu i otpustu unutar skupine ispitanika sa šećernom bolesti .....	10
Tablica 5. Razlika laboratorijskih vrijednosti pri prijemu i otpustu između skupine ispitanika bez šećerne bolesti i sa šećernom bolesti.....	11
Tablica 6. Razlika vrijednosti parametara plinske analize arterijske krvi unutar skupine ispitanika bez šećerne bolesti i skupine ispitanika sa šećernom bolesti .....	12
Tablica 7. Razlika vrijednosti parametara plinske analize arterijske krvi između skupine ispitanika bez šećerne bolesti i sa šećernom bolesti .....	13

## 1. UVOD

### 1. UVOD

Kao posljedica početka pandemije SARS-CoV-2 virusa te povećanja broja hospitaliziranih COVID-19 bolesnika, sredinom ožujka 2020. godine ustrojen je Respiracijski centar Kliničkog bolničkog centra (KBC) Osijek u koji su se smještali pacijenti s teškom kliničkom slikom iz Osječko-baranjske i 5 okolnih županija koje gravitiraju KBC-u. Od početka rada Respiracijskog centra organizacijski protokol mijenjao se sukladno broju teško oboljelih pacijenata te raspoloživosti medicinskog osoblja i prostora. Tijekom 24 sata u Respiracijskom centru boravila su do 24 pacijenta koji su zahtijevali mehaničku ventilaciju. O njima su skrblila 3 liječnika specijalista anesteziologije, reanimatologije i intenzivnog liječenja, jedan fizioterapeut i 8 – 12 medicinskih tehničara u smjenama po 3 sata. Liječnici ostalih specijalizacija u liječenju su bili prisutni samo konzilijarno, na poziv ordinirajućeg liječnika Respiracijskog centra.

#### 1.1. COVID-19

U prosincu 2019. godine u Kini otkriven je novi koronavirus nazvan *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2). Bolest koju uzrokuje nazvana je *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19). Brzim širenjem zahvatio je veliku populaciju te je 11. ožujka 2020. godine Svjetska zdravstvena organizacija proglasila pandemiju COVID-19 (1, 2). Prvi slučaj u Europi zabilježen je 24. siječnja 2020. u Francuskoj, a prvi slučaj u Hrvatskoj 25. veljače 2020. (2, 3).

SARS-CoV-2 pripadnik je obitelji virusa *Coronaviridae*. Sekvenciranje genoma otkrilo je 96 % podudarnosti između SARS-CoV-2 i Bat-CoV RaTG13, varijante koronavirusa kod šišmiša (4, 5). Aktualna teorija objašnjava da je SARS-CoV-2 prešao sa šišmiša na čovjeka posredstvom intermedijarnog prenositelja. Vjerojatnim intermedijarnim prenositeljem smatra se ljuskavac (lat. *Manis javanica*) (5, 6).

S čovjeka na čovjeka SARS-CoV-2 se prenosi dominantno kapljičnim putem prilikom kašljanja, kihanja ili govora (5). Također je značajan i prijenos izravnim kontaktom te putem kontaminiranih površina i predmeta na kojima virus može preživjeti i do 6 dana. U loše ventiliranim zatvorenim prostorima, virus se satima može zadržati u obliku aerosola te se raširiti na desetke metara (5, 7). Primarno ulazno mjesto virusa je gornji respiratorni trakt i površine lica prekrivene sluznicom. U stanice ulazi mehanizmom receptorom posredovane endocitoze, vezanjem za ACE2 receptore. Infekcija virusom dovodi do smanjenja razine ACE2 i

## 1. UVOD

poremećaja renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava s povećanjem ukupne razine angiotenzina II, što može uzrokovati tešku upalnu i cirkulacijsku disfunkciju (5).

SARS-CoV-2 najčešće uzrokuje bolesti pluća poput pneumonije koja u težim slučajevima progredira u akutni respiratorni distress sindrom (ARDS). Osim toga mogu se javiti simptomi zahvaćenosti i oštećenja mnogih drugih sustava i organa, uključujući krvožilni, gastrointestinalni i središnji živčani sustav te bubrege, srce i jetru (2). Najteži oblici COVID-19 uključuju pretjerani imunološki odgovor koji se manifestira u obliku imunološki posredovane citokinske oluje te često dovodi do multisistemskog zatajenja i smrtnog ishoda (5).

Simptomi COVID-19 uglavnom se javljaju nakon inkubacijskog perioda od 5 – 6 dana. Za vrijeme inkubacije bolesnici su asimptomatski i potencijalno mogu biti zarazni (1). Do oko 30 % SARS-CoV-2 pozitivnih osoba ostaju trajno asimptomatski. Prema procjeni, barem 50 % novih infekcija potiče od kontakta s presimptomatskom ili asimptomatskom osobom (8). Kao najčešći klinički simptomi navode se temperatura, kašalj i dispneja (9, 10). Najveći dio zaraženih (oko 80 %) razvija blagu kliničku sliku sa pneumonijom, kašljem, grloboljom, umorom, glavoboljom ili mialgijom. Manji dio bolesnika razvija težu kliničku sliku s ARDS-om, plućnim edemom, hematološkim poremećajima i drugim sistemskim manifestacijama s rizikom za multiorgansko zatajenje. Na rendgenskoj slici pluća najčešće su prisutni znakovi mliječnog stakla (engl. ground glass) (11).

Dijagnoza SARS-CoV-2 infekcije može se postaviti detekcijom virusnih gena pomoću RT-PCR (engl. *Real-Time Polymerase Chain Reaction*) metode, detekcijom virusnih antigena i detekcijom različitih protutijela u serumu. Trenutni zlatni standard u dijagnostici je RT-PCR test uzorka iz respiratornog sustava. Svjetska zdravstvena organizacija preporučuje korištenje brzih antigenskih testova u slučaju nedostupnosti RT-PCR testova. Testovi za detekciju antigena ili protutijela imaju veća ograničenja i manju pouzdanost u odnosu na RT-PCR test (12).

### **1.2. Indikacije za intenzivno liječenje COVID-19 bolesnika**

Tijekom drugog tjedna od početka simptoma može uslijediti pogoršanje kliničke slike i tijeka bolesti s progresivnim slabljenjem plućne funkcije te potrebom za invazivnom mehaničkom ventilacijom (13). Teški oblik COVID-19 najčešće je karakteriziran ARDS-om s hipoksičnim i hiperkapnijskim zatajenjem disanja. Može se javiti i sepsa sa septičnim šokom, miokarditis s aritmijama i kardiogenim šokom te akutno zatajenje bubrežne funkcije (14).

## 1. UVOD

Težina ARDS-a može se odrediti na temelju oksigenacijskog indeksa ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ), i to na: blagi (200 – 300 mmHg), umjereni (100 – 199 mmHg) i teški oblik ( $\leq 100$  mmHg) (15). Oko 14 % COVID-19 oboljelih razvija tešku kliničku sliku koja zahtijeva terapiju kisikom, od čega 5 % zahtijeva prijem u Jedinicu intenzivnog liječenja (JIL) (16).

Faktori rizika za razvoj teške kliničke slike COVID-19 uključuju stariju dob, muški spol, imunosupresiju te komorbiditete (hipertenzija, kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB), šećerna bolest, kardiovaskularne bolesti, pretilost) (17,18). S težinom kliničke slike povezani su određeni laboratorijski markeri. Bolesnici s teškim COVID-19 češće imaju povišene razine proupalnih citokina, C-reaktivnog proteina (CRP), D-dimera i feritina, limfopeniju te znakove jetrene disfunkcije (povišene razine ALT, AST i ukupnog bilirubina) (19).

Indikacija za prijem bolesnika u JIL može se postaviti na temelju potrebe za respiracijskom potporom putem NIV (engl. *non-invasive ventilation*), HFNC (engl. *high-flow nasal cannula*), mehaničke ventilacije s intubacijom ili u najtežim slučajevima putem ECMO (engl. *extracorporeal membrane oxygenation*) uređaja (20). Terapija kisikom putem NIV indicirana je kod pacijenata koji imaju saturaciju hemoglobina kisikom ( $\text{SpO}_2$ )  $\leq 94$  % na sobnom zraku. Ako uz NIV nije moguće postići  $\text{SpO}_2 > 92$  % ili pacijent ima  $\text{SpO}_2 \leq 90$  % na sobnom zraku, indicirana je primjena HFNC. Ukoliko i uz HFNC dolazi do pada  $\text{SpO}_2$  indicirano je učiniti intubaciju i započeti mehaničku ventilaciju bolesnika (1, 20). Indikacije za hospitalizaciju u JIL mogu biti i hemodinamska nestabilnost sa znakovima sepse i septičkog šoka (hipotenzija sa sistoličkim tlakom  $< 90$  mmHg, bradikardija ili tahikardija, aritmije), znakovi hipoperfuzije na koži, laktati  $> 2$  mmol/L, trombocitopenija, povišena razina troponina, poremećaji svijesti te zatajenje bubrežne ili jetrene funkcije (14).

U svrhu predviđanja tijeka bolesti i potrebe za intenzivnim liječenjem može se koristiti neka od prihvaćenih ljestvica za rano prepoznavanje (engl. *early warning scores*). Jedna od takvih je NEWS (engl. *National Early Warning Score*) koja je pokazala dobru preciznost pri upotrebi na COVID-19 bolesnicima (21). Za potrebu trijaže i prioritiziranje hospitalizacije teško oboljelih pacijenata u JIL u slučaju ograničenih kapaciteta razvijena je prilagođena ljestvica ANEWS (engl. *Adjusted National Early Warning Score*). Uzimajući u obzir dob oboljeloga i prisutne komorbiditete kao nezavisne parametre, ova ljestvica omogućuje objektivnu procjenu i prioritiziranje prijema onih bolesnika koji imaju veću vjerojatnost preživljenja (22).

## 1. UVOD

### 1.3. COVID-19 i šećerna bolest

Šećerna bolest (dijabetes) jedan je od vodećih uzroka oboljenja i smrti diljem svijeta. Procjenjuje se da u svijetu 463 milijuna (9,1 %) odraslih osoba boluje od šećerne bolesti. Kod osoba starijih od 65 godina, udio je 20 % (23). Povezanost šećerne bolesti i infekcija dugo je poznata u kliničkoj praksi. Kod dijabetičara tipa 2 infekcije su učestalije i težeg tijeka u odnosu na opću populaciju. Kao kronično stanje okarakterizirano višestrukim metaboličkim i vaskularnim abnormalnostima, dijabetes može utjecati na odgovor organizma na patogene (24). Prema podacima iz različitih studija, dijabetes je bio među tri najčešća komorbiditeta kod COVID-19 oboljelih (25, 26).

Prema dostupnim istraživanjima nije jasno potvrđeno povećava li sam dijabetes rizik od SARS-CoV-2 infekcije. Postoji nekoliko mehanizama koji mogu predisponirati težu kliničku sliku COVID-19. Dijabetes je povezan s disfunkcijom imunološkog sustava, većom podložnosti nastanku upale, smanjenim klirensom virusa te većom adherencijom SARS-CoV-2 na ciljne stanice (26).

Kod dijabetičara je prisutan trajni upalni proces s povišenim razinama proupalnih citokina i povećanim oksidativnim stresom koji povećava vjerojatnost teže infekcije. Osim toga, prisutan je disbalans između koagulacije i fibrinolize koji, zajedno s disfunkcijom endotela te povećanom agregacijom i aktivacijom trombocita omogućuje produljeni upalni odgovor (27). Smanjeni klirens virusa povezan je s primjenom ACE2 inhibitora. Također, u dijabetesu je povećana ekspresija ACE2 koji može pogodovati ulasku i replikaciji virusa (26).

Mnoge studije pokazale su da je dijabetes, naročito tipa 2, jedan od najbitnijih faktora rizika za tešku kliničku sliku COVID-19. Dijabetičari su ujedno imali i značajno veću smrtnost u odnosu na opću populaciju (28). Teži tijek bolesti i veća smrtnost nisu uspješno razjašnjeni izoliranim postojanjem dijabetesa, već se kao vjerojatni uzrok navodi utjecaj dodatnih komplikacija i pridruženih stanja povezanih s dijabetesom. Kao najvažniji ističu se hipertenzija i kronična bubrežna bolest, a od ostalih navode se ishemijska bolest srca, zatajenje srca, pretilost, apneja u snu i akutno bubrežno zatajenje (29).

## 2. CILJEVI

### 2. CILJEVI

Ciljevi ovog istraživanja su:

- ispitati učestalost šećerne bolesti kod mehanički ventiliranih COVID-19 bolesnika;
- ispitati postoji li razlika u dobi, spolu, i prisutnim komorbiditetima kod bolesnika sa i bez šećerne bolesti;
- ispitati razliku duljine hospitalizacije i ishoda liječenja bolesnika sa i bez šećerne bolesti.

## 3. ISPITANICI I METODE

### 3. ISPITANICI I METODE

#### 3.1. Ustroj studije

Studija je presječna s povijesnim podacima COVID-19 pozitivnih bolesnika hospitaliziranih u Respiracijskom centru KBC-a Osijek u 2020. godini (30).

#### 3.2. Ispitanici

U istraživanje su uključeni svi mehanički ventilirani SARS-CoV-2 pozitivni bolesnici hospitalizirani u Respiracijskom centru KBC-a Osijek u 2020. godini s dijagnozom respiratorne insuficijencije. Od ukupno 518 bolesnika hospitaliziranih u Respiracijskom centru iz istraživanja su isključeni SARS-CoV-2 pozitivni bolesnici smješteni nakon operativnih zahvata, bolesnici koji nisu bili mehanički ventilirani, bolesnici hospitalizirani manje od 24 sata te bolesnici s nepotpunom medicinskom dokumentacijom u arhivi KBC-a Osijek.

Bolesnici su podijeljeni u dvije skupine, bolesnici bez šećerne bolesti i bolesnici sa šećernom bolesti. Kriterij za uključivanje u skupinu bolesnika sa šećernom bolesti bio je podatak o dijagnozi dostupan u arhivi medicinske dokumentacije KBC-a Osijek. Ukupni broj ispitanika je 314.

#### 3.3. Metode

Podatci su prikupljeni iz dostupne medicinske dokumentacije (BIS, povijesti bolesti, terapijske liste) Respiracijskog centra KBC-a Osijek. Prikupljeni su podatci o spolu, dobi, broju dana boravka u Respiracijskom centru, broju dana mehaničke ventilacije, ishodu liječenja (premještaj ili smrt), komorbiditetima (dijabetes, hipertenzija, kronična bubrežna bolest, kronična plućna bolest, kardiovaskularne bolesti, onkološke bolesti, ostali komorbiditeti), laboratorijskim nalazima iz krvi (glukoza u krvi (GUK), CRP, ureja, kreatinin, saturacija kisikom, parcijalni tlak kisika, parcijalni tlak ugljikovog dioksida) pri prijemu i otpustu.

#### 3.4. Statističke metode

Kategorijski podatci predstavljeni su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Numerički podatci opisani su medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Razlike kategorijskih varijabli testirane su Hi-kvadrat testom. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro-Wilkovim testom. Razlike numeričkih varijabli između dviju nezavisnih skupina testirane su Mann Whitneyevim U testom. Razlike između numeričkih varijabli pri prijemu i

### 3. ISPITANICI I METODE

otpustu testirane su Wilcoxonovim testom. Sve P vrijednosti su dvostrane. Razina značajnosti postavljena je na  $\text{Alpha} = 0,05$ . Za statističku analizu korišten je statistički program MedCalc (inačica 20.009, MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgija) (30).



## 4. REZULTATI

### 4. REZULTATI

Od ukupno 518 pacijenata hospitaliziranih u Respiracijskom centru tijekom 2020. godine, istraživanje je provedeno na 314 pacijenata, od kojih je 206 (65,6%) muškaraca i 108 (34,4%) žena. Medijan dobi svih ispitanika je 69 godina (granice interkvartilnog raspona od 62 do 76 godina). Najmlađi ispitanik imao je 36 godina, a najstariji 92 godine. Za sve ispitanike medijan broja dana provedenih u Respiracijskom centru iznosi 9 dana (granice interkvartilnog raspona od 6 do 13 dana), a medijan broja dana mehaničke ventilacije iznosi 9 (granice interkvartilnog raspona od 5 do 12). Svi ispitanici bili su invazivno mehanički ventilirani uz intubaciju.

Bez komorbiditeta bilo je 24 (7,6%) ispitanika, od kojih je umrlo 17 (70,8%). Jedan komorbiditet imalo je 65 (20,7%) ispitanika, od kojih je umrlo 46 (70,8%). Dva ili više komorbiditeta bilo je prisutno kod 225 (71,7%) ispitanika, od kojih je umrlo 182 (80,9%).

Od ukupnog broja ispitanika, njih 120 (38,2%) imalo je prethodno dijagnosticiranu šećernu bolest, a 194 (61,8%) ispitanika nije imalo prethodno dijagnosticiranu šećernu bolest. Nema značajnih razlika u spolu ispitanika između skupina ispitanika sa i bez šećerne bolesti. Najučestaliji komorbiditet bila je hipertenzija, prisutna kod ukupno 249 (79,3%) ispitanika, i to značajno više u skupini ispitanika sa šećernom bolesti (Hi-kvadrat test,  $P = 0,002$ ). Kronično bubrežno zatajenje imalo je 39 (12,4%) ispitanika, također značajno više u skupini ispitanika sa šećernom bolesti (Hi-kvadrat test,  $P = 0,01$ ). Kardiovaskularne komorbiditete imalo je ukupno 119 (37,9%) ispitanika, i to značajno više u skupini ispitanika sa šećernom bolesti (Hi-kvadrat test,  $P = 0,003$ ), a najčešće dijagnoze bile su kardiomiopatija i koronarna bolest srca. Kod drugih komorbiditeta nema značajnih razlika između dvije skupine. Na druge odjele premješteno je 69 (22,0%) ispitanika, a umrlo je 245 (78,0%) ispitanika. Premještaj uz pogoršanje imala su 2 (2,9%) ispitanika. Nema značajnih razlika u broju umrlih između skupina ispitanika sa i bez šećerne bolesti (Tablica 1).

## 4. REZULTATI

Tablica 1. Osnovna obilježja ispitanika prema skupinama s obzirom na šećernu bolest

	Broj (%) ispitanika			P*
	Bez šećerne bolesti (n = 194)	Sa šećernom bolesti (n = 120)	Ukupno (n = 314)	
<b>Spol</b>				
Muškarci	129 (66,5)	77 (64,2)	206 (65,6)	0,67
Žene	65 (33,5)	43 (35,8)	108 (34,4)	
<b>Komorbiditeti</b>				
Hipertenzija	143 (73,7)	106 (88,3)	249 (79,3)	<b>0,002</b>
KPB	23 (11,9)	8 (6,7)	31 (9,8)	0,13
KBZ	17 (8,8)	22 (18,3)	39 (12,4)	<b>0,01</b>
Kardiovaskularni	61 (31,4)	58 (48,3)	119 (37,9)	<b>0,003</b>
Onkološki	12 (6,2)	13 (10,8)	25 (8)	0,14
Ostali	77 (39,7)	54 (45)	131 (41,7)	0,35
<b>Ishod</b>				
Premještaj	40 (20,6)	29 (24,2)	69 (22)	0,46
Smrt	154 (79,4)	91 (75,8)	245 (78)	

\*Hi-kvadrat test. KPB – kronična plućna bolest, KBZ – kronično bubrežno zatajenje

Nema značajnih razlika u dobi ispitanika između dvije skupine. Medijan dobi ispitanika bez šećerne bolesti je 70 godina (od najmanje 36 do najviše 92 godine), a ispitanika sa šećernom bolesti 68,5 godina (od najmanje 36 do najviše 87 godina). Nema značajne razlike u broju dana provedenih u Respiracijskom centru, kao ni u broju dana mehaničke ventilacije između skupina (Tablica 2).

Tablica 2. Razlika u dobi, danima hospitalizacije u Respiracijskom centru i danima mehaničke ventilacije u odnosu na skupine

	Medijan (interkvartilni raspon)		Hodges – Lehmanova razlika medijana	95 % raspon pouzdanosti (CI)	P*
	Bez šećerne bolesti (n = 194)	Sa šećernom bolesti (n = 120)			
Dob [godine]	70 (62 – 76)	68,5 (63 – 73,5)	-1	-3 do 2	0,53
Broj dana hospitalizacije u RC	9 (6 – 14)	9 (6 – 12)	-1	-2 do 0	0,11
Broj dana mehaničke ventilacije	9 (5 – 13)	8 (5 – 11)	-1	-2 do 0	0,1

\*Mann Whitney U test. RC – Respiracijski centar

Ispitanicima su zabilježene vrijednosti laboratorijskih parametara pri prijemu i otpustu iz Respiracijskog centra. U skupini ispitanika bez šećerne bolesti sve ispitivane vrijednosti pri otpustu značajno su se razlikovale od odnosu na prijem. Pri otpustu bila je značajno niža vrijednost GUK-a (Wilcoxon test, P = 0,014; 95% raspon pouzdanosti razlike od -1,15 do -0,15). Pri otpustu bile su značajno više vrijednosti CRP-a (Wilcoxon test, P < 0,001; 95 %

#### 4. REZULTATI

raspon pouzdanosti razlike od 16,35 do 53,55), ureje (Wilcoxon test,  $P < 0,001$ ; 95 % raspon pouzdanosti razlike od 3,85 do 7,45) te kreatinina (Wilcoxon test,  $P < 0,001$ ; 95 % raspon pouzdanosti razlike od 9,5 do 40) (Tablica 3).

Tablica 3. Razlika laboratorijskih vrijednosti pri prijemu i otpustu unutar skupine ispitanika bez šećerne bolesti

		Medijan (interkvartilni raspon)		Hodges – Lehmanov a razlika medijana	95 % raspon pouzdanosti (CI)	P*
n		Prijem	Otpust			
Bez šećerne bolesti						
GUK [mmol/L]	192	8,55 (6,9 – 10,45)	7,75 (6 – 9,95)	-0,65	-1,15 do -0,15	<b>0,014</b>
CRP [mg/L]	192	135,75 (86,4 – 206,9)	167,7 (105,5 – 274,9)	35,15	16,35 do 53,55	<b>&lt; 0,001</b>
Urea [mmol/L]	189	8,8 (6,9 – 13,1)	14,1 (9,3 – 24,53)	5,45	3,85 do 7,45	<b>&lt; 0,001</b>
Kreatinin [μmol/L]	189	75 (70 – 80)	87 (77 – 102)	22,5	9,5 do 40	<b>&lt; 0,001</b>

\*Wilcoxon test. GUK – glukoza u krvi, CRP – C-reaktivni protein

U skupini ispitanika sa šećernom bolesti, pri otpustu su bile prisutne značajno niže vrijednosti GUK-a (Wilcoxon test,  $P < 0,001$ ; 95 % raspon pouzdanosti razlike od -3,8 do -1,4) u odnosu na prijem. Značajno više pri otpustu, bile su vrijednosti ureje (Wilcoxon test,  $P < 0,001$ ; 95 % raspon pouzdanosti razlike od 3,6 do 7,55) i kreatinina (Wilcoxon test,  $P = 0,007$ ; 95 % raspon pouzdanosti razlike od 4 do 34), u odnosu na prijem (Tablica 4).

Tablica 4. Razlika laboratorijskih vrijednosti pri prijemu i otpustu unutar skupine ispitanika sa šećernom bolesti

		Medijan (interkvartilni raspon)		Hodges – Lehmanova razlika medijana	95 % raspon pouzdanosti (CI)	P*
n		Prijem	Otpust			
Sa šećernom bolesti						
GUK [mmol/L]	118	14,1 (10,9 – 18,4)	11,45 (8,9 – 14,9)	-2,55	-3,8 do -1,4	<b>&lt; 0,001</b>
CRP [mg/L]	119	136,3 (91,28 – 181,28)	131,9 (76,13 – 219,23)	5,6	-16,7 do 27,2	0,59
Urea [mmol/L]	119	11,5 (8,18 – 16,9)	17,2 (8,9 – 29)	5,55	3,6 do 7,55	<b>&lt; 0,001</b>
Kreatinin [μmol/L]	119	89 (68 – 155,5)	113 (62,25 – 235,25)	17	4 do 34	<b>0,007</b>

\*Wilcoxon test. GUK – glukoza u krvi, CRP – C-reaktivni protein

Značajno više vrijednosti GUK-a zabilježene su kod ispitanika sa šećernom bolesti pri prijemu (Mann Whitney U test,  $P < 0,001$ ; 95 % raspon pouzdanosti razlike od 4,5 do 6,3) i pri otpustu (Mann Whitney U test,  $P < 0,001$ ; 95 % raspon pouzdanosti razlike od 2,6 do 4,4), u

#### 4. REZULTATI

odnosu na ispitanike bez šećerne bolesti. Značajno niže vrijednosti CRP-a pri otpustu bile su prisutne kod ispitanika sa šećernom bolesti (Mann Whitney U test,  $P = 0,004$ ; 95 % raspon pouzdanosti razlike od -64 do -11,9), u odnosu na ispitanike bez šećerne bolesti. Pri prijemu, kod ispitanika sa šećernom bolesti bile su prisutne značajno više vrijednosti ureje (Mann Whitney U test,  $P < 0,001$ ; 95 % raspon pouzdanosti razlike od 1 do 3,3) i kreatinina (Mann Whitney U test,  $P = 0,004$ ; 95 % raspon pouzdanosti razlike od 4 do 22), u odnosu na ispitanike bez šećerne bolesti (Tablica 5).

Tablica 5. Razlika laboratorijskih vrijednosti pri prijemu i otpustu između skupine ispitanika bez šećerne bolesti i sa šećernom bolesti

	n	Medijan (interkvartilni raspon)		Hodges – Lehmanova razlika medijana	95 % raspon pouzdanosti (CI)	P*
		Bez šećerne bolesti	Sa šećernom bolesti			
<b>GUK [mmol/L]</b>						
Prijem	193/118	8,5 (6,9 – 10,43)	14,1 (10,9 – 18,4)	5,4	4,5 do 6,3	<b>&lt; 0,001</b>
Otpust	192/119	7,75 (6 – 9,95)	11,6 (8,93 – 14,9)	3,5	2,6 do 4,4	<b>&lt; 0,001</b>
<b>CRP [mg/L]</b>						
Prijem	193/120	137 (86,5 – 207,1)	136,15 (91,45 – 181,05)	-3	-21,9 do 14,9	0,75
Otpust	192/119	167,7 (105,5 – 274,9)	131,9 (76,13 – 219,23)	-38,7	-64 do -11,9	<b>0,004</b>
<b>Urea [mmol/L]</b>						
Prijem	193/120	8,9 (7,05 – 13,1)	11,6 (8,25 – 16,9)	2,1	1 do 3,3	<b>&lt; 0,001</b>
Otpust	189/119	14,1 (9,3 – 24,53)	17,2 (8,9 – 29)	1,4	-1 do 4,1	0,25
<b>Kreatinin [<math>\mu</math>mol/L]</b>						
Prijem	193/120	77 (61 – 101,25)	89 (68 – 153)	13	4 do 22	<b>0,004</b>
Otpust	189/119	87 (58 – 220)	113 (62,25 – 235,25)	9	-6 do 27	0,23

\*Mann Whitney U test. GUK – glukoza u krvi, CRP – C-reaktivni protein

Ispitanicima su također zabilježene vrijednosti parametara plinske analize arterijske krvi pri prijemu i otpustu iz Respiracijskog centra. U skupini ispitanika bez šećerne bolesti, pri otpustu su zabilježene značajno više vrijednosti  $sO_2$  (Wilcoxon test,  $P < 0,001$ ; 95 % raspon pouzdanosti razlike od 3,15 do 7,35),  $pO_2$  (Wilcoxon test,  $P < 0,001$ ; 95 % raspon pouzdanosti razlike od 1,215 do 2,55) te  $pCO_2$  (Wilcoxon test,  $P < 0,001$ ; 95 % raspon pouzdanosti razlike od 1,8 do 2,815), u odnosu na vrijednosti pri prijemu. U skupini ispitanika sa šećernom bolesti također su pri otpustu bile prisutne značajno više vrijednosti  $sO_2$  (Wilcoxon test,  $P = 0,003$ ; 95 % raspon pouzdanosti razlike od 1,2 do 6,1),  $pO_2$  (Wilcoxon test,  $P = 0,01$ ; 95 % raspon

#### 4. REZULTATI

pouzdanosti razlike od 0,285 do 2,05) te pCO<sub>2</sub> (Wilcoxon test, P < 0,001; 95 % raspon pouzdanosti razlike od 1,125 do 2,145), u odnosu na vrijednosti pri prijemu (Tablica 6).

Tablica 6. Razlika vrijednosti parametara plinske analize arterijske krvi unutar skupine ispitanika bez šećerne bolesti i skupine ispitanika sa šećernom bolesti

Medijan (interkvartilni raspon)						
	n	Prijem	Otpust	Hodges – Lehmanova razlika medijana	95 % raspon pouzdanosti (CI)	P*
Bez šećerne bolesti						
sO <sub>2</sub> [%]	181	87 (77,65 – 93,78)	91,6 (86,7 – 95,8)	5,15	3,15 do 7,35	< <b>0,001</b>
pO <sub>2</sub> [kPa]	173	7,45 (5,84 – 10,43)	9,51 (7,85 – 11,83)	1,885	1,215 do 2,55	< <b>0,001</b>
pCO <sub>2</sub> [kPa]	173	4,96 (4,42 – 6,18)	7,35 (5,75 – 9,21)	2,3	1,8 do 2,815	< <b>0,001</b>
Sa šećernom bolesti						
sO <sub>2</sub> [%]	108	89,75 (79,85 – 94)	92,5 (88,15 – 95,6)	3,5	1,2 do 6,1	<b>0,003</b>
pO <sub>2</sub> [kPa]	105	8,54 (6,34 – 10,83)	9,47 (8,12 – 11,53)	1,16	0,285 do 2,05	<b>0,01</b>
pCO <sub>2</sub> [kPa]	105	5 (4,34 – 6,08)	6,47 (5,51 – 8,58)	1,605	1,125 do 2,145	< <b>0,001</b>

\*Wilcoxon test. sO<sub>2</sub> – saturacija kisikom, pO<sub>2</sub> – parcijalni tlak kisika, pCO<sub>2</sub> – parcijalni tlak ugljikovog dioksida

Nema značajnih razlika u vrijednostima plinske analize arterijske krvi pri prijemu i otpustu između skupina ispitanika sa i bez šećerne bolesti (Tablica 7).

#### 4. REZULTATI

Tablica 7. Razlika vrijednosti parametara plinske analize arterijske krvi između skupine ispitanika bez šećerne bolesti i sa šećernom bolesti

		Medijan (interkvartilni raspon)		Hodges – Lehmanova razlika medijana	95 % raspon pouzdanosti (CI)	P*
	n	Bez šećerne bolesti	Sa šećernom bolesti			
<b>sO<sub>2</sub> [%]</b>						
Prijem	193/117	87,2 (77,65 – 93,63)	89,7 (79,45 – 94)	1,5	-0,6 do 3,6	0,17
Otpust	182/108	91,7 (86,7 – 95,8)	92,5 (88,15 – 95,6)	0,4	-0,9 do 1,7	0,55
<b>pO<sub>2</sub> [kPa]</b>						
Prijem	185/113	7,45 (5,82 – 10,25)	8,5 (6,18 – 10,65)	0,59	-0,17 do 1,3	0,13
Otpust	178/107	9,54 (7,89 – 11,9)	9,5 (8,13 – 11,68)	0,025	-0,66 do 0,74	0,91
<b>pCO<sub>2</sub> [kPa]</b>						
Prijem	184/113	5,01 (4,4 – 6,13)	4,97 (4,34 – 6,07)	-0,03	-0,33 do 0,27	0,85
Otpust	177/107	7,32 (5,71 – 9,21)	6,46 (5,49 – 8,5)	-0,56	-1,14 do 0,02	0,06

\*Mann Whitney U test. sO<sub>2</sub> – saturacija kisikom, pO<sub>2</sub> – parcijalni tlak kisika, pCO<sub>2</sub> – parcijalni tlak ugljikovog dioksida

### 5. RASPRAVA

U Respiracijskom centru KBC-a Osijek od početka rada u ožujku 2020. do kraja 2020. godine bilo je hospitalizirano ukupno 518 bolesnika. Nakon isključivanja bolesnika s negativnim RT-PCR nalazom na SARS-CoV-2, bolesnika koji nisu bili mehanički ventilirani, onih smještenih nakon operativnih zahvata, s boravkom manjim od 24 sata te bolesnika s nepotpunom medicinskom dokumentacijom, u istraživanje je uključeno 314 bolesnika. Udio dijabetičara bio je 38,2 %, od kojih su svi imali šećernu bolest tipa 2. Nije bilo značajne razlike u trajanju hospitalizacije, mehaničke ventilacije, niti u smrtnosti između skupina sa i bez dijabetesa.

Većina ispitanika bili su muškarci (65,6 %), a medijan dobi svih ispitanika iznosi 69 godina. Gotovo svi ispitanici (92,4 %) imali su prisutan jedan ili više komorbiditeta, od kojih su najčešći bili hipertenzija (79,3 %), dijabetes (38,2 %) te kardiovaskularne bolesti (37,9 %). Hipertenzija, kronično bubrežno zatajenje i kardiovaskularni komorbiditeti značajno su češći u skupini ispitanika sa šećernom bolesti. Prema meta-analizi 42 studije iz Kine, Indije, Južne Koreje, Singapura, SAD-a i Italije, u JIL-u je također prisutan veći udio muškaraca (81 %) sa udjelom komorbiditeta od 61 % i slično rangiranim najčešćim komorbiditetima, iako uz nižu prevalenciju (hipertenzija 26 %, kardiovaskularne bolesti 18 %, dijabetes 17 %) (31). Prema drugoj meta-analizi koja analizira 28 studija iz Kine, SAD-a, Meksika i Europe, najčešći komorbiditeti u JIL-u su hipertenzija (51 %), pretilost (35 %) i dijabetes (30 %), a (32). Moguće objašnjenje za razliku u prevalenciji komorbiditeta mogu biti različite indikacije i smjernice za prijem u JIL u pojedinim ustanovama. U ovoj studiji nije uzeta u obzir pretilost kao komorbiditet zbog inkonzistencije bilježenja podataka o tjelesnoj masi i BMI u medicinskoj dokumentaciji KBC-a Osijek.

Medijan broja dana mehaničke ventilacije i broja dana provedenih u Respiracijskom centru iznosi 9, a ukupni mortalitet je 78 %. U prethodno navedenoj meta-analizi 28 studija, podatci su slični za duljinu trajanja mehaničke ventilacije i hospitalizacije u JIL-u, dok je ukupna smrtnost 28,3 % (prema najgorem scenariju 60 %) (32). Druga meta-analiza 26 studija navodi smrtnost koja varira od 13 do 73 % (skupna procjena 39 %) (33). Veći mortalitet u ovoj studiji treba promatrati uzevši u obzir podatak da je Respiracijski centar KBC-a Osijek raspolagao ograničenim ljudskim i prostornim resursima. Ova ograničenja imala su posebni značaj za vrijeme najvećeg maha pandemije kada su u KBC upućivani teško oboljeli pacijenti iz nekoliko okolnih županija koje mu gravitiraju. Tijekom tog perioda kapacitet Respiracijskog

## 5. RASPRAVA

centra bio je nedovoljan za smještaj svih bolesnika koji su imali indikaciju, stoga su pacijenti bili trijažirani te su se primali samo najteži i najhitniji slučajevi. S druge strane, broj zdravstvenog osoblja po hospitaliziranom pacijentu također je bio ograničen kao posljedica povećanog broja pacijenata, ali i nedostupnosti određenog broja medicinskih djelatnika zbog zaraze SARS-CoV-2. Istovremeno, u pokušaju stvaranja dodatnih kapaciteta, relativno stabilni pacijenti prijevremeno se otpuštaju na druge odjele. Slijedom navedenih događaja nedvojbeno dolazi do relativnog smanjenja kvalitete i kvantiteta pružene zdravstvene usluge, što dovodi do povećanog mortaliteta i može biti objašnjenje za veći mortalitet zabilježen u ovoj studiji (34).

U ovoj studiji zabilježene su značajno veće vrijednosti GUK-a pri prijemu u odnosu na otpust onutar obje skupine ispitanika. Značajno veće vrijednosti GUK-a imali su pacijenti sa šećernom bolesti i pri prijemu i pri otpustu. Više studija bavilo se problematikom hiperglikemije kod COVID-19 bolesnika (35 – 37). Kineska meta-analiza navodi postojanje značajno više razine GUK-a kod pacijenata s teškim oblikom bolesti u odnosu na one s blažim oblikom (35). Povišena razina glukoze zabilježena je kao nezavisan faktor rizika za predviđanje progresije i lošeg ishoda bolesti kod hospitaliziranih pacijenata. Prediktivna vrijednost bila je prisutna i kod dijabetičara i kod nedijabetičara (36, 37). Prema dostupnim podacima, preporučuje se održavanje ciljne vrijednosti GUK-a ispod 10 mmol/L kod dijabetičara te izbjegavanje hipoglikemije koja također može povećati smrtnost (37). Hiperglikemija se javlja kao posljedica lučenja hormona stresa (kortizol, katekolamini, hormon rasta, glukagon). Iako kratkotrajno ima pozitivan utjecaj, dugotrajna hiperglikemija negativno utječe na funkciju imunološkog sustava. Praćenje GUK-a i održavanje normoglikemije primjenjuje se u JIL-u u svrhu poboljšanja tijeka bolesti i ishoda liječenja (38, 39).

Dodatni faktor koji je u ovoj studiji mogao utjecati na povećane razine GUK-a pri otpustu je primjena kortikosteroidne terapije kod svih bolesnika u jednom periodu njihove hospitalizacije u Respiracijskom centru. Obzirom da je indicirano kod teškog oblika COVID-19, bolesnicima je kortikosteroidna terapija uvedena odmah po prijemu ili kasnije po pogoršanju stanja nakon uvođenja invazivne mehaničke ventilacije (40). Kortikosteroidi povećavaju endogenu proizvodnju glukoze i inzulinsku rezistenciju te inhibiraju proizvodnju inzulina u gušterači. Na taj način javlja se kortikosteroidima inducirana hiperglikemija (41).

Laboratorijski nalazi upalnog biomarkera CRP-a korisni su u procjeni progresije bolesti i kao rani prediktor teškog oblika COVID-19 (42). Povišena razina CRP-a (> 1 – 100 mg/L) povezana je s 7,9 % većim rizikom smrtnog ishoda i 13,2 % većim rizikom teškog COVID-19 (43). U ovom istraživanju skupina ispitanika sa šećernom bolesti pri otpustu je imala značajno



## 5. RASPRAVA

nižu razinu CRP-a u odnosu na skupinu bez šećerne bolesti. Ovaj rezultat u skladu je s nešto nižim mortalitetom zabilježenim u skupini dijabetičara. Jedno od mogućih objašnjenja je učestalija primjena antihipertenziva (naročito ACE-inhibitora i blokatora angiotenzinskih receptora) u ovoj skupini zbog većeg udjela hipertenzije i kardiovaskularnih komorbiditeta. Ovi lijekovi smanjuju razinu oksidativnog stresa i CRP-a (44). Još jedno moguće objašnjenje je primjena antidijabetika kao što su metformin i agonisti GLP-1 receptora za koje je također pokazano da mogu smanjiti razinu CRP-a (45).

Ureja i kreatinin laboratorijski su pokazatelji bubrežne funkcije. Akutno zatajenje bubrega česta je komplikacija COVID-19 koja se javlja kod hospitaliziranih bolesnika. Incidencija kod težih oblika bolesti (naročito ARDS-a i kod invazivne mehaničke ventilacije) kreće se od 14 – 35 %. Akutno zatajenje bubrega povezano je s direktnom ozljedom nastalom ulaskom SARS-CoV-2 putem ACE2 receptora, disbalansom RAAS sustava, povišenom razinom proinflammatoryh citokina, trombotskim događajima te ostalim nespecifičnim mehanizmima. Značajan je faktor rizika za smrtni ishod COVID-19 (46). U ovoj studiji, skupina ispitanika sa šećernom bolesti imala je značajno više vrijednosti ureje i kreatinina pri prijemu u odnosu na skupinu bez šećerne bolesti. Također su bile prisutne i više razine pri otpustu, ali ne statistički značajne. Ovi rezultati vjerojatno ne ukazuju na veću incidenciju akutnog bubrežnog zatajenja kod dijabetičara s COVID-19 u odnosu na nedijabetičare jer se mogu objasniti činjenicom da je kod dijabetičara česta dijabetička nefropatija koja se manifestira slabljenjem bubrežne funkcije i povećanjem navedenih parametara (47). Prema meta-analizi 26 studija, incidencija akutnog bubrežnog zatajenja iznosila je 22 – 36 %, od čega je bilo 22 % dijabetičara. Studija nije identificirala dijabetes kao rizični čimbenik za akutno bubrežno zatajenje kao ni za smrtnost (48). S druge strane, američka studija navodi dijabetes kao značajan rizični čimbenik za akutno bubrežno zatajenje (49).

Plinska analiza aterijske krvi koristi se u JIL-u u svrhu procjene respiratorne funkcije. Praćenje parametara oksigenacije posebno je značajno kod invazivno mehanički ventiliranih bolesnika te se, prateći progresiju ovih parametara, prilagođavaju postavke ventilacije (50). U nacionalnoj multicentričnoj studiji iz Nizozemske (PRoVENT-COVID), najkorišteniji mod na početku invazivne ventilacije bila je tlakom kontrolirana ventilacija (51). U ovom istraživanju zabilježene su značajno poboljšane vrijednosti parametara oksigenacije ( $sO_2$ ,  $pO_2$ ) pri otpustu unutar obje skupine, u odnosu na prijem. Vrijednosti  $pCO_2$  također su bile veće pri otpustu unutar obje skupine. Između dvije skupine ispitanika nije bilo značajnih razlika u parametrima ni pri prijemu ni pri otpustu. Poboljšani parametri oksigenacije odgovaraju primjeni povećanih

## 5. RASPRAVA

koncentracija kisika kod invazivno mehanički ventiliranih pacijenata. Povećanje razine  $p\text{CO}_2$  odgovara progresiji bolesti s povećanjem ventilacijski mrtvog prostora te povećanim desno-lijevim shuntom (52).

## 6. ZAKLJUČAK

### 6. ZAKLJUČAK

Temeljem provedenog istraživanja na COVID-19 bolesnicima u Respiracijskom centru KBC-a Osijek i dobivenih rezultata mogu se izvesti sljedeći zaključci:

1. Učestalost šećerne bolesti kod mehanički ventiliranih COVID-19 bolesnika je visoka.
2. Nije bilo razlike u smrtnosti, trajanju hospitalizacije u JIL-u ni u trajanju mehaničke ventilacije između COVID-19 bolesnika sa i bez šećerne bolesti.
3. Broj komorbiditeta bio je visok, a najčešći su bili hipertenzija, dijabetes i kardiovaskularne bolesti.
4. COVID-19 bolesnici sa šećernom bolesti češće su imali hipertenziju, kronično bubrežno zatajenje i kardiovaskularne komorbiditete.
5. Nije bilo razlike u spolu i dobi između bolesnika sa i bez šećerne bolesti.
6. Bolesnici sa šećernom bolesti pri prijemu su imali značajno više vrijednosti GUK-a, ureje i kreatinina u odnosu na bolesnike bez šećerne bolesti.
7. Bolesnici sa šećernom bolesti pri otpustu su imali značajno više vrijednosti GUK-a, a značajno niže vrijednosti CRP-a.

### 7. SAŽETAK

**Cilj istraživanja:** Ispitati učestalost šećerne bolesti kod mehanički ventiliranih COVID-19 bolesnika te ispitati postoji li razlika u dobi, spolu, i prisutnim komorbiditetima između skupine bolesnika bez šećerne bolesti i sa šećernom bolesti. Ispitati razliku duljine hospitalizacije i ishoda liječenja između dviju skupina COVID-19 bolesnika.

**Nacrt studije:** Presječno istraživanje.

**Ispitanici i metode:** U istraživanje je uključeno 314 SARS-CoV-2 pozitivnih bolesnika hospitaliziranih u Respiracijski centar KBC-a Osijek u 2020. godini. Podijeljeni su skupinu bolesnika bez šećerne bolesti i sa šećernom bolesti na temelju postojeće dijagnoze u medicinskoj dokumentaciji. Prikupljeni su podatci iz povijesti bolesti i terapijskih listi te su analizirane razlike između dviju skupina. Korištene statističke metode su: Hi-kvadrat test, Mann Whitney U test i Wilcoxon test.

**Rezultati:** Medijan dobi svih bolesnika je 69 godina, a najučestaliji komorbiditet je hipertenzija (79,3 %). Šećernu bolest imalo je 38,2 % (120) bolesnika. Bolesnici sa šećernom bolesti značajno češće su imali hipertenziju, kronično bubrežno zatajenje i kardiovaskularne komorbiditete. Bolesnici sa šećernom bolesti imali su značajno više vrijednosti GUK-a, ureje i kreatinina pri prijemu, a pri otpustu značajno više vrijednosti GUK-a i niže vrijednosti CRP-a.

**Zaključak:** Nije bilo razlike u trajanju hospitalizacije u JIL-u ni u ishodu liječenja između COVID-19 bolesnika sa i bez šećerne bolesti.

**Ključne riječi:** COVID-19, jedinica intenzivnog liječenja, dijabetes, mortalitet, mehanička ventilacija

## 8. SUMMARY

### 8. SUMMARY

#### **THE EFFECT OF DIABETES ON THE OUTCOME OF TREATMENT OF PNEUMONIA CAUSED BY COVID-19 INFECTION IN RESPIRATORY CENTER KBC OSIJEK**

**Objectives:** The aim of this study was to investigate the prevalence of diabetes in mechanically ventilated COVID-19 patients and to test for differences in age, sex and comorbidities between patients without diabetes and with diabetes. To investigate the duration of ICU stay and outcome and test for differences between the two groups of COVID-19 patients.

**Study design:** Cross-sectional study

**Participants and methods:** The study included 314 SARS-Cov-2 positive patients hospitalized in ICU of the Clinical Hospital Center Osijek during 2020. The patients were divided in groups of patients without or with diabetes according to available diagnosis in medical documentation. The data was obtained from medical records history and therapeutic lists and tested for differences between the two groups. Statistical analysis was performed using Chi-square test, Mann Whitney U test and Wincoxon test.

**Results:** The median age of patients was 69 years and hypertension was the most frequent comorbidity (79,3 %). 38,2 % (120) of patients had diabetes. Patients with diabetes had significantly higher frequency of hypertension, chronic renal failure and cardiovascular comorbidities. Patients with diabetes had significantly higher levels of blood glucose, urea and creatinine upon admission. They also had significantly higher levels of blood glucose and significantly lower levels of CRP upon release.

**Conclusion:** There were no significant differences in duration of ICU stay nor in the outcome of treatment between COVID-19 patients with and without diabetes.

**Keywords:** COVID-19, intensive care unit, diabetes, mortality, mechanical ventilation

## 9. LITERATURA

### 9. LITERATURA

1. Parasher A. COVID-19: Current understanding of its Pathophysiology, Clinical presentation and Treatment. *Postgrad Med J*. 2021;97(1147):312-320.
2. Machhi J, Herskovitz J, Senan AM, et al. The Natural History, Pathobiology, and Clinical Manifestations of SARS-CoV-2 Infections. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2020;15(3):359-386.
3. Jurak I, Rukavina T, Vugrek O. Successful sequencing of the first SARS-CoV-2 genomes from Croatian patients. *Croat Med J*. 2020;61(3):302-303.
4. Mohamadian M, Chiti H, Shoghli A, Biglari S, Parsamanesh N, Esmaeilzadeh A. COVID-19: Virology, biology and novel laboratory diagnosis. *J Gene Med*. 2021;23(2):e3303.
5. Triggler CR, Bansal D, Ding H, et al. A Comprehensive Review of Viral Characteristics, Transmission, Pathophysiology, Immune Response, and Management of SARS-CoV-2 and COVID-19 as a Basis for Controlling the Pandemic. *Front Immunol*. 2021;12:631139.
6. Lopes LR, de Mattos Cardillo G, Paiva PB. Molecular evolution and phylogenetic analysis of SARS-CoV-2 and hosts ACE2 protein suggest Malayan pangolin as intermediary host. *Braz J Microbiol*. 2020;51(4):1593-1599.
7. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*. 2020;382(16):1564-1567.
8. Johansson MA, Quandelacy TM, Kada S, et al. SARS-CoV-2 Transmission From People Without COVID-19 Symptoms. *JAMA Netw Open*. 2021;4(1):e2035057.
9. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis*. 2020;34:101623.

## 9. LITERATURA

10. Borges do Nascimento IJ, O'Mathúna DP, von Groote TC, et al. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic: an overview of systematic reviews. *BMC Infect Dis.* 2021;21(1):525.
11. Seyed Hosseini E, Riahi Kashani N, Nikzad H, Azadbakht J, Hassani Bafrani H, Haddad Kashani H. The novel coronavirus Disease-2019 (COVID-19): Mechanism of action, detection and recent therapeutic strategies. *Virology.* 2020;551:1-9.
12. Lai CKC, Lam W. Laboratory testing for the diagnosis of COVID-19. *Biochem Biophys Res Commun.* 2021;538:226-230.
13. Swiss Society Of Intensive Care Medicine. Recommendations for the admission of patients with COVID-19 to intensive care and intermediate care units (ICUs and IMCUs). *Swiss Med Wkly.* 2020;150:w20227.
14. Halacli B, Kaya A, Topeli A. Critically-ill COVID-19 patient. *Turk J Med Sci.* 2020;50(SI-1):585-591.
15. Li X, Ma X. Acute respiratory failure in COVID-19: is it "typical" ARDS?. *Crit Care.* 2020;24(1):198.
16. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med.* 2020;46(5):854-887.
17. Fang X, Li S, Yu H, et al. Epidemiological, comorbidity factors with severity and prognosis of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Aging (Albany NY).* 2020;12(13):12493-12503.
18. Kim L, Garg S, O'Halloran A, et al. Risk Factors for Intensive Care Unit Admission and In-hospital Mortality Among Hospitalized Adults Identified through the US Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)-Associated Hospitalization Surveillance Network (COVID-NET). *Clin Infect Dis.* 2021;72(9):e206-e214.

## 9. LITERATURA

19. Velavan TP, Meyer CG. Mild versus severe COVID-19: Laboratory markers. *Int J Infect Dis.* 2020;95:304-307.
20. Phua J, Weng L, Ling L, et al. Intensive care management of coronavirus disease 2019 (COVID-19): challenges and recommendations. *Lancet Respir Med.* 2020;8(5):506-517.
21. Covino M, Sandroni C, Santoro M, et al. Predicting intensive care unit admission and death for COVID-19 patients in the emergency department using early warning scores. *Resuscitation.* 2020;156:84-91.
22. Kumar A, Kumar N, Kumar A, Kumar A. COVID-19 pandemic and the need for objective criteria for ICU admissions. *J Clin Anesth.* 2020;66:109945.
23. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas, 9th edn.* Brussels, Belgium: 2019. Dostupno na adresi:<https://www.diabetesatlas.org>. Datum pristupa: 18.06.2021.
24. Pearson-Stuttard J, Blundell S, Harris T, Cook DG, Critchley J. Diabetes and infection: assessing the association with glycaemic control in population-based studies. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4(2):148-158.
25. Feldman EL, Savelieff MG, Hayek SS, Pennathur S, Kretzler M, Pop-Busui R. COVID-19 and Diabetes: A Collision and Collusion of Two Diseases. *Diabetes.* 2020;69(12):2549-2565.
26. Chee YJ, Tan SK, Yeoh E. Dissecting the interaction between COVID-19 and diabetes mellitus. *J Diabetes Investig.* 2020;11(5):1104-1114.
27. Hussain A, Bhowmik B, do Vale Moreira NC. COVID-19 and diabetes: Knowledge in progress. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;162:108142.
28. Varikasuvu SR, Dutt N, Thangappazham B, Varshney S. Diabetes and COVID-19: A pooled analysis related to disease severity and mortality. *Prim Care Diabetes.* 2021;15(1):24-27.



## 9. LITERATURA

29. Taher N, Huda MS, Chowdhury TA. COVID-19 and diabetes: What have we learned so far?. *Clin Med (Lond)*. 2020;20(4):e87-e90.
30. Marušić M, urednik. *Uvod u znanstveni rad u medicini*. 5. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2013.
31. Espinosa OA, Zanetti ADS, Antunes EF, Longhi FG, Matos TA, Battaglini PF. Prevalence of comorbidities in patients and mortality cases affected by SARS-CoV2: a systematic review and meta-analysis. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2020;62:e43.
32. Chang R, Elhousseiny KM, Yeh YC, Sun WZ. COVID-19 ICU and mechanical ventilation patient characteristics and outcomes-A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021;16(2):e0246318.
33. Hasan SS, Capstick T, Ahmed R, et al. Mortality in COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome and corticosteroids use: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Respir Med*. 2020;14(11):1149-1163.
34. Tyrrell CSB, Mytton OT, Gentry SV, et al. Managing intensive care admissions when there are not enough beds during the COVID-19 pandemic: a systematic review. *Thorax*. 2021;76(3):302-312.
35. Chen J, Wu C, Wang X, Yu J, Sun Z. The Impact of COVID-19 on Blood Glucose: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:574541.
36. Wu J, Huang J, Zhu G, et al. Elevation of blood glucose level predicts worse outcomes in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020;8(1):e001476.
37. Singh AK, Singh R. Does poor glucose control increase the severity and mortality in patients with diabetes and COVID-19?. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(5):725-727.

## 9. LITERATURA

38. Ingels C, Vanhorebeek I, Van den Berghe G. Glucose homeostasis, nutrition and infections during critical illness. *Clin Microbiol Infect.* 2018;24(1):10-15.
39. Ceriello A. Hyperglycemia and COVID-19: What was known and what is really new?. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;167:108383.
40. Li G. Inpatient use of glucocorticoids may mediate the detrimental effect of new-onset hyperglycemia on COVID-19 severity. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;168:108441.
41. Tamez-Pérez HE, Quintanilla-Flores DL, Rodríguez-Gutiérrez R, González-González JG, Tamez-Peña AL. Steroid hyperglycemia: Prevalence, early detection and therapeutic recommendations: A narrative review. *World J Diabetes.* 2015;6(8):1073-1081.
42. Ponti G, Maccaferri M, Ruini C, Tomasi A, Ozben T. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2020;57(6):389-399.
43. Izcovich A, Ragusa MA, Tortosa F, et al. Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: A systematic review. *PLoS One.* 2020;15(11):e0241955.
44. Silva IVG, de Figueiredo RC, Rios DRA. Effect of Different Classes of Antihypertensive Drugs on Endothelial Function and Inflammation. *Int J Mol Sci.* 2019;20(14):3458.
45. Katsiki N, Ferrannini E. Anti-inflammatory properties of antidiabetic drugs: A "promised land" in the COVID-19 era?. *J Diabetes Complications.* 2020;34(12):107723.
46. Gabarre P, Dumas G, Dupont T, Darmon M, Azoulay E, Zafrani L. Acute kidney injury in critically ill patients with COVID-19. *Intensive Care Med.* 2020;46(7):1339-1348.
47. Qi C, Mao X, Zhang Z, Wu H. Classification and Differential Diagnosis of Diabetic Nephropathy. *J Diabetes Res.* 2017;2017:8637138.

## 9. LITERATURA

48. Kolhe NV, Fluck RJ, Selby NM, Taal MW. Acute kidney injury associated with COVID-19: A retrospective cohort study. *PLoS Med.* 2020;17(10):e1003406.
49. Hirsch JS, Ng JH, Ross DW, et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney Int.* 2020;98(1):209-218.
50. Fichtner F, Moerer O, Weber-Carstens S, et al. Clinical Guideline for Treating Acute Respiratory Insufficiency with Invasive Ventilation and Extracorporeal Membrane Oxygenation: Evidence-Based Recommendations for Choosing Modes and Setting Parameters of Mechanical Ventilation. *Respiration.* 2019;98(4):357-372.
51. Botta M, Tsonas AM, Pillay J, et al. Ventilation management and clinical outcomes in invasively ventilated patients with COVID-19 (PRoVENT-COVID): a national, multicentre, observational cohort study. *Lancet Respir Med.* 2021;9(2):139-148.
52. Brochard L, Martin GS, Blanch L, et al. Clinical review: Respiratory monitoring in the ICU - a consensus of 16. *Crit Care.* 2012;16(2):219.

## 10. ŽIVOTOPIS

### Opći podatci:

- Ime i prezime: Antonio Cukrov
- Medicinski fakultet Osijek, J. Huttlera 4, 31 000 Osijek
- Email: acukrov@hotmail.com
- Datum i mjesto rođenja: 19. lipanj 1996., Split
- Adresa: Dr. Ante Starčevića 23 b, 21 220 Trogir
- Mobilni telefon: 091 124 4411

### Školovanje:

- 2015. – 2021. Sveučilišni integrirani preddiplomski i diplomski studij Medicine, Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku
- 2011. – 2015. Srednja pomorska škola Split, smjer: Pomorska nautika