

# COVID-19 i šećerna bolest

---

Hodak, Iva

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:219437>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-11**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



Iva Hodak

# COVID-19 i šećerna bolest

## DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2021.

Ovaj diplomski rad je prijavljen na kolegiju Opća klinička biokemija Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen na Zavodu za medicinsku biokemiju i hematologiju pod stručnim vodstvom prof. dr. sc. Roberte Petlevski.

*Zahvaljujem se dragome Bogu na vodstvu i darovanoj snazi tijekom ovih godina studija.*

*Hvala mome suprugu Krunoslavu i cijeloj mojoj obitelji na ogromnoj podršci i ljubavi, razumijevanju i svim ohrabrenjima tijekom cijelog studiranja. Bez vas ovo ne bi bilo moguće.*

*Hvala i mojoj mentorici prof. dr. sc. Roberti Petlevski na ukazanom povjerenju, stručnom vodstvu i pomoći prilikom izrade ovog diplomskog rada.*

# Sadržaj

1. UVOD .....	1
1.1. COVID-19 .....	1
1.1.2. Struktura SARS-CoV-2 .....	2
1.1.3. Patogeneza bolesti COVID-19 .....	3
1.2. Šećerna bolest .....	4
1.2.1. Tip 1 i tip 2 šećerne bolesti .....	5
1.2.2. Ostali specifični tipovi šećerne bolesti .....	5
1.2.3. Simptomi i komplikacije šećerne bolesti .....	6
2. OBRAZLOŽENJE TEME .....	8
3. MATERIJALI I METODE .....	9
4. REZULTATI I RASPRAVA .....	10
4.1. Šećerna bolest i akutne viralne pandemije u prošlosti .....	10
4.2. Šećerna bolest i COVID-19 .....	10
4.2.1. Potencijalni mehanizmi .....	10
4.2.1.1. Upala i inzulinska rezistencija .....	12
4.2.1.2. Imunološki sustav .....	14
4.2.1.3. ACE2 .....	17
4.2.1.4. Hemoglobin A1c .....	19
4.2.1.5. Funkcija i struktura pluća .....	20
4.3. Laboratorijska dijagnostika .....	20
4.3.1. Laboratorijska dijagnostika i praćenje tijeka šećerne bolesti .....	20
4.3.2. Laboratorijska dijagnostika bolesti COVID-19 .....	21
4.3.3. Laboratorijsko praćenje bolesti COVID-19 .....	23
4.4. Prevencija i liječenje COVID-a kod dijabetičara .....	27
5. ZAKLJUČCI .....	31
6. LITERATURA .....	32
7. SAŽETAK/SUMMARY .....	35
7.1. Sažetak .....	35
7.2. Summary .....	36
8. PRILOZI .....	37
8.1. Popis kratica .....	37
Temeljna dokumentacijska kartica/Basic documentation card	

# 1. UVOD

## 1.1. COVID-19

Krajem prosinca 2019. u Wuhanu, glavnom gradu kineske provincije Hubei, izbila je epidemija respiratornih infekcija nepoznate etiologije koja se vrlo brzo počela širiti globalno. Svjetska zdravstvena organizacija je u veljači 2020. službeno imenovala epidemijsku bolest COVID-19 (engl. *coronavirus disease-19*), uzrokovanu novim koronavirusom SARS-CoV-2 (engl. *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*), a u ožujku 2020. proglasila je globalnu pandemiju, samo tri mjeseca od njezina pojavljivanja. (Dao i sur., 2020; Wang i sur., 2020)

Koronavirusi su skupina virusa koji uzrokuju respiratorne i crijevne infekcije kod životinja i ljudi. Koronavirusi koji uzrokuju infekcije kod ljudi prvi put su otkriveni 1960-ih, životinjskog su podrijetla, a ime su dobili po krunastoj strukturi koju tvore strukturni spike proteini na površini virusa koji su važni za njihovu infektivnost. Većina koronavirusa izaziva blage respiratorne simptome slične prehladi, međutim SARS-CoV (koronavirus s teškim akutnim respiratornim sindromom) i MERS-CoV (koronavirus bliskoistočnog respiratornog sindroma) koji su se pojavili 2002. i 2012. te novi SARS-CoV-2 mogu biti životno opasni za novorođenčad, starije i imunokompromitirane osobe. (Chung i sur., 2021; Cui i sur., 2019)

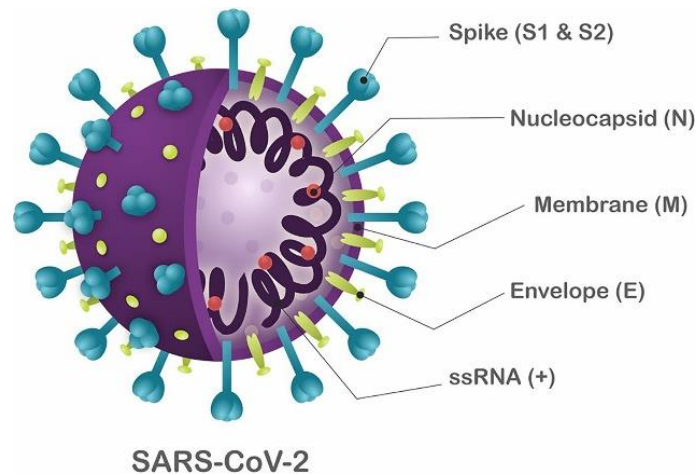
SARS-CoV-2 je najnoviji koronavirus koji uzrokuje bolesti u ljudi, a smatra se da se prirodno razvio iz koronavirusa šišmiša. Iako je SARS-CoV-2 manje smrtonosan od SARS-CoV, prenosi se puno lakše i brže (kapljičnim putem, aerosolom, direktnim kontaktom, fekalno-oralnim prijenosom), a dugo razdoblje inkubacije i nepostojeći do umjereni simptomi čine identifikaciju, traganje i liječenje bolesti neočekivano teškim. SARS-CoV-2 pretežno inficira dišne putove, izazivajući blage simptome do težih, poput akutnog respiratornog sindroma koji može rezultirati zatajenjem organa koje na kraju dovodi do smrti. Najčešći simptomi bolesti COVID-19 su vrućica, suhi kašalj, umor i dispneja, dok su teški simptomi popraćeni sistemskom infekcijom i upalom pluća. (Chung i sur., 2021; Harrison i sur., 2020; Cui i sur., 2019)

U vrijeme pisanja ovog rada, pandemija COVID-19 zahvatila je 219 zemalja i teritorija širem svijeta i prouzročila 3 014 752 smrtnih slučajeva od ukupno 140 633 434 zaraženih ljudi. (<https://www.worldometers.info/>)

### 1.1.2. Struktura SARS-CoV-2

SARS-CoV-2 je novootkriveni virus iz roda  $\beta$ -koronavirusa čiji je genom jednolančana pozitivna RNA građena od 27-32 kb što ju čini većom od ostalih RNA virusa. Genom SARS-CoV-2 je 96% identičan onome kod koronavirusa šišmiša (BatCoV) RaTG13 i 80% identičan genomu SARS-CoV. (Pillay, 2020)

Kapsida, proteinski omotač oko genoma, je građena od nukleokapsidnog proteina (N), a oko nje se još nalazi ovojnica povezana s tri strukturalna proteina: membranski protein (M), spike protein (S) i protein ovojnice (E) (slika 1.). Uz ova četiri strukturalna proteina, SARS-CoV-2 sadrži još šesnaest nestrukturnih proteina (nsp1-16) koji čine proteaze, RNA-ovisne RNA polimeraze, nukleazu, helikazu i metiltransferazu. (Wang i sur., 2020)



Slika 1. Struktura virusa SARS-CoV-2

(<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2020.01818/full>)

Najzastupljeniji je M protein koji pruža strukturalnu potporu dok je E protein mali membranski protein koji je neophodan za sklapanje i oslobađanje viriona. Kao i kod ostalih virusa, genom SARS-CoV-2 kodira za proteine koji im omogućuju ulazak u stanicu domaćina, što su u slučaju svih koronavirusa spike proteini (od engleske riječi spike za šiljak) koji strše iz virusne čestice dajući tako virusu krunastu strukturu prema kojoj su i dobili ime. (Pillay, 2020)

Spike protein je homotrimerni fuzijski protein klase I koji se sastoji od dvije podjedinice, S1 i S2, čije su funkcije vezanje na receptor stanice domaćina i fuzija membrana virusa i stanice domaćina. Između S1 i S2 podjedinica nalazi se S2' mjesto cijepanja spike glikoproteina gdje kod svih koronavirusa proteaze domaćina cijepaju to mjesto što je nužno za aktivaciju proteina koji su presudni za fuziju membrana virusa i stanice domaćina. Različite vrste

koronavirusa koriste posebne domene u S1 podjedinici za prepoznavanje različitih receptora. SARS-CoV i SARS-CoV-2, kako bi ušli u stanicu domaćina, prepoznaju receptorski enzim konvertazu angiotenzina 2 (ACE2) na stanicama domaćina putem domene koja veže receptor (engl. *receptor binding domain*, RDB) S1 podjedinice. (Pillay, 2020; Wang i sur., 2020)

### 1.1.3. Patogeneza bolesti COVID-19

ACE2 je glavni receptor za virusni spike protein koji pruža ulaznu točku SARS-CoV-2 širokom spektru ljudskih stanica. Uz ACE2, ulazni receptori za virus su također i DC-SIGN (CD209), CD147 i L-SIGN (CD209L). DC-SIGN i L-SIGN su članovi C-tipa lektinske superporodice i posrednici su u virusnoj patogenezi. L-SIGN je visoko izražen u alveolarnim stanicama tipa II i endotelnim stanicama pluća, jetre i limfnih čvorova, dok je DC-SIGN prvenstveno izražen u dendritičkim stanicama i tkivno rezidentnim makrofagima, uključujući i alveolarne, dermalne makrofage i mononuklearne stanice periferne krvi. CD147 je transmembranski glikoprotein tipa II koji pripada superporodici imunoglobulina i igra značajnu ulogu u međustaničnom prepoznavanju u imunologiji i staničnoj diferencijaciji, a prisutan je u eritrocitima i endotelnim stanicama mozga. Lijekovi koji ometaju interakciju spike proteina i ovih ulaznih točaka mogu inhibirati virusnu invaziju. (Amraei i sur., 2021; Esakandari i sur., 2020; Qiao i sur., 2020)

ACE2 se, kao glavna meta SARS-CoV-2, nalazi u mnogim vrstama stanica i tkiva, uključujući pluća, krvne žile, srce, jetru, bubrege i gastrointestinalni trakt. Prisutan je i u epitelu koji oblaže pluća, nos i usta, a visoko je izražen i u pneumocitima tipa II, važnim stanicama smještenih u alveolama. Regulacija krvnog tlaka i upale glavne su funkcije lokalnog ACE2 pretvaranjem angiotenzina II (Ang II) u druge molekule koje neutraliziraju učinke Ang II. U kompeticiji je s angiotenzin konvertazom (ACE) u hidrolizi neaktivnog dekaeptida angiotenzina I (Ang I). ACE2 hidrolizira Ang I u nonapeptid Ang(1-9) i smanjuje raspoloživi Ang I koji bi ACE pretvorio u Ang II. Također hidrolizira Ang II i Ang(1-9) u Ang(1-7) koji je za razliku od Ang II vazodilatator s protuupalnim učincima, a djeluje preko Mas receptora. Dakle, ACE2 je negativni regulator lokalnog renin-angiotenzinskog sustava u plućima i drugim tkivima. Vežanjem na ACE2, SARS-CoV-2 ometa enzim pri obavljanju svoje normalne funkcije i inhibira hidrolizu Ang I i Ang II. Prirodno se u plućnom tkivu ACE nalazi u visokim koncentracijama pa će u nedostatku ACE2 ACE biti aktivniji zbog dostupnijeg Ang I i nastajat će više Ang II. Povišene lokalne razine Ang II oštećuju krvne žile uzrokujući upalu i ozljedu tkiva i iz tog se razloga smatra da renin-angiotenzinski sustav ima ozbiljnu ulogu u patogenezi

bolesti COVID-19. Iz toga se može zaključiti kako je glavni razorni čimbenik u bolesnika s teškim COVID-om abnormalna i visoka aktivnost lokalnog Ang II. Lijekovi koji inhibiraju ACE (ACEI lijekovi) kao ramipril, lizinopril i enalapril mogu spriječiti ozljede uzrokovane Ang II inhibiranjem njegove proizvodnje. (Esakandari, 2020)

Uz ACE2 postoje i drugi enzimi koji su sposobni hidrolizirati Ang I ili Ang(1-9) do Ang(1-7) kao što su neprilizin, prolilkarboksipeptidaza i prolilendopeptidaza. Čini se da bi se učinci smanjenog ACE2 mogli nadoknaditi ako bi se aktivnost ovih enzima povećala u plućima osoba s COVID-19. Od spomenutih enzima, otkrivene su veće razine ekspresije neprilizina u plućnom tkivu, posebno u membrani plućnih epitelnih stanica, a osim negativnog učinka na proizvodnju Ang II, on cijepa i inaktivira neke druge vazoaktivne peptide poput supstance P i endotelina. Također razgrađuje i inaktivira bradikinin koji uzrokuje kontrakciju nevaskularnog glatkog mišića bronha i crijeva i koji može igrati ulogu u mehanizmu boli. Tako se neprilizin može smatrati potencijalnom metom za kontrolu težine COVID-19 bolesti.

I prolilkarboksipeptidaza i prolilendopeptidaza su lizosomalne i citosolne peptidaze koje su uglavnom eksprimirane u leukocitima, ali su otkrivene i u plućima, jetri i bubrezima. Zbog svojih uloga u razgradnji i sazrijevanju različitih peptida, oba enzima se mogu smatrati zaštitnim sredstvima protiv Ang II induciranih ozljeda zbog njegove pretvorbe u Ang(1-7). (Esakandari, 2020)

## 1.2. Šećerna bolest

Šećerna bolest naziva se globalnom epidemijom jer broj oboljelih osoba u svijetu raste na razine koje su bile nezamislive prije samo nekoliko desetljeća. Svjetske procjene govore da 463 milijuna osoba u dobi između 20 i 79 godina živi sa šećernom bolešću. U Europi od šećerne bolesti boluje 59 milijuna osoba, a prema podacima CroDiab Registra osoba sa šećernom bolešću, u Hrvatskoj je u 2019. bilo 315.298 oboljelih osoba čiji se broj povećava iz godine u godinu. Šećerna bolest je četvrti vodeći uzrok smrti s udjelom od 5.4% u 2018. godini. (<https://www.hzjz.hr/>)

Šećerna bolest (lat. *diabetes mellitus*) kronični je metabolički sindrom nastao zbog apsolutnog i/ili relativnog manjka inzulina, a karakteriziran je kroničnom hiperglikemijom koju prate poremećaji u metabolizmu ugljikohidrata, masti i proteina. Manjak inzulina uzrokuje niz patoloških promjena: glukoza ne može ući u stanice mišića i adipocite, pojačana je glikogenoliza, a inhibirana glikogeneza i metabolizam glukoza-6-fosfata putem pentoznog ciklusa te je smanjena glikoliza. Sve to dovodi do povećanja koncentracije glukoze u krvi.



Također je inhibirana lipogeneza, a pojačana lipoliza zbog koje se stvara više acetil-CoA, inhibiran je ciklus limunske kiseline i inhibirana je sinteza proteina. Te metaboličke promjene imaju kao posljedicu stvaranje ketonskih spojeva (iz acetil-CoA), povećanje koncentracije slobodnih masnih kiselina, triglicerida i kolesterola u krvi (lipoliza) te porast koncentracije aminokiselina u krvi (smanjena sinteza proteina). (Štraus i Petlevski, 2009)

### 1.2.1. Tip 1 i tip 2 šećerne bolesti

Prema svjetskoj zdravstvenoj organizaciji dva su glavna tipa šećerne bolesti: Tip 1 šećerne bolesti u kojem razaranje  $\beta$ -stanica obično dovodi do potpunog manjka inzulina (uzrok može biti autoimunosni ili idiopatski) i Tip 2 šećerne bolesti u kojem dolazi do nedostatnog lučenja inzulina s inzulinskom rezistencijom ili bez nje. (Štraus i Petlevski, 2009)

Tip 1 je ovisan o inzulinu i čini 5-10% svih oboljelih od šećerne bolesti. Obično se razvija u djece i ljudi mlađih od 30 godina pa se ovaj tip naziva i juvenilni dijabetes, a kod više od 50% pacijenata se tip 1 dijagnosticira u dječjoj ili mladenačkoj dobi. Razlikuju se dva podtipa, idiopatski i češći, autoimuni oblik. Uzroci nastanka idiopatskog oblika nisu u potpunosti razjašnjeni, a pretpostavlja se da je riječ o genetskoj predispoziciji povezanoj s nekim čimbenicima iz okoliša, prehranom, perinatalnim faktorima ili virusima. (Đurović i sur., 2014)

Tip 2 je neovisan o inzulinu, a javlja se u gotovo 80% oboljelih od šećerne bolesti. Budući da se najčešće javlja u ljudi starijih od 40 godina, još se naziva odrasli tip dijabetesa. Oboljeli imaju relativan nedostatak sekrecije inzulina, što je posljedica rezistencije tkiva na djelovanje inzulina. Njihove  $\beta$ -stanice stvaraju inzulin, međutim takve količine nisu dostatne za svladavanje rezistencije što u konačnici dovodi do povećanja razine glukoze, slobodnih masnih kiselina i triglicerida u krvi, dok su razine HDL-a snižene. Tip 2 je genetski uvjetovan, ali ovisi i o stilu života, načinu prehrane, debljini i fizičkoj aktivnosti pojedinca. (Đurović i sur., 2014)

### 1.2.2. Ostali specifični tipovi šećerne bolesti

Gestacijski dijabetes je tip šećerne bolesti koji se prvi put pojavljuje u trudnoći, a nestaje nakon porođaja. Uzrok nastanka nije u potpunosti razjašnjen, ali pretpostavlja se da je riječ o posljedici rezistencije posteljice, odnosno lučenju posteljinih hormona koji blokiraju djelovanje inzulina u organizmu, što najviše dolazi do izražaja u zadnjem tromjesečju. Kao rezultat tih zbivanja u

normalnoj se trudnoći povećava lučenje inzulina i njegova aktivnost može biti veća i do 2,5 puta u odnosu na stanje prije trudnoće. Liječenje se temelji na zdravoj prehrani, kontroli tjelesne težine i redovitoj laganoj fizičkoj aktivnosti. Ako na ovaj način nije moguće kontrolirati razinu glukoze u krvi, trudnicama se do kraja trudnoće propisuju injekcije inzulina, a u tih žena u kasnijoj životnoj dobi veća je vjerojatnost pojavljivanja tipa 2 šećerne bolesti. (Đurović i sur., 2014; Štraus i Petlevski, 2009)

Ostali specifični tipovi šećerne bolesti uzrokovani su raznim poremećajima sinteze ili izlučivanja inzulina poput genetskih poremećaja  $\beta$ -stanica gušterače, bolesti gušterače, poremećaj inzulinskih receptora, zatim ovoj skupini pripadaju i šećerna bolest uzrokovana lijekovima (kortikosteroidi, hormoni štitnjače i dr.) te šećerna bolest uzrokovana kemikalijama i raznim infekcijama. (Đurović i sur., 2014; Štraus i Petlevski, 2009)

### 1.2.3. Simptomi i komplikacije šećerne bolesti

Česti simptomi kod šećerne bolesti su poliurija, polidipsija, povećan umor uzrokovan nemogućnošću iskorištavanja glukoze te zamagljen vid kao posljedica promjene loma svjetlosti u leći oka. Pacijenti također mogu imati povećanu sklonost infekcijama mokraćnih putova kao posljedicu povećane razine glukoze u urinu te vaginalnim infekcijama. (Đurović i sur., 2014)

Šećernu bolest također prati i razvoj različitih akutnih i kroničnih komplikacija. Akutne komplikacije nastaju naglo i brzo i zahtijevaju hitnu intervenciju, a obuhvaćaju hipoglikemiju, dijabetičku ketoacidozu, laktatnu acidozu i hiperosmolalnu komu, dok kronične komplikacije nastaju polagano godinama trajno oštećujući i uništavajući pojedine organe. (Štraus i Petlevski, 2009)

Hipoglikemija je stanje u kojem je koncentracija glukoze u krvi manja od 2,5 mmol/L, a najosjetljivije tkivo na stanje hipoglikemije je mozak koji je ovisan o glukozi kao jedinomu energijskom supstratu. (Štraus i Petlevski, 2009)

Dijabetička ketoacidoza je po život opasna metabolička acidoza koja nastaje kao posljedica manjka inzulina i viška glukagona. Zbog manjka inzulina i smanjenog iskorištavanja ugljikohidrata u energijske svrhe, remeti se metabolizam masti i posljedično dolazi do povećanog stvaranja ketonskih spojeva koji oštećuju središnji živčani sustav i uzrokuju komu. Terapija se sastoji u davanju inzulina, nadoknadi tekućine, korekciji poremećaja elektrolita i acidoze.

Laktatna acidoza je najčešća metabolička acidoza koja nastaje zbog pojačanog stvaranja i/ili smanjenog iskorištavanja laktata koji je krajnji produkt anaerobnog metabolizma glukoze. Laktatna acidoza nastaje kao posljedica tkivne hipoksije i nemogućnosti oksidativne razgradnje glukoze pri čemu onda dolazi do povišenih koncentracija laktata i smanjenja pH arterijske krvi. (Štraus i Petlevski, 2009)

Hiperosmolarna koma se pojavljuje kod osoba s tipom 2 šećerne bolesti starije životne dobi, a karakterizirana je izrazitom hiperglikemijom koja dovodi do visoke osmolalnosti plazme, glukozurije i poliurije. Sve to dovodi do teške dehidracije stanica, a do kome dolazi zbog dehidracije neurona. Smrtnost u hiperosmolarnoj komi je veća od 50% te je bitno hitno provesti intenzivno liječenje. (Štraus i Petlevski, 2009)

Zbog loše kontrole bolesti i dugotrajne hiperglikemije dolazi do kroničnih komplikacija šećerne bolesti koje su posljedica oštećenja različitih tkiva i organa, a glavni su uzrok morbiditeta i mortaliteta osoba koje boluju od šećerne bolesti. Kronične komplikacije dijele se na mikroangiopatije koje obuhvaćaju retinopatije, nefropatije, neuropatije te na makroangiopatije u koje se ubrajaju moždani udar, ishemijske srčane bolesti i periferne vaskularne bolesti. (Đurović i sur., 2014; Štraus i Petlevski, 2009)

Uslijed dugotrajne hiperglikemije dolazi do glikacije proteina – reakcije između amino skupine proteina i karbonilne skupine glukoze. Glikacija je ovisna o koncentraciji glukoze te glukoza ostaje ireverzibilno vezana na proteinima čime mijenja njihovu tercijarnu strukturu, što izravno mijenja njihovu normalnu funkciju. Nastanak glikiranih produkata događa se tijekom duljeg razdoblja pogađajući dugoživeće proteine kao što su kolagen, mijelin te tubulin što dovodi do njihova umrežavanja, a posljedično dolazi do ukrućivanja krvožilnih stijenki, stvaranja ugrušaka i ishemije. Glikacijom enzima antioksidativnog sustava kao što su superoksid-dismutaza, katalaza te glutation-peroksidaza može doći do njihove inhibicije što može dovesti do neravnoteže između uklanjanja i stvaranja slobodnih radikala. Uz to, glukoza, osim izravnog vezanja na amino skupine proteina, može i autooksidirati uz nastanak reaktivnih intermedijara koji se također vežu na proteine. Proces autooksidacije glukoze označuje sposobnost enolizacije molekule glukoze pri čemu se reducira molekularni kisik, a pri tome nastaju superoksidni anion, hidroksilni radikal i vodikov peroksid. (Štraus i Petlevski, 2009)

Tim mehanizmima hiperglikemija uzrokuje povećano stvaranje slobodnih radikala te oksidativni stres što dovodi do promjena endotela malih arterija, mikroangiopatija, oka (retinopatija), bubrega (nefropatija) te živaca (neuropatija). (<https://www.svkatarina.hr/>)

Promjene endotela velikih arterija te pušenje, visoki krvni tlak i sadržaj kolesterola pridonose razvoju makroangiopatija i povećanju rizika od moždanog udara i kardiovaskularnih bolesti.

## 2. OBRAZLOŽENJE TEME

COVID-19, bolest uzrokovana novim koronavirusom SARS-CoV-2, pojavila se u Kini krajem 2019. godine i ubrzo počela širiti cijelim svijetom. Bolest kod većine ljudi uzrokuje blage simptome, dok je opasna za novorođenčad, starije i imunokompromitirane osobe te osobe s komorbiditetima.

Druga epidemijska bolest je šećerna bolest od koje broj oboljelih u svijetu drastično raste: svjetske procjene govore da 463 milijuna osoba u dobi između 20 i 79 godina živi sa šećernom bolešću od koje se vremenom razvijaju kronične komplikacije i rizici od razvoja ozbiljnih bolesti te smrti.

Svrha ovog rada je prikazati patofiziologiju bolesti COVID-19 i šećerne bolesti te kako ljudi sa šećernom bolešću imaju težu kliničku sliku te lošiji ishod bolesti nakon infekcije sa SARS-CoV-2 virusom.

### 3. MATERIJALI I METODE

Za izradu ovog rada proučavana je stručna i znanstvena literatura korištenjem baze podataka PubMed. PubMed je sustav za pronalaženje medicinskih informacija koji primarno pristupa Medlineu, najvažnijoj bibliografskoj bazi podataka koja sadržava podatke o časopisnoj literaturi objavljenoj na području kliničke medicine, zdravstva i drugih područja bioznanosti. Pretraživanje je vršeno prema pojmovima: *COVID-19*, *diabetes mellitus*, *structure of SARS-CoV-2*, *diabetes mellitus and COVID-19*.

Za dobivanje dodatnih podataka, pretraga je proširena na internetske stranice Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo te su korišteni časopis *Farmaceutski glasnik*, udžbenik *Štrausova Medicinska biokemija* te priručnik Hrvatske komore medicinskih biokemičara.

## 4. REZULTATI I RASPRAVA

### 4.1. Šećerna bolest i akutne viralne pandemije u prošlosti

Šećerna bolest sa svojim komplikacijama može povećati rizik od morbiditeta i smrtnosti tijekom akutnih infekcija zbog potisnutog imunološkog sustava čemu su i svjedočile prošle virusne pandemije. Šećerna bolest se smatrala neovisnim čimbenikom rizika za razvoj komplikacija i smrti tijekom izbijanja teškog akutnog respiratornog sindroma 2002. godine (SARS-CoV), a slično tome, prisutnost šećerne bolesti utrostručila je rizik od hospitalizacije i učetverostručila rizik od prijema u jedinice za intenzivnu njegu tijekom izbijanja infekcije gripom A (H1N1) 2009. godine. Tijekom izbijanja bliskoistočnog respiratornog sindroma (MERS-CoV) 2012. godine, šećerna bolest je bila zastupljena u gotovo 50% populacije, a stopa smrtnosti u bolesnika s MERS-om koji su imali šećernu bolest bila je 35%. (Singh i sur., 2020)

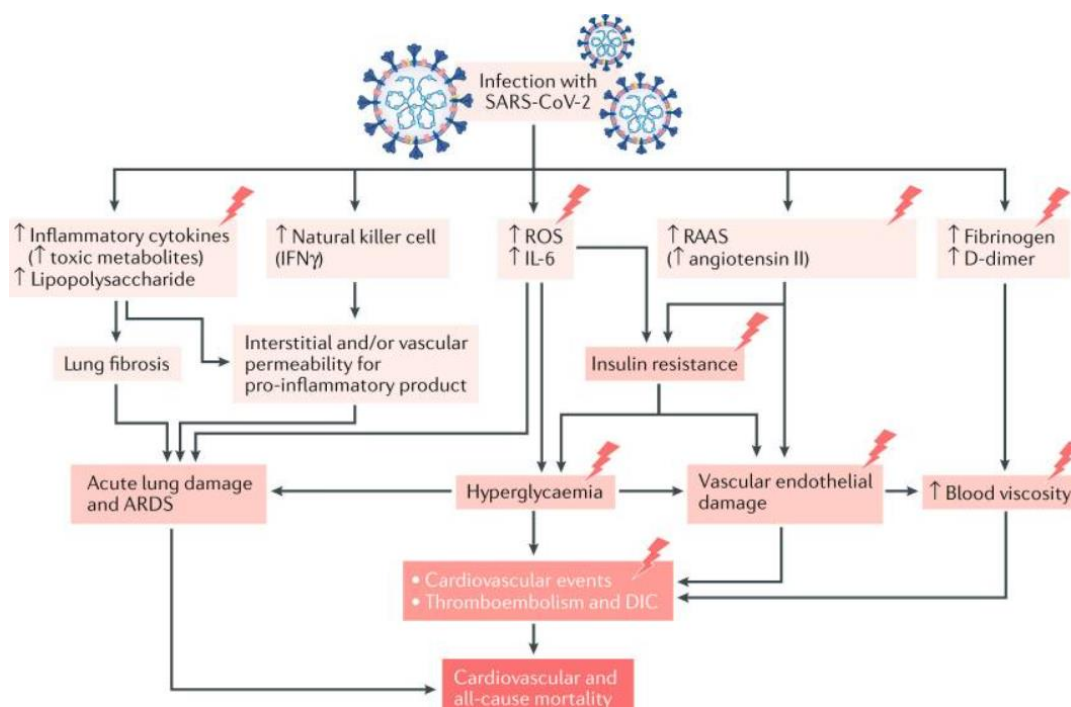
### 4.2. Šećerna bolest i COVID-19

Slično kao SARS-CoV i MERS-CoV, infekcija sa SARS-CoV-2 u početnoj fazi izaziva blage simptome, ali ima potencijal da se razvije u tešku bolest, uključujući i razvoj sindroma sistemskog upalnog odgovora, sindroma akutnog respiracijskog distresa, zahvaćanje više organa i razvoja šoka. Pacijenti s visokim rizikom od razvoja teškog oblika bolesti COVID-19 ili čak smrti, imaju nekoliko zajedničkih karakteristika: poodmaklu dob i muški spol, prisutnost prijašnjih zdravstvenih problema poput kardiovaskularnih bolesti, pretilosti te šećerne bolesti. Nekoliko ranih studija pokazalo je kako su osobe s kardiovaskularnim bolestima te šećernom bolešću česte među COVID-19 pacijentima primljenih u jedinice za intenzivnu njegu. (Lim i sur., 2020)

Većina dostupnih istraživanja koja proučava povezanost bolesti COVID-19 i šećerne bolesti ne razlikuje tip šećerne bolesti i uglavnom je usredotočena na tip 2 zbog njegove velike prevalencije. U sljedećim će se poglavljima objasniti što to osobe sa šećernom bolešću čini osjetljivijima i ranjivijima na infekciju virusom SARS-CoV-2 u odnosu na zdrave pojedince.

#### 4.2.1. Potencijalni mehanizmi

Na slici 2. prikazani su predloženi patofiziološki mehanizmi koji dovode do povećanih kardiovaskularnih i ostalih uzroka smrtnosti nakon infekcije virusom SARS-CoV-2 u bolesnika sa šećernom bolešću.



Slika 2. Potencijalni patogeni mehanizmi u bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 i bolesti COVID-19. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7664589/>)

Infekcija virusom SARS-CoV-2 može dovesti do povećanih razina medijatora upale u krvi kao što su upalni citokini, toksični metaboliti i lipopolisaharidi te također može dovesti do modulacije NK stanica i stvaranja IFN $\gamma$  koji mogu povećati intersticijsku i/ili vaskularnu propusnost za proupalne molekule. Uz to, infekcija virusom SARS-CoV-2 dovodi do povećane proizvodnje reaktivnih vrsta kisika (ROS). Ovi učinci dovode do fibroze pluća, akutnog oštećenja pluća i akutnog respiratornog distres sindroma. Proizvodnja ROS-a i virusna aktivacija renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS) (putem povećane ekspresije angiotenzina II) uzrokuju inzulinsku rezistenciju, hiperglikemiju i oštećenje vaskularnog endotela, što sve doprinosi razvoju kardiovaskularnih problema, tromboemboliji i diseminiranoj intravaskularnoj koagulaciji (DIK). Infekcija također uzrokuje povećanje komponenti zgrušavanja, fibrinogena i D-dimera, što dovodi do povećanja viskoznosti krvi i oštećenja vaskularnog endotela te naposljetku to također doprinosi razvoju kardiovaskularnih problema, tromboemboliji i diseminiranoj intravaskularnoj koagulaciji (DIK). (Lim i sur., 2020)

Ljudi sa šećernom bolešću su osjetljiviji na infekciju virusom SARS-CoV-2 koja može povećati razinu glukoze u krvi što sugerira da je hiperglikemija ključni faktor između bolesti COVID-

19 i šećerne bolesti. Otkriveno je da je infuzija inzulina potencijalno učinkovita metoda za postizanje normoglikemije i poboljšanje kliničkog ishoda bolesti COVID-19. Stoga je dobro kontrolirana glikemija važna za poboljšanje ishoda bolesnika s COVID-om i već postojećom šećernom bolešću tipa 2. (Wang i Meng, 2020)

U ljudskim monocitima povišene razine glukoze izravno povećavaju replikaciju SARS-CoV-2, a glikoliza održava replikaciju virusa stvaranjem mitohondrijskih reaktivnih vrsta kisika i aktivacijom faktora-1 $\alpha$  induciranog hipoksijom (HIF-1 $\alpha$ ). Stoga hiperglikemija na taj način podržava proliferaciju virusa. (Lim i sur., 2020)

Patofiziološke pozadine potencijalnih mehanizama lošije prognoze bolesti COVID-19 zbog prisutne hiperglikemije detaljnije su objašnjene u sljedećim poglavljima.

#### 4.2.1.1. Upala i inzulinska rezistencija

Najčešći postmortemski nalazi u plućima ljudi sa smrtonosnim COVID-om su difuzno oštećenje alveola i infiltracija upalnih stanica s istaknutim hijalinskim membranama, dok ostali kritični nalazi uključuju upalu miokarda, infiltraciju limfocita u jetri, nakupljanje makrofaga u mozgu, ozljede aksona, mikrotrombe u glomerulima i žarišni pankreatitis. Ovi nalazi ukazuju na upalnu etiologiju u bolesti COVID-19. Uz to, pacijenti s teškim COVID-om imaju jako oslabljen odgovor interferona tipa 1 s niskom aktivnošću interferona  $\alpha$  u krvi što ukazuje na veliko virusno opterećenje krvi i oslabljen upalni odgovor. (Lim i sur., 2020)

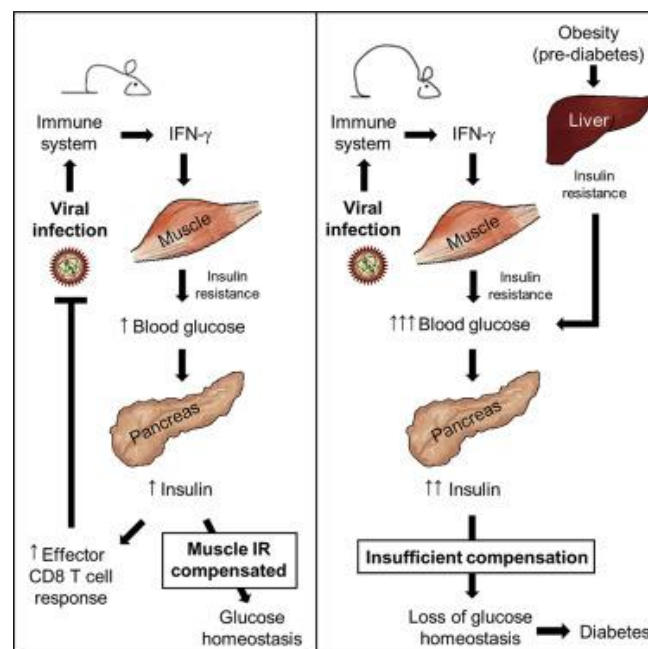
Kod nekih pacijenata s težim oblikom bolesti može doći do citokinske oluje, po život opasne komplikacije u kojoj dolazi do povišenih razina cirkulirajućih citokina i hiperaktivacije stanica imunskog sustava koji mogu dovesti do sistemske upale, multiorganske disfunkcije i zatajenja organa ako se neadekvatno liječi. Kod COVID bolesnika dokazana je prisutnost interleukina-6 (IL-6) i laktat dehidrogenaze kao neovisnih prediktora ozbiljnosti bolesti čije su razine korelirale s težinom kliničke slike. Povećanjem oksidativnog stresa IL-6 može oštetiti proteine, lipide i DNA te narušiti tjelesnu strukturu i funkciju, a taj učinak bi mogao dovesti do brzog napredovanja COVID-a u bolesnika sa šećernom bolešću. U plazmi COVID bolesnika pronađene su i povišene razine bakterijskih DNA i lipopolisaharida koje su pozitivno korelirale s razinom IL-6 kao i s proteinom EN-RAGE, biomarkerom plućnog oštećenja, koji se pojavljuje u patogenezi akutnog respiratornog distres sindroma izazvanog sepsom. Ova otkrića sugeriraju da bakterijski proizvodi, moguće plućnog porijekla, imaju ulogu u povećanju proizvodnje



upalnih citokina u teškom obliku bolesti COVID-19. (Lim i sur., 2020; Fajgenbaum i June, 2020)

Pacijenti s COVID-om imaju povišene i ostale upalne biljege poput CRP-a, brzine sedimentacije eritrocita, D-dimera i feritina koji mogu doprinijeti povećanom riziku od mikrovaskularnih i makrovaskularnih komplikacija, koje potječu od već postojeće vaskularne upale u šećernoj bolesti, a značajno su povezane s povećanim rizikom smrtnosti. (Lim i sur., 2020)

Abnormalni imunološki odgovor i citokinska oluja mogu uzrokovati akutni respiratorni distress sindrom i zatajenje više organa što dovodi do pogoršanja bolesti ili smrtnog ishoda. Infekcija virusom i upala koja nastaje mogu dovesti do povećanja rezistencije na inzulin. Prema jednom istraživanju, virusno inducirani interferon- $\gamma$  (IFN $\gamma$ ) izravno cilja skeletne mišiće kako bi smanjio regulaciju inzulinskog receptora, ali time ne uzrokuje gubitak glikemijske kontrole zbog kompenzacijskog povećanja proizvodnje inzulina. Hiperinzulinemija do koje dolazi poboljšava antivirusni imunitet izravnom stimulacijom CD8<sup>+</sup> T stanica. Međutim, kod preddijabetičkih osoba, s inzulinskom rezistencijom uzrokovanom pretilošću, dolazi do gubitka glikemijske kontrole i prekomjerne netolerancije glukoze (slika 3.). (Šestan i sur., 2018; Wang i Meng, 2020)



Slika 3. IFN $\gamma$  izazvan virusom uzrokuje rezistenciju na inzulin u skeletnim mišićima i onemogućuje kontrolu glikemije u pretilosti (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29958802/>)

#### 4.2.1.2. Imunološki sustav

##### 4.2.1.2.1. Imunološki sustav u šećernoj bolesti

Šećernu bolest tipa 2 karakterizira sistemska upala praćena inzulinskom rezistencijom ili smanjenim metaboličkim odgovorom na inzulin u nekoliko tkiva, uključujući masno tkivo i skeletne mišiće kao i smanjenom sintezom inzulina u  $\beta$ -stanicama gušterače. Studije o imunometabolizmu pokazale su da su metabolička stanja i imunološki procesi međusobno povezani i da metaboliti koje stvaraju domaćin i njegova mikrobiota reguliraju imunološke odgovore tijekom zdravlja i bolesti. Sukladno tome, kod pretilih osoba prošireno masno tkivo na različitim mjestima poticanjem i produljivanjem upale, inducira kronično upalno stanje koje potiče inzulinsku rezistenciju. Tijekom napredovanja šećerne bolesti hiperglikemija potiče disfunkciju mitohondrija i inducira stvaranje reaktivnih vrsta kisika koje uzrokuju oksidativni stres u krvnim žilama i  $\beta$ -stanicama gušterače. Vremenom dolazi do akumuliranja oštećenja u mitohondrijima uključujući i oštećene proteine, lipide i nukleinske kiseline zbog djelovanja reaktivnih kisikovih vrsta i dolazi do procesa starenja. Kao rezultat toga,  $\beta$ -stanice gušterače, kojima su potrebni funkcionalni mitohondriji da bi održali sintezu inzulina, ne uspijevaju sintetizirati dovoljno visoku razinu inzulina. U nedostatku kompenzacijskih mehanizama aktiviraju se unutarstanične signalne molekule koje reagiraju na stres i dolazi do staničnog oštećenja. Povišene unutarstanične razine ROS-a i naknadni oksidativni stres igraju važnu ulogu u proaterosklerotskim posljedicama šećerne bolesti i razvoju vaskularnih komplikacija. Neenzimatsko kovalentno vezanje glukoze i njezinih toksičnih derivata (glioksal, metilglioksal) na biološke makromolekule poput nukleinskih kiselina, lipida i proteina dovodi do stvaranja završnih produkata glikacije proteina (engl. *advanced glycation end products*, AGE). Takvi akumulirani produkti glikacije proteina blokiraju signalni put inzulina i potiču upalu. Uz to, AGE se vežu na receptore na površini imunoloških stanica u cirkulaciji i tkivima (CD36, galektin-3, scavenger receptori tipa I i II) čime se aktivira ekspresija proupalnih citokina i povećava stvaranje slobodnih radikala. Ključnu ulogu u napredovanju šećerne bolesti tipa 2 ima nenormalna aktivacija imunoloških stanica i naknadno upalno okruženje, a kronična upala, koja je uglavnom posljedica aktivacije makrofaga i neutrofila, izravno je povezana s indukcijom inzulinske rezistencije. Fang i suradnici pokazali su da pacijenti sa šećernom bolešću tipa 2 imaju povišen broj cirkulirajućih leukocita koji izražavaju visoku razinu upalnih genskih produkata, ali i da kontrola glikemije može preokrenuti situaciju. De Souza Pestes i suradnici pokazali su da izloženost leukocita metilglioksalu mijenja njihovu morfologiju čineći ih većim

i zrnatijim te da se povećava njihova sposobnost stvaranja ROS-a i smanjuje ekspresija antioksidativnih gena. Brojni defekti urođene, kao i stečene imunosti, vjerojatno su glavni razlog povećane osjetljivosti dijabetičara na ozbiljne i dugotrajne infekcije. (Daryabor i sur., 2020)

Što se tiče urođene imunosti, kod osoba sa šećernom bolešću mogu biti promijenjene funkcije sustava komplementa, dendritičkih stanica, makrofaga, neutrofila i NK stanica.

Sustav komplementa prvi je obrambeni mehanizam od napadajućih mikroorganizama. Djeluje različitim, ali međusobno povezanim klasičnim, alternativnim i lektinskim putovima. Istraživanja su pokazala kako se u uvjetima visoke koncentracije glukoze smanjuje vezanje C-tipa lektina na glikoproteine bogate manozom, što uzrokuje značajno smanjenje aktivnosti lektinskog obrambenog puta. (Daryabor i sur., 2020)

Dendritičke stanice su heterogena populacija antigen prezentirajućih stanica (engl. *antigen-presenting cells*, APCs) koje povezuju urođenu i stečenu imunost. Neke su studije pokazale da je broj dendritičkih stanica smanjen kod oba tipa šećerne bolesti što bi mogao biti jedan od razloga veće osjetljivosti dijabetičara na oportunističke infekcije. (Daryabor i sur., 2020)

Makrofagi su važne imunološke stanice koje imaju presudnu ulogu u svim fazama patogeneze ateroskleroze u šećernoj bolesti. Westwell-Roper i suradnici pokazali su kako agregati amilina (peptidni hormon koji se izlučuje s inzulinom iz  $\beta$ -stanica gušterače), koji nastaju kod bolesnika šećerne bolesti, potiču promjenu rezidentnih makrofaga gušterače u fenotip sličan M1 tipu koji stvara proupalne citokine, uključujući  $\text{TNF}\alpha$ , IL-1 $\beta$  i IL-6, a uz to M1 stanice potiču upalu u otočićima i apoptozu  $\beta$ -stanica. (Daryabor i sur., 2020)

Neutrofili su najbrojniji leukociti u cirkulaciji i jedna od glavnih komponenti urođene imunosti. Kod dijabetičara se aktiviraju i proizvode povišene razine reaktivnih kisikovih vrsta što povećava rizik od oštećenja organa. Kod osoba sa šećernom bolešću tipa 2 povišene su razine homocisteina u plazmi što potiče neutrofile na oslobađanje neutrofilnih ekstracelularnih zamki (engl. *neutrophil extracellular traps*, NETs, izvanstaničnih struktura koje mogu uhvatiti i razgraditi mikroorganizme) koje mogu uzrokovati vaskularna oštećenja i sporije zacjeljivanje rana. (Daryabor i sur., 2020)

U stečenoj imunosti mogu biti promijenjene funkcije B i T limfocita. Kao što je već spomenuto, povišene razine glukoze u krvi dovode do neenzimske glikacije proteina što mijenja strukturu i funkciju tih proteina pa tako i imunoglobulina. Molekularna masa imunoglobulina kod dijabetičara veća je nego kod zdravih ispitanika, a to može dovesti do smanjene učinkovitosti cjepiva koja stimuliraju humoralnu imunost. Također, takva promijenjena antitijela imaju

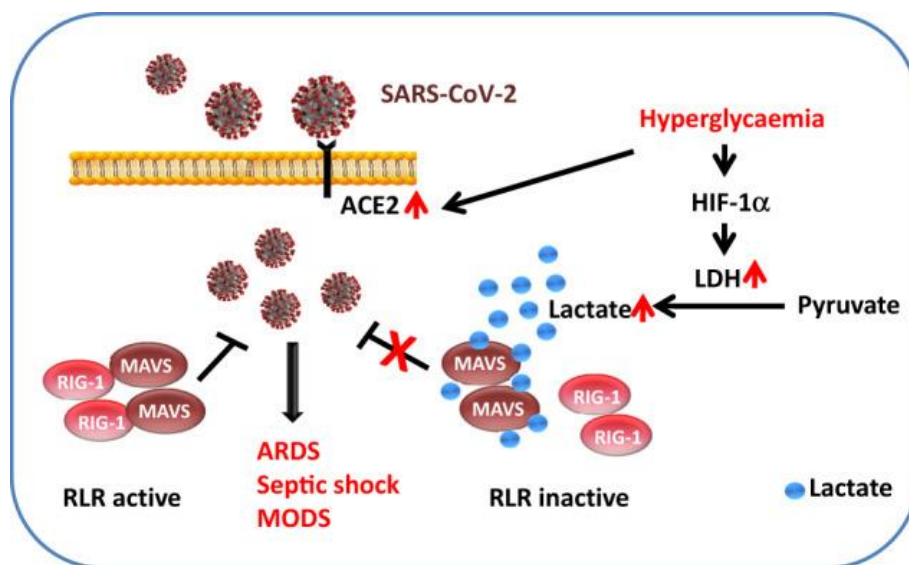
smanjenu sposobnost neutraliziranja virusa što povećava osjetljivost na infekcije. (Daryabor i sur., 2020)

#### 4.2.1.2.2. Imunomodulacija u bolesti COVID-19

Prepoznato je da se mehanizmi koji povezuju COVID-19 i šećernu bolest preklapaju s putovima koji reguliraju imunološku funkciju. Na primjer, dob je najjači čimbenik rizika za razvoj šećerne bolesti tipa 2, a učinak starenja na imunološku funkciju mogao bi biti podjednako važan za osjetljivost i težinu COVID-a. Hiperglikemija može utjecati na imunološku funkciju, a suprotno tome, neregulirani imunološki status povezan je s makrovaskularnim komplikacijama šećerne bolesti. Stoga je šećerna bolest tipa 2 povezana s imunološkom disregulacijom koja je potencijalno ekvivalentna ubrzanom starenju i zato bi potencijalno mogla objasniti lošu prognozu u bolesnika sa šećernom bolešću i COVID-om. Zanimljivo je da respiratorni sincicijski virusi povećavaju proizvodnju IFN $\gamma$  koji aktivira NK stanice kao obrambeni mehanizam. I povećana proizvodnja IFN $\gamma$  i aktivirane NK stanice pogoršavaju sistemsku upalu u mišićnom i masnom tkivu uspostavljajući štetan učinak na unos glukoze. Nadalje, postoji veza između aktivnosti NK stanica i kontrole glukoze u bolesnika s oštećenim metabolizmom glukoze: aktivnost NK stanica bila je niža u bolesnika sa šećernom bolešću nego u onih s predijabetesom ili normalnom tolerancijom glukoze. Uz to, pokazalo se da je razina HbA1c neovisni prediktor aktivnosti NK stanica u bolesnika sa šećernom bolešću. Dakle, kod osoba s oštećenom tolerancijom glukoze ili sa šećernom bolešću smanjila se aktivnost NK stanica, što bi moglo objasniti zašto su pacijenti sa šećernom bolešću osjetljiviji na COVID-19 i imaju lošiju prognozu od onih bez šećerne bolesti. Razumijevanje imunomodulacije koja se javlja tijekom infekcije virusom SARS-CoV-2 presudno je za prepoznavanje terapijskih ciljeva i razvijanje učinkovitih lijekova. (Lim i sur., 2020)

Laktat se općenito smatra nusproduktom metabolizma, međutim pokazalo se da laktat regulira različite biološke procese poput modulacije upalnog imunološkog odgovora, suzbijanja urođene imunosti i diferencijacije T pomagačkih stanica. Laktat dehidrogenaza (LD) ključni je enzim koji regulira proizvodnju i oslobađanje laktata, koji je znatno povišen u adipocitima pretilih miševa. Aktivnost LD značajno je regulirana hiperglikemijskim uvjetima kroz akumulaciju HIF-1 $\alpha$  faktora koji povećava njezinu aktivnost. Nadalje, inaktivacija LD može povećati proizvodnju interferona tipa I (IFN) kao odgovor na virusnu infekciju. Klinička ispitivanja otkrila su da je razina LD u krvi često viša u teškim slučajevima COVID-a. Sve to implicira da laktat može imati veliku ulogu u modulaciji upalnog imunološkog odgovora u

teških bolesnika s COVID-om i već postojećom šećernom bolešću. Međutim, potencijalni mehanizmi djelovanja laktata u samom COVID-u su malo proučavani. Nedavno istraživanje pokazuje da laktat inhibira signaliziranje RIG-I receptora (receptor sličan genu I-retinoične kiseline, receptor unutar obitelji receptora poput RIG-I (RLR)) vežući se direktno na transmembransku domenu mitohondrijskog antivirusno-signalnog proteina (MAVS) što u konačnici inhibira proizvodnju IFN i virusni klirens (slika 4.). Stoga se pretpostavlja da povećana proizvodnja laktata u šećernoj bolesti može odgoditi uklanjanje virusa SARS-CoV-2 inhibiranjem urođenog imunološkog RLR signaliziranja što može dovesti do ozbiljnog ili čak fatalnog ishoda u dijabetičara s COVID-om. (Wang i Meng, 2020)



Slika 4. Potencijalni mehanizam pomoću kojeg hiperglikemija olakšava infekciju SARS-CoV-2. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7543402/>)

#### 4.2.1.3. ACE2

Kao što je već poznato, enzim konvertaza angiotenzina 2 (ACE2) koja je dio renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS), služi kao ulazni receptor za SARS-CoV i SARS-CoV-2. Osim u dišnom sustavu, ACE2 se eksplicira i u crijevima, bubrezima, miokardu, krvožilnom sustavu i gušterači. Lokalizacija ACE2 u otočićima gušterače sugerira da koronavirus može oštetiti otočiće, a to potencijalno može dovesti do hiperglikemije zbog postojanja dokaza koji ukazuju na povezanost između ACE2 i regulacije glukoze: utvrđeno je da su miševi s nedostatkom ACE2 osjetljiviji od divljih miševa na disfunkciju  $\beta$ -stanica gušterače izazvanu prehranom

(ACE2 je protektivni regulator RAAS sustava) te treba spomenuti da je hiperglikemija trajala tri godine kod bolesnika koji su preboljeli SARS što ukazuje na moguće dugotrajno oštećenje  $\beta$ -stanica gušterače. (Lim i sur., 2020)

Postoji poveznica između dugotrajne nekontrolirane hiperglikemije i razina ACE2 u težini kliničke slike COVID-a. Potencijalne strukturne promjene ACE2, kao i virusnog spike proteina, zbog glikacije inducirane nekontroliranom hiperglikemijom, mogu povećati vezanje spike proteina na ACE2 i promijeniti stupanj imunološkog odgovora na virus i tako povećati težinu bolesti COVID-19. Također, čini se kako osobe sa šećernom bolešću imaju povišene razine ACE2 na stanicama što potencijalno omogućava virusu povećanu mogućnost da zarazi stanice. Razine ACE2 se mogu povećati kod uzimanja određenih lijekova kao što su GLP-1 agonisti, tiazolidindioni, ACE inhibitori, statini, a sve njih često koriste osobe sa šećernom bolešću. (Brufsky, 2020; Wang i Meng, 2020)

Nedavni klinički podaci naglašavaju da su aktivacija koagulacije i trombocitopenija, koja često uzrokuje pojavu koagulopatije u pacijenata s teškim COVID-om, glavni izvanplućni rizik za smrtnosti od COVID-a. Trombotske manifestacije i koagulopatija u teškom COVID-u povezane su s virusom SARS-CoV-2 koji napada endotelne stanice putem ACE2 receptora. (Wang i Meng, 2020)

Osim što SARS-CoV-2 ulazi u plućne endotelne stanice, on također može izravno napasti izvanplućni endotel koji eksprimira ACE2. Inficirane stanice ulaze u piroptozu, jaki upalni oblik programirane stanične smrti, što dovodi do oslobađanja proupalnih citokina i kemokina. Aktivirani endotel pojačano eksprimira VWF (von Willebrandov faktor) i adhezijske molekule što dovodi do regrutacije trombocita i leukocita te aktivacije komplementa. Neutrofilni oslobađaju neutrofilne ekstracelularne zamke (NETs) uzrokujući izravno aktiviranje kontaktnog puta (put u kojem se faktor XII, prekalikrein i visokomolekularni kininogen vežu na površinu i uzrokuju koagulaciju i upalu). Aktivacija komplementa potencira ove mehanizme povećanjem endotelnog i monocitnog tkivnog faktora (TF), daljnjom aktivacijom trombocita i pojačavanjem upale endotela što sve zajedno dovodi do povećane proizvodnje proupalnih citokina iz endotela, uključujući IL-1, IL-8, IL-6 i MCP-1 (engl. *monocyte chemoattractant protein*). Hipoksično okruženje može inducirati HIF faktore (engl. *hypoxia inducible factors*) koji onda povećavaju ekspresiju tkivnog faktora. Ovi mehanizmi u konačnici dovode do nekontroliranog stvaranja trombina i konačnom stvaranju tromba. Pokazalo se da su D-dimeri, produkti razgradnje fibrina i biljezi aktivacije koagulacije, snažni prognostički biljezi povezani s visokom smrtnošću u bolesnika s COVID-om. Kako su kod osoba sa šećernom bolešću povišene razine ACE2, koagulopatija je puno češća u bolesnika s COVID-om i već postojećim

dijabetesom. Pokazano je da inzulin može smanjiti ekspresiju ACE2 što sugerira da dobro kontrolirana glikemija može smanjiti rizik od infekcije virusom SARS-CoV-2. Također, u ispitivanju su fibrinolitička sredstva kao što je tPA (tkivni aktivator plazminogena) koji dovodi do razgradnje umreženog fibrina i poboljšane oksigenacije. (McFadyen i sur., 2020; Wang i Meng, 2020)

#### 4.2.1.4. Hemoglobin A1c

Neenzimatskom kovalentnom vezanju glukoze, odnosno procesu glikacije, podložni su svi proteini pa tako i hemoglobin. Eritrociti zdravog čovjeka sadržavaju 90% HbA, a ostatak čine produkti alternativne sinteze globina (HbA2, HbF) te posttranslacijskih modifikacija HbA. Kromatografijom s kationskim izmjenjivačem odvojene su tri manje hemoglobinske komponente s jačim negativnim nabojem od HbA. Prema redoslijedu ispiranja s kolone kationskog izmjenjivača komponente su nazvane HbA1a, HbA1b i HbA1c. HbA1c je izravni produkt posttranslacijskog vezanja glukoze na molekule hemoglobina i postoji povezanost između HbA1c i prosječne koncentracije glukoze u krvi tijekom prethodnih 5-10 tjedana unatrag, koliki je životni vijek eritrocita s tako nestabilnim hemoglobinom jer je tako promijenjen hemoglobin podložniji razgradnji. Količina nastalog HbA1c izravno je razmjerna koncentraciji glukoze te je HbA1c zlatni standard za kliničko praćenje šećerne bolesti. Ako je vrijednost HbA1c  $\leq 7\%$ , to znači da je terapija uspješna, odnosno da je rizik za razvoj komplikacija šećerne bolesti minimalan. (Štraus i Petlevski, 2009)

Razina glikiranog hemoglobina viša je u dijabetičara zbog povišene razine glukoze u cirkulaciji, a mogla bi biti važan čimbenik za COVID-19 infekciju i smrtnost zbog toga što površinski proteini virusa SARS-CoV-2 mogu napadati hem  $\beta$ 1 lanca hemoglobina razdvajajući željezo s hema uzrokujući tako sve manje funkcionalnog hemoglobina koji može prenositi kisik i ugljikov dioksid što u konačnici dovodi do simptoma respiratornog distress sindroma. Ova otkrića sugeriraju da bi pacijenti s hiperglikemijom ili šećernom bolešću mogli biti osjetljiviji na napad virusa zbog povišenih razina glikiranog hemoglobina pojačavajući tako rizik od stope smrtnosti povezane s COVID-om. Mehanizam vezanja virusa na  $\beta$ 1 lanac hemoglobina eritrocita, oslobađanje željeza i poremećaj metabolizma hema treba još dodatno istražiti. (Wang i Meng, 2020)

#### 4.2.1.5. Funkcija i struktura pluća

SARS-CoV-2 najviše napada respiratorni trakt i pluća, a plućne stanice predstavljaju jedno od glavnih staničnih mjesta za ulazak koronavirusa. Poznato je da šećerna bolest izaziva plućnu disfunkciju poput smanjenja volumena pluća te povećanja otpora u dišnim putovima što je povezano s inzulinskom rezistencijom, kroničnom upalom, rezistencijom na leptin (adipocitokin čije djelovanje signalizira osjećaj sitosti), mikrovaskularnim oštećenjima i neuropatijom. Već postojeća plućna disfunkcija je još jedan od razloga koji može objasniti zašto su dijabetičari osjetljiviji na SARS-CoV-2. Poznato je da povišene razine glukoze u krvi mogu izravno povećati koncentraciju glukoze u sekretima dišnih puteva, a u slučaju gripe, izlaganje plućnih stanica povišenoj glukozi značajno povećava virusnu infekciju i replikaciju što sugerira da je to moguće i kod COVID-a, ali još nije u potpunosti utvrđeno. Nadalje, šećerna bolest povezana je i sa strukturnim promjenama u plućnom tkivu uzrokujući kolaps dijelova pluća i promijenjenu propusnost krvnih žila u plućima. Ovaj utjecaj šećerne bolesti na fiziologiju i strukturu pluća, zajedno sa sklonošću virusa SARS-CoV-2 da zarazi stanice plućnog tkiva, može pridonijeti povećanoj smrtnosti. (Lecube i sur., 2017; Means, 2020)

### 4.3. Laboratorijska dijagnostika

#### 4.3.1. Laboratorijska dijagnostika i praćenje tijeka šećerne bolesti

Dijagnoza šećerne bolesti postavlja se potvrdom hiperglikemije, a za postavljanje dijagnoze glukoze treba mjeriti u venskoj plazmi. Trenutačno aktualni dijagnostički kriteriji uključuju simptome hiperglikemije i pojedinačnu vrijednost glukoze u plazmi (neovisno o vremenu proteklom od obroka) višom od 11,1 mmol/L ili vrijednost glukoze natašte u plazmi iznad 7,0 mmol/L ili vrijednost glukoze dva sata nakon opterećenja u OGTT testu (glikemija u 120. minuti) iznad 11,1 mmol/L. OGTT je standardizirani test oralne tolerancije glukoze koji se provodi ujutro nakon najmanje trodnevne ugljikohidratne, nerestriktivne dijeta i normalne fizičke aktivnosti. Ispitanik 12 sati prije testa ne smije piti, jesti i pušiti niti se teže fizički umarati. Nakon uzimanja uzorka krvi ispitaniku se daje 75 g glukoze u 300 mL vode tijekom 5 minuta te mu se krv ponovno uzme 120 minuta nakon opterećenja. Zdrav čovjek reagira na opterećenje glukozom tako da mu koncentracija glukoze u krvi raste tijekom 30-60 minuta i dosegne maksimum oko 50% veću od početne vrijednosti natašte, a onda se dva sata nakon toga opet normalizira. (Štraus i Petlevski, 2009)



Ako je zadovoljen bilo koji od gore navedenih dijagnostičkih kriterija, za postavljanje dijagnoze nužno je potvrdno određivanje sljedećeg dana, dok ponovljeno određivanje glukoze nije potrebno za bolesnike s nedvosmislenom hiperglikemijom i akutnom metaboličkom dekompenzacijom. (Štraus i Petlevski, 2009)

Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) preporučuje redovitu kontrolu glukoze u asimptomatskih osoba starijih od 45 godina svake tri godine, a jednom godišnje u osoba s povećanim rizikom za nastanak šećerne bolesti, a to su pozitivna obiteljska anamneza šećerne bolesti, prisutni sindrom policističnih jajnika, HDL-kolesterol niži od 0,9 mmol/L i/ili trigliceridi viši od 2,82 mmol/L i žene koje su rodile djecu mase više od 4,5 kg. (Štraus i Petlevski, 2009)

Za praćenje tijeka šećerne bolesti i uspješnosti liječenja koristi se određivanje HbA1c. Preporuka je da se svim bolesnicima određuje HbA1c najmanje dvaput godišnje kako bi se provjerila kontrola glikemije. Za rano otkrivanje oštećenja bubrega u šećernoj bolesti potrebno je odrediti tzv. mikroalbuminuriju (prisutnost malih količina albumina u urinu). Za procjenu rizika i progresije kardiovaskularnih komplikacija potrebno je svim bolesnicima godišnje odrediti lipidni profil. (Štraus i Petlevski, 2009)

#### 4.3.2. Laboratorijska dijagnostika bolesti COVID-19

Dijagnostički testovi za SARS-CoV-2 su jedan od ključnih čimbenika u nastojanjima da se suzbije širenje virusa. Njihova pouzdanost, pravilna primjena i interpretacija temelj su za rano prepoznavanje pozitivnih osoba i njihovo liječenje.

Molekularni testovi za otkrivanje SARS-CoV-2 razvijeni su i počeli su se primjenjivati vrlo rano u tijeku epidemije zbog toga što su kineski istraživači objavili sekvencu genoma virusa već u siječnju 2020. godine. Prvi postupak za otkrivanje virusa u dijagnostičke svrhe temeljen na PCR metodi (engl. *polymerase chain reaction*, lančana reakcija polimeraze) razvijen je u sveučilišnoj klinici Charité u Berlinu. Ovaj protokol je prva objavila i SZO i počeli su ga primjenjivati laboratoriji širom svijeta, a temelji se na otkrivanju E gena te u slučaju pozitivnog rezultata, potvrđuje se otkrivanjem RdRP gena (gena koji kodira polimerazu važnu za replikaciju virusa). Danas postoji oko 200 različitih molekularnih testova temeljenih na PCR metodi koji ovisno o proizvođaču otkrivaju različite ciljne gene virusa od kojih su najčešći E gen ovojnice, N gen nukleokapside, S gen spike proteina, RdRP gen RNA ovisne RNA polimeraze i ORF1 gen. U molekularnoj dijagnostici koristi se lančana reakcije polimeraze

nakon obrnutog prepisivanja, odnosno RT-PCR (engl. *reverse transcription – polymerase chain reaction*) koja je trenutno zlatni standard u dijagnostici COVID-19. S obzirom na to da je SARS-CoV-2 RNA virus, u RT-PCR metodi se RNA pomoću reverzne transkriptaze prvo pretvara u komplementarnu DNA koja se zatim amplificira tijekom PCR postupka. (Mareković, 2021)

Prisutnost SARS-CoV-2 otkrivena je u različitim tjelesnim tekućinama i organskim sustavima (krv, likvor, moždano tkivo, sjemena tekućina,...), međutim ipak se virusna RNA najčešće otkriva u uzorcima iz respiratornog sustava te su to uzorci izbora za dijagnostiku. Virusna RNA može se detektirati u gornjem respiratornom sustavu jedan do tri dana prije početka simptoma, a prisutnost virusne RNA u uzorcima donjeg respiratornog sustava raste tijekom drugog tjedna bolesti te se ovdje može zadržati duže nego u uzorcima iz nazofarinksa.

Osjetljivost molekularnih testova u dijagnostici COVID-a u kliničkoj praksi procjenjuje se na 70-80%. U istraživanjima je stopa pozitiviteta kod COVID-19 pozitivnih bolesnika bila najviša u uzorcima bronhoalveolarnog lavata (93%), a potom u uzorcima sputuma (72%), brisa nazofarinksa (63%) i brisa ždrijela (32%). Važno je napomenuti da pozitivni PCR samo odražava prisutnost virusne RNA u uzorku i ne ukazuje nužno na prisutnost vijabilnog virusa. (Mareković, 2021)

Brzi antigenski testovi bitno doprinose dijagnostičkim kapacitetima za COVID-19 jer imaju prednost s obzirom na kraće vrijeme do dobivanja rezultata koje iznosi od 15 do 30 minuta uz nižu cijenu te su tehnički daleko manje zahtjevni. (Mareković, 2021)

Testiranje se provodi brisom sluznice nazofarinksa pri čemu se detektiraju proteini koji su strukturni i funkcionalni dijelovi virusa, a nazivamo ih antigenima. (<http://www.zzjz-kkz.hr/>)

Upotreba brzih antigenskih testova se preporučuje prvenstveno kod osoba sa simptomima koji su se pojavili unutar pet dana. SZO preporučuje koristiti brze antigenske testove koji prema deklaraciji proizvođača imaju osjetljivost  $\geq 80\%$  i specifičnost  $\geq 97\%$ . (Mareković, 2021)

Serološki testovi detektiraju antitijela u krvi osoba koje su bile u kontaktu s virusom.

Te testove trenutno treba koristiti oprezno budući da imunološki odgovor kod SARS-CoV-2 nije u potpunosti razjašnjen. Antitijela se pojavljuju od prvog do trećeg tjedna bolesti, a kod bolesnika s težom kliničkom slikom serološki odgovor je obično izraženiji i brži u usporedbi s asimptomatskim osobama i onima s blažom kliničkom slikom. IgM i IgG antitijela pojavljuju se gotovo istovremenom, a u različitim trenutno dostupnim serološkim testovima (ELISA, CLIA) najčešće se otkrivaju antitijela usmjerena na spike i nukleokapsidni protein.

U serološkim testovima problem predstavljaju lažno pozitivni rezultati zbog križne reaktivnosti koja je moguća kod bolesnika s autoimunim bolestima. (Mareković, 2021)

### 4.3.3. Laboratorijsko praćenje bolesti COVID-19

Patološki nalazi rutinskih hematoloških, koagulacijskih i biokemijskih pretraga omogućuju identifikaciju pacijenata s lošijom prognozom i rano otkrivanje komplikacije bolesti COVID-19.

Većina simptomatskih osoba oboljelih od bolesti COVID-19 u ranoj infekciji ima ukupan broj leukocita unutar granica referentnog intervala uz poremećaj diferencijalne krvne slike koji se očituje kao limfopenija, eozinopenija i neutrofilija. Porast ukupnog broja leukocita i broja neutrofilnih granulocita je loš prognostički biljeg za razvoj teškog oblika bolesti i njezinih komplikacija pa je izuzetno bitno svakodnevno longitudinalno praćenje hospitaliziranih pacijenata. Limfopenija je jedan od najranijih nalaza prisutan u gotovo svih simptomatskih osoba. Značajan je prognostički biljeg jer je izravno proporcionalna težini bolesti i smrtnosti zbog izravnog litičkog djelovanja virusa na limfocite vezanjem na receptore ACE2 na površini stanice i lučenjem proupalnih citokina koji uzrokuju apoptozu limfocita, atrofiju limfoidnih organa i smanjenje proliferacije limfocita. (Friščić, 2021)

Eozinopenija je također rani znak infekcije koji je prisutan u gotovo svih simptomatskih pacijenata tijekom prvog tjedna od pojave simptoma. Uzrokovana je migracijom eozinofila na mjesto upale, smanjenjem njihove proizvodnje u koštanoj srži i djelovanjem citokina – povećana je apoptoza eozinofila aktivacijom Fas puteva induciranom citokinima TNF- $\alpha$  i INF- $\gamma$  te su smanjene aktivacija i proizvodnja eozinofila zbog limfopenije i posljedičnog smanjenja lučenja IL-5 od strane Th2 limfocita. (Friščić, 2021)

U ranoj infekciji prisutan je povećan udio neutrofilnih granulocita u odnosu na druge leukocitne populacije uz apsolutan broj unutar granica referentnog intervala. Kod pacijenata s neadekvatnim imunskim odgovorom na virus u kasnijem tijeku bolesti kao posljedica hiperinflamatornog odgovora dolazi do porasta apsolutnog broja neutrofilnih granulocita koji može dovesti do citokinske oluje, a u uznapredovalom stadiju bolesti ona prelazi u sistemsku reakciju koja za posljedicu ima multiorgansko zatajenje. Osim apsolutnog broja neutrofilnih granulocita, značajan prognostički biljeg je i računski omjer broja neutrofilnih granulocita i limfocita (engl. *Neutrophil to Lymphocyte Ratio*, NLR), koji ima visoku dijagnostičku osjetljivost i specifičnost u procjeni težine bolesti. Porast NLR-a tijekom hospitalizacije povezan je s pogoršanjem kliničke slike i smatra se jednako značajnim faktorom rizika kao i

starija životna dob, prisutnost komorbiditeta vezanih uz kardiovaskularni sustav i porast CRP-a. (Friščić, 2021)

Trombocitopeniju razvija većina oboljelih osoba s težom kliničkom slikom bolesti te ona snažno korelira s multiorganskim zatajenjem i smrću. Uzroci nastanka trombocitopenije mogu se podijeliti na uzroke nastale neposrednim djelovanjem virusa na trombocite ili hematopoetske matične stanice i na uzroke nastale ozljedama plućnog endotela koje virus uzrokuje. Virus se veže na ACE2 receptore na CD34+ matičnim stanicama, trombocitima i megakariocitima, nakon čega dolazi do ulaska virusa u stanice, njegove replikacije i apoptoze stanica. Interakcijom virusa i stanica domaćina nastaju specifična autoantitijela koja oblažu trombocite i druge krvne stanice čime dolazi do njihova razaranja. Zbog djelovanja virusa na imunski sustav dolazi i do poremećaja lučenja citokina pa tako dolazi do smanjenog lučenja trombopoetina, a povećanog lučenja TGF- $\beta$  i INF- $\alpha$  koji dovode do smanjenog stvaranja megakariocita. Oštećenje plućnog tkiva i endotela uslijed infekcije rezultira aktivacijom i agregacijom trombocita u plućima te dolazi do njihove povećane potrošnje. Uz NLR, značajan prognostički biljeg progresije bolesti je i PLR (engl. *Platelet to Lymphocyte Ratio*), računski omjer broja trombocita i limfocita koji odražava opseg sistemske upale te je posebno značajan u akutnim upalnim i protrombotskim stanjima. Prilikom praćenja nalaza oboljelih, nije značajna njegova veličina, već promjena koja pokazuje linearnu korelaciju s duljinom bolničkog liječenja. (Friščić, 2021)

Poremećaji koagulacijskog statusa i diseminirana intravaskularna koagulacija (DIK) najčešći su uzrok pogoršanja kliničkog stanja i smrtnosti COVID bolesnika. Unutarstanična prisutnost virusa dovodi do ozljede endotelnih stanica krvnih žila, ponajviše u plućima, uzrokujući morfološke promjene stanica i njihovo oticanje. Ozljeda krvne žile dovodi do izlaganja endotela cirkulirajućoj krvi nakon čega dolazi do primarne hemostaze, stvaranje trombocitnog čepa, a zatim sekundarne hemostaze zbog dospijuća tkivnog faktora u cirkulaciju iz stanica oštećenih virusom, endotelnih stanica krvnih žila, monocita i makrofaga. Proupalni citokini, posebice IL-6, povećavaju ekspresiju tkivnog faktora na stanicama mononuklearno-makrofagnog sustava. Povećana sekrecija proupalnih citokina i aktivacija koagulacijske kaskade dovode do imunotromboze, oštećenja stijenki krvnih žila, krvarenja i plućne embolije. Osim nereguliranog stvaranja trombina, poremećen je i fibrinolitički sustav, a gubitak hemostatske ravnoteže u najtežim slučajevima dovodi do diseminirane intravaskularne koagulacije koja rezultira trombozom malih krvnih žila i zatajenjem zahvaćenih organa uz istodobno krvarenje uslijed potrošnje trombocita i faktora zgrušavanja.

U COVID bolesnika nalazi koagulacijskih pretraga protrombinskog vremena (PV) i aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena (APTV) u ranoj fazi bolesti najčešće se nalaze unutar referentnog intervala, a do njihova produženja dolazi prilikom pogoršanja bolesti i vezane koagulopatije. (Friščić, 2021)

Koncentracija fibrinogena kao pozitivnog reaktanta akutne faze upale je povišena u gotovo svih oboljelih osoba, dok u izraženom DIK-u uslijed potrošnje njegova koncentracija može pasti. Međutim, njegova koncentracija raste dokle god je očuvana sintetska funkcija jetre pa nije korisna usporedba izmjerene koncentracije s granicom referentnog intervala, već se prati dinamika promjene dobivenih vrijednosti. (Friščić, 2021)

Povišena koncentracija D-dimera pokazatelj je aktivacije koagulacijske kaskade i fibrinolitičkog sustava te ju iznad graničnih vrijednosti ima više od 50% oboljelih prilikom postavljanja dijagnoze. Porast koncentracije proporcionalan je težini bolesti. (Friščić, 2021)

Imunosni odgovor ima glavnu ulogu u progresiji bolesti COVID-19. Infekcija virusom dovodi do pokretanja upalnog odgovora i pojačane sekrecije citokina, kemokina, migracije imunskih stanica, pokretanje imunskog odgovora, moguće citokinske oluje i njezinih posljedica za organizam oboljele osobe. Sedimentacija eritrocita (SE), C-reaktivni protein (CRP), feritin i prokalcitonin su upalni parametri ključni u praćenju progresije bolesti. (Friščić, 2021)

Sedimentacija eritrocita (SE) je nespecifičan pokazatelj upale, a uglavnom odražava porast proteina akutne faze. Vrijednosti SE su povišene kod COVID bolesnika proporcionalno težini kliničke slike, a težu kliničku sliku uglavnom razvijaju osobe starije životne dobi koje i fiziološki imaju više vrijednosti SE. S obzirom na to da je niska osjetljivost i specifičnost pretrage, preporučuje se umjesto SE određivati druge upalne parametre, primarno CRP.

C-reaktivni protein (CRP) je protein akutne faze koji je osjetljiv pokazatelj akutne upale, infekcije i oštećenja tkiva. Njegova sinteza je ovisna o lučenju upalnih medijatora, a serumska koncentracija je proporcionalna jačini upalnog odgovora. Gotovo sve oboljele osobe imaju povišenu koncentraciju CRP-a, a početna koncentracija i njezin porast tijekom razvoja bolesti su korisni prognostički pokazatelji težine bolesti i razvoja komplikacija. (Friščić, 2021)

Feritin je također pozitivan reaktant akutne faze upale i koncentracija mu je povišena proporcionalno jačini upale. On djeluje kao i modulator upale povećavajući sintezu proupalnih citokina djelovanjem na limfocite i makrofage. Visoka koncentracija feritina je prognostički biljeg koji ukazuje na težinu svih bolesti koje u podlozi imaju upalu pa tako i bolesti COVID-19, dok je smanjenje koncentracije povezano s kontrolom upale i povoljnim ishodom. (Friščić, 2021)

Prokalcitonin služi za diferencijaciju bakterijskih od virusnih uzročnika infekcije u pacijenata s akutnim respiratornim simptomima. U bakterijskim infekcijama je povećano izlučivanje prokalcitonina zbog djelovanja IL-6 i TNF- $\alpha$ , dok su u virusnim infekcijama vrijednosti prokalcitonina ispod graničnih vrijednosti ili blago povišene zbog sinteze INF- $\gamma$  koji djeluje kao supresor TNF- $\alpha$ . Kako su bakterijske koinfekcije česte komplikacije bolesti COVID-19, koje su ujedno i najčešći uzrok razvoja sepse i smrti, tako su i vrijednosti prokalcitonina u teškom obliku COVID-a povišene. Međutim vrijednosti mogu biti povišene i u odsustvu bakterijske koinfekcije zbog lošeg općeg stanja pacijenta pa se prokalcitonin ne može sa sigurnošću koristiti za utvrđivanje koinfekcije. Što se tiče prognostičke uloge u procjeni težine bolesti, prokalcitonin nema značajan doprinos kao što imaju broj limfocita i neutrofila, CRP i laktat dehidrogenaza. (Friščić, 2021)

Većina simptomatskih osoba prilikom postavljanja dijagnoze ima povišene vrijednosti laktat dehidrogenaze kao nespecifičnog biljega oštećenja tkiva, dok su ostali biokemijski parametri unutar granica referentnog intervala. Uslijed pogoršanja kliničke slike u daljnjem tijeku bolesti dolazi do porasta kardijalnih biljega, jetrenih enzima, bilirubina, ureje i kreatinina te smanjenja koncentracije albumina. (Friščić, 2021)

Laktat dehidrogenaza (LD) se nalazi u svim humanim stanicama i do njezinog oslobađanja iz stanica dolazi kod narušavanja integriteta stanične membrane čime se povećava njezina serumska koncentracija. U COVID bolesnika LD je povišena već u ranom stadiju bolesti, a porast je izraženiji pogoršanjem kliničke slike što ukazuje na veći obim oštećenja organa zbog izravnog citopatskog djelovanja virusa na zahvaćene organe i uslijed hipoksije uzrokovane oštećenjem pluća. Osim što je pokazatelj oštećenja organa, LD je pokazatelj i oštećenja imunskog statusa. Povećanjem aktivnosti LD dolazi do povećane proizvodnje laktata koji dovodi do inhibicije NK-stanica i citotoksičnih T-limfocita, a do pojačane aktivacije imunosupresivnih stanica, uključujući makrofage i dendritičke stanice. Slijedom navedenog, LD je prognostički biljeg težine bolesti uz osjetljivost višu od 90% i specifičnost višu od 70%. Porast jetrenih enzima tijekom hospitalizacije značajan je prognostički biljeg ukazujući na oštećenje jetrenog tkiva uzrokovano izravnim djelovanjem virusa, ali i posredovano stanicama imunskog sustava, hipoksijom ili antivirusicima. Disfunkcijom hepatocita dolazi do narušavanja svih jetrenih funkcija što dovodi do nakupljanja toksičnih spojeva u organizmu te smanjenja sinteze proteina čime se smanjuje sposobnost odgovora organizma na infekcije. Slabljenje ekskrecijske funkcije se laboratorijski prati preko porasta koncentracije bilirubina, a slabljenje sintetske funkcije preko produženog PV-a i snižene koncentracije albumina. (Friščić, 2021)

U slučajevima s težom kliničkom slikom javlja se oštećenje kardijalnog sustava. Pacijenti u jedinicama intenzivnog liječenja imaju značajno više vrijednosti troponina visoke osjetljivosti i NT-proBNP-a, a akutno oštećenje miokarda ili zatajenje srca uključeno je u više od 50% smrtnih ishoda. Do kardijalne ozljede dolazi nizom direktnih i indirektnih mehanizama. Direktni mehanizam je izravna infiltracija miokarda virusom čime dolazi do upale i stanične smrti kardiomiocita. Virus se veže na ACE2 receptore smanjujući aktivnost receptora i time narušavajući njegovu ulogu u regulaciji RAAS sustava što doprinosi kardijalnoj disfunkciji i poremećaju krvnog tlaka. Indirektni mehanizmi uključuju povećan kardijalni stres uslijed respiratornog zatajenja i hipoksemije te ozljedu miokarda putem sistemskog upalnog odgovora. (Friščić, 2021)

Kod COVID bolesnika pogoršanje stanja i akutni respiratorni distres sindrom popraćeni su hipoksemijom i razvojem acidoze. Vrijednosti laboratorijskih nalaza obuhvaćaju snižen parcijalni tlak kisika i saturaciju hemoglobina kisikom, povišen parcijalni tlak ugljikova dioksida, snižen pH te povišene vrijednosti laktata. Pad saturacije kisikom ispod 90% se smatra lošim prognostičkim biljgom. (Friščić, 2021)

U osoba oboljelih od bolesti COVID-19 javlja se i disbalans elektrolita koji je povezan s težom kliničkom slikom i služi kao prognostički biljeg za razvoj komplikacija. Disbalans elektrolita se očituje kao snižena koncentracija natrija, kalija i kalcija do kojih dolazi zbog povećanog gubitka elektrolita putem gastrointestinalnog sustava, dok do hipokalemije dolazi i zbog povećanog renalnog gubitka kalija uzrokovanog disregulacijom RAAS sustava. (Friščić, 2021) Zaključno, rutinske hematološke, koagulacijske i biokemijske pretrage se ne koriste za postavljanje dijagnoze bolesti COVID-19 zbog nedovoljne specifičnosti, već se koriste za procjenu težine i praćenje tijeka bolesti te učinka liječenja.

#### 4.4. Prevencija i liječenje COVID-a kod dijabetičara

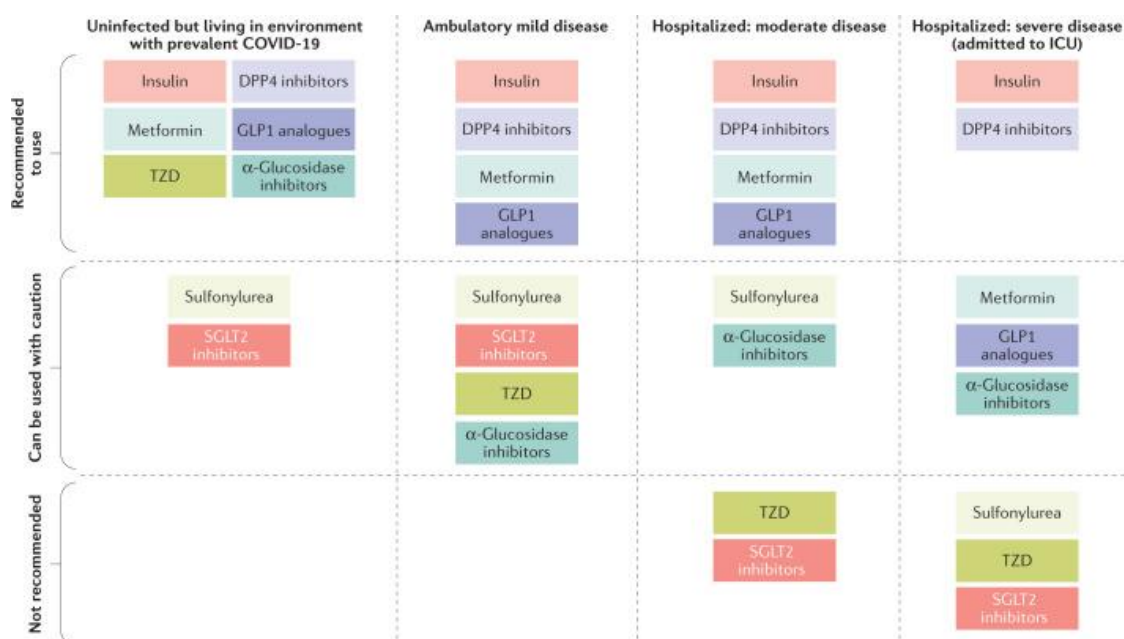
Prema doktorici medicine Casey Means ono što je ključno za borbu protiv ove pandemije i ostalih s kojima ćemo se suočiti u budućnosti je poboljšanje metaboličkog zdravlja promjenom načina prehrane i života koji sprječavaju i preokreću tijek bolesti. Za osobe sa šećernom bolesti je šest puta veća vjerojatnost hospitalizacije tijekom epidemije gripe u odnosu na osobe bez šećerne bolesti, a neke studije su pokazale kako u samo 10 tjedana podučavanja i nutritivnih intervencija može doći do preokreta dijabetesa. Strategije koje uključuju optimizaciju prehrane, tjelovježbu, upravljanje stresom i izloženost toksinima igraju ulogu u kontroli metaboličkih bolesti, a većinom nedostaju u postojećoj literaturi o liječenju šećerne bolesti u okruženju

COVID-a. Klasična zapadnjačka prehrana je poznati pokretač sličnog proupalnog znaka koji se javlja u teškoj fiziologiji COVID-a, dok konzumacija zdrave hrane može imati brzi protuupalni učinak. Konzumacija svježih, cjelovite hrane bogate vlaknima mogla bi ublažiti neke od silnih imunoloških odgovora koji se pojačavaju u COVID pacijenata koji su pretili i/ili imaju dijabetes te mora biti središnji fokus uključen u sve kliničke preporuke pacijentima i zdravstvenim sustavima tijekom ove pandemije. Šećer i rafinirani ugljikohidrati su poznati pokretači postprandijalne hiperglikemije i upale pa je izrazito bitno pružiti pacijentima jasne strategije prehrane i načina života, utemeljenima na dokazima, kako bi im se pomoglo u kontroli glikemije. (Means, 2020)

Liječenje dijabetesa, pravilna prehrana i način života predstavljaju izazov u današnje vrijeme kada svijet prolazi kroz pandemiju. U puno država postoje zaključavanja (engl. *lockdowns*) ljudi koji ostaju zatočeni u kućama gdje su im mogućnosti za vježbanje ograničene, a redovite šetnje, posjete teretanama ili bazenima su praktički onemogućeni. Uz to, ljudi su pod velikim stresom i puni straha zbog općeg stanja u svijetu, a sam stres može dovesti do neprikladne prehrane. Pristup svježem voću i povrću može biti ograničen pa se povećava tendencija konzumiranja pakirane hrane bogate kalorijama i zasićenim mastima. Također, pacijentima može biti teško nabaviti lijekove, inzulin, igle zbog potpunih ili djelomičnih zatvaranja, a problem je sve izraženiji kod starijih osoba koje žive same. Svi ti čimbenici mogu uzrokovati disregulaciju glukoze i povećati pacijentima predispoziciju za komplikacije poput infekcija, hiperosmolarnu kome, ketoacidoze pa čak i akutnih srčanih događaja. (Singh i sur., 2020)

Soo Lim i suradnici predlažu smjernice za uporabu lijekova za snižavanje glukoze u pacijenata sa šećernom bolešću tipa 2 i COVID-om prema kliničkom statusu bolesti COVID-19 koji se temelji na SZO-ovoj ljestvici kliničke progresije (slika 5.).





Slika 5. Primjena antidijabetičkih lijekova u bolesnika sa šećernom bolešću i bolesti COVID-19. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7664589/>)

Inzulini se uglavnom preporučuju kritično bolesnim osobama sa šećernom bolešću i COVID-om. Optimalna kontrola glukoze pomoću infuzije inzulina statistički je značajno smanjila upalne citokine i smanjila ozbiljnost COVID-a. Metformin se može koristiti za neinficirane bolesnike sa šećernom bolešću tipa 2 ili ambulantne bolesnike s blagim COVID-om, ali se ne preporučuje za upotrebu kod kritično bolesnih pacijenata. Sulfonylurea se može koristiti u neinficiranih pacijenata sa šećernom bolešću tipa 2, ali se također ne preporučuje u bolesnika s teškim COVID-om jer može izazvati hipoglikemiju. Tiazolidindioni imaju potencijal posredovanja u zaštitnim učincima na kardiovaskularni sustav. Međutim, terapija tiazolidindionom izaziva povećanje tjelesne težine i edeme te može pogoršati zatajenje srca pa se ne preporučuje njegovo korištenje u pacijenata s teškim COVID-om. Inhibitori dipeptidil peptidaze 4 (engl. *dipeptidyl peptidase 4*, DPP4) jedni su od najčešće propisanih lijekova bez ozbiljnih nuspojava. Terapija inhibitorima DPP4 pokazala se neutralnom u smislu velikih neželjenih srčanih događaja u prethodnim ispitivanjima kardiovaskularnih ishoda stoga se ovi lijekovi mogu preporučiti za upotrebu kod većine pacijenata sa širokim spektrom ozbiljnosti COVID-a. S obzirom na to da su dobro poznate uloge analoga glukagonu sličnog peptida 1 (engl. *glucagon-like peptide 1*, GLP1) u prevenciji kardiovaskularnih i bubrežnih bolesti, ti bi lijekovi bili idealna opcija za liječenje pacijenata sa šećernom bolešću tipa 2 s rizikom od kardiovaskularnih i bubrežnih komplikacija. Liječenje inhibitorima natrij-glukoza

kotransportera 2 (engl. *sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor*, SGLT2) izaziva osmotsku diurezu i potencijalnu dehidraciju za koju se pokazalo da je čimbenik rizika za akutnu ozljedu bubrega i ketoacidozu pa se zbog toga upotreba SGLT2 inhibitora ne preporučuje u pacijenata pod kritičnom skrbi. (Lim i sur., 2020)

## 5. ZAKLJUČCI

Izbijanje pandemije COVID-19 izazvalo je globalnu zdravstvenu krizu našeg doba. Sve veći broj kliničkih dokaza pokazuje kako starija dob, prisutnost šećerne bolesti, hipertenzije i pretilosti povećavaju osjetljivost ljudi na SARS-CoV-2 infekciju te morbiditet i mortalitet u pacijenata s COVID-om.

Točne mehanizme koji povezuju šećernu bolest i COVID-19 potrebno je dodatno razjasniti i istražiti, ali dostupna klinička i laboratorijska zapažanja ukazuju na to da imunološka disfunkcija uzrokovana hiperglikemijom te citokinska oluja i povišene razine laktata mogu odigrati kritičnu ulogu u ozbiljnosti COVID-a u pacijenata s već postojećom šećernom bolešću. Veliki broj dokaza pokazuje da hiperglikemija ili šećerna bolest mogu oslabiti imunološki odgovor posredovan makrofagima, monocitima i dendritičkim stanicama, oslabiti funkciju T stanica i potaknuti citokinsku oluju što u konačnici rezultira povećanom osjetljivošću na SARS-CoV-2 infekciju te s njom povezanu smrtnost.

Stoga bi lijekovi za snižavanje razine glukoze u krvi te oni za prigušivanje citokinske oluje i snižavanje razina laktata bili korisni za učinkovitu terapiju kod COVID pacijenata sa šećernom bolešću. Ono što bi pomoglo u samom sprječavanju razvoja bolesti su poboljšanje metaboličkog zdravlja promjenom načina prehrane i života jer bi konzumacija svježih, cjelovite hrane bogate vlaknima mogla ublažiti neke od silnih imunoloških odgovora koji se pojačavaju u ovih pacijenata, a dokazano je kako konzumacija zdrave hrane može imati brzi protuupalni učinak.

## 6. LITERATURA

A comprehensive review of COVID-19 characteristics, 2020., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7402395/>, pristupljeno 19. 04. 2021.

Antivirals Against Coronaviruses: Candidate Drugs for SARS-CoV-2 Treatment?, 2020., <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2020.01818/full>, pristupljeno 27. 07. 2021.

CD209L/L-SIGN and CD209/DC-SIGN act as receptors for SARS-CoV-2 and are differentially expressed in lung and kidney epithelial and endothelial cells, 2020., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32607506/>, pristupljeno 19. 04. 2021.

Cytokine Storm, 2020., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7727315/>, pristupljeno 10. 05. 2021.

COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management, 2020., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7664589/>, pristupljeno 3. 05. 2021.

COVID-19 and diabetes: the contributions of hyperglycemia, 2020., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7543402/>, pristupljeno 5. 05. 2021.

COVID-19 vaccines: The status and perspectives in delivery points of view, 2021., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7759095/>, pristupljeno 17. 03. 2021.

Diabetes in COVID-19: Prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations, 2020., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7195120/>, pristupljeno 3. 05. 2021.

Dijabetes, 2021., <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-prevenција-nezaraznih-bolesti/odjel-za-koordinaciju-i-provodenje-programa-i-projekata-za-prevenciju-kronicnih-nezaraznih-bolest/dijabetes/>, pristupljeno 26. 04. 2021.

Đurović I, Poljak M, Posavčević M, Sršen F, Vidović T, Sertić M. Dijabetes – bolest 21. stoljeća. *Farmaceutski glasnik*, 2014, 383-386.

Friščić I. Hematološke, koagulacijske i opće biokemijske pretrage u bolesti COVID-19. U: Laboratorijska dijagnostika u epidemiji bolesti COVID-19 prouzročenoj virusom SARS-CoV-2. Kardum Paro M, Zagreb, Medicinska naklada, 2021, str. 33-40

Gene of the month: the 2019-nCoV/SARS-CoV-2 novel coronavirus spike protein, 2020., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32376714/>, pristupljeno 14. 04. 2021.

Hyperglycemia, hydroxychloroquine, and the COVID-19 pandemic, 2020., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7262330/>, pristupljeno 5. 07. 2021.

Kronične komplikacije šećerne bolesti, <https://www.svkatarina.hr/centar-izvrsnosti/344/kronicne-komplikacije-secerne-bolesti/344>, pristupljeno 3. 05. 2021.

Letter to the Editor: Mechanisms of increased morbidity and mortality of SARS-CoV-2 infection in individuals with diabetes: what this means for an effective management strategy, 2020., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7187878/>, pristupljeno 15. 07. 2021.

Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis, 2020., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7556779/>, pristupljeno 23. 03. 2021.

Origin and evolution of pathogenic coronaviruses, 2019., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7097006/>, pristupljeno 16. 03. 2021.

Primjena i interpretacija dijagnostičkih testova za SARS-CoV-2, 2021., <https://www.krohem.hr/wp-content/uploads/2021/05/KroHem-bilten-13.1.pdf>, pristupljeno 4. 08. 2021.

Pulmonary Function and Sleep Breathing: Two New Targets for Type 2 Diabetes Care, 2017., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28938479/> pristupljeno 13. 07. 2021.

Recurrence of SARS-CoV-2 viral RNA in recovered COVID-19 patients: a narrative review, 2020., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7592450/>, pristupljeno 16. 03. 2021.

SARS-CoV-2: Structure, Biology, and Structure-Based Therapeutics Development, 2020., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7723891/>, pristupljeno 16. 03. 2021.

<https://www.worldometers.info/coronavirus/#countries>, pristupljeno 14. 04. 2021.

The Effects of Type 2 Diabetes Mellitus on Organ Metabolism and the Immune System, 2020., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32793223/>, pristupljeno 19. 05. 2021.

The Emerging Threat of (Micro)Thrombosis in COVID-19 and Its Therapeutic Implications, 2020., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7386875/>, pristupljeno 7. 07. 2021.

The expression of SARS-CoV-2 receptor ACE2 and CD147, and protease TMPRSS2 in human and mouse brain cells and mouse brain tissues, 2020., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33008593/>, pristupljeno 19. 04. 2021.

Štraus B, Petlevski R. Ugljikohidrati. U: Štrausova Medicinska biokemija. Čvorišćec D, Čepelak I, urednici, Zagreb, Medicinska naklada, 2009, str. 113-122.

Virus-Induced Interferon- $\gamma$  Causes Insulin Resistance in Skeletal Muscle and Derails Glycemic Control in Obesity, 2018., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29958802/>, pristupljeno 12. 05. 2021.

## 7. SAŽETAK/SUMMARY

### 7.1. Sažetak

COVID-19, bolest uzrokovana novim koronavirusom SARS-CoV-2, pojavila se u Kini krajem 2019. godine i ubrzo počela širiti cijelim svijetom. SARS-CoV-2 pretežno inficira dišne putove, izazivajući blage simptome do težih, poput akutnog respiratornog sindroma koji može rezultirati zatajenjem organa koje na kraju dovodi do smrti. Bolest kod većine ljudi uzrokuje blage simptome, dok je opasna za novorođenčad, starije i imunokompromitirane osobe te osobe s komorbiditetima. Druga epidemijska bolest je šećerna bolest od koje broj oboljelih u svijetu drastično raste: svjetske procjene govore da 463 milijuna osoba u dobi između 20 i 79 godina živi sa šećernom bolešću od koje se vremenom razvijaju kronične komplikacije i rizici od razvoja ozbiljnih bolesti te smrti. Šećerna bolest kronični je metabolički sindrom nastao zbog apsolutnog i/ili relativnog manjka inzulina, a karakteriziran je kroničnom hiperglikemijom koju prate poremećaji u metabolizmu ugljikohidrata, masti i proteina. Šećernu bolest prati razvoj različitih akutnih komplikacija koje nastaju naglo i brzo i zahtijevaju hitnu intervenciju, a zbog loše kontrole bolesti i dugotrajne hiperglikemije dolazi do kroničnih komplikacija šećerne bolesti koje su posljedica oštećenja različitih tkiva i organa, a glavni su uzrok morbiditeta i mortaliteta osoba koje boluju od šećerne bolesti. Osobe sa šećernom bolešću su puno osjetljivije na infekciju SARS-CoV-2 virusom te nakon obolijevanja od bolesti COVID-19 imaju težu kliničku sliku i lošiji ishod bolesti. Neki od mogućih razloga leže u tome da infekcija virusom SARS-CoV-2 može dovesti do povećanih razina medijatora upale u krvi kao što su upalni citokini, toksični metaboliti i lipopolisaharidi te može doći do modulacije već ionako disreguliranog imunološkog odgovora u pacijenata sa šećernom bolešću. Uz to, infekcija virusom može dovesti do povećane proizvodnje reaktivnih kisikovih vrsta, fibroze i akutnog oštećenja pluća te akutnog respiratornog distress sindroma. Proizvodnja ROS-a i virusna aktivacija renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava uzrokuju inzulinsku rezistenciju, hiperglikemiju i oštećenje vaskularnog endotela, dolazi i do povećanja komponenti zgrušavanja, fibrinogena i D-dimera, što dovodi do povećanja viskoznosti krvi i oštećenja vaskularnog endotela te naposljetku to sve doprinosi razvoju kardiovaskularnih problema, tromboemboliji i diseminiranoj intravaskularnoj koagulaciji (DIK). Lijekovi za snižavanje razine glukoze u krvi te oni za prigušivanje citokinske oluje i snižavanje razina laktata su korisni za učinkovitu terapiju kod COVID pacijenata sa šećernom bolešću, a ono što bi pomoglo u samom sprječavanju razvoja bolesti su poboljšanje metaboličkog zdravlja promjenom načina prehrane i života.

## 7.2. Summary

COVID-19, a disease caused by the new coronavirus SARS-CoV-2, appeared in China in late 2019 and soon began to spread around the world. SARS-CoV-2 predominantly infects the airways, causing mild to severe symptoms, such as acute respiratory syndrome that can result in organ failure that eventually leads to death. The disease causes mild symptoms in most people, while it is dangerous for newborns, the elderly and immunocompromised people and people with comorbidities. Another epidemic is diabetes, which is growing dramatically worldwide: world estimates say that 463 million people between the ages of 20 and 79 live with diabetes, which over time develops chronic complications and risks of developing serious diseases and death. Diabetes mellitus is a chronic metabolic syndrome caused by an absolute and/or relative lack of insulin, and is characterized by chronic hyperglycemia accompanied by disorders in the metabolism of carbohydrates, fats and proteins. Diabetes mellitus is accompanied by the development of various acute complications that occur suddenly and rapidly and require urgent intervention, and due to poor disease control and long-term hyperglycemia, chronic complications of diabetes occur as a result of damage to various tissues and organs, and are the main cause of morbidity and mortality in people with diabetes. People with diabetes are much more susceptible to SARS-CoV-2 virus infection and have a more severe clinical picture and poorer disease outcome after developing COVID-19. Some possible reasons are that SARS-CoV-2 infection can lead to increased levels of inflammatory mediators in the blood such as inflammatory cytokines, toxic metabolites and lipopolysaccharides and may modulate an already dysregulated immune response in diabetic patients. In addition, virus infection can lead to increased production of reactive oxygen species, fibrosis and acute lung damage, and acute respiratory distress syndrome. ROS production and viral activation of the renin-angiotensin-aldosterone system cause insulin resistance, hyperglycemia and vascular endothelial damage. There is also an increase in coagulation components, fibrinogen and D-dimer, which leads to increased blood viscosity and damage to the vascular endothelium and ultimately all this contributes to the development of cardiovascular problems, thromboembolism and disseminated intravascular coagulation (DIC). Drugs to lower blood glucose levels and those to dampen cytokine storm and lower lactate levels are useful for effective therapy in COVID patients with diabetes, and what would help prevent the development of the disease are improving metabolic health by changing diet and lifestyle.



## 8. PRILOZI

### 8.1. Popis kratica

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

SARS-CoV-2 – koronavirus 2 s teškim akutnim respiratornim sindromom (engl. *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*)

ACE2 – enzim konvertaza angiotenzina 2 (engl. *angiotensin converting enzyme 2*)

IFN $\gamma$  – interferon gama (engl. *interferon gamma*)

ROS – reaktivne vrste kisika (engl. *reactive oxygen species*)

RAAS – renin-angiotenzin-aldosteronski sustav (engl. *Renin-Angiotensin-Aldosterone System*)

DIK – diseminirana intravaskularna koagulacija (engl. *disseminated intravascular coagulation*)

HIF-1 $\alpha$  – hipoksijom inducibilni faktor 1 $\alpha$  (engl. *hypoxia-inducible factor 1-alpha*)

IL-6 – interleukin 6 (engl. *interleukin 6*)

AGE – završni produkti glikacije proteina (engl. *advanced glycation end products*)

APC – antigen prezentirajuće stanice (engl. *antigen-presenting cells*)

TNF $\alpha$  – tumor nekrotizirajući faktor  $\alpha$  (engl. *tumor necrosis factor  $\alpha$* )

NET – neutrofilne ekstracelularne zamke (engl. *neutrophil extracellular traps*)

HbA1c – hemoglobin A1c (engl. *hemoglobin A1c*)

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

VWF – von Willebrandov faktor (engl. *von Willebrand factor*)

OGTT – test oralne tolerancije glukoze (engl. *oral glucose tolerance test*)

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

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

RT-PCR – lančana reakcija polimeraze reverzne transkripcije (engl. *reverse transcription – polymerase chain reaction*)

NLR – omjer broja neutrofilnih granulocita i limfocita (engl. *Neutrophil to Lymphocyte Ratio*)

PLR – omjer broja trombocita i limfocita (engl. *Platelet to Lamphocyte Ratio*)

PV – protrombinsko vrijeme (engl. *prothrombin time*)

APTV – aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (engl. *activated partial thromboplastin time*)

## Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu  
Farmaceutsko-biokemijski fakultet  
Studij: Medicinska biokemija  
Zavod za medicinsku biokemiju i hematologiju  
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

### COVID-19 I ŠEĆERNA BOLEST

Iva Hodak

#### SAŽETAK

COVID-19, bolest uzrokovana novim koronavirusom SARS-CoV-2, pojavila se u Kini krajem 2019. godine i ubrzo počela širiti cijelim svijetom. SARS-CoV-2 pretežno inficira dišne putove, izazivajući blage simptome do težih, poput akutnog respiratornog sindroma koji može rezultirati zatajenjem organa koje na kraju dovodi do smrti. Bolest kod većine ljudi uzrokuje blage simptome, dok je opasna za novorođenčad, starije i imunokompromitirane osobe te osobe s komorbiditetima. Druga epidemijaska bolest je šećerna bolest od koje broj oboljelih u svijetu drastično raste: svjetske procjene govore da 463 milijuna osoba u dobi između 20 i 79 godina živi sa šećernom bolešću od koje se vremenom razvijaju kronične komplikacije i rizici od razvoja ozbiljnih bolesti te smrti. Šećerna bolest kronični je metabolički sindrom nastao zbog apsolutnog i/ili relativnog manjka inzulina, a karakteriziran je kroničnom hiperglikemijom koju prate poremećaji u metabolizmu ugljikohidrata, masti i proteina. Šećernu bolest prati razvoj različitih akutnih komplikacija koje nastaju naglo i brzo i zahtijevaju hitnu intervenciju, a zbog loše kontrole bolesti i dugotrajne hiperglikemije dolazi do kroničnih komplikacija šećerne bolesti koje su posljedica oštećenja različitih tkiva i organa, a glavni su uzrok morbiditeta i mortaliteta osoba koje boluju od šećerne bolesti. Osobe sa šećernom bolešću su puno osjetljivije na infekciju SARS-CoV-2 virusom te nakon obolijevanja od bolesti COVID-19 imaju težu kliničku sliku i lošiji ishod bolesti. Neki od mogućih razloga leže u tome da infekcija virusom SARS-CoV-2 može dovesti do povećanih razina medijatora upale u krvi kao što su upalni citokini, toksični metaboliti i lipopolisaharidi te može doći do modulacije već ionako disreguliranog imunološkog odgovora u pacijenata sa šećernom bolešću. Uz to, infekcija virusom može dovesti do povećane proizvodnje reaktivnih kisikovih vrsta, fibroze i akutnog oštećenja pluća te akutnog respiratornog distres sindroma. Proizvodnja ROS-a i virusna aktivacija renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava uzrokuju inzulinsku rezistenciju, hiperglikemiju i oštećenje vaskularnog endotela, dolazi i do povećanja komponenti zgrušavanja, fibrinogena i D-dimera, što dovodi do povećanja viskoznosti krvi i oštećenja vaskularnog endotela te naposljetku to sve doprinosi razvoju kardiovaskularnih problema, tromboemboliji i diseminiranoj intravaskularnoj koagulaciji (DIK). Lijekovi za snižavanje razine glukoze u krvi te oni za prigušivanje citokinske oluje i snižavanje razina laktata su korisni za učinkovitu terapiju kod COVID pacijenata sa šećernom bolešću, a ono što bi pomoglo u samom sprječavanju razvoja bolesti su poboljšanje metaboličkog zdravlja promjenom načina prehrane i života.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 37 stranica, 5 grafičkih prikaza, 0 tablica i 27 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

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

Mentor: **Dr. sc. Roberta Petlevski**, redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Ocjenjivači: **Dr. sc. Roberta Petlevski**, redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.  
**Dr. sc. Marija Grdić Rajković**, izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.  
**Dr. sc. Lovorka Vujić**, docent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad prihvaćen: listopad 2021.

## Basic documentation card

University of Zagreb  
Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
Study: Medical Biochemistry  
Department of Medical Biochemistry and Hematology  
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

### COVID-19 AND DIABETES

Iva Hodak

#### SUMMARY

COVID-19, a disease caused by the new coronavirus SARS-CoV-2, appeared in China in late 2019 and soon began to spread around the world. SARS-CoV-2 predominantly infects the airways, causing mild to severe symptoms, such as acute respiratory syndrome that can result in organ failure that eventually leads to death. The disease causes mild symptoms in most people, while it is dangerous for newborns, the elderly and immunocompromised people and people with comorbidities. Another epidemic is diabetes, which is growing dramatically worldwide: world estimates say that 463 million people between the ages of 20 and 79 live with diabetes, which over time develops chronic complications and risks of developing serious diseases and death. Diabetes mellitus is a chronic metabolic syndrome caused by an absolute and/or relative lack of insulin, and is characterized by chronic hyperglycemia accompanied by disorders in the metabolism of carbohydrates, fats and proteins. Diabetes mellitus is accompanied by the development of various acute complications that occur suddenly and rapidly and require urgent intervention, and due to poor disease control and long-term hyperglycemia, chronic complications of diabetes occur as a result of damage to various tissues and organs, and are the main cause of morbidity and mortality in people with diabetes. People with diabetes are much more susceptible to SARS-CoV-2 virus infection and have a more severe clinical picture and poorer disease outcome after developing COVID-19. Some possible reasons are that SARS-CoV-2 infection can lead to increased levels of inflammatory mediators in the blood such as inflammatory cytokines, toxic metabolites and lipopolysaccharides and may modulate an already dysregulated immune response in diabetic patients. In addition, virus infection can lead to increased production of reactive oxygen species, fibrosis and acute lung damage, and acute respiratory distress syndrome. ROS production and viral activation of the renin-angiotensin-aldosterone system cause insulin resistance, hyperglycemia and vascular endothelial damage. There is also an increase in coagulation components, fibrinogen and D-dimer, which leads to increased blood viscosity and damage to the vascular endothelium and ultimately all this contributes to the development of cardiovascular problems, thromboembolism and disseminated intravascular coagulation (DIC). Drugs to lower blood glucose levels and those to dampen cytokine storm and lower lactate levels are useful for effective therapy in COVID patients with diabetes, and what would help prevent the development of the disease are improving metabolic health by changing diet and lifestyle.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 37 pages, 5 figures, 0 tables and 27 references. Original is in Croatian language.

Keywords: COVID-19, diabetes, SARS-CoV-2, hyperglycemia

Mentor: **Roberta Petlevski, Ph.D.** *Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Roberta Petlevski, Ph.D.** *Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Marija Grdić Rajković, Ph.D.** *Associate Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Lovorka Vujić, Ph.D.** *Assistant Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: October 2021.

