



Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

BARBARA GRUBIŠIĆ

**MOLEKULARNI MEHANIZMI UKLJUČENI U AKUTNE I
KRONIČNE POREMEĆAJE KONTROLE GLIKEMIJE
TIJEKOM SARS-COV-2 INFEKCIJE**

Doktorski rad

Osijek, 2026.

Ova stranica je namjerno ostavljena prazna.



Josip Juraj Strossmayer University of Osijek
FACULTY OF MEDICINE OSIJEK

JOSIP JURAJ STROSSMAYER UNIVERSITY OF OSIJEK
FACULTY OF MEDICINE OSIJEK

BARBARA GRUBIŠIĆ

**MOLECULAR MECHANISMS UNDERLYING ACUTE AND
CHRONIC GLYCAEMIC REGULATION DISRUPTIONS
DURING SARS-COV-2 INFECTION**

Doctoral Thesis

Osijek, 2026.

Ova stranica je namjerno ostavljena prazna.

O doktorskom radu

Autorica: BARBARA GRUBIŠIĆ, DR. MED.

Specijalistica infektologije

Klinika za infektologiju, Klinički bolnički centar Osijek

Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku

barbara.grubisic@kbco.hr

Mentorica: PROF. DR. SC. INES BILIĆ-ĆURČIĆ, DR. MED.

Specijalistica interne medicine, subspecijalistica endokrinologije i dijabetologije

Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar Osijek

Katedra za farmakologiju, Medicinski fakultet, Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku

ines.bilic.curcic@mefos.hr

Komentorica: IZV. PROF. DR. SC. MARIJA SANTINI, DR. MED.

Specijalistica infektologije, subspecijalistica intenzivne medicine

Zavod za infekcije imunokompromitiranih bolesnika

Klinika za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“, Zagreb

Katedra za infektologiju, Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu

msantini@bfm.hr

Ovaj doktorski rad sadrži:

- 7 poglavlja,
- 31 potpoglavlje,
- 2 slike i grafike,
- 52 tablice,
- 111 literaturnih navoda,
- 114 stranica.

Ova stranica je namjerno ostavljena prazna.

Predgovor

Istraživanje na kojem se temelji ova doktorska disertacija provedeno je u okviru institucijskog znanstveno–istraživačkog projekta Medicinskog fakulteta u Osijeku (IP21, za 2024. godinu), voditeljice prof. dr. sc. Ines Bilić–Ćurčić, dr. med.

Ova stranica je namjerno ostavljena prazna.

Zahvale

Ovo istraživanje je provedeno tijekom pandemije bolesti COVID-19, koja je donijela velike kliničke, ali i znanstvene izazove te predstavlja rezultat ne samo mog osobnog truda, već i podrške mnogih ljudi kojima želim iskazati iskrenu zahvalnost.

Najprije bih zahvalila svojoj mentorici, prof. dr. sc. Ines Bilić-Ćurčić, na znanstvenom i stručnom usmjeravanju, savjetima, uloženom vremenu, razumijevanju i velikoj podršci tijekom svih faza izrade ovog rada. Iskreno zahvaljujem i svojoj komentorici, izv. prof. dr. sc. Mariji Santini, na savjetima i podršci tijekom izrade ovog rada.

Hvala mojim kolegama i prijateljima na nesebičnoj pomoći i suradnji, čime su mi olakšali ovo istraživanje. Također, zahvaljujem djelatnicima Klinike za infektologiju na pomoći pri prikupljanju i obradi podataka, kao i svima koji su na bilo koji način doprinijeli nastanku i završetku ovog rada.

Na kraju, posebnu zahvalnost dugujem svojoj obitelji na razumijevanju, iskrenoj podršci i ljubavi. Bez vas ovaj rad ne bi bio moguć. Najveće hvala Marinu, koji mi je bio motivacija i potpora u svakoj fazi ovog puta. Hvala ti na stalnom poticanju na znanstveni rad, na svim idejama i svemu što si me naučio tijekom ovog procesa.

Ova stranica je namjerno ostavljena prazna.

Sadržaj

Prva stranica	i
First page	iii
O doktorskom radu	v
Predgovor	vii
Zahvale	ix
Sadržaj	xi
Popis slika	xv
Popis tablica	xvii
Popis kratica i simbola	xxi
1. Uvod	1
1.1. Patofiziološki mehanizmi dijabetogenog učinka SARS-CoV-2	2
1.1.1. Uloga ACE2 receptora i direktno oštećenje β -stanica	2
1.1.2. Citokinska oluja i sistemska upala kao podloga inzulinske rezistencije .	3
1.1.3. Specifični signalni putovi inzulinske rezistencije	4
1.2. Klinički fenotipovi poremećaja kontrole glikemije u COVID-19	4
1.3. Klinički značaj disglukemije u hospitaliziranih bolesnika s COVID-19	5
1.4. Laboratorijski parametri, proupalni citokini i metabolički profil u COVID-19 .	6
1.5. Postakutni poremećaji glukoregulacije nakon COVID-19	8
1.6. Nedostatci dosadašnjih istraživanja i opravdanost istraživanja	8
2. Hipoteza	11
3. Ciljevi istraživanja	13
4. Ispitanici i metode	15
4.1. Dizajn studije	15

4.2.	Ispitanici	15
4.3.	Metode istraživanja	16
4.4.	Statistička obrada	18
5.	Rezultati	21
5.1.	Osnovna obilježja bolesnika	21
5.2.	Klinička obilježja bolesnika	24
5.2.1.	Vitalni parametri pri prijemu	24
5.2.2.	Simptomi, znakovi i klinički nalazi pri prijemu	25
5.2.3.	Radiološki nalazi i respiratorna potpora	26
5.2.4.	Klasifikacija težine bolesti i komplikacije	27
5.3.	Laboratorijski nalazi između skupina i podskupina	28
5.3.1.	Metabolički parametri i proupalni citokini	28
5.3.2.	Standardni laboratorijski nalazi pri prijemu	31
5.3.3.	Kontrolni laboratorijski nalazi tijekom hospitalizacije	34
5.3.4.	Usporedba laboratorijskih nalaza između bolesnika sa stresnom hiperglikemijom i novootkrivenim dijabetesom	36
5.4.	Terapija tijekom hospitalizacije i povezanost s kontrolom glikemije	40
5.5.	Ishodi liječenja prema glikemijskom statusu	42
5.6.	Dugoročne metaboličke posljedice	43
5.7.	Povezanost metaboličkih, upalnih i kliničkih parametara: Spearmanova korelacija	45
5.7.1.	Povezanost proupalnih citokina s razvojem inzulinske rezistencije tijekom i nakon SARS-CoV-2 infekcije	49
5.7.2.	Uloga dijagnostičkih biomarkera u predviđanju poremećaja kontrole glikemije: ROC analiza	52
5.7.3.	Povezanost glikemijskog statusa, proupalnih citokina i ostalih laboratorijskih pokazatelja s ishodom liječenja	54
5.8.	Sažetak glavnih nalaza	78
6.	Rasprava	81
6.1.	Disglikemija u COVID-19 i nepovoljni ishodi: usporedba s literaturom	81
6.2.	Imunometabolički mehanizmi i inzulinska rezistencija u akutnoj SARS-CoV-2 infekciji	82
6.3.	Fenotipovi disglikemije u COVID-19: stresna hiperglikemija i novootkriveni dijabetes	84
6.4.	Standardni laboratorijski parametri i proupalni citokini	85
6.5.	Pogoršanje bolesti i premještaj u Jedinicu intenzivnog liječenja	86
6.6.	Produljena hospitalizacija	87
6.7.	Smrtni ishod	88
6.8.	Postakutna kontrola glikemije: normalizacija ili perzistencija poremećaja	89

6.9. Uloga biomarkera u predviđanju poremećaja kontrole glikemije pri otpustu te nakon 3 i 6 mjeseci	90
6.10. Terapijski čimbenici (glukokortikoidi/antivirusna terapija) i kontrola glikemije	91
6.11. Kliničke implikacije i praktična primjena rezultata	92
6.12. Snaga i ograničenja istraživanja	92
7. Zaključak i smjernice	95
7.1. Smjernice za daljnja istraživanja	96
Sažetak	99
Summary	101
Literatura	103

Ova stranica je namjerno ostavljena prazna.

Popis slika

Slika 4.1.	STROBE dijagram toka uključivanja sudionika, glikemijske klasifikacije i kliničkih ishoda.	20
Slika 5.1.	Klinički tijek bolesnika od prijema u bolnicu do 6 mjeseci nakon otpusta ($n = 144$)	44

Ova stranica je namjerno ostavljena prazna.

Popis tablica

Tablica 5.1.	Osnovna obilježja bolesnika prema glikemijskom statusu pri prijemu .	22
Tablica 5.2.	Razlike u dobi, danu bolesti pri prijemu i duljini hospitalizacije između bolesnika prema glikemijskom statusu	22
Tablica 5.3.	Raspodjela najčešćih komorbiditeta među ispitanicima prema glikemijskom statusu	23
Tablica 5.4.	Redovna terapija bolesnika prema glikemijskom statusu	24
Tablica 5.5.	Klinički nalazi pri prijemu prema glikemijskom statusu	25
Tablica 5.6.	Opći infektivni simptomi i znakovi pri prijemu prema glikemijskom statusu	26
Tablica 5.7.	Respiratorni i gastrointestinalni simptomi i znakovi pri prijemu prema glikemijskom statusu	26
Tablica 5.8.	Radiološki nalazi i respiratorna potpora tijekom hospitalizacije prema glikemijskom statusu	27
Tablica 5.9.	Raspodjela bolesnika prema težini kliničke slike bolesti COVID-19 . .	27
Tablica 5.10.	Komplikacije tijekom hospitalizacije prema glikemijskom statusu . . .	28
Tablica 5.11.	Metabolički parametri i proupalni citokini pri prijemu prema glikemijskom statusu	30
Tablica 5.12.	Razlike u metaboličkim parametrima, proupalnim citokinima i profilu glikemije između bolesnika sa stresnom hiperglikemijom i novootkrivenim dijabetesom pri prijemu	31
Tablica 5.13.	Razlike u standardnim laboratorijskim parametrima pri prijemu između normoglikemijske i disglukemijske skupine	33
Tablica 5.13.	Razlike u standardnim laboratorijskim parametrima pri prijemu između normoglikemijske i disglukemijske skupine (nastavak)	34
Tablica 5.14.	Razlike u kontrolnim laboratorijskim parametrima tijekom hospitalizacije između normoglikemijske i disglukemijske skupine . . .	35
Tablica 5.14.	Razlike u kontrolnim laboratorijskim parametrima tijekom hospitalizacije između normoglikemijske i disglukemijske skupine (nastavak)	36
Tablica 5.15.	Razlike u laboratorijskim parametrima pri prijemu između bolesnika sa stresnom hiperglikemijom i novootkrivenim dijabetesom	37

Tablica 5.15. Razlike u laboratorijskim parametrima pri prijemu između bolesnika sa stresnom hiperglikemijom i novootkrivenim dijabetesom (nastavak) .	38
Tablica 5.16. Razlike u kontrolnim laboratorijskim parametrima tijekom hospitalizacije između bolesnika sa stresnom hiperglikemijom i novootkrivenim dijabetesom	39
Tablica 5.16. Razlike u kontrolnim laboratorijskim parametrima tijekom hospitalizacije između bolesnika sa stresnom hiperglikemijom i novootkrivenim dijabetesom (nastavak)	40
Tablica 5.17. Primijenjena terapija tijekom hospitalizacije prema glikemijskom statusu	41
Tablica 5.18. Raspodjela primijenjene terapije tijekom hospitalizacije u bolesnika sa stresnom hiperglikemijom i novootkrivenim dijabetesom	41
Tablica 5.19. Ishod liječenja prema glikemijskom statusu	42
Tablica 5.20. Ishodi liječenja unutar disglikemijske skupine prema fenotipu glikemijskog poremećaja	42
Tablica 5.21. Mikrobiološki izolati prema glikemijskom statusu	43
Tablica 5.22. Glikemijski status bolesnika pri otpustu te nakon 3 i 6 mjeseci praćenja	44
Tablica 5.23. Spearmanova korelacijska matrica glikemijskih, metaboličkih, upalnih i kliničkih parametara u normoglikemijskoj skupini	46
Tablica 5.24. Spearmanova korelacijska matrica glikemijskih, metaboličkih, upalnih i kliničkih parametara u disglikemijskoj skupini	47
Tablica 5.25. Spearmanova korelacijska matrica glikemijskih, metaboličkih, upalnih i kliničkih parametara u skupini bolesnika sa stresnom hiperglikemijom	48
Tablica 5.26. Spearmanova korelacijska matrica glikemijskih, metaboličkih, upalnih i kliničkih parametara u skupini bolesnika s novootkrivenim dijabetesom	49
Tablica 5.27. Utjecaj citokina na vjerojatnost stresne hiperglikemije (SHG) ili novootkrivenog dijabetesa (NOD) — bivarijatna i multivarijatna logistička regresija	51
Tablica 5.28. Utjecaj citokina na vjerojatnost disglikemije nakon otpusta — bivarijatna i multivarijatna logistička regresija	52
Tablica 5.29. Vrijednosti ROC krivulje promatranih citokina s obzirom na vjerojatnost hiperglikemije tijekom hospitalizacije	53
Tablica 5.30. Vrijednosti ROC krivulje promatranih citokina s obzirom na novootkriveni dijabetes mellitus pri otpustu	54
Tablica 5.31. Vrijednosti ROC krivulje promatranih citokina s obzirom na vjerojatnost dijabetesa ili hiperglikemije 3 mjeseca nakon otpusta . . .	54
Tablica 5.32. Vrijednosti ROC krivulje promatranih citokina s obzirom na vjerojatnost dijabetesa ili hiperglikemije 6 mjeseci nakon otpusta . . .	54
Tablica 5.33. Raspodjela ispitanika prema općim obilježjima s obzirom na ishod liječenja	55
Tablica 5.34. Razlike u kliničkim nalazima pri prijemu s obzirom na ishod liječenja .	56

Tablica 5.35. Razlike u metaboličkim i upalnim biomarkerima pri prijemu s obzirom na ishod liječenja	56
Tablica 5.36. Razlike u laboratorijskim vrijednostima pri prijemu prema ishodu liječenja	57
Tablica 5.36. Razlike u laboratorijskim vrijednostima pri prijemu prema ishodu liječenja (nastavak)	58
Tablica 5.37. Razlike u laboratorijskim vrijednostima na kontrolnom pregledu prema ishodu liječenja	59
Tablica 5.37. Razlike u laboratorijskim vrijednostima na kontrolnom pregledu prema ishodu liječenja (nastavak)	60
Tablica 5.38. Opća obilježja bolesnika premještenih u Jedicu intenzivnog liječenja	61
Tablica 5.39. Klinički nalazi pri prijemu bolesnika premještenih u Jedicu intenzivnog liječenja	61
Tablica 5.40. Razlike metaboličkih i upalnih biomarkera kod bolesnika premještenih u Jedicu intenzivnog liječenja	62
Tablica 5.41. Razlike u laboratorijskim vrijednostima pri prijemu kod bolesnika premještenih u Jedicu intenzivnog liječenja	63
Tablica 5.41. Razlike u laboratorijskim vrijednostima pri prijemu kod bolesnika premještenih u Jedicu intenzivnog liječenja (nastavak)	64
Tablica 5.42. Razlike u kontrolnim laboratorijskim vrijednostima kod bolesnika premještenih u Jedicu intenzivnog liječenja	65
Tablica 5.42. Razlike u kontrolnim laboratorijskim vrijednostima kod bolesnika premještenih u Jedicu intenzivnog liječenja (nastavak)	66
Tablica 5.43. Utjecaj kliničkih, metaboličkih i laboratorijskih parametara na vjerojatnost premještaja u Jedicu intenzivnog liječenja – bivarijatna i multivarijatna logistička regresija	67
Tablica 5.44. Vrijednosti ROC krivulje odabranih parametara s obzirom na vjerojatnost premještaja u Jedicu intenzivnog liječenja	68
Tablica 5.45. Razlike u kliničkom nalazu pri prijemu s obzirom na prolongiranu hospitalizaciju	69
Tablica 5.46. Razlike u metaboličkim i upalnim biomarkerima pri prijemu s obzirom na prolongiranu hospitalizaciju	70
Tablica 5.47. Razlike u laboratorijskim vrijednostima pri prijemu s obzirom na prolongiranu hospitalizaciju	71
Tablica 5.47. Razlike u laboratorijskim vrijednostima pri prijemu s obzirom na prolongiranu hospitalizaciju (nastavak)	72
Tablica 5.48. Razlike u kontrolnim laboratorijskim vrijednostima s obzirom na prolongiranu hospitalizaciju	73
Tablica 5.48. Razlike u kontrolnim laboratorijskim vrijednostima s obzirom na prolongiranu hospitalizaciju (nastavak)	74

Tablica 5.49. Predviđanje vjerojatnosti prolongirane hospitalizacije – bivarijatna i multivarijatna logistička regresija	75
Tablica 5.50. Vrijednosti ROC krivulje odabranih parametara s obzirom na vjerojatnost prolongirane hospitalizacije	76
Tablica 5.51. Predviđanje vjerojatnosti smrtnog ishoda – bivarijatna i multivarijatna logistička regresija	77
Tablica 5.52. Vrijednosti ROC krivulje odabranih parametara s obzirom na vjerojatnost smrtnog ishoda	78

Popis kratica i simbola

Kratice i akronimi

ACE	Angiotenzin–konvertirajući enzim (engl. <i>Angiotensin–Converting Enzyme</i>)
ACE2	Angiotenzin–konvertirajući enzim 2 (engl. <i>Angiotensin–Converting Enzyme 2</i>)
ADA	Američko dijabetološko društvo (engl. <i>American Diabetes Association</i>)
AIM	Akutni infarkt miokarda (engl. <i>Acute Myocardial Infarction</i> , AMI)
Akt	Protein kinaza B (engl. <i>Protein Kinase B / Akt</i>)
ALP	Alkalna fosfataza [U/L]
ALT	Alanin–aminotransferaza [U/L]
ANOVA	Analiza varijance (engl. <i>Analysis of Variance</i>)
aPTV	Aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme; engl. <i>activated partial thromboplastin time</i> (aPTT) [bezjedinčan omjer]
ARDS	Akutni respiratorni distres sindrom (engl. <i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i>)
ASK	Acetilsalicilna kiselina
AST	Aspartat–aminotransferaza [U/L]
AT–III	Antitrombin III (omjer) [bezjedinčan, IU]
AUC	Površina ispod ROC krivulje (engl. <i>Area Under the Curve</i>) [bezjedinčan; raspon 0–1]
BMI	Indeks tjelesne mase (engl. <i>Body Mass Index</i>) [kg m^{-2}]
CI	Raspon (interval) pouzdanosti (engl. <i>Confidence Interval</i>)
CK	Kreatin kinaza [U/L]
CLIA	Kemiluminiscentni imunotest (engl. <i>Chemiluminescence Immunoassay</i>)
COVID–19	Bolest uzrokovana koronavirusom 2019 (engl. <i>Coronavirus Disease 2019</i>)
CRP	C–reaktivni protein [mg/L]
CURB–65	Bodovni sustav za procjenu težine pneumonije, 0–5 bodova (konfuzija, ureja, respiratorna frekvencija, krvni tlak, dob ≥ 65)
CVI	Cerebrovaskularni inzult (engl. <i>Cerebrovascular Accident</i> , CVA)
CXCL8	Kemokin CXC ligand 8 (sinonim za IL–8) [pg/mL]

D-dimeri	Produkti razgradnje fibrina, marker koagulopatije [ng/mL]
DM	Dijabetes mellitus (engl. <i>Diabetes Mellitus</i>)
DVT	Duboka venska tromboza (engl. <i>Deep Vein Thrombosis</i>)
ECLIA	Elektrokemiluminiscentni imunotest (engl. <i>Electrochemiluminescence Immunoassay</i>)
GCS	Glasgowska ljestvica kome (engl. <i>Glasgow Coma Scale</i>)
GGT	Gama-glutamyltransferaza (γ -glutamyltransferaza) [U/L]
gp130	Glikoprotein 130 – signalna podjedinica IL-6 receptorskog kompleksa
GUK	Glukoza u krvi (engl. <i>Blood Glucose</i>) [mmol/L]
HbA1c	Glikozilirani hemoglobin (Glikozilirani hemoglobin A1c) [% ili mmol/mol]
HFNC	Visokoprotočna nosna kanila (engl. <i>High-Flow Nasal Cannula</i>)
HOMA-IR	Homeostatski model procjene inzulinske rezistencije (engl. <i>Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance</i>) [bezjedinčan indeks]
hs-TnI	Troponin I visoke osjetljivosti (engl. <i>High-Sensitivity Troponin I</i>) [ng/L]
IFN	Interferon (zajednička kratica za obitelj interferona); u ovom radu primarno: IFN- γ [pg/mL]
IL	Interleukin (zajednička kratica za obitelj citokina)
IL-2	Interleukin 2 – citokin Th1 stanične aktivacije [pg/mL]
IL-4	Interleukin 4 – citokin Th2 protuupalnog odgovora [pg/mL]
IL-6	Interleukin 6 – ključni proupalni citokin i medijator citokinske oluje [pg/mL]
IL-8	Interleukin 8 (CXCL8) – kemokin neutrofilne aktivacije [pg/mL]
IMV	Invazivna mehanička ventilacija (engl. <i>Invasive Mechanical Ventilation</i>)
INR	Internacionalni normalizirani omjer (engl. <i>International Normalised Ratio</i>) [bezjedinčan]
IQR	Interkvartilni raspon (engl. <i>Interquartile Range</i>)
IRS	Supstrat inzulinskog receptora (engl. <i>Insulin Receptor Substrate</i>)
IRS-1	Supstrat inzulinskog receptora 1 (engl. <i>Insulin Receptor Substrate-1</i>)
JAK	Janus kinaza (engl. <i>Janus Kinase</i>)
JIL	Jedinica intenzivnog liječenja (engl. <i>Intensive Care Unit, ICU</i>)
JNK	c-Jun N-terminalna kinaza (engl. <i>c-Jun N-terminal Kinase</i>)
KBC	Klinički bolnički centar
KOPB	Kronična opstruktivna plućna bolest (engl. <i>Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD</i>)
LDH	Laktat dehidrogenaza [U/L]
LOCI	Homogeni imunotest na principu prijenosa energije kisika (engl. <i>Luminescent Oxygen Channeling Immunoassay</i>)

MAPK	Mitogenom aktivirana proteinska kinaza (engl. <i>Mitogen-Activated Protein Kinase</i>)
MCHC	Srednja koncentracija hemoglobina u eritrocitu (engl. <i>Mean Corpuscular Haemoglobin Concentration</i>) [g/L]
MCV	Srednji volumen eritrocita (engl. <i>Mean Corpuscular Volume</i>) [fL]
MRKNS	Meticilin–rezistentni koagulaza–negativni <i>Staphylococcus</i> spp. (engl. <i>Methicillin-Resistant Coagulase-Negative Staphylococci</i>)
NF- κ B	Nuklearni faktor kapa B (engl. <i>Nuclear Factor Kappa-light-chain-enhancer of Activated B Cells</i>)
NK	Stanice prirodne ubojice (engl. <i>Natural Killer cells</i>)
NLR	Omjer neutrofila i limfocita (engl. <i>Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio</i>) [beždžiničan]
NMH	Niskomolekularni heparin (engl. <i>Low-Molecular-Weight Heparin</i>)
NOD	Novootkriveni dijabetes mellitus (engl. <i>New-Onset Diabetes</i>)
OGTT	Oralni test tolerancije glukoze (engl. <i>Oral Glucose Tolerance Test</i>)
OR	Omjer izgleda (engl. <i>Odds Ratio</i>)
p38	Proteinska kinaza p38 (dio obitelji mitogenom aktiviranih proteinskih kinaza)
PCT	Prokalcitonin [ng/mL]
PI3K	Fosfatidilinozitol 3–kinaza (engl. <i>Phosphatidylinositol 3-Kinase</i>)
PTE	Plućna tromboembolija (engl. <i>Pulmonary Thromboembolism</i>)
qSOFA	Brzi sustav za procjenu organskog zatajenja, 0–3 boda (engl. <i>Quick Sequential Organ Failure Assessment</i>)
RA	Reumatoidni artritis
RAS	Renin–angiotenzinski sustav (engl. <i>Renin-Angiotensin System</i>)
RDW–KV	Širina distribucije eritrocita, koeficijent varijacije (engl. <i>Red Cell Distribution Width – Coefficient of Variation</i>) [%]
ROC	Krivulja operativnih karakteristika primatelja (engl. <i>Receiver Operating Characteristic</i>)
RT–PCR	Lančana reakcija polimerazom u stvarnom vremenu s reverznom transkripcijom (engl. <i>Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction</i>)
SARS–CoV–2	Teški akutni respiratorni sindrom uzrokovan koronavirusom 2 (engl. <i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2</i>)
SHG	Stresna hiperglikemija (engl. <i>Stress Hyperglycaemia</i>)
SOCS	Supresor citokinske signalizacije (engl. <i>Suppressor of Cytokine Signalling</i>)
SOCS3	Supresor citokinske signalizacije 3 (engl. <i>Suppressor of Cytokine Signalling 3</i>)
SpO ₂	Periferna saturacija krvi kisikom mjerena pulsnom oksimetrijom [%]

St. post	Stanje nakon (lat. <i>status post</i>)
STAT3	Pretvarač signala i aktivator transkripcije 3 (engl. <i>Signal Transducer and Activator of Transcription 3</i>)
STROBE	Pojačavanje izvješćivanja o opservacijskim studijama u epidemiologiji (engl. <i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>)
T1DM	Dijabetes mellitus tipa 1 (engl. <i>Type 1 Diabetes Mellitus</i>)
T2DM	Dijabetes mellitus tipa 2 (engl. <i>Type 2 Diabetes Mellitus</i>)
Th1	Pomoćnički limfociti T tipa 1 (engl. <i>T-helper type 1</i>)
Th2	Pomoćnički limfociti T tipa 2 (engl. <i>T-helper type 2</i>)
TNF	Faktor tumorske nekroze (engl. <i>Tumour Necrosis Factor</i>)
TNFR1	Receptor faktora tumorske nekroze tipa 1 (engl. <i>Tumour Necrosis Factor Receptor 1</i>)
Vitamin D ₃	Kolekalciferol [nmol/L]
WHO	Svjetska zdravstvena organizacija (engl. <i>World Health Organization</i>)

Velika latinična slova

<i>H</i>	Testna statistika Kruskal–Wallisova testa
<i>N</i>	Ukupan broj ispitanika (veličina uzorka ili populacije)
<i>U</i>	Testna statistika Mann–Whitneyeva <i>U</i> testa
<i>W</i>	Waldova testna statistika logističke regresije

Mala latinična slova

<i>n</i>	Broj ispitanika u podskupini
<i>p</i>	Statistička značajnost (<i>p</i> –vrijednost; prag: $\alpha = 0,05$)
<i>r</i>	Pearsonov koeficijent korelacije [bezjedinčan; raspon -1 do $+1$]
<i>t</i>	Testna statistika Studentova <i>t</i> –testa
spp.	Više vrsta unutar istog roda (lat. <i>species pluralis</i>)

Velika grčka slova

Δ	Razlika (promjena) između dviju vrijednosti istog parametra; npr. Δ IL–6 = razlika koncentracije IL–6 između prijema i kontrole [pg/mL]
----------	--

Mala grčka slova

α	Prag statističke značajnosti (razina pogreške tipa I); u ovom radu $\alpha = 0,05$
β	Regresijski koeficijent u logističkoj regresiji [bezjedinčan]
χ^2	Testna statistika hi–kvadrat testa (engl. <i>chi–squared test</i>)
γ	Oznaka za interferon gama (IFN– γ) i gama–glutamiltransferazu (γ –GT)

κ	Oznaka u NF- κ B (nuklearni faktor kapa B)
μ	Mikro- (SI prefiks; 10^{-6}); npr. $\mu\text{mol/L}$, $\mu\text{g/L}$, $\mu\text{IU/mL}$
ρ	Spearmanov koeficijent korelacije ranga [bezjedinčan; raspon -1 do $+1$]
β -stanica	Beta-stanica Langerhansonovih otočića gušterače (endokrina stanica koja luči inzulin)

Mjerne jedinice

$\mu\text{g/L}$	Mikrogram po litri (mjerna jedinica za feritin)
$\mu\text{IU/mL}$	Mikro-internacionalna jedinica po mililitri (mjerna jedinica za inzulin u formuli HOMA-IR)
$\mu\text{mol/L}$	Mikromol po litri (mjerna jedinica za kreatinin)
$\times 10^{12}/\text{L}$	Mjerna jedinica za broj eritrocita u perifernoj krvi
$\times 10^9/\text{L}$	Mjerna jedinica za broj leukocita i trombocita u perifernoj krvi
$^{\circ}\text{C}$	Stupanj Celzijusa (mjerna jedinica za temperaturu pohrane uzoraka)
%	Postotak (mjerna jedinica za HbA1c DCCT/NGSP, SpO_2 te parametre diferencijalne krvne slike)
fL	Femtolar (10^{-15} L, mjerna jedinica za srednji volumen eritrocita – MCV)
g/L	Gram po litri (mjerna jedinica za hemoglobin, albumine, fibrinogen, MCHC)
IU	Internacionalna jedinica (spominje se uz mjernu jedinicu za antitrombin III, AT-III)
kg	Kilogram (mjerna jedinica za tjelesnu masu)
kg m^{-2}	Kilogram po metru na kvadrat (mjerna jedinica za indeks tjelesne mase – BMI/ITM)
mg/L	Miligram po litri (mjerna jedinica za C-reaktivni protein – CRP)
min^{-1}	U minuti (mjerna jedinica za puls i respiratornu frekvenciju)
mIU/L	Mili-internacionalna jedinica po litri (mjerna jedinica za inzulin)
mmHg	Milimetar živina stupca (mjerna jedinica za krvni tlak)
mmol/L	Milimol po litri (mjerna jedinica za glukozu, ureju, elektrolite)
mmol/mol	Milimol po molu (mjerna jedinica za HbA1c, IFCC standard)
ng/L	Nanogram po litri (mjerna jedinica za srčani troponin – hs-TnI)
ng/mL	Nanogram po mililitri (mjerna jedinica za prokalcitonin – PCT i D-dimere)
nmol/L	Nanomol po litri (mjerna jedinica za vitamin D_3)
otkucaja min^{-1}	Otkucaji u minuti, mjerna jedinica za frekvenciju srčanog rada (puls)
pg/mL	Pikogram po mililitri (mjerna jedinica za citokine)
U/L	Internacionalna jedinica po litri (mjerna jedinica za enzime: LDH, AST, ALT, ALP, GGT, CK)

Ostali simboli

*	Oznaka u tablicama za primijenjeni statistički test (npr. χ^2 test, Mann–Whitney U test ili Fisherov egzaktni test)
>0,99	p -vrijednost koja prelazi 0,99 (Fisherov egzaktni test; razlika nije statistički značajna)
†	Oznaka u tablicama za Fisherov egzaktni test ili Hodges–Lehmannovu razliku medijana
‡	Oznaka u tablicama za malobrojne lijekove prikazane u obliku n/N
95 % CI	95–postotni raspon (interval) pouzdanosti

POGLAVLJE 1

Uvod

Bolest COVID-19, uzrokovana virusom SARS-CoV-2, u početku je prepoznata prvenstveno kao akutna respiratorna infekcija, no s vremenom je postalo jasno da se radi o multiorganskom sindromu s izraženim imunološkim, koagulacijskim i metaboličkim posljedicama. U hospitaliziranih bolesnika, osobito onih s težim oblikom bolesti, disglukemija je čest nalaz i može se javiti i u osoba bez prethodno poznatog dijabetesa (1, 2). Sve je više dokaza da je disglukemija u akutnoj SARS-CoV-2 infekciji povezana s nepovoljnijim kliničkim tijekom, uključujući veću vjerojatnost težeg oblika bolesti i lošijih ishoda liječenja. Stoga su povišene vrijednosti glukoze pri prijemu pokazatelj sistemskog stresa i biološke vulnerabilnosti bolesnika (1, 3). Potvrđeno je da osobe s dijabetesom imaju viši rizik od razvoja teškog COVID-19 i smrtnog ishoda (4). To je u skladu s poznatom povezanosti hiperglikemije s disfunkcijom imunosnog odgovora i razvojem proupalnog i prokoagulantnog stanja (5, 6). Kako je pandemija napredovala, postalo je očito da se hiperglikemija može razviti i kod bolesnika bez prethodno poznatog dijabetesa. Ovo zapažanje upućuje na dvosmjernu povezanost između COVID-19 i dijabetesa. Nedavna istraživanja sugeriraju da bi kombinacija inzulinske rezistencije i mogućih poremećaja u sekreciji inzulina mogla biti odgovorna za razvoj hiperglikemije kod bolesnika s COVID-19 koji prethodno nisu bolovali od dijabetesa (7–10). Pojedina su istraživanja otkrila da bolesnici s COVID-19 koji razviju novootkriveni dijabetes u pravilu imaju lošije kliničke ishode od onih bez dijabetesa ili s od ranije poznatim dijabetesom (3, 8, 11–13).

Virus SARS-CoV-2 ima sposobnost vezanja za receptore angiotenzin-konvertirajućeg enzima 2 (ACE2), koji su prisutni u respiratornom sustavu, ali i u ključnim metaboličkim organima i tkivima, poput β -stanica gušterače, masnog tkiva, bubrega i tankog crijeva. To sugerira da bi virus SARS-CoV-2 mogao ometati glukometaboličke puteve, što dovodi do komplikacija i razvoja novih patofizioloških mehanizama bolesti (4). Predloženi su različiti mehanizmi kako bi se objasnila pojava novootkrivenog dijabetesa u sklopu bolesti COVID-19, uključujući izravnu invaziju virusa u β -stanice, što dovodi do oštećenja njihove funkcije, indukcije inzulinske rezistencije posredovane sistemskom upalom ili endokrine promjene koje potiču takav odgovor (9, 14, 15). Imunosni odgovor na virusnu infekciju tijekom kritičnih faza bolesti COVID-19 također može dovesti do hiperglikemije i smanjene osjetljivosti na inzulin, što

rezultira dodatnim metaboličkim komplikacijama (16, 17). Trenutačno nije u potpunosti jasno nastaje li dijabetes induciran virusom SARS-CoV-2 uslijed već utvrđenih mehanizama dijabetesa tipa 1 (T1DM) ili dijabetesa tipa 2 (T2DM), ili predstavlja atipičan oblik dijabetesa. Nije poznato niti jesu li bolesnici oboljeli od COVID-19 i dalje podložni razvoju dijabetesa ili komplikacija povezanih s dijabetesom čak i nakon eliminacije virusa i oporavka (5, 6). Nadalje, glukokortikoidi, koji se koriste u liječenju teških oblika bolesti COVID-19 za umjerene do teške slučajeve bolesti COVID-19, poznati su uzročnici hiperglikemije i inzulinske rezistencije, što bi moglo pridonijeti učestalosti novootkrivenog dijabetesa (11). Iako se patofiziološki mehanizmi u podlozi povezanosti bolesti COVID-19 i dijabetesa još uvijek istražuju, očito je da oba stanja dijele stresom inducirane puteve koji su u dvosmjernoj interakciji.

1.1. Patofiziološki mehanizmi diabetogenog učinka SARS-CoV-2

Povezanost između infekcije virusom SARS-CoV-2 i poremećaja kontrole glikemije je posljedica međudjelovanja više složenih patofizioloških procesa. Trenutačni dokazi upućuju na to da je diabetogeni učinak virusa SARS-CoV-2 posljedica izravnog oštećenja tkiva i β -stanica gušterače, sistemskog upalnog odgovora s posljedičnom inzulinskom rezistencijom te aktivacijom specifičnih signalnih putova koji remete fiziološku inzulinsku signalizaciju (2, 18–20). Različiti mehanizmi objašnjavaju kliničku heterogenost bolesnika. Kod nekih dominira prolazna stresna hiperglikemija, dok se kod drugih razvija izraženiji i dugotrajniji poremećaj kontrole glikemije, uključujući novootkriveni dijabetes (2). Izvješća sugeriraju da je incidencija novootkrivenog dijabetesa među bolesnicima s COVID-19 u meta-analizama iznosila 14,4 %, dok se kod pacijenata s težim oblicima COVID-19 taj postotak penje na približno 20 % (21, 22). Tijekom akutne infekcije na glikemiju istodobno utječu upala, kontraregulatorni hormoni, hemodinamski poremećaji i terapija, zbog čega jedna vrijednost glukoze u krvi pri prijemu nije dovoljna za pouzdanu klasifikaciju poremećaja kontrole glikemije (1, 2). Upravo je zato klinički opravdano longitudinalno praćenje glikemijskog statusa i nakon otpusta, osobito u bolesnika koji su tijekom hospitalizacije imali hiperglikemiju bez ranije poznatog dijabetesa (1, 23).

1.1.1. Uloga ACE2 receptora i direktno oštećenje β -stanica

Vežanje virusa na ACE2 receptore β -stanica uzrokuje njihovo strukturno oštećenje i narušava funkciju, što dovodi do neadekvatne sekrecije inzulina. Ovo izravno oštećenje gušterače predstavlja jedan od ključnih mehanizama za rapidni razvoj hiperglikemije te potencijalnu pojavu *de novo* dijabetesa (24). Istraživanje Müllera i suradnika pokazalo je da virus SARS-CoV-2 može inficirati i replicirati se u stanicama endokrinog i egzokrinog pankreasa. To dovodi do morfoloških i funkcionalnih promjena β -stanica, što rezultira smanjenom proizvodnjom i sekrecijom inzulina (25). Brufsky je sugerirao da nekontrolirana hiperglikemija može dovesti do porasta glikoziliranih ACE2 receptora u plućima, nosnim dišnim putovima i orofarinksu, čime se povećava broj veznih mjesta za virus SARS-CoV-2 i samim time rizik težeg tijeka bolesti (26). Upravo zato bolesnici

koji tijekom infekcije razviju stresnu hiperglikemiju imaju veći rizik od lošeg ishoda u odnosu na one s već postojećim dijabetesom (27).

Nadalje, istraživanje koje su proveli Tang i suradnici ukazuje na to da infekcija virusom SARS-CoV-2 može potaknuti proces transdiferencijacije β -stanica gušterače. Ovu pojavu karakterizira pad ekspresije inzulina praćen porastom markera drugih staničnih linija, što rezultira gubitkom stabilnog β -staničnog fenotipa. Ovakve promjene mogu pridonijeti akutnoj hiperglikemiji, ali i mogućem produljenom poremećaju kontrole glikemije nakon preboljele infekcije (28).

Ipak, važno je naglasiti da opseg i trajnost oštećenja β -stanica vjerojatno nisu jednaki u svih bolesnika. Noviji radovi upućuju na heterogenost zahvaćenosti gušterače, pa je vjerojatno da izravna virusna citotoksičnost djeluje zajedno sa sistemskom upalom, mikrovaskularnim oštećenjem i prethodno postojećom metaboličkom vulnerabilnosti bolesnika (18, 29). Značajnu ulogu može imati i poremećaj renin-angiotenzinskog sustava (RAS). Budući da SARS-CoV-2 koristi ACE2 kao ulazni receptor, funkcionalni gubitak ACE2 može pomaknuti ravnotežu prema višim razinama angiotenzina II i nižoj aktivnosti zaštitne osi angiotenzin-(1-7)/Mas receptora, što pogoduje upali, vazokonstrikciji i mikrovaskularnoj disfunkciji. Takvo okruženje može narušiti perfuziju i funkciju otočića gušterače te dodatno potencirati disfunkciju β -stanica i pogoršanje glukoregulacije (30).

1.1.2. Citokinska oluja i sistemska upala kao podloga inzulinske rezistencije

U težim oblicima COVID-19 razvija se izražen sistemski upalni odgovor, klinički prepoznat kao „citokinska oluja” koja je karakterizirana nekontroliranim otpuštanjem proupalnih citokina, poput IL-6, IL-8 i TNF- α . Porast koncentracije proupalnih citokina je zabilježen već pri hospitalizaciji te je povezan s težinom bolesti i preživljenjem (31). Upalno okruženje pogoduje razvoju inzulinske rezistencije kroz više međusobno povezanih mehanizama. Proinflamatorni citokini mijenjaju signalizaciju inzulina u jetri, skeletnim mišićima i masnom tkivu, povećavaju hepatičku glukoneogenezu, smanjuju periferno iskorištenje glukoze i pojačavaju lipolizu, čime dodatno pogoršavaju hiperglikemiju (2, 32–34). Posebno je važan IL-6, koji u akutnoj infekciji sudjeluje u obrambenom odgovoru, ali kod perzistentne ili pretjerane aktivacije može doprinositi poremećaju osjetljivosti na inzulin. U tom kontekstu IL-6 ne djeluje izolirano, nego u interakciji s drugim upalnim kaskadama (osobito TNF- α i NF- κ B¹ signalizacijom), čime se stvara začarani krug u kojemu se sistemska upala i metabolička disfunkcija međusobno potenciraju (35, 36). Kod oboljelih od COVID-19 hiperglikemija redovito korelira s povišenim upalnim parametrima, progresijom respiratornog pogoršanja i oštećenja tkiva (37, 38). Osim toga, dugotrajna hiperglikemija može narušiti prirođeni i humoralni imunosni odgovor, blokirajući time proliferaciju limfocita, aktivnost stanica prirodnih ubojica (NK stanica) te funkciju monocita, makrofaga i neutrofila (39).

Uz izravni citotoksični učinak virusa i upalni odgovor, ključnu ulogu u razvoju disglukemije ima i inzulinska rezistencija. Istraživanja pokazuju da COVID-19 može inducirati *de novo* inzulinsku rezistenciju, što pogoršava kliničku sliku, čak i kod onih bez prethodno poznatog

¹NF- κ B — engl. *Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*.

dijabetesa (40). Sukladno tome, brojna su izvješća pokazala da povišene razine glukoze pri prijemu predstavljaju neovisne čimbenike rizika za kritičnu progresiju bolesti COVID-19 i smrtnost (17, 41, 42). Zaključno, poremećaj kontrole glikemije u oboljelih od COVID-19 je sastavni dio sistemskog upalnog odgovora, a ne tek izolirani komorbiditet ili jatrogeni učinak primijenjene terapije (31).

1.1.3. Specifični signalni putovi inzulinske rezistencije

Na molekularnoj razini, upalom inducirana inzulinska rezistencija u COVID-19 može se objasniti poremećajem ključnih signalnih čvorova inzulinske signalizacije, ponajprije na razini IRS/PI3K/Akt² osi. U fiziološkim uvjetima inzulin potiče tirozinsku fosforilaciju IRS-proteina i aktivaciju PI3K/Akt puta, što omogućuje unos glukoze i anaboličke učinke inzulina. U upalnim stanjima, dolazi do serinske fosforilacije IRS-1 i smanjenja njegove funkcionalnosti, čime se slabi prijenos inzulinskog signala (43, 44). Jedan od najvažnijih medijatora tog procesa je TNF- α , koji putem receptora TNFR1³ aktivira NF- κ B i stresne kinaze (uključujući JNK/p38 MAPK⁴), što dovodi do serinske fosforilacije i degradacije IRS-1 te posljedičnog smanjenja osjetljivosti na inzulin. Uz to, TNF- α pojačava lipolizu i povećava koncentraciju slobodnih masnih kiselina, koje dodatno održavaju upalu i inzulinsku rezistenciju (36, 43). Drugi važan mehanizam uključuje IL-6/JAK/STAT3⁵ signalizaciju i indukciju SOCS3. Aktivacija IL-6 receptorskog kompleksa (uz gp130⁶) pokreće JAK/STAT signalni put, a kronična aktivacija STAT3 potiče ekspresiju SOCS proteina, osobito SOCS3, koji inhibiraju inzulinsku signalizaciju na razini inzulinskog receptora i IRS-proteina te mogu pospješiti njihovu degradaciju (31). Ova povezanost IL-6-STAT3-SOCS3 osi s inzulinskom rezistencijom dodatno podupire spoznaju da je u COVID-19 riječ o imunometaboličkom poremećaju. Citokinska aktivacija i disfunkcija inzulinskih signalnih putova ne djeluju odvojeno, nego istodobno pojačavaju hiperglikemiju, endotelnu disfunkciju i koagulacijsku aktivaciju, što može doprinijeti težem tijeku bolesti (31, 45).

Slijedom navedenog, disglikemija u bolesti COVID-19 rezultat je preklapanja tri ključna poremećaja: izravnog oštećenja β -stanica, inzulinske rezistencije posredovane citokinima i sistemskom upalom te aktivacije intracelularnih signalnih putova (NF- κ B/JNK/p38; JAK/STAT/SOCS) koji remete fiziološki prijenos inzulinskog signala (2, 25, 28, 46).

1.2. Klinički fenotipovi poremećaja kontrole glikemije u COVID-19

Poremećaji kontrole glikemije u akutnoj SARS-CoV-2 infekciji ne predstavljaju jedinstveni klinički entitet. Povišene vrijednosti glukoze u krvi mogu odražavati različite patofiziološke procese,

²IRS — engl. *Insulin Receptor Substrate*; PI3K — engl. *Phosphoinositide 3-kinase*; Akt — engl. *Protein Kinase B* (protein kinaza B).

³TNFR1 — engl. *Tumor Necrosis Factor Receptor 1* (receptor faktora tumorske nekroze tipa 1).

⁴JNK — engl. *c-Jun N-terminal kinase*; MAPK — engl. *Mitogen-activated protein kinase*.

⁵JAK — engl. *Janus kinase*; STAT — engl. *Signal Transducer and Activator of Transcription*; SOCS — engl. *Suppressor of Cytokine Signaling*.

⁶gp130 — engl. *glycoprotein 130* (glikoprotein 130; ko-receptor i signalni transduktor za interlukin 6).

uključujući akutni odgovor na stres, izraženu inzulinsku rezistenciju, prethodno neprepoznatu disglikemiju ili novootkriveni dijabetes. Zbog toga je u kliničkoj praksi važno razlikovati fenotipove poremećaja kontrole glikemije, a ne promatrati sve bolesnike s hiperglikemijom kao homogenu skupinu (47). U literaturi se najčešće razlikuju barem dva klinički značajna fenotipa u bolesnika bez prethodno poznatog dijabetesa: stresna hiperglikemija i novootkriveni dijabetes. Stresna hiperglikemija se tumači kao tranzitorna posljedica akutne bolesti, sustavne upale, aktivacije kontraregulatornih hormona i terapijskih čimbenika (osobito glukokortikoida). Novootkriveni dijabetes označava perzistentniji poremećaj glukoregulacije koji zadovoljava dijagnostičke kriterije i nakon akutne faze bolesti (1). Klinički problem nastaje zato što se ta dva fenotipa u akutnoj fazi često preklapaju. Jednokratna vrijednost glukoze u krvi pri prijemu, čak i kada je izrazito povišena, ne omogućuje pouzdano razlikovanje prolaznog stresnog poremećaja od novootkrivenog dijabetesa. Glikozilirani hemoglobin (HbA1c) može pomoći u procjeni prethodne glikemijske izloženosti, ali ni on sam nije dovoljan za klasifikaciju poremećaja, osobito tijekom akutne infekcije i intenzivnog liječenja. Zbog toga je potreban kombinirani pristup koji uključuje kliničku sliku, inicijalne metaboličke parametre i longitudinalno praćenje nakon otpusta (1, 23).

Dodatnu složenost klasifikaciji daje činjenica da poremećaj glukoregulacije u COVID-19 može biti prolazan, ali i trajan. U kliničkim kohortama opisano je da se kod dijela bolesnika nakon oporavka normalizira glikemijski status, dok u drugih poremećaj glukoregulacije traje i u postakutnoj fazi, što upućuje na različitu podlogu i različit metabolički rizik unutar inicijalno disglikemijske skupine (19, 23, 48). Upravo zato razlikovanje stresne hiperglikemije od novootkrivenog dijabetesa ima veliku kliničku važnost. Jasna podjela omogućuje nam preciznije tumačenje povezanosti glikemijskog statusa s težinom bolesti, laboratorijskim parametrima upale i kasnijim metaboličkim ishodima. Također, otvara mogućnost ciljanog praćenja bolesnika nakon otpusta, pri čemu bolesnici s većom vjerojatnošću perzistentnog poremećaja glukoregulacije zahtijevaju strukturirani nadzor (1).

1.3. Klinički značaj disglikemije u hospitaliziranih bolesnika s COVID-19

COVID-19 se u hospitaliziranih bolesnika često manifestira pneumonijom s respiratornom insuficijencijom, uz sustavnu upalu i tromboinflatornu aktivaciju koja može pridonijeti multiorganskom oštećenju. U skladu s tim, u rutinskoj obradi standardno se određuju laboratorijski parametri upale i oštećenja tkiva jer odražavaju intenzitet sistemskog odgovora i korisni su za procjenu težine bolesti (49, 50). Važni su i koagulacijski parametri budući da je COVID-19 često praćen koagulopatijom i povećanim rizikom tromboembolijskih komplikacija (51, 52).

Hiperglikemija detektirana pri prijemu u bolnicu ne odražava samo metabolički status bolesnika, nego i intenzitet akutnog sistemskog odgovora na infekciju. U tom smislu se disglikemija može promatrati kao sveobuhvatni pokazatelj biološkog stresa, težine bolesti i metaboličke osjetljivosti domaćina. Takva interpretacija podržana je i rezultatima sustavnih pregleda i meta-

analiza, koji pokazuju povezanost hiperglikemije pri prijemu s većom učestalošću teških i kritičnih oblika bolesti te višom smrtnošću (7, 12, 37, 53).

Disglikemiju i inzulinsku rezistenciju promatramo kao dio šireg imunometaboličkog profila bolesti, povezanog s intenzitetom upale, laboratorijskim parametrima oštećenja tkiva i kliničkim ishodima bolesti. Disglikemija u hospitaliziranih bolesnika s COVID-19 ima izrazitu kliničku važnost jer je povezana s težim tijekom bolesti i nepovoljnijim ishodima liječenja.

U kliničkoj praksi to znači da bolesnike s disglikemijom treba promatrati kao skupinu povećanog rizika, osobito kada su istodobno prisutni hipoksemija, izražen upalni odgovor i drugi znakovi teže sistemske bolesti. Stoga, glikemijski status pri prijemu služi kao pokazatelj procjene rizika kod pacijenata oboljelih od COVID-19 (1, 3). Kao što je ranije navedeno, bolesnici s disglikemijom mogu imati prolaznu stresnu hiperglikemiju ili perzistentni poremećaj glukoregulacije poput novootkrivenog dijabetesa. Ova heterogenost je važna jer može biti povezana s različitim rizikom nepovoljnih ishoda (7, 23, 54).

U kontekstu ovog istraživanja, klinički značaj disglikemije promatra se kroz njezinu povezanost s težinom bolesti, potrebom za intenzivnijim liječenjem, laboratorijskim parametrima upale i oštećenja tkiva te konačnim ishodima hospitalizacije. Takav pristup omogućuje da se disglikemija ne tumači izolirano, nego kao dio šireg kliničkog i imunometaboličkog profila bolesnika, što je ključno za precizniju procjenu rizika i planiranje daljnjeg praćenja.

1.4. Laboratorijski parametri, proupalni citokini i metabolički profil u COVID-19

Laboratorijski parametri imaju ključnu ulogu u procjeni težine bolesti, praćenju tijeka liječenja i ranom prepoznavanju bolesnika s većim rizikom nepovoljnih ishoda COVID-19. Kako bismo procijenili ozbiljnost infekcije i općeg stanja bolesnika određujemo parametre upale, oštećenja tkiva, koagulacije i metaboličke parametre. Među upalnim biomarkerima posebno mjesto zauzimaju citokini, osobito IL-6, IL-8 i TNF- α , koji su u više studija povezani s težinom bolesti i preživljenjem. Njihova vrijednost je važna u patofiziološkom smislu jer pružaju izravan uvid u intenzitet sistemskog upalnog odgovora. Pokazano je da povišene koncentracije ovih citokina pri hospitalizaciji koreliraju s težim kliničkim tijekom i lošijim ishodima, čak i nakon prilagodbe za druge kliničke i laboratorijske varijable (55, 56). IL-6 je funkcionalno povezan sa sintezom C-reaktivnog proteina, centralni je medijator citokinske oluje i rani prediktor respiratornog urušavanja, dok IL-8 korelira s neutrofilnom aktivacijom i mikrovaskularnim oštećenjem. TNF- α predstavlja središnji proinflamatorni medijator koji može poticati inzulinsku rezistenciju interferencijom s inzulinskom signalizacijom i aktivacijom stresnih kinaza (31, 57). Kako bismo sagledali cjelokupnu imunološku sliku pacijenata, uz proupalne citokine odredili smo i one zadužene za adaptivni imunosni odgovor. Konkretno, IFN- γ i IL-2 su povezani s Th1 staničnom aktivacijom i antivirusnom obranom, dok IL-4 ukazuje na Th2 protuupalni odgovor (58).

Iako citokini pružaju dubok uvid u mehanizme bolesti, njihova je rutinska klinička primjena često ograničena dostupnošću, cijenom i vremenskom dinamikom uzorkovanja. Zbog toga

u svakodnevnoj praksi važnu prognostičku ulogu imaju i standardni dostupni laboratorijski parametri, uključujući C-reaktivni protein, prokalcitonin, D-dimere, feritin, laktat dehidrogenazu, transaminaze, ureju i kreatinin, kao i parametri krvne slike. U bolesnika s COVID-19 bilježe se povišeni parametri upale i oštećenja tkiva (osobito CRP, LDH i feritin), uz promjene u krvnoj slici poput limfopenije, neutrofilije i povišenog omjera neutrofila i limfocita (NLR), što odražava intenzitet sistemskog upalnog odgovora i opseg organskog oštećenja (31, 59, 60). Dinamika CRP-a je povezana s težinom respiratornog zatajenja i oštećenjem plućnog parenhima, zbog čega se kontinuirano mjerenje ovog parametra smatra zlatnim standardom u predviđanju kliničkog tijeka i prepoznavanju bolesnika pod visokim rizikom od fatalnog ishoda (60, 61). Laktat dehidrogenaza (LDH) predstavlja jedan od najpouzdanijih biomarkera tkivnog oštećenja i stanične smrti tijekom infekcije virusom SARS-CoV-2. Budući da se LDH oslobađa uslijed destrukcije plućnog parenhima i sistemske upale, njegove visoke vrijednosti pri prijemu odražavaju opseg respiratornog urušavanja. Brojna istraživanja su potvrdila da je visoka razina LDH snažan i neovisan prediktor teškog oblika bolesti COVID-19, potrebe za mehaničkom ventilacijom te višeg mortaliteta (41, 62). Pokazatelj nepovoljnog ishoda je i hipoalbuminemija koja ukazuje na povećanu propusnost kapilara i iscrpljivanje metaboličkih rezervi organizma (63). Povišen troponin je dokaz akutnog oštećenja miokarda, uzrokovano hipoksijom, mikrovaskularnom trombozom ili izravnim virusnim oštećenjem (64). Hematološki markeri lošeg ishoda su limfopenija i trombocitopenija. Smanjen broj limfocita odražava disfunkciju imunskog sustava uslijed hiperinflamacije, dok pad trombocita ukazuje na mikrovaskularna oštećenja i hiperkoagulabilno stanje (65, 66). Važno je pratiti i koagulacijske parametre, osobito D-dimere jer je bolest često praćena tromboinflamatornim odgovorom i COVID-19-udruženom koagulopatijom. Povišeni D-dimeri povezani su s težim tijekom bolesti i lošijim ishodima te imaju važnu ulogu u procjeni rizika tromboembolijskih komplikacija i praćenju bolesnika tijekom hospitalizacije (52, 67, 68). Upravo kombinacija ovih rutinskih parametara s kliničkim statusom često daje najpraktičniju osnovu za procjenu rizika tijekom hospitalizacije. Ovakav pristup posebno je važan u bolesnika s disglikemijom, kod kojih dinamika laboratorijskih nalaza često odražava i intenzitet upalno-metaboličke disregulacije.

U kliničkoj procjeni metaboličkog statusa kod bolesnika oboljelih od COVID-19, potrebno je istodobno odrediti glukozu u krvi, HbA1c, inzulin i inzulinsku rezistenciju. Inicijalna vrijednost glukoze je rani signal rizika, no tek šira metabolička obrada omogućuje razlikovanje prolaznog stresnog odgovora od dublje metaboličke disfunkcije. Homeostatski model procjene inzulinske rezistencije (HOMA-IR) predstavlja jednostavan i klinički primjenjiv pokazatelj koji može pomoći u razlikovanju utjecaja upalnog opterećenja od osnovne metaboličke vulnerabilnosti (69, 70). Stoga se evaluacija bolesnika s COVID-19 temelji na imunometaboličkoj procjeni rizika koja obuhvaća klinički status, rutinske i metaboličke laboratorijske nalaze te citokinski profil. Ovakav pristup omogućuje predviđanje akutnih komplikacija, poput kliničkog pogoršanja ili potrebe za intenzivnim liječenjem, ali i precizno detektira pacijente s povišenim rizikom za razvoj trajnih poremećaja kontrole glikemije nakon preboljele infekcije.

U skladu s tim, ovo istraživanje promatra laboratorijske parametre u dvostrukoj ulozi: kao

pokazatelje akutne težine bolesti i kao dio šireg imunometaboličkog profila povezanog s poremećajem kontrole glikemije. Poseban naglasak stavljen je na povezivanje citokina i metaboličkih parametara s rutinskim laboratorijskim parametrima te na njihovu povezanost s kliničkim ishodima tijekom hospitalizacije i u postakutnom praćenju.

1.5. Postakutni poremećaji glukoregulacije nakon COVID-19

Hiperglikemija zabilježena tijekom hospitalizacije može predstavljati prolazni stresni odgovor na akutnu infekciju i sistemsku upalu, ali može biti prvi klinički izraz perzistentnije metaboličke disfunkcije (1, 71).

Longitudinalne studije pokazale su da se metabolički ishodi nakon COVID-19 mogu razlikovati ovisno o težini bolesti, početnom metaboličkom statusu, intenzitetu upalnog odgovora i primijenjenoj terapiji. U nekim kohortama zabilježena je prisutnost poremećaja kontrole glikemije i nakon kliničkog oporavka, dok druge studije upućuju na to da se u značajnog broja bolesnika učestalost glikemijskih abnormalnosti s vremenom smanjuje. Ovi različiti nalazi naglašavaju potrebu za standardiziranim praćenjem i pažljivom klasifikacijom ispitanika (23, 71–73). Dodatni je izazov što na glikemijski status nakon preboljenja mogu utjecati brojni čimbenici, uključujući prethodno neprepoznatu metaboličku vulnerabilnost, zaostalu upalnu aktivnost, promjene tjelesne mase i životnih navika nakon bolesti te učinak terapije primijenjene tijekom hospitalizacije, osobito glukokortikoida. Iz tog razloga, procjena glikemijskog statusa nakon COVID-19 zahtijeva integrirani pristup koji povezuje podatke iz akutne faze bolesti s kontrolnim mjerenjima u postakutnom razdoblju (1, 7, 74).

U kliničkom smislu, postakutno praćenje kontrole glikemije važno je iz najmanje dva razloga. Prvo, omogućuje razlikovanje stresne hiperglikemije od perzistentnog poremećaja koji zahtijeva daljnju dijagnostičku obradu i liječenje. Drugo, pruža mogućnost rane identifikacije bolesnika s povećanim dugoročnim metaboličkim rizikom, osobito onih koji su tijekom hospitalizacije imali izraženiju disglukemiju, inzulinsku rezistenciju i teži klinički tijek (1, 23).

U skladu s tim, ova studija uključuje strukturirano praćenje glikemijskog statusa nakon otpusta, s ciljem razlikovanja prolaznih i perzistentnih poremećaja kontrole glikemije te procjene njihove povezanosti s metaboličkim, upalnim i kliničkim parametrima iz akutne faze bolesti.

1.6. Nedostatci dosadašnjih istraživanja i opravdanost istraživanja

Unatoč velikom broju radova o povezanosti COVID-19 i poremećaja kontrole glikemije, brojna pitanja su i dalje nerazjašnjena. Dosadašnja literatura potvrđuje da su hiperglikemija i novootkriveni dijabetes povezani s težim tijekom bolesti i lošijim ishodima, ali su nalazi često teško usporedivi zbog različite metodologije među studijama (1, 2, 23).

Mnoge studije uključivale su heterogene populacije bolesnika, pri čemu su se zajedno analizirali ispitanici s prethodnim dijabetesom i oni bez ranije dijagnosticiranih poremećaja glukoregulacije. Takav pristup otežava procjenu specifičnog doprinosa akutno nastale disglukemije

povezane sa SARS-CoV-2 infekcijom, kao i razlikovanje stresne hiperglikemije od novootkrivenog dijabetesa (1, 2). Iako su patofiziološki mehanizmi dijabetogenog učinka SARS-CoV-2 sve bolje opisani, uključujući moguću zahvaćenost β -stanica, sistemsku upalu i inzulinsku rezistenciju, u kliničkim kohortama ti se mehanizmi rijetko analiziraju kao cjelina. U praksi se glikemijski parametri, citokini i rutinski laboratorijski parametri često promatraju odvojeno, bez jedinstvenog imunometaboličkog okvira koji bi omogućio precizniju procjenu rizika i kvalitetniju analizu konačnih ishoda (31).

U relativno malom broju istraživanja sustavno je provedeno longitudinalno praćenje glikemijskog statusa nakon otpusta. Upravo je takvo praćenje ključno za razlikovanje prolazne stresne hiperglikemije od perzistentnog poremećaja glukoregulacije, uključujući novootkriveni dijabetes (23). Prognostička vrijednost citokina i ostalih laboratorijskih biomarkera u odnosu na glikemijski status i kliničke ishode još uvijek nije dovoljno jasno definirana u istom analitičkom modelu. Iako citokini imaju važnu ulogu u razumijevanju patofiziologije bolesti, njihova klinička upotreba u svakodnevnoj procjeni rizika je često ograničena. S druge strane, rutinski laboratorijski parametri su široko dostupni, ali se rjeđe interpretiraju zajedno s glikemijskim fenotipovima i parametrima inzulinske rezistencije (1, 2, 23).

S obzirom na dosadašnje spoznaje, opravdanost ovog istraživanja proizlazi iz potrebe za sveobuhvatnim kliničko–imunometaboličkim pristupom u hospitaliziranih bolesnika s COVID-19, koji istodobno uključuje: jasno razlikovanje fenotipova poremećaja kontrole glikemije, procjenu inzulinske rezistencije, analizu upalnih citokina i rutinskih laboratorijskih parametara s težinom bolesti i ishodima liječenja. Rad naglašava važnost longitudinalnog praćenja glikemijskog statusa nakon otpusta radi uvida u postakutni metabolički tijek. Takav pristup omogućuje precizniju procjenu kliničkog značaja disglikemije u COVID-19, smanjuje rizik pogrešne fenotipizacije i pruža temelje za bolje definiranje bolesnika s povećanim rizikom nepovoljnih akutnih i postakutnih metaboličkih ishoda (1, 2, 23).

Na temelju navedenih spoznaja, ovo istraživanje je usmjereno na procjenu povezanosti glikemijskog statusa, inzulinske rezistencije, upalnih citokina i rutinskih laboratorijskih pokazatelja s težinom bolesti i ishodima liječenja u hospitaliziranih bolesnika s COVID-19, uz dodatnu procjenu postakutne dinamike glukoregulacije nakon otpusta.

Ova stranica je namjerno ostavljena prazna.

POGLAVLJE 2

Hipoteza

SARS-CoV-2 infekcija inducira poremećaje u kontroli glikemije putem molekularnih mehanizama koji uključuju upalne procese, inzulinsku rezistenciju i disfunkciju β -stanica gušterače, što rezultira akutnim i dugotrajnim poremećajima u glikemiji koji imaju utjecaj na lošiju prognozu bolesti COVID-19.

Ova stranica je namjerno ostavljena prazna.

POGLAVLJE 3

Ciljevi istraživanja

Ciljevi ovog istraživanja su sljedeći:

- Istražiti pojavnost poremećaja kontrole glikemije u bolesnika s akutnom SARS-CoV-2 infekcijom, koji su bez prethodne dijagnoze dijabetesa.
- Ispitati ulogu upalnih citokina u razvoju inzulinske rezistencije tijekom i nakon SARS-CoV-2 infekcije te odrediti njihovu korelaciju sa stupnjem inzulinske rezistencije u akutnoj fazi SARS-CoV-2 infekcije.
- Ispitati prognostički utjecaj glikemijske disregulacije; ispitati utjecaj akutnih poremećaja kontrole glikemije (stresna hiperglikemija/novootkriveni dijabetes) na ishode COVID-19, uključujući razvoj komplikacija, potrebu za suplementacijom kisikom, premještaj u jedinicu intenzivnog liječenja i smrtni ishod.
- Istražiti dugoročne posljedice SARS-CoV-2 infekcije na kontrolu glikemije tijekom prospektivnog praćenja do 6 mjeseci nakon preboljenog COVID-19. Cilj je utvrditi je li dijabetes nastao za vrijeme COVID-19 trajan ili prolazan.
- Ispitati učinak različitih terapijskih pristupa, prvenstveno kortikosteroida i antivirusnih lijekova na pogoršanje kontrole glikemije i inzulinske rezistencije u oboljelih od COVID-19.

Ova stranica je namjerno ostavljena prazna.

POGLAVLJE 4

Ispitanici i metode

4.1. Dizajn studije

Istraživanje je ustrojeno kao prospektivna kohortna studija. Provedeno je u Klinici za infektivne bolesti Kliničkog bolničkog centra Osijek u razdoblju od dvije godine (siječanj 2023. do prosinca 2024.).

4.2. Ispitanici

U istraživanje je uključeno ukupno 144 hospitaliziranih odraslih osoba (≥ 18 godina) s potvrđenom infekcijom SARS-CoV-2, bez prethodno poznatog dijabetesa. COVID-19 je potvrđen detekcijom SARS-CoV-2 metodom RT-PCR¹ iz brisa nazofarinksa. Iz istraživanja su isključeni bolesnici koji su preminuli unutar prvih 24 sata od prijema, osobe s ranije dijagnosticiranim dijabetesom, trudnice te ispitanici bez potpune i vjerodostojne medicinske dokumentacije. Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta u Osijeku Sveučilišta J. J. Strossmayera u Osijeku, kao i Etičko povjerenstvo Kliničkog bolničkog centra Osijek, a provedeno je u skladu s načelima Helsinške deklaracije.

Na temelju ponavljanih mjerenja glukoze natašte i dnevnih glikemijskih profila tijekom hospitalizacije, ispitanici su podijeljeni u dvije skupine: normoglikemijsku ($n = 72$) i disglukemijsku ($n = 72$). Unutar disglukemijske kohorte provedena je dodatna kategorizacija na bolesnike sa stresnom hiperglikemijom i bolesnike s novootkrivenim dijabetesom. Razlika između stresne hiperglikemije i novootkrivenog dijabetesa unutar disglukemijske skupine utvrđena je retrospektivno, na temelju glikemijskog statusa tijekom kontrolnih pregleda nakon otpusta. Stresna hiperglikemija (SHG) definirana je kao tranzitorna hiperglikemija s normalizacijom glikemije nakon otpusta. Nasuprot tome, novootkriveni dijabetes (NOD) definiran je kao perzistentna hiperglikemija nakon otpusta koja ispunjava dijagnostičke kriterije

¹RT-PCR — engl. *reverse transcription polymerase chain reaction* (lančana reakcija polimerazom u stvarnom vremenu s reverznom transkripcijom; zlatni standard za molekularnu dijagnostiku virusnih infekcija).

Američkog dijabetološkog društva (ADA)², neovisno o nižim početnim vrijednostima HbA1c pri prijemu. U bolesnika koji su preminuli tijekom hospitalizacije, glikemijski fenotip određen je prema prisutnosti perzistentne teške hiperglikemije natašte ($\geq 11,1$ mmol/L pri prijemu i u najmanje dva uzastopna bolnička mjerenja), sukladno dijagnostičkim kriterijima ADA.

Minimalna potrebna veličina uzorka za detekciju učinka srednje veličine u razlikama numeričkih varijabli između dviju neovisnih skupina bolesnika, pri razini značajnosti od 0,05 i snazi testa 0,80, iznosila je ukupno 128 ispitanika, odnosno 64 ispitanika po skupini. Izračun je proveden u programu G*Power, verzija 3.1.2 (Heinrich Heine Universität, Düsseldorf, Njemačka). Nakon primjene uključnih i isključnih kriterija u konačnu analizu uključeno je 144 ispitanika.

4.3. Metode istraživanja

Pri prijemu su prikupljeni anamnestički podaci, uključujući dob, spol, cjepni status protiv SARS-CoV-2, komorbiditete, kroničnu terapiju, dan bolesti u trenutku hospitalizacije te podatci o prethodno učinjenom testiranju na SARS-CoV-2. Zabilježeni su klinički simptomi i znakovi bolesti, a učinjen je i fizikalni pregled koji je uključivao mjerenje pulsa, respiratorne frekvencije i arterijskog krvnog tlaka, određivanje periferne saturacije krvi kisikom te određivanje stanja svijesti. Također je određena tjelesna masa, tjelesna visina i indeks tjelesne mase (BMI).

Svim bolesnicima je pri prijemu uzorkovana venska krv te su analizirani sljedeći parametri: kompletna krvna slika, serumska glukoza, elektroliti, jetreni i mišićni enzimi, upalni i srčani biomarkeri (CRP, PCT, hs-TnI³), parametri bubrežne funkcije, koagulacijski parametri (protrombinsko vrijeme, D-dimeri, fibrinogen, antitrombin III, aPTV⁴) te koncentracija vitamina D. Također su određeni HbA1c, inzulin, HOMA-IR (engl. *Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance*) te koncentracije upalnih citokina (IFN- γ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8/CXCL8 i TNF- α) primjenom *multiplex immunoassay* platforme.

Odabrani panel citokina odražava prirođeni i stečeni imunosni odgovor u akutnoj fazi bolesti COVID-19. Glavne proupalne biljege predstavljaju IL-6, IL-8 i TNF- α , dok su IFN- γ i IL-2 parametri Th1⁵ aktivacije, a IL-4 služi kao marker protuupalnog Th2 odgovora. Svrha ovog proširenog panela bila je utvrditi može li analiza stečenog imuniteta, u usporedbi s praćenjem prirođenog upalnog odgovora, pružiti dublji uvid u mehanizme inzulinske rezistencije i trajne disglukemije. Sve laboratorijske analize provedene su u Kliničkom zavodu za laboratorijsku dijagnostiku Kliničkog bolničkog centra Osijek na automatiziranim platformama prema standardnim laboratorijskim postupcima. Hematološki parametri određeni su na analizatoru

²American Diabetes Association (Američko dijabetološko društvo). Standards of Medical Care in Diabetes – 2024. *Diabetes Care*, 47(Suppl. 1):S1–S321, 2024. Dijagnostički kriteriji uključuju: glukoza natašte $\geq 7,0$ mmol/L, glukoza 2 sata nakon OGTT-a $\geq 11,1$ mmol/L, HbA1c ≥ 48 mmol/mol ($\geq 6,5$ %), ili slučajnu glukoza $\geq 11,1$ mmol/L uz simptome hiperglikemije.

³hs-TnI — engl. *high-sensitivity troponin I* (visokoosjetljivi srčani troponin I; biomarker akutnog oštećenja miokarda).

⁴aPTV — engl. *activated partial thromboplastin time* (aPTT; aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme).

⁵Th1 — engl. *T-helper type 1* (pomagački limfociti T tipa 1; posrednici staničnog imunosnog odgovora, potiču IFN- γ i IL-2); Th2 — engl. *T-helper type 2* (pomagački limfociti T tipa 2; posrednici protuupalnog humoralnog odgovora, potiču IL-4 i IL-13).

Sysmex (*Sysmex Corporation, Kobe, Japan*). Biokemijske analize provedene su na analizatoru *AU480* (*Beckman Coulter, Brea, CA, SAD*), a koagulacijski parametri na koagulometru *BCS XP* (*Siemens Healthineers AG, Erlangen, Njemačka*).

Prokalcitonin (PCT) je određen elektrokemiluminiscentnom imunotest metodom (ECLIA) na analizatoru *COBAS e601* (*Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Njemačka*), dok je hs-TnI odredivan homogenom LOCI imunotest metodom na analizatoru *Dimension EXL s LM* (*Siemens Healthcare Diagnostics, Newark, NJ, SAD*). HbA1c je odredivan na analizatoru *Dimension EXL* (*Siemens Diagnostics, München, Njemačka*), a serumski inzulin kemiluminiscentnom imunotest metodom (CLIA) na analizatoru *LIAISON XL* (*DiaSorin S.p.A., Saluggia, Italija*)⁶.

HOMA-IR pri prijemu korišten je kao osjetljiv pokazatelj akutne inzulinske rezistencije radi preciznijeg bilježenja metaboličke nestabilnosti u akutnoj fazi SARS-CoV-2 infekcije, a izračunat je prema standardnoj formuli: $\text{inzulin natašte } (\mu\text{IU/mL}) \times \text{glukoza natašte } (\text{mmol/L}) / 22,5$. Koncentracije serumskih citokina pri prijemu (IL-6, IL-2, IL-4, IL-8/CXCL8, IFN- γ i TNF- α) određene su primjenom prilagođenih *ProcartaPlex* multiplex testova (*eBioscience, Affymetrix by Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, SAD*) na platformi *Luminex 200*⁷, a koncentracije su izračunate pomoću softvera *ProcartaPlex Analyst* te izražene u pg/mL. Uzorci za standardne hematološke, biokemijske i koagulacijske pretrage obrađeni su odmah po zaprimanju, a uzorci za citokinske analize centrifugirani su radi odvajanja seruma, alikvotirani u mikroeprovete te pohranjeni na -80°C do provedbe analize nakon prikupljanja uzoraka svih ispitanika.

U sklopu inicijalne kliničke obrade pri prijemu, svim je bolesnicima učinjeno rendgensko snimanje prsnog koša kako bi se potvrdila ili isključila upala pluća. Prema kliničkoj potrebi učinjene su dodatne radiološke pretrage tijekom hospitalizacije. Mikrobiološki nalazi iz uzoraka prikupljenih tijekom liječenja kontinuirano su bilježeni, uključujući pozitivne hemokulture i urinokulture. Mikrobiološke pretrage provedene su u Zavodu za kliničku mikrobiologiju i bolničke infekcije, a radiološke pretrage u Kliničkom zavodu za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju KBC Osijek. Tijekom hospitalizacije u dva su navrata kontrolirani standardni laboratorijski nalazi, uz IL-6. U analizu su uključeni samo nalazi dobiveni prije premještanja u jedinicu intenzivnog liječenja (JIL) ili smrtnog ishoda, kako bi se smanjio utjecaj terminalne faze bolesti na laboratorijske vrijednosti. Citokini su određeni isključivo pri prijemu, izuzev IL-6, koji je određen pri svakoj kontroli laboratorijskih nalaza. Glikemijski profili bolesnika praćeni su svakodnevno. Klinički tijek bolesti je kontinuirano dokumentiran, uključujući potrebu za respiratornom potporom (suplementacija kisikom putem maske, visokoprotodne nosne kanile — HFNC⁸ ili invazivna mehanička ventilacija — IMV), razvoj komplikacija, duljinu hospitalizacije i ishod liječenja (otput kući, premještaj u jedinicu intenzivnog liječenja ili smrtni ishod).

⁶Kratice analitičkih metoda: ECLIA — engl. *electrochemiluminescence immunoassay* (elektrokemiluminiscentni imunotest); LOCI — engl. *Luminescent Oxygen Channeling Immunoassay* (homogeni imunotest na principu prijenosa energije kisika); CLIA — engl. *chemiluminescence immunoassay* (kemiluminiscentni imunotest).

⁷*Luminex 200* — fluorescentna mikrobiserna platforma (engl. *bead-based multiplex immunoassay*) koja omogućuje istovremeno kvantitativno određivanje višestrukih analita (ovdje: šest citokina) u jednom uzorku od svega nekoliko desetaka mikrolitara.

⁸HFNC — engl. *High-Flow Nasal Cannula* (visokoprotodna nosna kanila).

Težina kliničke slike klasificirana je prema WHO smjernicama⁹ u sljedeće kategorije: asimptomatska infekcija, blagi oblik, srednje teški oblik (izraženiji simptomi i/ili pneumonija uz SpO_2 ¹⁰ > 94 %), teški oblik (teška bilateralna pneumonija uz SpO_2 < 94 %) te kritični oblik bolesti (ispunjeni kriteriji za ARDS¹¹, sepsu ili septički šok). Za svakog bolesnika izračunati su prognostički bodovi CURB-65¹² (0–5 bodova; konfuzija, ureja >7 mmol/L, respiratorna frekvencija $\geq 30/\text{min}$, sistolički tlak <90 mmHg ili dijastolički ≤ 60 mmHg, dob ≥ 65 godina) i qSOFA¹³ (0–3 boda; promijenjeno mentalno stanje/GCS¹⁴ <15, respiratorna frekvencija $\geq 22/\text{min}$, sistolički tlak <100 mmHg).

Glikemijski status preživjelih bolesnika praćen je do šest mjeseci nakon otpusta kako bismo procijenili je li došlo do rezolucije disglikemije ili novootkrivenog dijabetesa prema kriterijima Američkog dijabetološkog društva (ADA). Konačna podjela pacijenata na fenotip stresne hiperglikemije ili novootkrivenog dijabetesa temeljila se na praćenju nakon otpusta. Ovakvim pristupom izbjegnute su pogrešne klasifikacije do kojih često dolazi kada se dijagnoza temelji isključivo na vrijednostima glukoze izmjerenih tijekom akutne infekcije.

Kriteriji uključenja i isključenja te provedena klasifikacija bolesnika prema glikemijskom statusu shematski su prikazani STROBE¹⁵ dijagramom (Slika 4.1).

4.4. Statistička obrada

Za statističku obradu podataka korišteni su programi *MedCalc*[®] *Statistical Software*, verzija 22.023 (*MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgija*) i *IBM SPSS Statistics for Windows*, verzija 23.0 (*IBM Corp., Armonk, NY, SAD*). Kategorijske varijable prikazane su apsolutnim i relativnim frekvencijama, dok su numeričke varijable opisane aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom u slučaju normalne raspodjele, odnosno medijanom i interkvartilnim rasponom kada raspodjela odstupa od normalne; normalnost raspodjele provjerena je Shapiro–Wilkovim testom. Razlike između skupina za kategorijske varijable analizirane su χ^2 testom, uz primjenu Fisherova egzaktnog testa prema potrebi. Usporedbe numeričkih varijabli između dviju neovisnih skupina provedene su Studentovim *t*-testom kod normalne raspodjele, odnosno Mann–Whitneyevim *U* testom kod nenormalne raspodjele, uz iskaz razlike i 95%-tnog raspona pouzdanosti. Za usporedbe između tri i više neovisnih skupina primijenjena je analiza varijance (ANOVA) za normalno distribuirane podatke, odnosno Kruskal–Wallisov test uz *post hoc* Conoverovu analizu¹⁶ za podatke koji ne

⁹World Health Organization. *Clinical Management of COVID-19: Living Guideline*, 18. kolovoza 2023. Dostupno na: www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2023.2

¹⁰ SpO_2 — engl. *Saturation of peripheral oxygen* (periferna saturacija krvi kisikom mjerena pulsnom oksimetrijom; normalne vrijednosti ≥ 95 %).

¹¹ARDS — engl. *Acute Respiratory Distress Syndrome* (akutni respiratorni distres sindrom).

¹²CURB-65 — engl. *Confusion, Urea, Respiratory rate, Blood pressure, age ≥ 65* .

¹³qSOFA — engl. *quick Sequential Organ Failure Assessment*.

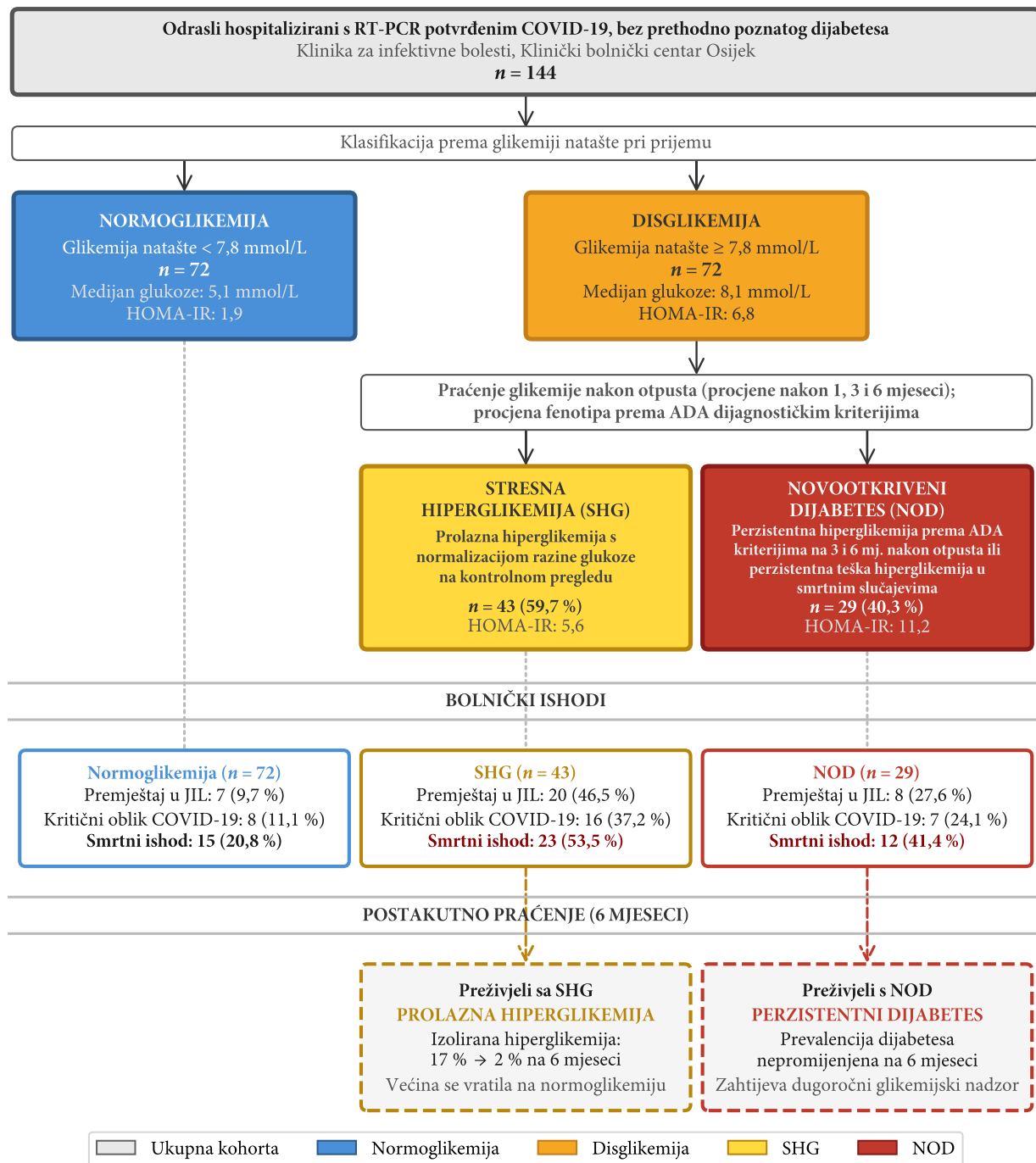
¹⁴GCS — engl. *Glasgow Coma Scale* (Glasgowska ljestvica kome).

¹⁵STROBE — engl. *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (međunarodne smjernice za izvješćavanje opservacijskih studija u epidemiologiji).

¹⁶Conoverova *post hoc* analiza — neparametrijska metoda višestruke usporedbe koja se primjenjuje nakon statistički značajnog Kruskal–Wallisova testa; identificira koje su parove skupina statistički značajno različite bez pretpostavke normalnosti raspodjele.

slijede normalnu raspodjelu. Kod ponavljanih mjerenja (dva mjerenja) korišteni su t -test za ponavljana mjerenja ili Wilcoxonov test, ovisno o raspodjeli podataka, također uz prikaz razlike i 95%-tnog raspona pouzdanosti. Povezanost numeričkih varijabli procijenjena je Pearsonovim koeficijentom korelacije (r) za normalno distribuirane varijable, odnosno Spearmanovim koeficijentom korelacije (ρ) za varijable s odstupanjem od normalnosti. Za ispitivanje čimbenika povezanih s definiranim ishodima primijenjeni su bivarijatni i multivarijatni regresijski modeli. Nadalje, ROC analiza korištena je za procjenu diskriminacijske sposobnosti odabranih citokina, metaboličkih, kliničkih i rutinskih laboratorijskih parametara u predviđanju poremećaja glikemije, produljene hospitalizacije i smrtnog ishoda. Za svaku ROC analizu prikazane su optimalne granične vrijednosti (*cut-off*), površina ispod krivulje (AUC¹⁷), osjetljivost i specifičnost. Sve p -vrijednosti su dvostrane, a prag statističke značajnosti postavljen je na $\alpha = 0,05$.

¹⁷AUC — engl. *Area Under the Curve* (površina ispod krivulje operativnih karakteristika primatelja, ROC).



SHG – stresna hiperglikemija; NOD – novootkriveni dijabetes mellitus; HOMA-IR – indeks inzulinske rezistencije (engl. Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance); JIL – jedinica intenzivnog liječenja.

Slika 4.1: STROBE dijagram toka uključivanja sudionika, glikemijske klasifikacije i kliničkih ishoda.

Ovim istraživanjem uključeno je ukupno 144 bolesnika hospitaliziranih zbog akutne infekcije virusom SARS-CoV-2. Ispitanici su, na temelju vrijednosti glikemije pri prijemu i serijskim mjerenjima tijekom hospitalizacije, podijeljeni u dvije jednake skupine: normoglikemijsku ($n = 72$; 50 %) s urednim vrijednostima glikemije, te disglikemijsku ($n = 72$; 50 %) s povišenim vrijednostima glukoze u krvi. Unutar disglikemijske skupine provedena je dodatna fenotipska klasifikacija na bolesnike sa stresnom hiperglikemijom i bolesnike s novootkrivenim dijabetesom. Razgraničenje između fenotipova utvrđeno je retrospektivno, na temelju glikemijskog statusa nakon otpusta. Pri tome je u 43 ispitanika (59,7 %) utvrđena prolazna stresna hiperglikemija (SHG), dok je u 29 ispitanika (40,3 %) klasificiran novootkriveni dijabetes (NOD), obilježen perzistencijom hiperglikemije i nakon otpusta. U nastavku su prikazani rezultati analize kliničkih obilježja ispitanika, laboratorijskih i imunometaboličkih pokazatelja, tjeka hospitalizacije te postakutnog praćenja glikemijskog statusa.

5.1. Osnovna obilježja bolesnika

Osnovna demografska i klinička obilježja ispitanika s obzirom na glikemijski status prikazana su u Tablici 5.1. Spolna raspodjela se nije statistički značajno razlikovala između promatranih skupina ($p = 0,41$). U normoglikemijskoj skupini je bilo 33 (45,8 %) muškaraca i 39 (54,2 %) žena, a u disglikemijskoj skupini 38 (52,8 %) muškaraca i 34 (47,2 %) žena. Udio bolesnika koji su ranije preboljeli bolest COVID-19 je bio nizak (2,1 %) i podjednako zastupljen u obje skupine ($p > 0,99$). Ukupna procijepljenost protiv virusa SARS-CoV-2 iznosila je 41,0 %. Iako je u disglikemijskoj skupini zabilježen trend niže procijepljenosti (33,3 %) u usporedbi s bolesnicima s urednom glikemijom (48,6 %), ta razlika nije dosegla statističku značajnost ($p = 0,06$).

Tablica 5.2 prikazuje usporedbu kontinuiranih varijabli promatranih skupina. Medijan životne dobi bio je usporediv ($p = 0,64$), te je iznosio 75,5 godina (IQR 62–84) u normoglikemijskoj i 74 godine (IQR 64–81) u disglikemijskoj skupini. Također, nije uočena značajna razlika u danu bolesti pri prijemu ($p = 0,13$). Trajanje hospitalizacije bilo je statistički značajno produljeno kod bolesnika s disglikemijom (medijan 10 [8–14] dana) u odnosu na skupinu s normoglikemijom (8

[6–12] dana; Mann–Whitney U test, $p = 0,005$). Ovi inicijalni rezultati sugeriraju da je poremećaj glukoregulacije povezan s težim kliničkim tijekom bolesti, koji posljedično zahtijeva i dugotrajniju bolničku skrb.

Tablica 5.1: Osnovna obilježja bolesnika prema glikemijskom statusu pri prijemu

Obilježje	Normoglikemijska skupina ($n = 72$)	Disglikemijska skupina ($n = 72$)	Ukupno ($n = 144$)	p -vrijednost
<i>Spol, n (%)</i>				
Muškarci	33 (45,8)	38 (52,8)	71 (49,3)	0,404
Žene	39 (54,2)	34 (47,2)	73 (50,7)	0,404
Ranije preboljena SARS–CoV–2 infekcija, n (%)	2 (2,8)	1 (1,4)	3 (2,1)	$>0,999^\dagger$
Cijepljen protiv SARS–CoV–2, n (%)	35 (48,6)	24 (33,3)	59 (41,0)	0,062

Napomene: Disglikemijska skupina obuhvaća stresnu hiperglikemiju ($n = 43$; 59,7 %) i novootkriveni dijabetes ($n = 29$; 40,3 %). Vrijednosti su prikazane kao n (%). **Statistički testovi:** $^*\chi^2$ test; † Fisherov egzaktni test. **Kratice:** NOD – novootkriveni dijabetes mellitus; SARS–CoV–2 – teški akutni respiratorni sindrom uzrokovan koronavirusom 2; SHG – stresna hiperglikemija.

Tablica 5.2: Razlike u dobi, danu bolesti pri prijemu i duljini hospitalizacije između bolesnika prema glikemijskom statusu

Varijabla	Normoglikemijska skupina ($n = 72$), medijan (IQR)	Disglikemijska skupina ($n = 72$), medijan (IQR)	† Razlika medijana	95 % raspon pouzdanosti (CI)	p -vrijednost*
Dob (godine)	75,5 (62–84)	74,0 (64–81)	–1	–5 do 3	0,640
Dan bolesti pri prijemu	7 (4–10)	8 (6–10)	1	0 do 2	0,127
Duljina hospitalizacije (dani)	8 (6–12)	10 (8–14)	2	1 do 4	0,005

Napomene: Statistički značajne p -vrijednosti ($p < 0,05$) prikazane su podebljano. **Statistički testovi:** * Mann–Whitney U test; † Hodges–Lehmannova razlika medijana (95 % raspon pouzdanosti razlike medijana). **Kratice:** IQR – interkvartilni raspon.

Analiza komorbiditeta prikazana je u Tablici 5.3. Rezultati ukazuju na visoku prevalenciju kardiovaskularnih bolesti u cijeloj kohorti, što je očekivano s obzirom na medijan dobi ispitanika. Od komorbiditeta najčešće je bila zastupljena arterijska hipertenzija (73,6 %), bez značajne razlike između skupina ($p = 0,45$). Nisu utvrđene statistički značajne razlike u prevalenciji ostalih kroničnih bolesti, uključujući kardiomiopatiju ($p = 0,85$), fibrilaciju atriya ($p = 0,81$), kroničnu bubrežnu bolest ($p = 0,19$) te onkološke i hematološke bolesti. Kronične plućne bolesti, uključujući KOPB, bile su jednako učestale u obje skupine (6,9 %).

Tablica 5.3: Raspodjela najčešćih komorbiditeta među ispitanicima prema glikemijskom statusu

Komorbiditet	Normoglikemijska skupina (n = 72)	Disglikemijska skupina (n = 72)	Ukupno (n = 144)	p-vrijednost
<i>Kardiovaskularne bolesti, n (%)</i>				
Arterijska hipertenzija	51 (70,8)	55 (76,4)	106 (73,6)	0,450
Fibrilacija atrija	10 (13,9)	9 (12,5)	19 (13,2)	0,806
Kardiomiopatija	19 (26,4)	18 (25,0)	37 (25,7)	0,849
<i>Plućne bolesti, n (%)</i>				
Astma	1 (1,4)	4 (5,6)	5 (3,5)	0,366 [†]
KOPB	5 (6,9)	5 (6,9)	10 (6,9)	>0,999 [†]
<i>Onkološke i hematološke bolesti, n (%)</i>				
Hematološke bolesti	4 (5,6)	1 (1,4)	5 (3,5)	0,366 [†]
Onkološke bolesti	7 (9,7)	4 (5,6)	11 (7,6)	0,347
<i>Neurološke i psihičke bolesti, n (%)</i>				
Epilepsija	2 (2,8)	0 (0,0)	2 (1,4)	0,497 [†]
St. post CVI	6 (8,3)	10 (13,9)	16 (11,1)	0,289
Psihičke bolesti	7 (9,7)	8 (11,1)	15 (10,4)	>0,999 [†]
<i>Ostale kronične bolesti, n (%)</i>				
RA	2 (2,8)	1 (1,4)	3 (2,1)	>0,999 [†]
Anemija	5 (6,9)	2 (2,8)	7 (4,9)	0,441 [†]
Hipotireoza	3 (4,2)	5 (6,9)	8 (5,6)	0,719 [†]
Kronične bolesti jetre	0 (0,0)	1 (1,4)	1 (0,7)	>0,999 [†]
Kronične bolesti bubrega	7 (9,7)	3 (4,2)	10 (6,9)	0,190
Transplantirani bolesnik	1 (1,4)	3 (4,2)	4 (2,8)	0,620 [†]

Napomene: Vrijednosti su prikazane kao n (%). **Statistički testovi:** * χ^2 test; [†]Fisherov egzaktni test. **Kratice:** CVI – cerebrovaskularni inzult (engl. *cerebrovascular insult*); KOPB – kronična opstruktivna plućna bolest; RA – reumatoidni artritis; St. post – stanje nakon.

Analizirana je i redovita terapija koju su bolesnici uzimali prije hospitalizacije (Tablica 5.4). U redovitoj terapiji je 54,9 % bolesnika uzimalo inhibitore angiotenzin–konvertirajućeg enzima (ACE–inhibitore), dok su drugi antihipertenzivi bili zastupljeni u 56,9 % bolesnika. Oralne antikoagulantne lijekove uzimalo je 14,6 % bolesnika, a statine 18,1 % bolesnika, dok su ostale skupine lijekova bile manje zastupljene.

Statini su bili učestalije propisivani u disglikemijskoj skupini (23,6 % nasuprot 12,5 %), no uočena razlika nije bila statistički značajna ($p = 0,08$). Biološku terapiju ili drugi oblik imunosupresivne terapije u okviru kronične terapije koristilo je 4,9 % bolesnika. Usporedba između skupina nije pokazala statistički značajnu razliku u primjeni niti jedne od promatranih klasa lijekova, što potvrđuje inicijalnu homogenost obje skupine bolesnika prije akutne infekcije SARS–CoV–2, čime se minimizira utjecaj kronične terapije na glikemiju.

Tablica 5.4: Redovna terapija bolesnika prema glikemijskom statusu

Skupina lijekova / lijek	Normoglikemijska skupina (n = 72)	Disglikemijska skupina (n = 72)	Ukupno (n = 144)	p-vrijednost
<i>Antikoagulantna i antiagregacijska terapija, n (%)</i>				
Oralni antikoagulansi – Martefarin	5 (6,9)	7 (9,7)	12 (8,3)	—
Oralni antikoagulansi – ostalo	4 (5,6)	5 (6,9)	9 (6,3)	—
Acetilsalicilna kiselina (ASK)	10 (13,9)	13 (18,1)	23 (16,0)	0,495
Niskomolekularni heparin (NMH)	3 (4,2)	2 (2,8)	5 (3,5)	>0,999 [†]
<i>Antihipertenzivna terapija, n (%)</i>				
ACE-inhibitori	40 (55,6)	39 (54,2)	79 (54,9)	>0,999 [†]
Drugi antihipertenzivi	39 (54,2)	43 (59,7)	82 (56,9)	0,550
<i>Ostala terapija, n (%)</i>				
Statini	9 (12,5)	17 (23,6)	26 (18,1)	0,083
Kortikosteroidi	1 (1,4)	6 (8,3)	7 (4,9)	0,116 [†]
Biološka ili druga imunosupresivna terapija (osim kortikosteroida)	4 (5,6)	3 (4,2)	7 (4,9)	0,720 [†]

Napomene: Vrijednosti su prikazane kao n (%). **Statistički testovi:** * χ^2 test; [†]Fisherov egzakti test. **Kratice:** ACE – angiotenzin-konvertirajući enzim; ASK – acetilsalicilna kiselina; NMH – niskomolekularni heparin.

5.2. Klinička obilježja bolesnika

5.2.1. Vitalni parametri pri prijemu

Analiza vitalnih parametara bolesnika pri prijemu u bolnicu (Tablica 5.5) ukazuje na težu kliničku prezentaciju bolesnika s poremećajem kontrole glikemije. U usporedbi s normoglikemijskom skupinom, ovi bolesnici su imali statistički značajno nižu saturaciju kisikom (medijan 87 % nasuprot 90 %, $p < 0,001$).

Uočena razlika u saturaciji kisikom od 4 % (95 % CI 2–6 %) ukazuje na snažnu povezanost hiperglikemije s ranom hipoksemijom. Vrijednosti arterijskog krvnog tlaka i pulsa se nisu značajno razlikovale među skupinama ($p > 0,05$). Rezultati pokazuju da bolesnici s povišenim vrijednostima glukoze u krvi pri dolasku imaju težu kliničku sliku i izraženije respiratorno zatajenje u usporedbi s bolesnicima s urednom glikemijom.

Težina bolesti procijenjena CURB-65 bodovnim sustavom je bila značajno viša u disglikemijskoj skupini (medijan 2,5 nasuprot 2; $p = 0,04$), što sugerira veći rizik od nepovoljnog ishoda. Razlika u brzom SOFA bodovnom sustavu (qSOFA) je bila viša u disglikemijskoj skupini, ali nije dosegla statističku značajnost ($p = 0,32$).

Bolesnici disglikemijske skupine su imali višu tjelesnu masu u odnosu na normoglikemijsku skupinu (80 [70–90] kg nasuprot 74,5 [66–81] kg), uz graničnu statističku značajnost ($p = 0,05$), dok se indeks tjelesne mase (BMI) nije značajno razlikovao između promatranih skupina ($p = 0,55$).

Tablica 5.5: Klinički nalazi pri prijemu prema glikemijskom statusu

Varijabla (jedinica)	Normoglikemijska skupina (<i>n</i> = 72), medijan (IQR)	Disglikemijska skupina (<i>n</i> = 72), medijan (IQR)	†Razlika medijana	95 % raspon pouzdanosti (CI)	<i>p</i> -vrijednost*
<i>Hemodinamski parametri</i>					
Sistolički tlak (mmHg)	110 (100–120)	110 (110–120)	0	0 do 10	0,333
Dijastolički tlak (mmHg)	70 (60–78)	70 (60–80)	0	0 do 0	0,331
Puls (otkucaja min ⁻¹)	85 (75–90)	87 (80–97)	3	–1 do 8	0,154
<i>Respiratorni parametri</i>					
Periferna saturacija kisikom – SpO ₂ (%)	90 (86–95)	87 (82–90)	–4	–6 do –2	<0,001
<i>Antropometrijski parametri</i>					
Tjelesna masa (kg)	74,5 (66,5–81)	80 (70–90)	5	0 do 10	0,055
Indeks tjelesne mase (kg m ⁻²)	24,9 (22,9–28)	25 (23,5–28)	0,31	–0,89 do 1,71	0,554
<i>Klinički bodovni sustavi</i>					
qSOFA (bodovi)	0 (0–1)	1 (0–1)	0	0 do 0	0,322
CURB-65 (bodovi)	2 (1–2)	2,5 (1–3)	0	0 do 1	0,043

Napomene: Statistički značajne *p*-vrijednosti (*p* < 0,05) prikazane su podebljano. **Statistički testovi:** *Mann–Whitney *U* test; †Hodges–Lehmannova razlika medijana (95 % raspon pouzdanosti razlike medijana). **Kratice:** CURB–65 – bodovni sustav za procjenu težine izvanbolničke pneumonije (engl. *Confusion, Urea, Respiratory rate, Blood pressure, age* ≥ 65); IQR – interkvartilni raspon; BMI – indeks tjelesne mase; qSOFA – brzi sustav za procjenu organskog zatajenja (engl. *quick Sequential Organ Failure Assessment*); SpO₂ – periferna saturacija kisikom.

5.2.2. Simptomi, znakovi i klinički nalazi pri prijemu

Od općih infektivnih simptoma, povišena tjelesna temperatura je zabilježena u 109 bolesnika (75,7 %), pri čemu nije utvrđena statistički značajna razlika između skupina (*p* = 0,85). Bolesnici u disglikemijskoj skupini su značajno češće navodili opću slabost u odnosu na normoglikemijsku skupinu (86,1 % nasuprot 61,1 %; χ^2 test, *p* < 0,001). Učestalost ostalih općih simptoma, uključujući glavobolju, zimicu, tresavicu, mučninu, algije i bolove u leđima nije se statistički značajno razlikovala između skupina (sve *p* > 0,05). Među respiratornim simptomima najčešće je bio prisutan kašalj (121; 84 %), bez značajne razlike između promatranih skupina (*p* = 0,50). Međutim, dispneja je bila znatno češće zabilježena u disglikemijskoj skupini u usporedbi s normoglikemijskom skupinom (86,1 % nasuprot 58,3 %; χ^2 test, *p* < 0,001). Od gastrointestinalnih simptoma, proljev je bio statistički značajno učestaliji u disglikemijskoj skupini (30,6 % nasuprot 11,1 %; *p* = 0,004), dok za ostale gastrointestinalne i pridružene simptome nisu utvrđene značajne razlike između skupina. Opći infektivni simptomi i znakovi pri prijemu prema glikemijskom statusu prikazani su u Tablicama 5.6 i 5.7.

Tablica 5.6: Opći infektivni simptomi i znakovi pri prijemu prema glikemijskom statusu

Simptom	Normoglikemijska skupina (n = 72)	Disglikemijska skupina (n = 72)	Ukupno (n = 144)	p-vrijednost*
<i>Opći simptomi, n (%)</i>				
Vrućica	55 (76,4)	54 (75,0)	109 (75,7)	0,846
Glavobolja	9 (12,5)	9 (12,5)	18 (12,5)	>0,999
Zimica/tresavica	17 (23,6)	19 (26,4)	36 (25,0)	0,700
Opća slabost	44 (61,1)	62 (86,1)	106 (73,6)	<0,001
Mučnina	12 (16,7)	18 (25,0)	30 (20,8)	0,218
Algije	15 (20,8)	24 (33,3)	39 (27,1)	0,092
Bolovi u leđima	8 (11,1)	5 (6,9)	13 (9,0)	0,383
Smetenost	12 (16,7)	6 (8,3)	18 (12,5)	0,131

Napomene: Statistički značajne p-vrijednosti ($p < 0,05$) prikazane su podebljano. Vrijednosti su prikazane kao n (%). **Statistički testovi:** * χ^2 test.

Tablica 5.7: Respiratorni i gastrointestinalni simptomi i znakovi pri prijemu prema glikemijskom statusu

Simptom / znak	Normoglikemijska skupina (n = 72)	Disglikemijska skupina (n = 72)	Ukupno (n = 144)	p-vrijednost*
<i>Respiratorni simptomi, n (%)</i>				
Kašalj	59 (81,9)	62 (86,1)	121 (84,0)	0,495
Promuklost	5 (6,9)	4 (5,6)	9 (6,3)	>0,999†
Grlobolja	7 (9,7)	7 (9,7)	14 (9,7)	>0,999
Anosmija	5 (6,9)	2 (2,8)	7 (4,9)	0,441†
Sekret iz nosa	2 (2,8)	1 (1,4)	3 (2,1)	>0,999†
Bolovi u prsima	16 (22,2)	18 (25,0)	34 (23,6)	0,695
Dispneja (u statusu)	42 (58,3)	62 (86,1)	104 (72,2)	<0,001
<i>Gastrointestinalni simptomi, n (%)</i>				
Proljev	8 (11,1)	22 (30,6)	30 (20,8)	0,004
Povraćanje	7 (9,7)	5 (6,9)	12 (8,3)	0,547

Napomene: Statistički značajne p-vrijednosti ($p < 0,05$) prikazane su podebljano. Vrijednosti su prikazane kao n (%). **Statistički testovi:** * χ^2 test;

† Fisherov egzaktni test.

5.2.3. Radiološki nalazi i respiratorna potpora

Radiološki potvrđena pneumonija bila je učestalija u disglikemijskoj skupini (72/72; 100 %; χ^2 test, $p = 0,003$) u odnosu na normoglikemijsku skupinu (63/72; 87,5 %), pri čemu je češće zabilježena obostrana pneumonija (91,7 %; χ^2 test, $p = 0,007$). Periferna saturacija kisika (SpO_2) pri prijemu je bila statistički značajno niža u disglikemijskoj skupini u usporedbi s normoglikemijskom skupinom (87 [82–90] % nasuprot 90 [86–95] %; Mann–Whitney U test, $p < 0,001$).

Potreba za suplementacijom kisikom putem maske bila je također izraženija u disglikemijskoj skupini (69/72; 97,2 %) u odnosu na bolesnike normoglikemijske skupine (56/72; 77,8 %; χ^2 test, $p < 0,001$). Važno je istaknuti da je primjena naprednih metoda respiratorne potpore putem visoko–protočne nosne kanile (HFNC) bila gotovo tri puta učestalija u bolesnika disglikemijske skupine (51,4 % nasuprot 18,1 %; $p < 0,001$). Također, potreba za invazivnom mehaničkom ventilacijom (IMV) je bila značajno viša u disglikemijskoj skupini (33,3 % nasuprot 9,7 %; $p = 0,001$). Rezultati su prikazani u Tablici 5.8. Ovi nalazi sugeriraju da je poremećaj kontrole

glikemije snažan prediktor potrebe za naprednijim modalitetima respiratorne potpore tijekom hospitalizacije.

Tablica 5.8: Radiološki nalazi i respiratorna potpora tijekom hospitalizacije prema glikemijskom statusu

Obilježje	Normoglikemijska skupina (n = 72)	Disglikemijska skupina (n = 72)	Ukupno (n = 144)	p-vrijednost*
<i>Plućne komplikacije, n (%)</i>				
Pneumonija (ukupno)	63 (87,5)	72 (100)	135 (93,8)	0,003
Unilateralna	11 (15,3)	6 (8,3)	17 (11,8)	0,197
Bilateralna	53 (74,6)	66 (91,7)	119 (83,2)	0,007
Pleuropneumonija (pleuralni izljev)	26 (36,1)	33 (45,8)	59 (41,0)	0,236
<i>Respiratorna potpora, n (%)</i>				
Suplementacija kisikom putem maske	56 (77,8)	70 (97,2)	126 (87,5)	<0,001
Potreba za visokoprotočnom nosnom kanilom (HFNC)	13 (18,1)	37 (51,4)	50 (34,7)	<0,001
Potreba za mehaničkom ventilacijom (IMV)	7 (9,7)	24 (33,3)	31 (21,5)	0,001

Napomene: Statistički značajne p-vrijednosti ($p < 0,05$) prikazane su podebljano. Vrijednosti su prikazane kao n (%). **Statistički testovi:** * χ^2 test;

† Fisherov egzakti test. **Kratice:** HFNC – visokoprotočna nosna kanila (engl. *High-Flow Nasal Cannula*); IMV – invazivna mehanička ventilacija.

5.2.4. Klasifikacija težine bolesti i komplikacije

Klasifikacija težine bolesti COVID-19 prikazana je Tablicom 5.9. Dobiveni rezultati ukazuju na jasnu povezanost između poremećaja kontrole glikemije i težih kliničkih oblika COVID-19. Analiza težine bolesti prema kriterijima Svjetske zdravstvene organizacije pokazala je da je teški oblik bolesti bio najučestaliji u cijeloj kohorti (ukupno 66,4 %), bez statistički značajne razlike između skupina ($p = 0,48$). Kritični oblik bolesti je bio zabilježen u 20,8 % bolesnika, pri čemu je bio statistički značajno češći u disglikemijskoj skupini (30,6 %) u odnosu na normoglikemijsku skupinu (11,1 %; $p = 0,003$). Srednje teški oblik bolesti bio je učestaliji među bolesnicima s normoglikemijom (15,3 % nasuprot 2,8 %; $p = 0,009$). Rezultati ukazuju na jasnu povezanost između poremećaja kontrole glikemije i težih kliničkih oblika COVID-19 pneumonije.

Tablica 5.9: Raspodjela bolesnika prema težini kliničke slike bolesti COVID-19

Oblik bolesti	Normoglikemijska skupina (n = 72)	Disglikemijska skupina (n = 72)	Ukupno (n = 144)	p-vrijednost*
<i>Klasifikacija prema WHO kriterijima, n (%)</i>				
Blagi oblik	3 (4,2)	0 (0,0)	3 (2,1)	0,245 [†]
Srednje teški oblik	11 (15,3)	2 (2,8)	13 (9,1)	0,009[†]
Teški oblik	50 (69,4)	46 (63,9)	96 (66,4)	0,480 [†]
Kritični oblik	8 (11,1)	22 (30,6)	30 (20,8)	0,003

Napomene: Statistički značajne p-vrijednosti ($p < 0,05$) prikazane su podebljano. Vrijednosti su prikazane kao n (%). **Statistički testovi:** * χ^2 test;

† Fisherov egzakti test. **Kratice:** WHO – Svjetska zdravstvena organizacija (engl. *World Health Organization*).

Učestalost kardijalnih, trombotskih, neuroloških te drugih specifičnih komplikacija nije se statistički značajno razlikovala između promatranih skupina (Tablica 5.10). Kardijalne

komplikacije zabilježene su kod ukupno 6,3 % bolesnika, uz višu učestalost u disglikemijskoj skupini (8,3 % nasuprot 4,2 %), ali bez postizanja statističke značajnosti ($p = 0,50$). Akutni infarkt miokarda (AIM) zabilježen je kod 6,9 % bolesnika u disglikemijskoj skupini te kod 2,8 % normoglikemijske skupine ($p = 0,44$). Trombotski incidenti u obliku duboke venske tromboze bili su rijetki i podjednako zastupljeni u obje skupine (1,4 %). Neurološke komplikacije, koje su uključivale prvi epileptički napadaj te kvalitativne i kvantitativne poremećaje svijesti, zabilježene su kod 6,3 % ukupnog uzorka. Nije utvrđena značajna razlika u njihovoj pojavnosti s obzirom na glikemijski status ($p > 0,99$). Ostale komplikacije (pneumotoraks, emfizem, pankreatitis) javile su se kod 7,6 % bolesnika. Detaljnijom analizom ove podskupine uočeno je da su se pneumotoraks i potkožni emfizem javili isključivo kod bolesnika disglikemijske skupine, što se može dovesti u vezu s ranije utvrđenom potrebom za agresivnijom mehaničkom ventilacijom u toj skupini, iako razlika nije bila statistički značajna ($p = 0,31$).

Tablica 5.10: Komplikacije tijekom hospitalizacije prema glikemijskom statusu

Komplikacija	Normoglikemijska skupina ($n = 72$)	Disglikemijska skupina ($n = 72$)	Ukupno ($n = 144$)	p -vrijednost [†]
<i>Tromboembolijske komplikacije, n (%)</i>				
Potvrđena plućna tromboembolija (PTE)	2 (2,8)	6 (8,3)	8 (5,6)	0,275*
Duboka venska tromboza (DVT)	1 (1,4)	1 (1,4)	2 (1,4)	>0,999*
Akutni infarkt miokarda (AIM)	2 (2,8)	5 (6,9)	7 (4,9)	0,441*
<i>Ostale komplikacije, n (%)</i>				
Ostale komplikacije (ukupno)	5 (6,9)	6 (8,3)	11 (7,6)	>0,999*
Pneumotoraks	0	2/6	2/11	0,310*
Emfizem	0	2/6	2/11	>0,999*
Pankreatitis	2/5	0	2/11	>0,999*

Napomene: Statistički značajne p -vrijednosti ($p < 0,05$) prikazane su podebljano. Vrijednosti su prikazane kao n (%). **Statistički testovi:**

[†] Fisherov egzakti test. **Kratice:** AIM – akutni infarkt miokarda; DVT – duboka venska tromboza; PTE – plućna tromboembolija.

5.3. Laboratorijski nalazi između skupina i podskupina

Laboratorijski parametri analizirani su pri prijemu i tijekom hospitalizacije. Kako bi se dobio sveobuhvatan uvid u patofiziološka zbivanja, analizirani su metabolički parametri, citokinski profil kao odraz sistemske upalne aktivacije te rutinski hematološki, biokemijski, upalni i koagulacijski parametri. U ovom poglavlju se najprije prikazuju metabolički parametri i upalni citokini kao središnji dio analize glukometaboličke disregulacije, zatim standardni laboratorijski nalazi pri prijemu i tijekom hospitalizacije. U završnom dijelu uspoređuju se laboratorijski nalazi između podskupina stresne hiperglikemije i novootkrivenog dijabetesa, radi preciznije karakterizacije heterogenosti poremećaja glikemije u akutnoj fazi infekcije.

5.3.1. Metabolički parametri i proupalni citokini

Analiza specifičnih metaboličkih pokazatelja i proupalnih citokina pri prijemu u bolnicu otkrila je duboke razlike u homeostazi glukoze i intenzitetu sustavnog upalnog odgovora između bolesnika s urednim i povišenim vrijednostima glikemije (Tablica 5.11).

Pri prijemu su bolesnici disglukemijske skupine pokazali izraženiji metabolički poremećaj u odnosu na bolesnike s urednom glikemijom, što se očitovalo višim vrijednostima HbA1c (Mann–Whitney U test; $p = 0,01$), uz istodobno značajno više vrijednosti inzulina te posljedično viši HOMA–IR indeks ($p < 0,001$). Nalazi upućuju na naglašenu inzulinsku rezistenciju u disglukemijskoj skupini već u ranoj fazi hospitalizacije, što sugerira da akutna infekcija virusom SARS–CoV–2 inducira stanje snažne inzulinske rezistencije, koja je primarni pokretač poremećaja kontrole glikemije u hospitaliziranih bolesnika. Paralelno s metaboličkim obilježjima, u disglukemijskoj skupini je zabilježen i izraženiji proinflamatorni imunološki odgovor, s višim koncentracijama IL–6 ($p = 0,001$), IL–8 ($p < 0,001$), IL–2 ($p = 0,008$), IFN– γ ($p = 0,004$) i TNF– α ($p < 0,001$).

Unutar disglukemijske skupine, bolesnici s novootkrivenim dijabetesom imali su izraženiju inzulinsku rezistenciju u usporedbi s bolesnicima sa stresnom hiperglikemijom (HOMA–IR: $p < 0,001$). Unatoč značajnom nesrazmjeru u vrijednostima glukoze natašte pri prijemu između novootkrivenog dijabetesa i stresne hiperglikemije (11,8 [9,6–14,3] mmol/L nasuprot 8,1 [7,9–8,5] mmol/L; $p < 0,001$), vrijednosti HbA1c nisu se statistički značajno razlikovale (5,5 % [5,1–6,3] nasuprot 5,1 % [4,2–6,2]; $p = 0,12$). Ovi rezultati sugeriraju da je dio uočenog metaboličkog poremećaja u akutnoj fazi posljedica disregulacije inducirane stresom i upalom, a ne nužno manifestacija prethodno postojećeg kroničnog metaboličkog oštećenja. Vrijednosti HOMA–IR indeksa progresivno su pratile težinu glikemijske disregulacije, rastući s medijana 1,9 u normoglikemijskoj na 6,8 u disglukemijskoj skupini ($p < 0,001$). Najizraženija inzulinska rezistencija zabilježena je kod bolesnika s novootkrivenim dijabetesom (medijan 11,2), koji se po tome značajno razlikovao od stresne hiperglikemije (medijan 5,6; $p < 0,001$).

Analizom šest ključnih citokina (IL–6, IL–2, IL–4, IL–8, IFN– γ i TNF– α) utvrđen je izraženi proupalni citokinski profil u bolesnika s hiperglikemijom pri prijemu. U usporedbi s normoglikemijskom skupinom, disglukemijski bolesnici imali su statistički značajno više medijane koncentracija IL–6, IL–8, TNF– α , IFN– γ i IL–2, što upućuje na pojačanu sistemsku imunološku aktivaciju u kontekstu poremećaja glukoregulacije. Koncentracije vitamina D₃ nisu se razlikovale između skupina (28,4 [18,6–41,6] nasuprot 26,9 [18,9–41,6] nmol/L; $p = 0,98$). Detaljan metabolički i citokinski profil stratificiran prema glikemijskom statusu prikazan je Tablicom 5.11, dok Tablica 5.12 donosi komparativnu analizu između stresne hiperglikemije i novootkrivenog dijabetesa. Analiza proupalnih citokina pri prijemu između tih podskupina nije pokazala statistički značajnu razliku, što podupire postojanje zajedničkog mehanizma akutne inzulinske rezistencije posredovane upalom, neovisnog o prethodnom statusu tolerancije glukoze.

Tablica 5.11: Metabolički parametri i proupalni citokini pri prijemu prema glikemijskom statusu

Varijabla (jedinica)	Normoglikemijska skupina ($n = 72$), medijan (IQR)	Disglikemijska skupina ($n = 72$), medijan (IQR)	[†] Razlika medijana	95 % raspon pouzdanosti (CI)	p -vrijednost*
<i>Metabolički parametri</i>					
HbA1c (mmol/mol)	28,0 (22,0–31,0)	36,0 (29,0–44,0)	8,0	0,0 do 15,0	0,030
HbA1c (%)	4,7 (4,2–4,9)	5,5 (4,9–6,2)	0,8	0,2 do 1,4	0,011
Inzulin (mIU/L)	8,4 (6,8–11,6)	18,5 (14,0–22,1)	9,5	7,3 do 11,3	<0,001
HOMA-IR	1,9 (1,5–2,7)	6,8 (5,1–11,9)	4,7	4,0 do 5,6	<0,001
<i>Proupalni citokini (pg/mL)</i>					
IL-6	62,5 (24,4–122,9)	121,8 (58,0–231,5)	49,4	17,5 do 86,9	0,001
IL-8	19,7 (12,3–31,8)	50,9 (22,1–87,8)	25,1	13,3 do 39,0	<0,001
IL-2	3,6 (2,1–5,3)	4,9 (2,4–12,5)	1,6	0,3 do 3,2	0,008
IL-4	2,1 (0,9–3,2)	3,0 (0,7–4,3)	0,42	–0,06 do 1,2	0,105
IFN- γ	2,3 (1,8–3,3)	3,04 (2,2–4,4)	0,7	0,2 do 1,10	0,004
TNF- α	0,6 (0,4–0,9)	1,4 (0,7–3,2)	0,7	0,4 do 1,2	<0,001
<i>Ostali parametri</i>					
Vitamin D ₃ (nmol/L)	28,4 (18,6–41,6)	26,9 (18,9–41,6)	0,0	–5,8 do 5,4	0,986

Napomene: Statistički značajne p -vrijednosti ($p < 0,05$) prikazane su podebljano. HbA1c je iskazan u dvije jedinice (mmol/mol i %) u skladu s izvornim dokumentom. HOMA-IR je bezjediničan indeks inzulinske rezistencije. **Statistički testovi:** *Mann-Whitney U test; [†]Hodges-Lehmannova razlika medijana (95 % raspon pouzdanosti razlike medijana). **Kratice:** HbA1c – glikozilirani hemoglobin; HOMA-IR – indeks inzulinske rezistencije (engl. *Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance*); IFN- γ – interferon gama; IQR – interkvartilni raspon; IL – interleukin; TNF- α – faktor tumorske nekroze alfa.

Tablica 5.12: Razlike u metaboličkim parametrima, proupalnim citokinima i profilu glikemije između bolesnika sa stresnom hiperglikemijom i novootkrivenim dijabetesom pri prijemu

Varijabla (jedinica)	Stresna hiperglikemija (n = 43), medijan (IQR)	Novootkriveni DM (n = 29), medijan (IQR)	†Razlika medijana	95 % raspon pouzdanosti (CI)	p-vrijednost*
<i>Metabolički parametri</i>					
HbA1c (mmol/mol)	29,0 (26–44)	36,5 (29–44)	4	–3 do 10	0,244
HbA1c (%)	5,1 (4,3–6,2)	5,5 (5,1–6,2)	0,5	–0,1 do 0,1	0,121
Inzulin (mIU/L)	17,3 (12,8–21,7)	19,7 (17–22,1)	3,0	–0,4 do 6,8	0,081
HOMA-IR	5,6 (4,5–7,9)	11,2 (6,7–15,1)	4,62	1,95 do 8,38	<0,001
<i>Proupalni citokini (pg/mL)</i>					
IL-6	112,9 (58,0–173,4)	172,3 (29,1–423,6)	32,9	–39,0 do 129,1	0,432
IL-8	51,2 (22,9–73,8)	49,5 (18,5–95,5)	4,9	–11,3 do 30,7	0,710
IL-2	4,8 (2,4–12,3)	4,9 (2,6–13,1)	0,0	–2,7 do 2,7	0,950
IL-4	3,3 (1,5–4,4)	1,0 (0,6–4,3)	–0,88	–2,3 do 0,05	0,082
IFN-γ	3,3 (2,4–4,3)	2,8 (2,2–4,5)	–0,29	–1,09 do 0,48	0,364
TNF-α	2,0 (0,9–3,4)	1,0 (0,6–2,1)	–0,45	–1,35 do 0,04	0,079
<i>Ostali parametri</i>					
Vitamin D ₃ (nmol/L)	26,1 (18,9–39,6)	27,7 (19–43,8)	0,75	–7,5 do 8,1	0,813
<i>Dnevni profil glukoze u krvi (mmol/L)‡</i>					
GUK 7 sati	8,1 (7,9–8,5)	10,6 (8,1–12,6)	2,6	1,1 do 3,7	<0,001
GUK 11 sati	8,5 (8,1–9,5)	11,8 (9,6–14,3)	3,1	2,0 do 4,1	<0,001
GUK 14 sati	9,0 (8,3–10,5)	12,8 (11,1–15,2)	3,3	2,3 do 4,6	<0,001
GUK 17 sati	9,8 (8,1–10,9)	13,7 (11,1–14,9)	3,4	2,4 do 4,6	<0,001
GUK 21 sat	9,8 (8,5–11,1)	12,3 (10,7–15,9)	2,8	1,4 do 4,1	<0,001

Napomene: Statistički značajne *p*-vrijednosti (*p* < 0,05) prikazane su podebljano. HOMA-IR je bezjedinčan. ‡GUK – glukoza u krvi mjerena u specficiranom satu. **Statistički testovi:** *Mann-Whitney *U* test; †Hodges-Lehmannova razlika medijana (95 % raspon pouzdanosti razlike medijana). **Kratice:** DM – dijabetes mellitus; GUK – glukoza u krvi; HbA1c – glikozilirani hemoglobin; HOMA-IR – indeks inzulinske rezistencije; IFN-γ – interferon gama; IQR – interkvartilni raspon; IL – interleukin; NOD – novootkriveni dijabetes mellitus; SHG – stresna hiperglikemija; TNF-α – faktor tumorske nekroze alfa.

5.3.2. Standardni laboratorijski nalazi pri prijemu

Pregled standardnih laboratorijskih nalaza pri prijemu ukazao je na značajna odstupanja u hematološkim i biokemijskim parametrima između normoglikemijske i disglukemijske skupine bolesnika (Tablica 5.13). Disglukemijska skupina je već pri prijemu imala više vrijednosti leukocita (8,5 [5,6–12,7] nasuprot 6,2 [5,2–9,2] × 10⁹/L; *p* = 0,01), viši udio neutrofila (83 [73–88] nasuprot 75 [67–80] %; *p* < 0,001) te niži udio limfocita (9 [6–17,8] nasuprot 16 [11–21] %; *p* < 0,001) i monocita (6 [4–8] nasuprot 8 [6–10,5] %; *p* < 0,001). Slijedom navedenog, omjer neutrofila i limfocita (NLR), kao utvrđeni marker težine bolesti i sustavne upale, bio je gotovo dvostruko viši u disglukemijskoj skupini (9,3 [4,3–14,7] nasuprot 4,9 [3,1–7,1]; *p* < 0,001), uz Hodges-Lehmannovu razliku od 3,1.

Zabilježeni su i nepovoljniji biokemijski parametri, s višim vrijednostima LDH (361,5 [297,8–466,2] nasuprot 283,0 [242,0–381,0] U/L; *p* < 0,001) i CK (125,0 [75,2–293,0] nasuprot 83,0 [55,5–199,0] U/L; *p* = 0,05), višom urejom (8,3 [6,2–12,5] nasuprot 6,8 [5,5–9,9] mmol/L; *p* = 0,04) te nižim koncentracijama albumina (33,2 [30,5–35,5] nasuprot 35,0 [31,8–37,4] g/L; *p* = 0,03). Snažniji upalni odgovor u disglukemijskoj skupini jasno se očitovao znatno višim

vrijednostima CRP-a (102,8 [43,1–145,8] nasuprot 57,5 [20,9–104,8] mg/L; $p < 0,001$), IL-6 (121,8 [58,0–231,5] nasuprot 62,5 [24,4–122,9] pg/mL; $p = 0,001$) i feritina (709,8 [316,0–1290,2] nasuprot 386,2 [198,0–919,9] $\mu\text{g/L}$; $p = 0,02$), dok vrijednosti prokalcitonina (PCT) nisu pokazale statistički značajne razlike. U ovoj skupini utvrđena je i značajno viša razina fibrinogena (6,3 [5,6–7,9] nasuprot 5,8 [4,7–6,7] g/L; $p = 0,005$). Zanimljivo je napomenuti da su bolesnici s disglukemijom pri prijemu imali i značajno više vrijednosti parametara crvene krvne loze: eritrocita (medijan 4,7 nasuprot 4,4 $\times 10^{12}/\text{L}$; $p = 0,02$), hemoglobina (medijan 140 nasuprot 130 g/L; $p = 0,005$) i hematokrita (0,415 nasuprot 0,398; $p = 0,01$), što bi moglo korelirati s hemokoncentracijom uslijed težine kliničke slike. Ostali prikazani parametri pri prijemu nisu se statistički značajno razlikovali između skupina (Tablica 5.13).

Tablica 5.13: Razlike u standardnim laboratorijskim parametrima pri prijemu između normoglikemijske i disglukemijske skupine

Varijabla (jedinica)	Normoglikemijska skupina (<i>n</i> = 72), medijan (IQR)	Disglukemijska skupina (<i>n</i> = 72), medijan (IQR)	[†] Razlika medijana	95 % raspon pouzdanosti (CI)	<i>p</i> -vrijednost*
<i>Hematološki parametri</i>					
Leukociti (× 10 ⁹ /L)	6,2 (5,2–9,2)	8,5 (5,6–12,7)	1,6	0,3 do 2,9	0,014
Eritrociti (× 10 ¹² /L)	4,4 (3,9–4,9)	4,7 (4,3–5,0)	0,3	0,1 do 0,5	0,015
Hemoglobin (g/L)	130 (114,2–139,2)	140 (129,0–146,0)	9	3 do 15	0,005
Hematokrit	0,398 (0,345–0,428)	0,415 (0,389–0,435)	0,022	0,005 do 0,04	0,010
MCV (fL)	88,2 (84,8–91,8)	88,2 (85,3–92,4)	0,1	–1,6 do 2,0	0,831
MCHC (g/L)	332 (325,8–340,0)	334,0 (326,0–343,2)	3	–1 do 7	0,152
RDW-KV (%)	13,8 (13,2–14,8)	13,4 (12,9–14,6)	–0,2	–0,6 do 0,2	0,426
Trombociti (× 10 ⁹ /L)	191,5 (141,2–253,8)	195,0 (143,5–246,0)	0	–23 do 26	0,992
<i>Diferencijalna krvna slika (%)</i>					
Neutrofili	75 (67,5–80,0)	83 (73,0–88,0)	8	4 do 11	<0,001
Limfociti	16 (11,5–21,0)	9,0 (6,0–17,8)	–5	–7 do –2	<0,001
Omjer neutrofila/limfocita (NLR)	4,9 (3,1–7,1)	9,3 (4,3–14,7)	3,1	1,44 do 5,28	<0,001
Nesegmentirani neutrofili	0 (0–0)	0 (0–0)	0	0 do 0	0,314
Monociti	8 (6–10,5)	6 (4,0–8,0)	–2	–3 do –1	<0,001
Bazofili	0 (0–0)	0 (0–0)	0	0 do 0	0,044
Eozinofili	0 (0–0)	0 (0–0)	0	0 do 0	0,544
<i>Koagulacijski parametri</i>					
Protrombinsko vrijeme (omjer)	1,1 (0,9–1,2)	1,1 (1,0–1,2)	–0,01	–0,07 do 0,06	0,669
INR	1,0 (0,9–1,1)	1,0 (0,9–1,1)	0,01	–0,03 do 0,04	0,739
Fibrinogen (g/L)	5,8 (4,7–6,7)	6,3 (5,6–7,9)	0,8	0,3 do 1,4	0,005
aPTV (omjer)	0,9 (0,8–1,0)	0,9 (0,8–1,0)	0,0	–0,05 do 0,04	0,870
D-dimeri (ng/mL)	1339 (794,8–2441,5)	1515 (784,0–3924,2)	75,5	–275 do 447	0,675
AT-III (omjer)	1,1 (0,9–1,3)	1,1 (1,0–1,2)	–0,01	–0,08 do 0,07	0,892

Napomene: Statistički značajne *p*-vrijednosti (*p* < 0,05) prikazane su podebljano. Nastavak tablice u Tablici 5.13. Hematokrit, protrombinsko vrijeme, INR i aPTV iskazani su kao bezjediničan omjer. **Statistički testovi:** *Mann-Whitney *U* test; [†]Hodges-Lehmannova razlika medijana. **Kratice:** aPTV – aktivirano parcijalno trombotično vrijeme; AT-III – antitrombin III; IQR – interkvartilni raspon; INR – internacionalni normalizirani omjer; MCHC – srednja koncentracija hemoglobina u eritrocitu; MCV – srednji volumen eritrocita; NLR – omjer neutrofila i limfocita; RDW-KV – širina distribucije eritrocita, koeficijent varijacije.

Tablica 5.13: Razlike u standardnim laboratorijskim parametrima pri prijemu između normoglikemijske i disglukemijske skupine (nastavak)

Varijabla (jedinica)	Normoglikemijska skupina (<i>n</i> = 72), medijan (IQR)	Disglukemijska skupina (<i>n</i> = 72), medijan (IQR)	† Razlika medijana	95 % raspon pouzdanosti (CI)	<i>p</i> -vrijednost*
<i>Biokemijski parametri</i>					
AST (U/L)	48,5 (37,2–73,2)	48,5 (35,5–78,2)	–1	–10 do 8	0,866
ALT (U/L)	36,0 (21,0–59,5)	35,5 (24,0–50,2)	0	–8 do 7	0,950
ALP (U/L)	65,0 (53,0–88,5)	62,0 (51,5–81,0)	–3	–11 do 4	0,381
GGT (U/L)	41,0 (25,0–118,2)	41,5 (28,8–82,0)	–1	–13 do 10	0,899
CK (U/L)	83,0 (55,5–199,0)	125,0 (75,2–293,0)	27	0 do 62	0,054
LDH (U/L)	283,0 (242,0–381,0)	361,5 (297,8–466,2)	67	32 do 113	<0,001
Urea (mmol/L)	6,8 (5,5–9,9)	8,3 (6,2–12,5)	1,3	0 do 2,5	0,044
Kreatinin (μmol/L)	83,0 (66,8–118,0)	88,0 (72,8–122,8)	5	–5 do 16	0,333
Albumini (g/L)	35,0 (31,8–37,4)	33,2 (30,5–35,5)	–1,6	–3,1 do –0,2	0,025
Natrij (mmol/L)	139,0 (137,0–140,0)	139,0 (136,0–141,0)	0	–2 do 2	0,900
Kalij (mmol/L)	4,2 (3,9–4,4)	3,9 (3,7–4,4)	–0,1	–0,4 do 0,1	0,206
Klor (mmol/L)	100,0 (97,0–102,0)	101,0 (99,0–104,0)	2	0 do 4	0,069
Glukoza u krvi (mmol/L)	6,3 (5,6–6,8)	8,7 (8,1–11,6)	2,9	2,4 do 3,5	<0,001
<i>Upalni i ostali parametri</i>					
CRP (mg/L)	57,5 (20,9–104,8)	102,8 (43,1–145,8)	32,6	13,6 do 55,3	<0,001
PCT (ng/mL)	0,16 (0,1–0,3)	0,19 (0,1–0,5)	0,03	–0,01 do 0,09	0,138
Troponin (ng/L)	18,9 (11,9–34,8)	27,7 (12,3–79,8)	4,8	–1,2 do 13,5	0,118
IL-6 (pg/mL)	62,5 (24,4–122,9)	121,8 (58,0–231,5)	49,4	17,5 do 86,9	0,001
Feritin (μg/L)	386,2 (198,0–919,9)	709,8 (316,0–1290,2)	207,6	35,9 do 409,9	0,015

Napomene: Statistički značajne *p*-vrijednosti ($p < 0,05$) prikazane su podebljano. Nastavak Tablice 5.13. **Statistički testovi:** *Mann–Whitney *U* test; †Hodges–Lehmannova razlika medijana (95 % raspon pouzdanosti (CI) razlike medijana). **Kratice:** ALP – alkalna fosfataza; ALT – alanin-aminotransferaza; AST – aspartat-aminotransferaza; CK – kreatin kinaza; CRP – C-reaktivni protein; GGT – gama-glutamilttransferaza; IQR – interkvartilni raspon; IL-6 – interleukin 6; LDH – laktat dehidrogenaza; PCT – prokalcitonin.

5.3.3. Kontrolni laboratorijski nalazi tijekom hospitalizacije

Zabilježena laboratorijska odstupanja između skupina ostala su izražena i tijekom daljnjeg bolničkog praćenja (Tablica 5.14). U disglukemijskoj skupini su i dalje zabilježene više vrijednosti leukocita ($10,3 [7,6–13,1]$ nasuprot $7,5 [5,4–10,9] \times 10^9/L$; $p < 0,001$) i neutrofila ($86 [80–89]$ nasuprot $77,5 [69–86] \%$; $p < 0,001$), uz niži udio limfocita ($8 [5–12]$ nasuprot $14 [8–20,3] \%$; $p < 0,001$) te viši NLR ($10,9 [7,0–17,7]$ nasuprot $5,5 [3,3–9,7]$; $p < 0,001$), kao i niži udio monocita ($5 [4–7]$ nasuprot $7 [5–10] \%$; $p < 0,001$). U biokemijskim parametrima je disglukemijska skupina imala više vrijednosti LDH ($385 [285–474]$ nasuprot $248 [190–364]$ U/L; $p < 0,001$), ureje ($10,3 [7,2–14,0]$ nasuprot $7,4 [5,8–10,7]$ mmol/L; $p = 0,001$) te niže vrijednosti albumina ($29,8 [27,4–31,8]$ nasuprot $31,7 [29,1–32,8]$ g/L; $p = 0,002$). Od upalnih parametara, statistički značajne razlike u kontrolnim laboratorijskim nalazima uočene su za PCT ($0,2 [0,1–0,5]$ nasuprot $0,12 [0,1–0,2]$ ng/mL; $p = 0,03$) i feritin ($847,8 [352,7–1586,2]$ nasuprot $392,6 [203,9–842,3]$ μg/L;

$p = 0,004$), dok je CRP pokazivao trend viših vrijednosti bez dosezanja statističke značajnosti ($p = 0,08$), a vrijednosti IL-6 nisu se razlikovale između skupina ($p = 0,68$).

Tablica 5.14: Razlike u kontrolnim laboratorijskim parametrima tijekom hospitalizacije između normoglikemijske i disglukemijske skupine

Varijabla (jedinica)	Normoglikemijska skupina ($n = 72$), medijan (IQR)	Disglukemijska skupina ($n = 72$), medijan (IQR)	[†] Razlika medijana	95 % raspon pouzdanosti (CI)	p -vrijednost*
<i>Hematološki parametri</i>					
Leukociti ($\times 10^9/L$)	7,5 (5,4–10,9)	10,3 (7,6–13,1)	2,3	1,1 do 3,6	<0,001
Eritrociti ($\times 10^{12}/L$)	4,16 (3,77–4,68)	4,37 (4,02–4,77)	0,18	–0,06 do 0,40	0,128
Hemoglobin (g/L)	122,5 (107,0–136,0)	129,0 (117,0–140,3)	6,0	0 do 13	0,069
Hematokrit	0,381 (0,338–0,411)	0,390 (0,359–0,418)	0,013	–0,003 do 0,032	0,121
MCV (fL)	88,3 (85,3–93,1)	88,6 (86,2–92,2)	0,1	–1,8 do 1,8	0,892
MCHC (g/L)	331,0 (321,0–339,0)	334,5 (325,0–341,0)	3,0	–1 do 7	0,152
RDW–KV (%)	13,7 (12,9–15,2)	13,6 (12,8–14,7)	–0,1	–0,6 do 0,4	0,754
Trombociti ($\times 10^9/L$)	220,0 (151,0–281,3)	228,0 (161,5–280,8)	8,0	–25 do 37	0,616
<i>Diferencijalna krvna slika (%)</i>					
Neutrofili	77,5 (69,0–86,0)	86,0 (80,0–89,0)	8,0	4 do 11	<0,001
Limfociti	14,0 (8,0–20,3)	8,0 (5,0–12,0)	–5,0	–8 do –3	<0,001
Omjer neutrofili/limfociti (NLR)	5,5 (3,3–9,7)	10,9 (7,0–17,7)	5,1	3,1 do 7,2	<0,001
Nesegmentirani neutrofili	0 (0–0)	0 (0–0)	0	0 do 0	0,152
Monociti	7,0 (5,0–10,0)	5,0 (4,0–7,0)	–2,0	–3 do –1	<0,001
Bazofili	0 (0–0)	0 (0–0)	0	0 do 0	0,249
Eozinofili	0 (0–0)	0 (0–0)	0	0 do 0	0,037
<i>Koagulacijski parametri</i>					
Protrombinsko vrijeme (omjer)	1,08 (0,94–1,16)	1,07 (0,94–1,19)	0	–0,06 do 0,06	0,922
INR	0,97 (0,93–1,07)	0,97 (0,92–1,04)	–0,01	–0,04 do 0,02	0,651
Fibrinogen (g/L)	5,5 (4,3–6,6)	5,8 (4,8–6,8)	0,4	–0,2 do 1,0	0,160
aPTV (omjer)	0,84 (0,77–0,95)	0,80 (0,74–0,92)	–0,03	–0,07 do 0,01	0,147
D–dimeri (ng/mL)	1220 (799,5–2990,0)	1416 (775,0–3119,0)	93	–231 do 502	0,583
AT–III (omjer)	1,04 (0,88–1,20)	1,07 (0,96–1,19)	0,03	–0,04 do 0,10	0,382

Napomene: Statistički značajne p -vrijednosti ($p < 0,05$) prikazane su podebljano. Nastavak tablice u Tablici 5.14. Hematokrit, protrombinsko vrijeme, INR i aPTV iskazani su kao bezjediničan omjer. **Statistički testovi:** *Mann–Whitney U test; [†]Hodges–Lehmannova razlika medijana.

Kratice: vidi Tablicu 5.13.

Tablica 5.14: Razlike u kontrolnim laboratorijskim parametrima tijekom hospitalizacije između normoglikemijske i disglukemijske skupine (nastavak)

Varijabla (jedinica)	Normoglikemijska skupina ($n = 72$), medijan (IQR)	Disglukemijska skupina ($n = 72$), medijan (IQR)	† Razlika medijana	95 % raspon pouzdanosti (CI)	p -vrijednost*
<i>Biokemijski parametri</i>					
AST (U/L)	38,5 (29,8–56,2)	44,0 (27,5–63,0)	2	–5 do 9	0,587
ALT (U/L)	38,5 (22,0–65,0)	39,0 (29,0–61,5)	3	–6 do 11	0,554
ALP (U/L)	63,0 (49,8–83,5)	60,0 (49,0–79,5)	–3	–10 do 5	0,498
GGT (U/L)	47,5 (29,2–103,8)	48,0 (30,0–92,0)	–1	–13 do 11	0,902
CK (U/L)	71,0 (42,8–134,2)	88,0 (53,0–175,0)	17	–4 do 38	0,098
LDH (U/L)	248,0 (194,5–359,0)	385,0 (286,5–473,0)	105	60 do 151	<0,001
Urea (mmol/L)	7,35 (5,9–10,5)	10,3 (7,2–14,0)	2,3	0,9 do 3,8	<0,001
Kreatinin (μ mol/L)	73,5 (61,0–101,5)	76,0 (65,0–102,5)	4	–5 do 13	0,395
Albumini (g/L)	31,65 (29,2–32,7)	29,8 (27,6–31,7)	–1,7	–2,8 do –0,7	0,002
Natrij (mmol/L)	141,0 (139,0–142,0)	141,0 (138,0–144,0)	1	–1 do 2	0,421
Kalij (mmol/L)	4,0 (3,7–4,4)	4,1 (3,8–4,4)	0,1	–0,2 do 0,3	0,459
Klor (mmol/L)	103,0 (101,0–105,0)	104,0 (101,5–107,5)	2	0 do 4	0,106
Glukoza u krvi (mmol/L)	5,5 (4,9–6,6)	9,0 (8,1–11,2)	3,5	3,1 do 4,1	<0,001
<i>Upalni i ostali parametri</i>					
CRP (mg/L)	51,35 (14,2–87,3)	61,8 (18,9–122,3)	10,9	–1,6 do 30,7	0,082
PCT (ng/mL)	0,12 (0,1–0,2)	0,17 (0,1–0,5)	0,04	0 do 0,10	0,027
Troponin (ng/L)	17,0 (12,2–38,9)	25,2 (13,0–92,5)	4,6	–1,3 do 12,5	0,139
IL–6 (pg/mL)	31,7 (14,4–67,7)	32,0 (13,3–88,4)	1,9	–7,8 do 13,7	0,682
Feritin (μ g/L)	392,6 (203,9–842,3)	847,8 (352,7–1586,2)	276,9	73,3 do 511,7	0,004

Napomene: Statistički značajne p -vrijednosti ($p < 0,05$) prikazane su podebljano. Nastavak Tablice 5.14. **Statistički testovi:** *Mann–Whitney U test; †Hodges–Lehmannova razlika medijana (95 % raspon pouzdanosti razlike medijana). **Kratice:** vidi Tablicu 5.13.

5.3.4. Usporedba laboratorijskih nalaza između bolesnika sa stresnom hiperglikemijom i novootkrivenim dijabetesom

Analiza laboratorijskih nalaza pri prijemu unutar disglukemijske skupine pokazala je specifične razlike između bolesnika sa stresnom hiperglikemijom i novootkrivenim dijabetesom (Tablica 5.15). Očekivano, bolesnici s novootkrivenim dijabetesom bilježili su značajno više vrijednosti glukoze u krvi (medijan 11,8 nasuprot 8,1 mmol/L; $p < 0,001$). S druge strane, skupinu sa stresnom hiperglikemijom karakterizirale su više vrijednosti markera oštećenja tkiva; imali su više vrijednosti LDH (medijan 395 nasuprot 317 U/L; $p = 0,03$), AST-a (medijan 56 nasuprot 37 U/L; $p = 0,008$) i CK (medijan 203 nasuprot 94 U/L; $p = 0,04$). Za većinu ostalih laboratorijskih parametara, uključujući upalne i koagulacijske pokazatelje, nisu utvrđene statistički značajne razlike između podskupina.

Dinamika kontrolnih laboratorijskih nalaza tijekom hospitalizacije pokazuje da specifični biokemijski profili promatranih podskupina ostaju stabilni i u daljnjem tijeku liječenja (Tablica 5.16). Unutar disglukemijske skupine, bolesnici s novootkrivenim dijabetesom održali su značajno višu glikemiju (medijan 12,3 nasuprot 8,3 mmol/L; $p < 0,001$), dok je u bolesnika sa stresnom hiperglikemijom perzistirao obrazac pojačanog tkivnog oštećenja s višim razinama LDH

(410 nasuprot 317 U/L; $p = 0,003$), AST-a (48,5 nasuprot 35 U/L; $p = 0,005$) i CK (133 nasuprot 64 U/L; $p < 0,001$). Bolesnici sa stresnom hiperglikemijom pokazivali su intenzivniji upalni fenotip, vidljiv kroz porast udjela neutrofila (87 % nasuprot 85 %; $p = 0,01$) i NLR indeksa (12,7 nasuprot 8,7; $p = 0,03$). Ovi rezultati potvrđuju usku povezanost stresne hiperglikemije s težim akutnim organskim stresom.

Tablica 5.15: Razlike u laboratorijskim parametrima pri prijemu između bolesnika sa stresnom hiperglikemijom i novootkrivenim dijabetesom

Varijabla (jedinica)	Stresna hiperglikemija ($n = 43$), medijan (IQR)	Novootkriveni DM ($n = 29$), medijan (IQR)	[†] Razlika medijana	95 % raspon pouzdanosti (CI)	p -vrijednost*
<i>Hematološki parametri</i>					
Leukociti ($\times 10^9/L$)	7,7 (5,3–10,1)	10,4 (6,1–14,5)	2,1	–0,4 do 4,7	0,104
Eritrociti ($\times 10^{12}/L$)	4,58 (4,15–4,88)	4,88 (4,57–5,26)	0,31	0,04 do 0,61	0,024
Hemoglobin (g/L)	136,0 (125,5–143,5)	143,0 (136,0–150,0)	7,0	1 do 15	0,027
Hematokrit	0,411 (0,382–0,433)	0,423 (0,397–0,443)	0,013	–0,007 do 0,037	0,205
MCV (fL)	88,1 (86,3–93,1)	88,3 (84,1–91,6)	–1,5	–4,1 do 1,0	0,196
MCHC (g/L)	332,0 (324,5–342,0)	337,0 (331,0–347,0)	5,0	–1 do 12	0,070
RDW–KV (%)	13,7 (13,1–14,6)	13,4 (12,7–14,7)	–0,2	–0,8 do 0,5	0,554
Trombociti ($\times 10^9/L$)	210,0 (174,0–248,0)	184,0 (136,0–224,0)	–25	–59 do 11	0,195
<i>Diferencijalna krvna slika (%)</i>					
Neutrofili	83,0 (76,5–88,5)	83,0 (70,0–88,0)	–2,0	–8 do 3	0,326
Limfociti	9,0 (6,0–15,0)	9,0 (6,0–19,0)	1,0	–2 do 5	0,565
Omjer neutrofila/limfocita (NLR)	9,3 (5,3–14,3)	9,2 (3,8–14,7)	–0,82	–3,9 do 2,5	0,543
Nesegmentirani neutrofili	0 (0–0)	0 (0–0)	0	0 do 0	0,889
Monociti	6,0 (4,0–8,0)	6,0 (4,0–8,0)	0	–1 do 2	0,661
Bazofili	0 (0–0)	0 (0–0)	0	0 do 0	0,034
Eozinofili	0 (0–0)	0 (0–0)	0	0 do 0	0,161
<i>Koagulacijski parametri</i>					
Protrombinsko vrijeme (omjer)	1,08 (0,98–1,22)	1,04 (0,90–1,17)	–0,04	–0,15 do 0,05	0,332
INR	0,98 (0,91–1,03)	0,98 (0,93–1,06)	0,01	–0,04 do 0,06	0,705
Fibrinogen (g/L)	6,3 (5,6–7,8)	6,5 (5,8–7,9)	0,1	–0,7 do 1,0	0,778
aPTV (omjer)	0,85 (0,81–0,96)	0,87 (0,75–0,95)	–0,04	–0,10 do 0,03	0,204
D–dimeri (ng/mL)	1516 (792,0–4018,0)	1357 (712,0–3216,0)	–110	–723 do 517	0,739
AT–III (omjer)	1,10 (1,00–1,20)	1,11 (1,00–1,25)	0,02	–0,07 do 0,11	0,617

Napomene: Statistički značajne p -vrijednosti ($p < 0,05$) prikazane su podebljano. Nastavak tablice u Tablici 5.15. Hematokrit, protrombinsko vrijeme, INR i aPTV iskazani su kao bezjediničan omjer. **Statistički testovi:** *Mann–Whitney U test; [†]Hodges–Lehmannova razlika medijana. **Kratice:** vidi Tablicu 5.13. DM – dijabetes mellitus; NOD – novootkriveni dijabetes mellitus; SHG – stresna hiperglikemija.

Tablica 5.15: Razlike u laboratorijskim parametrima pri prijemu između bolesnika sa stresnom hiperglikemijom i novootkrivenim dijabetesom (nastavak)

Varijabla (jedinica)	Stresna hiperglikemija ($n = 43$), medijan (IQR)	Novootkriveni DM ($n = 29$), medijan (IQR)	† Razlika medijana	95 % raspon pouzdanosti (CI)	p -vrijednost*
<i>Biokemijski parametri</i>					
AST (U/L)	56,0 (42,5–87,5)	37,0 (28,0–53,0)	–18	–30 do –5	0,008
ALT (U/L)	37,0 (26,0–51,5)	34,0 (21,0–44,0)	–4	–14 do 5	0,380
ALP (U/L)	60,0 (52,0–81,0)	63,5 (50,5–81,0)	1	–11 do 12	0,883
GGT (U/L)	42,0 (26,0–77,0)	41,0 (31,0–81,0)	4	–10 do 19	0,516
CK (U/L)	203,0 (90,5–346,5)	94,0 (55,0–217,0)	–50	–147 do –4	0,037
LDH (U/L)	395,0 (317,5–489,5)	317,0 (267,0–417,0)	–67	–122 do –5	0,027
Urea (mmol/L)	9,0 (5,5–14,8)	7,9 (6,3–10,9)	–0,4	–2,8 do 1,7	0,726
Kreatinin (μ mol/L)	86,0 (72,5–117,5)	93,0 (76,0–122,0)	1	–14 do 17	0,918
Albumini (g/L)	32,1 (30,4–35,1)	33,8 (31,0–35,7)	0,6	–1,5 do 2,5	0,539
Natrij (mmol/L)	139,0 (137,2–141,0)	138,0 (132,0–138,0)	–3	–7 do 0	0,073
Kalij (mmol/L)	3,9 (3,7–4,4)	4,0 (3,8–4,4)	0,1	–0,3 do 0,6	0,504
Klor (mmol/L)	101,5 (99,2–104,0)	101,0 (96,0–104,0)	–1	–6 do 3	0,663
Glukoza u krvi (mmol/L)	8,1 (7,9–8,8)	11,8 (8,9–14,0)	3,4	1,8 do 4,3	<0,001
<i>Upalni i ostali parametri</i>					
CRP (mg/L)	99,4 (54,7–140,6)	106,2 (37,1–151,6)	1,2	–34,8 do 37,2	0,945
PCT (ng/mL)	0,18 (0,1–0,3)	0,29 (0,1–0,6)	0,06	–0,02 do 0,22	0,204
Troponin (ng/L)	25,6 (11,7–62,4)	32,3 (13,1–143,2)	5,2	–7,3 do 27,3	0,361
IL-6 (pg/mL)	113,0 (58,3–173,4)	172,3 (29,1–423,6)	32,9	–39,0 do 129,1	0,432
Feritin (μ g/L)	729,9 (333,3–1264,5)	689,6 (283,2–1287,0)	4,4	–305,2 do 304,2	0,982

Napomene: Statistički značajne p -vrijednosti ($p < 0,05$) prikazane su podebljano. Nastavak Tablice 5.15. **Statistički testovi:** *Mann–Whitney U test; †Hodges–Lehmannova razlika medijana (95 % raspon pouzdanosti razlike medijana). **Kratice:** vidi Tablicu 5.13. DM – dijabetes mellitus; NOD – novootkriveni dijabetes mellitus; SHG – stresna hiperglikemija.

Tablica 5.16: Razlike u kontrolnim laboratorijskim parametrima tijekom hospitalizacije između bolesnika sa stresnom hiperglikemijom i novootkrivenim dijabetesom

Varijabla (jedinica)	Stresna hiperglikemija (<i>n</i> = 43), medijan (IQR)	Novootkriveni DM (<i>n</i> = 29), medijan (IQR)	† Razlika medijana	95 % raspon pouzdanosti (CI)	<i>p</i> -vrijednost*
<i>Hematološki parametri</i>					
Leukociti (× 10 ⁹ /L)	10,2 (7,6–13,0)	10,4 (7,7–13,2)	0,3	–1,8 do 2,3	0,761
Eritrociti (× 10 ¹² /L)	4,31 (3,98–4,74)	4,44 (4,06–4,78)	0,11	–0,17 do 0,41	0,449
Hemoglobin (g/L)	129,0 (115,5–140,5)	129,0 (121,0–140,0)	2,0	–7 do 11	0,688
Hematokrit	0,394 (0,356–0,416)	0,386 (0,372–0,418)	0,000	–0,023 do 0,025	0,991
MCV (fL)	88,1 (86,5–93,5)	89,5 (85,9–91,9)	–0,7	–3,0 do 2,3	0,654
MCHC (g/L)	336,0 (323,5–343,0)	334,0 (329,0–339,0)	–1,0	–7 do 4	0,671
RDW–KV (%)	13,6 (12,8–14,7)	13,6 (13,1–14,7)	0,2	–0,5 do 0,9	0,535
Trombociti (× 10 ⁹ /L)	247,0 (177,5–290,5)	208,0 (149,0–263,0)	–29,0	–69 do 11	0,148
<i>Diferencijalna krvna slika (%)</i>					
Neutrofili	87,0 (84,0–90,0)	85,0 (77,0–87,0)	–4,0	–7 do –1	0,013
Limfociti	6,0 (5,0–10,0)	10,0 (7,0–14,0)	3,0	0 do 5	0,035
Omjer neutrofili/limfociti (NLR)	12,7 (8,5–18,2)	8,7 (5,4–12,6)	–3,9	–7,1 do –0,17	0,032
Nesegmentirani neutrofili	0 (0–0)	0 (0–0)	0	0 do 0	0,516
Monociti	5,0 (4,0–7,0)	6,0 (4,0–8,0)	1,0	0 do 2	0,068
Bazofili	0 (0–0)	0 (0–0)	0	0 do 0	0,793
Eozinofili	0 (0–0)	0 (0–0)	0	0 do 0	0,165
<i>Koagulacijski parametri</i>					
Protrombinsko vrijeme (omjer)	1,08 (0,98–1,21)	1,07 (0,88–1,15)	–0,04	–0,13 do 0,05	0,433
INR	0,97 (0,91–1,03)	0,98 (0,94–1,07)	0,02	–0,03 do 0,07	0,439
Fibrinogen (g/L)	6,25 (5,45–6,90)	5,70 (4,53–6,53)	–0,7	–1,5 do 0,1	0,080
aPTV (omjer)	0,81 (0,73–0,92)	0,79 (0,74–0,91)	–0,02	–0,08 do 0,04	0,494
D–dimeri (ng/mL)	1407,5 (803,3–4413,8)	1504,0 (728,0–2992,0)	–28	–688 do 606	0,893
AT–III (omjer)	1,05 (0,95–1,17)	1,07 (0,96–1,21)	0,03	–0,06 do 0,12	0,472

Napomene: Statistički značajne *p*-vrijednosti (*p* < 0,05) prikazane su podebljano. Nastavak tablice u Tablici 5.16. Hematokrit, protrombinsko vrijeme, INR i aPTV iskazani su kao bezjediničan omjer. **Statistički testovi:** *Mann–Whitney *U* test; †Hodges–Lehmannova razlika medijana.

Kratice: vidi Tablicu 5.13. DM – dijabetes mellitus; NOD – novootkriveni dijabetes mellitus; SHG – stresna hiperglikemija.

Tablica 5.16: Razlike u kontrolnim laboratorijskim parametrima tijekom hospitalizacije između bolesnika sa stresnom hiperglikemijom i novootkrivenim dijabetesom (nastavak)

Varijabla (jedinica)	Stresna hiperglikemija ($n = 43$), medijan (IQR)	Novootkriveni DM ($n = 29$), medijan (IQR)	[†] Razlika medijana	95 % raspon pouzdanosti (CI)	p -vrijednost*
<i>Biokemijski parametri</i>					
AST (U/L)	48,5 (39,0–86,8)	35,0 (24,0–48,0)	–16	–27 do –4	0,005
ALT (U/L)	40,0 (29,0–74,2)	37,0 (29,0–56,0)	–3	–16 do 9	0,528
ALP (U/L)	59,0 (49,2–79,0)	63,0 (47,0–77,0)	0	–11 do 11	0,949
GGT (U/L)	45,0 (25,8–91,5)	55,0 (34,0–97,0)	6	–10 do 22	0,396
CK (U/L)	133,0 (80,5–245,0)	64,0 (44,0–89,0)	–55,5	–108 do –24	<0,001
LDH (U/L)	410,0 (346,0–540,2)	317,0 (245,0–401,0)	–103,5	–170 do –39	0,003
Urea (mmol/L)	10,45 (7,4–14,9)	9,60 (7,2–12,2)	–0,7	–3,1 do 1,7	0,652
Kreatinin (μ mol/L)	76,0 (65,2–119,0)	78,0 (64,0–97,0)	–3	–16 do 9	0,619
Albumini (g/L)	29,60 (28,1–31,1)	30,40 (27,3–32,0)	0,2	–1,8 do 1,8	0,925
Natrij (mmol/L)	141,0 (138,2–144,0)	140,0 (137,0–141,0)	–2	–6 do 1	0,175
Kalij (mmol/L)	3,90 (3,7–4,3)	4,30 (4,2–4,4)	0,4	0 do 0,7	0,028
Klor (mmol/L)	105,0 (102,2–108,0)	103,0 (100,0–105,0)	–2	–6 do 2	0,292
Glukoza u krvi (mmol/L)	8,30 (8,0–9,4)	12,30 (9,0–14,0)	3,2	1,7 do 4,5	<0,001
<i>Upalni i ostali parametri</i>					
CRP (mg/L)	62,00 (30,6–126,5)	61,60 (15,5–101,4)	–9,4	–41 do 12	0,374
PCT (ng/mL)	0,13 (0,1–0,5)	0,23 (0,1–0,5)	0	–0,06 do 0,13	0,895
Troponin (ng/L)	23,20 (13,8–67,1)	26,90 (12,0–111,0)	2,2	–9,5 do 22,9	0,692
IL–6 (pg/mL)	31,05 (16,6–76,5)	35,00 (10,4–110,8)	–0,85	–17,6 do 23,6	0,930
Feritin (μ g/L)	874,95 (351,4–1495,2)	790,90 (364,4–1611,7)	–33	–402,9 do 300,8	0,797

Napomene: Statistički značajne p -vrijednosti ($p < 0,05$) prikazane su podebljano. Nastavak Tablice 5.16. **Statistički testovi:** *Mann–Whitney U test; [†] Hodges–Lehmannova razlika medijana (95 % raspon pouzdanosti razlike medijana). **Kratice:** vidi Tablicu 5.13. DM – dijabetes mellitus; NOD – novootkriveni dijabetes mellitus; SHG – stresna hiperglikemija.

5.4. Terapija tijekom hospitalizacije i povezanost s kontrolom glikemije

Antivirusno liječenje je provedeno kod četvrtine bolesnika (25 %), bez statistički značajne razlike između disglukemijske i normoglikemijske skupine. Nasuprot tome, kortikosteroidnu terapiju je primalo ukupno 93,5 % bolesnika. Pritom je u disglukemijskoj skupini značajno češće ordiniran metilprednizolon (56/72; 77,8 % nasuprot 38/72; 52,8 %; Fisherov egzaktni test, $p = 0,003$), dok razlika u primjeni deksametazona nije bila statistički značajna (16/72; 22,2 % nasuprot 24/72; 33,3 %; $p = 0,19$). Ovi nalazi upućuju da je disglukemijska skupina bila češće izložena terapiji koja ima dijabetogeni učinak. Potrebno je naglasiti da takva povezanost odražava težu kliničku sliku koja zahtijeva intenzivnije protuupalno liječenje, a ne isključivo izravnu farmakološku posljedicu primjene lijeka na glukoregulaciju. Primijenjena terapija prema skupinama prikazana je u Tablici 5.17.

Kada je riječ o razlikama unutar disglukemijske skupine, bolesnici s novootkrivenim dijabetesom znatno su češće liječeni remdesivirom nego bolesnici sa stresnom hiperglikemijom (44,8 % nasuprot 14,0 %; $p = 0,004$). Ostale terapijske opcije, uključujući očekivano visoku primjenu kortikosteroida, nisu pokazale statistički značajne razlike. Iz navedenog proizlazi da je odabir specifične terapije prvenstveno vođen težinom kliničke slike bolesnika i smjernicama. Važno je istaknuti da je 93,1 % bolesnika primalo tromboprofilaksu niskomolekulskim heparinom (NMH), dok se ostala potporna terapija nije statistički značajno razlikovala između promatranih skupina. Raspodjela primijenjene terapije unutar disglukemijske skupine prikazana je u Tablici 5.18.

Tablica 5.17: Primijenjena terapija tijekom hospitalizacije prema glikemijskom statusu

Terapija	Normoglikemijska skupina ($n = 72$)	Disglukemijska skupina ($n = 72$)	Ukupno ($n = 144$)	p -vrijednost [†]
<i>Antivirusna terapija, n (%)</i>				
Remdesivir	17 (23,6)	19 (26,4)	36 (25,0)	0,848
<i>Ostala antivirusna terapija[‡], n/N</i>				
Paxlovid	2/3	2/3	4/6	>0,999
Ronapreve	1/3	0	1/6	—
Tocilizumab	0	1/3	1/6	—
<i>Kortikosteroidna terapija, n (%)</i>				
Deksametazon	24 (33,3)	16 (22,2)	40 (27,8)	0,193
Metilprednizolon	38 (52,8)	56 (77,8)	94 (65,3)	0,003
<i>Antikoagulantna profilaksa, n (%)</i>				
Niskomolekularni heparin (NMH)	64 (88,9)	70 (97,2)	134 (93,1)	0,097

Napomene: Statistički značajne p -vrijednosti ($p < 0,05$) prikazane su podebljano. [‡]Malobrojni lijekovi (paxlovid, ronapreve, tocilizumab) prikazani su u obliku n/N (broj bolesnika koji su primili lijek / ukupan broj bolesnika koji su primili ostalu antivirusnu terapiju u skupini).

Statistički testovi: [†]Fisherov egzaktni test. **Kratice:** NMH – niskomolekularni heparin.

Tablica 5.18: Raspodjela primijenjene terapije tijekom hospitalizacije u bolesnika sa stresnom hiperglikemijom i novootkrivenim dijabetesom

Terapija	Stresna hiperglikemija ($n = 43$)	Novootkriveni DM ($n = 29$)	Ukupno disglukemijska skupina ($n = 72$)	p -vrijednost [†]
<i>Antivirusna terapija, n (%)</i>				
Remdesivir	6 (14,0)	13 (44,8)	19 (26,4)	0,004
<i>Ostala antivirusna terapija[‡], n/N</i>				
Paxlovid	1/2	1/1	2/3	>0,999
Tocilizumab	1/2	0	1/3	—
<i>Kortikosteroidna terapija, n (%)</i>				
Deksametazon	8 (18,6)	8 (27,6)	16 (22,2)	0,400
Metilprednizolon	35 (81,4)	21 (72,4)	56 (77,8)	0,400
<i>Antikoagulantna profilaksa, n (%)</i>				
Niskomolekularni heparin (NMH)	43 (100)	29 (100)	72 (100)	—

Napomene: Statistički značajne p -vrijednosti ($p < 0,05$) prikazane su podebljano. [‡]Malobrojni lijekovi prikazani su u obliku n/N ; **Statistički testovi:** [†]Fisherov egzaktni test. **Kratice:** DM – dijabetes mellitus; NMH – niskomolekularni heparin; NOD – novootkriveni dijabetes mellitus; SHG – stresna hiperglikemija.

5.5. Ishodi liječenja prema glikemijskom statusu

Povezanost glikemijskog statusa s kliničkim ishodima prikazana je Tablicom 5.19. Bolesnici normoglikemijske skupine su značajno češće otpušteni kući (77,8 %) u usporedbi s bolesnicima disglukemijske skupine (48,6 %; $p < 0,001$). Premještaj u jedinicu intenzivnog liječenja (JIL) bio je trostruko učestaliji u bolesnika disglukemijske skupine (38,9 %) u odnosu na normoglikemijsku skupinu (12,5 %; $p < 0,001$). Smrtni ishod je zabilježen kod ukupno 50 (34,7 %) bolesnika u cijeloj kohorti, pri čemu je stopa mortaliteta bila značajno viša u disglukemijskoj skupini bolesnika (48,6 %) u usporedbi s bolesnicima normoglikemijske skupine (20,8 %; $p = 0,001$).

Nadalje, analiziran je ishod liječenja unutar disglukemijske skupine kako bi se utvrdilo postoje li razlike između bolesnika sa stresnom hiperglikemijom (SHG) i onih s novootkrivenim dijabetesom (NOD) (Tablica 5.20). Rezultati su pokazali da nema statistički značajne razlike u ishodu liječenja između ova dva fenotipa ($p > 0,05$ za sve kategorije). Iako je smrtni ishod numerički bio učestaliji u skupini bolesnika sa stresnom hiperglikemijom (53,5 % nasuprot 41,4 % u NOD skupini), ta razlika nije dosegla prag statističke značajnosti ($p = 0,31$). Slično je uočeno i za premještaj u JIL ($p = 0,11$) te otpust kući ($p = 0,16$).

Tablica 5.19: Ishod liječenja prema glikemijskom statusu

Ishod liječenja	Normoglikemijska skupina ($n = 72$)	Disglukemijska skupina ($n = 72$)	Ukupno ($n = 144$)	p -vrijednost*
<i>Ishod liječenja, n (%)[†]</i>				
Otpust kući	56 (77,8)	35 (48,6)	91 (63,2)	<0,001
Premještaj u JIL	9 (12,5)	28 (38,9)	37 (25,7)	<0,001
Smrtni ishod	15 (20,8)	35 (48,6)	50 (34,7)	0,001

Napomene: Statistički značajne p -vrijednosti ($p < 0,05$) prikazane su podebljano. [†]Kategorije ishoda nisu međusobno isključive: bolesnik premješten u JIL može naknadno biti i evidentiran pod smrtnim ishodom, zbog čega zbroj postotaka po skupini premašuje 100 %. **Statistički testovi:** * χ^2 test. **Kratice:** JIL – jedinica intenzivnog liječenja.

Tablica 5.20: Ishodi liječenja unutar disglukemijske skupine prema fenotipu glikemijskog poremećaja

Ishod liječenja	Stresna hiperglikemija ($n = 43$)	Novootkriveni DM ($n = 29$)	Ukupno disglukemijska skupina ($n = 72$)	p -vrijednost*
<i>Ishod liječenja, n (%)[†]</i>				
Otpust kući	18 (41,9)	17 (58,6)	35 (48,6)	0,163
Premještaj u JIL	20 (46,5)	8 (27,6)	28 (38,9)	0,106
Smrtni ishod	23 (53,5)	12 (41,4)	35 (48,6)	0,313

Napomene: Statistički značajne p -vrijednosti ($p < 0,05$) prikazane su podebljano (nema ih u ovoj tablici). [†]Kategorije ishoda nisu međusobno isključive (vidi napomenu uz Tablicu 5.19). **Statistički testovi:** * χ^2 test. **Kratice:** DM – dijabetes mellitus; JIL – jedinica intenzivnog liječenja; NOD – novootkriveni dijabetes mellitus; SHG – stresna hiperglikemija.

Analiza mikrobioloških nalaza potvrdila je da su hemokulture i urinokulture u većine bolesnika bile negativne (Tablica 5.21). Pozitivne hemokulture zabilježene su kod ukupno 11 bolesnika (7,6 %), dok je pozitivna urinokultura utvrđena u 6 slučajeva (4,2 %). Unatoč razmjerno niskoj ukupnoj incidenciji, pojava pozitivnih izolata pratila je kliničko pogoršanje i premještaj bolesnika

u JIL. U hemokulturama su najčešće izolirani tipični nozokomijalni patogeni *Acinetobacter baumannii* i *Stenotrophomonas* spp., dok su u urinokulturama, između ostalog, detektirani *Pseudomonas aeruginosa* i *Klebsiella oxytoca*. Ovi mikrobiološki izolati potvrđuju da sekundarne bakterijske infekcije u promatranoj kohorti nisu bile obilježje rane faze bolesti, već očekivana komplikacija prolongiranog bolničkog liječenja te višekratne izloženosti invazivnim medicinskim zahvatima u uvjetima intenzivne skrbi.

Tablica 5.21: Mikrobiološki izolati prema glikemijskom statusu

Mikrobiološki izolat	Normoglikemijska skupina (n = 72)	Disglikemijska skupina (n = 72)	Ukupno (n = 144)	p-vrijednost [†]
<i>Izolat hemokulture, n (%)</i>				
Sterilna	12 (16,7)	18 (25,0)	30 (20,8)	0,210
<i>Pozitivni izolati, n</i>				
<i>Acinetobacter baumannii</i> + <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1 (1,4)	0	1 (0,7)	—
MRKNS	1 (1,4)	3 (4,2)	4 (2,8)	—
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1 (1,4)	4 (5,6)	5 (3,5)	—
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	0	1 (1,4)	1 (0,7)	—
<i>Izolat urinokulture, n (%)</i>				
Sterilna	71 (98,6)	67 (93,0)	137 (95,8)	0,530
<i>Pozitivni izolati, n</i>				
<i>Candida albicans</i>	1 (1,4)	1 (1,4)	2 (1,4)	—
<i>Candida tropicalis</i>	0	1 (1,4)	1 (0,7)	—
<i>Enterococcus faecalis</i>	0	1 (1,4)	1 (0,7)	—
<i>Klebsiella oxytoca</i>	0	1 (1,4)	1 (0,7)	—
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	1 (1,4)	1 (0,7)	—

Napomene: Statistički test primijenjen samo na skupne kategorije (sterilna / pozitivna kultura); za pojedinačne izolate statistički test nije primijenjen zbog malog broja slučajeva (—). Vrijednosti su prikazane kao n (%) za skupne kategorije i kao n za pojedinačne izolate. **Statistički testovi:** [†]Fisherov egzaktni test. **Kratice:** GUK – glukoza u krvi; MRKNS – meticilin–rezistentni koagulaza–negativni *Staphylococcus* spp.

5.6. Dugoročne metaboličke posljedice

Praćenje bolesnika nakon otpusta pokazalo je da poremećaji kontrole glikemije nakon akutne infekcije virusom SARS–CoV–2 imaju različitu dinamiku oporavka. Udio bolesnika uredne kontrole glikemije postupno se povećavao do šestog mjeseca nakon otpusta, uz istodobno povlačenje prolazne hiperglikemije, dok je udio bolesnika s novootkrivenim dijabetesom ostao približno stabilan tijekom cijelog razdoblja praćenja. Pri otpustu je urednu glikemiju imalo 57 bolesnika (39,6 %), hiperglikemiju 16 (11,1 %), a novootkriveni dijabetes 20 bolesnika (13,9 %). Nakon 3 mjeseca od otpusta, udio bolesnika s urednom glikemijom porastao je na 70 (75,3 %), onih s hiperglikemijom smanjio se na 3 (3,2 %), dok je novootkriveni dijabetes bio prisutan u 19 bolesnika (20,4 %). Nakon 6 mjeseci od otpusta urednu glikemiju imalo je 71 bolesnika (77,2 %), hiperglikemiju 2 (2,2 %), a novootkriveni dijabetes 19 bolesnika (20,7 %). Raspodjela glikemijskih kategorija značajno se promijenila u odnosu na otpust (otпуст nasuprot 3 mjeseca nakon otpusta, $p = 0,001$; otpust nasuprot 6 mjeseci nakon otpusta, $p = 0,001$) (Tablica 5.22).

Ovakva dinamika oporavka nosi važne kliničke implikacije za interpretaciju disglikemije pri prijemu. Iako se u većine bolesnika hiperglikemija potpuno povlači smirivanjem akutne infekcije, stabilan udio novootkrivenog dijabetesa upućuje da kod dijela ispitanika akutna disglikemija može

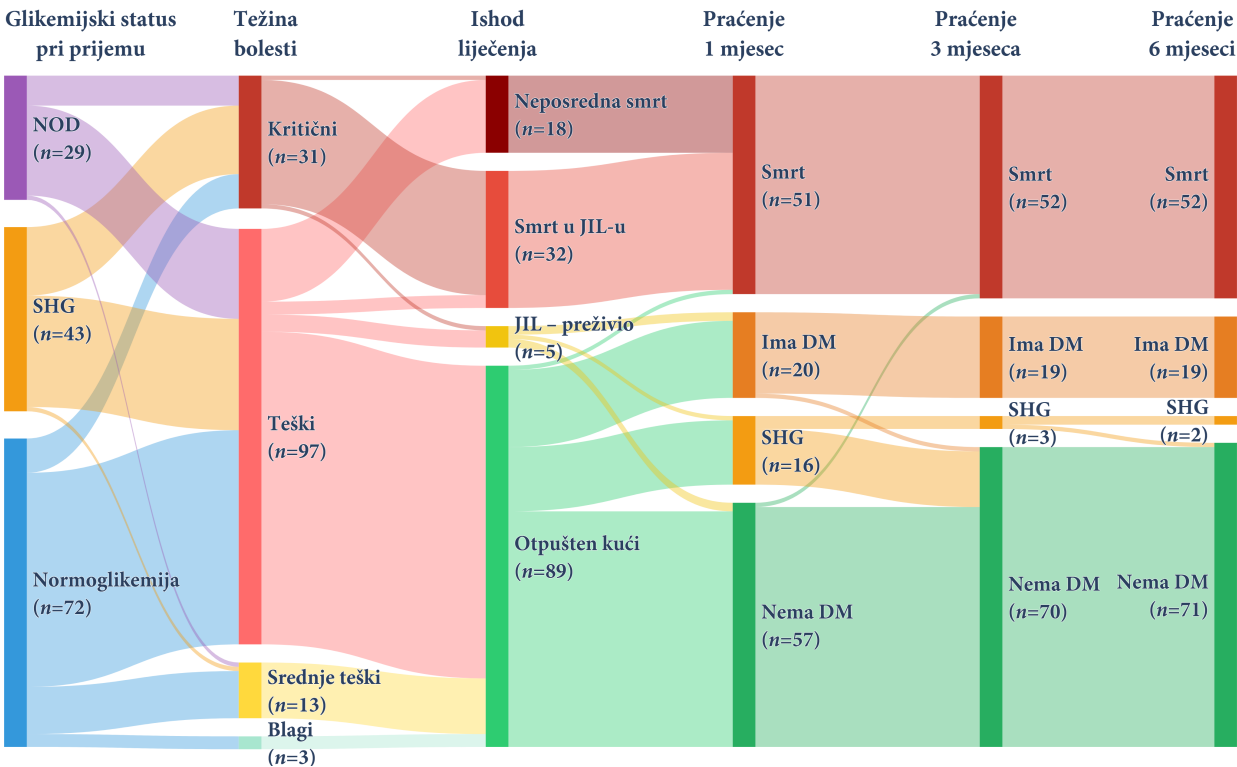
predstavljati prijelaz u perzistentni metabolički poremećaj. Odnosno, hiperglikemija pri prijemu u određenom udjelu bolesnika nije samo pokazatelj akutnog stresa, nego marker povećanog rizika trajne glukoregulacijske disfunkcije.

Vizualni prikaz tijeka bolesnika od prijema u bolnicu do šestomjesečnog praćenja nakon otpusta prikazan je Slikom 5.1, koji jasno ilustrira dinamiku tranzicije između glikemijskih kategorija tijekom vremena i naglašava postojanost novootkrivenog dijabetesa unatoč postupnom oporavku većine bolesnika s prolaznom hiperglikemijom.

Tablica 5.22: Glikemijski status bolesnika pri otpustu te nakon 3 i 6 mjeseci praćenja

Glikemijski status	Broj (%) bolesnika			<i>p</i> -vrijednost*		
	Kod otpusta (<i>n</i> = 144)	3 mj. nakon otpusta (<i>n</i> = 93)	6 mj. nakon otpusta (<i>n</i> = 92)	Otpust nasuprot 3 mj.	Otpust nasuprot 6 mj.	3 mj. nasuprot 6 mj.
<i>Kategorije glikemijskog statusa</i>						
Normoglikemija	57 (39,6)	70 (75,3)	71 (77,2)	0,001	0,001	0,320
Novootkriveni dijabetes (NOD)	20 (13,9)	19 (20,4)	19 (20,7)			
Stresna hiperglikemija (SHG)	16 (11,1)	3 (3,2)	2 (2,2)			
<i>Evidentirani smrtni ishodi</i>						
<i>Evidentiran broj smrtnih ishoda</i>	51 (35,4)	1 (1,1)	0			

Napomene: Statistički značajne p-vrijednosti ($p < 0,05$) prikazane su podebljano. **Napomena o p-vrijednostima:** McNemar–Bowkerov test procjenjuje statistički značajnu promjenu cjelokupne raspodjele glikemijskih kategorija kroz vrijeme (a ne samo kategorije normoglikemije). Prikazane p-vrijednosti vrijede za ukupnu usporedbu raspodjele u svakom vremenskom paru. **Statistički testovi:** *McNemar–Bowkerov test (simetrija promjene u tablici kontingencije parnih podataka). **Kratice:** mj. – mjeseci; NOD – novootkriveni dijabetes mellitus; SHG – stresna hiperglikemija.



Slika 5.1: Klinički tijek bolesnika od prijema u bolnicu do 6 mjeseci nakon otpusta (n = 144)

5.7. Povezanost metaboličkih, upalnih i kliničkih parametara: Spearmanova korelacija

Spearmanovim koeficijentom korelacije (ρ) ocijenila se povezanost glikemijskih, metaboličkih, upalnih i kliničkih parametara pri prijemu i tijekom hospitalizacije. Korelacijska analiza otkrila je nekoliko značajnih poveznica između promatranih varijabli (Tablica 5.23). Očekivano, najizraženija pozitivna korelacija zabilježena je između vrijednosti inzulina pri prijemu i HOMA-IR indeksa ($\rho = 0,806$). S druge strane, uočena je snažna negativna korelacija između vrijednosti HbA1c i kliničkih prognostičkih bodovnih sustava pri prijemu; viši HbA1c bio je povezan s nižim qSOFA ($\rho = -0,879$) i CURB-65 bodovnim sustavom ($\rho = -0,617$). Sličan negativan obrazac u odnosu na qSOFA zabilježen je i za HbA1c pri prijemu ($\rho = -0,885$). Kada je riječ o imunološkom profilu, upalni citokini IL-6 i TNF- α pokazali su snažnu do umjerenu negativnu korelaciju s vrijednostima HbA1c (za IL-6 $\rho = -0,807$). Vrijednosti HOMA-IR indeksa nisu pokazale značajnu izravnu korelaciju s pojedinačnim citokinima, poput IL-6, neovisno o promatranoj podskupini. Zabilježena je umjerena pozitivna korelacija između inicijalne glukoze pri prijemu i prosječnih vrijednosti glukoze praćenih tijekom hospitalizacije ($\rho = 0,348$).

U skupini ispitanika disglukemijske skupine zabilježena je vrlo snažna pozitivna korelacija između HOMA-IR i koncentracije inzulina pri prijemu ($\rho = 0,702$). Od upalnih parametara, Δ IL-6 je pokazao snažnu negativnu korelaciju s HbA1c (%) pri prijemu ($\rho = -0,422$). Klinički bodovni sustavi su pokazali negativnu značajnu povezanost s glikemijskim parametrima, pri čemu je qSOFA negativno korelirao s glukozom pri prijemu ($\rho = -0,337$) (Tablica 5.24).

U skupini bolesnika sa stresnom hiperglikemijom uočava se jedna vrlo snažna pozitivna korelacija: HOMA-IR i inzulin pri prijemu pokazali su jaku međusobnu povezanost ($\rho = 0,709$). Osim navedene korelacije, zabilježeno je više slabih do umjerenih, ali statistički značajnih povezanosti između pojedinih glikemijskih, upalnih i kliničkih parametara; no nijedna nije dosegla prag vrlo snažne povezanosti ($\rho \geq 0,700$) (Tablica 5.25). U skupini bolesnika s novootkrivenim dijabetesom zabilježena je vrlo snažna pozitivna korelacija između HOMA-IR i koncentracije inzulina pri prijemu ($\rho = 0,703$), uz više slabih do umjerenih, ali statistički značajnih povezanosti između glikemijskih parametara, upalnih biljega i kliničkih bodovnih sustava, uključujući pojedine povezanosti citokina i kliničkih pokazatelja (Tablica 5.26).

Tablica 5.23: Spearmanova korelacijska matrica glikemijskih, metaboličkih, upalnih i kliničkih parametara u normoglikemijskoj skupini

Varijabla	GUK prijem	HbA1c prijem (mmol/mol)	HbA1c (%) prijem	Inzulin prijem	HOMA-IR prijem	GUK kontrola
<i>Metabolički parametri</i>						
GUK pri prijemu	—					
HbA1c (mmol/mol)	0,210 (0,59)	—				
HbA1c (%)	0,122 (0,72)	0,996 (<0,001)	—			
Inzulin	0,001 (>0,99)	−0,318 (0,40)	−0,334 (0,32)	—		
HOMA-IR	0,184 (0,12)	−0,469 (0,20)	−0,440 (0,18)	0,806 (<0,001)	—	
GUK kontrolni	0,348 (<0,001)	0,100 (0,80)	−0,032 (0,93)	0,110 (0,36)	0,121 (0,31)	—
<i>Proupalni citokini i ΔIL-6</i>						
IL-6 pri prijemu	−0,034 (0,77)	−0,218 (0,57)	−0,275 (0,41)	0,039 (0,74)	0,067 (0,58)	0,104 (0,38)
IL-6 kontrolni	0,095 (0,43)	−0,324 (0,40)	−0,294 (0,38)	−0,016 (0,90)	0,086 (0,47)	0,031 (0,79)
ΔIL-6	−0,207 (0,08)	−0,563 (0,11)	−0,454 (0,16)	−0,052 (0,67)	0,034 (0,78)	0,234 (0,05)
IL-8	0,181 (0,13)	−0,033 (0,93)	−0,137 (0,69)	0,111 (0,35)	0,178 (0,13)	0,016 (0,89)
IL-2	0,279 (0,02)	−0,435 (0,24)	−0,343 (0,30)	−0,095 (0,43)	0,066 (0,58)	0,018 (0,88)
IL-4	0,228 (0,05)	−0,807 (0,01)	−0,791 (<0,001)	−0,093 (0,44)	0,033 (0,78)	0,034 (0,78)
IFN-γ	−0,021 (0,86)	−0,410 (0,27)	−0,458 (0,16)	0,058 (0,63)	0,211 (0,08)	−0,114 (0,34)
TNF-α	0,102 (0,39)	−0,697 (0,04)	−0,633 (0,04)	−0,034 (0,78)	0,078 (0,51)	0,049 (0,69)
<i>Klinički bodovni sustavi</i>						
qSOFA (bodovi)	0,125 (0,30)	−0,879 (<0,001)	−0,885 (<0,001)	−0,159 (0,18)	−0,029 (0,81)	−0,011 (0,93)
CURB-65 (bodovi)	0,178 (0,13)	−0,552 (0,12)	−0,617 (0,04)	−0,194 (0,10)	−0,034 (0,77)	0,003 (0,98)

Napomene: Prikazani su Spearmanov koeficijent korelacije ρ s odgovarajućom p -vrijednošću u zagradi. Statistički značajne korelacije ($p < 0,05$) prikazane su podebljano. Jake korelacije ($|\rho| \geq 0,700$) posebno su istaknute. Gornji trokut matrice izostavljen je zbog simetričnosti. Dijagonala označena s —. **Kratice:** ΔIL-6 – razlika koncentracije IL-6 između prijema i kontrole; CURB-65 – bodovni sustav za procjenu težine pneumonije; GUK – glukoza u krvi; HbA1c – glikozilirani hemoglobin; HOMA-IR – indeks inzulinske rezistencije; IFN-γ – interferon gama; IL – interleukin; qSOFA – brzi sustav za procjenu organskog zatajenja; TNF-α – faktor tumorske nekroze alfa.

Tablica 5.24: Spearmanova korelacijska matrica glikemijskih, metaboličkih, upalnih i kliničkih parametara u disglikemijskoj skupini

Varijabla	GUK prijem	HbA1c prijem (mmol/mol)	HbA1c (%) prijem	Inzulin prijem	HOMA-IR prijem	GUK kontrola
<i>Metabolički parametri</i>						
HbA1c (mmol/mol)	0,098 (0,51)	—				
HbA1c (%)	0,144 (0,33)	0,984 (0,00)	—			
Inzulin	0,005 (0,97)	−0,056 (0,71)	−0,078 (0,60)	—		
HOMA-IR	0,327 (0,01)	0,084 (0,57)	0,053 (0,72)	0,702 (<0,001)	—	
GUK kontrolni	0,257 (0,03)	0,140 (0,35)	0,179 (0,22)	0,014 (0,91)	0,211 (0,07)	—
<i>Proupalni citokini i ΔIL-6</i>						
IL-6 pri prijemu	0,047 (0,69)	−0,087 (0,56)	−0,098 (0,51)	0,108 (0,37)	0,148 (0,21)	0,014 (0,91)
IL-6 kontrolni	−0,048 (0,69)	0,166 (0,27)	0,194 (0,19)	0,013 (0,92)	−0,160 (0,18)	−0,006 (0,96)
ΔIL-6	−0,147 (0,22)	−0,367 (0,01)	−0,422 (<0,001)	0,151 (0,21)	0,113 (0,35)	0,013 (0,91)
IL-8	0,051 (0,67)	0,053 (0,72)	0,041 (0,78)	0,017 (0,89)	−0,004 (0,97)	−0,088 (0,46)
IL-2	−0,086 (0,47)	−0,199 (0,18)	−0,210 (0,15)	−0,082 (0,49)	−0,078 (0,52)	−0,027 (0,82)
IL-4	−0,062 (0,60)	−0,056 (0,71)	−0,040 (0,79)	−0,189 (0,11)	−0,209 (0,08)	−0,249 (0,03)
IFN-γ	−0,109 (0,36)	−0,098 (0,51)	−0,116 (0,43)	−0,148 (0,21)	−0,004 (0,98)	−0,048 (0,69)
TNF-α	−0,129 (0,28)	−0,092 (0,54)	−0,117 (0,43)	−0,159 (0,18)	−0,124 (0,30)	−0,291 (0,01)
<i>Dnevni profil glukoze u krvi (mmol/L)</i>						
GUK 7 sati	0,496 (<0,001)	0,290 (0,05)	0,301 (0,04)	−0,140 (0,24)	0,249 (0,04)	0,371 (<0,001)
GUK 11 sati	0,533 (<0,001)	0,260 (0,08)	0,306 (0,03)	−0,148 (0,22)	0,240 (0,04)	0,422 (<0,001)
GUK 14 sati	0,525 (<0,001)	0,191 (0,20)	0,254 (0,08)	−0,041 (0,73)	0,265 (0,02)	0,428 (<0,001)
GUK 17 sati	0,451 (<0,001)	0,201 (0,17)	0,248 (0,09)	0,128 (0,28)	0,328 (<0,001)	0,446 (<0,001)
GUK 21 sat	0,434 (<0,001)	0,367 (0,01)	0,432 (<0,001)	−0,088 (0,46)	0,159 (0,18)	0,461 (<0,001)
<i>Klinički bodovni sustavi</i>						
qSOFA (bodovi)	−0,337 (<0,001)	−0,093 (0,53)	−0,122 (0,41)	−0,080 (0,50)	−0,236 (0,05)	−0,287 (0,01)
CURB-65 (bodovi)	−0,243 (0,04)	−0,025 (0,87)	−0,049 (0,74)	−0,120 (0,32)	−0,168 (0,16)	−0,201 (0,09)

Napomene: Prikazani su Spearmanov koeficijent korelacije ρ s p -vrijednošću u zagradi. Podebljano: $p < 0,05$ i/ili $|\rho| \geq 0,700$. **Kratice:** vidi Tablicu 5.23.

Tablica 5.25: Spearmanova korelacijska matrica glikemijskih, metaboličkih, upalnih i kliničkih parametara u skupini bolesnika sa stresnom hiperglikemijom

Varijabla	GUK prijem	HbA1c prijem (mmol/mol)	HbA1c (%) prijem	Inzulin prijem	HOMA-IR prijem	GUK kontrola
<i>Metabolički parametri</i>						
HbA1c (mmol/mol)	−0,007 (0,98)	—				
HbA1c (%)	−0,004 (0,99)	0,970 (<0,001)	—			
Inzulin	−0,162 (0,30)	−0,233 (0,34)	−0,241 (0,31)	—		
HOMA-IR	−0,112 (0,47)	−0,209 (0,39)	−0,238 (0,31)	0,709 (<0,001)	—	
GUK kontrolni	−0,140 (0,37)	−0,012 (0,96)	−0,046 (0,85)	−0,022 (0,89)	0,074 (0,64)	—
<i>Proupalni citokini i ΔIL-6</i>						
IL-6 pri prijemu	−0,165 (0,29)	−0,122 (0,62)	−0,134 (0,57)	0,262 (0,09)	0,127 (0,42)	0,029 (0,85)
IL-6 kontrolni	−0,075 (0,64)	0,057 (0,82)	0,035 (0,89)	0,149 (0,35)	0,002 (0,99)	−0,081 (0,61)
ΔIL-6	−0,338 (0,03)	−0,453 (0,06)	−0,473 (0,04)	0,216 (0,17)	0,174 (0,27)	0,237 (0,13)
IL-8	−0,194 (0,21)	−0,070 (0,78)	−0,041 (0,86)	−0,083 (0,60)	−0,144 (0,36)	0,091 (0,56)
IL-2	−0,246 (0,11)	−0,178 (0,47)	−0,150 (0,53)	−0,087 (0,58)	−0,055 (0,73)	0,173 (0,27)
IL-4	0,039 (0,81)	0,261 (0,28)	0,324 (0,16)	−0,185 (0,23)	−0,223 (0,15)	0,011 (0,94)
IFN-γ	−0,313 (0,04)	0,011 (0,96)	−0,014 (0,95)	−0,152 (0,33)	0,025 (0,87)	0,083 (0,60)
TNF-α	−0,132 (0,40)	0,064 (0,80)	0,069 (0,77)	−0,167 (0,28)	−0,086 (0,58)	0,021 (0,89)
<i>Dnevni profil glukoze u krvi (mmol/L)</i>						
GUK 7 sati	0,304 (0,05)	0,127 (0,60)	0,058 (0,81)	−0,293 (0,06)	−0,105 (0,50)	0,271 (0,08)
GUK 11 sati	0,337 (0,03)	0,350 (0,14)	0,324 (0,16)	−0,376 (0,01)	−0,182 (0,24)	0,164 (0,29)
GUK 14 sati	0,306 (0,05)	−0,073 (0,77)	−0,068 (0,78)	−0,237 (0,13)	−0,110 (0,48)	0,023 (0,88)
GUK 17 sati	0,020 (0,90)	−0,056 (0,82)	−0,042 (0,86)	−0,009 (0,95)	−0,104 (0,51)	0,159 (0,31)
GUK 21 sat	0,142 (0,37)	0,338 (0,16)	0,331 (0,15)	−0,209 (0,18)	−0,224 (0,15)	0,183 (0,24)
<i>Klinički bodovni sustavi</i>						
qSOFA (bodovi)	−0,067 (0,67)	0,220 (0,36)	0,275 (0,24)	−0,076 (0,63)	−0,062 (0,69)	−0,214 (0,17)
CURB-65 (bodovi)	−0,151 (0,34)	0,335 (0,16)	0,372 (0,11)	−0,073 (0,64)	−0,029 (0,85)	−0,272 (0,08)

Napomene: Prikazani su Spearmanov ρ s p -vrijednošću u zagradi. Podebljano: $p < 0,05$ i/ili $|\rho| \geq 0,700$. **Kratice:** vidi Tablicu 5.23.

Tablica 5.26: Spearmanova korelacijska matrica glikemijskih, metaboličkih, upalnih i kliničkih parametara u skupini bolesnika s novootkrivenim dijabetesom

Varijabla	GUK prijem	HbA1c prijem (mmol/mol)	HbA1c (%) prijem	Inzulin prijem	HOMA-IR prijem	GUK kontrola
<i>Metabolički parametri</i>						
HbA1c (mmol/mol)	0,065 (0,74)	—	—	—	—	—
HbA1c (%)	0,056 (0,78)	0,978 (<0,001)	—	—	—	—
Inzulin	−0,163 (0,40)	−0,016 (0,93)	−0,029 (0,88)	—	—	—
HOMA-IR	0,250 (0,19)	0,104 (0,60)	0,048 (0,81)	0,703 (<0,001)	—	—
GUK kontrolni	−0,119 (0,54)	0,068 (0,73)	0,118 (0,55)	−0,118 (0,54)	−0,101 (0,60)	—
<i>Proupalni citokini i ΔIL-6</i>						
IL-6 pri prijemu	0,055 (0,78)	−0,100 (0,61)	−0,153 (0,44)	0,030 (0,88)	0,217 (0,26)	−0,122 (0,53)
IL-6 kontrolni	−0,113 (0,56)	0,209 (0,29)	0,251 (0,20)	−0,147 (0,45)	−0,346 (0,07)	−0,090 (0,64)
ΔIL-6	−0,109 (0,57)	−0,264 (0,17)	−0,331 (0,09)	0,089 (0,65)	0,130 (0,50)	−0,209 (0,28)
IL-8	0,235 (0,22)	0,109 (0,58)	0,074 (0,71)	0,141 (0,46)	0,123 (0,52)	−0,305 (0,11)
IL-2	−0,028 (0,89)	−0,247 (0,21)	−0,285 (0,14)	−0,103 (0,59)	−0,136 (0,48)	−0,272 (0,15)
IL-4	0,164 (0,40)	−0,185 (0,35)	−0,198 (0,31)	−0,114 (0,56)	−0,067 (0,73)	−0,323 (0,09)
IFN- γ	0,236 (0,22)	−0,139 (0,48)	−0,116 (0,56)	−0,079 (0,68)	0,155 (0,42)	0,059 (0,76)
TNF- α	0,269 (0,16)	−0,151 (0,44)	−0,177 (0,37)	−0,014 (0,94)	0,063 (0,74)	−0,392 (0,04)
<i>Dnevni profil glukoze u krvi (mmol/L)</i>						
GUK 7 sati	0,538 (<0,001)	0,324 (0,09)	0,320 (0,10)	−0,296 (0,12)	0,101 (0,60)	0,118 (0,54)
GUK 11 sati	0,399 (0,03)	0,093 (0,64)	0,136 (0,49)	−0,292 (0,12)	−0,043 (0,82)	0,132 (0,50)
GUK 14 sati	0,287 (0,13)	0,146 (0,46)	0,223 (0,25)	−0,305 (0,11)	−0,118 (0,54)	0,220 (0,25)
GUK 17 sati	0,251 (0,19)	0,104 (0,60)	0,126 (0,52)	−0,012 (0,95)	0,132 (0,50)	0,016 (0,94)
GUK 21 sat	0,248 (0,20)	0,374 (0,05)	0,436 (0,02)	−0,254 (0,18)	−0,096 (0,62)	0,216 (0,26)
<i>Klinički bodovni sustavi</i>						
qSOFA (bodovi)	−0,326 (0,08)	−0,305 (0,11)	−0,354 (0,06)	0,051 (0,79)	−0,117 (0,55)	−0,089 (0,65)
CURB-65 (bodovi)	−0,109 (0,57)	−0,341 (0,08)	−0,362 (0,06)	−0,154 (0,43)	−0,181 (0,35)	0,123 (0,52)

Napomene: Prikazani su Spearmanov ρ s p -vrijednošću u zagradi. Podebljano: $p < 0,05$ i/ili $|\rho| \geq 0,700$. **Kratice:** vidi Tablicu 5.23. DM – dijabetes mellitus; NOD – novootkriveni dijabetes mellitus.

5.7.1. Povezanost proupalnih citokina s razvojem inzulinske rezistencije tijekom i nakon SARS-CoV-2 infekcije

U cilju procjene imunometaboličke komponente COVID-19, analizirana je povezanost glikemijskih i metaboličkih pokazatelja inzulinske rezistencije (inzulin, HOMA-IR) s citokinskim profilom u akutnoj fazi infekcije te nakon otpusta u preživjelih bolesnika. U akutnoj fazi SARS-CoV-2 infekcije uočena je izraženija sistemska upalna aktivacija u bolesnika s poremećajem kontrole glikemije, zajedno s izraženijom inzulinskom rezistencijom. Disglikemijska skupina imala je značajno više koncentracije IL-6 pri prijemu u usporedbi s normoglikemijskom skupinom (77,0 [42,6–181,2] nasuprot 49,6 [23–115] pg/mL; $p = 0,005$), uz više vrijednosti CRP-a (102,8 [42,2–148,2] nasuprot 57,5 [20,6–106,3] mg/L; $p < 0,001$) i feritina (709,8 [315,3–1296,8] nasuprot 386,2 [196,6–1009] μ g/L; $p = 0,02$). Istodobno, u disglikemijskoj skupini zabilježene su više vrijednosti inzulina i HOMA-IR, a unutar disglikemijske skupine HOMA-IR je bio viši u bolesnika s novootkrivenim dijabetesom u odnosu na one sa stresnom hiperglikemijom (11,2 [6,7–15,1] nasuprot 5,6 [4,5–8,0]; $p < 0,001$).

Za procjenu povezanosti upalnih medijatora s perzistencijom poremećene glukoregulacije nakon akutne faze provedeni su modeli logističke regresije te ROC analize. Iako su bivarijatne analize ukazale na pojedine citokine (IL-6, IL-8, TNF- α ; $p < 0,05$) kao značajne prediktore

disglikemije, multivarijatni model (prilagođen za BMI, hiperlipidemiju i imunosupresivnu terapiju) nije potvrdio njihovu stabilnost. Razina glukoze pri prijemu ostala je jedini neovisni prediktor u modelu koji je bio visoko značajan ($\chi^2 = 39,7$; $p < 0,001$), objašnjavao 42–57 % varijance i točno klasificirao 80 % slučajeva (Tablica 5.27). Logistička regresija za predviđanje disglikemije 3 i 6 mjeseci nakon otpusta prikazana je u Tablici 5.28. Prema ROC analizi, najbolje, ali i dalje umjerene diskriminacijske vrijednosti za hiperglikemiju pri otpustu pokazali su TNF- α (AUC = 0,757) i IL-8 (AUC = 0,739).

Ovi rezultati sugeriraju da je akutna disglikemija u COVID-19 povezana s inzulinskom rezistencijom i proinflamatornim citokinskim odgovorom. Ipak, pacijente s novootkrivenim dijabetesom primarno definira visok HOMA-IR i nepovoljnija dinamika kontrole glikemije, a ne specifičan citokinski profil. Dok se kod velikog dijela pacijenata glikemija nakon otpusta normalizira, vrijednost citokina u predviđanju tog ishoda ostaje ograničena u usporedbi s osnovnim glikemijskim parametrima.

Tablica 5.27: Utjecaj citokina na vjerojatnost stresne hiperglikemije (SHG) ili novootkrivenog dijabetesa (NOD) — bivarijatna i multivarijatna logistička regresija

Varijabla	Regresijski koeficijent β	<i>p</i> -vrijednost	Omjer izgleda (OR)	95 % raspon pouzdanosti (CI)
Predviđanje stresne hiperglikemije (SHG)				
<i>Bivarijatna logistička regresija</i>				
GUK pri prijemu (mmol/L)	3,65	< 0,001	38,4	9,08 do 162,7
HbA1c pri prijemu (mmol/mol)	0,11	0,03	1,12	1,01 do 1,24
HbA1c pri prijemu (%)	1,23	0,02	3,43	1,26 do 9,36
Inzulin pri prijemu (mIU/L)	0,21	< 0,001	1,24	1,15 do 1,34
HOMA-IR pri prijemu	0,92	< 0,001	2,51	1,86 do 3,38
GUK kontrolni (mmol/L)	1,49	< 0,001	4,44	2,65 do 7,45
IL-6 pri prijemu (pg/mL)	0,003	0,02	1,003	1,001 do 1,006
IL-6 tijekom hospitalizacije	0,001	0,45	1,001	0,99 do 1,002
Δ IL-6	0,003	0,05	1,003	1,00 do 1,006
IL-8 (pg/mL)	0,03	< 0,001	1,03	1,01 do 1,04
IL-2 (pg/mL)	0,07	0,06	1,07	1,02 do 1,12
IL-4 (pg/mL)	0,23	0,09	1,26	1,06 do 1,51
IFN- γ (pg/mL)	0,04	0,29	1,05	0,96 do 1,13
TNF- α (pg/mL)	0,85	< 0,001	2,34	1,56 do 3,50
qSOFA (bodovi)	0,12	0,54	1,13	0,76 do 1,69
CURB-65 (bodovi)	0,29	0,06	1,33	0,98 do 1,79
<i>Multivarijatna logistička regresija*</i>				
<i>nema statistički značajnog modela</i>				
Predviđanje novootkrivenog dijabetesa (NOD)				
<i>Bivarijatna logistička regresija</i>				
GUK pri prijemu (mmol/L)	0,74	0,01	2,09	1,46 do 3,04
HbA1c pri prijemu (mmol/mol)	0,03	0,35	1,03	0,96 do 1,09
HbA1c pri prijemu (%)	0,51	0,15	1,66	0,83 do 3,29
Inzulin pri prijemu (mIU/L)	0,03	0,12	1,03	0,99 do 1,06
HOMA-IR pri prijemu	0,15	0,04	1,16	1,05 do 1,29
GUK kontrolni (mmol/L)	0,63	< 0,001	1,87	1,37 do 2,54
IL-6 pri prijemu (pg/mL)	0,00	0,59	1,00	0,99 do 1,002
IL-6 tijekom hospitalizacije	-0,001	0,50	0,99	0,99 do 1,00
Δ IL-6	0,002	0,18	1,002	0,99 do 1,01
IL-8 (pg/mL)	0,007	0,25	1,01	0,99 do 1,02
IL-2 (pg/mL)	-0,007	0,75	0,99	0,95 do 1,04
IL-4 (pg/mL)	-0,15	0,15	0,86	0,71 do 1,05
IFN- γ (pg/mL)	0,009	0,42	1,01	0,98 do 1,03
TNF- α (pg/mL)	-0,16	0,27	0,85	0,64 do 1,13
qSOFA (bodovi)	-0,96	0,01	0,38	0,18 do 0,83
CURB-65 (bodovi)	-0,35	0,12	0,70	0,46 do 1,09
<i>Multivarijatna logistička regresija*</i>				
GUK pri prijemu (mmol/L)	0,67	0,02	1,95	1,29 do 2,95
Konstanta	-6,31	0,02	—	—

Napomene: Statistički značajne *p*-vrijednosti ($p < 0,05$) prikazane su podebljano. OR – omjer izgleda (engl. *odds ratio*). *Multivarijatni model kontroliran za hiperlipidemiju, indeks tjelesne mase, terapiju kortikosteroidima te biološku ili drugu imunosupresivnu terapiju. **Kratice:** Δ IL-6 – razlika IL-6 prijem – kontrola; CURB-65, GUK, HbA1c, HOMA-IR, IFN- γ , IL – vidi Tablicu 5.23; BMI – indeks tjelesne mase; NOD – novootkriveni dijabetes mellitus; OR – omjer izgleda; qSOFA, TNF- α – vidi Tablicu 5.23.

Tablica 5.28: Utjecaj citokina na vjerojatnost disglikemije nakon otpusta — bivarijatna i multivarijatna logistička regresija

Varijabla	Regresijski koeficijent β	<i>p</i> -vrijednost	Omjer izgleda (OR)	95 % raspon pouzdanosti (CI)
3 mjeseca nakon otpusta – predikcija dijabetesa/hiperglikemije				
<i>Bivarijatna logistička regresija</i>				
GUK pri prijemu (mmol/L)	0,739	<0,001	2,09	1,51 do 2,91
HbA1c pri prijemu (mmol/mol)	0,123	0,023	1,13	1,02 do 1,26
HbA1c pri prijemu (%)	1,605	0,011	4,98	1,44 do 17,16
Inzulin pri prijemu (mIU/L)	0,078	0,001	1,08	1,03 do 1,13
HOMA-IR pri prijemu	0,224	<0,001	1,25	1,12 do 1,40
GUK kontrolni (mmol/L)	0,405	<0,001	1,50	1,23 do 1,83
IL-6 pri prijemu (pg/mL)	0,003	0,031	1,003	1,000 do 1,006
IL-6 tijekom hospitalizacije	−0,001	0,646	0,999	0,99 do 1,00
Δ IL-6	−0,005	0,022	0,995	0,99 do 1,00
IL-8 (pg/mL)	0,011	0,049	1,01	1,00 do 1,02
IL-2 (pg/mL)	0,048	0,088	1,05	0,99 do 1,11
IL-4 (pg/mL)	0,058	0,629	1,06	0,84 do 1,34
IFN- γ (pg/mL)	−0,009	0,693	0,99	0,95 do 1,04
TNF- α (pg/mL)	0,326	0,029	1,39	1,03 do 1,86
qSOFA (bodovi)	−0,404	0,297	0,67	0,31 do 1,43
CURB-65 (bodovi)	−0,038	0,886	0,96	0,57 do 1,62
<i>Multivarijatna logistička regresija*</i> <i>nema statistički značajnog modela</i>				
6 mjeseci nakon otpusta – predikcija dijabetesa/hiperglikemije				
<i>Bivarijatna logistička regresija</i>				
GUK pri prijemu (mmol/L)	0,738	<0,001	2,09	1,50 do 2,91
HbA1c pri prijemu (mmol/mol)	0,106	0,033	1,11	1,01 do 1,23
HbA1c pri prijemu (%)	1,407	0,016	4,08	1,30 do 12,78
Inzulin pri prijemu (mIU/L)	0,080	0,001	1,08	1,03 do 1,14
HOMA-IR pri prijemu	0,231	<0,001	1,26	1,13 do 1,41
GUK kontrolni (mmol/L)	0,367	<0,001	1,44	1,20 do 1,74
IL-6 pri prijemu (pg/mL)	0,003	0,027	1,003	1,000 do 1,006
IL-6 tijekom hospitalizacije	−0,002	0,589	0,998	0,99 do 1,00
Δ IL-6	−0,005	0,018	0,995	0,99 do 1,00
IL-8 (pg/mL)	0,012	0,043	1,01	1,00 do 1,02
IL-2 (pg/mL)	0,047	0,094	1,05	0,99 do 1,11
IL-4 (pg/mL)	−0,023	0,861	0,98	0,76 do 1,26
IFN- γ (pg/mL)	−0,009	0,698	0,99	0,95 do 1,04
TNF- α (pg/mL)	0,308	0,037	1,36	1,02 do 1,82
qSOFA (bodovi)	−0,485	0,228	0,62	0,28 do 1,35
CURB-65 (bodovi)	−0,060	0,823	0,94	0,56 do 1,60
<i>Multivarijatna logistička regresija*</i> <i>nema statistički značajnog modela</i>				

Napomene: Statistički značajne *p*-vrijednosti ($p < 0,05$) prikazane su podebljano. OR – omjer izgleda (engl. *odds ratio*). *Multivarijatni model kontroliran za hiperlipidemiju, indeks tjelesne mase, terapiju kortikosteroidima te biološku ili drugu imunosupresivnu terapiju. **Kratice:** Δ IL-6 – razlika IL-6 prijem – kontrola; CURB-65, GUK, HbA1c, HOMA-IR, IFN- γ , IL – vidi Tablicu 5.23; BMI – indeks tjelesne mase; NOD – novootkriveni dijabetes mellitus; OR – omjer izgleda; qSOFA, TNF- α – vidi Tablicu 5.23.

5.7.2. Uloga dijagnostičkih biomarkera u predviđanju poremećaja kontrole glikemije: ROC analiza

Kako bi se procijenila dijagnostička vrijednost proupalnih biomarkera u predviđanju poremećaja glukoregulacije tijekom i nakon akutne infekcije virusom SARS-CoV-2, provedena je ROC

analiza (engl. *Receiver Operating Characteristic*). Cilj ove analize bio je utvrditi diskriminacijsku sposobnost odabranih citokina u predviđanju hiperglikemije i novootkrivenog dijabetesa za vrijeme hospitalizacije, kao i kombiniranog ishoda perzistentne disglikemije nakon preboljenog COVID-19. Za svaki ispitivani biomarker izračunata je površina ispod ROC krivulje (AUC) s pripadajućim 95 %-tnim rasponom pouzdanosti. Primjenom Youdenovog indeksa¹ određena je optimalna granična vrijednost (*cut-off*) te su izračunate odgovarajuće stope osjetljivosti i specifičnosti.

U predviđanju hiperglikemije tijekom bolničkog liječenja, najvišu diskriminacijsku vrijednost pokazao je TNF- α (AUC = 0,757), uz optimalnu graničnu vrijednost *cut-off* > 0,98, osjetljivost od 66,7 % te visoku specifičnost od 79,2 %. Dobru diskriminacijsku sposobnost za isti ishod pokazao je i IL-8 (AUC = 0,739; *cut-off* > 47,3; osjetljivost 55,6 %; specifičnost 88,9 %) (Tablica 5.29). Ostali analizirani citokini u ovoj akutnoj fazi nisu pokazali statistički značajnu dijagnostičku vrijednost. U predviđanju ishoda novootkrivenog dijabetesa pri otpustu iz bolnice, niti jedan od promatranih biomarkera nije se izdvojio kao statistički značajan dijagnostički pokazatelj (Tablica 5.30).

U predikciji kombiniranog ishoda (stresna hiperglikemija i/ili novootkriveni dijabetes) tri mjeseca nakon bolničkog liječenja, značajnu diskriminacijsku vrijednost zadržali su IL-2 (AUC = 0,644; *cut-off* > 4,32; osjetljivost 72,7 %; specifičnost 66,7 %; $p = 0,03$) te TNF- α (AUC = 0,647; *cut-off* > 0,96; osjetljivost 63,6 %; specifičnost 69,6 %; $p = 0,03$) (Tablica 5.31). Pri procjeni ishoda nakon šest mjeseci od otpusta, nijedan citokin nije ostvario statistički značajnu vrijednost (Tablica 5.32). Ovakva dinamika jasno upućuje na to da jednokratno mjerenje citokinskog profila u akutnoj fazi bolesti ima ograničenu i vremenski nestabilnu diskriminacijsku sposobnost predviđanja dugoročnih metaboličkih ishoda.

Tablica 5.29: Vrijednosti ROC krivulje promatranih citokina s obzirom na vjerojatnost hiperglikemije tijekom hospitalizacije

Biomarker	AUC	95 % CI	Osjetljivost (%)	Specifičnost (%)	Točka razlučivanja (<i>cut-off</i>)	Youdenov indeks	p -vrijednost
IL-6 pri prijemu	0,635	0,544–0,726	54,2	69,0	<73,1	0,232	0,004
IL-6 kontrolni	0,520	0,424–0,615	32,4	77,8	<75,2	0,102	0,682
Δ IL-6	0,581	0,486–0,675	28,2	91,5	<103,0	0,197	0,095
IL-8	0,739	0,656–0,822	55,6	88,9	>47,3	0,444	<0,001
IL-2	0,628	0,534–0,721	61,1	66,7	<4,32	0,278	0,007
IL-4	0,578	0,481–0,675	37,5	90,3	>3,80	0,278	0,113
IFN- γ	0,640	0,549–0,731	38,9	84,7	>3,80	0,236	0,003
TNF- α	0,757	0,677–0,837	66,7	79,2	>0,98	0,458	<0,001

Napomene: Statistički značajne p -vrijednosti ($p < 0,05$) prikazane su podebljano. AUC $\geq 0,600$ podebljano. Točke razlučivanja označene s < indiciraju da niže vrijednosti biomarkera predviđaju disglikemiju (negativni prediktor); točke označene s > indiciraju da više vrijednosti predviđaju disglikemiju (pozitivni prediktor). Smjer je određen Youdenovim indeksom automatski. 95 % CI izračunat metodom DeLong et al. (1988). **Kratice:** AUC – površina ispod ROC krivulje; CI – raspon pouzdanosti; Δ IL-6 – razlika IL-6 prijem – kontrola; IFN- γ – interferon gama; IL – interleukin; TNF- α – faktor tumorske nekroze alfa.

¹Youdenov indeks – mjera diskriminacijske sposobnosti dijagnostičkog testa izvedena iz ROC analize; računa se kao: osjetljivost + specifičnost – 1; raspon 0 do 1, pri čemu veće vrijednosti označavaju bolju dijagnostičku korisnost.

Tablica 5.30: Vrijednosti ROC krivulje promatranih citokina s obzirom na novootkriveni dijabetes mellitus pri otpustu

Biomarker	AUC	95 % CI	Osjetljivost (%)	Specifičnost (%)	Točka razlučivanja (cut-off)	Youdenov indeks	p-vrijednost
IL-6 pri prijemu	0,502	0,381–0,622	62,1	18,6	≤168,5	0,193	0,98
IL-6 kontrolni	0,507	0,385–0,627	62,1	21,4	≤78,3	0,165	0,93
ΔIL-6	0,525	0,403–0,645	48,3	73,8	≤18,0	0,221	0,74
IL-8	0,526	0,405–0,645	31,0	90,7	>89,2	0,217	0,73
IL-2	0,505	0,384–0,625	68,9	44,2	>4,3	0,132	0,95
IL-4	0,622	0,500–0,734	55,2	76,7	≤1,02	0,319	0,08
IFN-γ	0,564	0,442–0,680	55,2	67,4	≤2,9	0,226	0,37
TNF-α	0,623	0,501–0,735	68,9	58,1	≤1,5	0,271	0,07

Napomene: Niti jedna vrijednost AUC nije statistički značajna ($p \geq 0,05$), što ukazuje na nedovoljnu diskriminacijsku vrijednost analiziranih citokina za predikciju NOD pri otpustu. **Kratice:** vidi Tablicu 5.29. DM – dijabetes mellitus; NOD – novootkriveni dijabetes mellitus.

Tablica 5.31: Vrijednosti ROC krivulje promatranih citokina s obzirom na vjerojatnost dijabetesa ili hiperglikemije 3 mjeseca nakon otpusta

Biomarker	AUC	95 % CI	Osjetljivost (%)	Specifičnost (%)	Točka razlučivanja (cut-off)	Youdenov indeks	p-vrijednost
IL-6 pri prijemu	0,571	0,431–0,712	22,7	98,6	>430,5	0,213	0,320
IL-6 kontrolni	0,534	0,394–0,675	54,5	65,2	>27,4	0,198	0,633
ΔIL-6	0,451	0,314–0,587	27,3	84,1	>1,10	0,113	0,477
IL-8	0,604	0,464–0,745	54,5	71,0	>32,7	0,256	0,145
IL-2	0,644	0,506–0,783	72,7	66,7	>4,32	0,394	0,041
IL-4	0,502	0,363–0,641	31,8	85,5	>3,80	0,173	0,978
IFN-γ	0,569	0,428–0,710	45,5	79,7	>4,10	0,252	0,338
TNF-α	0,647	0,508–0,785	63,6	69,6	>0,96	0,332	0,038

Napomene: Statistički značajne p-vrijednosti ($p < 0,05$) prikazane su podebljano. **Kratice:** vidi Tablicu 5.29.

Tablica 5.32: Vrijednosti ROC krivulje promatranih citokina s obzirom na vjerojatnost dijabetesa ili hiperglikemije 6 mjeseci nakon otpusta

Biomarker	AUC	95 % CI	Osjetljivost (%)	Specifičnost (%)	Točka razlučivanja (cut-off)	Youdenov indeks	p-vrijednost
IL-6 pri prijemu	0,569	0,461–0,672	23,8	98,6	>333,8	0,224	0,38
IL-6 kontrolni	0,517	0,410–0,622	52,4	64,8	>25,6	0,172	0,82
ΔIL-6	0,582	0,474–0,685	28,6	95,7	>152,8	0,243	0,29
IL-8	0,597	0,490–0,698	47,6	80,3	>41,2	0,279	0,23
IL-2	0,633	0,526–0,731	71,4	66,2	>4,3	0,376	0,09
IL-4	0,529	0,422–0,634	52,4	69,0	≤1,02	0,214	0,72
IFN-γ	0,569	0,462–0,672	47,6	80,3	>3,8	0,279	0,36
TNF-α	0,635	0,529–0,733	61,9	69,0	>0,9	0,309	0,06

Napomene: Niti jedna vrijednost AUC nije statistički značajna ($p \geq 0,05$), što potvrđuje ograničenu dugoročnu diskriminacijsku sposobnost analiziranih citokina. **Kratice:** vidi Tablicu 5.29.

5.7.3. Povezanost glikemijskog statusa, proupalnih citokina i ostalih laboratorijskih pokazatelja s ishodom liječenja

Usporedba osnovnih kliničkih i demografskih obilježja s obzirom na preživljenje nije pokazala odstupanja u većini promatranih parametara (Tablica 5.33). Ipak, bolesnici sa smrtnim ishodom

su bili značajno stariji te su pri prijemu imali izraženiju respiratornu insuficijenciju. To se očitovalo nižom perifernom saturacijom kisika (SpO_2), uz istodobno više vrijednosti CURB-65 bodovnog sustava u odnosu na preživjele (Mann-Whitney U test; $p < 0,001$, za sve usporedbe) (Tablica 5.34).

Usporedba citokinskog i metaboličkog profila pri prijemu pokazala je da je smrtni ishod bio povezan s izraženijom ranom „citokinskom olujom“, što se očitovalo značajno višim koncentracijama IL-6 ($p = 0,009$) i IL-8 ($p = 0,01$). Zanimljivo je da se parametri inzulinske rezistencije i glikemije (HbA1c, inzulin, HOMA-IR, dnevni profil glukoze), kao ni preostali upalni medijatori (TNF- α , IFN- γ i ostali interleukini), nisu pokazali statistički značajnima (Tablica 5.35). Istodobno, preminuli su bolesnici pri prijemu imali izrazito niže razine vitamina D₃ ($p < 0,001$; Mann-Whitney U test).

Analiza rutinskih laboratorijskih parametara pri prijemu dodatno je potvrdila nepovoljnije upalne, metaboličke i koagulacijske parametre u preminulih bolesnika. U odnosu na preživjele, u inicijalnim laboratorijskim nalazima bolesnika sa smrtnim ishodom bile su značajno više razine markera oštećenja tkiva i upale (AST, LDH, ureja, CRP, prokalcitonin, IL-6), uz istodobno niže vrijednosti antitrombina III (AT-III) i albumina. Ostali analizirani laboratorijski parametri nisu se značajno razlikovali prema ishodu liječenja (Tablica 5.36). S progresijom bolesti, razlike u kontrolnim laboratorijskim nalazima su bile još izraženije. Bolesnici sa smrtnim ishodom imali su viši broj leukocita, viši RDW-KV, izraženiju neutrofiliju uz limfopeniju i posljedično viši NLR. Zabilježen je porast biokemijskih pokazatelja multiorganske disfunkcije (AST, CK, LDH, ureja, kreatinin, troponin), koagulopatije (D-dimeri) te perzistirajuće više vrijednosti upalnih i metaboličkih markera (CRP, prokalcitonin, IL-6, feritin i glukoza). Istodobno su u skupini sa smrtnim ishodom zabilježene niže vrijednosti trombocita, limfocita, monocita, AT-III i albumina, dok se ostali parametri nisu značajno razlikovali prema ishodu liječenja (Tablica 5.37).

Tablica 5.33: Raspodjela ispitanika prema općim obilježjima s obzirom na ishod liječenja

Obilježje	Preživjeli ($n = 94$)	Smrtni ishod ($n = 50$)	Ukupno ($n = 144$)	p -vrijednost*
<i>Spol, n (%)</i>				
Muškarci	47 (50,0)	24 (48,0)	71 (49,3)	0,819
Žene	47 (50,0)	26 (52,0)	73 (50,7)	0,819
<i>Ostala obilježja, n (%)</i>				
Ranije preboljen SARS-CoV-2	3 (3,2)	0 (0,0)	3 (2,1)	0,552 [†]
Cijepljen protiv SARS-CoV-2	40 (42,6)	19 (38,0)	59 (41,0)	0,597

Napomene: Vrijednosti su prikazane kao n (%). **Statistički testovi:** * χ^2 test; [†] Fisherov egzaktni test.

Tablica 5.34: Razlike u kliničkim nalazima pri prijemu s obzirom na ishod liječenja

Varijabla (jedinica)	Preživjeli (<i>n</i> = 94), medijan (IQR)	Smrtni ishod (<i>n</i> = 50), medijan (IQR)	[†] Razlika medijana	95 % raspon pouzdanosti (CI)	<i>p</i> -vrijednost*
Dob (godine)	71 (60,3–80)	79 (69,3–84,8)	7	3 do 12	<0,001
Duljina hospitalizacije (dani)	9 (7–12)	10 (7–15)	1	–1 do 3	0,260
Dan bolesti pri prijemu	7 (5–11)	7 (5–10)	0	–1 do 2	0,891
<i>Hemodinamski i respiratorni parametri</i>					
Sistolički tlak (mmHg)	110 (110–120)	110 (100–120)	0	–10 do 0	0,397
Dijastolički tlak (mmHg)	70 (66,3–80)	70 (60–77,5)	0	–10 do 0	0,128
Puls (otkucaja min ^{–1})	85 (76–92)	87 (80–92,8)	2	–3 do 6	0,460
SpO ₂ (%)	90 (86–93)	86 (80,5–90)	–4	–6 do –2	<0,001
<i>Antropometrija i klinički bodovni sustavi</i>					
BMI (kg m ^{–2})	25 (23–27,8)	25 (23–28,3)	0	–1,3 do 1,5	0,943
qSOFA (bodovi)	0 (0–1)	1 (0–1)	0	0 do 0	0,131
CURB-65 (bodovi)	2 (1–2)	3 (2–3)	1	0 do 1	<0,001

Napomene: Statistički značajne *p*-vrijednosti (*p* < 0,05) prikazane su podebljano. **Statistički testovi:** *Mann–Whitney *U* test; [†]Hodges–Lehmannova razlika medijana (95 % raspon pouzdanosti razlike medijana). **Kratice:** CURB-65 – bodovni sustav za procjenu težine pneumonije; IQR – interkvartilni raspon; BMI – indeks tjelesne mase; qSOFA – brzi sustav za procjenu organskog zatajenja; SpO₂ – periferna saturacija kisikom.

Tablica 5.35: Razlike u metaboličkim i upalnim biomarkerima pri prijemu s obzirom na ishod liječenja

Varijabla (jedinica)	Preživjeli (<i>n</i> = 94), medijan (IQR)	Smrtni ishod (<i>n</i> = 50), medijan (IQR)	[†] Razlika medijana	95 % raspon pouzdanosti (CI)	<i>p</i> -vrijednost*
<i>Metabolički parametri</i>					
HbA1c (mmol/mol)	35,0 (28,8–39,3)	35,5 (26,5–44,0)	0	–6 do 7	0,934
HbA1c (%)	5,1 (4,7–5,7)	5,5 (4,2–6,2)	0,05	–0,5 do 0,6	0,739
Inzulin (mIU/L)	11,5 (7,1–17,5)	15,6 (9,1–19,9)	2,2	–0,17 do 5,1	0,065
HOMA-IR	3,1 (1,8–6,8)	5,2 (2,4–7,1)	0,8	–0,31 do 2,33	0,193
<i>Proupalni citokini (pg/mL)</i>					
IL-6	63,5 (25,0–139,6)	122,7 (62,7–191,5)	43	11,8 do 74,5	0,009
IL-8	22,7 (12,6–46,4)	46,3 (21,4–77,2)	12,5	2,7 do 24,5	0,011
IL-2	4,3 (2,1–7,8)	4,6 (2,1–12,9)	0,55	–0,4 do 2,9	0,278
IL-4	1,9 (0,7–3,4)	3,2 (1,3–4,0)	0,6	–0,02 do 1,3	0,082
IFN- γ	2,8 (1,9–4,0)	2,9 (2,1–3,8)	0,14	–0,3 do 0,61	0,518
TNF- α	0,68 (0,5–1,5)	0,99 (0,5–2,4)	0,16	–0,04 do 0,44	0,146
<i>Ostali parametri</i>					
Vitamin D ₃ (nmol/L)	31,5 (23,3–45,6)	19,9 (13,4–28,7)	–11,5	–16,6 do –6,7	<0,001
<i>Dnevni profil glukoze u krvi (mmol/L)</i>					
GUK 7 sati	8,1 (7,9–11,1)	8,1 (7,9–9,8)	0	–0,4 do 0,3	0,970
GUK 11 sati	9,5 (8,4–11,8)	8,9 (8,1–11,4)	–0,4	–1,4 do 0,4	0,390
GUK 14 sati	11,0 (9,0–13,4)	9,8 (8,7–11,2)	–0,9	–2,3 do 0,1	0,090
GUK 17 sati	10,9 (10,0–13,7)	10,5 (8,1–12,8)	–0,7	–2,2 do 0,4	0,190
GUK 21 sat	11,1 (8,9–12,6)	10,7 (8,7–11,5)	–0,7	–1,8 do 0,7	0,280

Napomene: Statistički značajne *p*-vrijednosti (*p* < 0,05) prikazane su podebljano. **Statistički testovi:** *Mann–Whitney *U* test; [†]Hodges–Lehmannova razlika medijana. **Kratice:** GUK – glukoza u krvi; HbA1c – glikozilirani hemoglobin; HOMA-IR – indeks inzulinske rezistencije; IFN- γ – interferon gama; IQR – interkvartilni raspon; IL – interleukin; TNF- α – faktor tumorske nekroze alfa.

Tablica 5.36: Razlike u laboratorijskim vrijednostima pri prijemu prema ishodu liječenja

Varijabla (jedinica)	Preživjeli (<i>n</i> = 94), medijan (IQR)	Smrtni ishod (<i>n</i> = 50), medijan (IQR)	†Razlika medijana	95 % raspon pouzdanosti (CI)	<i>p</i> -vrijednost*
<i>Hematološki parametri</i>					
Leukociti ($\times 10^9/L$)	6,8 (5,2–10,2)	8,2 (5,3–12,0)	0,70	–0,60 do 2,2	0,321
Eritrociti ($\times 10^{12}/L$)	4,6 (4,1–5,0)	4,6 (4,1–5,0)	0,06	–0,19 do 0,3	0,647
Hemoglobin (g/L)	136 (120,5–144,0)	132,5 (116,0–145,8)	–1,00	–8,00 do 6	0,779
Hematokrit	0,403 (0,37–0,43)	0,413 (0,36–0,44)	0,01	–0,01 do 0,03	0,465
MCV (fL)	88,2 (85,0–91,8)	88,4 (85,4–92,3)	0,50	–1,20 do 2,4	0,539
MCHC (g/L)	334 (327–343)	332 (320,5–337)	–5,00	–9,00 do 0	0,034
RDW–KV (%)	13,4 (12,9–14,3)	14,6 (13,3–15,8)	0,90	0,300 do 1,4	0,001
Trombociti ($\times 10^9/L$)	200 (153,3–252,5)	182,5 (135,5–224)	–22,00	–49,0 do 4	0,098
<i>Diferencijalna krvna slika (%)</i>					
Neutrofili	77 (69–86)	79,5 (72,3–85)	2,00	–1,00 do 7	0,196
Limfociti	14 (8–21)	11 (8–17,8)	–2,00	–5,00 do 1	0,151
Omjer neutrofila/limfociti (NLR)	5,2 (3,3–11)	7,0 (4,2–11,0)	1,23	–0,38 do 2,81	0,140
Nesegmentirani neutrofili	0 (0–0)	0 (0–0)	0,00	0,000 do 0	0,310
Monociti	7 (5–9)	6 (5–9)	–1,00	–2,00 do 1	0,315
Bazofili	0 (0–0)	0 (0–0)	0,00	0,000 do 0	0,760
Eozinofili	0 (0–0)	0 (0–0)	0,00	0,000 do 0	0,497
<i>Koagulacijski parametri</i>					
Protrombinsko vrijeme (omjer)	1,1 (1,0–1,2)	1,0 (0,9–1,2)	–0,06	–0,14 do 0,01	0,107
INR	1,0 (0,9–1,1)	1,0 (0,9–1,1)	0,03	–0,01 do 0,07	0,091
Fibrinogen (g/L)	6,2 (4,8–7,4)	6,1 (5,2–7,3)	0,00	–0,60 do 0,6	0,980
aPTV (omjer)	0,9 (0,8–1,0)	0,9 (0,8–1,0)	0,02	–0,03 do 0,07	0,314
D–dimeri (ng/mL)	1280,5 (753,8–2219,3)	1571 (896–3805,8)	284,00	–92,0 do 720	0,131
AT–III (omjer)	1,2 (1,0–1,3)	1,0 (0,9–1,1)	–0,14	–0,21 do 0,07	<0,001

Napomene: Statistički značajne *p*-vrijednosti ($p < 0,05$) prikazane su podebljano. Nastavak tablice u Tablici 5.36. Hematokrit, protrombinsko vrijeme, INR, aPTV i AT–III iskazani su kao bezjediničan omjer. **Statistički testovi:** *Mann–Whitney *U* test; †Hodges–Lehmannova razlika medijana. **Kratice:** vidi Tablicu 5.13.

Tablica 5.36: Razlike u laboratorijskim vrijednostima pri prijemu prema ishodu liječenja (nastavak)

Varijabla (jedinica)	Preživjeli (<i>n</i> = 94), medijan (IQR)	Smrtni ishod (<i>n</i> = 50), medijan (IQR)	†Razlika medijana	95 % raspon pouzdanosti (CI)	<i>p</i> -vrijednost*
<i>Biokemijski parametri</i>					
AST (U/L)	46 (36–69)	55 (38–98)	10,00	0,0 do 22,0	0,044
ALT (U/L)	36 (23–51)	34 (20–62)	1,00	–7,00 do 9,0	0,865
ALP (U/L)	64 (53–84)	63 (51–85)	0,00	–8,00 do 9,0	0,939
GGT (U/L)	46 (27–90)	37 (25–98)	–3,00	–14,0 do 9,0	0,645
CK (U/L)	100 (63–229)	128,5 (62,5–380)	15,00	–16,0 do 65,0	0,384
LDH (U/L)	305 (249,8–394,2)	400 (283–470)	60,00	15,0 do 107,0	0,008
Urea (mmol/L)	7,0 (5,5–10,0)	8,5 (6,2–14,3)	1,50	0,20 do 3,1	0,024
Kreatinin (μmol/L)	83,5 (67–108,2)	90 (76–144,8)	11,00	–1,0 do 24,0	0,071
Albumini (g/L)	34,8 (31,8–37)	32,0 (29,9–35,5)	–2,4	–3,8 do 0,8	0,005
Natrij (mmol/L)	139 (136–140)	139 (138–142)	1,00	–1,0 do 3	0,203
Kalij (mmol/L)	4,0 (3,8–4,4)	4,1 (3,7–4,4)	0,00	–0,2 do 0,3	0,740
Klor (mmol/L)	101 (97,5–103)	101 (99–104)	1,00	–1,0 do 3	0,246
Glukoza u krvi (mmol/L)	6,9 (5,9–8,6)	8,0 (7,1–8,7)	0,90	0,20 do 1,6	0,011
<i>Upalni i ostali parametri</i>					
CRP (mg/L)	59,9 (23,6–108,8)	110,7 (56–155,1)	41,65	19,90 do 69,1	<0,001
PCT (ng/mL)	0,14 (0,1–0,3)	0,26 (0,1–0,4)	0,07	0,02 do 0,14	0,004
Troponin (ng/L)	16,7 (10,2–35,3)	29,4 (17,1–122,8)	11,70	4,40 do 21,3	0,001
IL–6 (pg/mL)	52,3 (23–113)	89,8 (49,3–181,6)	38,45	18,20 do 63,7	<0,001
Feritin (μg/L)	418,2 (210–1028,8)	704,2 (315,3–1437,2)	162,40	–19,1 do 391,5	0,078

Napomene: Statistički značajne *p*-vrijednosti ($p < 0,05$) prikazane su podebljano. Nastavak Tablice 5.36. **Statistički testovi:** *Mann–Whitney *U* test; †Hodges–Lehmannova razlika medijana. **Kratice:** vidi Tablicu 5.13.

Tablica 5.37: Razlike u laboratorijskim vrijednostima na kontrolnom pregledu prema ishodu liječenja

Varijabla (jedinica)	Preživjeli (<i>n</i> = 94), medijan (IQR)	Smrti ishod (<i>n</i> = 50), medijan (IQR)	† Razlika medijana	95 % raspon pouzdanosti (CI)	<i>p</i> -vrijednost*
<i>Hematološki parametri</i>					
Leukociti (× 10 ⁹ /L)	7,9 (5,9–11,4)	10,5 (7,4–14,3)	2,10	0,70 do 3,60	0,004
Eritrociti (× 10 ¹² /L)	4,2 (3,9–4,7)	4,4 (3,9–4,8)	0,07	–0,19 do 0,31	0,637
Hemoglobin (g/L)	127 (113,0–138,8)	128 (114,3–139,3)	1,00	–6 do 9	0,650
Hematokrit	0,38 (0,35–0,41)	0,39 (0,36–0,42)	0,01	–0,01 do 0,03	0,171
MCV (fL)	88,1 (85,5–92,8)	88,8 (85,7–92,7)	0,40	–1,50 do 2,30	0,669
MCHC (g/L)	334 (325,3–340,8)	329,5 (318,3–336,8)	–5,00	–9 do –1	0,029
RDW–KV (%)	13,4 (12,7–14,6)	14,5 (13,4–16,1)	1,00	0,50 do 1,50	<0,001
Trombociti (× 10 ⁹ /L)	226 (172,3–293,3)	196 (144,3–249,0)	–36,00	–67 do –3	0,036
<i>Diferencijalna krvna slika (%)</i>					
Neutrofili	79 (71,3–86,0)	86,5 (80,5–90,0)	7,00	3 do 10	<0,001
Limfociti	12 (8,0–19,0)	6,5 (4,0–10,8)	–5,00	–7 do –2	<0,001
Omjer neutrofili/limfociti (NLR)	6,2 (3,8–10,9)	12,6 (7,7–22,8)	5,38	3,0 do 8,3	<0,001
Nesegmentirani neutrofili (min–maks)	0 (0–0)	0 (0–0)	0,00	0 do 0	<0,001
Monociti	7 (5,0–9,0)	5 (3,3–7,0)	–2,00	–3 do –1	<0,001
Bazofili	0 (0–0)	0 (0–0)	0,00	0 do 0	0,731
Eozinofili	0 (0–0)	0 (0–0)	0,00	0 do 0	0,011
<i>Koagulacijski parametri</i>					
Protrombinsko vrijeme (omjer)	1,10 (1,00–1,18)	1,01 (0,83–1,19)	–0,06	–0,12 do 0,01	0,111
INR	0,97 (0,93–1,03)	1,02 (0,93–1,11)	0,03	–0,01 do 0,06	0,150
Fibrinogen (g/L)	5,8 (4,3–6,6)	5,8 (5,0–6,9)	0,40	–0,20 do 1,00	0,225
aPTV (omjer)	0,80 (0,74–0,93)	0,84 (0,76–0,94)	0,02	–0,03 do 0,07	0,368
D–dimeri (ng/mL)	1127 (685,0–2177,5)	1995 (1081,3–5019,5)	681,50	233 do 1340	0,002
AT–III (omjer)	1,07 (0,97–1,23)	0,99 (0,86–1,12)	–0,10	–0,16 do –0,03	0,004

Napomene: Statistički značajne *p*-vrijednosti (*p* < 0,05) prikazane su podebljano. Nastavak tablice u Tablici 5.37. Hematokrit, protrombinsko vrijeme, INR, aPTV i AT–III iskazani su kao bezjediničan omjer. **Statistički testovi:** *Mann–Whitney *U* test (dvostrani); †Hodges–Lehmannova razlika medijana (smrti ishod minus preživjeli). **Kratice:** vidi Tablicu 5.13.

Tablica 5.37: Razlike u laboratorijskim vrijednostima na kontrolnom pregledu prema ishodu liječenja (nastavak)

Varijabla (jedinica)	Preživjeli (<i>n</i> = 94), medijan (IQR)	Smrtni ishod (<i>n</i> = 50), medijan (IQR)	[†] Razlika medijana	95 % raspon pouzdanosti (CI)	<i>p</i> -vrijednost*
<i>Biokemijski parametri</i>					
AST (U/L)	38 (29–51)	49 (35–92,2)	13,00	4 do 23	0,003
ALT (U/L)	39 (25–62)	39 (21–72)	1,00	–9 do 11	0,876
ALP (U/L)	62 (49–83)	59,5 (49,2–82)	1,00	–6 do 9	0,736
GGT (U/L)	49 (32–96)	44,5 (27,5–98,8)	–3,00	–16 do 9	0,549
CK (U/L)	72 (42–120)	121 (55–280,8)	43,00	16 do 85	<0,001
LDH (U/L)	276,5 (206,8–348)	439 (350–586,8)	156,00	103 do 210	<0,001
Urea (mmol/L)	7,8 (6,0–10,8)	11,6 (7,3–15,6)	2,80	1,2 do 4,8	<0,001
Kreatinin (μmol/L)	72 (62–92)	92,5 (68,2–136,8)	16,00	5 do 29	0,003
Albumini (g/L)	31 (29,1–32,6)	29,3 (26–31,9)	–1,80	–3,1 do –0,5	0,048
Natrij (mmol/L)	140 (138–142)	142 (140–144)	2,00	0 do 4	0,040
Kalij (mmol/L)	4,1 (3,7–4,4)	3,9 (3,6–4,3)	–0,10	–0,3 do 0,2	0,591
Klor (mmol/L)	103 (100–106)	105 (103–108)	3,00	0 do 5	0,021
Glukoza u krvi (mmol/L)	7,1 (5,3–8,3)	8,6 (7,6–9,8)	1,60	0,7 do 2,6	<0,001
<i>Upalni i ostali parametri</i>					
CRP (mg/L)	37,3 (12,9–75,8)	99,7 (57,5–149,8)	54,25	31,9 do 76,2	<0,001
PCT (ng/mL)	0,1 (0,1–0,2)	0,26 (0,1–0,8)	0,15	0,08 do 0,25	<0,001
Troponin (ng/L)	15,5 (9,8–33,8)	43,0 (17,4–138,9)	18,10	8,4 do 4,1	<0,001
IL–6 (pg/mL)	20,7 (8,8–40,7)	75,2 (34–143,8)	43,55	26 do 68,3	<0,001
Feritin (μg/L)	484,2 (210,4–880,8)	880 (364,4–1611,7)	266,50	28,3 do 619,5	0,020

Napomene: Statistički značajne *p*-vrijednosti ($p < 0,05$) prikazane su podebljano. Nastavak Tablice 5.37. **Statistički testovi:** *Mann–Whitney *U* test; [†]Hodges–Lehmannova razlika medijana. **Kratice:** vidi Tablicu 5.13.

5.7.3.1. Povezanost glikemijskog statusa, proupalnih citokina i ostalih laboratorijskih pokazatelja s premještanjem u Jedinicu intenzivnog liječenja (JIL)

Iako se bolesnici liječeni u Jedinici intenzivnog liječenja nisu razlikovali od ostatka kohorte prema općim obilježjima (Tablica 5.38), pri prijemu su imali nepovoljnije kliničke pokazatelje. Ova skupina je imala izraženiju hipoksemiju i prijem u bolnicu u kasnijim danima bolesti, što je izravno koreliralo s prolongiranim bolničkim liječenjem ove skupine pacijenata (Tablica 5.39).

Bolesnici premješteni u Jedinicu intenzivnog liječenja imali su viši HOMA–IR (5,2 [3,0–9,1] nasuprot 3,0 [1,8–6,7]; $p = 0,04$), više vrijednosti IL–8 (50,3 [21,6–71,7] nasuprot 23,1 [12,5–50,5] pg/mL; $p = 0,03$) te IFN– γ ($p = 0,04$), dok se IL–6 nije značajno razlikovao (Tablica 5.40). U rutinskim laboratorijskim parametrima pri prijemu izdvajali su se viši hematokrit ($p = 0,03$), viši

LDH ($p < 0,001$), CRP ($p = 0,004$), viši GUK ($p = 0,005$) i feritin ($p = 0,003$) (Tablice 5.41). Tijekom daljnjeg praćenja, u kontrolnim laboratorijskim nalazima te su razlike dodatno naglašene kroz obrazac perzistirajuće sistemske upale i tkivnog oštećenja (Tablice 5.42).

U logističkoj regresiji predviđanja premještaja u JIL, multivarijatni model bio je statistički značajan te je kao neovisne prediktore izdvojio duljinu hospitalizacije (OR 1,12; $p = 0,01$), indeks tjelesne mase (BMI; OR 1,12; $p = 0,02$), LDH tijekom hospitalizacije (OR 1,01; $p < 0,001$) i CRP tijekom hospitalizacije (OR 1,01; $p = 0,005$). Ovi rezultati sugeriraju da se rizik od kliničkog pogoršanja najbolje objašnjava kombinacijom produljenoga bolničkog liječenja, višeg indeksa tjelesne mase te perzistentne upalno–tkivne aktivnosti praćene kroz kontrolne laboratorijske nalaze (Tablice 5.43 i 5.44). U skladu s tim, ROC analiza izdvojila je kontrolni LDH kao parametar s najboljom diskriminacijskom sposobnošću (AUC = 0,824; *cut-off* > 341 U/L; osjetljivost 70,5 %; specifičnost 86,5 %), dok je kontrolni CRP pružio umjeren dijagnostički doprinos (AUC = 0,739) (Tablica 5.44).

Tablica 5.38: Opća obilježja bolesnika premještenih u Jedinicu intenzivnog liječenja

Obilježje	JIL: Ne ($n = 107$)	JIL: Da ($n = 37$)	Ukupno ($n = 144$)	p -vrijednost*
<i>Spol, n (%)</i>				
Muškarci	52 (48,6)	19 (51,4)	71 (49,3)	0,773
Žene	55 (51,4)	18 (48,6)	73 (50,7)	0,773
<i>Ostala obilježja, n (%)</i>				
Ranije preboljen SARS-CoV-2	2 (1,9)	1 (2,7)	3 (2,1)	>0,999 [†]
Cijepljen protiv SARS-CoV-2	45 (42,1)	14 (37,8)	59 (41,0)	0,653

Napomene: Vrijednosti su prikazane kao n (%). **Statistički testovi:** * χ^2 test; [†]Fisherov egzakti test. **Kratice:** JIL – jedinica intenzivnog liječenja.

Tablica 5.39: Klinički nalazi pri prijemu bolesnika premještenih u Jedinicu intenzivnog liječenja

Varijabla (jedinica)	JIL: Ne ($n = 107$), medijan (IQR)	JIL: Da ($n = 37$), medijan (IQR)	[†] Razlika medijana	95 % raspon pouzdanosti (CI)	p -vrijednost*
Dob (godine)	74 (62,5–82)	74 (63–80)	–1	–5 do 4	0,782
Duljina hospitalizacije (dani)	9 (6–12)	12 (8–16)	3	1 do 5	0,002
Dan bolesti pri prijemu	7 (5–10)	8 (6–11)	2	0 do 3	0,043
<i>Hemodinamski i respiratorni parametri</i>					
Sistolički tlak (mmHg)	110 (102,5–120)	120 (110–130)	0	0 do 10	0,117
Dijastolički tlak (mmHg)	70 (60–80)	70 (70–80)	0	0 do 10	0,252
Puls (otkucaja min ^{–1})	85,5 (77–92)	88 (80–98)	3	–2 do 9	0,216
SpO ₂ (%)	90 (85,5–93)	86 (80–88)	–4	–6 do –2	<0,001
<i>Antropometrija i klinički bodovni sustavi</i>					
BMI (kg m ^{–2})	24,8 (22,5–27,5)	27,0 (24–29)	1,64	0,02 do 3,01	0,038
qSOFA (bodovi)	0 (0–1)	1 (0–1)	0	0 do 0	0,446
CURB–65 (bodovi)	2 (1–2,5)	2 (1–3)	0	0 do 1	0,154

Napomene: Statistički značajne p -vrijednosti ($p < 0,05$) prikazane su podebljano. **Statistički testovi:** *Mann–Whitney U test; [†]Hodges–Lehmannova razlika medijana. **Kratice:** CURB–65 – bodovni sustav za procjenu težine pneumonije; IQR – interkvartilni raspon; BMI – indeks tjelesne mase; JIL – jedinica intenzivnog liječenja; qSOFA – brzi sustav za procjenu organskog zatajenja; SpO₂ – periferna saturacija kisikom.

Tablica 5.40: Razlike metaboličkih i upalnih biomarkera kod bolesnika premještenih u Jedinicu intenzivnog liječenja

Varijabla (jedinica)	JIL: Ne (<i>n</i> = 107), medijan (IQR)	JIL: Da (<i>n</i> = 37), medijan (IQR)	[†] Razlika medijana	95 % raspon pouzdanosti (CI)	<i>p</i> -vrijednost*
<i>Metabolički parametri</i>					
HbA1c (mmol/mol)	36 (29–39,8)	28,5 (25–44)	–2	–8 do 5	0,418
HbA1c (%)	5,4 (4,8–5,7)	5,0 (4,2–6,2)	–0,2	–0,9 do 0,5	0,478
Inzulin (mIU/L)	11,2 (7,2–17,2)	18,3 (10–21)	4,17	1,40 do 7,27	0,004
HOMA–IR	3,0 (1,8–6,6)	5,2 (3,2–8,4)	1,52	0,02 do 2,94	0,047
<i>Proupalni citokini (pg/mL)</i>					
IL–6	65,0 (26,6–175,1)	98,0 (62,6–166)	20,8	–13,6 do 49,5	0,286
IL–8	23,1 (12,6–48,9)	50,3 (21,8–71,2)	11,5	0,56 do 25,5	0,031
IL–2	4,3 (2,5–8,7)	3,7 (1,8–9,2)	–0,3	–1,5 do 0,7	0,437
IL–4	2,1 (0,8–3,8)	2,1 (0,6–3,3)	–0,09	–0,6 do 0,5	0,602
IFN– γ	2,7 (1,9–3,6)	3,1 (2,3–4,5)	0,57	0 do 1,1	0,037
TNF– α	0,7 (0,5–1,6)	1,0 (0,5–2,4)	0,11	–0,08 do 0,39	0,288
<i>Ostali parametri</i>					
Vitamin D ₃ (nmol/L)	28,4 (20,1–42,8)	24,7 (15,6–34,2)	–3,25	–9,9 do 3,2	0,352
<i>Dnevni profil glukoze u krvi (mmol/L)</i>					
GUK 7 sati	8,2 (7,9–10,6)	8,1 (7,9–9,2)	0	–0,6 do 0,3	0,810
GUK 11 sati	9,7 (8,3–11,9)	8,8 (8,1–10,1)	–0,6	–1,8 do 0,3	0,200
GUK 14 sati	11,0 (9,0–13,1)	9,1 (8,6–11,2)	–0,9	–2,2 do 0,2	0,110
GUK 17 sati	10,7 (9,8–13,5)	10,7 (8,1–13,0)	–0,7	–2,1 do 0,5	0,280
GUK 21 sat	11,1 (9,7–12,5)	10,6 (8,5–11,7)	–0,75	–1,9 do 0,5	0,230

Napomene: Statistički značajne *p*-vrijednosti (*p* < 0,05) prikazane su podebljano. **Statistički testovi:** *Mann–Whitney *U* test; [†]Hodges–Lehmannova razlika medijana. **Kratice:** GUK – glukoza u krvi; HbA1c – glikozilirani hemoglobin; HOMA–IR – indeks inzulinske rezistencije; IFN– γ – interferon gama; IQR – interkvartilni raspon; IL – interleukin; JIL – jedinica intenzivnog liječenja; TNF– α – faktor tumorske nekroze alfa.

Tablica 5.41: Razlike u laboratorijskim vrijednostima pri prijemu kod bolesnika premještenih u Jedinicu intenzivnog liječenja

Varijabla (jedinica)	JIL: Ne (<i>n</i> = 107), medijan (IQR)	JIL: Da (<i>n</i> = 37), medijan (IQR)	† Razlika medijana	95 % raspon pouzdanosti (CI)	<i>p</i> -vrijednost*
<i>Hematološki parametri</i>					
Leukociti ($\times 10^9/L$)	6,8 (5,4–10,3)	8,2 (4,8–11,9)	0,1	–1,30 do 1,9	0,866
Eritrociti ($\times 10^{12}/L$)	4,5 (4,0–5,0)	4,7 (4,5–5,0)	0,26	0 do 0,5	0,049
Hemoglobin (g/L)	135 (116,5–143)	140 (128–147)	6	–1,00 do 13	0,096
Hematokrit	0,40 (0,35–0,43)	0,42 (0,40–0,44)	0,02	0,02 do 0,04	0,029
MCV (fL)	88,3 (85,1–92,4)	87,4 (85–91,7)	–0,4	–2,10 do 1,7	0,754
MCHC (g/L)	333 (326–342)	333 (326–341)	–1	–5,0 do 3	0,738
RDW–KV (%)	13,7 (13–14,7)	13,7 (12,9–14,7)	0	–0,5 do 0,5	0,956
Trombociti ($\times 10^9/L$)	200 (147–254,5)	188 (137–215)	–20	–50 do 7	0,156
<i>Diferencijalna krvna slika (%)</i>					
Neutrofili	78 (69–86)	80 (72–85)	2	–2 do 6	0,341
Limfociti	14 (8–20)	12 (8–16)	–2	–5 do 1	0,257
Omjer neutrofili/limfociti (NLR)	5,3 (3,4–11)	6,7 (4,5–10,4)	1,05	–0,69 do 2,6	0,259
Nesegmentirani neutrofili	0 (0–0)	0 (0–0)	0	0 do 0	0,699
Monociti	7 (5–9)	7 (5–9)	0	–2,00 do 1	0,607
Bazofili	0 (0–0)	0 (0–0)	0	0 do 0	0,850
Eozinofili	0 (0–0)	0 (0–0)	0	0 do 0	0,331
<i>Koagulacijski parametri</i>					
Protrombinsko vrijeme (omjer)	1,1 (0,9–1,2)	1,1 (1,0–1,2)	0,03	–0,03 do 0,11	0,335
INR	1,0 (0,9–1,1)	1,0 (0,9–1,0)	–0,02	–0,05 do 0,02	0,400
Fibrinogen (g/L)	6,0 (4,8–7,2)	6,2 (5,7–7,7)	0,60	0 do 1,3	0,081
aPTV (omjer)	0,9 (0,8–1,0)	0,8 (0,8–0,9)	–0,04	–0,09 do 0,01	0,138
D–dimeri (ng/mL)	1339 (792–2486)	1541 (784–3562)	169	–228 do 684	0,408
AT–III (omjer)	1,1 (1,0–1,3)	1,1 (0,9–1,2)	–0,07	–0,15 do 0,02	0,138

Napomene: Statistički značajne *p*-vrijednosti ($p < 0,05$) prikazane su podebljano. Nastavak tablice u Tablici 5.41. **Statistički testovi:** *Mann–Whitney *U* test; †Hodges–Lehmannova razlika medijana. **Kratice:** vidi Tablicu 5.13. JIL – jedinica intenzivnog liječenja.

Tablica 5.41: Razlike u laboratorijskim vrijednostima pri prijemu kod bolesnika premještenih u Jedinicu intenzivnog liječenja (nastavak)

Varijabla (jedinica)	JIL: Ne (<i>n</i> = 107), medijan (IQR)	JIL: Da (<i>n</i> = 37), medijan (IQR)	†Razlika medijana	95 % raspon pouzdanosti (CI)	<i>p</i> -vrijednost*
<i>Biokemijski parametri</i>					
AST (U/L)	46 (36–70,5)	59,5 (38,5–96,5)	10	–2 do 24	0,079
ALT (U/L)	35 (21–50,8)	39,5 (27,8–66,5)	5	–4 do 15	0,249
ALP (U/L)	65 (53–90)	61 (49–76)	–5	–14 do 2	0,146
GGT (U/L)	42 (25,2–96)	37,5 (29,5–93)	–1	–13 do 11	0,916
CK (U/L)	95 (60,5–226,8)	115 (64–383)	21	–14 do 68	0,240
LDH (U/L)	298 (246–404)	405 (314–484,2)	84	39 do 130	<0,001
Urea (mmol/L)	7,3 (5,5–10,8)	7,5 (6,1–11,5)	0,5	–0,90 do 1,8	0,463
Kreatinin (μmol/L)	84 (68–121,5)	89 (76–117)	7	–5 do 20	0,257
Albumini (g/L)	34,1 (31,1–36,5)	33,8 (31–37,4)	0,10	–1,6 do 1,9	0,855
Natrij (mmol/L)	139 (136–141)	138,5 (137,8–141)	0	–2 do 2	0,863
Kalij (mmol/L)	4,0 (3,7–4,4)	4,2 (3,8–4,4)	0	–0,20 do 0,3	0,750
Klor (mmol/L)	101 (96,8–103)	101 (99–103,2)	1	–1,00 do 3	0,615
Glukoza u krvi (mmol/L)	6,9 (6,0–8,6)	8,1 (7,8–9,1)	1,1	0,30 do 1,9	0,005
<i>Upalni i ostali parametri</i>					
CRP (mg/L)	66 (24,6–115,8)	110 (55–143,5)	33	11,9 do 62,5	0,004
PCT (ng/mL)	0,2 (0,1–0,4)	0,2 (0,1–0,3)	0,02	–0,04 do 0,07	0,408
Troponin (ng/L)	19,6 (11,4–54,9)	28,4 (15–61,1)	4,70	–2,8 do 13,4	0,205
IL–6 (pg/mL)	58,4 (25,4–128,4)	73,1 (49,1–166,6)	19,90	–2,3 do 38,9	0,078
Feritin (μg/L)	402,5 (201,6–1026,3)	871,1 (460–1475,5)	313,8	109,4 do 560,4	0,003

Napomene: Statistički značajne *p*-vrijednosti ($p < 0,05$) prikazane su podebljano. Nastavak Tablice 5.41. **Statistički testovi:** *Mann–Whitney *U* test; †Hodges–Lehmannova razlika medijana. **Kratice:** vidi Tablicu 5.13. JIL – jedinica intenzivnog liječenja.

Tablica 5.42: Razlike u kontrolnim laboratorijskim vrijednostima kod bolesnika premještenih u Jedinicu intenzivnog liječenja

Varijabla (jedinica)	JIL: Ne (<i>n</i> = 107), medijan (IQR)	JIL: Da (<i>n</i> = 37), medijan (IQR)	†Razlika medijana	95 % raspon pouzdanosti (CI)	<i>p</i> -vrijednost*
<i>Hematološki parametri</i>					
Leukociti ($\times 10^9/L$)	8,4 (6,1–11,8)	10,6 (7,3–15,7)	2,10	0,7 do 3,6	0,004
Eritrociti ($\times 10^{12}/L$)	4,2 (3,8–4,7)	4,4 (3,9–4,8)	0,07	–0,2 do 0,3	0,64
Hemoglobin (g/L)	127 (112–139)	133 (115–140,5)	1,00	–6 do 9	0,65
Hematokrit	0,40 (0,30–0,40)	0,40 (0,40–0,40)	0,01	0 do 0	0,17
MCV (fL)	88,8 (85,6–92,9)	87,7 (85,2–91,6)	0,40	–1,5 do 2,3	0,67
MCHC (g/L)	333 (322–340)	333 (324–340)	–5,00	–9 do 1	0,03
RDW-KV (%)	13,6 (12,8–15,4)	13,6 (13,2–14,9)	1,00	0,5 do 1,5	<0,001
Trombociti ($\times 10^9/L$)	220 (157–287)	230 (138–262)	–36,00	–66 do 3	0,04
<i>Diferencijalna krvna slika (%)</i>					
Neutrofili	80 (72–87)	87 (80,5–92,5)	7,00	3 do 11	<0,001
Limfociti	12 (7–19)	6 (4–11,5)	–5,00	–7 do 2	<0,001
Omjer neutrofili/limfociti (NLR)	7,0 (3,9–12,3)	12,6 (6,5–20,6)	5,38	3,1 do 8,2	<0,001
Nesegmentirani neutrofili	0 (0–0)	0 (0–0,5)	0,00	0 do 0	<0,001
Monociti	7 (5–9)	5 (4–7)	–2,00	–3 do 1	<0,001
Bazofili	0 (0–0)	0 (0–0)	0,00	0 do 0	0,73
Eozinofili (min–maks)	0 (0–8)	0 (0–1)	0,00	0 do 0	0,01
<i>Koagulacijski parametri</i>					
Protrombinsko vrijeme (omjer)	1,1 (0,9–1,2)	1,1 (1,0–1,2)	–0,06	–0,1 do 0	0,11
INR	1,0 (0,9–1,1)	1,0 (0,9–1,0)	0,03	0 do 0,1	0,15
Fibrinogen (g/L)	5,6 (4,3–6,6)	6,2 (5,5–7,1)	0,40	–0,2 do 1	0,22
aPTV (omjer)	0,8 (0,8–1,0)	0,8 (0,7–0,9)	0,02	0 do 0,1	0,37
D–dimeri (ng/mL)	1268 (745–2819)	1522 (857–5211)	681,50	233 do 880	0,002
AT–III (omjer)	1,1 (1,0–1,2)	1,0 (0,9–1,2)	–0,10	–0,2 do 0	0,004

Napomene: Statistički značajne *p*-vrijednosti ($p < 0,05$) prikazane su podebljano. Nastavak tablice u Tablici 5.42. **Statistički testovi:** *Mann–Whitney *U* test; **Kratice:** vidi Tablicu 5.13. JIL – jedinica intenzivnog liječenja.

Tablica 5.42: Razlike u kontrolnim laboratorijskim vrijednostima kod bolesnika premještenih u Jedinicu intenzivnog liječenja (nastavak)

Varijabla (jedinica)	JIL: Ne (<i>n</i> = 107), medijan (IQR)	JIL: Da (<i>n</i> = 37), medijan (IQR)	† Razlika medijana	95 % raspon pouzdanosti (CI)	<i>p</i> -vrijednost*
<i>Biokemijski parametri</i>					
AST (U/L)	38,5 (28,8–54,3)	50 (37–84,5)	13,00	4 do 33	<0,001
ALT (U/L)	37 (24–63)	46 (29,5–73,5)	1,00	–9 do 10	0,87
ALP (U/L)	62,5 (48,8–95)	58 (49–68,5)	1,00	–6 do 9	0,73
GGT (U/L)	48,5 (29,3–93,8)	46 (29–104)	–3,00	–16 do 9	0,55
CK (U/L)	75 (45–134,3)	128 (54–238,5)	43,00	16 do 55	<0,001
LDH (U/L)	278 (206,5–365,5)	450 (376,5–592,5)	156,00	103 do 210	<0,001
Urea (mmol/L)	8,2 (6,0–12,1)	9,6 (7,2–13,3)	2,80	1,2 do 4,8	<0,001
Kreatinin (μmol/L)	74 (62–101)	86 (66,5–107)	16,00	5 do 29	<0,001
Albumini (g/L)	31 (28,7–32,6)	30 (27,3–31,6)	–1,80	–3,1 do 0,5	<0,001
Natrij (mmol/L)	141 (138,3–142,8)	141 (138–144,0)	2,00	0 do 4	0,04
Kalij (mmol/L)	4,1 (3,7–4,4)	4,0 (3,6–4,3)	–0,10	–0,3 do 0,2	0,59
Klor (mmol/L)	103 (100–107)	104,5 (103–107,8)	3,00	0 do 5	0,04
Glukoza u krvi (mmol/L)	7,1 (5,3–8,3)	9,0 (7,8–10,0)	1,60	0,7 do 2,6	<0,001
<i>Upalni i ostali parametri</i>					
CRP (mg/L)	40,1 (13,7–85,0)	96,3 (57,2–145,3)	54,25	31,9 do 96,2	<0,001
PCT (ng/mL)	0,1 (0,1–0,3)	0,2 (0,1–0,6)	0,15	0,1 do 0,3	<0,001
Troponin (ng/L)	17,6 (11,8–60,2)	24,4 (15,9–61,6)	18,10	8,4 do 4,1	<0,001
IL-6 (pg/mL)	24,2 (11,2–63,5)	61,9 (27,8–115,5)	43,55	26 do 8,3	<0,001
Feritin (μg/L)	422,4 (204,4–892,3)	1113,7 (483,1–1603,5)	266,50	29,9 do 9,5	0,02

Napomene: Statistički značajne *p*-vrijednosti (*p* < 0,05) prikazane su podebljano. Nastavak Tablice 5.42. **Statistički testovi:** *Mann–Whitney *U* test; †Hodges–Lehmannova razlika medijana. **Kratice:** vidi Tablicu 5.13. JIL – jedinica intenzivnog liječenja.

Tablica 5.43: Utjecaj kliničkih, metaboličkih i laboratorijskih parametara na vjerojatnost premještanja u Jedinicu intenzivnog liječenja – bivarijatna i multivarijatna logistička regresija

Varijabla	Regresijski koeficijent β	Wald	p -vrijednost	Omjer izgleda (OR)	95 % raspon pouzdanosti (CI)
Bivarijatna logistička regresija					
<i>Klinički parametri pri prijemu</i>					
Dob (godine)	0,01	0,09	0,76	1,004	0,98 do 1,03
Duljina hospitalizacije (dani)	0,12	9,57	0,002	1,12	1,04 do 1,21
Dan bolesti pri prijemu	0,09	4,05	0,04	1,10	1,003 do 1,21
BMI (kg m^{-2})	0,09	5,24	0,02	1,10	1,01 do 1,19
SpO ₂ (%)	−0,08	8,25	0,004	0,92	0,87 do 0,97
HOMA-IR	0,02	0,21	0,21	1,02	0,99 do 1,06
Pleuralni izljev	1,17	8,82	0,003	3,24	1,49 do 7,04
CURB-65 (bodovi)	0,21	1,55	0,21	1,23	0,89 do 1,70
qSOFA (bodovi)	0,12	0,28	0,59	1,13	0,72 do 1,76
<i>Laboratorijski parametri pri prijemu</i>					
HbA1c (mmol/mol)	−0,01	0,14	0,71	0,98	0,93 do 1,05
LDH (U/L)	0,00	1,18	0,28	1,000	0,99 do 1,003
CRP (mg/L)	0,005	4,68	0,03	1,005	1,001 do 1,008
IL-6 (pg/mL)	−0,001	0,69	0,41	0,99	0,99 do 1,001
IL-8 (pg/mL)	0,006	1,77	0,18	1,01	0,99 do 1,01
IFN- γ (pg/mL)	0,07	2,91	0,09	1,08	0,98 do 1,17
TNF- α (pg/mL)	0,09	0,74	0,39	1,10	0,88 do 1,38
Hematokrit	−0,34	0,08	0,77	0,72	0,08 do 6,61
NLR	0,003	0,01	0,91	1,003	0,95 do 1,05
Fibrinogen (g/L)	0,15	2,49	0,11	1,16	0,96 do 1,40
Feritin ($\mu\text{g/L}$)	0,00	1,87	0,17	1,000	0,99 do 1,001
Glukoza u krvi (mmol/L)	0,07	1,69	0,19	1,07	0,97 do 1,19
<i>Kontrolni laboratorijski parametri</i>					
Neutrofili (%)	0,05	6,12	0,01	1,05	1,01 do 1,09
Monociti (%)	−0,18	6,17	0,01	0,83	0,71 do 0,96
NLR	0,03	4,91	0,03	1,03	1,003 do 1,05
D-dimeri (ng/mL)	0,000	4,15	0,04	1,0001	1,00 do 1,001
aPTV (omjer)	−1,83	1,81	0,18	0,16	0,01 do 2,31
Fibrinogen (g/L)	0,22	4,14	0,04	1,24	1,01 do 1,53
LDH (U/L)	0,01	18,04	<0,001	1,01	1,003 do 1,01
AST (U/L)	0,002	0,52	0,47	1,002	0,99 do 1,008
CRP (mg/L)	0,01	12,60	<0,001	1,01	1,01 do 1,02
PCT (ng/mL)	0,47	4,63	0,03	1,60	1,04 do 2,46
IL-6 (pg/mL)	−0,001	0,058	0,81	0,99	0,99 do 1,002
Feritin ($\mu\text{g/L}$)	0,001	7,24	0,007	1,001	1,0001 do 1,001
Natrij (mmol/L)	−0,001	0,0002	0,98	0,99	0,88 do 1,13
Glukoza u krvi (mmol/L)	0,14	5,46	0,02	1,15	1,02 do 1,30
Multivarijatna logistička regresija					
Duljina hospitalizacije (dani)	0,11	6,52	0,01	1,12	1,03 do 1,22
BMI (kg m^{-2})	0,12	5,46	0,02	1,12	1,02 do 1,24
LDH – kontrolni (U/L)	0,006	12,91	<0,001	1,01	1,003 do 1,009
CRP – kontrolni (mg/L)	0,01	7,81	0,005	1,01	1,003 do 1,02
Konstanta	−8,45	22,50	<0,001	—	—

Napomene: Statistički značajne p -vrijednosti ($p < 0,05$) prikazane su podebljano. **Kratice:** aPTV – aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme; AST – aspartat-aminotransferaza; CRP – C-reaktivni protein; CURB-65 – bodovni sustav za procjenu težine pneumonije; HbA1c – glikozilirani hemoglobin; HOMA-IR – indeks inzulinske rezistencije; IFN- γ – interferon gama; IL – interleukin; BMI – indeks tjelesne mase; JIL – jedinica intenzivnog liječenja; LDH – laktat dehidrogenaza; NLR – omjer neutrofila i limfocita; OR – omjer izgleda; PCT – prokalcitonin; qSOFA – brzi sustav za procjenu organskog zatajenja; SpO₂ – periferna saturacija kisikom; TNF- α – faktor tumorske nekroze alfa.

Grubišić, Barbara (2026) *Molekularni mehanizmi uključeni u akutne i kronične poremećaje kontrole glikemije tijekom SARS-CoV-2 infekcije*, Doktorska disertacija, UNIOS | MEFOS, Osijek

Tablica 5.44: Vrijednosti ROC krivulje odabranih parametara s obzirom na vjerojatnost premještanja u Jedinicu intenzivnog liječenja

Varijabla	AUC	95 % CI	Osjetljivost (%)	Specifičnost (%)	Točka razlučivanja	Youdenov indeks	<i>p</i> -vrijednost
Duljina hospitalizacije (dani)	0,670	0,586–0,746	59,5	70,1	>10	0,296	0,001
BMI (kg m^{-2})	0,615	0,530–0,695	51,4	72,9	>26,99	0,243	0,035
LDH – kontrolni (U/L)	0,824	0,751–0,882	70,5	86,5	>341	0,569	<0,001
CRP – kontrolni (mg/L)	0,739	0,659–0,808	91,9	44,9	>26	0,368	<0,001

Napomene: Statistički značajne *p*-vrijednosti ($p < 0,05$) prikazane su podebljano. $\text{AUC} \geq 0,600$ posebno je istaknuto podebljavanjem. **Kratice:** AUC – površina ispod ROC krivulje; CI – raspon pouzdanosti; CRP – C-reaktivni protein; BMI – indeks tjelesne mase; JIL – jedinica intenzivnog liječenja; LDH – laktat dehidrogenaza.

5.7.3.2. Povezanost glikemijskog statusa, proupalnih citokina i ostalih laboratorijskih pokazatelja s prolongiranom hospitalizacijom

Trajanje bolničkog liječenja bilo je statistički značajno dulje u bolesnika disglekemijske skupine u usporedbi s normoglekemijskom skupinom (medijan 10 [8–14] nasuprot 8 [6–12] dana; $p = 0,005$), što upućuje na nepovoljniji klinički tijek u disglekemijskoj skupini. Kako bi se dodatno razjasnili čimbenici povezani s produljenim liječenjem, provedena je zasebna analiza prolongirane hospitalizacije definirana pragom ≥ 10 dana. Bolesnici s prolongiranom hospitalizacijom imali su nepovoljniji klinički profil pri prijemu: viši indeks tjelesne mase (26,2 [23,9–29,1] nasuprot 24,5 [22,0–26,8] kg m^{-2} ; $p = 0,004$) i nižu saturaciju kisikom (87 % [83–90] nasuprot 90 % [85–95,3]; $p = 0,02$) (Tablica 5.45).

Uočeno je da su imali značajno viši HOMA-IR (4,9 [2,3–7,3] nasuprot 2,7 [1,5–6,6]; $p = 0,009$), dok se HbA1c, inzulin i dnevni profili glikemije nisu značajno razlikovali. Što se tiče proupalnih citokina, vrijednosti IL-6, IL-8, IL-2, IL-4, IFN- γ i TNF- α pri prijemu nisu se značajno razlikovale između skupina (< 10 nasuprot ≥ 10 dana), što sugerira da sama koncentracija citokina pri prijemu nije dovoljna za predviđanje produljenog boravka u bolnici (Tablica 5.46). U rutinskim laboratorijskim parametrima pri prijemu, prolongirana hospitalizacija je bila povezana s višim vrijednostima eritrocita ($p = 0,03$), hemoglobina ($p = 0,01$) i hematokrita ($p = 0,01$), te višim vrijednostima fibrinogena ($p = 0,02$), GGT-a ($p = 0,02$), LDH ($p < 0,001$) i CRP-a ($p = 0,03$). Ovi nalazi upućuju na snažniji upalno-tkivni odgovor i izraženiji prokoagulantni profil u bolesnika s duljim liječenjem (Tablica 5.47). Zanimljivo je da su se odstupanja u parametrima crvene krvne loze, uz više vrijednosti leukocita, LDH, GGT-a i glukoze u krvi, statistički značajno održala i u kontrolnim laboratorijskim nalazima praćenima tijekom hospitalizacije (Tablica 5.48).

Radi identifikacije prediktora produljene hospitalizacije provedena je logistička regresijska analiza. Bivarijatnim modelom kao značajni pokazali su se BMI (OR 1,15; $p = 0,003$), fibrinogen (OR 1,22; $p = 0,02$), protrombinsko vrijeme (OR 4,44; $p = 0,03$) i CRP pri prijemu (OR 1,004; $p = 0,04$), dok citokini nisu pokazali značajnu prediktivnost. U multivarijatnom modelu su se izdvojili indeks tjelesne mase i kontrolne vrijednosti hematokrita kao neovisni prediktori ovog ishoda (Tablica 5.49). Njihova umjerena diskriminacijska sposobnost je dodatno potvrđena ROC

analizom (Tablica 5.50).

Tablica 5.45: Razlike u kliničkom nalazu pri prijemu s obzirom na prolongiranu hospitalizaciju

Varijabla (jedinica)	<10 dana (<i>n</i> = 74), medijan (IQR)	≥10 dana (<i>n</i> = 70), medijan (IQR)	†Razlika medijana	95 % raspon pouzdanosti (CI)	<i>p</i> -vrijednost*
Dob (godine)	75 (62–84)	74 (63–81)	–1	–5 do 3	0,56
Duljina hospitalizacije (dani)	7 (5–8)	13,5 (11–16)	7	6 do 8	<0,001
Dan bolesti pri prijemu	7 (5–11)	8 (5,8–10)	1	–1 do 2	0,42
<i>Hemodinamski i respiratorni parametri</i>					
Sistolički tlak (mmHg)	110 (100–120)	120 (110–120)	5	0 do 10	0,03
Dijastolički tlak (mmHg)	70 (60–80)	70 (70–80)	0	0 do 10	0,11
Puls (otkucaja min ^{–1})	88 (79,5–94)	85,5 (76,5–91,3)	–3	–7 do 2	0,21
SpO ₂ (%)	90 (85–95,3)	87 (83–90)	–2	–5 do 0	0,02
<i>Antropometrija i klinički bodovni sustavi</i>					
BMI (kg m ^{–2})	24,5 (22,0–26,8)	26,2 (23,9–29,1)	1,85	0,51 do 3,05	0,004
qSOFA (bodovi)	0 (0–1)	1 (0–1)	0	0 do 0	0,59
CURB–65 (bodovi)	2 (1–3)	2 (1–3)	0	0 do 0	0,93

Napomene: Statistički značajne *p*-vrijednosti (*p* < 0,05) prikazane su podebljano. **Statistički testovi:** *Mann–Whitney *U* test; †Hodges–Lehmannova razlika medijana. **Kratice:** CURB–65 – bodovni sustav za procjenu težine pneumonije; IQR – interkvartilni raspon; BMI – indeks tjelesne mase; qSOFA – brzi sustav za procjenu organskog zatajenja; SpO₂ – periferna saturacija kisikom.

Tablica 5.46: Razlike u metaboličkim i upalnim biomarkerima pri prijemu s obzirom na prolongiranu hospitalizaciju

Varijabla (jedinica)	<10 dana (<i>n</i> = 74), medijan (IQR)	≥10 dana (<i>n</i> = 70), medijan (IQR)	[†] Razlika medijana	95 % raspon pouzdanosti (CI)	<i>p</i> -vrijednost*
<i>Metabolički parametri</i>					
HbA1c (mmol/mol)	38,0 (28,8–44,0)	30,5 (24,5–39,0)	–5	–10 do 0	0,10
HbA1c (%)	5,5 (4,8–6,2)	5,1 (4,3–5,7)	–0,4	–0,8 do 0,10	0,13
Inzulin (mIU/L)	10,1 (7,0–18,1)	13,7 (9,4–19,8)	0	0 do 0	0,33
HOMA–IR	2,7 (1,5–6,6)	4,9 (2,3–7,3)	1,1	0,28 do 2,3	0,009
<i>Proupalni citokini (pg/mL)</i>					
IL–6	74,1 (35,4–181,6)	87,8 (31,9–169,8)	–0,4	–25,2 do 27,3	0,96
IL–8	23,5 (12,5–52,0)	28,9 (12,9–69,4)	3,33	–3,15 do 11,3	0,30
IL–2	4,3 (2,1–8,3)	4,4 (2,0–10,4)	0,2	–0,67 do 15	0,68
IL–4	2,1 (1,0–3,7)	2,1 (0,6–3,7)	–0,09	–0,6 do 0,3	0,59
IFN– γ	2,8 (2,0–3,6)	2,8 (2,1–4,1)	0,1	–0,37 do 0,58	0,72
TNF– α	0,7 (0,4–1,4)	0,9 (0,5–1,9)	0,09	–0,06 do 0,28	0,26
<i>Ostali parametri</i>					
Vitamin D ₃ (nmol/L)	25,9 (15,5–40,1)	28,0 (21,1–45,5)	3,9	–1,4 do 9,5	0,16
<i>Dnevni profil glukoze u krvi (mmol/L)</i>					
GUK 7 sati	8,5 (7,9–11,5)	8,1 (7,9–9,9)	–0,1	–0,8 do 0,1	0,37
GUK 11 sati	9,8 (8,3–12,2)	8,9 (8,1–11,4)	–0,4	–1,4 do 0,5	0,39
GUK 14 sati	10,0 (8,3–13,4)	10,5 (9,0–12,4)	0,2	–0,9 do 1,4	0,71
GUK 17 sati	10,5 (8,1–13,7)	10,9 (9,6–12,8)	0,4	–1,0 do 1,6	0,48
GUK 21 sat	10,7 (8,7–12,2)	10,8 (8,9–12,4)	0,3	–0,9 do 1,6	0,55

Napomene: Statistički značajne *p*-vrijednosti (*p* < 0,05) prikazane su podebljano. **Statistički testovi:** *Mann–Whitney *U* test; [†]Hodges–Lehmannova razlika medijana. **Kratice:** GUK – glukoza u krvi; HbA1c – glikozilirani hemoglobin; HOMA–IR – indeks inzulinske rezistencije; IFN– γ – interferon gama; IQR – interkvartilni raspon; IL – interleukin; TNF– α – faktor tumorske nekroze alfa.

Tablica 5.47: Razlike u laboratorijskim vrijednostima pri prijemu s obzirom na prolongiranu hospitalizaciju

Varijabla (jedinica)	<10 dana (<i>n</i> = 74), medijan (IQR)	≥10 dana (<i>n</i> = 70), medijan (IQR)	[†] Razlika medijana	95 % raspon pouzdanosti (CI)	<i>p</i> -vrijednost*
<i>Hematološki parametri</i>					
Leukociti ($\times 10^9/L$)	8,2 (5,3–10,8)	6,8 (5,2–9,6)	–0,60	–2 do 0,5	0,29
Eritrociti ($\times 10^{12}/L$)	4,5 (3,8–4,9)	4,6 (4,3–5,0)	0,24	0 do 0,5	0,03
Hemoglobin (g/L)	131 (113,5–141,8)	139 (128,0–146,3)	8,00	2 do 14	0,01
Hematokrit	0,40 (0,30–0,40)	0,40 (0,40–0,40)	0,02	0 do 0	0,01
MCV (fL)	88,6 (85,5–92,7)	87,5 (84,5–92,2)	–0,80	–2,5 do 1	0,37
MCHC (g/L)	332 (322,8–341)	333 (326,0–342,3)	2,00	–2 do 6	0,31
RDW–KV (%)	13,8 (13,2–14,8)	13,6 (12,9–14,7)	–0,20	–0,7 do 0,2	0,41
Trombociti ($\times 10^9/L$)	196,5 (143,5–252,3)	190,5 (137,5–250,3)	–10,00	–36 do 5	0,41
<i>Diferencijalna krvna slika (%)</i>					
Neutrofili	78 (69–87,3)	78 (70–85)	–1,00	–4 do 3	0,67
Limfociti	13,5 (8–20)	12 (9–19,5)	0,00	–3 do 3	0,94
Omjer neutrofili/limfociti (NLR)	5,5 (3,5–11,1)	6,2 (3,6–9,7)	–0,17	–1,6 do 1,4	0,82
Nesegmentirani neutrofili	0 (0–0)	0 (0–0)	0,00	0 do 0	0,04
Monociti	7 (5–9)	7 (4,5–10)	0,00	–1 do 1	0,76
Bazofili	0 (0–0)	0 (0–0)	0,00	0 do 0	0,86
Eozinofili	0 (0–0)	0 (0–0)	0,00	0 do 0	0,90
<i>Koagulacijski parametri</i>					
Protrombinsko vrijeme (omjer)	1,1 (0,9–1,2)	1,1 (1,0–1,3)	0,07	0 do 0,1	0,05
INR	1,0 (0,9–1,1)	1,0 (0,9–1,0)	–0,03	–0,1 do 0	0,10
Fibrinogen (g/L)	5,8 (4,8–7,1)	6,3 (5,6–7,8)	0,70	0,1 do 1,3	0,02
aPTV (omjer)	0,9 (0,8–1,0)	0,9 (0,8–1,0)	0,00	–0,1 do 0	0,84
D–dimeri (ng/mL)	1428,5 (796,3–2615,5)	1332 (744,5–3952,5)	–72,50	–437 do 202	0,70
AT–III (omjer)	1,1 (0,9–1,2)	1,1 (1,0–1,3)	0,03	0 do 0,1	0,31

Napomene: Statistički značajne *p*-vrijednosti ($p < 0,05$) prikazane su podebljano. Nastavak tablice u Tablici 5.47. **Statistički testovi:** *Mann–Whitney *U* test; [†]Hodges–Lehmannova razlika medijana. **Kratice:** vidi Tablicu 5.13.

Tablica 5.47: Razlike u laboratorijskim vrijednostima pri prijemu s obzirom na prolongiranu hospitalizaciju (nastavak)

Varijabla (jedinica)	<10 dana (<i>n</i> = 74), medijan (IQR)	≥10 dana (<i>n</i> = 70), medijan (IQR)	[†] Razlika medijana	95 % raspon pouzdanosti (CI)	<i>p</i> -vrijednost*
<i>Biokemijski parametri</i>					
AST (U/L)	46 (31,5–70)	49 (39–84)	7,00	–2 do 16	0,12
ALT (U/L)	35 (19,5–52)	38 (23–57,5)	4,00	–4 do 14	0,31
ALP (U/L)	63,5 (54–86,5)	64 (49–83)	–3,00	–10 do 5	0,41
GGT (U/L)	37 (20–90)	53 (31–103,5)	12,00	2 do 22	0,02
CK (U/L)	82 (55,5–274)	120 (76,8–256,8)	24,00	–6 do 39	0,11
LDH (U/L)	292,5 (230,8–403,8)	357 (279–460)	61,00	22 do 109	<0,001
Urea (mmol/L)	7,2 (5,5–10,2)	7,6 (5,5–12,0)	0,50	–0,8 do 1,8	0,44
Kreatinin (μmol/L)	83 (68–118,3)	86 (75,5–124,3)	6,00	–5 do 16	0,27
Albumini (g/L)	34,1 (30,8–36,5)	33,8 (31,1–37,4)	0,00	–1,5 do 1,5	0,99
Natrij (mmol/L)	139 (137–141)	138 (136–141)	–1,00	–2 do 1	0,49
Kalij (mmol/L)	4,1 (3,7–4,3)	4,0 (3,7–4,5)	0,00	–0,2 do 0,2	0,79
Klor (mmol/L)	101,5 (99–103,8)	100 (98,3–102)	–1,00	–3 do 1	0,22
Glukoza u krvi (mmol/L)	7,1 (6,2–8,2)	8,1 (6,3–9,3)	0,70	0 do 1,4	0,05
<i>Upalni i ostali parametri</i>					
CRP (mg/L)	72,6 (21,9–112,3)	88,6 (43,1–140,7)	20,30	1,5 do 9	0,03
PCT (ng/mL)	0,2 (0,1–0,4)	0,2 (0,1–0,3)	–0,01	–0,1 do 0	0,60
Troponin (ng/L)	22,9 (11,9–75,6)	23,8 (12,1–38,9)	–0,40	–7,1 do 5,5	0,90
IL–6 (pg/mL)	61,8 (27,1–145,2)	64,0 (33,6–137,0)	2,35	–18,5 do 9,6	0,80
Feritin (μg/L)	436,7 (188,4–1347,1)	594,2 (319,1–1114)	72,80	–89,5 do 0,9	0,31

Napomene: Statistički značajne *p*-vrijednosti (*p* < 0,05) prikazane su podebljano. Nastavak Tablice 5.47. **Statistički testovi:** *Mann–Whitney *U* test; [†]Hodges–Lehmannova razlika medijana. **Kratice:** vidi Tablicu 5.13.

Tablica 5.48: Razlike u kontrolnim laboratorijskim vrijednostima s obzirom na prolongiranu hospitalizaciju

Varijabla (jedinica)	<10 dana (<i>n</i> = 74), medijan (IQR)	≥10 dana (<i>n</i> = 70), medijan (IQR)	[†] Razlika medijana	95 % raspon pouzdanosti (CI)	<i>p</i> -vrijednost*
<i>Hematološki parametri</i>					
Leukociti ($\times 10^9/L$)	7,9 (5,8–11,7)	9,9 (7,1–13,0)	1,45	0,1 do 2,8	0,03
Eritrociti ($\times 10^{12}/L$)	4,1 (3,7–4,7)	4,5 (4,0–4,8)	0,27	0 do 0,5	0,02
Hemoglobin (g/L)	122 (106,8–135,3)	133 (115,8–142,3)	9,00	2 do 21	0,01
Hematokrit	0,40 (0,30–0,40)	0,40 (0,40–0,40)	0,03	0 do 0	<0,001
MCV (fL)	88,3 (85,6–93,2)	88,7 (85,3–91,9)	–0,40	–2,2 do 1,4	0,67
MCHC (g/L)	332 (321–339)	333,5 (325–340)	1,00	–3 do 5	0,57
RDW–KV (%)	13,7 (12,9–15,1)	13,6 (12,8–15,0)	–0,10	–0,6 do 0,4	0,58
Trombociti ($\times 10^9/L$)	214,5 (145,8–283,3)	230 (168,5–281,5)	14,00	–16 do 3	0,36
<i>Diferencijalna krvna slika (%)</i>					
Neutrofili	79,5 (72–87)	84 (76–89,3)	3,00	0 do 6	0,07
Limfociti	11,5 (7–18,3)	9,5 (5–14)	–2,00	–4 do 1	0,13
Omjer neutrofili/limfociti (NLR)	7,1 (4,0–12,5)	8,6 (5,1–15,6)	1,32	–0,7 do 3,5	0,19
Nesegmentirani neutrofili	0 (0–0)	0 (0–0)	0,00	0 do 0	0,87
Monociti	7 (5–8)	5 (4–8)	–1,00	–2 do 0	0,14
Bazofili	0 (0–0)	0 (0–0)	0,00	0 do 0	0,28
Eozinofili	0 (0–0)	0 (0–0)	0,00	0 do 0	0,29
<i>Koagulacijski parametri</i>					
Protrombinsko vrijeme (omjer)	1,1 (0,9–1,2)	1,1 (1,0–1,2)	0,02	0 do 0,1	0,58
INR	1,0 (0,9–1,1)	1,0 (0,9–1,0)	–0,01	0 do 0	0,76
Fibrinogen (g/L)	5,6 (4,5–6,6)	6,1 (4,7–6,9)	0,40	–0,1 do 1	0,12
aPTV (omjer)	0,8 (0,8–0,9)	0,8 (0,7–0,9)	–0,04	–0,1 do 0,01	0,08
D–dimeri (ng/mL)	1402 (824,5–2519)	1412 (741–4846,5)	117,00	–215 do 309	0,49
AT–III (omjer)	1,1 (0,9–1,2)	1,1 (0,9–1,2)	0,02	0 do 0,1	0,58

Napomene: Statistički značajne *p*-vrijednosti ($p < 0,05$) prikazane su podebljano. Nastavak tablice u Tablici 5.48. **Statistički testovi:** *Mann–Whitney *U* test; [†]Hodges–Lehmannova razlika medijana. **Kratice:** vidi Tablicu 5.13.

Tablica 5.48: Razlike u kontrolnim laboratorijskim vrijednostima s obzirom na prolongiranu hospitalizaciju (nastavak)

Varijabla (jedinica)	<10 dana (<i>n</i> = 74), medijan (IQR)	≥10 dana (<i>n</i> = 70), medijan (IQR)	[†] Razlika medijana	95 % raspon pouzdanosti (CI)	<i>p</i> -vrijednost*
<i>Biokemijski parametri</i>					
AST (U/L)	38 (28,5–57)	44 (30–66)	3,00	–5 do 9	0,50
ALT (U/L)	38 (21,8–62,3)	39 (28–72,5)	5,00	–4 do 3	0,28
ALP (U/L)	59,5 (50–79)	63 (47,5–94)	0,00	–7 do 8	0,92
GGT (U/L)	43 (24,3–87,8)	55 (34,5–109,5)	11,00	0 do 22	0,05
CK (U/L)	80,5 (44,5–151,3)	85 (53,5–173,5)	7,00	–13 do 28	0,46
LDH (U/L)	268 (194,5–410)	362 (276,5–451,5)	77,00	34 do 23	0,001
Urea (mmol/L)	8,0 (5,9–13,1)	8,8 (6,4–12,0)	0,50	–0,8 do 1,9	0,44
Kreatinin (μmol/L)	76 (61–101,5)	74 (65–107,5)	3,00	–6 do 12	0,48
Albumini (g/L)	31 (28,6–32,5)	30,4 (28,3–32,7)	–0,10	–1,2 do 1,2	0,91
Natrij (mmol/L)	141 (139–143)	140 (138–142)	–1,00	–3 do 1	0,23
Kalij (mmol/L)	4,1 (3,7–4,4)	3,9 (3,5–4,4)	–0,10	–0,3 do 0,2	0,41
Klor (mmol/L)	104 (101,3–107)	103 (100–106)	–1,00	–3 do 1	0,20
Glukoza u krvi (mmol/L)	7,1 (5,2–8,6)	8,1 (6,0–10,2)	1,10	0,3 do 2,2	<0,001
<i>Upalni i ostali parametri</i>					
CRP (mg/L)	54 (14,4–90,6)	60 (17,2–110,7)	6,35	–6,3 do 23,8	0,31
PCT (ng/mL)	0,1 (0,1–0,5)	0,1 (0,1–0,2)	–0,01	–0,1 do 0	0,43
Troponin (ng/L)	18,8 (9,9–112,3)	21,9 (13,1–47,1)	0,70	–6,3 do 6,1	0,80
IL–6 (pg/mL)	31,4 (13,5–68,8)	32 (13,4–90)	0,60	–10,4 do 11,9	0,91
Feritin (μg/L)	430,7 (196,8–1533)	620 (330,6–1242)	84,25	–63,8 do 57	0,25

Napomene: Statistički značajne *p*-vrijednosti (*p* < 0,05) prikazane su podebljano. Nastavak Tablice 5.48. **Statistički testovi:** *Mann–Whitney *U* test; [†]Hodges–Lehmannova razlika medijana. **Kratice:** vidi Tablicu 5.13.

Tablica 5.49: Predviđanje vjerojatnosti prolongirane hospitalizacije – bivarijatna i multivarijatna logistička regresija

Varijabla	Regresijski koeficijent β	Wald	p -vrijednost	Omjer izgleda (OR)	95 % raspon pouzdanosti (CI)
Bivarijatna logistička regresija					
<i>Klinički parametri pri prijemu</i>					
Sistolički tlak (mmHg)	0,02	1,54	0,21	1,02	0,99 do 1,04
Dijastolički tlak (mmHg)	0,03	2,34	0,13	1,03	0,99 do 1,07
BMI (kg m^{-2})	0,14	9,14	0,003	1,15	1,05 do 1,26
SpO ₂ (%)	−0,03	2,01	0,16	0,97	0,92 do 1,01
HOMA-IR	−0,003	0,85	0,03	0,99	0,97 do 1,03
<i>Laboratorijski parametri pri prijemu</i>					
HbA1c (mmol/mol)	−0,05	2,62	0,11	0,96	0,90 do 1,01
Hematokrit	6,94	5,44	0,02	7,60	3,03 do 353,01
Nesegmentirani neutrofili (%)	0,24	3,01	0,08	1,27	0,97 do 1,66
Fibrinogen (g/L)	0,20	5,10	0,02	1,22	1,03 do 1,45
Protrombinsko vrijeme (omjer)	1,49	4,92	0,03	4,44	1,19 do 16,5
GGT (U/L)	0,00	0,001	0,98	1,000	0,99 do 1,004
LDH (U/L)	0,002	2,73	0,09	1,002	0,99 do 1,003
CRP (mg/L)	0,004	4,07	0,04	1,004	1,0001 do 1,01
IL-6 (pg/mL)	−0,001	0,25	0,62	0,99	0,99 do 1,001
IFN- γ (pg/mL)	0,01	0,49	0,48	1,01	0,98 do 1,04
TNF- α (pg/mL)	−0,001	0,0001	0,99	0,99	0,81 do 1,23
NLR	−0,01	0,22	0,64	0,99	0,95 do 1,04
Feritin ($\mu\text{g/L}$)	−0,001	0,09	0,75	0,99	0,99 do 1,0003
Glukoza u krvi (mmol/L)	0,06	1,38	0,24	1,06	0,96 do 1,18
<i>Kontrolni laboratorijski parametri</i>					
Hemoglobin (g/L)	0,02	3,96	0,04	1,02	1,001 do 1,03
Hematokrit – kontrolni	8,65	6,70	0,009	7,20	8,18 do 400,8
Neutrofili (%)	0,006	0,29	0,59	1,01	0,98 do 1,03
NLR	−0,003	0,09	0,76	0,99	0,98 do 1,02
GGT (U/L)	0,001	0,06	0,81	1,0004	0,99 do 1,004
LDH (U/L)	−0,001	0,04	0,84	0,99	0,99 do 1,001
Glukoza u krvi (mmol/L)	0,14	5,34	0,02	1,15	1,02 do 1,29
Multivarijatna logistička regresija					
BMI (kg m^{-2})	0,13	7,25	0,007	1,13	1,03 do 1,24
Hematokrit – kontrolni	8,05	5,18	0,02	6,20	3,05 do 319,3
<i>Konstanta</i>	−6,40	12,80	<0,001	—	—

Napomene: Statistički značajne p -vrijednosti ($p < 0,05$) prikazane su podebljano. **Kratice:** CRP – C-reaktivni protein; GGT – gama-glutamiltransferaza; HbA1c – glikozilirani hemoglobin; HOMA-IR – indeks inzulinske rezistencije; IFN- γ – interferon gama; IL-6 – interleukin 6; BMI – indeks tjelesne mase; LDH – laktat dehidrogenaza; NLR – omjer neutrofila i limfocita; OR – omjer izgleda; SpO₂ – periferna saturacija kisikom; TNF- α – faktor tumorske nekroze alfa.

Tablica 5.50: Vrijednosti ROC krivulje odabranih parametara s obzirom na vjerojatnost prolongirane hospitalizacije

Varijabla	AUC	95 % CI	Osjetljivost (%)	Specifičnost (%)	Točka razlučivanja	Youdenov indeks	<i>p</i> -vrijednost
BMI (kg m ⁻²)	0,641	0,556–0,719	50,0	72,9	>26,23	0,230	0,002
Hematokrit – kontrolni	0,647	0,563–0,724	68,9	62,9	>0,388	0,318	0,002

Napomene: Statistički značajne *p*-vrijednosti ($p < 0,05$) prikazane su podebljano. $AUC \geq 0,600$ posebno je istaknuto podebljanjem. Prikazane su samo varijable iz multivarijatnog modela (Tablica 5.49). **Kratice:** AUC – površina ispod ROC krivulje; CI – raspon pouzdanosti; BMI – indeks tjelesne mase.

5.7.3.3. Povezanost glikemijskog statusa, proupalnih citokina i ostalih laboratorijskih pokazatelja sa smrtnim ishodom

U cilju utvrđivanja prediktora smrtnog ishoda primijenjena je logistička regresija. Bivarijatna analiza identificirala je više varijabli povezanih sa smrtnim ishodom (Tablica 5.51). U multivarijatnom modelu kao neovisni prediktori smrtnog ishoda izdvojili su se dob (OR 1,06; 95 % CI 1,01–1,10; $p = 0,01$), saturacija kisikom (SpO₂) pri prijemu (OR 0,92; 95 % CI 0,85–0,99; $p = 0,03$), LDH u kontrolnim nalazima (OR 1,01; 95 % CI 1,004–1,011; $p < 0,001$) i CRP u kontrolnim nalazima (OR 1,01; 95 % CI 1,005–1,02; $p = 0,002$) (Tablica 5.51).

Tablica 5.51: Predviđanje vjerojatnosti smrtnog ishoda – bivarijatna i multivarijatna logistička regresija

Varijabla	Regresijski koeficijent β	Wald	p -vrijednost	Omjer izgleda (OR)	95 % raspon pouzdanosti (CI)
Bivarijatna logistička regresija					
<i>Klinički parametri</i>					
Dob (godine)	0,05	10,60	0,001	1,05	1,02 do 1,09
SpO ₂ (%)	−0,11	13,30	<0,001	0,89	0,84 do 0,95
HOMA-IR	0,01	0,25	0,61	1,01	0,98 do 1,04
CURB-65 (bodovi)	0,74	16,03	<0,001	2,09	1,46 do 3,01
<i>Proupalni citokini pri prijemu</i>					
IL-8 (pg/mL)	0,01	3,88	0,04	1,01	1,00 do 1,02
IL-4 (pg/mL)	0,17	4,06	0,04	1,18	1,005 do 1,38
<i>Ostali parametri</i>					
Vitamin D ₃ (nmol/L)	−0,03	8,60	0,003	0,97	0,94 do 0,98
<i>Laboratorijski parametri pri prijemu</i>					
MCHC (g/L)	−0,03	5,76	0,02	0,96	0,94 do 0,99
RDW-KV (%)	0,20	5,94	0,01	1,22	1,04 do 1,43
AT-III (omjer)	−2,77	9,09	0,003	0,06	0,01 do 0,37
AST (U/L)	0,002	1,23	0,27	1,002	0,99 do 1,01
LDH (U/L)	0,001	2,31	0,13	1,001	0,99 do 1,003
Urea (mmol/L)	0,05	2,51	0,11	1,05	0,98 do 1,11
Albumini (g/L)	−0,13	7,75	0,005	0,88	0,81 do 0,96
CRP (mg/L)	0,006	7,79	0,005	1,01	1,002 do 1,01
PCT (ng/mL)	−0,03	0,23	0,63	0,97	0,87 do 1,09
Troponin (ng/L)	0,0003	0,58	0,45	1,0003	0,99 do 1,001
Glukoza u krvi (mmol/L)	0,05	0,87	0,35	1,05	0,95 do 1,16
<i>Kontrolni laboratorijski parametri</i>					
MCHC (g/L)	−0,01	1,19	0,27	0,99	0,98 do 1,004
RDW-KV (%)	−0,004	0,19	0,66	0,99	0,98 do 1,01
Trombociti ($\times 10^9/L$)	−0,005	5,85	0,02	0,99	0,98 do 0,99
Neutrofili (%)	0,07	11,70	<0,001	1,08	1,03 do 1,12
Limfociti (%)	−0,07	7,50	0,006	0,94	0,89 do 0,98
NLR	0,06	8,30	0,004	1,06	1,02 do 1,11
Nesegmentirani neutrofili (%)	0,56	5,69	0,02	1,75	1,11 do 2,76
Eozinofili (%)	−1,67	3,22	0,07	0,19	0,03 do 1,17
D-dimeri (ng/mL)	0,00	6,45	0,01	1,0001	1,00 do 1,00001
AT-III (omjer)	−0,93	8,18	0,004	0,05	0,007 do 0,40
AST (U/L)	0,009	5,005	0,03	1,01	1,001 do 1,02
CK (U/L)	0,001	5,33	0,02	1,001	1,0002 do 1,002
LDH (U/L)	0,007	22,30	<0,001	1,01	1,004 do 1,011
Urea (mmol/L)	0,01	0,89	0,35	1,01	0,99 do 1,04
Kreatinin ($\mu\text{mol/L}$)	0,004	2,70	0,10	1,00	0,99 do 1,01
Albumini (g/L)	−0,15	8,13	0,004	0,86	0,77 do 0,95
CRP (mg/L)	0,02	19,50	<0,001	1,02	1,01 do 1,02
PCT (ng/mL)	0,85	5,31	0,02	2,33	1,13 do 4,78
Troponin (ng/L)	0,00	1,06	0,30	1,0001	0,99 do 1,0003
IL-6 (pg/mL)	0,004	4,48	0,03	1,004	1,0003 do 1,007
Feritin ($\mu\text{g/L}$)	0,0005	5,70	0,02	1,001	1,0001 do 1,0008
Klor (mmol/L)	0,15	5,92	0,01	1,16	1,03 do 1,30
Glukoza u krvi (mmol/L)	0,13	5,27	0,02	1,14	1,02 do 1,28
Multivarijatna logistička regresija					
Dob (godine)	0,06	6,21	0,01	1,06	1,01 do 1,10
SpO ₂ (%)	−0,09	5,02	0,03	0,92	0,85 do 0,99
LDH – kontrolni (U/L)	0,007	14,90	<0,001	1,01	1,004 do 1,011
CRP – kontrolni (mg/L)	0,01	9,58	0,002	1,01	1,005 do 1,02
Konstanta	−0,74	0,04	0,84	—	—

Napomene: Statistički značajne p -vrijednosti ($p < 0,05$) prikazane su podebljano. β – regresijski koeficijent. **Kratice:** AST – aspartat-aminotransferaza; AT-III – antitrombin III; CK – kreatin kinaza; CRP – C-reaktivni protein; CURB-65 – bodovni sustav za procjenu težine pneumonije; HOMA-IR – indeks inzulinske rezistencije; IQR – interkvartilni raspon; IL – interleukin; LDH – laktat dehidrogenaza; MCHC – srednja koncentracija hemoglobina u eritrocitu; NLR – omjer neutrofila i limfocita; OR – omjer izgleda; PCT – prokalcitonin; RDW-KV – širina distribucije eritrocita, koeficijent varijacije; SpO₂ – periferna saturacija kisikom; Vitamin D₃ – kolekalciferol.

ROC analiza dodatno je potvrdila da su najinformativniji diskriminatori smrtnosti bili parametri koji odražavaju tkivno oštećenje i upalu tijekom hospitalizacije: kontrolni LDH (AUC = 0,773; *cut-off* > 393 U/L; osjetljivost 66 %; specifičnost 85,9 %) i kontrolni CRP (AUC = 0,767; *cut-off* > 85 mg/L; osjetljivost 62 %; specifičnost 81,9 %), uz umjerenu diskriminaciju dobi (AUC = 0,671; *cut-off* > 75 godina) i SpO₂ (AUC = 0,685; *cut-off* ≤ 87 %) (Tablica 5.52).

Tablica 5.52: Vrijednosti ROC krivulje odabranih parametara s obzirom na vjerojatnost smrtnog ishoda

Varijabla (jedinica)	AUC	95 % CI	Osjetljivost (%)	Specifičnost (%)	Točka razlučivanja	Youdenov indeks	<i>p</i> -vrijednost
Dob (godine)	0,671	0,588–0,747	64,0	62,8	>75	0,267	<0,001
SpO ₂ (%)	0,685	0,603–0,760	64,0	64,9	≤87	0,289	<0,001
LDH – kontrolni (U/L)	0,773	0,695–0,839	66,0	85,9	>393	0,519	<0,001
CRP – kontrolni (mg/L)	0,767	0,690–0,834	62,0	81,9	>85	0,439	<0,001

Napomene: Statistički značajne *p*-vrijednosti (*p* < 0,05) prikazane su podebljano. AUC ≥ 0,600 posebno je istaknuto podebljanjem. Prikazane su samo varijable iz multivarijatnog modela (Tablica 5.51). **Kratice:** AUC – površina ispod ROC krivulje; CI – raspon pouzdanosti; CRP – C-reaktivni protein; LDH – laktat dehidrogenaza; SpO₂ – periferna saturacija kisikom.

5.8. Sažetak glavnih nalaza

U ovom istraživanju, provedenom na kohorti hospitaliziranih bolesnika s COVID-19, pokazali smo da je poremećaj kontrole glikemije pri prijemu čest i klinički važan. Disglikemija je bila izravno povezana s nepovoljnijim tijekom bolesti, što je uključivalo češći premještaj u Jedinicu intenzivnog liječenja (JIL), dulju hospitalizaciju i veću intrahospitalnu smrtnost. Bolesnici s disglikemijom su imali izraženiju inzulinsku rezistenciju (povišeni inzulin i HOMA-IR), praćenu pojačanim proupalnim citokinskim odgovorom (osobito IL-6, IL-8, IFN- γ i TNF- α) te nepovoljnijim parametrima upale i tkivnog oštećenja (CRP, feritin, LDH, albumin). Ovi nalazi potvrđuju postojanje specifičnog imunometaboličkog fenotipa u akutnoj infekciji virusom SARS-CoV-2. Daljnjom analizom unutar same disglikemijske skupine utvrđeno je da bolesnike s novootkrivenim dijabetesom, za razliku od onih sa stresnom hiperglikemijom, primarno definira teža inzulinska rezistencija i lošija dinamika glikemije, dok razlike u citokinskom profilu nisu bile dosljedne. To upućuje na zaključak da se fenotipska heterogenost ovih poremećaja očituje prvenstveno kroz parametre inzulinske rezistencije.

U prognostičkim analizama, dominantnu neovisnu vrijednost za predviđanje premještaja u JIL imala je kombinacija rane respiratorne insuficijencije (SpO₂) i perzistentne upalno-tkivne aktivnosti praćene kroz kontrolne laboratorijske nalaze (LDH i CRP), pri čemu se kontrolni LDH istaknuo iznimno dobrom diskriminacijskom sposobnošću. S druge strane, produljena hospitalizacija i smrtnost bile su povezane s različitim, ali djelomično preklapajućim skupinama prediktora. I kod tih su se ishoda kao najinformativniji parametri ponovno izdvojili markeri oštećenja tkiva i upale praćeni tijekom bolničkog liječenja. Kada je riječ o postakutnoj fazi, kod značajnog dijela bolesnika zabilježen je trend normalizacije glukoregulacije.

Analiza citokina pokazala je da njihova prediktivna moć za poremećaje kontrole glikemije ovisi

o vremenskoj točki praćenja te da je općenito ograničena. Dok su povišene razine TNF- α i IL-8 pokazale umjerenu sposobnost predviđanja hiperglikemije tijekom samog bolničkog liječenja, pri otpustu nijedan promatrani citokin nije ostvario statističku značajnost u predikciji novootkrivenog dijabetesa. Umjerena diskriminacijska moć zabilježena je tek nakon 3 mjeseca (IL-2 i TNF- α za kombinirani disglukemijski ishod), što upućuje na zaključak da su citokini prvenstveno odraz akutnog i subakutnog upalnog stresa, a znatno manje pouzdani biljezi trajnog metaboličkog poremećaja.

Sveukupno gledano, naši rezultati podupiru kliničku važnost rane identifikacije disglukemije i inzulinske rezistencije u bolesti COVID-19. Uz to, oni izdvajaju perzistentno povišene parametre upale i oštećenja tkiva kao ključne determinante za predviđanje najtežih bolničkih ishoda.

Ova stranica je namjerno ostavljena prazna.

POGLAVLJE 6

Rasprava

Rezultati ovog istraživanja potvrđuju da je disglukemija u hospitaliziranih bolesnika s bolešću COVID-19 neovisan prediktor lošijeg kliničkog tijeka. U ovom radu hiperglikemiju ne promatramo kao jedinstveni klinički entitet, nego bolesnike dijelimo u podskupine – na one sa stresnom hiperglikemijom (SHG) i one s novootkrivenim dijabetesom (NOD), uz mjerenje inzulinske rezistencije (HOMA-IR). Takav pristup omogućio je preciznije prepoznavanje najugroženijih pacijenata te je jasno pokazao da različiti bolnički ishodi (premještaj u JIL i smrtni ishod) imaju različite prediktore. U ovom smo istraživanju pratili bolesnike do šest mjeseci nakon otpusta iz bolnice.

Dobiveni podatci pokazuju da teška infekcija virusom SARS-CoV-2 djeluje kao svojevrsan „metabolički stres test“ koji razotkriva postojeću vulnerabilnost organizma. Činjenica da je kod petine ispitanika dijabetes ostao prisutan i pola godine nakon preboljenja akutne infekcije dokazuje da akutna disglukemija često ostavlja trajne posljedice. To izravno ukazuje na nužnost redovitog praćenja takvih bolesnika i nakon završetka bolničkog liječenja.

6.1. Disglukemija u COVID-19 i nepovoljni ishodi: usporedba s literaturom

Rezultati ovog istraživanja pokazuju da je poremećaj kontrole glikemije u hospitaliziranih bolesnika s COVID-19 čest i klinički značajan te da je povezan s nepovoljnijim bolničkim tijekom. Bolesnici s disglukemijom trostruko su češće zahtijevali liječenje u jedinici intenzivnog liječenja (38,9 % nasuprot 12,5 %) te su bilježili više nego dvostruku intrahospitalnu smrtnost (48,6 % nasuprot 20,8 %), čime se potvrđuje prognostička važnost hiperglikemije u akutnoj fazi infekcije (7). Dobiveni rezultati u skladu su s dosadašnjim istraživanjima koja hiperglikemiju svrstavaju među snažne prediktore teškog oblika bolesti i mortaliteta, neovisno o prethodno poznatom dijabetesu (3, 12, 34, 53, 75, 76).

Prema našim rezultatima, disglukemija u COVID-19 nije izolirani laboratorijski nalaz, nego dio šireg imunometaboličkog odgovora. U usporedbi s normoglikemijskim bolesnicima, disglukemijska skupina pokazivala je izraženiju inzulinsku rezistenciju (viši inzulin i HOMA-IR) te pojačanu

upalnu aktivaciju, osobito više vrijednosti IL–6 i IL–8. To je u skladu s brojnim radovima koji IL–6 i IL–8 prepoznaju kao markere težeg upalnog odgovora i nepovoljnog ishoda u COVID–19 (77–79). Nalaz značajno povišenog HOMA–IR indeksa u disglukemijskoj skupini potvrđuje da je inzulinska rezistencija ključni pokretač poremećaja glukoregulacije u akutnom COVID–19. Ovi rezultati u suglasju su s najnovijim spoznajama prema kojima virus SARS–CoV–2, osim što oštećuje β –stanice gušterače, snažno ometa signalne putove inzulina i time produbljuje metaboličku disfunkciju (80, 81).

Praćenje bolesnika nakon preboljenog COVID–19 pokazalo je da poremećaj kontrole glikemije kod dijela ispitanika perzistira i do 6 mjeseci nakon otpusta. Iako se kod značajnog dijela bolesnika regulacija glikemije normalizirala (s 61 % pri otpustu na 77 % nakon šest mjeseci), činjenica da dijagnoza novootkrivenog dijabetesa perzistira u čak 21 % bolesnika i pola godine nakon akutne infekcije jasno upozorava na trajne posljedice. Ovi rezultati podupiru teoriju o uzročno–posljedičnoj povezanosti bolesti COVID–19 i novootkrivenog dijabetesa, pri čemu su težina infekcije i izloženost glukokortikoidima glavni čimbenici varijabilnosti (20, 82). Naše opažanje o prisutnosti novootkrivenog dijabetesa mjesecima nakon bolničkog liječenja u skladu je s najnovijim globalnim trendovima. Konkretno, opsežna meta–analiza nedvojbeno potvrđuje porast prevalencije novootkrivenog dijabetesa nakon preboljenja bolesti COVID–19, čime se ova infekcija izdvaja kao snažan okidač trajnog metaboličkog oštećenja (54). Jedan od glavnih mehanizama koji objašnjava pojavu dijabetesa u sklopu *post–COVID* sindroma (engl. *Long COVID*) jest perzistencija virusne RNA u rezervoarnim tkivima, primarno gušterači. Takvo dugotrajno prisustvo virusnih fragmenata iscrpljuje β –stanice i održava inzulinsku rezistenciju mjesecima nakon preboljenja akutne infekcije, što bi moglo objasniti trajnost metaboličkog oštećenja zabilježenog u našoj kohorti (80). Slijedom navedenog, akutna disglukemija nije isključivo prognostički marker, već predstavlja indikator za nužnu evaluaciju bolesnika u postakutnoj fazi praćenja (83).

Usporedba naših rezultata s postojećom literaturom zahtijeva kritički pristup jer na rezultate utječu brojni faktori, od kriterija uključivanja bolesnika do primjene kortikosteroida koji izravno mijenjaju razinu glikemije. Istraživanja fokusirana na novootkrivenu hiperglikemiju u osoba bez dijabetesa također pokazuju povezanost s većom smrtnošću i duljim liječenjem, iako je odnos s pojedinim upalnim markerima varijabilan (38).

6.2. Imunometabolički mehanizmi i inzulinska rezistencija u akutnoj SARS–CoV–2 infekciji

Rezultati ovog istraživanja podupiru pretpostavku da poremećaj kontrole glikemije u akutnoj fazi bolesti COVID–19 ne predstavlja zaseban entitet, već je dio sveobuhvatne imunometaboličke disregulacije. Poznato je da snažna sistemska upala i neuroendokrini odgovor na stres izravno kompromitiraju djelovanje inzulina. To objašnjava pojavu hiperglikemije čak i kod bolesnika bez prethodne anamneze dijabetesa, a dodatno je potencirano citokinskom olujom, oštećenjem endotela te primjenom kortikosteroida (1, 23). Literatura jasno ukazuje na ulogu IL–6, IL–8 i TNF– α u blokiranju inzulinskih signalnih putova i poticanju glukoneogeneze, čime se stvara

začarani krug u kojem upala pogoršava glikemiju, a hiperglikemija dodatno pojačava upalni odgovor i tkivno oštećenje (55). U našoj kohorti taj se obrazac jasno očitovao kroz istodobnu prisutnost izražene inzulinske rezistencije i proinflamatorne aktivacije u disglukemijskoj skupini. U odnosu na normoglikemijske bolesnike, disglukemijski bolesnici imali su više vrijednosti inzulina i HOMA-IR, uz istodobno više koncentracije IL-6, IL-8, TNF- α , IFN- γ i IL-2 (Tablica 5.11). Ovi podaci upućuju da se akutna hiperglikemija razvija u kontekstu intenzivnijeg imunološkog odgovora, a ne samo kao nespecifična posljedica akutne bolesti. Ta spoznaja opravdava naš pristup istovremene analize glukoze, inzulina i citokinskog profila, čime se nadilaze ograničenja ranijih studija koje su te parametre promatrale izolirano (7, 57).

Posebno je važan nalaz da je inzulinska rezistencija, a ne sama razina upalnih citokina, bila ključni čimbenik u razlikovanju fenotipova disglukemije. Usporedba bolesnika sa stresnom hiperglikemijom (SHG) i novootkrivenim dijabetesom (NOD) pokazala je pretežno slične koncentracije citokina u obje podskupine. Nasuprot tome, vrijednost HOMA-IR bila je statistički značajno viša kod NOD fenotipa (Tablica 5.12). Budući da se vrijednosti HbA1c nisu bitno razlikovale unatoč višoj glikemiji u NOD bolesnika, očito je da jednokratno mjerenje HbA1c u akutnoj fazi nije dovoljno osjetljivo za rano prepoznavanje fenotipova disglukemije. Stoga HOMA-IR bolje odražava akutni metabolički disbalans i nudi veću praktičnu korist u procjeni rizika od perzistirajuće disglukemije (7, 69, 70). Dominacija inzulinske rezistencije u našoj kohorti objašnjava patofiziološku podlogu disglukemije u akutnoj fazi bolesti. Do istog su zaključka došli i Cromer i suradnici, ističući da je akutna inzulinska rezistencija, potaknuta hiperinflamacijom, glavni mehanizam razvoja novootkrivenog dijabetesa u COVID-19, dok je stvarni, trajni deficit inzulina rijedak i uglavnom reverzibilan (84). Isto je izravno potvrđeno i u našoj kohorti gdje je 21 % bolesnika zadržalo fenotip novootkrivenog dijabetesa i 6 mjeseci nakon preboljenja (Tablica 5.22).

Bolesnici s disglukemijom značajno su češće zahtijevali intenzivnije oblike respiratorne potpore, uključujući visokoprotlačni kisik (HFNC) i mehaničku ventilaciju, te su češće razvijali kritičan oblik bolesti (Tablice 5.8–5.19). Ovi nepovoljniji klinički ishodi bili su usko povezani s povišenim vrijednostima HOMA-IR indeksa i snažnijim upalnim odgovorom (Tablica 5.11). Premda multivarijatne analize kao najpouzdanije prediktore nepovoljnih ishoda ističu respiratorni status pri prijemu i dinamiku rutinskih laboratorijskih parametara (poput kontrolnih vrijednosti LDH i CRP-a), naši rezultati dokazuju da je akutna inzulinska rezistencija važan dio ranog patofiziološkog profila kod bolesnika s teškim kliničkim tijekom (31, 57). U tom smislu, HOMA-IR se može promatrati kao funkcionalni marker koji spaja učinak upalne aktivacije i narušene metaboličke osjetljivosti samog bolesnika (55, 56). Naši se zaključci oslanjaju na dosadašnja istraživanja koja potvrđuju pojavu akutnih i dugoročnih poremećaja metabolizma glukoze nakon preboljenja COVID-19, pri čemu postoji jasna korelacija između hiperglikemije, citokinske oluje i lošijih kliničkih ishoda (4, 23, 34).

Eksperimentalni i klinički podatci dodatno potvrđuju da hiperglikemija sama po sebi može pojačati upalne signalne putove. Time se stvara i održava dvosmjerni odnos između upale i narušene glukoregulacije (55, 56, 85, 86). Rezultati ovog rada nadograđuju dosadašnje spoznaje:

kod bolesnika bez prethodno poznatog dijabetesa, akutna inzulinska rezistencija djeluje kao glavni posrednik između citokinskog disbalansa i klinički značajne disglikemije. Uz to, stratifikacija bolesnika na SHG i NOD fenotipove donosi novu kliničku vrijednost u predviđanju metaboličkog rizika u postakutnoj fazi bolesti (Tablica 5.12).

Pri tumačenju opisanih patofizioloških mehanizama nužan je određeni metodološki oprez, prvenstveno zbog opservacijskog karaktera istraživanja. Razine citokina podložne su promjenama ovisno o trenutku uzorkovanja i stadiju bolesti. Dodatno, primijenjena terapija, osobito glukokortikoidi, predstavlja značajan zbunjujući čimbenik (engl. *confounding factor*) (1, 87). Međutim, činjenica da je primjena glukokortikoida u kliničkoj praksi primarno vezana uz hipoksemiju i teži oblik bolesti zapravo podupire naš zaključak da se poremećaj kontrole glikemije ne smije promatrati izolirano. Disglikemiju je potrebno tumačiti u širem kliničkom kontekstu koji istodobno obuhvaća respiratornu funkciju, stupanj inzulinske rezistencije te dinamiku upalnih parametara i pokazatelja tkivnog oštećenja (1, 31).

6.3. Fenotipovi disglikemije u COVID-19: stresna hiperglikemija i novootkriveni dijabetes

Jedan od važnijih doprinosa ovog istraživanja jest klasifikacija fenotipova disglikemije na stresnu hiperglikemiju (SHG) i novootkriveni dijabetes (NOD), čime se postiže znatno preciznije kliničko tumačenje hiperglikemije tijekom akutne infekcije COVID-19. Da ova podjela ima iznimnu kliničku i epidemiološku važnost, najbolje potvrđuju rezultati praćenja naše kohorte: pri bolničkom otpustu stresna hiperglikemija zabilježena je u 17 % bolesnika, dok je gotovo svaki peti bolesnik (22 %) ispunio kriterije za novootkriveni dijabetes. U kliničkoj praksi povišena razina glukoze u krvi pri prijemu često se promatra kao jedinstvena kategorija rizika. No, naši rezultati pokazuju da unutar disglikemijske skupine postoji značajna metabolička heterogenost, koja se ne može u potpunosti objasniti samo intenzitetom upalnog odgovora (Tablica 5.12). Naš se pristup nadovezuje na postojeće koncepte prema kojima hiperglikemija u COVID-19 obuhvaća različita patofiziološka stanja: pogoršanje prethodno postojećeg dijabetesa, stresom induciranu hiperglikemiju, novootkrivenu disglikemiju ili jatrogeni učinak primijenjenih kortikosteroida (1). Uspoređujući bolesnike sa stresnom hiperglikemijom (SHG) i novootkrivenim dijabetesom (NOD), utvrdili smo da NOD fenotip karakterizira znatno teži poremećaj glukoregulacije. To se primarno očituje kroz više razine glukoze natašte na prijemu i nepovoljniji dnevni profil glikemije tijekom hospitalizacije, uz značajno više vrijednosti HOMA-IR (Tablica 5.12). Dobiveni podatci se dobro uklapaju u opažanja o mogućem akutnom i kroničnom poremećaju glikometaboličke kontrole nakon SARS-CoV-2 infekcije, pri čemu inzulinska rezistencija ima važnu ulogu u kliničkoj manifestaciji disglikemije (23). Naši rezultati potvrđuju da NOD fenotip nadilazi prolaznu metaboličku reakciju na infekciju; on predstavlja duboki metabolički deficit s visokom vjerojatnošću perzistiranja u postakutnoj fazi bolesti (Tablica 5.22).

Izostanak značajne razlike u HbA1c između SHG i NOD fenotipa, unatoč jasnim odstupanjima u glikemiji i HOMA-IR indeksu, predstavlja jedan od ključnih nalaza ovog istraživanja. Ova

spoznaja upućuje na to da rutinsko mjerenje HbA1c u akutnoj fazi bolesti nije dovoljno osjetljivo za klasifikaciju fenotipova disglukemije, naročito kada su u podlozi neprepoznati metabolički poremećaji ili snažan upalni stres. Zbog toga naše istraživanje zagovara upotrebu HOMA-IR indeksa kao funkcionalnog pokazatelja akutne metaboličke vulnerabilnosti, što je u skladu s metodološkim okvirom HOMA modela i njegovom kliničkom interpretacijom (69, 70). Dodatno, činjenica da se citokinski profili između SHG i NOD podskupina nisu dosljedno razlikovali sugerira da sam intenzitet upalne reakcije nije dovoljan za precizno klasificiranje fenotipova disglukemije. Taj je nalaz važan jer pokazuje kako identičan okidač može rezultirati različitim metaboličkim odgovorom, što primarno ovisi o osjetljivosti samog domaćina. Složenost opisanog imunometaboličkog odgovora podupiru i ranija istraživanja, naglašavajući da interakcija citokina i hiperglikemije izravno ovisi o prethodnom metaboličkom stanju bolesnika, težini bolesti i intenzitetu upalnog odgovora (56, 57). Slijedom navedenog, naši rezultati sugeriraju da su inzulinska rezistencija i kontinuirano praćenje glikemije bolji alati za fenotipizaciju SHG/NOD nego jednokratno određivanje pojedinih citokina.

Klinički gledano, fenotipska podjela disglukemije omogućuje bolje razlikovanje bolesnika kod kojih postoji veći rizik dugoročnog poremećaja kontrole glikemije nakon otpusta. Ova podjela predstavlja temelj za pristup praćenju nakon otpusta. Bolesnici s NOD fenotipom i izraženijim HOMA-IR vjerojatno zahtijevaju raniju i strukturiraniju metaboličku kontrolu, dok je u bolesnika sa SHG izglednija normalizacija glikemije, uz potreban oprez jer se u dijela bolesnika poremećaj može zadržati (Tablica 5.22).

Ovakva je interpretacija u skladu s upozorenjima o riziku od novootkrivenog dijabetesa nakon COVID-19 i potrebom za sustavnim metaboličkim praćenjem nakon akutne infekcije (4, 54). Klasifikacija fenotipova disglukemije na SHG i NOD u ovom radu ne ostaje samo opisna, nego nudi klinički primjenjiv model koji povezuje akutni poremećaj glikemije s dugoročnim metaboličkim rizikom. U odnosu na dio literature koji hiperglikemiju promatra primarno kao jedinstven prognostički marker, naši rezultati dodatno ističu da je za kliničku praksu važno prepoznati koji tip disglukemije bolesnik razvija tijekom hospitalizacije. Upravo ta razlika može usmjeriti intenzitet praćenja, interpretaciju laboratorijskih nalaza i plan kontrole nakon otpusta. Važnost ovakvog ranog kliničkog profiliranja potvrđuju i recentna istraživanja, navodeći kako *de novo* hiperglikemija i nedijagnosticirani dijabetes djeluju kao snažni, neovisni prediktori kritičnih ishoda u bolesti COVID-19 (88, 89). Iako se u tim radovima rano mjerenje HbA1c ističe kao temelj za prepoznavanje rizika, naši rezultati taj pristup nadograđuju: u uvjetima snažnog akutnog stresa kada HbA1c još ne pokazuje jasnu diskriminacijsku moć, rana procjena inzulinske rezistencije omogućuje znatno precizniju fenotipsku stratifikaciju bolesnika pri samom prijemu u bolnicu.

6.4. Standardni laboratorijski parametri i proupalni citokini

Iako su u našem istraživanju citokini pokazali jasnu patofiziološku ulogu te su u presječnim analizama bili usko povezani s disglukemijom i težinom bolesti, najstabilniju prognostičku vrijednost za najteže kliničke ishode ipak su zadržali respiratorni status bolesnika pri prijemu

i dinamika rutinskih laboratorijskih parametara. To se u multivarijantnim modelima i ROC analizama osobito potvrdilo za vrijednosti LDH i CRP u kontrolnim laboratorijskim nalazima (Tablice 5.43—5.52). Ovaj je nalaz od iznimne kliničke važnosti jer dokazuje da parametri koji odražavaju trajanje i intenzitet upale, odnosno tkivnog oštećenja, imaju veću prediktivnu vrijednost od jednokratno određenih citokina. Naime, serumske razine citokina podložne su oscilacijama uvjetovanim stadijem bolesti, točnim trenutkom uzorkovanja i primijenjenom terapijom. Dobiveni rezultati su u skladu s ranijim istraživanjima koja pokazuju da su povišeni LDH i CRP među najpouzdanijim laboratorijskim prediktorima teškog oblika COVID-19 i mortaliteta, osobito kada se promatraju serijski (60, 62, 90). U tom kontekstu, LDH služi kao nespecifičan, ali snažan marker oštećenja tkiva, uključujući i zahvaćenost plućnog parenhima, dok CRP odražava intenzitet sistemske upale. Posljedično, istodobna prisutnost respiratorne insuficijencije kod prijema i visokih vrijednosti LDH i CRP-a tijekom bolničkog liječenja znatno preciznije odražava stvarnu težinu bolesti nego jednokratno mjerenje citokina. Činjenica da citokini u našim multivarijantnim modelima nisu zadržali jednaku neovisnu prognostičku snagu ne umanjuje njihovu biološku važnost. Naprotiv, naši rezultati pokazuju da citokini, osobito IL-6 i IL-8, imaju ključnu ulogu za razumijevanje imunometaboličkog profila i samog mehanizma nastanka disglekemijske u teškom obliku bolesti (Tablica 5.11). Ipak, njihova klinička upotreba kao samostalnih prediktora je ograničena zbog veće biološke i preanalitičke varijabilnosti (31, 57). Iz toga proizlazi da citokini imaju veću vrijednost u patofiziološkoj interpretaciji, dok se u svakodnevnoj kliničkoj procjeni rizika treba primarno osloniti na lako dostupne, standardizirane i serijski mjerljive parametre. Dinamika standardnih laboratorijskih nalaza tijekom hospitalizacije odražava progresiju bolesti te odgovor organizma na bolest i liječenje, pa zato može imati veću prognostičku snagu za ishode kao što su premještaj u JIL, produljena hospitalizacija ili smrtni ishod (Tablice 5.43—5.52).

Zaključno, iako je analiza citokina ključna za patofiziološko razumijevanje bolesti, optimalna klinička procjena rizika u svakodnevnoj praksi zahtijeva jednostavniji pristup. U procjeni rizika bolesnika racionalnije je koristiti respiratorni status pri prijemu, metabolički profil te serijsko praćenje laboratorijskih pokazatelja upale i tkivnog oštećenja, prvenstveno vrijednosti LDH i CRP-a. Takav pristup znanstveno je utemeljen i lako primjenjiv model koji izravno proizlazi iz rezultata ovog istraživanja.

6.5. Pogoršanje bolesti i premještaj u Jedinicu intenzivnog liječenja

U našoj je kohorti premještaj u Jedinicu intenzivnog liječenja (JIL) predstavljao jedan od najozbiljnijih kliničkih ishoda, pri čemu je gotovo 40 % bolesnika s disglekemijskom (38,9 %) zahtijevalo intenzivno liječenje, u usporedbi sa samo 12,5 % normoglekemijskih bolesnika. Ovakav nepovoljan tijek bolesti bio je povezan s kombinacijom rane hipoksemije i perzistirajuće upalno-tkivne aktivnosti tijekom hospitalizacije. Multivarijantni i ROC modeli potvrdili su da su saturacija kisikom pri prijemu te kontrolne vrijednosti LDH i CRP-a najsnažniji prediktori takvog nepovoljnog tijeka (Tablice 5.43 i 5.44). Kontrolne vrijednosti LDH tijekom hospitalizacije

pokazale su iznimno visoku diskriminacijsku vrijednost ($AUC = 0,824$), praćene vrijednostima CRP-a ($AUC = 0,739$) (Tablica 5.44). Ovaj nalaz podupire klinički važnu pretpostavku da rizik pogoršanja u bolesti COVID-19 nije moguće pouzdano procijeniti isključivo na temelju laboratorijskih nalaza pri prijemu nego zahtijeva kontinuirano praćenje dinamike bolesti u najranijoj fazi hospitalizacije (62, 90, 91). Iako su poremećaji kontrole glikemije i specifičan imunometabolički profil u našem istraživanju bili jasno povezani s težinom bolesti na razini cijele kohorte, u multivarijantnim modelima predikcije premještaja u JIL oni nisu nadmašili prognostičku snagu respiratornog statusa pri prijemu i serijskih rutinskih laboratorijskih nalaza (Tablice 5.43 i 5.44). Ta činjenica ne umanjuje njihovu kliničku važnost, nego upućuje da se glikemijski status i inzulinska rezistencija ponašaju kao rani markeri biološke osjetljivosti organizma (92, 93).

Ovi rezultati su sukladni istraživanju koje je pokazalo da bolesnici s nedijagnosticiranim dijabetesom imaju značajno višu stopu prijema u JIL, teži oblik infekcije i višu smrtnost u usporedbi s bolesnicima s od ranije poznatim dijabetesom (88). S druge strane, potreba za liječenjem u Jedinici intenzivnog liječenja određena je kombinacijom respiratorne insuficijencije i perzistentne sistemske upale. Ovakvo tumačenje je u skladu s našim imunometaboličkim nalazima, ali i s kliničkim tijekom bolesti, u kojem potrebi za intenzivnim liječenjem prethode progresija hipoksemije i povišeni laboratorijski parametri trajne upale (94–96).

Kod bolesnika s COVID-19 i pratećom disglikemijom nije dovoljno zabilježiti hiperglikemiju pri prijemu i procijeniti početni rizik, nego je nužno pratiti ranu dinamiku bolesti, osobito saturaciju kisikom i serijske pokazatelje upale te tkivnog oštećenja. Takav pristup omogućuje pravodobnije prepoznavanje bolesnika kod kojih se razvija nepovoljan tijek i može doprinijeti ranijem donošenju odluka o intenzivnijem nadzoru ili eskalaciji liječenja.

6.6. Produljena hospitalizacija

Prediktori produljene hospitalizacije u našoj kohorti razlikuju se od onih za premještaj u JIL ili smrtni ishod, što potvrđuje da dugotrajno bolničko liječenje predstavlja zaseban klinički entitet (Tablice 5.49 i 5.50). Dok kritični oblik bolesti karakterizira nagla eskalacija upale i tkivnog oštećenja, produljena hospitalizacija odražava dugotrajan fiziološki stres i sporiju kliničku stabilizaciju bolesnika. Stoga se neovisna prediktivna uloga indeksa tjelesne mase (BMI) i kontrolnih vrijednosti hematokrita može protumačiti kao odraz početnog metaboličkog opterećenja organizma i sporijeg odgovora na liječenje (u ROC analizi AUC za kontrolni hematokrit iznosio je 0,647, a za BMI 0,641) (97). Značaj indeksa tjelesne mase kao prediktora sporijeg oporavka u skladu je s istraživanjem koje potvrđuje da prekomjerna tjelesna težina djeluje kao kontinuirani izvor metaboličkog stresa i proinflamatornih citokina, čime se izravno usporava klinička stabilizacija i produljuje potreba za bolničkim nadzorom (98). Slično tome, uloga kontrolnih vrijednosti hematokrita može se objasniti hemokoncentracijom i hiperviskoznošću krvi, koje narušavaju mikrocirkulaciju organa. Ranija istraživanja patofiziologije bolesti COVID-19 pokazala su da takvi poremećaji produbljuju tkivnu hipoksiju i značajno usporavaju oporavak (99).

Uočena razlika među prediktorima pojedinih ishoda ima važnu interpretacijsku vrijednost i u

kontekstu disglukemije. Iako poremećaj glukoregulacije na razini ukupne kohorte ostaje povezan s nepovoljnijim bolničkim tijekom (Tablice 5.8—5.19), u specifičnim multivarijatnim modelima za produljenu hospitalizaciju prediktivni signal se pomiče prema parametrima iscrpljenosti organizma. To sugerira da glikemijski status u ovom slučaju vjerojatno djeluje kao marker šire metaboličke osjetljivosti bolesnika. Trajanje hospitalizacije u konačnici određuje kombinacija više čimbenika, uključujući početnu težinu bolesti, odgovor na primijenjenu terapiju, eventualni razvoj komplikacija te sama brzina funkcionalnog oporavka.

Važno je naglasiti da je i za ovaj ishod presudno serijsko praćenje rutinskih laboratorijskih nalaza. Tek kontrolni laboratorijski parametri praćeni tijekom hospitalizacije odražavaju smjer kliničkog tijeka i omogućuju rano prepoznavanje bolesnika s rizikom sporijeg oporavka i duljeg liječenja (Tablica 5.50). U svakodnevnoj praksi to znači da bolesnike s disglukemijom i nepovoljnim trendom kontrolnih laboratorijskih parametara treba promatrati ne samo kroz rizik akutnog pogoršanja, nego i kroz rizik produljene hospitalizacije, što može biti važno za planiranje intenziteta praćenja, nutritivne i metaboličke potpore te organizaciju skrbi nakon otpusta. Ovi nalazi dodatno podupiru metodološku i kliničku potrebu za razlikovanjem pojedinih nepovoljnih ishoda COVID-19 (100). Upravo zato je važno promatrati ih odvojeno, jer takav pristup omogućuje precizniju kliničku primjenu rezultata i jasnije prepoznavanje bolesnika kojima prijeti akutno urušavanje od onih kod kojih se očekuje produljeni, ali ne nužno odmah kritični tijek bolesti.

6.7. Smrtni ishod

Smrtni ishod u našoj kohorti nije bio rezultat odstupanja samo jednog izoliranog biomarkera, već je odražavao sveobuhvatnu težinu bolesti. Glavni čimbenici povezani s letalnim ishodom bili su viša životna dob, izraženija hipoksemija pri prijemu te znakovi perzistentne upale i tkivnog oštećenja tijekom hospitalizacije (Tablice 5.33—5.37). Ovi rezultati potvrđuju pretpostavku da mortalitet u bolesti COVID-19 ponajprije odražava kumulativni biološki teret bolesnika. Radi se o složenom preklapanju početne respiratorne insuficijencije, intenziteta sistemskog upalnog odgovora i izostanka adekvatnog odgovora na terapiju, čija prediktivna snaga nadilazi bilo koji jednokratno mjereni laboratorijski parametar. U našim se analizama rizik od smrtnog ishoda najjasnije očitovao kroz dinamiku serijskih rutinskih pokazatelja, a ne kroz jednokratna mjerenja citokina ili metaboličkih parametara. Iako su kod preminulih bolesnika već kod prijema zabilježena odstupanja u razinama pojedinih citokina (osobito IL-6 i IL-8) te metaboličkih biljega, u konačnoj kliničkoj procjeni najveću su praktičnu vrijednost zadržali oni parametri koji odražavaju perzistentnu upalu, tkivno oštećenje i organsku disfunkciju tijekom bolničkog liječenja (Tablice 5.35–5.37). Takvi se rezultati poklapaju s ranijim opažanjima iz literature: dok jednokratni biomarkeri pri prijemu dobro opisuju početnu težinu bolesti, za pouzdanu predikciju smrtnog ishoda veću vrijednost imaju parametri koji kontinuirano prate progresiju bolesti i odgovor na provedeno liječenje (101, 102).

Naši ROC modeli dodatno podupiru ovu interpretaciju, jer su najbolju diskriminacijsku sposobnost za smrtni ishod pokazali upravo parametri koji odražavaju težinu i trajanje sistemske upale i oštećenja tkiva. To je najočitije u kontrolnim laboratorijskim nalazima, gdje su se kao

najsnažniji prediktori istaknule kontrolne vrijednosti LDH (AUC = 0,773) i CRP-a (AUC = 0,767), praćene dobi bolesnika (AUC = 0,671) i kontrolnom saturacijom kisikom (AUC = 0,685) (Tablica 5.52). Time se potvrđuje da se procjena rizika mortaliteta u hospitaliziranih bolesnika s COVID-19 treba obuhvaćati početni klinički status (prvenstveno dob i oksigenaciju), glikemijsko-metabolički profil kao marker biološke osjetljivosti i longitudinalno praćenje rutinskih laboratorijskih pokazatelja upale i tkivnog oštećenja (103, 104).

U kontekstu ovog istraživanja, odnos disglikemije i smrtnog ishoda dodatno potvrđuje da je poremećaj glukoregulacije dio šireg visokorizičnog profila. Rezultati jasno pokazuju da se za precizniju procjenu mortaliteta glikemijski status ne smije promatrati kao samostalni prediktor nego se mora tumačiti zajedno s respiratornom funkcijom i serijskim laboratorijskim nalazima. Takav pristup omogućuje kliničku interpretaciju nalaza i vjernije odražava kompleksnost bolesti u kojoj se metabolička, upalna i organska komponenta međusobno isprepliću (103).

6.8. Postakutna kontrola glikemije: normalizacija ili perzistencija poremećaja

Praćenje bolesnika nakon otpusta iz bolnice pokazalo je da disglikemija uzrokovana bolešću COVID-19 ne slijedi jedinstven obrazac oporavka. Dok se kod većine bolesnika glikemija s vremenom normalizira, kod značajnog dijela poremećaj ostaje prisutan i nakon šest mjeseci (Tablica 5.22). Naši rezultati jasno ocrtavaju tu dinamiku: pri otpustu je 61 % bolesnika imalo normoglikemiju, 17 % je imalo stresnu hiperglikemiju, a 22 % je ispunjavalo kriterije za novootkriveni dijabetes. Tijekom praćenja došlo je do očekivanog smirivanja upale i posljedično povoljnijeg metaboličkog profila. Već nakon tri mjeseca, a potom i nakon pola godine, udio bolesnika s normoglikemijom stabilizirao se na oko 77 %, dok je izolirana hiperglikemija gotovo u potpunosti nestala (zabilježena u samo 2 % bolesnika). Međutim, klinički je najvažniji podatak da je udio bolesnika s novootkrivenim dijabetesom ostao stabilno visok (21 %) i šest mjeseci nakon otpusta. Ovakva postakutna heterogenost potvrđuje klinički važnu pretpostavku da disglikemija u akutnom COVID-19 može predstavljati tek prolazni stresni fenomen, ali i rani signal trajne metaboličke vulnerabilnosti (7, 23, 73, 81). Ovakva su opažanja sukladna istraživanju Cromera i suradnika koji su dokazali da je novootkriveni dijabetes u akutnoj fazi bolesti COVID-19 često tranzitorno stanje potaknuto snažnim upalnim stresom, pri čemu gotovo polovica bolesnika unutar godinu dana ostvaruje povratak u normoglikemiju. Ovo dodatno podupire našu pretpostavku da teška infekcija djeluje kao „metabolički stres test“ koji razotkriva bolesnike s prolaznom, ali i trajnom inzulinskom rezistencijom (84).

Dugoročna dinamika glukoregulacije postaje jasna kada se poveže s ranom fenotipskom podjelom (SHG u odnosu na NOD) i određivanjem inzulinske rezistencije. Premda akutna upala može biti snažan okidač poremećaja glikemije u obje podskupine, naši nalazi upućuju da su inzulinska rezistencija i dinamika glikemije tijekom hospitalizacije pouzdaniji prediktori trajnog metaboličkog poremećaja od izoliranog citokinskog profila. Time se dodatno potvrđuje klinička vrijednost metaboličke fenotipizacije u akutnoj fazi, ne samo za procjenu težine COVID-19, nego i

za planiranje praćenja nakon otpusta. Ovakva interpretacija usklađena je s recentnom literaturom koja opisuje povećani rizik novootkrivenog dijabetesa i drugih poremećaja glukoregulacije čak i do godinu dana nakon preboljenog COVID-19 (105).

Brojni autori ističu da je klinička heterogenost uzrokovana kombinacijom međusobno povezanih mehanizama, uključujući upalu, inzulinsku rezistenciju, jatrogene terapijske učinke i prethodne metaboličke osjetljivosti bolesnika (1, 4, 23). Važno je pritom naglasiti da sama činjenica normalizacije kontrole glikemije u dijela bolesnika ne isključuje potrebu za praćenjem, jer akutna infekcija može djelovati kao okidač koji otkriva bolesnike s povećanom osjetljivošću na kasniji razvoj poremećaja glukoregulacije. Nužnost strukturiranog pristupa zagovara i Khunti sa suradnicima, upozoravajući na visoku stopu trajnih komplikacija i potrebu za jasnim protokolima posthospitalnog endokrinološkog nadzora (1). Naš nalaz, prema kojem svaki peti bolesnik (21 %) mjesecima nakon otpusta i dalje ima dijabetes, izravno potvrđuje njihova upozorenja i sugerira da je strukturirano ambulantno praćenje bolesnika s disglukemijom neophodno. Rane kontrole nakon otpusta omogućuju pravovremenu intervenciju kod bolesnika s perzistentnim metaboličkim poremećajem (NOD), čime se izbjegava odgođeno dijagnosticiranje i liječenje dijabetesa. Sukladno tome, rezultati ovog istraživanja podupiru integrirani model skrbi u kojem akutna hospitalizacija zbog COVID-19 predstavlja početnu točku ne samo za procjenu respiratornog rizika, već i za ciljanu, dugoročnu postakutnu metaboličku evaluaciju (Tablica 5.22) (54, 106).

6.9. Uloga biomarkera u predviđanju poremećaja kontrole glikemije pri otpustu te nakon 3 i 6 mjeseci

Rezultati ROC analiza u našem istraživanju pokazuju da pojedini upalni biomarkeri, prvenstveno TNF- α (AUC = 0,757) i IL-8 (AUC = 0,739), imaju ograničenu, ali klinički relevantnu diskriminacijsku vrijednost za predviđanje poremećaja glikemije neposredno pri bolničkom otpustu (Tablice 5.29—5.32). Međutim, njihova prognostička snaga s vremenom slabi; nakon tri mjeseca ograničenu prediktivnu vrijednost zadržavaju tek IL-2 (AUC = 0,659) i TNF- α (AUC = 0,649), da bi do šestog mjeseca praćenja taj prognostički signal u potpunosti nestao. Ovakav je nalaz očekivan i patofiziološki utemeljen. Rani *post*-COVID period još uvijek je obilježen rezidualnom upalom i oporavkom od sistemskog stresa, dok se u kasnijim fazama klinički tijek odvaja od akutne infekcije. Tada dominantnu ulogu preuzimaju individualna metabolička predispozicija bolesnika, metabolička vulnerabilnost te stil života, što su čimbenici koje jednokratni upalni biomarkeri iz akutne faze ne mogu obuhvatiti (107).

Ovi rezultati potvrđuju da citokini i srodni laboratorijski parametri ne mogu poslužiti kao samostalni prediktori dugoročnih metaboličkih ishoda niti kao zamjena za strukturirano praćenje. Oni isključivo služe kao pomoćni alat za kratkoročnu stratifikaciju rizika, pomažući nam identificirati bolesnike kojima je potreban intenzivniji nadzor neposredno nakon bolničkog liječenja. To je osobito važno u visokorizičnoj podskupini s već dokazanom disglukemijom, izraženom inzulinskom rezistencijom i fenotipom novootkrivenog dijabetesa (NOD) (22). U

skladu s tim, i naše praćenje pokazalo je da se u dijela bolesnika glikemijski status normalizira nakon otpusta, dok u podskupini poremećaj perzistira i nakon 3 i 6 mjeseci. Dodatno, potrebno je uzeti u obzir da su citokini u našem istraživanju određivani samo pri prijemu, što također može ograničiti njihovu dugoročnu prognostičku vrijednost.

Zaključno, ovi rezultati dokazuju da je dugoročna prognoza poremećaja glukoregulacije prekompleksna da bi se svela na samo jedan parametar ili jednu vremensku točku. Najracionalniji klinički pristup uključuje kombinaciju glikemijskog statusa i metaboličke fenotipizacije tijekom hospitalizacije, kliničke težine akutne bolesti te strukturiranog posthospitalnog praćenja (108).

6.10. Terapijski čimbenici (glukokortikoidi/antivirusna terapija) i kontrola glikemije

Pri interpretaciji poremećaja glukoregulacije tijekom hospitalizacije zbog bolesti COVID-19, nužno je uzeti u obzir i utjecaj primijenjene terapije, osobito glukokortikoida. Poznato je da kortikosteroidi izravno potiču hiperglikemiju stimulacijom glukoneogeneze i produbljivanjem periferne inzulinske rezistencije. U našoj su kohorti bolesnici liječeni glukokortikoidima u serijskim mjerenjima imali više vrijednosti glukoze i izraženiju inzulinsku rezistenciju (HOMA-IR). Ipak, taj se nalaz ne može tumačiti isključivo kao jatrogeni farmakološki učinak. Budući da je primjena glukokortikoida u kliničkoj praksi izravno uvjetovana stupnjem hipoksemije i potrebom za intenzivnijim liječenjem, učinci samog lijeka neodvojivo se isprepliću s učincima teškog upalnog odgovora (109, 110). Riječ je o klasičnom primjeru pristranosti zbog indikacije (engl. *confounding by indication*), pri čemu terapija istovremeno djeluje kao biološki modulator glikemije, ali i kao nedvojbena marker težeg kliničkog tijeka.

Slično se odnosi i na antivirusnu terapiju, iako je njezin izravan metabolički učinak u pravilu slabiji i varijabilniji od učinka glukokortikoida. U našoj kohorti antivirusna terapija nije pokazala jednako konzistentan obrazac povezanosti s glikemijskom dinamikom kao glukokortikoidi, što upućuje da razlike u glikemijskoj kontroli u tih bolesnika vjerojatnije odražavaju klinički kontekst i vrijeme primjene terapije nego specifičan izravan učinak pojedinog lijeka. U tom smislu, terapijski čimbenici u ovom radu prvenstveno djeluju kao modifikatori glikemijskog odgovora u ovisnosti o kliničkom kontekstu, a ne kao samostalni prediktori konačnog ishoda.

Praktična vrijednost ovih saznanja jest da hospitalizirani bolesnici s COVID-19, osobito oni s disglukemijom pri prijemu i/ili izraženijom inzulinskom rezistencijom, zahtijevaju proaktivno praćenje glikemije tijekom primjene glukokortikoida. To je osobito važno u bolesnika kod kojih je već pri prijemu prisutan nepovoljan metabolički profil, jer upravo u toj skupini glukokortikoidi mogu dodatno pogoršati glikemijsku nestabilnost i komplicirati klinički tijek.

Prema recentnom istraživanju, primjena visokih doza kortikosteroida u jedinicama intenzivnog liječenja produbljuje metaboličku disregulaciju, a novonastala potreba za inzulinskom terapijom predstavlja snažan i neovisan prediktor šestomjesečne smrtnosti (111).

Racionalan pristup uključuje kontinuirano praćenje glikemije, inzulinske rezistencije i kliničke težine bolesti tijekom cijelog bolničkog liječenja, a ne samo procjenu glikemijskog statusa pri

prijemu.

Naposljetku, ovaj dio rasprave dodatno podupire jednu od središnjih poruka istraživanja: poremećaj glukoregulacije u COVID-19 treba promatrati kao rezultat interakcije same bolesti, karakteristika domaćina i primijenjenog liječenja (86). Pri tome se akutna upala, inzulinska rezistencija i jatrogeni terapijski učinci međusobno preklapaju. Takav pristup omogućuje objektivniju interpretaciju rezultata i kliničku primjenu, osobito u planiranju glikemijskog nadzora tijekom hospitalizacije i u ranom postakutnom razdoblju.

6.11. Kliničke implikacije i praktična primjena rezultata

Rezultati ovog istraživanja ukazuju na potrebu za integriranim kliničkim pristupom u obradi bolesnika s bolešću COVID-19. Takav pristup ne obuhvaća samo standardnu procjenu respiratorne funkcije, već i ranu evaluaciju glikemijsko-metaboličkog statusa te kontinuirano praćenje pokazatelja upale i oštećenja tkiva. Konkretno, kod svih hospitaliziranih bolesnika bez prethodnog dijabetesa preporučuje se već pri prijemu sustavno odrediti vrijednosti glukoze i HbA1c, a po mogućnosti i inzulina i HOMA-IR indeksa. Time se pravovremeno prepoznaju bolesnici s izraženom inzulinskom rezistencijom koji nose znatno veći rizik od nepovoljnog metaboličkog i kliničkog tijeka.

Naša su opažanja potvrdila da se rizik od naglog pogoršanja i najtežih ishoda ne može pouzdano procijeniti isključivo na temelju inicijalnih nalaza. Presudnu vrijednost ima serijsko praćenje rutinskih laboratorijskih parametara tijekom bolničkog liječenja, pri čemu se upravo kontrolne vrijednosti LDH i CRP-a izdvajaju kao najpouzdaniji prediktori. Kada je riječ o bolesnicima liječenima glukokortikoidima, nužan je proaktivan nadzor glikemije uz ranu korekciju terapije. Pritom se disglukemija mora interpretirati u širem kontekstu, uvažavajući pristranost zbog indikacije (engl. *confounding by indication*), budući da je primjena steroidne terapije u praksi neodvojivo vezana uz težu kliničku sliku i snažniju upalu.

Za bolesnike kod kojih je tijekom hospitalizacije zabilježena disglukemija, nužno je osigurati strukturirano ambulantno praćenje nakon otpusta jer se jedino tako može pouzdano razlikovati prolazna stresna hiperglikemija od perzistentnog poremećaja kontrole glikemije te pravodobno dijagnosticirati novootkriveni dijabetes. Na taj način hospitalizacija zbog COVID-19 postaje početna točka ne samo za akutnu procjenu rizika, nego i za planiranje ciljane postakutne metaboličke skrbi.

6.12. Snaga i ograničenja istraživanja

Ovo istraživanje ima više važnih metodoloških i kliničkih prednosti koje pridonose znanstvenoj i praktičnoj relevantnosti dobivenih nalaza. Prije svega, riječ je o radu koji integrira kliničke ishode, metaboličke pokazatelje, upalne citokine i serijske rutinske laboratorijske nalaze u jedinstvenu cjelinu koja omogućuje detaljan uvid u povezanost disglukemije i težine COVID-19 bolesti. Za razliku od brojnih ranijih studija koje su hiperglikemiju promatrale kao jedinstvenu kategoriju, u ovom je radu provedeno razgraničenje poremećaja kontrole glikemije na stresnu hiperglikemiju

i novootkriveni dijabetes. Uz istodobnu procjenu inzulinske rezistencije (HOMA-IR), takav je pristup omogućio jasno razlikovanje akutnog stresnog odgovora od dublje, otprije prisutne metaboličke vulnerabilnosti bolesnika. Dodatnu znanstvenu vrijednost radu daje i longitudinalno praćenje glukoregulacije nakon otpusta (do šest mjeseci). Time istraživanje ne ostaje svedeno samo na akutnu bolničku fazu, već uz primjenu ROC analiza nudi konkretan, klinički primjenjiv uvid u prognostičku vrijednost biomarkera za dugoročne *post*-COVID metaboličke ishode.

Unatoč navedenim prednostima, rezultate ovog istraživanja treba tumačiti uz uvažavanje nekoliko ograničenja. Riječ je o opservacijskom, jednocentričnom istraživanju, što u određenoj mjeri ograničava mogućnost generaliziranja rezultata na šire populacije i zdravstvene sustave. Lokalna obilježja bolesnika, organizacija skrbi i terapijski protokoli mogu djelomično utjecati na opažene odnose između biomarkera i ishoda. Iako je ukupna veličina uzorka bila adekvatna za glavne analize, stratifikacija u manje podskupine (osobito pri fenotipizaciji i u analizama praćenja nakon otpusta) neizbježno smanjuje statističku snagu za detekciju suptilnijih razlika.

Važno metodološko ograničenje odnosi se i na dinamiku uzorkovanja. Dok su rutinski laboratorijski parametri praćeni serijski, citokinski je profil određen samo pri prijemu. S obzirom na to da su citokini izrazito dinamični i vremenski osjetljivi, jednokratno mjerenje može podcijeniti njihovu stvarnu prognostičku vrijednost u usporedbi s parametrima koji se prate kontinuirano.

Interpretaciju disglukemije dodatno otežava utjecaj terapijskih čimbenika, osobito glukokortikoida. Iako je njihova primjena uglavnom bila vezana uz hipoksemiju i teži oblik bolesti, ostaje prisutna mogućnost pristranosti zbog indikacije. Dio opaženog pogoršanja kontrole glikemije u bolesnika liječenih steroidima može biti posljedica samog farmakološkog učinka, ali i težeg kliničkog stanja zbog kojeg je terapija uvedena. Slično vrijedi i za druge terapijske intervencije, koje se ne mogu u potpunosti odvojiti od kliničke težine bolesti u opservacijskom dizajnu.

U posthospitalnom praćenju treba uzeti u obzir mogućnost gubitka ispitanika tijekom praćenja, što može utjecati na procjenu stvarne učestalosti perzistentne disglukemije. Uz to, postakutni glikemijski status podložen je utjecaju neizmjenjenih čimbenika, poput promjene životnih navika, oscilacija u tjelesnoj masi i uvođenja nove terapije nakon otpusta.

Unatoč navedenim ograničenjima, rad ima značajnu znanstvenu i kliničku vrijednost jer kombinira više razina podataka (kliničke, laboratorijske, imunološke i dugoročno praćenje nakon hospitalizacije) i pruža sveobuhvatan imunometabolički okvir za interpretaciju disglukemije u bolesti COVID-19. Upravo ta integracija predstavlja glavnu snagu doktorskog rada i daje temelje za buduća prospektivna, multicentrična istraživanja sa standardiziranom dinamikom uzorkovanja biomarkera i detaljnijim praćenjem postakutnih metaboličkih ishoda.

Ova stranica je namjerno ostavljena prazna.

Zaključak i smjernice

Na temelju rezultata dobivenih u ovom istraživanju, a u skladu s postavljenim ciljevima i hipotezama, mogu se izvesti sljedeći zaključci koji doprinose razumijevanju molekularnih i kliničkih mehanizama uključenih u akutne i kronične poremećaje kontrole glikemije tijekom SARS-CoV-2 infekcije. Najvažniji zaključci provedenog istraživanja su:

- Utvrđena je značajna pojavnost akutnih poremećaja kontrole glikemije (stresne hiperglikemije i novonastalog dijabetesa) kod hospitaliziranih bolesnika bez prethodne dijagnoze dijabetesa.
- Disglikemija je neovisno povezana s lošijim kliničkim ishodima bolesti COVID-19, uključujući veću smrtnost i potrebu za intenzivnom skrbi.
- Sistemska upala uzrokovana „citokinskom olujom“ ima primarnu patofiziološku ulogu u razvoju disglikemije tijekom akutne faze. Povišene razine proupalnih citokina statistički značajno koreliraju s porastom inzulinske rezistencije (HOMA-IR).
- Disglikemija u akutnoj fazi bolesti COVID-19 predstavlja heterogen klinički entitet. Rana klasifikacija poremećaja na stresnu hiperglikemiju i novootkriveni dijabetes, uz procjenu inzulinske rezistencije (HOMA-IR), omogućuje precizniju identifikaciju bolesnika s povećanim rizikom od nepovoljnog kliničkog tijeka.
- Za predikciju najtežih ishoda najveću praktičnu vrijednost imaju respiratorni status pri prijemu i kontrolni laboratorijski parametri upale i tkivnog oštećenja tijekom hospitalizacije. Citokini imaju važnu ulogu u patofiziološkoj interpretaciji, ali ograničenu samostalnu prognostičku vrijednost u kliničkoj praksi.
- Različiti nepovoljni ishodi bolesti nemaju iste prediktivne profile. Dok je premještaj u JIL uvjetovan naglim respiratornim urušavanjem i intenzitetom sistemske upale, produljena hospitalizacija i smrtni ishod snažnije su povezani s metaboličkim opterećenjem organizma i kumulativnim biološkim teretom bolesnika.

- Za pouzdanu procjenu rizika od smrtnog ishoda nije dovoljna jednokratna procjena parametara pri prijemu. Kontinuirano praćenje dinamike rutinskih laboratorijskih pokazatelja pokazalo se ključnim u predikciji najtežih ishoda, osobito mortaliteta, pri čemu su se kontrolne vrijednosti LDH i CRP-a istaknule kao najsnažniji prediktori smrtnog ishoda (uz visoke vrijednosti AUC-a).
- Longitudinalno praćenje bolesnika do 6 mjeseci nakon preboljenja COVID-19 pokazalo je da poremećaj kontrole glikemije perzistira kod značajnog dijela ispitanika, rezultirajući trajnom dijagnozom dijabetesa. Time je utvrđeno da ovi poremećaji nisu isključivo prolazni metabolički odgovor na akutni stres, već da se radi o trajnim posljedicama koje vjerojatno uključuju i izravno oštećenje β -stanica gušterače, kako je pretpostavljeno.
- Citokinski profil (osobito TNF- α i IL-8) pokazuje klinički značajnu vrijednost u predviđanju poremećaja glikemije isključivo neposredno nakon otpusta. Međutim, taj prognostički signal slabi i gotovo u potpunosti nestaje do šestog mjeseca praćenja, što potvrđuje da biomarkeri iz akutne faze isključivo služe za kratkoročnu stratifikaciju rizika, dok dugoročne ishode određuju individualna metabolička predispozicija i obilježja bolesnika.
- Terapijske intervencije, prvenstveno primjena glukokortikoida, značajno narušavaju kontrolu glikemije bolesnika i produbljuju inzulinsku rezistenciju. Zbog prisutne pristranosti uslijed indikacije, taj se učinak neodvojivo isprepliće s težinom same bolesti, što zahtijeva strog i proaktivan nadzor glikemije tijekom cijelog trajanja terapije.
- Teška infekcija virusom SARS-CoV-2 djeluje kao svojevrsan „metabolički stres test“ organizma koji razotkriva postojeću inzulinsku rezistenciju. Iako se kod većine bolesnika disglikemija s vremenom normalizira, kod približno petine ispitanika klinička slika novootkrivenog dijabetesa ostaje prisutna i šest mjeseci nakon preboljenja.
- Disglikemija u COVID-19 istodobno je marker akutne težine bolesti i signal mogućeg postakutnog metaboličkog rizika. Upravo zato glikemijsku kontrolu u ovih bolesnika treba promatrati longitudinalno, od prijema do posthospitalnog praćenja. Takav pristup može unaprijediti kliničku stratifikaciju rizika, omogućiti pravodobno prepoznavanje bolesnika s povećanom metaboličkom vulnerabilnošću i postaviti temelje za preciznije, individualizirano praćenje nakon preboljele SARS-CoV-2 infekcije.

7.1. Smjernice za daljnja istraživanja

Buduća bi istraživanja trebala prospektivno i multicentrično potvrditi ove nalaze na većem uzorku ispitanika, čime bi se osigurala snažnija statistička analiza specifičnih fenotipova disglikemije (SHG i NOD). Važno je uvesti standardizirano vremensko uzorkovanje biomarkera, posebice citokina, kako bi se preciznije procijenila njihova prognostička vrijednost i smanjio utjecaj vremenske varijabilnosti. Buduća istraživanja trebala bi detaljnije analizirati inzulinsku rezistenciju i funkciju β -stanica.

Sljedeći je važan korak izrada i vanjska validacija integriranih prediktivnih modela koji bi u svakodnevnoj praksi objedinili kliničku sliku, metabolički profil i dinamiku serijskih laboratorijskih nalaza. Također, jatrogeni učinak glukokortikoida na glukoregulaciju potrebno je evaluirati kroz strogo kontrolirane prospektivne studije, kako bi se uspješno prevladala pristranost zbog indikacije i jasno izolirao farmakološki učinak od same težine bolesti. Naposljetku, potpuno razumijevanje trajnih metaboličkih posljedica zahtijeva dugoročnije praćenje bolesnika (12 i više mjeseci) te dodatna translacijska istraživanja imunometaboličkih mehanizama koji leže u podlozi trajnog metaboličkog poremećaja.

Ova stranica je namjerno ostavljena prazna.

Molekularni mehanizmi uključeni u akutne i kronične poremećaje kontrole glikemije tijekom SARS-CoV-2 infekcije

Uvod: Infekcija virusom SARS-CoV-2 može biti praćena poremećajem regulacije glikemije i u bolesnika bez prethodno poznatog dijabetesa. Iako je disglukemija u akutnom COVID-19 povezana s težim kliničkim tijekom, njezina povezanost s imunometaboličkim odgovorom, inzulinskom rezistencijom i postakutnim metaboličkim ishodima nije u potpunosti razjašnjena.

Hipoteza: Infekcija virusom SARS-CoV-2 inducira poremećaje u kontroli glikemije putem molekularnih mehanizama koji uključuju upalne procese, inzulinsku rezistenciju i disfunkciju β -stanica gušterače, što rezultira akutnim i dugotrajnim poremećajima kontrole glikemije koji utječu na lošiju prognozu bolesti COVID-19.

Cilj istraživanja: Ispitati povezanost glikemijskog statusa, inzulinske rezistencije, proupalnih citokina i laboratorijskih parametara s težinom bolesti i ishodima liječenja te procijeniti postakutnu dinamiku glukoregulacije nakon otpusta.

Ispitanici i metode: Provedeno je opservacijsko istraživanje u hospitaliziranih bolesnika s COVID-19, pri čemu su ispitanici analizirani prema glikemijskom statusu (normoglikemija nasuprot disglukemiji), a disglukemijska skupina dodatno je klasificirana na stresnu hiperglikemiju (SHG) i novootkriveni dijabetes (NOD). Uz kliničke ishode (pogoršanje, premještaj u JIL, smrtnost), analizirani su rutinski laboratorijski i metabolički parametri (HbA1c, inzulin, HOMA-IR) te citokinski profil. Posthospitalno praćenje glikemije provedeno je do 6 mjeseci nakon otpusta, a za procjenu prediktivne vrijednosti pojedinih biomarkera korištene su regresijske i ROC analize.

Rezultati: Disglukemija pri prijemu snažno je korelirala s većom potrebom za respiratornom potporom i lošijim ishodima. Bolesnici s disglukemijom imali su izraženiju inzulinsku rezistenciju i više koncentracije proinflammatoryh citokina, potvrđujući imunometaboličku disregulaciju. SHG i NOD razlikovali su se prvenstveno po stupnju inzulinske rezistencije, dok su razlike u presječnim citokinskim profilima bile manje izražene. Najveću prognostičku vrijednost za kliničke ishode imali su dob, respiratorni status pri prijemu i kontrolni parametri upale i tkivnog oštećenja, dok su citokini imali važniju ulogu u patofiziološkoj interpretaciji. Posthospitalno praćenje otkrilo

je perzistiranje poremećaja glukoregulacije kod podskupine bolesnika i nakon 3 i 6 mjeseci. ROC analize pokazale su ograničenu, ali klinički relevantnu vrijednost pojedinih biomarkera za predviđanje rane postakutne disglikemije.

Zaključci: Disglikemija u bolesti COVID-19 predstavlja klinički važan i patofiziološki složen fenomen praćen inzulinskom rezistencijom, nepovoljnim imunometaboličkim profilom i lošijim ishodima liječenja. Klasifikacija na SHG i NOD te serijsko praćenje laboratorijskih parametara ključni su za procjenu rizika. Rezultati istraživanja podupiru potrebu za integriranim pristupom i strukturiranim posthospitalnim metaboličkim praćenjem bolesnika s disglikemijom.

Ključne riječi: COVID-19; SARS-CoV-2; Diabetes mellitus; Hiperglikemija; Inzulinska rezistencija; HOMA-IR; Citokini; IL-6

Summary

Molecular Mechanisms Underlying Acute and Chronic Glycaemic Regulation Disruptions During SARS-CoV-2 Infection

Introduction: Infection with SARS-CoV-2 may be associated with dysglycaemia in patients without a prior diagnosis of diabetes mellitus. Although dysglycaemia in acute COVID-19 is associated with a more severe clinical course, its relationship with the immunometabolic response, insulin resistance, and post-acute metabolic outcomes has not been fully elucidated.

Hypothesis: SARS-CoV-2 infection induces disorders of glycaemic control through molecular mechanisms encompassing inflammatory processes, insulin resistance, and pancreatic β -cell dysfunction, resulting in acute and long-term impairment of glycaemic control that adversely affects the prognosis of COVID-19.

Aims: To investigate the association between glycaemic status, insulin resistance, pro-inflammatory cytokines, and laboratory parameters with disease severity and clinical outcomes, and to assess the post-acute dynamics of glucoregulation following hospital discharge.

Subjects and Methods: An observational study was conducted in hospitalised patients with COVID-19. Subjects were analysed according to glycaemic status (normoglycaemia versus dysglycaemia), with the dysglycaemic group further classified into stress hyperglycaemia (SHG) and new-onset diabetes (NOD). In addition to clinical outcomes (clinical deterioration, transfer to the intensive care unit, and mortality), routine laboratory and metabolic parameters (HbA1c, insulin, HOMA-IR) and cytokine profiles were analysed. Post-discharge glycaemic follow-up was conducted for up to 6 months after discharge, and regression and ROC analyses were used to evaluate the predictive value of individual biomarkers.

Results: Dysglycaemia on admission correlated strongly with a greater requirement for respiratory support and poorer clinical outcomes. Patients with dysglycaemia exhibited more pronounced insulin resistance and higher concentrations of pro-inflammatory cytokines, confirming immunometabolic dysregulation. SHG and NOD differed primarily in the degree of insulin resistance, whilst differences in cross-sectional cytokine profiles were less pronounced. The greatest prognostic value for clinical outcomes was demonstrated by age, respiratory status on

admission, and serial markers of inflammation and tissue injury, whereas cytokines played a more prominent role in pathophysiological interpretation. Post-discharge follow-up revealed persistence of glucoregulatory impairment in a subgroup of patients at both three and six months. ROC analyses demonstrated limited, yet clinically relevant, discriminatory value of selected biomarkers for the prediction of early post-acute dysglycaemia.

Conclusions: Dysglycaemia in COVID-19 represents a clinically significant and pathophysiologically complex phenomenon accompanied by insulin resistance, an adverse immunometabolic profile, and poorer treatment outcomes. Classification into SHG and NOD, alongside serial monitoring of laboratory parameters, is essential for risk stratification. The findings of this study support the need for an integrated, structured post-discharge metabolic follow-up for patients with dysglycaemia.

Keywords: COVID-19; SARS-CoV-2; Diabetes mellitus; Hyperglycaemia; Insulin resistance; HOMA-IR; Cytokines; IL-6

Literatura

- [1] KHUNTI, K., PRATO, S. D., MATHIEU, C., KAHN, S. E., GABBAY, R. A., i BUSE, J. B. COVID-19, hyperglycemia, and new-onset diabetes. *Diabetes Care*, 44(12):2645–2655, October (2021). [doi: 10.2337/dc21-1318](https://doi.org/10.2337/dc21-1318).
- [2] GRUBIŠIĆ, B., ŠVITEK, L., ORMANAC, K., SABO, D., MIHALJEVIĆ, I., BILIĆ-ČURČIĆ, I., i sur. Molecular mechanisms responsible for diabetogenic effects of COVID-19 infection—induction of autoimmune dysregulation and metabolic disturbances. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(14):11576, (2023). [doi: 10.3390/ijms241411576](https://doi.org/10.3390/ijms241411576).
- [3] COPPELLI, A., GIANNARELLI, R., ARAGONA, M., PENNO, G., FALCONE, M., TISEO, G., i sur. Hyperglycemia at hospital admission is associated with severity of the prognosis in patients hospitalized for COVID-19: The Pisa COVID-19 study. *Diabetes Care*, 43(10):2345–2348, (2020). [doi: 10.2337/dc20-1380](https://doi.org/10.2337/dc20-1380).
- [4] RUBINO, F., MCINTYRE, R. D., CHAI, Z., AMIEL, S. A., ALBERTI, G., BORNSTEIN, S. R., i sur. New-onset diabetes and COVID-19: Evidence from a global clinical registry. (2023). [doi: 10.21203/rs.3.rs-2405391/v1](https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-2405391/v1). Preprint.
- [5] JOSHI, N., CAPUTO, G. M., WEITEKAMP, M. R., i KARCHMER, A. W. Infections in patients with diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine*, 341(25):1906–1912, (1999). [doi: 10.1056/NEJM199912163412507](https://doi.org/10.1056/NEJM199912163412507).
- [6] AL-ALY, Z., XIE, Y., i BOWE, B. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19. *Nature*, 594(7862):259–264, (2021). [doi: 10.1038/s41586-021-03553-9](https://doi.org/10.1038/s41586-021-03553-9).
- [7] GRUBIŠIĆ, B., ŠVITEK, L., ZLOSA, M., SMAJIĆ, P., MATIĆ, D., KRALIK, K., i sur. Acute hyperglycaemia, insulin resistance, and cytokine dysregulation as predictors of disease severity in non-diabetic hospitalised COVID-19 patients. *International Journal of Molecular Sciences*, 27(5):2292, (2026). [doi: 10.3390/ijms27052292](https://doi.org/10.3390/ijms27052292).
- [8] FADINI, G. P., MORIERI, M. L., BOSCARI, F., FIORETTO, P., MARAN, A., Busetto, L., i sur. Newly-diagnosed diabetes and admission hyperglycemia predict COVID-19 severity by aggravating respiratory deterioration. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 168:108374, October (2020). [doi: 10.1016/j.diabres.2020.108374](https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108374).

- [9] LAZARUS, G., AUDREY, J., WANGSAPUTRA, V. K., TAMARA, A., i TAHAPARY, D. L. High admission blood glucose independently predicts poor prognosis in COVID-19 patients: A systematic review and dose-response meta-analysis. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 171:108561, January (2021). [doi: 10.1016/j.diabres.2020.108561](https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108561).
- [10] ZHAO, X., JIANG, L., SUN, W., TANG, S., KANG, X., GAO, Q., i sur. Understanding the interplay between covid-19 and diabetes: insights for the post-pandemic era. *Frontiers in Endocrinology*, 16, (2025). [doi: 10.3389/fendo.2025.1599969](https://doi.org/10.3389/fendo.2025.1599969).
- [11] LI, H., TIAN, S., CHEN, T., CUI, Z., SHI, N., ZHONG, X., i sur. Newly diagnosed diabetes is associated with a higher risk of mortality than known diabetes in hospitalized patients with COVID-19. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 22(10):1897–1906, October (2020). [doi: 10.1111/dom.14099](https://doi.org/10.1111/dom.14099).
- [12] WANG, S., MA, P., ZHANG, S., SONG, S., WANG, Z., MA, Y., i sur. Fasting blood glucose at admission is an independent predictor for 28-day mortality in patients with COVID-19 without previous diagnosis of diabetes: A multi-centre retrospective study. *Diabetologia*, 63 (10):2102–2111, (2020). [doi: 10.1007/s00125-020-05209-1](https://doi.org/10.1007/s00125-020-05209-1).
- [13] GHOSH, A., ANJANA, R. M., RANI, C. S. S., RANI, S. J., GUPTA, R., JHA, A., i sur. Glycemic parameters in patients with new-onset diabetes during COVID-19 pandemic are more severe than in patients with new-onset diabetes before the pandemic: Nod covid india study. *Diabetes Metabolic Syndrome Clinical Research Reviews*, 15:215–220, (2021). [doi: 10.1016/j.dsx.2020.12.033](https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.12.033).
- [14] STOIAN, A. P., BICĂ, C., SALMEN, T., MAHMEED, W. A., AL-RASADI, K., AL-ALAWI, K., i sur. New-onset diabetes mellitus in COVID-19: A scoping review. *Diabetes Therapy*, 15:33–60, (2023). [doi: 10.1007/s13300-023-01465-7](https://doi.org/10.1007/s13300-023-01465-7).
- [15] METWALLY, A. A., MEHTA, P., JOHNSON, B. S., NAGARJUNA, A., i SNYDER, M. COVID-19-induced new-onset diabetes: Trends and technologies. *Diabetes*, 70:2733–2744, (2021). [doi: 10.2337/dbi21-0029](https://doi.org/10.2337/dbi21-0029).
- [16] KORYTKOWSKI, M. T., ANTINORI-LENT, K., DRINCIC, A., HIRSCH, I. B., McDONNELL, M. E., RUSHAKOFF, R. J., i sur. A pragmatic approach to inpatient diabetes management during the COVID-19 pandemic. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 105(9):3076–3087, September (2020). [doi: 10.1210/clinem/dgaa342](https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa342).
- [17] ZHOU, Y., CHI, J., LV, W., i WANG, Y. Obesity and diabetes as high-risk factors for severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 37(2): e3377, February (2021). [doi: 10.1002/dmrr.3377](https://doi.org/10.1002/dmrr.3377).
- [18] GROSS, R. i KLEGER, A. COVID-19 and diabetes—where are we now? *Nature Metabolism*, 4(12):1611–1613, (2022). [doi: 10.1038/s42255-022-00691-w](https://doi.org/10.1038/s42255-022-00691-w).

- [19] FANG, H. i WANG, Q. The silent epidemic within the pandemic: Pathophysiology and prediction of post-COVID-19 diabetes. *Journal of Translational Medicine*, 24(1):266, (2026). DOI: [10.1186/s12967-026-07717-x](https://doi.org/10.1186/s12967-026-07717-x).
- [20] EL-NAAS, A., HAMAD, O., NAIR, S. S., ALFAKHRI, B., MAHMOUD, S., HAJI, A., i sur. New onset of type 1 and type 2 diabetes post-COVID-19 infection: a systematic review. *Emerging Microbes Infections*, 14, (2025). DOI: [10.1080/22221751.2025.2492211](https://doi.org/10.1080/22221751.2025.2492211).
- [21] ZHOU, J., WANG, Y., i XU, R. Association of COVID-19 infection and the risk of new incident diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Endocrinology*, 15: 1429848, (2024). DOI: [10.3389/fendo.2024.1429848](https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1429848).
- [22] SATHISH, T., KAPOOR, N., CAO, Y., TAPP, R. J., i ZIMMET, P. Proportion of newly diagnosed diabetes in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 23(3):870–874, March (2021). DOI: [10.1111/dom.14269](https://doi.org/10.1111/dom.14269).
- [23] MONTEFUSCO, L., NASR, M. B., D'ADDIO, F., LORETELLI, C., ROSSI, A., PASTORE, I., i sur. Acute and long-term disruption of glycometabolic control after SARS-CoV-2 infection. *Nature Metabolism*, 3(6):774–785, (2021). DOI: [10.1038/s42255-021-00407-6](https://doi.org/10.1038/s42255-021-00407-6).
- [24] WU, C.-T., LIDSKY, P. V., XIAO, Y., LEE, I. T., CHENG, R., NAKAYAMA, T., i sur. SARS-CoV-2 infects human pancreatic β cells and elicits β cell impairment. *Cell Metabolism*, 33(8): 1565–1576.e5, August (2021). DOI: [10.1016/j.cmet.2021.05.013](https://doi.org/10.1016/j.cmet.2021.05.013).
- [25] MÜLLER, J. A., GROSS, R., CONZELMANN, C., KRÜGER, J., MERLE, U., STEINHART, J., i sur. SARS-CoV-2 infects and replicates in cells of the human endocrine and exocrine pancreas. *Nature Metabolism*, 3(2):149–165, (2021). DOI: [10.1038/s42255-021-00347-1](https://doi.org/10.1038/s42255-021-00347-1).
- [26] BRUFISKY, A. Hyperglycemia, hydroxychloroquine, and the COVID-19 pandemic. *Journal of Medical Virology*, 92(7):770–775, July (2020). DOI: [10.1002/jmv.25887](https://doi.org/10.1002/jmv.25887).
- [27] UMPIERREZ, G. E., ISAACS, S. D., BAZARGAN, N., YOU, X., THALER, L. M., i KITABCHI, A. E. Hyperglycemia: An independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 87(3):978–982, March (2002). DOI: [10.1210/jcem.87.3.8341](https://doi.org/10.1210/jcem.87.3.8341).
- [28] TANG, X., UHL, S., ZHANG, T., XUE, D., LI, B., VANDANA, J. J., i sur. SARS-CoV-2 infection induces beta cell transdifferentiation. *Cell Metabolism*, 33(8):1577–1591.e7, August (2021). DOI: [10.1016/j.cmet.2021.05.015](https://doi.org/10.1016/j.cmet.2021.05.015).
- [29] VAN DER HEIDE, V., JANGRA, S., COHEN, P., RATHNASINGHE, R., ASLAM, S., AYDILLO, T., i sur. Limited extent and consequences of pancreatic SARS-CoV-2 infection. *Cell Reports*, 38(11):110508, (2022). DOI: [10.1016/j.celrep.2022.110508](https://doi.org/10.1016/j.celrep.2022.110508).

- [30] COOK, J. R. i AUSIELLO, J. Functional ACE2 deficiency leading to angiotensin imbalance in the pathophysiology of COVID-19. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 23(2): 151–170, (2022). [doi: 10.1007/s11154-021-09663-z](https://doi.org/10.1007/s11154-021-09663-z).
- [31] DEL VALLE, D. M., KIM-SCHULZE, S., HUANG, H.-H., BECKMANN, N. D., NIRENBERG, S., WANG, B., i sur. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. *Nature Medicine*, 26(10):1636–1643, (2020). [doi: 10.1038/s41591-020-1051-9](https://doi.org/10.1038/s41591-020-1051-9).
- [32] SHARBATDAR, Y., MOUSAVIAN, R., VARNOSFADERANI, S. M. N., AZIZIYAN, F., LIAGHAT, M., BAZIYAR, P., i sur. Diabetes as one of the long-term COVID-19 complications: From the potential reason of more diabetic patients' susceptibility to COVID-19 to the possible caution of future global diabetes tsunami. *Inflammopharmacology*, 31(3):1029–1052, (2023). [doi: 10.1007/s10787-023-01215-y](https://doi.org/10.1007/s10787-023-01215-y).
- [33] REITERER, M., RAJAN, M., GÓMEZ-BANOY, N., LAU, J. D., GOMEZ-ESCOBAR, L. G., MA, L., i sur. Hyperglycemia in acute COVID-19 is characterized by insulin resistance and adipose tissue infectivity by SARS-CoV-2. *Cell Metabolism*, 33(11):2174–2188.e5, November (2021). [doi: 10.1016/j.cmet.2021.09.009](https://doi.org/10.1016/j.cmet.2021.09.009).
- [34] SARDU, C., D'ONOFRIO, N., BALESTRIERI, M. L., BARBIERI, M., RIZZO, M. R., MESSINA, V., i sur. Outcomes in patients with hyperglycemia affected by COVID-19: Can we do more on glycemic control? *Diabetes Care*, 43(7):1408–1415, (2020). [doi: 10.2337/dc20-0723](https://doi.org/10.2337/dc20-0723).
- [35] WUNDERLICH, C. M., HÖVELMEYER, N., i WUNDERLICH, F. T. Mechanisms of chronic JAK-STAT3-SOCS3 signaling in obesity. *JAK-STAT*, 2(2):e23878, April (2013). [doi: 10.4161/jkst.23878](https://doi.org/10.4161/jkst.23878).
- [36] PETRASCU, F.-M., MATEI, S.-C., OLTEANU, G.-E., BARNA, R., i MARIAN, C. Canonical NF- κ B pathway as a central regulator of obesity-associated inflammation: A narrative review. *Biomedicines*, 13(12):3050, (2025). [doi: 10.3390/biomedicines13123050](https://doi.org/10.3390/biomedicines13123050).
- [37] LIU, S.-P., ZHANG, Q., WANG, W., ZHANG, M., LIU, C., XIAO, X., i sur. Hyperglycemia is a strong predictor of poor prognosis in COVID-19. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 167:108338, (2020). [doi: 10.1016/j.diabres.2020.108338](https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108338).
- [38] GEETHA, H. S., SINGH, G., SEKAR, A., GOGTAY, M., SINGH, Y., ABRAHAM, G. M., i sur. Hyperglycemia in COVID-19 infection without diabetes mellitus: Association with inflammatory markers. *World Journal of Clinical Cases*, 11(6):1287–1298, February (2023). [doi: 10.12998/wjcc.v11.i6.1287](https://doi.org/10.12998/wjcc.v11.i6.1287).
- [39] KNAPP, S. Diabetes and infection: Is there a link? A mini-review. *Gerontology*, 59(2): 99–104, (2013). [doi: 10.1159/000345107](https://doi.org/10.1159/000345107).
- [40] HE, X., LIU, C., PENG, J., LI, Z., LI, F., WANG, J., i sur. COVID-19 induces new-onset insulin resistance and lipid metabolic dysregulation via regulation of secreted metabolic factors.

- Signal Transduction and Targeted Therapy*, 6(1):427, (2021). [doi: 10.1038/s41392-021-00822-x](https://doi.org/10.1038/s41392-021-00822-x).
- [41] WU, C., CHEN, X., CAI, Y., XIA, J., ZHOU, X., XU, S., i sur. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Internal Medicine*, 180(7):934–943, July (2020). [doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994).
 - [42] CUMMINGS, M. J., BALDWIN, M. R., ABRAMS, D., JACOBSON, S. D., MEYER, B. J., BALOUGH, E. M., i sur. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: A prospective cohort study. *The Lancet*, 395(10239):1763–1770, June (2020). [doi: 10.1016/S0140-6736\(20\)31189-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31189-2).
 - [43] DE ALVARO, C., TERUEL, T., HERNANDEZ, R., i LORENZO, M. Tumor necrosis factor α produces insulin resistance in skeletal muscle by activation of inhibitor κ B kinase in a p38 MAPK-dependent manner. *Journal of Biological Chemistry*, 279(17):17070–17078, (2004). [doi: 10.1074/jbc.M312021200](https://doi.org/10.1074/jbc.M312021200).
 - [44] EMANUELLI, B., PERALDI, P., FILLOUX, C., CHAVEY, C., FREIDINGER, K., HILTON, D. J., i sur. SOCS-3 inhibits insulin signaling and is up-regulated in response to tumor necrosis factor- α in the adipose tissue of obese mice. *Journal of Biological Chemistry*, 276(51):47944–47949, (2001). [doi: 10.1074/jbc.M104602200](https://doi.org/10.1074/jbc.M104602200).
 - [45] RODRIGUEZ, I. i CARNEVALE, K. J. F. Systematic review: JAK-STAT regulation and its impact on inflammation response in ARDS from COVID-19. *Immuno*, 4(2):147–158, (2024). [doi: 10.3390/immuno4020010](https://doi.org/10.3390/immuno4020010).
 - [46] MEHRAEEN, E., ABBASPOUR, F., BANACH, M., SEYEDALINAGHI, S., ZAREBIDOKI, A., i ZADEH, S. S. T. The prognostic significance of insulin resistance in COVID-19: a review. *Journal of Diabetes Metabolic Disorders*, 23:305–322, (2024). [doi: 10.1007/s40200-024-01385-8](https://doi.org/10.1007/s40200-024-01385-8).
 - [47] GERGANOVA, A., ASSYOV, Y., i KAMENOV, Z. Stress hyperglycemia, diabetes mellitus and COVID-19 infection: Risk factors, clinical outcomes and post-discharge implications. *Frontiers in Clinical Diabetes and Healthcare*, 3:826006, (2022). [doi: 10.3389/fcdhc.2022.826006](https://doi.org/10.3389/fcdhc.2022.826006).
 - [48] MAN, D. E., ANDOR, M., BUDA, V., KUNDNANI, N. R., DUDA-SEIMAN, D. M., CRACIUN, L. M., i sur. Insulin resistance in long COVID-19 syndrome. *Journal of Personalized Medicine*, 14 (9):911, (2024). [doi: 10.3390/jpm14090911](https://doi.org/10.3390/jpm14090911).
 - [49] MALIK, P., PATEL, K., PINTO, C., JAISWAL, R., PATEL, K., AKRMAH, M., i sur. Biomarkers and outcomes of COVID-19 hospitalisations: Systematic review and meta-analysis. *BMJ Evidence-Based Medicine*, 26(3):107, June (2021). [doi: 10.1136/bmjebm-2020-111536](https://doi.org/10.1136/bmjebm-2020-111536).

- [50] VELAVAN, T. P. i MEYER, C. G. Mild versus severe COVID-19: Laboratory markers. *International Journal of Infectious Diseases*, 95:304–307, June (2020). doi: [10.1016/j.ijid.2020.04.061](https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.04.061).
- [51] ZHANG, Z.-L., HOU, Y.-L., LI, D.-T., i LI, F.-Z. Laboratory findings of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 80(6):441–447, October (2020). doi: [10.1080/00365513.2020.1768587](https://doi.org/10.1080/00365513.2020.1768587).
- [52] THACHIL, J., TANG, N., GANDO, S., FALANGA, A., CATTANEO, M., LEVI, M., i sur. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 18(5):1023–1026, May (2020). doi: [10.1111/jth.14810](https://doi.org/10.1111/jth.14810).
- [53] YANG, Y., CAI, Z., i ZHANG, J. Hyperglycemia at admission is a strong predictor of mortality and severe/critical complications in COVID-19 patients: A meta-analysis. *Bioscience Reports*, 41(2):BSR20203584, February (2021). doi: [10.1042/BSR20203584](https://doi.org/10.1042/BSR20203584).
- [54] KEELS, J. N., LAPLANTE, R. D., LEE, C. S., i DWYER, A. A. Prevalence of new-onset diabetes following COVID-19 infection: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, January (2026). doi: [10.1111/dom.70508](https://doi.org/10.1111/dom.70508). Advance online publication.
- [55] ESPOSITO, K., NAPPO, F., MARFELLA, R., GIUGLIANO, G., GIUGLIANO, F., CIOTOLA, M., i sur. Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans. *Circulation*, 106(16):2067–2072, (2002). doi: [10.1161/01.cir.0000034509.14906.ae](https://doi.org/10.1161/01.cir.0000034509.14906.ae).
- [56] ZHENG, M., WANG, X., GUO, H., FAN, Y., SONG, Z., LU, Z., i sur. The cytokine profiles and immune response are increased in COVID-19 patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Diabetes Research*, 2021:1–8, (2021). doi: [10.1155/2021/9526701](https://doi.org/10.1155/2021/9526701).
- [57] DA PORTO, A., TASCINI, C., COLUSSI, G., PEGHIN, M., GRAZIANO, E., CARLO, C. D., i sur. Relationship between cytokine release and stress hyperglycemia in patients hospitalized with COVID-19 infection. *Frontiers in Medicine*, 9:988686, (2022). doi: [10.3389/fmed.2022.988686](https://doi.org/10.3389/fmed.2022.988686).
- [58] HITI, L., MARKOVIČ, T., LAINŠČAK, M., LAINŠČAK, J. F., PAL, E., i MLINARIČ-RAŠČAN, I. The immunopathogenesis of a cytokine storm: The key mechanisms underlying severe COVID-19. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 82:1–17, (2025). doi: [10.1016/j.cytogfr.2024.12.003](https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2024.12.003).
- [59] GAMBICHLER, T., SCHULEIT, N., SUSOK, L., BECKER, J. C., SCHEEL, C. H., TORRES-REYES, C., i sur. Prognostic performance of inflammatory biomarkers based on complete blood counts in COVID-19 patients. *Viruses*, 15(9):1920, (2023). doi: [10.3390/v15091920](https://doi.org/10.3390/v15091920).
- [60] CHEN, W., ZHENG, K. I., LIU, S., YAN, Z., XU, C., i QIAO, Z. Plasma CRP level is positively associated with the severity of COVID-19. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 19(1):18, (2020). doi: [10.1186/s12941-020-00362-2](https://doi.org/10.1186/s12941-020-00362-2).

- [61] LIU, F., LI, L., XU, M., WU, J., LUO, D., ZHU, Y., i sur. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *Journal of Clinical Virology*, 127:104370, (2020). doi: [10.1016/j.jcv.2020.104370](https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104370).
- [62] HENRY, B. M., AGGARWAL, G., WONG, J., BENOIT, S., VIKSE, J., PLEBANI, M., i sur. Lactate dehydrogenase levels predict coronavirus disease 2019 (COVID-19) severity and mortality: A pooled analysis. *American Journal of Emergency Medicine*, 38(9):1722–1726, (2020). doi: [10.1016/j.ajem.2020.05.073](https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.05.073).
- [63] HUANG, J., CHENG, A., KUMAR, R., FANG, Y., CHEN, G., ZHU, Y., i sur. Hypoalbuminemia predicts the outcome of COVID-19 independent of age and co-morbidity. *Journal of Medical Virology*, 92(10):2152–2158, October (2020). doi: [10.1002/jmv.26003](https://doi.org/10.1002/jmv.26003).
- [64] GUO, T., FAN, Y., CHEN, M., WU, X., ZHANG, L., HE, T., i sur. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiology*, 5(7):811–818, July (2020). doi: [10.1001/jamacardio.2020.1017](https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1017).
- [65] LIPPI, G., PLEBANI, M., i HENRY, B. M. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clinica Chimica Acta*, 506:145–148, (2020). doi: [10.1016/j.cca.2020.03.022](https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.03.022).
- [66] GUAN, W.-J., NI, Z.-Y., HU, Y., LIANG, W.-H., OU, C.-Q., HE, J.-X., i sur. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*, 382(18):1708–1720, April (2020). doi: [10.1056/NEJMoa2002032](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032).
- [67] CONNORS, J. M. i LEVY, J. H. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood*, 135(23):2033–2040, June (2020). doi: [10.1182/blood.2020006000](https://doi.org/10.1182/blood.2020006000).
- [68] LODIGIANI, C., IAPICHINO, G., CARENZO, L., CECCONI, M., FERRAZZI, P., SEBASTIAN, T., i sur. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in milan, italy. *Thrombosis Research*, 191:9–14, (2020). doi: [10.1016/j.thromres.2020.04.024](https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.024).
- [69] MATTHEWS, D. R., HOSKER, J. P., RUDENSKI, A. S., NAYLOR, B. A., TREACHER, D. F., i TURNER, R. C. Homeostasis model assessment: Insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*, 28(7):412–419, (1985). doi: [10.1007/BF00280883](https://doi.org/10.1007/BF00280883).
- [70] WALLACE, T. M., LEVY, J. C., i MATTHEWS, D. R. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care*, 27(6):1487–1495, June (2004). doi: [10.2337/diacare.27.6.1487](https://doi.org/10.2337/diacare.27.6.1487).
- [71] LAURENZI, A., CARETTO, A., MOLINARI, C., MERCALLI, A., MELZI, R., NANO, R., i sur. No evidence of long-term disruption of glycometabolic control after SARS-CoV-2 infection. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 107(3):e1009–e1019, March (2022). doi: [10.1210/clinem/dgab792](https://doi.org/10.1210/clinem/dgab792).

- [72] SAMI, C. A., RAHAMAN, M. F. U., KHAN, M. M. R., BHUIYAN, M. M. A., MATIN, M. A., RASHED, H. M., i sur. Glycemic control status after six months in post-COVID-19 patients. *Cureus*, 17, (2025). doi: [10.7759/cureus.81225](https://doi.org/10.7759/cureus.81225).
- [73] AGARWAL, K., KIRTI, R., SHYAMA, S., KUMAR, P., BISWAS, R., i OJHA, V. S. Long-term outcome of patients with diabetic-range hyperglycemia first detected during admission for COVID-19: A single-center observational study. *Journal of Family Medicine and Primary Care*, 13:3374–3380, (2024). doi: [10.4103/jfmpc.jfmpc14024](https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc14024).
- [74] SCHERER, P. E., KIRWAN, J. P., i ROSEN, C. J. Post-acute sequelae of COVID-19: A metabolic perspective. *eLife*, 11:e78200, (2022). doi: [10.7554/eLife.78200](https://doi.org/10.7554/eLife.78200).
- [75] DEI CAS, A., ALDIGERI, R., ELETTO, E., TICINESI, A., NOUVENNE, A., PRATI, B., i sur. Hyperglycemia in the diabetic range, but not previous diagnosis of diabetes mellitus, is an independent indicator of poor outcome in patients hospitalized for severe COVID-19. *Acta Diabetologica*, 62(10):1751–1760, (2025). doi: [10.1007/s00592-025-02507-1](https://doi.org/10.1007/s00592-025-02507-1).
- [76] BODE, B., GARRETT, V., MESSLER, J., MCFARLAND, R., CROWE, J., BOOTH, R., i sur. Glycemic characteristics and clinical outcomes of COVID-19 patients hospitalized in the United States. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 14(4):813–821, July (2020). doi: [10.1177/1932296820924469](https://doi.org/10.1177/1932296820924469).
- [77] KANG, Y., LU, S., ZHONG, R., YOU, J., CHEN, J., LI, L., i sur. The immune inflammation factors associated with disease severity and poor prognosis in patients with COVID-19: A retrospective cohort study. *Heliyon*, 10(1):e23583, (2024). doi: [10.1016/j.heliyon.2023.e23583](https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e23583).
- [78] WANG, J., JIANG, M., CHEN, X., i MONTANER, L. J. Cytokine storm and leukocyte changes in mild versus severe SARS-CoV-2 infection: Review of 3939 COVID-19 patients in China and emerging pathogenesis and therapy concepts. *Journal of Leukocyte Biology*, 108(1): 17–41, July (2020). doi: [10.1002/JLB.3COVR0520-272R](https://doi.org/10.1002/JLB.3COVR0520-272R).
- [79] CHEN, G., WU, D., GUO, W., CAO, Y., HUANG, D., WANG, H., i sur. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *Journal of Clinical Investigation*, 130(5):2620–2629, March (2020). doi: [10.1172/JCI137244](https://doi.org/10.1172/JCI137244).
- [80] SHITAYE, G., GETIE, M., MEKONNEN, Z., D'ABROSCA, G., FATTORUSSO, R., ISERNIA, C., i sur. Molecular analysis of long COVID and new-onset diabetes mellitus: Pathobiological relationships and current mechanistic views. *Frontiers in Endocrinology*, 16:1737894, (2025). doi: [10.3389/fendo.2025.1737894](https://doi.org/10.3389/fendo.2025.1737894).
- [81] JAMWAL, J., CHHABRA, A., QADIR, A., GANIE, M. A., QADRI, S. M., LONE, A., i sur. New onset diabetes after COVID-19 (nodac) is predominantly due to exacerbated insulin resistance (ir) rather than beta cell dysfunction: Lessons from tertiary care hospital data during confluence of two epidemics. *Endocrine*, 87:126–135, (2024). doi: [10.1007/s12020-024-04006-9](https://doi.org/10.1007/s12020-024-04006-9).

- [82] DOĞAN, E. E., RASULOVA, N., BAYRAMOVA, F., HACIŞAHINOĞULLARI, H., YALIN, G. Y., SELÇUKBIRİCİK, O. S., i sur. The effect of COVID-19 pandemic on new-onset adult diabetes and its one-year follow-up. *Primary Care Diabetes*, 19(1):74–81, February (2025). doi: [10.1016/j.pcd.2024.11.004](https://doi.org/10.1016/j.pcd.2024.11.004).
- [83] COCKING, E., DAHER, J., i ALABBOOD, M. New-onset diabetes mellitus post COVID-19 infection: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 227:112417, September (2025). doi: [10.1016/j.diabres.2025.112417](https://doi.org/10.1016/j.diabres.2025.112417).
- [84] CROMER, S. J., COLLING, C., SCHATOFF, D., LEARY, M., STAMOU, M. I., SELEN, D. J., i sur. Newly diagnosed diabetes vs. pre-existing diabetes upon admission for COVID-19: Associated factors, short-term outcomes, and long-term glycemic phenotypes. *Journal of Diabetes and Its Complications*, 36(4):108145, (2022). doi: [10.1016/j.jdiacomp.2022.108145](https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2022.108145).
- [85] QIN, C., ZHOU, L., HU, Z., ZHANG, S., YANG, S., TAO, Y., i sur. Dysregulation of immune response in patients with coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clinical Infectious Diseases*, 71(15):762–768, (2020). doi: [10.1093/cid/ciaa248](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248).
- [86] LIM, S., BAE, J. H., KWON, H.-S., i NAUCK, M. A. COVID-19 and diabetes mellitus: From pathophysiology to clinical management. *Nature Reviews Endocrinology*, 17(1):11–30, (2021). doi: [10.1038/s41574-020-00435-4](https://doi.org/10.1038/s41574-020-00435-4).
- [87] HORBY, P., LIM, W. S., EMBERSON, J. R., MAFHAM, M., BELL, J. L., LINSELL, L., i sur. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19 — preliminary report. *New England Journal of Medicine*, 384, July (2020). doi: [10.1056/nejmoa2021436](https://doi.org/10.1056/nejmoa2021436).
- [88] VARGAS-VÁZQUEZ, A., BELLO-CHAVOLLA, O. Y., ORTÍZ-BRIZUELA, E., CAMPOS-MUÑOZ, A., MEHTA, R., VILLANUEVA-REZA, M., i sur. Impact of undiagnosed type 2 diabetes and pre-diabetes on severity and mortality for SARS-CoV-2 infection. *BMJ Open Diabetes Research & Care*, 9(1):e002026, February (2021). doi: [10.1136/bmjdr-2020-002026](https://doi.org/10.1136/bmjdr-2020-002026).
- [89] BELLO-CHAVOLLA, O. Y., BAHENA-LÓPEZ, J. P., ANTONIO-VILLA, N. E., VARGAS-VÁZQUEZ, A., GONZÁLEZ-DÍAZ, A., MÁRQUEZ-SALINAS, A., i sur. Predicting mortality due to SARS-CoV-2: A mechanistic score relating obesity and diabetes to COVID-19 outcomes in Mexico. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 105(8):2752–2761, August (2020). doi: [10.1210/clinem/dgaa346](https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa346).
- [90] SAADAT, S. H., EINOLLAHI, B., NOROUZI, H., FARJAMI, M., JAFARI, N. J., AFSHARPEYMAN, S., i sur. The role of changes in lactate dehydrogenase (LDH) levels in predicting COVID-19 severity and mortality: A biomarker analysis. *Journal of Infection and Public Health*, 19(4): 103153, (2026). doi: [10.1016/j.jiph.2026.103153](https://doi.org/10.1016/j.jiph.2026.103153).
- [91] TJENDRA, Y., MANA, A. F. A., FREIRE, A. P. E., AKGUN, Y., MILLAN, N., GOMEZ-FERNANDEZ, C., i sur. Predicting disease severity and outcome in COVID-19 patients: A review of

- multiple biomarkers. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 144(12):1465–1474, (2020). [doi: 10.5858/arpa.2020-0471-SA](https://doi.org/10.5858/arpa.2020-0471-SA).
- [92] DRUCKER, D. J. Diabetes, obesity, metabolism, and SARS-CoV-2 infection: The end of the beginning. *Cell Metabolism*, 33(3):479–498, March (2021). [doi: 10.1016/j.cmet.2021.01.016](https://doi.org/10.1016/j.cmet.2021.01.016).
- [93] HU, J., OUYANG, L., LI, J., LI, X., ZHONG, Y., i HOU, C. Mean blood glucose level during icu hospitalization is a strong predictor of the mortality of COVID-19. *Diabetes Metabolic Syndrome and Obesity*, 17:1903–1909, (2024). [doi: 10.2147/dms.o.s450489](https://doi.org/10.2147/dms.o.s450489).
- [94] GÜNER, R., KAYAASLAN, B., HASANOĞLU, İ., AYPAK, A., BODUR, H., ATEŞ, İ., i sur. Development and validation of nomogram to predict severe illness requiring intensive care follow up in hospitalized COVID-19 cases. *BMC Infectious Diseases*, 21(1), (2021). [doi: 10.1186/s12879-021-06656-w](https://doi.org/10.1186/s12879-021-06656-w).
- [95] LI, W., LIN, F., DAI, M., CHEN, L., HAN, D., CUI, Y., i sur. Early predictors for mechanical ventilation in COVID-19 patients. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*, 14, (2020). [doi: 10.1177/1753466620963017](https://doi.org/10.1177/1753466620963017).
- [96] MANSON, J., CROOKS, C., NAJA, M., LEDLIE, A., GOULDEN, B., LIDDLE, T., i sur. COVID-19-associated hyperinflammation and escalation of patient care: A retrospective longitudinal cohort study. *The Lancet Rheumatology*, 2(10):e594–e602, October (2020). [doi: 10.1016/S2665-9913\(20\)30275-7](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30275-7).
- [97] POPKIN, B. M., DU, S., GREEN, W. D., BECK, M. A., ALGAITH, T., HERBST, C. H., i sur. Individuals with obesity and COVID-19: A global perspective on the epidemiology and biological relationships. *Obesity Reviews*, 21(11):e13128, November (2020). [doi: 10.1111/obr.13128](https://doi.org/10.1111/obr.13128).
- [98] GAO, M., PIERNAS, C., ASTBURY, N. M., HIPPISELEY-COX, J., O'RAHILLY, S., AVEYARD, P., i sur. Associations between body-mass index and COVID-19 severity in 6.9 million people in England: A prospective, community-based, cohort study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 9(6):350–359, June (2021). [doi: 10.1016/S2213-8587\(21\)00089-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00089-9).
- [99] JOOB, B. i WIWANITKIT, V. Blood viscosity of COVID-19 patient: A preliminary report. *American Journal of Blood Research*, 11(1):93–95, (2021). PMID: 33796395; PMCID: PMC8010604.
- [100] WIERSINGA, W. J., RHODES, A., CHENG, A. C., PEACOCK, S. J., i PRESCOTT, H. C. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): A review. *JAMA*, 324(8):782–793, August (2020). [doi: 10.1001/jama.2020.12839](https://doi.org/10.1001/jama.2020.12839).
- [101] DE BRUIN, S., BOS, L. D., VAN BRUGGEN, R., DE BEER, F. M., BOS, L. D., CREMER, O. L., i sur. Clinical features and prognostic factors in COVID-19: A prospective cohort study. *EBioMedicine*, 67:103378, (2021). [doi: 10.1016/j.ebiom.2021.103378](https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103378).

- [102] SCHNEIDER, M. The role of biomarkers in hospitalized COVID-19 patients with systemic manifestations. *Biomarker Insights*, 17, (2022). doi: [10.1177/11772719221108909](https://doi.org/10.1177/11772719221108909).
- [103] APICELLA, M., CAMPOPIANO, M. C., MANTUANO, M., MAZONI, L., COPPELLI, A., i PRATO, S. D. COVID-19 in people with diabetes: Understanding the reasons for worse outcomes. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 8(9):782–792, September (2020). doi: [10.1016/S2213-8587\(20\)30238-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30238-2).
- [104] PONTI, G., MACCAFERRI, M., RUINI, C., TOMASI, A., i OZBEN, T. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 57(6): 389–399, August (2020). doi: [10.1080/10408363.2020.1770685](https://doi.org/10.1080/10408363.2020.1770685).
- [105] XIE, Y. i AL-ALY, Z. Risks and burdens of incident diabetes in long COVID: A cohort study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 10(5):311–321, May (2022). doi: [10.1016/S2213-8587\(22\)00044-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00044-4).
- [106] BELLIA, C., ANDREADI, A., D'IPPOLITO, I., SCOLA, L., BARRACO, S., MELONI, M., i sur. Prevalence and risk of new-onset diabetes mellitus after COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Endocrinology*, 14:1215879, (2023). doi: [10.3389/fendo.2023.1215879](https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1215879).
- [107] STEENBLOCK, C., SCHWARZ, P. E. H., LUDWIG, B., LINKERMANN, A., ZIMMET, P., KULEBYAKIN, K., i sur. COVID-19 and metabolic disease: Mechanisms and clinical management. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 9(11):786–798, November (2021). doi: [10.1016/S2213-8587\(21\)00244-8](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00244-8).
- [108] MARIN, B. G., AGHAGOLI, G., LAVINE, K., YANG, L., SIFF, E. J., CHIANG, S. S., i sur. Predictors of COVID-19 severity: A literature review. *Reviews in Medical Virology*, 31(1):e2146, January (2021). doi: [10.1002/rmv.2146](https://doi.org/10.1002/rmv.2146).
- [109] HORBY, P., LIM, W. S., EMBERSON, J. R., MAFHAM, M., BELL, J. L., LINSELL, L., i sur. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19. *New England Journal of Medicine*, 384(8):693–704, February (2021). doi: [10.1056/NEJMoa2021436](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436).
- [110] GIANCHANDANI, R., ESFANDIARI, N. H., ANG, L., IYENGAR, J. J., KNOTTS, S., CHOKSI, P., i sur. Managing hyperglycemia in the COVID-19 inflammatory storm. *Diabetes*, 69(10): 2048–2053, August (2020). doi: [10.2337/dbi20-0022](https://doi.org/10.2337/dbi20-0022).
- [111] YEŞİLDAL, K., GÜLTOP, F., BERKTAŞ, C. K., AKKILIÇ, M., i TURGUT, N. The impact of insulin requirement on mortality and morbidity in non-diabetic COVID-19 patients in the intensive care unit: A retrospective, observational study. *BMC Anesthesiology*, 25, (2025). doi: [10.1186/s12871-025-03037-7](https://doi.org/10.1186/s12871-025-03037-7).