

**VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS**

Baigiamasis darbas

**Gliukozės koncentracijos plazmoje įtaka COVID-19 sergančių intensyvios terapijos pacientų
prognosei**

Effect of Plasma Glucose on the Prognosis of Intensive Care Unit COVID-19 Patients

Gabrielė Lisauskaitė VI kursas, 9 gr.

Klinikinės medicinos institutas, Anesteziologijos ir reanimatologijos klinika

Darbo vadovė

Doc. dr. Donata Ringaitienė

Klinikos vadovė

Prof. dr. (HP) Jūratė Šipylaitė

2024-05-09

Studento elektroninio pašto adresas: gabriele.lisauskaite@mf.stud.vu.lt

SANTRAUKA

COVID-19 pacientų hiperglikemija lemia didesnę mirštamumą, dirbtinės ventiliacijos poveikį ir ilgesnę hospitalizaciją (5,6). Trūksta duomenų, kaip šias žinias pritaikyti klinikinėje praktikoje ir ypač intensyvios terapijos skyriuose. Darbo tikslas: įvertinti COVID-19 liga sirgusių ir reanimacijos – intensyvios terapijos skyriuose gydytų pacientų hospitalizacijos metu atlikto kraujo plazmos gliukozės koncentracijos tyrimo prognostinę vertę. Metodai: retrospektyviai nagrinėti COVID-19 sirgusių pacientų, 2020-03-01 – 2021-04-01 laikotarpiu gydytų Vilniaus universiteto ligoninės „Santaros Klinikų“ reanimacijos – intensyvios terapijos skyriuose, duomenys. Tirta atvykimo į ligoninę ir atvykimo į intensyvios terapijos skyrių gliukozės koncentracija, pacientai išskirstyti į normoglikemijos, saikingos ir ryškios hiperglikemijos grupes. Atskirti cukriniu diabetu sergantys pacientai. Rezultatai: tyrimo imtį sudarė 247 pacientai, iš jų 63,16 proc. – vyrai. Tiriamųjų amžiaus vidurkis buvo $61,21 \pm 13,27$ metų. 79 (32 proc.) iš jų anksčiau diagnozuotas cukrinis diabetas. Nesergančių cukriniu diabetu pacientų glikemija statistiškai patikimai skyrėsi tarp glikemijos grupių vertinant mirštamumą ($p < 0,001$), hospitalizacijos intensyvios terapijos skyriuose trukmę ($p = 0,032$), ISARIC 4C ($p = 0,027$), SAPS ($p < 0,01$), SOFA ($p < 0,01$) skalių įverčius, PaO_2/FiO_2 santykį ($p < 0,01$), dirbtinės plaučių ventiliacijos ($p < 0,001$), vazopresorių poreikį ($p = 0,001$). Cukriniu diabetu sergančių pacientų grupėje tokios sąsajos stebėtos tik vertinant hospitalizacijos intensyvios terapijos skyriuose trukmę ($p = 0,032$), PaO_2/FiO_2 santykį ($p = 0,024$) ir didelės tėkmės deguonies terapijos poreikį ($p = 0,02$). Nustatyta, kad į prognostines skales įtraukus klausimą „Ar paciento atvykimo glikemija aukštesnė nei 10mmol/l ?“, jų tikslumas didėja apie 3 proc., atkūrimas 9 proc. Išvados: Atvykimo į ligoninę ir atvykimo į reanimacijos – intensyvios terapijos skyrių glikemija patikimai siejasi su išėjimais nesergančių cukriniu diabetu pacientų grupėje. Klausimo „Ar paciento glikemija yra aukštesnė nei 10mmol/l ?“ įtraukimas į prognostines skales didina jų tikslumą.

RAKTAŽODŽIAI

COVID-19, cukrinis diabetas, hiperglikemija, mirštamumas, hospitalizacijos trukmė, prognostinės skalės

ABSTRACT

Hyperglycemia in COVID-19 patients leads to higher mortality, need for artificial lung ventilation and longer hospitalization (5,6). Knowledge on how to apply this in clinical practice and especially in the intensive care unit is lacking. Aim: to evaluate the prognostic value of the blood plasma glucose concentration test performed during the hospitalization in intensive care unit COVID-19 patients. Methods: retrospective data analysis of COVID-19 patients treated in the Intensive care units of Vilnius University Hospital "Santaros Klinikos" between 03/01/2020 - 04/01/2021. Glucose concentration on arrival at the hospital and on arrival at the intensive care unit was analysed, patients were divided into normoglycemic, moderate and severe hyperglycemic groups. Diabetic patients were analysed separately. Results: the sample

consisted of 247 patients, 63.16% were men. The average age of the subjects was 61.21 ± 13.27 years. 79 (32%) of them had previously diagnosed diabetes. In non-diabetic patients, there were statistically significant differences between glycemic groups in terms of mortality ($p < 0.001$), duration of stay at the intensive care unit ($p = 0.032$), ISARIC 4C ($p = 0.027$), SAPS ($p < 0.01$), SOFA ($p < 0.01$) scales, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio ($p < 0.01$), need for artificial lung ventilation ($p < 0.001$), and vasopressors ($p = 0.001$). In patients with diabetes, such associations were observed only when assessing the duration of hospitalization in the intensive care unit ($p = 0.032$), $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio ($p = 0.024$) and the need for high-flow oxygen therapy ($p = 0.02$). It was found that if the prognostic scales include the question "Is the patient's arrival glycemia higher than 10 mmol/l?", their accuracy increases by about 3%, recall by 9%. Conclusions: Glycemia on hospital and intensive care unit admission is reliably associated with outcomes in non-diabetic patients. Adding the question "Is the patient's glycemia higher than 10mmol/l?" to prognostic scales increases their accuracy.

KEYWORDS

COVID-19, diabetes, hyperglycemia, mortality, duration of hospitalization, prognostic scales

SANTRUMPOS

AKFI2 – angiotenziną konvertuojantis fermentas 2

CD – cukrinis diabetas

DPV – dirbtinė plaučių ventiliacija

EKMO - ekstrakorporinė membraninė oksigenacija

HD – hemodializė

HF – didelės tėkmės deguonies terapija

LIL – lėtinė inkstų liga,

NIV – neinvazinė plaučių ventiliacija

PAH – pirminė arterinė hipertenzija

$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ – arterinio kraujo parcialinio deguonies slėgio (PaO_2) ir įkvepiamo oro deguonies koncentracijos (FiO_2) santykis

PIT – pakaitinė inkstų terapija

RITS – reanimacijos – intensyvios terapijos skyrius

VVHF/VVHDF – veno-veninė hemofiltracija/hemodiafiltracija

ĮVADAS

2020 metais pasaulį sukrėtė didžiulio masto tragedija, kurią sukėlė naujas SARS-CoV-2 virusas. Pasaulinės Sveikatos Organizacijos duomenimis nuo 2019 m. gruodžio mėnesio visame pasaulyje užregistruota daugiau nei 760 milijonų ligos atvejų ir 6,9 milijono mirčių, nors manoma, kad tikrasis skaičius yra dar didesnis (1). Dėl didelio sunkia COVID-19 infekcija sergančių pacientų skaičiaus, sveikatos apsaugos sistema susidūrė su medicinos priemonių, lovų ir personalo trūkumu (2, 3). Išryškėjo būtinybė rinkti, analizuoti ir dalintis informacija, siekiant atrasti efektyvius pandemijos valdymo bei ligos diagnostikos, gydymo ir prognozistikos metodus.

Nors COVID-19 liga gali paveikti bet kurį asmenį, rizika susirgti sunkia ligos forma bei mirti skiriasi priklausomai nuo paciento amžiaus ir gretutinių ligų. Ligų kontrolės ir prevencijos centro duomenimis, svarbiausi COVID-19 rizikos faktoriai yra vyresnis amžius, priklausymas rasinei ar etninei mažumai bei gretutinės ligos, tokios kaip astma, onkologinės ligos, lėtinės inkstų, kvėpavimo sistemos, kepenų, širdies ir kraujagyslių sistemos, cerebrovaskulinės, psichikos ligos, demencija, cistinė fibrozė, nėštumas, imunodeficitas, tuberkuliozė, rūkymas, nutukimas, mažas fizinis aktyvumas bei cukrinis diabetas (CD) (4). COVID-19 ligos ir CD bendras poveikis ligos eigai buvo pavadintas „dviejų pasaulinio masto pandemijų susidūrimu“, pastebėjus, kad 40 proc. dėl COVID-19 ligos hospitalizuotų pacientų sirgo CD ar jiems buvo patvirtinta hiperglikemija, o tokių pacientų mirštamumas nuo COVID-19 ligos buvo keturis kartus didesnis (5,6). Yra duomenų, kad nekontroliuojama COVID-19 liga sergančių pacientų hiperglikemija lemia didesnę mirštamumą, ilgesnę hospitalizacijos trukmę bei didesnę dirbtinės plaučių ventiliacijos (DPV) poreikį (5).

Nors CD ir hiperglikemijos įtaka blogai COVID-19 pacientų prognozei yra aiškiai įrodyta, vis dar trūksta duomenų, kaip šias žinias pritaikyti klinikinėje praktikoje ir ypač reanimacijos – intensyvios terapijos skyriuje (RITS).

DARBO TIKSLAS

Šio darbo tikslas buvo įvertinti COVID-19 liga sirgusių ir RITS gydytų pacientų hospitalizacijos metu atlikto kraujo plazmos gliukozės koncentracijos tyrimo prognostinę vertę.

UŽDAVINIAI

1. Įvertinti pradinės hospitalizacijos ir hospitalizacijos į RITS metu atlikto kraujo plazmos gliukozės koncentracijos tyrimo sąsajas su COVID-19 sergančių pacientų mirštamumu, gydymo RITS ir gydymo ligoninėje trukme, kvėpavimo funkcijos nepakankamumo gydymo poreikiu, būdu (deguonies terapijos, didelės tėkmės deguonies terapijos (HF), neinvazinės plaučių ventiliacijos (NIV), dirbtinės plaučių ventiliacijos (DPV) ir ekstrakorporinės membraninės oksigenacijos (EKMO) poreikis), trukme, vazopresorių skyrimo, pakaitinės inkstų terapijos (PIT) poreikiu bei ligos sunkumo ir mirštamumo prognozės skalėmis – APACHE II (angl. *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*), ISARIC 4C (angl. *International Severe Acute*

Respiratory and Emerging Infections Consortium Coronavirus Clinical Characterisation Consortium Mortality Score), SAPS II (angl. *Simplified Acute Physiology Score II*), SOFA (angl. *Sequential Organ Failure Assessment Score*).

2. Nustatyti, kaip įtraukus glikemiją į ligos sunkumo ir mirštamumo prognozės skales, didėja jų tikslumas.

TIRIAMIEJI IR METODAI

Į tyrimą buvo įtraukti visi COVID-19 sirgę pacientai, kurie 2020-03-01 – 2021-04-01 laikotarpiu buvo gydyti Vilniaus universiteto ligoninės „Santaros Klinikų“ reanimacijos – intensyvios terapijos skyriuose (RITS). 1 lentelėje nurodyti pacientų duomenys, kurie buvo naudoti šiame tyrime.

1 lentelė. Tiriamųjų duomenys, naudoti šiame tyrime

Nr	Rodiklių grupė	Rodiklis
1	Demografiniai rodikliai	Amžius, lytis
2	Gydymo trukmės rodikliai	<ul style="list-style-type: none"> • Hospitalizacijos data • Hospitalizacijos trukmė RITS • Bendra hospitalizacijos trukmė
3	Gydymo išeitys	<ul style="list-style-type: none"> • Mirštamumas RITS • Mirštamumas ligoninėje
4	Glikemijos rodikliai	<ul style="list-style-type: none"> • Kraujo gliukozės tyrimas pradinės hospitalizacijos metu (atliktas per pirmas dvi valandas nuo patekimo į ligoninę) • Kraujo gliukozės tyrimas hospitalizacijos į RITS metu (atliktas per pirmas dvi gydymo RITS valandas)
5	Kvėpavimo funkcijos rodikliai	<ul style="list-style-type: none"> • Deguonies terapijos poreikis ir trukmė • HF poreikis ir trukmė • NIV poreikis ir trukmė • DPV poreikis ir trukmė • EKMO poreikis ir trukmė • PaO₂/FiO₂
6	Kraujotakos funkcijos rodikliai	<ul style="list-style-type: none"> • Vazopresorių poreikis
7	Pakaitinės inkstų terapijos poreikis	<ul style="list-style-type: none"> • HD poreikis ir bendra procedūrų trukmė • VVHF/VVHDF poreikis ir bendra procedūrų trukmė
8	Ligos sunkumo ir mirštamumo prognozės skalės	<ul style="list-style-type: none"> • APACHE II skalės įvertis • ISARIC 4C skalės įvertis • SAPS II skalės įvertis • SOFA skalės įvertis
10	Gretutinės ligos	<ul style="list-style-type: none"> • Pirminė arterinė hipertenzija • Cukrinis diabetas • Nutukimas • Onkologinė liga, • Imunosupresija • Lėtinė širdies liga • Lėtinė plaučių liga • Lėtinė kepenų liga • Lėtinė neurologinė liga

	<ul style="list-style-type: none"> • Sisteminė jungiamojo audinio liga • Lėtinė inkstų liga (kai glomerulų filtracijos greitis < 60 ml/min)
--	--

HF – didelės tėkmės deguonies terapija, NIV – neinvazinė plaučių ventiliacija, DPV – dirbtinė plaučių ventiliacija, EKMO - ekstrakorporinė membraninė oksigenacija, PaO₂/FiO₂ – arterinio kraujo parcialinio deguonies slėgio (PaO₂) ir įkvepiamo oro deguonies koncentracijos (FiO₂) santykis, HD – hemodializė, VVHF/VVHDF – veno-veninė hemofiltracijos/ hemodiafiltracija.

Pacientai buvo suskirstyti į 2 grupes – sergantys CD ir nesergantys CD. Jų atvykimo į ligoninę ir hospitalizacijos į RITS metu atlikti gliukozės koncentracijos kraujo plazmoje tyrimai pagal jų vertes suskirstyti į 3 grupes: normoglikemijos (glikemija ≤ 5,55 mmol/l), saikingos hiperglikemijos (glikemija 5,56-9,99 mmol/l) ir ryškios hiperglikemijos (glikemija ≥ 10 mmol/l). Skirstant pacientus į grupes, glikemijos ribos pasirinktos taip: 5,55 mmol/l riba pasirinkta kaip viršutinė glikemijos normos riba, o 10 mmol/l pasirinkta kaip ryškios hiperglikemijos riba, nes pagal Amerikos Diabeto Asociacijos gaires, kritinių būklių pacientų glikemija turėtų būti palaikoma žemiau šios ribos (7). Sudarytos 6 pacientų grupės:

- CD normoglikemijos grupė – ligonis serga CD, gliukozės koncentracija plazmoje ≤ 5.55 mmol/l
- CD saikingos hiperglikemijos grupė - ligonis serga CD, gliukozės koncentracija plazmoje 5,56-9,99 mmol/l
- CD ryškios hiperglikemijos grupė - ligonis serga CD, gliukozės koncentracija plazmoje ≥ 10 mmol/l
- ne CD normoglikemijos grupė – ligonis neserga CD, gliukozės koncentracija plazmoje ≤ 5.55 mmol/l
- ne CD saikingos hiperglikemijos grupė - ligonis neserga CD, gliukozės koncentracija plazmoje 5,56-9,99 mmol/l
- ne CD ryškios hiperglikemijos grupė - ligonis neserga CD, gliukozės koncentracija plazmoje ≥ 10 mmol/l

STATISTINĖ ANALIZĖ

Statistinė analizė atlikta naudojantis R programa, 4.2.1 versija. Kategorinių kintamųjų duomenys pateikti dažniais (procentais), tolydžiųjų – medianomis ± interkvartiliais arba vidurkis ± standartinis nuokrypis. Normalumas tikrintas Shapiro – Wilk kriterijumi, dispersijos lygintos naudojant Levene testą.

Pearsono chi-kvadrato testas naudotas įvertinti, ar egzistuoja statistiškai reikšmingų skirtumų tarp glikemijos grupių ir pasirinktų binarinių kintamųjų. Kruskal-Wallis testas naudotas įvertinti, ar egzistuoja statistiškai reikšmingų skirtumų tarp glikemijos grupių ir pasirinktų tęstinių kintamųjų. Visi testai buvo atlikti su nustatytu reikšmingumo lygiu $\alpha = 0.05$.

Logistinės regresijos modeliai buvo kurti naudojant „caret“ paketą. Modeliai buvo mokomi taikant 5-kartos kryžminę validaciją (angl. *5-fold cross-validation*) techniką. Galutinis modelių įvertinimas buvo atliktas naudojant visą duomenų imtį. Nors, tai kelia persimokymo (angl. *overfitting*) riziką, tačiau dėl

duomenų trūkumo ir jų didelio kintamumo, jie nebuvo atskirti į mokymo, testavimo ir validavimo grupes. Vertinimui buvo naudojami tikslumo (angl. *accuracy*), preciziškumo (angl. *precision*) ir atkūrimo (angl. *recall*) kriterijai. Wald testas naudotas įvertinti ar modelių parametrai statistiškai reikšmingai skiriasi nuo 0 ir yra naudingi.

Grafikai kurti naudojant 'ggstatsplot' paketą (8).

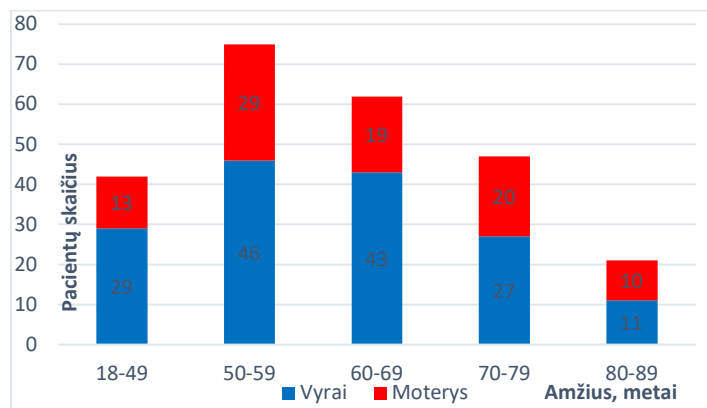
ETIKOS LEIDIMAS

Biomedicininio tyrimo leidimo numeris 2020-6-1233-718.

REZULTATAI

1 dalis. Tiriamųjų duomenys

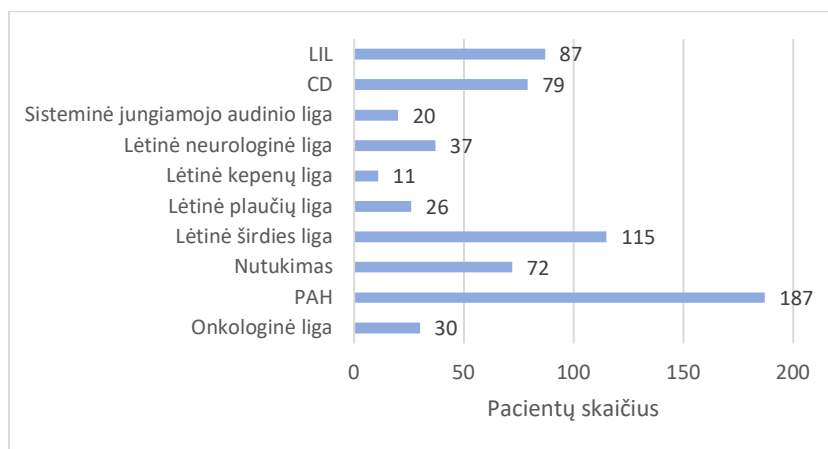
Iš viso 2020-03-01 – 2021-04-01 laikotarpiu VULSK RITS skyriuose buvo gydyti 249 COVID-19 liga sergantys pacientai. Tyrimo imtį sudarė 247 pacientai (2 buvo atmesti dėl duomenų trūkumo): 156 (63,16 proc.) vyrai ir 91 (36,84 proc.) moteris. Tiriamųjų amžiaus vidurkis buvo $61,21 \pm 13,27$ metų. CD sergančių ir nesergančių pacientų grupėse amžiaus vidurkis reikšmingai nesiskyrė ($61,32 \pm 13,48$ vs $60,96 \pm 12,87$, $p=0,08428$). Pacientų pasiskirstymas pagal amžiaus grupes pateikiamas 1 paveiksle.



1 paveikslas. Tiriamųjų pasiskirstymas pagal amžiaus grupes.

216 asmenų (87,45 proc.) į RITS pateko dėl COVID-19 ligos ir jos komplikacijų, 31 pacientas RITS gydytas dėl kitos ligos, o COVID-19 buvo gretutinė diagnozė. Iš jų 11 į RITS pateko dėl kraujagyslių ligų, 4 dėl onkologinės ligos, 5 dėl kitos nei COVID-19 infekcinės ligos, 3 dėl traumos ir 8 dėl kitų priežasčių.

Bent viena gretutine liga sirgo 218 (88,26 proc.) pacientų. Dažniausios lydinčios ligos tiriamųjų tarpe buvo pirminė arterinė hipertenzija (187 lig., 75,71proc.) ir lėtinė širdies liga (115 lig., 46,56 proc.). 79 (32 proc.) pacientai sirgo cukriniu diabetu. Gretutinių ligų dažnis tiriamųjų imtyje pateiktas 2 paveiksle.



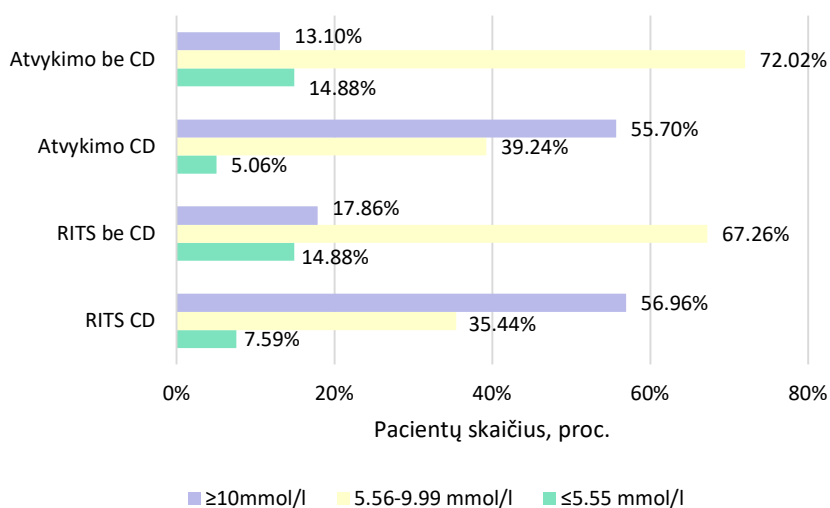
2 paveikslas. Gretutinių ligų dažnis tiriamųjų imtyje.

LIL – lėtinė inkstų liga, PAH – pirminė arterinė hipertenzija

Visų pacientų atvykimo į ligoninę gliukozės vidurkis buvo $9,2 \pm 5,33$ mmol/l, o atvykimo į RITS $9,66 \pm 4,95$ mmol/l. CD sergančių pacientų tiek atvykimo į ligoninę, tiek atvykimo į RITS glikemija buvo ženkliai aukštesnė nei nesergančių CD (atitinkamai $12,83 \pm 7,64$ mmol/l ir $12,91 \pm 6,92$ mmol/l vs $7,49 \pm 2,31$ mmol/l ir $8,13 \pm 2,53$ mmol/l, $p < 0,0001$).

Tik 4 (5,06 proc.) CD sergantiems pacientams hospitalizacijos metu buvo nustatyta normoglikemija, 44 pacientams (55,7 proc.) gliukozės koncentracija plazmoje viršijo 10 mmol/l. CD nesergančių pacientų tarpe 25 pacientams (14,88 proc.) atvykimo metu buvo nustatyta normali, o 30 (17,86 proc.) didesnė nei 10 mmol/l gliukozės koncentracija. Visgi net 143 pacientams, (85,12 proc.) nesergantiems CD, hospitalizacijos metu buvo nustatyta hiperglikemija.

Visų pacientų pasiskirstymas pagal atvykimo į ligoninę ir atvykimo į RITS gliukozės koncentracijos kraujo plazmoje duomenis pavaizduotas paveiksle 3.



3 paveikslas. Visų pacientų pasiskirstymas pagal atvykimo į ligoninę ir atvykimo į RITS gliukozės koncentracijos kraujo plazmoje duomenis.

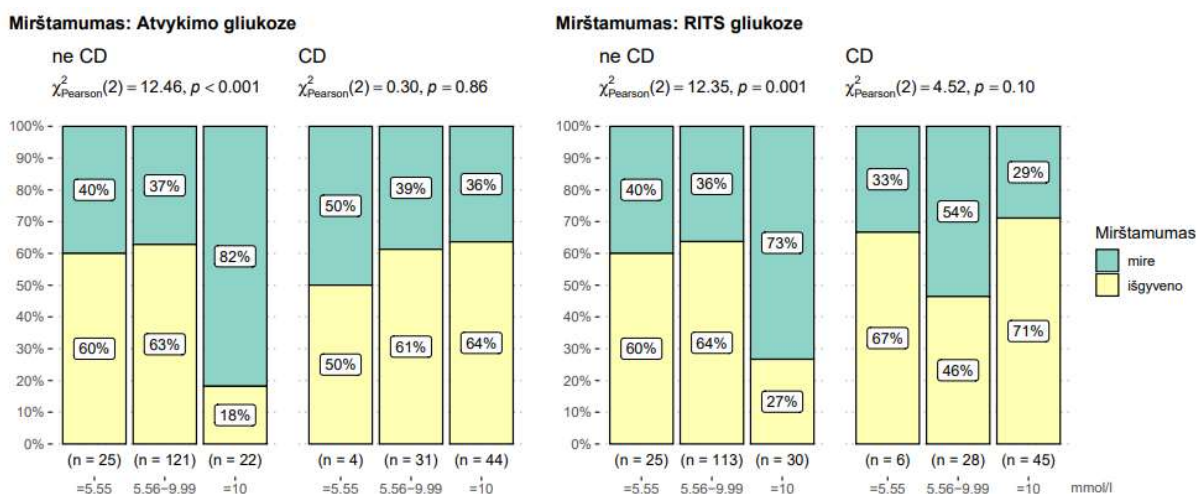
2 dalis. Glikemija ir mirštamumas

Vertinant pacientų mirštamumą RITS ir ligoninėje, didelių skirtumų nenustatyta, nes dauguma ligonių mirė gydymo RITS metu, todėl tyrime buvo nagrinėtas tik pacientų mirštamumas RITS.

Pacientų, nesergančių CD, mirštamumas reikšmingai skyrėsi tiek tarp atvykimo į ligoninę ($p < 0,001$), tiek tarp atvykimo į RITS ($p = 0,001$) glikemijos grupių. Pastebėtas ypač didelis mirštamumas pacientų, nesergančių CD, kurių glikemija viršijo 10 mmol/l. Jis siekė 73,33 proc. atvykimo į RITS ir 81,82 proc. atvykimo į ligoninę glikemijos grupėje.

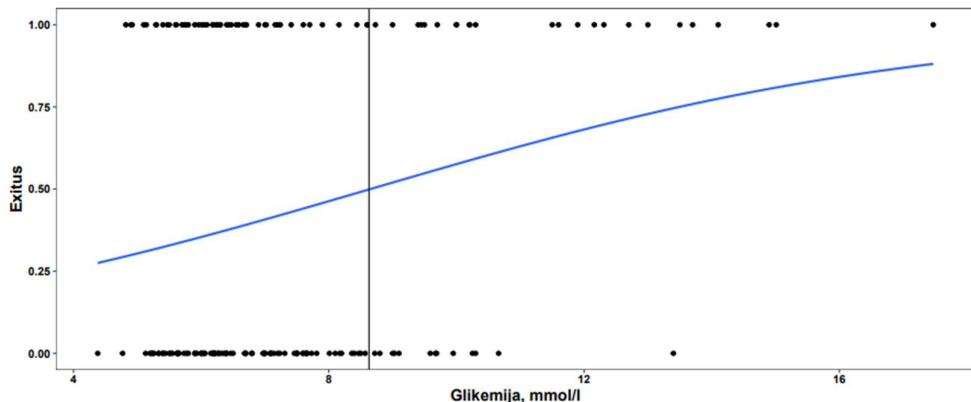
CD sergančių pacientų grupėje, priešingai, mažiausias mirštamumas stebėtas tų pacientų, kurių glikemija viršijo 10 mmol/l. Šioje grupėje statistškai patikimo mirštamumo skirtumo tarp glikemijos grupių nebuvo stebėta.

Pacientų mirštamumas RITS pagal glikemijos grupes pavaizduotas paveiksle 4.



4 paveikslas. Pacientų mirštamumas RITS pagal glikemijos grupes.

Pagal gautus duomenis buvo sukurtas logistinės regresijos modelis tarp mirštamumo bei atvykimo į ligoninę glikemijos nesergančių CD pacientų tarpe. Ribinė glikemijos reikšmė, nurodanti 50 proc. mirštamumo riziką buvo 8,65 mmol/l. Logistinės regresijos modelis pavaizduotas paveiksle 5.

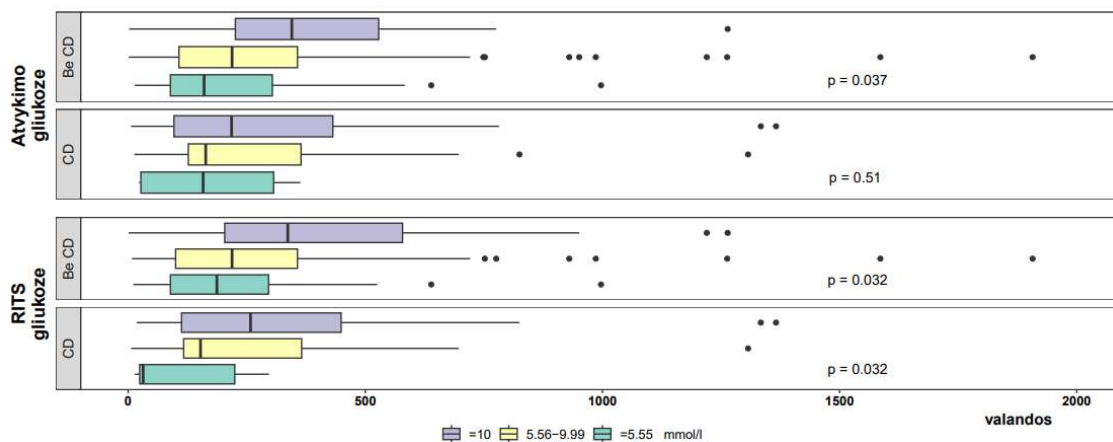


5 paveikslas. Logistinės regresijos modelis tarp mirštamumo bei atvykimo į ligoninę glikemijos nesergančių CD pacientų tarpe. Juoda linija - ribinė glikemijos reikšmė, nurodanti 50 proc. mirštamumo riziką.

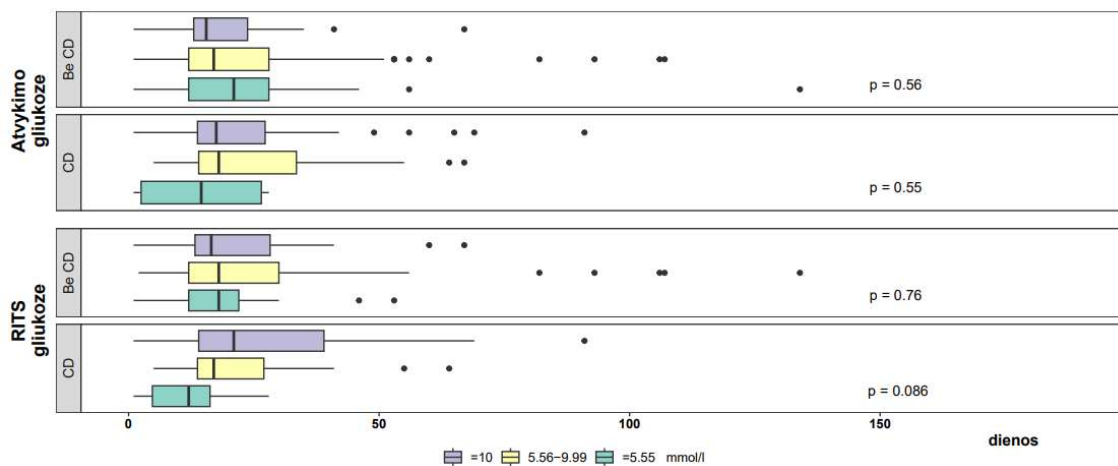
3 dalis. Glikemija ir hospitalizacijos trukmė

Didesnė hospitalizacijos į RITS glikemija siejosi su ilgesne gydymo RITS trukme. Tiek CD sergančių, tiek nesergančių pacientų hospitalizacijos RITS trukmė skyrėsi tarp atvykimo į RITS glikemijos grupių ($p=0,032$). Taip pat hospitalizacijos RITS trukmė skyrėsi tarp atvykimo glikemijos grupių nesergančių CD pacientų grupėje ($p=0,037$). Hospitalizacijos RITS trukmė pagal glikemijos grupes pateikta paveiksle 6.

Priešingai nei su gydymo RITS trukme, glikemija neturėjo statistiškai patikimų sąsajų su gydymo ligoninėje trukme nei vienoje tiriamųjų grupėje. Gydymo ligoninėje trukmė pagal glikemijos grupes pateikta paveiksle 7.



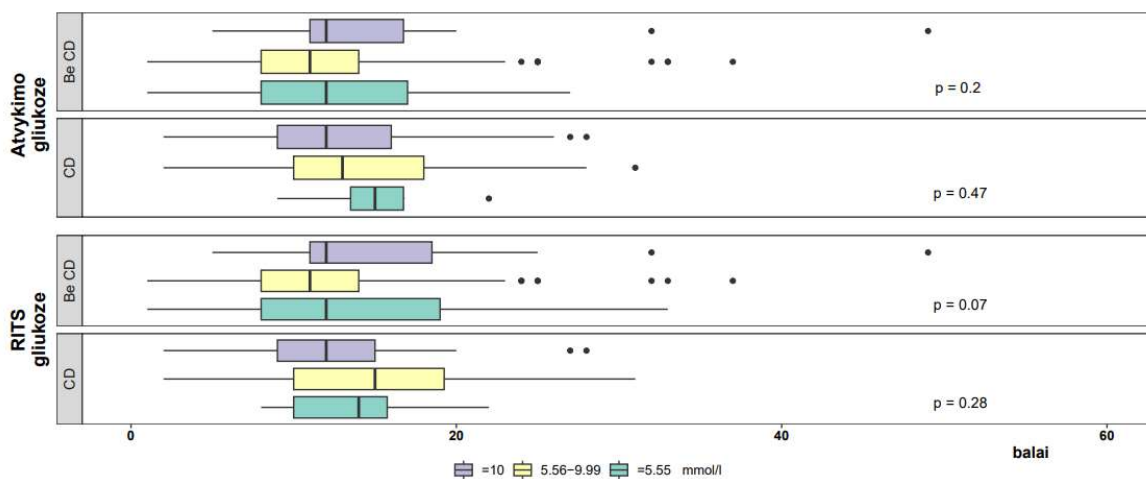
6 paveikslas. Hospitalizacijos RITS trukmė pagal glikemijos grupes.



7 paveikslas. Gydomo ligoninėje trukmė pagal glikemijos grupes.

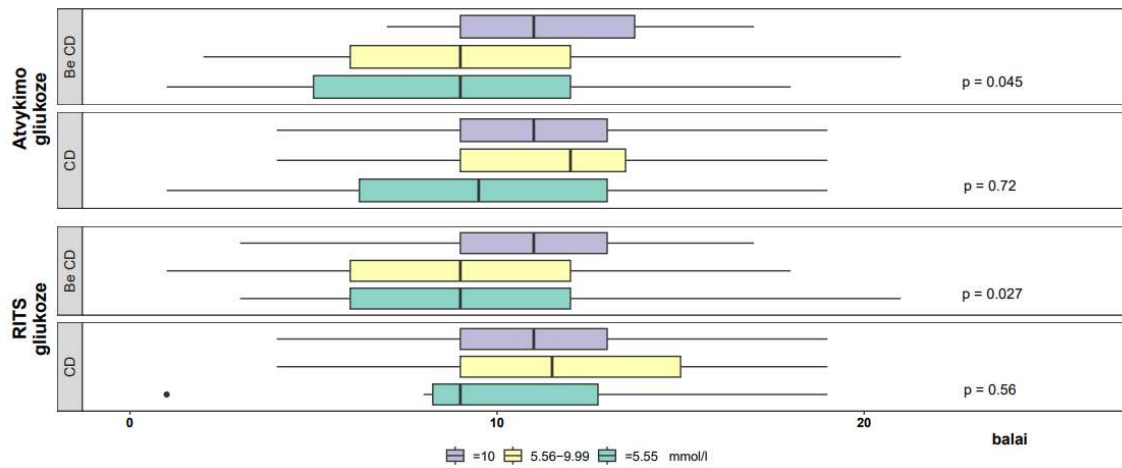
4 dalis. Glikemija ir ligos sunkumo bei mirštamumo prognozės skalės

Mūsų tiriamoje imtyje nebuvo nustatyta statistiškai patikimų APACHE II įverčio skirtumų tarp glikemijos grupių nei vienoje tiriamųjų grupėje. APACHE II įvertis pagal glikemijos grupes pavaizduotas paveiksle 8.



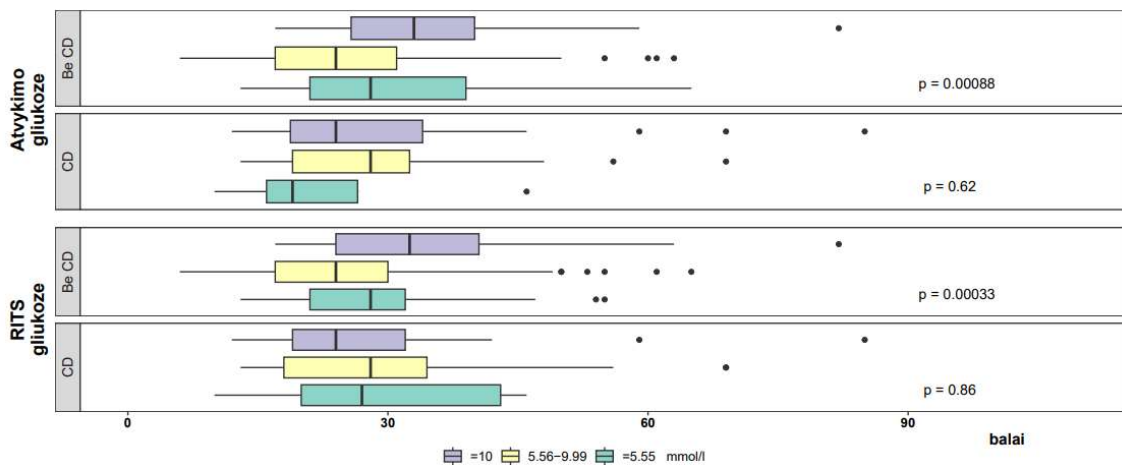
8 paveikslas. APACHE II įvertis pagal glikemijos grupes.

Nagrinęjant ISARIC 4C skalės ir glikemijos sąsajas, statistiškai patikimi skalės įverčių skirtumai tarp atvykimo į ligoninę ($p=0,045$) ir atvykimo į RITS ($p=0,027$) glikemijos grupių nustatyti nesergančių CD pacientų grupėje. CD pacientų grupėje statistiškai reikšmingų skirtumų nestebėta. ISARIC 4C įvertis pagal glikemijos grupes pavaizduotas paveiksle 9.



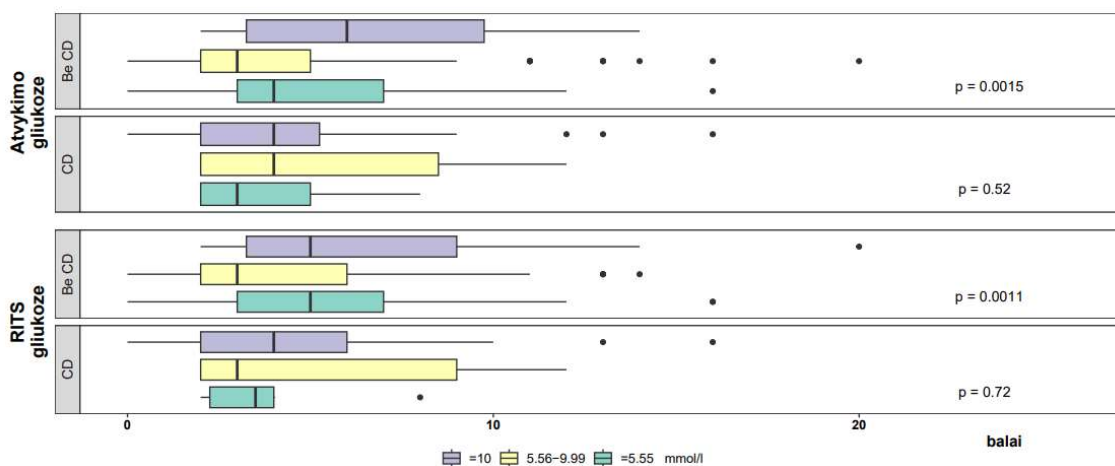
9 paveikslas. ISARIC 4C įvertis pagal glikemijos grupes.

Panašus dėsningumas stebėtas nagrinėjant SAPS skalės įverčio ir glikemijos sąsajas. CD nesergančių pacientų imtyje SAPS skalės įvertis reikšmingai skyrėsi tarp atvykimo ($p < 0,01$) ir atvykimo į RITS ($p < 0,01$) glikemijos grupių. CD sergančių pacientų grupėje tokie skirtumai nestebėti. SAPS įvertis pagal glikemijos grupes pateiktas paveiksle 10.



10 paveikslas. SAPS įvertis pagal glikemijos grupes.

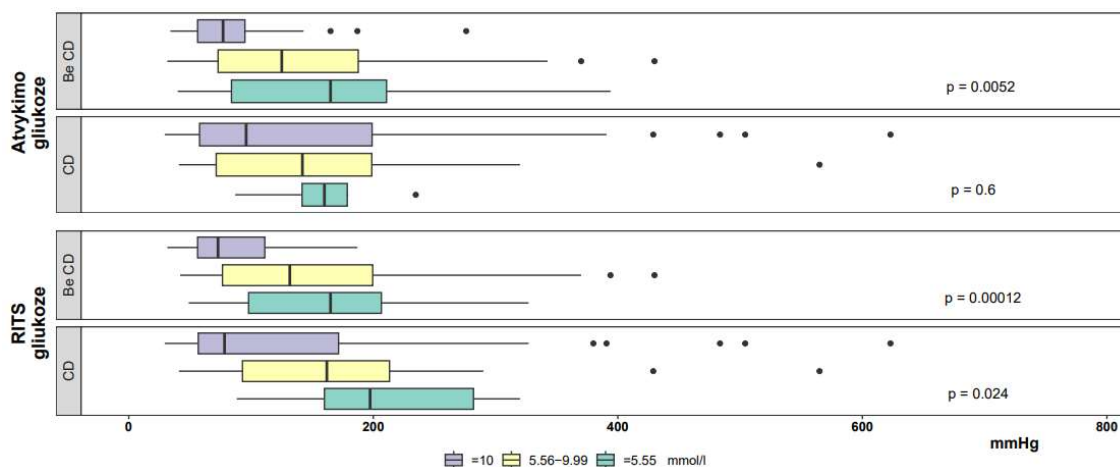
Kaip ir SAPS skalės, SOFA skalės įvertis statistiškai patikimai skyrėsi tarp atvykimo ($p < 0,01$) ir atvykimo į RITS ($p < 0,01$) glikemijos grupių tik CD nesergančių pacientų tarpe. SOFA skalės įvertis pagal glikemijos grupes pateiktas paveiksle 11.



11 paveikslas. SOFA skalės įvertis pagal glikemijos grupes.

5 dalis. Glikemija ir kvėpavimo funkcija

Vertinant kvėpavimo funkcijos ir glikemijos sąsajas nustatyta, jog PaO₂/FiO₂ santykis statistiškai patikimai skyrėsi tarp atvykimo į RITS gliukozės koncentracijos grupių ir CD sergančių (p=0,024), ir nesergančių (p<0,001) pacientų grupėse. Tuo tarpu vertinant atvykimo į ligoninę glikemiją patikimi PaO₂/FiO₂ santykio skirtumai tarp grupių nustatyti tik CD nesergančių pacientų imtyje (p=0,0052). PaO₂/FiO₂ santykis pagal glikemijos grupes pavaizduotas paveiksle 12.

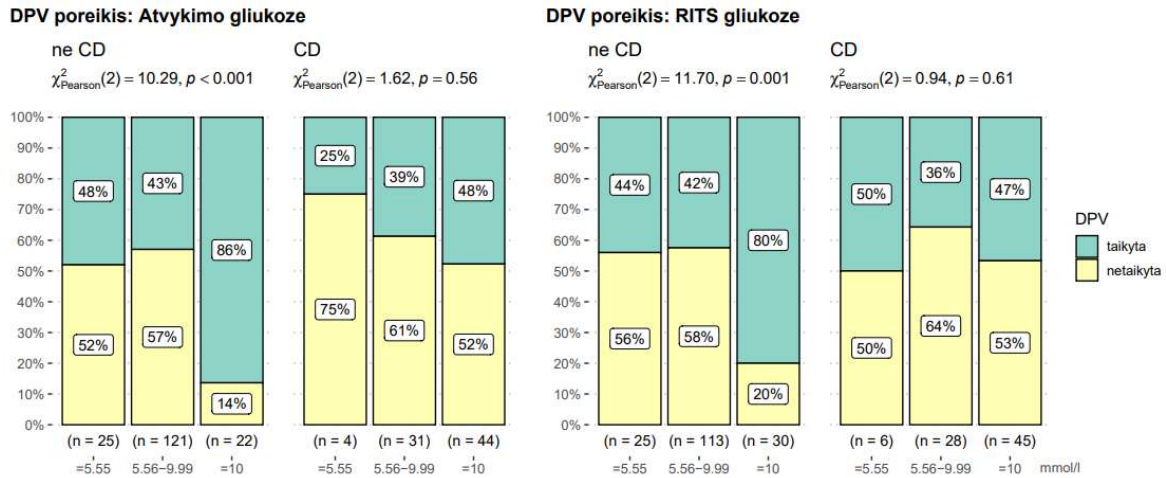


12 paveikslas. PaO₂/FiO₂ santykis pagal glikemijos grupes.

6 dalis. Glikemija ir kvėpavimo funkcijos nepakankamumo gydymo būdai

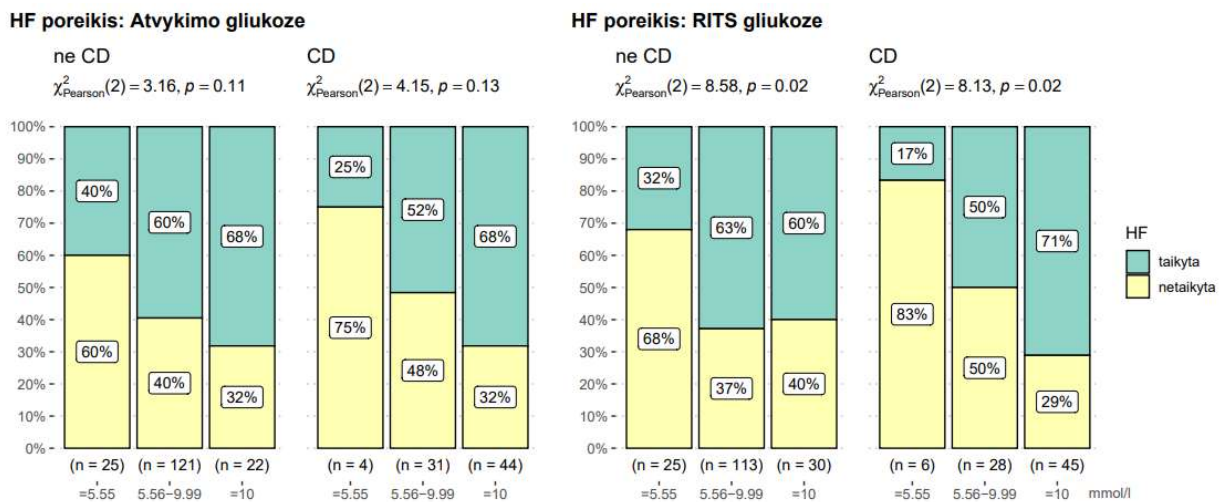
DPV poreikis buvo šiek tiek didesnis CD nesergančių pacientų grupėje lyginant su CD pacientais (49,40 proc. vs 43,04 proc.). Vertinant tiek atvykimo į ligoninę, tiek atvykimo į RITS glikemiją, išsiskyrė nesergančių CD pacientų ryškios hiperglikemijos grupė, kur DPV poreikis viršijo 80 proc. Pacientų, nesergančių CD, imtyje DPV poreikis statistiškai patikimai skyrėsi tarp atvykimo (p<0,001) ir atvykimo į

RITS ($p=0,001$) glikemijos grupių. CD sergančių pacientų imtyje statistiškai patikimų skirtumų tarp grupių nestebėta. Nagrinėjant DPV trukmę, patikimų skirtumų taip pat nebuvo rasta. DPV poreikis pagal glikemijos grupes pavaizduotas paveiksle 13.



13 paveikslas. DPV poreikis pagal glikemijos grupes.

Lyginant CD sergančių ir nesergančių pacientų grupes, HF poreikis buvo panašus (CD grupėje 59,49proc., nesergančių CD 57,74 proc.). Išsiskyrė atvykimo į ligoninę ir atvykimo į RITS glikemijos sąsają su HF poreikiu reikšmė. HF poreikio skirtumai tarp atvykimo į RITS glikemijos grupių buvo statistiškai patikimi ir CD sergančių ($p=0,02$), ir nesergančių ($p=0,02$) pacientų imtyse. Tarp atvykimo į ligoninę glikemijos grupių HF poreikio statistiškai patikimų skirtumų nestebėta. Nagrinėjant HF trukmę, patikimų skirtumų taip pat nebuvo rasta. HF poreikis pagal glikemijos grupes pavaizduotas paveiksle 14.

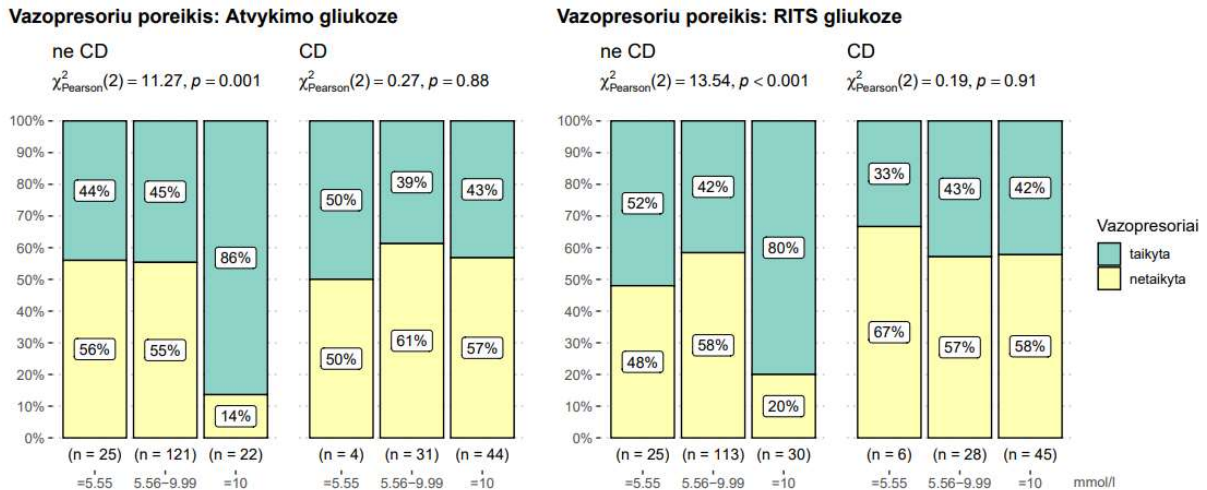


14 paveikslas. HF poreikis pagal glikemijos grupes.

NIV poreikis buvo dvigubai didesnis CD sergančių nei nesergančių pacientų grupėje (8,86 proc. vs 4,76 proc.). Dėl mažo pacientų skaičiaus, statistinė analizė buvo netikslinga.

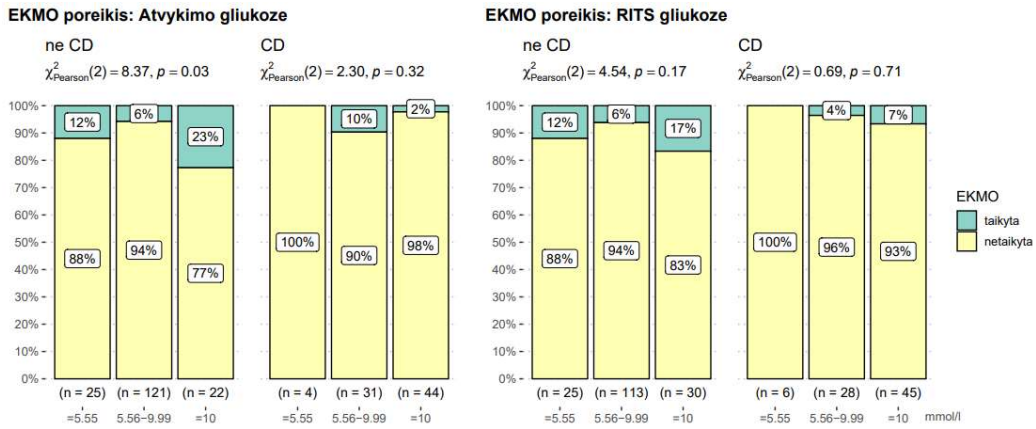
7 dalis. Glikemija ir kraujotakos palaikymo būdai

Vazopresorių poreikis buvo didesnis nesergančių CD pacientų grupėje lyginant su CD sergančiais pacientais (50,00 vs 41,77 proc.). Šioje grupėje buvo nustatyti statistiškai reikšmingi vazopresorių poreikio skirtumai tarp atvykimo į ligoninę ($p=0,001$) ir atvykimo į RITS ($p<0,001$) glikemijos grupių. CD sergančių pacientų grupėje statistiškai reikšmingų skirtumų nestebėta. Vazopresorių poreikis pagal glikemijos grupes pavaizduotas paveiksle 15.



15 paveikslas. Vazopresorių poreikis pagal glikemijos grupes.

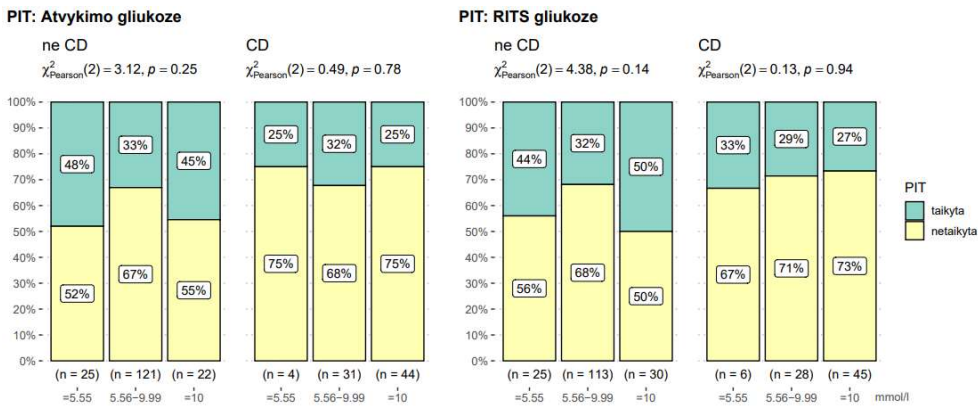
Mūsų tiriamųjų grupėje 19 (7,69 proc.) pacientų buvo taikyta EKMO. EKMO taikymo trukmės mediana buvo 15 dienų. Dažniau EKMO taikyta CD nesergančių pacientų grupėje (8,93 vs 5,06 proc.). Pastebėta, jog CD sergančių pacientų normoglikemijos grupėje nei vienam pacientui EKMO nebuvo taikyta, o didžiausias EKMO poreikis buvo CD nesergančių pacientų ryškios hiperglikemijos grupėje. Nuo EKMO iš viso buvo atjungti 7 (36,84 proc.) pacientų. Didesnė dalis pacientų buvo atjungti nuo EKMO CD sergančių pacientų grupėje (75,00 vs 26,67 proc.). EKMO poreikis statistiškai patikimai skyrėsi tarp atvykimo į ligoninę glikemijos grupių CD nesergančių pacientų imtyje ($p=0,03$). EKMO poreikis pagal glikemijos grupes pateiktas 16 paveiksle.



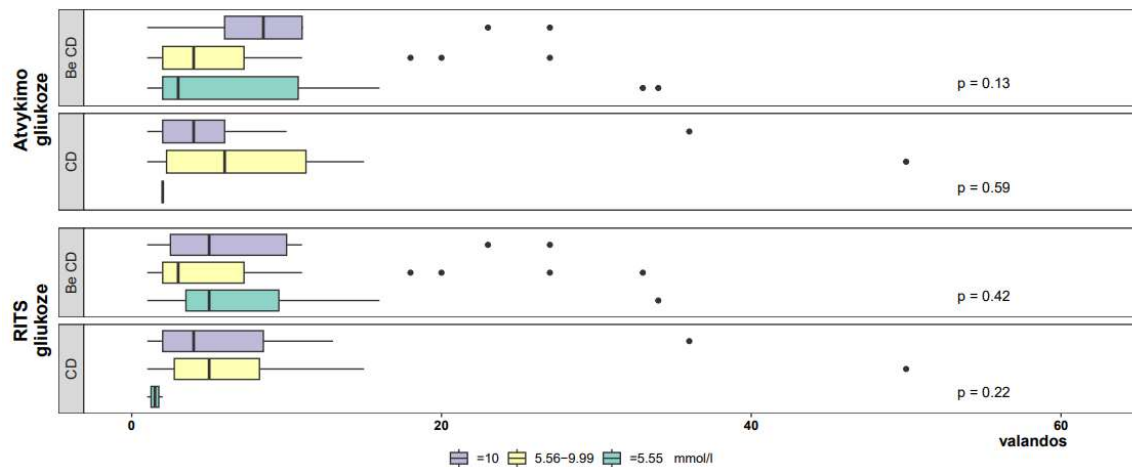
16 paveikslas. EKM0 poreikis pagal glikemijos grupes.

8 dalis. Glikemija ir pakaitinė inkstų terapija

Pakaitinė inkstų terapija (PIT) buvo taikyta 84 (34,01 proc.) pacientams. Didesnis PIT poreikis stebėtas CD nesergančių pacientų grupėje (36,90 vs 27,85 proc.). Sąsajos tarp glikemijos ir PIT poreikio bei trukmės nebuvo rasta. PIT poreikis ir trukmė pagal glikemijos grupes pavaizduoti paveiksluose 17 ir 18.



17 paveikslas. PIT poreikis pagal glikemijos grupes.



18 paveikslas. PIT trukmė pagal glikemijos grupes.

9 dalis. Logistinis mirštamumo prognozės modelis

Logistinių modelių pagalba buvo įvertinta, kaip glikemijos įtraukimas į prognostines mirštamumo ir ligos sunkumo skales padidintų jų prognostinę vertę. Pastebėjus reikšmingas glikemijos ir pacientų išiečių sąsajas CD nesergančių pacientų grupėje, modelis taikytas šiai imties daliai. Siekiant išlaikyti paprastumą ir palengvinti klinikinį pritaikymą, pasirinktas binarinis kriterijus ir į skales įtrauktas klausimas „Ar paciento atvykimo glikemija yra aukštesnė nei 10mmol/l?“. Bendras skalių tikslumas (angl. *accuracy*) padidėjo vidutiniškai 3 proc. Labiausiai padidėjo APACHE tikslumas (3,66 proc.). Preciziškumas (angl. *precision*) labiausiai padidėjo tiriant ISARIC 4 skalę (3,78 proc.). Labiausiai glikemijos kriterijus padidino prognostinių skalių atkūrimą (angl. *recall*). APACHE skalės atkūrimas padidėjo 9,58 proc., SAPS ir SOFA po 8,22 proc. Logistinio mirštamumo prognozės modelio rezultatai pateikti lentelėje 2.

2 lentelė. Logistinio mirštamumo prognozės modelio rezultatai.

Skalė	Tikslumas	Preciziškumas	Atkūrimas
SAPS	68.90%	80.56%	39.73%
SAPS +glu	71.95%	81.40%	47.95%
Skirtumas	3.05%	0.84%	8.22%
SOFA	64.02%	76.92%	27.40%
SOFA +glu	67.07%	78.79%	35.62%
Skirtumas	3.05%	1.87%	8.22%
ISARIC	71.95%	75.47%	54.79%
ISARIC+glu	74.39%	79.25%	57.53%
Skirtumas	2.44%	3.78%	2.74%
APACHE	72.56%	81.82%	49.32%
APACHE+glu	76.22%	82.69%	58.90%
Skirtumas	3.66%	0.87%	9.58%

+glu – į skalę įtrauktas binarinis glikemijos vertinimo kriterijus pridodant klausimą „Ar paciento atvykimo glikemija yra aukštesnė nei 10mmol/l?“

Rezultatai parodė, jog šio tyrimo imtyje tiksliausiai CD nesergančių pacientų mirštamumą prognozavo APACHE II skalė. Šią skalę papildžius binariniu glikemijos vertinimo kriterijumi įtraukiant klausimą „Ar paciento atvykimo glikemija yra aukštesnė nei 10mmol/l?“, rizika mirti padidėjo daugiau nei du kartus (šansų santykis 2,2945, $p < 0,001$).

APTARIMAS

Streso sukelta hiperglikemija

Streso sukeltos hiperglikemijos fenomeną dar septynioliktajame amžiuje aprašė britų gydytojas Thomas Willis, o ypač sparti pastarųjų dešimtmečių medicinos pažanga leido jį išnagrinėti dar išsamiau (9). Įrodyta, jog metabolinis organizmo atsakas į įvairius stresorius, tokius kaip sunki liga, operacija, badavimas, yra daugialypis procesas, susidedantis iš neuroendokrininio bei uždegiminio komponento (10). Nors streso

sukelta hiperglikemija laikoma evoliuciškai susiformavusiu adaptaciniu išlikimo mechanizmu, gausėja duomenų, įrodančių didelę neigiamą jos įtaką pacientų mirštamumui (11, 12, 13, 14).

Streso sukeltos hiperglikemijos mechanizmo pagrindas yra stipraus stresoriaus išprovokuotas insulino rezistentiškumas. Kaip atsakas į organizmo patiriamą stresą, išsiskiria tokie hormonai kaip gliukagonas, kortizolis, augimo hormonas bei katecholaminai. Uždegiminio atsako eigoje dėl gliukozės transporterių 4 supresijos išsivysto periferinis atsparumas insulinui bei sumažėja gliukozės panaudojimas nuo insulino priklausomose ląstelėse, daugiausiai skeleto raumenyse ir riebaliniame audinyje. Taip pat suaktyvėja gliukoneogenezė kepenyse ir kyla gliukozės koncentracija kraujo plazmoje. Šio mechanizmo paskirtis yra pakankamas gyvybiškai svarbių organų aprūpinimas maisto medžiagomis perskirstant organizmo resursus (10, 15).

Streso sukelta hiperglikemija dažnai pasireiškia kritinių būklių pacientams. Studijos rodo, jog net 50 proc. intensyvios terapijos skyrių pacientų per pirmas 48 valandas pasireiškia hiperglikemija (16). Dėl šios priežasties, tinkama glikemijos kontrolė yra ypač svarbi. Amerikos Diabeto Asociacijos gairės teigia, jog kritinių būklių pacientams persistuojanti daugiau nei 10mmol/l hiperglikemija turėtų būti koreguojama intravenine insulino terapija, siekiant glikemiją palaikyti 7,8-10mmol/l ribose (7). Nustatyta, jog griežtesnė glikemijos kontrolė palaikant ją 4,4-7,7mmol/l ribose, lėmė didesnę hipoglikemijos riziką, bet neturėjo reikšmingos įtakos geresnei ligos prognozei (17). Šiuo metu intraveninė insulino terapija yra pirmo pasirinkimo metodas hiperglikemijai koreguoti dėl trumpo maždaug 15 minučių skilimo pusperiodžio, kas leidžia tiksliau titruoti vaisto dozę net ir greitai keičiantis paciento būklei (12). 2018 metais atlikta studija taip pat pasiūlė intensyvios terapijos skyriaus pacientams skirti įsotinamąją magnio dozę. Jų duomenimis, tai reikšmingai sumažino insulino rezistentiškumą bei pagerino glikemijos kontrolę (18).

COVID pacientų prognozė

Kuo tikslesnis paciento prognozės nustatymas yra svarbus, nes padeda klinikistui ne tik priimti tinkamus individualiai paciento situacijai sprendimus, bet ir optimaliau paskirstyti ligoninės išteklius (19). Klinikinėje praktikoje jau prigijo tokios skalės kaip APACHE II, SOFA ir SAPS, o nauji moksliniai tyrimai stengiasi patobulinti jau esamas arba sukurti naujas efektyvesnes skales. Prasidėjus COVID-19 pandemijai, imti tyrinėti specifiniai šiai ligai rizikos veiksniai ir siūlytos naujos rizikos vertinimo skalės.

Viena iš reikšmingiausių yra ISARIC 4C skalė. Ji buvo sukurta 2020 metais prospektyvinės kohortinės studijos metu ištyrus daugiau nei 35 000 pacientų iš 260 Jungtinės Karalystės ligoninių duomenis. Buvo nustatyti aštuoni kliniškai lengvai prieinami rodikliai, kurie patikimai siejosi su mirštamumu ligoninėje: amžius, lytis, gretutinių ligų skaičius, kvėpavimo dažnis, periferinis įsotinimas deguonimi, sąmonės lygis, šlapalo ir C reaktyvaus baltymo koncentracija. Skalė buvo validuota ir yra naudojama klinikinėje praktikoje (20).

Kita skalė yra greitis COVID-19 sunkumo indeksas – qCSI (angl. Quick COVID-19 Severity Index). Šią skalę sudaro trys kvėpavimo funkciją nusakantys parametrai. Ji skirta naudoti greitam pacientų

stratifikavimui pagal būklės sunkumą. Visgi palyginus šią skalę su National Early Warning Score 2 (NEWS 2) skale, pastaroji buvo tikslesnė ir tinkamesnė COVID-19 pacientų būklei vertinti (21). NEWS 2 skalėje vertinami paciento kvėpavimo funkcijos ir kraujotakos parametrai, sąmonės būklė ir kūno temperatūra. Nors skalė nebuvo validuota COVID-19 pacientams, tyrimai rodo, jog ji yra jautri nustatant COVID-19 pacientų būklės blogėjimą, nors ir pasižymi aukštu „klaidingai teigiamų“ rezultatų dažniu (22).

2023 metais Kroatijoje buvo atlikta studija, kurios imtį sudarė 4014 COVID-19 pacientų. Ji lygino penkias prognostines skales pagal jų tikslumą. Buvo nustatyta, jog net specifiskai COVID-19 kurtos ir daugiau rodiklių vertinančios skalės tikslumu neperano CURB-65 skalės, kurią sudaro penki paprasti rodikliai – sąmonės būklė, šlapalo koncentracija, kvėpavimo dažnis, arterinis kraujo spaudimas ir amžius (23).

Naujai kuriamų skalių skaičius ir prieštaringi jų tikslumą vertinančių studijų rezultatai parodo, jog optimalus prognostikavimo įrankis dar nėra sukurtas. Svarbu paminėti, jog nei vienoje iš aptartų skalių gliukozė nebuvo naudojama kaip vertinimo kriterijus.

COVID-19 ir cukrinis diabetas

Jau pačioje pandemijos pradžioje buvo pastebėta, kad didelė dalis COVID-19 pacientų serga cukriniu diabetu, o nekontroliuojama hiperglikemija lemia didesnę mirštamumą, ilgesnę hospitalizaciją ir didesnę dirbtinės ventiliacijos poveikį. COVID-19 ligos ir cukrinio diabeto bendras poveikis ligos eigai netgi buvo pavadintas „dviejų pasaulinio masto pandemijų susidūrimu“ (24). 2020 metų pavasarį Jungtinėse Amerikos Valstijose atliktos studijos parodė, kad ketvirtadalis dėl COVID-19 į neintensyvios terapijos skyrius (RITS) hospitalizuotų ir trečdalis RITS gydytų pacientų taip pat sirgo ir diabetu, o diabetu sergančių pacientų mirštamumas nuo COVID-19 buvo keturis kartus didesnis (25,26). Tolimesni tyrimai atskleidė sudėtingus cukrinio diabeto ir COVID-19 tarpusavio veikimo mechanizmus.

Hiperglikemija – dažniausia ir svarbiausia cukrinio diabeto apraiška – yra glaudžiai susijusi su imuniniu organizmo atsaku ir tiesiogiai veikia SARS-CoV-2 infekcijos sunkumo laipsnį. Aukšta gliukozės koncentracija kraujyje proporcingai didina viruso replikaciją žmogaus monocituose, skatina viruso patekimą ir proliferaciją bei sutrikdo metabolizmo procesus. Infekcija sutrikdo diabetu sergančių pacientų insulino sekrecijos baltymų, tokių kaip į inkretiną panašaus peptido ir į gliukagoną panašaus peptido, funkciją ir taip padidina insulino poreikį. Infekcija taip pat didina katecholaminų ir gliukokortikoidų gamybą, kas dar labiau didina gliukozės koncentraciją kraujyje. Nustatyta, jog hiperglikemija stimuliuoja įvairias imunines ląsteles ir taip skatina prouždegiminių citokinų susidarymą. Dėl to COVID-19 pacientai, sergantys diabetu, turi didesnę riziką išsivystyti citokinų išsiskyrimo sindromui kitaip dar vadinamam citokinų audra. Kita cukrinio diabeto įtakos COVID-19 ligos sunkumui priežastis yra jo poveikis kvėpavimo organų sistemai. Įrodyta, jog diabetas ne tik gali paveikti plaučių kraujagyslių pralaidumą ir alveolių epitelį, bet taip pat skatina gliuko angiotenziną konvertuojančio fermento 2 (AKFI2) susidarymą ir taip palengvina viruso patekimą į organizmą, nes AKFI2 veikia kaip SARS-CoV-2 receptorių ir padeda virusui patekti į ląstelę (27).

Manoma, jog tai bent iš dalies paaiškina sergamumo COVID-19 liga pasiskirstymą pagal amžių, nes vaikų amžiaus grupėje AKFI2 ekspresija nosies epitelyje yra mažesnė (28). AKFI2 perteklius taip pat gali tiesiogiai pažeisti kasos beta salelių ląsteles ir sutrikdyti insulino sekreciją (27).

COVID-19 ir naujai atsiradęs diabetas

Įrodyta, jog virusai gali indukuoti cukrinio diabeto pradžią. Pavyzdžiui, enterovirusai, Ebštein – Baro ir Koksaki virusai gali sukelti 1 tipo, hepatito C virusas 2 tipo diabetą (29, 30, 31). Tas pats fenomenas buvo pastebėtas ir COVID-19 pandemijos metu. 2021 metais atlikta metaanalizė išnagrinėjo 3711 COVID-19 pacientų, iš kurių 492 buvo naujai diagnozuotas cukrinis diabetas, duomenis ir apskaičiavo, jog naujai atsiradusio cukrinio diabeto dažnis tarp COVID-19 pacientų yra 14,4 proc. (32). Taip pat nustatyta, jog COVID-19 pacientų su naujai diagnozuotu cukriniu diabetu prognozė yra blogesnė nei tų, kuriems diabetas buvo diagnozuotas jau anksčiau (33).

COVID-19 įtakos naujai atsiradusiam diabetui mechanizmas nėra iki galo aiškus. Manoma, jog dalis pacientų jau sirgo diabetu iki COVID-19 ligos, tačiau jis nebuvo diagnozuotas dėl karantino apribojimų pablogėjusio sveikatos priežiūros prieinamumo. 2 tipo diabeto dažnio padidėjimą bent iš dalies paaiškintų pandemijos metu pakitęs gyvenimo būdas – sumažėjęs fizinis aktyvumas, netinkami mitybos įpročiai. Prie diabeto išsivystymo prisideda ir ligos metu streso sukelta hiperglikemija, kurios mechanizmas aptartas aukščiau. Teigiama, jog SARS-CoV-2 virusas taip pat gali pažeisti kasos beta ląsteles ir sutrikdyti insulino sekreciją. Galiausiai, prie cukrinio diabeto išsivystymo gali prisidėti COVID-19 ligos gydymas, ypač gliukokortikoidų vartojimas (34).

Glikemija ir mirštamumas

Šio tyrimo rezultatai parodė, jog aukšta atvykimo į ligoninę ir į RITS glikemija nurodo didesnę pacientų mirštamumą nesergančių CD grupėje, tačiau nėra statistiškai reikšminga CD sergantiems pacientams. Mūsų rezultatai iš dalies sutampa su kitų studijų duomenimis. 2021 metais buvo atliktas tyrimas, kuriame išnagrinėti 75 000 COVID-19 pacientų duomenys. Nustatyta, jog kuo daugiau kartų gydymo ligoninėje laikotarpiu pacientui nustatyta >10 mmol/l hiperglikemija, tuo didesnė šio paciento mirštamumo rizika. Priešingai nei mūsų duomenimis, toks dėsningumas nustatytas ir CD sergančių ir nesergančių pacientų grupėse. Nesergančių CD pacientų grupėje apskaičiuota, jog nors kartą nustačius >10mmol/l hiperglikemiją, paciento rizika mirti didėja 3,07 karto (35). Kelios studijos, nagrinėjusios atvykimo į ligoninę glikemijos įtaką mirštamumui ir ligos sunkumui taip pat pastebėjo neigiamą aukštos glikemijos įtaką (36, 37).

Kai kurios studijos ieškojo kitokių metodų glikemijai išmatuoti. 2022 metais Turkijoje atlikta studija pasiūlė matuoti trigliceridų – gliukozės indeksą bei įrodė, jog jis koreliuoja su aukštesniu mirštamumu CD nesergančių pacientų grupėje ir yra tikslesnis nei vien glikemijos vertinimas (38). 2022 metų Indijoje atlikta studija nustatė, jog stresinės hiperglikemijos indeksas (atvykimo glikemija padalinama iš apytikriai

apskaičiuotos vidutinės paciento glikemijos) turi aukštesnę prognostinę vertę mirštamumui nei atvykimo glikemija (39). JAV atlikta studija analogiškai naudojo glikeminį tarpą – atvykimo glikemijos ir apytikslės vidutinės glikemijos, apskaičiuotos pagal gliukuotą hemoglobina, skirtumą. Šis rodiklis taip pat buvo prognostiškai tikslesnis už atvykimo glikemiją. 2020 metų Graikijoje atliktas tyrimas, kuriame taip pat nagrinėti RITS pacientų duomenys, pasiūlė skaičiuoti hiperglikemijos indeksą – plotą po glikemijos ir gydymo trukmės kreive (40).

Nors kai kurie siūlyti metodai parodė didesnę tikslumą nei vien atvykimo glikemija, jie visi turi bendrą trūkumą – mažą prieinamumą kasdienėje klinikinėje praktikoje. Norint apskaičiuoti tikslų plotą po kreive, būtina atlikti daug reguliarių glikemijos tyrimų, kurie gali būti pertekliniai. Taip pat tokių duomenų surinkimas užtruks, o prognozę nustatyti svarbiausia būtent ligos pradžioje. Hiperglikemijos indeksas ir glikeminis tarpas gali būti neobjektyvūs, nes yra vertinami apytiksliais skaičiavimais arba reikalauja papildomo gliukuoto hemoglobino tyrimo, kuris retai atliekamas ūmių būklių metu. Priešingai, atvykimo į ligoninę arba į RITS glikemija yra lengvai prieinamas rodiklis, nes šie tyrimai rutiniškai atliekami beveik visiems pacientams. Nors jų tikslumas gali būti kiek mažesnis nei kitų pasiūlytų rodiklių, mūsų sukurtas modelis parodė, kad derinama su kitomis prognostinėmis skalėmis, atvykimo glikemija klinicianui suteikia daug patikimos naudingos informacijos, o paprastumu gerokai lenkia visus kitus metodus.

Glikemija ir kvėpavimo funkcija

Svarbiausia COVID-19 problema – kvėpavimo nepakankamumas. Mūsų tyrimas parodė, jog nesergančių CD pacientų grupėje, glikemija stipriai koreliuoja tiek su PaO₂/FiO₂ santykiu, tiek su DPV poreikiu, taigi ir su prastesne kvėpavimo funkcija. 2021 metais atlikta studija parodė, jog PaO₂/FiO₂ santykis patikimai padeda prognozuoti COVID-19 ligos sunkumą. Ribinė reikšmė, parodanti sunkią ligos formą buvo <274mmHg (41). Mūsų aptikta koreliacija patvirtina, jog tiek kvėpavimo funkcijos rodikliai, tiek glikemija patikimai nurodo prastesnes paciento išėitis ir leidžia nuspėti būsimą deguonies terapijos poreikį.

Glikemija ir prognostinės mirštamumo skalės

Viena svarbiausių mūsų darbo naujovių yra glikemijos įtraukimas į prognostines mirštamumo bei ligos sunkumo skales. Visos tirtos skalės, išskyrus APACHE, koreliavo su glikemija CD nesergančių pacientų grupėje. Kuriant logistinį modelį išbandyti keli glikemijos įtraukimo metodai, tačiau geriausius rezultatus parodė binarinis pacientų skirstymas pagal 10 mmol/l glikemijos ribą. Jis taip pat pasižymi paprastumu, todėl yra lengvai pritaikomas klinikinėje praktikoje. Bendras skalių tikslumas (angl. *accuracy*) įtraukus glikemiją padidėjo apie 3 proc. Tačiau didžiausią įtaką šio faktoriaus įtraukimas turėjo atkūrimui (angl. *recall*). APACHE skalės atkūrimas padidėjo 9,58 proc., SAPS ir SOFA po 8,22 proc. Tai rodo, jog glikemijos įtraukimas į prognostines skales padeda išvengti klaidingai neigiamų reikšmių, kas ypač svarbu siekiant anksti atpažinti didelės rizikos pacientus.

Darbo privalumai ir trūkumai

Pirmasis šio darbo privalumas yra didelė pacientų imtis – tirti 247 reanimacijos - intensyvios terapijos skyrių pacientai, sirgę COVID-19 liga. Visi šie pacientai gydyti tame pačiame centre, todėl išvengta galimų skirtingų analizatorių lemtų netikslumų. Pacientai skirstyti į CD sergančių ir nesergančių grupes, kas leido gauti tikslesnius rezultatus. Naudoti du glikemijos matavimai – atvykus į ligoninę ir atvykus į RITS, todėl buvo galima palyginti jų reikšmę.

Mūsų darbe neanalizuotas naujai atsiradęs diabetas. Taip pat netirta glikemijos kontrolės įtaka tolimesnei ligos eigai. Nagrinėti COVID-19 pandemijos pradžioje sirgę pacientai. Tuo laikotarpiu sparčiai keitėsi COVID-19 gydymo algoritmai, o tai galėjo turėti įtakos deguonies terapijos taikymo duomenims. Mūsų pacientai COVID-19 sirgo iki prasidedant visuotinei vakcinacijai, todėl nebuvo galima įvertinti vakcinacijos įtakos glikemijos kontekste. Galiausiai, duomenys rinkti retrospektyviai ir tai gali mažinti rezultatų tikslumą.

IŠVADOS

1. Atvykimo į ligoninę ir atvykimo į reanimacijos – intensyvios terapijos skyrių glikemija patikimai siejasi su išėjimais (didesniu mirštamumu, ilgesne hospitalizacijos reanimacijos – intensyvios terapijos skyriuje trukme, sumažėjusiu PaO₂/FiO₂ santykiu, didesniu dirbtinės plaučių ventiliacijos ir vazopresorių poreikiu, bei tikslesniu ligos sunkumo ir mirštamumo prognozavimu remiantis ISARIC 4C, SAPS, SOFA skalėmis) nesergančių cukriniu diabetu pacientų grupėje.
2. Klausimo „Ar paciento glikemija yra aukštesnė nei 10mmol/l?“ įtraukimas į ligos sunkumo ir mirštamumo prognostines skales didina jų tikslumą.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. WHO. Coronavirus disease (COVID-19). Prieiga per internetą: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/coronavirus-disease-\(covid-19\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/coronavirus-disease-(covid-19)) (2024.01.30)
2. Zhuang Z, Cao P, Zhao S, Han L, He D, Yang L. The shortage of hospital beds for COVID-19 and non-COVID-19 patients during the lockdown of Wuhan, China. *Ann Transl Med.* 2021 Feb;9(3):200. doi: 10.21037/atm-20-5248. PMID: 33708827; PMCID: PMC7940947.
3. Sen-Crowe B, Sutherland M, McKenney M, Elkbuli A. A closer look into global hospital beds capacity and resource shortages during the COVID-19 pandemic. *Journal of Surgical Research.* 2021 Apr 1;260:56-63.
4. CDC. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 Healthcare Workers. Prieiga per internetą: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/underlyingconditions.html> (2023.11.20).

5. Zhu L, She ZG, Cheng X, Qin JJ, Zhang XJ, Cai J, et al. Association of Blood Glucose Control and Outcomes in Patients with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes. *Cell Metab.* 2020 Jun 2;31(6):1068-1077.e3.
6. Bode B, Garrett V, Messler J, McFarland R, Crowe J, Booth R, et al. Glycemic Characteristics and Clinical Outcomes of COVID-19 Patients Hospitalized in the United States. *J Diabetes Sci Technol.* 2020 May 9;14(4):813–21.
7. American Diabetes Association. Executive summary: Standards of medical care in diabetes--2012. *Diabetes care.* 2012 Jan;35(Suppl 1):S4-10.
8. Patil I. Visualizations with statistical details: The 'ggstatsplot' approach. *Journal of Open Source Software.* 2021 May 25;6(61):3167.
9. Brealey D, Singer M. Hyperglycemia in critical illness: a review. *Journal of diabetes science and technology.* 2009 Nov;3(6):1250-60.
10. Preiser JC, Ichai C, Orban JC, Groeneveld AB. Metabolic response to the stress of critical illness. *British journal of anaesthesia.* 2014 Dec 1;113(6):945-54.
11. Soeters MR, Soeters PB. The evolutionary benefit of insulin resistance. *Clinical nutrition.* 2012 Dec 1;31(6):1002-7.
12. Vedantam D, Poman DS, Motwani L, Asif N, Patel A, Anne KK. Stress-induced hyperglycemia: consequences and management. *Cureus.* 2022 Jul 10;14(7).
13. Li L, Ding L, Zheng L, Wu L, Hu Z, Liu L, Zhang Z, Zhou L, Yao Y. U-shaped association between stress hyperglycemia ratio and risk of all-cause mortality in cardiac ICU. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews.* 2024 Jan 1;18(1):102932.
14. Fabbri A, Marchesini G, Benazzi B, Morelli A, Montesi D, Bini C, Rizzo SG. Stress hyperglycemia and mortality in subjects with diabetes and sepsis. *Critical care explorations.* 2020 Jul 1;2(7):e0152.
15. Gunst J, Verbruggen SC. Insulin resistance in critical illness: consequences for nutrition therapy and glucose management. *Current Opinion in Critical Care.* 2023 Aug 1;29(4):286-92.
16. Plummer MP, Bellomo R, Cousins CE, Annink CE, Sundararajan K, Reddi BA, Raj JP, Chapman MJ, Horowitz M, Deane AM. Dysglycaemia in the critically ill and the interaction of chronic and acute glycaemia with mortality. *Intensive care medicine.* 2014 Jul;40:973-80.
17. Honarmand K, Sirimaturros M, Hirshberg EL, Bircher NG, Agus MS, Carpenter DL, Downs CR, Farrington EA, Freire AX, Grow A, Irving SY. Society of Critical Care Medicine Guidelines on Glycemic Control for Critically Ill Children and Adults 2024. *Critical care medicine.* 2024 Jan 19:10-97.
18. Heidary Z, Khalili H, Mohammadi M, Beigmohammadi MT, Abdollahi A. Effect of magnesium loading dose on insulin resistance in patients with stress-induced hyperglycemia: a randomized clinical trial. *Journal of Intensive Care Medicine.* 2020 Jul;35(7):687-93.

19. Nieto-Ortega E, Maldonado-del-Arenal A, Escudero-Roque L, Macedo-Falcon DA, Escorcia-Saucedo AE, León-del-Ángel A, Durán-Méndez A, Rueda-Medécigo MJ, García-Callejas K, Hernández-Islas S, Romero-López G. A novel scale based on biomarkers associated with COVID-19 severity can predict the need for hospitalization and intensive care, as well as enhanced probabilities for mortality. *Scientific Reports*. 2023 Jun 4;13(1):9064.
20. Knight SR, Ho A, Pius R, Buchan I, Carson G, Drake TM, Dunning J, Fairfield CJ, Gamble C, Green CA, Gupta R. Risk stratification of patients admitted to hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: development and validation of the 4C Mortality Score. *bmj*. 2020 Sep 9;370.
21. Martín-Rodríguez F, Sanz-García A, Ortega GJ, Delgado-Benito JF, García Villena E, Mazas Pérez-Oleaga C, López-Izquierdo R, Castro Villamor MA. One-on-one comparison between qCSI and NEWS scores for mortality risk assessment in patients with COVID-19. *Annals of Medicine*. 2022 Dec 31;54(1):646-54.
22. Baker KF, Hanrath AT, van der Loeff IS, Kay LJ, Back J, Duncan CJ. National Early Warning Score 2 (NEWS2) to identify inpatient COVID-19 deterioration: a retrospective analysis. *Clinical Medicine*. 2021 Mar;21(2):84.
23. Lucijanić M, Živković NP, Režić T, Durlen I, Stojić J, Jurin I, Šakota S, Filipović D, Kurjaković I, Jordan A, Bušić N. The performance of the WHO COVID-19 severity classification, COVID-GRAM, VACO Index, 4C Mortality, and CURB-65 prognostic scores in hospitalized COVID-19 patients: data on 4014 patients from a tertiary center registry. *Croatian medical journal*. 2023 Feb;64(1):13.
24. Zhu L, She ZG, Cheng X, Qin JJ, Zhang XJ, Cai J, Lei F, Wang H, Xie J, Wang W, Li H. Association of blood glucose control and outcomes in patients with COVID-19 and pre-existing type 2 diabetes. *Cell metabolism*. 2020 Jun 2;31(6):1068-77.
25. COVID C, Team R, Chow N, Fleming-Dutra K, Gierke R, Hall A, Hughes M, Pilishvili T, Ritchey M, Roguski K, Skoff T. Preliminary estimates of the prevalence of selected underlying health conditions among patients with coronavirus disease 2019—United States, February 12–March 28, 2020. *Morbidity and mortality weekly report*. 2020 Apr 4;69(13):382.
26. Bode B, Garrett V, Messler J, McFarland R, Crowe J, Booth R, Klonoff DC. Glycemic characteristics and clinical outcomes of COVID-19 patients hospitalized in the United States. *Journal of diabetes science and technology*. 2020 Jul;14(4):813-21.
27. Gangadaran P, Padinjarathil H, Rajendran SH, Jogalekar MP, Hong CM, Aruchamy B, Rajendran UM, Gurunagarajan S, Krishnan A, Ramani P, Subramanian K. COVID-19 and diabetes: What do we know so far?. *Experimental Biology and Medicine*. 2022 Aug;247(15):1330-4.

28. Beyerstedt S, Casaro EB, Rangel ÉB. COVID-19: angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) expression and tissue susceptibility to SARS-CoV-2 infection. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases*. 2021 May;40(5):905-19.
29. Filippi CM, von Herrath MG. Viral trigger for type 1 diabetes: pros and cons. *Diabetes*. 2008 Nov;57(11):2863.
30. Fabiani S, Fallahi P, Ferrari SM, Miccoli M, Antonelli A. Hepatitis C virus infection and development of type 2 diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis of the literature. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2018 Dec 15;19:405-20.
31. Yeung WC, Rawlinson WD, Craig ME. Enterovirus infection and type 1 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of observational molecular studies. *Bmj*. 2011 Feb 3;342.
32. Sathish T, Kapoor N, Cao Y, Tapp RJ, Zimmet P. Proportion of newly diagnosed diabetes in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2021 Mar;23(3):870.
33. Li H, Tian S, Chen T, Cui Z, Shi N, Zhong X, Qiu K, Zhang J, Zeng T, Chen L, Zheng J. Newly diagnosed diabetes is associated with a higher risk of mortality than known diabetes in hospitalized patients with COVID-19. *Diabetes, obesity and metabolism*. 2020 Oct;22(10):1897-906.
34. Khunti K, Del Prato S, Mathieu C, Kahn SE, Gabbay RA, Buse JB. COVID-19, hyperglycemia, and new-onset diabetes. *Diabetes Care*. 2021 Dec 1;44(12):2645-55.
35. Morse J, Gay W, Korwek KM, McLean LE, Poland RE, Guy J, Sands K, Perlin JB. Hyperglycaemia increases mortality risk in non-diabetic patients with COVID-19 even more than in diabetic patients. *Endocrinology, Diabetes & Metabolism*. 2021 Oct;4(4):e00291.
36. Sun Y, Jiang N, Li Z, Li X, Yang B, Si D, Ma P, Zhang J, Jia N, Jin M, He Y. A retrospective study of 268 patients with Sars-Cov-2 infection to evaluate the association between blood glucose and severity of Covid-19 pneumonia and patient mortality. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*. 2021;27:e932156-1.
37. Martínez-Murillo C, Ramos Peñafiel C, Basurto L, Balcázar-Hernández L, Pellón K, Flores López E, Li Gómez B, Ledesma ME, Rivera Tapia R, Madera Maldonado E, Bejarano Rosales M. COVID-19 in a country with a very high prevalence of diabetes: The impact of admission hyperglycaemia on mortality. *Endocrinology, Diabetes & Metabolism*. 2021 Jul;4(3):e00279.
38. Biter Hİ, Kalyoncuoğlu M, Tosu AR, Çakal S, Apaydın Z, Gümüşdağ A, Çınar T, Eyüpkoca F, Belen E, Can MM. Prognostic value of the TyG index for in-hospital mortality in nondiabetic COVID-19 patients with myocardial injury. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2022 Oct 7;68:1297-302.
39. Mondal S, DasGupta R, Lodh M, Garai R, Choudhury B, Hazra AK, Mondal A, Ganguly A. Stress hyperglycemia ratio, rather than admission blood glucose, predicts in-hospital mortality

and adverse outcomes in moderate-to severe COVID-19 patients, irrespective of pre-existing glycemic status. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2022 Aug 1;190:109974.

40. Ilias I, Jahaj E, Kokkoris S, Zervakis D, Temperikidis P, Magira E, Pratikaki M, Vassiliou AG, Routsis C, Kotanidou A, Dimopoulou I. Clinical study of hyperglycemia and SARS-CoV-2 infection in intensive care unit patients. *in vivo*. 2020 Sep 1;34(5):3029-32.
41. Sinatti G, Santini SJ, Tarantino G, Picchi G, Cosimini B, Ranfone F, Casano N, Zingaropoli MA, Iapadre N, Bianconi S, Armiento A. ratio forecasts COVID-19 patients' outcome regardless of age: a cross-sectional, monocentric study.