

Utjecaj karakteristika bolesnika sa šećernom bolesti tip 2 i čimbenika okoline na njihovu odluku o cijepljenju protiv gripe

Novak, Laura

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:951304>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-16**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE

Laura Novak

UTJECAJ KARAKTERISTIKA BOLESNIKA SA ŠEĆERNOM BOLESTI TIP 2 I
ČIMBENIKA OKOLINE NA NJIHOVU ODLUKU O CIJEPLJENJU PROTIV GRIPE

Diplomski rad

Rijeka, 2021.

SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE

Laura Novak

UTJECAJ KARAKTERISTIKA BOLESNIKA SA ŠEĆERNOM BOLESTI TIP 2 I
ČIMBENIKA OKOLINE NA NJIHOVU ODLUKU O CIJEPLJENJU PROTIV GRIPE

Diplomski rad

Rijeka, 2021.

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Sanja Klobučar Majanović, dr. med

Diplomski rad ocjenjen je dana_____ u/na_____

pred povjerenstvom u sastavu:

1. izv. prof. dr. sc. Ivan Bubić, dr. med. (predsjednik Povjerenstva)

2. doc. dr. sc. Goran Poropat, dr. med.

3. izv. prof. dr. sc. Tatjana Bogović Crnčić, dr. med.

Rad sadrži 26 stranica, 1 sliku, 1 tablicu, 26 literaturnih navoda.

Posveta i zahvala:

Zahvaljujem se, najprije, profesoru Janu Brožu i cijelom njegovom timu stručnjaka, s kojima sam počela suradnju u Pragu, tokom svoje pete godine studija.. Zahvaljujem mu na ukazanom povjerenju, strpljenju i potpori! Bez tog poznanstva, ideja za ovaj diplomski rad ne bi se ostvarila.

Veliko hvala, mojoj mentorici, profesorici Sanji Klobučar Majanović na njezinoj velikodušnosti od našeg prvog susreta pa sve do zadnjeg slova ovog rada. Hvala joj na savjetima i pristupačnosti!

Hvala mojoj velikoj obitelji na potpori kroz cijeli studij i mojim prijateljima koji su mi uveseljavali studentske dane i dijelili sa mnom sve suze i radosti.

Hvala ti, Bože moj, na ustrajnosti.

Popis skraćenica i akronima

ARDS – akutni respiratorni distres sindrom

EHIS – European Health Interview Survey

IFVC – influenza vaccination claim

KOBP – kronična opstruktivna bolest pluća

VCP – vaccination prevalence

ŠBT1 – šećerna bolest tipa 1

ŠBT2 – šećerna bolest tipa 2

Sadržaj

1. UVOD	1
1.1.VIRUS INFLUENCE	1
1.2.KLINIČKI ASPKETI INFLENCA INFEKCIJE	2
1.2.1. NEKOMPLICIRANA SEZONSKA GRIPA.....	3
1.2.2. KOMPLICIRANA INFLUENCA INFEKCIJA	3
1.3.PREPORUKE ZA SEZONSKO CIJEPLJENJE PROTIV GRIPE	4
1.4.ŠEĆERNA BOLEST	6
1.5.CIJEPLJENJE PROTIV GRIPE U OSOBA SA ŠEĆERNOM BOLESTI.....	8
1.6.PREVENCIJA GRIPE.....	9
2. SVRHA RADA	10
3. MATERIJALI I POSTUPCI.....	11
4. REZULTATI.....	122
5. RASPRAVA.....	144
6. ZAKLJUČCI	188
7. SAŽETAK.....	199
8. SUMMARY	200
9. LITERATURA.....	211
10. ŽIVOTOPIS	266

1. UVOD

U doba pandemije, novog nepoznatog koronavirusa, u doba kada mediji bruje o cjepivima, zgodno je promatrati jedan, trenutno, zasjenjen virus koji je također kroz povijest uzrokovao pandemije i ostavio brojne posljedice – virus influence. O njemu znanost danas zna puno, čak štoviše, zna i predvidjeti njegovo ponašanje te pripremiti adekvatno cjepivo, no ono što je nezahvalno u ovom slučaju, jest stalna borba zdravstvenog sustava i virusa influence, a sve zbog nedovoljne procijepljenosti vulnerabilnih skupina. U ovom radu, pokušat ću, na primjeru oboljelih od šećerne bolesti tipa 2, objasniti važnost cijepjenja protiv gripe i istaknuti njegovu korist za vulnerabilne skupine. Ideja za diplomski rad došla je nakon studentske razmjene u Pragu, gdje sam sa profesorom Janom Brožom i njegovim timom započela istraživanje na ovu temu.

1.1. VIRUS INFLUENCE

Influenca, ili u narodu poznata kao „gripa“, je svaka infekcija uzrokovana virusom influence.

Prema procjenama, od gripe, svake godine, obolijeva 1 milijarda ljudi u svijetu, od kojih je 3 do 5 milijuna teških oblika bolesti, a 290 000 do 650 000 slučajeva završava smrtno. (1) Virus uzrokuju sezonske, endemske infekcije, sporadične i lokalizirane epidemije, ili pak nepredvidljive pandemije, čemu je ljudski rod nekoliko puta svjedočio kroz povijest. Virus je to koji je 1918., počevši se širiti u Španjolskoj, odnio 50 milijuna ljudskih života u svijetu. Sveprisutan je i danas, a od težeg oblika infekcije možemo se zaštititi zahvaljujući cjepivima, što je, svakako, jedno od najvećih dostignuća medicine.

Bolest uzrokovana virusom influence pripada zoonozama, što znači da primarno obolijevaju životinje, no kako je virus tokom godina napredovao u svom razvoju, prešao je na čovjeka i postao infektivan i za ljudsku vrstu. Influenca virusi su visoko infektivni humani respiratorni

patogeni iz porodice *Orthomyxoviridae*. Postoje tri vrste virusa influence: A, B i C, kojima čovjek može biti zaražen. Tip A virusa smatra se najvirulentnijim što znači i da uzrokuje teže oblike bolesti i povezan je s većom smrtnosti. Možemo ga kategorizirati u subtipove ovisno o površinskim antigenima, neuraminidazama i hemaglutininima, koji su, ujedno, i snažni imunogeni. Upravo ti antigeni i njihova mutacija odgovorni su za pandemijski potencijal virusa. Spekter domaćina mu je također vrlo širok (čovjek, ptice, svinje, konji, tuljani, i druge životinje), a rezervoar im je uglavnom u pticama u kojih je infekcija asimptomatska. Upravo u pticama događaju se replikacije virusa i njihove spontane mutacije, što je teže moguće u ljudskoj stanici. Konačno, do ljudske stanice, dolaze u prirodi već izmijenjeni virusi, koji se najprije adaptiraju u stanicama svinje, budući su, njihove stanice, nešto sličnije humanima. Iz razloga prelaska i adaptacije virusa u dvama različitim stanicama, virus influence ima izniman potencijal mijenjanja svojih karakteristika što nazivamo „antigen shift i drift“. Tip B virusa je manje opasna vrsta virusa, a gotovo isključivo se nalazi u čovjeka i obično ne uzrokuje teške kliničke slike. Ne kategorizira se u subtipove, kao što je to u slučaju virusa tipa A. Tokom povijesti su zabilježene epidemije tipom B virusa, ali pandemije nikad. Tip C virusa je najmanje virulentan te u čovjeka uzrokuje infekciju s blagom kliničkom slikom, i nalazi se u svinjama i čovjeku. Ne kategorizira se u subtipove.

Virus influence, općenito, bolje preživljava u hladnim i vlažnim uvjetima te se zbog toga javlja sezonski, u hladnije doba godine. Na sobnoj temperaturi relativno je labilan te opstaje na površinama do samo nekoliko sati. Virus inaktiviraju deterdženti, isušivanje, kiseline ili lužine.

(2)

1.2. KLINIČKI ASPEKTI INFLUENCA INFEKCIJE

Period inkubacije virusa influence je 1 do 4 dana, u prosjeku 2 dana. (3) Period od početka do završetka simptoma, traje u prosjeku, 14 dana. U tom periodu osoba je zarazna cijelo vrijeme trajanja simptoma, kao i najmanje 1 dan prije pojave simptoma te nekoliko dana nakon

prestanka simptoma. Djeca mogu biti širitelji virusa i duže prije pojave simptoma i nakon ozdravljenja.

Virus influence širi se aerosolom sa zaražene osobe, u toku kihanja i kašljanja, na drugu osobu, a može se prenijeti i preko kontaminiranih predmeta, ukoliko osoba kasnije dodiruje usta, nos i oči, te kroz sluznice dolazi do infekcije. Prijemčljiv je za sluznicu gornjeg dišnog sustava što nakon infekcije rezultira pojavom općih simptoma, kao što su: visoka temperatura, zimice, tresavice, bolovi u mišićima (leđa, ekstremiteti, muskulatura oka), prostriranost, gubitak apetita, glavobolja. (2)

1.2.1. NEKOMPLICIRANA SEZONSKA GRIPA

U većini slučajeva gripa je samo-ograničavajuća respiratorna bolest blage forme koja traje do 3 do 7 dana, nastupa naglo, a manifestira se kao blaža ili jača prehlada, sa simptomima umora, malaksalosti, povišene temperature, rinitisa, grlobolje i kašlja te ne zahtjeva nikakvu kauzalnu terapiju. Specifični respiratorni simptomi u influenza infekciji su suhi kašalj, curenje nosa, grlobolja i crvenilo grla, promuklost, te krup kod djece. Mogu se javiti i opći simptomi gastrointestinalnog sustava. Zbog takvih blagih simptoma koji se javljaju u početku bolesti, gripa često ostaje neprepoznata ili se dijagnosticira sa zakašnjenjem. (2)

1.2.2. KOMPLICIRANA INFLUENCA INFEKCIJA

Teži oblici infekcije i komplicirane infekcije javljaju se u vulnerabilnih skupina, i uglavnom su čimbenici domaćina ti koji uvjetuju takvu kliničku sliku, a ne virulentnost samog patogena. (2) Do komplicirane forme bolesti dolazi, kada se, na već virusom oštećeni epitel dišnog sustava, nakalemi bakterija karakteristična za dišni sustav ili neka pak druga vrsta bakterije, te one postanu dodatna prepreka ozdravljenju, već ionako napadnutog, imunološkog sustava.

Komplicirana influenza infekcija može se manifestirati kao pneumonija, bronhitis, sinusitis, otitis, a isto tako može pogoršati predisponirajuće stanje kao što je kronična plućna ili srčana bolest. (4, 5) Takvi teži oblici bolesti zahtijevaju bolničko liječenje, nerijetko i intenzivnu skrb u jedinicama intenzivnog liječenja. Najčešća komplikacije gripe je pneumonija, koja se može pojaviti kao primarna virusna pneumonija, ili kao sekundarna pneumonija uzrokovana bakterijskom superinfekcijom. Najveći dio smrtnih slučajeva uzrokovan je sekundarnom bakterijskom pneumonijom. Uzročnici koji se najčešće nalaze su *Streptococcus*, *Staphylococcus* i *Hemophilus influenzae*. Pacijenti se često oporave od akutne virusne infekcije kada za par dana opet razviju temperaturu, uz prisutnost purulentnog produktivnog kašlja, a radiogram pluća pokazuje plućnu konsolidaciju. Antibiotička terapija treba biti ordinirana čim prije.

Teška virusna pneumonija češća je ukoliko se radi o razdoblju pandemije gripe, iako se takva forma može pojaviti i sporadično. Takva upala pluća manifestira se perzistirajućom temperaturom, dispnejom i cijanozom. Inicijalni radiogrami pluća ne moraju biti značajno promijenjeni, ali postoji opasnost od naglog pogoršanja i nastanka ARDS-a, uz značajno primjetni pad saturacije kisika u krvi. Također, upala pluća može biti kombinirana, izazvana primarnim influenza virusom i sekundarnom bakterijskom infekcijom. (2)

1.3. PREPORUKE ZA SEZONSKO CIJEPLJENJE PROTIV GRIPE

Vulnerabilne skupine u Republici Hrvatskoj, kojima se preporuča sezonsko cijepljenje protiv gripe, te je isto pokriveno od strane zdravstvenog sustava, su:

- osobe životne dobi 65 godina i starije,
- štićenici domova za starije osobe te institucija za njegu kroničnih bolesnika (bez obzira na dob, uključujući i djecu), kao i radnici domova za starije osobe te institucija za njegu kroničnih bolesnika,

- osobe, uključujući i djecu, s kroničnim oboljenjima, posebice oboljenjima srca i pluća, a posebno djeca s oštećenom plućnom funkcijom (cistična fibroza, kronična astma, bronhopulmonalna displazija) i s kongenitalnim manama,
- odrasli i djeca s kroničnim bolestima metabolizma (uključujući šećernu bolest), kroničnim bolestima bubrega, hemaglobinopatijama i oštećenjem imunog sustava (uključujući HIV infekciju),
- djeca i adolescenti (6 mj. do 18. god.) na dugotrajnoj terapiji lijekovima koji sadrže acetilsalicilnu kiselinu (radi izbjegavanja nastanka Reyeovog sindroma uz influencu),
- u slučaju da se neka od osoba za koje je cijepljenje preporučljivo, zbog svog zdravstvenog stanja ne može cijepiti (kontraindikacija), umjesto njih se pod istim uvjetima mogu cijepiti osobe iz njihove bliske okoline, na primjer kućni kontakti (uključujući djecu), osobe koje pružaju kućnu medicinsku njegu i sl.,
- zdravstveni radnici,
- trudnice. (6)

Sezonsko cijepljenje protiv gripe, za vulnerabilne skupine, uključujući i osobe s dijabetesom, preporučaju mnoge zdravstvene organizacije kao što je Svjetska zdravstvena organizacija, CDC (Centers for Disease Control and Prevention), i druge nacionalne i internacionalne organizacije vezane uz dijabetes. Cilj je smanjiti smrtnost povezanu s influencom, u osoba s dijabetesom, poboljšanje kvalitete njihovog života, kao i smanjenje broja hospitalizacija i troškova boravka u bolnici. Za usporedbu, Republika Češka, također, ima ovakav sustav cijepljenja vulnerabilnih skupina, te zdravstveno osiguranje, i u njihovom slučaju, pokriva sezonsko cijepljenje za te skupine. (7) U Njemačkoj, cijepljenje protiv gripe preporuča se svim osobama starijim od 60 godina, osobama sa kroničnim bolestima (gdje su navedene i osobe sa šećernom bolesti), trudnicama i zdravstvenim djelatnicima. (8) Belgijske smjernice dijele rizične skupine u A i B kategoriju. U prvu kategoriju ubrajaju se trudnice, dijete od 6 mjeseci i više koje boluje od

nekog kroničnog stanja (srčanog, plućnog, metaboličkog i drugog stanja, uz neke specifične izuzetke u svakoj kategoriji), sve osobe starije od 65 godina, osobe koje su u sustavu neke institucije za skrb, djeca od 6 mjeseci do 18 godine života, koja su na dugoročnoj terapiji aspirinom, zdravstveno osoblje, osobe koje žive sa visokorizičnom osobom i djeca ispod 6 mjeseci starosti koja žive sa visokorizičnom osobom. U kategoriju B ubrajaju osobe od 50 do 65 godina. (9)

1.4. ŠEĆERNA BOLEST

Šećerna bolest ili diabetes melitus označava sindrom poremećenog metabolizma uz neprimjerenu hiperglikemiju zbog apsolutnog ili relativnog manjka inzulina uslijed inzulinske rezistencije. Danas u svijetu, od šećerne bolesti boluje 463 milijuna ljudi, što je 9,3% odraslih, u dobi od 20 do 79 godina. Uz taj zabrinjavajući podatak, 1,1 milijun djece i adolescenata do 20 godina, živi sa šećernom bolesti tipa 1. Prema procjenama Međunarodne federacije za dijabetes iz 2019. godine, broj ljudi iznad 65 godine, koji boluju od šećerne bolesti, bio je 111 milijuna ljudi, što bi značilo da je tada, jedna od pet osoba oboljela od šećerne bolesti. Također, izračunato je da 11,3% smrti u svijetu uzrokovano šećernom bolesti, a skoro polovica tih smrti uzrokovana je u osoba mlađih od 60 godina. (10) Predviđa se da će globalna prevalencija šećerne bolesti tipa 2, sa sadašnje prevalencije (izračunate 2020.godine) od 7079 osoba na 100 000 stanovnika, narasti na 100 000 do 2030.godine. Globalno opterećenje šećernom bolesti raste, i to najbrže u visokorazvijenim zemljama, no čak i u niskorazvijenim zemljama, trendovi rasta broja slučajeva su zabrinjavajuće brzi. (11) Takav rast korelira i s rastućim stopama pretilosti u populaciji ljudi razvijenih zemalja, kod kojih je dostupna visokokalorična hrana i prisutan nedostatak fizičke aktivnosti. Nažalost, jedan od najdramatičnijih podataka, jest porast incidencije ŠBT2 u dječjoj populaciji. Prije nekoliko generacija, u populaciji američkih adolescenata, ŠBT2 bio je rijetko viđen, a danas je jednako često viđen kao i ŠBT1. Takav rast,

dakako, opet je povezan s porastom abdominalne pretilosti u djece. (12) Distribucija oboljelih od šećerne bolesti, po spolu jednaka je, s pikom incidencije oko 55-te godine života.

Šećerna bolest tipa 2, najčešća je forma šećerne bolesti. To je heterogeni poremećaj kojemu je pridružena inzulinska rezistencija i nemogućnost kompenzacijskog lučenja inzulina. ŠBT2 ima snažnu povezanost s naslijeđem, no u pitanju je puno različitih gena koji se zbog heterogenosti bolesti ne otkrivaju lako. Zbog toga, mnogi oboljeli imaju još nekog člana obitelji koji boluje od dijabetesa. Bolest je multifaktorijalna te osim genetike, čimbenici koji utječu na njezin nastanak, su i okolišni čimbenici.

U početku bolesti, većina pacijenata oboljelih od ŠBT2 ne zahtijeva inzulin u terapiji, ali s vremenom njihova sekrecija inzulina se smanjuje zbog smanjenja funkcionalnosti beta-stanica gušterače, što u dijela bolesnika zahtijeva primjenu egzogenog inzulina, kako bi se postigla optimalna kontrola glukoze u krvi. Većina osoba oboljelih od ŠBT2 ima prekomjernu tjelesnu težinu, iako prevalencija pretilosti povezana sa šećernom bolesti tipa 2, varira između različitih rasnih skupina. (12) Mnogi pacijenti sa ŠBT2 imaju podmucao nastup hiperglikemije i mogu biti relativno asimptomatski, u početku, te se kod takvih slučajeva dijagnoza postavlja isključivo nakon rutinskih laboratorijskih testova koji pokazuju glikozuriju i hiperglikemiju. Pacijenti s vrijednostima glikemije koje premašuju bubrežni prag za glukozu imaju klasične simptome, kao što su: poliurija, žeđ, zamućenje vida, parestezije i umor. Žeđ, često kompenziraju pićima s visokim udjelom ugljikohidrata, čime samo pogoršavaju stanje.

U osoba oboljelih od dijabetesa, česte su infekcije, osobito kožne purulentne infekcije. Sve infekcije, osobito piogene, provociraju otpuštanje visokih razina antagonista inzulina, kateholamina i glukagona, što povećava potrebe za inzulinom. Pacijenti s dijabetesom imaju povećanu incidenciju određenih infekcija, a razrješuju ih lošije od zdravih individua. U toku bilo koje infekcije, zahtjevi za inzulinom su povećani, pa je prilikom prilagodbe terapije

potrebno tu činjenicu uzeti u obzir. Loše regulirana šećerna bolest, prema nekim studijama, povećava rizik od nozokomijalnih infekcija nakon kirurških operacija.

Nadalje, vezano za infekcije, generalizirani pruritus ili simptomi vaginalne kandidijaze, jedni su od prvih simptoma u žena oboljelih od šećerne bolesti. Neki pacijenti mogu ostati nedijagnosticirani mnogo godina te su im, nažalost, prve kliničke prezentacije infarkt miokarda ili moždani udar, kao odraz makrovaskularnih komplikacija, smetnje s vidom uslijed dijabetičke retinopatije, ili pak promjene na stopalima zbog dijabetičke neuropatije i makroangiopatije. Šećerna bolest udružena je s mnogim komorbiditetima, hipertenzija je jedna od njih, a najčešće se nalazi u pretilih osoba. Dislipidemija je česti problem koji dovodi do ateroskleroze krvnih žila, i pojave sekundarnih mikro i makroangiopatskih komplikacija.

S obzirom na to da je šećerna bolest, doživotna bolest, edukacija pacijenata je ključna i to je jedan od najvećih zadataka liječnika. Važna je edukacija same oboljele osobe, kao i članova njihovih obitelji, te je važno da se provodi kontinuirano. (12)

1.5. CIJEPLJENJE PROTIV GRIPE U OSOBA SA ŠEĆERNOM BOLESTI

Šećerna bolest vrlo često je povezana s pretilošću, a oba se stanja povezuju s prisustvom kronične upale u organizmu. Poznato je da masno tkivo predstavlja izvor proupalnih citokina koji imaju važnu ulogu u razvoju kroničnih komplikacija šećerne bolesti, a moguće i negativan utjecaj na funkcioniranje imunološkog sustava u borbi protiv infekcije. Isto tako, ono je izvor slobodnih masnih kiselina koje potiču proupalno stanje i perpetuiraju razvoj inzulinske rezistencije. (12, 13)

Istraživanja rađena na in vivo i ex vivo modelima, pokazala su da je sveukupni imunološki odgovor domaćina koji boluje od dijabetesa, oslabljen ili promijenjen. U osoba s visokom razinom glikiranog hemoglobina, odgođeni tip hipersenzitivnosti na virusni antigen influence bio je značajno smanjen. (14) Ipak, u nekim istraživanjima, (15) nađeno je da titar anti-

hemaglutininskog protutijela nije bio različit u cijepljenih osoba oboljelih od dijabetesa tipa 2 i osoba koje nemaju dijabetes, istih godina starosti. Slično radnomizirano kontrolirano istraživanje, (16) pokazalo je da su hemaglutininski titar i njegova perzistentnost bili slični u osoba oboljelih od ŠBT2 i zdravih individua. U jednom kohortnom istraživanju, rizik od smrti u toku sezone gripe (sezona 1996–1997. i 1997–1998. godine), bio je otprilike 1.7 puta veći u necijepljenih nego u cijepljenih osoba oboljelih od dijabetesa. (17) Kohortno istraživanje rađeno na odraslim pojedincima koji boluju od šećerne bolesti, pokazalo je povezanost između cijepljenja protiv gripe i smanjenog rizika od hospitalizacije. (18)

1.6. PREVENCIJA GRIPE

Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) objavila je 2019. godine globalnu strategiju borbe protiv virusa influence do 2030. godine. Strategija sadrži sljedeće točke: 1. Promicati istraživanja i inovacije za rješavanje neispunjenih potreba javnozdravstvenih projekata, 2. Ojačati globalni nadzor, praćenje i korištenje podataka o gripi, 3. Proširiti politike prevencije i suzbijanja gripe te poboljšati programe za zaštitu ranjivih skupina, 4. Ojačati pripravnost i odgovor na pandemiju gripe.

Kao najvažniju preventivnu metodu, ističu cijepljenje. Zbog svoje karakteristike da konstantno evoluira, influenza virus, mora se pratiti i evaluirati, kako bi se mogla proizvesti adekvatna cjepiva. SZO svake godine provodi tehničke konzultacije s *WHO Global Influenza Surveillance and Response System*, u mjesecu veljači i rujnu, kako bi predložila koji bi se tipovi virusa mogli uključiti u razvoj cjepiva, za obje zemljine hemisfere, unaprijed. Razvoj adekvatnog cjepiva je kompleksan proces te zahtijeva primjenu specifičnih strategija, znanja i suradnji. (19)

2. SVRHA RADA

Svrha ovog rada je naglasiti važnost primarne prevencija u slučaju influenza infekcije u osoba oboljelih od šećerne bolesti i ukazati na nužnost dodatne edukacije i važnost preporuke cijepljenja.

Gripa je respiratorna infekcija koja u većini slučajeva samostalno prolazi bez komplikacija i potreba za medikamentoznim liječenjem, ipak dio populacije je vulnerabilniji i lošije prolazi ukoliko se inficira virusom influence. Upravo zbog te vulnerabilne skupine, kojoj pripadaju i oboljeli od dijabetesa, važno je, ovu preventabilnu bolest držati pod kontrolom i iskoristiti moć cjepiva u najvećoj mogućoj mjeri. Šećerna bolest povećava rizik od hospitalizacije nakon zaraze virusom gripe, a kod već hospitaliziranih povećava rizik od prelaska na odjel intenzivnog liječenja, uz visoke troškovi liječenja. Kod osoba oboljelih od dijabetesa, infekcija virusom gripe, nerijetko završava smrtnim ishodom, no učinkovitost cjepiva protiv gripe znatno utječe na smanjenje mortaliteta i morbiditeta. Isto tako, broj oboljelih od dijabetesa, u Hrvatskoj i svijetu, je u porastu. Činjenica je da većina europskih zemalja, ili nema dostupne podatke o cijepljenim osobama sa dijabetesom ili je postotak cijepljenih ispod zadovoljavajuće razine, stoga su intervencije čim prije nužne.

3. MATERIJALI I POSTUPCI

Korišteni su podaci iz Europskog zdravstvenog upitnika EHIS (European Health Interview Survey) iz 2014, u Republici Češkoj. Glavni cilj bio je prikupiti relevantne informacije o nezaraznim bolestima i njihovim rizičnim čimbenicima u populaciji čeških stanovnika. EHIS studija bila je presječna analiza provedena na uzorku od 6737 ispitanika, no kasnije je broj reduciran na 4441 ispitanika, koji čini reprezentativni uzorak za ovo istraživanje. Sudionici su podijeljeni u dvije skupine: grupa od 710 (16%) pacijenata koji boluju od ŠBT2, i kontrolna grupa koju čini 3731 (84%) ispitanik, a svi su stariji od 45 godina.

Podaci su prikupljeni pomoću upitnika, koji se bazira na 4 modula zdravstvenog statusa, uključujući povijest šećerne bolesti, stupanj korištenja zdravstvenog sustava, odrednicama zdravlja te socijalnim i demografskim varijablama koje potencijalno utječu na zdravlje. Prikupljeni su podaci o dobi, spolu, mjestu prebivališta, razini obrazovanja, navikama pušenja, konzumacije alkohola, razini fizičke aktivnosti, zatim, anamnestički podaci o povijesti bolesti dijabetesa, hipertenzije, dislipidemije, astme, KOBP-a i kroničnog bronhitisa. Upitnik sadrži tri pitanja vezana za cijepljenje protiv gripe: je li ispitanik ikada cijepljen protiv gripe, kada je zadnji put cijepljen protiv gripe (mogao je zaokružiti jedan od nekoliko ponuđenih odgovora: ove godine, prošle godine, godinu prije toga) te neka navede mjesec kada je cijepljen. Na temelju odgovora, sudionici su bili podijeljeni u podskupine onih koji su *cijepljeni i onih koji nikada nisu bili cijepljeni*.

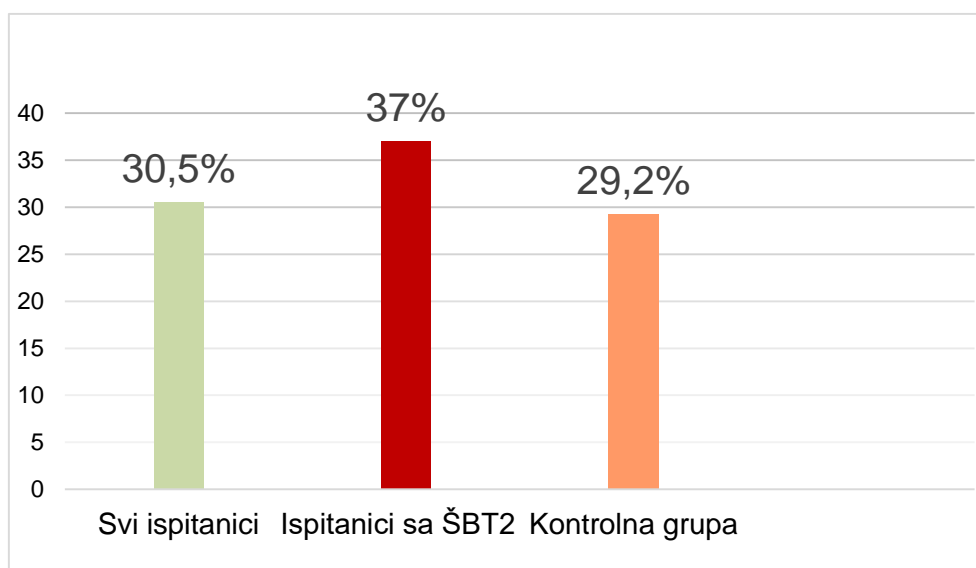
Varijable su podijeljene u kategorije prema: dobnim skupinama, spolu, stupnju obrazovanja, dohotku kućanstva u kvartilima, stupnju urbanizacije mjesta prebivališta; zatim prema pretilosti, navikama pušenja i konzumiranja alkohola, danima fizičke aktivnosti u tjednu, prisutnosti kroničnih bolesti i samoprocjeni zdravstvenog statusa.

Statistička analiza napravljena je pomoću Pearsonovog X^2 -testa.

4. REZULTATI

Istraživanje je provedeno na uzorku od 4441 ispitanika od čega 710 (16%) osoba oboljelih od šećerne bolesti tipa 2 i 3731 (84%) ispitanika koji nisu imali šećernu bolest te su predstavljali kontrolnu skupinu. Prosječna dob ispitanika sa ŠBT2 iznosila je $71 \pm 6,1$ godinu, a kontrolne skupine $63 \pm 7,4$ godine. Među oboljelima od ŠBT2 bilo je 39% ženskih ispitanika, dok je u kontrolnoj grupi udio ženskih ispitanika iznosio 60,3%.

Istraživanje je pokazalo da je prevalencija procijepljenosti unutar cjelokupnog uzorka iznosila 30,5%. U skupini osoba sa ŠBT2 procijepljenost je bila 37%, a u kontrolnoj skupini 29,2%, $p < 0.001$, što je prikazano na Slici 1.



Slika 1. Prevalencija procijepljenosti protiv gripe.

ŠBT2; šećerna bolest tipa 2

Nisu utvrđene razlike u prevalenciji procijepljenosti s obzirom na spol. U analizi prevalencije procijepljenosti protiv gripe prema dobnim skupinama, statistički značajna razlika između

oboljelih od šećerne bolesti i kontrolne skupine utvrđena je jedino u dobnoj skupini od 55-64 godine starosti (Tablica 1.).

Tablica 1. Prevalencija procijepljenosti protiv gripe prema dobnim skupinama

Dobna skupina (godine)	Distribucija (%)		Prevalencija cijepjenja (%)		p-vrijednost
	ŠBT2		ŠBT2		
	Da	Ne	Da	Ne	
45–54	5,1	20,1	27,8	18,6	0,168
55–64	20,3	29,0	33,3	22,5	0,004
65–74	38,6	30,3	37,2	34,0	0,315
75+	36,1	20,6	40,2	41,9	0,634

Unutar grupe oboljelih od šećerne bolesti, nije nađena statistički značajna razlika u prevalenciji procijepljenosti protiv gripe, s obzirom na slijedeće analizirane parametre: stupanj obrazovanja, prihodi kućanstva, parametar debljine, pušenje, učestalost konzumacije alkohola, samoprocjena zdravlja, prisutnost kronične kardiovaskularne ili kronične plućne bolesti (astma, kronični bronhitis, KOPB).

5. RASPRAVA

U uzorku od 4441 ispitanika, izračunata je ukupna prevalencija procijepljenosti protiv gripe koja iznosi 30,44%, $p < 0.001$, što je reprezentativni podatak procijepljenosti protiv influence u češkoj populaciji. Istraživanje objavljeno 2016. godine (20) koje prikazuje pokrivenost hrvatske populacije cjepivom protiv gripe, također, zaključuje da se radi o vrlo niskoj procijepljenosti. Njihov uzorak bio je približno sličan, radi se o 3960 ispitanika, a podaci su praćeni kroz dvije sezone, 2009/2010 i 2010/2011 godinu, u kojima je procijepljenost bila 20,9% i 18,6%; $p < 0.001$. Najviša prevalencija nađena je u osoba od 65 godina i starijih, a iznosila je za prvu sezonu 49,5%, a za drugu 45,7%, $p < 0.001$. Shazia Sheikh i suradnici (21), u svojem su istraživanju prikazali prevalencije procijepljenosti protiv gripe u općoj populaciji starijoj od 65 godina, u 16 europskih zemalja. Nekoliko država imalo je slične prevalencije: Finska (39%), Njemačka (35%) i Austrija (32,1%). Budući da osnovno zdravstveno osiguranje spomenutih država pokriva pravo na sezonsko cijepljenje protiv gripe za osobe starije od 65 godina i one sa kroničnim bolestima, i ako pretpostavimo da većina osoba iznad 65. godine boluje od barem neke kronične bolesti, sličnost podataka ovih država, moglo bi se time objasniti. Neke druge sličnosti ovih država koje bi mogle objasniti sličnost u brojevima procijepljenosti, ne mogu istaknuti. U istom istraživanju, istaknute su dvije države sa znatno manjom prevalencijom procijepljenosti protiv gripe, Poljska (4,3%) i Rumunjska (14,9%) koji je najvjerojatnije povezan sa jačanjem otpora cijepljenju u tim državama i odbijanjem cijepljenja općenito. S druge strane, u nekoliko država bila je zabilježena značajno viša pokrivenost cjepivom: Velika Britanija (71,6%), Belgija (66,1%), Španjolska (56%), Italija (52%), Nizozemska i Švedska (50%). U tim državama, osim što je cijepljenje pokriveno zdravstvenim osiguranjem, stupanj obrazovanja i osviještenost populacije o koristi i dobrobiti cijepljenja je vjerojatno veća, uz pretpostavku da su i promotivni programi i savjeti liječnika primarne zdravstvene zaštite utjecajni i uspješni.

Naše istraživanje pokazalo je da je prevalencija procijepljenosti protiv gripe u skupini osoba oboljelih od šećerne bolesti 37%, a potencijalno objašnjenje za tako nizak postotak bili bi, ne tako uspješni edukativni programi i nedostatak informacija od strane zdravstvenih radnika, kao i vjerojatno niz osobnih razloga i karakteristika samih ispitanika, koje ovdje ne mogu precizirati. Kroneman i suradnici, (22) pišu o tome da osobe visokorizičnih skupina vjeruju da je njihova prirodna otpornost dostatna protiv virusa influence te da je nepotrebno cijepiti se. Slijedeće istraživanje, (23) također, objašnjava da je niska osviještenost o riziku od komplikacija influenza infekcije, razlog zašto se osobe ne odluče cijepiti.

Vrlo slično, španjolsko istraživanje, (24) koje je isto informacije prikupljalo iz EHIS upitnika, prikazalo je podatke o procijepljenosti protiv gripe u periodu od 2003 do 2010 godine, gdje se pratila grupa dijabetičara kod kojih je prevalencija procijepljenosti bila 65%, 2010. godine, na kraju istraživanja. Potencijalno objašnjenje, iz španjolskog rada, kako sami autori navode, jest da su preporuke za cijepljenje postale univerzalne za sve osobe koje su 60 godina i starije, neovisno o njihovim komorbiditetima ili drugim karakteristikama, te navode da su takve preporuke učinkovitije u podizanju prevalencije procijepljenosti, nego strategije, koje su usmjerene samo na populaciju visokorizičnih.

Kohortno istraživanje, (25) provedeno u razdoblju od 2008. do 2011. godine, prikazuje postotak (koji definiraju kao IFVC – influenza vaccination claims, što bi bilo jednako ukupnom broju individualnih tvrdnji da je ispitanik bio cijepljen), cijepljenih osoba sa dijabetesom, protiv gripe, gdje je analiza rađena prema dobnim skupinama. Ispitanici su podijeljeni u dvije dobne skupine, jedna od 18 do 64 godine, a druga 65 godina i starije, te je u starijoj grupi ispitanika prevalencija bila dvostruko veća. U razdoblju od 2008. do 2011., IFVC je varirao od 33,7% do 32,3% u prvoj dobnj skupini, a od 69,5% do 61,1%, u drugoj dobnj skupini. Francuski tim uzeo je neke dodatne varijable za proučavanje, kao što je utjecaj liječnika na odluku pacijenta da se cijepi. Uzorak naših ispitanika prema dobi, stariji je (prosjeak godina je $71 \pm 6,1$), i radi se

isključivo o tipu 2 šećerne bolesti. Ako bismo IFVC i prevalenciju cijepljenih uzeli kao usporedivu, pritom računajući na nekolicinu ispitanika, koji su rekli da su se cijepili, a nemamo dokaz da stvarno jesu, možemo vidjeti da u oba slučaja, postoci rastu sa dobi.

Unatoč većem riziku od težeg oblika infekcije i veće smrtnosti u prisutnosti kronične bolesti, u našem istraživanju, nije nađena statistički značajna razlika u prevalenciji cijepljenja protiv gripe, kod dijabetičara s astmom, KOPB-om ili kardiovaskularnim bolestima. Takav podatak sugerira da ispitanici nisu bili dovoljno educirani o utjecaju komorbiditeta na tijek i ozbiljnost influenza infekcije. S druge strane, španjolsko istraživanje, (26) provedeno u dva navrata, pokazalo je da postoji korelacija između komorbiditeta i prevalencije cijepljenja protiv gripe, u uzorku od 911 ispitanika sa šećernom bolesti, u 1993. godini, i 1232 ispitanika u 2001. godini. Prevalencija cijepljenja, tada u Španjolskoj, bila je: 43,2% (95% CI 40–46.4) u 1993. godini, a 48,8% (46–51.6) u 2001. U već prethodno navedenom, španjolskom istraživanju, prevalencija cijepljenih osoba sa šećernom bolešću 2010. godine narasla je na 65%, no ne možemo sa sigurnošću zaključiti da je razlog tomu veća svjesnost o povezanosti komorbiditeta i ozbiljnosti infekcije, a i sami autori navode drugi razlog. Također, Francusko već spomenuto istraživanje, (25) navodi statistički značajnu korelaciju između komorbiditeta i IFVC-a u skupini ispitanika koji boluju od šećerne bolesti, u dobnoj skupini od 18 do 64 godine.

S obzirom da je pokrivenost cjepivom protiv gripe, u Republici Češkoj, u skupini osoba oboljelih od dijabetesa, ispod europskog prosjeka, potrebno je razmotriti neke dodatne mjere. Nekoliko je studija iznijelo prijedlog strategija kojima bi se moglo doskočiti većoj procijepljenosti, kao što su: pozitivan utjecaj masivne promocije u medijima, organizirane edukativne intervencije od strane zdravstvenih radnika, osobna iskustva osoba oboljelih od dijabetesa, o riziku i prevenciji influenza infekcije. Kao što je španjolski tim zaključio, (24) učinkovito je uvesti preporuke za cijepljenje samo na osnovu godina starosti, a ne isključivo prema visokorizičnim skupinama. Dakako, postignuća i mogućnosti moderne tehnologije

trebala bi se više koristiti, kao na primjer slanje online osobne pozivnice za cijepljenje, putem e-maila, aplikacije ili telefonskim pozivom, te svakako i poštom u obliku pisma.

6. ZAKLJUČCI

1. U našem istraživanju, prevalencija procijepljenosti osoba oboljelih od šećerne bolesti tipa 2 protiv gripe, u Republici Češkoj, bila je značajno veća u odnosu na kontrolnu skupinu.
2. Nisu utvrđene razlike u prevalenciji procijepljenosti s obzirom na spol između uspoređivanih skupina.
3. U analizi prevalencije procijepljenosti protiv gripe prema dobnim skupinama, statistički značajna razlika između oboljelih od ŠBT2 i kontrolne skupine utvrđena je jedino u dobnj skupini od 55-64 godine starosti.
4. Prisutnost kardiovaskularne ili druge kronične bolesti nije statistički značajno utjecala na prevalenciju procijepljenosti kod dijabetičara.
5. Budući su dobiveni brojevi ispod europskog prosjeka, potrebna je daljnja edukacija i strože preporuke za sezonsko cijepljenje protiv gripe, u oboljelih od šećerne bolesti.

7. SAŽETAK

Infekcija virusom influence je globalni zdravstveni problem. U pripadnika vulnerabilnih skupina, u kojoj su i osobe oboljele od šećerne bolesti, može uzrokovati ozbiljne komplikacije te im se stoga savjetuje sezonsko cijepljenje. Cilj ovog istraživanja je bio utvrditi prevalenciju procijepljenosti protiv gripe osoba oboljelih od šećerne bolesti tipa 2 u Republici Češkoj te ispitati utjecaj karakteristika bolesnika i okolišnih čimbenika na njihovu odluku o cijepljenju.

Podaci za analizu prikupljeni su temeljem upitnika EHIS 2014. Istraživanje je provedeno na uzorku od 4441 ispitanika starijih od 45. godina od čega 710 (16%) osoba oboljelih od šećerne bolesti tipa 2 i 3731 (84%) ispitanika koji nisu imali šećernu bolest te su predstavljali kontrolnu skupinu. Statistička analiza učinjena je pomoću Pearsonovog X^2 -testa.

Istraživanje je pokazalo da je prevalencija procijepljenosti unutar cjelokupnog uzorka iznosila 30,5%. U skupini osoba sa ŠBT2 procijepljenost je bila 37%, a u kontrolnoj skupini 29,2%, $p < 0.001$. Nisu utvrđene razlike u prevalenciji procijepljenosti s obzirom na spol.

Unutar grupe oboljelih od ŠBT2, nije nađena statistički značajna razlika u prevalenciji procijepljenosti protiv gripe, s obzirom na slijedeće analizirane parametre: stupanj obrazovanja, prihodi kućanstva, parametar debljine, pušenje, učestalost konzumacije alkohola, samoprocjena zdravlja, prisutnost kronične bolesti. U analizi prevalencije procijepljenosti protiv gripe prema dobi, statistički značajna razlika između oboljelih od ŠBT2 i kontrolne skupine utvrđena je jedino u dobnoj skupini od 55-64 godine starosti. Prisutnost kronične bolesti, iznenađujuće, nije utjecala na prevalenciju cijepljenja unutar grupe oboljelih od ŠBT2. Utvrđeni podaci ispod su europskog prosjeka te su potrebne strože preporuke za cijepljenje protiv gripe kao i provođenje dodatne edukacije.

Ključne riječi: cijepljenje, influenza, šećerna bolest tip 2

8. SUMMARY

Influenza infection is a global persistent health problem. Therefore, seasonal influenza vaccination is recommended for high-risk individuals, including those with diabetes mellitus. This study shows the influenza vaccination prevalence (VCP) among diabetic patients in the Czech Republic. It aims to find the correlation between patients' characteristics and lifestyle, and their adherence to be vaccinated. EHIS 2014, health questionnaire, was the source of the analyzed data in this study. Representative sample of 4441 participants of age over 45 years, consists of 710 (16%) patients with T2DM, and the rest of 3731 (84%) non-diabetic participants forming the control group. The statistical analysis was achieved by a Pearson's chi-squared test.

Our study showed that the VCP in the whole study group was 30,5%, among diabetic patients, it was 37% and among non-diabetes persons 29,2%, $p < 0.001$. This relation was similar between male and female participants. There was no statistically significant difference within the diabetes group regarding level of education, household income, obesity parameter, smoking, frequency of alcohol drinking, self-rated health, presence of chronic diseases.

Regarding the age, the most notable difference was found in the group 55-64 years. Surprisingly, the presence of chronic diseases did not influence the VCPs within the diabetes group. As the VCP results we found are below the European Union average, further education and more robust influenza vaccination recommendations are necessary to reduce influenza complications and deaths related to influenza in diabetic patients.

Keywords: diabetes mellitus type 2, influenza, vaccination

9. LITERATURA

1. Iuliano AD, Roguski KM, Chang HH, Muscatello DJ, Palekar R, Tempia S, et al. Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study. *Lancet*. 2018 [internet];391(10127):1285–300. [citirano 31.svibnja, 2021.] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29248255/> DOI:10.1016/S0140-6736(17)33293-2.
2. CRC Press, edited by Rayn RJ. *Pandemic influenza: emergency planning and community preparedness*. Boca Raton, FL 33487-2742. Taylor and Francis Group, LLC; 2009, p 55-69.
3. CRC Press, edited by Rayn RJ. *Pandemic influenza: emergency planning and community preparedness*. Boca Raton, FL 33487-2742. Taylor and Francis Group, LLC; 2009, p 75.
4. Centers for Disease Control and Prevention [Internet]. USA: U.S. Department of Health and Human Services; May 6, 2021. *Flu & People with Diabetes*. [citirano 31.svibnja, 2021.]; [Who is at High Risk of Flu Complications]. Dostupno na: <https://www.cdc.gov/flu/highrisk/diabetes.htm>
5. World Health Organisation [Internet]. 1211 Geneva: WHO; *Influenza (seasonal)*; 6.11. 2018. [citirano 31.svibnja, 2021.]; [Fact sheets]. Dostupno na: [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal))
6. Cijepljenje protiv sezonske gripe 2020./2021. [Internet]. Hrvatska: ZZJZDNZ.HR; 02.06. 2021. *Prevenција zaraznih bolesti*; [citirano 31.svibnja,2021.]; [7 stranica]. Dostupno na: <https://www.zzjzdnz.hr/hr/zdravlje/prevenција-zaraznih-bolesti/1429>
7. The State Institute of Public Health of Czech Republic [Internet]. Prague: the National Immunisation Committee (NIKO); *Seasonal influenza vaccination guideline*. [citirano 31. svibnja, 2021.] Dostupno na:

http://www.szu.cz/uploads/Epidemiologie/Influenza_vaccination_recommendations_Czech_republic.pdf

8. Scholz S, Damm O, Schneider U, Ultsch B, Wichmann O, Greiner W. Epidemiology and cost of seasonal influenza in Germany - a claims data analysis. *BMC Public Health*. 2019 Aug 13;19(1):1090. doi: 10.1186/s12889-019-7458-x. PMID: 31409319; PMCID: PMC6693205.
9. Influenza vaccination 2020-2021: sequential approach with priority for at-risk groups [Internet]. Belgium; 2021 Belgian Federal Government; 26/08/2020; [citirano 31.svibnja, 2021.]; [2 stranice] Dostupno na:
https://www.famhp.be/en/news/influenza_vaccination_2020_2021_sequential_approach_with_priority_for_at_risk_groups
10. Interantional diabetes federation [Internet]. [Citirano: 6.lipnja, 2021.]. Dostupno na:
<https://www.diabetesatlas.org/en/>
11. Khan MAB, Hashim MJ, King JK, Govender RD, Mustafa H, Al Kaabi J. Epidemiology of Type 2 Diabetes - Global Burden of Disease and Forecasted Trends. *J Epidemiol Glob Health*. 2020 Mar;10(1):107-111. doi: 10.2991/jegh.k.191028.001. PMID: 32175717; PMCID: PMC7310804.
12. Gardner DG, Shoback D. Pancreatic Hormones and Diabetes Mellitus. In: Masharani U; German SM. *Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology* [Internet]. China: McGraw-Hill Education; 2018. [citirano 31.svibnja, 2021.]; [17 poglavlje]; Dostupno na:
<https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2178§ionid=166251965#166252068>

13. Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress, and diabetes. *J Clin Invest*. 2005 May;115(5):1111-9. [citirano 31. svibnja, 2021.] doi: 10.1172/JCI25102. PMID: 15864338; PMCID: PMC1087185.
14. Diepersloot RJ, Bouter KP, Beyer WE, Hoekstra JB, Masurel N. Humoral immune response and delayed type hypersensitivity to influenza vaccine in patients with diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1987 Jun;30(6):397-401. [citirano 31. svibnja, 2021.] doi: 10.1007/BF00292541. PMID: 3678660.
15. Lau D, Eurich DT, Majumdar SR, Katz A, Johnson JA. Effectiveness of influenza vaccination in working-age adults with diabetes: a population-based cohort study. *Thorax*. 2013 Jul;68(7):658-63. [citirano 31. svibnja, 2021.] doi: 10.1136/thoraxjnl-2012-203109. Epub 2013 Mar 27. PMID: 23535212; PMCID: PMC3711373.
16. Seo YB, Baek JH, Lee J, Song JY, Lee JS, Cheong HJ, Kim WJ. Long-Term Immunogenicity and Safety of a Conventional Influenza Vaccine in Patients with Type 2 Diabetes. *Clin Vaccine Immunol*. 2015 Nov;22(11):1160-5. [citirano 31. svibnja, 2021.] doi: 10.1128/CVI.00288-15. Epub 2015 Sep 16. PMID: 26376926; PMCID: PMC4622108.
17. Goeijenbier M, van Sloten TT, Slobbe L, Mathieu C, van Genderen P, Beyer WEP, Osterhaus ADME. Benefits of flu vaccination for persons with diabetes mellitus: A review. *Vaccine*. 2017 Sep 12;35(38):5095-5101. [citirano 9.siječnja, 2021.] doi: 10.1016/j.vaccine.2017.07.095. Epub 2017 Aug 12. PMID: 28807608.
18. Lau D, Eurich DT, Majumdar SR, Katz A, Johnson JA. Effectiveness of influenza vaccination in working-age adults with diabetes: a population-based cohort study. *Thorax*. 2013 Jul;68(7):658-63. [citirano 9.siječnja, 2021.] doi: 10.1136/thoraxjnl-2012-203109. Epub 2013 Mar 27. PMID: 23535212; PMCID: PMC3711373.

19. Global influenza strategy 2019-2030. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Cataloguing-in-Publication (CIP) data. [Citirano 31.svibnja, 2021.] Dostupno na: <http://apps.who.int/iris>.
20. Hoffmann K, Paget J, Wojczewski S, Katic M, Maier M, Soldo D. Influenza vaccination prevalence and demographic factors of patients and GPs in primary care in Austria and Croatia: a cross-sectional comparative study in the framework of the APRES project. *Eur J Public Health*. 2016 Jun;26(3):395-401. doi: 10.1093/eurpub/ckw006. Epub 2016 Mar 1. PMID: 26936080.
21. Sheikh S, Biundo E, Courcier S, Damm O, Launay O, Maes E, Marcos C, Matthews S, Meijer C, Poscia A, Postma M, Saka O, Szucs T, Begg N. A report on the status of vaccination in Europe. *Vaccine*. 2018 Aug 9;36(33):4979-4992. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.06.044. Epub 2018 Jul 4. Erratum in: *Vaccine*. 2019 Feb 28;37(10):1374-1376. PMID: 30037416
22. Kroneman M, van Essen GA, John Paget W. Influenza vaccination coverage and reasons to refrain among high-risk persons in four European countries. *Vaccine* 2006; 24:622-8; PMID:16169638; <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2005.08.040>.
23. Saaddine JB, Cadwell B, Gregg EW, Engelgau MM, Vinicor F, Imperatore G, et al. Improvements in diabetes processes of care and intermediate outcomes: United States, 1988-2002. *Ann Intern Med* 2006; 144:465-74; PMID:16585660.
24. Jimenez-Trujillo I, López-de Andrés A, Hernández-Barrera V, Carrasco-Garrido P, Santos-Sancho JM, Jiménez-García R. Influenza vaccination coverage rates among diabetes sufferers, predictors of adherence and time trends from 2003 to 2010 in Spain. *Hum Vaccin Immunother*. 2013 Jun;9(6):1326-32. doi: 10.4161/hv.23926. Epub 2013 Feb 12. PMID: 23403458; PMCID: PMC3901826.

25. Verger P, Cortaredona S, Pulcini C, Casanova L, Peretti-Watel P, Launay O. Characteristics of patients and physicians correlated with regular influenza vaccination in patients treated for type 2 diabetes: a follow-up study from 2008 to 2011 in southeastern France. *Clin Microbiol Infect.* 2015 Oct;21(10):930.e1-9. doi: 10.1016/j.cmi.2015.06.017. Epub 2015 Jun 25. PMID: 26119723.
26. Jiménez-García R, Mayo-Montero E, Hernández-Barrera V, Garrido PC, Martínez-Hernandez D, de Miguel AG. Influenza vaccination among diabetic adults: related factors and trend from 1993 to 2001 in Spain. *Diabetes Care.* 2005 Aug;28(8):2031-3. doi: 10.2337/diacare.28.8.2031. PMID: 16043751.

10. ŽIVOTOPIS

Laura Novak rođena je 14. svibnja 1996. u Bjelovaru, gdje je pohađala osnovnu i srednju školu. Integrirani preddiplomski i diplomski studij Medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci upisuje u 2015. godini. Na petu godinu studija odlazi u Prag u sklopu Erasmus programa razmjene, gdje joj se pruži prilika sudjelovati u pisanju znanstvenog rada, koji ujedno postaje i tema ovog diplomskog rada. Tokom studija sudjeluje u organizaciji projekata Tjedna mozga i COVID- mitovi i istine. U toku COVID-pandemije volontira u respiratornom centru KBC-a Rijeka. U isto vrijeme, zapošljava se na Zavodu za javno zdravstvo Primorsko-goranske županije kao ispomoć na odjelu za epidemiologiju. Zadnju godinu studija postaje član Studentskog zbora Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci. Aktivno sudjeluje na znanstvenim skupovima i kongresima u Hrvatskoj i inozemstvu. Aktivno se služi engleskim jezikom.