

Kliničke karakteristike bolesnika s dijabetičkom ketoacidozom hospitaliziranih u KBC-u Split u razdoblju od 2013. do 2018.

Čolić, Antonela

Master's thesis / Diplomski rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:333994>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-25**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

Antonela Čolić

**KLINIČKE KARAKTERISTIKE BOLESNIKA S DIJABETIČKOM
KETOACIDOZOM HOSPITALIZIRANIH U KBC-U SPLIT U RAZDOBLJU OD
2013. DO 2018.**

Diplomski rad

Akademska godina:

2019. / 2020.

Mentor:

Doc.dr.sc. Anela Novak, dr. med.

Split, srpanj 2020.

**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

Antonela Čolić

**KLINIČKE KARAKTERISTIKE BOLESNIKA S DIJABETIČKOM
KETOACIDOZOM HOSPITALIZIRANIH U KBC-U SPLIT U RAZDOBLJU OD
2013. DO 2018.**

Diplomski rad

Akadska godina:

2019. / 2020.

Mentor:

Doc. dr. sc. Anela Novak, dr.med.

Split, srpanj 2020.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. ŠEĆERNA BOLEST	2
1.1.1. Epidemiologija šećerne bolesti.....	2
1.1.2. Tipovi i patogeneza šećerne bolesti.....	2
1.1.3. Dijagnoza i klinički simptomi	5
1.1.4. Komplikacije šećerne bolesti	7
1.2. DIJABETIČKA KETOACIDOZA.....	8
1.2.1. Epidemiologija	8
1.2.2. Etiologija	9
1.2.3. Patogeneza.....	9
1.2.4. Klinička slika.....	11
1.2.5. Dijagnoza	11
1.2.6. Liječenje	13
1.2.7. Komplikacije	14
1.3. DIJABETIČKA KETOACIDOZA U ŠBT1	16
1.4. DIJABETIČKA KETOACIDOZA U ŠBT2	16
1.4.1. Mehanizam nastanka dijabetičke ketoacidoze u šećernoj bolesti tip 2	16
1.4.2. Ketozi sklona šećerna bolest tip 2	17
1.4.3. Patofiziologija i klinička prezentacija	17
2. CILJ I HIPOTEZA ISTRAŽIVANJA	19
3. METODE I ISPITANICI	21
4. REZULTATI.....	24
5. RASPRAVA	34
6. ZAKLJUČAK	38
7. POPIS CITIRANE LITERATURE	40
8. SAŽETAK	48
9. SUMMARY	50
10. ŽIVOTOPIS	52

Zahvaljujem svojoj mentorici, doc.dr.sc. Aneli Novak na predanoj pomoći tijekom izrade i pisanja diplomskog rada.

Veliko hvala mojim roditeljima, sestri i bratu koji su uvijek vjerovali u mene i moj uspjeh i kad sama nisam. Hvala vam na bezgraničnoj ljubavi i strpljenju.

Hvala mojim prijateljima koji su učinili godine studiranja ljepšim i bezbrižnijim.

Hvala cijeloj svojoj obitelji koja me je uvijek podržavala i upućivala na pravi put.

Posebno hvala mom djedu Dragi i baki Mladenki na neizmjerne ljubavi i podršci. Njima posvećujem ovaj rad.

POPIS OZNAKA I KRATICA

DKA- dijabetička ketoacidoza

GUK- glukoza u krvi

HbA1c- glikozilirani hemoglobin

ITM- indeks tjelesne mase

KPDM (engl. *ketosis prone type diabetes mellitus 2*) - ketozi sklona šećerna bolest tip 2

ŠB - šećerna bolest

ŠBT1- šećerna bolest tip 1

ŠBT2- šećerna bolest tip 2

1. UVOD

1.1. ŠEĆERNA BOLEST

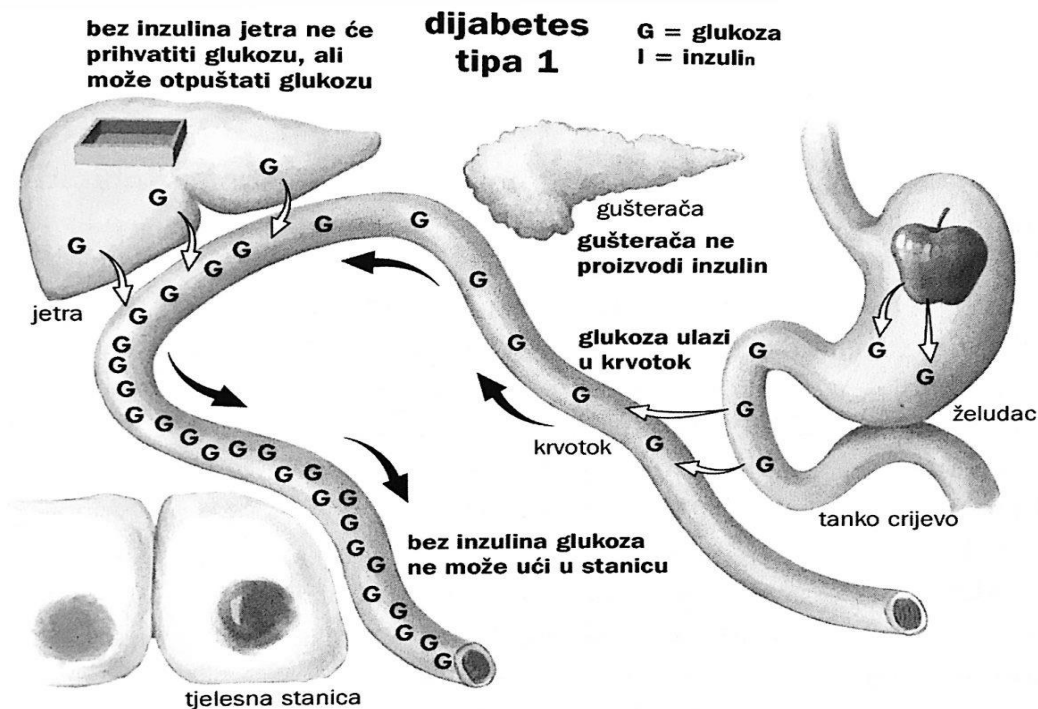
1.1.1. Epidemiologija šećerne bolesti

Šećerna bolest je glavni zdravstveni problem koji je dosegao zabrinjavajuću razinu; danas gotovo pola milijarde ljudi širom svijeta živi sa šećernom bolesti. Prema najnovijem izvještaju Međunarodnog udruženja za dijabetes (engl. International Diabetes Federation), svaka 10 osoba boluje od šećerne bolesti (1). Globalna prevalencija šećerne bolesti u 2019. procjenjuje se na 9,3% (463 milijuna ljudi), porast na 10,2% (578 milijuna) do 2030. i 10,9% (700 milijuna) do 2045. Prevalencija je veća u urbanim (10,8%) nego u ruralnim (7,2%) područjima; također je razlika i u zemljama s visokim dohotkom (10,4%) od zemalja s niskim dohotkom (4,0%). Svaka druga osoba (50,1%) ne zna da je oboljela od šećerne bolesti, a još 374 milijuna ljudi ima poremećaj podnošenja glukoze (predijabetes) (4). Svake godine od šećerne bolesti umire 4,2 milijuna ljudi, odnosno 1 osoba svakih 8 sekundi, a gotovo polovica je mlađa od 60 godina. Većina oboljelih boluje od šećerne bolesti tipa 2 koja se u 80 % slučajeva može spriječiti promjenom životnih navika. Budući da jedan od dvoje oboljelih u svijetu nema postavljenu dijagnozu šećerne bolesti, rano otkrivanje i liječenje su ključni u sprečavanju nastanka komplikacija ove bolesti. Podizanje svijesti o znakovima, simptomima i rizičnim čimbenicima su stoga od velike važnosti za pravodobno otkrivanje šećerne bolesti (5). U Republici Hrvatskoj je 2018. godine prema podacima CroDiab-a (Nacionalni registar osoba sa šećernom bolešću) registrirano 303 992 osobe s dijagnozom šećerne bolesti i procjenjuje se da je ukupan broj oboljelih oko 500 000 (2,3).

1.1.2. Tipovi i patogeneza šećerne bolesti

Diabetes mellitus ili šećerna bolest je zajednički naziv za metabolički poremećaj koji karakterizira kronična hiperglikemija. To je kompleksna, multifaktorijalna i poligenetska bolest. Klasificira se prema patogenetskom mehanizmu koji dovodi do njenog razvoja. Šećerna bolest se dijeli na četiri glavna oblika: tip 1 (ŠBT1), tip 2 (ŠBT2), gestacijski dijabetes i ostali specifični oblici šećerne bolesti (6).

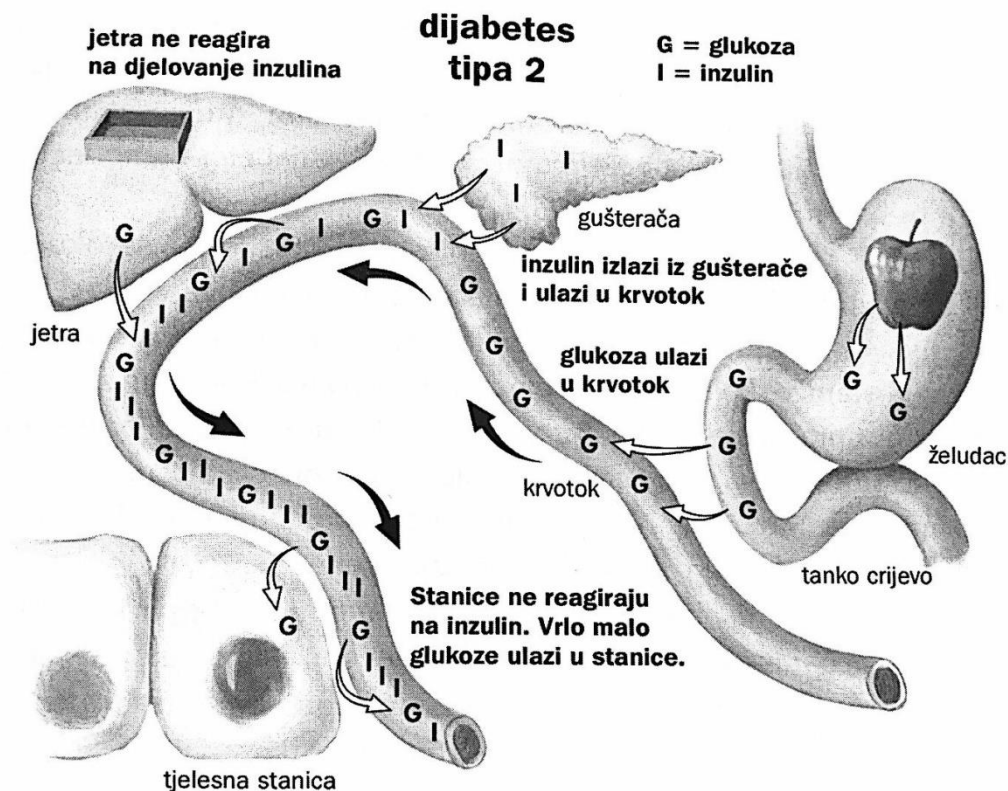
Tip 1 je autoimuna bolest koju karakterizira razaranje β -stanica gušterače te posljedično nedostatak inzulina i sklonost razvoju dijabetičke ketoze (Slika 1). Manifestaciji bolesti prethodi dugotrajni, prikriveni autoimuni proces selektivnog razaranja β -stanica gušterače, tzv. predijabetes. Najveća učestalost ŠBT1 je u djece i adolescenata zbog čega je poznat kao juvenilni (mladenački) oblik. Od 5% do 10% osoba sa ŠB imaju tip 1 i jednako su zahvaćeni muškarci i žene (6).



U dijabetesu tipa 1, gušterača proizvodi vrlo malo inzulina ili ga uopće ne proizvodi. Bez inzulina koji prati šećer (glukožu) iz hrane koju pojedete do stanica, glukoza ostaje u krvotoku.

Slika 1. Šećerna bolest tip 1

Tip 2 je heterogena skupina patogenetskih poremećaja kojima je zajedničko razvoj inzulinske rezistencije, oštećenje lučenja inzulina i pojačana glukoneogeneza u jetri (Slika 2). Dokazano je ovo najčešći oblik ŠB. 90-95% osoba u kojih se šećerna bolest pojavi iznad 20-te godine ima ŠB tip 2 (6).



U dijabetesu tipa 2 gušterača proizvodi inzulin, ali vaše stanice ne odgovaraju na djelovanje inzulina, što zaustavlja glukozu u krvotoku nakon obroka.

Slika 2. Šećerna bolest tip 2

Gestacijski dijabetes je oblik koji se javlja tijekom trudnoće. Povećane razine hormona koje se luče tijekom trudnoće povećavaju rezistenciju tkiva na inzulin. Tipično se razvije tijekom druge polovine trudnoće, osobito u 3. tromjesečju i obično nestaje nakon poroda. Međutim, polovina žena koje su imale gestacijski dijabetes, kasnije u životu razviju ŠB tip 2.

Ostali specifični oblici šećerne bolesti uzrokovani su genetskim čimbenicima (adultni oblik šećerne bolesti u mlađoj dobi- engl. MODY), bolestima gušterače (kronični pankreatitis, cistična fibroza), endokrinopatijama (Cushingov sindrom, glukagon, feokromocitom, hipertireoza), lijekovima (glukokortikoidi, tijazidi), poremećajima hranjenja, infekcijama. Ovi sekundarni oblici šećerne bolesti obično nalikuju ŠBT2, njihova težina ovisi o stupnju razaranja β -stanica i nastaloj inzulinskoj rezistenciji (6,7,8).

1.1.3. Dijagnoza i klinički simptomi

Kriteriji za postavljanje dijagnoze ŠB:

- Glukoza u plazmi natašte $\geq 7,0$ mmol/L
- Simptomi dijabetesa i slučajni nalaz glukoze u krvi $\geq 11,1$ mmol/L
- Razina glukoze u plazmi $\geq 11,1$ mmol/L 2 sata nakon peroralnog uzimanja 75g glukoze – OGTT (test opterećenja glukozom)
- Hemoglobin A1c $> 6,5$ %

Za dijagnozu šećerne bolesti potrebna su dva abnormalna testa ili u dva navrata ponovljen isti test. U bolesnika s klasičnim simptomima hiperglikemije dovoljna je jednom izmjerena glikemija $\geq 11,1$ mmol/L (8,9).

Dvije prijelazne kategorije (predijabetes):

- Povišena vrijednost glukoze natašte (PGN)- glukoza u plazmi natašte između 5,6-6,9 mmol/L
- Razina glukoze u plazmi između 7,8-11,0 mmol/L 2 sata nakon peroralnog opterećenja glukozom (OGTT-a)- intolerancija glukoze (IG)

Osobe s povišenim vrijednostima glukoze natašte i s intolerancijom glukoze još uvijek nemaju šećernu bolest, ali imaju povećan rizik za razvoj ŠBT2 i njenih komplikacija u budućnosti. HbA1c je od 2009.godine uvršten kao dijagnostički kriterij, iako je znatno bolji parametar za praćenje uspješnosti terapije (7,8).

Probir određivanjem razine glukoze u plazmi natašte preporučen je svake 3 godine osobama starijim od 45 godina kao i mlađima s prekomjernom tjelesnom težinom i s jednom ili više rizičnih čimbenika (7,8) (Tablica 1).

Tablica 1. Kriteriji za rani probir asimptomatskih osoba na predijabetes i dijabetes

Čimbenici rizika
-šećerna bolest u prvih srodnika -tjelesna neaktivnost ($ITM \geq 25 \text{ kg/m}^2$) -od ranije poznat poremećaj glikemije natašte ili intolerancija glikemije ili HbA1c 5,7-6,4% -gestacijska šećerna bolest u anamnezi ili porod djeteta $> 4 \text{ kg}$ -hipertenzija (arterijski krvni tlak $\geq 140/90 \text{ mmHg}$) -HDL kolesterol $\leq 0,90 \text{ mmol/L}$ ili trigliceridi $\geq 2,82 \text{ mmol/L}$ -sindrom policističnih jajnika ili acanthosis nigricans -pozitivna anamneza na vaskularne bolesti

(preuzeto iz Američkog dijabetološkog društva Diabetes Care 37 (Suppl 1)S14,2014.)(10)

Klinički simptomi šećerne bolesti

Šećerna bolest se najčešće klinički prezentira trijasom simptoma: poliurija, polidipsija i polifagija. U ranoj fazi, prezentira se nespecifičnim simptomima koji uključuju umor, slabost i gubitak teka, slabije cijeljenje rana. Upravo su ti nespecifični simptomi zaslužni za nepravovremenu dijagnozu bolesti. Kod velikog broja oboljelih, dijagnoza se postavlja pronalaskom glikemije prilikom probirnih testova ili vađenjem laboratorijskih nalaza iz neke druge potrebe. U pacijenata je potrebno uzeti iscrpnu anamnezu s naglaskom na promjenu tjelesne težine u skorije vrijeme, obiteljsku anamnezu, uzimanje alkohola, čimbenike rizika za razvoj ŠB kao što su kardiovaskularne bolesti, hipertenzija, lipemija. Pri fizikalnom pregledu, potrebno je pregledati oko i očnu pozadinu. Previše glukoze u krvi izvlači tekućinu iz očnih leća, stanjuje ih i time onemogućuje njihovu sposobnost fokusiranja. Također je bitno obratiti pažnju na stopala i na neurološki pregled udova zbog oštećenja živaca koje može izazvati mnoge simptome (6,7,8).

DIJABETIČKI ZNAKOVI I UPOZORENJA:

- Pretjerano žeđanje- polidipsija
- Često mokrenje- poliurija
- Glad- polifagija
- Gubitak tjelesne težine
- Simptomi slični gripi, slabost i umor
- Poremećaj vida
- Sporo cijeljenje rana
- Česte infekcije
- Trnci ili gubitak osjeta udova

1.1.4. Komplikacije šećerne bolesti

Komplikacije šećerne bolesti (6) :

- Akutne- one koje zahtijevaju hitnu medicinsku skrb i akutno ugrožavaju život
 - Hipoglikemija
 - Hiperosmolarno hiperglikemijsko stanje
 - Dijabetička ketoacidoza
- Kronične-one koje se postupno razvijaju, ali dugoročno mogu onesposobiti bolesnika ili ugroziti život
 - Nefropatija
 - Neuropatija
 - Retinopatija
 - Dijabetičko stopalo

1.2. DIJABETIČKA KETOACIDOZA

1.2.1. Epidemiologija

Dijabetička ketoacidoza je potencijalno fatalna komplikacija nekontrolirane šećerne bolesti. Prilikom prvog kliničkog opisa šećerne bolesti u 2. stoljeću, A.D.Aretaeus je opisao i simptome hiperglikemijske krize (11). Međutim tek 1886.godine u Londonu održano je predavanje o ketonima i njihovom djelovanju (12).

Incidencija DKA u razvijenim zemljama Europe je između 13,6 i 14,9 na 1000 bolesnika sa šećernom bolesti tip 1, jednaka kao u SAD-u gdje je 13,4 na 1000 bolesnika mlađih od 30 godina. Hospitalizacija bolesnika s DKA je porasla za oko 75% u zadnja tri desetljeća u SAD-u, s otprilike 80 000 hospitalizacija 1988. do 140 000 hospitalizacija 2009. godine (13).

Do otkrića inzulina, dijagnoza DKA-e je završavala smrću; međutim smrtnost se s godinama smanjivala. Stopa smrtnosti se u SAD-u smanjivala s 48,4 na 100 000 oboljelih od šećerne bolesti 1980. na 17,3 na 100 000 stanovnika 2009.godine, što je smanjenje za 64% (13). Jedno britansko istraživanje pokazalo je da je smrtnost u Europi također niska, jer se zabilježilo 46 smrtnih ishoda u razdoblju od 1997. do 1999.godine (14). Ukupno gledajući, smrtnost u Velikoj Britaniji i SAD-u odraslih je manja od 1%, s tim da DKA ostaje jedan od vodećih uzroka smrtnosti djece i mladih s dijabetesom tipa 1 (15).

Morbiditet i smrtnost od DKA su i dalje visoki u zemalja u razvoju. Učestalost u Keniji je 80 na 1000 oboljelih od šećerne bolesti sa smrtnošću od 30%; u Libiji je smrtnost 11,7% s incidencijom od 41,7 na 100 000 (16,17).

DKA je češće povezana sa šećerno bolesti tipa 1 ali se može javiti i kod tipa 2. Oko 35 % slučajeva DKA u SAD-u 2006.godine povezana je s tipom 2. Slično tome, studija iz Švedske je pokazala da je DKA bila početna manifestacija šećerne bolesti u 50% bolesnika s tipom 2 (13,18).

1.2.2. Etiologija

Izostavljanje ili neadekvatno uzimanje inzulina i infekcije su najčešći precipitirajući čimbenici nastanka DKA (19). Novija istraživanja ukazuju na to da propust u primjeni inzulina, koji se može spriječiti, postaje sve češći uzrok DKA. Cerebrovaskularni incident, pankreatitis, infarkt miokarda, traume i lijekovi su poznati kao aktivatori DKA. Lijekovi koji utječu na metabolizam ugljikohidrata kao što su kortikosteroidi, tiazidi i simpatomimetici poput dobutamina, kao i atipični antipsihotici mogu biti precipitanti kod osjetljivih osoba (20). U mladih osoba sa šećernom bolesti tip 1, psihološki problemi povezani s poremećajem prehrane mogu doprinijeti u nastanku DKA isto kao i u njenom ponavljanju. Adolescentice su pod povećanim rizikom obolijevanja zbog želje za postizanjem ideala ljepote s posljedičnim izbjegavanjem terapije inzulinom kako bi smršavjele (22). DKA se učestalije javlja u osoba nižeg socioekonomskog statusa (21). Retrospektivna studija s više od 200 slučajeva DKA, navodi kokain kao neovisni čimbenici rizika za rekurentnu DKA. Još jedna studija, također navodi zlouporabu supstanci kao što su kokain, alkohol i kanabis kao uzrok ponavljajućih DKA. Poznati su i slučajevi u kojima se DKA javlja kao početna manifestacija nedijagnosticiranih endokrinoloških stanja poput akromegalije i feokromocitoma. Uz to, problem primjene inzulina pomoću kontinuiranih potkožnih inzulinskih pumpi također je prepoznat kao mogući uzrok DKA. Hanas i suradnici u svojem su istraživanju uočili da su djeca na terapiji inzulinskom pumpom sklona razvitku DKA primarno radi kvarova povezanih s pumpom kao što su opstrukcija katetera, odstranjivanje igle i propuštanje na mjestu infuzije (23).

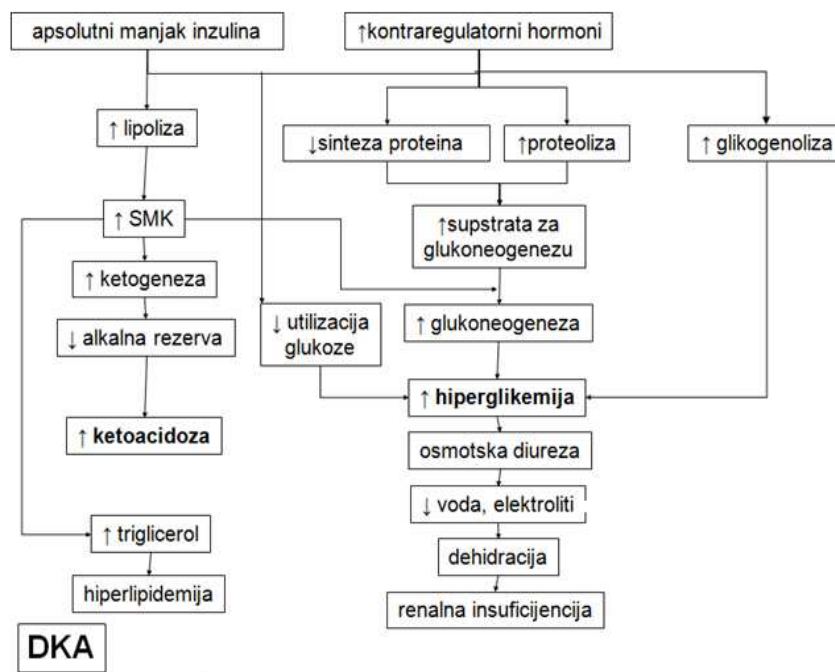
1.2.3. Patogeneza

DKA je posljedica poremećaja metabolizma ugljikohidrata, proteina, lipida te poremećaj homeostaze vode i elektrolita (Slika 3). Temeljni patogenetski mehanizma je manjak inzulina uz prisutnost povećanih razina protuinzulinskih hormona stresa kao što su glukagon, adrenalin, noradrenalin, kortizol i hormon rasta. Povišena razina glukagona ima veliku ulogu u patogenezi DKA-e, ali nije neophodna za njen razvoj (24).

Uz smanjenje učinkovitosti inzulina, hiperglikemija je rezultat povećane glukoneogeneze, glikogenolize i smanjenog perifernog iskorištavanja glukoze zbog inzulinske rezistencije (25,26). Glukoneogeneza u jetri je glavni mehanizam hiperglikemije u

ketoacidozi. Glukoneogeni enzimi fruktoza-1,6-bifosfataza, fosfoenol-piruvat-karboksikinaza, glukoza-6-fosfataza i piruvat-karboksilaza stimulirani su povećanim omjerom glukagona u odnosu na inzulin i hiperkortizolemijom koji ubrzavaju proizvodnju glukoze u jetri (27). U jetri se također bilježi porast prekursora glukoneogeneze; aminokiselina alanina i glutamina, kao rezultat katabolizma proteina; laktata kao posljedice glikogenolize mišića i glicerola od povećane lipolize (25).

Velike koncentracije protuinzulinskih hormona, posebice adrenalina, aktiviraju hormonski osjetljivu lipazu u masnom tkivu i dovode do porasta slobodnih, neesterificiranih masnih kiselina i glicerola nakon razgradnje triglicerida (28). Glicerol se koristi kao supstrat za glukoneogenezu, a neesterificirane masne kiseline jetra oksidira u ketonska tijela. Izlučivanje ketonskih tijela je oslabljeno u DKA-i zbog niskih koncentracija inzulina, povećanih glukokortikoida i smanjenog perifernog iskorištavanja glukoze. Hormon rasta, također ima važnu ulogu u ketogenezi jer njegove fiziološke razine mogu povećati koncentraciju slobodnih masnih kiselina i ketonskih tijela (29). Ketoni vežu izvanstanične i stanične pufere, što rezultira njihovim gubitkom i porastom metaboličke acidoze s anionskim procjepom (30,31).



Slika 3. Patogeneza dijabetičke ketoacidoze (DKA)(modificirano prema Kitabchi AE. Hyperglycemic Crises in Adult Patients With Diabetes. Diabetes Care. 2009;32:1335–43.)(42)

Osmotska diureza, kao rezultat hiperglikemije, dovodi do gubitka minerala i elektrolita poput natrija, kalija, kalcija, magnezija, klora i fosfata. Dio elektrolita; natrij, kalij i klor, mogu se brzo nadoknaditi tijekom liječenja, dok drugima za postizanje homeostaze trebaju tjedni. Manjak inzulina doprinosi bubrežnom gubitku vode i elektrolita zbog resorpcijskog učinka inzulina u bubrežnom tubulu. Poremećaj homeostaze kalija je dosta često u DKA-i zbog prelaska kalija i vode iz unutarstaničnog u izvanstanični prostor prilikom pokušaja puferiranja vodika unutar stanica i posljedičnom njegovom izlučivanju iz organizma. Progresivni gubitak volumena dovodi do smanjenja brzine glomerularne filtracije, većeg zadržavanja glukoze i ketona u plazmi i time povećanja toničnosti plazme (32,33). Akutna hiperglikemijska stanja, uključujući DKA-u obilježava i porast proinflammatoryh citokina poput čimbenika tumorske nekroze L, interleukina i C-reaktivnog proteina (34). Rastu i makeri peroksidacije lipida te inhibitor aktivatora plazminogena-1. Porast ovih parametara može objasniti relativnu učestalost trombotskih događaja u DKA-i (35).

1.2.4. Klinička slika

DKA se razvija u kratkom vremenu, obično tijekom par sati. Bolesnici tada možda nisu svjesni bolesti. Najčešće se javljaju prepoznatljivi simptomi hiperglikemije poput poliurije, polidipsije, polifagije, gubitka tjelesne težine. Ostali simptomi obuhvaćaju mučninu, povraćanje, bol u trbuhu, dehidraciju, Kussmaul-ovo disanje, slabost i u teškim slučajevima promjena svijesti. Prilikom fizikalnog pregleda uočavaju se znakovi dehidracije; smanjen kožni turgor, suhe sluznice, tahikardija, hipotenzija i posljedično šok. Stanje svijesti varira od budnog do duboke letargije ili kome (36,37). Neke studije pretpostavljaju da je uzrok promjene stanja svijesti hiperosmolarnost, dok drugi navode ketone s posljedičnom acidozom kao glavnu odrednicu promijene stanja svijesti kod bolesnika. Bol u trbuhu, koja je obično povezana s težinom acidoze, može biti zbunjujući simptom i zamijeniti se za dijagnozu akutnog abdomena (38).

1.2.5. Dijagnoza

Anamneza i fizikalni pregled uz nalaz glukoze i ketona iz kapilarne krvi te ketona u urinu upućuju na dijagnozu dijabetičke ketoacidoze. Međutim, konačna dijagnoza mora biti potvrđena laboratorijskim nalazima. Kod sumnje na DKA potrebno je određivanje glukoze u

plazmi, kreatinina, ureje, serumskih ketona, acidobaznog statusa, elektrolita s izračunatim anionskim manjkom, kompletne krvne slike te analiza mokraće. Glikozilirani hemoglobin je poželjno odrediti kako bi mogli razlikovati akutnu dekompenzaciju nedijagnosticirane šećerne bolesti ili slabu kontrolu postojeće (39).

Nacionalne smjernice Britanskog društva za dijabetes navode da dijagnostički kriteriji moraju uključivati „D“ (diabetes)- anamnezu šećerne bolesti ili slučajno određenu koncentraciju glukoze veću od 11,0 mmol/L; „K“ (ketoni)- prisutnost β -hidroksibutirata u plazmi više od 3,0 mmol/L ili značajnu ketonuriju, više od 2+; i „A“ (acidoza) – pH ispod 7,3 ili serumska koncentracija bikarbonata < 15 mmol/L. U smjernicama Američke udruge za dijabetes (ADA) kriteriji uključuju glukozu > 13,9 mmol/L, serum i /ili urin pozitivan na ketone, koncentraciju bikarbonata nižu od 18 mmol/L i povećani anionski procjep (40).

DKA se klasificira kao blaga, umjerena i teška na temelju ozbiljnosti metaboličke acidoze; pH krvi, bikarbonata i ketona. U blagoj DKA venski pH je manji od 7,3 ili je koncentracija bikarbonata manja od 15 mmol/L. Umjerena DKA ima pH manji od 7,25 i koncentraciju bikarbonata manju od 10 mmol/L, dok u teškoj DKA pH je manji od 7,0, a koncentracija bikarbonata manja od 5 mmol/L (41).

Bolesnici s DKA mogu imati i leukocitozu, koja može biti proporcionalna težini acidoze. Iako leukocitoza veća od 25 000 /L može ukazivati na istodobnu infekciju koja može biti predisponirajući čimbenik nastanka ketoacidoze (42).

Koncentracija kalija u serumu može varirati od hipokalijemije do hiperkalijemije. Uzroci hipokalijemije uključuju preraspodjelu kalija iz izvanstanične u unutarstaničnu tekućinu zbog pomaka kalija uz primjenu inzulina, gastrointestinalni gubitak K^+ zbog sindroma malapsorpcije i bubrežni gubitak K^+ zbog osmotske diureze. Hipokalijemija je povezana s poremećajem lučenja inzulina i smanjenje periferne osjetljivosti na glukozu što uzrokuje intoleranciju na ugljikohidrate i hiperglikemiju. Ovo je poseban problem kod bolesnika sa šećernom bolešću jer ulaze u začarani krug u kojem niska razina kalija u serumu dovodi do loše kontrolirane šećerne bolesti i obrnuto. Bolesnici s niskom koncentracijom kalija zahtijevaju pažljivo praćenje srca, zbog mogućih aritmija. Incidencija hiperkalijemije je veća kod bolesnika sa šećernom bolešću nego u općoj populaciji. Smatra se da su hiperosmolalnost i nedostatak inzulina odgovorni za porast serumske koncentracije kalija. Ipak, najčešći uzrok je smanjena tubularna sekrecija K^+ zbog sindroma hiporeninemijskog

hipoaldosteronizma. Ovaj sindrom karakterizira blaga do umjerena bubrežna insuficijencija, a bolesnici se prezentiraju asimptomatskom hiperkalijemijom (43).

1.2.6. Liječenje

Ciljevi liječenja dijabetičke ketoacidoze su poboljšanje perfuzije tkiva, postupno ispravljanje hiperglikemije i hiperosmolalnosti, korekcija neravnoteže elektrolita i ispravljanje ketoze, identifikacija i adekvatno liječenje komorbiditetnih stanja. Uspješno liječenje zahtjeva učestalo praćenje kliničkih i laboratorijskih parametara kako bi se postigli zadani ciljevi (44,45).

Početna terapija tekućinom nastoji nadomjestiti izgubljeni unutarstanični i izvanstanični volumen te uspostaviti odgovarajuću bubrežnu funkciju. Preporučuje se intravenska primjena izotonične fiziološke otopine 15-20 ml/ kg tjelesne težine na sat ili 1-1,5 L tijekom prvog sata. Naknadni izbor za nadoknadu tekućine ovisi o stanju hidracije, razini elektrolita u serumu i mokrenju. Stanje hidracije se procjenjuje hemodinamskim nadzorom tlaka i pulsa. U tijeku prvih 12 do 24 sata potrebno je nadoknaditi polovinu deficita tekućine (46). Nakon što koncentracija glukoze bude ispod 13,8 mmol/L obično se prelazi na rehidraciju mješavinom 5%-tne glukoze i 0,9%-tnog NaCl-a kako bi se prevenirala hipoglikemija i omogućila daljnja intravenska primjena inzulina sve dok se ne korigira metabolički poremećaj. Nadoknada tekućine prije inzulina ima prednost u omogućavanju korekcije kalija prije primjene inzulina, sprječava se potencijalno pogoršanje hipotenzije te se poboljšava samo djelovanje inzulina (47).

U početku primjene inzulina kao terapije šećerne bolesti, male količine inzulina su se koristile i prilikom liječenja njenih komplikacija kao što je dijabetička ketoacidoza. Međutim, kad je inzulin postao dostupniji, velike doze su postale standard u skrbi bolesnika s DKA-i (48,49). U umjerenim i teškim DKA-ma ili DKA s promjenom stanja svijesti, kontinuirana intravenska infuzija inzulina je terapija izbora. Fiksna brzina intravenske infuzije inzulina koja se preporučuje je 0,1 jedinica/kg/h. Cilj je postići smanjenje koncentracije ketona u krvi na najmanje 0,5 mmol/h, porast bikarbonata za 3 mmol/h ili pad glukoze za 3 mmol/h. Ako se ovi ciljevi ne postignu, brzina infuzije se mora povećati. Kada su zadovoljeni kriteriji metaboličkog oporavka, a bolesnik počne jesti, može se krenuti na supkutanu primjenu inzulina. Intravensku infuziju inzulina potrebno je nastaviti još 1 – 2 h nakon što se započelo sa supkutanom primjenom, kako bi se zadržala zadovoljavajuća razina glikemije. Terapijom

niskim dozama inzulina u kontinuiranoj infuziji omogućava se postupno ispravljanje hiperglikemije, dok se na minimum svedu moguće komplikacije kao što je hipoglikemija ili cerebralni edem (47).

Posebnu pozornost zahtjeva praćenje kalija. Iako su ukupne koncentracije kalija u tijelu normalne, često dolazi do hiperkalijemije zbog acidoze koja istiskuje kalij iz stanice u izvanstanični prostor i nedostatka inzulina (50). Inzulinska terapija, korekcija acidoze i ekspanzija volumena smanjuje koncentraciju kalija u serumu. Kako bi se spriječila hipokalijemija, nadoknada treba započeti kada serumske razine padnu ispod 5,3 mmol/L. 20-30 mmol kalija u litri infuzijske otopine, dovoljna je za održavanje koncentracije kalija unutar fiziološkog raspona od 4-5 mmol/L (44). Ponekad se bolesnici s DKA-om prezentiraju s hipokalijemijom, posebno ako povraćaju ili su uzimali diuretike koji ne štede kalij. Tada bi nadoknada kalija trebala započeti uz nadoknadu tekućine, a liječenje inzulinom odgoditi dok koncentracija ne bude veća od 3,3 mmol/L kako bi se izbjegle aritmije ili srčani zastoj. Praćenje srčane funkcije je indicirano u bolesnika s teškom hipokalijemijom (44).

Terapija bikarbonatima u DKA nailazi na podijeljena mišljenja. Dio liječnika smatra da inzulinska terapija ispravlja ketoacidozu bez dodatka bikarbonata, dok ostali misle da ona ima značajan učinak u teškoj acidozi s oštećenom kontraktilnošću miokarda, cerebralnom vazodilatacijom ili komom. Prospektivne randomizirane studije su pokazale da nema koristi od terapije bikarbonatima u bolesnika s DKA uz $\text{pH} \geq 6,9$. Stoga je odluka o uporabi bikarbonata prepuštena liječnicima i procijenjenom kliničkom stanju bolesnika. U slučaju primjene, preporučuje se dati 100 mmol natrij bikarbonata u 400 ml izotonične otopine uz 20 mmol KCl brzinom od 200 ml/h tokom 2 sata dok pH ne bude $> 7,0$ (51,52,53).

1.2.7. Komplikacije

Izuzetno je važno prilikom liječenja DKA-e stalno praćenje bolesnika i prilagođavanje terapije kliničkoj slici i laboratorijskim nalazima. Najčešće komplikacije DKA su hipoglikemija i hipokalijemija koje su rezultat pretjeranog liječenja inzulinom. Posebnu pozornost treba usmjeriti na korekciju hiperosmolalnosti, jer nagli pad osmolalnosti dovodi do nastanka edema mozga, najopasnije komplikacije u liječenju dijabetičke ketoacidoze (54,55).

Hipoglikemija je stanje izrazito niske koncentracije glukoze u krvi, ispod 3 mmol/L. Tijelo najprije odgovara na pad razine glukoze u krvi otpuštanjem adrenalina iz nadbubrežnih žlijezda. Adrenalin stimulira oslobađanje glukoze iz tjelesnih skladišta, ali uzrokuje i adrenergične simptome: znojenje, nervozu, drhtanje, slabost, tahikardiju, i katkada glad. Teža hipoglikemija smanjuje opskrbu mozga glukozom uzrokujući vrtoglavicu, zbunjenost, umor, slabost, glavobolje, napadaje nalik epileptičnima i komu. Produljena hipoglikemija može trajno oštetiti mozak. Terapija je infuzija 10%-ne glukoze (56).

Cerebralni edem je rijetka, ali ozbiljna komplikacija DKA-e, posebno u djece s novodijagnosticiranim dijabetesom. Javlja se u 1-2% djece s DKA-om, a odgovoran je za oko 30 % smrtnih ishoda. Glavobolju, najraniji simptom edema mozga, najčešće prate letargija i gubitak osjeta. Neurološko pogoršanje može nastupiti vrlo brzo uz epileptične napadaje, inkontinenciju, promjenu oblika zjenica, poremećaj reguliranja temperature, bradikardiju i prestanka disanja zbog hernijacije moždanog debla i pritiska na respiratorni centar. Mehanizmi nastanka nisu posve jasni, ali se pretpostavlja da glavnu ulogu ima osmotski vođeno kretanje vode. Nagli pad osmolalnosti plazme prilikom nadoknade tekućine uzrokuje ulazak velike količine tekućine u hiperosmolalne moždane stanice i posljedično nastanak edema (57,58). Još jedan navodni mehanizam za moždani edem uključuje Na^+/H^+ izmjenjivač na staničnoj membrani koji se aktivira u DKA-i. Visoka razina H^+ omogućuje Na^+ da više ulazi u stanice, što privlači vodu i dovodi do edema (59). Ketonska tijela acetoacetat i β -hidroksibutirat mogu također igrati ulogu u patogenezi moždanog edema, jer dokazano utječu na vaskularni integritet i propusnost krvnih žila. Od najveće je važnosti, na vrijeme uočiti nastanak edema i pravovremeno reagirati. Terapija je smanjenje unosa tekućine, intravensko davanje manitola i umjetna ventilacija ukoliko je potrebna (60).

Hiperosmolarna dijabetička koma povezana je s visokim mortalitetom. Karakterizirana je izraženom hiperglikemijom, hiperosmolarnošću, dehidracijom i suženom svijesti, ali bez kliničkih i laboratorijskih parametara koji bi upućivali na tešku acidozu. Terapija je ista kao i za dijabetičku ketoacidozu, s tim da se rehidracija provodi sporije kako bi se izbjegle nagle osmotske promjene (47).

1.3. DIJABETIČKA KETOACIDOZA U ŠBT1

Dijabetička ketoacidoza je najvažnija akutna metabolička komplikacija ŠBT1 koja je tipično obilježena s acidozom, ketonurijom i hiperglikemijom. Simptomi nekontrolirane šećerne bolesti koji može dovesti do razvoja DKA su obično kratkog trajanja i uključuju poliuriju, polifagiju, gubitak težine, povraćanje, abdominalnu bol i umor (61). Razlozi izražene hiperglikemije izravno su posljedica smanjene oksidacije glukoze u mišićnom i masnom tkivu zbog nedostatka inzulina i pojačana produkcije glukoze iz aminokiselina mehanizmom glukoneogeneze u jetri. Kad razina glukoze u krvi prijeđe renalni prag izlučivanja ($GUK > 10 \text{ mmol/L}$), uz hiperglikemiju se pojavljuje glukozurija, koja je odgovorna za klasične simptome. Jaka osmotska diureza vodi do pojave poliurije i posljedično polidipsije. Polifagija je produkt nastojanja organizma da nadoknadi gubitak kalorija koji se gube zbog glukozurije. Preostali znakovi i simptomi su uzrokovani ketonemijom. Zbog nedostatka inzulina, glukoza se ne može koristiti kao izvor energije pa tu ulogu preuzimaju masti. Pojačanom oksidacijom masnih kiselina stvaraju se velike količine koenzima A i njegovih produkata acetona, acetoctene kiseline i β -hidroksimaslačne kiseline, koji dovode do nastanka acidoze. Mala količina ketonskih tijela se iskorištava kao izvor energije u mišićima, dok u ovom slučaju dolazi do brzog nakupljanja njihove velike količine i razvoja acidoze, ketonemije i ketonurije. Za izlučivanje nakupljenih ketonskih tijela potrebni su kationi (Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+}) što je razlog njihovog ubrzanog gubitka urinom. Respiratornim i bubrežnim mehanizmima kompenzira se višak vodikovih iona do određenog stupnja, a progresivno nakupljanje vodikovih iona dovodi do nekompenzirane metaboličke acidoze različitog stupnja (47). Podražajem respiracijskog centra, javlja se Kussmalovo disanje. Ketonemija uzrokuje mučninu i povraćanje, bolove u trbuhu udružene s napetošću trbušne stijenke, dehidraciju s posljedičnom suhoćom kože, elektrolitski disbalans i narkotično djelovanje ketonskih tijela koje može dovesti i do kome (62).

1.4. DIJABETIČKA KETOACIDOZA U ŠBT2

1.4.1. Mehanizam nastanka dijabetičke ketoacidoze u šećernoj bolesti tip 2

Dijabetička ketoacidoza se uglavnom veže za šećernu bolest tipa 1 kao njena akutna komplikacija zbog nedostatka inzulina razaranjem β -stanica gušterače. Bolesnici s ŠBT2

uglavnom imaju povećanu razinu inzulina. Hiperinzulinemija suprimira lipolizu i sintezu slobodnih masnih kiselina, stoga nema ni značajnog porasta sinteze ketonskih tijela. Ketonska tijela u ŠBT2 sintetiziraju se iz aminokiselina, uglavnom leucina. Također, bolesnici s ŠBT2 slabo oksidiraju ketonska tijela u perifernim tkivima, zbog čega dolazi do njihove pojačane akumulacije. Pretpostavlja se da DKA u ŠBT2 nastaje kao posljedica oslabljene razgradnje i metabolizma, a ne njihove pojačane sinteze (63,64).

1.4.2. Ketozi sklona šećerna bolest tip 2

Relativno nova podvrsta ketozi sklone šećerne bolesti tipa 2 (ketosis-pronotype 2 DM –KPDM), također može voditi do nastanka DKA. Ketozi sklona ŠBT2 dijeli sličnu patofiziologiju kao tip 2 šećerne bolesti, ali se u početku prezentira znakovima i simptomima ŠBT1 (65). U laboratorijskim nalazima ovih bolesnika nalazi se povišena razina glukoze u krvi, povećani ketoni i HbA1c u rasponu od 12-14%. Za razliku od većine slučajeva DKA u tipu 1 ŠB, mnogi bolesnici nemaju autoantitijela na β -stanica. Sličnost s ŠBT1 postoji u bolesnika s oštećenim lučenjem inzulina, koji u kombinaciji s ekstremnom inzulinskom rezistencijom, dovodi do ketoacidoze. Klasificiraju se kao „A- β +“ što zapravo definira to da nemaju autoantitijela na β -stanica i imaju mogućnost povrata funkcije gušterače nakon pravodobnog liječenja DKA (65).

1.4.3. Patofiziologija i klinička prezentacija

Inzulin ima višestruke uloge; unosi glukozu u masne i mišićne stanice, inhibira glukoneogenezu kako i glikogenolizu, ima antilipolitičke učinke – sprječava oslobađanje masnih kiselina. Provedene studije smatraju da inzulin ima 10 puta veću ulogu u prijenosu i unosu glukoze u stanice, nego što zapravo sprječava lipolizu masti. To je teza koja potvrđuje da bolesnici s ŠBT2 rijetko prezentiraju s dijabetičkom ketoacidozom. Bolesnici održavaju dovoljnu količinu β -stanica kako bi spriječili oslobađanje masnih kiselina i stvaranje ketonskih tijela, iako je smanjen unos glukoze iz krvi u stanice čime se stvara hiperglikemija (66). Hiperglikemija dodatno inhibira otpuštanje inzulina. Neke studije su pokazale da se ta inhibicija događa na razini transkripcije proteina odgovorne za sintezu inzulina (67).

Većina bolesnika s KPDM ima prekomjernu tjelesnu težinu s novo dijagnosticiranom šećernom bolesti, obično s akutnim hiperglikemijskim simptomima (64). Iako još uvijek ne postoje studije koje bi odredile vrijeme između nastanka hiperglikemije i razvoja DKA, većina bolesnika se prezentira s klasičnim simptomima poliurije, polidipsije i gubitka tjelesne

težine kroz neko vrijeme. Izražena je hiperglikemija, srednji HbA1c oko 10% te pH manji od 7,30 praćen ketoacidozom, kao i u bolesnika s tipom 1. Za razliku od bolesnika s tipom 1 šećerne bolesti, većina bolesnika s KPDM ima fizičke znakove u skladu s šećernom bolesti tipa 2 kao što su *acanthosis nigricans*, pretilost i trbušna debljina (68). Nadalje, gotovo 80% bolesnika s KPDM imaju obiteljsku anamnezu tipa 2 i veća je prevalencija kod muškaraca u usporedbi sa ženama (69).

2. CILJ I HIPOTEZA ISTRAŽIVANJA

Glavni cilj istraživanja je usporediti klinička obilježja i laboratorijske parametre bolesnika primljenih na Hitni interni prijem KBC-a Split u razdoblju od 1.siječnja 2013. do 31. prosinca 2018. godine te usporediti uzrok dijabetičke ketoacidoze s njenom težinom i odrediti učestalost pojavljivanja u šećernoj bolesti tipa 1 i 2.

Kao hipotezu istraživanja smo postavili da skupina sa šećernom bolesti tipa 1 češće razvija dijabetičku ketoacidozu uz više vrijednosti glukoze, niže vrijednosti pH i više vrijednosti kalija za razliku od bolesnika oboljelih od šećerne bolesti tip 2.

3. METODE I ISPITANICI

Ispitanici

U ovo retrospektivno istraživanje su bili uključeni bolesnici stariji od 18 godina koji su zbog dijabetičke ketoacidoze primljeni na liječenje u Intenzivni odjel Interne klinike KBC-a Split u razdoblju od 1.siječnja 2013. do 31. prosinca 2018. Dijagnoza dijabetičke ketoacidoze postavljena je na temelju kliničke slike i laboratorijskih parametara. Kriteriji za postavljanje dijagnoze dijabetičke ketoacidoze su bili (70):

- serumska glukoza > 11 mmol/L
- venski pH < 7,3 i/ ili koncentracija bikarbonata < 15 mmol/L
- ketonemija ili značajna ketonurija

Metode prikupljanja podataka

Retrospektivnom analizom medicinske dokumentacije prikupljeni su podaci za istraživanje. Za svakoga ispitanika prikupljeni su podaci u promatranom razdoblju:

- dob i spol
- broj dana provedenih u bolnici
- osobna anamneza
- obiteljska anamneza
- klinički simptomi i znakovi: mučnina, povraćanje, abdominalna bol, poremećaj svijesti
- laboratorijski parametri: C reaktivni protein, leukociti, glukoza u krvi, ureja, kreatinin, alanin transaminaza, aspartat transaminaza, gama glutamil transpeptidaza, natrij, kalij, pH, parcijalni tlak ugljičnog dioksida, parcijalni tlak kisika, koncentracija bikarbonata, saturacija kisika, deficit baza
- ishod liječenja
- tip šećerne bolesti, uzrok DKA, stupanj DKA

Obrada podataka

U empirijskom dijelu ovog rada koriste se primjene kvantitativne metode u biomedicini. Za potrebe ovog istraživanja podaci su prikupljeni u bazama podataka KBC-a Split za razdoblje od 2013.godine do 2018.godine, te su uneseni u elektroničke tablice podataka i analizirani pomoću računalnog programa Microsoft Office Excel 2010.

U radu se koriste metode grafičkog i tabelarnog prikazivanja kojima se prezentira struktura promatranih varijabli u promatranom šestogodišnjem razdoblju.

Upotrebom metoda deskriptivne statistike prezentiraju se srednje vrijednosti i pokazatelji disperzije, i to aritmetička sredine i standardne devijacije kao pokazatelja disperzije oko aritmetičke sredine za normalno distribuirane varijable, dok se u slučaju odstupanja od normalne distribucije koriste medijan kao srednja vrijednost, te interkvartilni raspon. Normalnost razdiobe ispitana je Kolmogrov-Smirnov testom.

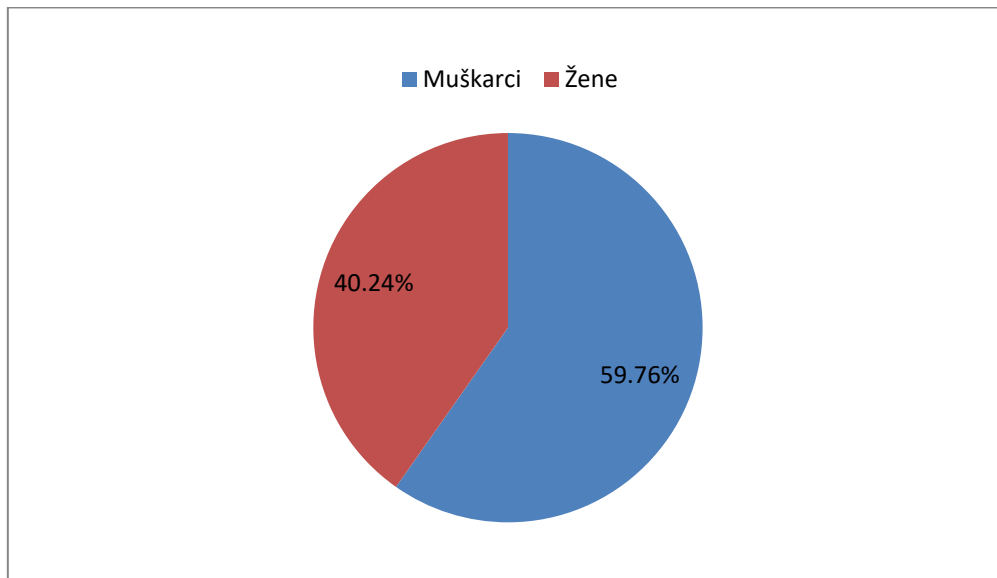
Testiranje razlike u rezultatima laboratorijskog nalaza među bolesnicima sa ŠB tipa 1 i ŠB tipa 2 se testira T-testom u slučaju da je razdioba vrijednosti normalnog oblika, dok u slučaju odstupanja vrijednosti od normalnog oblika se koristi Mann-Whitney U test. Signifikantna razlika je prikazana kao $P < 0,05$.

Razlika u zastupljenosti prema skupinama se testira χ^2 testom.

Analiza je rađena u statističkom softveru SPSS 25.

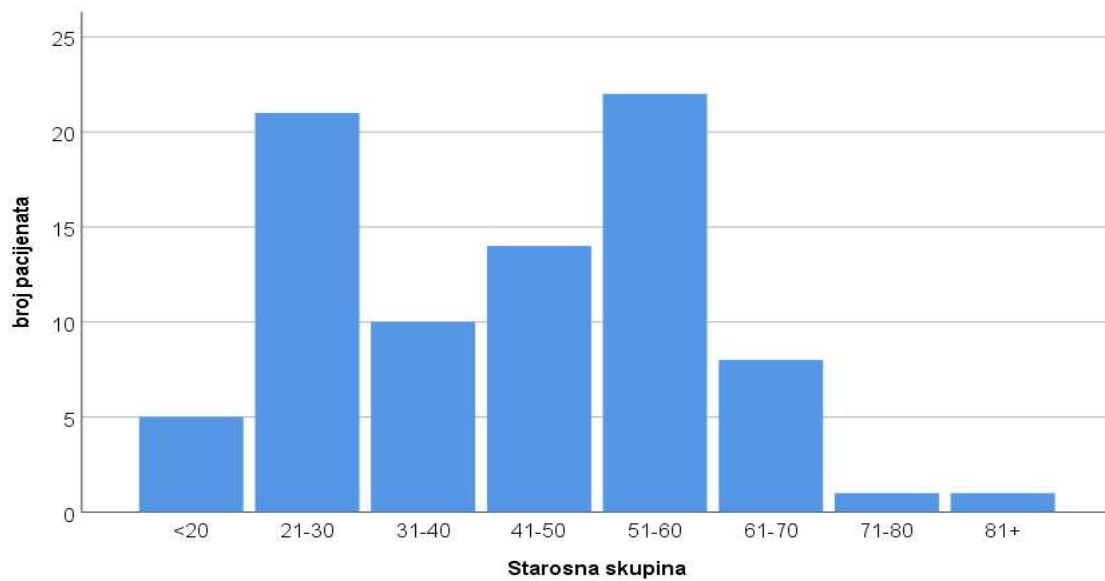
4. REZULTATI

U ispitivanom razdoblju, na Klinici za Interne bolesti KBC-a Split, liječena su ukupno 82 bolesnika s dijagnozom dijabetičke ketoacidoze. Od njih, 33 bolesnika su žene (40,24%), dok je muškaraca 49 (59,76%) (Slika 4). Bolesnici muškog spola su zastupljeni 1,48 puta učestalije u odnosu na žene, dok postojanje razlike nije utvrđeno ($X^2=3,12$; $P=0,077$).

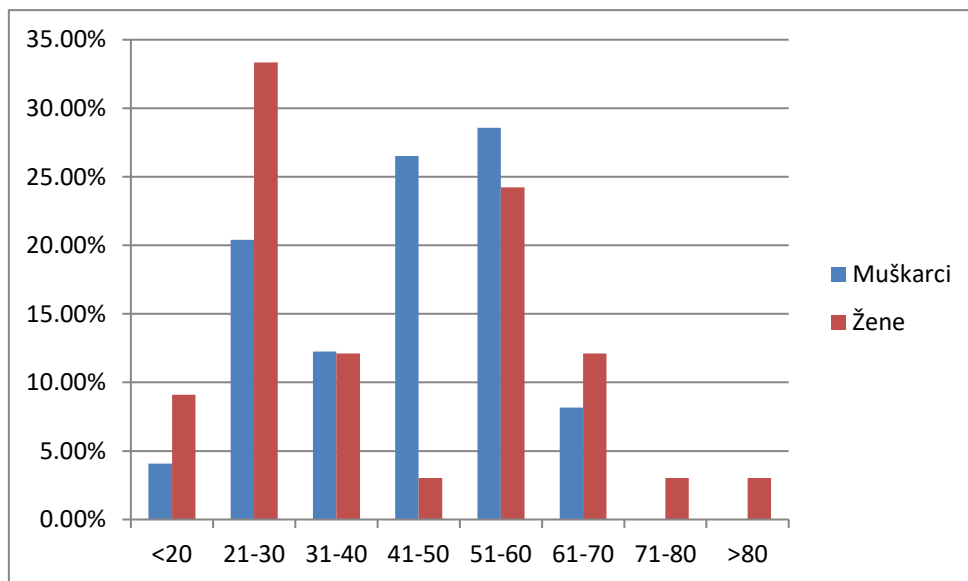


Slika 4. Raspodjela bolesnika s obzirom na spol (N=82)

Analizom ispitanika prema dobi rasponu od 18-20 godina je 6,10% (5/82) ispitanika, u rasponu od 21-30 godina 23,85% (21/82) ispitanika, od 31-40 godina 12,2% (10/82) ispitanika, od 41-50 godina je 17,07% (14/82) ispitanika, od 51-60 godina je 26,83% (22/ 82), od 61-70 godina je 9,76% (8/82), u rasponu od 71-80 godina je 1,22% (1/82), te u rasponu iznad 80 godina je 1,22% (1/82) (Slika 5 i Slika 6). U uzorku prevladavaju bolesnici starije dobi između 51 i 60 godina, dok je bolesnika starijih od 60 godina 10 (12,20%), te je postojanje razlike u zastupljenosti prema dobnoj skupini utvrđeno ($X^2=46,00$; $P<0,001$).

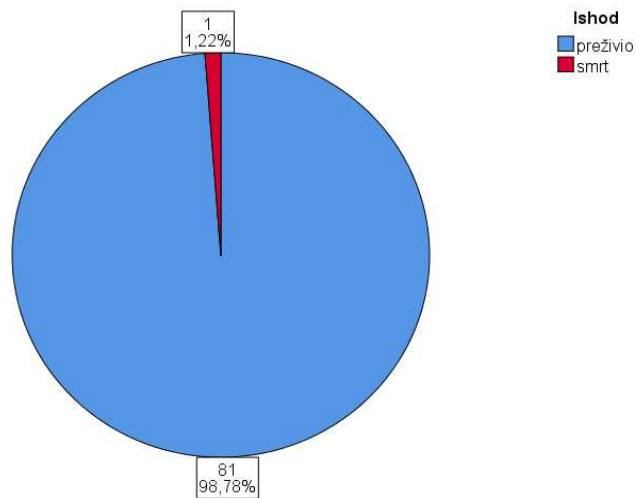


Slika 5. Raspodjela bolesnika prema starosnoj skupini (N=82)



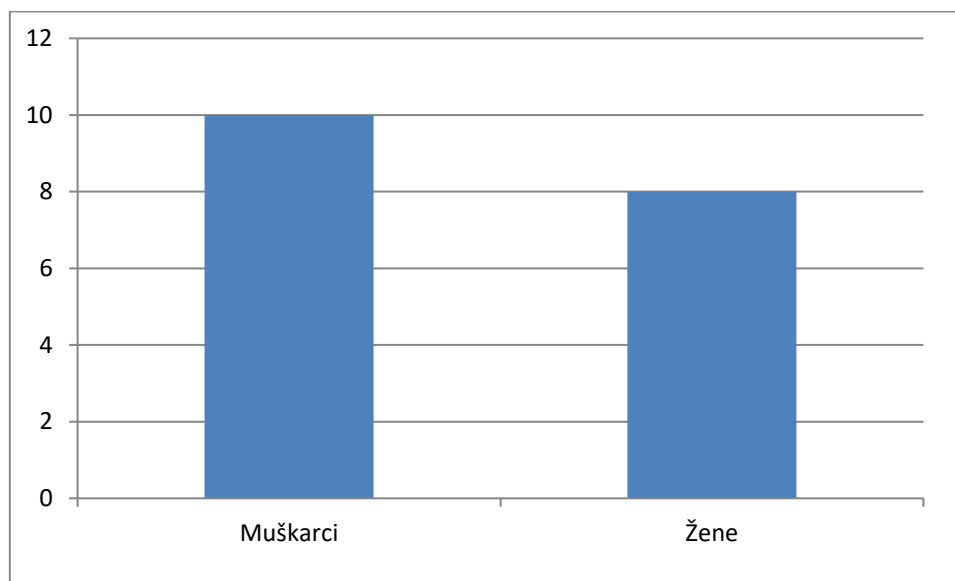
Slika 6. Raspodjela bolesnika prema starosnoj skupini i spolu (N=82, M=49, Ž=33)

Najčešći ishod liječenja je preživljenje, 81 put učestalije u odnosu na smrtni ishod, te je zastupljenost preživljavanja prevladavajuća ($X^2=78,05$; $P<0,001$) (Slika 7).



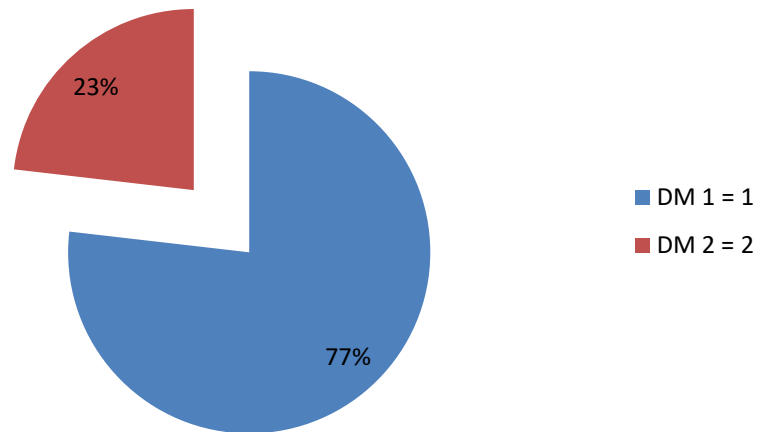
Slika 7. Ishod liječenja

Medijan duljine hospitalizacije je 8 dana; za muškarce 10 dana, dok je za žene 8 dana (Slika 8).



Slika 8. Raspodjela bolesnika prema duljini hospitalizacije

Bolesnici su strukturirani prema tipu šećerne bolesti. 76,83% bolesnika (63/82) ima dijagnozu šećerne bolesti tip 1, dok tip 2 ima 23,17% (19/82) (Slika 9).



Slika 9. Struktura bolesnika prema tipu šećerne bolesti

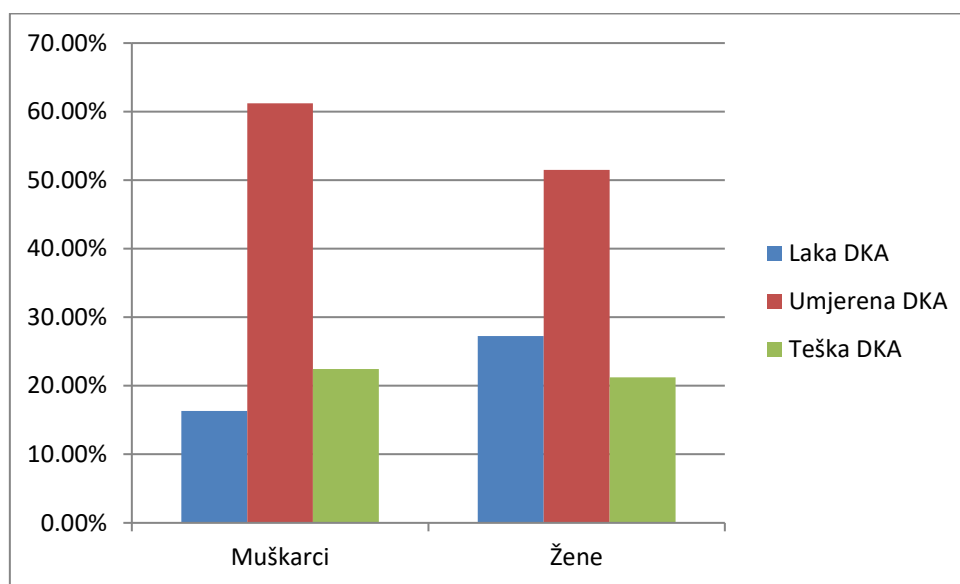
Većina bolesnika, čak 90,24% (74/82) pri prijemu je već bila s dugogodišnjom anamnezom šećerne bolesti. 9,76% (8/82) je novodijagnosticiranih bolesnika. 7 od njih (87,5%) ima šećernu bolest tip 1, dok 1 bolesnik (12,5%) ima dijagnosticiran tip 2 bolesti.

Bolesnike smo razvrstali i prema težini dijabetičke ketoacidoze na laku, umjerenu i tešku (Tablica 2). U lakoj DKA venski pH je manji od 7,3. Umjerena DKA ima pH manji od 7,25, dok u teškoj DKA pH je manji od 7,0. Laku DKA ima 20,73% bolesnika (17/82), umjerenu 57,32% (47/82), a tešku 21,95% (18/82) bolesnika.

Tablica 2. Podjela DKA-e prema težini

STUPANJ DKA	ukupno		Muškarci N (%)		Žene N (%)	
Laka DKA	17	20,73%	8	16,33%	9	27,27%
Umjerena DKA	47	57,32%	30	61,22%	17	51,52%
Teška DKA	18	21,95%	11	22,45%	7	21,21%
	82		49		33	

Prema stupnju DKA najčešći stupanj je umjereni, te je 2,76 puta učestalije zastupljen u odnosu na laki stupanj, te 2,61 put u odnosu na teški stupanj DKA. Muškarci češće razvijaju umjereno tešku DKA-u, žene češće razvijaju laku kliničku sliku DKA-e, dok podjednako često razvijaju teški oblik DKA-e (Slika 10).



Slika 10. Raspodjela stupnja DKA-e prema spolu

Prema Tablici 3, srednja vrijednost pH je za 0,01 jedinicu veća u bolesnika sa ŠB tipom 2, dok postojanje razlike nije utvrđeno ($t=0,23$; $P=0,409$). CRP je za 8,40 jedinica veća u bolesnika sa DM tipa 2 u odnosu na bolesnike sa ŠB tipa 1, te je postojanje razlike utvrđeno ($Z=2,14$; $0,061$). Kod promatranih bolesnika sa dijagnosticiranim ŠB tipa 1 utvrđena je veća razina kalija za 0,85 bodova u odnosu na bolesnike sa dijagnosticiranim ŠB tipa 2, te je utvrđeno postojanje razlike ($t=1,91$; $P=0,030$).

Razlika u ostalim laboratorijskim nalazima nije utvrđena ($P>0,050$).

Tablica 3 : Laboratorijski rezultati prema DM tipu

Varijable	DM tip 1			DM tip 2			test vrijednost	P*
	N	Srednja vrijednost	Disperzija	N	Srednja vrijednost	Disperzija		
pH	63	7,11	0,16	19	7,12	0,13	0,23	0,409
pCO ₂	63	2,20	0,99	19	2,50	1,51	0,99	0,162
pO ₂	63	15,09	4,20	19	14,99	2,94	0,10	0,459
HCO ₃ **	63	4,90	(2,80-7,90)	19	5,20	(2,90-8,80)	0,49	0,312
sat.O ₂ **	63	97,10	(96,10-97,90)	19	96,90	(95,00-97,40)	1,05	0,147
BE	63	-20,70	7,27	19	-20,29	6,93	0,21	0,416
Leukociti	63	17,65	9,21	19	16,14	5,57	0,68	0,250
CRP**	63	14,50	(4,90-36,10)	19	22,90	(10,00-152,60)	2,14	0,016
Gup	63	32,43	12,35	19	32,56	11,05	0,04	0,483
Ureja	63	8,82	4,17	19	10,39	3,85	1,46	0,074
kreatinin	63	131,27	49,91	19	126,68	44,25	0,36	0,360
AST**	63	24,00	(16,00-38,00)	19	20,00	(15,00-28,00)	1,08	0,139
ALT**	63	22,00	(18,00-34,00)	19	23,00	(16,00-32,00)	0,04	0,485
GGT**	63	27,00	(18,00-52,00)	19	39,00	(25,00-85,00)	1,51	0,066
Na ⁺ **	63	4,00	(3,00-4,00)	19	4,00	(3,00-5,00)	0,22	0,413
K ⁺	63	5,32	1,61	19	4,47	1,93	1,91	0,030
Stupanj DKA**	63	1,00	(1,00-1,00)	19	1,00	(1,00-1,00)	0,09	0,466

*T-test

**razdioba vrijednosti odstupa od normalne, razlika se testira Mann-Whitney U test (pCO₂-parcijalni tlak ugljičnog dioksida, pO₂-parcijalni tlak kisika, HCO₃-koncentracija bikarbonata, sat.O₂-saturacija kisika, BE- deficit baza, CRP- C reaktivni protein, gup- glukoza u plazmi, ALT-alanin transaminaza, AST-aspartat transaminaza, GGT-gama glutamil transpeptidaza, Na⁺-natrij, K⁺- kalij)

Pri prijemu, većina bolesnika se prezentirala s simptomom povraćanja, njih 67,07% (55/82), dok se podjednaki postotak bolesnika, 29,27% (24/82) javilo sa simptomima mučnine, boli u trbuhu i poremećaja svijesti (Tablica 4).

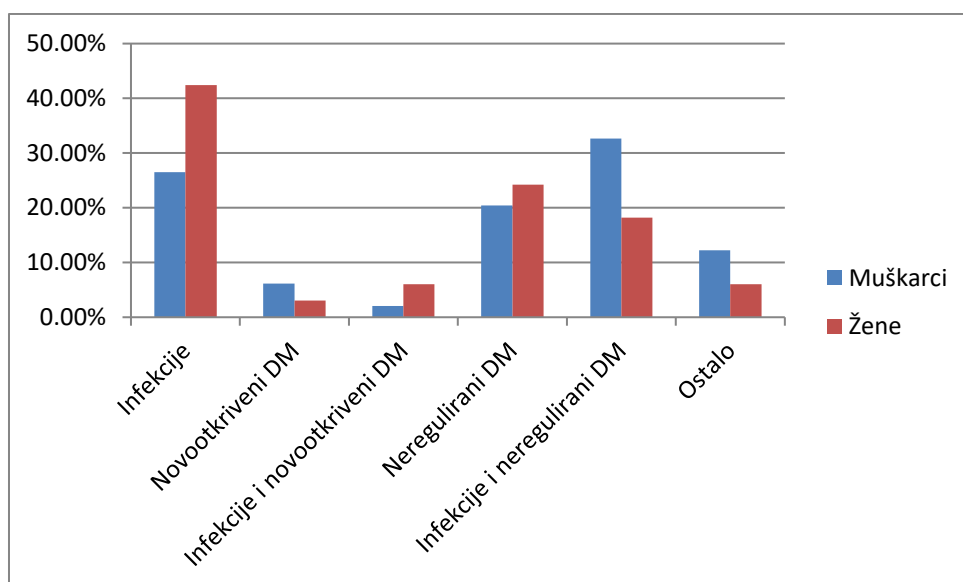
Tablica 4. Učestalost simptoma DKA pri prijemu

MUČNINA	N	%	χ^2	P*
Ne	58	70,73		
Da	24	29,27	14,10	<0,001
POVRAĆANJE	N	%	χ^2	P*
Da	55	67,07		
Ne	27	32,93	9,56	<0,001
BOL U TRBUHU	N	%	χ^2	P*
Ne	58	70,73		
Da	24	29,27	14,10	<0,001
POREMEĆENA SVIJEST	N	%	χ^2	P*
Ne	58	70,73		
Da	24	29,27	14,10	<0,001

Iz priložene Tablice 5, o povezanosti predisponirajućih čimbenika i nastanka DKA-e, možemo vidjeti da se najveći broj DKA razvio kao posljedica infekcije, 32,93% (27/82). U 26,83 % bolesnika (22/82) nastanku DKA koreliraju infekcija i neregulirana šećerna bolest. Zatim 21,95% (18/82) ima nereguliranu bolest kao uzrok ketoacidoze. 4,88% (4/82) bolesnika razvili su DKA bez ranije dijagnoze šećerne bolesti, a 3,66% (3/82) bolesnika je imalo infekciju uz nedijagnosticiranu šećernu bolest. 9,76% (8/82) ima neki drugi uzrok DKA-e (Slika 11).

Tablica 5. Predisponirajući čimbenici nastanka DKA-e

Uzrok DKA		Ukupno	Muškarci N(%)		Žene N(%)	
Infekcije	27	32,93%	13	26,53%	14	42,42%
Novootkriveni DM	4	4,88%	3	6,12%	1	3,03%
Infekcije i novootkriveni DM	3	3,66%	1	2,04%	2	6,06%
Neregulirani DM	18	21,95%	10	20,41%	8	24,24%
Infekcije i neregulirani DM	22	26,83%	16	32,65%	6	18,18%
Ostalo	8	9,76%	6	12,24%	2	6,06%
	82		49		33	



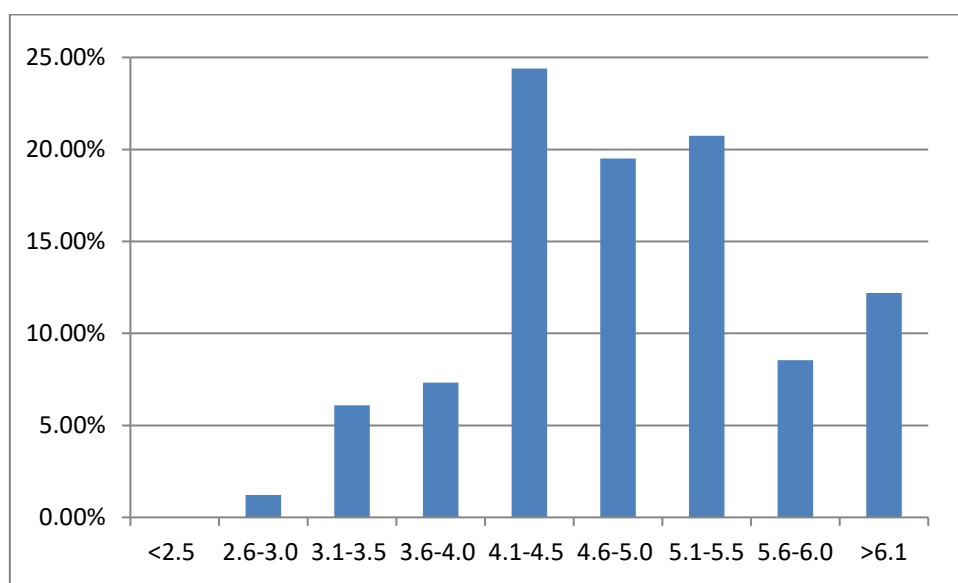
Slika 11. Raspodjela predisponirajućih čimbenika prema spolu

Najčešće infekcije su infekcije gastrointestinalnog sustava 26,83% (22/52), te su 3,14 učestalije u odnosu na infekcije respiratornog sustava 8,54 (7/52), koje su zastupljene kod najmanjeg broja promatranih bolesnika ($X^2=9,69$; $p=0,021$). Značajno je da 15,85% (13/52) bolesnika ima urinarnu infekciju, dok 12,20% (10/52) bolesnika ima infekcije nekog drugog sustava (Tablica 6).

INFEKCIJE	n	%	X^2	P*
Urinarnog sustava	13	15,85		
Respiratornog sustava	7	8,54		
Gastrointestinalnog sustava	22	26,83		
Ostalo	10	12,20	9,69	0,021

Tablica 6. Podjela infekcija prema sustavu

Promatrali smo i razine kalija u bolesnika s DKA-om, jer je poremećaj koncentracije kalija najčešća komplikacija DKA-e. Uzimajući u obzir referentne vrijednosti kalija između 3,5-5,0 mmol/L, 51,22% (42/82) bolesnika ima vrijednost kalija unutar fiziološkog raspona. 7,32% (6/82) ima hipokalijemiju, a 41,46% (34/82) bolesnika hiperkalijemiju (Slika 12).



Slika 12- Raspodjela koncentracije kalija u serumu bolesnika s DKA

5. RASPRAVA

Cilj ovog rada bio je analizirati klinička obilježja i laboratorijske parametre bolesnika koji su hospitalizirana zbog dijabetičke ketoacidoze. Ovo istraživanje utvrdilo je da je u periodu 2013.-2018. godine u Zavodu za intenzivnu medicinu Klinike za unutarnje bolesti KBC-a Split hospitalizirano 82 bolesnika s dijagnozom dijabetičke ketoacidoze od čega je 76,83% s ŠBT1, dok ostalih 23,17% ima ŠBT2. Sarra Jouini i suradnici u svom istraživanju provedenom u nekoliko tuniških bolnica navode 72,95% bolesnika s ŠBT1 i 27% bolesnika s ŠBT2, što približno odgovara našoj distribuciji (71). Također, istraživanje Galma i suradnika u par kanadskih kliničkih bolničkih centara provedeno je na 84 ispitanika od kojih je 68,9% ŠBT1 i 31,1% ŠBT2 (72).

Pregledom bolesnika prema spolu, u našem istraživanju imamo 59,76% muškaraca i 40,24% žena. Sličnu raspodjelu ima istraživanje u Južnoafričkoj Republici s 60,56% muških bolesnika i 39,44 % ženskih (73).

Promatrajući dob naših bolesnika, u prikazu raspodjele prema starosnim skupinama, vidimo da najveći broj bolesnika pripada skupinama od 21-30 godina i od 51-60, s medijanom dobi od 46 (IQR 28,00-55,25). Petogodišnja studija o ishodu bolesnika s dijabetičkom acidozom u Škotskoj, ima medijan dobi od 46 (IQR 29-56) što je približno istovjetno s našom raspodjelom (74).

Medijan duljine hospitalizacije je 8 dana. Prethodno spomenuta škotska studija Ramaesha, na uzorku od 386 ispitanika, ustanovila je da je prosječna duljina hospitalizacije bolesnika s dijabetičkom ketoacidozom 8 dana u jedinicama intenzivne skrbi (74).

Najčešći ishod liječenja u naših bolesnika je preživljenje s 98,78%. Tijekom hospitalizacije je preminuo samo jedan bolesnik s ŠBT2 što daje vrijednost mortaliteta od 1,22%. Smrtnost zbog DKA-e je prema ADA-e manja od 5% (75). Stopa smrtnosti povezana s DKA-om ovisi o iskustvu bolnice koja se suočavala s liječenjem ovog stanja, stoga je najvažnije da bolesnici na vrijeme prepoznaju mogućnost nastanka ketoacidoze i što prije potraže liječničku pomoć. Liječenje DKA-e se poboljšalo tijekom godina, čime je očigledno smanjena stopa smrtnosti. Galm je u svom radu sa sličnim brojem ispitanika imao stopu smrtnosti od 2,9% (72), dok je Jouini sa suradnicima na dvostruko više ispitanika imao stopu smrtnosti od 2,1% (71).

Prema težini dijabetičke ketoacidoze, 20,73% bolesnika ima laku, 57,32% umjereno tešku i 21,95% tešku ketoacidozu. Studija Thomasa, Mohameda i Bhana s 69 ispitanika,

prema klasifikaciji American Diabetes Association, ima 19,72% bolesnika s lakom, 50,7% bolesnika s umjerenom i 29,58% bolesnika s teškom DKA, što približno odgovara našoj raspodjeli (73). Ova studija uz sličan broj ispitanika sa sličnom raspodjelom bolesnika prema težini dijabetičke ketoacidoze, očekivano ima slične laboratorijske vrijednosti s našim radom.

Gastrointestinalni simptomi su najčešći simptomi pri prijemu. Većina naših bolesnika se prezentirala s simptomom povraćanja, njih 67,07% dok se podjednaki postotak bolesnika, 29,27%, javilo sa simptomima mučnine, boli u trbuhu i poremećaja svijesti. Xu i suradnici su u svom istraživanju dobili rezultate koji pokazuju da povraćanje i mučninu ima 74,19% njihovih ispitanika, 23,4 % ima abdominalnu bol, a 29% bolesnika ima poremećaj svijesti u anamnezi (76). Druga pak studija Ahuja pokazuje da je povraćanje kao simptom prisutno u 32,2% bolesnika, abdominalna bol u 27,9% bolesnika, a poremećaj svijesti u 26,8% bolesnika (77).

Najveći broj DKA razvio kao posljedica infekcije, 32,93%. U 26,83% bolesnika nastanku DKA koreliraju infekcija i neregulirana šećerna bolest. Zatim 21,95% ima nereguliranu bolest kao uzrok ketoacidoze. 4,88% bolesnika razvili su DKA bez ranije dijagnoze šećerne bolesti, a 3,66% bolesnika je imalo infekciju uz nedijagnosticiranu šećernu bolest. 9,76% ima neki drugi uzrok DKA-e. Ako uzmemo u obzir pojedinačne čimbenike koji bi mogli dovesti do DKA-e, infekcija je najčešći uzrok s 63,4%. Neadekvatna terapija inzulinom je prisutna u 48,78%, dok je novo dijagnosticirana šećerna bolest prisutna u 9,76%. Većina istraživanja navodi ova tri uzroka kao najčešća predisponirana stanja DKA-e. Hare i suradnici u svojoj studiji dokazuju istovjerne uzroke DKA-e, s tim da je u tom radu najveći broj bolesnika s nereguliranom šećernom bolesti i neprimjerenom inzulinskom terapijom, čak 54%. Odmah iza po uzrocima su infekcije s 31% bolesnika i novo dijagnosticirani ŠB s 16% (78). Ademovo istraživanje u Etiopiji tijekom četiri godine navodi da su infekcije najčešći uzrok DKA-e s 36,3%. Od toga infekcije respiratornog trakta, prije svega pneumonije čine 9,9 % (79).

Promatrali smo i razine kalija u bolesnika s DKA-om, jer je poremećaj koncentracije kalija najčešća komplikacija DKA-e. Uzimajući u obzir referentne vrijednosti kalija između 3,5-5,0 mmol/L, 51,22% bolesnika ima vrijednost kalija unutar fiziološkog raspona. 7,32% ima hipokalijemiju, a 41,46% bolesnika hiperkalijemiju. Kod promatranih bolesnika sa dijagnosticiranim ŠB tipa 1 utvrđena je veća razina kalija za 0,85 bodova u odnosu na

bolesnike sa dijagnosticiranim ŠB tipa 2, te je utvrđeno postojanje statističke razlike ($P=0,030$). Hiperkalijemija je učestala pojava u bolesnika s loše kontroliranim dijabetesom. Najčešće korelira s povećanjem koncentracije serumske glukoze (43).

Ova studija ima i ograničenja. Prije svega to je retrospektivna studija. Prvo, relativno mala veličina uzorka je ograničila statističku snagu studije povećavajući rizik od pogreške. Podaci su dobiveni iz pregleda medicinskih kartona, stoga nismo uspjeli provjeriti ili standardizirati tražene čimbenike. Također prikupili smo laboratorijske podatke iz medicinske dokumentacije bolesnika, pa se nismo mogli uvjeriti u njihovu točnost. Rezultati naše studije odnose se na određeni dio bolesnika s Hitnog internog prijema u Splitu i možda se ne mogu generalizirati s ostalim dijelovima Hrvatske.

6. ZAKLJUČCI

1. Udio bolesnika sa šećernom bolesti tip 1 u našem istraživanju je 76,83%, što znači da se dijabetička ketoacidoza češće javlja u tih bolesnika i da oni češće zahtijevaju liječenje u Jedinicama intenzivnog liječenja.
2. Najveći broj bolesnika pripada starosnim skupinama između 21-30 godina s 23,85% i starosnoj skupini od 51-60 godina s 26,83%.
3. Povraćanjem se prezentiralo $\frac{2}{3}$ primljenih bolesnika, dok je $\frac{1}{3}$ bolesnika navodila simptome mučnine, abdominalne boli i poremećaja stanja svijesti.
4. Infekcije i neregulirana šećerna bolest su najčešći predisponirajući čimbenici za razvoj dijabetičke ketoacidoze.
5. Prema stupnju DKA najčešći stupanj je umjereni s 57,32%, te je 2,76 puta učestalije zastupljen u odnosu na laki stupanj, te 2,61 put u odnosu na teški stupanj DKA.
6. Nema statistički značajne razlike u vrijednostima glukoze i pH među tipovima šećerne bolesti, dok je statistički značajna razlika utvrđena kod vrijednosti kalija ($P > 0,05$). Potvrđena je veća vrijednost kalija u šećernoj bolesti tip 1.

7. POPIS CITIRANE LITERATURE

1. IDF diabetes atlas - <http://www.diabetesatlas.org/>. (Stranica posjećena 14. ožujka 2020.)
2. Izvješće za 2015. Nacionalni registar osoba sa šećernom bolesti CRODIAB. <http://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2013/11/Izvje%C5%A1%C4%87e-za-2015.-godinu.pdf>. (Stranica posjećena 14. ožujka2020.)
3. Dr. sc. Tamara Poljičanin, dr. med., Domina Vusio, mag. soc. , Marija Švajda, dipl. soc., Nacionalni registar osoba sa šećernom bolesti CRODIAB, Zagreb, 2019.
4. Guariguata L, Whiting D, Weil C, Unwin N. The International Diabetes Federation diabetes atlas methodology for estimating global and national prevalence of diabetes in adults. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011;94:322-32.
5. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;157:107843.
6. Mayo Clinic-<https://www.mayoclinic.org/diseasesconditions/diabetes/symptoms-causes/syc-20371444> (Stranica posjećena 20.ožujka 2020.)
7. Kasper DL, Braunwald E, Fauci SA i sur. Harrison. Principi interne medicine. 19. izdanje. 4. hrvatsko izdanje. Split: Placebo, 2019.
8. Jameson JL, Fauci SA, Kasper DL i sur. Harrison's Principles of Internal Medicine. 20th Edition. SAD: McGraw-Hill Education, 2018.
9. Desai SP. Laboratorijske pretrage u kliničkoj medicini: praktični pristup. 3. izdanje. 2. hrvatsko izdanje. Split: Placebo, 2006.
10. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2014. *Diabetes Care.* 2014;37 Suppl 1:S14-S80.
11. Tattersall RB. The history of diabetes mellitus. In: RIG H, CSC, A F, BJ G editors. *Textbook of diabetes.* 4th ed. West Sussex, UK: Wiley-Blackwell; 2010. p. 3–23.
12. Dreschfeld J. The Bradshawe Lecture on Diabetic Coma. *Br Med J.* 1886;2:358-363.
13. Centers for Disease Control and Prevention. National Hospital Discharge Survey (NHDS)-<https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00017935.htm> (Stranica posjećena 1.travnja 2020.)

14. Dave J, Chatterjee S, Davies M, et al. Evaluation of admissions and management of diabetic ketoacidosis in a large teaching hospital. *Pract Diab Int* 2004;21:149–53.
15. Vellanki P, Umpierrez GE. Diabetic ketoacidosis: a common debut of diabetes among African Americans with type 2 diabetes. *Endocr Pract.* 2017;23:971-78.
16. Mbugua PK, Otieno CF, Kayima JK, et al. Diabetic ketoacidosis: clinical presentation and precipitating factors at Kenyatta National Hospital. *East Afr Med J* 2005;82:S191–6.
17. Elmehdawi RR, Ehmida M, Elmahrehi H, et al. Incidence and mortality of diabetic ketoacidosis in Benghazi-Libya in 2007. *Med J* 2013;3:178–83.
18. Wang ZH, Kihl-Selstam E, Eriksson JW. Ketoacidosis occurs in both Type 1 and Type 2 diabetes- a population-based study from Northern Sweden. *Diabet Med* 2008;25:867–70
19. Kitabchi AE, Nyenwe EA. Hyperglycemic crises in diabetes mellitus: diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2006; 35:725–51.
20. Newcomer JW. Second generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects: a comprehensive literature review. *CNS Drugs* 2005;19:1–93.
21. Dunger DB, Sperling MA, Acerini CL, Bohn DJ, Daneman D, Danne TP i sur. European society for paediatric endocrinology/Lawson Wilkins pediatric endocrine society consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Pediatrics* 2004;113:e133-40.
22. Rewers A, Chase HP, Mackenzie T, Walravens P, Roback M, Rewers M i sur. Predictors of acute complications in children with type 1 diabetes. *JAMA.* 2002;287:2511-8.
23. Hanas R, Lindgren F, Lindblad B. A 2-yr national population study of pediatric ketoacidosis in Sweden: predisposing conditions and insulin pump use. *Pediatr Diabetes.* 2009;10:33-37.
24. Barnes AJ, Bloom SR, Goerge K, et al. Ketoacidosis in pancreatectomized man. *N Engl J Med* 1977;296:1250–3
25. Miles JM, Rizza RA, Haymond MW, et al. Effects of acute insulin deficiency on glucose and ketone body turnover in man: evidence for the primacy overproduction of glucose and ketone bodies in the genesis of diabetic ketoacidosis. *Diabetes* 1980;29:926–30.
26. Kreisberg RA. Diabetic ketoacidosis: new concepts and trends in pathogenesis and

- treatment. *Ann Intern Med.* 1978;88:681-695.
27. Exton JH. Mechanisms of hormonal regulation of hepatic glucose metabolism. *Diabetes Metab Rev* 1987;3:163–83.
 28. Nurjhan N, Consoli A, Gerich J. Increased lipolysis and its consequences on gluconeogenesis in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1992;89:169–75.
 29. McGarry JD, Woeltje KF, Kuwajima M, et al. Regulation of ketogenesis and the renaissance of carnitine palmitoyl transferase. *Diabetes Metab Rev* 1989;5:271–84.
 30. Lu J, Zello GA, Randell E, et al. Closing the anion gap: contribution of D-lactate to diabetic ketoacidosis. *Clin Chim Acta* 2011;412:286–91.
 31. Rosival V. Interesting Development in the pathophysiology of diabetic ketoacidosis. *J Diabetes Metab* 2014;5:11.
 32. Thompson CJ. Polyuric states in man. *Baillieres Clin Endocrinol Metab.* 1989;3:473-497
 33. DeFronzo RA, Cooke CR, Andres R, et al. The effect of insulin on renal handling of sodium, potassium, calcium and phosphate in man. *J Clin Invest* 1975;55:845–55.
 34. Stentz FB, Umpierrez GE, Cuervo R, et al. Proinflammatory cytokines, markers of cardiovascular risks, oxidative stress, and lipid peroxidation in patients with hyperglycemic crises. *Diabetes* 2004;53:2079–86.
 35. Kitabchi AE, Stentz FB, Umpierrez GE. Diabetic ketoacidosis induces in vivo activation of human T-lymphocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;315:404–7.
 36. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32:1335-1343.
 37. Fulop M, Rosenblatt A, Kreitzer SM, et al. Hyperosmolar nature of diabetic coma. *Diabetes* 1975;24:594–9.
 38. Umpierrez G, Freire AX. Abdominal pain in patients with hyperglycemic crises. *Diabetes Care* 2004;27:1873–8.
 39. Brandenburg MA, Dire DJ. Comparison of arterial and venous blood gas values in the initial emergency department evaluation of patients with diabetic ketoacidosis. *Ann Emerg Med* 1998;31:459–65.
 40. Dhatariya, K. K. , Why the definitions used to diagnose diabetic ketoacidosis should be standardised. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 135, 227–28.
 41. Dhatariya KK, Umpierrez GE. Guidelines for management of diabetic ketoacidosis:

- time to revise? *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5:321-23.
42. Slovis CM, Mark VG, Slovis RJ, et al. Diabetic ketoacidosis & infection leukocyte count and differential as early predictors of infection. *Am J Emerg Med* 1987;5:1–5.
 43. Liamis G, Liberopoulos E, Barkas F, Elisaf M. Diabetes mellitus and electrolyte disorders. *World J Clin Cases*. 2014;2:488-96.
 44. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, et al. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32:1335–43.
 45. Kitabchi AE, Murphy MB, Spencer J, et al. Is a priming dose of insulin necessary in a low dose insulin protocol for the treatment of diabetic ketoacidosis? *Diabetes Care* 2008;31:2081–5.
 46. Hillman K. Fluid Resuscitation in Diabetic Emergencies—A Reappraisal. *Intensive Care Med* 1987;13:4–8.
 47. Dumić M. Bolesti endokrinog sustava. U: Mardešić D i ur. *Pedijatrija*. 6. izdanje. Zagreb: Školska knjiga; 2000. str.621-9.
 48. Dave J, Chatterjee S, Davies M, et al. Evaluation of admissions and management of diabetic ketoacidosis in a large teaching hospital. *Pract Diab Int* 2004;21:149–53.
 49. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Fisher JN, et al. Thirty years of personal experience in hyperglycemic crises: diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1541–52.
 50. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, et al. Management of Hyperglycemic Crises in Patients with Diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:131–53.
 51. Morris LR, Murphy MB, Kitabchi AE. Bicarbonate therapy in severe diabetic ketoacidosis. *Ann Intern Med* 1986;105:836–40.
 52. Viallon A, Zeni F, Lafond P, et al. Does bicarbonate therapy improve the management of severe diabetic ketoacidosis? *Crit Care Med* 1999;27:2690–3.
 53. Hale PJ, Crase J, Natrass M. Metabolic effects of bicarbonate in the treatment of diabetic ketoacidosis. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1984;289:1035-1038.
 54. Oh MS, Carroll HJ, Goldstein DA, et al. Hyperchloremic acidosis during the recovery phase of diabetic ketosis. *Ann Intern Med* 1978;89:925–7.
 55. Oh MS, Carroll HJ, Uribarri J. Mechanism of normochloremic and hyperchloremic acidosis in diabetic ketoacidosis. *Nephron* 1990;54:1–6.
 56. Nicola N, Zammitt, Brian M. Frier. Hypoglycemia in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:2948-2961;

57. Glaser N, Barnett P, McCaslin I, et al. Risk factors for cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. The Pediatric Emergency Medicine Collaborative Research Committee of the American Academy of Pediatrics. *N Engl J Med* 2001;344:264–9.
58. Silver SM, Clark EC, Schroeder BM, et al. Pathogenesis of cerebral edema after treatment of diabetic ketoacidosis. *Kidney Int* 1997;51:1237–44.
59. Rose KL, Watson AJ, Drysdale TA, et al. Simulated diabetic ketoacidosis therapy in vitro elicits brain cell swelling via sodium-hydrogen exchange and anion transport. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2015;309:E370–9.
60. Isales CM, Min L, Hoffman WH. Acetoacetate and betahydroxybutyrate differentially regulate endothelin-1 and vascular endothelial growth factor in mouse brain microvascular endothelial cells. *J Diabet Complications* 1993;13:91.
61. Farsani SF, Brodovicz K, Soleymanlou N, et al. Incidence and prevalence of diabetic ketoacidosis (DKA) among adults with type 1 diabetes mellitus (T1D): a systematic literature review. *BMJ Open* 2017;7:e016587.
62. Umpierrez G, Freire AX. Abdominal pain in patients with hyperglycemic crises. *J Crit Care* 2002;17:63–7.
63. Smolenski S1, George NM1., Management of ketosis-prone type 2 diabetes mellitus., *J Am Assoc Nurse Pract.* 2019;31:430-6.
64. Vellanki P, Umpierrez GE. , Diabetic ketoacidosis: A common debut of diabetes among African Americans with type 2 diabetes.1. *Endocr Pract.* 2017;23:971-8
65. Balasubramanyam A, Nalini R, Hampe CS, Maldonado M. Syndromes of ketosis-prone diabetes mellitus. *Endocr Rev.* 2008;29:292-302.
66. Puttanna A, Padinjakara R.. Diabetic ketoacidosis in type 2 diabetes mellitus. *Practical Diabetes* 2014;31:155–8
67. Patel, S. G., Hsu, J. W., Jahoor, F., Coraza, I., Bain, J. R., Stevens, R. D., Balasubramanyam, A. Pathogenesis of A2b+ ketosis-prone diabetes. *Diabetes* 2013;62:912–922.
68. Umpierrez GE, Casals MM, Gebhart SP, Mixon PS, Clark WS, Phillips LS. Diabetic ketoacidosis in obese African-Americans. *Diabetes.* 1995;44:790-5.
69. Kitabchi AE. Ketosis-prone diabetes--a new subgroup of patients with atypical type 1 and type 2 diabetes? *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2003;88:5087-9
70. Wolfsdorf J, Allgrove J, Craig M, Edge J, Glaser N, Jain V i sur. *ISPAD Clinical*

- practice consensus guidelines 2014. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes*. 2014;15:154-79.
71. Jouini S, Aloui A, Slimani O, et al. Profils épidémiologiques des acidocétoses diabétiques aux urgences [Epidemiological profiles of diabetic ketoacidosis in the Emergency Department]. *Pan Afr Med J*. 2019;33:322
 72. Galm BP, Bagshaw SM, Senior PA. Acute Management of Diabetic Ketoacidosis in Adults at 3 Teaching Hospitals in Canada: A Multicentre, Retrospective Cohort Study. *Can J Diabetes*. 2019;43:309-15
 73. Thomas, S., Mohamed, N. A., & Bhana, S. Audit of diabetic ketoacidosis management at a tertiary hospital in Johannesburg, South Africa. *South African Medical Journal* 2019;109:407
 74. Ramaesh, A. Incidence and long-term outcomes of adult patients with diabetic ketoacidosis admitted to intensive care: A retrospective cohort study. *Journal of the Intensive Care Society* 2016;17:222–233
 75. American Diabetes Association. Hyperglycemic crisis in diabetes. *Diabetes Care*. 2004;21:S94–S102.
 76. Xu AC, Broome DT, Bena JF, Lansang MC. Predictors for adverse outcomes in diabetic ketoacidosis in a multihospital health system. *Endocr Pract*. 2020;26:259-66.
 77. Ahuja W, Kumar N, Kumar S, Rizwan A. Precipitating Risk Factors, Clinical Presentation, and Outcome of Diabetic Ketoacidosis in Patients with Type 1 Diabetes. *Cureus*. 2019;11:e4789.
 78. Hare, M. J. L., Deitch, J. M., Kang, M. J. Y., & Bach, L. A. Clinical, psychological and demographic factors in a contemporary adult cohort with diabetic ketoacidosis and type 1 diabetes. *Internal Medicine Journal* 2020.
 79. Adem A, Demis T, Feleke Y. Trend of diabetic admissions in Tikur Anbessa and St. Paul's University Teaching Hospitals from January 2005-December 2009, Addis Ababa, Ethiopia. *Ethiop Med J*. 2011;49:231-8.

8. SAŽETAK

Cilj istraživanja: Prikazati klinička obilježja i laboratorijske parametre pri prijemu te moguće komplikacije bolesti u bolesnika koji su pod dijagnozom dijabetičke ketoacidoze zahtijevala intenzivno liječenje.

Materijali i metode: U istraživanje su uključeni punoljetni ispitanici koji su zbog dijabetičke ketoacidoze liječeni na Intenzivnom odjelu Interne klinike KBC-a Split u razdoblju od 1.siječnja 2013. do 31. prosinca 2018. godine. Retrospektivno je analizirana medicinska dokumentacija. U radu se koriste metode grafičkog i tabelarnog prikazivanja kojima se prezentira struktura promatranih varijabli u odabranom šestogodišnjem razdoblju.

Rezultati: U istraživanje su uključena 82 bolesnika, 33 bolesnika su žene (40,24%), dok je muškaraca 49 (59,76%). Prosječna dob je bila 43 godine. Najčešći ishod liječenja je preživljenje, 81 put učestalije u odnosu na smrtni ishod, te je zastupljenost preživljavanja prevladavajuća ($p < 0,001$). Srednja vrijednost duljine hospitalizacije je za muškarce 9,71 dan, dok je za žene 8,94 dana (IQR= 6-12). Bolesnici su strukturirani prema tipu šećerne bolesti. 76,83 % bolesnika (63/82) ima dijagnozu šećerne bolesti tip 1, dok tip 2 ima 23,17% (19/82). Većina bolesnika, čak 90,24% (74/82) pri prijemu je već bila s dugogodišnjom anamnezom šećerne bolesti. 9,76 % (8/82) je novo dijagnosticiranih bolesnika. 7 od njih (87,5%) ima šećernu bolest tip 1, dok 1 bolesnik (12,5%) ima dijagnosticiran tip 2 bolesti. Bolesnike smo razvrstali i prema težini dijabetičke ketoacidoze na laku, umjerenu i tešku. Prema stupnju DKA najčešći stupanj je umjereni, te je 2,76 puta učestalije zastupljen u odnosu na laki stupanj, te 2,61 put u odnosu na teški stupanj DKA.

Zaključak: Udio bolesnika sa šećernom bolesti tip 1 je 76,83% , što znači da se DKA češće pojavljuje u tih bolesnika. Većina promatranih bolesnika kao simptom DKA-e imala je povraćanje, čak 70,73 %. Ostalih 29,27 % imalo je podjednako mučninu, poremećaj svijesti i bol u trbuhu. Kao najčešći uzrok DKA-e pokazane su infekcije, te su 6,75 puta učestalije zastupljene među promatranim bolesnicima u odnosu na novootkriveni DM koji je prisutan kod 4,88% promatranih bolesnika. Važno je i kontinuirano provođenje javnozdravstvenih programa s ciljem edukacije stanovništva kako bi rano prepoznali simptome i znakove šećerne bolesti i njenih akutnih, po život opasnih komplikacija.

9. SUMMARY

DIPLOMA THESIS TITLE: Clinical characteristics of patients with diabetic ketoacidosis hospitalized in Internal intensive care unit of the University Hospital of Split between 2013. - 2018.

OBJECTIVES: To present clinical characteristics, laboratory parameters and possible complications of patients with diabetic ketoacidosis (DKA) requiring intensive care treatment at the time of admission.

MATERIAL AND METHODS: The study included adult subjects who were treated for DKA in the Intensive Care Unit of the Internal Medicine Clinic of the University Hospital Split during the period from January 1st 2013. until December 31st 2018. Medical records were retrospectively analyzed. In thesis, methods of graphical and tabular presentation that present the structure of the observed variables in the selected six-year period, are being used.

RESULTS: The study included 82 patients, 33 patients were women (40.24%), while men were 49 (59.76%). The mean age was 43 years. The most common treatment outcome was survival, 81 times more common than death, and the prevalence of survival was predominant ($p < 0.001$). The mean length of hospital stay was 9.71 days for men and 8.94 days for women (IQR = 6-12). Patients were structured according to the type of diabetes. 76.83% of patients (63/82) have a diagnosis of type 1 diabetes, while type 2 has 23.17% (19/82). Most patients, as many as 90.24% (74/82) were already with a long history of diabetes. 9.76% (8/82) are newly diagnosed patients. 7 of them (87.5%) have type 1 diabetes, while 1 patient (12.5%) has been diagnosed with type 2 disease. We also classified patients according to the severity of diabetic ketoacidosis into mild, moderate and severe. According to the degree of DKA, the most common degree is moderate, and is 2.76 times more common than mild, and 2.61 times more severe than DKA.

CONCLUSION: The proportion of patients with type 1 diabetes is 76.83%, which means that DKA occurs more often in these patients. The majority of patients observed as a symptom of DKA had vomiting, as many as 70.73%. The other 29.27% had equally nausea, impaired consciousness, and abdominal pain. Infections have been shown to be the most

common cause of DKA, and are 6.75 times more common among the observed patients compared to the newly detected DM, which is present in 4.88% of the observed patients. It is also important to continuously implement public health programs with the aim of educating the population in order to early recognize the symptoms and signs of diabetes and its acute, life-threatening complications.

10. ŽIVOTOPIS

OSOBNİ PODATCI

Ime i prezime: Antonela Čolić

Datum i mjesto rođenja: 24.10.1994. Čapljina, Bosna i Hercegovina

Državljanstvo: hrvatsko

Adresa: Mostarska 26, Čapljina 88300 BiH

Mobitel: 095 583 0484

E-mail: antonela.colic24@gmail.com

OBRAZOVANJE

2001.-2009. Osnovna škola Vladimira Pavlovića, Čapljina

2009.-2013. Srednja škola Čapljina, Čapljina

2013.-2020. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu Smjer: Medicina

OSOBNİ VJEŠTINE I KOMPETENCIJE

Strani jezici: engleski - aktivno

Volonter Crvenog Križa Čapljina