

Analiza kliničkih karakteristika odraslih pacijenata hitno primljenih u KBC Zagreb zbog ketoacidoze

Vrandečić, Fran

Master's thesis / Diplomski rad

2019

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:879035>

Rights / Prava: [In copyright](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2021-07-27**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Fran Vrandečić

**Analiza kliničkih karakteristika odraslih
pacijenata hitno primljenih u KBC Zagreb zbog
ketoacidoze**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2019.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za endokrinologiju, Klinike za unutrašnje bolesti, Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb pod vodstvom doc. dr. sc. Tine Dušek, dr. med. i predan na ocjenu u akademskoj godini 2018/2019.

Popis kratica

BMI – indeks tjelesne mase (*eng. body mass index*)

CRP – C- reaktivni protein

CSII – kontinuirana subkutana infuzija inzulina (*eng. continuous subcutaneous insulin infusion*)

DKA – dijabetička ketoacidoza

DM – *lat .diabetes mellitus*

DPV – *njem. Diabetes Patienten Verlaufsdokumentation*

EDKA – euglikemična dijabetička ketoacidoza

GUK – glukoza u krvi

IDF – *eng. International Diabetes Federation*

NKHS – neketotični hiperosmolarni sindrom

PY – osoba-godina (*eng. person-year*)

T1D – dijabetes tip 1

T2D – dijabetes tip 2

Sadržaj

| | |
|--|----|
| 1. UVOD..... | 1 |
| 2. METODE..... | 2 |
| 3. REZULTATI..... | 3 |
| 3.1 Opće karakteristike bolesnika..... | 3 |
| 3.2 Karakteristike dosadašnje bolesti..... | 4 |
| 3.3 Dosadašnje liječenje | 5 |
| 3.4 Kliničke karakteristike - simptomi i znakovi | 5 |
| 3.5 Biokemijske karakteristike | 8 |
| 3.6 Komorbiditeti i mogući uzroci | 9 |
| 4. RASPRAVA..... | 11 |
| 5. ZAKLJUČAK..... | 13 |
| 6. ZAHVALE..... | 14 |
| 7. LITERATURA..... | 15 |
| 8. ŽIVOTOPIS..... | 19 |

SAŽETAK

Analiza kliničkih karakteristika odraslih pacijenata hitno primljenih u KBC Zagreb zbog ketoacidoze

Fran Vrandečić

Dijabetička ketoacidoza (DKA) jedna je od životno ugrožavajućih komplikacija koja se potencijalno javlja u pacijenata oboljelih od dijabetesa melitusa (DM). Cilj ovog istraživanja bio je istražiti i prikazati najčešće simptome i vrijednosti laboratorijskih parametara među šezdeset i jednim pacijentom s DKA primljenih u hitni bolnički prijem, KBC Zagreb, od kojih je najveći broj oboljelih od dijabetesa tip 1 (n=37; 61%). Tahikardija je bila dominantan klinički znak zabilježen u pacijenata u trenutku prijema (n=38; 62%). Opći simptomi (n=27; 45%), povraćanje (n=27; 45%), pojačano žeđanje (n=26; 43%) i poremećaji svijesti (n=17; 28%) najčešći su simptomi kojima su se ljudi prezentirali u hitnoj službi. U manjeg broja pacijenata (n=9; 15%) s teškom acidozom zamijećeni su znatni elektrolitski poremećaji, osobito razine serumskog kalija, u vidu hiper ili hipokalemije. U 97% ispitanika loše regulirana glikemija identificirana je kao glavni faktor koji predisponira nastanak DKA. Daljnja edukacija i senzibilizacija bolesnika o mogućim akutnim i kroničnim komplikacijama šećerne bolesti te o važnosti adekvatnog i savjesnog uzimanja propisane terapije ključni su elementi u poboljšanju ishoda liječenja i smanjenju broja teških komplikacija.

SUMMARY

Analysis of clinical features of adult patients admitted for ketoacidosis at the Emergency Department of the University Hospital Center Zagreb

Fran Vrandečić

Diabetic ketoacidosis (DKA) is acute and life-threatening complication of diabetes. The aim of this study was to investigate and display most common symptoms and laboratory measurement values among 61 patient with DKA admitted to the Emergency Department of KBC Zagreb, most of whom had type 1 diabetes (n=37; 61%). Tachycardia was the dominant clinical sign noted in the patients following admission (n=38; 62%). General symptoms (n=27; 45%), vomiting (n=27; 45%), excessive thirst (n=26; 43%) and altered mental status (n=17; 28%) were the most common presenting symptoms. In a smaller number of patients (n=9; 15%) with deep acidosis, grave electrolyte disturbances were detected in a form of both hyper and hypokalemia. In 97% of our patients, we've identified bad glycemic regulation as the main factor predisposing the occurrence of DKA. Further patient education and consciousness-raising of the potential acute and chronic complications of diabetes as well as the importance of regular and adequate engagement in therapeutic processes are the key elements in the improvement of treatment outcomes and minimizing the number of severe complications.

1. UVOD

Dijabetička ketoacidoza (DKA) jedno je od potencijalno fatalnih hiperglikemijskih kriznih stanja koje se javlja kao moguća komplikacija u osoba oboljelih od oba tipa dijabetesa melitusa (DM). (1) Povijesno gledajući, DKA i neketotični hiperosmolarni sindrom (NKHS) ili hiperosmolarno hiperglikemijsko stanje smatrali su se istim entitetom. (2) Danas među tim stanjima postoji jasna razlika u kliničkoj prezentaciji, laboratorijskim nalazima, terapiji, incidenciji te u konačnici, mortalitetu. Posljednjih 20 godina bilježi se stalan pad mortaliteta od DKA sa relativno visokih 8% na vrijednosti kakve su danas. (3) U razvijenim zemljama mortalitet od DKA je u pravilu <5%, u mnogima i <1%; dok je mortalitet za NKHS i dalje vrlo visok, 5-16% odnosno 20% prema nekim studijama. U dječjoj populaciji DKA je glavni uzrok morbiditeta i mortaliteta oboljelih od T1D. (4) S druge strane, incidencija DKA znatno je viša od NKHS što čini DKA bitnim kliničkim problemom u hitnoj službi. (2,5,6). Sjedinjenje Američke Države izvještavaju kumulativnu incidenciju od 55.6 na 1000 person-years (PY) i prevalenciju od 50 do 100 na 1000. U Europi incidencija varira između 8 slučajeva na 1000 PY u Oxfordshireu u Engleskoj do 51.3 na 1000 PY prema DPV bazi podataka. U Sloveniji, u Sveučilišnoj bolnici u Ljubljani, izračunata je kumulativna incidencija od 27.2 slučajeva na 1000 PY u pacijenata s kontinuiranom potkožnom infuzijom inzulina (CSII). Najviša incidencija bilježi se u Kini s 263 slučajeva na 1000 PY. Značajne razlike u dobivenim vrijednostima treba sagledati i u kontekstu različitih perioda u kojima su provedene pojedine studije s obzirom na napredak dijagnostike i terapijskih mogućnosti, osobito CSSI (7). Značajne razlike u incidenciji DKA u pojedinim regijama svijeta ovise o mnogim faktorima, no jedan od najznačajnijih je prevalencija DM za tu regiju. U Europi je procijenjena ukupna reprezentativna prevalencija DM na 8.8% u populaciji dobi 20-79 godina što čini broj od 58.0 milijuna ljudi. (8)

U posljednjih dvadeset godina tri osnovna biokemijska dijagnostička kriterija nisu se mijenjala kako u odrasloj tako niti u pedijatrijskoj populaciji: hiperglikemija, ketoza i acidoza. (9-11) Međutim, u manjoj skupini pacijenata vrijednosti GUK-a nikad ne dostižu dijagnostičke vrijednosti uz evidentnu acidozu, ketozu i indikativnu kliničku sliku. Stanje u takvih pacijenata naziva se euglikemična dijabetička ketoacidoza (EDKA). Neki od najčešćih uzroka EDKA opisanih u literaturi do sad su: niski kalorijski unos, post ili gladovanje,

trudnoća, pankreatitis, intoksikacija kokainom, produljeno povraćanje ili proljev te korištenje inzulinske pumpe. (12) Posljednja se linija lijekova za regulaciju glikemije, SGLT2 inhibitori, isto tako vezuje uz povećanu incidenciju EDKA u pacijenata koji su na kroničnoj terapiji tim lijekom. (13,14) Također, posljednjih 20 godina izvještava se i o mogućoj povezanosti antipsihotika, osobito druge generacije (e.g. klopazin, olanzapin), s nastankom DKA u sklopu već dobro poznatih metaboličkih nuspojava tih lijekova. (15–17) Stoga, valja s posebnom pažnjom razmotriti dosadašnju terapiju pacijenata i biti senzibiliziran na mogućnost nastanka vrlo teških komplikacija poput DKA čak i u svojoj netipičnoj prezentaciji kao što je EDKA.

U nedavnim istraživanjima opisan je i „ketozi sklon“ dijabetes kao zaseban entitet. Najveći broj pacijenata su pretili, sredovječni muškarci s pozitivnom obiteljskom anamnezom šećerne bolesti. Iako se u trenutku hospitalizacije prezentiraju s teškim oštećenjem inzulinske sekrecije, agresivnim antidijabetičkim liječenjem osigurava se značajan oporavak funkcije β -stanica koja omogućava prekid inzulinske terapije unutar nekoliko mjeseci od početka terapije. (18)

Glavni cilj ovog istraživanja je ispitati kliničke karakteristike bolesnika starijih od 18 godina koji su u posljednjih 8 godina hitno primljeni u KBC Zagreb zbog dijabetičke ketoacidoze. Također, odredili smo ukupan broj hitno primljenih pacijenata te opisali glavne biokemijske karakteristike temeljem vrijednosti laboratorijskih parametara mjerenih u hitnom prijemu. Analizirajući dobivene rezultate odredili smo najčešće uzroke koji su doveli do pojave DKA te ih usporedili s dosadašnjim kliničkim iskustvom koje je pokazalo da većina bolesnika hitno primljenih ima dugotrajnu neodgovarajuću regulaciju šećerne bolesti.

2. METODE

Proveli smo retrospektivnu analizu svih odraslih pacijenata hitno primljenih zbog dijabetičke ketoacidoze (DKA) na Zavod za endokrinologiju, Klinike za unutrašnje bolesti, KBC Zagreb u razdoblju od 1. siječnja 2011. do 1. ožujka 2019. Pregledom medicinskih kartona pacijenata opisali smo 61 epizodu hitno primljenih zbog DKA. Nakon odabira pacijenata, proučili smo njihove medicinske kartone te prikupili podatke o njihovim kliničkim i biokemijskim karakteristikama. Pacijenti ispod 18 godina liječe se od strane pedijatrijskih endokrinologa; stoga svi oboljeli od DM tip 1 i 2, mlađi od 18 godina nisu bili uključeni u studiju. Ispitanike smo uključili s obzirom na opisanu dijagnozu DKA (E10/E14 .0/.1) u medicinskom kartonu

ili prema zabilježenim laboratorijskim vrijednostima koje zadovoljavaju sljedeće kriterije: hiperglikemija (>13.9 mmol/L), acidoza (pH <7.30 ili bikarbonati <18 mmol/L) te ketonurija (dipstick $\geq 2+$). (19) Ovim kriterijima isključeni su pacijenti s NKHS. Acidozu smo klasificirali kao blagu, umjerenu i tešku odnosno kao vrijednosti pH: 7.25-7.30, 7.00-7.24 i <7.00 . Tipove šećerne bolesti podijelili smo na tip 1 i 2. Tip 1 je karakteriziran postojanjem protutijela na stanice gušterače, dok kod tipa 2 nije bilo pozitivnih protutijela.

Ispitanike smo unijeli u Excel tablicu te opisali sljedećim varijablama: dob, spol, indeks tjelesne mase (BMI), pušenje, tip i trajanje dijabetesa, način otkrivanja dijabetesa, vrsta i način uzimanja terapije, lijekovi korišteni u terapiji dijabetesa, dosadašnje epizode DKA, prezentirajući simptomi, vitalni parametri, prateći komorbiditeti i vrijeme trajanja hospitalizacije. Također zabilježili smo i sljedeće laboratorijske parametre mjerene u hitnom prijemu: glukoza u krvi (GUK), HbA1c, ketoni u urinu, pH, bikarbonati, kalij, natrij, leukociti, udio segmentiranih granulocita u krvi. Na temelju parametra HbA1c procijenili smo prosječnu regulaciju šećerne bolesti 3 mjeseca prije nastupa ketoacidoze. Zadovoljavajućom regulacijom šećerne bolesti definirali smo vrijedosti HbA1c niže od 7,5%. U analizi prikupljenih podataka koristili smo metode deskriptivne analize, univarijatne i multivarijatne analize, kako bismo izrazili prosječne vrijednosti ili korelirali određene varijable.

3. REZULTATI

3.1 Opće karakteristike bolesnika

U istraživanje je uključen 61 ispitanik. Najmlađi ispitanik imao je 18, a najstariji 88 godina. Prosječna dob ispitanika u trenutku prijema bila je 47 godina, odnosno 25 ± 5 za dobnu skupinu 1 (18-34 god.), 47 ± 7 za dobnu skupinu 2 (35-64 god.) te 72 ± 7 za dobnu skupinu 3 (65+ god.). 43% ispitanika su bili muškarci, a 57% ($n=35$) žene. Omjer muškaraca i žena sličan je, s vrlo malom razlikom, u dobnoj skupini 1, da bi se u dobnoj skupini 2 omjer promjenio u korist muškaraca (52%) te je u trećoj dobnoj skupini razlika još značajnija u korist žena, 79% žena.

Za 28 ispitanika za koje postoji podatak, izračunata je prosječna vrijednost BMI-a je 26 kg/m². Od 54 ispitanika za koje postoji anamnestički podatak 35% su bili pušači, što je nešto više od prevalencije pušača u općoj populaciji Hrvatske 27.4%. (20) Prosječno trajanje hospitalizacije bilo je 6 dana te ne postoje značajne razlike u trajanju hospitalizacije pacijenata ovisno o težini acidoze.

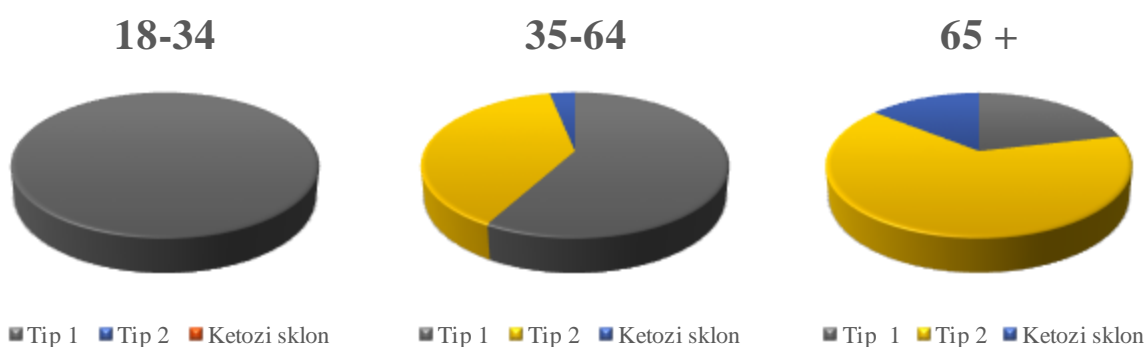
Tablica 1. Opće karakteristike bolesnika

| | MUŠKARCI N= | ŽENE N= | DOBNA SKUPINA 18-34 godine | DOBNA SKUPINA 35-64 godine | DOBNA SKUPINA 65+ godina |
|--------------------------|----------------|------------|----------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|
| PROSJEČNA DOB [god.] | 45 | 48 | | | |
| BMI [kg/m ²] | 28 | 24 | 24 | 27 | 30 |
| UDIO PUŠAČA [%] | 46 | 20 | 50 | 39 | 0 |

3.2 Karakteristike dosadašnje bolesti

Broj ispitanika koji boluje od T1D je 37 (61%), a njih 24 (39%) od T2D. Ispitanici koje smo ubrojili u dobnu skupinu 1 (18-34 godina) boluju isključivo od T1D, dok se u dobnoj skupini 2 (35-64 godina) udio pojedinih mijenja, tako da 58% bolesnika boluje od T1D, a 42% od T2D. U dobnoj skupini 3 (65+ godina) većina ispitanika su pacijenti oboljeli od T2D (78%), no u toj skupini broj ispitanika je vrlo malen (n=14) stoga se taj podatak treba uzeti s dozom suzdržanosti. U tri pacijenta je bolest identificirana kao „ketozi sklon“ dijabetes.

Grafikon 1. Udio pojedinih tipova dijabetesa po dobnim skupinama



U 37 od 61 bolesnika DM je otkriven redovnim putem, dok je u 24 pacijenta dijagnosticiran nakon hitne hospitalizacije prezentiran kao DKA. Prosječna dob otkrivanja DM u cijelom uzorku je 40 godina, no gledajući skupinu oboljelu od T1D, spram skupine oboljelih od T2D postoji jasna razlika u dobi otkrivanja DM. Prosjek je 30 godina za oboljele od T1D i 54 godine za T2D što je i za očekivati s obzirom na prirodu i etiologiju bolesti.

Za 14 pacijenata postoji anamnestički podatak o prijašnjoj hospitalizaciji zbog DKA; od kojih su 2 pacijenta po 3 puta hospitalizirana. Za 20/61 (32,8%) ispitanika je DKA bila prva manifestacija šećerne bolesti te se vode kao novootkriveni slučajevi, dok 41 bolesnik ima otprije poznatu dijagnozu šećerne bolesti za koju imaju propisanu terapiju. Ne postoji bitna razlika u omjeru oboljelih od T1D i T2D u skupini novootkrivenih i bolesnika s ranije poznatom dijagnozom.

3.3 Dosadašnje liječenje

U anamnezama pacijenata kojima je dijagnoza šećerne bolesti postavljena prije hospitalizacije zbog DKA (n=41) proučili smo koje lijekove pacijenti najčešće uzimaju za regulaciju glikemije te koji je put primjene lijeka. Pokušali smo sakupiti i podatke o duljini trajanja propisane terapije zabilježene u trenutku hitnog prijema, no anamnestički podaci su bili nepotpuni i suviše nedosljedni da bismo ih pouzdano prikazali.

Tablica 2. Lijekovi korišteni za dosadašnju regulaciju glikemije

| | Lijekovi | Broj pacijenata |
|---------|-------------------------|-----------------|
| Oralni | Metformin | 9 |
| | Metformin + sitagliptin | 1 |
| | Pioglitazon | 1 |
| | Glimepiridum | 1 |
| Inzulin | Aspart | 25 |
| | Glargine | 14 |
| | Detemir | 8 |
| | Human | 1 |
| | Lispro | 1 |
| | Glulisine | 1 |

S obzirom na laboratorijski podatak mjerenja postotka HbA1c procijenili smo dosadašnju regulaciju šećerne bolesti kao adekvatnu (HbA1c <6.5 %) u samo jednog pacijenta od svih kod kojih je DM dijagnosticiran prije hospitalizacije. Prosječna vrijednost HbA1c iznosi 11.2 ± 2.6 u naših ispitanika i ne postoji bitna razlika u prosječnom postotku HbA1c u skupini ispitanika kod kojih je DM od prije poznat i u onih kod kojih je novootkriven.

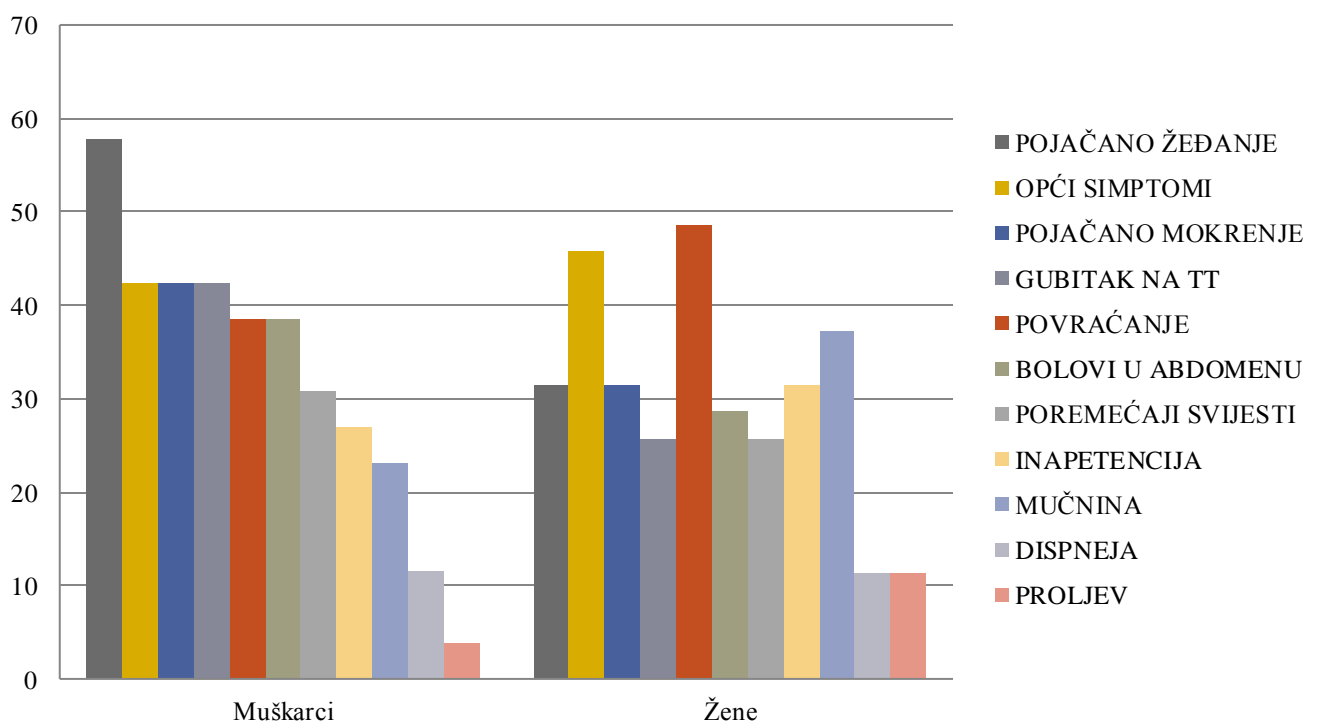
3.4 Kliničke karakteristike - simptomi i znakovi

U hitnom prijemu 42% pacijenata bilo je normotenzivno, 45% hipertenzivo, dok je 13% pacijenata imalo vrijednosti tlaka koje karakteriziraju stanje šoka. (21) Normokardno je bilo 35% pacijenata, tahikardno 62%, a u 3% pacijenata je puls bio bradikardan. Većina pacijenata

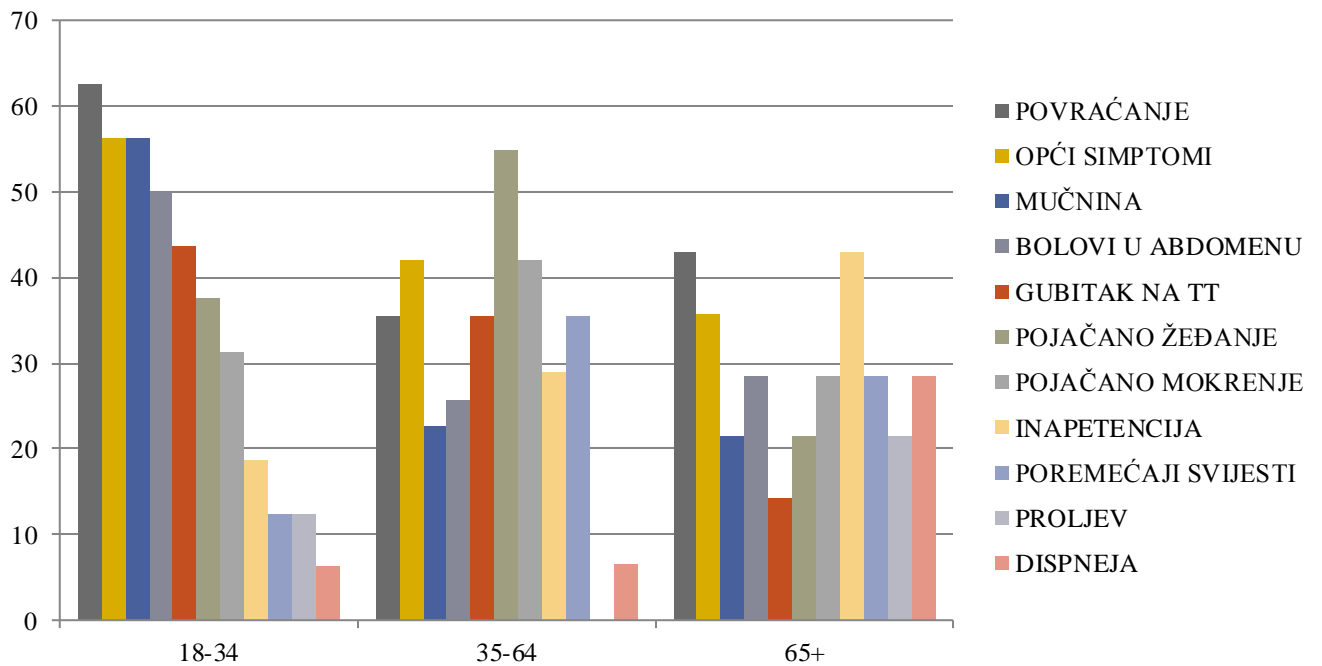
je po prijemu bila eupnoična, 63%, njih 28% tahipnoično, no 9% se prezentiralo Kussmaulovim disanjem. Ovakva prezentacija vitalnih znakova u skladu je s akutnim zbivanjem s kojim se pacijenti javljaju. Također, bitno je istaknuti da se 13% pacijenata prezentiralo kao vitalno ugroženo.

Kako je podležeća infekcija jedan od čestih precipitirajućih faktora za nastanak DKA, proučili smo i vrijednosti temperature (Tax.) zabilježene u hitnom prijemu, no samo 22% pacijenata se prezentiralo febrilitetom.

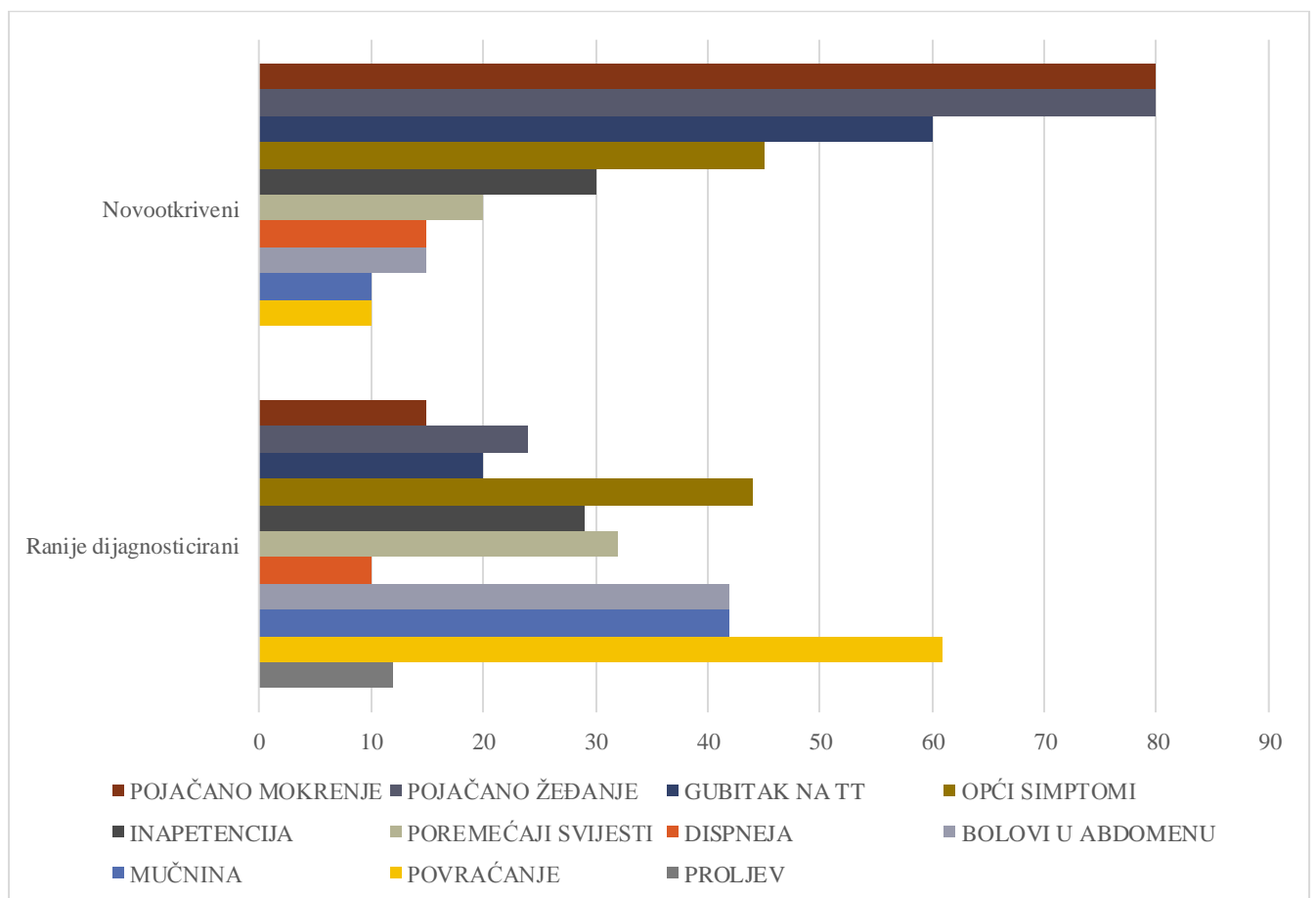
Grafikon 2. Najčešći simptomi i znakovi po spolu pacijenata u hitnom prijemu



Grafikon 3. Najčešći simptomi i znakovi po dobnim skupinama pacijenata u hitnom prijemu



Grafikon 4. Udio pojedinih simptoma u novootkrivenih pacijenata i ranije dijagnosticiranih



3.5 Biokemijske karakteristike

Biokemijske karakteristike bolesnika promatrali smo interpretirajući vrijednosti mjerenja laboratorijskih parametara u hitnom prijemu, ponajprije razinu glikemije, acidozu te prisutnost ketona u urinu kao tri glavna dijagnostička kriterija za DKA. Hiperglikemija (glukoza u krvi >13.9 mmol/L) bila je prisutna u 92% pacijenata s najvećom izmjerenom vrijednosti od 75.6 mmol/L dok je samo 5 pacijenata imalo vrijednosti glikemije u referentnom rasponu. Prosječna vrijednost GUK-a je bila 29.74 mmol/L. Nismo primijetili razliku u težini hiperglikemije u pacijenata u kojih je DM novootkriven te je DKA prva prezentacija bolesti u odnosu na pacijente kod kojih je DM dijagnosticiran prije hospitalizacije. Veću prosječnu vrijednost uočili smo u skupini pacijenata s teškom acidozom, gdje je ona iznosila 39.4 mmol/L.

Tablica 3. Prosječne vrijednosti laboratorijskih parametara u hitnom prijemu

| | Svi N= | Muškarci N= | Žene N= | Dobna skupina 18-34 godine | Dobna skupina 35-64 godine | Dobna skupina 65+ godina |
|------------------------------------|----------------|----------------|----------------|-------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------|
| GUK [mmol/L] | 29.7 | 30.9 | 27.1 | 23.6 | 29.6 | 32.8 |
| HbA1c [%] | 11.2 ± 2.6 | 11.5 ± 2.7 | 11.0 ± 2.5 | 10.8 ± 2.2 | 11.7 ± 2.8 | 10.8 ± 2.6 |
| pH | 7.2 ± 0.2 | 7.2 ± 0.1 | 7.1 ± 0.2 | 7.2 ± 0.1 | 7.1 ± 0.2 | 7.2 ± 0.1 |
| Bikarbonati [mmol/L] | 11.0 | 10.7 | 11.1 | 10.2 | 11.8 | 10.1 |
| Na ⁺ [mmol/L] | 130.6 ± 6.7 | 128.1 ± 7.6 | 132.5 ± 5.1 | 132.1 ± 4.5 | 129.3 ± 8.1 | 131.9 ± 4.0 |
| K ⁺ [mmol/L] | 4.7 ± 1.1 | 4.8 ± 1.1 | 4.6 ± 1.1 | 4.6 ± 0.8 | 4.8 ± 1.3 | 4.7 ± 0.9 |
| CRP [mg/L] | 13.0 | 18.1 | 11.3 | 13.3 | 13.0 | 16.3 |
| Leukociti [x10 ⁹ /L] | 15.7 | 15.9 | 15.6 | 14.9 | 16.9 | 13.9 |
| Segmentirani [%] | 78.9 ± 10.7 | 76.5 ± 11.2 | 80.7 ± 9.9 | 75.4 ± 11.0 | 77.7 ± 10.9 | 85.5 ± 5.9 |

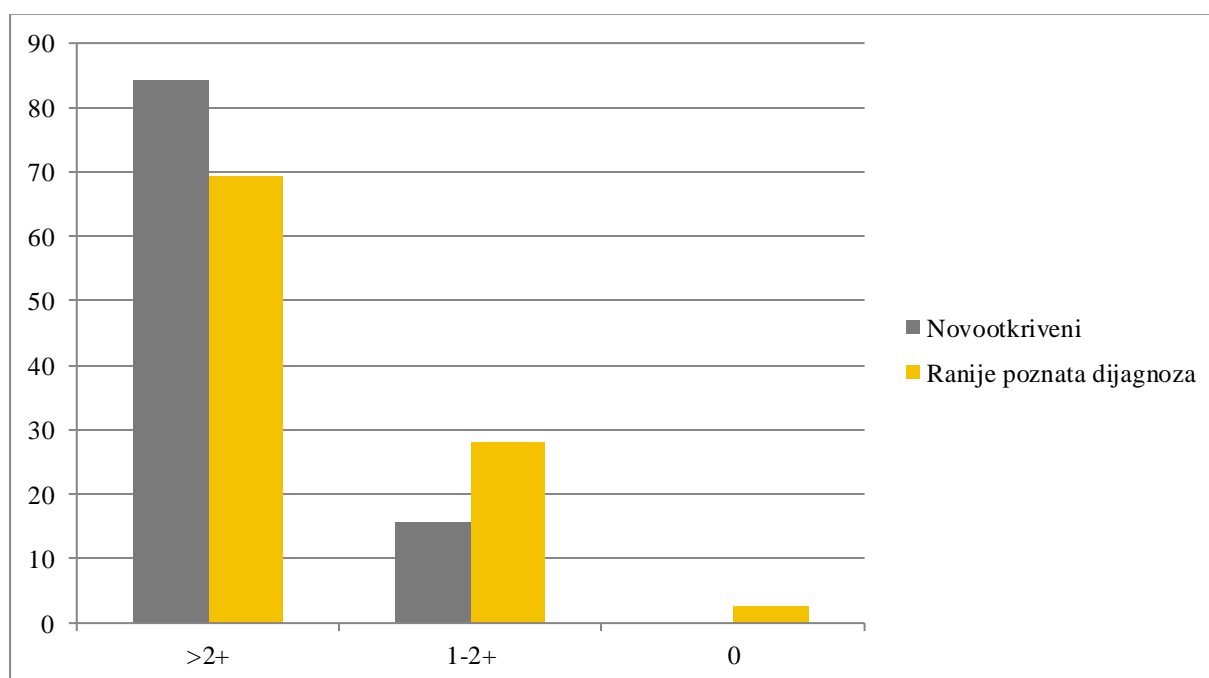
Najveći broj muškaraca 38.5% prezentirao se blagom acidozom, dok su žene po prijemu imale znatnije promjene acidobaznog statusa, tako da se 48.6% žena prezentiralo umjerenom acidozom. Većinu pacijenata čine pacijenti oboljeli od T1D, njih 75%. Iznenadujuće, nismo uočili razliku u težini acidoze u različitim dobnim skupinama.

Među elektrolitskim disbalansima, u DKA najznačajniji je potencijalni disbalans kalija. U skupini pacijenata s teškom acidozom, ni kod jednog pacijenta se mjerene vrijednosti kalija

nisu nalazile u referentnim vrijednostima. U njih 66.7% uočila se hiperkalemija, dok je hipokalemija bila prisutna u ostatku pacijenata.

Ketozu kao treći dijagnostički kriterij procijenili smo značajnošću ketonurije (>2+). Mjerenje vrijednosti β -hidroksibutirata u kapilarnoj krvi, pretraga je sa značajno većom osjetljivošću za utvrđivanje ketonemije u odnosu na mjerenje razine ketonurije. Nažalost ketoni u krvi se još uvijek ne mjere redovno te podatke o ketonemiji imamo za manji broj pacijenata. Dijagnostički značajna ketonurija zabilježena je u čak 84% novootkrivenih dijabetičara, a u 69% pacijenata s otprije poznatom šećernom bolesti.

Grafikon 5. Prikaz udjela broja pacijenata s obzirom na signifikantnost ketonurije



Pratili smo i opće pokazatelje upalne reakcije organizma; CRP, broj leukocita te udio segmentiranih granulocita. CRP kao vrlo nespecifični marker upale bio je povišen u 42 pacijenta. Vrlo visoke vrijednosti CRP (>100) zabilježene su u 11 pacijenata te su sezone i do maksimalnih 519.0 mg/L. U 4 pacijenta postavljena je dijagnoza sepse. U vrlo malog broja su vrijednosti CRP-a, kao i leukocita i neselementiranih granulocita, bile u referentnim vrijednostima, ne pokazujući opći upalni odgovor organizma.

3.6 Komorbiditeti i mogući uzroci

U tablici 3. prikazali smo najčešće komorbiditete kao i podatak da je 30% pacijenata bez komorbiditeta. Važno je napomenuti da su od 18 pacijenata bez komorbiditeta samo 3

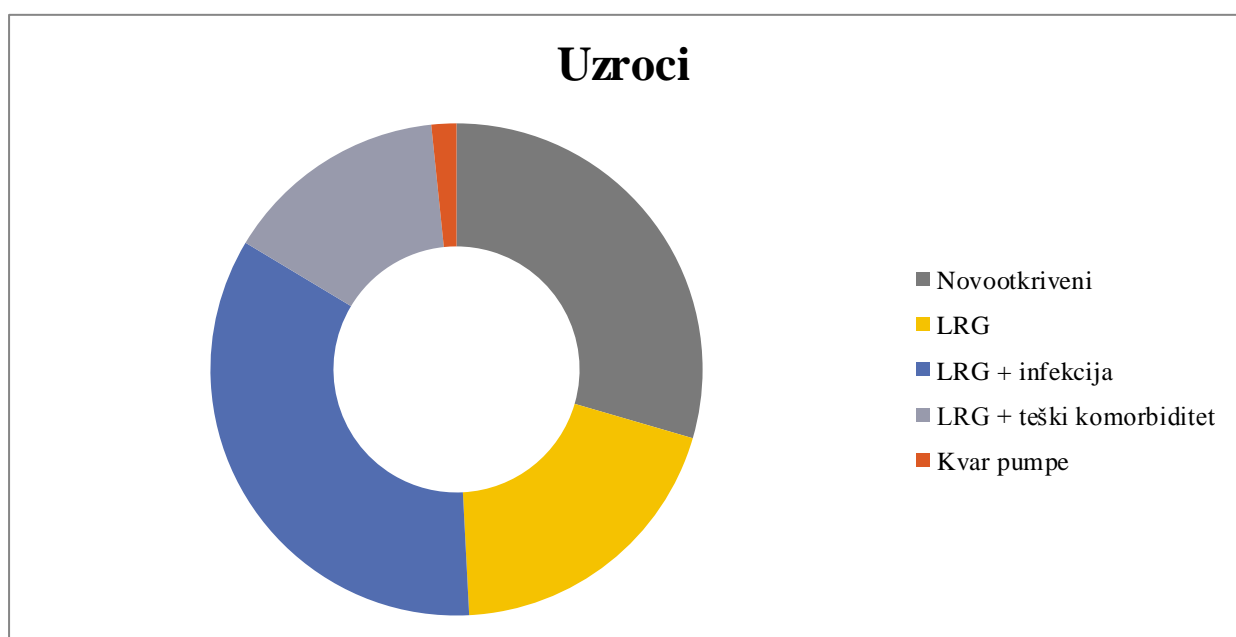
pacijenta novootkriveni slučajevi. Bolesnici su se javljali i s brojnim drugim komorbiditetima, no njihova je pojavnost bila suviše sporadična da bismo ih sve opisali.

Tablica 4. Najčešći komorbiditeti pacijenata

| Komorbiditeti | Broj pacijenata |
|---------------------------------|-----------------|
| Bez komorbiditeta | 18 |
| Arterijska hipertenzija | 16 |
| Pankreatitis | 10 |
| Tiroiditis | 8 |
| Uroinfekcija | 8 |
| Amputacije i ortopedski zahvati | 5 |
| Hiperlipidemija | 5 |
| Anemija | 4 |
| Dijabetička nefropatija | 4 |
| Maligna bolest | 4 |
| Ostemijelitis | 2 |

Kao moguće uzroke DKA promotrili smo povijest bolesti pacijenata te zaključili o najvjerojatnijem uzroku koji je doveo do stanja DKA. Od posebnog interesa bio je podatak u koliko pacijenata je uzrok DKA bio kvar inzulinske pumpe. U periodu iz kojeg smo uzimali podatke, od 2011.–2019. samo je u jedne pacijentice kvar inzulinske pumpe identificiran kao glavni uzrok koji je doveo do stanje DKA.

Grafikon 6. Najčešći pretpostavljeni uzroci DKA



4. RASPRAVA

U našoj smo studiji loše reguliranu glikemiju (npr. propuštena aplikacija inzulina, neadekvatno uzimanje terapije) identificirali kao temeljni problem prisutan u gotovo svih pacijenata. Mjerenjem HbA1c imali smo namjeru razlučiti akutizaciju do sada neprepoznate ili loše regulirane šećerne bolesti od uistinu akutno nastale DKA u dobro reguliranog pacijenta (22), no povišene vrijednosti HbA1c uočili smo u 97% pacijenata u kojih je od prije poznat DM te u 100% pacijenata sa novootkrivenim DM. Podatak o velikom broju pacijenata s loše reguliranom glikemijom odgovara rezultatima sličnih studija gdje se također bilježe vrlo visoke prosječne vrijednosti HbA1c (11.9 ± 2.6 ; 10.8 ± 3.0). (22–24) Iako se edukacija o bolesti provodi kod svakog novooboljelog od DM te reedukacija, ako se ustvrdi potrebnom, suradljivost (*eng. compliance*) pacijenata pri uzimanju terapije i mijenjanju životnih navika je i dalje vrlo niska. Suradljivost pri uzimanju terapije ovisi o mnogo faktora od kojih su većina u negativnoj korelaciji kada se radi o terapiji za liječenje šećerne bolesti. Dva bitna faktora opisali smo i u našoj studiji, dugotrajnost uzimanja terapije koja u prosjeku iznosi 8 godina, no u nekih pacijenata i 38 godina, i subkutani način primjene lijeka kod 70% pacijenata. (25) U 34% pacijenata bila je prisutna infekcija u vrijeme prijema u bolnicu. U drugim se studijama infekcija opisuje kao uzrok u većem (54%) ili manjem (31%) postotku. (22,23) Samo u malom broju pacijenata uzrok ketoacidoze su bili teški komorbiditeti poput sepse ili maligne bolesti.

Posljednjih nekoliko godina bilježi se značajna promjena prvenstvenosti uzroka koji dovode do DKA, u korist loše regulirane glikemije kao samostalnog uzroka koji u našem istraživanju iznosi 50% u ukupnom uzorku odnosno u 20% pacijenata s otprije poznatim DM. (26)

Velika razlika postoji u odnosu na studije koje opisuju broj novootkrivenih slučajeva kojima je DKA bila prva prezentacija bolesti. Dok je taj broj među pojedinim radovima 16.6; 8.6% u našem istraživanju on je bio 32.8%. (22,23) Taj broj veći je nego što su i istraživanja prije 15 godina opisivala, no i dalje daleko manji nego postotak novodijagnosticiranih DM za vrijeme DKA u pedijatrijskoj populaciji (67.4%). (4,27) Takav postotak moguća je posljedica nedovoljno obuhvatnog i razvijenog programa probira za šećernu bolest u populaciji Hrvatske. Također u 20-godišnjoj studiji u Riyadhu zabilježen je iznimno veliki udio pacijenata koji su više puta hospitalizirani, njih čak 54.5%, dok je u studiji u istom gradu, 7 godina kasnije, taj postotak bio još veći, impresivnih 65%. U našoj ustanovi taj postotak

pacijenata je 23.3%. Treba uzeti u obzir ograničenja u vidu usporedbe tih podataka jer su prvi dobiveni istraživanjem na razini grada dok su potonji rezultat istraživanja rada na razini jedne bolničke ustanove. (23)

Među hospitaliziranim pacijentima očekivano je veći udio pacijenata s T1D, 60.7%, nego T2D. (28) Oboljeli od T2D, također su u prosjeku stariji od skupine oboljele od T1D. Predominacija je ženskih pacijentica u našoj studiji što odgovara rezultatima većine dosadašnjih istraživanja, no izdvajaju se i neka u kojima je taj omjer u korist muškaraca. (29) Vodeći simptomi s kojima se pacijenti javljaju u hitnu službu značajno se razlikuju u skupini pacijenata koji ne znaju da boluju od šećerne bolesti u odnosu na skupinu pacijenata kod kojih je šećerna bolest ranije dijagnosticirana. Stoga anamnestički podatak o postojećoj šećernoj bolesti može uvelike pomoći u interpretaciji prezentirajućih simptoma.

Također vrijedi spomenuti istraživanje u kojem su opisali da je čak 17% pacijenata hospitaliziranih zbog teškog hiperglikemijskog stanja (DKA, KHS) unutar 14 dana prije hospitalizacije posjetilo hitnu službu, najčešće s hiperglikemijom ili znakovima infekcije. (30) Hiperglikemija je najraniji znak i prekursor razvoja DKA te su simptomi tipično posljedica upravo hiperglikemije: poliurija, polidipsija, tahikardija te niski krvni tlak. (31)

17% pacijenata prezentiralo se i akutnim pankreatitisom za vrijeme epizode DKA. To je značajan broj pacijenata koji se nerijetko prezentiraju vrlo sličnim simptomima kao i pacijenti s DKA čineći dijagnostički postupak utoliko složenijim. Relativno velik udio pacijenata (11.1%) hospitaliziranih zbog DKA s konkomitantnim akutnim pankreatitisom opisuje se i u drugim studijama. (32)

U periodu koji smo proučavali istraživanjem dva su pacijenta (45 i 46 godina) imala smrtni ishod liječenja što čini stopu mortaliteta od 0.1 %. U nekim istraživanjima izrazili su stopu od 4.1 odnosno 4.3%, no u nekima je stopa mortaliteta bila i 0. Dva od tih istraživanja bez smrtnih slučajeva provedena su u jedinicama intenzivnog liječenja, jedno za odraslu, drugo za pedijatrijsku populaciju te već spomenuto istraživanje u Riyahdu. (4,22–24) U starijih pacijenata komorbiditeti su najčešća odrednica morbiditeta i mortaliteta za vrijeme hospitalizacije. (33)

5. ZAKLJUČAK

Dijabetička ketoacidoza i dalje je jedna od najozbiljnijih komplikacija šećerne bolesti. Prate ju visoki morbiditet i potencijalni fatalni ishodi, osobito u osjetljivih pacijenata s pratećim komorbiditetima, ukoliko se ne dijagnosticira na vrijeme i ne počne promptno liječiti. U našem uzorku, u 32% pacijenata DKA je bila prva prezentacija šećerne bolesti, a čak 39% bolesnika u ovom istraživanju imali su tip 2 šećerne bolesti. Najvažniji uzrok razvoja DKA, u našoj skupini bolesnika, bila je od prije prisutna neodgovarajuća regulacija šećerne bolesti.

6. ZAHVALE

Zahvaljujem se svojoj obitelji i dragim prijateljima na kontinuiranoj podršci tijekom posljednjih šest godina. Zbog vas i vaše potpore, ovaj će studij ostati uistinu nezaboravno iskustvo. Hvala poštovanoj mentorici doc. dr. sc. Tini Dušek na srdačnosti, vodstvu i ugodnoj suradnji. Hvala svim kolegama na Zavodu za endokrinologiju pri KBC Zagreb na izuzetnoj susretljivosti i nesuzdržanoj pomoći.

7. LITERATURA

1. 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(7):867–70.
2. Dhatariya KK, Vellanki P. Treatment of Diabetic Ketoacidosis (DKA)/Hyperglycemic Hyperosmolar State (HHS): Novel Advances in the Management of Hyperglycemic Crises (UK Versus USA). *Curr Diab Rep*. 2017;17(5).
3. Lin S-F, Lin J-D, Huang Y-Y. Diabetic ketoacidosis: comparisons of patient characteristics, clinical presentations and outcomes today and 20 years ago. *Chang Gung Med J [Internet]*. 2005;28(1):24–30. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15804145>
4. Del Pozo P, Aránguiz D, Córdova G, Scheu C, Valle P, Cerda J, i sur. Clinical profile of children with diabetic ketoacidosis in fifteen years of management in a Critical Care Unit. *Rev Chil pediatría*. 2018;89:0–0.
5. Maletkovic J, Drexler A. Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Hyperosmolar State. *Endocrinol Metab Clin NA [Internet]*. 2013;42(4):677–95. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ecl.2013.07.001>
6. Umpierrez G, Korytkowski M. Diabetic emergencies - ketoacidosis , hyperglycaemic hyperosmolar state and hypoglycaemia. *Nat Publ Gr [Internet]*. 2016;12(4):222–32. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2016.15>
7. Fazeli Farsani S, Brodovicz K, Soleymanlou N. Incidence and prevalence of diabetic ketoacidosis (DKA) among adults with type 1 diabetes mellitus (T1D): A systematic literature review (BMJ Open (2017) 7 (e016587) DOI: 10.1136/bmjopen-2017-016587corr1). *BMJ Open*. 2017;7(8).
8. Han Cho Nam, Kirigia Joses, Claude Mbanja Jean i sur. IDF Diabetes Atlas [Internet]. [pristupljeno 21/5/2019]. Dostupno na: <https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas.html>
9. Wolfsdorf JJ, Glaser N, Agus M, Fritsch M, Hanas R, Rewers A, i sur. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes [Internet]*. 2018;19(Svibanj):155–77. Dostupno na: <http://doi.wiley.com/10.1111/pedi.12701>
10. Savage MW, Dhatariya KK, Kilvert A, Rayman G, Rees JAE, Courtney CH, i sur. Joint British

- Diabetes Societies guideline for the management of diabetic ketoacidosis. *Diabet Med.* 2011;28(5):508–15.
11. Rosenbloom AL, Hanas R. Diabetic ketoacidosis (DKA): Treatment guidelines. *Clin Pediatr (Phila)*. 1996;35(5):261–6.
 12. Rawla P, Vellipuram AR, Bandaru SS, Pradeep Raj J. Euglycemic diabetic ketoacidosis: a diagnostic and therapeutic dilemma. *Endocrinol Diabetes Metab Case Reports*. 2017;2017(Rujan).
 13. Taylor SI, Blau JE, Rother KI. SGLT2 inhibitors may predispose to ketoacidosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(8):2849–52.
 14. Hamblin PS, Wong R, Ekinci EI, Furlanos S, Shah S, Jones AR, i sur. SGLT2 Inhibitors Increase the Risk of Diabetic Ketoacidosis Developing in the Community and During Hospital Admission. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;
 15. Terry H. Diabetic ketoacidosis associated with clozapine treatment. *Harv Bus Rev*. 1992;15(Listopad):1106–7.
 16. Vuk A, Kuzman MR, Baretic M, Osvatic MM. Diabetic ketoacidosis associated with antipsychotic drugs: Case reports and a review of literature. *Psychiatr Danub*. 2017;29(2):121–35.
 17. Vuk A, Baretic M, Osvatic MM, Filipic I, Jovanovic N, Kuzman MR. Treatment of Diabetic Ketoacidosis Associated with Antipsychotic Medication: Literature Review. *J Clin Psychopharmacol*. 2017;37(5):584–9.
 18. Review N, State D, Make L, Easier I, Sorry I, McDonnell WM, i sur. Narrative Review: Ketosis-Prone Type 2 Diabetes Mellitus. *Ann Intern Med*. 2008;811–6.
 19. Arora S, Henderson SO, Long T, Menchine M. Diagnostic accuracy of point-of-care testing for diabetic ketoacidosis at emergency-department triage: β -hydroxybutyrate versus the urine dipstick. *Diabetes Care*. 2011;34(4):852–4.
 20. Padjen I, Dabić M, Glivetić T, Biloglav Z, Biocina-Lukendas D, Lukenda J. The analysis of tobacco consumption in Croatia--are we successfully facing the epidemic? *Cent Eur J Public Health*. 2012;20(1):5–10.
 21. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, i sur. 2018 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC). [Internet]. Vol. 27, *Blood*

- pressure. 2018. 314–340 p. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30380928>
22. Barski L, Nevzorov R, Rabaev E, Jotkowitz A, Harman-Boehm I, Zektser M, i sur. Diabetic ketoacidosis: Clinical characteristics, precipitating factors and outcomes of care. *Isr Med Assoc J*. 2012;14(5):298–302.
 23. Almalki MH, Buhary BM, Khan SA, Almaghami A, Alshahrani F. Clinical and biochemical characteristics of diabetes ketoacidosis in a tertiary hospital in Riyadh. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*. 2016;9:7–11.
 24. Thewjitcharoen Y, Plianpan P, Chotjirat A, Nakasatien S, Chotwanvirat P, Wanothayaroj E, i sur. Clinical characteristics and outcomes of care in adult patients with diabetic ketoacidosis: A retrospective study from a tertiary diabetes center in Thailand. *J Clin Transl Endocrinol* [Internet]. 2019;16(Travanj):100188. Dostupno na: <https://doi.org/10.1016/j.jcte.2019.100188>
 25. Benmohammed-Mahieddine K, Dew PM. Factors affecting therapeutic compliance: A review from the patient's perspective. *Adv Model Anal A*. 1995;24(1–2):19–30.
 26. Nyenwe EA, Kitabchi AE. The evolution of diabetic ketoacidosis: An update of its etiology, pathogenesis and management. *Metabolism* [Internet]. 2016;65(4):507–21. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2015.12.007>
 27. Newton CA, Raskin P. Diabetic Ketoacidosis in Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus. *Arch Intern Med* [Internet]. 2004 Sep 27;164(17):1925. Dostupno na: <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archinte.164.17.1925>
 28. Mayer-Davis EJ, Zhong VW, Juhaeri J. Trends in Hospital Admission for Diabetic Ketoacidosis in Adults With Type 1 and Type 2 Diabetes in England. 2018;(1):1–8. Dostupno na: <http://care.diabetesjournals.org/lookup/suppl/doi:10.2337/dc17-1583/-/DC1>.
 29. Thewjitcharoen Y, Sunthornyothin S. Clinical characteristics of diabetic ketoacidosis in newly diagnosed adult patients. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2010;90(2):e43–5. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2010.08.014>
 30. Yan JW, Gushulak KM, Columbus MP, Hamelin AL, Wells GA, Stiell IG. Sentinel visits in emergency department patients with diabetes mellitus as a warning sign for hyperglycemic emergencies. *Can J Emerg Med*. 2018;20(2):230–7.
 31. Weber C, Kocher S, Neeser K, Joshi SR. Prevention of diabetic ketoacidosis and self-monitoring of ketone bodies: an overview. *Curr Med Res Opin*. 2009;25(5):1197–207.
 32. Nair S, Yadav D, Pitchumoni CS. Association of diabetic ketoacidosis and acute pancreatitis:

Observations in 100 consecutive episodes of DKA. *Am J Gastroenterol.* 2000;95(10):2795–800.

33. Sehgal V, Bajwa SJS, Consalvo JA, Bajaj A. Clinical conundrums in management of diabetic ketoacidosis in the elderly. *J Transl Intern Med.* 2016;3(3):106–12.

8. ŽIVOTOPIS

Rođen sam 14.12.1994. u Zagrebu, gdje živim i danas. Najveći dio života proveo sam u Novom Zagrebu gdje sam pohađao osnovnu školu „Mladost“ i Prvu gimnaziju gdje sam i maturirao. Medicinski fakultet sam upisao 2013. godine. Za vrijeme studija bio sam sudionik javnozdrastvenih akcija udruge CroMSIC te brojnih predavanja i radionica organiziranih od strane studentskih sekcija. Kao demonstrator sudjelovao sam u nastavi predmeta histologije i embriologije, patofiziologije i propedeutike. U organizaciji mRak kampanje 2019. promovirao sam aktivno sudjelovanje mladih u očuvanju spolnog zdravlja u vidu cijepljenja protiv HPV-a. Tečno govorim engleski, a nešto manje i njemački jezik. Dugi niz godina aktivno sam se bavio tenisom, plivanjem i sportskim penjanjem. Također, pohađao sam glazbenu školu „Zlatka Balokovića“ gdje sam naučio svirati klavir.