Ketoacidoza u djece lječenih u jedinici intenzivnog liječenja

Osmani, Besa

Master's thesis / Diplomski rad

2016

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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:723233

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Besa Osmani

Ketoacidoza u djece liječene u jedinici intenzivnog liječenja

DIPLOMSKI RAD

Zagreb 2016.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Besa Osmani

KETOACIDOZA U DJECE LIJEČENE U JEDINICI INTENZIVNOG LIJEČENJA

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2016

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom doc. dr. sc. Maria Ćuka, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2015./2016.

POPIS KRATICA:

AMP – adenozin-monofosfat

ATP – adenozin-trifosfat

BP – *blood pressure*

BUN - *blood urea nitrogen*

CO2- ugljikov dioksid

CoA – koenzim A

COX - ciklooksigenaza

CVC – centralni venski kateter

DKA – dijabetička ketoacidoza

DM I – dijabetes mellitus tip I

DM II _ dijabetes mellitus tip II

DVT – duboka venska tromboza

EKG – elektrokardiogram

FAD – flavin-adenin-dinukleotid

GAD- glutamička kisela dekarboksilaza

GCS – *Glasgow coma scale*

HHS - *Hyperosmolar hyperglycemic state*

HR – *heart rate*

IV – intravenski

JIL- jedinica intenzivnog liječenja

K3PO4 – kalijev fosfat

KA – ketoacidoza

KCl – kalijev klorid

MELAS - *Mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes*

MERRF - *Myoclonic epilepsy with ragged-red fibers*

NaCl – natrijev klorid

NADH –nikotinamid-adenin-dinukleotid

pCO2 – parcijalni tlak ugljikova dioksida

RR – *respiratory rate*

SC –supkutano

TCO2- *total CO2*

SADRŽAJ

1. Sažetak
2. Summary
3. Uvod…….…….…...1
   1.1 Ketoacidoza u djece koja nisu oboljela od dijabetesa…….1
   1.2 Dijabetička ketoacidoza…….…..4
4. Diabetes mellitus…….....5
   4.1 Genetika i etiologija…….....5
   4.2 Stadiji bolesti…….….….…...6
   4.3 Simptomi…….....6
   4.4 Apsolutna i relativna insuficijencija inzulina……..….…7
   4.5 Liječenje……..…….…..7
5. Patofiziologija dijebetičke ketoacidoze……...……8
6. Klinički pregled i dijagnostički kriteriji……...……..15
7. Epidemiologija……...……16
8. Liječenje……...….….....17
   8.1 Hitna procjena…….....….....17
   8.2 Suportivne mjere…….…….18
   8.3 Nadoknada tekućine i soli…….…...18
   8.4 Inzulinska terapija……..….....19
   8.5 Nadoknada kalija……....…..20
   8.6 Fosfati……...…...….21
   8.7 Acidoza……...….....21
   8.8 Uvođenje oralnih fluida i tranzicija u supkutano davanje injekcija inzulina…….....21
   8.9 Cerebralni edem……...….22
   8.10 Klinički i biokliničkimonitoring……..22
9. Rijetke komplikacije dijabetičke ketoacidoze ili njezina liječenja……..23
   9.1 Cerebralni edem…….23
   9.2 Poremećaji koagulacije……..23
   9.3 Rabdomioliza…….25
   9.4 Plućne komplikacije……...25
   9.5 Gastrointestinalne komplikacije…….26
   9.6 Kognitivne poslijedice……...27
10. Ketoacidoza u djece liječene u jedinici intenzivnog liječenja…….28
11. Zahvale…….29
12. Literatura…….....30
13. Životopis……..……35

1 SAŽETAK

Ketoacidoza u djece liječene u jedinici intenzivnog liječenja
Besa Osmani

Ketoacidoza je stanje metaboličke acidoze uzrokovane visokom koncentracijom ketonskih tijela u krvi i tkivima. Ketonska tijela nastaju zbog beta oksidacije masnih kiselina usred poremećenog metabolizma ugljikohidrata. Najčešće, stanje ketoacidoze nastaje kao komplikacija diabetesa mellitusa te se očituje voćnim zadahom, dispnejom, mučninom i povraćanjem, poremećajem mentalnog statusa, dehidracijom, gubitkom težine te, u uznapredovalom stadiju, komom i smrću. Simptomi ovise o stadiju dijabetičke ketoacidoze, a najčešći simptomi nalikuju kliničkoj slici akutnog abdomena te je potreban dobar klinički pregled. Epidemiologija dijabetičke ketoacidoze varira ovisno o incidenciji DM I u populaciji, socioekonomskom statusu te organizaciji zdravstvenoga sustava.

Dijabetička ketoacidoza je životno ugrožavajuće stanje. Može nastati unutar par sati ili par dana. Nastaje najčešće u nereguliranih ili loše reguliranih pacijenata za vrijeme infekcije ili stresa, a u 15% slučajeva bude prvi simptom bolesti. Dehidracija organizma je uzrokovana osmotičkom diurezom, te kombinirana s acidozom i gubitkom elektrolita može dovesti do osmolarnosti moždanih stanica što dovodi do promijene stanja svijesti pacijenta. Liječenje je kompleksno te zahtijeva znanje i vještinu liječnika, te predanost roditelja i djeteta. Primarno se odvija u jedinici intenzivnog liječenja kako bi se izašlo iz životno ugrožavajućeg stanja. Dijabetička ketoacidoza nastavlja biti vodeći uzrok smrti u pedijatrijskoj populaciji s DM I. Također uzrokuje neke od rijetkih posljedica uključujući cerebralni edem, hiperkoagulabilnost te duboku vensku trombzu, rabdomiolizu, poremećaj probavnog i dišnog sustava te negativan utjecaj na dugoročno pamćenje.

Ključne riječi: ketoacidoza, dijabetička ketoacidoza, jedinica intenzivnog liječenja, dehidracija i elektrolitski disbalans, djeca

2 SUMMARY

Ketoacidosis in children treated in Intensive Care Unit

Besa Osmani

Ketoacidosis is a state of metabolic acidosis caused by high concentrations of ketone bodies in the blood and tissues. Ketone bodies are created because of beta oxidation of fatty acids amidst a disordered carbohydrate metabolism. Most often the state of ketoacidosis happens as a diabetes mellitus complication and presents with fruity breath, dyspnea, nausea and vomiting, mental state disorder, dehydration, weight loss and, in advanced stages, coma and death. Symptoms depend on the state of diabetic ketoacidosis, and the most common symptoms look like the clinical presentation of an acute abdomen, so a good clinical examination is necessary. Epidemiology of diabetic ketoacidosis varies depending on the DM I incidence in the population, the socioeconomic status and the health care organization.

Diabetic ketoacidosis is a life-threatening state. It can happen within a few hours or a few days. Most commonly it happens in unregulated or poorly regulated patients during the time of an infection or stress and in 15% of cases it is the first symptom of the disease. General dehydration is caused by osmotic diuresis combined with acidosis and electrolyte loss and can lead to osmolarity of brain cells which then leads to a change in the patient's mental state. The treatment is complex and requires the doctor's knowledge and skill as well as the parent's and child's devotion. Primarily it is conducted in the intensive care unit in order to counter the life-threatening state. Diabetic ketoacidosis continues to be the leading cause of death in the pediatric population with DM I. Also, it causes some of the rare consequences including cerebral edema, hypercoagulability and deep vein thrombosis, rhabdomyolysis, digestive and pulmonary system disorders and a negative effect on long-term memory.

Key words: ketoacidosis, diabetic ketoacidosis, intensive care unit, dehydration and electrolyte imbalance, children

3 UVOD

Ketoacidoza je hitno stanje koje može biti uzrokovano brojnim bolestima koje dovode do stanja metaboličkog poremećaja poput: deficijencije karnitin translokaze, defekta COX kompleksa, poremećaja oksidacije masnih kiselina, biokemijskim poremećajima poput laktične acidoze. Hereditarni, familijarni genetski poremećaji poput: MELAS encefalopatije, Marfanova sindroma, MERRF-a, Ehlers-Danlosovog sindroma. Ketoacidoza se također može javiti i u lijekovima stimuliranom nastanku diabetesa poput visokih doza steroida i takrolimusa, kao i uporaba atipičnih antipsihotika. (Global IDF/ISPAD Guideline for Diabetes in Childhood and Adolescence11) Treba spomenuti ketoacidozu koja se javlja u DM I i ketoacidozu koja se javlja u ostalih metaboličkih bolesti, primarno nasljednih poput organskih acidurija. Patofiziologija ketoacidoze je potaknuta disfunkcijom metaboličkog sustava usred hipoglikemije ili hiperglikemije u nedostatku inzulina.

3.1. Ketoacidoza u djece koja nisu oboljela od dijabetesa

a)Poremećaji razgradnje aminokiselina razgranatog lanca

U aminokiseline razgranatog lanca ubrajamo leucin, izoleucin i valin**.** Navedene aminokiseline procesom transaminacije prelaze u ketokiseline. Nakon nastanka ketokiselina slijedi proces dekarboksilacije da se iste iz tijela uklone. Ukoliko proces dekarboksilacije ne teče zbog enzimskog deficita nastaje nakupljanje aminokiselina, odnosno bolest poput leucinoze koju uvrštavamo u aminoacidurije, međutim, uvrštava se i u organske acidurije zbog nagomilavanja ketokiselina. Do enzimatskog defekta može doći i nakon procesa dekarboksilacije što uzrokuje razvijanje desetak organskih acidurija. (Barić I., Mardešić 2013.) Organske acidurije se naslijeđuju autosomno recesivno te je za njih moguća prenatalna dijagnostika.

Klinička slika

Najčešća među njima je 3-metilkrotonilglicinurija. Simptomi variraju te su najizraženiji u novorođenčadi gdje se prezentiraju teškim neurološkim simptomima. Najčešće se prezentira kao metabolička kriza izazvana infekcijom ili hranom bogatom proteinima. Simptomi su povraćanje, nevoljni pokreti, konvulzije, poremećaji svijesti, apneje kao i hipoglikemija, hiperamonijemija te ketoacidoza. Ova skupina bolesti je izrazito rijetka. Češći oblici su leucinoza, metilmalonska

acidurija, propionska i izovalerična acidurija. Klinički su vrlo slične, a mogu se očitovati na sljedeća tri načina:

1) Novorođenački tip – u zdravom djetetu nakon par sati ili dana od prvog obroka dolazi do naglog narušenja zdravlja koje je progresivno te dovodi do smrtnog ishoda ukoliko ostane neliječeno.
   Koma u ove djece nastaje usred nakupljanja metabolita zbog enzimatskog poremećaja.
   Metaboliti se mogu mirisom razlikovati te su po tome neke acidurije i dobile ime.
   Izovalerična acidemija miriše poput znojnih nogu, leucinoza na javorov sirup po čemu je bolest dobila ime.
2) Intermitentni tip – povremene metaboličke krize koje nastanu zbog prekomjernog unosa aminokiseline koja se ne može razgraditi, duljim gladovanjem, infekcijama ili bez vidljivog uzroka. Simptomi variraju od ataksije do kome.
3) Kronični progresivni tip – dojenče ne napreduje tjelesno, psihomotorno ili kombinirano. Dojenče je anoreksično, kronično povraća te bolest često svojim simptomima vodi zaključivanju da se radi o afekciji gastrointestinalnog sustava.
   Ostali simptomi mogu obuhvaćati srce, urinarni sustav, neurološki sustav te često i kožu.

Dijagnostika

U urinu se može otkriti ketonurija i to treba voditi odmah početku dijagnostike za metaboličku aciduriju u dojenčadi. Dojenčad su skupina malog kapaciteta stvaranja ketonskih tijela čak i u gladovanju. U urinu se trebaju analizirati organske kiseline za postavljanje dijagnoze, te se za njeno konačno potvrđivanje mjeri aktivnost enzima u odgovarajućem tkivu.

Liječenje

Jednom kada se otkrije organska acidurija, osim hitnog liječenja i suzbijanja metaboličkih kriza, potrebno je dijete dugoročno zbrinuti. Potrebno je u potpunosti ukinuti unos bjelančevina, davati infuzije 10%-15% glukoze s elektrolitima u količini koja je dva puta veća od normalnih potreba. Acidoza se suzbija korištenjem hidrogen-karbonata. Također se vodi briga o suzbijanju amonijemije. Davanje L-karnitina minimalno 100 mg/kg težine na dan IV. Ostale mjere su vezane uz simptome poput suzbijanja konvulzija ili snižavanja temperature . Ukoliko se sumnja na metilmalonsku acidemiju, liječenje se provodi visokim dozama vitamina B12, leucinoza se liječi

vitaminom B1, a propionska acidemija biotinom. Ukoliko je dijete u teškom stanju, a navedene mjere nisu urodile plodom, upućuje se na hemolizu ili hemo(dija)filtraciju. Djeca s organskom acidurijom trebaju trajno liječenje. To liječenje se najčešće za dijagnosticirano djete dobiva u specijaliziranoj ustanovi. Plan prehrane se sastoji od ograničenja unosa prirodnih bjelančevina da se izbjegne izazivanje metaboličke krize. Ta količina nije dovoljna za rast pa se nedostatak zamijeni mješavinom aminokiselina koje se daju u dozi koja nije štetna. U liječenju se mora paziti na dovoljan unos kalorija, mikroelemenata, i nadomještati L-karnitin. Ostale mjere ovise o tipu organske acidurije. Organske acidurije imaju dobre prognoze ako se dijagnosticiraju prije ostavljanja posljedica metaboličke krize te adekvatno liječe. (Barić I, Mardešić 2013.)

b) Poremećaji ketolize

Prilikom nastanka ketonskih tijela, ona se iz organizma odstranjuju. Aceton dišnim sustavom, a acetoocetna kiselina i 3-OH-maslačna kiselina putem enzima. Ukoliko je aktivnost nekog od tih enzima nedostatna, u dojenčadi i male djece može i usred kratkog gladovanja doći do ketoacidoze i poremećaja svijesti. Krize mogu nastati i u stanju infekcije, zbog povraćanja i drugih čimbenika.

Dijagnostika

Zbog nalaza ketoacidoze uvijek se prvo posumnja na DM I ili na organsku aciduriju. Ta diferencijalna dijagnoza se lako može isključiti ukoliko se pogleda glukoza u krvi (koja je niža nego u DKA-u) te amonijak (koji je normalan za razliku od organske acidurije). Dijagnoza se postavlja pokusom gladovanja, procjenjuje omjer slobodnih masnih kiselina i ketonskih tijela. Taj omjer je snižen.

Liječenje

Liječenje obuhvaća stalan unos ugljikohidrata, smanjen unos bjelančevina te po potrebi davanje hidrogen karbonata. Prognoza je dobra uz liječenje. (Barić I, Mardešić 2013.)

3.2. Dijabetička ketoacidoza

Dijabetička ketoacidoza (DKA) i hiperglikemični hiperosmolarni sindrom (HHS) su najozbiljnije komplikacije dijabetičke dekompenzacije te su i dalje povezane s povećanim mortalitetom. (Chiasson JL et al. 2003.) Iako danas manje nego prije, i dalje veliki udio pacijenata dolazi u stanju ketoacidoze te se tako prvi puta dijagnosticira. Međutim u stanju dijabetičke ketoacidoze mogu doći već dijagnosticirani pacijenti ukoliko su zaboravili uzeti inzulin, ili u slučaju infekcije, traume, stresa (uključujući i psihički). (Dumić M, Mardešić 2013.) Registriran je i slučaj mlade djevojke s DM I koja je u svrhu gubitka težine konzumirala lijekove nalik amfetaminima koji su pacijenticu doveli u stanje DKA (Branis NM and Wittlin SD 2015.)

Klinička slika

U kliničkoj slici prevladava dehidracija, povraćanje i Kussmalovo disanje, bol u trbuhu uz različite stupnjeve poremećaja svijesti. Uz simptome ketoacidoze se javljaju i simptomi infekcije ili neke druge bolesti. Često to može biti povišena temperatura, simptomi respiratornog sustava ili drugi simptomi povezani s bolešću koja je provocirala ketoacidozu. Od laboratorijskih nalaza karakteristični su: hiperglikemija, glukozurija, metabolička acidoza, ketonemija i ketonurija te povišena razina lipida u serumu. Koncentracija kalija i natrija su najčešće normalne iako je često ukupni kalij u organizmu smanjen. (Dumić M, Mardešić 2013.)

Terapija dijabetičke ketoacidoze

Cilj liječenja je korigirati biokemijske abnormalnosti. Primarno se daje inzulin IV te se onda rješava acidoza i ketoza, te rehidracija, nadoknada kalija. Uz simptome DKA treba liječiti i osnovnu bolest ili infekciju. Dijabetička ketoacidoza je stanje usko povezano s diabetes mellitusom tipa I , te iznimno s diabetes mellitusom tipa II (alkoholna ketoacidoza, akutni infrakt miokarda itd.) te se stoga češće susreće u pedijatrijskim odjelima.

4 Dijabetes melitus

Diabetes mellitus tipa I (DM I) je bolest koja nastaje usred smanjena, ili potpunog nedostatka izlučivanja endogenog inzulina. Također ga zovu i juvenilni dijabetes, ili o inzulinu ovisan dijabetes. 2-5% ukupnog broja svih dijabetičara u populaciji otpada na DM I. Iako incidencija DM I varira u populacijama, uočeno je pravilo pada njegove učestalosti idući od polova prema ekvatoru. U Hrvatskoj je registrirano oko 800 oboljele djece od DM I, a godišnje se otkrije oko 100 novooboljelih. Prije 10 godina se godišnje otkrivalo oko 30 novooboljelih što ukazuje na izraziti rast u Hrvatskoj kao i u svijetu. Uzroci ovog porasta se samo pretpostavljaju, uglavnom se radi o nepoznatim faktorima iz okoline.

4.1 Genetika i etiologija

Uočeno je da je DM I češći među rođacima nego u općoj populaciji što ukazuje na genetičku povezanost. Međutim istraživanja su pokazala da je ta genetička povezanost manja nego u DM II. Tako da samo 1%-3% djece čija majka boluje od DM I obole, a 3-5% (3-8% u pojedinim istraživanjima) ako boluje otac, vjerojatnost obolijevanja se penje na 30% ukoliko su oba roditelja oboljela. Istraživanja koja su se bavila DM I i njegovom genetikom su došli do zaključka o postojanju mnogih okolišnih faktora promatranjem jednojajčanih blizanca koji obolijevaju od DM I manje od 50%. Za bolest je bitna dispozicija, vežemo ju uz HLA DR3 i DR4, promjene humoralne i celularne imunosti. To potvrđuje djelovanje autoimunih protutijela na Langerhansove otočiće i povezanost DM I s drugim autoimunim bolestima. Osim protutijela na Langerhansove stanice, nađena su i protutijela na inzulin, na glutamičku kiselu dekarboksilazu (GAD), na proteine kravljega mlijeka (pretpostavlja se da postoji zaštitna uloga majčina mlijeka) te povezanost s autoimunim bolestima poput autoimunog tireoiditisa, Gravesovom bolesti, Addisonovom bolesti, reumatoidnim artiritisom i upalnim bolestima crijeva. (Dumić M, Mardešić 2013.) Okolišni faktori djeluju kao *triggeri*, a najčešći su toksini i lijekovi, sastojci hrane te stres.

U istraživanjima nastanka DM I, studije su ustanovile i povezanost virusnih infekcija, primarno enterovirusa u prvih 6 mjeseci života s povećanom učestalošću DM I. (Beyerlein A et al. 2016.) Za manifestaciju DM I potrebno je uništiti oko 90% β-stanica gušterače.

4.2 Stadiji bolesti

1. PREDIJABETES – stadij od začeća do prvih abnormalnosti metabolizma ugljikohidrata. U ovom stadiju nema simptoma, a test tolerancije glukoze je uredan.
2. SUPKLINIČKI DIJABETES – u stanjima stresa, infekcije, operacije u tijelu dolazi do oštećenja metabolizma ugljikohidrata. Pokus tolerancije glukoze je normalan.
3. LATENTNI DIJABETES – hiperglikemija nakon obroka ili oralnog opterećenja glukozom. Latentni dijabetes nije siguran dokaz da će dijete razviti DM I.
4. MANIFESTNI DIJABETES – nastupi naglo, a često se radi o prijelazu iz latentnog oblika potaknutog infekcijom, traumom ili operacijom. Razvije se klasična klinička slika: poliurija, polidipsija, polifagija i gubitak težine. (Dumić M, Mardešić 2013.)

4.3 Simptomi

Simptomi koji navode na dijagnozu dijabetesa mellitusa tipa I su posljedica upravo hiperglikemije i uključuju:

a) polifagiju (odgovor na gladovanje stanica),

b) poliuriju (uslijed osmotskog djelovanja glukoze nakon prelaska bubrežnog praga),

c) polidipsiju (osmotsko djelovanje glukoze u krvi te poliurija),

d) gubitak težine,

e) pospanost, slabost, zamućenje vida i promjene stanja svijesti.

Cilj je što prije prepoznati bolest, te liječiti komplikacije ukoliko je do njih došlo. Ultimativni cilj je održavanje razine glukoze u krvi unutar granica normale. Uspjeh u tome donosi i uspjeh u kontroliranju i odgađanju kasnijih posljedica dijabetesa poput ateroskleroze, neuropatija (gangrene), oštećenja bubrega, retinopatija (dijabetes je vodeći uzrok sljepoće u razdoblju do 65. godine). Bez obzira na simptome DM I, on nekada može ostati neprepoznat, a dijete može dijagnozu prvi puta dobiti tek nakon teškog poremećaja acido-baznog statusa koji dovodi do promjena stanja svijesti i životno ugrozi pacijenta. Često do toga dođe nakon infekcije koja poveća potrebe metabolizma i potrebu za inzulinom i glukozom unutar stanica.

Pošto se radi o metaboličkom poremećaju koji započinje deprivacijom adekvatne količine inzulina, treba se očekivati i metabolički odgovor organizma koji se, nakon određenog vremena ukoliko se ne liječi adekvatno, dekompenzira i vodi u stanje kome i smrti.

Laboratorijski nalazi će ovisit o stanju sekrecije inzulina. Trebaju se isključiti infekcije i određene bolesti poput hiperprodukcije kortizola ako nalaz testa opterećenja glukozom bude >6.5 mmol/L natašte ili >8.5 mmol/L postprandijalno. Ako se isključe bolesti koje bi mogle dovesti do takvog testa opterećenja, može se potvrditi dijagnoza. (Dumić M, Mardešić 2013.)

4.4 Apsolutna i relativna insuficijencija inzulina

Prije razmatranja patofiziologije dijabetičke ketoacidoze, valja se osvrnuti na njen početak, a to je insuficijentna razina inzulina. Takva insuficijencija, kao što je već rečeno, može biti apsolutna i relativna, a težina bolesti će upravo o tome i ovisiti. Apsolutna insuficijencija inzulina je stanje u kojem ga tijelo ne proizvodi, a egzogeno se isti ne unosi, dok se relativni manjak inzulina javlja u situacijama u kojima organizam proživljava stres te mu se povećava metabolička potreba za inzulinom. Ta stanja obuhvaćaju infekcije, traume ili neki drugi stres za organizam. Takvi pacijenti, koji imaju relativni manjak inzulina se otkriju nakon fiziološkog stresa, infekcija ili bilo kojeg drugog stresnog stanja gdje količina preostalih beta stanica i količina izlučenog inzulina postaju insuficijentni u održavanju normoglikemije u krvi.

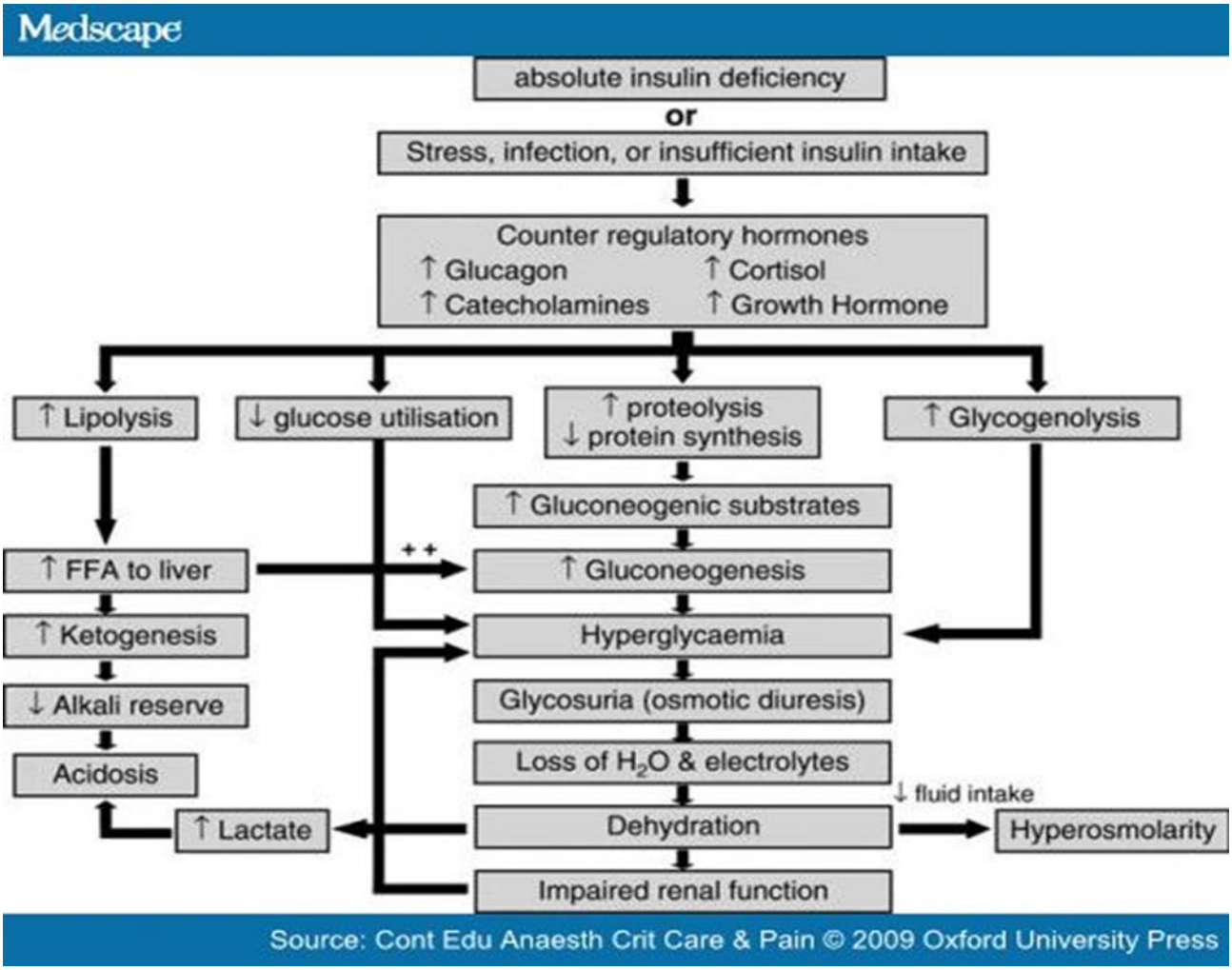
4.5 Liječenje

Liječenje DM I se provodi inzulinom, dijetom, tjelesnom aktivnošću i zdravstvenim odgojem. Inzulin je neizbježan u provođenju terapije. Zahvaljujući napretcima u tehnologiji producirao se visoko pročišćeni inzulin animalnog porijekla, humani inzulin dobiven rekombinantnom DNA i inzulinski analozi. Dijeta treba biti efikasna u održavanju optimalne težine, kao i normalnog rasta i razvoja. Dijeta je normalna, samo regulirana i ravnomjerno raspoređena prehrana. Usklađena je s dobi djeteta. Izbjegavaju se koncentrirani monosaharidi i disaharidi poput bombona, čokolade, kolača i slatkog voća. (Dumić M, Mardešić 2013.) Roditelji u sklopu dijete planiraju obroke koji se izrađuju uz pomoć uputa koje je objavila Američka udruga za dijabetes (tzv. ADA-tablice koje se rabe i kod nas). Dijeta je obično sastavljena tako da sadrži oko 15% energetskih izvora iz bjelančevina. 50-55% iz ugljikohidrata i 30-35% iz masti. (Dumić M, Mardešić 2013.)

5 PATOFIZIOLOGIJA DIJABETIČKE KETOACIDOZE

Dijabetička ketoacidoza je akutna komplikacija u DM I u kojem tijelo ne može proizvoditi količinu inzulina koja omogućuje dovoljan prijenos energije u obliku glukoze koja je stanicama potrebna. Tijelo kojem je potrebno više energije nego što može proizvesti normalnim metaboličkim mehanizmima će pokušati nedostatak kompenzirati. Kada pokušaj kompenzacije ne uspije, dolazi do dijabetičke ketoacidoze. U ovom stanju paradoksalnog gladovanja stanica, u prisutnosti velikih količina glukoze koje se ne mogu utilizirati, tijelo reagira upravo kao da gladuje te pokušava povećati rezerve energije za organe koji su najbitniji. To je primarno mozak koji kao energiju osim glukoze može koristiti još i ketone. U tijelu se kao izvor energije mogu utilizirati proteini iz mišića, međutim nisu hrana za mozak, trigliceridi iz masti također nisu oblik energije koji je u ovom stanju potreban. To znači da će tijelo iskoristiti alternativne načine da dobije glukozu i ketone u krvi kako bi ih mozak mogao iskoristiti.

Da bi se to ostvarilo, potrebna je veća koncentracija određenih hormona, takozvanih "proturegulatornih" hormona, a to su hormon rasta, glukagon, kortizol i katekolamini, odnosno katabolički hormoni. Ti hormoni kontroliraju metaboličke reakcije. U mišićima dolazi do proteolize te iz proteina nastaju aminokiseline koje odlaze u jetru. U masnom tkivu dolazi do lipolize koja omogući dobivanje glicerola i slobodnih masnih kiselina iz triglicerida. Glicerol i slobodne masne kiseline također putuju u jetru koja djeluje kao posrednik i stvara glukozu i ketone. U jetri se odvija glikogenoliza koja povećava količinu glukoze razgradnjom glikogena. Glukoneogeneza, kako i sam naziv kaže, je stvaranje glukoze de novo, a za to se koriste aminokiseline koje su se dobile proteolizom, glicerol i slobodne masne kiseline dobivene nakon lipolize.



Slika 1: Patofiziologija DKA preuzeto sa Diabetes Care®, Vol. 29, 2006

a) Ketogeneza

Ketogeneza je proces stvaranja ketonskih tijela. Proces se odvija u mitohondrijskom matriksu u jetri. Koncentracija ketonskih tijela u dobro uhranjenih sisavaca ne prelazi 0.2 mmol/L. Ketonska tijela odlaze iz jetre u ekstrahepatična tkiva gdje služe kao izvor energije. Takav odljev je moguć zbog niske iskoristivosti ketonskih tijela u jetri. (Botham KM, Harperova ilustrirana biokemija 2011.) Slobodne masne kiseline koje su doputovale u jetru podložne su beta oksidaciji koja dovodi do stvaranja acetil-CoA. Dvije molekule acetil-CoA odlaze u mitohondrij gdje se nalaze enzimi koji sudjeluju u procesu stvaranja ketonskih tijela.

Molekule acetil-CoA koje nastaju β-oksidacijom se povezuju obratnom reakcijom tiolaze (sudjeluje i u zadnjem stupnju beta oksidacije, reakcija je reverzibilna) te nastane acetoacetil-CoA i oslobodi se koenzim A. Acetoacetil-CoA ishodna je molekula ketogeneze. Povezivanjem acetoacetil-CoA s još jednim acetil-CoA u HMG-CoA ili beta-hidroksi-beta-metilglutaril-CoA uz pomoć enzima HMG-CoA sintetaze (poznat i u procesu dobivanja kolesterola, međutim tamo je u citosolu, u ketogoenezi se reakcije odvijaju u mitohondrijskom matriksu). Na HMG-CoA djeluje zatim enzim HMG-CoA-liaza koja izbacujući acetil-CoA stvara acetoacetat koji je ketonsko tijelo. Acetoacetat može spontano gubitkom CO2 prijeći u aceton ili uz pomoć enzima acetoacetat dekarboksilaze. Acetoacetat također može prijeći u β-hidroksibutirat putem dehidrogenaze. U tom procesu dolazi do redukcije acetoacetata i oksidacije NADH u NAD+. Sada kada smo opisali dobivanje tri ketonska tijela, treba uzeti u obzir reakcije za njihovo dobivanje u kojima se iz slobodnih masnih kiselina oslobodila velika količina acetil-CoA. Ta količina pokreće proces piruvat karboksilaze, ovo dodatno povećava glukoneogenezu smanjenjem ciklusa limunske kiseline. Također treba primijetiti i ekscesni nastanak NADH u procesu beta oksidacije što dodatno obustavlja ciklus limunske kiseline. (Bender DA, Harperova ilustrirana biokemija 2011.) Ketonska tijela nakon nastanka izlaze iz jetre te ulaze u stanice kao alternativni izvor energije. U početku metaboličkog disbalansa, puferi (bikarbonatni i fosfatni) uspijevaju neutralizirati djelovanje ketona te održati pH unutar granica normale. Ta početna ketonemija ima izuzetno mali anionski manjak. Sama ketonemija nastane usred povećane sinteze ketonskih tijela u jetri prije nego zbog manjka u njihovom iskorištavanju u ekstrahepatičnim tkivima. Kako se nastavlja sinteza ketona i stanje progredira, koncentracija ketona u krvi se povećava, ketonemija postaje sve veća a puferi se istroše, u ovom trenutku ketoni se ne mogu neutralizirati nego se moraju odstraniti, što se događa urinom i dolazi do stanja koje se zove ketonurija.

Zbog razlika u izlučivanju putem bubrega, tzv. »bubrežni prag«, izlučivanje ketonskih tijela se razlikuje među djecom. Što znači da je mjerenje ketonurije nepouzdan način procjene stanja. Preferira se mjerenje ketonemije za procjenu stupnja acidoze (Botham KM, Harperova ilustrirana biokemija 2011.)

Daljnje povećanje ketona vodi u pravu metaboličku acidozu kada se i mehanizam odvodnje ketona urinom zasiti. Stanje metaboličke acidoze će pokrenuti respiracijski pufer kako bi acidozu ispravio. Dolazi do Kussmalovog disanja i tahipneje. Anionski manjak se povećava, bikarbonati se troše,

pH pada. Ketoni stvaraju acidozu, povećana razina vodikovih iona se smanjuje ulaskom u stanicu u zamjenom za ione kalija koji izlaze van pa je stanje: intracelularno – ketonska tijela, ekstraceluluarno – hiperkalijemija, hiperglikemija i acidoza. Provedena su istraživanja koja su dovela do otkrića o smanjenju migrena u pacijenata koji su u stanju gladovanja ušli u proces ketogeneze. Da bi se uistinu potvrdio blagotvoran učinak stanja ketogeneze na migrene, istraživanje se nastavilo propisivanjem ketogenične dijete te se ustanovio pad u napadajima. Pretpostavka procesa je povećanje mitohondrijskog metabolizma i njegov utjecaj na inflamaciju neuralnoga tkiva. (Di Lorenzo et al. 2014.)

b) Osmotska diureza

Ono što se očekuje u stanju hiperglikemije jest povećanje koncentracije glukoze iznad praga bubrega što uzrokuje glukozuriju. Glukoza osmotski djeluje navlačeći tekućinu u tubulima te se povećava i sama količina urina što dovodi do poliurije i dehidracije. Poput glukoze, i kalij ima svoju bubrežnu granicu koju prijeđe te se nakon prelaska »bubrežnog praga« počinje izlučivati uz glukozu i veliku količinu urina. Posljedica toga je ulazak u stanje hipokalijemije. U bubregu izlučivanje kalija dovodi do zadržavanja vodika. Kao rezultat toga nastaje: hipokalijemija, acidoza, dehidracija. Treba imati na umu da pacijenti s osmotskom diurezom gube također i natrij te magnezij i fosfat.

Istraživanja su pokazala kako, bez obzira na umjerenu ili tešku dehidraciju, pacijenti se javljaju s hipertenzijom. Samo sistoličkom ili i dijastoličkom (u pacijenata koji imaju i sistoličku hipertenziju). Iako se hipertenzija tijekom bolničkog liječenja smanjila, većina pacijenata je prilikom otpuštanja imala blagu hipertenziju. (Deeter et al. 2011.)

c) Glikogenoliza

Kao što smo naveli, u stanju energetskog disbalansa se odabiru prioriteti, u organizmu je taj prioritet mozak, a on preferira glukozu ili ketone. U procesu glikogenolize dolazi do rastavljanja glikogena, koji je zaliha (polimer) u jetri, u glukozu. Središnji organ ovog i ostalih postupaka je jetra. (Sharabi K et al. 2015.) Kemijske reakcije uključene u proces se odvijaju inače i u mišićnim stanicama, gdje se glukoza-6-fosfat i mala količina dobivene glukoze koriste isključivo u svrhu dobivanja ATP-a. Postupkom glikogenolize se dobije mala količina slobodne glukoze, skoro 90% čini glukoza-1-fosfat. Međutim kada dolazi do glikogenolize u jetri to je znak potrebe za glukozom

u krvi. Glikogen je razgranate strukture te se uz enzim glikogen-fosforilazu uklanja monomer, glukoza-1-fosfat. Glukoza-1-fosfat se uz pomoć enzima fosfoglukomutaze oblikuje u glukozu-6-fosfat. Ovaj korak je iznimno bitan jer omogućuje dobivanje glukoze uz pomoć glukoza-6-fosfataze (koje u mišiću nema) te dozvoljava dobivenoj glukozi da kroz GLUT2 kanale izađe iz jetre u krvni optok.

Reguliranje metabolizma glikogena se može podijeliti na alosteričku kontrolu te kovalentnu modifikaciju. (Bender DA, Harperova ilustrirana biokemija 2011.)

Alosterička kontrola u mišićima je AMP koji pokreće glikogenolizu kao odgovor na nedostatak ATP-a. Dok ATP i glukoza-6-fofat signaliziraju da postoji dovoljna količina energije te da proizvodnja glukoze nije potrebna. U jetri glukoza, ATP i glukoza-6-fosfat potiču sintezu glikogena djelujući negativno na enzim glikogen-fosforilazu. Kovalentna modifikacija je isključivo pod kontrolom hormona koji su odgovor na stanje organizma. Ako se u stanju stresa luči adrenalin, on isto kao i glukagon potiče glikogenolizu. Inzulin ju inhibira te potiče glikoneogenezu.

d) Glukoneogeneza

Glukoneogeneza je postupak dobivanja glukoze. Glukoneogenezom glukoza može ići u krvni optok ili se pohraniti u obliku glikogena, a "sastojci" za glukoneogenezu su takozvane glukogenične aminokiseline i glicerol, trigliceridi, piruvat i laktat.
Tkiva u kojima se zbiva glukoneogeneza su jetra i bubrezi. A u stanju gladovanja tu ulogu može preuzeti i tanko crijevo. (Bender DA, Harperova ilustrirana biokemija 2011.) Aminokiseline možemo podijeliti na ketogenične te glukogenične. Ketogenične aminokiseline su: leucin, izoleucin, lizin, fenilalanin, tirozin, triptofan, treonin.
Neke od glukogeničnih aminokiselina su: alanin, cistein, glicin, serin, aspargin, aspartat. Od svih glukogeničnih aminokiselina, alanin je ključna. Količina hepatičke glukoneogeneze iz alanina je daleko veća od ostalih aminokiselina. Kapacitet jetre za glukoneogenezu iz alanina se ne saturira dok koncentracije alanina ne dostignu čak 20-30 puta veću koncentraciju od svoje bazične.
Glukoneogeneza se zbiva u stanjima u kojima je potrebna kontrola razine šećera u krvi, što uključuje glad, post, različite dijete s niskim unosom ugljikohidrata i ekstremno vježbanje.
Glukoneogeneza je ubikvitaran proces koji se događa u jetri te manjim dijelom u kori bubrega.

Iz laktata, aminokiselina (poput alanina, glutamina) nastaje piruvat koji uz piruvat karboksilazu prelazi u oksaloacetat.

Ta reakcija se odvija u mitohondriju. Iz oksaloacetata nastaje fosfoenolpiruvat koji uz enzim enolazu prelazi u 2-fosfoglicerat. Fosfoglicerat-mutaza pretvara 2-fosfoglicerat u 3-fosfoglicerat, a kinaza to pretvori u 1,3-bisfosfoglicerat. Na tu molekulu djeluje enzim glicerolaldehidfosfat-dehidrogenaza te nastaje gliceraldehid-3-fosfat. Iz njega uz enzim aldolazu nastaje fruktoza 1,6-bisfosfat koji preko bisfosfataze prelazi u fruktoza-6-fosfat iz kojeg nastaje glukoza-6-fosfat uz pomoć enzima izomeraze. Poslijednji korak uključuje enzim glukoza-6-fosfatazu i nastajanje molekule glukoze.

Za nastajanje jedne molekule glukoze, potroši se 6 molekula ATP-a.

Regulacija glukoneogeneze se također odvija uz pomoć kovalentne i alosteričke modifikacije. Kovalentna modifikacija reverzibilnom fosforilacijom je izuzetno brz proces. Glukagon i adrenalin su osjetljivi na pad koncentracije glukoze u krvi. Ukoliko do toga dođe, u jetri će inducirati glukoneogenezu te inhibirati glikolizu tako što će doći do povećanja koncentracije cAMP-a. To povećanje će dovesti do fosforilacije i inaktivacije piruvat-kinaze. Glukagon i adrenalin utječu na koncentraciju fruktoza-2,6-bisfosfonata. (Bender DA, Harperova ilustrirana biokemija 2011.)

Alosterička modifikacija je trenutna. Acetil-CoA je alosterički aktivator piruvat karboksilaze. Ona u glukoneogenezi katalizira sintezu oksaloacetata iz piruvata. Povećanje koncentracije acetil-CoA dovodi i do promjene tercijarne strukture proteina. To znači, ako acetil-CoA nastaje iz piruvata, on osigurava opskrbu oksalacetatom i njegovu daljnju oksidaciju u ciklusu limunske kiseline, aktivacijom piruvat-karboksilaze. Aktivacija piruvat-karboksilaze i recipročna inhibicija piruvat-dehidrogenaze s acetil-CoA koji je nastao oksidacijom masnih kiselina djeluje na smanjenu oksidaciju piruvata te stimulaciju glukoneogeneze.

Tijekom prijelaza iz stanja sitosti u stanje gladovanja uzajamna povezanost tih dvaju enzima mijenja metaboličku sudbinu piruvata pa se u tkivu zamjenjuju reakcije glikolize i glukoneogeneze (Bender DA, Harperova ilustrirana biokemija 2011.)

e) Lipoliza

Masne stanice su tijekom evolucije zauzele izuzetno bitno mjesto upravo kao zaliha energije u stanju pomanjkanja hrane. Kao dokaz tome služe još plemena poput Khoisan u Južnoj Africi i Onge s Andamanskih otoka. Žene u tim plemenima imaju karakterističnu fizičku građu nađenu na popularnim paleolitskim figurama "Venus". Taj oblik građe tijela naziva se steatopigija i genetsko je obilježje koje karakterizira nakupljanje masti na bedrima i kukovima. Energetska vrijednost masti je 37 kJ/g. To znači da veću količinu energije tijelo pohranjuje u manjem volumenu kada tu količinu energije skladišti kao masno tkivo, u odnosu na volumen glikogena koji bi skladištio ekvivalentnu količinu energije. Iz tog razloga masno tkivo igra bitnu ulogu za dobivanje energije koje počinje procesom lipolize. Lipoliza je hormonski reguliran proces koji inzulin blokira, a glukagon, adrenalin i kortikosteroidi potiču djelujući preko hormon-osjetljive-lipaze. Vezanjem hormona na receptor počinju kaskadne reakcije stvaranja cAMP-a koji aktivira protein-kinazu da bi ona fosforilirala lipazu te iz triacilglicerola stvorila diacilglicerol i slobodnu masnu kiselinu. Iz diacilglicerola se stvore dvije slobodne masne kiseline. Te masne kiseline se aktiviraju u citosolu te vezane za albumin prenose krvotokom primarno do jetre i mišića. Tamo ih membranski prijenosni proteini „prebace“ u stanicu gdje se vežu na stanične proteine. (Botham KM, Harperova ilustrirana biokemija 2011.)

f) beta oksidacija masnih kiselina

Beta oksidacija je proces razgradnje masnih kiselina. U procesu dolazi do istodobnog odcjepljivanja 2 ugljika s molekule acil-CoA počevši s karboksilnog kraja. Lanac se kida između α (2) i β (3) ugljikovih atoma. Nastale jedinice od dva ugljikova atoma su acetil-CoA. Ukoliko dolazi do oksidacije masnih kiselina s neparnim brojem ugljikovih atoma nastat će acetil-CoA i propionil-CoA (ostatak koji sadrži tri ugljikova atoma). Oksidacija nezasićenih masnih kiselina se odvija putem promijenjene β -oksidacije. Acetil-CoA u tijelu služi za ulazak u ciklus limunske kiseline ili za stvaranje ketonskih tijela. (Botham KM, Harperova ilustrirana biokemija 2011.) Svaki ciklus se odvija u četiri stupnja:

1.oksidacija (u ovom koraku kao oksidans služi FAD)

2.hidracija

3.oksidacija (NAD+ je oksidans)

4.tioliza (CoA-SH)

6 KLINIČKI PREGLED I DIJAGNOSTIČKI KRITERIJI

Koža je suha sa smanjenim turgorom, topla, jezik je suh i obložen, usta su suha, disanje je ubrzano, a pri izdisaju se osjeti miris acetona ili miris po voću – već ovi simptomi bacaju sumnju na dijagnozu. Uz tahipneju karakteristična je i tahikardija i hipotenzija te upale oči. Anamnezu simptoma dijabetesa tipa I uzimamo od roditelja ako dijete u ovom stanju dođe bez dijagnoze. Klasični simptomi za koje pitamo su poliurija, polidipsija, polifagija i gubitak na težini. Laboratorijski nalazi: hiperglikemija, glukozurija, ketonemija i ketonurija te manjak ukupne količine kalija. U razmatranju kriterija za DKA u obzir se uzimaju vrijednosti pH, koncentracija glukoze u plazmi, ketoni u urinu, ketoni u serumu, serumski bikarbonati, anionski manjak, osmolarnost seruma i alteracije u neurološkom statusu.

Diagnostic criteria for DKA

	DKA		
	Mild	Moderate	Severe
Plasma glucose(mg/dl)	More than 250	More than 250	More than 250
Arterial PH	7.25 – 7.30	7.00 – 7.24	Less than 7.00
Serum bicarbonate(mEq/L)	15 - 18	10 - 14	Less than 10
Urine ketones	+ve	+ve	+ve
Serum ketones	+ve	+ve	+ve
Effective serum osmolality(mOsm/kg)	Variable	Variable	Variable
Anion gap	More than 10	More than 12	More than 12
Alteration in sensoria	Alert	Alert / drowsy	Stupor / coma

Slika 2: Dijagnostički kriteriji dijabetičke ketoacidoze, preuzeto sa http://slideplayer.com/slide/6405800/

7 EPIDEMIOLOGIJA

U većini zapadnih zemalja 90% dijabetesa u djece i adolescenata je DM I, a preko pola pacijenata je dijagnosticirano prije navršene 15. godine. Populacija pod rizikom, pogotovo u peripubertalnom razdoblju oboli i od DM II. DM II postaje čak i sve češći u adolescenata. Incidencija DM I varira u svijetu te po prikupljenim podatcima prema ISPAD smjernicama incidencija je najveća u Finskoj sa 64 na 100.000 stanovnika godišnje. a najniža incidencija je u Kini s 0.1 u 100.000 godišnje. U Hrvatskoj je incidencija oko 9 na 100.000 i godišnje se zabilježi oko 100 novih slučajeva. (Dumić M, Mardešić 2013). Uz statistiku incidencija uočio se i pik dijagnosticiranja novih slučajeva u zimskim mjesecima. Podložnost DM I se povezuje s brojnim genskim lokusima. Predvodnici su HLA geni s 40% familijarne povezanosti, međutim u obzir se uzimaju i određene kombinacije alela na DRB1, DQA1 i DQB1 lokusu.

Kao što je već spomenuto, enterovirusi se povezuju uz stvaranje protutijela koja uništavaju beta stanice. (Beyerlein A et al. 2016.)

Obiteljska povezanost je teška za izračunati, ali je uočeno da je rizik dobivanja DM I među jednojajčanim blizancima 36%. Uočeno je i da je bolest dostupnija ukoliko otac boluje (3.6%-8.5%) nego majka (1.3%-3.6%). (Global IDF/ISPAD Guideline for Diabetes in Childhood and Adolescence. 2011.)

Istraživanje epidemiologije DKA-a pokazalo je varijabilnost od 10%-70% u vrijeme dijagnosticiranja DM I. Uočena varijacija u zemljama je povezana s incidencijom DM I u zajednici te organizacijom zdravstvenog sustava. Broj rekurentnih DKA-a također ovisi o organizaciji zdravstvenog sustava i incidenciji DM I te socioekonomskom stanju. (Rosenbloom AL, 2010.)

Istraživanja vezana uz organizaciju zdravstvenoga sustava su provedena. Tražila se povezanost socioekonomskih faktora i njihove povezanosti uz DKA. U Americi, Virginia, ustanovljeno je da više Afroamerikanaca dolazi u stanju DKA-a, kao i više korisnika određenih zdravstvenih osiguranja – Medicaid/CHIPS insurance. (Lewis KR et al. 2014.)

8 LIJEČENJE

Tokom godina rađene su mnoge studije o liječenju djece s ketoacidozom kako bi se ustanovio najlakši način liječenja koji bi ubrzao oporavak, smanjio vrijeme boravka u jedinici intenzivnog liječenja te time i smanjio troškove liječenja. Epizoda ketoacidoze koja se liječi u jedinici intenzivnog liječenja u Americi u prosjeku košta $ 10.000. (Shankar V et al. 2007.)

Liječenje ketoacidoze se u KBC Zagreb odvija prema ISPAD smjernicama. Prema smjernicama preporučeno liječenje je:

8.1 Hitna procjena

- Klinička evaluacija za potvrdu dijagnoze i utvrđivanje uzroka. Traženje dokaza postojanja infekcije;
- Vaganje pacijenta za korištenje tjelesne težine u daljnjim procjenama.
- Procijeniti stupanj dehidracije;
- *Glasgow coma scale* (GCS) za utvrđivanje stanja svijesti;
- Uzimanje uzoraka krvi za laboratorijsku procjenu serumske ili plazma glukoze, elektrolita (uključujući bikarbonate ili totalni TCO2), koncentraciju uree u krvi, kreatinin, osmolalnost, venski pH (ili arterijski pH u kritičnih pacijenata), pCO2, hemoglobin, hematokrit, koncentraciju kalcija, fosfora i magnezija. Uzrok povišenih bijelih krvnih stanice je češće povezan sa stresom nego s infekcijom;
- Testirati urin ili krv na prisutnost ketona;
- Ukoliko postoji klinički znak infekcije uzeti uzorke krvi, urina i bris grla za kulturu;

Ako laboratorijski nalazi koncentracije kalija kasne, treba se napraviti EKG za bazičnu procjenu statusa kalija.

8.2 **Suportivne mjere** obuhvaćaju:

- Osiguranje dišnih putova i postavljanje nazogastrične sonde uz konstantu sukciju do ispražnjenja želučanog sadržaja da bi se izbjegla aspiracija istoga u pacijenata u nesvijesti ili poremećenog mentalnog statusa;
- Postavljanje perifernog IV katetera za prikladno i bezbolno repetitivno uzimanje krvi.
- Postavljanje kardijalnog monitora za neprekinuto EKG mjerenje koje omogućuje procjenu T-valova za dokaz hiperkalijemije ili hipokalijemije;
- Davanje kisika pacijentu s teškim cirkulatornim pogoršanjem ili pacijentu u šoku;
- Davanje antibiotika febrilnim pacijentima nakon dobivanja odgovarajućih kultura tjelesnih tekućina;
- Kateterizirati mokraćni mjehur ukoliko je dijete u nesvijesti ili u nemogućnosti pražnjenja na zahtjev (npr. Dojenčad i jako bolesna mlada djeca);

8.3 Nadoknada tekućine i soli

- Za pacijente s izuzetnom volumnom deplecijom koji nisu u šoku. volumna ekspanzija (resuscitacija) treba početi odmah s 0.9%-tnim NaCl-om za obnavljanje periferne cirkulacije;
- Volumen i brzina administracije ovisi o cirkulatornom statusu i, u slučajevima gdje je to klinički indicirano, volumen koji se tipično unese je 10 ml/kg/h oko 1-2 sata. Isti se može ponoviti po potrebi da se osigura stabilni cirkulatorni status;
- U rijetkih pacijenata s DKA-om koji se prezentiraju u šoku ili teškom cirkulatornom kolapsu, potrebno je brzo povratiti cirkulirajući volumen izotoničnom otopinom 20 ml/kg bolusom u što kraćem vremenu preko kanile velikoga promjera. Ponoviti po potrebi uz pažljivo revidiranje nakon svakog bolusa;
- Intraoselani pristup se treba uzeti u obzir ako su prethodni multipli pokušaji IV pristupa bili neuspješni;
- Kontrola fluida (dopuna deficita) se izvodi infuzijom 0.9%-tnim NaCl-om na barem 4-6 sati. Nakon toga vremena deficit se treba sanirati solucijom koja ima toničnost jednaku ili veću od 0.45%-tnog NaCl-a s dodanim KCl-om, K3PO4 ili kalijevim acetatom;

- Brzina fluida (IV i oralna) se treba računati da rehidrira ravnomjerno preko 48 sati;
- Volumen održavanja se mjeri po tjelesnoj težini;
- Pošto je težina dehidracije teška za odrediti i često je podcijenjena ili precijenjena, potrebna je infuzija tekućina svakodnevno pri brzini koja rijetko prelazi 1.5-2 puta uobičajene doze dnevnog održavanja temeljenog na dobi, težini ili tjelesnoj površini;
- Gubitak tekućina urinom se ne bi trebao rutinski dodavati u kalkulaciju za volumen infuzijske tekućine, ali može biti preporučljiv u nekim rijetkim situacijama;
- Kada se oralni unos tekućina tolerira, IV unos se treba reducirati prema tome, tako da totalni unos tekućina po satu ne prelazi kalkulirani rehidracijski volumen po satu;
- Moguća je potreba za povećanjem kalija ukoliko je serumski kalij nizak i ne raste odgovarajuće kako koncentracija glukoze u plazmi opada;

8.4 Inzulinska terapija

Tokom godina. istraživanja su dovela do brojnih saznanja i zaključaka. Genetička istraživanja su potvrdila povezanost uz određene alele. Farmakološka ispitivanja su pokazala kako je u skupine liječene inzulinom glarginom (12 ispitanika) u usporedbi sa standardnom skupinom (59 ispitanika) brzina ispravljanja acidoze kao i vrijeme hospitalizacije u jedinici intenzivnog liječenja kraća u skupine liječene inzulinom glarginom (Venkat Shankar et al. 2007.)

- Krenuti infuzijom inzulina 1-2 sata nakon početka davanja fluida;
- Korekcija inzulinske deficijencije;
- Doze: 0,1 jedinica/kg/sat;
- Put administracije IV;
- IV bolus je nepotreban i ne bi se trebao aplicirati na početku terapije;
- Doza inzulina bi trebala ostati 0,1 jedinica/kg/sat barem do razrješenja DKA-a (pH > 7.30, bikarbonati > 15 mmol/L i/ili zatvaranje anionskog manjka) što nepromjenjivo traje duže od normalizacije glukoze u krvi;
- Ako pacijent demonstrira osjetljivost na inzulin (npr. neka mlađa djeca s DKA-om i pacijenti s HHS-om) doza se može smanjiti na 0,05 jedinica/kg/sat ili manje, pod pretpostavkom da se metablička acidoza nastavlja rješavati;

- Tijekom incijalne volumne ekspanzije koncentracija glukoze u plazmi strmo opada; nakon toga koncentracija glukoze u plazmi pada 2-5 mmol/L/h, ovisno o vremenu i količini administrirane glukoze;
- Za preveniranje neopravdano brzog snižavanja koncentracije glukoze u plazmi i hipoglikemije, 5%-tna glukoza se treba dodati IV tekućini (npr. 5%-tna glukoza u 0.45%-tni NaCl-u) kada koncentracija glukoze u plazmi opadne na 14-17 mmol/L (250-300 mg/dL), ili ranije ukoliko je pad strmoglav;
- Moguće je da će biti potrebno aplicirati 10%-tnu ili čak 12,5%-tnu dekstrozu da se prevenira hipoglikemija uz kontinuiranu infuziju inzulina da se korigira metabolička acidoza;
- Ukoliko koncentracija glukoze počne opadati izuzetno brzo (> 5 mmol/L/h) nakon inicijalne ekspanzije volumenom, treba uzeti u obzir davanje glukoze prije nego koncentracija glukoze u plazmi padne na 17 mmol/L;
- Ako se biokemijski elementi DKA-a (pH, anionski manjak) ne poprave, preispitati pacijenta, pregledati terapiju inzulinom i uzeti u obzir druge moguće uzroke smanjenog odgovora na inzulin (npr. infekcija, greška u preparaciji inzulina).

8.5 Nadoknada kalija

- Nadokada je potrebna bez obzira na koncentraciju serumskog kalija;
- Ako je pacijent hipokalijemičan, treba krenuti s nadoknadom kalija u vrijeme inicijalne nadoknade volumena, prije početka inzulinske terapije. Inače započeti nadokadu kalija nakon inicijalne nadoknade volumena i istovremeno s početkom davanja inzulinske terapije. Ako je pacijent hiperkalijemičan, treba odgoditi nadoknadu kalija do nalaza urina;
- Ukoliko nalazi koncentracije kalija nisu mogući odmah, treba napraviti EKG da pomogne u determinaciji ima li dijete hiperkalijemiju ili hipokalijemiju; izravnavanje T-vala, širi QT-interval i pojava U-vala indicira da se radi o hipokalijemiji; visoki, simetrični T-valovi i uski QT-interval su znak hiperkalijemije;
- Početna doza kalija bi trebala biti 40 mmol/L ;
- Ako se daje s početnom volumnom ekspanzijom, daje se 20 mmol/L ;
- Kalij se treba davati IV kao kalijev-fosfat ili kalijev-acetat;

- Ako hipokalijemija perzistira uz maksimalnu brzinu nadoknade tada treba smanjiti brzinu infuzije glukoze.

8.6 Fosfati

- Studije nisu pokazale klinički benefit nadoknade fosfata;
- Tretirati se treba teška hipofosfatemija uz neobjašnjivu slabost;
- Kalijevi fosfati se mogu sigurno upotrebljavati kao alternativa ili u kombinaciji uz kalijev-klorid i kalijev-acetat pod uvjetom pažljivog praćenja seruma. Kalcij se obnavlja da se izbjegne hipokalcemija.

.

8.7 Acidoza

- Bikarbonati se rutinski ne administriraju, ali u rijetkim slučajevima koji se prezentiraju kritičnim stanjem s teškom acidemijom i stanjem šoka, moglo bi biti korisno upotrijebiti bikarbonate;
- Ako se smatra da su bikarbonati obavezni, oprezno treba dati 1-2 mmol/kg preko 60 minuta.

8.8 Uvođenje oralnih fluida i tranzicija u supkutano davanje injekcija inzulina

- Oralni fluidi se uvode samo kada je došlo do značajnog kliničkog poboljšanja (blaga acidoza/ketoza mogu još biti prisutne);
- Prilikom davanja oralnih fluida smanjuje se davanje IV fluida;
- Da se spriječi povratna hiperglikemija. Prva SC injekcija se treba dati 15-30 minuta (uz brzo-djelujući inzulin) ili 1-2 sata (uz regularni inzulin) prije kraja infuzije inzulina da se dozvoli dovoljno vremena za apsorpciju inzulina.

8.9 Cerebralni edem

Upozoravajući znakovi su:

- Glavobolja i bradikardija;
- Promjene neurološkog statusa;
- Specifični neurološki znakovi (npr. nereaktibilne pupile, paralize kranijalnih živaca);
- Povišenje krvnog tlaka;
- Smanjena saturacija krvi.

Liječenje cerebralnog edema:

- Krenuti s liječenjem čim se postavi sumnja;
- Smanjiti brzinu nadoknade tekućine za 1/3;
- Dati manitol 0,5-1 g/kg IV preko 20 minuta i ponoviti ako nema odgovora unutar 30 minuta do 2 sata;
- Elevacija gornjeg dijela kreveta, intubacija po potrebi;
- Nakon početka liječenja cerebralnog edema potrebno je napraviti CT da se isključe drugi mogući intracerebralni uzroci neurološkog pogoršanja (otprilike 10%) poput tromboze ili hemoragije.

8.10 Klinički i bioklinički monitoring

- Svaki sat (ili češće po potrebi) provjera vitalnih znakova (HR, RR, BP);
- Svaki sat (ili češće po potrebi) neurološka provjera (GSC) mogućih znakova cerebralnog edema;
- Svaki sat (ili češće po potrebi) točan volumni *input* i *output*;
- Koncentracija glukoze u kapilarnoj krvi se treba mjeriti svaki sat;
- Laboratorijski testovi: serumski elektroliti, glukoza, BUN, kalcij, magnezij, fosfor, hematokrit se trebaju ponavljati svaka 2 do 4 sata ili češće ukoliko je u težim slučajevima klinički indicirano;
- Ketone iz urina dok ne nestanu ili koncentracija β-hidroksibutirata u krvi (kapilarna krv ili serum). ukoliko je dostupno, ponoviti svaka 2 sata.

(Global IDF/ISPAD Guideline for Diabetes in Childhood and Adolescence, 2011.)

9 RIJETKE KOMPLIKACIJE DIJABETIČKE KETOACIDOZE ILI NJEZINA LIJEČENJA

9.1 Cerebralni edem

Većina djece koja se prezentira s DKA-om ima određeni stupanj poremećaja svijesti. Do poremećaja svijesti najčešće dolazi zbog acidoze ili hiperosmolarnosti. Određene studije su dokazale da većina djece u DKA-u razvije cerebralni edem (Glaser N 2009.), međutim supklinički oblik, prosječno 0,5%-1% djece razvije klinički cerebralni edem. (Edge et al. 2001.) Nastajanje cerebralnog edema se osim stanja povezanih s DKA-om povezivalo i s prebrzom infuzijom tekućine prilikom resuscitacije. Međutim daljnjim istraživanjem se pokazalo da jedini način dobivanja cerebralnog edema koji je bio povezan uz liječenje je bila administracija bikarbonata. (Glaser N et al. 2001.) Vjeruje se da edem vezan uz DKA nastaje primarno ishemijskom ozljedom neurona, koju prati reperfuzijska ozljeda prilikom liječenja. (Bialo SR et al. 2015.)

9.2 Poremćaji koagulacije

Kliničke studije rađene u odraslih s DM I i u djece oboljele od DM I su dokazale da postoje poremećaji koagulacije poput povećane aktivacije trombocita, fibrinolitičke aktivacije te endotelijalne aktivacije. (Ileri NS et al. 1999.) U DKA-u se također našlo i povećanje razine CRP-a i upalnih citokina (IL-6, IL-1 β, TNF-α) i aktivacije komplementa. (Foster JR et al. 2011.) Takvo stanje pojačanih upalnih parametara i poremećaja normalne koagulacije može u stanju DKA-a pacijenta dovesti do povećanja rizika za nastanak tromboze te infarkta. (Bialo SR et al. 2011.)

a) Duboka venska tromboza

Pacijenti u DKA-u imaju povećan rizik razvoja DVT-a usred postavljanja centralnog venskog katetera prilikom hitnog liječenja u intenzivnoj skrbi. (Worly JM et al. 2004.)

Više čimbenika djeluje na nastanak DVT-a, krenuvši od šoka koje tijelo proživi u ketoacidozi, zatim teška dehidracija koja pokrene koagulacijsku kaskadu te uzrokuje vensku stazu, te konačno poremećena koagulacija zbog stanja hiperkoagulabilnosti u DKA-u (Bialo SR et al. 2011). Gutierrez et al. je prvi rad objavljen o hiperkoagulabilnosti. Radilo se o slučaj-kontrola studiji koja

je utvrdila da pacijenti bez DM ili DKA-a s centralnim venskim kateterom neće razviti DVT (0 od 16 ispitanika) za razliku od pacijenata s DM-om i DKA-om od kojih je 4 od 8 s centralnim venskim kateterom razvilo duboku vensku trombozu. (Gutierrez et al. 2003.) Do sličnih zaključaka se došlo i u retrospektivnoj kohortnoj studiji. (Worly et al. 2004.) Zaključeno je da se djeca s DKA-om i DVT-om trebaju liječiti niskomolekularnim heparinom. Liječenje se odvija dok se ultrazvukom ne potvrdi nestanak DVT-a.

b) Cerebralna venska tromboza

Incidencija je niska, 0,67 u 100.000 djece godišnje. (de Veber et al. 2001.) Centralna venska tromboza se u literaturi povezanoj s dječjim DKA-om spominje dva puta (Bialo SR et al. 2015.). Prvi *case report* je uključivao petogodišnju djevojčicu s DM I i DKA-om te teškim neurološkim poremećajima. (Keane et al. 2002.) Na CT-u se u sinusu rectusu te veni Galeni uočila tromboza s ishemičkim promjenama u talamusu. Djevojčicu su odmah stavili na antikoagulantnu terapiju koju je koristila 3 mjeseca. Drugi slučaj je također *case report* o dječaku od 8 godina koji se prezentirao teškim DKA-om kao prvom manifestacijom DM I (Sasiadek MJ et al. 2006). Neuorološki status mu se s vremenom pogoršavao, a CT je pokazao trombozu superiornog sagitalnog sinusa i vene Galeni te velika infarcirana područja na objema hemisferama. Za ovaj slučaj nisu dostupne druge informacije. (Bialo SR et al. 2011.)

c) Infarkt

Infarkt mozga čini 10% intracerebralnih komplikacija DKA-a. Infarkti mogu i ne moraju biti povezani s cerebralnim edemom (Rosenbloom AL et al. 1990.) kao što smo već spomenuli, pacijenti s DKA-om su u hiperkoagulabilnom stanju te pod povećanim rizikom ishemijske ozljede i hemoragije zbog hipoksije i vaskularne ozljede (Foster JR et al. 2011.) problem je u dijagnozi infarkta zbog izraženih neuroloških simptoma u ovome stanju kao i laboratorijskih nalaza. (Ho J et al. 2005.) Rani znakovi ozljede CNS-a su nespecifični, poput glavobolje, konfuznosti, letargije i neočekivanih promjena srčanog ritma ili tlaka. (Singhal AB et al. 2013.) Infarkt se, međutim, može dijagnosticirati ukoliko se radi o fokalnom neurološkom ispadu. To se događa u manje od 30% pacijenata koji dobiju infarkt u epizodi DKA-a. (Foster JR et al. 2011.) Arterijski ishemijski i hemoragijski infarkti su dokumentirani u djece s DKA-om na različitim područjima mozga. (Bialo SR et al. 2011.)

9.3 Rabdomioliza

Rabdomioliza je razgradnja skeletnog mišića, to vodi u curenje komponenti stanica što uzrokuje bol u mišićima, slabost, i potencijalno, akutno bubrežno zatajenje. (Mannix RP et al. 2006.) Najčešći razlozi rabdomiolize u djece uključuju virusne miozitise, traume, lijekove i neotkrivene metaboličke bolesti. Iako se rabdomioliza češće pojavljuje u HHS dokumentirana je i u DKA. (Casteels K et al. 2003.) Rabdomioliza je često i supklinička, faktori rizika su nizak pH i visoka koncentracija glukoze u serumu, BUN, kreatinin, natrij i osmolarnost. (Wang LM et al.1994.) Mehanizam nastanka nije u potpunosti jasan iako se pretpostavlja da je posljedica promjene elektrolita i koncentracije glukoze kombinirano s prisutnošću inzulina. (Finberg L et al. 1959.) Ove promjene mogu voditi do povećanja intracelularnog kalcija koji može aktivirati proteazu i dovesti do curenja mišićne stanice. (Bialo SR et al. 2011.)

9.4 Plućne komplikacije

a)Pneumomedijastinum

Izrazito rijedak događaj uslijed rupture alveola zbog promjene u gradijentu tlakova u alveolama. (Schulman A et al. 1982.) Pacijenti s DKA-om su u većem riziku razvoja pneumomedijastinuma zbog povraćanja i Kussmalovog disanja koje može povećati alveolarni tlak i na 30 mmHg. (Pooyan P et al. 2004.) U slučajevima pneumomedijastinuma u pacijenata s DKA-om se uočilo da je učestalost u muškog spola veća (71%). (Pooyan P et al.2004.) Svi pacijenti su bili u stanju teške acidoze i respiratorne kompenzacije u hiperpneji koja je mehanizam razvoja pneumomedijastinuma. Komplikacije mogu biti pneumotoraks, pneumoperikard koji može dovesti do tamponade. (Bialo SR et al. 2011.) Simptomi pneumomedijastinuma su dispneja i bol u prsima, iako mnogi mogu biti asimptomatski pri čemu nalaz pneumomedijastinuma bude slučajan. (Weathers LS et al. 1995.) Liječenje pneumomedijastinuma često nije potrebno zbog spontane resorpcije zraka. (Bullaboy CA et al. 1989.)

b) Pulmonalni edem

Edem je još jedna rijetka komplikacija DKA-a. (Perez Rueda et al. 1988.) S obzirom da edem može biti supklinički Hoffman et al. (Hoffman WH et al. 1998.) su napravili studiju u kojoj su snimali CT djeci s DKA-om 6-8 sati po početku liječenja te prilikom otpusta iz bolnice. Uočili su pulmonalne hiperdenzitete u DKA-u koji su se pogoršavali tijekom liječenja te spontanu regresiju istoga prije otpusta. Nastanak edema se povezuje s povećanjem koloidnog osmotskog tlaka u kapilarama prilikom liječenja s IV 0,45%-tnom otopinom NaCl-a. (Fein IA et al. 1982.) Konkomitantan pad hematokrita i pad koloidnoga tlaka podupire davanje fluida. Hoffman et al. su također pronašli negativnu korelaciju između hiperdenziteta pluća i hematokrita, što ide u prilog ovom mehanizmu nastanka edema. (Hoffman WH et al. 1998.)

Problem u liječenju se javlja usred očitih kontradikcija. Edem se treba liječiti restrikcijom tekućine, dok DKA treba znatan unos tekućine za korekciju hipovolemije. (Breidbart S et al. 1978.) Pulmonalni edem je rijetka komplikacija s malo opisanih slučajeva i njihovih ishoda. Iako su se u svim opisanim slučajevima djeca oporavila. (Buckhingam BA et al. 1981.)

9.5 Gastrointestinalne komplikacije

a) Akutni pankreatitis

Incidencija akutnog pankreatitisa u djece s DKA-om je 2%. (Haddad NG et al. 2004.) Dijagnoza može biti izrazito teška kada se govori o istovremenom akutnom pankreatitisu i DKA-u, abdominalna bol je uobičajeni simptom DKA-a kao i nespecifično povećanje razina lipaze i amilaze. (Bialo SR et al. 2011) Liječenje akutnog pankreatitisa tokom DKA-a uključuje terapiju IV fluidima pošto se pankreatitis pogoršava s napretkom hipovolemije. (Nair S et al. 2000.)

9.6 Kognitivne posljedice

Studije su pokazale da, bez obzira na odsutnost simptoma koji bi ukazivali na cerebralnu ozljedu, djeca koja su imala barem jednu epizodu DKA-a su imala znatno manju sposobnost prisjećanja događaja povezanih sa specifičnim detaljima, bojama i prostorom. U studiji je vrijeme koje je prošlo od zadnje epizode DKA-a znatno variralo što je omogućilo da se uoči pogoršanje kognitivnih sposobnosti s godinama. Ova studija je također došla do bitnih zaključaka poput onoga da su reducirane kognitivne sposobnosti povezane uz muški spol, mlađu dob prilikom dijagnoze DM-a i teškom hipoglikemijom. (Yonelinas AP et al. 2002.) Autori pretpostavljaju da je uzrok ovome s cerebralnim edemom povezana hipoksična/ishemična ozljeda hipokampusa. (Raman L et al. 2005.)

10 KETOACIDOZA U DJECE LIJEČENE U JEDINICI INTENZIVNOG LIJEČENJA

Uzroci ketoacidoze mogu biti brojne bolesti, kao i ekscesivno gladovanje u starije djece. Organizam dojenčeta nije dovoljno zreo da bi stvarao ketonska tijela, što znači da ukoliko ih se nađe, te male količine ukazuju na ozbiljno oštećenje zdravlja. Ketoacidoza, kao životno ugrožavajuće stanje, primarno se liječi u jedinici intenzivnog liječenja. Samo liječenje je kompleksno i skupo, a svaki slučaj je individualan, stoga pristup liječenju treba biti dobro kalkuliran. Najveće značenje se pridaje nadoknadi volumena, rješavanju elektrolitskog disbalansa te izlasku iz stanja acidoze uz reguliranje koncentracije glukoze u krvi, inzulina i kalija. Kalij izlazi iz stanica u zamjenu za vodik kao mehanizam kompenzacije acidoze. Dijete koje ima barem jednu epizodu ketoacidoze je u velikoj opasnosti od popratnih komplikacija tog stanja. Neke komplikacije su akutne, poput pulmonalnog edema ili pneumomedijastinuma, te često dolazi do njihova slučajnog otkrivanja i samorezolucije. Druge komplikacije će ostaviti posljedice i pogoršavati se s vremenom, poput kognitivnih sposobnosti djece koja su imala barem jednu epizodu ketoacidoze. Međutim postoje komplikacije koje mogu nastati kao posljedica liječenja, te dijete koje se pokušava izvesti iz jedne životno ugrožavajuće situacije time uvesti u drugu životno ugrožavajuću situaciju. Primjer takve komplikacije je cerebralni edem. Izazovi liječenja ketoacidoze u JIL-u su puno šireg opsega, nekada komplikacije ketoacidoze poput edema i sama ketoacidoza dovode do velikih problema u liječenju. Edem može životno ugroziti pacijenta i treba se uvesti restrikcija tekućine, a ketoacidoza pacijenta već životno ugrožava i neizbježno je liječenje hipovolemije fluidima. Uložio se veliki trud u znanosti kako bi se istražio najpovoljniji način liječenja ketoacidoze, u što kraćem vremenu, uz što manje komplikacija te, ako nastanu komplikacije, njihovo liječenje ili odabir prioriteta. Međutim, uz navedene probleme i komplikacije, bez obzira na smjernice, može se lako zaključiti da je stanje ketoacidoze teško za liječiti i bez komplikacija, a ako one nastupe najteži teret ostaje na liječniku koji treba odabrati najbolju metodu koja može činiti neizmjernu razliku u brzini oporavka te općenitom zdravstvenom stanju pacijenta.

11 ZAHVALE

Najviše se zahvaljujem obitelji na njihovom strpljenju i pružanju podrške tijekom studija.

Zahvaljujem se mentoru doc.dr.sc. Mariu Ćuku na razumijevanju i strpljenju te susretljivosti prilikom pisanja ovoga rada.

12 LITERATURA

1) Amphetamine-Like Analogues in Diabetes: Speeding towards Ketogenesis dostupno na : http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4417573/
2) Arlan L Rosenbloom (2010) The Management of Diabetic Ketoacidosis in Children
3) Barić I (2013) Poremećaji ketolize (Nasljedne metaboličke bolesti). U Mardešić D i sur., Pedijatrija (8. dopunjeno izdanje), Zagreb, školska knjiga
4) Barić I (2013.) Poremećaji razgradnje aminokiselina razgrananog lanca (Nasljedne metaboličke bolesti). U Mardešić D i sur., Pedijatrija (8. dopunjeno izdanje), Zagreb, školska knjiga
5) Bender DA (2011) Ciklus limunske kiseline: razgradnja acetil-CoA. U Murray RK, Bender DA, Botham KM, Kennelly PJ, Rodwell VW, Weil AP, Lovrić J (Ur.), Sertić J (Ur.) Harperova ilustrirana biokemija (dvadeset osmo izdanje) Zagreb, Medicinska naklada
6) Bender DA (2011) Glukoneogeneza i kontrola koncentracije glukoze u krvi. U Murray RK, Bender DA, Botham KM, Kennelly PJ, Rodwell VW, Weil AP, Lovrić J (Ur.), Sertić J (Ur.) Harperova ilustrirana biokemija (dvadeset osmo izdanje) Zagreb, Medicinska naklada
7) Beyerlein A, Donnachie E, Jergens S, Ziegler AG (2016) Infections in Early Life and Development of Type 1 Diabetes dostupno na : http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=2518250
8) Bialo SR,Agrawal S, Boney CM, Quintos JB (2015.) Rare complications of pediatric diabetic ketoacidosis
9) Botham KM, Mayes PA (2011) Oksidacija masnih kiselina: ketogeneza. U Murray RK, Bender DA, Botham KM, Kennelly PJ, Rodwell VW, Weil AP, Lovrić J (Ur.), Sertić J (Ur.) Harperova ilustrirana biokemija (dvadeset osmo izdanje) Zagreb, Medicinska naklada
10) Botham KM, Mayes PA (2011) Prijenos i pohrana lipida U Murray RK, Bender DA, Botham KM, Kennelly PJ, Rodwell VW, Weil AP, Lovrić J (Ur.), Sertić J (Ur.) Harperova ilustrirana biokemija (dvadeset osmo izdanje) Zagreb, Medicinska naklada
11) Breidbart S, Singer L, St Louis Y, Saenger P, Adult respiratory distress syndrome in an adolescent with diabetic ketoacidosis. J Pediatr 1987; 111: 736-738 [PMID: 3117997]
12) Buckingham BA, Roe TF, Yoon JW. Rhabdomyolysis in diabetic ketoacidosis. Am J Dis Child 1981; 135: 352-354 [PMID:6782859]

13) Bullaboy CA, Jennings RB, Johnson DH, Coulson JD, Young LW, Wood BP. Radiological case of the month.Pneumomediastinum and subcutaneous emphysema caused by diabetic hyperpnea. Am J Dis Child 1989; 143: 93-94 [PMID:2910052]
14) Chiasson JL, Aris-Jilwan N, Bélanger R, Bertrand S, Beauregard H, Ékoé JM,Fournier H, Havrankova J (2003) Diagnosis and treatment of diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state Dostupno na : http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC151994/
15) Deeter KH, Roberts JS, Bradford H. Richards T, Shaw D, Marro K, Chiu H, Pihoker C, Lynn A, Vavilala MS (2011) Hypertension despite dehydration during severe pediatric diabetic ketoacidosis
16) deVeber G, Andrew M, Adams C, Bjornson B, Booth F,Buckley DJ, Camfield CS, David M, Humphreys P, Langevin P, MacDonald EA, Gillett J, Meaney B, Shevell M, Sinclair DB, Yager J. Cerebral sinovenous thrombosis in children. N Engl J Med 2001; 345: 417-423 [PMID: 11496852 DOI: 10.1056/NEJM200108093450604]
17) Dijagnostički kriteriji dijabetičke ketoacidoze, slika 2, preuzeto sa http://slideplayer.com/slide/6405800/ i dostupno na http://images.slideplayer.com/22/6405800/slides/slide_3.jpg
18) Dumić M (2013) Dijabetes melitus (Bolesti endokrinog sustava). U Mardešić D i sur., Pedijatrija (8. dopunjeno izdanje), Zagreb, Školska knjiga
19) Edge JA, Hawkins MM, Winter DL, Dunger DB (2001) The risk and outcome of cerebral oedema developing during diabetic ketoacidosis. Arch Dis Child 2001; 85: 16-22 [PMID: 11420189]
20) Fein IA, Rachow EC, Sprung CL, Grodman R. Relation of colloid osmotic pressure to arterial hypoxemia and cerebral edema during crystalloid volume loading of patients with diabetic ketoacidosis. Ann Intern Med 1982; 96: 570-575 [PMID: 6803635]
21) Finberg L, Luttrell C, Redd H. Pathogenesis of lesions in thenervous system in hypernatremic states. II. Experimental studies of gross anatomic changes and alterations of chemical composition of the tissues. Pediatrics 1959; 23: 46-53 [PMID:13613863]
22) Foster JR, Morrison G, Fraser DD. (2011.) Diabetic ketoacidosis associated stroke in children and youth. Stroke Res Treat; 2011: 219706 [PMID: 21423557 DOI: 10.4061/2011/219706]

23) Glaser N (2009) Cerebral injury and cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis: could cerebral ischemia and reperfusion injury be involved? Pediatr Diabetes 2009; 10: 534-541 [PMID:19821944 DOI: 10.1111/j.1399-5448.2009.00511.x]
24) Glaser N, Barnett P, McCaslin I, Nelson D, Trainor J, Louie J, Kaufman F, Quayle K, Roback M, Malley R, Kuppermann N; Pediatric Emergency Medicine Collaborative Research Committee of the American Academy of Pediatrics. Risk factors for cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. The Pediatric Emergency Medicine Collaborative Research Committee of the American Academy of Pediatrics.
25) Global IDF/ISPAD Guideline for Diabetes in Childhood and Adolescence .(2011) International federation
26) Gutierrez JA, Bagatell R, Samson MP, Theodorou AA, Berg RA. Femoral central venous catheter-associated deep venous thrombosis in children with diabetic ketoacidosis. Crit Care Med 2003; 31: 80-83 [PMID:12544997DOI:10.1097/01.CCM.0000037163.14383.D0]
27) Haddad NG, Croffie JM, Eugster EA. Pancreatic enzyme elevations in children with diabetic ketoacidosis. J Pediatr 2004; 145: 122-124 [PMID: 15238920 DOI: 10.1016/j.jpeds.2004.03.050]
28) Ho J, Pacaud D, Hill MD, Ross C, Hamiwka L, Mah JK. Diabetic ketoacidosis and pediatric stroke. CMAJ 2005; 172:327-328[PMID: 15684112DOI:10.1503/cmaj.1032013]
29) Hoffman WH, Locksmith JP, Burton EM, Hobbs E, Passmore GG, Pearson-Shaver AL, Deane DA, Beaudreau M, Bassali RW. Interstitial pulmonary edema in children and adolescents with diabetic ketoacidosis. J Diabetes Complications 1998; 12: 314-320 [PMID: 9877465]
30) Ileri NS, Büyükaşik Y, Karaahmetoğlu S, Ozatli D, Sayinalp N, Ozcebe OI, Kirazli S, Müftüoğlu O, Dündar SV. Evaluation of the haemostatic system during ketoacidotic deterioration of diabetes mellitus. Haemostasis 1999; 29: 318-325 [PMID:10844405]
31) Keane S, Gallagher A, Ackroyd S, McShane MA, Edge JA. Cerebral venous thrombosis during diabetic ketoacidosis. Arch Dis Child 2002; 86: 204-205 [PMID: 11861244]
32) Lewis KR, Clark C and Velarde MC (2014) Socioeconomic factors associated with pediatric diabetic ketoacidosis admissions in Southern West Virginia

33) Mannix R, Tan ML, Wright R, Baskin M. Acute pediatric rhabdomyolysis: causes and rates of renal failure. Pediatrics 2006; 118: 2119-2125 [PMID: 17079586 DOI: 10.1542/peds.2006-1352]
34) Migraine improvement during short lasting ketogenesis: a proof-of-concept study dostupno na: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25156013
35) Mosby's Medical Dictionary. 9th edition. © 2009. Elsevier.
N Engl J Med 2001; 344: 264-269 [PMID: 11172153 DOI: 10.1056/NEJM200101253440404]
36) 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: 2795-2800 [PMID:11051350 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2000.03188.x]
37) Pathophysiology of DKA reprinted from Diabetes Care®, Vol. 29, 2006, slika 1
38) Perez Rueda C, Obando Santaella I, Mongil Ruiz I, Fernandez Gomez E, Gonzalez de Castro A. Noncardiogenic pulmonary edema associated with diabetic ketoacidosis. J Pediatr 1988; 113: 161 [PMID: 3133457]
39) Pooyan P, Puruckherr M, Summers JA, Byrd RP, Roy TM. Pneumomediastinum, pneumopericardium, and epidural pneumatosis in DKA. J Diabetes Complications 2004; 18: 242-247 [PMID: 15207845 DOI: 10.1016/S1056-8727(03)00059-X]
40) Raman L, Tkac I, Ennis K, Georgieff MK, Gruetter R, Rao R. In vivo effect of chronic hypoxia on the neurochemical profileof the developing rat hippocampus. Brain Res Dev Brain Res 2005; 156: 202-209
[PMID: 16099307 DOI: 10.1016/j.devbrainres.2005.02.013]
41) Rosenbloom AL. Intracerebral crises during treatment of diabetic ketoacidosis. Diabetes Care 1990; 13: 22-33 [PMID:2105195]
42) Sasiadek MJ, Sosnowska-Pacuszko D, Zielinska M, Turek T. Cerebral venous thrombosis as a first presentation of diabetes. Pediatr Neurol 2006; 35: 135-138 [PMID: 16876012 DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2006.01.010]
43) Schulman A, Fataar S, Van der Spuy JW, Morton PC, Crosier JH. Air in unusual places: some causes and ramifications of pneumomediastinum. Clin Radiol 1982; 33: 301-306 [PMID:7075135]

44) Shankar V , Haque A, Churchwell KB , Russell W (2007) Insulin glargine supplementation during early management phase of diabetic ketoacidosis in children
45) Sharabi K, Tavares CDJ, Rines AK, Puigserver P (2015) Molecular pathophysiology of hepatic glucose production
46) Singhal AB, Biller J, Elkind MS, Fullerton HJ, Jauch EC, Kittner SJ, Levine DA, Levine SR. Recognition and management of stroke in young adults and adolescents.Neurology 2013; 81: 1089-1097 [PMID: 23946297 DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182a4a451]
47) Wang LM, Tsai ST, Ho LT, Hu SC, Lee CH. Rhabdomyolysis in diabetic emergencies. Diabetes Res Clin Pract 1994; 26:209-214 [PMID: 7736901]
48) Weathers LS, Brooks WG, DeClue TJ. Spontaneous pneumomediastinum in a patient with diabetic ketoacidosis:a potentially hidden complication. South Med J 1995; 88:483-484 [PMID: 7716607]
49) Worly JM, Fortenberry JD, Hansen I, Chambliss CR, and Stockwell J (retrogradna kohortna studija 1998-2002. Godine) Deep Venous Thrombosis in Children With Diabetic Ketoacidosis and Femoral Central Venous Catheters
50) Worly JM, Fortenberry JD, Hansen I, Chambliss CR, Stockwell J. (2004.) Deep venous thrombosis in children with diabetic ketoacidosis and femoral central venous catheters. Pediatrics 2004; 113: e57-e60 [PMID: 14702496]
51) Yonelinas AP, Kroll NE, Quamme JR, Lazzara MM, Sauvé MJ, Widaman KF, Knight RT. Effects of extensive temporal lobe damage or mild hypoxia on recollection and familiarity. Nat Neurosci 2002; 5: 1236-1241 [PMID: 12379865 DOI:10.1038/nn961]

13 ŽIVOTOPIS

Rođena sam 27.11.1991. godine u Gostivaru, u Makedoniji.

Pohađala sam OŠ Granešinu, te XV. gimnaziju u Zagrebu.

Upisala sam Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu 2010. godine. Sudjelovala sam u organizaciji CROSS-a, aktivni sam član Studentske pedijatrijske sekcije te sam sudjelovala u akcijama Bolnice za medvjediće kao i Hrvatske pedijatrijske proljetne škole u Splitu 2016. godine. Član sam i udruge studenata medicine „CroMSIC“.

Demonstrator sam na Katedri za fiziku i biofiziku te na Katedri za pedijatriju.

Aktivno se služim albanskim, makedonskim, španjolskim, te engleskim jezikom

.