Akutne komplikacije šećerne bolesti

Bunić, Nives

Master's thesis / Diplomski rad

2018

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:105:572404

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**



Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository







SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Nives Bunić

Akutne komplikacije šećerne bolesti

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2018.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice, pod vodstvom prof. dr. sc. Vesne Degoricije, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2017/2018.

POPIS KRATICA

ADA – Američko udruženje za šećernu bolest *(engl. ADA, American Diabetes Association)*

DKA – dijabetička ketoacidoza *(engl. diabetic ketoacidosis)*

DMT1– šećerna bolesti tipa 1 *(engl. DMT1, diabetes mellitus type 1)*

DMT2 – šećerna bolest tipa 2 *(engl. DMT2, diabetes mellitus type 2)*

DPP-4 – dipeptidil-peptidaza 4 *(engl. DPP-4, dipeptidyl peptidase 4)*

GIP – inzulinotropni polipeptid ovisan o glukozi *(engl. GIP, glucose-dependent insulinotropic polypeptide)*

GLP-1 – glukagonu sličan peptid-1 *(engl. GLP-1, glucagon-like peptide-1)*

GUP – glukoza u plazmi

HHS – hiperglikemijsko hiperosmolarno stanje *(engl. hyperglycaemic hyperosmolar state)*

HZJZ – Hrvatski zavod za javno zdravstvo

IDF – Međunarodna dijabetička udruga *(engl. Interntional Diabetes Federation)*

MODY – adultni oblik šećerne bolesti mladih osoba *(engl. MODY, maturity-onset diabetes of the young)*

NPH inzulin – neutralni protamin Hagedorn inzulin

OGTT- oralni test opterećenja glukozom *(engl. oral glucose tolerance test)*

PPARγ – peroksisomski proliferator-aktivirani receptor gamma *(engl. peroxysome proliferator-activated receptor gamma)*

SGLT2 – natrij-glukoza suprijenosnik 2 *(engl. SGLT2, sodium-glucose contransporter 2)*

SADRŽAJ

1. SAŽETAK

2. SUMMARY

3. UVOD……..…….……1

4. EPIDEMIOLOGIJA ŠEĆERNE BOLESTI ……..…… 3

5. LIJEČENJE ŠEĆERNE BOLESTI..…….…….…….…….4

5.1. LIJEČENJE ORALNIM LIJEKOVIMA……..……...……...…4

5.1.1. Bigvanidi (metformin)……..4

5.1.2. Ostali oralni lijekovi…….……4

5.2. LIJEČENJE INZULINOM……6

6. AKUTNE KOMPLIKACIJE ŠEĆERNE BOLESTI……7

6.1. DIJABETIČKA KETOACIDOZA I HIPERGLIKEMIJSKO HIPEROSMOLARNO STANJE…..……..7

6.1.1. Patogeneza……...7

6.1.2. Etiologija……9

6.1.3. Klinička slika……..9

6.1.4. Dijagnostika……10

6.1.5. Liječenje……...11

6.1.6. Komplikacije liječenja……14

6.2. HIPOGLIKEMIJA……...…15

6.2.1. Patogeneza……16

6.2.2. Etiologija……...…16

6.2.3. Klinička slika……...17

6.2.4. Dijagnostika i liječenje……...18

6.2.5. Komplikacije hipoglikemije……19

6.3. LAKTACIDOZA UZROKOVANA METFORMINOM……19

6.3.1. Patogeneza……20

6.3.2. Etiologija……..20

6.3.3. Klinička slika……20

6.3.4. Dijagnostika……21

6.3.5. Liječenje……...21

7. ZAKLJUČAK……..……23

8. ZAHVALA……..……24

9. LITERATURA……..……25

10. ŽIVOTOPIS……..……...28

1. SAŽETAK

NASLOV RADA: Akutne komplikacije šećerne bolesti
AUTOR: Nives Bunić

Šećerna bolest je kronična bolest koju karakterizira hiperglikemija koja nastaje kao posljedica smanjenog lučenja inzulina i/ili periferne inzulinske rezistencije. Procijenjeno je da u Republici Hrvatskoj oko 400 000 ljudi boluje od šećerne bolesti. Četiri su osnovna oblika šećerne bolesti: šećerna bolest tipa 1, šećerna bolest tipa 2, gestacijska šećerna bolest i ostali posebni tipovi šećerne bolesti. Liječenje šećerne bolesti uključuje dobru kontrolu razine šećera u krvi, uz kombinaciju dijete, tjelesne aktivnosti i po potrebi medikamentoznog liječenja. Komplikacije šećerne bolesti dijelimo na akutne i kronične. Akutne komplikacije su: hipoglikemija, dijabetička ketoacidoza i hiperglikemijsko hiperosmolarno stanje. Kronične komplikacije (retinopatija, nefropatija, neuropatija) nastaju zbog promjena na krvnim žilama. Akutne komplikacije zahtijevaju promptnu dijagnozu i liječenje. Dijabetičku ketoacidozu i hiperglikemijsko hiperosmolarno stanje karakterizira inzulinopenija i teška hiperglikemija. Klinički se razlikuju po razini dehidracije i težini metaboličke acidoze. Liječenje oba stanja bazira se na tretmanu precipitirajućih uzroka, nadoknadi tekućine i korekciji hiperglikemije, acidoze i elektrolita. Hipoglikemija najčešće nastaje kao nuspojava medikamentozne terapije šećerne bolesti. Laktacidoza uzrokovana metforminom je rijetka, ali važna komplikacija.

KLJUČNE RIJEČI: šećerna bolest, hipoglikemija, dijabetička ketoacidoza, hiperglikemijsko hiperosmolarno stanje, laktacidoza uzrokovana metforminom

2. SUMMARY

TITLE: Acute complications of diabetes mellitus

AUTHOR: Nives Bunić

Diabetes mellitus is a chronic disease characterised by hyperglycaemia resulting from deffects in insulin secretion, peripheral insulin resistance, or both. It is estimated that about 400,000 people in Croatia have diabetes. There are four basic types of diabetes: type 1 diabetes mellitus, type 2 diabetes mellitus, gestational diabetes and other specific types of diabetes. Treatment of diabetes includes keeping close watch over your blood sugar levels, with a combination of diet, exercise and, if necessary, medications. Complications of diabetes can be divided into two major categories: acute and chronic. Acute complications include hypoglycaemia, diabetic ketoacidosis and hyperglycaemic hyperosmolar state. Chronic complications (retinopathy, nephropathy, neuropathy) occur due to the damaging of blood vessels. Acute complications require prompt diagnosis and treatment. Diabetic ketoacidosis and hyperglycaemic hyperosmolar state are characterised by insulinopaenia and hyperglycaemia. Clinically, they differ only by the degree of dehydration and the severity of metabolic acidosis. The management of both states is based on the treatment of precipitating causes, fluid resuscitation and correction of hyperglycaemia, acidosis and electrolyte abnormalities. Hypoglycaemia is a frequent side effect of treating diabetes with medications. Lactic acidosis associated with metformin treatment is a rare but important side effect.

KEYWORDS: diabetes mellitus, hypoglycaemia, diabetic ketoacidosis, hyperglycaemic hyperosmolar state, lactic acidosis associated with metformin

3. UVOD

Šećerna bolest je kronična bolest. Obilježava ju poremećaj u metabolizmu ugljikohidrata, masti i proteina uzrokovan poremećajima u lučenju i/ili djelovanju inzulina, uz posljedičnu hiperglikemiju. Bolest je obilježena brojnim akutnim (ketoacidoza, hipoglijekmija, hiperglikemijsko hiperosmolarno stanje) i kroničnim, progresivnim komplikacijama koje nastaju na temelju promjena malih i velikih krvnih žila (retinopatija, nefropatija, neuropatija). Prema podjeli koju je objavilo Američko udruženje za šećernu bolest *(engl. ADA, American Diabetes Association)*, šećerna se bolest javlja u četiri osnovna oblika (*tablica 1*). Šećerna bolest tip 1 *(engl. DMT1, diabetes mellitus type 1)* i šećerna bolest tip 2 *(eng. DMT2, diabetes mellitus type 2)* najčešći su oblici bolesti (1).

Tablica 1. Etiološka klasifikacija šećerne bolesti. Prema: *ADA* 2014.

1. ŠEĆERNA BOLEST TIP 1 (destrukcija β-stanica gušterače; apsolutni manjak inzulina) a) autoimunosni poremećaj b) idiopatski
2. ŠEĆERNA BOLEST TIP 2 (smanjeno lučenje inzulina i/ili inzulinska rezistencija)
3. GESTACIJSKA ŠEĆERNA BOLEST
4. OSTALI POSEBNI TIPOVI ŠEĆERNE BOLESTI a) genetički poremećaji β-stanica (MODY1 1,2,3,4,6,7; mitohondrijska DNA) b) genetički poremećaji u djelovanju inzulina (tip A inzulinske rezistencije, leprehaunizam) c) bolesti egzokrinog dijela gušterače (pankreatitis, neoplazma, cistična fibroza, pankreatektomija) d) endokrinopatije (akromegalija, Cushingov sindrom, glukagonom, feokromocitom) e) šećerna bolest izazvana lijekovima (glukokortikoidi, β-adrenergički agonisti) f) infekcije (kongenitalna rubeola, citomegalovirus) g) rijetki oblici šećerne bolesti imunološki posredovani (sindrom stiff-man) h) ostali genetski sindromi povezani sa šećernom bolešću (sy. Down, sy. Klinefelter, sy. Turner)

1 MODY-adultni oblik šećerne bolesti mladih osoba (*engl. maturity-onset diabetes of the young*)

Simptomi šećerne bolesti su varijabilni i ovise o tipu bolesti. Kod mlađih pacijenata obično je prisutno oblino mokrenje (poliurija), pojačana žeđ (polidipsija) i

pojačana glad (polifagija), te brzi gubitak tjelesne težine. Prisutan je i umor, nerijetko se javljaju i svrbež i upale spolnih organa. Kod mnogih pacijenata s DMT2 odsutni su specifični simptomi šećerne bolesti, te se njihova bolest često otkrije slučajno, ili tek kada se razviju kronične komplikacije (npr. retinopatija, nefropatija, gangrena) (2).

Kriteriji za postavljanje dijagnoze šećerne bolesti su:

- glukoza u plazmi natašte ≥ 7.0 mmol/l ili
- glukoza u plazmi ≥ 11.1 mmol/l u nasumičnom uzorku krvi ili
- glukoza u plazmi ≥ 11.1 mmol/l dva sata nakon početka OGTT (3).

4. EPIDEMIOLOGIJA ŠEĆERNE BOLESTI

Procijenjeno je da u svijetu 2017. godine 424.9 milijuna ljudi u dobi od 20 do 79 godina boluje od šećerne bolesti. Procijenjena prevalencija prema podacima Međunarodne dijabetičke udruge (*engl. IDF, International Diabetes Federation*) iznosi 8.8 %. Od posljedica šećerne bolesti u svijetu u 2017. godini umrlo je oko 4 milijuna ljudi (4).

U Europi je 2017. godine procijenjen broj od 66 milijuna oboljelih od šećerne bolesti, a prevalencija iznosi 9.1 %. Od posljedica bolesti iste je godine u Europi umrlo 693351 bolesnika.

Nacionalni registar osoba sa šećernom bolešću CroDiab u Republici Hrvatskoj vode Hrvatski zavod za javno zdravstvo (HZJZ) i Sveučilišna klinika Vuk Vrhovac. Registar je osnovan 2000. godine. Prema zadnjim dostupnim detaljnim podacima iz 2014. godine registrirano je 254 296 punoljetnih osoba s dijagnozom šećerne bolesti, od čega 125 506 muškaraca (49.35 %) i 128 790 žena (50.65 %). Udio bolesnika s DMT2 kreće se od 90% do 93% u razdoblju od 2005. do 2014. godine. Smatra se da oko 40 % oboljelih osoba još uvijek nema postavljenu dijagnozu, što dovodi do brojke od oko 400 000 odraslih osoba sa šećernom bolešću u našoj državi. Prema procjeni IDF-a prevalencija šećerne bolesti u skupini od 20 do 79 godina u Republici Hrvatskoj u 2014. godini iznosila je 6.86 %. Sisačko-moslavačka županija ima najveću prevalenciju šećerne bolesti (8.44 %), a Zadarska županija najmanju (3.69 %). U 2014. godini šećerna je bolest bila sedma na listi vodećih uzroka smrti u Republici Hrvatskoj s 2.62% udjela u ukupnoj smrtnosti (5).

Noviji podatci CroDiab registra iz 2015. godine bilježe 260 092 oboljelih od šećerne bolesti (6).

U 2016. godini u Republici Hrvatskoj u CroDiab registru je zabilježeno 284 185 osoba sa šećernom bolesti. Pretpostavlja se da više od 40% slučajeva nije dijagnosticirano. Prevalencija u dobnoj skupini od 20-79 godina iznosila je 6.8%. Šećerna bolest nalazila se na petom mjestu vodećih uzroka smrti uz 3.7% udjela u ukupnoj smrtnosti (7).

5. LIJEČENJE ŠEĆERNE BOLESTI

Uz pravilno liječenje šećerne bolesti može se znatno poboljšati kvaliteta života kod pacijenata i produžiti im se životni vijek. Za uspješno provođenje liječenja potrebno je educirati pacijente o redovitom i pravilnom samopraćenju bolesti. Potrebno je i modificirati prehranu i potaknuti pacijente na određeni oblik tjelesne aktivnosti. Medikamentozno liječenje uključuje liječenje oralnim lijekovima i liječenje inzulinom (1).

5.1. LIJEČENJE ORALNIM LIJEKOVIMA

5.1.1. Bigvanidi (metformin)

Metformin je zlatni standard i početna terapija DMT2. Aktivira enzim protein-kinazu koju aktivira AMP i time smanjuje proizvodnju glukoze u jetri. Također pojačava osjetljivost perifernih tkiva na inzulin. Ne povećava tjelesnu težinu, smanjuje rizik od mikrovaskularnih i makrovaskularnih bolesti i ne potiče nastanak hipoglikemije. U tijelu se ne metabolizira i ne veže na proteine plazme, te se izlučuje bubrezima u nepromijenjenom obliku. Neželjeni učinci su anoreksija, abdominalna nelagoda, mučnina, proljev i povraćanje. Moguća je i pojava makrocitne anemije zbog malapsorpcije vitamina B12. Kontraindiciran je kod starijih pacijenata, pacijenata s bubrežnim ili jetrenim bolestima, alkoholizmom, te kod stanja koja pogoduju nastanku hipoksije (teške infekcije, respiratorna insuficijencija, kardijalna insuficijencija,…).

5.1.2. Ostali oralni lijekovi

Derivati sulfonilureje. Ovi lijekovi su inzulinski sekretagozi tj. djeluju na beta stanice gušterače, potičući otpuštanje već stvorenog inzulina. Njihova dugotrajna upotreba dovodi do redukcije broja beta stanica. Potiču porast tjelesne težine i mogu uzrokovati hipoglikemiju. Najpoznatiji predstavnici su: tolbutamid, glibenklamid, glipizid, glimepirid i klorpropramid.

Meglitinidi (analozi sulfonilureje). Repaglinid i nateglinid su također inzulinski sekretagozi. Uzimaju se prije obroka, imaju brz početak djelovanja i djeluju kratko. Kao i derivati sulfonilureje, mogu uzrokovati hipoglikemiju i porast tjelesne težine.

Tiazolidindioni (glitazoni). Ova skupina lijekova smanjuje inzulinsku rezistenciju vežući se na nuklearni peroksisomski proliferator-aktivirani receptor gamma (*engl. PPARγ receptor, peroxysome proliferator-activated receptor gamma*). PPARγ receptori uključeni su u prijenos signala koji su potaknuti inzulinom, u masnom tkivu potiču iskorištavanje glukoze, a u jetri smanjuju njenu produkciju. Najpoznatiji predstavnik je pioglitazon. Neželjeni učinci su: retencija tekućine, porast tjelesne težine, osteoporoza, zatajenje srca i povišen rizik za nastanak karcinoma mokraćnog mjehura.

Inhibitori dipeptidil peptidaze-4 (DPP-4). Ovi lijekovi pojačavaju učinak inkretina glukagonu sličnog peptida-1 (*engl. GLP-1, glucagon-like peptide 1*) i inzulinotropnog polipeptida ovisnog o glukozi (*engl. GIP, glucose-dependent insulinotropic polypeptide*), sprječavajući njihovu izgradnju s DPP-4. Time pospješuju uloge inkretina; poticanje lučenja inzulina iz pankreasa i smanjenje razine glukagona. Vodeće nuspojave su: mučnina, nazofaringitis, infekcije mokraćnog sustava i glavobolja. Najpoznatiji predstavnik je sitagliptin.

Inhibitori SGLT2. Inhibitori suprijenosnika natrija-glukoze 2 (*engl. SGLT2, sodium-glucose contransporter 2*) povećavaju izlučivanje glukoze urinom. Predstavnici su kanagliflozin, dapagliflozin i empagliflozin. Najčešće nuspojave su učestalije infekcije mokraćnog sustava.

Inkretinski mimetici. Najpoznatiji predstavnik je eksenatid. On se veže na receptor inkretina GLP-1 i aktivira ga. Aplicira se supkutano. Najčešće nuspojave su mučnina i pankreatitis.

Inhibitori alfa glukozidaza. Predstavnik ove skupine je akarboza. Inhibira alfa glukozidaze, enzime u proksimalnom dijelu tankog crijeva koji razgrađuju složene ugljikohidrate. Time smanjuje apsorpciju glukoze. Nuspojave su nadutost, proljev, abdominalna bol i flatulencija.

5.2. LIJEČENJE INZULINOM

Inzulin je peptidni hormon kojeg luče beta stanice gušterače. Luči se odmah nakon obroka bogatog ugljikohidratima, a potiče unos i iskorištavanje glukoze u mišićima, masnom tkivu i jetri, te njenu pohranu u obliku glikogena. Smanjuje iskorištavanje masti. Ako nedostaje inzulina, pojačava se iskorištavanje masti. Inzulin potiče i sintezu i pohranu bjelančevina, a inhibira glukoneogenezu. Dostupne su četiri skupine egzogenih inzulinskih pripravaka: brzodjelujući inzulini, kratkodjelujući inzulini, inzulin srednjedugog djelovanja i dugodjelujući inzulini.

Brzodjelujući inzulini. Predstavnici su inzulin lispro, inzulin aspart i inzulin glulizin. Uzimaju se prije obroka, imaju brz nastup djelovanja, a učinak im nije dug, čime je smanjena vjerojatnost nastupa hipoglikemije.

Kratkodjelujući inzulini. Kratkodjelujući inzulin je regularni inzulin. Njegove molekule stvaraju agregate heksamera inzulina koji se nakon supkutane aplikacije cijepaju na dimere, pa na monomere. Zbog toga imaju odgođen početak djelovanja i dulji učinak. Češća je postprandijalna hipoglikemija. Ukoliko se daje intravenski, brzo disocira na monomere, pa je pogodan za liječenje dijabetičke ketoacidoze.

Inzulin srednjedugog djelovanja. NPH (neutralni protamin Hagedorn ili izofan) inzulin je srednjedugodjelujući inzulin. Dolazi u obliku suspenzije s protaminom, koji se nakon supkutane aplikacije razgrađuje tkivnim enzimima. Time se odgađa apsorpcija i početak djelovanja. Budući da ne oponaša u potpunosti otpuštanje fiziološkog bazalnog inzulina, može povećati rizik od nastanka noćnih hipoglikemija.

Dugodjelujući inzulini. Predstavnici su inzulin glargin i inzulin detemir. Nakon aplikacije, precipitiraju se pri supkutanom pH, sporo se otpuštaju i time oponašaju bazalni inzulin.

Mješavine inzulina. Predmiješani inzulinski pripravci (bifazični inzulini) mješavina su brzodjelujućih ili kratkodjelujućih inzulina sa srednjedugo djelujućim. Ovime se pokrivaju potrebe za prandijalnim i bazalnim inzulinom (2,8).

6. AKUTNE KOMPLIKACIJE ŠEĆERNE BOLESTI

Dijabetička ketoacidoza (DKA), hiperglikemijsko hiperosmolarno stanje (HHS) i hipoglikemija su ozbiljne i česte komplikacije šećerne bolesti tipa 1 i tipa 2. Zahtijevaju hitno prepoznavanje, dijagnozu i liječenje. Navedena stanja ujedno su i najčešća hitna stanja u endokrinologiji, a povezana su sa visokim troškovima zdravstvene skrbi, te značajnim morbiditetom i mortalitetom (9).

6.1. DIJABETIČKA KETOACIDOZA I HIPERGLIKEMIJSKO HIPEROSMOLARNO STANJE

DKA i HHS su najopasnije akutne komplikacije šećerne bolesti (10). Incidencija DKA-e je u stalnom porastu, ali se smrtnost zbog boljeg poznavanja patogenetskih mehanizama ovog poremećaja i dobro definiranih smjernica liječenja značajno smanjuje. Smrtnost zbog HHS-a je nažalost i dalje visoka širom svijeta i iznosi 5-20% u razvijenim zemljama (11). DKA se obično pojavljuje u mlađih pacijenata s DMT1 i razvija se brzo, kroz dan-dva. Nerijetko se dijagnoza DMT1 postavlja nakon epizode DKA-e. HHS se češće pojavljuje u starijih, pretilih pacijenata s DMT2 i može se razvijati danima, pa čak i tjednima (12). Važno je naglasiti da se DKA može razviti i u DMT2, ovisno o količini inzulina koju pacijent luči i razini periferne rezistencije (13).

6.1.1. Patogeneza

U fiziološkim uvjetima tijelo proizvodi energiju metabolizirajući ugljikohidrate (14). U DKA-a i HHS-a relativni ili apsolutni manjak inzulina uslijed smanjene sekrecije i/ili inzulinske rezistencije i povećana koncentracija kontraregulatornih hormona (glukagon, kateholamini, hormon rasta i kortizol) smanjuju ulazak glukoze u stanice perifernih tkiva. U jetri pak dovode do pojačane proizvodnje glukoze putem glikogenolize i glukoneogeneze. Kombinacija ovih čimbenika rezultira hiperglikemijom (10). Kada se koncentracija glukoze u plazmi poveća na vrijednost veću od 10 mmol/L,

prelazi se tzv. prag za glukozu u bubrezima, te dolazi do glukozurije. Osmotski učinak glukoze u bubrežnim kanalićima smanjuje reapsorpciju tekućine, pa zbog gubitka glukoze urinom nastaje osmotska diureza (15). Dok je razina glomerularne filtracije normalna, glukozurija kontrolira hiperglikemiju. S vremenom, kontinuiranom osmotskom diurezom nastupa hipovolemija (16). Hipovolemija je povezana sa smanjenom perfuzijom bubrega, što dovodi do smanjenog izlučivanja glukoze i daljnjeg pogoršanja postojeće hiperglikemije.

U DKA-i manjak inzulina i povećana koncentracija kontraregulatornih hormona stimuliraju i lipolizu, djelujući na hormon senzitivnu lipazu. Ona uzrokuje razgradnju triglicerida i oslobađanje slobodnih masnih kiselina. Njih jetra pretvara u ketonska tijela; aceton, acetoctenu kiselinu i beta-hidroksimaslačnu kiselinu (10). Proizvodnja ketonskih tijela je alternativni metabolički put koji se normalno aktivira u gladovanju. U DKA-i zbog navedene promjene u razini hormona glukoza ne može biti metabolizirana, te tijelo dobiva signale kao u gladovanju i aktivira ketogenezu (14). Ketonska tijela su jake kiseline čije nakupljanje dovodi do metaboličke acidoze (17). Pri fiziološkom pH ketokiseline u potpunosti disociraju. Disocirani vodikovi ioni vežu se na bikarbonate u serumu, što rezultira njihovom sniženom razinom i povećanjem anionskog manjka, što je još jedna od karakteristika u DKA-i (10). Anionski manjak računa se tako da se od koncentracije iona natrija u serumu oduzme koncentracija zbroja kloridnih i bikarbonatnih iona. Normalno iznosi 12 mmol/L (17). Ketonska tijela izlučuju se bubrezima, doprinoseći osmotskoj diurezi. Smanjenom perfuzijom bubrega i smanjenim izlučivanjem ketonskih tijela dolazi njihove retencije i progresije postojeće acidoze. Nastala acidoza inducira hiperventilaciju stimulacijom centra za disanje i perifernih kemoreceptora. To dovodi do pada parcijalnog tlaka ugljikovog dioksida i do djelomične kompenzacije metaboličke acidoze (10).

HHS karakterizira odsutnost ketonemije i primjetne metaboličke acidoze (9). Hiperglikemija je i u HHS-u rezultat deficijencije inzulina. Proizvodnja inzulina nije adekvatna za utilizaciju glukoze od strane perifernih tkiva kao što su mišići i jetra. Međutim, razina inzulina adekvatna je za supresiju lipolize i posljedične ketogeneze i metaboličke acidoze (18).

6.1.2. Etiologija

Propuštanje doze ili preniska doza antidijabetičke terapije i infekcije su glavni uzroci nastanka DKA-e ili HHS-a. Ostali precipitirajući čimbenici su infarkt miokarda, cerebrovaskularni inzult, trauma, dehidracija i pankreatitis. Kortikosteroidi, simpatomimetici, tiazidski diuretici, kokain i atipični antipshotici mogu precipitirati razvoj DKA-e i HHS-a interferirajući s metabolizmom ugljikohidrata (9). Disfunkcija inzulinske pumpe zbog začepljenja ili pomicanja katetera, curenje inzulina, nedostatak inzulina u pumpi ili slaba baterija uređaja mogu dovesti do smanjenog dotoka inzulina u tijelo i dovesti do pojave DKA-e (13).

6.1.3. Klinička slika

Pacijenti s DKA-om prezentiraju se s nespecifičnim simptomima poput umora ili s klasičnim simptomima hiperglikemije: poliurija, polidipsija i gubitak teka. Često su prisutni i mučnina, povraćanje i abdominalna bol zbog ketoze ili moguće smanjene mezenterijalne perfuzije zbog dehidracije, te se ovo stanje često može zamijeniti s akutnim abdomenom. Svijest može biti poremećena kod pacijenata s DKA-om zbog acidoze, dehidracije, hiperglikemije ili zbog podležeće sepse ili cerebrovaskularnog incidenta. Pacijenti s DKA-om prezentiraju se s Kussmaulovim disanjem (duboko i ubrzano disanje koje nastaje kao kompenzacija acidoze), te zadahom po acetonu zbog prisutne ketoze.

Pacijenti s HHS-om također se žale na simptome hiperglikemije, te na mučninu i povraćanje (19). Sporiji nastanak HHS-a rezultira težom hiperglikemijom, dehidracijom i hiperosmolarnosti (9). Svi navedeni čimbenici koreliraju s neurološkim deficitima koji su teži nego kod DKA-e, a variraju od slabosti udova do somnolencije, letargije i kome.

Fizikalnim pregledom kod oba hiperglikemijska stanja uočavaju se znakovi dehidracije poput tahikardije, hipotenzije, suhih sluznica i oslabljenog turgora kože (19). Oba su stanja često praćena hipotermijom, a ako je temperatura povišena, prisutna je i infekcija (20).

Ostatak fizikalnog pregleda bazira se na traženju precipitirajućih čimbenika, najčešće izvora infekcije (19).

Diferencijalno dijagnostički treba eliminirati alkoholnu ketoacidozu, gladovanje, laktacidozu, te ingestiju salicilata, metanola, etilen glikola i izopropilnog alkohola (17).

6.1.4. Dijagnostika

Inicijalna evaluacija pacijenata uključuje mjerenje glukoze u plazmi, elektrolita, uree i kreatinina, ketona u serumu i urinu, KKS, DKS, analizu plinova u krvi, te računanje osmolarnosti seruma i anionskog manjka. Također je potrebno provesti detaljniju obradu (EKG, RTG pluća, urinokulturu, hemokulturu, CT mozga) zbog određivanja stanja koje je precipitiralo nastalo hiperglikemijsko stanje (21).

Tipični laboratorijski nalazi i razlike između ova dva stanja prikazani su u tablici 2.

Tablica 2. Dijagnostički kriteriji za dijabetičku ketoacidozu (DKA) i hiperglikemijsko hiperosmolarno stanje (HHS). Prema: Klobučar Majanović S, Orlić Crnčević Ž, Zorić Č., Bićanić N. Hitna stanja u endokrinologiji.

	DKA			**HHS**
	Blaga	**Umjerena**	**Teška**	
Glukoza u plazmi (mmol/L)	>14	>14	>14	>33
pH arterijske krvi	7,25-7,30	7,00-7,24	<7,00	>7,30
Serumski bikarbonati (mEq/L)	15-18	10 do <15	<10	>18
Ketoni u urinu	Pozitivni	Pozitivni	Pozitivni	Negativni ili blago povišeni
Ketoni u serumu	Pozitivni	Pozitivni	Pozitivni	Negativni ili blago povišeni
Osmolarnost seruma (mOsm/kg)	Varijabilna	Varijabilna	Varijabilna	>320
Anionski procjep	>10	>12	>12	Varijabilan
Neurološki status	Uredan	Uredan/smeten	Sopor/koma	Sopor/koma

DKA i HHS razlikuju se po težini dehidracije, te po postojanju ili odsutnosti ketoze i metaboličke acidoze (13).

Za DKA-u je karakteristična trijada simptoma: hiperglikemija, hiperketonemija i teška metabolička acidoza. Stanje se može klasificirati kao blago, umjereno ili teško, ovisno o težini acidoze i razini svijesti. Ključni dijagnostički čimbenik je povišena razina ketonskih tijela (9). Potvrda ketonskih tijela izvodi se nitroprusidnom reakcijom kojom se procjenjuje razina acetona i acetoacetata u urinu i serumu. Ova reakcija ne detektira beta-hidroksimaslačnu kiselinu, koja čini 75% ketona u ketoacidozi, te se njena razina mjeri izravno iz seruma. Razina ketonskih tijela snižava se sporije od razine glukoze u tijelu, te može ostati povišena prvih nekoliko dana nakon liječenja (20). U DKA-i je glukoza u plazmi niža zbog brze prezentacije simptoma i zbog dobre funkcije bubrega u mladih, kod kojih se DKA najčešće pojavljuje (12).

U HHS-u su hiperglikemija i dehidracija izraženije, a osmolarnost seruma je značajno povišena (10). Blage promjene statusa svijesti uočavaju se pri osmolarnosti >320 mmol/kg, a vrijednosti >340 mmol/kg dovode do težih poremećaja svijesti i kome (13).

DKA i HHS često prati povišena razina leukocita u rasponu od 10.0-15.0×10^9/L zbog stresa i dehidracije (10). Broj leukocita >25×10^9/L upućuje na aktivnu infekciju i zahtjeva detaljniju obradu (11).

6.1.5. Liječenje

Ciljevi liječenja hiperglikemijskih stanja su: obnova cirkulirajućeg volumena i perfuzije tkiva, korekcija elektrolitnog disbalansa, prekid ketogeneze, rezolucija hiperglikemije i tretman eventualnih precipitirajućih bolesti (9).

Liječenje uključuje intravensku rehidraciju, nadoknadu elektrolita, intravenski inzulin, te dijagnozu precipitirajućih faktora i pridruženih bolesti (22).

Prioritet u liječenju je osiguravanje dišnog puta i po potrebi tretmana šoka (20).

Nadoknada tekućine treba biti prvi korak u liječenju, jer ukoliko se prvo da inzulin, voda se osmotskim gradijentom s glukozom pomiče intracelularno, pogoršavajući postojeću hipovolemiju (22). Osmotskom diurezom gube se značajne količine tekućine i elektrolita. Procjenjuje se da deficit vode u DKA-i iznosi 5-7 litara, a u HHS-u 7-12 litara (10). No, nadoknada bi kod pacijenata trebala biti individualizirana ovisno o težini dehidracije, mentalnom statusu i pratećim bolestima poput zatajenja

srca (13). Mjerenje diureze i centralnog venskog tlaka korisno je pri određivanju volumena i brzine nadoknade tekućine (11). Deficit tekućine trebao bi biti nadoknađen unutar prvih 24 sata.

Nadoknada kalija započinje kada razina kalija u serumu padne ispod 5 mmol/L (10). U većine pacijenata s DKA-om i HHS-om postoji deficit ukupnog natrija i kalija zbog osmotske diureze, no zbog hipovolemije se pacijenti često inicijalno prezentiraju s normalnim ili čak povišenim vrijednostima istih (11). Naizgled povišenoj koncentraciji kalija u serumu doprinosi i ulazak vodika u stanicu u zamjenu za ione kalija koji nastaje kao kompenzacija acidoze, te manjak inzulina koji fiziološki potiče ulazak kalija u stanice (19). Liječenjem DKA-e i HHS-a tekućinom i inzulinom dovodi do brzog pada koncentracije kalija u serumu. Inzulin potiče ulazak kalija u stanice, raste volumen ekstracelularne tekućine, korekcijom acidoze vodikovi ioni izlaze iz stanica, a kalijevi ioni ulaze u stanicu. Navedeni čimbenici dovode do znatne varijacije koncentracije kalija, najviše unutar prvih pet sati liječenja, stoga ga je inicijalno potrebno mjeriti svakih 1-2 sata. Kasnije ga treba mjeriti u prosjeku svaka 4 sata (10).

Nadoknada inzulina započinje nakon što se isključi hipokalemija kako bi se izbjegle fatalne aritmije, zastoj srca i mišićna slabost. Inzulin potiče utilizaciju glukoze u perifernim tkivima, reducira glukoneogenezu, te suprimira lipolizu i ketogenezu. Inzulin se korigira kontinuiranom intravenskom infuzijom (10). Ovaj se oblik nadoknade preferira jer imitira fiziološko otpuštanje inzulina iz gušterače, te u kombinaciji s intravenskom nadoknadom tekućine omogućuje linearno izlučivanje glukoze i ketona iz seruma. Intravenski inzulin ima kratki poluvijek eliminacije, a njegova doza se lako titrira. Ovim načinom aplikacije također se umanjuje mogućnost pojave hipokalemije i hipoglikemije koje su češće kod davanja bolus doza (19). Također ima prednost pred supkutano apliciranim inzulinom zbog njegovog zakašnjelog početka djelovanja i dugog poluvijeka eliminacije (21). Kada se pomućena svijest i hiperosmolarnost u HHS-u razriješe (glukoza između 13,8 i16,5 mmol/L), a ketoacidoza u DKA-i korigira (glukoza oko 11,1 mmol/L, pH>7,3, serumski bikarbonati>15 mmol/L, ketoni u serumu <0,3 mmol/L, anionski manjak<12 mmol/L), a pacijent može uzimati tekućinu i hranu na usta, prelazi se na supkutanu primjenu inzulina (11). Ukoliko se infuzija inzulina iznenadno prekine, zbog njegovog kratkog poluživota, kod pacijenata može doći do relapsa liječenog hiperglikemijskog stanja. Stoga bi se infuzija inzulina trebala nastaviti 2-4 sata nakon što počne supkutana primjena inzulina. Pacijenti s već ranije postavljenom dijagnozom šećerne bolest,

liječeni inzulinom prije prijema u bolnicu, mogu nastaviti sa svojim dotadašnjim režimom terapije (9). Novodijagnosticiranim pacijentima ili pacijentima sa šećernom bolesti koji do tada nisu bili na inzulinu, u terapiju se uvodi bazal-bolus terapija. Početna dnevna doza inzulina iznosi oko 0,5-0,8 j/kg.

Nadoknada bikarbonata u liječenju acidoze u sklopu DKA-e je kontroverzna. Može se razmotriti samo u bolesnika s teškom acidozom (pH<6,9) koja perzistira i nakon svih dolje navedenih postupaka (11).

U tablicama 3. i 4. navedene su detaljne preporuke za liječenje pacijenata s DKA-a i HHS-a.

Tablica 3. Preporuke za zbrinjavanje odraslih bolesnika s dijabetičkom ketoacidozom (DKA). Preuzeto iz: Klobučar Majanović S, Orlić Crnčević Ž, Zorić Č., Bićanić N. Hitna stanja u endokrinologiji.

Intervencija	Preporuka
Nadoknada tekućine	• 1 – 1,5 L 0,9 % NaCl (15-20 ml/kg/h) tijekom prvog sata, kasnije ovisno o hemodinamskom statusu, razini elektrolita, stanju hidracije i diurezi; najčešće 250-500 ml/h 0,9 % NaCl u bolesnika s hiponatremijom, a 250-500 ml/h 0,45 % NaCl u bolesnika s normalnom ili povišenom koncentracijom natrija.
Nadoknada kalija	• K < 5,3 mmol/L – primjena 20-30 mmol K u svakoj litri tekućine (ako je održana diureza; > 50 ml/h) • K < 3,5 mmol/L – odgoditi primjenu inzulina dok se ne korigira hipokalijemija
Primjena inzulina	• brzodjelujući inzulin 0,14 J/kg/h u kontinuiranoj infuziji* • ako glukoza u plazmi(GUP) nakon sat vremena ne padne za > 2,8 mmol/L ili 10 % od početne vrijednosti, dodati 0,14 J/kg brzodjelujućeg inzulina u bolusu, te nastaviti kontinuiranu infuziju istom brzinom • kada vrijednost GUP-a dosegne 11,1 mmol/L uvesti 5 % glukozu te smanjiti brzinu infuzije inzulina na 0,02-0,05 J/kg/h • inzulin se primjenjuje intravenski dok se ne razriješi DKA; pH > 7,3, serumski bikarbonati 15 mmol/L, ili ketoni u serumu < 0,3 mmol/L • kada se razriješi DKA, a bolesnik može jesti, prelazi se na supkutanu primjenu inzulina
Primjena bikarbonata	• 100 mmol NaHCO3 + 20 mmol KCl u 400 ml fiziološke otopine brzinom od 200 ml/h tijekom 2 h, potrebno ponavljati dok pH > 7,0
Dodatne mjere	• traženje i liječenje precipitirajućeg čimbenika • kontinuirano praćenje vitalnih parametara i EKG-a • postavljanje nazogastrične sonde u bolesnika poremećene svijesti i onih koji kontinuirano povraćaju • postavljanje urinarnog katetera ako nakon sat vremena nema spontanog mokrenja • niskomolekularni heparin ako je osmolarnost plazme > 350 mOSm/kg
Praćenje laboratorijskih parametara	• GUP-svakih sat vremena prvih 4-6 h, potom svaka 2 sata do razrješenja DKA-a • K, serumski bikarbonati, pH – svaka 2 – 4 h
*inzulin se razrijedi fiziološkom otopinom tako da je u 1 ml otopine 1 jedinica brzodjelujućeg inzulina	

Tablica 4. Preporuke za zbrinjavanje odraslih bolesnika s hiperglikemijskim hiperosmolarnim stanjem (HHS). Prema: Klobučar Majanović S, Orlić Crnčević Ž, Zorić Č., Bićanić N. Hitna stanja u endokrinologiji.

Intervencija	Preporuka
Nadoknada tekućine	• 1-1,5 L 0,9 % NaCl (15 – 20 ml/kg/h) tijekom prvog sata, kasnije ovisno o hemodinamskom statusu, razini elektrolita, stanju hidracije, diurezi; najčešće 250-500 ml/h 0,9 % NaCl u bolesnika s hiponatremijom, a 250-500 ml/h 0,45 % NaCl u bolesnika s normalnom ili povišenom koncentracijom natrija
Nadoknada kalija	• K < 5,3 mmol/L – primjena 20-30 mmol K u svakoj litri tekućine (ako je održana diureza; > 50 ml/h) • K < 3,5 mmol/L - odgoditi primjenu inzulina dok se ne korigira hipokalijemija
Primjena inzulina	• brzodjelujući inzulin 0,14 J/kg/h u kontinuiranoj infuziji • ako GUP nakon sat vremena ne padne za > 2,8 mmol/L ili 10 % od početne vrijednosti, dodati 0,14 J/kg brzodjelujućeg inzulina u bolusu, te nastaviti kontinuiranu infuziju istom brzinom • kada vrijednost GUP-a dosegne 16,5 mmol/L uvesti 5 % glukozu i smanjiti brzinu infuzije inzulina na 0,02 – 0,05 J/kg/h • inzulin se primjenjuje intravenski, sve dok se ne razriješi HHS i oporavi stanje svijesti • kada bolesnik počne jesti prelazi se na supkutanu primjenu inzulina
Dodatne mjere	• traženje i liječenje precipitirajućeg čimbenika • postavljanje NG sonde u komatoznog bolesnika • postavljanje urinarnog katetera • primjena niskomolekularnog heparina

Kod pacijenata je za vrijeme liječenja potrebno pomno pratiti vitalne parametre i laboratorijske nalaze, posebno glukozu kako bi se mogla adekvatno prilagoditi potrebna doza inzulina. Potrebno je pratiti diurezu zbog praćenja funkcije bubrega (10). Kako bi se smanjila mogućnost ponovne pojave DKA-e ili HHS-a potrebna je edukacija pacijenata o samokontroli glikemije i o pravilnoj i redovitoj uporabi inzulina. Potrebno je naglasiti i važnost redovite kontrole kod liječnika (9).

6.1.6. Komplikacije liječenja

Hipoglikemija i hipokalemija su najčešće ijatrogene komplikacije liječenja inzulinom (10). Hipokalemija može uzrokovati fatalne aritmije, kardijalni arest i slabost

respiratorne muskulature (11). Ove se komplikacije preveniraju čestim monitoriranjem GUP (10).

Cerebralni edem je rijetka, ali dobro poznata komplikacija liječenja hiperglikemijskih stanja. Razvija se unutar prvih 24 sata od početka liječenja. Ova komplikacija češća je kod pedijatrijskih pacijenata. Patofiziološki proces nastanka slabo je poznat. Smatra se da nastaje zbog prebrze nadoknade volumena pa snižavanjem ekstracelularne osmolarnosti tekućina ulazi u moždane stanice, te zbog inzulinske terapije koja potiče ulazak osmotski aktivnih čestica u intracelularni prostor (10). Mogući simptomi cerebralnog edema su: glavobolja, povraćanje, poremećaji svijesti, inkontinencija, promjene zjenica, edem papile, hiperpireksija, te Cushingov trijas (hipertenzija, bradikardija i poremećen ritam disanja). Teški slučajevi mogu progredirati do dekortikacijskog ili decerebracijskog položaja, zatajenja disanja i u konačnici do smrti. Ovu nuspojavu može se prevenirati polaganom nadoknadom soli i vode, te izbjegavanjem prebrzog snižavanja razine glukoze u krvi. Ukoliko nuspojava nastupi, nužna je terapija manitolom (19).

Nekardiogeni edem pluća povezan je s ekscesivnom nadoknadom tekućine.

Vaskularna tromboza nastaje zbog smanjenog intravaskularnog volumena i povećane viskoznosti krvi koji nastaju zbog dehidracije. U visoko rizičnih pacijenata potrebno je provesti profilaksu heparinom.

Hiperkloremična metabolička acidoza najčešće nastaje zbog primjene intravenskih tekućina koje sadrže klor i nadoknade tekućine bez bikarbonata (10).

6.2. HIPOGLIKEMIJA

Hipoglikemija se definira kao razina glukoze koja je dovoljno niska da naškodi pacijentu. Kod pacijenata sa šećernom bolesti simptomi hipoglikemije pojavljuju se pri različitim razinama glukoze u krvi, te je teško definirati točnu graničnu vrijednost (23). Nivo od 3.9 mmol/L predstavlja razinu glukoze pri kojoj je uočena aktivacija kontraregulatornih hormona, te se ona uzima kao upozoravajuća (9). Incidencija hipoglikemije veća je kod pacijenata s DMT1 i pacijenata s dugotrajnim dijabetesom tipa 2 na inzulinskoj terapiji (23).

6.2.1. Patogeneza

Glukoza je izvor energije u tijelu, posebice za mozak. Kako bi mozak adekvatno funkcionirao, potreban mu je kontinuirani priljev glukoze. Glukoza se dobiva egzogeno iz hrane, te endogeno uglavnom iz zaliha glikogena u jetri, glukoneogenezom i reapsorpcijom putem bubrega. Cijeli niz čimbenika utječe na održavanje homeostaze glukoze u tijelu. Prva linija obrane od hipoglikemije je smanjenje lučenja inzulina iz beta stanica gušterače, što dovodi do povećane proizvodnje glukoze u jetri i u bubregu. Drugu liniju obrane čini glukagon kojeg alfa stanice gušterače luče u portalnu venu. On stimulira glukoneogenezu i glikogenolizu u jetri. Treću liniju obrane čine adrenalin, kortizol i hormon rasta. Oni potiču glukoneogenezu, glikogenolizu, lipolizu, te suprimiraju lučenje inzulina. Ovi mehanizmi posebice su narušeni u DMT1 (23). Kod tih pacijenata u odsutnosti beta stanica gušterače izostaje proizvodnja inzulina i signal alfa stanicama, što utječe i na lučenje glukagona, te oni primarno ovise o trećoj liniji obrane i egzogenom unosu inzulina. Razvojem autonomne neuropatije narušava se i treća linija obrane od hipoglikemije (18).

6.2.2. Etiologija

Hipoglikemija je najozbiljnija i najčešća nuspojava antidijabetičke terapije. Inzulin i inzulinski sekretagozi poput sulfonilureje su najčešće povezani s hipoglikemijom. Hipoglikemija predstavlja veliku barijeru u postizanju euglikemije kod pacijenata koji boluju od šećerne bolesti. Lučenje endogenog inzulina vrlo točno regulira euglikemiju, dok terapijski inzulin i antidijabetici ne mogu jednako uspješno pratiti promjenu koncentracije glukoze (1). Adekvatna kontrola glikemije može odgoditi razvoj kroničnih komplikacija šećerne bolesti. To saznanje dovodi do preagresivnog snižavanja koncentracije šećera u krvi lijekovima, te povećanog rizika za hipoglikemiju.

Nepridržavanje uputa o prehrani (preskakanje obroka, odgađanje obroka, nedovršeni obroci ili neusklađena konzumacija hrane sa upotrebom inzuilna) može uzrokovati hipoglikemiju. Hipoglikemija se često pojavljuje noću. To je najdulji period u danu bez konzumiranja hrane. Uz to, pacijenti ne mogu prepoznati simptome dok spavaju. Važno je mjeriti glukozu prije spavanja, tijekom noći i ujutro. Pojačana

potrošnja glukoze pojavljuje se i za vrijeme dugotrajne fizičke aktivnosti. Pacijenti promijenjenog mentalnog statusa također su ugroženi zbog nemogućnosti prepoznavanja simptoma. Probavne smetnje (proljev, povraćanje, malapsorpcija) smanjuju apsorpciju glukoze. Alkohol smanjuje nivo percepcije i glukoneogenezu. Kod pacijenata s renalnom disfunkcijom usporeno je izlučivanje lijekova. Pacijenti s jetrenom disfunkcijom ne mogu adekvatno reagirati na hipoglikemiju zbog smanjene zalihe glikogena. Kod pacijenata s adrenalnom insuficijencijom ne luče se kontraregulatorni hormoni. Stariji pacijenti su pod većim rizikom zbog smanjenog izlučivanja lijekova, te smanjene sposobnosti prepoznavanja simptoma. Vrlo mladi pacijenti su također pod rizikom zbog nemogućnosti verbaliziranja simptoma i poduzimanja odgovarajućih koraka za podizanje razine glukoze u krvi (23). S duljim trajanjem šećerne bolesti i uz česte hipoglikemije mozak se adaptira i spušta prag pri kojem se javljaju simptomi hipoglikemije na nižu razinu. Takvi pacijenti nisu svjesni da su hipoglikemični. Simptomi kod njih mogu biti manjeg intenziteta ili u potpunosti odsutni (24).

6.2.3. Klinička slika

Iako ne postoje specifični simptomi hipoglikemije, oni se mogu grupirati u dvije skupine:

- adrenergički (nemir, tjeskoba, drhtavica, znojenje, mučnina, glad, bljedoća, tahikardija, palpitacije,…) i
- neuroglikopenični (poremećaji vida, promijenjeno ponašanje, smetenost, slabost, poremećaji svijesti, vrtoglavica, smetnje govora, umor, glavobolja, motorički deficiti,…) (1).

Adrenergički se simptomi češće pojavljuju prvi, s razinom glukoze od oko 3.3 – 3.6 mmol/L, a neuroglikopenični se pojavljuju pri razini nižoj od 2.6 mmol/L. (12) Važno je naglasiti da blage i asimptomatske epizode hipoglikemije nerijetko prođu neopažene (23). Pacijenti s autonomnom neuropatijom mogu biti nesvjesni pojave inicijalnih simptoma (12). Kod noćne hipoglikemije pacijenti navode simptome poput loše kvalitete sna, jutarnjih glavobolja, a partneri ponekad navode noćno znojenje, nemir i

trzanje po noći (24). Epizode hipoglikemije mogu ograničiti pacijente u svakodnevnim aktivnostima. Ako nastupi za vrijeme upravljanja motornim vozilom, može dovesti do prometnih nesreća. Može umanjiti radnu sposobnost, te uzrokovati padove koji mogu dovesti do fatalnih ozljeda (23).

6.2.4. Dijagnostika i liječenje

Sve osobe sa šećernom bolesti moraju prihvatiti mogućnost pojave blaže hipoglikemije. Teže hipoglikemijske krize rezultat su kasne ili izostale reakcije bolesnika na blagu hipoglikemiju.

Pri sumnji na hipoglikemiju test-trakom odrediti koncentraciju glukoze u krvi (1). Kod pacijenata s blagom hipoglikemijom koji mogu uzimati tekućinu kroz usta potrebno je primijeniti 15-20 g brzodjelujućih ugljikohidrata. To su namirnice koje se lako pretvaraju u glukozu u tijelu poput bombona, voćnih sokova, tableta glukoze,… Nakon 15 minuta potrebno je ponovno provjeriti koncentraciju glukoze. Ako je pacijent i dalje hipoglikemičan, ovaj postupak se ponavlja dok glukoza ne prijeđe 3.9 mmol/L. Nakon što je navedena koncentracija postignuta, pacijent bi trebao pojesti obrok kako bi spriječio ponovnu hipoglikemiju (23). Ako osoba nije pri svijesti potrebno je test trakicom odrediti razinu glukoze u krvi. Potrebno je započeti sa infuzijom 20-50 mL 50-postotne glukoze, a nakon toga nastaviti infuzijom 5-postotne otopine glukoze uz stalnu kontrolu glukoze u krvi. Ukoliko kod pacijenta u komi unatoč normalizaciji glukoze u krvi ne dođe do oporavka neurološkog statusa, moguća je intravenska primjena kortikosteroida.

Svakoj osobi sa šećernom bolesti liječenoj inzulinom nužno je osigurati glukagon koji mu po potrebi može aplicirati netko od ukućana. Glukagon potiče otpuštanje glukoze iz jetrenih rezervi i kratkotrajno povisuje koncentraciju glukoze u krvi (1). Kod pacijenata bez svijesti, glukagon se daje intramuskularno ili subkutano dok se čeka medicinska pomoć (12). Ne preporučuje se davanje glukagona kod pacijenata s niskom dozom glikogena, poput alkoholičara i nakon dugotrajne fizičke aktivnosti (9).

Najvažniji korak u prevenciji hipoglikemije je edukacija pacijenata. Prvenstveno ih treba educirati da sami mjere i prate koncentraciju glukoze u krvi, posebice pacijente na inzulinskoj terapiji koji bi trebali češće mjeriti. Nakon propisivanja lijekova za

šećernu bolest, potrebno je pacijente upozoriti na hipoglikemiju kao moguću nuspojavu i na znakove po kojima će ju prepoznati. Potrebno ih je educirati o pravilnoj uporabi lijekova i spomenuti rizike koje sa sobom nose neredovita prehrana, ekscesivna tjelovježba, konzumacija alkohola, te spomenuti mogućnost pojave noćne hipoglikemije. Važno im je napomenuti kako uvijek sa sobom trebaju nositi ugljikohidrate u nekom obliku (23).

6.2.5. Komplikacije hipoglikemije

Ponavljajuće epizode hipoglikemije mogu zbog stalne aktivacije simpatikusa i pojačane sekrecije kateholamina kao kontra-regulatornog mehanizma povećati rizik od kardiovaskularnih bolesti (9). Autonomna stimulacija u hipoglikemiji uzrokuje pojačan stres na srce, pogotovo u pacijenata s već dijagnosticiranom srčanom bolesti. Kod njih postoji opasnost od infarkta ili zatajenja srca (25). Povećava se radno opterećenje i kontraktilnost srca. Teža hipoglikemija povezana je s produljenim QT intervalom i pojavom aritmija koje se smatraju uzrokom smrti kod hipoglikemije (23).

6.3. LAKTACIDOZA UZROKOVANA METFORMINOM

Laktacidoza se definira kao nakupljanje laktata (26). Patogenetski razlikujemo dva tipa laktacidoze. Tip A laktacidoze nastaje akumulacijom laktata nastalog glikolizom u uvjetima tkivne hipoperfuzije i hipoksemije (zatajenje respiracije, cirkulacije, sepsa). Tip B laktacidoze nastaje u stanjima poput intoksikacije metforminom u kojima je povećana produkcija laktata, a uklanjanje je smanjeno (oštećenje jetre ili bubrega). Laktacidoza uzrokovana metforminom rijetka je, ali važna nuspojava povezana s visokim mortalitetom. Iako je metformin prema svim smjernica prvi lijek izbora u liječenju DMT2, neki ga pacijenti ne primaju zbog rizika od laktacidoze (27). Upotrebljava se s oprezom zbog česte i fatalne laktacidoze s kojom je bio povezan fenformin, također lijek iz skupine bigvanida (28). Prava incidencija ove nuspojave nije poznata, jer se podatci o pojavi temelje na prikazima slučajeva (29).

6.3.1. Patogeneza

Metformin, kao i ostali bigvanidi, povisuje razinu laktata u plazmi inhibicijom kompleksa I. mitohondrijskog respiracijskog ciklusa (29). To dovodi do poremećaja glukoneogeneze u jetri, aktivacije anaerobne glikolize i inhibicije respiracijskog ciklusa u mitohondrijima perifernih tkiva u kojima se laktat metabolizira (30). Stanja koja uzrokuju hipoperfuziju tkiva i hipoksemiju stvaraju anaerobne uvjete i dodatno povećavaju koncentraciju laktata (29).

6.3.2. Etiologija

U terapijskim dozama metformina (1-2 μg/mL) nije uočena povišena bazalna ni postprandijalna koncentracija laktata u plazmi. Kada je metformin uzrok laktacidoze njegova koncentracija u plazmi je veća od 5 μg/mL.

Povišena koncentracija metformina u plazmi kod pacijenata s poremećenom funkcijom bubrega i u slučaju intoksikacije povezana je s razvojem laktacidoze (27). 90% apsorbiranog metformina se izlučuje nepromijenjeno bubrezima, stoga je svako narušavanje zdravstvenog stanja koje uzrokuje bubrežno oštećenje važan etiološki čimbenik razvoja laktacidoze (31). Laktacidozi mogu prethoditi različiti procesi koji uzrokuju tkivnu hipoksiju i poremećaj u funkciji bubrega ili jetre. Dehidracija zbog povraćanja ili proljeva može uzrokovati akutno bubrežno zatajenje i hipoperfuziju i disfunkciju jetre, te dovesti do smanjene glukoneogeneze i smanjene eliminacije metformina urinom, posebice ako se nastavi njegov unos. Kod starijih pacijenata može doći do akumulacije metformina zbog fiziološkog smanjenja funkcije bubrega povezanog sa starenjem (27). Važni su etiološki čimbenici i infekcije, nefrotoksični lijekovi, arterijska hipotenzija s hipoperfuzijom tkiva, stanja koja uzrokuju hipoksiju tkiva poput respiratornog ili srčanog zatajenja, alkoholizam, jetrena insuficijencija,… (29).

6.3.3. Klinička slika

Klinički u metforminom uzrokovanoj laktacidozi dominiraju gastrointestinalni simptomi (bol u trbuhu, povraćanje, mučnina, proljev, bolovi u epigastriju, anoreksija)

(32). Prisutna je i hiperpneja (Kussmaulovo disanje), žeđ, opća slabost i nemoć, neurološki poremećaji, te poremećaji svijesti. Hipotenzija, hipotermija, aritmije i zatajenje respiracije također mogu biti prisutni (31).

6.3.4. Dijagnostika

Uz podatak o uzimanju metformina, za postavljanje dijagnoze važan je acidobazni status kapilarne ili arterijske krvi, koncentracija laktata u plazmi, urea i kreatinin kao pokazatelji bubrežne funkcije, elektroliti i koncentracija metformina u plazmi (29). U nalazima je karakteristična povišena razina laktata u plazmi (>5 mmol/L), pH<7.35, i koncentracija metformina u plazmi veća od 5 μg/mL (27).

6.3.5. Liječenje

Svaku tešku laktacidozu kod bolesnika s DMT2 na terapiji metforminom uz oštećenje bubrega treba shvatiti kao laktacidozu uzrokovanu metforminom.

Temelj liječenja je eliminacija lijeka klasičnom hemodijalizom ili kontinuiranom venovenskom hemodijafiltracijom. Dijalizom se odstranjuju laktati i metformin, a bikarbonati iz dijalizne otopine ispravljaju metaboličku acidozu. Po potrebi se ispravljaju hipokalemija i hipovolemija. Dijalizu treba ponavljati svakodnevno do ispravljanja laktacidoze, oporavka eventalne bubrežne disfunkcije i kliničkog oporavka bolesnika. Kontinuirana venovenska hemodijafiltracija metoda je izbora za hemodinamski izrazito nestabilne bolesnike (29).

Uzevši u obzir efektivnost i pozitivne učinke metformina bilo bi paradoksalno ukinuti lijek svim pacijentima sa šećernom bolesti (32). Uporaba metformina je sigurna ukoliko ga se ispravno konzumira i ukoliko ga se koristi u pomno odabranih pacijenata bez kontraindikacija za konzumaciju (33). Pacijente se treba upozoriti da prekinu konzumaciju lijeka i potraže pomoć liječnika u slučaju teškog povraćanja ili proljeva, te ostalih stanja koja mogu dovesti do hipovolemije (34). Kontraindiciran je kod pacijenata s insuficijencijom bubrega ili jetre (27). Na temelju odobrenja Hrvatske agencije za lijekove i medicinske proizvode donesene su preporuke o doziranju

metformina s obzirom na stupanj oštećenja bubrežne funkcije (tablica 5) (29).

Tablica 5. Doziranje metformina s obzirom na stupanj oštećenja bubrežne funkcije. Prema: Vidović L, Katičić D, Šefer S. Metforminom uzrokovana laktacidoza: jesmo li dorasli izazovu rastućeg problema.

GFR ml/min	Ukupna maksimalna doza (podijeljena u 2 do 3 dnevne doze)	Dodatno razmotriti
60-89	3000 mg	Može se razmotriti smanjenje doze ovisno o slabljenju funkcije bubrega.
45-59	2000 mg	Prije uvođenja metformina u terapiju potrebno je razmotriti čimbenike koji mogu povećati rizik od laktacidoze.
30-44	1000 mg	
<30	0 mg	Metformin kontraindiciran.

7. ZAKLJUČAK

Šećerna bolest je jedna od najčešćih kroničnih bolesti današnjice. Karakterizira ju smanjeno lučenje inzulina i/ili smanjena osjetljivost tkiva na inzulin, te posljedična hiperglikemija. Veliki je javnozdravstveni problem i smatra ju se pandemijom modernog doba.

Broj oboljelih od šećerne bolesti raste iz dana u dan, a time i broj akutnih i kroničnih komplikacija. Dijabetička ketoacidoza, hiperglikemijsko hiperosmolarno stanje i hipoglikemija su česte akutne komplikacije koje zahtijevaju hitno prepoznavanje, dijagnozu i liječenje. Povezane su s visokim mortalitetom i troškovima. Navedena stanja ujedno su i najčešća hitna stanja u endokrinologiji.

Dijabetička ketoacidoza i hiperglikemijsko hiperosmolarno stanje su hiperglikemijska stanja koja zahtijevaju promptno liječenje - volumnu resuscitaciju, korekciju hiperglikemije i acidoze, regulaciju elektrolita i liječenje precipitirajućih čimbenika. Dijabetička ketoacidoza se obično pojavljuje u mlađih pacijenata sa šećernom bolesti tip 1, a hiperglikemijsko hiperosmolarno stanje se češće pojavljuje u starijih, pretilih pacijenata sa šećernom bolesti tip 2. Ova stanja se klinički razlikuju po razini dehidracije i težini metaboličke acidoze.

Hipoglikemija je česta nuspojava medikamentozne terapije šećerne bolesti. Zbog toga treba posebnu pažnju osvetiti regulaciji terapije kod bolesnika sa šećernom bolesti. Nadalje, ne smije se pristupati preagresivnom postizanju euglikemije.

Najvažniji čimbenik u liječenju akutnih komplikacija je prevencija. Potrebno je educirati pacijente o važnosti pravilne samokontrole bolesti, redovite kontrole kod liječnika i općenito dobre regulacije bolesti.

Laktacidoza uzrokovana metforminom je teška, ali na sreću rijetka komplikacija. Uzevši u obzir sve pozitivne učinke metformina, bilo bi paradoksalno ukinuti lijek svim pacijentima sa šećernom bolesti. Lijek je siguran za uporabu ukoliko ga se ispravno konzumira i ukoliko ga se koristi u pacijenata bez kontraindikacija za konzumaciju.

8. ZAHVALA

Zahvaljujem se ponajprije svojoj mentorici, prof. dr. sc. Vesni Degoriciji, dr.med. na podršci od mojih prvih koraka u kliničkoj medicini i na vodstvu za izradu ovog diplomskog rada.

Hvala mojim roditeljima i cijeloj obitelji, partneru Filipu i svim prijateljima na podršci, razumijevanju i ljubavi tijekom cijelog studija.

9. LITERATURA

(1) Vrhovac B i sur. Interna medicina. 4.izd. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008.

(2) Kumar PJ, Clark ML. Kumar & Clark's clinical medicine. 9. izd. Edinburgh: Elsevier; 2016.

(3) Katić M, Švab I, i sur. Obiteljska medicina. Zagreb: Alfa; 2013.

(4) International Diabetes Federation (2017) IDF Diabetes Atlas, 8th edn. [Internet] Brussels, Belgium: International Diabetes Federation. Dostupno na: http://www.diabetesatlas.org/ [pristupljeno 24.04.2018.]

(5) HZJZ (Hrvatski zavod za javno zdravstvo) [2015] Šećerna bolest u Republici Hrvatskoj 2005-2014. Poljičanin T, Smirčić Duvnjak L, Vinković M, Kolarić V. [Internet] Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Dostupno na: http://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2013/11/DM-bilten-2005_2014.pdf [pristupljeno 24.04.2018.]

(6) HZJZ (Hrvatski zavod za javno zdravstvo) [2016] Nacionalni registar osoba sa šećernom bolešću CroDiab. Izvješće za 2015. Poljičanin T, Kolarić V. [Internet] Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Dostupno na: https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2017/04/Izvješće-za-2015.-godinu.pdf [pristupljeno 24.04.2018.]

(7) HZJZ (Hrvatski zavod za javno zdravstvo) [2017] Šećerna bolest. [Internet] Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Dostupno na: https://www.hzjz.hr/aktualnosti/secerna-bolest/ [pristupljeno 24.04.2018.]

(8) Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ, ur. Temeljna i klinička farmakologija. 11. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2011

(9) Umpierrez G, Korytkowski M. Diabetic emergencies – ketoacidosis, hyperglycaemic hyperosmolar state and hypoglycaemia. Nat Rev Endocrinol. 2016;12(4):222-32.

(10) Chiasson JL, Aris-Jilwan N, Bélanger R, Bertrand S, Beauregard H, Ekoé JM i sur. Diagnosis and treatment of diabetic ketoacidosis and the hypreglycemic hyperosmolar state. CMAJ. 2003;168(7):859-66.

(11) Klobučar Majanović S, Orlić Crnčević Ž, Zorić Č., Bićanić N. Hitna stanja u endokrinologiji. Medicina fluminensis.2013;49(4):391-404.

(12) Kearney T, Dang C. Diabetic and endocrine emergencies. Postgrad Med J. 2007;83(976):79-86.

(13) Chaithongdi N, Subauste JS, Koch CA, Geraci SA. Diagnosis and management of hyperglycemic emergencies. Hormones (Athens). 2011;10(4):250-60.

(14) Longmore M, Wilkinson IB, Baldwin A, Wallin E. Oxford handbook of clinical medicine. 9. izd. New York: Oxford University Press; 2014.

(15) Guyton AC, Hall JE, Kukolja Taradi S, ur, Andreis I, ur. Medicinska fiziologija. 12. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2012.

(16) Pasquel FJ, Umpierrez GE. Hyperosmolar hyperglycemic state: a historic review of the clinical presentation, diagnosis, and treatment. Diabetes Care.2014;37(11):3124-31.

(17) Nyenwe EA, Kitabchi AE. The evolution of diabetic ketoacidosis: An update of its etiology, pathogenesis and management. Metab. Clin. Exp. 2015;65(4):507-21.

(18) Pollock F, Funk DC. Acute diabetes management: adult patients with hyperglycemic crises and hypoglycemia. AACN Adv Crit Care. 2013;24(3):314-24.

(19) Corwell B, Knight B, Olivieri L, Willis GC. Current diagnosis and treatment of hyperglycemic emergencies. Emerg Med Clin North Am. 2014;32(2):437-52.

(20) Trachtenbarg DE. Diabetic ketoacidosis. Am Fam Physician. 2005;71(9):1705-14.

(21) Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. Diabetes Care. 2009;32(7):1335-43.

(22) Stoner GD. Hyperosmolar hyperglycemic state. Am Fam Physician. 2005;71(9):1723-30.

(23) Ortiz MR. Hypoglycemia in Diabetes. Nurs Clin North Am. 2017;52(4):565-574.

(24) Davidson S, Innes JA, ur. Davidson's essentials of medicine. 2. izd. Edinburgh: Elsevier; 2016.

(25) Frier BM. Hypoglycaemia in diabetes mellitus: epidemiology and clinical implications. Nat Rev Endocrinol. 2014;10(12):711-22.

(26) Stades AM, Heikens JT, Erkelens DW, Holleman F, Hoekstra JB. Metformin and lactic acidosis: cause or coincidence? A review of case reports. J Intern Med. 2004;255(2):179-87.

(27) DeFronzo R, Fleming GA, Chen K, Bicsak TA. Metformin-associated lactic acidosis: Current perspectives on causes and risk. Metabolism. 2016;65(2):20-9.

(28) Lalau JD. Lactic acidosis induced by metformin: incidence, management and prevention. Drug Saf. 2010;33(9):727-40.

(29) Vidović L, Katičić D, Šefer S. Metforminom uzrokovana laktacidoza: jesmo li dorasli izazovu rastućeg problema. Acta Med Croatica, 2017;71(4):293-302.

(30) Moioli A, Maresca B, Manzione A, Napoletano AM, Coclite D, Pirozzi N i sur. Metformin associated lactic acidosis (MALA): clinical profiling and management. J Nephrol. 2016;29(6):783-789.

(31) English P, Williams G. Hyperglycaemic crises and lactic acidosis in diabetes mellitus. Postgrad Med J. 2004;80(943):253-61.

(32) Scheen AJ. Metformin and lactic acidosis. Acta Clin Belg. 2011;66(5):329-31.

(33) Pasquel FJ, Klein R, Adigweme A, Hinedi Z, Coralli R, Pimentel JL i sur. Metformin-associated lactic acidosis. Am J Med Sci. 2015;349(3):263-7.

(34) Visconti L, Cernaro V, Ferrara D, Costantino G, Aloisi C, Amico L i sur. Metformin-related lactic acidosis: is it a myth or an underestimated reality? Ren Fail. 2016;38(9):1560-1565.

10. ŽIVOTOPIS

Nives Bunić rođena je 10.06.1993. godine u Zagrebu. Osnovnu školu Marina Držića u Zagrebu pohađala je od 2000. do 2008. godine. U osnovnoj školi sudjelovala je na brojnim županijskim natjecanjima i na državnom natjecanju iz engleskog jezika. Školu je završila s odličnim prosjekom i proglašena je učenicom svoje generacije. Od 2008. do 2012. godine pohađala je II. Gimnaziju u Zagrebu. Gimnaziju je također završila s odličnim uspjehom. Kroz cijelo školovanje pohađala je engleski jezik u školi stranih jezika Sova. Na kraju srednje škole polagala je ispit za certifikat za razinu C2 (Certificate in Advanced English; Performance at Grade A; Level 3 and Council of Europe Level C2). Osim engleskog, služi se i njemačkim jezikom u govoru i pismu.

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisala je 2012. godine. Za vrijeme studija bila je demonstratorica na Katedri za histologiju i embriologiju dvije godine, te jednu godinu na Katedri za internu medicinu. Članica je CroMSIC Zagreb i posjeduje certifikat ILS tečaja ERC-A.