

Obilježja djece liječene zbog dijabetičke ketoacidoze u Zavodu za intenzivnu pedijatriju KBC-a Split u razdoblju od 2013. do 2017.

Burčul, Ivana

Master's thesis / Diplomski rad

2018

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:721471>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-23**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



UNIVERSITY OF SPLIT



SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

Ivana Burčul

OBILJEŽJA DJECE LIJEČENE ZBOG DIJABETIČKE
KETOACIDOZE U ZAVODU ZA INTENZIVNU PEDIJATRIJU
KBC-A SPLIT U RAZDOBLJU OD 2013. DO 2017.

Diplomski rad

Akadska godina:

2017. / 2018.

Mentor:

Doc. dr. sc. Joško Markić, dr. med.

Split, lipanj 2018.

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

Ivana Burčul

OBILJEŽJA DJECE LIJEČENE ZBOG DIJABETIČKE
KETOACIDOZE U ZAVODU ZA INTENZIVNU PEDIJATRIJU
KBC-A SPLIT U RAZDOBLJU OD 2013. DO 2017.

Diplomski rad

Akadska godina:

2017. / 2018.

Mentor:

Doc. dr. sc. Joško Markić, dr. med.

Split, lipanj 2018.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1 DIABETES MELLITUS TIP 1	2
1.1.1 Epidemiologija.....	2
1.1.2 Etiopatogeneza.....	3
1.1.3 Klinički simptomi	4
1.2 DIJABETIČKA KETOACIDOZA	5
1.2.1 Epidemiologija.....	5
1.2.2 Etiologija	5
1.2.3 Patogeneza	6
1.2.4 Klinička slika.....	7
1.2.5 Dijagnoza.....	8
1.2.6 Komplikacije	10
1.2.7 Liječenje	17
1.2.8 Prevencija	18
2. CILJ ISTRAŽIVANJA I HIPOTEZA	20
3. METODE I ISPITANICI.....	22
3.1 Ispitanici	23
3.2 Metode prikupljanja podataka.....	23
3.3 Obrada podataka.....	24
4. REZULTATI.....	25
5. RASPRAVA	33
6. ZAKLJUČAK.....	43
7. POPIS CITIRANE LITERATURE	45
8. SAŽETAK	58
9. SUMMARY	60
10. ŽIVOTOPIS.....	62

1.1 DIABETES MELLITUS TIP 1

Dijabetes tip 1 je poremećaj metabolizma ugljikohidrata (1). Karakteriziran je autoimunim oštećenjem beta stanica gušterače koji progresivno dovodi do manjka inzulina. Kao rezultat oštećenja javlja se hiperglikemija (1).

Akutna komplikacija dijabetesa tip 1 je dijabetička ketoacidoza, jedan od glavnih uzroka hospitalizacije i smrtnosti (2,3). Dijabetička ketoacidoza je karakterizirana inzulinopenijom, hiperglikemijom, acidozom i ketogenezom (2,3).

Smjernice liječenja dijabetičke ketoacidoze zahtijevaju korekciju hiperglikemije, acidoze i elektrolitskog disbalansa kao i postupnu nadoknadu volumena, kako bi se spriječilo nastajanje jedne od najtežih komplikacija - moždanog edema (4-6).

1.1.1 Epidemiologija

Učestalost dijabetesa tip 1 u ukupnom broju oboljelih od dijabetesa je 5-10% (7). U većini zapadnih zemalja dijabetes tip 1 zahvaća 90% djece i adolescenata oboljelih od dijabetesa, s naglaskom na djecu ispod 15 godina (8,9). Prisutna je značajna geografska raznolikost dijabetesa. Češće se javlja u Europljana, dok je puno rjeđi u Azijata (10). U Skandinavskim zemljama je primijećena znatno viša incidencija dijabetesa tip 1 što upućuje na gensku povezanost (10). Incidencija dijabetesa tip 1 je u porastu za 3% godišnje kod djece i adolescenata i za 5% godišnje kod predškolaca (11,12).

Hrvatska je zemlja koja spada u zemlje povećanog rizika obolijevanja od dijabetesa tip 1 (13). Incidencija dijabetesa tip 1 u dobi 0-14 godina u Republici Hrvatskoj u razdoblju 2004. -2012. bila je 17,23/100.000, bez značajne razlike između djevojčica i dječaka (13). Godišnje povećanje incidencije dijabetesa tip 1 u dječjoj dobi je 5,87% što je manje u odnosu na razdoblje od 1995. do 2003. kada je godišnji porast incidencije dijabetesa tip 1 iznosio 9% (13). Godišnji porast incidencije dijabetesa tip 1 je i dalje viši od europskog prosjeka koji iznosi 3,9% (13). Najviša stopa incidencije dijabetesa tip 1 zabilježena je u južnoj Hrvatskoj uz porast incidencije sa 10,2/100 000 (95% CI, 6,5-16,0) u 1995. na 15,3/100 000 (95% CI, 10,5-22,3) u 2003. godini (14-16).

1.1.2 Etiopatogeneza

Nasljedni čimbenici, poremećeno funkcioniranje imunološkog sustava te čimbenici iz okoliša dovode do nastanka dijabetesa tip 1 (17). Najčešće nastaje autoimunim oštećenjem beta stanica gušterače. U manje od 10% slučajeva autoimuno oštećenje se ne može utvrditi, pa se naziva idiopatskim (17,18).

Identificirano je preko 50 genskih lokusa koji predisponiraju razvitku dijabetesa tip 1 (19). Najveći udio gena je smješten u području MHC (engl. *major histocompatibility complex*, MHC) regije, regije glavnog sustava tkivne podudarnosti, često zvane humanim leukocitnim antigenima HLA (engl. *human leukocyte antigen*, HLA), te locirane na 6. kromosomu (19,20). Polimorfizam alela HLA sustava povećava genetsku predispoziciju razvitka dijabetesa tip 1 za 40-50% (19,20). Također i polimorfizmi gena za inzulin (engl. *variable number of tandem repeats*, VNTR) te geni za protein 4 vezan uz citotoksični T limfocit (engl. *cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4*, CTLA-4) doprinose razvoju same bolesti (19,20). MHC sustav kodira molekule stanične površine imunoloških stanica koje su specijalizirane za predočavanje antigena T limfocitima (21,22). MHC molekule koje predočavaju antigene su podijeljene u dva glavna razreda: HLA I i HLA II. U patogenezi dijabetesa tip 1 je značajna klasa HLA II molekula jer omogućava CD4⁺ T pomoćničkim limfocitima prepoznavanje antigena, što aktivira imunološki odgovor (21,22). Pojedini polimorfizmi humanih leukocitnih antigena HLA-DR/DQ doprinose, odnosno sprječavaju nastanak dijabetesa tip 1 (23). HLA razred II DR4 i DR3 pokazuju najjaču povezanost s dijabetesom tip 1 kao i njihova kombinacija alela DR3/DR4 koja još više povećava rizik obolijevanja od ove bolesti (24,25). Dijabetes tip 1 se može javljati zajedno s drugim autoimunim bolestima kao što su Addisonova bolest, autoimune bolesti štitnjače, vitiligo, alopecija i celijakija (26). Temeljem HLA DQ2 ustanovljena je povezanost dijabetesa tip 1 sa celijakijom (26,27).

Okolišni čimbenici također imaju važnu ulogu u patogenezi dijabetesa tip 1 (28). S obzirom na raznolikost geografske zastupljenosti i sve veće incidencije dijabetesa tip 1, sve više se posvećuje pozornost okolišnim čimbenicima kao mogućim okidačima autoimunog oštećenja beta stanica gušterače (28). Tako je na primjer nađena poveznica infekcije virusom rubeole i enterovirusima s nastankom dijabetesa tip 1 (29,30). Virtanen i suradnici sugeriraju kako rana dob pri uvođenju kravljeg mlijeka i mliječnih proizvoda u dječju prehranu povećava rizik obolijevanja od dijabetesa tip 1 (31). Norris i suradnici su dokazali povećani

rizik autoimunog oštećenja beta stanica gušterače djece mlađe od tri i starije od sedam mjeseci koja su jela žitarice u svakodnevnoj prehrani (32). Parslow i suradnici povezuju povećanu razinu nitrata u vodi s nastankom dijabetesa tip 1 na način da povećana razina nitrata u vodi dovodi do toksičnog oštećenja gušterače (33). Neadekvatan unos omega-3-masnih kiselina i nedostatak vitamina D također se navode kao mogući rizični faktori koji doprinose obolijevanju od dijabetesa tip 1 (34-36). Novija istraživanja upućuju na promjene crijevnog mikrobioma kao važnog uzročnika u razvitku same bolesti (37).

Molekularni mehanizam nastanka dijabetesa tip 1 je nedovoljno poznat. Oštećenje beta stanica gušterače nastaje prekomjernom apoptozom, programiranom staničnom smrću (38). S druge strane i humoralna imunost ima svoju ulogu. Proizvodnja autoantitijela se javlja dugi niz godina prije kliničke manifestacije bolesti kao inzulitis u tzv. fazi predijabetesa (39). Više od 90% pacijenata ima prisutna protutijela na barem jedan od poznatih antigena: dekarboksilazu glutamične kiseline (engl. *glutamic acid decarboxylase*, GADA), tirozin fosfatazu (engl. *islet auto-antigen-2*, IA-2), stanice Langerhansovih otočića (engl. *islet cell autoantigen*, ICA) te inzulin (engl. *insulin antibodies*, IA) (40). Tek kad se ošteti 90% beta stanica nastupa hiperglikemija (38).

1.1.3 Klinički simptomi

Dijabetes tip 1 se još naziva i inzulin ovisan dijabetes. Inzulin ovisni bolesnici ne mogu iskorištavati glukozu kao glavni izvor energije u mišićnom i masnom tkivu. To uvjetuje sekreciju kontraregulacijskih hormona kao što su glukagon, adrenalin, kortizol i hormon rasta (41). Ovi dijabetogeni hormoni, prvenstveno glukagon, potiču glukoneogenezu i glikogenolizu (41).

Nakon što koncentracija glukoze prijeđe renalni prag izlučivanja, javlja se glukozurija (41). Osmotska diureza dovodi do poliurije. Kao posljedica javlja se polidipsija. Tipični simptomi su pojava enureze te nikturija (41). Stalna diureza može dovoditi do dehidracije koja se očituje suhoćom kože i sluznica, podočnjacima i oslabljenim turgorom kože. Popratna polifagija odraz je gubitka kalorija, tj. glukoze (41).

Budući da tkiva ne mogu iskorištavati glukozu, kao glavni izvor energije postaju masti (41). Pojačanom oksidacijom masnih kiselina nastaju acetil-koenzim A i produkti njegove nepotpune oksidacije - ketonska tijela. U njih ubrajamo aceton, acetocetnu kiselinu i betahidroksimaslačnu kiselinu (41). Mišići i mozak iskorištavaju ketonska tijela, ali u

neliječenog dijabetičara dolazi do brže akumulacije u odnosu prema potrošnji, što vodi u dijabetičku ketoacidozu (41).

Radi nemogućnosti iskorištavanja glukoze dolazi i do poremećaja u metabolizmu proteina (41). Smanjuje se njihova sinteza i dolazi do razgradnje postojećih bjelancevina. Katabolički procesi uzrok su usporenom rastu i gubitku tjelesne mase.

1.2 DIJABETIČKA KETOACIDOZA

1.2.1 Epidemiologija

Dijabetička ketoacidoza (DKA) je jedan od vodećih uzroka mortaliteta i morbiditeta u djece oboljele od dijabetesa tip 1 (42). Velike geografske varijacije učestalosti DKA mogu se povezati s incidencijom dijabetesa tip 1. DKA je češća što je incidencija dijabetesa tip 1 niža što se objašnjava činjenicom da obitelji oboljelih od dijabetesa tip 1 imaju povećanu svijest o samoj bolesti i njenim komplikacijama te pozitivna obiteljska anamneza upozorava liječnike na povećani oprez mogućeg obolijevanja drugih članova unutar te obitelji (43,44). Učestalost DKA kod novo (NDM1) dijagnosticirane djece kreće se između 15-70% u Europi, Australiji i Sjevernoj Americi (45). Pojavnost DKA češća je u razvijenim zemljama (45,46). U Švedskoj 16% NDM1 se prezentira DKA, dok njih 0,68% dobije moždani edem (47). U Brazilu učestalost DKA kod NDM1 je 32,8%, većinom kod djece mlađe od 10 godina (48). Učestalost DKA pri dijagnozi dijabetesa je od 12,8% do 80%, te je najniža u Švedskoj (12,8%), Slovačkoj (15%) i Kanadi (18,6%), a najviša u Ujedinjenim Arapskim Emiratima (80%), Saudijskoj Arabiji (59%) i Rumunjskoj (67%) (49).

1.2.2 Etiologija

Najčešći precipitirajući faktor DKA je infekcija (6). Djeca oboljela od dijabetesa tip 1, čija je prva manifestacija bolesti DKA, najčešće su mlađa od četiri godine. U ranije (RDM1) dijagnosticiranih dijabetičara DKA se najčešće javlja u peripubertetskom i pubertetskom razdoblju (50). Češća je u djevojčica, tj. žena (50). Adolescentice su pod povećanim rizikom obolijevanja zbog želje za postizanjem ideala ljepote s posljedičnim izbjegavanjem terapije inzulinom kako bi smršavjele (51). DKA se učestalije javlja u djece nižeg socio-ekonomskog statusa i u djece iz obitelji bez oboljelih od dijabetesa tip 1 (50). Rizik je veći i u djece s prethodnim epizodama DKA i lošom metaboličkom kontrolom dijabetesa (51). Poznato je da se u djece s dijagnosticiranim psihijatrijskim poremećajima koji uključuju depresiju, poremećaj hranjenja ili obiteljsko zlostavljanje učestalije javlja DKA. Takva djeca lošije

kontroliraju dijabetes i češće propuštaju inzulinsku terapiju (51). Upravo je neadekvatno uzimanje inzulina predisponirajući uzrok DKA kod RDM1 (51). Hanas i suradnici u svojem su istraživanju uočili da su djeca na terapiji inzulinskom pumpom sklona razvitku DKA primarno radi kvarova povezanih s pumpom kao što su opstrukcija katetera, odstranjivanje igle i propuštanje na mjestu infuzije (52). Naime, glikozilirani hemoglobin A1C (engl. *glycated hemoglobin A1C*, HbA1C) za vrijeme DKA je značajno niži kod korisnika inzulinske pumpe u usporedbi sa korisnicima koji nisu bili na inzulinskoj pumpi ($9,1 \pm 1,5\%$ vs $10,8 \pm 2,2\%$, $p < 0,01$) što podržava činjenicu da je DKA kod korisnika inzulinskih pumpi najčešće uzrokovana tehnički neispravnim rukovođenjem (52). Nair i suradnici su proučavali povezanost DKA i akutnog pankreatitisa u sto uzastopnih slučajeva DKA od čega je akutni pankreatitis dijagnosticiran u 11 pacijenata, a u četvero je nađena hipertrigliceridemija koja se smanjila tijekom liječenja DKA (53). Patogeneza akutnog pankreatitisa u DKA nije u potpunosti poznata, dok je kod umjerene i teške DKA hiperlipidemija prepoznatljiv precipitirajući faktor (53). Naime, nedostatak inzulina dovodi do aktivacije lipolize u masnom tkivu i oslobađanja slobodnih masnih kiselina koje odlaskom u jetru potiču stvaranje lipoproteina jako niske gustoće (engl. *very-low-density lipoprotein*, VLDL) (53). Povišene vrijednosti VLDL zajedno s inhibicijom lipoprotein lipaze u perifernim tkivima dovode do hipertrigliceridemije (53). Mehanizam putem kojeg hipertrigliceridemija dovodi do akutnog pankreatitisa nije u potpunosti poznat, ali se pretpostavlja da se slobodne masne kiseline nakupljaju u i oko acinarnih stanica djelujući toksično na njih i na endotel kapilara (53). Dijabetička ketoacidoza kao komplikacija akutnog pankreatitisa je izuzetno rijetka (54). Hiperglikemija uzrokovana akutnim pankreatitisom može dovesti do potpunog oštećenja beta stanica gušterače s posljedičnim nastankom dijabetičke ketoacidoze (54). Ramachandiran Cooppan i suradnici su proučavali povezanost DKA i hipertireoze. Analizirali su 48 pacijenata oboljelih od dijabetesa tip 1 kod kojih se razvila hipertireoza (55). Pogoršanje kontrole dijabetesa je bilo prisutno kod 28 pacijenata dok ih je dvoje razvilo DKA. Lijekovi koji utječu na metabolizam ugljikohidrata kao što su kortikosteroidi, simpatomimetici te antipsihotici druge generacije mogu precipitirati DKA (56,57).

1.2.3 Patogeneza

Dijabetička ketoacidoza je akutna komplikacija dijabetesa tip 1 (6). Organizam je u stanju paradoksalnog gladovanja te pokušava nadoknaditi energetske manjak lučenjem kontraregulacijskih hormona kao što su katekolamini, kortizol, glukagon te hormon rasta (6).

U masnom tkivu dolazi do lipolize te posljedičnog oslobađanja glicerola i slobodnih masnih kiselina iz triglicerida. Produkti lipolize odlaze u jetru gdje djeluju kao supstrati za stvaranje ketona i glukoze (6). U mišićima dolazi do proteolize koja omogućava dobivanje aminokiselina koje također odlaze u jetru. U jetri se odvija glikogenoliza koja razgrađuje glikogen na glukozu (6). U glukoneogenezi se koriste različiti supstrati kao što su slobodne masne kiseline, glicerol i aminokiseline za dobivanje glukoze. Navedene reakcije dovode do stvaranja hiperglikemije, glukozurije, dehidracije te posljedične hiperosmolarnosti (6). Beta oksidacijom masnih kiselina u jetri dolazi do stvaranja ketonskih tijela u koje ubrajamo aceton, acetoacetat i betahidroksibutirat (6). Acetocetna kiselina i betahidroksibutirat su umjereno jake kiseline te se puferiraju kada su prisutne u krvi. Međutim trajno povećano izlučivanje postupno iscrpljuje alkalnu rezervu, te dovodi do dijabetičke ketoacidoze (6).

Stentz i suradnici su dokazali povišene vrijednosti proinflammatoryh citokina u bolesnika s teškom hiperglikemijskom krizom (58). U proinflammatoryh citokine se ubrajaju faktor tumorske nekroze, interleukine 6 i 8, C reaktivni protein, produkti lipidne peroksidacije i oksidativnog oštećenja. Svi ovi parametri se vraćaju na svoje normalne vrijednosti sa inzulinskom terapijom i rehidracijom bolesnika unutar 24 sata (58). Upravo se ovakvo upalno stanje prepisuje stresu kojemu je izložen organizam za vrijeme trajanja dijabetičke ketoacidoze (58,59).

1.2.4 Klinička slika

Simptomi DKA najčešće nastaju brzo, ponekad i unutar svega jednoga dana (6). Zbog hiperglikemije se javljaju simptomi poput poliurije, polidipsije, polifagije, slabosti te gubitka na tjelesnoj masi. Klinički pokazatelji gubitka volumena su suhe sluznice, oslabljen turgor kože, tahikardija, hipotenzija te, u teškoj DKA, šok (6). Pacijenti se mogu prezentirati mučninom, povraćanjem, abdominalnim bolovima, Kussmaulovim disanjem te voćnim zadahom acetona. Abdominalni bolovi mogu korelirati s težinom acidoze (6). Hipotermija se može opaziti kod nekih bolesnika zbog periferne vazodilatacije, a hipertermija nije uobičajena (6). Stanje svijesti može varirati od urednoga, somnolentnosti do sopora, pa sve do kome kod teške DKA (6). Deeter i suradnici su pokazali kako se bez obzira na umjerenu ili tešku dehidraciju tijekom DKA, pacijenti često javljaju s hipertenzijom (60).

1.2.5 Dijagnoza

Prema smjernicama Međunarodnog društva za dijabetes pedijatrijske i adolescentne populacije (engl. *International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes*, ISPAD) iz 2014. dijagnoza DKA se postavlja ako su ispunjeni navedeni kriteriji: serumska glukoza >11 mmol/L, koncentracija bikarbonata <15 mmol/L i/ili venski pH $<7,3$, ketonemija ili značajna ketonurija (61).

Inicijalni laboratorijski parametri koji su važni za dijagnosticiranje DKA su glukoza, acidobazni status, ketoni u krvi, analiza urina na ketone i glukozu, urea i kreatinin te elektroliti u krvi. Prema težini DKA se dijeli na blagu, umjerenu i tešku s obzirom na pH venske krvi i koncentraciju bikarbonata u serumu (61). Prema Tablici 1. u blagoj DKA venski pH je manji od 7,3 ili je koncentracija bikarbonata manja od 15 mmol/L. Umjerena DKA ima pH manji od 7,2 i koncentraciju bikarbonata manju od 10 mmol/L, dok u teškoj DKA pH je manji od 7,1, a koncentracija bikarbonata manja od 5 mmol/L (61).

Ključni dijagnostički parametri koji su povećani u DKA su ketoni u krvi (6). Procjena ketonemije se obično provodi reakcijom nitroprusida no može se podcijeniti težina ketoacidoze jer ovaj test ne prepoznaje betahidroksibutirat, glavni metabolički produkt u DKA (6). U početnoj fazi DKA vrijednosti acetoacetata su niske, ali u većini laboratorija se upravo on mjeri reakcijom nitroprusida. Stoga mjerenje serumskih ketona ima visoku specifičnost, ali metoda nije osjetljiva u dijagnosticiranju DKA (62). Negativan test ne isključuje DKA. Aceton se nikad ne mjeri radi svoje promjenjive prirode, dok je beta hidroksibutirat rani znak DKA te je visoko osjetljiv i specifičan (62,63). Tijekom liječenja, beta hidroksibutirat se pretvara u acetoacetat što se može detektirati testom nitroprusida, no može se krivo interpretirati kao pogoršanje ketonemije (6). Iako nije univerzalno dostupan, beta hidroksibutirat treba mjeriti kad god je to moguće, a razina ≥ 3 mmol/L je indikativna za DKA.

Nakupljanje ketokiselina u krvi za vrijeme DKA dovodi do stvaranja metaboličke acidoze s povećanim anionskim zjapom (56). Anionski zjap je jednak razlici mjerljivih kationa (Na) i mjerljivih aniona (Cl i bikarbonati) u plazmi (56). Referentne vrijednosti anionskog zjapa su 10-12 mmol/L. Povećanje anionskog zjapa najčešće nastaje porastom nemjerljivih aniona u koje ubrajamo nemjerljive organske kiseline kao što su ketokiseline s posljedičnim stvaranjem metaboličke acidoze (64). Nakupljanje ketokiselina dovodi do

gubitaka bikarbonata kao mjerljivih aniona koji služe za puferiranje organizma. Ukupna vrijednost aniona i kationa i dalje ostaje jednaka, no povećanje anionskog zjapa je prisutno nauštrb sniženoj koncentraciji bikarbonata (64). Odnos između povećanog anionskog zjapa i smanjene koncentracije bikarbonata u plazmi koristi se za procjenu veličine kiselinskog opterećenja organizma (65). Također važnost anionskog zjapa je u procjeni rezolucije ketoze tijekom liječenja (61).

Natrij je najčešće snižen radi prelaska vode iz unutarstaničnog u izvanstanični prostor (6,56). Hipernatrijemija upućuje na jako veliki gubitak tekućine (6,56).

Ukupni kalij je snižen radi unutarstaničnog gubitka kalija i gubitka kalija povraćanjem i osmotskom diurezom (6,56). Serumski kalij je najčešće povišen. Naime, hiperosmolarni serum dovodi do prelaska vode u izvanstanični prostor te se tako stvara gradijent kalija koji mu omogućuje izlazak iz stanica (6,56). Također i acidemija doprinosi izlasku kalija iz stanica (66).

Kloridi, magnezij i kalcij su najčešće sniženi (6,56). Totalna vrijednost fosfata je snižena, no serumski fosfat je najčešće normalan ili povišen. Vrijednosti uree i kreatinina su povećane u DKA sukladno gubitku tekućine (6,56).

Pri prijemu pacijenata s DKA leukocitoza s brojem stanica u rasponu od 10 do 15 $\times 10^9/L$ je česta pojava i ne mora upućivati na infekciju (67). Međutim leukocitoza iznad 25 $\times 10^9/L$ može upućivati na infekciju te zahtijeva daljnju procjenu. Kod DKA, leukocitoza se pripisuje stresu kojem je izložen sam organizam i može korelirati s povišenim vrijednostima kortizola i noradrenalina u krvi (68).

Tablica 1. Dijagnostički kriteriji dijabetičke ketoacidoze (61)

	Blaga	Umjerena	Teška
pH venske krvi	<7,3	<7,2	<7,1
Koncentracija bikarbonata u serumu (mmol/L)	<15	<10	<5

1.2.6 Komplikacije

MOŽDANI EDEM

Većina djece s DKA ima određeni stupanj poremećaja svijesti (69). Djeca s DKA najčešće razviju subklinički moždani edem, dok klinički moždani edem razvije prosječno 0,5%-1% djece (69). Smrtnost djece koja razvije moždani edem je 20-40% (70). U Ujedinjenom kraljevstvu 70-80% smrti djece oboljele od dijabetesa je posljedica razvoja moždanog edema (71).

Unatoč mnogim istraživanjima koji su provedeni na temu moždanog edema, kao akutne komplikacije DKA, i dalje se ne zna točan mehanizam nastanka (5).

Dillon i suradnici su predložili hipoksično-ishemičnu teoriju (72). Naime, dehidracija i niske vrijednosti parcijalnog tlaka ugljičnog dioksida uzrokovane hiperventilacijom dovest će do vazokonstrikcije u mozgu te posljedične moždane ishemije, hipoksije i povećane permeabilnosti kapilara. Moždana hipoksija dovest će do posljedičnog oslobađanja glutamata, ekscitatorne aminokiseline (73). Vezujući se za N-metil D-aspartat (engl. *N-methyl-D-aspartate*, NMDA) receptor dovest će do utoka iona i bubrenja stanica (73). Povećana viskoznost krvi također doprinosi ishemiji mozga (74). Stoga, povećane početne vrijednosti uree, niže početne vrijednosti parcijalnog tlaka ugljičnog dioksida te snižena početna koncentracija bikarbonata uočene su kao rizični čimbenici za moždani edem (75,76).

Brojna istraživanja naglašavaju važnost prolongirane hiperosmolarnosti kao rizičnog faktora za razvitak moždanog edema (5). Naime, kod prolongirane hiperglikemije moždane stanice pokušavaju zadržati svoj volumen stvaranjem intracelularnih osmotskih čestica kao što su taurin, mioinozitol i acetoacetat (77,78). Ordiniranjem inzulinske terapije te vraćanjem serumske osmolarnosti na normalne vrijednosti, intracelularnim osmotskim česticama je potrebno nekoliko sati, pa čak i dana da se transportiraju iz celularnog u ekstracelularni prostor (5). Ovakvo stanje doprinosi utoku tekućine u moždane stanice i razvitku moždanog edema.

Također se inzulinska terapija i nadoknada tekućine, poglavito hipotonične, navode kao rizični čimbenici za razvijanje moždanog edema (5). Naime, snižavanjem vrijednosti glukoze stimulira se natrij-vodik transporter koji dovodi do porasta intracelularnog natrija te posljedičnog porasta intracelularne osmolarnosti (79).

Terapija natrijevim bikarbonatom je rizični faktor nastanka moždanog edema (80). Tijekom terapije natrijevim bikarbonatom u DKA smanjena je doprema kisika u moždane stanice s posljedičnom hipoksijom centralnog živčanog sustava i paradoksalnom acidozom (80). Natrij-vodik, natrij-bikarbonat i natrij-kalij transporterski je sustav koji se nalazi na membrani moždanih stanica te imaju ulogu u regulaciji koncentracije intracelularnih iona, a time i staničnog volumena (81-83). Kanali se aktiviraju u različitim stanjima kao što su acidoza i ishemija, te u prisutstvu određenih tvari kao što su inzulin, vazopresin, glukoza i ketonska tijela (5). Navedeni čimbenici dovode do porasta koncentracije intracelularnih iona u moždanim stanicama, bubrenja glije te promjena endotela krvno-moždane barijere što ide u prilog vazogenom edemu (5,84). U prilog svemu navedenom, upotreba natrijevog bikarbonata u terapiji DKA će dovesti do puferiranja protona oslobođenih iz intracelularnog prostora i aktiviranja kaskade dodatnog oslobađanja protona iz moždanih stanica (5). Posljedično će doći do aktiviranja transporterskih sustava natrija koji će dovesti do ulaska natrija, a time i vode u stanice te stvaranja moždanog edema.

Vazopresin i atrijski natriuretski peptid imaju ulogu u razvitku moždanog edema kod DKA (5,85). Naime, vazopresin dovodi do retencije tekućine, ali unatoč tome osmotskom diurezom se uspijeva održavati uravnotežen neto učinak. Početkom inzulinske terapije, glukozurija prestaje, a razina vazopresina je i dalje povećana te može izazvati intoksikaciju vodom (5). Vazopresin je potreban za održavanje optimalne veličine stanica bubrega, no nije poznato ima li isti učinak i na moždane stanice (5). Nisu rađene studije koje bi stavljale u korelaciju razinu vazopresina i stupanj moždanog edema. Početne niske razine atrijskog natriuretskog peptida počinju se povećavati tijekom 24-satnog liječenja DKA. Atrijski natriuretski peptid dovodi do natriureze i hiponatrijemije te posljedičnog utoka vode u moždane stanice (5).

Ketonska tijela kao što su acetoacetat i beta hidroksibutirat zajedno s acidozom sudjeluju u aktivaciji proinflamatorne citokinske kaskade koja djeluje na endotel krvno-moždane barijere (86). Ketonska tijela imaju osmotski učinak i aktiviraju natrij/protonski transporter (78,87). Acetoacetat povećava koncentraciju kalcija u endotelnim stanicama krvno-moždane barijere dovodeći time do vazokonstrikcije (86). Beta hidroksibutirat povećava vaskularnu propusnost i također dovodi do porasta intracelularnog kalcija (86).

Hiperglikemija potiče upalnu reakciju porastom reaktivnih kisikovih radikala (58,88). Sve je više dokaza koji upućuju da je DKA proinflamatorno stanje tijekom kojeg dolazi do

povećane vaskularne propusnosti endotelnih stanica krvno-moždane barijere i nastanka vazogenog edema bez dokazane prisutnosti infekcije (89). Interleukin 6 (engl. *interleukin 6*, IL-6), interleukin 1 (engl. *interleukin 1*, IL-1) i čimbenik tumorske nekroze (engl. *tumor necrosis factor alpha*, TNF α) su također povećani prije, za vrijeme i nakon primijenjene terapije DKA. Interleukin 10 (engl. *interleukin 10*, IL-10) je povećan samo za vrijeme simptomatskog moždanog edema (90). Patološkim pregledom ljudskog moždanog tkiva ustanovljene su i povećane vrijednosti komplementa (91). Generalizirana upalna reakcija koja nastaje kao odgovor organizma na brojne metaboličke čimbenike, kao što su hiperglikemija i acidoza, može dovesti do plućnog edema koji je nađen kod pojedinaca oboljelih od moždanog edema u DKA (92).

Glaser i suradnici prikazuju različitu zahvaćenost moždanih struktura u moždanom edemu (93). U primarno opskrbnom području prednje i srednje cerebralne arterije zamijećen je porast moždanog protoka što ide u prilog vazogenom edemu. S druge strane, pad perfuzije u okcipitalnom korteksu i produženoj moždini sugerira da moždani odgovor na DKA nije uniforman te da se moždana autoregulacija razlikuje u pojedinim regijama mozga (93).

Levitsky i suradnici naglašavaju kako je inicijalni odgovor središnjeg živčanog sustava na metabolički poremećaj vazogene prirode te da primarno dolazi do oštećenja endotela krvno- moždane barijere različitim metabolitima (94). Nakon inicijalnog oštećenja dolazi do razvitka simptomatskog edema koji je citotoksične prirode, a održan je nadoknadom tekućine i natrijevim bikarbonatom, neprimjerenim lučenjem vazopresina te posljedičnim nakupljanjem tekućine u moždanim stanicama (94).

Glaser i suradnici naglašavaju da se CT-om ne može razlikovati je li riječ o vazogenom moždanom edemu koji je uzrokovan oštećenjem endotela krvno-moždane barijere ishemijom i/ili hipoksijom ili je riječ o citotoksičnom moždanom edemu koji je uzrokovan bubrenjem moždanih stanica radi hiperosmolarnosti (95). Dosadašnja istraživanja nisu dokazala je li simptomatski moždani edem vazogene prirode uzrokovan oštećenjem endotela krvno moždane barijere zbog ishemije, hipoksije, upale, metaboličkog poremećaja i oksidativnog stresa ili se možda radi o citotoksičnom moždanom edemu koji je uzrokovan hiperosmolarnim stanjem radi nadoknade tekućine i inzulinske terapije (5). Važno je shvatiti da niti jedan navedeni rizični čimbenik nije sam zaslužan za nastanak moždanog edema već je čitav niz faktora odgovoran za njegov nastanak (5).

Većina oboljelih od moždanog edema su mlađi od 20 godina, čak njih 95%, a od toga je trećina mlađa od 5 godina (73). Potencijalni razlozi takvoj distribuciji su relativno veći volumen mozga djeteta s obzirom na njegovu ukupnu površinu, brže promjene osmolaliteta plazme, manjak spolnih hormona, slabije razvijen autoregulacijski mehanizam mozga, različiti metabolizam taurina, razlika u propusnosti krvno-moždane barijere te puno brža mijena vode u organizmu (73,96).

Prema tablici 2. dijagnostički kriteriji moždanog edema uključuju abnormalni motorički ili verbalni odgovor na bol, dekortikacijski ili decerebracijski položaj tijela, paralizu kranijalnih živaca i patološke obrasce disanja (97). Razlikujemo major i minor kriterije. U major kriterije ubrajamo promjene mentalnog statusa, bradikardiju te inkontinenciju neprimjerenu za dob. Minor kriteriji uključuju povraćanje, glavobolju, letargiju, dijastolički tlak >90 mmHg i dob <5 godina. Dijagnoza moždanog edema se postavlja uz jedan major (neurološki otkloni ili patološki obrazac disanja), dva major (promjene mentalnog stanja, bradikardija, inkontinencija neprimjerena za dob) ili jedan major i dva minor kriterija (povraćanje, glavobolja, letargija) (97). Dijagnostički kriteriji se odnose na prepoznavanje i dijagnozu moždanog edema nakon započinjanja terapije DKA (97). Osjetljivost ovih kriterija je 92%, dok je lažno pozitivnih dijagnoza moždanog edema 4% (98). Minor kriteriji su učestaliji kod subkliničkog oblika moždanog edema koji se najčešće dokazuje neuroslikovnim metodama (5). Moždani edem se najčešće razvija 4-12 sati nakon početka terapije (98). Brojni autori naglašavaju važnost neurološkog i kardiorespiratornog monitoriranja bolesnika s DKA što omogućava prepoznavanje ranih simptoma moždanog edema i ranijeg početka liječenja te boljeg ishoda (98).

Tablica 2. Dijagnostički kriteriji moždanog edema (97)

Dijagnostički kriteriji moždanog edema*
Abnormalni verbalni ili motorički odgovor na bolni podražaj
Dekortikacijski ili decerebracijski položaj tijela
Paraliza kranijalnih živaca (posebno 3., 4. i 6. živac)
Patološki neurološki obrazac disanja (tahipneja, Cheyne-Stokes disanje, apneja)

Major kriteriji
Promjena mentalnog stanja
Trajno smanjen puls (pad veći od 20 otkucaja u minuti) - ne može se pripisati poboljšanju intravaskularnog volumena ili stanju spavanja
Inkontinencija neprimjerena za dob djeteta
Minor kriteriji
Povraćanje
Glavobolja
Letargija ili teško buđenje iz sna
Dijastolički tlak >90 mmHg
Dob <5 godina
*znakovi koji se pojave prije početka terapije ne dolaze u obzir pri dijagnozi moždanog edema

Liječenje se treba započeti što ranije pri sumnji na moždani edem (61). Potrebno je smanjiti primjenu brzine tekućine na jednu trećinu. Terapija moždanog edema je 20% otopina manitola u dozi 0,5-1 g/kg iv. tijekom 10-15 minuta koju je potrebno ponoviti ukoliko nema inicijalnog odgovora nakon 0,5 do 2 sata (61). Kao alternativna terapija nakon neuspješnog odgovora na manitol je 3% NaCl u dozi 2,5-5 ml/kg tijekom 10-15 minuta (61). Potrebno je podići uzglavlje djeteta na 30 stupnjeva. Mehanička ventilacija će biti potrebna kako bi zaštitila dišne putove i omogućila adekvatnu ventilaciju kod bolesnika s predstojećom respiratornom insuficijencijom, no unatoč tome agresivna hiperventilacija je povezana s lošijim neurološkim ishodom, pa stoga nije preporučljiva (61,99).

POREMEĆAJI KOAGULACIJE

DKA je prokoagulantno stanje u kojem su zamijećene povećane aktivnosti trombocita, endotela i von Willebrandovog faktora, dok su niske vrijednosti proteina C i S

(100,101). Vrijednosti fibrinogena se ne mijenjanju za vrijeme DKA (101). To pridonosi povećanom riziku tromboze i cerebrovaskularnog infarkta.

Brojni autori navode povećanu incidenciju duboke venske tromboze kod djece oboljele od DKA kojima je postavljen centralni venski kateter (102). Uvođenjem stranog tijela moguće je oštećenje endotela dok prokoagulantno stanje pospješuje stvaranje ugruška (102,103). Duboka venska tromboza je učestalija kod djece mlađe od 3 godine što se objašnjava težom kliničkom slikom, učestalijom potrebom postavljanja centralnog venskog katetera te većom mogućnosti oštećenja endotela radi manjeg promjera krvnih žila (103).

Učestalost hemoragičnog ili ishemičnog moždanog udara čini 10% svih intracerebralnih komplikacija DKA (104). Prokoagulantno stanje DKA povećava rizik ishemijskom moždanom udaru, a posljedična hipoksija i vaskularno oštećenje može dovesti do hemoragičnog moždanog udara (105). Rani simptomi su nespecifični što otežava dijagnostiku. Također je ponekad teško diferencirati je li moždani edem uzrok ili posljedica moždanog udara (106).

RABDOMIOLIZA

Rabdomioliza je karakterizirana porastom kreatin kinaze i mioglobinurijom (107). Učestalost mioglobinurije kod NDM1 koji se prezentiraju DKA je 10% (108). Rabdomioliza je kod dijabetesa često subklinička dok su rizični čimbenici za njezin nastanak niski pH, visoke vrijednosti glukoze, uree, kreatinina, natrija i osmolalnosti plazme (69). Mehanizam nastanka rabdomiolize nije poznat, no pretpostavlja se da elektrolitski disbalans i visoke vrijednosti glukoze dovode do destabilizacije mišićne stanice te porasta intracelularnog kalcija (107,109). Kalcij posljedično aktivira proteaze i uzrokuje raspad mišićnih stanica (69).

PLUĆNE KOMPLIKACIJE

Pneumomediastinum je rijetka komplikacija DKA koja nastaje rupturom alveolarne stijenke uslijed povećanog gradijenta tlaka koji se stvara u alveoli. Povećani rizik pneumomediastinuma kod DKA nastaje zbog povraćanja, Kussmalovog disanja i mehaničke ventilacije (110). Pneumomediastinum se očituje bolovima u prsima i/ili dispnejom. Bolesnici mogu imati subkutani emfizem i pozitivan Hammanov znak, tj. krepitacije u prekordiju sinkrone sa sistolom. Unatoč ovim specifičnim znakovima, pneumomediastinum je često asimptomatski te je najčešće slučajan nalaz (111,112).

Plućni edem je također rijetka komplikacija DKA. Brojni autori pretpostavljaju da nastaje kao posljedica smanjenja koloidno-osmotskog tlaka tijekom terapije s 0,45% otopinom NaCl (113,114).

GASTROINTESTINALNE KOMPLIKACIJE

Akutni pankreatitis čini 2% komplikacija djece s DKA (115). Glavni simptom pankreatitisa je abdominalna bol, koja je često sastavni dio slike DKA što otežava samu dijagnostiku pankreatitisa. Haddad i suradnici su zamijetili nespecifični porast amilaza i lipaza u prospektivnoj studiji gdje su pratili porast pankreatičnih enzima u NDM1 s ili bez DKA (115). Povišene vrijednosti lipaza i/ili amilaza imalo je 40% djece, dok je trigliceridemiju imalo također 40% djece. Lipaze povišene tri puta više od normalnih vrijednosti je imalo 13% djece s DKA i perzistentnu abdominalnu bol nakon terapije DKA, unatoč CT-u koji je čitavo vrijeme bio negativan. Uzrok nespecifičnog porasta pankreatičnih enzima kod djece s DKA pripisuje se trigliceridemiji (116). Mehanizam putem kojeg hipertrigliceridemija dovodi do akutnog pankreatitisa nije u potpunosti poznat, ali se pretpostavlja da se slobodne masne kiseline nakupljaju u i oko acinarnih stanica djelujući toksično na njih i na endotel kapilara, te porastom slobodnih masnih kiselina dolazi do povećanja viskoznosti krvi što dovodi do ishemije gušterače i propuštanja njezinih vlastitih enzima (53,117). Unatoč tome, u Haddadovoj studiji djeca oboljela od pankreatitisa nisu imala trigliceridemiju te se smatra da je jedan od mogućih uzroka aktivacije pankreatitisa teška acidoza (115).

KOGNITIVNE KOMPLIKACIJE

Čak i u nedostatku simptoma koji upućuju na ozljedu mozga, djeca sa DKA mogu pokazivati dugoročne kognitivne komplikacije. Ghetti i suradnici su dokazali učestaliju pojavnost poteškoća pamćenja kod djece koja su imala barem jednu epizodu DKA (118). Djeca su se teže prisjećala detalja pojedinih događaja. Ispitivanje se vršilo putem testova boja i testova prostorne orijentacije (118). Slabiji rezultati su bili u muškog spola i mlađih ispitanika. Uzrok nastalom dugoročnom poremećaju pamćenja je najvjerojatnije hipoksija i/ili ishemija hipokampusa uzrokovana moždanim edemom (119).

1.2.7 Liječenje

Ciljevi terapije DKA su korigiranje dehidracije, acidoze i ketoze te snižavanje hiperglikemije. ISPAD smjernice sadrže brojne preporuke liječenja DKA kako bi prevenirale njezinu najtežu komplikaciju - moždani edem (61).

Klinička procjena gubitka volumena je subjektivna, stoga se za umjerenu DKA procjenjuje gubitak tekućine 5-7 %, dok za tešku DKA 7-10 % (61). Bolesnicima koji su teško dehidrirani, ali nisu u šoku potrebno je što prije započeti nadoknadu 0,9% otopinom NaCl u dozi 10-20 mL/kg tijekom 1-2 sata kako bi poboljšali perifernu cirkulaciju (61). Nadoknadu tekućine je potrebno ponavljati sve dok tkivna perfuzija ne bude zadovoljavajuća. Bolesnicima koji su u šoku potrebna je što hitrija nadoknada cirkulirajućeg volumena s 0,9% NaCl u bolus dozi od 20 mL/kg s procjenom tkivne perfuzije nakon svakog danog bolusa. Nadoknadu tekućine je potrebno vršiti izotoničnim otopinama (0,9% otopinom NaCl, Ringer laktatom ili Plasmalytom) najmanje 4-6 sati (61). Terapija nadoknade tekućine bi trebala sadržavati nadoknadu izgubljenog volumena i tekućine za održavanje svakodnevnih fizioloških potreba uz dodavanje kalijevog klorida, kalijevog fosfata ili kalijevog acetata (61). Prelazak s 0,9% na 0,45% otopinu NaCl ovisit će o bolesnikovom hidracijskom statusu, koncentraciji Na i osmolalnosti plazme. Uz pružanje dnevnih potreba tekućine, ukupni procijenjeni gubitak tekućine potrebno je nadoknaditi ujednačeno tijekom 48 sati (61). Klinička procjena hidracijskog statusa i izračun osmolalnosti plazme su značajni vodiči u terapiji nadoknade tekućine i elektrolita. Cilj nadoknade tekućina je smanjenje osmolalnosti plazme do granica referentnih vrijednosti. Smanjenjem vrijednosti glukoze koncentracija Na će rasti (padom glukoze za 1 mmol/L, vrijednosti koncentracije Na će porasti za 0,5 mmol/L) (61). Sadržaj natrija u tekućini bi se trebao povećati ukoliko je koncentracija serumskog Na niska ili porast natrija ne odgovara istodobnom padu glukoze (61).

Bolus inzulina se ne preporuča, dok se intravenska primjena inzulina treba započeti 1-2 sata nakon početka liječenja u dozi 0,05-0,1 jedinica/kg/h (61). Vrijednosti glukoze se smanjuju za 2-5 mmol/L/h. Kad vrijednosti glukoze dosegnu 14-17 mmol/L potrebno je dodati 5% glukozu već postojećoj intravenskoj terapiji fiziološkom otopinom (61). Na taj način se izbjegava hipoglikemija kao moguća komplikacija liječenja DKA. Terapiju inzulina je potrebno davati dok se ne postignu ciljane vrijednosti pH >7,3, koncentracija bikarbonata >15 mmol/L, beta hidroksibutirat <1 mmol/L ili anionski manjak 12 ± 2 mmol/L jer je za

njihovo normaliziranje potrebno više vremena nego za normaliziranje vrijednosti glukoze (61).

Ukoliko je prisutna hipokalijemija, nadoknadu kalija od 20 mmol/L u infuziji je potrebno započeti za vrijeme inicijalne rehidracije djeteta te prije terapije inzulinom. U suprotnom je potrebno nadoknadu kalija vršiti nakon inicijalne rehidracije i za vrijeme terapije inzulinom (61). Maksimalna brzina intravenske primjene kalija je 0,5 mmol/kg/h. Ukoliko je prisutna hiperkalijemija potrebno je pričekati nalaz urina. Nadoknada fosfata nije opravdana u DKA (61).

Terapija bikarbonatima nije opravdana u DKA (61). Nadoknadom tekućine i inzulina vrijednosti pH se normaliziraju. Inzulin prekida daljnju produkciju ketonskih tijela i omogućuje njihovo metaboliziranje što potiče proizvodnju bikarbonata. Nadoknadom tekućine poboljšava se perfuzija tkiva i funkcija bubrega što omogućava izlučivanje kiselina urinom (61). No unatoč svemu navedenome, terapija bikarbonatima se preporučuje djeci koja razviju po život opasnu hiperkalijemiju. Preporučuje se terapija bikarbonatima u dozi od 1-2 mmol/kg tijekom jednog sata (61).

1.2.8 Prevencija

Simptomi DKA kod NDM1 su u prosjeku prisutni oko 2 tjedna prije postavljanja dijagnoze (120). Zakašnjelo dijagnosticiranje dijabetesa tip 1 je povezano s porastom incidencije DKA (98). Stoga je rano prepoznavanje dijabetesa tip 1 ključ prevencije DKA. Brojne studije govore u prilog učinkovitosti javnih kampanjama glede prepoznavanja simptoma dijabetesa tip 1 i posljedičnog smanjenja učestalosti DKA. U Parmi, Italiji, su se provodile edukacije školaraca u osnovnim i srednjim školama, te u pedijatrijskim ambulantama što je rezultiralo smanjenjem incidencije DKA sa 78% na 12,5% (121). Tijekom dvije godine provođenja javnih kampanja, nije zabilježen niti jedan slučaj DKA te se takva učinkovitost zadržala i u idućih deset godina (122). Takav obrazac prevencije DKA je usvojila i Australija gdje se incidencija DKA smanjila sa 37,5 na 13,8% (123). S druge strane, u Ujedinjenom Kraljevstvu javna kampanja je bila neučinkovita (124). Nije zamijećeno smanjenje incidencije DKA nakon plakat kampanje. Svega 13% roditelja i 21% obiteljskih liječnika je uočilo plakat što znači da je svega jedan od osam roditelja te jedan od pet obiteljskih liječnika primilo poruku koju je plakat nosio. Dakle, takve kampanje moraju doprijeti do ciljane publike kao što su liječnici, nastavnici i roditelji i to u dovoljnom broju da

bi poruka uspjela. Daljnje studije su potrebne kako bi se našao najučinkovitiji način prevencije DKA, a time i moždanog edema.

2. CILJ ISTRAŽIVANJA I HIPOTEZA

Glavni cilj ovog istraživanja je usporediti klinička obilježja i laboratorijske parametre pri prijemu te moguće komplikacije između novo (NDM1) dijagnosticirane i ranije (RDM1) dijagnosticirane djece oboljele od dijabetesa tip 1 liječene zbog dijabetičke ketoacidoze u Zavodu za intenzivnu pedijatriju Klinike za dječje bolesti KBC Split u razdoblju od 2013. do 2017. Kao hipotezu istraživanja smo postavili da skupina NDM1 češće ima poremećaj svijesti pri prijemu, više vrijednosti glukoze, niže vrijednosti pH i niže vrijednosti kalija za razliku od RDM1 oboljelih od DKA.

3.1 Ispitanici

U ovo retrospektivno istraživanje su bila uključena djeca u dobi od 0 do 18 godina koja su zbog dijabetičke ketoacidoze liječena u Zavodu za intenzivnu pedijatriju Klinike za dječje bolesti KBC-a Split u razdoblju od 1. siječnja 2013. do 31. prosinca 2017. Dijagnoza dijabetičke ketoacidoze postavljena je na temelju kliničke slike i laboratorijskih parametara. Kriteriji za postavljanje dijagnoze dijabetičke ketoacidoze bili su:

- serumska glukoza >11 mmol/L
- koncentracija bikarbonata <15 mmol/L i/ili venski pH $<7,3$
- ketonemija ili značajna ketonurija (61).

3.2 Metode prikupljanja podataka

Retrospektivnom analizom medicinske dokumentacije prikupljeni su podaci za istraživanje. Za svakog ispitanika prikupljeni su demografski podaci te niz drugih podataka u promatranom razdoblju:

- datum rođenja,
- mjesto stanovanja: Dalmatinska zagora (područje Dalmacije koje nije na moru, od rijeke Krke do Neretve), priobalje (područje Dalmacije smješteno uz more), inozemstvo, otoci,
- datum prijema,
- osobna anamneza: Hashimotov tiroiditis, celijakija, pretilost, hiperkolesterolemija, hipovitaminoza D, struma štitne žlijezde,
- obiteljska anamneza,
- klinički simptomi i znakovi: mučnina, povraćanje, abdominalna bol, proljev, kašalj, umor, polidipsija, poliurija, polifagija, nikturija, glavobolja, zadah acetona, stanje svijesti (uredne svijesti, somnolentan, soporozan, bez svijesti), Kussmalovo disanje, dehidracija, bljedoća kože i sluznica, krvni tlak, frekvencija pulsa, indeks tjelesne mase (engl. *body mass index*, BMI),
- laboratorijski parametri: leukociti, eritrociti, hemoglobin, hematokrit, trombociti, glukoza u krvi, glukoza u urinu, HbA1C, ketoni u krvi, urea, kreatinin, aspartat transaminaza, alanin transaminaza, gama glutamil transpeptidaza, laktat dehidrogenaza, alkalna fosfataza, natrij, kalij, klor, kalcij, fosfat, magnezij, C reaktivni protein, kolesterol, trigliceridi, lipoprotein velike gustoće, lipoprotein niske

gustoće, amilaze, lipaze, pH, parcijalni tlak ugljičnog dioksida, parcijalni tlak kisika, koncentracija bikarbonata, saturacija kisika, anionski zjap.

Ovisno o dobi ispitanika, tlak je tumačen kao normalan, povišen ili snižen, a frekvencija pulsa kao eukardna, tahikardna ili bradikardna.

BMI je dobiven dijeljenjem tjelesne težine (kg) s kvadratom tjelesne visine (m^2).

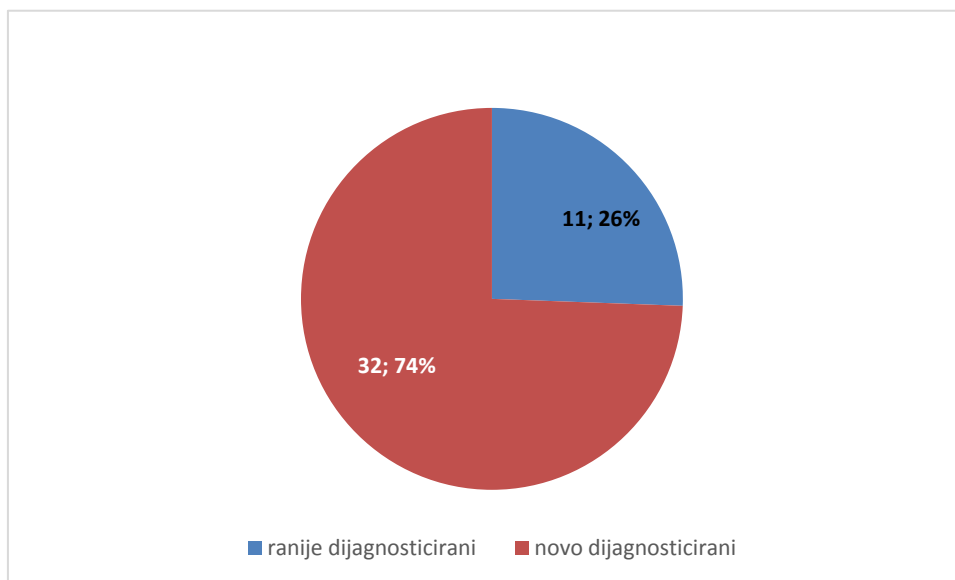
Anionski zjap je dobiven formulom: $Na - (Cl + HCO_3)$.

3.3 Obrada podataka

Prikupljeni podaci uneseni su u elektroničke tablice podataka i analizirani pomoću računalnog programa Microsoft Office Excel 2010. Za izračunavanje svih navedenih podataka korištena je deskriptivna statistika. Povezanost kvantitativnih varijabli testirana je t-testom. Kvantitativne varijable su opisane putem medijana i interkvartilnih raspona radi asimetričnosti uzoraka. Povezanost kvalitativnih varijabli testirana je Fisherovim egzaktnim testom putem SPSS statističkog paketa za Windows 23,0 (Armonk, NY, SAD). Kvalitativne varijable su opisane postotcima. Za sve statističke izračune vrijednost $p < 0,05$ smatrat će se statistički značajnom.

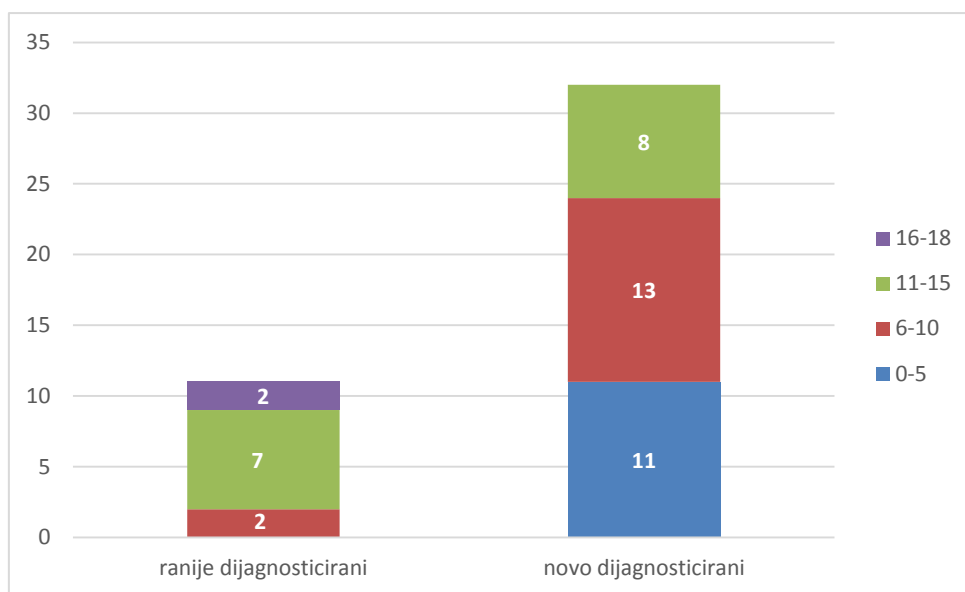
4. REZULTATI

U ispitivanom razdoblju, ukupno 43 djece s dijagnozom dijabetičke ketoacidoze je liječeno u Zavodu za intenzivnu pedijatriju KBC-a Split. Od njih, 11 (25,6%) je RDM1, a 32 (74,4%) NDM1 (Slika 1.).



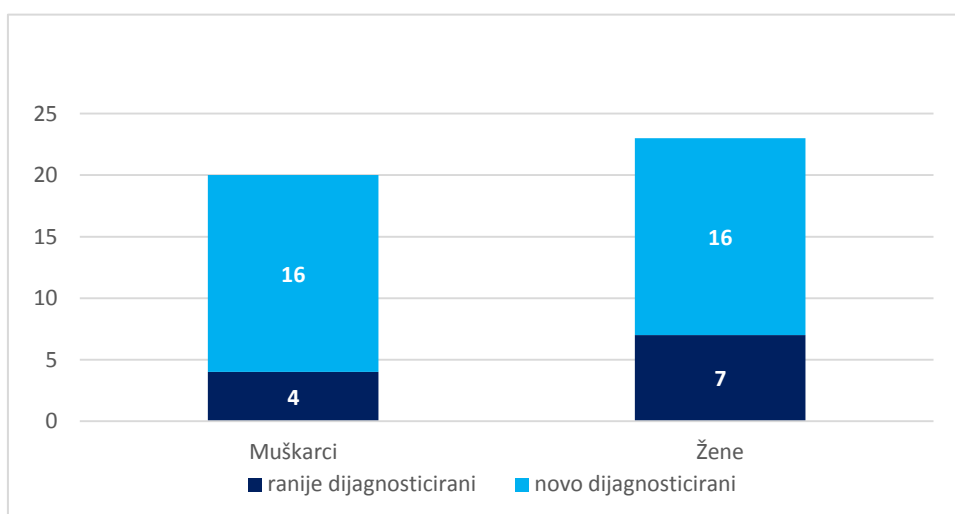
Slika 1. Raspodjela ispitanika s obzirom na postojanje dijagnoze dijabetesa tip 1 (N=43)

Analizom ispitanika prema dobi u rasponu 0-5 godina je 26% (11/43) ispitanika, u rasponu 6-10 godina 35% (15/43) ispitanika, 11-15 godina 35% (15/43) ispitanika te u rasponu 16-18 godina je 5% (2/43) ispitanika. Srednja vrijednost starosti RDM1 je $13,6 \pm 2,6$, a srednja vrijednost dobi NDM1 iznosi $7,7 \pm 4,1$ godina. Navedena razlika je statistički značajna ($p < 0,001$). Slika 2. prikazuje raspodjelu RDM1 i NDM1 prema dobnim skupinama. Među RDM1 u rasponu 0-5 godina nije bio niti jedan pacijent, dok u rasponu 6-10 godina je 18,2% (2/11) dijabetičara. U rasponu 11-15 godina je najveći udio RDM1, njih 63,6% (7/11). U rasponu 16-18 godina je 18,2% (2/11) bolesnika. Među NDM1 u rasponu 0-5 godina je 34,4% (11/32) bolesnika. U rasponu 6-10 godina je 40,6% (13/32) bolesnika. U rasponu 11-15 godina je 25% (8/32) bolesnika, dok u rasponu 16-18 godina nije bio niti jedan pacijent. Statističkom obradom dobnih skupina 6-10 godina ($p = 0,495$) i 11-15 godina ($p = 0,117$) nije dokazana statistički značajna razlika između NDM1 i RDM1. Analiza ostalih skupina nije bila moguća.



Slika 2. Raspodjela ispitanika prema dobnim skupinama (N=43)

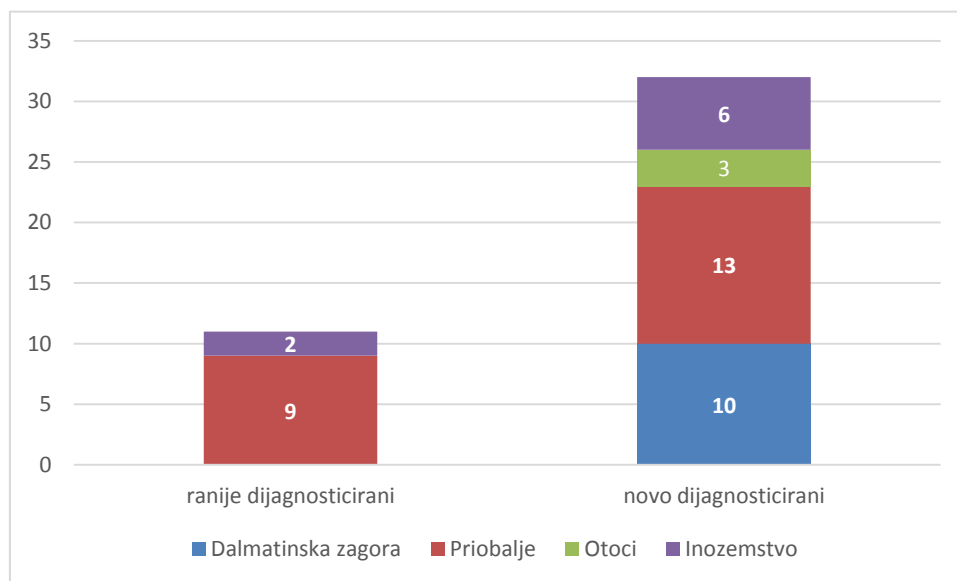
Pregledom prema spolu, najveći udio ispitanika je ženskog spola (23/43), dok je 20 muškog spola (20/43). Najveći broj ispitanika među RDM1 su djevojčice (7/11), a među NDM1 je podjednak broj dječaka i djevojčica (Slika 3.).



Slika 3. Pregled ispitanika prema spolu (N=43)

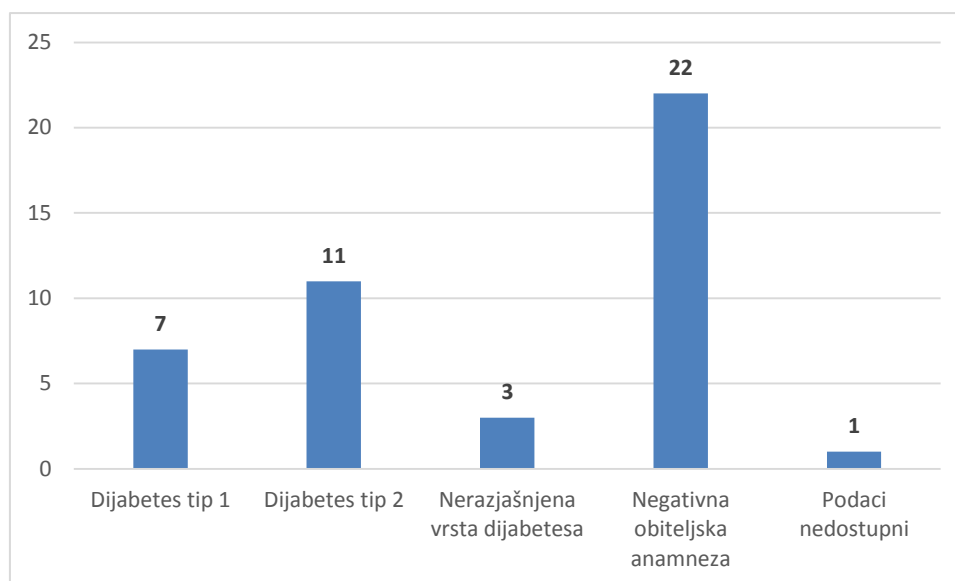
Analizom pacijenata prema mjestu stanovanja, najveći udio od 51% (22/43) ih dolazi iz priobalja, 23% (10/43) iz Dalmatinske zagore, 19% (8/43) iz inozemstva, a svega 7% (3/43) s otoka. Među RDM1 82% (9/11) pacijenata je iz priobalja, dok 18% (2/11) dolazi iz inozemstva. Među NDM1 njih 41% (13/32) dolazi iz priobalja, 31% (10/32) iz Dalmatinske zagore, 19% (6/32) iz inozemstva, dok s otoka dolazi 9% (3/32) (Slika 4.). Iz inozemstva

najveći udio, njih 50% (4/8) dolazi iz Njemačke, dok po jedan dolazi iz Češke, Austrije, Srbije i Poljske. Od ukupnog broja pacijenata koji dolaze iz priobalja, 82% (18/22) pacijenata dolazi iz Splitsko-dalmatinske županije, 9% (2/22) iz Dubrovačko-neretvanske županije, dok iz Šibensko-kninske i Zadarske županije dolazi po 5% (1/22) bolesnika. Iz Dalmatinske zagore 80% (8/10) pacijenata dolazi iz Splitsko-dalmatinske županije, a 20% pacijenata dolazi iz Šibensko-kninske županije. Svi pacijenti koji dolaze s otoka su iz Splitsko-dalmatinske županije.



Slika 4. Pregled ispitanika prema mjestu stanovanja (N=43)

Obiteljskom anamnezom (roditelja, braće i sestara, baka i djedova) ustanovili smo zastupljenost dijabetesa tip 1 u 17% (7/42) bolesnika, a dijabetesa tip 2 u 26% (11/42) bolesnika. Nerazjašnjenu vrstu dijabetesa u obiteljskoj anamnezi ima 7% (3/42) bolesnika, negativnu obiteljsku anamnezu dijabetesa ima 52% (22/42) bolesnika, dok kod jednog djeteta nisu bili dostupni podaci (Slika 5.).



Slika 5. Rezultati analize obiteljske anamneze ispitanika (N=43)

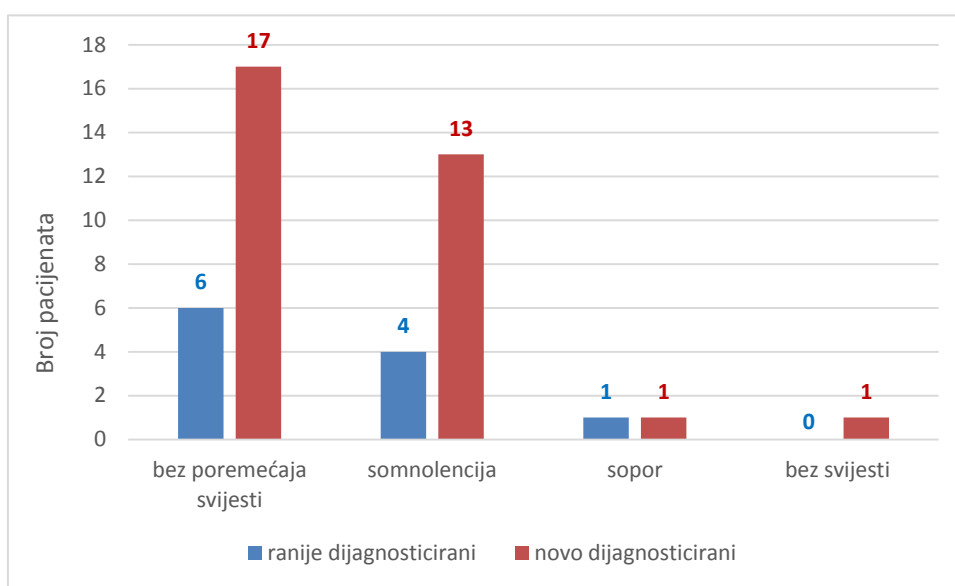
Prethodnu infekciju u posljednjih 15 dana je imalo 37,2% (16/43) bolesnika, a od toga 37,5% (12/32) NDM1 i 36,4% (4/11) RDM1.

Tablica 3. Klinički znakovi i simptomi nađeni u ispitanika pri prijemu na liječenje

Simptom / Znak, n (%)	novo dijagnosticirani n=32 (%)	ranije dijagnosticirani n=11 (%)	p-vrijednost
mučnina	1 (3,1)	3 (27,3)	0,045
povraćanje	23 (71,9)	11 (100)	0,084
abdominalna bol	11 (34,4)	5 (45,5)	0,719
proljev	5 (15,6)	0 (0)	0,306
kašalj	0 (0)	1 (9,1)	0,256
umor	18 (56,3)	3 (27,3)	0,162
polidipsija	25 (78,1)	0 (0)	<0,001
poliurija	21 (65,6)	0 (0)	<0,001
polifagija	4 (12,5)	0 (0)	0,558
nikturija	16 (50)	0 (0)	0,003
glavobolja	1 (3)	2 (18)	0,156
Kussmalovo disanje	18 (56,3)	7 (63,6)	-
zadah acetona	16 (50)	6 (54,5)	-
dehidracija	28 (87,5)	11 (100)	-
bljedoća kože i sluznica	19 (59,4)	6 (54,5)	-
tahikardija	22 (68,8)	10 (90,9)	-

Hipertenziju je imalo 31% (9/29) djece, dok je hipotenzivno bilo 10% (3/29) pacijenata.

Od 43 pacijenata poremećaj svijesti pri prijemu je imalo 47% (20/43) pacijenata od čega je 40% (17/43) djece bilo somnolentno, 5% (2/43) soporozno, dok je bez svijesti zaprimljeno jedno dijete (2%). RDM1 su bili somnolentni u 36% (4/11) slučajeva, te soporozni u 9% (1/11). Kod NDM1 41% (13/32) djece je bilo somnolentno pri prijemu, 3% (1/32) soporozno i 3% (1/32) bez svijesti. Statističkom analizom poremećaja svijesti nije dobivena statistički značajna razlika između NDM1 i RDM1 ($p=1,000$) (Slika 6.).



Slika 6. Raspodjela ispitanika prema razini stanja svijesti (N=43)

Popratne bolesti od kojih boluju djeca oboljela od dijabetičke ketoacidoze su Hashimotov tiroiditis u 2% (1/43) slučajeva, pretilost u 2% (1/43) slučajeva i hiperkolesterolemija u 2% (1/43) slučajeva. Novootkrivenu hipovitaminozu D je imalo 12% (5/43) djece. Struma štitne žlijezde je bila zastupljena kod 5% (2/43) djece te celijakija kod 9% (4/43) pacijenata.

Komplikacije dijabetičke ketoacidoze je imalo 9,3% (4/43) pacijenata. U RDM1 skupini je u jednog djeteta (1/11, 9,1%) zabilježen pneumomediastinum. U NDM1 skupini je troje djece (3/32, 9,4%) imalo komplikacije: moždani edem, moždani edem + akutni pankreatitis te sepsu uzrokovanu *Staphylococcus aureusom* osjetljivim na meticilin (eng. *methicillin-sensitive Staphylococcus aureus*, MSSA). Od ukupnog broja bolesnika s DKA, učestalost moždanog edema je bila 4,7% (2/43) i svi su pripadali NDM1 skupini.

Tablica 4. Pregled laboratorijskih parametara pri prijemu (N=43)

Laboratorijski parametri, medijan (interkvartilni raspon)	ново дијагностичирани n=32	раније дијагностичирани n=11	p-vrijednost
Glukoza, mmol/L	26,5 (23,5-37,8)	30,7 (25,4-34,2)	0,557
HbA1C, %	10,8 (10,2-11,8)	9,9 (9,5-11,7)	0,726
KUK, mmol/L	6,5 (5,4-6,9)	6,3 (5,7-7,0)	0,903
pH	7,1 (6,9-7,2)	7,1 (7,0-7,2)	0,883
pCO ₂ , kPa	2,1 (1,6-2,7)	2,7 (2-3,1)	0,314
pO ₂ , kPa	11,2 (9,0-12,9)	10,7 (9,1-12,3)	0,986
HCO ₃ , mmol/L	4 (3-7,5)	6,1 (4,2-7,4)	0,536
sat O ₂ , %	97 (95,3-99,5)	97 (89,8-98,3)	0,602
anionski zjap, mmol/L	25,6 (22,5-29,2)	30,9 (26,8-34,3)	0,858
Na, mmol/L	132,5 (128-137)	134 (130-135,5)	0,393
K, mmol/L	4,3 (4-4,7)	5,2 (5,0-5,8)	<0,001
Cl, mmol/L	101,5 (96-105,3)	97 (93-99,5)	0,173
Ca, mmol/L	2,4 (2,3-2,6)	2,4 (2,2-2,5)	0,159
P, mmol/L	1,2 (1,1-1,5)	1,8 (1,5-2,2)	0,032
Mg, mmol/L	0,9 (0,8-0,9)	0,8 (0,8-1,0)	0,745
Urea, mmol/L	5,4 (4,7-6,8)	7,8 (6,1-9,5)	0,192
kreatinin, µmol/L	74 (57,5-101)	99 (86-126)	0,144
AST, U/L	15 (12-17)	25 (21-27)	0,026
ALT, U/L	15 (10-19)	29 (19,5-43,5)	0,035
GGT, U/L	13,5 (12-16,5)	19 (16-21)	0,059
LDH, U/L	188 (176-224)	206 (188-228,3)	0,736
ALP, U/L	279 (207-351)	219,5 (180,3-285,8)	0,430
kolesterol, mmol/L	5,5 (4,3-6,1)	5,1 (4,7-5,2)	0,381
trigliceridi, mmol/L	3,8 (2-5,6)	2,8 (1,95-3,2)	0,132
HDL, mmol/L	0,9 (0,8-1,1)	1,6 (1,5-1,7)	0,034
LDL, mmol/L	2,6 (1,8-3,3)	2,2 (2,1-2,5)	0,237
BMI, kg/m ²	15,5 (14,5-17,1)	17,2 (17-19,6)	0,056
CRP, mg/L	1,5 (0,4-5,4)	3,4 (2-15,1)	0,475
leukociti, g/L	16,2 (10,6-21,2)	24,2 (15,6-33)	0,069
eritrociti, T/L	5,2 (4,7-5,5)	4,9 (4,7-5,1)	0,134
Hb, g/L	142,5 (133-151,5)	146,5 (136-151,5)	0,862
Ht L/l	0,40 (0,37-0,44)	0,44 (0,4-0,5)	0,100
trombociti, g/L	346 (282,5-433)	367 (319,3-404,8)	0,819

(HbA1C - glikozilirani hemoglobin, KUK - ketoni u krvi, sat O₂ - saturacija kisika, AST - aspartat transaminaza, ALT - alanin transaminaza, GGT - gama glutamil transpeptidaza, LDH -laktat dehidrogenaza, ALP - alkalna fosfataza, HDL - lipoprotein velike gustoće, LDL - lipoprotein niske gustoće, BMI - indeks tjelesne mase, CRP - C reaktivni protein, Hb - hemoglobin, Ht - hematokrit)

U skupini RDM1 u 90,9% (10/11) bolesnika je nađena hiperkalijemija. Jedan NDM1 (3,2%) je imao hipokalijemiju, dok je povišen kalij nađen u 25% (8/32) slučajeva.

U skupini RDM1 hiperfosfatemiju je imalo 66,7% (6/9) bolesnika, dok je hipofosfatemiju razvio jedan pacijent (11,1%). Hiperfosfatemiju je imalo 19,4% (6/31) NDM1, dok se hipofosfatemijom prezentiralo 12,9% (4/31) bolesnika. Podaci o koncentraciji P su bili nedostupni kod dvoje NDM1 te jednog RDM1.

Cilj ovog rada bio je analizirati kliničke karakteristike i laboratorijske parametre djece NDM1 i RDM1 koja su hospitalizirana zbog dijabetičke ketoacidoze. Ovo istraživanje utvrdilo je da je u periodu 2013.-2017. godine u Zavodu za intenzivnu pedijatriju Klinike za dječje bolesti KBC-a Split hospitalizirano 43 djece s dijagnozom dijabetičke ketoacidoze od čega je 74,4% NDM1 i 25,6% RDM1. Lopes i suradnici u svojem istraživanju navode 40,4% RDM1 i 59,6% NDM1 zaprimljenih s dijagnozom dijabetičke ketoacidoze (125). Istraživanje provedeno u Zavodu za intenzivnu pedijatriju King Fahad bolnice u Saudijskoj Arabiji navodi 65% NDM1 i 35% RDM1, što približno odgovara našoj distribuciji (126).

Pregledom bolesnika prema dobi ustanovljeno je da je najveći udio, čak njih 96%, mlađi od 15 godina. Srednja vrijednost dobi među ukupnim brojem ispitanika je $9,2 \pm 4,6$ godina iz čega možemo zaključiti da najveći udio pripada prepubertetskom i pubertetskom razdoblju. Među RDM1 najveći udio (63,6%) je u rasponu 11-15 godina, sa srednjom vrijednošću $13,6 \pm 2,6$ godina. Za razliku od toga, NDM1 su statistički značajno mlađe dobi te ih je najveći udio (40,6%) u rasponu 6-10 godina, sa srednjom vrijednošću $9 \pm 1,2$ godina. Sličnu raspodjelu prema dobi dobili su Lopes i suradnici sa srednjom vrijednošću $10,2 \pm 2,9$ godina, te su i u njihovom istraživanju NDM1 bili statistički značajno mlađi ($8,4 \pm 3,5$) u odnosu na RDM1 ($11,8 \pm 1,9$) (125). Satti i suradnici u svojem istraživanju zaključuju da je najveći udio djece oboljele od dijabetičke ketoacidoze (53,8%) starosti 1-10 godina sa srednjom vrijednošću 10,7 godina, naglašavajući porast pojavnosti dijabetičke ketoacidoze u prepubertetskom i pubertetskom razdoblju života (126). Povećani rizik od dijabetičke ketoacidoze u mlađoj dobi može biti posljedica agresivnijeg oblika dijabetesa ili težeg prepoznavanja simptoma s odgođenim dijagnosticiranjem dijabetesa (127). Istraživanje u Palermu, Italiji je naglasilo značaj edukacije roditelja koji ranim prepoznavanjem simptoma dijabetesa mogu prevenirati dijabetičku ketoacidozu (121). Djeca u pubertetu imaju povećani rizik obolijevanja od dijabetičke ketoacidoze radi udaljavanja od roditelja, izmicanja njihovoj kontroli i time nemogućnosti ranog prepoznavanja simptoma dijabetesa (127). Istraživanje u Novom Zelandu iz 2015. godine sugerira kako je potrebna veća samosvijest djece starije od 11 godina i njihovo ranije izvješćivanje o simptomima kako bi se spriječila dijabetička ketoacidoza (128).

Od naših ispitanika, većinu (53,5%) čine ženska djeca. Sličnu raspodjelu po spolu dobili su Lopes i suradnici gdje je udio djevojčica kod RDM1 bio 61,9%, a kod NDM1 48,4% (125). Satti i suradnici u svojem su istraživanju dobili također veću učestalost javljanja

dijabetičke ketoacidoze kod djevojčica u omjeru 1,22:1 (55% djevojčica i 45% dječaka) (126). Razlog ovoj većoj učestalosti djevojčica tj. djevojaka je vjerojatno posljedica različitih hormonalnih promjena tijekom puberteta kod djevojčica, posebice promjene razine hormona rasta i estrogena kao kontraregulacijskih hormona (129).

Obiteljskom anamnezom utvrdili smo da je 20 (47,6%) bolesnika navodilo prisutnost bilo kojeg oblika dijabetesa u obitelji. Pozitivnu obiteljsku anamnezu na dijabetes tip 1 imalo je 7 (17%) bolesnika. Znatno veći udio djece (74%) s pozitivnom obiteljskom anamnezom dijabetesa tip 1 ili tip 2 dobivaju Satti i suradnici, od čega 52,5% čine rođaci u prvom koljenu (126). Ovu razliku u odnosu na naše rezultate možemo objasniti relativno manjkavim anamnestičkim podacima iz medicinske dokumentacije u naših ispitanika obzirom da se nisu ispitivali rođaci u prvom koljenu. Stoga bi za precizniju analizu trebalo dodatno kontaktirati sve ispitanike. Shaltout i suradnici u svojem istraživanju iz 2016. godine navode da je 17% djece oboljele od dijabetičke ketoacidoze imalo pozitivnu obiteljsku anamnezu dijabetesa tip 1 među prvim rođacima (130). Statističkom obradom su dobili da pozitivna obiteljska anamneza dijabetesa tip 1 među prvim rođacima štiti od dijabetičke ketoacidoze (OR= 0,44, 95% CI= 0,27-0,71). Dunger i suradnici naglašavaju kako osobe koje u obitelji imaju oboljele od dijabetesa tip 1 rjeđe obolijevaju od dijabetičke ketoacidoze (50). Mogući razlog toj činjenici leži u boljoj informiranosti svih članova obitelji o dijabetesu, njegovim simptomima i mogućim akutnim i kroničnim komplikacijama koje takva bolest nosi.

Od ukupnog broja djece 37,2% (16/43) bolesnika u anamnezi navodi infekciju koja je prethodila dijabetičkoj ketoacidozi. Satti i suradnici navode infekciju kao mogući precipitirajući faktor dijabetičke ketoacidoze u 82% slučajeva što je znatno više u odnosu na naše rezultate (126). Lee i suradnici u svojem istraživanju navode manji udio djece (19,8%) koji ima infekciju kao precipitirajući faktor u odnosu na naše istraživanje (127). Infekcija potiče oštećenje beta stanica gušterače dovodeći do upalne reakcije, oslobađanja proinflammatoryh citokina i kontraregulacijskih hormona što vodi do metaboličke dekompenzacije (131). Simptomi infekcije često mogu zamaskirati simptome dijabetesa tip 1 i dovesti do zakašnjele dijagnoze, što povećava rizik od dijabetičke ketoacidoze (127). Stoga je važno svakom bolesniku koji se prezentira simptomima infekcije izmjeriti glukozu kako ne bi promakla akutna komplikacija dijabetesa tip 1- dijabetička ketoacidoza.

Najzastupljeniji simptom među ukupnim brojem ispitanika bilo je povraćanje (79,1%) te je utvrđena statistički značajna razlika između promatranih grupa. Naime, svi RDM1 su se

prezentirali povraćanjem pri prijemu, dok je kod NDM1 povraćanje bio drugi najučestaliji simptom, odmah nakon polidipsije. Polidipsiju navodi 78,1% NDM1, dok povraćanje navodi njih 71%. Statističkom obradom polidipsije utvrđene su značajne razlike između grupa, u kojima se više NDM1 prezentiralo polidipsijom, no razlog tome nije promatran u drugim istraživanjima (125,126). Drugi najučestaliji simptom među RDM1 bila je abdominalna bol koju navodi 45,5% RDM1 i 34,4% NDM1 te nije pronađena statistički značajna razlika između promatranih grupa. S druge strane, dobivena je značajna razlika po pitanju simptoma mučnine među promatranim grupama gdje se više RDM1 prezentiralo mučninom. Mogući razlozi zašto se RDM1 u većem postotku prezentiraju povraćanjem, mučninom i abdominalnom boli mogu biti radi akutnije kliničke dekompenzacije zbog viših vrijednosti glukoze, neodgovarajuće uporabe inzulinske pumpe i zato što za vrijeme infekcije, koja prethodi dijabetičkoj ketoacidozi, teže reguliraju upotrebu inzulina. Više se NDM1 prezentiralo poliurijom (65,6%) i nikturijom (50%) te su dobivene statistički značajne razlike između grupa. S obzirom da su NDM1 mlađi, mogući razlog zašto se učestalije prezentiraju poliurijom i nikturijom može biti u činjenici da roditelji teže uočavaju te pojave i smatraju ih normalnim. Slične rezultate dobili su Lopes i suradnici u svojem istraživanju u kojem je povraćanje s mučninom bio najučestaliji simptom među ukupnim brojem ispitanika, te su dokazali statistički značajnu razliku između NDM1 i RDM1 po pitanju simptoma povraćanja (125). U njihovom istraživanju RDM1 su se prezentirali povraćanjem i mučninom u 90,5% slučajeva, što je ujedno bio najučestaliji simptom, a zatim abdominalnom boli u 33,3% slučajeva (125). Najčešći simptom kod NDM1 bio je gubitak tjelesne težine (80,7%), a zatim polidipsija (74,2%), poliurija (74,2%), povraćanje s mučninom (41,9%) i abdominalna bol (38,7%) (125).

Ovo istraživanje je pokazalo da je pri prijemu 90,7% djece bilo dehidrirano. Dobiveni je postotak manji u odnosu na istraživanje koje su proveli Satti i suradnici gdje su svi bolesnici bili dehidrirani od čega ih je 43,4% razvilo teški oblik dehidracije (126). Glavni uzrok dehidriranosti u dijabetičkoj ketoacidozi je glukozurija (70). Mogući razlozi visokom postotku dehidriranosti bolesnika možemo pripisati relativno kasnom dolasku u bolnicu i povraćanju, najčešćim simptomom s kojim su se prezentirala djeca pri prijemu. Istraživanje provedeno u Royal Children's Hospital u Australiji pokazalo je da najveći udio bolesnika pri prijemu ima stupanj dehidracije između 5 do 10% s medijanom 8,7% (132). Treba imati na umu da je klinička procjena statusa hidracije često dijelom subjektivna pa tako čak do 70% pacijenata može biti krivo procijenjeno (24% precijenjeno i 46% podcijenjeno) (132).

Precizno određivanje statusa hidracije je izuzetno važno u liječenju dijabetičke ketoacidoze kako bi se izbjeglo potencijalno stvaranje moždanog edema. Da bi kliničku procjenu gubitka volumena učinili što manje subjektivnom, za umjerenu dijabetičku ketoacidozu preporuča se procjena gubitka tekućine 5-7%, dok za tešku DKA 7-10 % (61).

Mjerenjem krvnog tlaka hipertenziju je imalo 31% djece, dok je hipotenzivno bilo 10% bolesnika. Znatno veći udio bolesnika s hipertenzijom dobiveno je u istraživanju provedenom u Seattle Children's Hospital gdje je 19 (58%) bolesnika imalo sistoličku hipertenziju od čega ih je 14 imalo povećan i dijastolički tlak (60). Unatoč smanjenju sistoličkog arterijskog tlaka tijekom hospitalizacije, mnogi bolesnici su ostali hipertenzivni i nakon otpusta iz bolnice. Nijedno dijete od njih 33 nije bio hipotenzivno pri prijemu unatoč umjerenoj i teškoj dehidraciji što pokazuje da vrijednosti krvnog tlaka nisu dobar pokazatelj dehidracije u oboljelih od dijabetičke ketoacidoze (60). Hipertenzija u dijabetičkoj ketoacidozi sugerira na jedinstven patofiziološki slijed događanja. Mogući uzrok hipertenzije mogu biti kontraregulacijski hormoni i proinflammatorni citokini koji su povećani u dijabetičkoj ketoacidozi (58,133). Brown i suradnici navode da hipertenzija u dijabetičkoj ketoacidozi može nastati uslijed moždanog edema koji povećava intrakranijski tlak i time dovodi do porasta sistemnog krvnog tlaka kako bi se održala moždana opskrba (134). Unatoč svemu navedenom, uzrok hipertenzije i dalje nije poznat, te je potrebno provesti dodatna istraživanja.

Od 43 bolesnika poremećaj svijesti pri prijemu je imalo 47% (20/43) djece, što je znatno manje u odnosu na istraživanje Tiwaria i suradnika koji su dobili poremećaj svijesti u dvije trećine djece s dijabetičkom ketoacidozom (135). Satti i suradnici u svojem su istraživanju dobili manji postotak djece (31,3%) koja su razvila određeni stupanj poremećaja svijesti u odnosu na naše istraživanje, uključujući dvoje djece (2,5%) koja su bila u komi (126). U našem istraživanju četvero (36%) RDM1 je bilo somnolentno, dok je jedan (9%) RDM1 zaprimljen soporozan. Za razliku od RDM1, NDM1 su češće bili somnolentni (41%) pri prijemu, dok je jedan (3%) NDM1 zaprimljen soporozan, a jedan (3%) bez svijesti. No, obradom nije nađena statistički značajna razlika između promatranih grupa. S obzirom da u medicinskoj dokumentaciji nije upisivan Glasgow coma score, postoji mogućnost omaške zbog subjektivnosti pri procjeni stanja svijesti koju je radilo više različitih liječnika. Lopes i suradnici u svojem su istraživanju dobili da je 16,1% NDM1 i 9,5% RDM1 bilo somnolentno pri prijemu, što je znatno manji postotak zahvaćenih ispitanika u obje skupine u odnosu na

naše istraživanje (125). Također, nisu dokazali statistički značajnu povezanost između NDM1 i RDM1 vezano za parametar somnolencije.

Prepoznavanje poremećaja svijesti je od izričite važnosti u dijagnozi moždanog edema. Upravo se poremećaj svijesti ubraja u major kriterije za dijagnozu moždanog edema (97). Neurološki i kardiorespiratorni nadzor bolesnika s dijabetičkom ketoacidozom je od izričite važnosti jer omogućava prepoznavanje ranih simptoma moždanog edema, raniji početak liječenja te bolji ishod.

U našem istraživanju dvoje NDM1 (4,7%) je razvilo moždani edem, što je više u odnosu na učestalost u svijetu koja iznosi 0,5-1% (69). Međutim, obzirom na naš maleni uzorak ispitanika, ovaj relativno viši postotak treba uzeti sa zadrškom. Lopes i suradnici u svojem su istraživanju imali čak i veću učestalost od naše. Naime, troje (5,7%) njihovih ispitanika liječeno je zbog moždanog edema, no nije utvrđena statistički značajna razlika u incidenciji moždanog edema između NDM1 i RDM1 (125). Razlog tome može biti činjenica da je težina ketoacidoze i količina nadoknade volumena pri prijemu među skupinama bila slična (125).

Prvo dijete kojem smo postavili dijagnozu moždanog edema imalo je 10 godina. U naš Zavod za intenzivnu pedijatriju premješten je iz županijske bolnice gdje je primljen isti dan u stanju dijabetičke ketoacidoze kojoj je prethodila infekcija. Pri prijemu je bio soporozan, povraćao je i imao abdominalne bolove. U statusu se uočila dehidracija s bljedoćom sluznica i kože te produljeno kapilarno punjenje. Tiwari i suradnici upravo teži stupanj dehidracije navode kao rizični čimbenik za dobivanje moždanog edema (135). Vrijednost glukoze je bila 15,2 mmol/L, dok je HbA1C iznosio 10,1%. U acidobaznom statusu je pH 7,19, pCO₂ 3,60 kPa, pO₂ 6,90 kPa, HCO₃ 10,3 mmol/L te je anionski manjak iznosio 12,7 mmol/L. Učinjen je MSCT mozga na kojem se vidjela protruzija cerebralnih tonzila kaudalno kroz foramen magnum te je potvrđen moždani edem. Prema Muirovim dijagnostičkim kriterijima moždanog edema dijete je imalo jedan major kriterij tj. promjenu mentalnog stanja te dva minor kriterija u koje ubrajamo simptom povraćanja i letargiju (97). Odmah je ordinirana antiedematозна terapija te se dijete u potpunosti oporavilo zahvaljujući ranom prepoznavanju i pravodobnom liječenju moždanog edema.

Drugo dijete koje je liječeno od moždanog edema u našem Zavodu za intenzivnu pedijatriju, imalo je 11 godina te je bivši onkološki bolesnik. Anamnestički smo doznali da je

djevojčica dan ranije imala jednu obilnu proljevastu stolicu, povraćala je te se tužila na bolove u trbuhu. Cijelo vrijeme je bila afebrilna, a roditelji nisu primijetili prethodnu poliuriju, polifagiju ili polidipsiju. Odveli su je na pregled u nadležni Zavod za hitnu medicinu, odakle se upućuje u KBC Split zbog pogoršanja stanja. Pri prijemu je bila bez svijesti, proširenih zjenica te nije samostalno disala. Srčana akcija je bila tahikardna uz slabije palpabilan puls. Prva izmjerena vrijednost glukoze bila je 66,3 mmol/L, dok je HbA1C iznosio 7,4%. U acidobaznom statusu dobiven je pH 6,85, pCO₂ 4,1 kPa, pO₂ 38,1 kPa, HCO₃ 5,4 mmol/L te je anionski manjak iznosio 24,6 mmol/L. Za izdvojiti je i tešku hipokalijemiju (1,2 mmol/L) te laboratorijske pokazatelje akutnog pankreatitisa (amilaza 492 U/L, lipaza 633 U/L). Prema Muirovim dijagnostičkim kriterijima moždanog edema djeteta je imalo abnormalni odgovor na bolni podražaj i apneju kao dva samostalna kriterija, te 1 major kriterij (promjenu mentalnog stanja) i 2 minor kriterija (povraćanje, letargija) (97). S obzirom da CT mozga nije rutinska pretraga kod dijabetičke ketoacidoze te da moždani edem može biti prisutan i bez vidljivih akutnih promjena na CT-u, treba naglasiti važnost kliničkog pregleda u postavljanju sumnje na moždani edem. Odmah je ordinirana antiedematозна terapija te je zatražen MSCT mozga. Međutim, od iste pretrage se odustalo jer je došlo do ventrikulske tahikardije bez pulsa koja je prešla u asistoliju. Provedena je reanimacija po protokolu no djeteta je na kraju umrlo.

U našem istraživanju dobili smo statistički značajnu razliku u vrijednostima kalija pri prijemu između NDM1 i RDM1. Vrijednosti kalija kod RDM1 su bile znatno više i iznosile su 5,2 mmol/L (IQR 5,0-5,8) u odnosu na vrijednosti kalija kod NDM1 gdje su iznosile 4,3 mmol/L (IQR 4-4,7). RDM1 su u 90,9% slučajeva imali hiperkalijemiju dok su NDM1 većinom, u 71,8% slučajeva, imali kalij u referentnim vrijednostima. Lopes i suradnici u svojem su istraživanju dobili statistički značajnu razliku između NDM1 i RDM1 što se tiče hipokalijemije (125). NDM1 su češće imali snižene vrijednosti kalija, dok su RDM1 češće imali hiperkalijemiju (125). Mogući razlog zašto NDM1 imaju niže vrijednosti kalija mogu biti radi dulje izloženosti patofiziološkom mehanizmu dijabetičke ketoacidoze koja dovodi do većih gubitaka ukupnog kalija u organizmu što se odražava i na serumski kalij. U dijabetičkoj ketoacidozi ukupni kalij je snižen radi povraćanja i osmotske diureze (6,56). Sekundarni hiperaldosteronizam koji nastaje kao posljedica gubitka volumena dovodi do dodatnog gubitka kalija mokraćom (70). Ukupni gubitak kalija iznosi 3-6 mmol/kg (70). Serumski kalij je najčešće povišen (6,56). Naime, hiperosmolarni serum dovodi do prelaska vode u

izvanstanični prostor te se na taj način stvara gradijent kalija koji mu omogućuje izlazak iz stanica (6,56). Također i acidemija doprinosi izlasku kalija iz stanica (66).

U našem istraživanju statističkom obradom koncentracije fosfata dobili smo značajnu razliku između NDM1 i RDM1. Vrijednosti fosfata kod RDM1 su bile značajno više u odnosu na NDM1. RDM1 su se prezentirali hiperfosfatemijom u 66,7% slučajeva, dok su NDM1 najčešće imali vrijednosti fosfata u referentnim granicama (67,7%). Ukupna vrijednost fosfata u dijabetičkoj ketoacidozi je smanjena radi osmotske diureze (70). Prije terapije dijabetičke ketoacidoze serumske vrijednosti fosfata su najčešće povišene, dok se tijekom terapije smanjuju zahvaljujući inzulinu koji promovira ulazak fosfata u stanice (70). Mogući uzrok većem postotku bolesnika s hipofosfatemijom kod NDM1 može biti u duljoj izloženosti patofiziološkom mehanizmu dijabetičke ketoacidoze koja dovodi do većih gubitaka fosfata urinom. Kebler i suradnici su u svojem istraživanju pratili dinamiku vrijednosti fosfata pri prijemu i šest sati nakon terapije dijabetičke ketoacidoze te su ustanovili da je 94,7% djece pri prijemu imalo hiperfosfatemiju te je jedno (5,3%) dijete imalo hipofosfatemiju (136). Nakon šest sati od početka terapije dijabetičke ketoacidoze ustanovljen je pad fosfata tako da je hiperfosfatemiju imalo 56,5% djece, a hipofosfatemiju 17,4%. Dokazali su pozitivnu povezanost hiperfosfatemije prije započinjanja terapije dijabetičke ketoacidoze s vrijednostima glukoze. Kebler i suradnici navode kao uzrok hiperfosfatemije acidozu, nedostatak inzulina i izvanstaničnu hiperosmolarnost (136). Stoga mogući uzrok većim vrijednostima fosfata pri prijemu RDM1 mogu biti više vrijednosti glukoze pri prijemu. Nadoknada fosfata tijekom liječenja dijabetičke ketoacidoze nije korisna (61). Teška hipofosfatemija (<1 mg/dl) može dovesti do mišićne slabosti te se liječi i bez prisutnosti simptoma (70).

Statističkom obradom ostalih promatranih elektrolita (Na, Cl, Ca i Mg) nisu dobivene statistički značajne razlike u vrijednostima između NDM1 i RDM1.

Statističkom obradom vrijednosti AST i ALT dobivene su statistički značajne razlike između NDM1 i RDM1, dok statističkom obradom GGT nisu dobiveni statistički značajni rezultati. Vrijednosti AST i ALT kod RDM1 su bile značajno više u odnosu na NDM1. Nitko od NDM1 nije imao povišene vrijednosti AST i ALT. Mogući razlog većim vrijednostima jetrenih enzima kod RDM1 leži u dugoročnoj upotrebi inzulina. Naime, terapija inzulinom dovodi do utoka glukoze u stanice i porasta glikogena (137). Nakamuta i suradnici su objavili 20 slučajeva hepatomegalija povezanih s dijabetesom tip 1 i umjerenih jetrenih disfunkcija

uzrokovanih kroničnom primjenom inzulina (138). Istraživanje provedeno na štakorima s manjkom inzulina je pokazalo kako davanjem jedne doze inzulina dolazi do nakupljanja glikogena te glikogenoza traje određeno vrijeme nakon što glukoza poraste na prvobitno povišene vrijednosti (139). Istraživanje iz 2012. navodi da bolesnici koji lošije kontroliraju dijabetes tip 1 su skloniji nakupljanju glikogena (137). Također dijabetičari koji prekomjerno uzimaju inzulin i potom hipoglikemiju liječe dodatnim unosom glukoze su skloniji nakupljanju glikogena (137). Pacijenti s hepatomegalijom imaju značajno više epizoda hipoglikemije i veće srednje vrijednosti upotrijebljenih doza inzulina za razliku od skupine bez hepatomegalije, što može objašnjavati njihovu sklonost glikogenozi (137). Upravo loša kontrola dijabetesa tip 1 i kronična primjena inzulina mogući su razlozi višim vrijednostima AST i ALT kod RDM1 u našem istraživanju.

Statističkom obradom HDL dobivena je značajna razlika između NDM1 i RDM1. Vrijednosti HDL kod NDM1 su značajno niže. Vrijednosti kolesterola, triglicerida i LDL su bile više kod NDM1, no nije dobivena statistički značajna razlika između promatranih skupina. Inzulin regulira lipidni status organizma stimuliranjem lipoprotein lipaze koja razgrađuje trigliceride u monogliceride, slobodne masne kiseline i glicerol te time omogućuje uklanjanje hilomikrona iz cirkulacije (140). Slobodne masne kiseline odlaze u mišiće i masno tkivo gdje se koriste ili skladište dok ostaci hilomikrona odlaze u jetru gdje se degradiraju i nastaju lipoproteini jako niske gustoće (VLDL) (140). Lipoproteini jako niske gustoće (VLDL) odlaze u periferna tkiva kako bi se razgradili putem lipoprotein lipaze (140). U stanju nedostatka inzulina, kao što je dijabetička ketoacidoza, uklanjanje masnoća iz organizma je smanjeno (141). Dolazi do smanjenog iskorištavanja i uklanjanja masti što rezultira hiperlipidemijom (141). Waseem i suradnici u svojoj studiji slučaja su predstavili NDM1 koji se prezentirao s dijabetičkom ketoacidozom praćen teškom hiperlipidemijom (141). U literaturi se navode brojne studije slučaja djece oboljele od dijabetičke ketoacidoze te praćene teškom hiperlipidemijom. Prepoznavanje te asocijacije je značajno jer hiperlipidemija može komplicirati dijabetičku ketoacidozu uzrokujući pankreatitis, što znatno povećava smrtnost oboljelih od dijabetičke ketoacidoze.

Statističkom obradom glukoze, HbA1C, ketona u krvi, pH, pCO₂, pO₂, HCO₃, saturacije O₂, anionskog manjka, uree, kreatinina, LDH, ALP i BMI, CRP, leukocita, eritrocita, hemoglobina, hematokrita i trombocita nisu utvrđene statistički značajne razlike između NDM1 i RDM1.

U našem istraživanju jedno je dijete umrlo. Smrtnost od dijabetičke ketoacidoze u razvijenim zemljama kreće se od 0,15% do 0,31%, dok je kod zemalja u razvoju smrtnost od dijabetičke ketoacidoze do 13% (142,143). Istraživanje provedeno u Indiji ističe kako je zakašnjela dijagnoza dijabetičke ketoacidoze jedan od glavnih uzroka visoke smrtnosti u Indiji, te su djeca u tom istraživanju imala 1-5 posjeta liječniku prije postavljanja dijagnoze dijabetičke ketoacidoze (144). Kod 92,3% djece koja su umrla od dijabetičke ketoacidoze u pozadini je bila prisutna zakašnjela dijagnoza. Zakašnjela dijagnoza je bila prisutna u 84,7% dojenčadi i 58% školske djece (144). Neki od razloga zakašnjele dijagnoze su bili nedostatak roditeljske svijesti o simptomima dijabetičke ketoacidoze te nedostatak svijesti među liječnicima i pogrešno tumačenje simptoma. Istraživanje provedeno u Kanadi je pokazalo kako je 38,8% NDM1 imalo barem jednu posjetu liječniku tjedan dana prije postavljanja dijagnoze dijabetičke ketoacidoze (145). Van de Laak i suradnici u svojem su istraživanju dokazali kako se često dijabetička ketoacidoza zamijeni s kirurškim stanjem - akutnim abdomenom (146). Tahipneja je često interpretirana kao bronhopneumonija, bronhiolitis ili astmatski napadaj (144). Poliurija i polidipsija se objašnjavaju infekcijom donjeg mokraćnog sustava, dok se nikturija objašnjava posljedicom stresa kod školskog djeteta (144). Abdominalna bol i povraćanje se često interpretiraju kao akutni gastroenteritis (144). U prilog svemu navedenom, dijabetička ketoacidoza može nalikovat na niz drugih bolesti s obzirom na veliki obim simptoma koje daje te time navesti liječnika u krivom smjeru. Stoga je potrebno uvijek misliti na ovu akutnu komplikaciju dijabetesa tip 1 i pri najmanjoj sumnji djetetu odrediti vrijednosti glukoze u krvi.

6. ZAKLJUČAK

1. Udio NDM1 u ovom istraživanju je 74,4% što znači da u njih češće dolazi do razvoja kliničke slike DKA koja zahtijeva liječenje u Jedinicama intenzivnog liječenja.
2. Skupina NDM1 s DKA koji zahtijevaju intenzivno liječenje su mlađe životne dobi ($7,7 \pm 4,1$ godina) u odnosu na skupinu RDM1 ($13,6 \pm 2,6$ godina).
3. Polidipsijom, poliurijom i nikturijom se češće prezentira skupina NDM1, dok se RDM1 češće prezentiraju povraćanjem, mučninom i abdominalnom boli.
4. Češće poremećaje svijesti su imala djeca NDM1 skupine u odnosu na RDM1 skupinu.
5. Moždani edem je jedna od najtežih komplikacija dijabetičke ketoacidoze. Neurološki i kardiorespiratorni nadzor bolesnika je od iznimne važnosti u prepoznavanju ranih simptoma moždanog edema, njegovog liječenja te boljeg ishoda.
6. Skupina NDM1 je sklonija razvitku hipokalijemije, dok skupina RDM1 se najčešće prezentira hiperkalijemijom.
7. U našem istraživanju smrtnost od dijabetičke ketoacidoze je 2,3%. Potrebna je stalna edukacija stanovništva, oboljelih od dijabetesa te njihovih obitelji, kao i liječnika diljem države kako bi se što ranije prepoznala ova akutna komplikacija i pravodobno liječila. Prevencija dijabetesa tip 1 je ključ smanjenja učestalosti dijabetičke ketoacidoze i njene smrtnosti.

1. Gregory JM, Moore DJ, Simmons JH. Type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Rev.* 2013;34(5):203-15.
2. Lawrence SE, Cummings EA, Gaboury I, Daneman D. Population-based study of incidence and risk factors for cerebral edema in pediatric diabetic ketoacidosis. *J Pediatr.* 2005;146(5):688-92.
3. Edge JA, Hawkins MM, Winter DL, Dunger DB. The risk and outcome of cerebral oedema developing during diabetic ketoacidosis. *Arch Dis Child.* 2001;85(1):16-22.
4. Hom J, Sinert R. Evidence-based emergency medicine/critically appraised topic. Is fluid therapy associated with cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis? *Ann Emerg Med.* 2008;52(1):69-75.e1.
5. Levin DL. Cerebral edema in diabetic ketoacidosis. *Pediatr Crit Care Med.* 2008;9(3):320-9.
6. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32(7):1335-43.
7. Maahs DM, West NA, Lawrence JM, Mayer-davis EJ. Epidemiology of type 1 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2010;39(3):481-97.
8. Thunander M, Petersson C, Jonzon K, Fornander J, Ossiansson B, Torn C i sur. Incidence of type 1 and type 2 diabetes in adults and children in Kronoberg, Sweden. *Diabetes Res Clin Pract.* 2008;82(2):247-55.
9. Vandewalle CL, Coeckelberghs MI, De Leeuw IH, Du Caju MV, Schuit FC, Pipeleers DG i sur. Epidemiology, clinical aspects, and biology of IDDM patients under age 40 years. Comparison of data from Antwerp with complete ascertainment with data from Belgium with 40% ascertainment. The Belgian Diabetes Registry. *Diabetes Care.* 1997;20(10):1556-61.
10. Onkamo P, Väänänen S, Karvonen M, Tuomilehto J. Worldwide increase in incidence of Type I diabetes - the analysis of the data on published incidence trends. *Diabetologia.* 1999;42(12):1395-403.
11. Patterson CC, Dahlquist GG, Gyürüs E, Green A, Soltész G. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicentre prospective registration study. *Lancet.* 2009;373(9680):2027-33.
12. DIAMOND Project Group. Incidence and trends of childhood Type 1 diabetes worldwide 1990-1999. *Diabet Med.* 2006;23(8):857-66.

13. Rojnic Putarek N, Ille J, Spehar Uroic A, Skrabic V, Stipancic G, Krnic N i sur. Incidence of type 1 diabetes mellitus in 0 to 14-yr-old children in Croatia - 2004 to 2012 study. *Pediatr Diabetes*. 2015;16(6):448-53.
14. Stipančić G. Incidencija, klinička prezentacija i regionalne razlike u tipu 1 šećerne bolesti u djece u dobi od 0 do 14 godina u Hrvatskoj: devetogodišnje praćenje [disertacija]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2010.
15. Stipancic G, La Grasta Sabolic L, Malenica M, Radica A, Skrabic V, Tiljak MK. Incidence and trends of childhood Type 1 diabetes in Croatia from 1995 to 2003. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008;80(1):122-7.
16. Stipancic G, La Grasta Sabolic L, Pozgaj Sepec M, Radica A, Skrabić V, Severinski S i sur. Regional differences in incidence and clinical presentation of type 1 diabetes in children aged under 15 years in Croatia. *Croat Med J*. 2012;53(2):141-8.
17. Atkinson MA, Maclaren NK. The pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1994;331(21):1428-36.
18. Paschou SA, Petsiou A, Chatzigianni K, Tsatsoulis A, Papadopoulos GK. Type 1 diabetes as an autoimmune disease: the evidence. *Diabetologia*. 2014;57(7):1500-1.
19. Størling J, Pociot F. Type 1 diabetes candidate genes linked to pancreatic islet cell inflammation and beta-cell apoptosis. *Genes (Basel)*. 2017;8(2)
20. Aly TA, Ide A, Jahromi MM, Barker JM, Fernando MS, Babu SR i sur. Extreme genetic risk for type 1A diabetes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(38):14074-9.
21. Klein J, Figueroa F. Evolution of the major histocompatibility complex. *Crit Rev Immunol*. 1986;6(4):295-386.
22. Janeway CA, Travers P, Walport M, Shlomchik MJ. *Immunobiology: the immune system in health and disease*. 6. izd. London: Garland Science Publishing; 2005.
23. Tisch R, McDevitt H. Insulin-dependent diabetes mellitus. *Cell*. 1996;85(3):291-7.
24. Khalil I, D'Auriol L, Gobet M, Morin L, Lepage V, Deschamps I i sur. A combination of HLA-DQ beta Asp57-negative and HLA DQ alpha Arg52 confers susceptibility to insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest*. 1990;85(4):1315-9.
25. Rowe RE, Leech NJ, Nepom GT, McCulloch DK. High genetic risk for IDDM in the Pacific Northwest. First report from the Washington State Diabetes Prediction Study. *Diabetes*. 1994;43(1):87-94.

26. Eisenbarth GS, Gottlieb PA. Autoimmune polyendocrine syndromes. *N Engl J Med*. 2004;350(20):2068-79.
27. Kakleas K, Karayianni C, Critselis E, Papathanasiou A, Petrou V, Fotinou A i sur. The prevalence and risk factors for coeliac disease among children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010;90(2):202-8.
28. Devendra D, Liu E, Eisenbarth GS. Type 1 diabetes: recent developments. *BMJ*. 2004;328(7442):750-4.
29. Hober D, Sauter P. Pathogenesis of type 1 diabetes mellitus: interplay between enterovirus and host. *Nat Rev Endocrinol*. 2010;6(5):279-89.
30. Ginsberg-Fellner F, Witt ME, Fedun B, Taub F, Dobersen MJ, McEvoy RC i sur. Diabetes mellitus and autoimmunity in patients with the congenital rubella syndrome. *Rev Infect Dis*. 1985;7(Suppl 1):S170-6.
31. Virtanen SM, Saukkonen T, Savilahti E, Ylönen K, Räsänen L, Aro A i sur. Diet, cow's milk protein antibodies and the risk of IDDM in Finnish children. Childhood Diabetes in Finland Study Group. *Diabetologia*. 1994;37(4):381-7.
32. Norris JM, Barriga K, Klingensmith G, Hoffman M, Eisenbarth GS, Erlich HA i sur. Timing of initial cereal exposure in infancy and risk of islet autoimmunity. *JAMA*. 2003;290(13):1713-20.
33. Parslow RC, McKinney PA, Law GR, Staines A, Williams R, Bodansky HJ. Incidence of childhood diabetes mellitus in Yorkshire, northern England, is associated with nitrate in drinking water: an ecological analysis. *Diabetologia*. 1997;40(5):550-6.
34. Norris JM, Yin X, Lamb MM, Barriga K, Seifert J, Hoffman M i sur. Omega-3 polyunsaturated fatty acid intake and islet autoimmunity in children at increased risk for type 1 diabetes. *JAMA*. 2007;298(12):1420-8.
35. Raab J, Giannopoulou EZ, Schneider S, Warncke K, Krasmann M, Winkler C i sur. Prevalence of vitamin D deficiency in pre-type 1 diabetes and its association with disease progression. *Diabetologia*. 2014;57(5):902-8.
36. Altieri B, Muscogiuri G, Barrea L, Mathieu C, Vallone CV, Mascitelli L i sur. Does vitamin D play a role in autoimmune endocrine disorders? A proof of concept. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017;18(3):335-46.
37. Hu C, Wong FS, Wen L. Type 1 diabetes and gut microbiota: friend or foe? *Pharmacol Res*. 2015;98:9-15.
38. Cernea S, Dobreanu M. Diabetes and beta cell function: from mechanisms to evaluation and clinical implications. *Biochem Med (Zagreb)*. 2013;23(3):266-80.

39. In't veld P. Insulitis in human type 1 diabetes: a comparison between patients and animal models. *Semin Immunopathol.* 2014;36(5):569-79.
40. Ziegler AG, Hummel M, Schenker M, Bonifacio E. Autoantibody appearance and risk for development of childhood diabetes in offspring of parents with type 1 diabetes: the 2-year analysis of the German BABYDIAB study. *Diabetes.* 1999;48:460-8.
41. Dumić M. Bolesti endokrinog sustava. U: Mardešić D i sur., ur. *Pedijatrija*. 8. izd. Zagreb: Školska knjiga; 2016. str. 633-46.
42. Dunger DB, Sperling MA, Acerini CL, Bohn DJ, Daneman D, Danne TP i sur. ESPE. LWPES ESPE/LWPES consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Arch Dis Child.* 2004;89(2):188-94.
43. Smith CP, Firth D, Bennett S, Howard C, Chisholm P. Ketoacidosis occurring in newly diagnosed and established diabetic children. *Acta Paediatr.* 1998;87(5):537-41.
44. Usher-Smith JA, Thompson MJ, Sharp SJ, Walter FM. Factors associated with the presence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of diabetes in children and young adults: a systematic review. *BMJ.* 2011;343:d4092.
45. Komulainen J, Lounamaa R, Knip M, Kaprio EA, Akerblom HK. Childhood Diabetes in Finland Study Group Ketoacidosis at the diagnosis of type 1 (insulin dependent) diabetes mellitus is related to poor residual beta cell function. *Arch Dis Child.* 1996;75(5):410-5.
46. Lévy-Marchal C, Patterson CC, Green A. EURODIAB ACE Study Group. Europe and Diabetes Geographical variation of presentation at diagnosis of type I diabetes in children: the EURODIAB study. *European and Diabetes. Diabetologia.* 2001;44(3):75-80.
47. Hanas R, Lindgren F, Lindblad B. Diabetic ketoacidosis and cerebral oedema in Sweden - a 2-year paediatric population study. *Diabet Med.* 2007;24(10):1080-5.
48. Rodacki M, Pereira JR, Nabuco de Oliveira AM, Barone B, Mac Dowell R, Perricelli P i sur. Ethnicity and young age influence the frequency of diabetic ketoacidosis at the onset of type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007;78(2):259-62.
49. Usher-Smith JA, Thompson M, Ercole A, Walter FM. Variation between countries in the frequency of diabetic ketoacidosis at first presentation of type 1 diabetes in children: a systematic review. *Diabetologia.* 2012;55(11):2878-94.

50. Dunger DB, Sperling MA, Acerini CL, Bohn DJ, Daneman D, Danne TP i sur. European society for paediatric endocrinology/Lawson Wilkins pediatric endocrine society consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Pediatrics*. 2004;113(2):e133-40.
51. Rewers A, Chase HP, Mackenzie T, Walravens P, Roback M, Rewers M i sur. Predictors of acute complications in children with type 1 diabetes. *JAMA*. 2002;287(19):2511-8.
52. Hanas R, Lindblad B, Lindgren F. A 2-yr national population study of pediatric ketoacidosis in Sweden: predisposing conditions and insulin pump use. *Pediatr Diabetes*. 2009;10(1):33-7.
53. Nair S, Yadav D, Pitchumoni CS. Association of diabetic ketoacidosis and acute pancreatitis: observations in 100 consecutive episodes of DKA. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(10):2795-800.
54. Kim JH, Oh MJ. Acute pancreatitis complicated with diabetic ketoacidosis in a young adult without hypertriglyceridemia: A case report. *Korean J Gastroenterol*. 2016;68(5):274-8.
55. Cooppan R, Kozak GP. Hyperthyroidism and diabetes mellitus. An analysis of 70 patients. *Arch Intern Med*. 1980;140(3):370-3.
56. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, Barrett EJ, Kreisberg RA, Malone JJ i sur. Management of hyperglycemic crises in patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2001;24(1):131-53.
57. Avella J, Wetli CV, Wilson JC, Katz M, Hahn T. Fatal olanzapine-induced hyperglycemic ketoacidosis. *Am J Forensic Med Pathol*. 2004;25(2):172-5.
58. Stentz FB, Umpierrez GE, Cuervo R, Kitabchi AE. Proinflammatory cytokines, markers of cardiovascular risks, oxidative stress, and lipid peroxidation in patients with hyperglycemic crises. *Diabetes*. 2004;53(8):2079-86.
59. Büyükaşık Y, İleri NS, Haznedaroğlu IC, Karaahmetoğlu S, Müftüoğlu O, Kirazlı S i sur. Enhanced subclinical coagulation activation during diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care*. 1998;21(5):868-70.
60. Deeter KH, Roberts JS, Bradford H, Richards T, Shaw D, Marro K i sur. Hypertension despite dehydration during severe pediatric diabetic ketoacidosis. *Pediatr Diabetes*. 2011;12(4 Pt 1):295-301.

61. Wolfsdorf J, Allgrove J, Craig M, Edge J, Glaser N, Jain V i sur. ISPAD Clinical practice consensus guidelines 2014. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes*. 2014;15 Suppl 20:154-79.
62. Kemperman FA, Weber JA, Gorgels J, Van Zanten AP, Krediet RT, Arisz L. The influence of ketoacids on plasma creatinine assays in diabetic ketoacidosis. *J Intern Med*. 2000;248(6):511-7.
63. Dhatriya K. Blood ketones: measurement, interpretation, limitations, and utility in the management of diabetic ketoacidosis. *Rev Diabet Stud*. 2016;13(4):217-25.
64. Lee S, Kang KP, Kang SK. Clinical usefulness of the serum anion gap. *Electrolyte Blood Press*. 2006;4(1):44-6.
65. Kamel S, Kamel MD, Mitchell L, Halperin MD. Acid- Base problems in diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med*. 2015;372(6):546-54.
66. Adroge HJ, Lederer ED, Suki WN, Eknayan G. Determinants of plasma potassium levels in diabetic ketoacidosis. *Medicine (Baltimore)*. 1986;65(3):163-72.
67. Slovis CM, Mork VG, Slovis RJ, Bain RP. Diabetic ketoacidosis and infection: leukocyte count and differential as early predictors of serious infection. *Am J Emerg Med*. 1987;5(1):1-5.
68. Razavi L, Kitabchi AE, Stentz FB, Wan JY, Larijani BA, Tehrani MM i sur. Proinflammatory cytokines in response to insulin-induced hypoglycemic stress in healthy subjects. *Metabolism*. 2009;58(4):443-8.
69. Bialo SR, Agrawai S, Boney CM, Quintos JB. Rare complications of pediatric diabetic ketoacidosis. *World J Diabetes*. 2015;6(1):167-74.
70. Wolfsdorf J, Glaser N, Sperling MA. Diabetic ketoacidosis in infants, children, and adolescents: a consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2006;29(5):1150-2259.
71. Edge JA, Ford-Adams ME, Dunger DB. Causes of death in children with insulin dependent diabetes 1990 - 1996. *Arch Dis Child*. 1999;81(4):318-23.
72. Dillon ES, Riggs HE, Dyer WW. Cerebral lesions in uncomplicated fatal diabetic acidosis. *Am J Med Sci*. 1936;192:360-5.
73. Edge JA. Cerebral oedema during treatment of diabetic ketoacidosis: Are we any nearer finding a cause? *Diabetes Metab Res Rev*. 2000;16(5):316-24.
74. Ditzel J. Raised C.S.F. pressure during treatment of diabetic ketosis. *Lancet*. 1971;2(7730):925-6.

75. Glaser N, Barnett P, McCaslin I, Nelson D, Trainor J, Louie J i sur. Risk factors for cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med.* 2001;344:264-9.
76. Lawrence S, Cummings E, Gaboury I, Daneman D. Population-based study of incidence and risk factors for cerebral edema in pediatric diabetic ketoacidosis. *J Pediatr.* 2005;146(5):688-92.
77. Rose SJ, Bushi M, Nagra I, Davies WE. Taurine fluxes in insulin dependent diabetes mellitus and rehydration in streptozotocin treated rats. *Adv Exp Med Biol.* 2000;483:497-501.
78. Puliyl J. Osmotonicity of acetoacetate: Possible implications for cerebral edema in diabetic ketoacidosis. *Med Sci Monit.* 2003;9(4):BR170-3.
79. Moore R. Stimulation of NA:H exchange by insulin. *Biophys J.* 1981;33(2):203-10.
80. Bureau MA, Bégin R, Berthiaume Y, Shapcott D, Khoury K, Gagnon N. Cerebral hypoxia from bicarbonate infusion in diabetic acidosis. *J Pediatr.* 1980;96(6):968-73.
81. Schmitt BM, Berger UV, Douglas RM, Bevensee MO, Hediger MA, Haddad GG i sur. Na/HCO₃ cotransporters in rat brain: Expression in glia, neurons, and choroids plexus. *J Neurosci.* 2000;20(18):6839-48.
82. Amoroso S, Di Renzo G, Taglialatela M, Canzoniero LM, Cragoe EJ, Annunziato L. Cytoplasmic alkalization induced by insulin through an activation of Na-H antiporter inhibits tyrosine hydroxylase activity in striatal synaptosomes. *Biochem Pharmacol.* 1991;41(9):1279-82.
83. Dryer SE. Na-activated K channels: A new family of large-conductance ion channels. *Trends Neurosc.* 1994;17(4):155-60.
84. Kempinski O, Staub F, Von Rosen F, Zimmer M, Neu A, Baethmann A. Molecular mechanisms of glial swelling in vitro. *Neurochem Pathol.* 1988;9:109-25.
85. Duck S, Wyatt D. Factors associated with brain herniation in the treatment of diabetic ketoacidosis. *J Pediatr.* 1988;113(1 Pt 1):10-4.
86. Isales CM, Min L, Hoffman WH. Acetoacetate and hydroxybutyrate differentially regulate endothelin-1 and vascular endothelial growth factor in mouse brain microvascular endothelial cells. *J Diabetes Complicat.* 1999;13(2):91-7.
87. Brown TB. Cerebral oedema in childhood diabetic ketoacidosis: Is treatment a factor? *Emerg Med J.* 2004;21(2):141-4.

88. Knudsen GM, Jakobsen J. Blood-brain barrier permeability to sodium modification by glucose or insulin. *J Neurochem.* 1989;52(1):174-8.
89. Dalton R, Hoffman WH, Passmore G, Martin SL. Plasma C-reactive protein levels in severe diabetic ketoacidosis. *Ann Clin Lab Sci.* 2003;33(4):435-42.
90. Hoffman WH, Burek CL, Waller JL, Fisher LE, Khichi M, Mellick LB. Cytokine response to diabetic ketoacidosis and its treatment. *Clin Immunol.* 2003;108(3):175-81.
91. Hoffman WH, Cudrici CD, Zafranskaia E, Rus H. Complement and activation in diabetic ketoacidosis brains. *Exp Mol Pathol.* 2006;80(3):283-8.
92. Dixon AN, Jude EB, Banerjee AK, Bain SC. Simultaneous pulmonary and cerebral oedema, and multiple CNS infarctions as complications of diabetic ketoacidosis: A case report. *Diabet Med.* 2006;23(5):571-3.
93. Glaser NS, Wootton-Gorges SL, Kim I, Tancredi DJ, Marcin JP, Muir A i sur. Regional Brain Water Content and Distribution During Diabetic Ketoacidosis. *J Pediatr.* 2017;180:170-6.
94. Levitsky LL. Symptomatic cerebral edema in diabetic ketoacidosis: The mechanism is clarified but still far from clear. *J Pediatr.* 2004;145(2):149-50.
95. Glaser N, Wootton-Gorges S, Marcin JP, Buonocore MH, Dicarolo J, Neely EK i sur. Mechanism of cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. *J Pediatr.* 2004;145(2):164-71.
96. Van Der Meulen JA, Klip A, Grinstein S. Possible mechanism for cerebral oedema in diabetic ketoacidosis. *Lancet.* 1987;2(8554):306-8.
97. Muir AB, Quisling RG, Yang MCK, Rosenbloom AL. Cerebral edema in childhood diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care.* 2004;27(7):1541-6.
98. Watts W, Edge JA. How can cerebral edema during treatment of diabetic ketoacidosis be avoided? *Pediatr Diabetes.* 2014;15(4):271-6.
99. Marcin JP, Glaser N, Barnett P, McCaslin I, Nelson D, Trainor J i sur. Factors associated with adverse outcomes in children with diabetic ketoacidosis-related cerebral edema. *J Pediatr.* 2002;141(6):793-7.
100. Ileri NS, Büyükaşık Y, Karaahmetoğlu S, Özatlı D, Sayınalp N, Özcebe Oİ i sur. Evaluation of the haemostatic system during ketoacidotic deterioration of diabetes mellitus. *Haemostasis.* 1999;29:318-25.

101. Carl GF, Hoffman WH, Passmore GG, Truemper EJ, Lightsey AL, Cornwell PE i sur. Diabetic ketoacidosis promotes a prothrombotic state. *Endocr Res.* 2003;29(1):73-82.
102. Beck C, Dubois J, Grignon A, Lacroix J, David M. Incidence and risk factors of catheter-related deep vein thrombosis in a pediatric intensive care unit: a prospective study. *J Pediatr.* 1998;133(2):237-41.
103. 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(1):80-3.
104. Rosenbloom AL. Intracerebral crises during treatment of diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care.* 1990;13(1):22-33.
105. Foster JR, Morrison G, Fraser DD. Diabetic ketoacidosis-associated stroke in children and youth. *Stroke Res Treat.* 2011;2011:219706.
106. Singhal AB, Biller J, Elkind MS, Fullerton HJ, Jauch EC, Kittner SJ i sur. Recognition and management of stroke in young adults and adolescents. *Neurology.* 2013;81(12):1089-97.
107. Casteels K, Beckers D, Wouters C, Van Geet C. Rhabdomyolysis in diabetic ketoacidosis. *Pediatr Diabetes.* 2003;4(1):29-31.
108. Buckingham BA, Roe TF, Yoon JW. Rhabdomyolysis in diabetic ketoacidosis. *Am J Dis Child.* 1981;135(4):352-4.
109. Zierler KL. Increased muscle permeability to aidolase produced by insulin and by albumin. *Am J Physiol.* 1958;192(2):283-6.
110. 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(3):301-6.
111. Weathers LS, Brooks WG, DeClue TJ. Spontaneous pneumomediastinum in a patient with diabetic ketoacidosis: a potentially hidden complication. *South Med J.* 1995;88(4):483-4.
112. Pooyan P, Puruckherr M, Summers JA, Byrd RP, Roy TM. Pneumomediastinum, pneumopericardium, and epidural pneumatosis in DKA. *J Diabetes Complicat.* 2004;18(4):242-7.
113. Breidbart S, Singer L, St Louis Y, Saenger P. Adult respiratory distress syndrome in an adolescent with diabetic ketoacidosis. *J Pediatr.* 1987;111(5):736-8.

114. 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(5):570-5.
115. Haddad NG, Croffie JM, Eugster EA. Pancreatic enzyme elevations in children with diabetic ketoacidosis. *J Pediatr.* 2004;145(1):122-4.
116. Nair S, Pitchumoni CS. Diabetic ketoacidosis, hyperlipidemia, and acute pancreatitis: the enigmatic triangle. *Am J Gastroenterol.* 1997;92(9):1560-1.
117. Wolfgram PM, Macdonald MJ. Severe Hypertriglyceridemia Causing Acute Pancreatitis in a Child with New Onset Type I Diabetes Mellitus Presenting in Ketoacidosis. *J Pediatr Intensive Care.* 2013;2(2):77-80.
118. Ghetti S, Lee JK, Sims CE, Demaster DM, Glaser NS. Diabetic ketoacidosis and memory dysfunction in children with type 1 diabetes. *J Pediatr.* 2010;156(1):109-14.
119. Yonelinas AP, Kroll NE, Quamme JR, Lazzara MM, Sauvé MJ, Widaman KF i sur. Effects of extensive temporal lobe damage or mild hypoxia on recollection and familiarity. *Nat Neurosci.* 2002;5(11):1236-41.
120. Usher-Smith JA, Thompson MJ, Sharp SJ, Walter FM. Factors associated with the presence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of diabetes in children and young adults: a systematic review. *BMJ.* 2011;343(7815):d4092.
121. Vanelli M, Chiari G, Ghizzoni L, Costi G, Giacalone T, Chiarelli F. Effectiveness of a prevention programme for diabetic ketoacidosis in children. *Diabetes Care.* 1999;22(1):7-9.
122. Vanelli M. Education and public information: preventing diabetic ketoacidosis in Italy. *Diabetes Voice.* 2007;52:39-41.
123. King BR, Howard NJ, Verge CF, Jack MM, Govind N, Jameson K i sur. A diabetes awareness campaign prevents diabetic ketoacidosis in children at their initial presentation with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2012;13(8):647-51.
124. Lansdown AJ, Barton J, Warner J, Williams D, Gregory JW, Harvey JN i sur. Prevalence of ketoacidosis at diagnosis of childhood onset Type 1 diabetes in Wales from 1991 to 2009 and effect of a publicity campaign. *Diabet Med.* 2012;29(12):1506-9.
125. Lopes CL, Pinheiro PP, Barberena LS, Eckert GU. Diabetic ketoacidosis in a pediatric intensive care unit. *J Pediatr.* 2017;93(2):179-84.
126. Satti SA, Saadeldin IY, Dammas AS. Diabetic ketoacidosis in children admitted to Pediatric Care Unit of King Fahad Hospital, Al- Baha, Saudi Arabia: Precipitating

factors, epidemiological parameters and clinical presentation. *Sudan J Paediatr.* 2013;13(2):24-30.

127. Lee HJ, Yu HW, Jung HW, Lee YA, Kim YH, Chung HR i sur. Factors associated with the presence and severity of diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes in Korean children and adolescents. *J Korean Med Sci.* 2017;32(2):303-9.

128. Jefferies C, Cutfield SW, Derraik JG, Bhagvandas J, Albert BB, Hofman PL i sur. 15-year incidence of diabetic ketoacidosis at onset of type 1 diabetes in children from a regional setting (Auckland, New Zealand). *Sci Rep.* 2015;5:10358.

129. Mooney RA, Senn J, Cameron S, Inamdar N, Boivin LM, Shang Y i sur. Suppressors of cytokine signaling-1 and -6 associate with and inhibit the insulin receptor: a potential mechanism for cytokine-mediated insulin resistance. *J Biol Chem.* 2001;276(28):25889-93.

130. Shaltout AA, Channanath AM, Thanaraj TA, Omar D, Abdulrasoul M, Zanatly N i sur. Ketoacidosis at first presentation of type 1 diabetes mellitus among children: a study from Kuwait. *Sci Rep.* 2016;6:27519.

131. Rayfield EJ, Ault MJ, Keusch GT, Brothers MJ, Nechemias C, Smith H. Infection and diabetes: the case for glucose control. *Am J Med.* 1982;72(3):439-50.

132. Koves IH, Neutze J, Donath S, Lee W, Werther GA, Barnett P i sur. The Accuracy of Clinical Assessment of Dehydration During Diabetic Ketoacidosis in Childhood. *Diabetes Care.* 2004;27(10):2485-7.

133. Umpierrez GE, DiGirolamo M, Tuvlin JA, Isaacs SD, Bhoola SM, Kokko JP. Differences in metabolic and hormonal milieu in diabetic- and alcohol- induced ketoacidosis. *J Crit Care.* 2000;15(2):52-9.

134. Brown FK. Cardiovascular effects of acutely raised intracranial pressure. *Am J Physiol.* 1956;185(3):510-4.

135. Tiwari LK, Jayashree M, Singhi S. Risk factors for cerebral edema in diabetic ketoacidosis in a developin country: Role of fluid refractory shock. *Pediatr Crit Care Med.* 2012;13(2):e91-6.

136. Kebler R, McDonald FD, Cadnapaphornchai P. Dynamic changes in serum phosphorus levels in diabetic ketoacidosis. *Am J Med.* 1985;79(5):571-6.

137. Al-Hussaini AA, Sulaiman NM, AlZahrani MD, Alenizi AS, Khan M. Prevalence of hepatopathy in type 1 diabetic children. *BMC Pediatr.* 2012;12:160.

138. Nakamuta M, Ohashi M, Goto K, Tanabe Y, Hiroshige K, Nawata H. Diabetes mellitus -associated hepatomegaly: report of a case and review of the Japanese literature. *Fukuoka-Igaku-Zasshi*. 1993;84(7):354-8.
139. Thompson EW, Parks WC, Darke RL. Rapid alterations induced by insulin in hepatocyte ultrastructure and glycogen levels. *Am J Anat*. 1981;160(4):449-60.
140. Farese RV, Yost TJ, Eckel RH. Tissue-specific regulation of lipoprotein lipase activity by insulin/glucose in normal-weight humans. *Metabolism*. 1991;40(2):214-6.
141. Waseem M, Dave-Sharma S, Kin LL, Jara F. Lipemic serum in a toddler with new-onset diabetes mellitus presenting with diabetic ketoacidosis. *JOP*. 2012;13(1):73-5.
142. Dunger DB, Sperling MA, Acerini CL, Bohn DJ, Daneman D, Danne TP i sur. ESPE/LWPES. Consensus Statement on Diabetic Ketoacidosis in Children and Adolescents. *Arch Dis Child*. 2004;89(2):188-94.
143. Jayashree M, Singhi S. Diabetic ketoacidosis predictors of outcome in a pediatric intensive care unit of a developing country. *Pediatr Crit Care Med*. 2004;5(5):427-33.
144. Poovazhagi V. Risk factors for mortality in children with diabetic keto acidosis from developing countries. *World J Diabetes*. 2014;5(6):932-8.
145. Bui H, To T, Stein R, Fung K, Daneman D. Is diabetic ketoacidosis at disease onset a result of missed diagnosis? *J Pediatr*. 2010;156(3):472-7.
146. Van de laak MF, Ter braak EW, Erkelens DW. Diabetic ketoacidosis presenting as acute abdomen. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2000;144(4):153-6.

8. SAŽETAK

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

Materijali i metode: U istraživanje su uključeni ispitanici u dobi od 0 do 18 godina koji su zbog dijabetičke ketoacidoze liječeni u Zavodu za intenzivnu pedijatriju Klinike za dječje bolesti KBC-a Split u razdoblju od 1. siječnja 2013. do 31. prosinca 2017. Retrospektivno je analizirana medicinska dokumentacija. Ovisno o prethodno postavljenoj dijagnozi šećerne bolesti tip 1, ispitanici su podijeljeni u skupinu novo (NDM1) i ranije (RDM1) dijagnosticiranih bolesnika.

Rezultati: U istraživanje je uključeno 43 djece, 11 (25,6%) RDM1 i 32 (74,4%) NDM1 ispitanika. Prosječna dob RDM1 je bila $13,6 \pm 2,6$ godina, a NDM1 $7,7 \pm 4,1$ godina ($p < 0,001$). Pri prijemu je 90,7% svih ispitanika bilo klinički procijenjeno kao dehidrirano. Od ostalih obilježja, RDM1 ispitanici su najčešće navodili povraćanje, a NDM1 polidipsiju. Od ukupnog broja liječenih, poremećaj svijesti pri prijemu je imalo 47% (20/43) ispitanika, od čega je većina (17/20) bila somnolentna, a bez svijesti je zaprimljeno jedno dijete. NDM1 djeca su učestalije imala poremećaj svijesti, no razlika nije statistički značajna. Učestalost moždanog edema je bila 4,7% (2/43) te je jedno dijete preminulo. Oboje su pripadali NDM1 skupini.

Zaključak: U skupini NDM1 češće razvijaju kliničku sliku DKA koja zahtijeva liječenje u Jedinicama intenzivnog liječenja, te su mlađe životne dobi. U RDM1 se DKA javlja češće u dobi puberteta. NDM1 skupina se češće prezentira polidipsijom, poliurijom i nikturijom, dok se RDM1 skupina češće prezentira povraćanjem, mučninom i abdominalnom boli. Češće poremećaje svijesti imaju djeca koja pripadaju NDM1 skupini. U našem istraživanju dvoje djece je razvilo moždani edem. Kako bi učestalost djece s DKA bila što manja, važna je stalna edukacija i reedukacija oboljelih od dijabetesa te njihovih obitelji, kao i zdravstvenih radnika. Važno je i kontinuirano provođenje javnozdravstvenih programa s ciljem edukacije stanovništva kako bi rano prepoznali simptome i znakove DM1.

9. SUMMARY

DIPLOMA THESIS TITLE: Characteristics of children with diabetic ketoacidosis treated in Pediatric intensive care unit of the University Hospital of Split between 2013. - 2017.

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

MATERIAL AND METHODS: The study included subjects aged 0 to 18 who were treated for DKA in the Pediatric Intensive Care Unit of the University Hospital Split during the period from January 1st 2013. until December 31st 2017. Medical records were retrospectively analyzed. Whether diabetes mellitus type 1 (DM1) was previously diagnosed or not, the patients were divided into a group of children with newly diagnosed (NDM1) or with previously diagnosed DM1 (RDM1).

RESULTS: The study included 43 children, 11 (25.6%) with RDM1 and 32 (74.4%) with NDM1. The mean age of children with RDM1 was 13.6 ± 2.6 years and with NDM1 was 7.7 ± 4.1 years ($p < 0.001$). At admission, 90.7% of all subjects were clinically evaluated as dehydrated. Children with RDM1 most frequently reported vomiting and children with NDM1 polydipsia. Out of all treated patients, 47% (20/43) had decreased consciousness level, most of them (17/20) were somnolent, and one child was unconscious. Children with NDM1 more frequently had decreased consciousness level, but without statistically significant difference. The cerebral edema was noted in 4.7% (2/43) patients, and one of them died. Both of them were in NDM1 group.

CONCLUSION: Children with NDM1 more often develop DKA requiring treatment in intensive care units and are younger. In children with RDM1, DKA appears more frequently during puberty. Children with NDM1 more frequently present with polydipsia, polyuria and nikturia, while children with RDM1 more frequently present with vomiting, nausea and abdominal pain. Children with NDM1 more often had decreased consciousness level. In our study, two children developed a cerebral edema. In order to minimize the incidence of children with DKA, constant education and reeducation of diabetics and their families as well as healthcare workers is important. It is important to continuously carry out public health education programs aimed at educating the population to early identify symptoms and signs of DM1.

OSOBNİ PODATCI

Ime i prezime: Ivana Burčul

Datum i mjesto rođenja: 14.6.1993, Zagreb, Republika Hrvatska

Državljanstvo: hrvatsko

Adresa: Zagrebačka 2b, 23000 Zadar

Mobitel: 099 350 0916

E-mail: burculivana0@gmail.com

OBRAZOVANJE

2000.-2008. Osnovna škola Šime Budinića, Zadar

2008.-2012. Gimnazija Franje Petrića, Zadar

2012.-2018. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu

Smjer: Medicina

OSOBNİ VJEŠTINE I KOMPETENCIJE

Strani jezici: engleski - aktivno

Demonstrator iz internističke propedeutike