

DIJABETIČKA KETOACIDOZA U DJEČJOJ I ADOLESCENTNOJ DOBI

Leško, Karla

Master's thesis / Diplomski rad

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:389007>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-05-24**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINA

Karla Leško

DIJABETIČKA KETOACIDOZA U DJEČJOJ I ADOLESCENTNOJ DOBI

Diplomski rad

Rijeka, 2019.

Mentor rada: Doc. dr. sc. Srećko Severinski, dr. med.

Diplomski rad ocjenjen je dana _____ u/na

Katedri za pedijatriju, pred povjerenstvom u sastavu:

1. Prof. dr. sc. Goran Palčevski, dr. med.
2. Doc. dr. sc. Harry Nikolić, dr. med.
3. Doc. dr. sc. Kristina Lah Tomulić, dr. med.

Rad sadrži 42 stranice, 28 literaturnih navoda.

ZAHVALA

Hvala mojim roditeljima i bratu što su bili uz mene tijekom mog školovanja, što su me usmjeravali i bili mi podrška u najtežim trenucima. Vječno sam vam zahvalna što ste mi uvijek davali najviše što ste mogli, bez vas ne bih uspjela! Hvala što ste uvijek vjerovali u mene.

Zahvaljujem se i svom mentoru doc. dr. sc. Srećku Severinskom na stručnim savjetima koji su pomogli u izradi diplomskog rada.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
2. SVRHA RADA	2
3. DIJABETES MELITUS.....	3
4. DIJABETES MELITUS TIP I KOD DJECE I ADOLESCENATA	5
4.1. Epidemiologija dijabetes melitusa tip I.....	5
4.2. Etiopatogeneza dijabetes melitusa tip I.....	6
4.3. Patofiziologija i klinička slika dijabetes melitusa tip I	7
4.4. Dijagnoza dijabetes melitusa tip I.....	8
4.5. Komplikacije dijabetes melitusa tip I	10
5. DIJABETIČKA KETOACIDOZA KOD DJECE I ADOLESCENATA	12
6. EPIDEMIOLOGIJA DIJABETIČKE KETOACIDOZE KOD DJECE I ADOLESCENATA.....	13
6.1. Rizični čimbenici	15
7. PATOFIZIOLOGIJA I PATOGENEZA DIJABETIČKE KETOACIDOZE.....	17
8. KLINIČKA SLIKA DIJABETIČKE KETOACIDOZE	21
8.1. Laboratorijski nalazi	21
9. DIJAGNOZA DIJABETIČKE KETOACIDOZE	23
9.1. Diferencijalna dijagnoza	25
10. LIJEČENJE DIJABETIČKE KETOACIDOZE.....	26
10.1. Dehidracija	26

10.2.	Hiperglikemija.....	27
10.3.	Metabolička acidoza.....	28
10.4.	Natrij.....	28
10.5.	Kalij.....	28
10.6.	Fosfati.....	29
10.7.	Prekid intravenske primjene inzulina i prelazak na subkutani.....	29
11.	CEREBRALNI EDEM.....	31
12.	RASPRAVA.....	33
13.	ZAKLJUČCI	35
14.	SAŽETAK	37
15.	SUMMARY.....	38
16.	LITERATURA	39
17.	ŽIVOTOPIS.....	42

POPIS SKRAĆENICA I AKRONIMA

DM – dijabetes melitus

DMT1 – dijabetes melitus tip I

DMT2 – dijabetes melitus tip II

DKA – dijabetička ketoacidoza

ICA – engl. islet cell antibodies

GAD – engl. glutamic acid decarboxylase, dekarboksilaza glutamične kiseline

IAA – engl. insulin autoantibodies, protutijela na inzulin

GDM – gestacijski dijabetes melitus

MHC – engl. major histocompatibility complex, glavni kompleks histokompatibilnosti

OGTT – engl. oral glucose tolerance test, oralni glukoza tolerans test

HbA1c – glikozilirani hemoglobin

RDMT1 – ranije dijagnosticirani dijabetes melitus tip I

NDMT1 – nedijagnosticirani dijabetes melitus tip I

HHS – hiperglikemično hiperosmolarno stanje

GCS – Glasgow Coma Scale

BOHB – engl. beta - hydroxybutyrate

AZ – anionski zjap

1. UVOD

Dijabetes melitus tip I (DMT1) je autoimuna bolest koja dovodi do apsolutnog manjka inzulina. Najčešći je tip dijabetesa kod djece, a klinički ga karakteriziraju poliurija, polidipsija, polifagija i gubitak tjelesne mase. Znakovi i simptomi DMT1 su obično jasni ali mogu biti nespecifični i teško prepoznatljivi, a izostala ili zakašnjela dijagnoza može imati teške posljedice na zdravlje djeteta. (1)

Unatoč napretku u liječenju dijabetesa, dijabetička ketoacidoza nastavlja biti vodeći uzrok mortaliteta u djece oboljele od dijabetesa. Stopa mortaliteta za DKA iznosi 1 – 5 %. DKA može se razviti i kod djece oboljele od DMT2, ali je dva puta češća kod djece oboljele od DMT1. Kod pacijenata sa DMT2 najčešće nastaje kao posljedica neadekvatnog liječenja bolesti ili infekcije. Incidencija DMT1 je u porastu i to za 3 – 5 % godišnje, a čak trećina djece oboljele od DMT1 razvije dijabetičku ketoacidozu kao primarnu manifestaciju bolesti. Dijagnoza DKA se temelji na postojanju hiperglikemije, acidoze i ketoze. Cerebralni edem je najteža komplikacija DKA i vodeći uzrok mortaliteta kod djece sa DKA. Zadaća kliničara je prepoznati skupinu djece koja su pod povećanim rizikom za razvoj DKA, pravovremeno dijagnosticirati bolest i započeti terapiju jer odgađanje dijagnoze i terapije može imati teške posljedice na život i zdravlje djeteta. Cilj liječenja DKA je ispravljanje hiperglikemije i ketoacidoze te izbjegavanje razvoja komplikacija. (1, 2)

2. SVRHA RADA

Diplomski rad s temom „Dijabetička ketoacidoza u dječjoj i adolescentnoj dobi“ odabrala sam s ciljem isticanja važnosti i ozbiljnosti ove akutne komplikacije šećerne bolesti. Kroz pregled dostupne literature, posebnu pozornost sam posvetila DMT1. Obradila sam epidemiologiju, etiopatogenezu i kliničku sliku DMT1 te navela druge uzroke razvoja dijabetesa u dječjoj dobi. Također sam obradila akutne komplikacije DMT1 te spomenula kronične. U ovom radu sam se ponajprije bavila dijabetičkom ketoacidozom kod djece i adolescenata, pa sam tako opisala epidemiologiju, rizične faktore, etiopatogenezu, osobitosti kliničke slike i dijagnoze te liječenje i komplikacije DKA. Iako incidencija DMT1 u svijetu raste, DKA često ostaje neprepoznata što uzrokuje visoki mortalitet kod djece oboljele od dijabetesa te predstavlja opterećenje za zdravstveni sustav. Edukacija obitelji, prepoznavanje skupine pacijenata sa povećanim rizikom za razvoj bolesti, redovite kontrole glukoze i ketona u krvi i bolja kontrola dijabetesa su ključ uspjeha u prevenciji DKA i sprečavanju komplikacija.

3. DIJABETES MELITUS

Dijabetes melitus je kronični metabolički poremećaj koji nastaje kao posljedica neadekvatnog lučenja inzulina, rezistencije perifernih tkiva na inzulin ili oboje. U općoj populaciji, 90% dijabetesa u Americi, Kanadi i Europi otpada na dijabetes melitus tip 2 (DMT2). Dijabetes melitus tip 1 (DMT1) puno je rjeđi, na njega otpada tek 5 – 10% dijabetesa. DMT1 je uzrokovan autoimunom destrukcijom beta stanica Langerhansovih otočića. U pacijenata sa DMT1 mogu se naći protutijela na stanice Langerhansovih otočića (ICA - eng. islet cell antibody), inzulinska protutijela, protutijela na dekarboksilazu glutamične kiseline (GAD - eng. glutamic acid decarboxylase), protutijela na tirozin fosfatazu, protutijela na transporter cinka (ZnT8 - eng. zinc transporter). Iako prisutnost ovih protutijela upućuje na to da se radi o DMT1 (tip 1A), njihova odustnost ne isključuje dijagnozu. Dijabetes sa apsolutnom deficijencijom inzulina, bez prisutnosti prethodno navedenih autoantitijela klasificira se kao idiopatski DMT1 (tip 1B).

Dijabetes melitus tip 2 (DMT2) je najčešći oblik dijabetesa kod odraslih karakteriziran različitim stupnjevima nedostatka inzulina i rezistencijom perifernih tkiva na inzulin te posljedičnom hiperglikemijom. Čest je metabolički poremećaj čija incidencija raste sa porastom incidencije debljine.

Dijabetička ketoacidoza je akutna komplikacija DMT1 i češće se događa u tom tipu dijabetesa iako se može dogoditi i u DMT2. Najčešće se događa u slučajevima bolesti ili infekcija kada organizam na stres reagira tako da luči prekomjerne količine takozvanih „kontraregulacijskih“ hormona koji imaju antagonističko djelovanje inzulinu i potiču rezistenciju na inzulin. To u kombinaciji sa već ionako poremećenim lučenjem inzulina uzrokuje hiperglikemiju.

Bolesti koje oštećuju gušteraču također mogu izazvati dijabetes, a to je određeno stupnjem insuficijencije pankreasa. Takav se tip dijabetesa češće događa kod pacijenata koji već u

obiteljskoj anamnezi imaju DMT1 ili 2. Dijabetes kod pacijenata sa bolesti gušterače obično zahtjeva inzulin u terapiji ali se razlikuje od DMT1 po tome što su kod njega obično uništene i alfa stanice koje u normalnim uvjetima luče glukagon pa su ovi pacijenti podložniji hipoglikemiji. Neke od bolesti koje pogađaju gušteraču i tako dovode do dijabetesa su cistična fibroza, hereditarna hemokromatoza, kronični pankreatitis.

U Cushingovom sindromu, akromegaliji i nekim tumorima kao što su feokromocitom, somatostatinom i glukagonom dolazi do primarne hipersekrecije „kontraregulacijskih“ hormona (kortizol, hormon rasta, kateholamini, glukagon) koji imaju učinak suprotan učinku inzulina. U normalnim uvjetima oni se luče u stanju hipoglikemije kako bi održali normalnu razinu glukoze u organizmu, a u gore navedenim stanjima njihova prekomjerna sekrecija uzrokuje inzulinsku rezistenciju i nastanak dijabetesa.

Gestacijski dijabetes melitus (GDM) nastaje u trudnica zbog inzulinske rezistencije koju potiču hormoni placente (estrogen, progesteron, prolaktin, humani korionski gonadotropin i kortizol) te zbog povećanih potreba za inzulinom. Procjenjuje se da oko 2,1 % trudnica u SAD-u razvije GDM i to najčešće u drugom ili trećem trimestru trudnoće.

Ponekad je teško razlikovati dali se radi o DMT1 ili o atipičnoj prezentaciji DMT2. Ukoliko je klinička slika nejasna tada se traže autoantitijela te se kod pacijenata kod kojih su ona pozitivna liječenje započinje primjenom inzulina, a kod pacijenata sa negativnim autoantitijelima oralnim hipoglikemicima i dijetetskim mjerama. (1)

4. DIJABETES MELITUS TIP I U DJEČJOJ I ADOLESCENTNOJ DOBI

Dijabetes melitus tip 1 je jedna od najčešćih kroničnih bolesti u dječjoj dobi, a uzrokovana je autoimunom destrukcijom beta stanica pankreasa koje u normalnim uvjetima proizvode inzulin. Najčešće se manifestira u dječjoj dobi, ali se jedna četvrtina slučajeva ipak otkriva tek u odrasloj dobi. Najčešći je tip dijabetesa u dječjoj dobi i na njega otpada dvije trećine „novodijagnosticiranih“ (NDMT1) dijabetesa u pacijenata mlađih od 19 godina. Incidencija DMT2 je također u porastu. (2)

4.1. Epidemiologija dijabetes melitusa tip I

Incidencija DMT1 kod djece i adolescenata varira s obzirom na geografsku širinu, dob, spol, obiteljsku anamnezu i etničku pripadnost. U Europi i Kini incidencija se povećava sa porastom geografske širine. Najviše zabilježene incidencije imaju Finska i Sardinija (37-65/100000 djece mlađe od 15 godina). Najnižu incidenciju imaju Venezuela i neki dijelovi Kine (0,1-1,9/100000). Početak DMT1 u dječjoj dobi ima bimodalnu distribuciju sa prvim vrhuncem pojavnosti u dobi od 4 – 6 godina i drugim vrhuncem u dobi od 10 – 14 godina odnosno u pubertetu. Otprilike 45% djece razvije bolest prije desete godine života. Nema razlike u pojavnosti bolesti među muškim i ženskim spolom. Samo u određenim populacijama bolest je češća u muške djece (dječaci stariji od 13 godina češće razvijaju bolest nego djevojčice iste dobi u Europi). Do 2000 - te godine zabilježen je porast incidencije u svijetu i to za 2 – 5% godišnje u Europi, na Bliskom istoku, Australiji te za 2% u SAD - u.

Na razvoj DMT1 u dječjoj dobi utječu genetski i okolišni faktori. Doživotni rizik za razvoj bolesti povećan je u bliskih srodnika osobe oboljele od DMT1. Rizik za obolijevanje u osoba sa negativnom obiteljskom anamnezom iznosi 0.4%. Potomci majki koje boluju od DMT1 imaju šansu od 1 – 4% za razvoj bolesti, a potomci oboljelog oca 3 – 8%. Ako bolest pogađa oba roditelja šanse za obolijevanje iznose 30%. Manje od 50% jednojajčanih blizanaca

obolijeva od DMT1 što ukazuje na sudjelovanje okolišnih čimbenika u nastanku bolesti. U SAD – u su zabilježene razlike u incidenciji među različitim etničkim skupinama (veća incidencija zabilježena je među nehispankom djecom). Ovi faktori rizika najvjerojatnije su posljedica genskih polimorfizama u glavnom kompleksu histokompatibilnosti (MHC – eng. major histocompatibility complex) na kratkom kraku 6. kromosoma.

Važan utjecaj na razvoj bolesti imaju i okolišni faktori. U genetski predisponiranih pojedinaca izlaganje jednom ili više faktora okoliša može potaknuti autoimuni proces destrukcije beta stanica gušterače i razvoj DMT1. Neki od okolišnih faktora koji bi mogli imati ulogu u patogenezi bolesti su virusne infekcije, prehrana, socioekonomski status, debljina, deficijencija vitamina D, perinatalni faktori (dob majke, preeklampsija u trudnoći i niska porođajna težina). (2)

4.2. Etiopatogeneza dijabetes melitusa tip I

Autoimunosna upala potaknuta faktorima okoliša u genetski predisponiranih pojedinaca uzrokuje uništavanje beta stanica pankreasa. Geni vezani za razvoj DMT1 smješteni su u glavnom kompleksu histokompatibilnosti (MHC – prema engl. major histocompatibility complex) na kratkom kraku 6. kromosoma. Radi se o HLA DR3 i DR 4. (2,3)

Na autoimunu genuzu bolesti upućuje nalaz autoantitijela nađenih kod pacijenata oboljelih od DMT1, a to su protutijela na inzulin (IAA – prema engl. insulin associated antibodies), protutijela na tirozin fosfatazu (IA2 – prema engl. islet cell antigen – 2), protutijela na glutamičku kiselu dekarboksilazu (GAD – prema engl. glutamic acid decarboxylase), protutijela na Langerhansove otočiće (ICA – prema engl. islet cells antibody). Stvaranje ovih protutijela potaknuto je djelovanjem različitih okolišnih faktora, a neki od njih su virusi (rubeola, mumps, Cocksackie), toksini, lijekovi i sastojci hrane. (4)

4.3. Patofiziologija i klinička slika dijabetes melitusa tip I

Dijabetes melitus je metabolički poremećaj koji nastaje zbog nedostatka inzulina. Kako nema inzulina stanice ne mogu iskoristavati glukozu za dobivanje energije te su u tzv. stanju gladovanja. Aktivira se glukoneogeneza u jetri i bubrežima, a kako bi se osigurali supstrati za glukoneogenezu razgrađuju se proteini i masti. Zato djeca koja boluju od DMT1 gube na težini. Također se oslobađaju trigliceridi i slobodne masne kiseline koje onda podliježu beta oksidaciji masnih kiselina kojom nastaju prekomjerne količine acetil – koenzima A i stvaraju se ketonska tijela (aceton, acetooctena kiselina i beta – hidroksimaslačna kiselina). Ona zakiseljavaju organizam i uzrokuju metaboličku acidozu. Ovaj je proces također potaknut aktivacijom lipaze i pojačanom lipolizom koja se događa zbog nedostatka inzulina i njegovog anaboličkog djelovanja. U normalnim uvjetima mišići mogu iskoristavati ketonska tijela za dobivanje energije ali se ona kod dijabetičara nagomilavaju i uzrokuju ketonemiju, acidozu i ketonuriju. Ovo je stanje poznato kao dijabetička ketoacidoza i akutna je komplikacija DMT1 te se češće javlja kod mlađe djece nego kod starijih. (4)

Dijabetes melitus tip 1 u dječjoj dobi može se manifestirati klasičnom kliničkom slikom što se događa kod najvećeg broja djece, dijabetičkom ketoacidozom ili se, rjeđe, otkriva prije pojave kliničkih simptoma. Tipična klinička slika najčešće obuhvaća razvoj hiperglikemije bez acidoze. U 90 % pacijenata prisutna je poliurija i polidipsija. Kako glukoza zbog manjka inzulina ne može ulaziti u stanice, raste njezina koncentracija u plazmi. Kada ta koncentracija prijeđe bubrežni prag reapsorpcije glukoze (10 mmol/L) počinje se pojačano izlučivati što uzrokuje glikozuriju i osmotsku diurezu, a to vodi u hipovolemiju. Poliurija se može manifestirati kao nikturija pa se zato kod djece koja učestalo mokre noću ili mokre u krevet, a već su do tada stekli naviku kontroliranja mokrenja, treba posumnjati na DMT1. Polidipsija označava osjećaj neutažive žeđi, a javlja se kao posljedica hiperosmolarosti plazme koja je

uzrokovana hiperglikemijom i hipovolemijom. Gubitak tjelesne mase nastaje zbog hipovolemije i povećanog katabolizma masti i proteina. U početku je apetit povećan što se manifestira kao polifagija, a kasnije razvoj ketoze može dovesti do mučnine i povraćanja koji doprinose gubitku tjelesne težine. Od rjeđih manifestacija najznačajnije su perinealna kandidijaza, poremećaji vida, razvoj katarakte zbog dugotrajne, neliječene hiperglikemije. (2)

Druga najčešća manifestacija ove bolesti u dječjoj dobi je razvoj dijabetičke ketoacidoze (DKA) i javlja se u 30% slučajeva (učestalost varira od 15 – 67 %). Češće se javlja kod mlađe djece (trećina djece mlađe od 6 godina inicijalno se prezentira ovom kliničkom slikom). (5)

Uz klasične simptome DMT1 može se javiti i zadah po voću, poremećaji svijesti i Kussmaulovo disanje. U ovoj dobi može se zamijeniti za gastroenteritis jer uzrokuje povraćanje, mučninu i bolove u trbuhu.

Bolest se u najmanjem broju slučajeva otkriva slučajno na temelju povišene razine glukoze u krvi i nalaza autoantitijela prije razvoja kliničke slike i to kod djece koja imaju pozitivnu obiteljsku anamnezu za DMT1 pa to onda pobuđuje sumnju kod kliničara.

Kada se govori o kliničkim manifestacijama DMT1 treba imati na umu da se u različitim dobnim skupinama djece ta bolest može različito prezentirati. Kod mlađe djece češća je pojava DKA iz razloga jer su mlađa djeca podložnija dehidraciji. Oni ne mogu kompenzirati gubitak tekućine kao odrasla djeca, a i kliničar rijetko posumnja na razvoj DMT1 kod ove dobne skupine. To dovodi do duljeg trajanja bolesti i ozbiljnije metaboličke dekompenzacije prije postavljanja dijagnoze. (2, 5)

4.4. Dijagnoza dijabetes melitusa tip I

Kada se govori o dijabetes melitusu, osim što je važno postaviti ispravnu dijagnozu, jednako je važno razlučiti dali se radi od DMT1 ili DMT2. Dijagnoza DMT1 postavlja se na temelju

kliničke slike koja je već ranije spomenuta i laboratorijskih nalaza. Dijagnostički kriteriji za DM su:

- razina glukoze u plazmi natašte (bez unosa hrane najmanje 8 sati) ≥ 7 mmol/L mjerena u dva različita mjerenja ili
- razina glukoze u plazmi mjerena bilo kada, bez obzira na uzimanje obroka, ≥ 11.1 mmol/L kod djece sa klasičnim simptomima hiperglikemije ili
- razina glukoze u plazmi ≥ 11.1 mmol/L, mjerena 2 sata po testu opterećenja glukozom (OGTT; 1.75 g glukoze/kg tjelesne mase, maksimalno 75 g rastopljene u vodi). (2)

Skupina pacijenata kod koje vrijednosti glukoze natašte iznose 5.6 – 6.9 mmol/L, ili vrijednosti glukoze u plazmi nakon 2 sata u OGTT – u (prema eng. oral glucose tolerance test) iznose 7.8 – 11.1 mmol/L, ima poremećenu toleranciju glukoze ili predijabetes. (3)

Mjerenje glikoziliranog hemoglobina (HbA1c) rijetko se radi kod djece, već je to metoda koja služi kao dijagnostički kriterij kod postavljanja dijagnoze DMT2 kod odraslih osoba kada vrijednosti veće i jednake 6.5% potvrđuju bolest, a vrijednosti manje od 6.5% ne isključuju bolest. Glikozurija može upućivati na postojanje bolesti, ali nije specifična jer se i neke druge bolesti mogu manifestirati na ovaj način (Fanconijev sindrom). Isto tako, postojanje autoantitijela na beta stanice gušterače podržava dijagnozu DMT1, ali to nije dovoljno da bi se postavila dijagnoza. (2)

Nakon postavljanja dijagnoze dijabetesa, važno je razlikovati dali se radi o DMT1 ili DMT2 zato što se te dvije bolesti razlikuju i u liječenju. Pacijenti koji boluju od DMT2 češće su pretili nego pacijenti sa DMT1 koji u najvećem broju slučajeva gube na težini. Nadalje, DMT2 najčešće se prezentira nakon 10. godine života, dok se DMT1 najčešće javlja u prvih 10 godina života. Hipertenzija, dislipidemija i PCOS (engl. polycystic ovary syndrome) češći su kod djece oboljele od DMT2. 50 – 90 % mladih oboljelih od DMT2 ima acanthosis

nigricans. DMT2 pokazuje veću povezanost sa genetikom nego DMT1, a to potvrđuje podatak da 75 – 90 % djece oboljele od DMT2 ima pozitivnu obiteljsku anamnezu, dok taj postotak u slučaju DMT1 iznosi samo 10 %. (2, 6)

Visoke razine ketona kod dijagnoze češće su prisutne kod djece oboljele od DMT1 jer oni imaju apsolutni manjak inzulina (25 – 40 % novootkrivenih bolesnika ima DKA). (6)

U razlikovanju DMT1 od DMT2 pomaže i mjerenje protutijela na beta stanice gušterače i mjerenje razina inzulina i C – peptida. Prisutnost protutijela upućuje na DMT1, iako i pacijenti oboljeli od DMT2 mogu imati ova protutijela. Razine inzulina i C – peptida su smanjene u DMT1, a povećane u DMT2. (2, 6)

Diferencijalna dijagnoza DMT1

Ostali uzroci hiperglikemije kod djece uključuju sepsu ili neke druge bolesti sa abnormalnostima u kontroli razine glukoze u krvi, uzimanje lijekova (intravenske infuzije koje sadrže glukozu, simpatomimetici, glukokortikoidi).

Dijabetes u dječjoj dobi može biti uzrokovan i bolestima drugih organa kao što su cistična fibroza, hereditarna hemokromatoza, kronični pankreatitis ,neki tumori (feokromocitom, glukagonom) i Cushingov sindrom. Sa dijabetesom se također povezuje i uzimanje nekih lijekova kao što su glukokortikoidi, atipični antipsihotici, takrolimus, ciklosporin. (2)

4.5. Komplikacije dijabetes melitusa tip I

Najčešće akutne komplikacije kod djece i adolescenata koji boluju od DMT1 su hipoglikemija, hiperglikemija, dijabetička ketoacidoza (DKA). Kronične komplikacije koje se događaju u djetinjstvu uključuju psihijatrijske poremećaje, poremećaje rasta, razvoj autoimunih bolesti. Dugoročne vaskularne komplikacije su retinopatija, nefropatija, neuropatija i kardiovaskularne bolesti, a manifestiraju se tek u odrasloj dobi. (7)

Hipoglikemija je najčešća akutna komplikacija DMT1 u dječjoj dobi. Teška i ponavljajuća hipoglikemija može dovesti do akutnih i trajnih neuroloških komplikacija. (7)

Intenzivna tjelovježba, sport, konzumacija alkohola ili predoziranje inzulinom mogu dovesti do hipoglikemije. Najveći rizik za hipoglikemiju prisutan je tijekom tjelovježbe i nakon 7 – 11 sati nakon tjelovježbe. Neke studije su pokazale da je rizik za razvoj hipoglikemije prisutan i do 24 sata nakon intenzivne tjelovježbe. Liječi se oralnom ili parenteralnom primjenom ugljikohidrata ili parenteralno glukagonom. Prema preporukama ADA – e (engl. American Diabetes Association) liječenje se provodi sa 0.3 g/kg (max. 15 g) glukoze oralno kod djece bez poremećaja svijesti te se nakon 15 minuta od primjene provjerava razina glukoze u krvi. (8)

Intravensko liječenje provodi se IV primjenom 20% - tne glukoze u dozi od 1 – 2 ml/kg tjelesne mase (ili dvostruko višom dozom 10% - tne glukoze), na što treba dodati trajnu intravensku infuziju 10% - tne glukoze brzinom od 4 – 5 ml/kg na sat. Glukagon se primjenjuje u slučaju teške hipoglikemije koju prati poremećaj svijesti. Daje se 0.2 mg/kg u novorođenčeta ili 0.1 mg/kg u ostale djece (maksimalna doza je 1 mg). (4)

Dijabetička ketoacidoza

DKA obuhvaća prisutnost hiperglikemije, metaboličke acidoze i ketoze u pacijenata sa dijabetesom. Prema ISPAD smjericama razina glukoze u krvi mora iznositi više od 11 mmol/L (hiperglikemija), venski pH mora biti < 7.3 ili razina bikarbonata mora biti manja od 15 mmol/L (metabolička acidoza), a ketoni moraju biti prisutni u krvi ili urinu. Ketoza se određuje mjerenjem serumske koncentracije BOHB (engl. beta - hydroxybutyrate). Koncentracije BOHB ≥ 3 potvrđuju dijagnozu. Kliničke manifestacije DKA vezane su za disbalans tekućine, elektrolita i acidozu. Liječi se inzulinom, korekcijom dehidracije

intravenskom nadoknadom tekućine i ispravljanjem elektrolitnog disbalansa nadoknadom elektrolita. (9)

Hiperglikemično hiperosmolarno stanje

HHS je stanje hiperglikemije koje se razlikuje od DKA. U ovom je stanju izraženija komponenta hiperglikemije nego acidoze. Razina glukoze u krvi veća je od 33.3 mmol/L, venski pH iznosi više od 7.25, arterijski više od 7.3, a razina bikarbonata viša je od 15 mmol/L. Ketoza je umjerena ili je nema, a prisutna je značajna hiperosmolarnost plazme (> 320 mOsm/L). Pacijenti sa HHS često imaju poremećaj svijesti (otprilike 50%) i laktičnu acidozu. Dehidracija je kod HHS izraženija nego kod DKA i zahtjeva veće nadoknade tekućine nego DKA. Češće je kod adolescenata sa DMT2 nego kod DMT1. (9)

5. DIJABETIČKA KETOACIDOZA U DJEČJOJ I ADOLESCENTNOJ DOBI

Dijabetička ketoacidoza je vodeći uzrok mortaliteta u djece oboljele od DMT1. Nastaje kao posljedica apsolutnog ili relativnog nedostatka inzulina udruženog sa pojačanim lučenjem tzv. „kontraregulacijskih“ hormona (kateholamini, glukagon, kortizol i hormon rasta). To rezultira kataboličnim stanjem sa pojačanom proizvodnjom glukoze u jetri i bubrezima (glukoneogeneza i glikogenoliza) i rezistencijom perifernih tkiva na inzulin. Kao posljedica toga nastaje hiperglikemija, hiperosmolarnost plazme, lipoliza i ketogeneza koja onda uzrokuje ketonemiju i metaboličku acidozu. Pojačano izlučivanje glukoze mokraćom odgovorno je za osmotsku diurezu, dehidraciju i disbalans elektrolita na koji još dodatno utječe i metabolička acidoza. Klinički se manifestira dehidracijom, Kussmaulovim disanjem, povraćanjem, mučninom i abdominalnom boli, poremećajem svijesti, a moguća je i temperatura ukoliko je infekcija dovela do razvoja DKA. Klinički kriteriji koji moraju biti zadovoljeni da bi se postavila dijagnoza DKA su hiperglikemija, metabolička acidoza, ketonemija i ketonurija. (9, 10)

Najčešći uzrok mortaliteta kod djece sa DKA je cerebralna ozljeda (60 – 90 %). (9)

Kod zbrinjavanja pacijenata sa DKA izuzetno je važna brza početna procjena koja se sastoji od mjerenja vitalnih parametara i traženja znakova šoka, mjerenja mase djeteta kako bi se mogle primijeniti odgovarajuće doze lijekova, procjena stupnja dehidracije, procjena neurološkog statusa prema GCS (engl. Glasgow Coma Scale). Laboratorijski parametri koji se koriste u dijagnozi su razina glukoze u krvi, plazmatska koncentracija BOHB, ketoni u urinu, a dodatno se rade još i koncentracije elektrolita, plazmatske koncentracije ureje i kreatinina, venski pH i parcijalni tlak ugljičnog dioksida (pCO_2), laktati u plazmi.

Kod pacijenata sa umjerenom i teškom DKA liječenje se provodi inzulinom, ispravljanjem dehidracije intravenskim tekućinama, ispravljanjem disbalansa elektrolita i acidoze. (9)

Još je uvijek nejasno zašto se kod neke djece razvije DKA, a kod druge ne i dali je razvoj DKA povezan sa odgođenom dijagnozom i tretmanom DM ili odražava agresivnu formu dijabetesa. (11)

6. EPIDEMIOLOGIJA DIJABETIČKE KETOACIDOZE U DJEČJOJ I ADOLESCENTNOJ DOBI

Incidencija DKA kod „nedijagnosticiranih“ pacijenata (NDMT1) geografski varira i ovisi o regionalnoj incidenciji DMT1. Viša incidencija DMT1 povezana je sa nižom incidencijom pojave DKA kod NDMT1 (DKA kao primarna manifestacija bolesti) što upućuje na to da povećana svijest o DMT1 u zajednici doprinosi ranijem postavljanju dijagnoze DMT1 i samim time manjoj učestalosti DKA na početku bolesti. (10)

Prema Centru za kontrolu i prevenciju bolesti, 2010. godine je od dijabetesa bolovalo 215 000 Amerikanaca mlađih od 20 godina. Unatoč značajnom napretku liječenja dijabetesa, incidencija DKA i dijabetičkih komplikacija ostaje visoka zbog porasta incidencije debljine

kod djece. Incidencija DKA u vrijeme postavljanja dijagnoze DMT1 varira između 12 i 80%, trećina djece oboljele od DMT1 inicijalno se prezentira sa kliničkom slikom DKA. Mlađa djeca (< 5 godina) su pod povećanim rizikom od razvoja DKA kao primarne manifestacije bolesti, a također razvijaju i težu kliničku sliku. Incidencija DKA kod „ranije dijagnosticiranih“ (RDMT1) pacijenata iznosi 25%. (12)

DKA se razvija i kod DMT2 i to u 5 – 25% slučajeva. Najčešći uzrok DKA kod oba tipa dijabetesa je neadekvatna primjena inzulina, a infekcije zauzimaju drugo mjesto i one su češće uzrok DKA kod DMT2. Klinička slika DKA teža je kod pacijenata oboljelih od DMT1, ali kod DMT2 zahtjeva dužu primjenu infuzije inzulina kako bi se normalizirale razine ketona u urinu. Pretpostavlja se da je to zbog inzulinske rezistencije u DMT2.

DKA je povezana sa povećanim morbiditetom i zdravstvenim troškovima u SAD – u. Procjenjuje se da prosječni trošak za hospitalizaciju pacijenta oboljelog od DKA iznosi 13 000 dolara. (12)

Stopa mortaliteta za DKA je manja od 1% (0.15 – 0.30%), ali to je najčešći uzrok smrti djece koja boluju od DM. Najčešći uzrok smrti od DKA je cerebralni edem, a razvija se kod 1 – 5% pacijenata, ali stopa mortaliteta za cerebralni edem je visoka (20 – 90%). 26% djece koja prežive cerebralni edem razviju trajne neurološke posljedice, a neurološki deficit zamijećen je i kod djece koja su imala epizodu DKA bez razvoja cerebralnog edema. (12)

Ostali uzroci mortaliteta i morbiditeta povezanog sa DKA su hipokalijemija, hiperkalijemija, hipofosfatemija, hipoglikemija, venske tromboze, sepsa, aspiracijska pneumonija, pneumotoraks, pneumomedijastinum, plućni edem, subkutani emfizem, rabdomioliza, akutno zatajenje bubrega, akutni pankreatitis. (10)

6.1. Rizični čimbenici

Čimbenici rizika za razvoj DKA kod djece i adolescenata su dob manja od 2 godine, gubitak tjelesne težine prije postavljanja dijagnoze, pripadnost manjim etničkim skupinama, neprepoznavanje bolesti od strane liječnika i odgađanje liječenja, lošiji socioekonomski status, lošiji pristup zdravstvenoj njezi, neadekvatna primjena inzulina, liječenje inzulinskom pumpom, psihijatrijski poremećaji kod djece, prethodne infekcije, nepostojanje DM kod članova obitelji. Protektivni čimbenici su postojanje DMT1 u obitelji, bolji socioekonomski status, bolja dostupnost zdravstvenoj skrbi, česte kontrole razine glukoze u krvi na razini primarne zdravstvene zaštite. (10, 11, 13)

DKA kao inicijalna prezentacija DMT1 u dječjoj dobi je češća i teža kod djece mlađe od 2 godine. Smatra se da je to zbog toga jer oni imaju agresivniji oblik bolesti, podložniji su dehidraciji, acidozi i infekcijama, a također imaju i smanjenu mogućnost metaboličke kompenzacije nego starija djeca. S druge strane, kliničar će rjeđe posumnjati na postojanje DM kod ove dobne skupine nego kod starije djece, a i klasični simptomi dijabetesa mogu biti odsutni ili ih je teško razlikovati od simptoma drugih akutnih bolesti koje su česte u ovoj dobi. (11, 13)

Prethodne infekcije doprinose razvoju DKA zbog oslobađanja proupalnih citokina i „kontraregulacijskih“ hormona, što onda dovodi do razvoja inzulinske rezistencije i metaboličke dekompenzacije. Također mogu aktivirati imunski sustav ili otežati prepoznavanje simptoma dijabetesa. (11)

Pozitivna obiteljska anamneza smanjuje rizik za razvoj DKA kod djece zbog porasta svijesti o DM u takvim obiteljima, bolje informiranosti roditelja o bolesti i ranijeg prepoznavanja simptoma dijabetesa od strane roditelja i liječnika. (11)

Istraživanje je pokazalo da je protektivni čimbenik postojanja pozitivne obiteljske anamneze za DM važniji nego prisutnost rizika za HLA DQB1 genotip koji je povezan sa pojavom DKA u NDMT1. (14)

7. PATOFIZIOLOGIJA I PATOGENEZA DIJABETIČKE KETOACIDOZE

Koncentraciju glukoze u plazmi reguliraju inzulin i glukagon. Kada koncentracija glukoze u plazmi poraste, ona ulazi u beta stanice pankreasa i potiče lučenje inzulina. Inzulin smanjuje razinu glukoze u plazmi na način da omogućuje ulazak glukoze u stanice koje ju onda koriste za dobivanje energije, inhibira glukoneogenezu i glikogenolizu, te inhibira lučenje glukagona i ostalih „kontraregulacijskih“ hormona koji imaju učinak suprotan inzulinu i dižu koncentraciju glukoze u plazmi (kateholamini, hormon rasta, kortizol). Dvije hormonalne abnormalnosti koje su odgovorne za razvoj DKA su apsolutni ili relativni nedostatak inzulina i pojačano lučenje „kontraregulacijskih“ hormona. Apsolutni manjak inzulina nastaje kod NDMT1 kada zbog bolesti nema endogene proizvodnje i lučenja inzulina, i kod RDMT1 zbog neadekvatnog uzimanja ili propuštanja terapije. Relativni manjak inzulina nastaje u stresnim situacijama kao što su infekcije ili neke druge bolesti na koje organizam reagira tako da prekomjerno luči „kontraregulacijske“ hormone. Neki lijekovi kao što su glukokortikoidi, antipsihotici i imunosupresivi mogu također potaknuti razvoj DKA. U patogenezi nastanka DKA puno veću ulogu ima nedostatak inzulina nego lučenje antagonista inzulina zato jer je upravo taj nedostatak odgovoran za povećanu perifernu razgradnju masti i prekomjerno oslobađanje masnih kiselina koje se onda u jetri pretvaraju u acetil – koenzim A od kojeg, pod utjecajem abnormalnih hormonalnih uvjeta (manjak inzulina i suvišak glukagona) nastaju ketokiseline koje zakiseljavaju organizam i dovode do metaboličke acidoze. Kao dokaz toga služi primjer da će i pacijenti kojima je odstranjen pankreas i nemaju endogene proizvodnje glukagona, razviti DKA ukoliko ne uzimaju inzulin, samo što će kod njih nastanak DKA biti sporiji. (12, 15)

Hiperglikemija također ima važnu ulogu u patogenezi bolesti. Razvija se kao posljedica nemogućnosti ulaska glukoze u stanice u uvjetima nedostatka inzulina i razvoja inzulinske

rezistencije, nedostatka inhibirajućeg učinka inzulina na „kontraregulacijske“ hormone koji onda potiču glukoneogenezu i glikogenolizu i na taj način dižu razinu glukoze u krvi, te zbog izostanka inhibicije glukoneogeneze u jetri i bubrezima. Nemogućnost ulaska glukoze u stanice skeletnih mišića odgovorno je za postprandijalnu hiperglikemiju, a glukoneogeneza i glikogenoliza za hiperglikemiju natašte koja ima važniju ulogu u nastanku DKA. (15)

Nedostatak inzulina uzrokuje lipolizu u perifernom masnom tkivu preko aktivacije hormon – osjetljive lipaze koja oslobađa slobodne masne kiseline i glicerol. Slobodne masne kiseline prenose se albuminima do jetre i ulaze u hepatocite. U citoplazmi hepatocita reagiraju sa koenzimom A i tako nastaje acetil – koenzim A. Kombinacija nedostatka inzulina i prevelike količine glukagona u jetri stvara uvjete koji pogoduju bržem ulasku acetil-koenzima A u mitohondrije. U abnormalnim metaboličkim uvjetima acetil – koenzim A se, umjesto da ulazi u Krebsov ciklus (oksidacija acetil – koenzima A u ugljični dioksid i vodu uz stvaranje ATP – a), pretvara u acetoctenu kiselinu. Acetoctena kiselina je prvo „ketotijelo“ koje se formira, a redukcijom acetoctene kiseline nastaje beta – hidroksibutirat (BOHB) koji je također kiselina. Neenzimatskom dekarboksilacijom acetoctene kiseline nastaje aceton koji nije kiselina. Aceton ne pridonosi razvoju acidoze jer ne disocira na vodikove ione. Izlučuje se plućima i uzrokuje zadah po voću, jednu od kliničkih karakteristika DKA. Za razvoj metaboličke acidoze kod DKA odgovorni su prvenstveno acetoacetat i beta - hidroksibutirat. „Ketotijela“ predstavljaju alternativni izvor energije u uvjetima kada je glukoza nedostupna. (15)

Metabolička acidoza sa povećanim anionskim zjapom razvija se zbog prekomjernog stvaranja i nakupljanja acetoctene kiseline i beta – hidroksibutirata. Anionski zjap računa se tako da se od koncentracije natrija u krvi oduzmu koncentracije klorida i bikarbonata. Anionski zjap u ovom slučaju raste jer se povećava količina ketokiselina (aniona koje rutinski ne mjerimo) na račun koncentracije klorida i bikarbonata. Stupanj metaboličke acidoze i porast anionskog

zjapa (engl. anion gap) ovisi o izlučivanju ketokiselina urinom. To izlučivanje ovisi o volumnom statusu pacijenta, funkciji bubrega i stupnju glomerularne filtracije. Pacijenti sa očuvanim ekstracelularnim volumenom i boljom funkcijom bubrega izlučuju veće količine ketokiselina i kod njih je anionski zjap manji. (15, 16)

Laktična acidoza, prerenalno zatajenje bubrega uzrokovano dehidracijom doprinose razvoju acidoze. Respiratorna kompenzacija metaboličke acidoze očituje se brzim, dubokim disanjem poznatim kao Kussmaulovo disanje. (12, 16)

Dehidracija nastaje kao posljedica hiperglikemije, vanstaničnog pomaka tekućine, glikozurije i osmotske diureze. Gubitak tekućine povraćanjem i Kussmaulovim disanjem također pridonosi razvoju dehidracije. (12)

Osmolarnost plazme kod DKA raste zbog hiperglikemije i ketonemije. To uzrokuje izlazak vode iz stanica, povećava volumen ekstracelularne tekućine i smanjuje koncentraciju natrija u plazmi. S druge strane, kada razina glukoze u krvi premaši prag reapsorpcije glukoze u bubregu, ona se pojačano izlučuje urinom, to uzrokuje glikozuriju i pojavu osmotske diureze kojom se izlučuju velike količine urina „siromašnog“ elektrolitima, a to još dodatno diže osmolarnost plazme. Poremećaji koncentracije natrija u DKA uzrokovani su pomakom tekućine iz intracelularnog u ekstracelularni prostor zbog hiperosmolarnosti plazme, osmotskom diurezom kojom se izlučuje veća količina vode nego elektrolita, nemogućnost uzimanja tekućine i gubitak tekućine povraćanjem koje je često kod DKA. (17)

Kalij se u DKA pojačano gubi mokraćom zbog osmotske diureze, stvaranjem soli sa ketokiselinama koje se izlučuju na taj način, gastrointestinalnim gubicima i izlaskom kalija iz stanica za vrijeme glikogenolize i proteolize. U ovom stanju povećano je i izlučivanje aldosterona zbog hipovolemije, a on potiče reapsorpciju natrija u zamjenu za kalij u distalnim renalnim tubulima pa i to doprinosi gubitku kalija iz organizma. Unatoč smanjenoj količini

kalija u organizmu, koncentracija kalija u krvi obično je normalna, ili čak povećana prilikom prvog mjerenja. Razlog tome je hiperosmolarnost plazme i nedostatak inzulina. Zbog pomaka tekućine u ekstracelularni prostor raste koncentracija kalija u stanicama i uzrokuje pasivni pomak kalija iz stanica. Inzulin potiče ulazak kalija u stanice u fiziološkim uvjetima, a s obzirom da sad inzulina nema kalij ostaje van stanica. Acidoza ima mali utjecaj na koncentraciju kalija u plazmi kada se radi o acidozi uzrokovanj nakupljanjem organskih kiselina. (15, 17)

8. KLINIČKA SLIKA DIJABETIČKE KETOACIDOZE

Simptomi i znakovi DKA nastaju kao rezultat acidoze, hiperglikemije, gubitka volumena i elektrolita. Najraniji simptomi vezani su uz hiperglikemiju i to su poliurija i polidipsija. Ove simptome lakše je prepoznati kod starije djece nego kod mlađe koja nose pelene. Mogu se javiti i gubitak težine, nikturija i enureza. Abdominalna bol, mučnina i povraćanje također su česti simptomi i mogu se zamjeniti za neku drugu bolest abdominalnih organa ili akutni abdomen. Polifagija je karakteristična za početak dijabetesa, a kad dođe do nastanka DKA djeca gube apetit. Dehidracija i disbalans elektrolita mogu dovesti do bolova u mišićima i grčeva. Učestale i dugotrajne gljivične infekcije mogu pobuditi sumnju na razvoj dijabetesa kod djeteta. Kasnije promjene uključuju promjene u mentalnom statusu, Kussmaulovo disanje i voćni zadah po acetonu. (12, 17)

Tahikardija, hipotenzija, produženo kapilarno punjenje i smanjeni turgor kože također mogu biti prisutni i odražavaju intravaskularno smanjenje volumena tekućine ali nisu jako izraženi jer hiperosmolarnost plazme uzrokuje pomak tekućine ICP u ECP. (17)

S druge strane gubitak tjelesne težine koji nastaje zbog manjka inzulina te pad periferne vaskularne rezistencije, smanjenje srčane funkcije i hiperventilacija zbog acidoze ometaju procjenu stupnja dehidracije prema gore navedenim kliničkim znakovima. (18)

U neurološkom statusu mogu biti izraženi poremećaji svijesti, a odraz su stupnja acidoze ili mogu upućivati na razvoj cerebralnog edema. (17)

8.1. Laboratorijski nalazi

U laboratorijskim nalazima prisutna je hiperglikemija ($GUK > 11 \text{ mmol/L}$), metabolička acidoza (venski $pH < 7.3$ ili koncentracija bikarbonata u plazmi $< 15 \text{ mmol/L}$). Stupanj metaboličke acidoze ovisi o proizvodnji ketokiselina, izlučivanju ketokiselina bubrezima i

učinkovitosti respiratorne kompenzacije. Ketozu procjenjujemo po koncentraciji BOHB u krvi. Većina pacijenata sa DKA ima vrijednosti BOHB u krvi veće ili jednake 3 mmol/L. Procjena ketona u urinu značajna je samo kao dokaz prisutnosti ketona ali ne i kao metoda za procjenu stupnja ketoze jer može davati lažno pozitivan nalaz „perzistentne“ ketoacidoze za vrijeme oporavka. U procjeni težine ketoze i oporavka ketoacidemije koristi se anionski zjap. Normalan anionski zjap kod djece iznosi 12 ± 2 mmol/L, a kod DKA 30 ± 3 mmol/L. (17)

Zbog utjecaja hiperglikemije na koncentraciju natrija mogu biti prisutne hipo i hipernatrijemija ali je cjelokupna količina natrija u organizmu smanjena (deficit Na iznosi 5 – 13 mmol/kg). Zbog toga se kod procjene količine natrija u tijelu u obzir uzima tzv. „korigirana“ koncentracija natrija u plazmi koja izražava očekivanu koncentraciju natrija u krvi ukoliko bi koncentracija glukoze u krvi bila normalna. Dobiva se tako da se izmjerena koncentracija natrija umanjuje za 1.6 mmol/L za svaki porast glukoze u krvi od 100 mg/dL (5.5 mmol/L). (17)

Količina kalija u tijelu je također smanjena (za 3 – 6 mmol/kg) ali koncentracija kalija je najčešće normalna ili povećana zbog prelaska kalija iz ICP u ECP. Terapija DKA inzulinom i nadoknadom tekućine smanjit će koncentraciju, pa je zato u terapiji nužna i nadoknada kalija. (17, 19)

Prisutan je i nedostatak fosfora u organizmu, ali koncentracija je normalna ili povišena zbog nedostatka inzulina i metaboličke acidoze koji uzrokuju pomak fosfora iz stanica.

Povećane vrijednosti ureje i kreatinina odražavaju prerenalno zatajenje bubrega zbog dehidracije i hipovolemije ili razvoj komplikacije DKA – akutnu bubrežnu ozljedu. (17)

9. DIJAGNOZA DIJABETIČKE KETOACIDOZE

Za postavljanje dijagnoze dijabetesa ili DKA kod pedijatrijske populacije potreban je visok stupanj sumnje jer simptomi mogu biti suptilni, klinička slika nespecifična, a i dijete nemože izraziti simptome. (12)

Prema ISPAD smjernicama (engl. International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes) dijagnostički kriteriji za DKA su:

Hiperglikemija (GUK > 11 mmol/L), metabolička acidoza (venski pH < 7.3 ili bikarbonati u plazmi < 15 mmol/L) i ketoza (prisutnost ketona u krvi ili urinu) kod pacijenta koji boluje od DM. (10)

U početnoj procjeni pacijenta i težine kliničkog stanja, kao i rizika za razvoj komplikacija koriste se acido – bazni status (ABS), mjerenje ketona u krvi i urinu, procjena neurološkog i volumnog statusa. (17)

Venski pH i serumski bikarbonati odražavaju stupanj acidoze, a ona težinu kliničke slike DKA:

Blaga acidoza: venski pH < 7.3 ili bikarbonati < 15 mmol/L

Umjerena acidoza: venski pH < 7.2, bikarbonati < 10 mmol/L

Teška acidoza: pH < 7.1, bikarbonati < 5 mmol/L. (10)

Frekvencija disanja i parcijalni tlak ugljičnog dioksida (pCO₂) također pomažu u procijeni težine acidoze. Hiperventilacija i pad pCO₂ nastaju kao posljedica respiratorne kompenzacije metaboličke acidoze. (17)

Za procjenu ketona u krvi koristi se mjerenje beta – hidroksibutirata u krvi ili serumu i to je najpreciznija metoda za određivanje ketoze. Serumске koncentracije BOHB kod djece sa

DKA iznose 3 mmol/L ili više. Određivanje razine ketona u urinu nije dobra metoda za određivanje težine ketoacidemije jer mjeri jedino koncentracije acetoacetata, a ne BOHB koji najbolje odražava stupanj ketoacidemije. (12)

Kod DKA dolazi do povećanja anionskog zjapa, pa i on može služiti u procjeni ketoacidemije. Anionski zjap (engl. anion gap) definira se kao razlika između kationa (natrij) i aniona (klorida, bikarbonata) koje rutinski određujemo. Porast AZ događa se kod porasta nemjerenih aniona (na račun mjerenih koji se onda smanjuju) kao što su laktati i BOHB. Normalna vrijednost AZ kod djece iznosi 14 – 16 mmol/L, a kod novorođenčadi se vrijednosti AZ veće od 16 mmol/L smatraju povišenima. Hipoalbuminemija kod djece sa nefrotskim sindromom može uzrokovati smanjenje AZ (smanjenje od 1 g/dL koncentracije albumina smanjuje AZ za 2.3 – 2.5 mmol/L). Prema tome, AZ može imati normalne vrijednosti kod pacijenata sa metaboličkom acidozom i hipoalbuminemijom. Korekcijom hipoalbuminemije kod ovih pacijenata dobivaju se prave vrijednosti AZ. (16)

Volumni status procjenjuje se na temelju tjelesne mase djeteta ukoliko nam je dostupan podatak o dotad izmjerenoj masi, količini urina, arterijskom tlaku, frekvenciji srca, a mjere se i ureja i kreatinin. Povećanje ureje i kreatinina ukazuje na dehidraciju ili na razvoj akutne ozljede bubrega. Porast hemoglobina i hematokrita također govore u prilog dehidraciji. (17)

Od preostalih pretraga spomenut ću mjerenje koncentracije elektrolita u krvi (natrij, kalij, kalcij, fosfor, magnezij), KKS i DKS koja pokazuje leukocitozu sa neutrofilijom, koncentraciju laktata u krvi koja pomaže u otkrivanju uzroka metaboličke acidoze sa anionskim zjapom (metabolička acidoza sa anionskim zjapom može nastati kao posljedica ketonemije ili kao posljedica porasta laktata u stanjima hipoksije), elektrokardiogram kada nisu dostupne vrijednosti koncentracije kalija u krvi. Elektrokardiogram se radi zbog rane detekcije aritmija uzrokovanih hipo ili hiperkalijemijom. (17)

9.1. Diferencijalna dijagnoza

Hiperglikemično hiperosmolarno stanje (HHS) klinički može nalikovati DKA zbog prisutnosti hiperglikemije, acidoze, ketoze i hiperosmolarnosti plazme. U ovom stanju su hiperglikemija i hiperosmolarnost plazme puno izraženije nego kod DKA, dok su kod DKA jače izražene ketoza i metabolička acidoza. Vrijednosti glukoze u krvi iznose > 33.3 mmol/L, a osmolarnost plazme iznosi > 320 mOsm/L. To je tako zbog različite patogeneze ove dvije bolesti. Kod DKA dominira manjak inzulina zbog kojeg se stvaraju ketokiseline uzrokujući ketoacidemiju, a kod HHS postoji minimalna količina inzulina koja je potrebna da inhibira stvaranje ketokiselina, ali ipak ne dovoljna da inhibira glikogenolizu i glukoneogenezu. Zato od HHS najčešće oboljevaju djeca oboljela od DMT2. (15, 17)

Drugi uzroci metaboličke acidoze sa visokim AZ kod djece mogu biti laktična acidoza uzrokovana sepsom, zatajenjem srca, hipovolemijom ili mitohondrijskim poremećajima. Uznapredovala akutna ili kronična bolest bubrega povezana je sa retencijom nemjerenih aniona (sulfata, fosfata, urata) i vodikovih iona.

Metanol, etilen glikol, salicilati se u organizmu pretvaraju u metaboličke anione koji dižu vrijednost AZ, pa se kod trovanja ovim tvarima također razvija metabolička acidoza sa visokim AZ. Isto se događa i kod urođenih poremećaja metabolizma (poremećaji metabolizma ugljikohidrata, aminokiselina i masnih kiselina) kada se stvaraju prekomjerne količine organskih kiselina. (16)

10. LIJEČENJE DIJABETIČKE KETOACIDOZE

U pedijatrijskim jedinicama intenzivnog liječenja zbrinjavaju se pacijenti sa teškom DKA i pacijenti sa visokim stupnjem rizika za razvoj moždanog edema (poremećaj svijesti, dob manja od 5 godina, $\text{pH} < 7.1$ ili nizak pCO_2 , visoke vrijednosti ureje, hiper i hipokalijemija). Svi ostali pacijenti zbrinjavaju se na odjelima bolničkog liječenja ili u hitnim službama. Liječenje se sastoji od intravenske nadoknade tekućina, intravenske primjene inzulina, ispravljanja metaboličke acidoze i poremećaja elektrolita, a cilj liječenja je ispravljanje hiperglikemije, dehidracije, metaboličke acidoze i disbalansa elektrolita te izbjegavanje razvoja mogućih komplikacija. Intravenska nadoknada tekućina i primjena inzulina mora biti sukladna kliničkoj procjeni stanja pacijenta. To se postiže usporednim praćenjem kliničkog i laboratorijskog odgovora na terapiju. (19, 20, 21)

Početna procjena pacijenta uključuje uzimanje anamneze ili heteroanamneze, klinički pregled sa posebnom pažnjom usmjerenom na mjerenje tjelesne mase, procjenu hemodinamskog statusa i stanja svijesti. Produženo kapilarno punjenje, oslabljen turgor kože, slabo palpabilne ili nepalpabilne periferne pulzacije, hipotenzija i oligurija upućuju na dehidraciju koja kod djece sa DKA obično iznosi 5 – 10 %. Inicijalni laboratorijski nalaz uključuje koncentraciju glukoze u serumu, koncentracije elektrolita u krvi (Na, K, Cl, bikarbonati), razinu ureje i kreatinina, venski pH i pCO_2 , hemoglobin i hematokrit, HbA1c, koncentraciju BOHB u serumu i koncentracije ketona u urinu. (22)

10.1. Dehidracija

Prosječni gubitak tekućine kod pacijenta sa DKA iznosi 70 mL/kg (30 – 100 mL/kg). Klinički znakovi dehidracije su neprecizni u određivanju stupnja dehidracije, pa se kod određivanja stupnja dehidracije uzimaju u obzir vrijednosti ureje i hematokrit. Procjenjuje se da gubitak tekućine kod blage DKA iznosi 5 – 7 %, a kod teške 7 – 10 %. (19)

Početnom nadoknadom volumena oporavlja se efektivni cirkulirajući volumen što utječe na glomerularnu filtraciju i potiče izlučivanje ketona i glukoze bubregom. To se postiže IV bolusom 10 – 20 mL/kg izotonične fiziološke otopine (0.9 % NaCl ili Ringerov laktat) kroz sat vremena. IV bolusi se mogu ponavljati do kliničkog odgovora. Nakon što se postigne hemodinamska stabilnost, intravenska nadoknada tekućine provodi se infuzijom fiziološke otopine (0.9 % ili 0.45 % NaCl) kroz 48 sati. Kako bi se nadoknadio manjak kalija, u infuziju se dodaje 40 mmol/L kalija u obliku kalijevog fosfata, kalijevog klorida ili kalijevog acetata. Volumen intravenske tekućine određuje se prema laboratorijskim i kliničkim parametrima koji se cijelo vrijeme prate. (19, 22)

10.2. Hiperglikemija

Intravenskom primjenom inzulina se smanjuje inzulinska rezistencija, inhibira glukoneogeneza i ketogeneza i stimulira ulazak glukoze u periferna tkiva. Ovi učinci inzulina smanjuju koncentraciju glukoze i ketona u krvi. Inzulin se primjenjuje u kontinuiranoj intravenskoj infuziji u dozi od 0.1 IJ/kg/h, nakon početne nadoknade volumena. Kod blage DKA moguća je primjena subkutanog inzulina, ali je tada apsorpcija smanjena zbog smanjenog cirkulirajućeg volumena krvi i sekundarne aktivacije simpatikusa. Istovremena intravenska primjena inzulina i fiziološke otopine ispravlja hiperglikemiju prije ketoacidoze. Kako bi se spriječio razvoj hipoglikemije, kada razina glukoze u krvi padne na vrijednosti 13.9 – 16.7 mmol/L, u infuziju se dodaje dekstroza. To omogućava kontinuiranu primjenu inzulina, što je neophodno za ispravljanje rezidualne ketoacidoze. Kako bi se izbjegla hipoglikemija ili hiperglikemija, preporučljivo je održavati razinu glukoze u krvi između 5.5 i 8.3 mmol/L kod starije djece te između 8.3 i 11.1 mmol/L kod mlađe djece. To se postiže istovremenom primjenom dva odvojena sustava fiziološke otopine od kojih jedna sadrži 10% dekstroze. (19, 22)

10.3. Metabolička acidoza

Primjena IV infuzije inzulina traje sve do oporavka ketoacidoze. Ukoliko ne dolazi do oporavka ketoacidoze po primjeni inzulina i nadoknadi tekućine, treba razmisliti o mogućim uzrocima perzistentne acidoze (sepsa ili neispravna priprema otopine inzulina). Oporavak metaboličke acidoze očituje se u smanjenju AZ, smanjenju serumske koncentracije BOHB na vrijednosti manje ili jednako 1 mmol/L i porastu venskog pH (pH veće ili jednako 7.3), a nastaje zbog primjene inzulina i nadoknade volumena. (19)

Primjena bikarbonata je kontraindicirana čak i u slučaju teške acidoze (pH < 7.1) jer nije dokazano da utječe na ishod liječenja, a povezana je sa povećanim rizikom za nastanak cerebralnog edema. Upotreba bikarbonata dovodi do prebrze korekcije acidoze, pomaka kalija u ICP i pogoršanja hipokalijemije. Intravenska nadoknada tekućine i inzulina dovoljna je za zbrinjavanje metaboličke acidoze. (22, 23)

10.4. Natrij

Tijekom liječenja koncentracija natrija bi trebala rasti zbog pomaka vode iz ECP u ICP koji nastaje zbog ispravljanja hiperglikemije. Serumska koncentracija Na prati se svakih 2 – 4 sata, a očekivani porast koncentracije Na iznosi 1.6 mmol/L za svaki pad koncentracije glukoze od 5.5 mmol/L. Ukoliko pad koncentracije glukoze ne prati porast koncentracije Na, to može upućivati na cerebralnu ozljedu. (19)

10.5. Kalij

Koncentracija kalija u krvi pada tijekom liječenja DKA. To je zato što je ukupna količina kalija u organizmu smanjena, a porast koncentracije kalija rezultat je izlaska kalija iz stanica. Primjenom inzulina i ispravljanjem metaboličke acidoze kalij se vraća nazad u stanice pa njegova koncentracija pada i potrebna je nadoknada kalija. Nadoknada kalijem započinje se

nakon početne nadoknade volumena, usporedno sa početkom primjene inzulina. U slučaju hiperkalijemije, kalij se daje nakon što koncentracija kalija padne na normalnu vrijednost i uspostavi se mokrenje, a kod hipokalijemije nadoknada započinje odmah i odgađa se primjena inzulina. Nadoknada se vrši primjenom kalijevog fosfata u početnoj dozi od 40 mmol/L, dodanog u infuziju, brzinom od 0.5 – 1 mmol/kg/h. (24)

Preporučeno je pratiti koncentraciju kalija u krvi svakih 1 – 2 sata i prilagođavati dozu do uspostave normalne serumske koncentracije kalija. (19, 25)

10.6. Fosfati

Ukupna količina fosfata u tijelu je smanjena zbog osmotske diureze. Tijekom liječenja DKA fosfati ulaze u ICP i dolazi do razvoja hipofosfatemije. (19)

Hipofosfatemija djeluje na 2, 3 – difosfoglicerat i na taj način uzrokuje hipoksiju u tkivima. Fosfati se nadoknađuju istovremeno s kalijem davanjem kalijevog fosfata uz praćenje serumskih koncentracija kalcija kako bi se izbjegla hipokalcijemija zbog primjene fosfata. (19, 25)

10.7. Prekid intravenske primjene inzulina i prelazak na subkutani

Infuzija inzulina primjenjuje se toliko dugo dok je prisutna ketoacidemija, odnosno prekida se kada su vrijednosti AZ, BOHB u serumu, venskog pH i glukoze u krvi unutar referentnih te kada pacijent može oralno uzimati hranu i tekućinu. Tada se počne primjenjivati brzodjelujući inzulin subkutano i to 15 – 30 min prije prekida intravenske primjene. S primjenom dugodjelujućeg inzulina može se početi usporedno sa primjenom brzodjelujućeg ili ranije uz prilagodbu doze inzulinske infuzije. (19)

Umjerena ili blaga DKA se liječi intravenskom nadoknadom tekućina i primjenom subkutanog inzulina. (19)

Usporedno s primjenom terapije, nužno je i praćenje kliničkog stanja pacijenta i laboratorijskih parametara. Prate se frekvencija srca i disanja, arterijski tlak, volumen urina, neurološki status, koncentracija glukoze u krvi, koncentracije ketona u urinu ili krvi, koncentracije elektrolita (Na, K, Cl, Mg, Ca, bikarbonati), ureja i kreatinin te venski pH i pCO₂. (22)

Pacijenti kod kojih se inzulin primjenjuje preko kontinuirane subkutane infuzije inzulina (CSII, engl. continuous subcutaneous insulin infusion) podložniji su razvoju DKA. U slučaju razvoja DKA kod pacijenta na „inzulinskoj pumpi“, prekida se davanje inzulina preko pumpe i započinje se sa IV ili IM terapijom inzulina sve dok je prisutna ketoacidemija. (22)

11. CEREBRALNI EDEM

Cerebralni edem je rijetka ali ozbiljna komplikacija DKA. Češća je kod djece sa teškim oblikom DKA (viša razina ureje, niži venski pH i pCO₂) te kod mlađe djece. Simptomi cerebralne ozljede se obično javljaju tijekom liječenja DKA ali mogu biti prisutni i prije započinjanja liječenja. U najvećem broju slučajeva javljaju se 3 – 12 sati nakon početka liječenja. Klinički vidljiv cerebralni edem se događa u 0.3 – 0.9% slučajeva DKA, a stopa mortaliteta iznosi 20 – 25%. 50 – 80% smrti povezanih sa dijabetesom u dječjoj dobi uzrokovano je cerebralnim edemom. Subklinički edem događa se kod većine djece sa DKA.

Smatra se da nastaje kao posljedica oštećenja krvno – moždane barijere (vazogeni edem) te kao posljedica hipoperfuzije i ishemije mozga (citotoksični). Studije nisu potvrdile da nastaje kao posljedica intravenske nadoknade tekućine za vrijeme liječenja. Glaser i suradnici povezuju nastanak edema sa primjenom bikarbonata, visokim razinama ureje u serumu i nižim pCO₂ što sugerira da su pacijenti koji su u početku imali težu kliničku sliku DKA podložniji razvoju cerebralnog edema. Dijagnoza se postavlja na temelju kliničkih kriterija koji obuhvaćaju dijagnostičke kriterije, minor kriterije i major kriterije. Minor kriteriji su nastanak ili pogoršanje glavobolje tijekom liječenja, povraćanje, iritabilnost, letargija ili pospanost te povišen krvni tlak (dijastolički tlak > 90 mmHg). Major kriteriji uključuju nastup poremećaja stanja svijesti nakon započinjanja terapije, agitiranost, bradikardiju (smanjenje za više od 20 otkucaja u minuti koje nije povezano sa povećanjem intravaskularnog volumena), inkontinencija neprikladna za dob. Dijagnostički kriteriji su abnormalni motorni ili verbalni odgovor na bol, dekortikacija ili decerebracija, abnormalni pupilarni odgovor te poremećaji disanja (tahipneja, Cheyne – Stokes disanje ili apneja). Liječenje se provodi primjenom manitola u dozi 0.5 – 1 g/kg intravenski kroz 10 – 15 minuta ili primjenom hipertonične (3%)

otopine NaCl u dozi od 2.5 – 5 mL/kg kroz 10 – 15 minuta ukoliko nema odgovora na manitol. (26, 27)

12. RASPRAVA

Dijabetička ketoacidoza je vodeći uzrok mortaliteta u djece oboljele od DM1. Nastaje kao posljedica apsolutnog ili relativnog nedostatka inzulina udruženog sa pojačanim lučenjem tzv. „kontraregulacijskih“ hormona (kateholamini, glukagon, kortizol i hormon rasta). To rezultira kataboličnim stanjem sa pojačanom proizvodnjom glukoze u jetri i bubrezima (glukoneogeneza i glikogenoliza) i rezistencijom perifernih tkiva na inzulini. Kao posljedica toga nastaje hiperglikemija, hiperosmolarnost plazme, lipoliza i ketogeneza koja onda uzrokuje ketonemiju i metaboličku acidozu. Patofiziologija ovog stanja jednaka je kod djece i odraslih, ali se bolest kod djece i kod odraslih razlikuje u nekoliko karakteristika. Što je dijete mlađe, teže je prepoznati znakove i simptome bolesti i veća je mogućnost da se DKA zamijeni za neku od bolesti čestih u ovom razdoblju kao što respiratorne infekcije što onda dovodi do odgađanja dijagnoze, duljeg trajanja bolesti te razvoja teže kliničke slike i komplikacija. Veći bazalni metabolizam i veća površina tijela djece u odnosu na tjelesnu masu zahtijevaju veću preciznost u računanju volumena tekućine i elektrolita koje je potrebno nadoknaditi. Isto tako, moždani i drugi autoregulacijski mehanizmi nisu toliko dobro razvijeni kod mlađe djece kao kod starije što bi mogao biti razlog pojave teže kliničke slike kod djece i većoj podložnosti za razvoj cerebralnog edema. (21)

Klinički znakovi kao što su smanjeni turgor kože, produljeno kapilarno punjenje, suhe sluznice te hipotenzija i tahikardija ne smatraju se pouzdanima u procjeni težine dehidracije zato što mogu odražavati i neke druge poremećaje prisutne kod DKA. Tahipneja i Kussmaulovo disanje koji nastaju zbog razvoja metaboličke acidoze mogu biti uzrok suhih sluznica, a gubitak tjelesne mase, proteoliza i lipoliza nastaju kao posljedica nedostatka inzulina. Zbog toga se dehidracija može činiti ozbiljnija nego što jest. S druge strane, zbog pomaka tekućine iz intracelularnog u ekstracelularni prostor koji nastaje kao posljedica

hiperosmolarnosti plazme, vrijednosti arterijskog tlaka i pulsa ne moraju pokazivati odstupanja od normalnih vrijednosti sve dok se ne razvije teška dehidracija. (12)

Za postavljanje dijagnoze dijabetesa ili DKA kod pedijatrijske populacije potreban je visok stupanj sumnje jer simptomi mogu biti suptilni, klinička slika nespecifična, a i dijete nemože izraziti simptome. Uz liječenje DKA, važno je također utvrditi uzrok nastanka DKA. Kod „nedijagnosticiranih“ pacijenata to je najčešće neprepoznavanje simptoma dijabetesa i zakašnjela dijagnoza, a kod „ranije dijagnosticiranih“ neadekvatna primjena inzulina. Mjerenje beta – hidroksibutirata u krvi i urinu koje bi omogućilo rano prepoznavanje i liječenje ketoze smanjilo bi posjete bolnici. Također je važna psihijatrijska procjena kod pacijenata sa ponavljajućim epizodama DKA zato što bi upravo psihijatrijski poremećaji mogli biti razlog neadekvatnog liječenja dijabetesa kod djece i adolescenata. (28)

13. ZAKLJUČCI

- Tipični simptomi DMT1 kod starije djece i adolescenata uključuju poliuriju, polidipsiju, gubitak tjelesne mase i nikturiju, a kod novorođenčadi iritabilnost, smanjenu aktivnost, gubitak tjelesne mase, kliničke znakove dehidracije te pelenski osip uzrokovan kandidom.
- DKA je vodeći uzrok morbiditeta i mortaliteta kod djece i adolescenata oboljelih od DMT1.
- DKA može se razviti i kod djece oboljele od DMT2, ali je češća kod DMT1.
- Dijagnosticira se na temelju sljedećih kliničkih značajki: hiperglikemija (razina glukoze u krvi > 11 mmol/L), metabolička acidoza (venski pH < 7.3 ili bikarbonati u serumu < 15 mmol/L), ketoza (prisutnost ketona u krvi ili u urinu).
- Važno je razlikovati DKA od HHS što je ponekad teško zbog preklapanja kliničkih značajki ove dvije bolesti.
- Hiperglikemija je izraženija kod HHS (razina glukoze u krvi > 33.3 mmol/L) pa ovi pacijenti imaju veći stupanj dehidracije nego pacijenti sa DKA. Ketoacidemija je jače izražena kod DKA (kod HHS venski pH je > 7.25 , a bikarbonati u serumu > 15 mmol/L).
- DKA se razvija kao početna manifestacija DMT1 kod djece u 30% slučajeva u SAD – u. Mlađa djeca i djeca nižeg socioekonomskog statusa imaju povećan rizik za razvoj DKA na početku bolesti.
- Početni laboratorijski nalazi uključuju koncentraciju glukoze u krvi, koncentraciju BOHB u serumu i u urinu, koncentracije elektrolita u serumu (P, Ca, Mg), razine ureje i kreatinina u krvi, venski pH i analizu plinova u venskoj krvi, hematokrit. Dijagnoza DKA se postavlja na temelju nalaza hiperglikemije, metaboličke acidoze sa visokim anionskim zjapom i značajne ketonemije.

- Vrijednosti venskog pH i serumskih bikarbonata odražavaju težinu acidoze.
- Neurološki status je važan dio kliničkog pregleda pacijenta tijekom početne procjene i liječenja jer može ukazivati na razvoj cerebralnog edema.
- Preporučeno je praćenje koncentracije glukoze u krvi glukometrom svakih sat vremena za vrijeme intravenske primjene inzulina te praćenje koncentracije elektrolita, venskog pH i pCO₂ svaka 2 – 4 sata do razrješenja ketoacidoze.
- Djeca sa povećanim rizikom za razvoj cerebralnog edema (djeca poremećenog stanja svijesti, mlađa od 5 godina, djeca sa teškom acidozom i hipokapnijom ili visokim vrijednostima ureje) zbrinjavaju se u pedijatrijskim jedinicama intenzivnog liječenja.
- Liječenje DKA uključuje primjenu IV tekućina i inzulina. Početna nadoknada tekućine provodi se davanjem bolusa izotonične kristaloidne otopine (0.9 % NaCl) u dozi od 10 – 20 ml/kg kroz sat vremena do postizanja hemodinamske stabilnosti.
- Davanje inzulina u bolusu je nepotrebno već se inzulin daje infuzijom u dozi 0.1 IJ/kg/h.
- Preostala nadoknada tekućine provodi se sukladno stupnju dehidracije i dnevnih potreba kroz 48 sati 0.9 ili 0.45% - tnom otopinom NaCl.
- Kada koncentracija glukoze u krvi padne na 13.9 – 16.7 mmol/L, u infuziju se dodaje dekstroza kako bi se izbjegla hipoglikemija.
- Nadoknada kalija vrši se kod svih pacijenata uz redovito praćenje serumske koncentracije kalija. Kalij se daje u obliku kalijevog fosfata u početnoj dozi od 40 mmol/L.

14. SAŽETAK

Dijabetes melitus tip 2 je najčešći tip dijabetesa u odrasloj dobi i pojavljuje se u 90% slučajeva. Dijabetes melitus tip 1 puno je rjeđi i odgovoran je za 5 – 10% slučajeva ali je najčešći tip dijabetesa u dječjoj dobi. DMT1 je posljedica autoimunog uništenja beta stanica Langerhansovih otočića koje je potaknuto okolišnim čimbenicima, DMT2 je metabolički poremećaj kojeg obilježava hiperglikemija, inzulinska rezistencija i nedostatak inzulina. Dijagnoza se postavlja na temelju mjerenja glukoze u krvi natašte, glukoze u krvi neovisno od uzimanju obroka, nakon testa opterećenja glukozom (OGTT) te određivanjem glikoziliranog hemoglobina (HbA1c). Klasični simptomi su poliurija, polidipsija, polifagija, gubitak težine i umor. Dijabetička ketoacidoza je vodeći uzrok mortaliteta kod djece oboljele od DMT1. Također se može razviti i kod djece oboljele od DMT2 ali rjeđe. Definiira se kao prisutnost sljedećih kliničkih kriterija: hiperglikemija (koncentracija glukoze u krvi > 11 mmol/L), metabolička acidoza (venski pH < 7.3 ili koncentracija bikarbonata u plazmi < 15 mmol/L), ketoza (prisutnost ketona u krvi ili urinu). Liječenje se provodi primjenom intravenske tekućine, inzulina i nadoknadom elektrolita kako bi se ispravila dehidracija, hiperglikemija i acidoza uz izbjegavanje komplikacija. Najteža komplikacija je cerebralni edem i razvija se u 0.5 – 1 % djece sa DKA. Morbiditet povezan sa razvojem cerebralnog edema je 13 – 35%, a mortalitet 24 – 28%.

Ključne riječi: dijabetes melitus, dijabetička ketoacidoza, hiperglikemija, metabolička acidoza, ketoza

15. SUMMARY

Type 2 diabetes accounts for over 90 percent of cases of diabetes in adults. Type 1 diabetes accounts for another 5 to 10 percent but it is the most common type in childhood and adolescence. Type one diabetes is characterized by destruction of the pancreatic beta cells, leading to absolute insulin deficiency. This is usually due to autoimmune destruction of the beta cells. Type 2 diabetes is a metabolic disorder characterized by hyperglycemia, insulin resistance and insulin deficiency. Diabetes mellitus is diagnosed based upon fasting plasma glucose, random venous plasma glucose, plasma glucose measured two hours after a glucose load of 1.75 g/kg in an oral glucose tolerance test (OGTT) and glycated hemoglobin (A1c). Patients typically present with the following symptoms: polyuria, polydipsia and weight loss.

Diabetic ketoacidosis is a leading cause of morbidity and mortality in children with type 1 diabetes. It can also occur in type 2 diabetes but less often. Diagnostic criteria for DKA include: hyperglycemia (blood glucose > 11 mmol/L), metabolic acidosis (venous pH < 7.3 or serum bicarbonate < 15 mmol/L), ketosis (presence of ketones in the blood or urine). The main principles of treatment are to correct dehydration, correct electrolyte abnormalities, resolve ketosis and reduce hyperglycemia. Approximately 0.5 – 1% of children in DKA develop cerebral edema.

Key words: diabetes mellitus type 1, diabetic ketoacidosis, hyperglycemia, metabolic acidosis, ketosis

16. LITERATURA

- 1) Wolfsdorf JI. Classification of diabetes mellitus and genetic diabetic syndromes. 2019;1–28. www.uptodate.com ,preuzeto:15.5.2019.
- 2) Levitsky ALL, Misra M. Epidemiology , presentation , and diagnosis of type 1 diabetes mellitus in children and adolescents. 2019;1–26. www.uptodate.com ,preuzeto:15.5.2019.
- 3) Craig Prof. ME, Jefferies C, Dabelea D, Balde N, Seth A, Donaghue KC. Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2014;15(SUPPL.20):4–17.
- 4) Mardešić D. i suradnici, *Pedijatrija*, 8.izdanje, Zagreb,2016
- 5) Hamilton H, Knudsen G, Vaina CL, Smith M, Paul SP. diabetes : recognition and management. 2017;(March).
- 6) Dumić M, Uroić AS. Diabetes mellitus in adolescents [Šćerna bolest u adolescenata]. *Medicus [Internet]*. 2010;19(1):27–34.
- 7) Levitsky LL, Misra M. Complications and screening in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *UpToDate*. 2015;1–14.
- 8) McGill DE, Levitsky LL. Management of Hypoglycemia in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus. *Curr Diab Rep [Internet]*. 2016;16(9):2–7.
- 9) States U. Society guideline links : Hyperglycemic emergencies. 2019;(2013):5–6., www.uptodate.com , preuzeto: 16.5.2019.
- 10) Wolfsdorf J, Craig ME, Daneman D, Dunger D, Edge J, Lee W, et al. Diabetic ketoacidosis in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes [Internet]*. 2009;10:118–33.
- 11) 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):1–16.
- 12) Olivieri L, Chasm R. Diabetic ketoacidosis in the pediatric emergency department. *Emerg Med Clin North Am* [Internet]. 2013;31(3):755–73.
- 13) De Vries L, Oren L, Lazar L, Lebenthal Y, Shalitin S, Phillip M. Factors associated with diabetic ketoacidosis at onset of Type 1 diabetes in children and adolescents.
- 14) Marigliano M, Morandi A, Maschio M, Costantini S, Contreas G, D'Annunzio G, et al. Diabetic ketoacidosis at diagnosis: Role of family history and class II HLA genotypes. *Eur J Endocrinol*. 2013;168(1):107–11.
- 15) Hirsch Irl B, Emmett M, Nathan DM. Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic state in adults: Epidemiology and pathogenesis UpToDate Inc. 2014;(Cdc):1–22. www.uptodate.com preuzeto: 16.5.2019.
- 16) Kim MS. Approach to the child with metabolic acidosis. *Clin Paediatr Nephrol*. 2011;61–71. www.uptodate.com , preuzeto: 16.5.2019.
- 17) George S Jeha, Morey W Haymond. Clinical features and diagnosis of diabetic ketoacidosis in children. Uptodate [Internet]. 2016;1–19. www.uptodate.com , preuzeto: 16.5.2019.
- 18) Koves IH, Neutze J, Donath S, Lee W, Werther GA, Barnett P, Cameron FJ. The accuracy of clinical assessment of dehydration during diabetic ketoacidosis in childhood. *Diabetes Care*. 2004 Oct;27(10):2485-7.
- 19) Glaser N, Wolfsdorf IJ, Randolph AG. Treatment and complications of diabetic ketoacidosis in children and adolescents. 2018;d:1–28. www.uptodate.com , preuzeto: 16.5.2019.
- 20) Dunger DB, Sperling MA, Acerini CL, Bohn DJ, Daneman D, Danne TPA, et al. ESPE/LWPES consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Arch Dis Child*. 2004;89(2):188–94.

- 21) 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):1150–9.
- 22) Lavoie ME. Management of a patient with diabetic ketoacidosis in the emergency department. *Pediatr Emerg Care*. 2015;31(5):376–80.
- 23) Rewers A. Current concepts and controversies in prevention and treatment of diabetic ketoacidosis in children. *Curr Diab Rep*. 2012;12(5):524–32.
- 24) Somers AMJ, Traum AZ. Hypokalemia in children - UpToDate. 2019;1–27. www.uptodate.com , preuzeto: 16.5.2019.
- 25) Agus MSD, Wolfsdorf JI. Diabetic Ketoacidosis in Children. *Pediatr Clin Am* 52 (2005) 1147 – 1163.
- 26) Glaser N, Wolfsdorf J, Hoppin A. Cerebral injury (cerebral edema) in children with diabetic ketoacidosis - UpToDate. www.uptodate.com , preuzeto: 16.5.2019.
- 27) Long B, Koyfman A. Emergency Medicine Myths: Cerebral Edema in Pediatric Diabetic Ketoacidosis and Intravenous Fluids. *J Emerg Med* [Internet]. 2017;53(2):212–21.
- 28) Jefferies CA, Nakhla M, Derraik JGB, Gunn AJ, Daneman D, Cutfield WS. Preventing Diabetic Ketoacidosis. *Pediatr Clin North Am*. 2015;62(4):857–71.

17. ŽIVOTOPIS

Karla Leško rođena je u Zagrebu, Republika Hrvatska, 04. 10. 1993. godine. Osnovnu školu Ljudevit Gaj u Krapini upisala je 2000. godine, a završila 2008. godine. Opću gimnaziju u Krapini upisala je 2008. godine te je maturirala 2012. godine. Medicinski fakultet u Rijeci upisala je 2013. godine.