

Hitna stanja u endokrinologiji

Klobučar Majanović, Sanja; Crnčević Orlić, Željka; Zorić, Čedomir; Bićanić, Nenad

Source / Izvornik: **Medicina Fluminensis : Medicina Fluminensis, 2013, 49, 391 - 404**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:945761>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-12**



Repository / Repozitorij:

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



Hitna stanja u endokrinologiji

Emergencies in endocrinology

Sanja Klobučar Majanović*, Željka Crnčević Orlić, Čedomir Zorić, Nenad Bićanić

Sažetak. Hitna stanja u endokrinologiji predstavljaju skupinu po život opasnih stanja koja često, unatoč dijagnostičkim i terapijskim dostignućima suvremene medicine, i dalje ostaju često neprepoznata. Nepravovremena dijagnoza i odgođeni početak liječenja dodatno pridonose ionako visokoj smrtnosti koja karakterizira ova stanja. Iako se najčešće javljaju u osoba s otprije poznatim endokrinopatijama, hitno stanje može biti i prva manifestacija bolesti endokrinog sustava, što dodatno otežava pravovremeno postavljanje dijagnoze. U ovom preglednom članku iznosimo prikaz najčešćih hitnih stanja u endokrinologiji i dijabetologiji u okrilju medicine zasnovane na dokazima. Dijabetička ketoacidoza (DKA) i hiperglikemijsko hiperosmolarno stanje (HHS) dvije su najčešće akutne komplikacije šećerne bolesti koje ujedno predstavljaju i najčešća hitna stanja u endokrinologiji. Tireotoksična kriza, miksedemska koma i adrenalna kriza nisu stanja s kojima se često susrećemo u kliničkoj praksi, no važno je prepoznati ih na vrijeme i započeti sa specifičnim liječenjem jer u protivnom rezultiraju ozbiljnim komplikacijama i visokom smrtnošću. Poznavajući činjenicu da su hitna stanja u endokrinologiji često posljedica drugih bolesti ili stanja, sve precipitirajuće poremećaje treba prepoznati i liječiti.

Ključne riječi: akutna adrenalna insuficijencija, dijabetička ketoacidoza, hiperglikemijska hitna stanja, hiperglikemijsko hiperosmolarno stanje, miksedemska koma, tireotoksična kriza

Abstract. Endocrine emergencies are group of life-threatening conditions which often remain unrecognised despite diagnostic and therapeutic achievements of modern medicine. Delay in making the diagnosis and initiating treatment give rise to already high mortality rate in this group of patients. Although emergencies in endocrinology usually develop in patients with long-standing endocrinopathies, endocrine crisis can be the first manifestation of endocrine disease which additionally contribute to a late diagnosis. This review discusses the evidence-based management of diabetic and endocrine emergencies in the adult population. Diabetic ketoacidosis (DKA) and hyperglycemic hyperosmolar state (HHS) are two of the most serious acute complications of diabetes and as such constitute the majority of all endocrine emergencies. Thyroid storm, myxedema coma and adrenal crisis are less common in everyday clinical practice. However, the failure to recognise them and to begin rapidly the specific therapy can have fatal consequences. Giving the fact that endocrine crises are often precipitated by an acute event, identification and treatment of underlying event is required.

Key words: acute adrenal insufficiency, diabetic ketoacidosis, hyperglycemic emergencies, hyperglycemic hyperosmolar state, myxedema coma, thyroid storm

Klinika za internu medicinu,
Zavod za endokrinologiju, dijabetes i
bolesti metabolizma,
KBC Rijeka, Rijeka

Primljeno: 29. 3. 2013.
Prihvaćeno: 1. 7. 2013.

Adresa za dopisivanje:

* Dr. sc. Sanja Klobučar Majanović, dr. med.
Klinika za internu medicinu
Zavod za endokrinologiju, dijabetes i
bolesti metabolizma
KBC Rijeka, Krešimirova 42, 51 000 Rijeka
e-mail: sanja.klobucar@ri.t-com.hr

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

UVOD

Hitna stanja u endokrinologiji predstavljaju skupinu po život opasnih stanja koja unatoč dijagnostičkim i terapijskim dostignućima suvremene medicine i dalje ostaju često neprepoznata. Nepravovremena dijagnoza i odgođeni početak liječenja dodatno pridonose ionako visokoj smrtnosti koja karakterizira ova stanja. Upravo iz tog razloga stvarna incidencija primarnih endokrinoloških hitnih stanja nije poznata. Iako se najčešće

Hitna stanja mogu biti i prva manifestacija bolesti endokrinog sustava.

Nepravovremena dijagnoza i odgođeni početak liječenja dodatno pridonose visokoj smrtnosti koja karakterizira ova stanja.

javlja u osoba s od ranije poznatim endokrinopatijama, hitno stanje može biti i prva manifestacija bolesti endokrinog sustava, što dodatno otežava pravovremeno postavljanje dijagnoze. U ovom preglednom članku iznosimo prikaz najčešćih hitnih stanja u endokrinologiji i dijabetologiji s naglaskom na terapijski pristup takvim bolesnicima. Najviše prostora dat ćemo upravo onim stanjima s kojima se najčešće susrećemo u kliničkoj praksi, a to su dijabetička ketoacidoza (DKA) i hiperglikemijsko hiperosmolarno stanje (HHS). Osvrnut ćemo se na znanstvene dokaze u podlozi danas važećih smjernica za liječenje hiperglikemijskih kriza, kao i na temeljne patofiziološke mehanizme i etiološke čimbenike u razvoju DKA-a i HHS-a, što je preduvjet za razumijevanje pojedinih terapijskih koraka u rješavanju ovih po život opasnih metaboličkih poremećaja. Ukratko ćemo iznijeti i kliničke manifestacije, način postavljanja dijagnoze te temeljne principe liječenja tireotoksične krize, miksedeenske kome i adrenalne krize. Iako se s tim stanjima rjeđe susrećemo, važno je prepoznati ih na vrijeme i započeti sa specifičnim liječenjem, jer u protivnom rezultiraju ozbiljnim komplikacijama i visokom smrtnošću.

HIPERGLIKEMIJSKA HITNA STANJA

Hiperglikemijska hitna stanja – dijabetička ketoacidoza (DKA) i hiperglikemijsko hiperosmolarno

stanje (HHS) teške su akutne komplikacije šećerne bolesti. Iako se DKA dominantno javlja u osoba s tipom 1 šećerne bolesti, a HHS u onih s tipom 2, sve je veća pojavnost DKA-a i u dijabetičara s tipom 2 šećerne bolesti, odnosno, u više od trećine bolesnika u različitoj mjeri prisutno je preklapanje kliničke slike i laboratorijskih parametara tipičnih za pojedino stanje. Incidencija DKA-a i uz nju vezani troškovi liječenja u stalnom su porastu, ali srećom smrtnost zbog DKA-a posljednjih godina značajno se smanjuje¹. Poboljšanje u ishodu liječenja je poglavito posljedica boljeg razumijevanja patogenetskih mehanizama u podlozi ovog poremećaja, kao i primjene terapijskih smjernica zasnovanih na principima medicine temeljene na dokazima. Nažalost, smrtnost bolesnika zbog HHS-a je i dalje visoka širom svijeta i iznosi 5 – 20 % u razvijenim zemljama².

Etiologija

Smrtnost bolesnika s DKA-om češće je uvjetovana stanjem koje je precipitiralo DKA, nego metaboličkim posljedicama hiperglikemije ili ketoacidoze³. Stoga je u slučaju svake hiperglikemijske hitnoće potrebna temeljita obrada s ciljem utvrđivanja precipitirajućeg poremećaja. Neadekvatna primjena inzulina i infekcije (pneumonija, uroinfekcija, gastroenteritis, sepsa) glavni su razlozi nastanka DKA-a ili HHS-a^{1,3}. Drugi precipitirajući čimbenici su infarkt miokarda, cerebrovaskularni inzult, pankreatitis te lijekovi koji interferiraju s metabolizmom ugljikohidrata, kao što su kortikosteroidi, tiazidski diuretici, simpatomimetici i antipsihotici druge generacije⁴. Kokain također može precipitirati DKA⁵. U osoba s tipom 1 šećerne bolesti psihološki problemi i poremećaji prehrane odgovorni su za 20 % ponavljajućih epizoda DKA-a⁶. Kontinuirana potkožna primjena inzulina inzulinskom pumpom inicijalno je bila povezana s većom incidencijom DKA-a⁷. Navedeni problem prevladan je zahvaljujući naprednijim tehničkim rješenjima i boljom edukacijom bolesnika koji koriste pumpu za isporuku inzulina⁸. DKA može biti i prva manifestacija drugih endokrinih poremećaja, kao što su akromegalija, feokromocitom i Cushingov sindrom⁹⁻¹¹. Ograničen unos tekućine udružen s poremećenim odgovorom centra za žeđ u starijih pridonosi teškoj dehidraciji u HHS-u.

Patogeneza

DKA je karakteriziran relativnim ili apsolutnim manjkom inzulina uslijed smanjenje sekrecije i/ili inzulinske rezistencije, porastom kontraregulacijskih hormona kao što su glukagon, hormon rasta, kortizol i katekolamini koji potiču glukoneogenezu, glikogenolizu i smanjuju utilizaciju glukoze na periferiji te posljedičnom hiperglikemijom¹⁻³. Nadalje, pojačana lipoliza rezultira porastom koncentracije slobodnih masnih kiselina u cirkulaciji. Povećan dotok slobodnih masnih kiselina u jetru udružen sa sniženim omjerom inzulina: glukagon rezultira prekomjernom oksidacijom masnih kiselina u ketonska tijela (β -hidroksibutirat, acetoacetat i aceton)¹², s posljedičnom ketonemijom i metaboličkom acidozom.

U HHS-a endogena sekrecija inzulina veća je nego u DKA-a, stoga inzulina ima dovoljno da suprimira pojačanu lipolizu i posljedičnu ketogenezu, ali ipak nedovoljno da omogući iskorištavanje glukoze u inzulinskoosjetljivim tkivima kao što su mišići i jetra¹⁻³. Iako je pojačana ketogeneza i posljedični poremećaj acidobazne ravnoteže rijetkost u HHS-a, teška dehidracija uslijed hiperglikemijom inducirane osmotske diureze, starija životna dob i brojni komorbiditeti pridonose visokoj smrtnosti bolesnika s HHS-om. Dodatni čimbenici koji pridonose prekomjernom gubitku tekućine su uporaba diuretika, vrućica, proljev, mučnina i povraćanje¹⁻³. Zbog smanjenja cirkulirajućeg volumena krvi, smanjuje se protok krvi kroz bubrege i glomerularna filtracija, a time i izlučivanje glukoze urinom, što pridonosi daljnjem porastu glikemije u plazmi, stoga se nerijetko bolesnici s HHS-om prezentiraju izrazito visokim, ponekad nemjerljivim vrijednostima glikemije. Hiperosmolarnost tjelesnih tekućina u kombinaciji s upalnim i prokoagulantnim čimbenicima koji su povišeni u hiperglikemijskim stanjima, posebice u HHS-u, pridonose hiperkoagulabilnosti i većem riziku za nastanak cerebrovaskularnog inzulta i drugih tromboembolijskih stanja.

Hiperglikemijska hitna stanja udružena su sa značajnim gubitkom elektrolita. U većine bolesnika s DKA-om i HHS-om postoji deficit kalija zbog gubitka urinom, a u nekim slučajevima i probavnim sustavom, no zbog izlaska kalija iz stanica uslijed

nedostatka inzulina i hiperosmolarnosti, bolesnici se obično inicijalno prezentiraju normalnim ili čak povišenim vrijednostima kalija u serumu¹³.

Kliničke manifestacije i dijagnoza

Početni simptomi DKA-a su anoreksija, mučnina, povraćanje, poliurija i žeđ. Potom mogu uslijediti bolovi u trbuhu i poremećaj stanja svijesti, sve do kome. Klasični znakovi DKA-a su Kussmaulovo disanje i zadah po acetonu. Značajan manjak tekućine može dovesti do suhoće sluznica, tahikardije i hipotenzije. Ponekad je prisutna i vrućica. Laboratorijska obrada otkriva hiperglikemiju, ketozu i metaboličku acidozu (arterijski pH < 7,3) s uvećanim anionskim zjapom¹. Leukocitoza, hipertrigliceridemija i hiperlipoproteinemija česta su pojava. S obzirom na to da su izrazita dehidracija i posljedična hiperosmolarnost glavne značajke HHS-a, kliničkom slikom dominira neurološka simptomatologija, poglavito širok spektar poremećaja stanja svijesti, od letargije i somnolencije do kome. Često su prisutni i simptomi pridruženih bolesti i stanja koja su pridonijela nastanku HHS-a, npr. infarkt miokarda, sepsa. Simptomi karakteristični za DKA (mučnina, povraćanje, bol u trbuhu i Kussmaulovo disanje) izostaju. Prototip bolesnika je starija osoba koja nekoliko tjedana ima poliuriju, mršavi i slabo jede. Za razliku od DKA-a, obično nema acidoze i ketonemije, no mali anionski zjap može biti posljedica laktacidoze, dok se umjerena ketonurija može javiti kao posljedica gladovanja. Premda izmjereni serumski natrij može biti normalan ili neznatno niži, korigirani serumski natrij obično je povišen (dodati 1,6 mmol izmjerenom natriju za svakih 5,6 mmol povišenja glukoze u serumu)¹. U tablici 1 prikazane su razlike u laboratorijskim značajkama između ovih dvaju stanja koja ujedno predstavljaju i dijagnostičke kriterije².

Liječenje

Temeljni principi liječenja DKA-a i HHS-a slični su i uključuju primjenu brzodjelujućeg inzulina, nadoknadu tekućine i korekciju elektrolitskog disbalansa^{1,14}. Također nalažu utvrđivanje i liječenje bolesti i stanja koja su precipitirala ove metaboličke poremećaje.

Tablica 1. Dijagnostički kriteriji za dijabetičku ketoacidozu (DKA) i hiperglikemijsko hiperosmolarno stanje (HHS)
Table 1 Diagnostic criteria for diabetic ketoacidosis (DKA) and hyperosmolar hyperglycemic state (HHS)

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

* Nitroprusid metoda.

• Prema formuli: $2 [\text{Na} (\text{mmol/L}) + \text{glukoza} (\text{mmol/L})]$ Δ Prema formuli: $(\text{Na}^+) - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-)$ (mmol/L).

Nadoknada tekućine

Nadoknada tekućine u početnoj fazi liječenja DKA-a i HHS-a ima za cilj brzu ekspanziju intravaskularnog volumena, neophodnu za odgovarajuću perfuziju tkiva i oporavak bubrežne funkcije^{15,16}. Osim toga, odgovarajuća rehidracija i posljedična korekcija hiperosmolarnog stanja pridonose boljem odgovoru na primjenu malih doza inzulina. Prospektivne studije u bolesnika s teškim DKA-om pokazale su da već sama nadoknada tekućine rezultira značajnom korekcijom hiperglikemije, sniženjem razine kontraregulacijskih hormona i smanjenjem periferne inzulinske rezistencije^{15,16}. Naime, rehidracija smanjuje koncentraciju glukoze u serumu za oko 2 – 4 mmol/L na sat uslijed hemodilucije i urinarne ekskrecije glukoze uvjetovane boljom perfuzijom bubrega. Navedeno je posebice izraženo u bolesnika s HHS-om kod kojih obično postoji izraženiji nedostatak tekućine. Prosječni gubitak tekućine u DKA-u iznosi 3 – 6 litara, a u HHS-u oko 8 – 10 litara². No nadoknada tekućine ne smije biti niti suviše brza, jer bi se tako mogao potaknuti razvoj edema mozga uslijed nagle promjene osmolarnosti plazme.

Nadoknada tekućine uobičajeno započinje izotoničnom fiziološkom otopinom (0,9 % NaCl). Primjenom fiziološke otopine nadomješta se tekućina i korigira izvanstanični volumen brže negoli primjenom 0,45 % otopine NaCl, snižava osmolarnost plazme (budući da je 0,9 % NaCl zapravo hipotonična u odnosu na aktualnu osmolarnost

plazme bolesnika) te reducira koncentracija glukoze¹⁷. Brzina nadoknade tekućine ovisi o kliničkom stanju bolesnika. U bolesnika koji su u šoku, fiziološku otopinu treba dati što je brže moguće. U bolesnika koji nisu kardijalno ugroženi preporuka je infuziju izotonične otopine dati brzinom od 15 do 20 ml/kg/h, odnosno oko 1 – 1,5 l u prvih sat vremena¹. U daljnjem tijeku odabir vrste otopine koja će se primijeniti radi nadoknade tekućine ovisi o stanju hidracije, razini elektrolita u serumu i diurezi. Prema smjernicama, kod većine bolesnika može se prijeći na 0,45 % NaCl, kako bi se nadoknadio gubitak slobodne vode uslijed osmotske diureze. U većini slučajeva infuzija 0,45 % NaCl brzinom od 4 do 14 ml/kg/h (obično 250 – 500 ml/h) primjerena je ako je korigirana vrijednost serumskog natrija normalna ili povišena. Ako je korigirani natrij nizak, potrebno je nastaviti s primjenom izotonične otopine istom brzinom. Istovremena nadoknada kalija može biti dodatni razlog za primjenu 0,45 % NaCl.

Uspješnost rehidracije procjenjujemo na temelju hemodinamskih pokazatelja i laboratorijskih nalaza. Procijenjeni deficit tekućine trebalo bi nadomjestiti unutar prva 24 h. U bolesnika u kojih je prisutno srčano i bubrežno zatajenje potrebno je posebno pažljivo praćenje, kako bi se izbjeglo jatrogeno preopterećenje tekućinom. Mjerenje centralnog venskog tlaka i diureze može pomoći pri određivanju optimalnog volumena i brzine nadoknade tekućine. Učinkovita nadoknada volu-

mena povisit će brzinu glomerularne filtracije, što će dovesti i do postupnog snižavanja koncentracije uree i kreatinina. Serumski kreatinin inicijalno je povišen ne samo zbog snižene glomerularne filtracije, već i zato što acetoacetat interferira s laboratorijskim pretragama za određivanje koncentracije kreatinina¹⁸.

Nadoknada kalija

U većine bolesnika s DKA-om i HHS-om postoji deficit kalija zbog gubitka urinom, a u nekim slučajevima i probavnim sustavom, no zbog izlaska kalija iz stanica uslijed nedostatka inzulina i hiperosmolarnosti bolesnici se obično inicijalno prezentiraju normalnim ili čak povišenim vrijednostima kalija u serumu. U takvih bolesnika nadoknada kalija odgađa se sve dok se njegova koncentracija u serumu ne spusti ispod 5,3 mmol/L. Ponekad se pak bolesnici s DKA-om mogu prezentirati teškom hipokalemijom i tada je potrebno odgoditi primjenu inzulina sve dok se ne korigira razina kalija na > 3,5 mmol/L, jer bi primjena inzulina mogla dodatno pogoršati hipokalemiju te precipitirati potencijalno fatalne aritmije, kardijalni arrest i slabost respiratorne muskulature^{19,20}.

Nadoknadu kalija trebalo bi započeti kada je razina kalija ispod 5,3 mmol/L uz uvjet da je održana bubrežna funkcija (diureza > 50 ml/h). Dodatak 20 – 30 mmol kalija u svaku litru infuzijske otopine obično je dovoljan da bi se održala normokalemija u većine bolesnika¹. Pojedinci s teškom hipokalemijom zahtijevaju primjenu više od 30 mmol kalija na sat. Bolesnike s hipokalemijom treba pratiti radi pravovremenog otkrivanja mogućih aritmija.

Primjena kalija utječe na odabir otopine kojom se provodi rehidracija, budući da je kalij osmotski jednako aktivan kao i natrij. Ako se u svaku litru tekućine za nadoknadu doda 40 mmol kalija, rehidraciju bi umjesto izotoničnom otopinom NaCl trebalo provoditi primjenom hipotonične 0,45 % otopine NaCl, pod uvjetom da je bolesnik hemodinamski stabilan, budući da navedena otopina sadrži 117 mmol kationa (77 mmol Na i 40 mmol K), stoga predstavlja ekvivalent $\frac{3}{4}$ izotonične otopine¹⁴. U suprotnom, dodatak kalija izotoničnoj otopini rezultira nastankom hipertonične otopine kojom neće biti moguće ispraviti hiperosmolarnost.

Primjena inzulina

Već desetljećima je prihvaćen postulat da uz odgovarajuću rehidraciju primjena niskih doza inzulina predstavlja temelj liječenja hiperglikemijskih hitnoća^{21,22}. U prospektivnom randomiziranom ispitivanju koje su proveli Kitabchi i suradnici praćen je učinak niskih doza inzulina u odnosu na visoke doze u 48 bolesnika s DKA-om²³. U konačnici nije bilo razlike u ishodima glede brzine normalizacije biokemijskih poremećaja tipičnih za DKA. Osim toga vrijednosti kontraregulacijskih hormona glukagona i kortizola su se normalizirale jednakom brzinom u obje ispitivane skupine. Ipak, 25 % bolesnika koji su dobivali visoke doze inzulina razvilo je hipoglikemiju, a 30 % hipokalijemiju, u usporedbi sa skupinom bolesnika koja je dobivala niske doze inzulina kod kojih nije zabilježena niti jedna hipoglikemija. U samo 4 % bolesnika verificirana je hipokalijemija. Ovom studijom potvrđena je jasna prednost primjene niskih, fizioloških doza inzulina, u odnosu na visoke doze u liječenju bolesnika s DKA-om.

Primjenom inzulina snižava se koncentracija glukoze u serumu (prvenstveno zbog smanjenog stvaranja glukoze u jetri, a manje zbog poticanja utilizacije glukoze na periferiji), smanjuje stvaranje ketonskih tijela (zbog učinka na lipolizu i sekreciju glukagona koji su smanjeni) te povećava njihova utilizacija²⁴. Za ostvarenje antilipolitičkog učinka potrebne su puno manje doze inzulina od onih potrebnih da bi se snizila glikemija. Dakle svaka doza inzulina koja vodi korekciji hiperglikemije zasigurno će rezultirati i normalizacijom metabolizma ketona.

Nakon početne infuzije izotonične otopine koja omogućuje bolji odgovor na primjenu inzulina jer pridonosi snižavanju osmolarnosti plazme, jedini razlog za odgodu početka inzulinske terapije je snižena vrijednost serumskog kalija ($K < 3,5$ mmol/L), budući da će primjena inzulina dodatno pogoršati hipokalemiju zbog inzulinom induciranog pomaka kalija u stanice.

Kontinuirana intravenska infuzija brzodjelujućeg inzulina je metoda izbora, osim ako se radi o blagom nekomplikiranom ili umjereno teškom DKA-u. Ranije smjernice nalagale su da se prije kontinuirane infuzije brzodjelujućeg inzulina primjeni bolus doza inzulina radi brze aktivacije inzulinskih

receptora, no randomizirane studije pokazale su da bolus doza nije potrebna ako se inzulin primijenjen u infuziji brzinom od 0,14 j/kg/h (npr. 10 j/h u bolesnika teškog 70 kg). Stoga je prema trenutno važećim preporukama za liječenje DKA-a moguće primijeniti oba pristupa – samo brzodjelujući inzulin u kontinuiranoj infuziji brzinom od 0,14 j/kg/h ili bolus kratkodjelujućeg inzulina (0,1 j/kg iv.) praćen kontinuiranom infuzijom brzodjelujućeg inzulina brzinom od 0,1 j/kg/h¹.

Nadoknada tekućine, primjena brzodjelujućeg inzulina i korekcija elektrolitskog disbalansa temeljni su principi liječenja dijabetičke ketoacidoze i hiperglikemijskog hiperosmolarnog stanja.

Primjena inzulina u navedenim dozama u većini slučajeva smanjuje koncentraciju glukoze za 2,8 do 4 mmol/L na sat. Veće doze neće imati izraženiji učinak na glikemiju, možda zato jer su inzulinski receptori već dovoljno zasićeni²⁵. Ako razina glukoze nakon sat vremena ne padne prema očekivanjima za 2,8 do 4 mmol/L (50 – 75 mg/dl), brzinu isporuke inzulina potrebno je podvostručiti sve dok se ne uspostavi očekivana dinamika snižavanja hiperglikemije. Ako se razina glukoze unatoč navedenim mjerama ne spušta, treba provjeriti venski put i sustav kojim se isporučuje inzulin. Kada razina glukoze u serumu dosegne 11,1 mmol/L (200 mg/dl) kod DKA-a, odnosno 16,5 mmol/L (300 mg/dl) kod HHS-a, treba uvesti 5 % glukozu te smanjiti brzinu infuzije brzodjelujućeg inzulina na 0,02 – 0,05 j/kg/h kako bi se prevenirala hipoglikemija i omogućila daljnja intravenska primjena inzulina sve dok se ne korigira metabolički poremećaj. Cilj je održavati razinu glukoze oko 11,1 mmol/L kod DKA-a, odnosno između 13,8 i 16,5 mmol/L u bolesnika s HHS-om¹. Naime niže vrijednosti glikemije mogu precipitirati razvoj edema mozga. Oporavak definiramo kombinacijom kliničkih i laboratorijskih pokazatelja. Oporavak kod DKA-a potvrđuju sljedeći parametri; pH > 7,3, serumski bikarbonati³ 15 mmol/L, ketoni u serumu < 0,3 mmol/L, odnosno anionski jaz < 12 mmol/L¹. Važno je napomenuti da se u DKA-u, pogotovo onom teškom, u najvećoj mjeri stvara β-hidroksibutirat, no u većini laborato-

rija ketoni se određuju metodom koja koristi nitroprusid kao reagens, a kojom je moguće otkriti samo acetoacetat i aceton, dakle ketone koji nisu dominantni u DKA-u. Stoga u nekih bolesnika s teškim DKA-om test na ketone određivan nitroprusid metodom može biti lažno negativan. Pored toga, β-hidroksibutirat tijekom liječenja DKA-a prelazi u acetoacetat, stoga test može biti jako pozitivan u bolesnika koji se zapravo oporavlja od DKA-a. Izravno mjerenje β-hidroksibutirata koje je dostupno u nekim centrima pouzdanije je u odnosu na dosadašnju metodu glade postavljanja dijagnoze i praćenja tijeka DKA²⁶.

Na oporavak od HHS-a ukazuju oporavak stanja svijesti i osmolarnost plazme < 315 mOsm/kg. Dobar pokazatelj oporavka je i mogućnost uzimanja hrane. Kada su zadovoljeni kriteriji metaboličkog oporavka, a bolesnik počne jesti, može se krenuti na supkutanu primjenu inzulina. Intravensku infuziju inzulina potrebno je nastaviti još 1 – 2 h nakon što se započelo sa supkutanom primjenom, kako bi se zadržala zadovoljavajuća razina glikemije.

Bolesnici koji su prije nastupa DKA-a ili HHS-a bili liječeni inzulinom mogu se vratiti na prijašnju dozu i režim primjene. Bolesnicima koji ranije nisu bili liječeni inzulinom uvodi se intenzivirana, odnosno bazal-bolus terapija ili predmiješani inzulin u 2 – 3 doze. Početna ukupna dnevna doza supkutanog inzulina iznosi otprilike 0,5 – 0,8 j/kg².

Nekoliko prospektivnih randomiziranih studija potvrdilo je učinkovitost i ekonomsku isplativost supkutane primjene brzodjelujućih inzulinskih analoga (lispro, aspart i glulizin) u liječenju nekompliciranog blagog do umjereno teškog DKA-a²⁷⁻³⁰. U dvije od ovih studija bolesnici su dobivali supkutano inzulin lispro ili aspart u početnoj dozi od 0,2 j/kg te potom 0,1 j/kg svakih sat vremena ili početnu dozu od 0,3 j/kg te u nastavku 0,2 j/kg svakih 2 h, dok se razina glukoze nije spustila ispod 13,7 mmol/L. Tada je doza inzulina smanjena na 0,05 j/kg svakih sat vremena, odnosno 0,1 j/kg svaka 2 h sve do razrješenja DKA-a^{27,28}. Nije bilo razlike u duljini hospitalizacije, ukupne količine inzulina potrebne za korekciju hiperglikemije, odnosno ketoacidoze. Bolesnici tretirani supkutanom primjenom brzodjelujućih inzulinskih analoga liječeni su na bolničkim odjelima

otvorenog tipa, tj. nisu zahtijevali prijam u jedinice intenzivne njege, što je smanjilo ukupne troškove hospitalizacije za 30 %. Bolesnike s teškim DKA-om neophodno je liječiti u jedinicama intenzivne njege intravenskom primjenom brzodjelujućeg humanog inzulina ili inzulinskih analoga.

Bikarbonati

Uporaba bikarbonata u liječenju poremećaja acidobazne ravnoteže u sklopu DKA-a kontroverzna je. Postoji opravdana bojazan da bi nagla korekcija acidoze, koja inače stimulira centar za disanje, mogla dovesti do hipoventilacije, porasta $p\text{CO}_2$ te paradoksalnog sniženja pH cerebralne tekućine, budući da u lipidima topljiv CO_2 brzo prolazi

krvno-moždanu barijeru. Danas se smatra da već sama primjena inzulina koji inhibira lipolizu dovede do korekcije ketoacidoze. Prospektivne randomizirane studije nisu potvrdile nikakvu korist od primjene bikarbonata u bolesnika kod kojih je $\text{pH} < 6,9^{31-33}$. No do sada ne postoje prospektivne randomizirane studije vezane uz primjenu bikarbonata u bolesnika s DKA-om u kojih je $\text{pH} < 6,9^1$, stoga odluku glede primjene bikarbonata u tim slučajevima treba donijeti vodeći se kliničkim statusom bolesnika. Budući da teška acidoza može biti povezana s ozbiljnim komplikacijama, preporuka je da se bolesnicima s $\text{pH} < 6,9$ koji se klinički pogoršavaju aplicira 100 mmol NaHCO_3 (dvije ampule) u 400 ml sterilne vode zajedno s 20 mmol

Tablica 2. Preporuke za zbrinjavanje odraslih bolesnika s dijabetičkom ketoacidozom (DKA)

Table 2 Recommendations for the management of adult patients with diabetic ketoacidosis (DKA)

Intervencija	Preporuka
Nadoknada tekućine	1 – 1,5 L 0,9 % NaCl (15 – 20 ml/kg/h) tijekom prvog sata, daljnja nadoknada volumena ovisno o hemodinamskom statusu, razini elektrolita, stanju hidracije, diurezi; najčešće 250 – 500 ml/h 0,9 % NaCl u bolesnika s hiponatremijom, odnosno 250 – 500 ml/h 0,45 % NaCl u bolesnika s normalnom ili povišenom konc. natrija.
Nadoknada kalija (iako je ukupna količina K u organizmu snižena uslijed osmotske diureze, serumska razina K najčešće je normalna ili čak povišena zbog acidoze)	K < 5,3 mmol/L – primjena 20 – 30 mmol K u svakoj litri tekućine (preduvjet – održana diureza; > 50 ml/h) K < 3,5 mmol/L – potrebno je odgoditi primjenu inzulina dok se ne korigira hipokalijemija
Primjena inzulina	brzodjelujući inzulini 0,14 J/kg/h u kontinuiranoj infuziji* <ul style="list-style-type: none"> • ako GUP nakon sat vremena ne padne za > 2,8 mmol/L ili 10 % od početne vrijednosti dodati 0,14 J/kg brzodjelujućeg inzulina u bolusu te nastaviti kontinuiranu infuziju istom brzinom • kada vrijednost GUP-a dosegne 11,1 mmol/L uvesti 5 % glukozu te smanjiti brzinu infuzije brzodjelujućeg inzulina na 0,02 – 0,05 J/kg/h** • inzulini se primjenjuju iv. sve dok se ne razriješi DKA – $\text{pH} > 7,3$, serumski bikarbonati > 15 mmol/L, ili ketoni u serumu < 0,3 mmol/L • kada se razriješi DKA, a bolesnik može jesti, prelazi se na sc. primjenu inzulina
Primjena bikarbonata - može se razmotriti u bolesnika s teškom acidozom ($\text{pH} < 6,9$) koja perzistira i nakon gore navedenih postupaka	100 mmol NaHCO_3 + 20 mmol KCl u 400 ml fiziološke otopine brzinom od 200 ml/h tijekom 2 h, ponavljati dok $\text{pH} > 7,0$
Dodatne mjere	<ul style="list-style-type: none"> • traženje i liječenje precipitirajućeg čimbenika (infekcija***, IM) – rtg pluća, UK, HK, EKG • kontinuirano praćenje vitalnih parametara i EKG praćenje • postavljanje NG sonde u bolesnika poremećene svijesti i onih koji perzistentno povraćaju • postavljanje urinarnog katetera ako nakon 1 h nema spontanog mokrenja • primjena niskomolekularnog heparina ako je osmolarnost plazme > 350 mOsm/kg
Praćenje lab. parametara	GUP – svaki sat prvih 4 – 6 h, potom svaka 2 sata do razrješenja DKA-a K, serumski bikarbonati, pH – svaka 2 – 4 h

*inzulini se razrijedi fiziološkom otopinom tako da je u 1 ml otopine 1 jedinica brzodjelujućeg inzulina (npr. 50 J inzulina u 50 ml 0,9 % NaCl) – u bolesnika teškog 70 kg početna brzina infuzije je 10 ml/h (0,14 x 70 = 9,8), **npr. 500 ml 5 % glukozu + 12 J brzodjelujućeg inzulina brzinom od 80 ml/h (40 ml sadrži 1 J inzulina), ***leukocitoza je značajka DKA-a, može biti prisutna i bez konkomitantne infekcije

Tablica 3. Preporuke za zbrinjavanje odraslih bolesnika s hiperglikemijskim hiperosmolarnim stanjem (HHS)
Table 3 Recommendations for the management of adult patients with hyperosmolar hyperglycemic state (HHS)

Intervencija	Preporuka
Nadoknada tekućine	1 – 1,5 L 0,9 % NaCl (15 – 20 ml/kg/h) tijekom prvog sata, daljnja nadoknada volumena ovisno o hemodinamskom statusu (CVT), razini elektrolita, stanju hidracije, diurezi; najčešće 250 – 500 ml/h 0,9 % NaCl u bolesnika s hiponatremijom, odnosno 250 – 500 ml/h 0,45 % NaCl u bolesnika s normalnom ili povišenom konc. natrija
Nadoknada kalija	K < 5,3 mmol/L – primjena 20 – 30 mmol K u svakoj litri tekućine (preduvjet – održana diureza; > 50 ml/h) K < 3,5 mmol/L – potrebno je odgoditi primjenu inzulina dok se ne korigira hipokalijemija
Primjena inzulina	<ul style="list-style-type: none"> • brzdjelujući inzulin 0,14 J/kg/h u kontinuiranoj infuziji • ako GUP nakon sat vremena ne padne za > 2,8 mmol/L ili 10 % od početne vrijednosti dodati 0,14 J/kg brzdjeljućeg inzulina u bolusu, te nastaviti kontinuiranu infuziju istom brzinom • kada vrijednost GUP-a dosegne 16,5 mmol/L uvesti 5 % glukozu te smanjiti brzinu infuzije brzdjeljućeg inzulina na 0,02 – 0,05 J/kg/h • inzulin se primjenjuje iv, sve dok se ne razriješi HHS i oporavi stanje svijesti • kada bolesnik počne jesti prelazi se na sc. primjenu inzulina
Dodatne mjere	<ul style="list-style-type: none"> • traženje i liječenje precipitirajućeg čimbenika (infekcija, IM, CVI) – rtg pluća, UK, HK, EKG, CT mozga • postavljanje NG sonde u komatoznog bolesnika • postavljanje urinarnog katetera • primjena niskomolekularnog heparina ako nema kontraindikacija

KCl brzinom od 200 ml/h tijekom 2 h, dok pH arterijske krvi ne bude > 7,0. Ako je i nakon infuzije pH < 7,0, sugerira se ponavljanje navedene infuzije svaka 2 h dok pH ne postane > 7,0¹.

Dodatne mjere

S obzirom na to da hiperkoagulabilnost značajno pridonosi morbiditetu i mortalitetu bolesnika s HSS-om, ako ne postoje kontraindikacije indicirano je uvesti antikoagulantnu profilaksu¹. Također je potrebno provesti temeljitu obradu radi utvrđivanja stanja koje je precipitalo DKA odnosno HHS (rtg pluća, EKG, urinokultura, hemokultura, CT mozga). Leukocitoza je česta u bolesnika s hiperglikemijskim hitnim stanjima i nije nužno posljedica infekcije, ali broj leukocita veći od 25×10^9 upućuje na aktivnu infekciju i nalaže daljnju obradu³⁴. U takvih bolesnika čini se opravdanim uvesti antibiotik širokog spektra dok se čekaju nalazi mikrobioloških pretraga.

Edukacija osoba oboljelih od šećerne bolesti, kao i osoba koje su uključene u njihovu skrb o temeljnim principima liječenja, samokontroli te ponašanju u posebnim okolnostima (stres, vrućica, prisustvo neke druge bolesti) posebno su važne za prevenciju hiperglikemijskih kriza.

Tablice 2 i 3 predstavljaju prikaz preporuka za postupanje u hiperglikemijskim hitnim stanjima¹.

TIREOTOKSIČNA KRIZA

Tireotoksična kriza (tireoidna oluja) je stanje što ugrožava životno, u kojem je organizam izložen neprimjereno visokim koncentracijama hormona štitne žlijezde s posljedičnom disfunkcijom ciljnih organa³⁵. To je rijetka manifestacija hipertireoze, koja, ako se ne liječi, rezultira smrtnim ishodom u 80 – 90 % slučajeva, a čak i ako se liječi smrtnost prelazi 20 %, stoga je pravovremeno prepoznavanje i liječenje neophodno kako bi se smanjio visoki morbiditet i mortalitet povezan s ovim stanjem. Tireotoksična kriza može se javiti u oba spola i u svim dobnim skupinama, no češće se manifestira u žena mlađe životne dobi. Iako se najčešće javlja u osoba s od ranije poznatom hipertireozom, tireotoksična kriza može biti i prva manifestacija bolesti štitne žlijezde. Krizu mogu precipitirati brojni čimbenici kao što su infekcija, slabo kontrolirana šećerna bolest, kirurški zahvat, trauma. Prekid uzimanja antitireoidnih lijekova, kirurška manipulacija štitne žlijezde te pripravci koji sadrže jod (npr. kontrastna sredstva, lijekovi) također mogu pokrenuti tireotoksičnu krizu³⁶.

Kliničke manifestacije i dijagnoza

Kliničke manifestacije tireotoksične krize posljedica su ubrzanog metabolizma što rezultira disfunkcijom brojnih organskih sustava. Dominantni simptomi su posljedica poremećene termoregulacije

(vrućica, topla i vlažna koža, pojačano znojenje), poremećene funkcije središnjeg živčanog sustava (poremećaj stanja svijesti, konvulzije, koma, psihoza, hiperrefleksija), poremećaja srčanožilnog sustava (fibrilacija atriya, tahikardija, hipertenzija, kongestivno zatajenje srca), respiratornog distresa (dispneja, tahipneja) te probavnih poremećaja (proljevanje, bol u trbuhu, mučnina, povraćanje)³⁷. Diferencijalna dijagnoza obuhvaća stanja koja se klinički prezentiraju slično; sepsa, infekcija središnjeg živčanog sustava, trovanje lijekovima koji imaju antikolinergično, odnosno simpatomimetsko djelovanje, druge endokrinopatije i akutne psihoze. Dijagnoza se postavlja na temelju kliničke slike, a potvrđuje funkcionalnim testovima, no ako postoji klinička sumnja da se doista radi o tireotoksičnoj krizi, početak liječenja ne smije se odgađati dok se čeka na rezultate funkcionalnih laboratorijskih pretraga. Razina tireotropnog hormona (TSH) praktički je nemjerljiva (< 0,01 mIU/L) uz izrazito povišene vrijednosti slobodnog tiroksina (fT4) i trijodtironina (fT3). Zbog pojačane pretvorbe T4 u T3 na periferiji, porast T3 je obično posebno izražen. Stoga je neophodno mjeriti i T3 i slobodni T4 kada se sumnja na tireotoksičnu krizu. No razina hormona štitnjače i TSH-a nije sama po sebi dovoljna za postavljanje dijagnoze tireotoksične krize, niti je na temelju vrijednosti hormona štitnjače moguće predvidjeti koji će se bolesnici s hipertireozom dekompenzirati, tj. manifestirati tireotoksičnom krizom. Dakle, glavna značajka tireotoksične krize je upravo akutna disfunkcija ciljnih organa te je klinička slika temelj za postavljanje dijagnoze. Pridruženi poremećaji koje je moguće detektirati u laboratorijskim nalazima su hiperkalcemija i povišena

alkalna fosfataza uslijed pojačane koštane razgradnje te povišene vrijednosti glukoze u plazmi uslijed pojačane glikogenolize i povećane razine katekolamina. Adrenalna insuficijencija česta je u bolesnika s Gravesovom bolesti, pa je izuzetno važno ako postoji opravdana sumnja evaluirati funkciju kore nadbubrežne žlijezde prije početka liječenja³⁸.

Liječenje

Liječenje tireotoksične krize uključuje tri razine – specifično liječenje, suportivne mjere i utvrđivanje i liječenje stanja koje je precipitalo krizu³⁹. Suportivne mjere podrazumijevaju prvenstveno hemodinamsku i respiracijsku potporu te liječenje hipertermije. Utvrđivanje i liječenje precipitirajućeg stanja je neophodno kako bi se spriječilo daljnje napredovanje bolesti. Specifično liječenje ima za cilj blokirati stvaranje hormona štitnjače i njihove učinke na ciljne organe. Inhibicija periferne pretvorbe T4 u T3 također pridonosi smanjivanju učinka tireoidnih hormona. Propiltiouracil (PTU) je tireostatik koji blokira tireoidnu peroksidazu i na taj način onemogućava sintezu hormona štitnjače. Također inhibira perifernu pretvorbu T4 u T3, te je stoga lijek izbora za liječenje tireotoksične krize. Može se dati u početnoj dozi od 500 do 1000 mg (*per os*, NG sondo ili rektalno), te potom 250 mg svakih 6 sati. Metimazol se također može primijeniti kao alternativa PTU-u, ali on ne blokira perifernu konverziju T4. Učinke tireoidnih hormona na periferiji uključujući tahikardiju i hipertenziju moguće je ublažiti primjenom beta-blokatora, tipično se koristi propranolol u dozi od 60 – 80 mg po. ili 2 mg iv. svaka 4 sata. Primjena otopine kalijeva jodida i kortikosteroida

Tablica 4. Preporuke za liječenje tireotoksične krize

Table 4 Recommendations for the management of thyroid storm

Intervencija	Preporuka
Specifično liječenje	<ol style="list-style-type: none"> Propiltiouracil; početna doza 500 – 1000 mg p. o. (ili NG sondom ili rektalno), potom 250 mg svakih 6 sati ili metimazol (Athyrasol) 60 – 80 mg/dnevno Propranolol 60 – 80 mg p. o. svaka 4 h Solutio Lugoli 5 kapi svakih 6 h (započeti sat vremena nakon primjene tireostatika) Hidrokortizon; početna doza 300 mg i. v., potom 100 mg i. v. svakih 8 h
Suportivne mjere	<ul style="list-style-type: none"> • Snižavanje tjelesne temperature (pothlađivanje) • Mirovanje • Sedacija • Nadoknada tekućine i elektrolita • Hemodinamska i respiratorna potpora • Prehrana (osigurati potreban kalorijski unos peroralnim ili parenteralnim putem)

također poboljšava ishod liječenja. Jod djeluje inhibirajući otpuštanje hormona iz štitne žlijezde, ali se smije dati tek sat vremena nakon primjene tireostatika. Primjena kortikosteroida je opravdana i stoga što je tireotoksična kriza često udružena s adrenalnom insuficijencijom. U refraktornim slučajevima moguće je pokušati s plazmaferezom ili dijalizom radi uklanjanja hormona štitnjače iz cirkulacije.^[4] Pravovremena primjena navedenih mjera rezultira kliničkim i biokemijskim poboljšanjem već unutar 24 sata, no potpuni oporavak obično uslijedi nakon nekoliko tjedana. Preporuke za liječenje tireotoksične krize prikazane su sažeto u tablici 4³⁹. Tireotoksična kriza predstavlja dijagnostički i terapijski izazov. Liječenje je usmjereno na zaustavljanje tireotoksičnog djelovanja na svim razinama. Promptna dijagnoza i pravovremeni početak liječenja su ključni preduvjeti uspješnog ishoda i jedini pristup koji vodi smanjenju visoke smrtnosti povezane s tireotoksičnom krizom. Sva precipitirajuća stanja treba prepoznati i liječiti.

MIKSEDEMSKA KOMA

Miksedemska koma je rijetka, ali potencijalno fatalna manifestacija teške hipotireoze. Smrtnost uslijed miksedema prelazi 60 %, čak i kada se poremećaj rano prepozna i odgovarajuće liječi – umire 30 % bolesnika³⁹. Sam naziv ovog stanja neprikladan je, budući da miksedem i koma niti su dijagnostički kriteriji niti su uvijek dio kliničke slike. Primjereniji naziv bio bi kritična hipotireoza. Zbog visoke smrtnosti i nespecifičnih simptoma i znakova točna prevalencija miksedemske kome nije poznata^{40,41}. Ipak, ovaj entitet nije toliko neuobičajen i susreće se povremeno kliničkoj praksi. Miksedemska koma ili kritična hipotireoza najčešće se javlja u bolesnika s od ranije poznatom hipotireozom. Budući da od hipotireoze 4 puta češće oboljevaju osobe ženskog spola, 80 % slučajeva miksedemske kome javlja se u žena, i to uglavnom starijih od 60 godina. Većina slučajeva javlja se u zimskom periodu, budući da je izloženost hladnoći jedan od precipitirajućih čimbenika. Miksedemska koma može se javiti u sklopu svih oblika hipotireoze, uključujući autoimuni tireoiditis, sekundarnu hipotireozu te lijekovima induciranu hipotireozu (amiodaron, litij)³⁷.

Kliničke manifestacije i dijagnoza

Osim izlaganja hladnoći, nastanku miksedemske kome pogoduju infekcije, pogotovo pneumonija, infarkt miokarda, kongestivno zatajenje srca, infarkt mozga, trauma, krvarenje, hipoglikemija i depresija disanja uslijed primjene anestetika ili sedativa⁴². Stoga je nužna temeljita klinička obrada s ciljem otkrivanja stanja koje je precipitalo nastanak miksedemske kome. Kliničke manifestacije miksedemske kome slične su onima koje vidimo kod hipotireoze, ali su simptomi obično izraženiji. Ukratko, to je stanje izrazito usporenog metabolizma. Glavne značajke su poremećena termoregulacija (hipotermija), hipotenzija, bradikardija i poremećaj stanja svijesti koji može progredirati od somnolencije preko sopora sve do kome. Hipometabolizam i poremećaj stanja svijesti mogu rezultirati centralno uvjetovanom hipoventilacijom i hiperkapnijskim zatajenjem respiracije. Hiponatremija kao posljedica pojačane sekrecije antidiuretskog hormona i hipoglikemija uslijed smanjene glukogeneze, infekcije ili adrenalne insuficijencije također su često prisutne. Koža je blijeda, suha, hladna, edematozna, lice bezizražajno s periorbitalnim edemima, spuštanim kapcima, velikim jezikom i oskudnom kosom^{37,43}. Dijagnoza se postavlja na temelju kliničke slike te potvrđuje funkcionalnim testovima. Početak liječenja ne smije se odgađati samo radi laboratorijske potvrde navedenog stanja⁴¹. Glavna laboratorijska značajka hipotireoze su snižene vrijednosti slobodnog T4 i T3. U miksedemskoj komi T4 i T3 su izrazito sniženi ili čak nemjerljivi. Vrijednost TSH-a može biti povišena ako se radi o primarnoj hipotireozu, odnosno snižena ili čak unutar referentnog intervala, ali neprimjerenom niskom u odnosu na vrijednost T3 i T4, što je značajka sekundarne hipotireoze. Ipak, na temelju laboratorijskih nalaza nije moguće razlikovati miksedemsku komu od obične hipotireoze, već je to moguće samo na temelju kliničke slike. Nalazi funkcionalnih testova štitnjače mogu biti poremećeni i uslijed drugih bolesti te nisu nužno odraz bolesti štitnjače. Važno je da kliničar prepozna razliku između hipotireoze i eutiroidnog bolesnog stanja (engl. *euthyroid sick syndrome*) kod kojeg bolesnici unatoč urednoj funkciji štitne žlijezde iskazuju različit stupanj poremećaja u funk-

cionalnim testovima (najčešće su sniženi i TSH i hormoni štitnjače). S obzirom na čestu udruženost s adrenalnom insuficijencijom, u bolesnika s miksedomom treba razmotriti izvođenje stimulacijskih testova za potvrdu dijagnoze.

Liječenje

Liječenje miksedomne kome uključuje nadoknadu hormona štitnjače, otkrivanje i liječenje precipitirajućeg stanja te općenite suportivne mjere. Čak i kada se pravovremeno postavi dijagnoza i poduzmu optimalne mjere liječenja, smrtnost je vrlo visoka te i u današnje vrijeme prelazi 30 %^{39,44}. Supstituciju hormona štitnjače trebalo bi započeti intravenski, kako bi se što brže postigla djelatna koncentracije hormona i ublažili simptomi. Postoji nekoliko supstitucijskih strategija koje se razlikuju s obzirom na dozu i vrstu nadomjesne terapije (tiroksin i/ili trijodtironin). Strategija liječenja visokim dozama tiroksina nalaže primjenu početne bolus doze od 300 – 500 mcg iv., te dozu održavanja od 75 – 100 mcg iv. dnevno, sve dok kliničko stanje ne dozvoli primjenu tiroksina *per os*. Ako nije dostupan oblik lijeka za parenteralnu primjenu, navedene doze se mogu dati i *per os*, odnosno nazogastričnom sondom. Ovaj način omogućava brži oporavak, ali nosi sa sobom veći rizik pojave neželjenih kardiovaskularnih događaja. Strategija liječenja malim dozama temelji se na primjeni 25 mcg tiroksina dnevno tijekom tjedan dana, uz postupno povećanje doze, ovisno o kliničkom tijeku i brzini oporavka. Niti jedna od navedenih strategija nije se pokazala superiornijom od druge. Ranije je bilo puno pobornika primjene trijodtironina, budući da je T3 biološki aktivniji nego T4 i zato jer je u miksedomskoj komi usporena konverzija T4 u T3, no osim što je takav način liječenja skuplji, pokazalo se da čak rezultira većom smrtnošću^{45,46}. Bez obzira na strategiju nadomjesnog liječenja, sve bolesnike je potrebno kontinuirano nadzirati, posebice hemodinamski status, budući da su arterijska hipertenzija i ishemija srca najčešće neželjene posljedice nekontrolirane nadomjesne terapije i čimbenik rizika za smrtni ishod. U većini slučajeva postoji potreba za dodatnim suportivnim mjerama uključujući respiratornu potporu, utopljavanje bolesnika i korekciju elektrolitskog

disbalansa. Potrebno je razmotriti i primjenu kortikosteroida, pogotovo kod sumnje na sekundarnu hipotireozu koja je često udružena sa sekundarnom adrenalnom insuficijencijom⁴⁷. Liječenje također treba usmjeriti na otkrivanje i liječenje stanja koje je precipitalo miksedom. S obzirom na to da je upravo infekcija jedan od glavnih precipitirajućih čimbenika, često je opravdana i empirijska antibiotska terapija. Miksedomna koma je potencijalno fatalna komplikacija neliječene hipotireoze. Pravovremeno prepoznavanje ovog poremećaja na temelju kliničke prosudbe i neodgađanje početka liječenja mogu reducirati inače izuzetno visoku smrtnost.

ADRENALNA INSUFICIJENCIJA

Akutna adrenalna kriza je po život opasna manifestacija adrenalne insuficijencije⁴⁸. Adrenalna insuficijencija karakterizirana je nedostatkom hormona kore nadbubrežne žlijezde, prvenstveno glukokortikoida i mineralokortikoida. Primarna adrenalna insuficijencija (Addisonova bolest) posljedica je destrukcije kore nadbubrežne žlijezde. U 80 % slučajeva nastaje uslijed autoimunog procesa, dok su preostali slučajevi uglavnom posljedica infekcija (tuberkuloza, virusi, gljivice) ili metastaza različitih malignih bolesti. Sekundarna adrenalna insuficijencija predstavlja zatajenje kore nadbubrežne žlijezde uslijed nedostatka ili supresije adrenokortikotropnog hormona (ACTH) u sklopu poremećaja na nivou hipofize i hipotalamusa, odnosno egzogene kortikosteroidne terapije. S obzirom na brzinu nastupa simptoma, razlikuju se akutna i kronična adrenalna insuficijencija. Akutna adrenalna insuficijencija, odnosno adrenalna kriza može se pojaviti kao prva manifestacija bolesti nadbubrežne žlijezde ili u bolesnika s od ranije poznatom kroničnom adrenalnom insuficijencijom uslijed stresa, traume, kirurškog zahvata, infekcije, krvarenja ili pak prestanka ili neadekvatnog uzimanja nadomjesne kortikosteroidne terapije⁴⁹. Pituitarna disfunkcija uslijed postpartalne nekroze hipofize (Sheehanov sindrom), makroadenoma hipofize ili primarne lezije središnjeg živčanog sustava također mogu biti uzroci adrenalne krize⁵⁰. Javlja se u svim dobnim skupinama i podjednako u oba spola. Prevalencija je varijabilna i ovisi o težini bolesti i stanju koje je precipitalo krizu. Na primjer, među kritičnim

bolesnicima u septičkim šoku utvrđeno je da čak 76 % ima apsolutni ili relativni manjak hormona kore nadbubrežne žlijezde^{51,52}.

Kliničke manifestacije i dijagnoza

Kliničkom slikom dominira izrazita hipotenzija često udružena sa simptomima bolesti, odnosno stanja koje je precipitalo krizu (sepsa, kirurški zahvat, trauma)⁵³. Na adrenalnu krizu treba posumnjati u bolesnika s neobjašnjivom ili katekolamin-rezistentnom hipotenzijom, posebno ako su prisutni i simptomi kronične adrenalne insuficijencije. Bolesnici se također mogu prezentirati nespecifičnim simptomima kao što su anoreksija, mučnina, povraćanje, bol u trbuhu, slabost, malaksalost, letargija, vrućica, smetenost, koma. Na akutno adrenalno krvarenje treba posumnjati u bolesnika koji se prezentira bolovima u trbuhu ili preponama, znakovima nadražaja peritoneuma te povraćanjem, smetenošću i hipotenzijom^{53,54}. Od pomoći pri postavljanju dijagnoze mogu biti i karakteristični otkloni serumskih elektrolita – snižen serumski natrij te povišena razina serumskog kalija. Dijagnostički i terapijski pristup adrenalnoj krizi razlikuje se od onog kod kronične adrenalne insuficijencije. Naime, kod sumnje na kroničnu adrenalnu insuficijenciju potrebno je stimulacijskim testom potvrditi hipokortizam, potom utvrditi uzrok poremećaja (primarna ili sekundarna adrenalna insuficijencija) te započeti nadomjesno liječenje. Standardno se izvodi stimulacijski test tetracosactrinom, supstancijom koja ima farmakološka svojstva endogenog ACTH-a i to tako da se nakon što je prethodno uzet uzorak krvi za određivanje bazalne vrijednosti kortizola, primjeni 250 mcg tetracosactrina iv. te se u određenim vremenskim intervalima (30 – 60 – 90 min) prati dinamika porasta serumskog kortizola⁵⁵. U zdravih osoba prati se porast koncentracije kortizola u serumu (> 550 mmol/L), koji izostaje u bolesnika s adrenalnom insuficijencijom. Kod sumnje na adrenalnu krizu, nužna je brza terapijska intervencija i to prije laboratorijske potvrde hipokortizma. Dakle liječenje treba započeti odmah, na temelju kliničke prosudbe, jer odgađanje kortikosteroidne terapije u adrenalnoj krizi može biti fatalno. Ako se radi o prvoj manifestaciji bolesti potvrda stimulacijskim ACTH testom odgađa se dok se bolesnik ne oporavi.

Liječenje

Liječenje adrenalne krize uključuje parenteralnu nadoknadu tekućine, nadomjesnu kortikosteroidnu terapiju i korekciju elektrolitskog disbalansa⁵⁶. Lijek izbora je hidrokortizon u početnoj bolus dozi od 100 mg iv., te u nastavku kao kontinuirana infuzija od 150 – 300 mg/dan tijekom 2 do 3 dana (100 mg hidrokortizona u 1000 ml 5 % glukoze ili 0,9 NaCl brzinom od 10 mg/h). Dodaje se i fiziološka otopina sve dok se hipotenzija, dehidracija i hiponatremija ne isprave. Hipotonične otopine treba izbjegavati, budući da one mogu pogoršati hiponatremiju. Ako je stanje manje alarmantno, hidrokortizon se može davati frakcionirano iv. ili im. 50 – 100 mg svakih 6 h. Alternativno, umjesto hidrokortizona može se dati deksametazon 4 mg u iv. bolusu. Uz davanje visokih doza hidrokortizona obično nije potrebno dodavanje mineralokortikoida, no ako se pokaže potrebnim, dodaje se fludrokortizon 0,1 mg dnevno. Ako je postignuto poboljšanje općeg stanja uz prihvatljiv krvi tlak, dozu kortikosteroida sljedećih nekoliko dana treba postupno smanjivati sve do prelaska na peroralnu dozu održavanja. Prosječna ukupna dnevna nadomjesna doza oralnog hidrokortizona iznosi 15 – 20 mg, podijeljena u dvije do tri dnevne doze. Alternativu predstavljaju drugi kortikosteroidi u ekvivalentnim dozama. Adrenalna kriza je po život opasno stanje koje nalaže brzo prepoznavanje i neodgodivo liječenje nadoknadom tekućine i kortikosteroida.

ZAKLJUČAK

Hitna stanja u endokrinologiji predstavljaju dijagnostički i terapijski izazov. Preduvjet uspješnog ishoda je pravovremeno postavljanje dijagnoze na temelju kliničke prosudbe i neodgodiva primjena specifičnih i suportivnih terapijskih mjera.

LITERATURA

1. Nyenwe EA, Kitabchi AE. Evidence-based management of hyperglycemic emergencies in diabetes mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2011;94:340–51.
2. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1335–43.
3. Kitabchi AE, Nyenwe EA. Hyperglycemic crises in diabetes mellitus: diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2006;35:725–51.

4. Newcomer JW. Second generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects: a comprehensive literature review. *CNS Drugs* 2005;19(Suppl. 1):1–93.
5. Nyenwe EA, Loganathan R, Blum S, Ezuteh D, Erani D, Wan JY et al. Active use of cocaine: an independent risk factor for recurrent diabetic ketoacidosis in a city hospital. *Endocr Pract* 2007;13:22–9.
6. Polonsky WH, Anderson BJ, Lohrer PA, Welch G, Jacobson AM, Aponte JE et al. Insulin omission in women with IDDM. *Diabetes Care* 1994;17:1178–85.
7. Peden NR, Broatan JT, McKenry JB. Diabetic ketoacidosis during long-term treatment with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Care* 1984;7:1–5.
8. Weissberg-Benchell J, Antisdell-Lomaglio J, Seshadri R. Insulin pump therapy: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2003;26:1079–87.
9. Katz JR, Edwards R, Kahn M, Conway GS. Acromegaly presenting with diabetic ketoacidosis. *Postgrad Med J* 1996;72:682–3.
10. Gooch BR. Cushing's syndrome manifesting as pseudo-central hypothyroidism and hyperosmolar diabetic coma. *Endocr Pract* 2002;8:119–23.
11. Edelman ER, Stuenkel CA, Rutherford JD, Williams GH. Diabetic ketoacidosis associated with pheochromocytoma. *Cleve Clin J Med* 1992;59:423–7.
12. Miles JM, Haymond MW, Nissen S, Gerich JE. Effects of free fatty acid availability, glucagon excess and insulin deficiency on ketone body production in postabsorptive man. *J Clin Invest* 1983;71:1554–61.
13. Adrogué HJ, Lederer ED, Suki WN, Eknoyan G. Determinants of plasma potassium levels in diabetic ketoacidosis. *Medicine (Baltimore)* 1986; 65:163.
14. Kitabchi AE. Treatment of diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic state in adults. Available at: <http://www.uptodate.com>. Accessed April 30th 2013.
15. Waldhäusl W, Kleinberger G, Korn A, Dudczak R, Bratusch-Marrain P, Nowotny P et al. Effects of rehydration on endocrine derangements and blood glucose concentration. *Diabetes* 1979;28:577–84.
16. Hillman K. Fluid resuscitation in diabetic emergencies—a reappraisal. *Intensive Care Med* 1987;13:4.
17. Waldhäusl W, Kleinberger G, Korn A, Dudczak R, Bratusch-Marrain P, Nowotny P. Severe hyperglycemia: effects of rehydration on endocrine derangements and blood glucose concentration. *Diabetes* 1979; 28:577.
18. Molitch ME, Rodman E, Hirsch CA, Dubinsky E. Spurious serum creatinine elevations in ketoacidosis. *Ann Intern Med* 1980;93:280.
19. Beigelman PM. Potassium in severe diabetic ketoacidosis. *Am J Med* 1973;54:419–20.
20. Abramson E, Arky R. Diabetic acidosis with initial hypokalemia: therapeutic implications. *JAMA* 1966;196:401–3.
21. Alberti KG, Hockaday TD, Turner RC. Small doses of intramuscular insulin in the treatment of diabetic "coma". *Lancet* 1973;11:515–22.
22. Kitabchi AE, Ayyagari V, Guerra SMO. Medical House Staff. The efficacy of low dose versus conventional therapy of Insulin for treatment of diabetic ketoacidosis. *Ann Intern Med* 1976;84:633–8.
23. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Fisher JN, Murphy MB, Stentz FB. Thirty years of personal experience in hyperglycemic crises: diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1541–52.
24. Luzi L, Barrett EJ, Groop LC, Ferrannini E, DeFronzo RA. Metabolic effects of low-dose insulin therapy on glucose metabolism in diabetic ketoacidosis. *Diabetes* 1988;37:1470.
25. Brown PM, Tompkins CV, Juul S, Sönksen PH. Mechanism of action of insulin in diabetic patients: a dose-related effect on glucose production and utilisation. *Br Med J* 1978;1:1239.
26. Vanelli M, Chiari G, Capuano C, Iovane B, Bernardini A, Giacalone T. The direct measurement of 3-beta-hydroxy butyrate enhances the management of diabetic ketoacidosis in children and reduces time and costs of treatment. *Diabetes Nutr Metab* 2003;16:312–6.
27. Umpierrez GE, Latif K, Stoeber J, Cuevo R, Park L, Freire AX et al. Efficacy of subcutaneous insulin lispro versus continuous intravenous regular insulin for the treatment of patients with diabetic ketoacidosis. *Am J Med* 2004;17:291–6.
28. Umpierrez GE, Cuervo R, Karabell A, Latif K, Freire AX, Kitabchi AE. Treatment of diabetic ketoacidosis with subcutaneous insulin aspart. *Diabetes Care* 2004;27:1873–8.
29. Umpierrez GE, Jones S, Smiley D, Mulligan P, Keyler T, Temponi A et al. Insulin analogs versus human insulin in the treatment of patients with diabetic ketoacidosis: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2009;32:1164–9.
30. Ersöz HO, Ukinç K, Köse M, Erem C, Gunduz A, Hacıhasanoglu AB et al. Subcutaneous lispro and intravenous regular insulin treatments are equally effective and safe for the treatment of mild and moderate diabetic ketoacidosis in adult patients. *Int J Clin Pract* 2006;60:429–33.
31. Morris LR, Murphy MB, Kitabchi AE. Bicarbonate therapy in severe diabetic ketoacidosis. *Ann Intern Med* 1986;105:836–40.
32. Viallon A, Zeni F, Lafond P, Venet C, Tardy B, Page Y et al. Does bicarbonate therapy improve the management of severe diabetic ketoacidosis? *Crit Care Med* 1999;27:2690–3.
33. Hale PJ, Crase J, Nattrass M. Metabolic effects of bicarbonate in the treatment of diabetic ketoacidosis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984;289:1035–8.
34. 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;5:1–5.
35. Nayak B, Burman K. Thyrotoxicosis and thyroid Storm. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2006;35:663–86.
36. Pimentel L, Hansen K. Thyroid disease in the emergency department: a clinical and laboratory review. *J Emerg Med* 2005;28:201–9.
37. Goldberg PA, Inzucchi SE. Critical issues in endocrinology. *Clin Chest Med* 2003;24:583–606.
38. Ringel MD. Management of hypothyroidism and hyperthyroidism in the intensive care unit. *Crit Care Clin* 2001;17:59–74.
39. Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Endocr Pract* 2011;17:456–520.

40. Wall CR. Myxedema coma: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician* 2000;62:2485–90.
41. Davis PJ, Davis FB. Hypothyroidism in the elderly. *Compr Ther* 1984;10:17–23.
42. Nicoloff JT. Thyroid storm and myxedema coma. *Med Clin North Am* 1985;69:1005–17.
43. Yamamoto T, Fukuyama J, Fujiyoshi A. Factors associated with mortality of myxedema coma: report of eight cases and literature survey. *Thyroid* 1999;9:1167–74.
44. Jordan RM. Myxedema coma. Pathophysiology, therapy, and factors affecting prognosis. *Med Clin North Am* 1995;79:185–94.
45. Hylander B, Rosenquist U. Treatment of myxoedema coma – factors associated with fatal outcome. *Acta Endocrinol* 1985;108:65–71.
46. Rodríguez I, Fluiters E, Pérez-Méndez LF, Luna R, Páramo C, García-Mayor RV. Factors associated with mortality of patients with myxoedema: prospective study in 11 cases treated in a single institution. *J Endocrinol* 2004;180:347–50.
47. Savage MW, Mah PM, Weetman AP, Newell-Price J. Endocrine emergencies. *Postgrad Med J* 2004;80:506–15.
48. Kearney T, Dang C. Diabetic and endocrine emergencies. *Postgrad Med J* 2007;83:79–86.
49. Shenker Y, Skatrud JB. Update in nonpulmonary critical care: adrenal insufficiency in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1520–3.
50. Oelkers W. Adrenal insufficiency. *N Engl J Med* 1996;335:1206–12.
51. Annane D, Sébille V, Charpentier C, Bollaert PE, François B, Korach JM et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002;288:862–71.
52. Annane D, Sebille V, Troche G, Raphael JC, Gajdos P, Bellissant E. A 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin. *JAMA* 2000;283:1038–45.
53. Bouillon R. Acute adrenal insufficiency. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2006;35:767–75.
54. Burke CW. Adrenocortical insufficiency. *Clin Endocrinol Metab* 1985;14:947–76.
55. Grinspoon SK, Biller BM. Laboratory assessment of adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:923–31.
56. Nieman LK. Treatment of adrenal insufficiency in adults. Available at: <http://www.uptodate.com>. Accessed May 1st 2013.