

# Karakteristike djece s dijabetičnom ketoacidozom liječene na odjelu intenzivnog liječenja tijekom 10 godina: retrospektivna studija

---

**Matko, Lucija**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2021**

*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:184:181465>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-12-26**



*Repository / Repozitorij:*

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



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

Lucija Matko

KARAKTERISTIKE DJECE S DIJABETIČNOM KETOACIDOZOM LIJEČENE NA ODJELU  
INTENZIVNOG LIJEČENJA TIJEKOM 10 GODINA: RETROSPEKTIVNA STUDIJA

Diplomski rad

Rijeka, 2021.

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

Lucija Matko

KARAKTERISTIKE DJECE S DIJABETIČNOM KETOACIDOZOM LIJEČENE NA ODJELU  
INTENZIVNOG LIJEČENJA TIJEKOM 10 GODINA: RETROSPEKTIVNA STUDIJA

Diplomski rad

Rijeka, 2021.

Mentor rada: doc. dr. sc. Kristina Lah Tomulić, dr. med.

Komentor rada: mr. sc. Ivona Butorac - Ahel, dr. med.

Diplomski rad ocijenjen je dana 21. lipnja 2021. godine na Katedri za pedijatriju, pred povjerenstvom u sastavu:

1. Doc. dr. sc. Ana Milardović, dr. med.
2. Doc. dr. sc. Srećko Severinski, dr. med.
3. Prof. dr. sc. Srđan Banac, dr. med.

Rad sadrži 43 stranice, 13 slika, 4 tablice, 41 literaturni navod.

## ZAHVALA

Prije svega željela bih se zahvaliti mentorici doc. dr. sc. Kristini Lah Tomulić, dr. med. i komentorici mr. sc. Ivoni Butorac – Ahel na stručnom vodstvu kroz cijeli proces istraživanja i pisanja ovog diplomskog rada. Bez njih ni ovu Zahvalu ne bih pisala. Hvala vam!

Veliko hvala i mojim curama iz tima na mažoretkinjama koje su imale strpljenja za sve izostanke s treninga zbog obaveza na fakultetu. Cure, zaista vam veliko hvala!

Hvala svim mojim prijateljima i rodbini koji su zajedno sa mnom prešli cijeli put obrazovanja i ostali uz mene do kraja. Posebno hvala prijateljima u Rijeci koji su mi u novom, nepoznatom gradu bili druga obitelj. Hvala vam svima!

A najveće i najvrijednije hvala mojoj obitelji i koja mi je uopće omogućila studiranje i pružala neizmjernu podršku za cijelo vrijeme njegova trajanja. Mama, tata, hvala vam!

## SADRŽAJ

|   |    |
|---|----|
| 1. UVOD.....                            | 1  |
| 1.1. ŠEĆERNA BOLEST TIP 1 .....         | 1  |
| 1.2. DIJABETIČNA KETOACIDOZA.....       | 2  |
| 1.2.1. Epidemiologija .....             | 3  |
| 1.2.2. Klinička slika.....              | 4  |
| 1.2.3. Dijagnoza .....                  | 5  |
| 1.2.4. Liječenje.....                   | 7  |
| 1.2.5. Komplikacije .....               | 9  |
| 2. SVRHA RADA .....                     | 11 |
| 3. METODE I ISPITANICI .....            | 12 |
| 3.1. ISPITANICI .....                   | 12 |
| 3.2. METODE PRIKUPLJANJA PODATAKA ..... | 12 |
| 3.3. OBRADA REZULTATA .....             | 13 |
| 4. REZULTATI .....                      | 14 |
| 5. RASPRAVA .....                       | 28 |
| 6. ZAKLJUČAK .....                      | 34 |
| 7. SAŽETAK .....                        | 35 |
| 8. SUMMARY.....                         | 36 |
| 9. LITERATURA.....                      | 37 |
| 10. ŽIVOTOPIS.....                      | 43 |

## **POPIS SKRAĆENICA I AKRONIMA**

DKA – dijabetična ketoacidoza

ISPAD - engl. International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes

HbA1c – glikozilirani hemoglobin

BMI – engl. body mass index

GUK – glukoza u krvi

$\text{HCO}_3^-$  - bikarbonati

$\text{pCO}_2$  – parcijalni tlak ugljičnog dioksida

BE – eksces baza

OIL – Odjel intenzivnog liječenja

ŠB – šećerna bolest

## 1. UVOD

### 1.1. ŠEĆERNA BOLEST TIP 1

Šećerna bolest je kronični metabolički poremećaj koji nastaje kao posljedica neadekvatnog lučenja inzulina, rezistencije perifernih tkiva na inzulin ili oboje. Djeca i adolescenti u pravilu obolijevaju od tipa 1 šećerne bolesti. U većine oboljelih tip 1 šećerna bolest je posljedica apsolutnog manjka inzulina koji nastaje zbog autoimune reakcije posredovane T-limfocitima. Bolest se očituje tipičnim simptomima kada se uništi oko 90%  $\beta$  stanica gušterače koje inače proizvode inzulin. U dječjoj dobi čak 90% svih dijagnosticiranih slučajeva šećerne bolesti otpada na tip 1 (1). Tri četvrtine slučajeva otkriju se već u dječjoj dobi, a ostalih 25% prezentira se tek u kasnijoj životnoj dobi. Incidencija značajno varira s obzirom na geografsku širinu, dob i etničku pripadnost. Kreće se od 0,1 pa sve do 57,6 na 100 000 djece na godinu, a u Hrvatskoj iznosi 17,23 na 100 000 djece na godinu (2-5).

Šećerna bolest tip 1 javlja se u genetski predisponiranih osoba pod utjecajem faktora okoliša. Dokazano je da je šećerna bolest tip 1 poligeniski uzrokovana – više od 40 različitih gena povezano je s rizikom nastanka bolesti. Najveći rizik imaju osobe s HLA-DR3 i HLA-DR4 genom. S druge strane, virusi, vitamin D, antigeni kravljeg mlijeka i cjepiva samo su neki od okolišnih čimbenika za koje se pretpostavlja da igraju ulogu u razvoju autoimunog procesa. Iako se točan obrazac nasljeđivanja bolesti ne zna, poznato je da je rizik za razvoj bolesti veći u bliskih srodnika oboljeloga od šećerne bolesti tip 1 nego u općoj populaciji. U 10% bolesnika obiteljska anamneza je pozitivna u prvom koljenu (3,4).

Šećerna bolest tip 1 u djece i adolescenata može se prezentirati na nekoliko načina. Simptomi najčešće počinju naglo i obično traju 2-3 tjedna prije postavljanja dijagnoze. Najčešće se manifestira klasičnim trijasom simptoma – poliurija, polidipsija i gubitak na tjelesnoj masi, dijabetičnom ketoacidozom (DKA) ili se, što je najrjeđe, otkrije prije pojave kliničkih simptoma.



Zbog nemogućnosti pohrane glukoze u stanice dolazi do kronično povišene razine glukoze u krvi, a stanice se nalaze u tzv. stanju gladovanja. Kada koncentracije prijeđe bubrežni prag za reapsorpciju glukoze dolazi do glukozurije i osmotske diureze što vodi u hipovolemiju. Uz gubitak tekućine, povećava se i osmolarnost krvi pa to zajedno izaziva prekomjerno žeđanje (polidipsiju), a posljedično tome i prekomjerno mokrenje (poliuriju). Poliurija se može manifestirati i kao nikturija pa kod djece koja su već usvojila higijenske navike, a počela su učestalo mokriti noću u krevet treba posumnjati na razvoj šećerne bolesti (6). Takav abnormalan metabolizam ugljikohidrata dovodi do povećane razgradnje masti i proteina zbog čega djeca oboljela od šećerne bolesti tip 1 gube na tjelesnoj masi i često imaju nizak BMI. Uz to, beta oksidacijom slobodnih masnih kiselina nastaju ketonska tijela koja mogu uzrokovati mučninu i povraćanje pa i to doprinosi gubitku na tjelesnoj masi. Njihovim nakupljanjem dolazi do ketonemije i ketonurije uz prisutan pad pH krvi pa se razvija metabolička acidoza (5). Upravo je to mehanizam nastanka DKA, akutne komplikacije šećerne bolesti tip 1 koja u dječjoj dobi i adolescenciji često bude inicijalna prezentacija bolesti. Uz nju, najčešće akutne komplikacije su hiperglikemija i hipoglikemija. Kronične komplikacije uključuju poremećaje rasta, psihijatrijske poremećaje i razvoj drugih autoimunih bolesti kao i vaskularne komplikacije koje se javljaju tek u kasnijoj životnoj dobi. U djece i adolescenata su kronične komplikacije rijetke i u tom periodu života je njihov nastanak i progresiju moguće spriječiti ili odgoditi intenziviranom inzulinskom terapijom, dobrom kontrolom glikemije, prepoznavanjem rizičnih čimbenika i redovitim pregledima (7).

Liječenje šećerne bolesti tip 1 podrazumijeva kontrolu glikemije primjenom inzulina. Vrsta i doze inzulina prilagođavaju se pojedinom bolesniku. Može se primjenjivati više puta dnevno supkutanim injekcijama ili pak putem inzulinske pumpe. Uz to, za dobro kontrolu bolesti potrebno je voditi računa o pravilnoj ishrani i redovitoj fizičkoj aktivnosti. Povrh svega bitno je

prema svakom bolesniku imati individualizirani pristup jer svako razvojno doba zahtijeva prilagođavanje terapije. Da bi sve navedeno bilo moguće bitna je edukacija bolesnika i njegove obitelji kao i pružanje psihološke potpore (8).

## **1.2. DIJABETIČNA KETOACIDOZA**

Akutno, po život opasno metaboličko stanje koje nastaje zbog apsolutnog ili relativnog nedostatka inzulina i lučenja kontraregulatornih hormona (glukagona, kortizola, hormona rasta i katekolamina) poznato je pod nazivom dijabetična ketoacidoza (DKA) kojom se prezentira 10 do 70% djece s nekim tipom šećerne bolesti (18). Biokemijski kriteriji za definiciju DKA jesu: razina glukoze u krvi viša od 11mmol/L, pH venske krvi manji od 7,3 ili vrijednost bikarbonata manja od 15 mmol/L i prisutna ketonemiju i ketonuriju (9).

Težina DKA procjenjuje se prema inicijalnoj vrijednosti pH pa je tako blaga ona s  $\text{pH} < 7,3$  ili bikarbonatima  $< 15 \text{ mmol/l}$ , umjerena s  $\text{pH} < 7,2$  ili bikarbonatima  $< 10 \text{ mmol/L}$ , a teška DKA ona s  $\text{pH} < 7,1$  ili bikarbonatima  $< 5 \text{ mmol/L}$  (9,10).

### **1.2.1. Epidemiologija**

DKA se može javiti kao prva manifestacija šećerne bolesti ili kao akutna komplikacija u bolesnika koji već boluju od šećerne bolesti. U jedne trećine bolesnika se javlja kao prva manifestacija, pogotovo u mlađe djece ( $< 5$  godina) i u obiteljima sa lošijim socioekonomskim statusom. Učestalost DKA varira ponajprije s obzirom na geografsku širinu, ali je u korelaciji sa regionalnom incidencijom šećerne bolesti tip 1 (9). Incidencija je tako u velikom rasponu od 12% do 80% (10). Kod djece sa već ranije postavljenom dijagnozom incidencija pojave DKA je oko 25%. Iako je udio šećerne bolesti tip 2 u djece znatno manji, svega 10%, i ona se može

prezentirati DKA. U tom slučaju incidencija je 5 do 25%. Težina DKA, koja se mjeri prema vrijednosti pH znatno je teža u tipu 1, ali je liječenje dugotrajnije u tipu 2 šećerne bolesti, vjerojatno zbog inzulinske rezistencije perifernih tkiva (11).

Uz već navedena dva, najčešći rizični čimbenici su etnička pripadnost, nedostatak zdravstvene skrbi, niži BMI, kasno postavljena dijagnoza šećerne bolesti, a time i odgođen početak liječenja i infekcije (9,11). Djeca koja već imaju postavljenu dijagnozu šećerne bolesti tip 1 u povećanom su riziku od razvoja DKA ako: su u povijesti već imali epizodu DKA, imaju lošu metaboličku kontrolu bolesti, se radi o djevojčicama u peripubertetskom razdoblju ili pak adolescenticama, je riječ o djeci sa psihičkim poremećajima prije svega poremećajima hranjenja, žive u nefunkcionalnim obiteljima, su propustili uzeti inzulin ili u slučaju da su nositelji inzulinske pumpe koja je iz nekoga razloga prestala isporučivati inzulin (9).

Iako je mortalitet djece s DKA manji od 1% ona je najčešći uzrok smrti djece sa šećernom bolesti tip 1. Mortalitet značajno raste, na čak 24-28%, s pojavnom edema mozga. On je najteža komplikacije DKA čija je incidencija 0,5-1%, a morbiditet 13-35% najčešće u vidu neurološki deficita (12). Studije su pokazale da postoji rizik od oštećenja dugoročne memorije čak i u djece s DKA koja nisu imala edem mozga.

Incidencija DKA i dalje je visoka unatoč kontinuiranom i značajnom poboljšanju njezinog liječenja (12).

### **1.2.2. Klinička slika**

Znakovi i simptomi DKA rezultat su hiperglikemije, acidoze, smanjenja volumena tekućine i elektrolitskog disbalansa.

Najčešći simptomi koji se javljaju kao posljedica hiperglikemije su poliurija koja nastaje kao posljedica osmotske diureze potaknute glukozom u urinu, zatim polidipsija, odnosno pojačano žeđanje koje se javlja kao rezultata povećanog gubitka mokraće i umor. Uz navedeno, mogu se javiti gubitak tjelesne mase, nikturija ili enureza, mučnina, povraćanje, bol u abdomenu. Oni se češće javljaju u starije djece i adolescenata. Kod dojenčad i mlađa djeca često još nemaju razvijene higijenske navike ili pak ne znaju izraziti svoje tegobe što ne znači nužno da nemaju polidipsiju i poliuriju. Pojava gljivičnog pelenskog osipa, gubitak tjelesne mase, pojačana iritabilnost ili gubitak energije kao posljedica dehidracije trebaju pobuditi sumnju u kliničara na mogući razvoj DKA (13,14).

Zbog razvijene metaboličke acidoze može se javiti Kussmaulovo disanje kao respiratorna kompenzacija, a zbog prisutnih ketonskih tijela, a jedno od njih je i aceton djeca mogu imati zadah na njega. Neurološke manifestacije kao što su letargija, pospanost pa sve do kome mogu se javiti i uglavnom su u korelaciji sa stupnjem acidoze (5,13).

Znakovi smanjenja intravaskularnog volumena su tahikardija, filiforman periferni puls, smanjen turgor kože, obložen jezik, podočnjaci. On nastaje zbog osmotske diureze, kao i zbog gubljenja tekućine povraćanjem ili nevidljivim gubicima hiperventilacijom. Gubitak tekućine teško je objektivno procijeniti jer treba uzeti u obzir da gubitak tjelesne mase, pad periferne vaskularne rezistencije, smanjenje srčane funkcije i hiperventilacija mogu ometati procjenu stupnja dehidracije. Iz tog razloga stupanj dehidracije određuje se s obzirom na težinu DKA (13,15,16).

Potrebno je naglasiti da se u djece mlađe od dvije godine klinička slika može znatno razlikovati od klasične. Simptomi i znakovi nerijetko su odsutni ili se teško razlikuju od simptoma i znakova drugih akutnih bolesti koje se često javljaju u toj dobi. Iz tog razloga DKA kao inicijalna prezentacija šećerne bolesti tip 1 kod njih je znatno je češća i teža. Smatra sa da

je tome pridonose i činjenice da su ona podložnija dehidraciji, acidozi i infekcijama, a imaju i smanjenu mogućnost metaboličke kompenzacije (14,17).

### **1.2.3. Dijagnoza**

Trenutno važeće ISPAD (engl. International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes) smjernice iz 2018. godine kao dijagnostičke kriterije za postavljanje dijagnoze DKA propisuju: razina glukoze u krvi viša od 11mmol/L, pH venske krvi manji od 7,3 ili vrijednost bikarbonata manju od 15 mmol/L i prisutnu ketonemiju ili ketonuriju (18).

Inicijalna procjena kliničkog stanja bolesnika kao i rizika za razvoj komplikacija uključuje mjerenje acidobaznog statusa (ABS), mjerenje ketona u krvi i urinu, procjenu neurološkog i volumnog statusa.

Težina DKA procjenjuje se prema stupnju acidoze, a njezini pokazatelji su venski pH i vrijednosti serumskih bikarbonata. Prema tome razlikuje se: blaga acidoza u kojoj je venski pH < 7,3 ili su bikarbonati < 15 mmol/L, umjerena u kojoj je pH 7,2 ili bikarbonati < 10 mmol/L i teška acidoza u kojoj je venski pH < 7,1 ili su bikarbonati < 5 mmol/L. Uz navedeno, u procjeni težine acidoze pomažu i pojava hiperventilacije ili Kussmaulovog disanja i parcijalni tlaka ugljičnog dioksida koji nastaju kao respiratorna kompenzacija metaboličke acidoze.

Kao najpreciznija metoda određivanja ketona u krvi koristi se mjerenje koncentracije beta – hidroksibutirata (BOHB) u krvi. Koncentracija BOHB kod djece s DKA iznose  $\geq 3$  mmol/L. Ketoni u urinu metoda je koja se koristi samo za dokazivanje prisutnosti ketona, ne i za procjenu stupnja ketoze jer može pokazivati lažno pozitivan nalaz „perzistentne“ ketoacidoze za vrijeme oporavka. Kao najbolji pokazatelj težine ketoze koristi se anionski zjap koji kod djece normalno iznosi  $12 \pm 2$  mmol/L, a kod djece s DKA u prosjeku  $30 \pm 3$  mmol/L (11,13).

Najbolji pokazatelj gubitka tekućine je razlika u tjelesnoj masi djeteta neposredno prije i nakon pojave simptoma. Kako su takvi podaci rijetki volumni status procjenjuje se na temelju količine urina, arterijskog tlaka, frekvencije srca i vrijednostima bubrežnih parametara. Povećanje koncentracije ureje i kreatinina odražava prerenalno zatajivanje bubrega zbog dehidracije i mogućnost razvoja akutne bubrežne ozljede. Prilikom dehidracije dolazi i do hemokonzentracije pa dolazi do relativnog porasta hemoglobina i hematokrita (13).

Od dodatnih pretraga treba izmjeriti koncentracije elektrolita u serumu. Zbog utjecaja hiperglikemije na koncentraciju natrija, ona može biti i povišena i snižena, ali je cjelokupna količina natrija u organizmu obično smanjena za 5-13 mmol/kg. Količina kalija u organizmu je isto obično smanjena za 3-6 mmol/kg, ali koncentracija je najčešće normalna ili povećana zbog prelaska kalija iz intracelularnog u ekstracelularni prostor. Nadoknada kalija je svejedno uglavnom potrebna u liječenju DKA jer terapija inzulinom i nadoknada tekućine smanjuju koncentraciju kalija u serumu. Prilikom detektiranog poremećaja koncentracije kalija treba snimiti elektrokardiogram zbog rane detekcije aritmija uzrokovanih hipo ili hiperkalijemijom (12).

#### **1.2.4. Liječenje**

Glavni ciljevi liječenja DKA su korekcija dehidracije intravenskom primjenom tekućina, primjena inzulina kako bi se korigirala hiperglikemija i ketoza, i korekcija elektrolitskih disbalansa nadoknadom elektrolita (19).

Rehidracija se vrši postepeno kroz 24-48 sati. Nadoknađuju se dnevne potrebe i procijenjeni gubitak tekućine. Prosječni gubitak tekućine kod djece s DKA je oko 70 mL/kg (u rasponu od 30 do 100 mL/kg) (19). Pretpostavlja se da djeca s blagom do umjerenom DKA izgube oko 5 do 7% tekućine, a ona s teškom 7 do 10%. Nadoknada započinje s primjenom

izotonične otopine (0,9% NaCl ili Ringerov laktat), 10 do 20 ml /kg intravenski u bolusu. Nakon što bolesnik postane hemodinamski stabilan nastavlja se intravenska primjena 0,45% ili 0,9% NaCl u prvim satima liječenja DKA (15,19,20). Nakon što razina glukoze u krvi padne ispod 16,6 mmol/L rehidracija se nastavlja mješavinom 5%-ne glukoze i 0,9% NaCl u omjeru 1:1. Dokazano je da ne postoji razlika u pojavnosti neuroloških posljedica kod bolesnika kod kojih je nadoknada tekućina išla brzo i onih kod kojih je bila spora kao ni između primjene 0,45 % ili 0,9% NaCl (21).

Terapija inzulinom treba započeti barem sat vremena nakon što je započela rehidracija kako bi se smanjio rizik od razvoja edema mozga. Započinje se intravenskom primjenom 0,05-0,1 I.J./kg/h. Smatra se da je inicijalna bolusna doza inzulina nepotrebna jer se primjenom inzulina intravenski brzo postigne stabilna serumska koncentracija inzulina (19,23). U slučajevima blage DKA ili kad intravenska primjena nije moguća, inzulin se inicijalno može primijeniti supkutano. U ostalih bolesnika na supkutanu primjenu inzulina prelazi se kad su zadovoljeni sljedeći uvjeti: anionski zjap je postao normalan ( $12 \pm 2$  mmol/L) ili je serumski BOHB  $\leq 1$  mmol/L, venski pH  $> 7,3$  ili serumski bikarbonati  $> 15$  mmol/L, glukoza u krvi  $< 11,1$  mmol/L i bolesnik tolerira unos na usta (19).

Za vrijeme korigiranja hiperglikemije tekućina se pomiče iz ekstracelularnog u intracelularni prostor pa bi iz tog razloga koncentracija natrija tijekom liječenja trebala rasti (za svaki pad glukoze od 5,5 mmol/L očekuje se da natrij naraste za 1,6 mmol/L). Ako se to ne dogodi treba redovno pratiti neurološki status djeteta jer je možda posrijedi edem mozga. Za razliku od toga, koncentracija kalija za vrijeme liječenja inzulinom pada zbog njegovog pomaka u intracelularni prostor. U sve djece i adolescenata s DKA postoji deficit kalija koji se kreće između 3 i 6 mmol/kg. Zbog toga je u svih bolesnika potrebna nadoknada kalija bez obzira na

koncentraciju kalija u serumu. Iznimku čine bolesnici u kojih postoji akutna bubrežna ozljeda. To kod većine zahtijeva nadoknadu kalija koja se započinje istodobno s početkom primjene inzulina. Nadoknada se vrši primjenom kombinacije kalijevog fosfata i kalijevog klorida.

Bikarbonati su kontraindicirani u liječenju DKA jer mogu smanjiti stimulirajući učinak acidemije na hiperventilaciju što potencijalno može dovesti do porasta parcijalnog tlaka ugljikovog dioksida u krvi. Također, primjena bikarbonata povezana je sa razvojem edema mozga, a njihova brza primjena može rezultirati hipokalijemijom.

Postojeći protokoli za nadoknadu tekućine i doziranje inzulina kod djece s DKA su korisni, ali trebaju se individualizirati s obzirom na kliničko stanje pojedinog djeteta. Također, da bi terapija bila što optimalnija treba redovito pratiti odgovor bolesnika na primijenjenu terapiju. Svakih sat vremena treba pratiti vitalne parametre, neurološki status, status tekućina, doze inzulina, razinu glukoze u krvi, a svakih 2-4 sata i druge laboratorijske parametre. Posebnu pažnju treba posvetiti znakovima i simptomima razvoja edema mozga kako bi se on pravovremeno prepoznao i počeo liječiti (19,21).

#### **1.2.5. Komplikacije**

Edem mozga najteža je komplikacija DKA koja se javlja se u 0,3-0,9 % djece i ima visoku stopu smrtnosti od čak 21 do 24%. Češće se javlja kod djece sa težim oblikom DKA i kod mlađe djece. U većini slučajeva simptomi edema mozga javljaju se 3-12 sati nakon početka liječenja. Nastaje kao posljedica oštećenja krvno-moždane barijere (vazogeni edem) i kao posljedica hipoperfuzije i ishemije mozga (citotoksični edem). Iako se ranije smatralo da nastaje kao posljedica intravenske nadoknade tekućine za vrijeme liječenja, novije studije su to odbacile. Danas se on povezuje s primjenom bikarbonata, visokim razinama ureje i kreatinina u serumu i nižim pCO<sub>2</sub> što govori u prilog teške kliničke slike DKA. Dijagnoza se postavlja na temelju



razvoja simptoma i znakova kao što su nastanak ili pogoršanje glavobolje, povraćanje, iritabilnost, agitiranost, letargija, pospanost, poremećaj stanja svijesti povišen krvni tlak, , bradikardija i inkontinencija neprikladna za dob. Dijagnoza se može potvrditi i CT-om mozga. Liječenje se provodi primjenom manitola u dozi 0,5-1 g/kg intravenski kroz 10-15 minuta, a slučaju da po primjeni manitola ne dođe do odgovora koristi se hipertonična (3%) otopina NaCl-a u dozi 2,5-5 ml/kg kroz 10-15 minuta (19).

Uz edem mozga kao komplikacije DKA navode se povišenje gušteračnih enzima, venska tromboza kao posljedica postavljanja centralnog venskog katetera, akutna bubrežna ozljeda kao posljedica prerrenalnog zatajivanja bubrega i razvoja tubularne nekroze, kognitivne promjene kao što su promjene u pamćenju, pažnji i kvocijentu inteligencije. Uz navedene, rijetko se mogu javiti i srčane aritmije zbog elektrolitskog disbalansa, edem pluća, intestinalna nekroza i akutni pankreatitis (11,19).

## **2. SVRHA RADA**

Za potrebe ovog diplomskog rada analizirani su podaci o djeci s DKA koja su liječena na Odjelu intenzivnog liječenja Klinike za pedijatriju KBC-a Rijeka u posljednjih 10 godina (2011.-2020.). DKA je stanje u djece koje se dobrom edukacijom može prevenirati. Iz tog razloga provedeno je istraživanje kako bi se uvidjelo kakve su karakteristike djece kod koje se ona najčešće javlja kako bi se saznalo kako i na koji dio populacije treba djelovati. Promatrane su demografske i kliničke karakteristike, laboratorijski parametri i ishodi liječenja koji su onda uspoređeni s već objavljenim radovima iz Hrvatske, Europe i svijeta.

### **3. ISPITANICI I METODE**

#### **3.1. ISPITANICI**

Ispitanici ove retrospektivne studije su djeca u dobi od 0 do 18 godina. Svi su bili hospitalizirani na Odjelu intenzivnog liječenja djece Klinike za pedijatriju KBC-a Rijeka u razdoblju od 1. siječnja 2011. do 31. prosinca 2020. Liječeni su zbog DKA koja je postavljena na temelju sljedećih kriterija:

1. hiperglikemija (vrijednost glukoze u krvi  $\geq 11$  mmol/L)
2. metabolička acidoza (pH venske krvi  $< 7,3$  ili vrijednosti serumskih bikarbonata  $< 15$  mmol/L)
3. ketoza (prisutnost ketona u krvi ili urinu).

#### **3.2. METODE PRIKUPLJANJA PODATAKA**

Podaci za istraživanje prikupljeni su retrospektivo iz Integriranog bolničkog informacijskog sustava (IBIS) i povijesti bolesti gore navedenih ispitanika. Izbrojen je ukupan broj djece s novootkrivenom šećernom bolesti, a za svakog ispitanika u promatranom razdoblju prikupljeni su:

- demografski podaci (dob, spol)
- mjesec hospitalizacije
- broj hospitalizacija u DKA
- tjelesna visina, tjelesna masa, BMI
- vrijeme provedeno na Odjelu intenzivnog liječenja (OIL)
- novootkrivena šećerna bolest ili od ranije poznata prilikom hospitalizacije
- posjedovanje inzulinske pumpe

- obiteljska anamneza
- simptomi i znakovi (poliurija, nikturija, polidipsija, gubitak na tjelesnoj masi, mučnina, povraćanje, gubitak apetita, bol u trbuhu, umor, zadah na aceton, Kussmaulovo disanje, frekvencija pulsa, stupanj dehidracije i stupanj svijesti)
- laboratorijski parametri (GUK, pH,  $\text{HCO}_3^-$ ,  $\text{pCO}_2$ , BE, leukociti, hemoglobin, HbA1c, ureja, kreatinin, natrij, kalij, ketoni, inzulin)
- prisutnost komorbiditeta (celijakija, autoimuni tireoiditis)
- komplikacije (edem mozga)

Stupanj svijesti definiran je AVPU skalom gdje A označava da je pacijent budan i pri svijesti (engl. alert), V da pacijent odgovara na poziv (engl. voice), P da pacijent odgovara na bolni podražaj (engl. pain) dok U označava da pacijent ne reagira ni na kakav podražaj (engl. unresponsive).

Vrijednosti GUK, pH,  $\text{HCO}_3^-$ ,  $\text{pCO}_2$  redovno su mjerene svaka dva sata za vrijeme boravka na OIL-u.

### **3.3. OBRADA REZULTATA**

Prikupljeni podaci za navedeno desetogodišnje razdoblje uneseni su u elektroničke tablice podataka putem računalnog programa Microsoft Office Excel 365.

Uz već navedeni računalni program, analiza podataka napravljena je i pomoću statističkog softwera JASP 0.14.1.0.

Nominalna i ordinalna mjerenja prikazani su kroz frekvencije (n) i proporcije (%), a numerička kroz prosječne vrijednosti i standardne devijacije. Pravilnost razdiobe testirana je Shapiro-Wilkovim testom. Razlika nominalnih mjerenja između skupina ispitanika testirana je

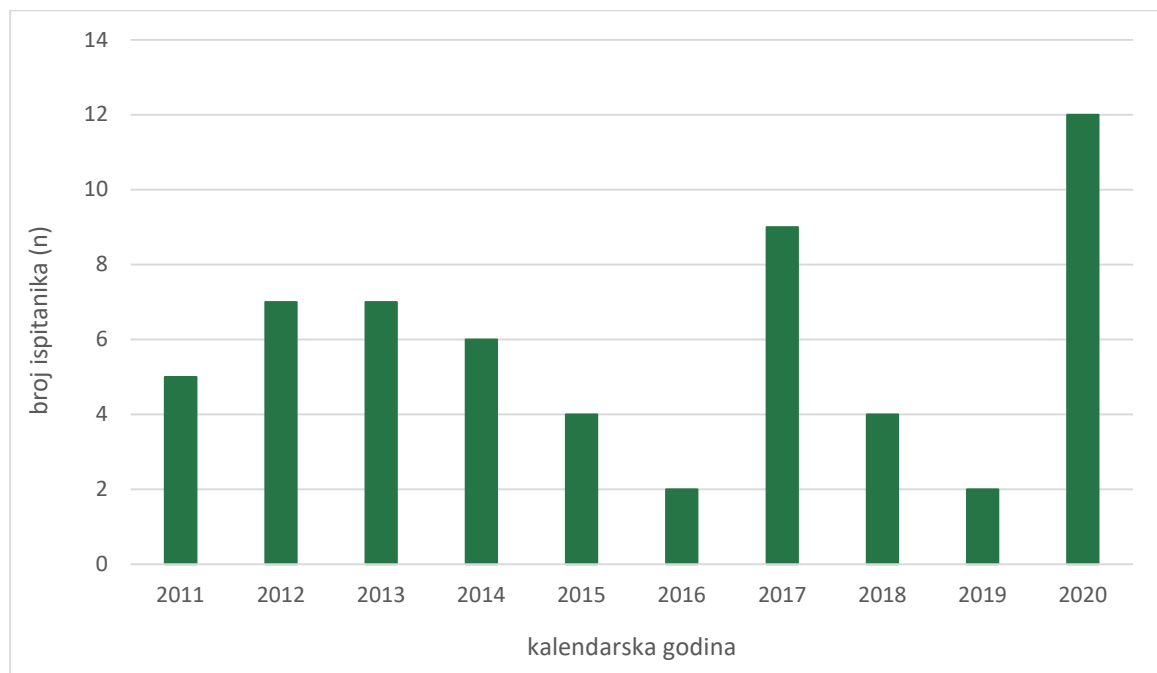
$\chi^2$  testom. Razlika numeričkih mjerenja među skupinama ispitanika s normalnom raspodjelom testirani su t-testom za nezavisne uzorke dok su oni s odstupanjem od normalne raspodjele testirani Mann-Whitney U testom.

Struktura promatranih varijabli u ovom radu prikazana je metodama grafičkog i tabelarnog prikazivanja statistički obrađenih podataka.

#### 4. REZULTATI

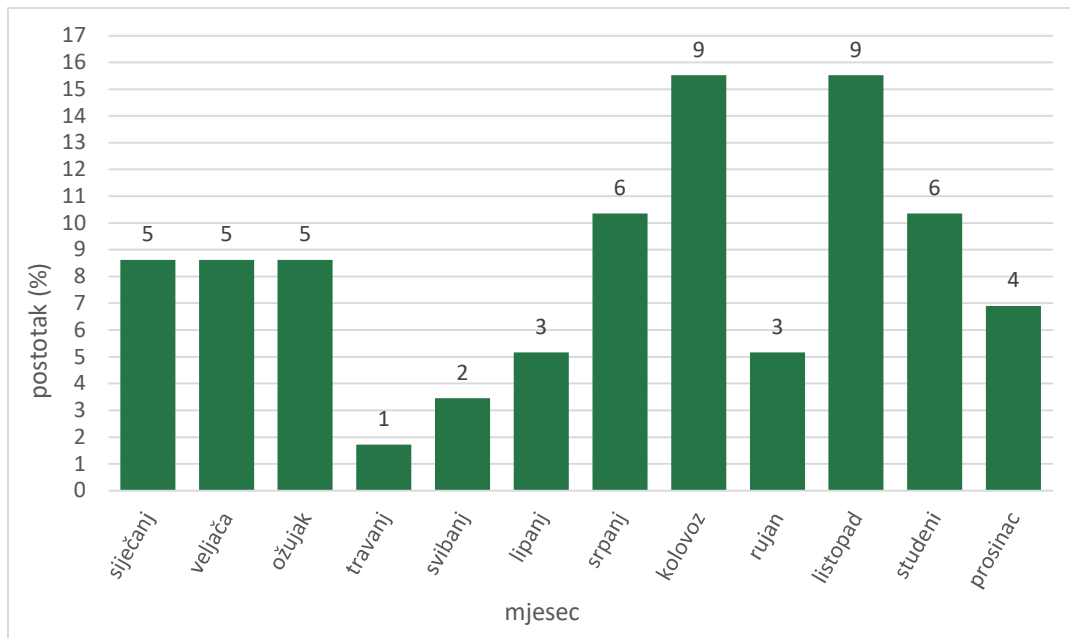
U razdoblju od 1. siječnja 2011. do 31. prosinca 2020. na Odjelu za intenzivno liječenje djece KBC-a Rijeka liječeno je ukupno 58 djece s dijagnozom DKA. Većina ispitanika (91,4%; 53) ima u povijesti bolesti zabilježenu samo jednu hospitalizaciju zbog DKA, a ostalih 8,6% (5) dvije ili više, maksimalno 27. Podaci u ovoj studiji odnose se na prvu hospitalizaciju ispitanika.

*Slika 1.* prikazuje raspodjelu broja ispitanika kroz razdoblje od 10 godina. Vidljivo je da je u 2020. najviše djece hospitalizirano zbog DKA, čak 20,7% (12).



*Slika 1. Raspodjela broja ispitanika (n=58) po kalendarskim godinama u razdoblju od 2011. do 2020. godine.*

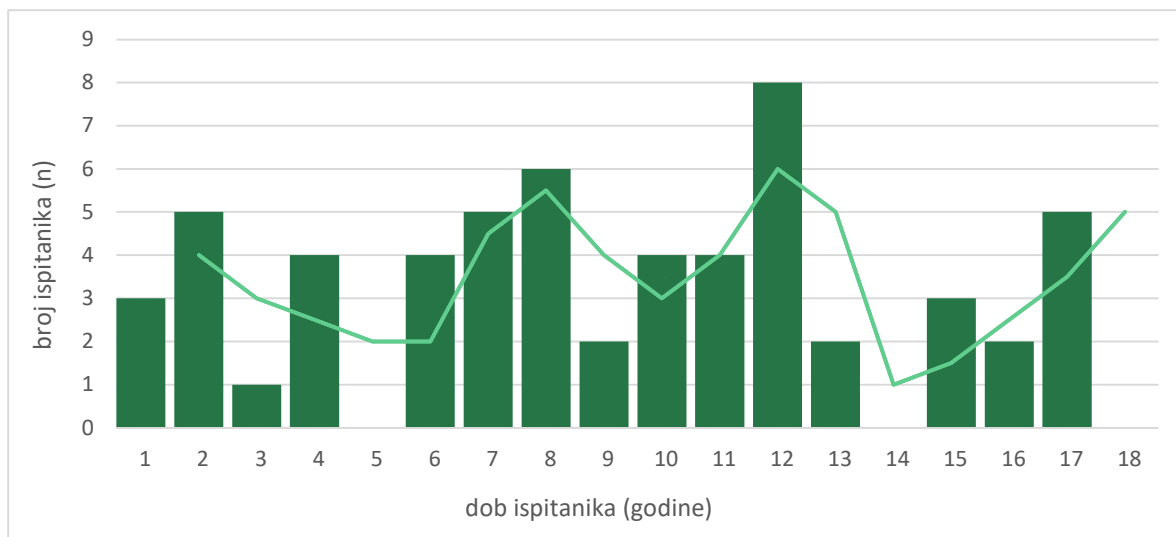
Promatrajući učestalost hospitalizacija tijekom godine uočava se da je u kolovozu i listopadu hospitalizirana trećina ispitanika (15,2% (9) po svakom mjesecu), dok je najmanji broj hospitaliziranih ispitanika u travnju, svega 1,7% (1) (Slika 2.).



Slika 2. Udio hospitalizacija prema mjesecima u godini; nad stupcima apsolutan broj hospitalizirane djece u pojedinom mjesecu.

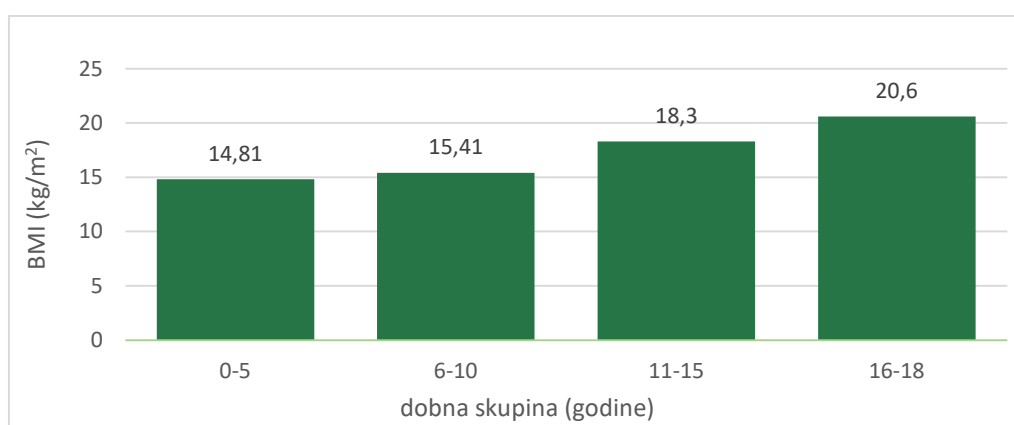
Omjer djevojčica i dječaka je 1:1, točno 50% (29) liječene djece su djevojčice, a ostalih 50% (29) dječaci.

Analizom raspodjele ispitanika po starosnim skupinama u rasponu 0-5 godina je 22,4% (13) ispitanika, u rasponu 6-10 godina je 36,2% (21), 11-15 godina 29,3% (17), a u rasponu 16-18 godina svega 12,1% (7) ispitanika. Slika 3. prikazuje broj ispitanika po godinama života. Prosječna dob djece hospitalizirane zbog DKA u ovom istraživanju je  $9,05 \pm 4,75$  godina.



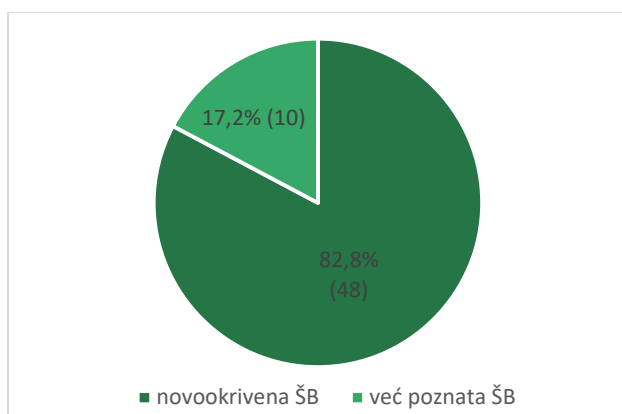
Slika 3. Raspodjela ispitanika (n=58) s DKA prema dobi; DKA – dijabetična ketoacidoza.

Prosječna tjelesna masa ispitanika je 34,04 kg sa standardnom devijacijom od 18,41 kg. Prosječna je pak visina 49 ispitanika za koje postoje podaci u dokumentaciji 138,05 cm sa standardnom devijacijom od 26,83 cm. Prosječan BMI za navedenih 49 ispitanika za koje postoje podaci i o tjelesnoj masi i tjelesnoj visini je 16,81 kg/m<sup>2</sup>. Ako se BMI promatra u određenim dobnim skupinama (Slika 4.) tada je BMI u ispitanika starosti 0-5 godina 14,81 kg/m<sup>2</sup>, u onih 6-10 godina 15,41 kg/m<sup>2</sup>, u skupini 11-15 godina iznosi 18,30 kg/m<sup>2</sup>, a u skupini 16-18 je 20,60 kg/m<sup>2</sup>.



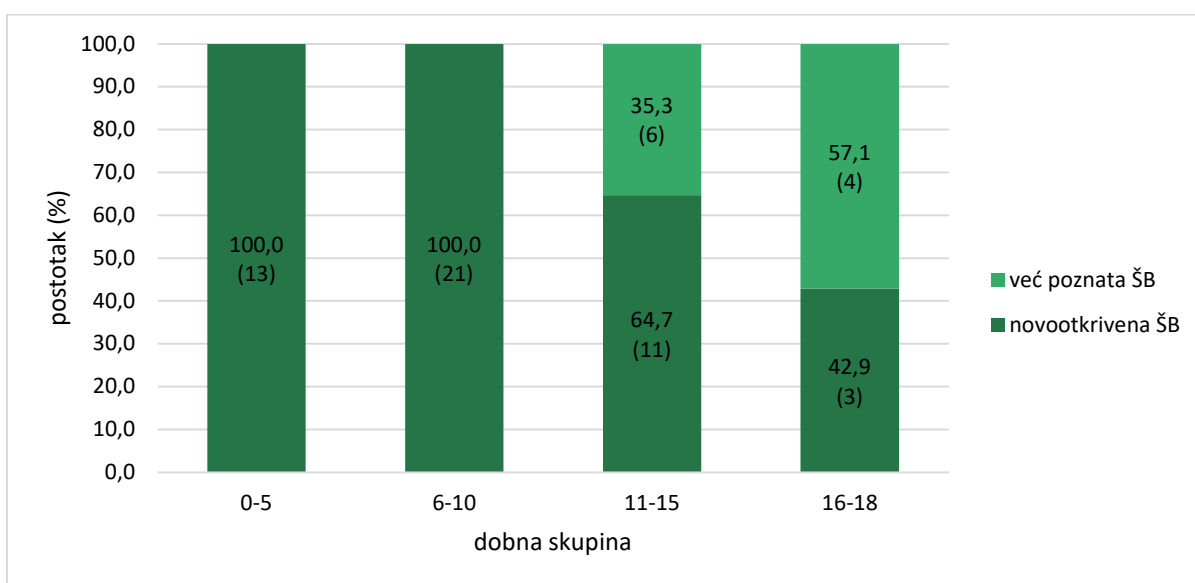
Slika 4. Prosječne vrijednosti BMI-a ispitanika s DKA prema dobnim skupinama; BMI – body mass index, DKA – dijabetična ketoacidoza.

U analiziranom periodu hospitalizirano je ukupno 185 djece s novootkrivenom šećernom bolešću, a njih čak 48 (25,9%) prezentiralo se s DKA. Tih 48 djece čini čak 82,8% ispitanika ove studije, a ostalih 17,2% (10) imaju od ranije postavljenu dijagnozu dijabetesa tip I (Slika 5.).



Slika 5. Raspodjela ispitanika (n=58) s DKA obzirom na vrijeme postavljanja dijagnoze šećerne bolesti; ŠB – šećerna bolest, DKA – dijabetična ketoacidoza.

Uočeno je da svi ispitanici (100,0%; 34/34) mlađi od 10 godina nisu imali poznatu dijagnozu šećerne bolesti prije pojave DKA, dok je u dobnoj skupini 11-15 godina udio takvih ispitanika 64,7% (11/17). U dobnoj skupini 16-18 godina samo njih 42,9% (3/7) imaju novootkrivenu šećernu bolest (Slika 6.).



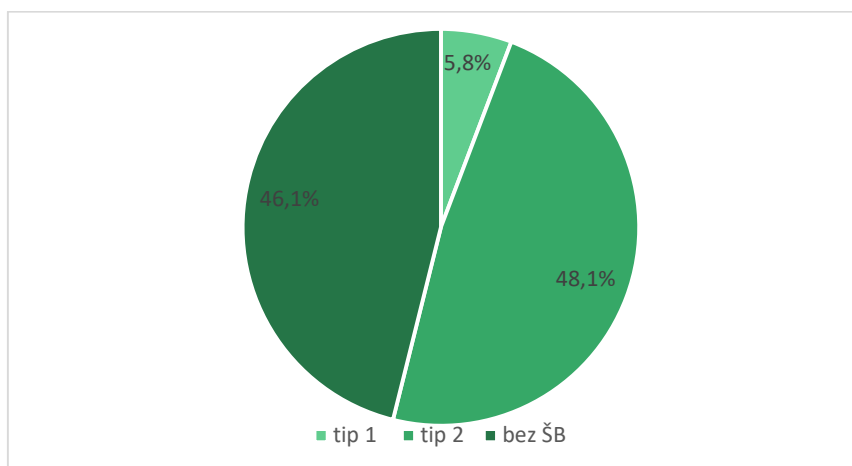
Slika 6. Raspodjela novootkrivene i od ranije poznate ŠB po dobnim skupinama u djece s DKA; u zagradama apsolutan broj ispitanika; ŠB – šećerna bolest, DKA – dijabetična ketoacidoza.



Od 10 ispitanika koji od ranije imaju postavljenu dijagnozu ŠB čak 50% (5) su nositelji inzulinske pumpe, svi u dobnoj skupini 11-15 godina.

Medijan sati koje je 40 ispitanika za koje postoje podaci provelo na OIL-u je 22,5 sata, a maksimalan broj sati je 300 kod jednog ispitanika. Prosječno vrijeme boravka djece s razvojem edema mozga je 42 sata, a onih bez razvoja komplikacija 22 sata. Vrijeme hospitalizacije ispitanika s novootkrivenom šećernom bolesti u prosjeku je 28,72 sata dok je kod onih s već dijagnosticiranom šećernom bolesti 22 sata.

Podaci o pojavnosti šećerne bolesti u obitelji ispitanika postoje u 52 proučavane povijesti bolesti. U 48,1% (25) slučajeva radi se o šećernoj bolesti tip 2, u 5,8% (3) o tipu 1, a 46,1% (24) ima negativnu obiteljsku anamnezu na pojavnost šećerne bolesti (Slika 7.).



Slika 7. Udio tipova ŠB u obiteljskoj anamnezi u djece s DKA; ŠB – šećerna bolest, DKA – dijabetična ketoacidoza.

Polidipsija i poliurija su dva najčešća simptoma koji su zabilježeni u preko 70% ispitanika prilikom prijema, dok je mučninu i bol u trbuhu imalo manje od 30% djece. U Tablici 1. prikazani su i ostali simptomi DKA prema učestalosti javljanja kod ispitanika prilikom prijema u bolnicu.

Tablica 1. Učestalost simptoma u djece s DKA pri prijemu u bolnicu; DKA – dijabetična ketoacidoza.

| SIMPTOM             | n  | %    |
|---------------------|----|------|
| POLIDIPSIJA         | 43 | 74,1 |
| POLIURIJA           | 41 | 70,7 |
| KUSSMAULOVO DISANJE | 33 | 56,9 |
| GUBITAK NA TT       | 29 | 50,0 |
| UMOR                | 29 | 50,0 |
| POVRAĆANJE          | 25 | 43,1 |
| ZADAH ZA ACETON     | 24 | 41,4 |
| GUBITAK APETITA     | 23 | 39,7 |
| NIKTURIJA           | 23 | 39,7 |
| BOL U TRBUHU        | 17 | 29,3 |
| MUČNINA             | 9  | 15,5 |

n – broj ispitanika, % - postotak, TT- tjelesna težina

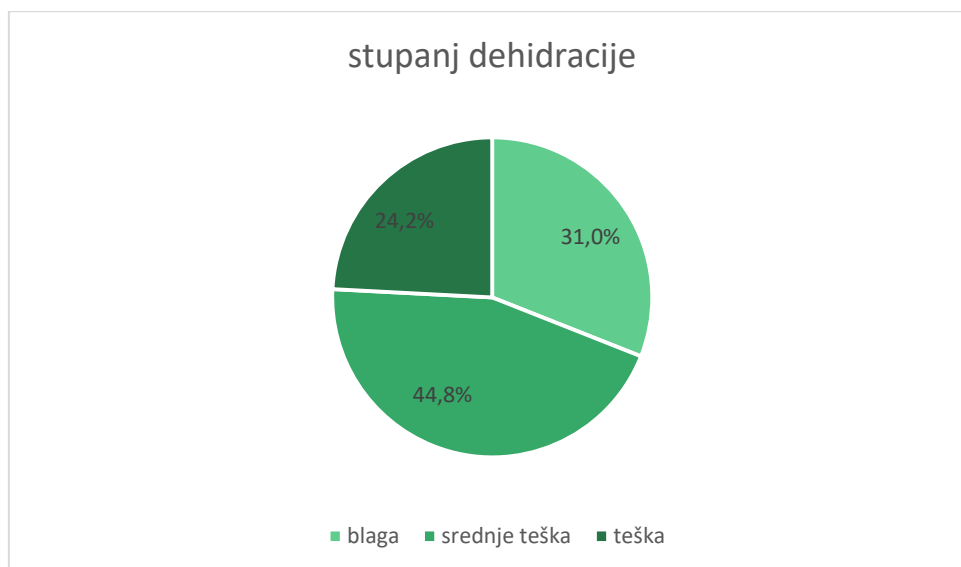
U *Tablici 2.* prikazana je pak učestalost simptoma DKA kod skupine ispitanika sa od ranije poznatom šećernom bolesti i onih sa tek otkrivenom šećernom bolesti. Polidipsija, poliurija, gubitak na tjelesnoj masi i umor se znatno češće javljaju u skupini ispitanika s novootkrivenom šećernom bolesti, dok se povraćanje i mučnina pak češće javljaju kod ispitanika sa već poznatom šećernom bolesti. Za ostale simptome ne postoji statistički značajna razlika u pojavnosti između navedene dvije skupine.

Tablica 2. Učestalost i podjela simptoma pri prijemu u bolnicu kod ispitanika sa DKA s već poznatom i novootkrivenom ŠB; DKA – dijabetična ketoacidoza, ŠB – šećerna bolest.

| SIMPTOM             | već poznata ŠB |      | novootkrivena ŠB |      | $\chi^2$ | p      |
|---------------------|----------------|------|------------------|------|----------|--------|
|                     | n              | %    | n                | %    |          |        |
| POLIDIPSIJA         | 0              | 0,0  | 43               | 89,6 | 34,64    | <0,001 |
| POLIURIJA           | 1              | 10,0 | 40               | 83,3 | 21,48    | <0,001 |
| KUSSMAULOVO DISANJE | 8              | 80,0 | 25               | 52,1 | 2,63     | 0,105  |
| GUBITAK NA TT       | 0              | 0,0  | 29               | 60,4 | 12,08    | <0,001 |
| UMOR                | 2              | 20,0 | 27               | 56,3 | 4,35     | 0,037  |
| POVRAĆANJE          | 9              | 90,0 | 16               | 33,3 | 10,84    | <0,001 |
| ZADAH NA ACETON     | 5              | 50,0 | 19               | 39,6 | 0,37     | 0,543  |
| GUBITAK APETITA     | 0              | 0,0  | 23               | 47,9 | 7,94     | 0,005  |
| NIKTURIJA           | 0              | 0,0  | 23               | 47,9 | 7,94     | 0,005  |
| BOL U TRBUHU        | 5              | 50,0 | 12               | 25,0 | 2,50     | 0,114  |
| MUČNINA             | 5              | 50,0 | 4                | 8,3  | 10,96    | <0,001 |

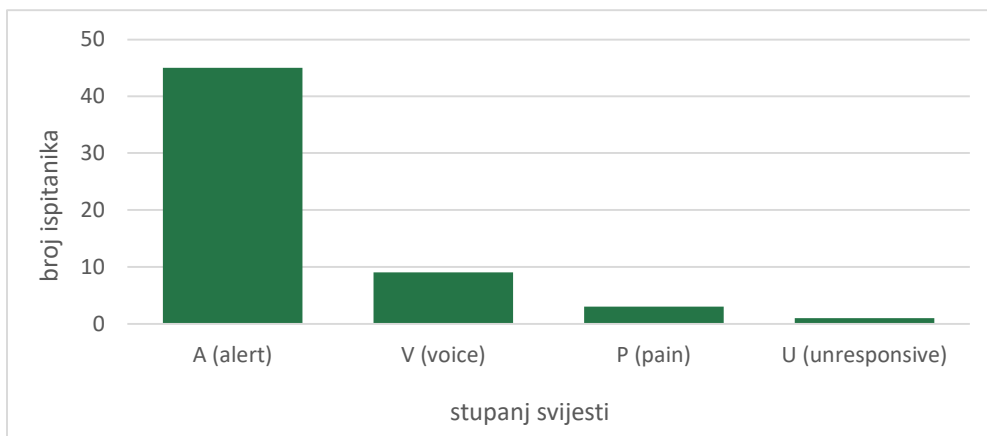
ŠB – šećerna bolest; n – broj ispitanika; % - postotak;  $\chi^2$  -  $\chi^2$  test; p – p-vrijednost; TT- tjelesna težina

Pri prijemu 31,0% (18) ispitanika bilo je blago dehidrirano, gotovo polovina, njih 44,8% (26) srednje teško dehidrirano, a ostalih 24,2% (14) teško dehidrirano (*Slika 8.*).



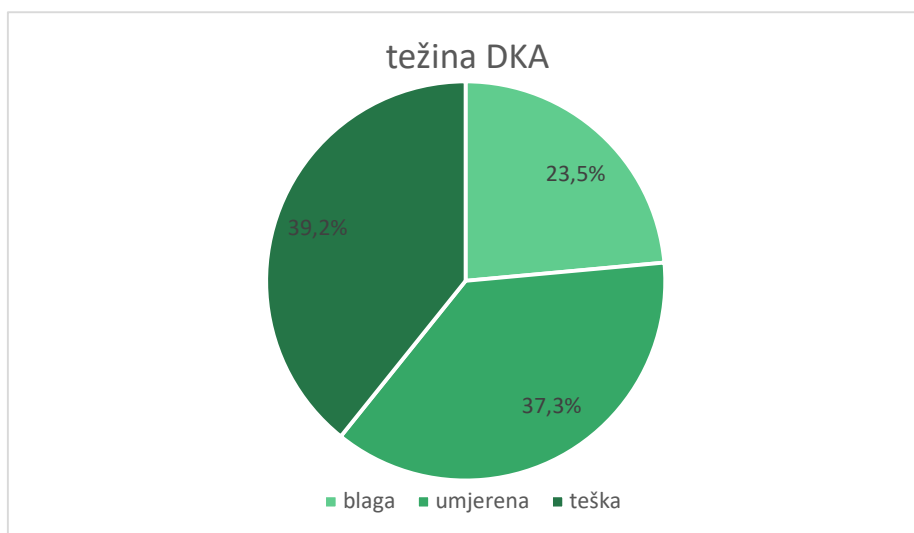
*Slika 8. Raspodjela djece s DKA prema stupnju dehidracije; DKA – dijabetična ketoacidoza.*

Definirajući stupanj svijesti prema AVPU skali, budnih i svjesnih ispitanika pri prijemu bilo je 77,6% (45), onih koji su odgovarali na poziv 15,5% (9), onih koji su odgovarali tek na bol 5,2% (3), a onih koji nisu odgovarali ni na kakav podražaj 1,7% (1) (*Slika 9.*). Udio ispitanika sa poremećajem svijesti među onima s novootkrivenom šećernom bolesti je 22,9%, dok je među onima koji već od ranije imaju postavljenu dijagnozu 20,0%. Ta razlika nije statistički značajna ( $\chi^2= 0,04;p=0,841$ ).



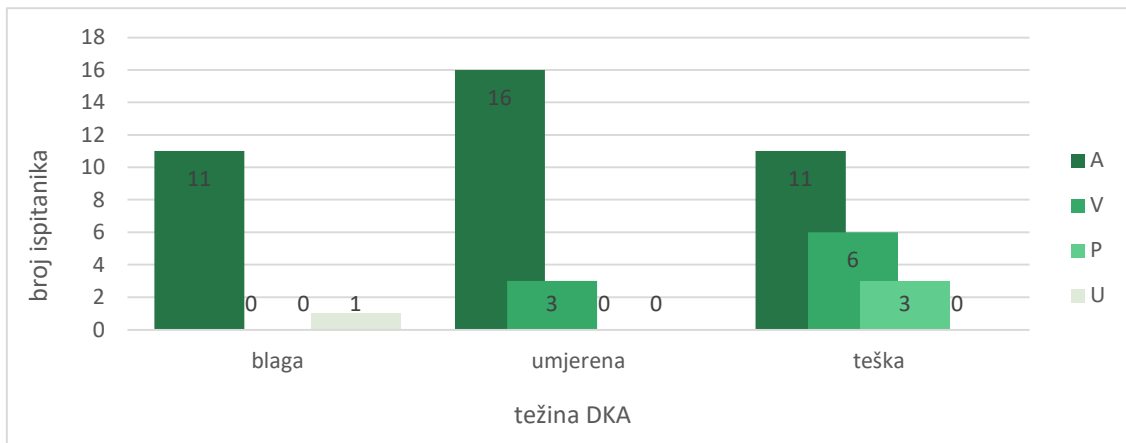
Slika 9. Stupanj svijesti ispitanika s DKA pri prijemu; DKA – dijabetična ketoacidoza.

U ovoj studiji 23,5% ispitanika ima blagu, 37,% umjerenu, a tešku DKA ima najveći dio ispitanika, 39,2% (Slika 10.).



Slika 10. Težina DKA u djece kod prijema na OIL; DKA – dijabetična ketoacidoza, OIL – odjel intenzivnog liječenja

Slika 11. prikazuje odnos težine DKA i poremećaja svijesti. 45% ispitanika s teškom DKA ima poremećaj svijesti, od čega njih 6 odgovara već na poziv, a troje tek na bolni podražaj. Gotovo su svi ispitanici s blagom DKA uredne svijesti, izuzev jednog koji je prema AVPU skali U - bez svijesti.



Slika 11. Odnos težine DKA i stanja svijesti u djece zaprimljene na OIL; DKA – dijabetična ketoacidoza, OIL – odjel intenzivnog liječenja

Laboratorijski parametri pri prijemu u bolnicu vidljivi su u *Tablici 3*. Uspoređujući s referentnim vrijednostima vidljivo je da je glukoza znatno viša dok su pH, vrijednosti bikarbonata, parcijalnog tlaka ugljikovog dioksida i eksces baza sniženi. Vrijednosti leukocita iznad su gornje granice. Udio glikoziliranog hemoglobina dvostruko je viši od dopuštenog. Ostali laboratorijski parametri u granicama su normale.

Tablica 3. Laboratorijski parametri pri prijemu u djece s DKA; DKA – dijabetična ketoacidoza.

|   | n  | srednja vrijednost | standardna devijacija | referentna vrijednost |
|---|----|--------------------|-----------------------|-----------------------|
| <b>GUK (mmol/L)</b>                         | 58 | 25,05              | 8,85                  | 3,3-5,5               |
| <b>pH</b>                                   | 51 | 7,11               | 0,18                  | 7,35-7,45             |
| <b>HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> (mmol/L)</b> | 51 | 4,70               | 4,33                  | 21-28                 |
| <b>pCO<sub>2</sub> (kPa)</b>                | 51 | 2,68               | 3,05                  | 4,5-6,2               |
| <b>BE (mmol/L)</b>                          | 57 | - 20,67            | 7,11                  | (-4)-(+2)             |
| <b>leukociti, x10<sup>9</sup>/L</b>         | 57 | 15,10              | 10,86                 | 4,4-1,6               |
| <b>hemoglobin (g/L)</b>                     | 57 | 143,05             | 13,74                 | 121-145               |
| <b>HbA1c (%)</b>                            | 56 | 12,10              | 2,21                  | <6                    |
| <b>ureja (mmol/L)</b>                       | 55 | 5,10               | 2,93                  | 1,8-6,4               |
| <b>kreatinin, μmol/L</b>                    | 55 | 54,00              | 27,27                 | 35-104                |
| <b>Na<sup>+</sup> (mmol/L)</b>              | 57 | 132,25             | 4,28                  | 134-144               |
| <b>K<sup>+</sup> (mmol/L)</b>               | 57 | 4,20               | 0,67                  | 3,3-4,6               |
| <b>ketoni (mmol/L)</b>                      | 6  | 4,90               | 2,20                  | <0,02                 |
| <b>inzulin (pmol/L)</b>                     | 34 | 2,05               | 2,29                  | 17,8-173              |

n – broj ispitanika; GUK – glukoza u krvi; HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> - koncentracija bikarbonata; pCO<sub>2</sub> - parcijalni tlak ugljičnog dioksida; BE – eksces baza; HbA1c - glikozilirani hemoglobin; Na<sup>+</sup> - natrija; K<sup>+</sup> - kalij

Ne postoji statistički značajna razlika između vrijednosti glukoze pri prijemu između ispitanika s već poznatom i tek otkrivenom šećernom bolesti (W=252,0; p=0,805). Vrijednost pH i bikarbonata viša je u ispitanika s već poznatom šećernom bolesti, ali ni ta razlika nije statistički značajna (t=- 0,559, p=0,578; W=125,0, p=0,059). Za razliku od navedenog, parcijalni tlak ugljičnog dioksida znatno je niži kod ispitanika sa već poznatom šećernom bolesti (W=111,0; p=0,027). Također, postoji statistički značajna razlika u vrijednosti leukocita između navedene dvije grupe; kod ispitanika sa već poznatom šećernom bolesti ona je 22,65 x10<sup>9</sup>/L, dok je u drugoj skupini 14,60 x10<sup>9</sup>/L (W= 128,5; p=0,026). Postoji glikoliziranog hemoglobina u krvi također se statistički značajno razlikuju – vrijednost je 1,63 puta veća u skupini ispitanika s novootkrivenom šećernom bolesti (W=395,0; p=0,083) .

Bubrežni parametri također su statistički značajno viši u ispitanika s već poznatom šećernom bolesti (ureja:  $W=114,5$ ,  $p=0,016$ ; kreatinin:  $W=97,5$ ,  $p=0,006$ ) kao i vrijednosti natrija i kalija ( $Na^+$ :  $W=128,5$ ,  $p=0,025$ ;  $K^+$ :  $t=-2,71$ ,  $p=0,009$ ). Uz to vidljivo je da je ureja u skupini ispitanika s već poznatom šećernom bolesti iznad gornje granice, a natrij u ispitanika s novootkrivenom šećernom bolesti ispod donje granice referentnih vrijednosti.

Tablica 4. Laboratorijski parametri pri prijemu u bolnicu kod ispitanika s DKA sa već poznatom i novootkrivenom ŠB; DKA – dijabetična ketoacidoza, ŠB – šećerna bolest.

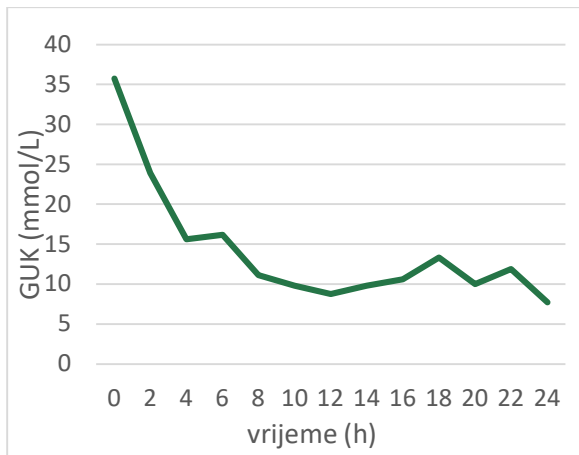
| laboratorijski parametar                 | već poznata ŠB |                    |                       | novootkrivena ŠB |                    |                       | T-test/ Mann Whitney U test |        | referentna vrijednost |
|--|----------------|--------------------|-----------------------|------------------|--------------------|-----------------------|-----------------------------|--------|-----------------------|
|  | n              | srednja vrijednost | standardna devijacija | n                | srednja vrijednost | standardna devijacija | T/W                         | p      |                       |
| GUK, mmol/L**                            | 10             | 24,13              | 9,62                  | 48               | 25,62              | 8,77                  | 252,0                       | 0,805  | 3,3-5,5               |
| pH*                                      | 10             | 7,13               | 0,10                  | 41               | 7,12               | 0,134                 | -0,559                      | 0,578  | 7,35-7,45             |
| HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> , mmol/L** | 10             | 7,25               | 3,61                  | 41               | 5,80               | 4,48                  | 125,0                       | 0,059  | 21-28                 |
| pCO <sub>2</sub> , kPa**                 | 10             | 2,80               | 0,82                  | 41               | 2,65               | 3,38                  | 111,0                       | 0,027  | 4,5-6,2               |
| BE, mmol/L**                             | 10             | -18,10             | -6,69                 | 47               | -21,22             | -7,14                 | 173,0                       | 0,197  | (-4)-(+2)             |
| leukociti, x10 <sup>9</sup> /L**         | 10             | 22,62              | 18,02                 | 47               | 16,14              | 8,00                  | 128,5                       | 0,026  | 4,4-11,6              |
| hemoglobin, g/L*                         | 10             | 136,20             | 15,86                 | 47               | 144,51             | 12,98                 | 1,77                        | 0,083  | 121-145               |
| HbA1c, %**                               | 9              | 8,47               | 1,70                  | 47               | 12,38              | 1,67                  | 395,0                       | <0,001 | <6                    |
| ureja, mmol/L**                          | 10             | 7,97               | 4,90                  | 45               | 5,12               | 2,03                  | 114,5                       | 0,016  | 1,8-6,4               |
| kreatinin, μmol/L**                      | 10             | 82,60              | 30,23                 | 45               | 53,51              | 23,85                 | 97,5                        | 0,006  | 35-104                |
| Na <sup>+</sup> , mmol/L**               | 10             | 134,50             | 1,78                  | 47               | 131,77             | 4,51                  | 128,5                       | 0,025  | 134-144               |
| K <sup>+</sup> , mmol/L*                 | 10             | 4,80               | 0,74                  | 47               | 4,2                | 0,61                  | -2,71                       | 0,009  | 3,3-4,6               |
| ketoni, mmol/L*                          | 1              | 7,00               | -                     | 5                | 3,82               | 1,98                  | -                           | -      | <0,02                 |
| inzulin, pmol/L**                        | 0              | -                  | -                     | 34               | 2,85               | 2,29                  | -                           | -      | 17,8-173              |

\* T-test

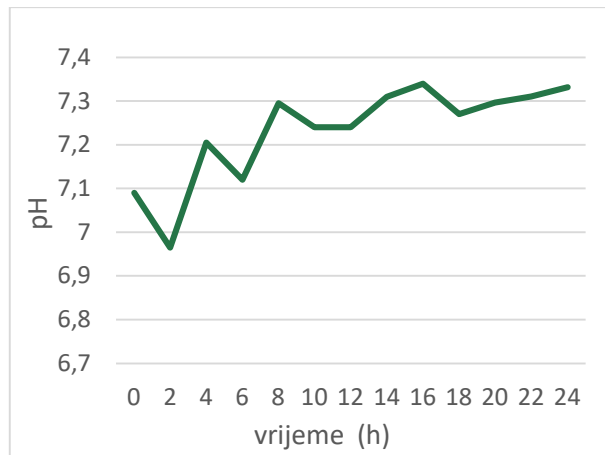
\*\* razdioba vrijednosti odstupa od normale, razlika testirana Mann-Whitney U testom  
 ŠB – šećerna bolest; N – broj ispitanika; GUK – glukoza u krvi; HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> - koncentracija bikarbonata; pCO<sub>2</sub> - parcijalni tlak ugljičnog dioksida; BE – eksces baza; HbA1c - glikozilirani hemoglobin; Na<sup>+</sup> - natrija; K<sup>+</sup> - kalij



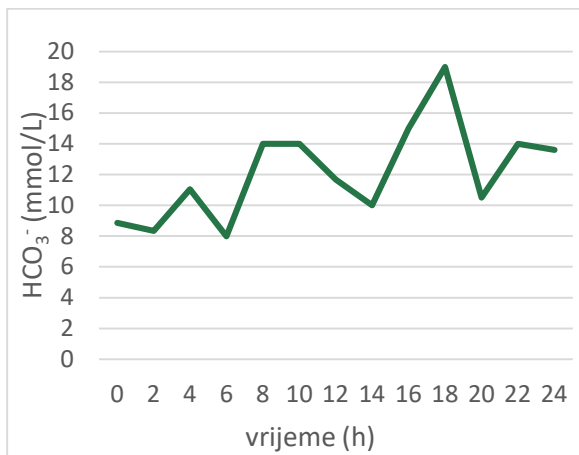
Slika 12. prikazuje grafove na kojima su vidljive promjene koncentracije glukoze, pH vrijednosti, bikarbonata i parcijalnog tlaka ugljikovog dioksida kroz prva 24 sata hospitalizacije. GUK kroz vrijeme pada, a ostala tri parametra rastu. Vidljiv je nagli porast parcijalnog tlaka ugljikovog dioksida u 16. satu, a zatim u 18. satu nagli porast bikarbonata, a posljedično tome i porast pH vrijednosti



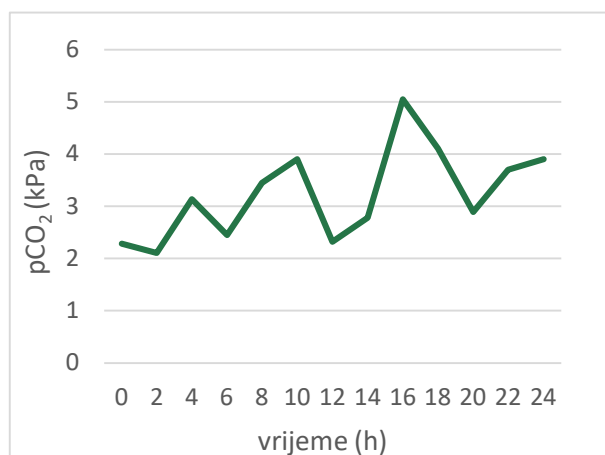
a.



b.



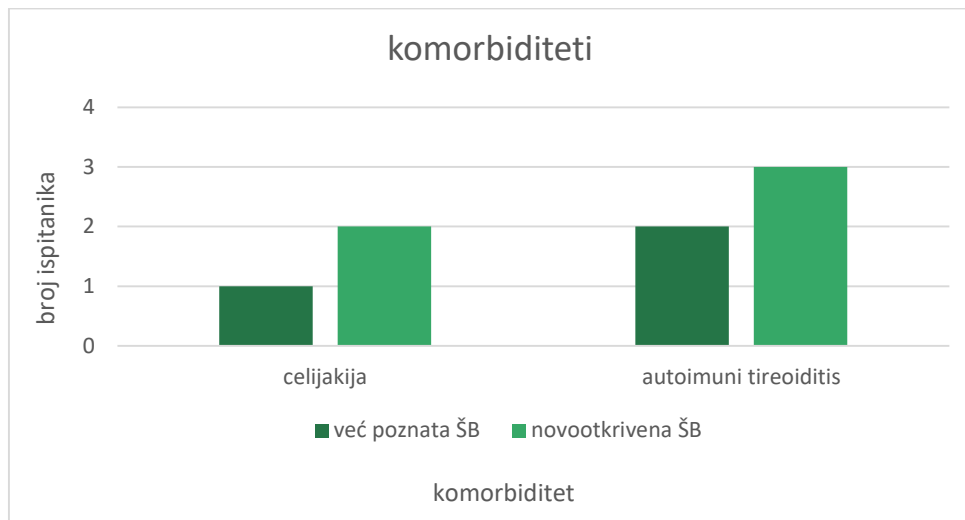
c.



d.

Slika 12. Prikaz promjene a. koncentracije glukoze u krvi, b. pH vrijednosti, c. koncentracije bikarbonata, d. parcijalnog tlaka ugljikovog dioksida kroz prva 24 sata hospitalizacije djece s DKA; DKA – dijabetična ketoacidoza, GUK – glukoza u krvi, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> - koncentracija bikarbonata, pCO<sub>2</sub> – parcijalni tlak ugljikovog dioksida.

Ukupno troje ispitanika (5,2%) uz šećernu bolest tip I ima razvijenu i celijakiju, a od toga dvoje ispitanika ima novootkrivenu šećernu bolest. Autoimuni tireoiditis ima ukupno pet ispitanika (8,6%) od čega je troje novodijagnosticiranih sa šećernom bolesti.



Slika 13. Prisutnost komorbiditeta u ispitanika s DKA; ŠB – šećerna bolest, DKA – dijabetična ketoacidoza.

Od 58 ispitanika ove studije kod četvero (6,9%) se razvio edem mozga, a jedan je slučaj (1,7%) imao i smrtni ishod. Ukupni mortalitet ispitanika s edemom mozga je 25%.

## 5. RASPRAVA

U ovoj retrospektivnoj studiji prikazani su demografski podaci, klinička obilježja i laboratorijski parametri 58 djece oboljele od DKA u desetogodišnjem razdoblju, od 1. siječnja 2011. do 31. prosinca 2020. na Odjelu intenzivnog liječenja djece Klinike za pedijatriju KBC-a Rijeka. U analiziranom periodu hospitalizirano je 185 djece s novootkrivenom šećernom bolesti od kojih se čak 48 prezentiralo s DKA. Iz toga proizlazi da je incidencija u promatranom razdoblju 25,9% što znači da se svako četvrto dijete s novootkrivenom šećernom bolesti prezentira s DKA. U istraživanju koje su proveli Mamdouh Hassan i suradnici, a radi se o istraživanju karakteristika djece sa šećernom bolesti do predškolske dobi, spominje se da je udio bolesnika kojima je prva manifestacija bolesti bila DKA 71% (24). S druge strane, Stipančić i suradnici proveli su slično istraživanje, ali su ispitanici bili stari do 15 godina. U tom istraživanju udio bolesnika koji su razvili DKA kao prvu manifestaciju bolesti je 36,4% (25). Podatke slične ovoj pokazala je i njemačka studija u kojoj je udio DKA u novootkrivenoj šećernoj bolesti bio 26,3% (26).

Čak 12 slučajeva DKA u ovoj studiji zabilježeno je u 2020. godini, u vrijeme pandemije COVID-19. U prilog tome da je pojavnost DKA veća u vrijeme pandemije govori i nekoliko do sad objavljenih istraživanja (27-32). Kao razlozi navode se teža dostupnost medicinske skrbi, minoriziranje ili pak negiranje simptoma od strane roditelja. Iako su sve navedeno tek nagađanja o patofiziološkim mehanizmima povezanosti veće učestalosti DKA i COVID-19, točan razlog tek treba utvrditi.

Poznato je da je infekcija rizični čimbenik za razvoj DKA. Analizom pojavnosti DKA kroz mjesec u godini primijećeno je da se najčešće javlja u kolovozu i listopadu. Upravo su to razdoblja najčešće pojavnosti prehlade u djece (33). Neu i suradnici prikazali su međutim da

ne postoji statistički značajna razlika između pojavnosti DKA ljeti i zimi iako je incidencija novootkrivene šećerne bolesti tip 1 viša zimi (26).

Uspoređivanjem ispitanika prema spolu utvrđeno je da ne postoji razlika u pojavnosti; 50% ispitanika činile su djevojčice, a 50% dječaci. Sličnu raspodjelu prema spolu prikazao je i Razavi sa suradnicima gdje su djevojčice činile 56%, a dječaci 44% ispitanika (34). Prosječna dob ispitanika u ovoj studiji je  $9,05 \pm 4,75$  godina. Da se DKA najčešće javlja u predpubertetske djece potvrdila je i već ranije objavljena hrvatska studija gdje je prosjek godina ispitanika bio  $9,6 \pm 5$  godina (4). U istraživanju Lopesa i suradnika djeca su pak bila nešto starija, u prosjeku 11,8 godina (35). Prosječna vrijednost BMI-a je  $16,81 \text{ kg/m}^2$  što govori da su ispitanici u prosjeku umjereno pothranjeni. Kad se ispitanici promatraju u dobnim skupinama vidi se da su oni do 10 godina starosti teško pothranjeni, oni 11-15 godina blago pothranjeni, a najstariji ispitanici, oni 16-18 godina imaju prema BMI-u normalnu tjelesnu masu.

U ovoj studiji čak 82,8% ispitanika čine oni kojima je šećerna bolest tip 1 dijagnosticirana prilikom hospitalizacije zbog DKA, a ostalih 17,2% su ispitanici sa od ranije postavljenom dijagnozom. U dvije ranije objavljene studije, jedna brazilska, a druga američka, udio novootkrivene šećerne bolesti među bolesnicima s DKA znatno je niži, 59,6% odnosno 51,7% (35,36). U brazilskoj studiji se također spominje da su ispitanici s novootkrivenom šećernom bolesti bili mlađi (35). Isto je dokazano i u ovoj studiji - svi ispitanici mlađi od 10 godina imali su DKA kao prvu manifestaciju šećerne bolesti. Svi ispitanici ove studije koji od ranije boluju od šećerne bolesti, a razvili su DKA su stariji od 10 godina. To je očekivano jer je adolescencija doba lošije metaboličke kontrole bolesti iz nekoliko razloga. Adolescenti su slabije suradljivi, ne pridržavaju se balansirane prehrane i preporuka o samozbrinjavanju bolesti jer se ne žele razlikovati od svojih vršnjaka. Lošijoj metaboličkoj kontroli bolesti pridonose i hormonalne promjene koje dovode do inzulinske rezistencije. Njih 50% nositelji su inzulinske pumpe čiji

neispravan rad, a posljedično tome i neispravno isporučivanje inzulina može dovesti do razvoja DKA. Mbugua i suradnici ovdje navedene čimbenike, ranije spomenute infekcije i propušteno davanje inzulinske terapije, navode kao dva najčešća rizična faktora za razvoj DKA (36). Kako bi se spriječile ponovne epizode DKA, djecu s već dijagnosticiranom šećernom bolesti, ali i osobe koje brinu o njima treba ponovno educirati o zbrinjavanju šećerne bolesti.

Liječenje djece s DKA provodi se prema ISPAD smjernicama prema kojima je preporučeno hospitalizirati djecu na OIL- u ako imaju tešku DKA ili su u povećanom riziku za razvoj edema mozga. Prednost hospitalizacije djece s DKA na OIL-u je što se u svakom trenutku mogu monitorirati vitalni parametri, kontrolirati laboratorijski nalazi i pratiti klinički i neurološki status djeteta. Posljednje navedeno je najbitnije kako bi se na vrijeme uočili simptomi i znakovi razvoja edema mozga; najrjeđe, ali najteže i po život opasne komplikacije DKA u djece koja za sobom može ostaviti teške neurološke posljedice. U desetogodišnjem razdoblju u kojem je ova studija provedena ukupno je četvero djece razvilo edem mozga što čini 6,9% ispitanika. Jedno od njih je umrlo pa je mortalitet nakon razvoja edema mozga u ovoj studiji 25%. U istraživanju Markića i suradnika edem mozga razvilo je 2,4% ispitanika, a Lopesa i suradnika 5,7% (4,35). U oba navedena istraživanja broj ispitanika je približno isti kao i u ovoj studiji pa se relativno visoka incidencija razvoja edema mozga može pripisati malom broju ispitanika. Djeca kod koje se razvio edem mozga prosječno su na OIL-u boravila 42 sata što je 20 sati dulje od djece bez razvoja komplikacija. U ranije objavljenoj literaturi spominje se da je prosječan boravak djece s novootkrivenom šećerenom bolesti dulji nego onih sa već od ranije poznatom i iznosi 50 sati (35). Isti podatak dobiven je i ovim istraživanjem u kojem je jasno da su djeca s novootkrivenom šećernom bolesti u prosjeku 6,72 sata dulje hospitalizirana na OIL-u.

Postojanje šećerne bolesti u obitelji znači u pravilu i veću razinu edukacije o samoj bolesti i njezinu liječenju, ali i pravovremeno prepoznavanje simptoma bolesti u djece ili pak pojavu

hiperglikemije kod već dijagnosticiranih. Ta pretpostavka potvrđena je istraživanjem koje su proveli Stipančić i suradnici u kojoj je dokazano da je mogućnost za razvoj DKA kao prve prezentacije šećerne bolesti 2,4 puta manja kod ispitanika koji imaju pozitivnu obiteljsku anamnezu na pojavnost šećerne bolesti tip 1 (25). Demir i suradnici i Markić sa suradnicima pokazali su pak da obiteljska anamneza ne utječe statistički značajno na razvoj DKA (34,38), a isti podaci dobiveni su i ovom studijom. U ovom istraživanju samo se kod 5,8% ispitanika u povijesti bolesti pronalazi podatak o postojanju šećerne bolesti tip 1 u obitelji, dok je udio šećerne bolesti tip 2 u obiteljskoj anamnezi 48,1%.

Prilikom javljanja u bolnicu 70,7% ispitanika imalo je poliuriju, 74,1% posljedično tome polidipsiju, a povraćanje je bilo prisutno kod 43,1% ispitanika. Sve to, uz prisutnu visoku razinu glukoze u krvi (u prosjeku  $25,05 \pm 8,85$  mmol/L) dovelo je do srednje teške ili teške dehidracije u čak 69% ispitanika, a u ranije objavljenoj hrvatskoj studiji udio srednje teško i teško dehidrirane djece bio je čak 95% (4). Poznato je da je procjena stupnja dehidracije vrlo subjektivna, a kako je ona bitno obilježje DKA dogovoreno je da se dehidracija procjenjuje prema težini DKA koja se objektivno mjeri prema vrijednosti pH. Tako se smatra da su djeca s blagom DKA blago, ona sa umjerenom DKA srednje teško dehidrirana, a ona s teškom DKA teško dehidrirana. Prema prikupljenim podacima u ovoj studiji blago dehidrirane djece je 31%, a one teško dehidrirane 24,2%. Prema upravo navedenom kriteriju zapravo je samo 23,5% blago, a čak 39,2% teško dehidrirano.

Najčešći simptomi, koji su ujedno i statistički značajno češći u skupini ispitanika ove studije kojima je šećerna bolest dijagnosticirana prilikom hospitalizacije u DKA su polidipsija, poliurija, gubitak na tjelesnoj masi i umor. U skupini bolesnika koji već imaju postavljenu dijagnozu šećerne bolesti najčešće se javljalo Kussmaulovo disanje, ali razlika nije statistički značajna između navedene dvije skupine. Drugi najčešći simptom je povraćanje koje je uz mučninu

statistički značajno češće u toj skupini ispitanika. Rezultate kao i ovdje navedene prikazali su u svojem istraživanju i Lopes i suradnici (35). Bitno je simptome šećerne bolesti prepoznati na vrijeme kako bi se ona pravovremeno dijagnosticirala i mogla adekvatno nadzirati i liječiti. Uz to, time se smanjuje mogućnost pojave prvenstveno akutnih komplikacija, prije sve DKA koja može biti i životno ugrožavajuća. U prilog tome da je edukacija opće populacije izuzetno važna govori i talijansko istraživanje kojim je dokazano da je incidencija DKA u novootkrivenoj šećernoj bolesti pala za 65,5% u osam godina provođenja preventivnog programa ranog prepoznavanja šećerne bolesti u djece starosti od 6 do 14 godina (39).

22,4% ispitanika ove studije je pri dolasku u bolnicu bilo poremećenog stanja svijesti među kojima je najviše somnolentnih. To je gotovo dvostruko manje nego u studiji koju su proveli Markić i suradnici (41,5%) (4). Dubina poremećaja stanja svijesti korelira sa težinom DKA tako da je čak 45% ispitanika s teškom DKA bilo poremećenog stanja svijesti. Od njih, 30% odazivalo se već na poziv, a 15% tek na bolni podražaj. Jedan ispitanik koji je u bolnicu dovezen bez svijesti prema prvim nalazima acidobaznog statusa imao je blagu DKA i do tada nije imao dijagnosticiranu šećernu bolest. Razlika u stupnju svijesti između ispitanika s novootkrivenom šećernom bolesti i onih već ranije dijagnosticiranih nije statistički značajna. I u ranije objavljenom istraživanju prikazan je veći udio ispitanika s poremećajem svijesti u skupini novootkrivene šećerne bolesti, ali također razlika nije bila statistički značajna (35).

Jayashree i suradnici objavili su kako je 41% ispitanika tijekom hospitalizacije razvilo hipokalijemiju (39). Već spomenuta studija Lopesa i suradnika, kao i studija Lonea i suradnika dokazale su da je pojavnost hipokalijemije statistički značajno češća u bolesnika bez ranije postavljene dijagnoze šećerne bolesti (35,41). U ovoj studiji inicijalna prosječna vrijednost kalija bila je  $4,20 \pm 0,67$  mmol/L. Niti u jednoj skupini ispitanika nije došlo do razvoja

hipokalijemije, štoviše skupina sa već od ranije poznatom šećernom bolesti prosječnu vrijednost kalija ima iznad gornje granice referentnih vrijednosti.

Svi ispitanici ove studije imaju povišen postotak glikoziliranog hemoglobina u krvi, u prosjeku  $12,1 \pm 2,2$  %. Prosječni udio HbA1c u istraživanju provedenom u Egiptu, ali sa ispitanicima samo do šest godina starosti bio je  $8,2 \pm 1,5\%$  (24). U ovom istraživanju on je 1,46 puta veći u djece s novootkrivenom šećernom bolesti ( $12,4 \pm 1,7\%$ ) nego u onih koji već koriste inzulin ( $8,5 \pm 1,7\%$ ). Lopes i suradnici također su pokazali da je udio HbA1c statistički značajno veći u tek otkrivenih bolesnika (35).

Zbog spomenute visoke incidencije DKA, stanja koje može biti životno ugrožavajuće neizmjerljivo je važno raditi na njezinoj prevenciji. Kako je ona kod velikog udjela djece prva manifestacija šećerne bolesti treba redovito provoditi edukaciju opće populacije o prednostima ranog prepoznavanja bolesti. S druge strane, već dijagnosticirane bolesnike također treba educirati o simptomima hiper ili pak hipoglikemije i načinima doziranja inzulina kako bi se postigla što bolja samokontrola bolesti. Pošto incidencija šećerne bolesti u djece i adolescenata u porastu, svakako treba raditi preventivne programe o zdravom načinu života i njegovim prednostima.



## 6. ZAKLJUČCI

- 1) Udio bolesnika s DKA među bolesnicima s novootkrivenom šećernom bolesti tip 1 u ovom istraživanju iznosi 26%.
- 2) U 83% hospitaliziranih bolesnika DKA je bila inicijalna prezentacija novootkrivene šećerne bolesti tip 1, a 17% bolesnika je od ranije bolovalo od šećerne bolesti tip 1.
- 3) Većina bolesnika (91%) je imala samo jednu epizodu DKA.
- 4) Najveći broj bolesnika (39%) prezentirao se teškom DKA.
- 5) Poliurija, polidipsija i povraćanje tri su najčešća simptoma ispitanika ove studije.
- 6) Umjereno ili teško dehidrirano je bilo 69% bolesnika pri prijemu u bolnicu.
- 7) Edem mozga kao komplikaciju DKA razvilo je četvero bolesnika od kojih je jedan završio smrtnim ishodom.
- 8) Potrebna je dobra edukacija opće populacije, bolesnika i obitelji oboljelih od šećerne bolesti kako bi se prevenirao razvoj DKA i tako smanjila njezina incidencija.

## 7. SAŽETAK

Dijabetična ketoacidoza (DKA) je akutna, po život opasna komplikacija šećerne bolesti.

**Cilj:** cilj ovog diplomskog rada je utvrditi demografske podatke, klinička obilježja i laboratorijske parametre bolesnika koji su zbog razvoja DKA zahtijevali intenzivno liječenje.

**Materijali i metode:** retrospektivno je analizirana medicinska dokumentacija 58 djece u razdoblju od 1. siječnja 2011. do 31. prosinca 2020. na Odjelu za intenzivno liječenje djece KBC-a Rijeka.

**Rezultati:** udio bolesnika s DKA među bolesnicima s novootkrivenom šećernom bolesti tip 1 u ovom istraživanju iznosi 26%. U 83% hospitaliziranih bolesnika DKA je bila inicijalna prezentacija šećerne bolesti tip 1. 91% ispitanika imalo je samo jednu epizodu DKA. Najveći udio bolesnika (39%) prezentirao se teškom DKA. Poliurija, polidipsija i povraćanje tri su najčešća simptoma ispitanika ove studije. 69% bolesnika pri prijemu u bolnicu bilo je umjereno teško ili teško dehidrirano. Edem mozga kao komplikaciju DKA razvilo je četvero bolesnika od kojih je jedan završio smrtnim ishodom.

**Zaključak:** potrebna je dobra edukacija opće populacije, bolesnika i obitelji oboljelih od šećerne bolesti kako bi se prevenirao razvoj DKA i tako smanjila njezina incidencija.

## 8. SUMMARY

Diabetic ketoacidosis (DKA) is an acute, life-threatening complication of diabetes.

**Aim:** the aim of this graduate thesis is to determine demographic data, clinical features and laboratory parameters of patients who required intensive treatment due to the development of DKA.

**Materials and methods:** the medical documentation of 58 children hospitalized at the Department of Intensive Care of Children of the Clinical Hospital Center Rijeka in the period from January 1, 2011 to December 31 2020 was retrospectively analyzed.

**Results:** the proportion of patients with DKA among patients with newly diagnosed type 1 diabetes in this study is 26%. In 83% of hospitalized patients DKA was an initial presentation of type 1 diabetes. 91% of patients had only one episode of DKA. The largest proportion of patients (39%) presented with severe DKA. Polyuria, polydipsia, and vomiting are the three most common symptoms of patients in this study. 69% of patients were moderate or severely dehydrated prior to hospital admission. Four patients developed cerebral edema as a complication of DKA, one of whom died.

**Conclusion:** good education of the general population, patients and families of diabetics is needed in order to prevent the development of DKA and thus reduce its incidence.

## 9. LITERATURA

1. Severinski S, Butorac Ahel I, Božinović I. Tip 1 šećerna bolest u dječjoj dobi. *Medicina Fluminensis*. 2016. 52(4):467-76.
2. Levitsky ALL, Misra M. Epidemiology , presentation , and diagnosis of type 1 diabetes mellitus in children and adolescents. Uptodate [Internet]. 2019;1–26. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com), preuzeto: 25.5.2021.
3. Craig ME, Hattersley A, Donaghue KC. Definition, epidemiology and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2009; 12: 3-12.
4. Burcul I, Arambasic N, Polic B, Kovacevic T, Bartulovic I, Catipovic Ardalic, et al. Characteristics of Children with Diabetic Ketoacidosis Treated in Pediatric Intensive Care Unit: Two-Center Cross-Sectional Study in Croatia. *Medicina (Kaunas)*. 2019; 55(7): 362.
5. Mardešić D. i suradnici. *Pedijatrija*, 8. izdanje. Zagreb: Školska knjiga; 2016.
6. Hamilton H, Knudsen G, Vaina CL, Smith M, Paul SP. Children and young people with diabetes: recognition and management. *Br J Nurs*. 2017; 26(6): 340-7.
7. Levitsky LL, Misra M. Complications and screening in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. Uptodate [Internet]. 2015;1–14. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com), preuzeto 25.5.2021.
8. Levitsky\_LL, Misra M. Overview of the management of type 1 diabetes mellitus in children and adolescents, Uptodate [Internet]. 2020. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com), preuzeto 10.6.2021.
9. Wolfsdorf J, Craig ME, Daneman D, Dunger D, Edge J, Lee W, et al. Diabetic ketoacidosis in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2009; 12: 118-33.

10. von Oettingen J, Wolfsdorf J, Feldman HA, Rhodes ET. Use of serum bicarbonate to substitute for venous pH in new-onset diabetes. Uptodate [Internet]. 2015; 136:e371, [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com), preuzeto 25.5.2021.
11. Olivieri L, Chasm R. Diabetic ketoacidosis in the pediatric emergency department. Emerg Med Clin North Am. 2013; 31(3): 755-73.
12. Bialo SR, Agrawal S, Boney CM, Quintos JB. Rare complications of pediatric diabetic ketoacidosis. World J Diabetes. 2015; 6(1): 167-74.
13. George S Jeha, Morey W Haymond. Clinical features and diagnosis of diabetic ketoacidosis in children. Uptodate [Internet]. 2016;1–19. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com), preuzeto: 26.5.2021.
14. Usher-Smith JA, Thompson MJ, Sharp SJ, Walter FM. Factors associated with the presence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of diabetes in children and young adults: a systematic review. BMJ. 2011; 343:d4092.
15. Koves IH, Neutze J, Donath S, Lee W, Werther GA, Barnett P, et al. The accuracy of clinical assessment of dehydration during diabetic ketoacidosis in childhood. Diabetes Care. 2004; 27(10): 2485-7.
16. Ugale J, Mata A, Meert KL, Sarnaik AP. Measured degree of dehydration in children and adolescents with type 1 diabetic ketoacidosis. Pediatr Crit Care Med. 2012; 13(2): e103-7.
17. 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. Diabet Med. 2013; 30(11): 1360-6.

18. Wolfsdorf JI, Glaser N, Agus M, Fritsch M, Hanas R, Rewers A, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes*. 2018; 19(27) :155-77.
19. Glaser N, Wolfsdorf IJ, Randolph AG. Diabetic ketoacidosis in children: Treatment and complications. *Uptodate* [Internet]. 2021. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com), preuzeto: 26.5.2021.
20. Sottosanti M, Morrison GC, Singh RN, Sharma AP, Fraser DD, Alawi K, et al. Dehydration in children with diabetic ketoacidosis: a prospective study. *Arch Dis Child*. 2012; 97(2): 96-100.
21. Wolfsdorf JI, Allgrove, J, Craig ME, Edge, J, Glaser N, Jain V, et al. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatric Diabetes*, 2014; 15(S20), 154–79.
22. Kuppermann N, Ghetti S, Schunk JE, Stoner MJ, Rewers A, McManemy JK, et al. Clinical Trial of Fluid Infusion Rates for Pediatric Diabetic Ketoacidosis. *N Engl J Med*. 2018; 378(24): 2275-87.
23. 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(11): 1470-7.
24. Hassan MM, Arafa N, Abdou M, Hussein O. Characteristics of diabetes diagnosis and control in toddlers and preschoolers from families with limited resources: A single center experience. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020; 159:107966.
25. Stipancic G, Sepec MP, Sabolic LL, Radica A, Skrabic V, Severinski S, et al. Clinical characteristics at presentation of type 1 diabetes mellitus in children younger than 15 years in Croatia. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2011; 24(9-10): 665-70.

26. Neu A, Willasch A, Eehalt S, Hub R, Ranke MB; DIARY Group Baden-Wuerttemberg. Ketoacidosis at onset of type 1 diabetes mellitus in children--frequency and clinical presentation. *Pediatr Diabetes*. 2003; 4(2): 77-81.
27. Salmi H, Heinonen S, Hästbacka J, Lääperi M, Rautiainen P, Miettinen PJ, et al. New-onset type 1 diabetes in Finnish children during the COVID-19 pandemic. *Arch Dis Child*. 2021; 27:archdischild-2020-321220.
28. Kamrath C, Rosenbauer J, Tittel SR, Warncke K, Hirtz R, Denzer C, et al. Frequency of Autoantibody-Negative Type 1 Diabetes in Children, Adolescents, and Young Adults During the First Wave of the COVID-19 Pandemic in Germany. *Diabetes Care*. 2021; 14:dc202791.
29. Alonso GT, Murphy C, Pyle L, Thomas S, Ohman-Hanson R, Rewers A. Increased Prevalence of Diabetic Ketoacidosis Among Colorado Children at Diagnosis of Type 1 Diabetes During the COVID-19 Pandemic Lockdown Resolves After Reopening. *Diabetes Technol Ther*. [Internet]. 5.5.2021. [citirano 31.5.2021]. Dostupno na: [https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/dia.2021.0062?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/dia.2021.0062?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed)
30. Alonso GT, Ebekozi O, Gallagher MP, Rompicherla S, Lyons SK, Choudhary A, et al. Diabetic ketoacidosis drives COVID-19 related hospitalizations in children with type 1 diabetes. *J Diabetes*. [Internet]. 14.4.2021. [citirano 31.5.2121]. Dostupno na: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1753-0407.13184>
31. Alaqeel A, Aljuraibah F, Alsuhaibani M, Huneif M, Alsaheel A, Dubayee MA, et al. The Impact of COVID-19 Pandemic Lockdown on the Incidence of New-Onset Type 1 Diabetes and Ketoacidosis Among Saudi Children. *Front Endocrinol (Lausanne)*.

[Internet]. 1.4.2021. [citirano 31.5.2021]. Dostupno na:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8049603/>

32. Ng SM, Woodger K, Regan F, et al. Presentation of newly diagnosed type 1 diabetes in children and young people during COVID-19: a national UK survey. *BMJ Paediatrics*. 2020; 4:e000884
33. Diane E Pappas. The common cold in children: Clinical features and diagnosis. Uptodate [Internet]. 2020, [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com), preuzeto: 26.5.2021.
34. Razavi Z, Maher S, Fredmal J. Comparison of subcutaneous insulin aspart and intravenous regular insulin for the treatment of mild and moderate diabetic ketoacidosis in pediatric patients. *Endocrine*. 2018; 61(2):267-74.
35. Lopes CL, Pinheiro PP, Barberena LS, Eckert GU. Diabetic ketoacidosis in a pediatric intensive care unit. *J Pediatr (Rio J)*. 2017; 93(2): 179-84.
36. Ghetti S, Kuppermann N, Rewers A, Myers SR, Schunk JE, Stoner MJ, et al. Cognitive Function Following Diabetic Ketoacidosis in Children With New-Onset or Previously Diagnosed Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2020; 43(11): 2768-75.
37. Mbugua PK, Otieno CF, Kayima JK, Amayo AA, McLigeyo SO. Diabetic ketoacidosis: clinical presentation and precipitating factors at Kenyatta National Hospital, Nairobi. *East Afr Med J*. 2005; 82(12) :S191-6.
38. Demir F, Günöz H, Saka N, Darendeliler F, Bundak R, Baş F, et al. Epidemiologic Features of Type 1 Diabetic Patients between 0 and 18 Years of Age in İstanbul City. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2015; 7(1): 49-56.
39. Vanelli M, Chiari G, Ghizzoni L, Costi G, Giacalone T, Chiarelli F. Effectiveness of a prevention program for diabetic ketoacidosis in children. An 8-year study in schools and private practices. *Diabetes Care*. 1999; 22(1): 7-9.



40. Jayashree M, Williams V, Iyer R. Fluid Therapy For Pediatric Patients With Diabetic Ketoacidosis: Current Perspectives. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2019; 12:2355-61.
41. Lone SW, Siddiqui EU, Muhammed F, Atta I, Ibrahim MN, Raza J. Frequency, clinical characteristics and outcome of diabetic ketoacidosis in children with type-1 diabetes at a tertiary care hospital. *J Pak Med Assoc.* 2010; 60(9): 725-9.

## **10. ŽIVOTOPIS**

Lucija Matko rođena je u Karlovcu, 8.11.1996. godine. Odrasla je Krašiću, maloj općini u Zagrebačkoj županiji gdje je završila i osnovnu školu. Nakon toga upisala je u Gimnaziji Karlovac opći smjer kojeg je završila 2015. godine. Iste godine upisala je medicinu na Medicinskom fakultetu u Rijeci. Tijekom studiranja bila je dvije godine demonstrator na Zavodu za histologiju i embriologiju. Uz studiranje volontirala je i obavljala razne studentske poslove. Od svega, ističe četiri mjeseca provedena na volontiranju u respiracijskom centru za vrijeme COVID-19 pandemije na zadnjoj godini studija. 10 godina bila je aktivna članica Krašićkih mažoretkinja s kojima je sudjelovala na raznim natjecanjima i internacionalnim turnejama, a godinu dana bila je i trenerica najmlađem sastavu. Aktivno koristi engleski jezik, a njemački na osnovnoj razini.