

USPOREDBA DIJABETIČKE KETOACIDOZE I HIPEROSMOLARNO HIPERGLIKEMIJSKOG STANJA U DJECE

Saraja, Iva

Master's thesis / Diplomski rad

2024

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:184:325220>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-10**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

STUDIJ MEDICINA

Iva Saraja

USPOREDBA DIJABETIČKE KETOACIDOZE I HIPEROSMOLARNO

HIPERGLIKEMIJSKOG STANJA U DJECE

Diplomski rad

Rijeka, 2024.

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

STUDIJ MEDICINA

Iva Saraja

USPOREDBA DIJABETIČKE KETOACIDOZE I HIPEROSMOLARNO

HIPERGLIKEMIJSKOG STANJA U DJECE

Diplomski rad

Rijeka, 2024.

Mentorica rada: doc. dr. sc. Ana Milardović, dr. med.

Diplomski rad ocjenjen je dana _____ u/na Katedri za pedijatriju,

pred povjerenstvom u sastavu:

1. izv. prof. dr. sc. Iva Bilić Čače, dr. med.
2. doc. dr. sc. Kristina Lah Tomulić, dr. med.
3. prof. dr. sc. Gordana Blagojević Zagorac, dr.med.

Rad sadrži 46 stranica, 9 tablica, 48 literaturnih navoda.

ZAHVALA

Za moj put kroz cijelo školovanje, a posebno kroz ovih šest godina, najviše hvala mojim roditeljima, Marineli i Davoru, koji ni u jednom trenutku nisu sumnjali u moje sposobnosti i uvijek su me bodrili i podupirali, čak i onda kada ja nisam vjerovala u sebe. Hvala i mojoj tetki Nataši, braći Jakovu i Filipu, bakama Mileni i Ivanki i djedu Marijanu i svima moji su bili dio ovog puta.

Veliko hvala mom Franu za svo razumijevanje i međusobno podupiranje kroz cijeli fakultet. Veselim se nastavku međusobnog poticanja i razvijanja.

Mojoj ekipi s faksa, Karla, Lovro, Marija, Dora, Filip i Mario, ne mogu dovoljno zahvaliti što su mi uljepšali ovih šest godina i učinili svako učenje jednom velikom igrom. Nikada neću zaboraviti koliki ste veliki dio ove diplome.

Posebna zahvala mojoj mentorici, doc.dr.sc. Ana Milardović, na izdvojenom vremenu, strpljenju, stručnosti i savjetima koji su pridonijeli izradi ovog rada. Vaši savjeti i smjernice će me pratiti kroz daljnje obrazovanje i karijeru.

1. UVOD.....	1
2. SVRHA RADA.....	2
3. DIJABETES MELITUS	3
4. DIJABETES MELITUS TIP 1 U DJECE I ADOLESCENATA	4
4.1. Uvod u dijabetes melitus 1 kod djece i adolescenata	4
4.2. Dijagnoza	5
4.3. Liječenje	7
5. DIJABETES MELITUS TIP 2 U DJECE I ADOLESCENATA	8
5.1. Uvod u DM 2 kod djece i adolescenata.....	8
5.2. Dijagnoza	8
5.3. Liječenje.....	9
6. USPOREDBA DIJABETES MELITUSA TIP 1 I 2 KOD DJECE I ADOLESCENATA... 10	
7. EPIDEMIOLOGIJA DM 1 I DM 2 U DJECE I ADOLESCENATA	12
8. DIJABETIČKA KETOACIDOZA	13
8.1 Epidemiologija i klinička slika.....	13
8.2. Patofiziologija	15
8.3. Stupnjevi dijabetičke ketoacidoze	15
8.4. Laboratorijski nalazi.....	16
8.5. Smjernice za liječenje	17
8.5.1. Uvod u liječenje	17
8.5.2. Nadoknada tekućine	18
8.5.3. Nadoknada elektrolita	20
8.5.3.1. Kalij.....	20
8.5.3.2. Kloridi	20
8.5.3.3. Fosfati.....	21
8.5.3.4. Bikarbonati	21
8.5.3.5. Magnezij.....	22
8.5.4. Nadoknada inzulina.....	22
8.6. Komplikacije	23
8.6.1. Moždani edem.....	23
8.6.2. Plućni edem.....	25
8.6.3. Bubrežna ozljeda.....	25

8.6.4. Hipokalemija	26
9. HIPEROSMOLARNO HIPERGLIKEMIČNO STANJE.....	26
9.1 Epidemiologija i klinička slika.....	26
9.2 Patofiziologija	27
9.3. Smjernice za liječenje.....	29
9.4. Komplikacije	29
10. USPOREDBA DIJABETIČKE KETOACIDOZE I HIPEROSMOLARNO HIPERGLIKEMIJSKOG STANJA	30
11. RASPRAVA	32
12. ZAKLJUČCI.....	34
13. SAŽETAK.....	35
14. SUMMARY	37
15. LITERATURA	39
16. ŽIVOTOPIS.....	46

POPIS SKRAĆENICA I AKRONIMA

DM - dijabetes melitus

DKA - dijabetička ketoacidoza

HHS - hiperosmolarno hiperglikemijsko stanje

ADA - *American Diabetes Association*

DM 1 - dijabetes melitus tip 1

DM 2 - dijabetes mellitus tip 2

MODY - dijabetes zrele dobi kod mladih (eng. *maturity-onset diabetes of the young*)

ND - neonatalni dijabetes (eng. *neonatal diabetes*)

GD - gestacijski dijabetes (eng. *gestational diabetes*)

A1C - glikozilirani hemoglobin

BMI- indeks tjelesne mase (eng. *body mass index*)

GUK - glukoza u krvi

IGT - poremećena tolerancija glukoze (eng. *impaired glucose tolerance*)

IFG - poremećena glukoza na tašte (eng. *impaired fasting glucose*)

FPG - glukoza na tašte (eng. *fasting plasma glucose*)

IQ - kvocijent inteligencije (eng. *intelligence quotient*)

ISPAD - *International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes*

NICE - *The National Institute for Health and Care Excellence*

ICA- antitijela na Langerhansove stanice (eng. *islet cell antibodies*)

GADA- antitijela na glutaminsku dekarboksilazu (eng. *glutamic acid decarboxylase antibodies*)

IAA - antitijela na inzulin (eng. *insulin autoantibodies*)

IA-2A - antitijela na tirozinski fosfatazni inzulinom antigen-2 (eng. *tyrosine phosphatase-like insulinom antigen-2*)

ZnT8A - antitijela na cink transporter 8 (eng. *zink transporter 8 antibodies*)

BOHB - beta-hidroksibutirat

BUN - ureja i dušik u krvi (eng. *blood urea nitrogen*)

ESPE - *European Society for Paediatric Endocrinology*

JIL - jedinica intenzivnog liječenja

FLUID - *Fluid Therapies Under Investigation in DKA*

PECARN - *Pediatric Emergency Care Applied Research Network*

PICU - *Pediatric Intensive Care Unit*

CPK - kreatin fosfokinaza (eng. *creatine phosphokinase*)

ATP adenzin trifosfat (eng. *adenosine triphosphate*)

1. UVOD

Dijabetes melitus (eng. diabetes mellitus, DM) predstavlja grupu metaboličkih poremećaja koji se prezentiraju hiperglikemijom, koja u podlozi najčešće ima poremećaje u sekreciji inzulina i/ili poremećaje u inzulinskim receptorima. Kronična hiperglikemija povezuje se s dugoročnim oštećenjima, disfunkcijom i zatajenjem organa, a najčešće su zahvaćene oči, bubrezi, živci, srce i krvne žile. (1) Komplikacije koje nastaju kao posljedica dijabetesa dijelimo na akutne i kronične. Akutne komplikacije nekontroliranog dijabetesa uključuju dijabetičku ketoacidozu (DKA) i hiperosmolarno hiperglikemijsko stanje (HHS). Djeca i adolescenti se mogu prezentirati s DKA-om kao prvom prezentacijom bolesti što nije rijetko, dok se HHS-e javlja u pojedinačnim slučajevima. Ove dvije komplikacije zajedno se nazivaju hiperglikemičnim krizama. (1, 2)

2. SVRHA RADA

Diplomski rad s temom “Usporedba dijabetičke ketoacidoze i hiperosmolarno hiperglikemijskog stanja” odabrala sam u svrhu isticanja važnosti ove dvije akutne komplikacije dijabetesa i važnosti njihovog pravodobnog prepoznavanja. Uz to, htjela sam istaknuti koliko je kompleksno i važno liječenje ovih komplikacija. Obradila sam detaljno dijabetes melitus 1 (DM 1) i dijabetes melitus 2 (DM 2) kako bi se bolje razumio nastanak samih komplikacija. Usredotočila sam se dominantno na patogenezu i terapiju DKA-e i HHS-a te sam na kraju i usporedila ova dva hitna stanja koja se dijagnostički mogu preklapati. Obradila sam i epidemiologiju i incidenciju DKA-e i HHS-a te komplikacije, koje mogu nastati ukoliko se liječenje na vrijeme ne započne, odnosno ukoliko se stanja ne prepoznaju i ako je terapija neadekvatna. Ovim radom željela bih skrenuti pažnju na vrlo složen mehanizam nastanka komplikacija koji, pogotovo za liječnike na početku medicinske prakse, predstavlja veliki izazov u samom prepoznavanju i odluci o terapiji.

3. DIJABETES MELITUS

Dijagnosticiranje tipa dijabetesa kod djece je izazovno zbog preklapanja simptoma. Za postavljanje dijagnoze mora se uzeti u obzir dob djeteta, prisutnost autoantitijela, genetski faktori, obiteljski faktori, pridruženi komorbiditeti, prisutnost infekcije te utjecaj kemijskih i okolišnih čimbenika. Prema Američkom društvu za dijabetes (eng. *American Diabetes Association*; ADA), dijabetes se etiološki dijeli u četiri velike grupe. (Tablica 1.)

Tablica 1.

Etiološka klasifikacija dijabetesa: (3)

1. *Diabetes mellitus tip I* (DM 1)
 - a. Imunološki
 - b. Idiopatski
2. *Diabetes mellitus tip II* (DM 2)
3. Ostali specifični uzroci
 - a. Genetski deficit funkcije beta stanica – dijabetes zrele dobi kod mladih (engl. *maturity-onset diabetes of the young*, MODY) i neonatalni dijabetes (ND)
 - b. Genetski deficit u djelovanju inzulina
 - c. Bolesti egzokrinog dijela gušterače
 - d. Endokrinopatije
 - e. Induciran drogama ili kemijskim sredstvima
 - f. Infekcije
 - g. Neučestali oblici imunološki posredovanog dijabetesa
 - h. Dijabetes povezan s genetičkim sindromima
4. Gestacijski dijabetes (GD)

4. DIJABETES MELITUS TIP 1 U DJECE I ADOLESCENATA

4.1. Uvod u dijabetes melitus 1 kod djece i adolescenata

Dijabetes melitus 1, također poznat kao “o inzulinu ovisan dijabetes” ili “dijabetes dječje dobi”, najčešće se pojavljuje kod mlađe populacije i čini 5 - 10% svih slučajeva dijabetesa. (2) To je najčešći metabolički poremećaj u djece i adolescenata koji zahtjeva pomno praćenje od strane pedijatrijskog endokrinologa kako bi se terapija prilagođavala djetetu s obzirom na rast i razvoj djeteta koji je u ovom periodu ubrzan. (4) Najčešće je u podlozi destrukcija Langerhansovih otočića gušterače. U djece i novorođenčadi bolest se najčešće prezentira brzim nastupom, dok se u adultnoj populaciji češće prezentira sporim tijekom. Ipak, djeca se često prezentiraju s DKA-om kao prvom manifestacijom koja je najčešće povezana s infekcijom ili stresom. (5) Liječenje uključuje doživotnu terapiju inzulinom koji se može primjenjivati supkutanom injekcijama ili preko inzulinske pumpe. Cilj liječenja je održavanje razine glikoziliranog hemoglobina (A1C) < 7,5% bez prisutstva hipoglikemije, preveniranje akutnih događanja (hipoglikemije i ketoacidoze) i smanjenje daljnje progresije bolesti u vidu kroničnih komplikacija (retinopatija, neuropatija, nefropatija, hipertenzija i hiperlipidemija). (4) Uz to, cilj je da djeca i adolescenti sudjeluju neograničeno u svim dobnoprihvatljivim aktivnostima te da se normalno razvijaju na psihosocijalnoj razini. (4) Još uvijek nije objašnjen utjecaj okoliša na pojavnost DM 1 te se povezanost još istražuje. S obzirom na autoimunu prirodu bolesti, ovi pacijenti su podložni obolijevanju i od drugih autoimunih bolesti kao što su Gravesova bolest, Hashimotov tireoiditis, autoimuni hepatitis, mijastenija gravis, vitiligo, celijakija i perniciozna anemija. Manji dio dječje populacije, predominantno afrička i azijska, se prezentira slikom DM 1 bez autoimune podloge, no ovakva pojavnost je ipak rijetkost i etiologija je još uvijek nepoznata. (6)

4.2. Dijagnoza

Razlučivanje radi li se o DM 1 ili DM 2 je ponekad teško, a najtočniju distinkciju u prilog DM 1 radimo na temelju dobi < 35 godina, nižeg indeksa tjelesne mase (eng. *body mass index*; BMI) < 25 kg/m², nenamjernog gubitka težine, ketoacidoze i hiperglikemije koja je često > 20 mmol/L. Tradicionalna paradigma da se DM 1 pojavljuje samo u djece, a DM 2 samo u odraslih, više se ne smatra točnom. (7) Incidencija DM 1 se povećava te se pacijenti često prezentiraju s ozbiljnim simptomima kao što su hiperglikemija i DKA. Neke studije preporučile su mjerenje antitijela na Langerhansove stanice (eng. *islet cell antibodies*; ICA), antitijela na glutaminsku dekarboksilazu (eng. *glutamic acid decarboxylase antibodies*; GADA), antitijela na inzulin (eng. *insulin autoantibodies*; IAA), antitijela na tirozinski fosfatarni inzulinom antigen-2 (eng. *tyrosine phosphatase-like insulinom antigen-2*; IA-2A) i antitijela na cink transporter 8 (eng. *zink transporter 8 antibodies*; ZnT8A). Mjerenje antitijela je preporučeno u srodnika osobe s DM 1 kako bi se utvrdila rizičnost i predvidila pojavnost koja bi omogućila rano dijagnosticiranje i s time i preveniranje nastanka akutnih komplikacija. (8) Brzina progresije ovisi o dobi kada su prvi puta detektirana autoantitijela, broju tih autoantitijela, njihovoj specifičnosti i titru. Praćenje glukoze u plazmi (GUK) i razine A1C je također bitno, jer njihova razina raste prije klinički očitog dijabetesa. (9) Braća i sestre bolesnika s dijagnosticiranim DM 1 razviju DM 1 u otprilike 5%, dok djeca čiji roditelji imaju DM 1 razviju isti u 5% - 7%. (7) Rizik za razvoj DM 1 je tri puta veći kod djeteta čiji otac ima DM 1 nego da isti ima majka. (10) Od unazad nekoliko godina je patofiziologija DM 1 bila jasnija nego DM 2 te su 2018. postavljeni kriteriji za tri stadija na osnovu kojih se dijagnosticira DM 1 (Tablica 2.) (9) Četvrtim stadijem se smatra kada dijete živi s DM 1 neko vrijeme, a kriteriji su isti kao i za treći stadij. (10)

Tablica 2.

Kriteriji za dijagnosticiranje DM 1 (9)

	1. STADIJ	2. STADIJ	3. STADIJ
KARAKTERISTIKE	Autoimunost	Autoimunost	Novonastala hiperglikemija
	Normoglikemija	Disglikemija	Simptomatski
	Presimptomatski	Presimptomatski	
DIJAGNOSTIČKI KRITERIJI	Multipla protutijela	Multipla protutijela	Klinički simptomi
	Bez IGT* ili IFG**	Disglikemija: IFG i/ili IGT	Dijabetes po standardnim kriterijima
		FPG*** 5,6 – 6,9 mmol/L	
		2-h PG**** 7,8 – 11,0 mmol/L	
		A1C 5,7 – 6,4% ili povećanje za > 10%	

*poremećena tolerancija glukoze (eng. impaired glucose tolerance, IGT)

**poremećena glukoza na tašte (eng. impaired fasting glucose, IFG)

***glukoza na tašte (eng. fasting plasma glucose, FPG)

****koncentracija glukoze u plazmi dva sata nakon obroka

Razni virusi se povezuju s nastankom DM 1 kao što su *Coxsackievirus B* i od 2019. godine *SARS-CoV-2*. Mogući mehanizmi razaranja Langerhansovih otočića uključuju staničnu smrt, imunološki gubitak stanica te oštećenje stanica radi infekcije okolnog egzokrinog dijela gušterače uz povezanost s citokinskom olujom koja je usko povezana s COVID-19 infekcijom.

(11) Novija istraživanja upućuju na to da, pogotovo kod djece mlađe od 8 godina, postoji poveznica između kognitivnog razvoja djeteta i DM 1 te da teška hiperglikemija i DKA imaju utjecaj na sam kvocijent inteligencije (eng. *intelligence quotient*; IQ) djeteta. Mlađa djeca su pod povećanim rizikom od DKA-e što je vidljivo po visokim vrijednostima A1C s posljedično

negativnim utjecajem na kognitivni razvoj djeteta. (12) Međunarodno društvo za pedijatrijski i adolescentni dijabetes (eng. *International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes*; ISPAD) je 2018. godine modificiralo svoje smjernice i postavio novu ciljanu vrijednost A1C na < 7,0% (do 2018. godine ciljana vrijednost bila je < 7,5%). (13) ADA smjernice i dalje preporučaju > 7,5% dok engleske smjernice (eng. *The National Institute for Health and Care Excellence*; NICE) preporučuju < 6,5%. (13) Simptomi DM 1 karakteristični za dječju dob su poliurija, polidipsija i polifagija koja se može naći uz nenamjeni gubitak na težini, enureza, nokturija i promjene u ponašanju uz poremećaje vida. Uz to, moguć je i poremećaj u rastu i razvoju. U teškim slučajevima mogu se prezentirati s DKA-om ili HHS-om koji mogu voditi prema stuporu, komi te, ukoliko se pravovremeno ne liječe, smrti. (13)

4.3. Liječenje

Terapijski pristup pacijentima s DM 1 uključuje inzulinsku terapiju, individualno praćenje, edukaciju o prehrani i dobno prihvatljivu razinu tjelesne aktivnosti uz psihosocijalnu potporu. Cilj liječenja DM 1 je održavanja glikemije što je moguće bliže normalnim vrijednostima, kako bi se reducirao rizik od mikrovaskularnih i makrovaskularnih komplikacija. (10) Navedeno je teško postići kod osobe s dijabetesom ponajprije jer se koordinacija glukoze i inzulina normalne osobe održava na neuralnoj, hormonalnoj i nutritivnoj razini, čiji signali su nedostatni u osobe s dijabetesom. Dijete bi se trebalo pridržavati prehrane koja preporuča 50 - 55% ugljikohidrata, <35% masti i oko 15 - 20% proteina, dok bi doručak trebao činiti 20%, ručak 30%, večera 30% te dvije užine 10% dnevnog kalorijskog unosa. (14)

5. DIJABETES MELITUS TIP 2 U DJECE I ADOLESCENATA

5.1. Uvod u DM 2 kod djece i adolescenata

Dijabetes melitus tip 2, poznat kao “o inzulinu neovisan dijabetes melitus” ili “dijabetes melitus adultne populacije”, označava 90 - 95% svih tipova dijabetesa te se prezentira inzulinskom rezistencijom ponekad i uz blagu inzulinsku deficijenciju. (1) DM 2 je poligenška bolest na koju utječu genetski i okolišni faktori koji su u patofiziološkoj podlozi mišićne i jetrene inzulinske rezistencije, kao i posljedičnog nefunkcioniranja Langerhansovih stanica gušterače. Debljina, etnicitet i obiteljska povijest ključni su u razvoju DM 2, a rani nastup je povezan s ranim korištenjem inzulina i ranim nastankom komplikacija i kardiovaskularnih bolesti. Komplikacije se u djece razvijaju brže nego u odraslih, iz čega bi se dalo naslutiti da je DM 2 u djece agresivniji. U djece progresija iz poremećaja glukoze na tašte (eng. *impaired fasting glucose*; IFG) prema poremećenoj toleranciji glukoze (eng. *impaired glucose tolerance*; IGT), pa sve do DM 2, traje uglavnom između 12 i 21 mjeseci. Uz to, u pacijenata s DM 2 će se prije javiti komplikacije nego u pacijenata s DM 1, što za posljedicu ima 15 godina kraći život u pacijenata s DM 2. Prezentacije mogu varirati od asimptomatskih pacijenata do HHS-a, i u rijetkim slučajevima, DKA-e. (15)

5.2. Dijagnoza

U dječjoj populaciji nerijetko se dogodi da se DM 2 kasno dijagnosticira. S obzirom na porast tjelesne težine u dječjoj populaciji, ustanovljeni su kriteriji za probir asimptomatske djece i adolescenata na preddijabetes i dijabetes. (7) (Tablica 3.) Pacijenti s DM 2 učestalo imaju povišeni C-peptid, a autoantitijela na inzulin, beta stanice Langerhansovih otočića i/ili glutamičnu kiselinu su odsutna. (16) Ukoliko su barem dva kriterija za dijagnozu DM 2

zadovoljena uz BMI > 85. percentile , oralni test tolerancije na glukozu (eng. *oral glucose tolerance test*; OGTT) je preporučan u sve djece starije od 10 godina. (9) (Tablica 3.). OGTT se provodi tako da se djetetu izmjeri GUK natašte, nakon toga popije piće koje sadrži 75g glukoze te se mjerenja GUK-a ponovi nakon dva sata. OGTT je pozitivan ako nakon dva sata razina glukoze u krvi bude > 11,1 mmol/L. (9) (Tablica 5.)

Tablica 3.

Probir za DM 2 u djece i adolescenata sa sumnjom na preddijabetes i dijabetes (7, 16)

<ul style="list-style-type: none"> • Prekomjerna težina (> 85. percentile) ili pretilost (> 95. percentile) kod djece starijih od 10 godina
<ul style="list-style-type: none"> • Majčina povijest dijabetesa ili gestacijskog dijabetesa tijekom gestacije
<ul style="list-style-type: none"> • Obiteljska povijest DM 2 u prvom i drugom koljenu
<ul style="list-style-type: none"> • Rasa/etnicitet (Američki domorodci, Afroamerikanci, Latinoamerikanci, azijski Amerikanci, pacifički Islandđani
<ul style="list-style-type: none"> • Znakovi inzulinske rezistencije ili povezana stanja (npr. arterijska hipertenzija, dislipidemija, <i>acantosis nigrans</i>)

5.3. Liječenje

U liječenju DM 2 u djece prioriteti su modifikacije životnih navika, normalizacija glikemije i sprječavanje i liječenje komorbiditeta. Najčešći komorbiditeti koji se redovito prate su mikroalbuminurija (dijabetička nefropatija), povišeni serumski lipidi (hiperlipidemija), povišen krvni tlak (hipertenzija) i retinalna pozadina (dijabetička retinopatija). Promjena životnog stila sama po sebi nije bila dovoljna za regulaciju glikemije pa je potrebna dodatna

terapija (najčešće metformin) i/ili inzulin. Očekuje se da će se s monoterapijom metforminom A1C reducirati za 1 - 2%. U pacijenata kojima je A1C > 9% uz jaku hiperglikemiju sa ketozom/ketoacidozom treba razmotriti inzulinsku terapiju. (15) Preporučena je tjelesna aktivnost kao što je plivanje ili hodanje 30 do 40 minuta u danu, kako bi glukoza spontano ulazila u mišiće, bez potrebe za inzulinskim stimulansom. Uz to, potrebna je i restrikcija kalorijskog unosa, pogotovo ugljikohidrata. Samo restrikcija unosa gaziranih pića i zaslađenih sokova pokazala je znatan utjecaj na regulaciju težine. (13)

6. USPOREDBA DIJABETES MELITUSA TIP 1 I 2 KOD DJECE I ADOLESCENATA

Ponekad je teško razlučiti o kojem tipu dijabetesa se radi zbog čestog preklapanja kliničke slike, no ipak postoji par parametara koji mogu poslužiti u razlučivanju DM 1 i DM 2. Ženski spol, prekomjerna tjelesna težina i pretilost te niži socioekonomski status idu u prilog DM 2 dok prezentacija s DKA-om i vrijednosti A1C > 7,5% idu u prilog DM 1. Uz to, prisutnost C-peptida govori u prilog DM 2 s obzirom da se u DM 2 inzulin proizvodi i cirkulira. (17) Genetika i etnicitet također pokazuju veliku razliku s obzirom na to koliko utječu na nastajanje DM 1, odnosno DM2. (Tablica 4.)

Tablica 4.

Karakteristike DM1 i DM2 u djece i adolescenata (15)

	DM1	DM2
GODINE	Bilo koja dob; češće mala djeca	Češće u peri- i postpubertetu
ETNICITET	Sve etničke grupe	Određene grupe pod povećanim rizikom
SPOL	Podjednako u oba spola	Češće ženski spol
TRAJANJE SIMPTOMA	Akutni; često teški	Podmukao početak; rijetko teški
PRETILOST	Kao i u ostatku populacije	Ovisi o etnicitetu (do 85%)
OBITELJSKA POVIJEST	3 - 5%	75 - 100%
CIRKULIRAJUĆI INZULIN	Uglavnom nizak	Uglavnom povišen
KETOACIDOZA KAO PRVA PREZENTACIJA	Češća prezentacija	Pojavnost do 25%
AUTOIMUNOST	Prisutna autoantitijela	Uglavnom negativna (pojavnost 10-20%)
POVEZANE BOLESTI	Autoimune bolesti	Drugi komorbiditeti povezani s pretilošću

Prema smjernicama ISPAD-a iz 2018.godine, dijagnostički kriteriji za dijabetes zasnivaju se na mjerenju GUK-a uz prisutne simptome ili bez njih. (13)

Dijagnosticiranje dijabetesa najčešće započinje postavljanjem sumnje na osnovu simptoma s kojima se dijete prezentira nakon čega se rade laboratorijski testovi za određivanje razine glukoze u krvi uz određivanje A1C. Određivanje glukoze na tašte, OGGT test te mjerenje razine glukoze u plazmi u bilo kojem trenutku su najvažniji testovi za postavljanje dijagnoze dijabetesa. (Tablica 5.) Uz to, potrebno je ispitati prisutnost autoantitijela kako bi se ispitala autoimuna priroda bolesti. (13)

Tablica 5.

Dijagnoza dijabetesa po ADA i ISPAD smjernicama iz 2018. godine (13)

<ul style="list-style-type: none">• FPG >7,0 mmol/L
<ul style="list-style-type: none">• Glukoza >11,1 mmol/L 2h poslije OGTT-a
<ul style="list-style-type: none">• Simptomi dijabetesa (poliurija, polidipsija, nokturija, neobjašnjeni gubitak na težini) i razina glukoze u plazmi u bilo kojem trenutku > 11,1 mmol/L
<ul style="list-style-type: none">• A1C > 6,5% * (>7,0%)

*smjernice se razlikuju

7. EPIDEMIOLOGIJA DM 1 I DM 2 U DJECE I ADOLESCENATA

Na području Europe je 2018. godine napravljena studija koja je analizirala EURODIAB registre iz 26 zemalja u periodu od 1989. do 2013. godine. EURODIAB je registar koji prikuplja podatke o DM 1 u Europi. Cilj ovog registra je prikupljanje, analiza i distribucija informacija o prevalenciji, incidenciji, komplikacijama i liječenju DM 1 kod djece i mladih. Iz Hrvatske je analizirano 364 slučaja novonastalog DM 1 u periodu od 1995. do 2013. godine. Incidencija porasta DM 1 u Hrvatskoj je procijenjena na godišnje povećanje od 3,9% dok cjelokupni porast godišnje incidencije iz svih 26 centara je 3,4%. (18) U časopisu *Lancet Diabetes Endocrinology* 2023. godine objavljena je SEARCH temeljena studija koja je obuhvatila 5 milijuna ispitanika iz 5 centara mlađih od 20 godina u periodu od 2002. do 2018. godine na području Amerike, s ciljem dobivanja podataka o incidenciji DM 1 i DM 2 kroz 17 godina. Zaključak studije bio je da incidencija DM 1 i DM 2 nastavlja rasti u Americi te da DM 1 godišnje raste za 2,02% (0-19 godina), a DM 2 za 5.31% (10-19 godina) i to ponajviše u

etničkim manjinama. Studija je zaključila da je vrhunac incidencije DM 1 10 godina, a vrhunac incidencije DM 2 16 godina. (19)

8. DIJABETIČKA KETOACIDOZA

8.1 Epidemiologija i klinička slika

Dijabetička ketoacidoza je životno ugrožavajuće stanje koje nastaje uslijed metaboličke dekompenzacije izazvane deficitom inzulina, posebno izraženo u stanicama i tkivima ovisnima o inzulinu (jetra, mišići, masno tkivo). (14) Tri ključna stanja povezana s DKA-om su hiperglikemija, ketoza i acidoza. (20) Djeca s DM 1 se češće prezentiraju s DKA-om, ali se može javiti i kod djece s DM 2. Incidencija DKA-e kao primarne dijagnoze jako varira između različitih centara pa je tako raspon od 15 do 70%. (21) Retrospektivno istraživanje u pedijatrijskoj jedinici za intenzivno liječenje u Kliničkom bolničkom centru Rijeka (KBC Rijeka) u rasponu od 2010. do 2020. godine pokazalo je da se 24,7% djece s novootkrivenim DM 1 prezentiralo s DKA-om kao inicijalnom prezentacijom. (21) Kriteriji za dijagnozu DKA-e po ISPAD smjernicama uključuju veliki anionski zjap ($\text{pH} < 7.3$, bikarbonati $< 18 \text{ mmol/L}$), hiperglikemiju ($\text{GUK} > 11,0 \text{ mmol/L}$), ketonuriju i detekciju ketona u serumu, odnosno beta-hidroksibutirata ($\text{BOHB}; > 3,0 \text{ mmol/L}$). (22) Klinička slika je varijabilna i dijeli se na blagu DKA-u ($\text{pH} < 7.3$, bikarbonati $< 15,0 \text{ mmol/L}$), srednju DKA-u ($\text{pH} < 7.2$, bikarbonati $< 10 \text{ mmol/L}$) i tešku DKA-u ($\text{pH} < 7.1$, bikarbonati $< 5 \text{ mmol/L}$). Dečca se klinički prezentiraju dehidracijom, tahipnejom, Kussmalovim disanjem, zadahom s mirisom na ketone, mučninom, povraćanjem, abdominalnom boli, pospanosti, zbunjenosti i poremećenim stanjem svijesti koje može voditi do kome. (23) (Tablica 6.) Pacijenti se u 30% slučajeva prezentiraju s abdominalnom boli, dok je povraćanje verificirano u 50-80% slučajeva. (13) Povraćeni sadržaj

u obliku granula kave (eng. *coffee ground emesis*), najčešće nastaje kao posljedica hemoragičnog gastritisa, pojavljuje se u oko 25% pacijenata. Dehidracija se najčešće prezentira suhoćom mukoznih membrana te tahikardijom uz hipotenziju. Pacijenti s DKA-om se najčešće prezentiraju s oko 10% dehidracije. Promjene stanja svijesti vidljive su u oko 20% pacijenata.

(13) Najčešći precipitirajući faktor za nastanak DKA-e je kronični nedostatak inzulina koji može biti posljedica neadekvatne terapije, prekida terapije ili tek dijagnosticiranog dijabetesa. Infekcija povećava potrebe za inzulinom te tako povećava rizik od nastanka DKA-e. Stres, nedovoljna hidracija, lijekovi, alkohol i droge također mogu usmjeravati bolest u smjeru DKA-e. (24)

Tablica 6.

Klinički simptomi i biokemijski markeri DKA (14, 27)

KLINIČKI SIMPTOMI	BIOKEMIJSKI MARKERI
Dehidracija	Hiperglikemija (11 – 50 mmol/h)
Brzo i ubrzano disanje (Kussmalovo disanje)	Varijabilni stadiji acidoze (pH <7.3; bikarbonati < 18 mmol/L*)
Mučnina, povraćanje, abdominalna bol (izgleda kao akutni abdomen)	BHOB u serumu < 3 mmol/L
Progresivno zatupljivanje i gubitak svijesti	Povišeni BUN i kreatinin u krvi Povišeni leukociti s pomakom u lijevo
Vrućica samo u pacijenata s infekcijom	Ne specifično povišene amilaze u serumu

BHOB-beta-hidroksibutirat

BUN-ureja i dušik u krvi

8.2. Patofiziologija

Osnovni patogenetski mehanizam nastanka DKA-e je nedostatak inzulina koji stimulira proturegulatorne hormone (glukagon, kortizol, hormon rasta i katekolamine). Ovi hormoni posljedično dovode do povećanja glukoneogeneze i glikogenolize, induciranja lipolize i ketogeneze te do hiperglikemije, osmotske poliurije, dehidracije, žeđanja i acidoze (ponajprije radi akumulacije ketokiselina uz stvaranje laktične kiseline). (14) Slobodni trigliceridi i aminokiseline iz perifernog tkiva postaju supstrati za proizvodnju glukoze i ketonskih tijela u jetri što je ključno u metaboličkoj dekompenzaciji. Dio komponenti se pretvara u acetil koenzim A koji ulazi u Krebsov ciklus radi proizvodnje energije, a ostatak se pretvara u ketone (aceton, acetocetna kiselina i BHOB). Ketoni se do određene mjere iskorištavaju za energiju, no ipak se brzo nakupljaju radi nedovoljne mogućnosti iskorištavanja. Nakupljanje ketona, koji se djelomično hidroliziraju, se pokušava neutralizirati puferima, no to često bude nedovoljno te dolazi do metaboličke acidoze s anionskim zjapom uz visok udio ureje i dušika u krvi (eng. *blood urea nitrogen*, BUN). Stvaranje ketona uz hiperglikemiju dovodi do osmotske diureze koja posljedično dovodi do dehidracije, teške metaboličke acidoze i hiperosmolarnog stanja. Naspram HHS-a koji nastane odjednom, ovo stanje se razvija kroz sate i dane. Kako perfuzija mozga s vremenom postaje nedovoljna, a acidoza i neuralne promjene se pogoršavaju, može doći do iznenadne smrti. (14, 25, 26).

8.3. Stupnjevi dijabetičke ketoacidoze

Blaga DKA je najčešća kod pacijenta kojima se opstruirala inzulinska pumpa, kod pacijenata s blagom infekcijom gornjeg dišnog sustava ili abdominalnom infekcijom bez signifikantnog povraćanja i proljeva. Može se liječiti i u kućnim uvjetima ako su pacijenti pri svijesti i mogu piti tekućinu. Liječenje po ADA smjernicama uključuje oralnu nadoknadu tekućine uz primjenu

brzodjelujućeg inzulina 0,1 - 0,2 IU/kg intravenski svakih 2 do 4 sata. (14) Glukoza se prati glukometrom, a ketoni urinskim trakicama te se rezolucija hiperglikemije i ketonurije očekuje brzo, kao i povratak na normalan režim uzimanja tekućine i davanja inzulina putem inzulinske pumpe po prijašnjim postavkama. (14) Studije su pokazale da se 80% smanjenja koncentracije glukoze može pripisati rehidraciji. (27) Kada glukoza padne ispod 13,9 mmol/L pacijentu se može dati i 5% otopina dekstroze kako bi se daljnja progresija ketoze zaustavila. Isto tako, kada razina glukoze padne ispod 13,9 mmol/L, intravenska efikasnost primjene inzulina pada te se preporuča prelazak na subkutanu primjenu inzulina i održavanje glukoze između 8,1 i 11,1 mmol/L dok se ne uspostavi metabolička kontrola. U svim slučajevima DKA-e, primjena dugodjelujućeg inzulina se zaustavlja do uspostave metaboličke stabilnosti. Ukoliko intravenska primjena inzulina nije moguća, intramuskularna i subkutana su također primjenjive. (27)

Srednje teška do teška DKA manifestira se najčešće pacijentom s poremećenim stanjem svijesti, koji ne može oralno primati tekućinu, te se takav pacijent najčešće smješta u jedinicu intenzivnog liječenja (JIL). Uz praćenje GUK-a potrebno je i praćenje plinova u krvi, vitalnih znakova (puls, tlak, frekvencije disanja i sl.) te su potrebne opetovane laboratorijske pretrage uz intravensku primjenu tekućine ovisno o stupnju dehidracije i dobi djeteta. Bitno je ordinirati dovoljno tekućine za održavanje bazalnih potreba i potreba s obzirom na stupanj dehidracija. Ukoliko je dehidracija >10% govorimo o teškoj dehidraciji. (14)

8.4. Laboratorijski nalazi

Laboratorijski nalazi uključuju: GUK, elektrolite (obavezno natrij, kalij i kloridi), kreatinin, BOHB, hematokrit i kompletnu krvnu sliku. Određivanje acidobaznog statusa od velike je važnosti. Amilaze i lipaze mogu biti povećane i bez pridruženog pankreatitisa iako se on nalazi

u 10 do 15% pacijenata s DKA-om. Leukocitoza se može pojaviti i bez infekcije, a razina hemoglobina je povećana primarno radi dehidracije. Klinički status se upotpunjuje provjerom stanja svijesti, određivanjem stupnja dehidracije i evaluacijom radi li se u podlozi o infekciji. Oksigenacija i gastrična sonda primjenjuju se po potrebi, a bitno je praćenje i količine urina naspram primjenjenoj tekućini. Bitni su i podaci o glukozi i ketonima u urinu. BHOB je keton koji se nalazi u krvi, a u urinu mjerimo pojavnost acetona i acetotene kiseline. Ipak, mjerenje ketona u urinu daje često krive vrijednosti, a količina BOHB-a u krvi može biti i do 5 puta viša nego količina acetona i acetotene kiseline u mokraći. S ispravljanjem acidoze pada koncentracija BOHB-a u krvi i sav taj BOHB se treba izmokriti u obliku slabijih kiselina te se pacijent može prezentirati s velikom količinom kiselina u urinu, koje nam ne govore u prilog pogoršanju stanja već poboljšanja. (14, 25)

8.5. Smjernice za liječenje

8.5.1. Uvod u liječenje

Smjernice za liječenja DKA propisane su od ISPAD-a, ADA-e i Europskog društva za pedijatrijsku endokrinologiju (eng. *European Society for Paediatric Endocrinology*; ESPE). (14)

Ključne kliničke smjernice po ADA su:

- 1) Polagana korekcija glukoze i osmolalnosti uz pažljivu primjenu izotonične ili hipotonične otopine radi redukcije rizika od moždanog edema .

- 2) Za srednje tešku do tešku DKA potrebna je kontinuirana intravenska infuzija inzulina što može brzo regulirati razinu glukoze i bikarbonata, a nije pokazalo poboljšanje u mortalitetu i morbiditetu ukoliko se isti primjeni intramuskularno ili subkutano.
- 3) Terapija bikarbonatima se razmatra tek kada je $\text{pH} < 7.0$.
- 4) Za evaluaciju stadija ketoacidoze prati se BOHB u krvi jer ketoni u urinu nisu vjerodostojni pokazatelji stadija ketoacidoze.
- 5) Fosfati se ne primjenjuju rutinski. (27)

Glavna razlika između liječenja djece i adolescenata u usporedbi s odraslima je specifična primjena elektrolita, tekućine i inzulina zasnovana na tjelesnoj masi djeteta uz pomnije praćenje radi većeg rizika od moždanog edema. Sve veći problem predstavlja veća pojavnost DKA-e u pretilo djece s DM 2. (27)

8.5.2. Nadoknada tekućine

Osmolalnost seruma ovisi o koncentraciji raznih tvari u krvi kao što su kloridi, natrij, proteini, bikarbonati, glukoza i drugi. Osmolalnost seruma normalno iznosi 275 - 295 mmol/kg. (27) Osmolalnost 0,9% fiziološke otopine je između 286 i 308 mmol/kg. (28) Osmolalnost fiziološke otopine se razlikuje od osmolalnosti ljudske plazme pa tako fiziološka otopina sadrži koncentraciju klorida od 154 mmol/L dok je koncentracija klorida u ljudskoj plazmi između 94,0 i 111,0 mmol/L. Ova razlika može dovesti do hiperkloremične metaboličke acidoze što može povećati rizik od bubrežne ozljede. (29) Hiperglikemija u krvi povećava osmolalnost krvi što povećava razliku osmolalnosti između krvi i dane tekućine. Sve dok je hiperglikemija prisutna, dana tekućina će biti hipotonična naspram plazme. Ukoliko plazma postane manje hipotonična od dane otopine, povećava se rizik od nastajanja moždanog edema, odnosno ulaska

tekućine u intracelularne prostore. Da bi se ovo izbjeglo, 4 do 6 sati nakon inicijalnog davanja otopine, u otopinu se dodaju elektroliti kako bi se osmolalnost tekućine održala blizu osmolalnosti plazme. (14) Ipak, optimalan volumen, brzina primjene otopine i sadržaj elektrolita otopine još su uvijek kontroverzni sadržaj znanstvenih rasprava. Randomizirana kontrolna studija, provedena 2018. godine, obuhvaćala je 13 centara i uključivala 1389 slučajeva DKA-e u djece pod imenom *Fluid Therapies Under Investigation in DKA* (FLUID). Ovu studiju provela je *Pediatric Emergency Care Applied Research Network* (PECARN) te je studija pokazala da niti brzina primjene kao ni količina elektrolita nemaju bitan utjecaj na neurološke komplikacije u djece s DKA. Trenutno se prate smjernice od ISPAD-a koje kažu da se tekućina može primijeniti najvećom brzinom korištenom u FLUID ispitivanju. Zaključak FLUID istraživanja je bio da se brža primjena većih volumena tekućine u djece povezuje s bržom normalizacijom metabolizma u kontrastu s odraslom populacijom kod koje se pokazalo da manji volumeni prije dovode do normalizacije. Uz to, smanjenje anionskog zjapa je bilo brže kod djece liječenih bržom primjenom tekućine unutar 4 sata od početka terapije. Suprotno tome, pH se nije normalizirao brže s bržom primjenom tekućine te je brža primjena povezana s većom incidencijom hiperkloremične acidoze. Zaključno, preporuka studije je davanje brze infuzije tekućine radi brže normalizacije anionskog zjapa (2 do 3 sata brže) te sigurnosti u vidu rizika promjene neurološkog statusa. Najčešće se primjenjuje 0,9% otopina natrijeva klorida po ISPAD protokolu, no mogu i druge otopine, a količina primjenjene tekućine se računa prema tjelesnoj masi djeteta. (31) (Tablica 7.)

8.5.3. Nadoknada elektrolita

8.5.3.1. Kalij

U početku DKA-e razina kalija je uobičajeno povišena radi nedostatka inzulina, acidoze i dehidracije te posljedično kalij izlazi u ekstracelularni prostor pa ga na početku ima prividno više. U prvih dva sata od početka liječenja, razina kalija se pomno prati te se očekuje pad u koncentraciji nakon primjene tekućine i uspostave renalne ekskrecije. Hidracija se najčešće vrši 0.9% fiziološkom otopinom s obzirom na masu djeteta (Tablica 7.) Kalij se dodaje u osnovnu tekućinu nakon uspostave urinarne ekskrecije, pri čemu se dodaje ako je razina kalija manja od 5,3 mmol/L. Ako je razina kalija manja od 3,3 mmol/L, kalij se mora dati odmah, a inzulin se daje tek nakon što se razina kalija održava iznad 3,3 mmol/L. (14, 25). Više retrospektivnih studija je rađeno s ciljem pronalaska optimalnog doziranja kalija u dječjoj populaciji. Raspon nadomjestaka kalija koji se istraživao je bio od 20 do 60 mmol/L, a doziranje je ovisilo o težini kliničke slike. (32, 33) Primjena 40 mmol/L (2 do 3mmol/kg) za sada pokazuje optimalne rezultate. (25) (Tablica 7.) Ukoliko je razina kalija > 5,2 mmol/L dovoljna je terapija samo inzulinom uz provjeravanje razine kalija svakih dva sata. Kalij je bitan za rad srčanog mišića i bubrega te njegov manjak može uzrokovati aritmije i poremećaje u renalnoj funkciji. (25)

8.5.3.2. Kloridi

Kod DKA-e se može očekivati višak klorida koji može uzrokovati hiperkloremičnu acidozu koji nastaje kao posljedica poremećaja ravnoteže između klorida i bikarbonata uz brzu rehidraciju. Hiperkloremična acidoza povezana je s brzom rehidracijom zbog visoke količine klorida u fiziološkoj otopini no ovo stanje se uglavnom razriješi samo. Može zamaskirati

prepoznavanje rezolucije ketoacidoze te se iz ovog razloga prati razina BOHB-a u krvi, a ne pH. Bez obzira na povećanu incidenciju hiperkloremične acidoze, komplikacija je uglavnom benigna i može se korigirati 0,45% otopinom natrijeva klorida uz dodatak kalijevih soli ili kalijevih klorida za nadomještanje kalija. (30, 31)

8.5.3.3. Fosfati

Rezerve fosfata se u DKA-i također gube te se daljnji gubitci dodatno očekuje nakon primjene inzulina što će rezultirati smanjenom zalihom adenzin trifosfata (*eng. adenosine triphosphate*; ATP). Ovaj proces će imati nepovoljan učinak na sve dijelove tijela koji ovise o energiji za svoje normalno funkcioniranje. (25) Deficit fosfata je povezana sa zamorom mišića, rabdomiolizom, hemolizom, respiratornim zatajenjem i aritmijama. Uz sve navedeno, standardna primjena fosfata u ovom stanju se ne preporuča radi povećavanja incidencije nastanka hipokalcemije i hipomagnezemije. Fosfati se primjenjuju ukoliko njihova razina padne $< 0,32$ mmol/L, pogotovo u osoba s anemijom, respiratornim problemima i kongestijom srca. (14)

8.5.3.4. Bikarbonati

Terapija bikarbonatima nije preporučena ni odraslima ni djeci, osim u teškim slučajevima gdje je kontraktilnost miokarda oslabljena ili kod teške hiperkalemije. Ukoliko je $\text{pH} < 6.9$ primjena se može evaluirati. (14)

8.5.3.5. Magnezij

Kada razina magnezija padne ispod 0,50 mmol/L pacijenti se mogu prezentirati simptomima kao što su parestezije, tremor, spazmi i agitacija. Ukoliko su navedeni simptomi prisutni uz serumsku razinu magneziju < 0,74 mmol/L, primjena magnezija se treba razmotriti. (14)

8.5.4. Nadoknada inzulina

Primjena inzulina preporuča se 1 do 2 sata nakon početka primjene tekućine. Za blagu DKA-u preporuča se 0,05 IU/kg/h te po potrebi titriranje doze u ovisnosti o laboratorijskom i kliničkom odgovoru. Za srednje tešku do tešku DKA-u preporučuje se početna doza od 0,1 IU/kg/h intravenski sve dok se acidoza ne korigira. (Tablica 7.) Ukoliko se radi o blagoj DKA-i, subkutana primjena inzulina je dovoljna. Ističe se važnost praćenja pH krvi te se terapija ne prekida sve dok pH ne bude > 7.3, glukoza < 11,1 mmol/L, a bikarbonati >18,0 mmol/L. Bolus inzulina se ne preporuča na početku terapije. Kada se uspostavi zadovoljavajuća razina glukoze i oralna tolerancija tekućine, pacijent kreće sa subkutanim režimom primjene inzulina, a intravenska primjena se nastavlja još dva sata nakon vraćanja na režim terapije koji je pacijent pratio prije pojave DKA-e. (14, 34)

Tablica 7.

Nadoknada tekućine, elektrolita i inzulina s obzirom na tjelesnu masu djeteta. (14)

	NADOKNADA TEKUĆINE, ELEKTROLITA I INZULINA
TEKUĆINA	<10kg: 100 mL/kg/24h 11-20kg: 1000 mL+50 mL/kg/24h za svaku kilu između 11 i 20kg >20kg: 1500 mL+20 mL/kg/24h za svaku kilu >20kg
NATRIJ	2-4 mmol/kg
KALIJ	2-3 mmol/kg
KLORIDI	2-3 mmol/kg
FOSFATI	1-2 mmol/kg
INZULIN	0,05-0,1 IU/kg

8.6. Komplikacije

8.6.1. Moždani edem

U pacijenata koji su liječeni radi DKA-e, a tijekom liječenja su razvili jasna neurološka odstupanja, suptilne neurološke promjene često zaostaju. Deficiti se najviše vide kao teškoće u pamćenju, pažnji, IQ-u te promjene moždane mikrostrukture. (35) Najviše smrti od DKA-e bilježi se radi nastanka moždanog edema. Uz to, mogući je i nastanak tromboze središnjeg živčanog sustava, plućne tromboze, rabdomiolize, pankreatitisa, akutog respiratornog distresnog sindroma te raznih infekcija. Do danas nije objašnjen mehanizam nastanka moždanog edema, no novootkriveni dijabetes kod mlađe djece s teškim simptomima se povezuje s većim rizikom od ove komplikacije. Moždani edem se pojavljuje u 0,7 do 1,0% djece s DKA-om. (14) Prihvaćena hipoteza nastanka moždanog edema je da su moždana hipoperfuzija i efekti reperfuzije uz neuroinflamatorno stanje u centru zbivanja moždane ozljede. Uz to, edem se smatra posljedicom moždane ozljede s obzirom da se javlja satima i

danima nakon klinički jasno vidljive moždane ozljede. Upalni citokini koji se oslobađaju tijekom DKA-e mogli bi pridonijeti moždanoj ozljedi aktivacijom cerebrovaskularnog endotela i povećavanjem leukocitne adhezije. (32) Slikovne studije su pokazale da je barem neka razina moždanog edema prisutna u više od 50% djece s DKA-om. (27) Klinička prezentacija je uglavnom asimptomatska uz neznatne promjene mentalnog statusa. Simptomi i znakovi se uglavnom pojave unutar 12 sati od početka liječenja, a mogu se javiti i prije početka liječenja, rijetko 24 do 28 sati nakon liječenja. Moždani edem je smrtonosan u 20 do 30% slučajeva. (27) Simptomi uključuju jaku glavobolju, bradikardiju i hipertenziju kao znakove povišenog intrakranijalnog tlaka, iritabilnost, nistagmus, inkontinenciju i druge. Klinička dijagnoza se postavlja na temelju neuroloških odstupanja. Potrebna je potvrda jednim dijagnostičkim kriterijem i dva velika kriterija ili jednim velikim i jednim malim kriterijem. (14) (Tablica 8.)

Tablica 8.

Kriteriji za potvrdu dijagnoze promjene neurološkog statusa (14)

DIJAGNOSTIČKI KRITERIJI	VELIKI KRITERIJI	MALI KRITERIJI
Abnormalni motorni ili verbalni odgovor na bol	Alterirana razina svijesti	Glavobolja
Dekortikacija ili decerebracija	Trajna deceleracija srčane funkcije (>20 otkucaja/min)	Letargija
Pareze kranijalnih živaca (III, IV, VI)	Inkontinencija neočekivana za dob s povišenim natrijem u serumu	Dijastolički tlak >90mmHg
Abnormalni neurološki respiratorni slijed	Intravaskularni volumen neočekivan za dob	Dob mlađa od 5 godina
Chayne Stokesovo disanje		

Stanje pacijenta se tipično privremeno poboljša s početnim liječenjem DKA-e, no onda se iznenada pogorša. Liječenje se mora provesti promptno jer se nastupom teških komplikacija kao što su cerebralni napadi, pupilarne promjene, zastoj respiracije i hernijacija moždanog debla, smrtnost se povećava na 70% i oporavak se očekuje u samo 10% pacijenata. (27) Liječenje moždanog edema bi se trebalo započeti redukcijom količine primjenjene tekućine, povišenjem uzglavlja kreveta te primjenom manitola 0,5-1,0 g/kg intravenski kroz 10 do 15 minuta te ponavljanje doze za 30 minuta ukoliko nema odgovora na terapiju. Primjena manitola se ponavlja do 2 sata nakon početne primjene manitola. Ukoliko nema odgovora na manitol može se primijeniti hipertonična otopina (3%) u dozi od 2,5-5,0 mL/kg kroz 10 do 15 minuta. Uz to, preporuča se provesti i slikovna metoda kako bi se identificirale intrakranijalne promjene kao što je subarahnoidalno krvarenje. (31)

8.6.2. Plućni edem

Istraživana je i povezanost moždane ozljede uzrokovane DKA-om s nastankom plućnog edema. Hiponatrijemija s posljedičnim povišenjem intrakranijalnog tlaka je predložena kao mogući uzrok (36)

8.6.3. Bubrežna ozljeda

U PECARN studiji, FLUID testiranjem, ustanovilo se da 19% djece s DKA ima barem jednu analizu urina pozitivnu na piuriju, dok je 40% djece imalo piuriju ukoliko se pretraga ponovila tri puta. Ova piurija je specifična zato jer nastaje u odsutstvu infekcije, a predstavlja upalu bubrega i urinarnog trakta radi staničnog odgovora imunološkog sustava na upalu. Može dovesti do doživotne, kronične, disfunkcije bubrega, a postoji i dokazana veza između

zajedničke pojavnosti moždane i bubrežne ozljede što sugerira na zajedničku patofiziologiju koja uzrokuje multiorgansko oštećenje. (37)

8.6.4. Hipokalemija

Djeca s DKA-om prezentiraju se s hipokalemijom ($<3,5 \text{ mmol/L}$) u 3 do 4%, a nalaz teške hipokalemije ($< 2,5 \text{ mmol/L}$) je rijedak. Teška hipokalemija može biti zamaskirana izlaskom kalija iz stanica u ekstracelularne prostore koji se očekuje u DKA-i, što rezultira metaboličkom acidozom. Uz to, kalij izlazi iz stanica i radi osmotskog izlaska vode iz stanica što rezultira promjenama u osmolalnosti. S obzirom da u DKA-i nema inzulina (ili ga ima jako malo), a kalij ulazi u stanice pod utjecajem inzulina, primjenom inzulina stanje se dodatno produbljuje. Osmotička diureza, gastrointestinalni gubitci i gubitak kalija iz stanica radi glikogenolize i proteinolize dodatno potiču hipokalemiju. (38)

9. HIPEROSMOLARNO HIPERGLIKEMIČNO STANJE

9.1 Epidemiologija i klinička slika

Hiperosmolarno hiperglikemično stanje (prije nazivano neketotičan hipertonicitet, hiperosmolarna neketoza i hiperosmolarna hiperglikemična neketotična koma) karakterizirano je koncentracijom glukoze u krvi $>33,3 \text{ mmol/L}$, hiperosmolarnošću seruma $>320 \text{ mOsm/kg}$ uz blagu acidozu (pH arterijske krvi > 7.3) i ketozu uz normalne bikarbonate ($>15,0 \text{ mmol/L}$) te negativnim nalazom ketona u urinu. Poremećeno stanje svijesti i cerebralni napadi nerijetko su prisutni. (39-41) Ovo stanje je prvi put opisano 90-ih godina 19.stoljeća kao “neobična dijabetička koma”, karakterizirana teškom glikemijom, glikozurijom s “voćnim” zadahom i

pozitivnim urinskim testom na glukozu. Simptomi uključuju izuzetnu žeđ, ponajprije radi jake dehidracije, često mokrenje radi osmotske diureze, suha usta i kožu, slabost i brzi zamor, zamućeni vid, tahikardiju i hipotenziju. Iako je stanje teško, do danas nisu napravljene smjernice za liječenje tako da se liječenje danas provodi po smjernicama za liječenje DKA-e. (42) Ime “hiperosmolarno hiperglikemijsko stanje” je prihvaćeno jer ime označava široku kliničku sliku uz svijest koja i ne mora biti alterirana. (43) Incidencija HHS-a se povećava, mortalitet je visok, a incidencija u pretilo djece s DM 2 i djece s DM 1 je podjednaka, suprotno prijašnjim stavovima. Ograničavajuće je to da se HHS teško dijagnosticira u usporedbi s DKA-om, pogotovo u mlađoj dobi, te se često zabunom postavi dijagnoza DKA-e. Smrtnost je 10 do 20% što je 10 puta više od smrtnosti od DKA. Danas se sve veća pojavnost i DKA i HHS povezuje s teškom COVID-19 infekcijom te pacijenti s dijabetesom i COVID-19 infekcijom trebaju više doze inzulina za kontrolu glukoze u krvi. (14, 42, 44) HHS može uzrokovati trombozu, moždani udar, abnormalnosti elektrolita te može oštetiti veći broj organa. Oko 1 do 5% djece s dijabetesom tipa 1 razvije HHS. Ovaj sindrom se najčešće javlja kod pacijenata koji konzumiraju velike količine gaziranih pića (4 do 8 litara dnevno) tijekom 5 dana prije hospitalizacije. Gazirana pića sadrže 50-70h šećera u 500mL što brzo uzrokuje hiperglikemiju. Ovo ponajviše pogađa pacijente s DM 1 u kojih je koncentracija inzulina jako niska što potiče na daljnu konzumaciju takvih pića i dodatno pogoršavnje kliničke slike. (43)

9.2 Patofiziologija

U nedostatku inzulina, razina proturegulatornih hormona (glukagon, katekolamini, kortizol i hormon rasta) raste (ali manje nego u DKA) što utječe na pojačanu glukoneogenezu i glikogenolizu uz neadekvatno iskorištavanje glukoze na periferiji. S obzirom na hiperglikemiju i hiperosmolarnost, osmolarni gradijent potiče vodu na izlazak iz stanica što posljedično

pridonosi dehidraciji. (42) Početni događaj u HHS-u je glukozurična diureza koja poremeti koncentracijski kapacitet bubrega i dodatno podupire gubitak vode. U normalnim uvjetima, bubrezi eliminiraju višak glukoze i preveniraju akumulaciju, no smanjen intravaskularni volumen ili podliježeća renalna bolest, smanjuju mogućnost glomerularne filtracije što uzrokuju povećanje razine glukoze. Veći gubitak vode nego natrija uzrokuje hiperosmolarnost. Inzulina ima nedovoljno tako da je razina glukoze u serumu i dalje visoka. (39) U HHS-u je razina inzulina viša, dok je razina glukagona niža u usporedbi s DKA-om. Povišen omjer inzulina/glukagon u pacijenata s HHS-m prevenira ketogenezu i razvoj ketoacidoze. Hiperosmolarnost inhibira lipolizu i slobodne masne kiseline da se oslobode iz masnog tkiva, a u cirkulaciji je prisutna polovična maksimalna doza inzulina što pridonosi antilipolizi. Elevacija proinflammatoryh citokina (TNF alfa (eng. *tumor necrosis factor*), interleukini IL-beta, IL6 i IL8) kao i kisikovih radikala, uzrokovanih jakim hiperglikemijom, je prisutna. Pravilna inzulinska terapija i normalizacija glukoze u krvi uzrokuje pad citokina. Precipitirajući faktori u djece su najčešće bolesti krvožilnog, živčanog i genitourinarnog sustava. (42) Manifestacije HHS-a u mlađe djece često se krivo dijagnosticiraju kao pneumonija ili astma, što dodatno pogoršava liječenje i ishod ako se primijeni neadekvatna terapija. (41) Hospitalizacija djece i adolescenata s HHS-om između 1997. i 2009.-e povećala se za 52,4%. (42) Puno pitanja je još ostalo otvoreno kao što su uloga upale i oksidativnog stresa i koji su klinički ishodi u pacijenata s hiperglikemičnom krizom. Pojavnost i patogeneza moždanog edema još nisu dovoljno istraženi, kao ni korištenje antikoagulantne terapije u pacijenata s hiperglikemičnom krizom. (42)

9.3. Smjernice za liječenje

Liječenje HHS-a je po istim smjernicama kao i za DKA-u uz pomno praćenje pacijenata, najčešće u JIL-u.

Liječenje primarno uključuje ispravljanje dehidracije te se uvijek pretpostavlja da je stupanj dehidracije 10 do 15%. Izotonična otopina može uzrokovati preopterećenost tekućinom, a hipotonična može prebrzo ubrzati korekciju razine natrija i s time povećavaju rizik od mijelinolize i smrti. (14, 45) Ovisno o serumskoj osmolarnosti, promjene mentalnog statusa očekuju se od smušenosti do dezorijentiranosti pa sve do letargije i kome. Promjene mentalnog statusa u vidu encefalopatije se očekuju kada razina natrija premaši 160,0 mmol/L i kada je osmolarnost >340 mOsm/kg.

9.4. Komplikacije

Cerebralni napadaji mogu se pojaviti u do 25% pacijenta i mogu biti generalizirani, fokalni, mioklonički i dr. Hemipareze se također mogu pojaviti, ali se najčešće razriješe kada se ispravi nedostatak tekućine. Jedna od glavnih komplikacija je rabdomioliza koja se dijagnosticira mjereći razinu CPK (eng. *creatine phosphokinase*) koja bude i 10% veća od normalne gornje granice i povećava rizik za akutno renalno zatajenje. U djece se može javiti sličan sindrom kao maligna hipertermija, koja se prezentira visokom temperaturom (iznad 40° C) i povišenim kreatin kinazama. Komplikacije koje se događaju u DKA-e mogu se očekivati i u HHS-u. (42, 45)

10. USPOREDBA DIJABETIČKE KETOACIDOZE I HIPEROSMOLARNO HIPERGLIKEMIJSKOG STANJA

HHS i DKA su dva različita stanja koja se javljaju kod dekompenzacije dijabetesa, s različitim brzinama nastanka, stupnjem dehidracije i težinom ketoze. (46) DKA i HHS imaju sličnosti, ali glavna razlika je u tome što uz HHS obično dolazi veća dehidracija, ali manja acidoza. Zbog toga se liječenje HHS-a više temelji na nadoknadi tekućine i elektrolita, a manje na titriranje doze inzulina. Iako je moždani edem rjeđi u HHS-u nego u DKA-i, inzulin se mora primjenjivati sporo i ne na samom početku liječenja. Ovo je nužno kako bi se izbjegao preveliki pad glukoze u krvi i posljedično smanjenje osmolalnosti seruma, što bi moglo rezultirati ulaskom tekućine u moždane odjeljke i posljedično cerebralnim edemom. Kinička slika HHS-a je manje izražena nego kod DKA-e, što posljedično dovodi do kasnijeg prepoznavanja i većeg stupnja dehidracije i gubitka elektrolita koji rezultira poliurijom. S obzirom na žeđ, djeca nerijetko konzumiraju jako zaslađena pića, a s obzirom da su ta djeca uglavnom pretila i boluju od hipertenzije te pojačano zadržavaju tekućinu, dehidracija zna biti jako teška, a ne prepoznata. (14, 47) Kao što je već prije navedeno, kliničke slike se uvelike isprepliću, no ipak postoje simptomi koji više u prilog jednom, odnosno drugom stanju. Iako klinička slika HHS-a i DKA-a može biti vrlo slična, te se dijagnostički kriteriji podosta preklapaju, postoje određene razlike koje nam pomažu u razlučivanju o kojem stanju se radi. (48) (Tablica 9.)

Tablica 9.

Glavne razlike u kliničkoj prezentaciji DKA i HHS (48)

DKA	HHS
Kussmalovo disanje	Dehidracija
Umor	Stupor
Žeđ	Koma
Mučnina i povraćanje	Gubitak Svijesti
Abdominalna bol	Višetjedna poliurija
Miris zadaha na aceton	Hipotenzija
Hipotenzija	Tahikardija
Tahikardija	Veliko žeđanje
Zbunjenost	
Pospanost	

11. RASPRAVA

Dijabetička ketoacidoza se češće nalazi u dječjoj populaciji s DM 1 dok hiperosmolarno hiperglikemično stanje ipak češće nalazimo u odraslih s DM 2. Bez obzira na učestalost u određenim populacijama, zanimljivo je usporediti ova dva stanja upravo radi djelomične podudarnosti u kliničkoj slici i ponekad teškoćama u razlučivanju o kojem se stanju radi, pogotovo u dječjoj populaciji. Kada se pojavi akutna prezentacija kod djeteta bez prethodne dijagnoze dijabetesa, obično se prvo pomisli na DKA-u, dok se HHS-e očekuje manje često. Simptomi se često isprepliću i različiti izvori i smjernice navode različite dijagnostičke reference. Smjernice se učestalo ažuriraju od strane društava kao što su ADA, ISPAD, ESPE, NICE i dr., no smjernice se značajno razlikuju što možemo vidjeti iz kriterija za AC1 gdje se raspon za dijagnozu dijabetesa kreće od 6,0% pa čak do 7,5% uz otvoreno pitanje treba li se razina AC1 dodatno prilagoditi dječjoj populaciji. Bitno je napomenuti da se AC1 do 2010. godine uopće nije smatrao bitnim kriterijem u adultnoj populaciji, a u dječjoj je još uvijek diskutabilna njegova važnost. Uz to, o HHS-u u dječjoj dobi se ne zna dovoljno zato se i primjenjuju smjernice liječenja DKA-e koje su značajno kvalitetnije istražene. HHS se ne očekuje često u dječjoj populaciji upravo radi dramatične kliničke slike koja uglavnom bude precipitirana ekstremnom konzumacijom najčešće zaslađenih pića, no ipak ga se ne bi smjelo ekskludirati iz postavljanja diferencijalne dijagnoze. Komplikacije DKA-e i HHS-a mogu biti vrlo dramatične i posljedice mogu ostati doživotno. Važno je primijeniti tekućinu u točno određenom vremenskom periodu, koristeći specifičan sastav i slijedeći težinske tablice za djecu, uz pažljivo praćenje stanja i dodavanje elektrolita i inzulina prema potrebi. Ovo je istaknuto u mnogim istraživanjima poput FLUID i SEARCH studija, što ukazuje na veliki interes za istraživanje ovog područja i donošenje relevantnih saznanja. Također, vrlo je važno strogo pridržavati se redoslijeda primjenjivanja tekućine, elektrolita i inzulina, uz kontinuirano praćenje stanja djeteta sve do postizanja normalne razine glukoze u krvi te mogućnosti povratka

na uobičajeni režim liječenja. DKA je ozbiljno stanje koje može biti opasno po život, osobito kod djece gdje se može brzo pogoršati. Stoga je važno strogo pratiti liječenje radi sprječavanja komplikacija poput moždanog edema. Kod djece s HHS-om važno je pratiti stanje dehidracije jer visoka hiperosmolarnost plazme može uzrokovati osmotsku diurezu, što dovodi do značajnog gubitka tekućine i elektrolita. Infekcija i određene skupine lijekova često su podložni faktori za nastanak HHS-a. Važno je pažljivo ispitati režim terapije i pridržavanje istog jer neadekvatna terapija može biti uzrok i DKA-e i HHS-a. Važno je istaknuti i psihički utjecaj koji dijabetes tipa 1 i tipa 2, dijagnosticirani u djetinjstvu, imaju na pojedinca i obitelj.

12. ZAKLJUČCI

- Najčešća etiologija DM 1 u dječjoj populaciji je autoimuna reakcija, a DM 2 genetska predispozicija uz pretilost, neadekvatna fizička aktivnosti i loša prehrana.
- Godišnja incidencija DM 1 je 2 do 4% (Hrvatska 3,4%), a DM 2 oko 5% (pogotovo u etničkim manjinama).
- Incidencija DKA-e kao primarne dijagnoze dijabetesa je u rasponu 15% do 70%.
- Najčešći simptomi DM 1 su: poliurija, polidipsija, gubitak na težini bez očiglednog razloga, umor i pospanost, razdražljivost, problemi s vidom i infekcije.
- DM 1 se najčešće očekuje u mlađoj dobi, nižem BMI-u ($<25 \text{ kg/m}^2$) uz nenamjieran gubitak na težini s ketoacidozom i hiperglikemijom (često $> 20 \text{ mmol/L}$).
- Smjernice društava (ADA, ISPAD, ESPE, NISU) nisu usuglašene oko dijagnostičkih i terapijskih postupaka kod djece koja boluju od dijabetesa i/ili komplikacija dijabetesa.
- Inzulin se primjenjuje barem sat vremena nakon početka nadomještanja tekućine.
- Najveća smrtnost od DKA bilježi se radi nastanka moždanog edema (20 do 30%), a preživjelima mogu ostati neurološke posljedice.
- HHS može dovesti do teških komplikacija poput moždanog edema, srčane disfunkcije i zatajenja bubrega.
- DKA se češće javlja kod djece koja boluju od DM 1, a HHS kod djece s DM 2.
- Pacijenti s DKA-om brzo razvijaju simptome poput mučnine, povraćanja i abdominalne boli, a pacijenti s HHS-em sporo razvijaju simptome, često s teškom dehidracijom i neurološkim simptomima.
- Kod HHS-a je prisutna minimalna prisutnost ketona u krvi i urinu ili ih uopće nema, za razliku od DKA-e kod koje su uvijek prisutni.
- HHS se liječi po smjernicama za DKA, a smrtnost je veća 10 puta od DKA-e.

13. SAŽETAK

DM 1 je o inzulinu ovisan dijabetes koji se najčešće dijagnosticira u dječjoj ili adolescentnoj dobi i najčešće je autoimune prirode. On zahtjeva pomno praćenje i primjena inzulina uz režim prehrane i fizičke aktivnosti. DM 2 je dijabetes uzrokovan inzulinskom rezistencijom koja može biti potpuna ili djelomična. Najčešće se nalazi u pretilo djece, a genetska predispozicija također ima ulogu u nastanku. Zahtjeva modifikacije životnih navika uz oralne lijekove i ponekad inzulinsku terapiju. Bitna je psihološka potpora obitelji, edukacija djeteta i obitelji, praćenje pacijenata i prevencija nastanka komplikacija. DKA je akutna komplikacija dijabetesa koja je karakterizirana hiperglikemijom ($> 11,1$ mmol/L), ketozom ($> 3,0$ mmol/L BHOB u krvi) i metaboličkom acidozom ($\text{pH} < 7.3$, bikarbonati < 15 (18) mmol/L), a najčešće se javlja u djece s DM 1. Prisutna je i dehidracija radi osmotske diureze. Simptomi DKA-e su poliurija, polidipsija, gubitak težine uz polifagiju, mučnina i povraćanje, abdominalna bol, zadah s mirisom na aceton, Kussmalovo disanje, zamućenje vida, slabost i alterirani mentalni status. Najčešće komplikacije DKA-e su moždani edem, hipokalemija, plućni edem i renalna ozljeda kao posljedica jake dehidracije. HHS je akutna komplikacija dijabetesa koja je karakterizirana ekstremnom hiperglikemijom ($> 33,3$ mmol/L), hiperosmolarnosti seruma (> 320 mOsm/kg), ketoacidoza uglavnom nije prisutna no može biti ($\text{pH} > 7.3$, bikarbonati $> 15,0$ mmol/L) te promjene mentalnog statusa. Ekstremna dehidracija je prisutna radi osmotske diureze. Simptomi HHS-a su velika žeđ, često uriniranje, suha koža i usta, slabost i brzo zamaranje, zamućenje vida, tahikardija, hipotenzija i promjene mentalnog statusa. Najčešće komplikacije HHS-a su moždani edem, tromboembolija i renalna ozljeda. Laboratorijski nalazi za dijagnosticiranje DKA-e i HHS-a uključuju mjerenje GUK-a, određivanje acidobaznog statusa, BUN-a, određivanje serumskih i urinskih ketona te određivanje elektrolita. Terapija za DKA-u i HHS-e uključuje agresivnu korekciju tekućine te monitoriranje i ispravljanje disbalansa

elektrolita (pogotovo kalija), niske doze brzodjelujućeg inzulina uz pomno praćenje vitalnih znakova te praćenje nastanka mogućih komplikacija (ponajviše moždani edem)

Ključne riječi: dijabetes melitus, akutne komplikacije dijabetesa melitusa, hiperglikemične krize, dijabetička ketoacidoza, hiperosmolarno hiperglikemijsko stanje

14. SUMMARY

DM 1 is an insulin-dependent diabetes that is most often diagnosed in childhood or adolescence and is most often autoimmune in nature. It requires careful monitoring and administration of insulin along with diet and physical activity. DM 2 is diabetes caused by insulin resistance, which can be complete or partial. It is most often found in obese children, and genetic predisposition also plays a role in its occurrence. It requires lifestyle modifications along with oral medications and sometimes insulin therapy. Psychological support of the family, education of the child and family, monitoring of patients and prevention of complications are essential. DKA is an acute complication of diabetes characterized by hyperglycemia (> 11.1 mmol/L), ketosis (> 3.0 mmol/L BHOB in the blood) and metabolic acidosis (pH < 7.3 , bicarbonates < 15 (18) mmol/L), and most often occurs in children with DM 1. Dehydration due to osmotic diuresis is also present. Symptoms of DKA include polyuria, polydipsia, weight loss with polyphagia, nausea and vomiting, abdominal pain, acetone-smelling breath, Kussmaul breathing, blurred vision, weakness, and altered mental status. The most common complications of DKA are brain edema, hypokalemia, pulmonary edema, and renal injury as a result of severe dehydration. HHS is an acute complication of diabetes that is characterized by extreme hyperglycemia (> 33.3 mmol/L), serum hyperosmolarity (> 320 mOsm/kg), ketoacidosis is mostly not present but can be (pH > 7.3 , bicarbonates > 15.0 mmol/L) and changes in mental status. Extreme dehydration is present due to osmotic diuresis. Symptoms of HHS include excessive thirst, frequent urination, dry skin and mouth, weakness and fatigue, blurred vision, tachycardia, hypotension, and changes in mental status. The most common complications of HHS are cerebral edema, thromboembolism and renal injury. Laboratory findings for diagnosing DKA and HHS include measurement of GUC, determination of acid-base status, BUN, determination of serum and urine ketones, and determination of electrolytes. Therapy for DKA and HHS includes aggressive fluid correction and monitoring and correction

of electrolyte imbalances (especially potassium), low doses of fast-acting insulin with close monitoring of vital signs and monitoring of possible complications (mainly cerebral edema).

Key words: diabetes mellitus, acute complications of diabetes mellitus, hyperglycemic crises, diabetic ketoacidosis, hyperosmolar hyperglycemic state

15. LITERATURA

- (1) American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2009 Jan;32 Suppl 1(Suppl 1):S62-7. doi: 10.2337/dc09-S062. PMID: 19118289; PMCID: PMC2613584.
Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19118289/>
- (2) American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2010 Jan;33 Suppl 1(Suppl 1):S62-9. doi: 10.2337/dc10-S062. Erratum in: *Diabetes Care*. 2010 Apr;33(4):e57. PMID: 20042775; PMCID: PMC2797383.
Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20042775/>
- (3) American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2012 Jan;35 Suppl 1(Suppl 1):S64-71. doi: 10.2337/dc12-s064. PMID: 22187472; PMCID: PMC3632174.
Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22187472/>
- (4) Ziegler R, Neu A. Diabetes in Childhood and Adolescence. *Dtsch Arztebl Int*. 2018 Mar 2;115(9):146-156. doi: 10.3238/arztebl.2018.0146. PMID: 29563012; PMCID: PMC5876549.
Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29563012/>
- (5) American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2013 Jan;36 Suppl 1(Suppl 1):S67-74. doi: 10.2337/dc13-S067. PMID: 23264425; PMCID: PMC3537273.
Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23264425/>
- (6) American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2014 Jan;37 Suppl 1:S81-90. doi: 10.2337/dc14-S081. PMID: 24357215.
Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24357215/>
- (7) ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, Collins BS, Hilliard ME, Isaacs D, Johnson EL, Kahan S, Khunti K, Leon J, Lyons SK, Perry ML, Prahalad P, Pratley RE, Seley JJ, Stanton RC, Gabbay RA, on behalf of the American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023 Jan 1;46(Suppl 1):S19-S40. doi: 10.2337/dc23-S002. Erratum in: *Diabetes Care*. 2023 Feb 01;: Erratum in: *Diabetes Care*. 2023 Sep 1;46(9):1715. PMID: 36507649; PMCID: PMC9810477.
Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36507649/>
- (8) American Diabetes Association. (2) Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*. 2015 Jan;38 Suppl:S8-S16. doi: 10.2337/dc15-S005. PMID: 25537714.
Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25537714/>
- (9) American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: *Standards of Medical Care in Diabetes-2018*. *Diabetes Care*. 2018 Jan;41(Suppl 1):S13-S27. doi: 10.2337/dc18-S002. PMID: 29222373.
Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29222373/>
- (10) Neu A, Bürger-Büsing J, Danne T, Dost A, Holder M, Holl RW, Holterhus PM, Kapellen T, Karges B, Kordonouri O, Lange K, Müller S, Raile K, Schweizer R,

Sengbusch SV, Stachow R, Wagner V, Wiegand S, Ziegler R. Diagnosis, Therapy and Follow-Up of Diabetes Mellitus in Children and Adolescents. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2019 Dec;127(S 01):S39-S72. doi: 10.1055/a-1018-8963. Epub 2019 Dec 20. PMID: 31860926.

Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31860926/>

- (11) American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care*. 2024 Jan 1;47(Suppl 1):S20-S42. doi: 10.2337/dc24-S002. PMID: 38078589; PMCID: PMC10725812.

Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38078589/>

- (12) Monaghan M, Bryant BL, Inverso H, Moore HR, Streisand R. Young Children with Type 1 Diabetes: Recent Advances in Behavioral Research. *Curr Diab Rep*. 2022 Jun;22(6):247-256. doi: 10.1007/s11892-022-01465-0. Epub 2022 Apr 18. PMID: 35435615; PMCID: PMC9013975.

Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35435615/>

- (13) DiMeglio LA, Acerini CL, Codner E, Craig ME, Hofer SE, Pillay K, Maahs DM. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Glycemic control targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young adults with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2018 Oct;19 Suppl 27:105-114. doi: 10.1111/pedi.12737. PMID: 30058221. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30058221/>

- (14) Yau M, Sperling MA. Treatment of Diabetes Mellitus in Children and Adolescents. 2021 Jun 28. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, de Herder WW, Dhatariya K, Dungan K, Hofland J, Kalra S, Kaltsas G, Kapoor N, Koch C, Kopp P, Korbonits M, Kovacs CS, Kuohung W, Laferrère B, Levy M, McGee EA, McLachlan R, New M, Purnell J, Sahay R, Shah AS, Singer F, Sperling MA, Stratakis CA, Trencle DL, Wilson DP, editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000–. PMID: 25905313.

Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25905313/>

- (15) Kao KT, Sabin MA. Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *Aust Fam Physician*. 2016 Jun;45(6):401-6. PMID: 27622231.

Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27622231/>

- (16) Temneanu OR, Trandafir LM, Purcarea MR. Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents: a relatively new clinical problem within pediatric practice. *J Med Life*. 2016 Jul-Sep;9(3):235-239. PMID: 27974926; PMCID: PMC5154306.

Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27974926/>

- (17) Van Name MA, Cheng P, Gal RL, Kollman C, Lynch J, Nelson B, Tamborlane WV; Pediatric Diabetes Consortium. Children and adolescents with type 1 and type 2 diabetes mellitus in the Pediatric Diabetes Consortium Registries: comparing clinical characteristics and glycaemic control. *Diabet Med*. 2020 May;37(5):863-867. doi: 10.1111/dme.14233. Epub 2020 Feb 5. PMID: 31943374.

Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31943374/>

- (18) Patterson CC, Harjutsalo V, Rosenbauer J, Neu A, Cinek O, Skrivarhaug T, Rami-Merhar B, Soltesz G, Svensson J, Parslow RC, Castell C, Schoenle EJ, Bingley PJ, Dahlquist G, Jarosz-Chobot PK, Marčiulionytė D, Roche EF, Rothe U, Bratina N, Ionescu-Tirgoviste C, Weets I, Kocova M, Cherubini V, Rojnic Putarek N, deBeaufort CE, Samardzic M, Green A. Trends and cyclical variation in the incidence of childhood type 1 diabetes in 26 European centres in the 25 year period 1989-2013: a multicentre prospective registration study. *Diabetologia*. 2019 Mar;62(3):408-417. doi: 10.1007/s00125-018-4763-3. Epub 2018 Nov 28. PMID: 30483858.
Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30483858/>
- (19) Wagenknecht LE, Lawrence JM, Isom S, Jensen ET, Dabelea D, Liese AD, Dolan LM, Shah AS, Bellatorre A, Sauder K, Marcovina S, Reynolds K, Pihoker C, Imperatore G, Divers J; SEARCH for Diabetes in Youth study. Trends in incidence of youth-onset type 1 and type 2 diabetes in the USA, 2002-18: results from the population-based SEARCH for Diabetes in Youth study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2023 Apr;11(4):242-250. doi: 10.1016/S2213-8587(23)00025-6. Epub 2023 Feb 28. PMID: 36868256; PMCID: PMC10091237.
Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36868256/>
- (20) Trachtenbarg DE. Diabetic ketoacidosis. *Am Fam Physician*. 2005 May 1;71(9):1705-14. PMID: 15887449.
Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15887449/>
- (21) Lah Tomulić K, Matko L, Verbić A, Milardović A, Severinski S, Kolić I, Baraba Dekanić K, Šerifi S, Butorac Ahel I. Epidemiologic Characteristics of Children with Diabetic Ketoacidosis Treated in a Pediatric Intensive Care Unit in a 10-Year-Period: Single Centre Experience in Croatia. *Medicina (Kaunas)*. 2022 May 5;58(5):638. doi: 10.3390/medicina58050638. PMID: 35630055; PMCID: PMC9143855.
Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35630055/>
- (22) Kostopoulou E, Sinopidis X, Fouzas S, Gkentzi D, Dassios T, Roupakias S, Dimitriou G. Diabetic Ketoacidosis in Children and Adolescents; Diagnostic and Therapeutic Pitfalls. *Diagnostics (Basel)*. 2023 Aug 4;13(15):2602. doi: 10.3390/diagnostics13152602. PMID: 37568965; PMCID: PMC10416834.
Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37568965/>
- (23) Glaser N, Fritsch M, Priyambada L, Rewers A, Cherubini V, Estrada S, Wolfsdorf JJ, Codner E. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2022: Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes*. 2022 Nov;23(7):835-856. doi: 10.1111/pedi.13406. PMID: 36250645.
Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36250645/>
- (24) Siperstein MD. Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar coma. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1992 Jun;21(2):415-32. PMID: 1612073.
Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1612073/>
- (25) Westerberg DP. Diabetic ketoacidosis: evaluation and treatment. *Am Fam Physician*. 2013 Mar 1;87(5):337-46. PMID: 23547550.
Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23547550/>

- (26) Gosmanov AR, Gosmanova EO, Kitabchi AE. Hyperglycemic Crises: Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Hyperosmolar State. 2021 May 9. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, de Herder WW, Dhatariya K, Dungan K, Hofland J, Kalra S, Kaltsas G, Kapoor N, Koch C, Kopp P, Korbonits M, Kovacs CS, Kuohung W, Laferrère B, Levy M, McGee EA, McLachlan R, New M, Purnell J, Sahay R, Shah AS, Singer F, Sperling MA, Stratakis CA, Trencé DL, Wilson DP, editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000–. PMID: 25905280.
Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25905280/>
- (27) Najem O, Shah MM, Zubair M, De Jesus O. Serum Osmolality. 2024 Feb 27. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–. PMID: 33620841.
Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33620841/>
- (28) Mertzlufft F, Brettner F, Crystal GJ, Hollmann MW, Kasatkin A, Lönnqvist PA, Singer D, Sümpelmann R, Wenzel V, Zander R, Ziegenfuß T. Intravenous fluids: issues warranting concern. *Eur J Anaesthesiol*. 2022 Apr 1;39(4):394-396. doi: 10.1097/EJA.0000000000001568. PMID: 34280935; PMCID: PMC8900995.
Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34280935/>
- (29) Self WH, Evans CS, Jenkins CA, Brown RM, Casey JD, Collins SP, Coston TD, Felbinger M, Flemmons LN, Hellervik SM, Lindsell CJ, Liu D, McCoin NS, Niswender KD, Slovis CM, Stollings JL, Wang L, Rice TW, Semler MW; Pragmatic Critical Care Research Group. Clinical Effects of Balanced Crystalloids vs Saline in Adults With Diabetic Ketoacidosis: A Subgroup Analysis of Cluster Randomized Clinical Trials. *JAMA Netw Open*. 2020 Nov 2;3(11):e2024596. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.24596. PMID: 33196806; PMCID: PMC7670314.
Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33196806/>
- (30) Rewers A, Kuppermann N, Stoner MJ, Garro A, Bennett JE, Quayle KS, Schunk JE, Myers SR, McManemy JK, Nigrovic LE, Trainor JL, Tzimenatos L, Kwok MY, Brown KM, Olsen CS, Casper TC, Ghatti S, Glaser NS; Pediatric Emergency Care Applied Research Network (PECARN) FLUID Study Group. Effects of Fluid Rehydration Strategy on Correction of Acidosis and Electrolyte Abnormalities in Children With Diabetic Ketoacidosis. *Diabetes Care*. 2021 Sep;44(9):2061-2068. doi: 10.2337/dc20-3113. Epub 2021 Jun 29. PMID: 34187840; PMCID: PMC8740930.
Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34187840/>
- (31) Azova S, Rapaport R, Wolfsdorf J. Brain injury in children with diabetic ketoacidosis: Review of the literature and a proposed pathophysiologic pathway for the development of cerebral edema. *Pediatr Diabetes*. 2021 Mar;22(2):148-160. doi: 10.1111/pedi.13152. Epub 2020 Dec 3. PMID: 33197066; PMCID: PMC10127934.
Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33197066/>
- (32) Basnet S, Musaitif R, Khanal A, Powell K, Capriolo G, Majcina R, Robbs RS. Effect of Potassium Infusions on Serum Levels in Children during Treatment of Diabetic Ketoacidosis. *J Pediatr Intensive Care*. 2020 Jun;9(2):113-118. doi: 10.1055/s-0039-1700981. Epub 2020 Jan 8. PMID: 32351765; PMCID: PMC7186025.
Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32351765/>

- (33) Guise R, Ausherman K, Vazifedan T. Potassium-Containing Fluids for Diabetic Ketoacidosis. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2021;26(6):592-596. doi: 10.5863/1551-6776-26.6.592. Epub 2021 Aug 16. PMID: 34421408; PMCID: PMC8372864.
Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34421408/>
- (34) Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care.* 2009 Jul;32(7):1335-43. doi: 10.2337/dc09-9032. PMID: 19564476; PMCID: PMC2699725.
Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19564476/>
- (35) Kuppermann N, Ghetti S, Schunk JE, Stoner MJ, Rewers A, McManemy JK, Myers SR, Nigrovic LE, Garro A, Brown KM, Quayle KS, Trainor JL, Tzimenatos L, Bennett JE, DePiero AD, Kwok MY, Perry CS 3rd, Olsen CS, Casper TC, Dean JM, Glaser NS; PECARN DKA FLUID Study Group. Clinical Trial of Fluid Infusion Rates for Pediatric Diabetic Ketoacidosis. *N Engl J Med.* 2018 Jun 14;378(24):2275-2287. doi: 10.1056/NEJMoa1716816. PMID: 29897851; PMCID: PMC6051773.
Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29897851/>
- (36) Hoffman WH, Locksmith JP, Burton EM, Hobbs E, Passmore GG, Pearson-Shaver AL, Deane DA, Beaudreau M, Bassali RW. Interstitial pulmonary edema in children and adolescents with diabetic ketoacidosis. *J Diabetes Complications.* 1998 Nov-Dec;12(6):314-20. doi: 10.1016/s1056-8727(98)00012-9. PMID: 9877465.
Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9877465/>
- (37) Glaser NS, Myers SR, Nigrovic LE, Stoner MJ, Tzimenatos L, Brown KM, Casper TC, Olsen CS, Kuppermann N; Pediatric Emergency Care Applied Research Network (PECARN) FLUID Study Group. Pyuria in Children with Diabetic Ketoacidosis. *J Pediatr.* 2023 Jan;252:204-207.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2022.08.054. Epub 2022 Sep 6. PMID: 36084731.
Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36084731/>
- (38) Gupta A, El-Wiher N. Therapeutic Challenges in Management of Severe Acidosis and Profound Hypokalemia in Pediatric Diabetic Ketoacidosis. *Glob Pediatr Health.* 2019 Apr 8;6:2333794X19840364. doi: 10.1177/2333794X19840364. PMID: 31001573; PMCID: PMC6454640.
Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31001573/>
- (39) Stoner GD. Hyperosmolar hyperglycemic state. *Am Fam Physician.* 2005 May 1;71(9):1723-30. PMID: 15887451.
Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15887451/>
- (40) Stoner GD. Hyperosmolar Hyperglycemic State. *Am Fam Physician.* 2017 Dec 1;96(11):729-736. PMID: 29431405.
Dostupno na: Stoner GD. Hyperosmolar Hyperglycemic State. *Am Fam Physician.* 2017 Dec 1;96(11):729-736. PMID: 29431405.
- (41) Tittel SR, Sondern KM, Weyer M, Poeplau T, Sauer BM, Schebek M, Ludwig KH, Hammer F, Fröhlich-Reiterer E, Holl RW; DPV Initiative. Multicentre analysis of hyperglycaemic hyperosmolar state and diabetic ketoacidosis in type 1 and type 2 diabetes. *Acta Diabetol.* 2020 Oct;57(10):1245-1253. doi: 10.1007/s00592-020-01538-0. Epub 2020 Jun 2. PMID: 32488499; PMCID: PMC7496062.
Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32488499/>

- (42) Pasquel FJ, Umpierrez GE. Hyperosmolar hyperglycemic state: a historic review of the clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Diabetes Care*. 2014 Nov;37(11):3124-31. doi: 10.2337/dc14-0984. PMID: 25342831; PMCID: PMC4207202.
Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25342831/>
- (43) Watanabe S, Kido J, Ogata M, Nakamura K, Mizukami T. Hyperglycemic hyperosmolar state in an adolescent with type 1 diabetes mellitus. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2019 Mar 5;2019:18-0131. doi: 10.1530/EDM-18-0131. Epub ahead of print. PMID: 30836328; PMCID: PMC6432974.
Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30836328/>
- (44) Shahramian I, Ostad Rahimi P, Radvar S. Hyperosmolar hyperglycemic state in children: case report and review of the literature. *J Klin Endokrinol Stoffwechs*. 2022;15(2):60-62. doi: 10.1007/s41969-022-00164-1. Epub 2022 May 31. PMID: 35669285; PMCID: PMC9152644.
Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35669285/>
- (45) Zahran NA, Jadidi S. Pediatric Hyperglycemic Hyperosmolar Syndrome: A Comprehensive Approach to Diagnosis, Management, and Complications Utilizing Novel Summarizing Acronyms. *Children (Basel)*. 2023 Oct 31;10(11):1773. doi: 10.3390/children10111773. PMID: 38002864; PMCID: PMC10670661.
Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38002864/>
- (46) American Diabetes Association. (2) Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*. 2015 Jan;38 Suppl:S8-S16. doi: 10.2337/dc15-S005. PMID: 25537714.
Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25537714/>
- (47) Milanese A, Weinreb JE. Hyperglycemic Hyperosmolar State. 2018 Aug 1. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, de Herder WW, Dhatariya K, Dungan K, Hofland J, Kalra S, Kaltsas G, Kapoor N, Koch C, Kopp P, Korbonits M, Kovacs CS, Kuohung W, Laferrère B, Levy M, McGee EA, McLachlan R, New M, Purnell J, Sahay R, Shah AS, Singer F, Sperling MA, Stratakis CA, Trencle DL, Wilson DP, editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000–. PMID: 25905210.
Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25905210/>
- (48) Hassan EM, Mushtaq H, Mahmoud EE, Chhibber S, Saleem S, Issa A, Nitesh J, Jama AB, Khedr A, Boike S, Mir M, Attallah N, Surani S, Khan SA. Overlap of diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic state. *World J Clin Cases*. 2022 Nov 16;10(32):11702-11711. doi: 10.12998/wjcc.v10.i32.11702. PMID: 36405291; PMCID: PMC9669841.
Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36405291/>

16. ŽIVOTOPIS

Iva Saraja, rođena je 28.06.1999. godine u Bjelovaru. Osnovnu školu, IV. osnovna škola Bjelovar, i Gimnaziju Bjelovar, završava u rodnom gradu te 2018. godine upisuje Integrirani preddiplomski i diplomski sveučilišni studij medicine na Medicinskom Fakultetu Sveučilišta u Rijeci.