

Liječenje dijabetičke ketoacidoze u djece i adolescenata

Treatment of diabetic ketoacidosis in children and adolescents

Ivona Butorac Ahel^{1*}, Srećko Severinski¹, Mara Paravić², Kristina Lah Tomulić¹

Sažetak. Dijabetička ketoacidoza (DKA) akutna je, po život opasna komplikacija šećerne bolesti (ŠB) obilježena hiperglikemijom, acidozom i ketozom. Temeljni principi liječenja DKA uključuju nadoknadu tekućine, primjenu inzulina i korekciju elektrolitskog disbalansa. Nadoknada tekućine najvažnija je komponenta u liječenju DKA. Izbor, volumen i brzina nadoknade tekućine predmet su mnogobrojnih rasprava zbog njezine moguće uloge u razvoju edema mozga. Liječenje brzodjelujućim inzulinom u kontinuiranoj infuziji treba započeti barem sat vremena nakon što je započela nadoknada tekućine. Cilj je ovog preglednog članka istaknuti nekoliko važnih pitanja u liječenju DKA u djece i adolescenata.

Ključne riječi: dijabetička ketoacidoza; djeca; šećerna bolest

Abstract. Diabetic ketoacidosis (DKA) is an acute, life-threatening complication of diabetes mellitus characterized by hyperglycemia, acidosis and ketosis. The main principles of treatment include fluid replacement, insulin therapy and correction of electrolyte disbalance. Fluids form a crucial component of DKA therapy. There is a lot of debate regarding choice and volume of fluid as well as the rate of fluid correction because of their possible role in causing cerebral edema. Insulin therapy should be started at least 1 hour after starting fluid replacement therapy. The aim of this review article is to address a few key issues in the management of DKA in children and adolescents.

Keywords: child; diabetes mellitus; diabetic ketoacidosis

¹ Klinički bolnički centar Rijeka, Klinika za pedijatriju, Rijeka, Hrvatska

² Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet, Rijeka, Hrvatska

***Dopisni autor:**

Mr. sc. Ivona Butorac Ahel, dr. med.
Klinički bolnički centar Rijeka, Klinika za pedijatriju
Istarska 43, 51000 Rijeka, Hrvatska
E-mail: ivonabuah@gmail.com

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

UVOD

Tip 1 šećerna bolest jedna je od najčešćih kroničnih bolesti djece i adolescenata. Godišnje u svijetu od šećerne bolesti oboli oko 96 000 djece mlađe od 15 godina¹. U posljednjih nekoliko desetljeća u većini zemalja Europe, uključujući i Hrvatsku, incidencija ove bolesti je u porastu – u Hrvatskoj iznosi 17,2/100 000 djece uz godišnji porast incidencije od 5,87 %, što je više od europskog prosjeka².

Temeljni principi liječenja dijabetičke ketoacidoze jesu nadoknada tekućine, primjena brzodjelujućeg inzulina i korekcija elektrolitskog disbalansa. Nadoknada tekućine ključna je komponenta u liječenju DKA. O volumenu, vrsti i brzini primjene tekućine tijekom liječenja DKA vode se mnogobrojne rasprave zbog moguće uloge u nastanku edema mozga.

Dijabetička ketoacidoza (DKA) akutna je, po život opasna metabolička komplikacija šećerne bolesti obilježena hiperglikemijom, ketozom i metaboličkom acidozom. Nastaje zbog apsolutnog ili relativnog nedostatka inzulina uz istovremeni porast razine kontraregulacijskih hormona glukagona, kortizola, hormona rasta i adrenalina.

DKA može biti inicijalna prezentacija šećerne bolesti ili može nastati u djece i adolescenata koji već od ranije boluju od šećerne bolesti. Usprkos pokušajima da se incidencija DKA smanji, ona se u novootkrivenih bolesnika kreće između 15 i 70 %³. U Hrvatskoj incidencija DKA iznosi oko 30 %, što znači da se kod svakog trećeg novooboljelog djeteta s tipom 1 šećerne bolesti razvije DKA⁴. DKA češća je u djece mlađe životne dobi (< 2 godine), u djece koja potječu iz obitelji nižeg socioekonomskog statusa ili iz obitelji u kojima nema oboljelih od šećerne bolesti³. Incidencija DKA kod djece i adolescenata koji već imaju postavljenu dijagnozu tipa 1 šećerne bolesti iznosi 25 %⁵. Rizični čimbenici za nastanak DKA u toj skupini bolesnika jesu izostavljanje doza inzulina, slaba metabolička kontrola bolesti, prethodne epizode DKA, gastroenteritis s upornim povraćanjem i nemogućnošću peroralne rehidracije, psihijatrijski poremećaji i nestabilni obiteljski

odnosi³. Povećan rizik od DKA povezuje se i s primjenom inzulina inzulinskom crpkom. Naime, u inzulinskim se crpkama koriste isključivo brzodjelujući inzulinski analozi. Ukoliko se prekine isporuka inzulina iz bilo kojeg razloga, razina glukoze u krvi brzo raste, a unutar 4–6 sati stvaraju se ketoni i postoji visok rizik za razvoj DKA. Unaprijeđenjem tehnologije i dobrom edukacijom bolesnika taj se rizik smanjio, što su potvrdila i nedavna istraživanja^{6,7}. Klinički znakovi DKA u djece su dehidracija, tahikardija, tahipneja, Kussmaulovo disanje, zadah po acetonu, povraćanje, bolovi u trbuhu te poremećaj svijesti različitog stupnja. Dijagnoza DKA postavlja se na temelju hiperglikemije iznad 11 mmol/L, acidoze (venski pH < 7,3) i/ili sniženih serumskih bikarbonata (< 15 mmol/L) i ketonemije ili ketonurije³. Na temelju stupnja acidoze, DKA možemo klasificirati kao blagu (venski pH < 7,3 ili serumski bikarbonati < 15 mmol/L), umjerenu (pH < 7,2, bikarbonati < 10 mmol/L) ili tešku (pH < 7,1, serumski bikarbonati < 5 mmol/L)³.

Iako DKA nije najčešća akutna komplikacija šećerne bolesti tipa 1 u djece i adolescenata, vodeći je uzrok morbiditeta i mortaliteta u ovih bolesnika. Kako bi se spriječile komplikacije, od kojih je najopasniji edem mozga, DKA je važno rano prepoznati i pravilno liječiti.

Cilj je ovog preglednog članka istaknuti temeljne principe liječenja i moguće komplikacije DKA uz osvrt na znanstvene dokaze na kojima se temelje smjernice za liječenje ove po život opasne komplikacije šećerne bolesti u djece i adolescenata.

LIJEČENJE DKA

U liječenju DKA najčešće se koriste smjernice Međunarodnog društva za šećernu bolest djece i adolescenata (engl. *International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes*; ISPAD)³. Temeljni principi liječenja DKA uključuju nadoknadu tekućine, primjenu brzodjelujućeg inzulina i korekciju elektrolitskog disbalansa.

Nadoknada tekućine

Nadoknada tekućine ključna je komponenta u liječenju DKA. Ovim terapijskim postupkom nadoknađuje se intravaskularni, intersticijski i unutarstanični volumen. Rehidracijom se snižava

razina kontraregulacijskih hormona, povećava se bubrežni klirens glukoze i osjetljivost na inzulin, što dovodi do značajnog smanjenja hiperglikemije i acidemije⁵. Posljednjih nekoliko desetljeća vode se mnogobrojne rasprave o nadoknadi tekućine zbog njezine moguće uloge u nastanku edema mozga. Raspravlja se o volumenu, vrsti i brzini primjene tekućine tijekom liječenja DKA.

Nadoknada tekućine podrazumijeva primjenu bolusa tekućine, nadoknadu dnevnih potreba za tekućinom i nadoknadu procijenjenog deficita tekućine.

Bolus(i) tekućine primjenjuju se u djece koja se prezentiraju znakovima šoka, što je u DKA rijetkost. U bolesnika sa znakovima hipotenzivnog šoka pri liječenju je potrebno primijeniti smjernice Napredno održavanje života djece (engl. *Advanced Pediatric Life Support*; APLS) i u što kraćem vremenu primijeniti bolus(e) izotonične otopine^{3,8}. Iako se u svim endokrinološkim smjernicama za liječenje DKA u bolesnika sa znakovima šoka preporučuje primjena bolusa od 20 mL/kg tjelesne mase, najnovije smjernice Europskog društva za oživljavanje (engl. *European Resuscitation Council*; ERC) preporučuju u šoku primijeniti bolus tekućine od 10 mL/kg tjelesne mase⁹. Ukoliko je bolesnik klinički dehidriran, ali bez znakova šoka, tijekom prvih 30–60 minuta liječenja DKA primjenjuje se 10 mL/kg tjelesne mase izotonične otopine³.

Dnevna se potreba za tekućinom uobičajeno izračunava prema Holliday-Segarovoj formuli na temelju tjelesne mase bolesnika (Tablica 1). Pri izračunu nadoknade tekućine za pretilu djecu i adolescente, maksimalna tjelesna masa koju treba koristiti je 80 kg, kako bi se izbjegla prekomjerna hidracija i njezini mogući rizici³.

Prosječni gubitak tekućine kod bolesnika s DKA iznosi 70 mL/kg (30–100 mL/kg)³. Obično se klinički procjenjuje da su bolesnici s DKA teško dehi-

drirani i da se deficit tekućine kreće između 10 i 15 %⁵. Zbog sve veće zabrinutosti da će pretjerana procjena stupnja dehidracije i prekomjerna rehidracija dovesti do razvoja edema mozga, provedena su istraživanja čiji je cilj bio procijeniti točnost kliničke procjene stupnja dehidracije^{10,11}. Utvrđeno je da je ona često subjektivna i neprecizna. Klasični znakovi dehidracije koji uključuju suhe sluznice, upale oči, oslabljen turgor kože, produljeno kapilarno punjenje i promijenjen neurološki status, loši su prediktori deficita tekućine u DKA. Razlog tome je činjenica da je dehidracija u DKA hiperosmolalna i većinom unutarstanična pa znakovi dehidracije ne moraju biti jasno izraženi. U istraživanjima u kojima se ispitala hidracija bolesnika s DKA, srednja apsolutna mjera dehidracije procijenjena je na 5,8–8,7 %⁵. Smjernice ISPAD-a preporučuju da se kod umjerene DKA deficit tekućine procijeni kao 5–7 %, a kod teške kao 7–10 %³.

Brzina kojom se nadoknađuje tekućina tijekom liječenja DKA predmet je mnogobrojnih rasprava. Smjernice preporučuju postupnu nadoknadu tekućine tijekom 24 do 48 sati kako bi se smanjio rizik za razvoj edema mozga zbog nagle promjene osmolalnosti plazme³. Brzina nadoknade tekućine ovisi o inicijalnoj vrijednosti glukoze u krvi (GUK), osmolalnosti seruma, koncentraciji korigiranog natrija i težini acidoze¹².

Nadoknada tekućine obično započinje izotoničnom fiziološkom otopinom (0,9 % NaCl). Navedena otopina koristi se i prilikom primjene bolusa tekućine. Primjena fiziološke otopine ima i svoje negativne strane. Naime, istraživanja su pokazala da primjena 0,9 % NaCl zbog sadržaja klorida povećava rizik akutne bubrežne ozljede i acidoze^{13,14}. Pretpostavlja se da hiperkloremija ometanjem proksimalne tubularne reapsorpcije klorida povećava isporuku klorida u distalni nefron pokrećući mehanizam negativne povratne sprege koji uzro-

Tablica 1. Holliday-Segarova metoda za izračun dnevnih potreba za tekućinom

Tjelesna masa	Bazalne potrebe djeteta
< 10 kg	100 ml/kg/dan
10-20 kg	1000 ml/dan + 50 ml/kg za svaki kg iznad 10
> 20 kg	1500 ml/dan + 20 ml/kg za svaki kg iznad 20

kuje smanjenu brzinu glomerularne filtracije, retenciju tekućine i oliguriju⁵. Istraživanja koja su uspoređivala utjecaj izotonične fiziološke otopine i balansiranih kristaloida na akutnu bubrežnu ozljedu, dala su oprečne rezultate te se zbog toga i dalje 0,9 % NaCl koristi za inicijalnu nadoknadu tekućine i primjenu bolusa^{5, 15-22}. Nakon 4–6 sati 0,9 % NaCl trebalo bi zamijeniti s 0,45 % NaCl vođeci pri tome računa o korigiranoj serumskoj vrijednosti natrija i osmolalnosti⁵.

Uspješnost rehidracije procjenjuje se na temelju kliničkih pokazatelja i laboratorijskih nalaza. Laboratorijski pokazatelji uspješne rehidracije jesu dostupni pad efektivne osmolalnosti seruma te istovremeni porast koncentracije natrija uz pad razine GUK-a. Iako se rehidracija planira tijekom 24–48 sati, prosječno vrijeme oporavka bolesnika s DKA iznosi $11,6 \pm 6,2$ sati³.

Primjena inzulina

Liječenje brzodjelujućim inzulinom u kontinuiranoj infuziji treba započeti barem sat vremena nakon što je započela nadoknada tekućine jer rehidracija sama po sebi značajno snižava koncentraciju GUK-a. Primjena inzulina neophodna je za obnavljanje normalnog staničnog metabolizma, normalizaciju GUK-a i za suzbijanje lipolize i ketogeneze.

Istraživanjima je utvrđeno da se primjenom niskih doza inzulina brzinom od 0,05 I.J./kg/h postižu isti ishodi liječenja DKA kao i pri primjeni inzulina brzinom od 0,1 I.J./kg/h, ali uz manje epizoda hipoglikemije i hipokalijemije^{23, 24}. Zbog toga ISPAD-ove smjernice preporučuju primjenu brzodjelujućeg inzulina u kontinuiranoj infuziji brzinom od 0,05 do 0,1 I.J./kg/h³. Inzulin u navedenim dozama smanjuje koncentraciju glukoze za 2 do 5 mmol/L na sat. Nakon što razina GUK-a padne ispod 17 mmol/L, u infuziju se uvodi otopina 5 % glukoze da bi se spriječio prebrzi pad GUK-a i hipoglikemija. Ako razina GUK-a pada prebrzo (> 5 mmol/L/h), otopinu glukoze treba početi primjenjivati i prije nego što razina GUK-a padne ispod 17 mmol/L³. Cilj je održavati razinu GUK-a oko 11 mmol/L sve dok se ne korigira metabolički poremećaj. U slučajevima blage DKA ili kada intravenska primjena nije moguća, inzulin se inicijalno može primijeniti supkutano.

Preporuka ranijih smjernica bila je da se prije kontinuirane infuzije brzodjelujućeg inzulina primijeni bolus-doza inzulina, međutim istraživanja su utvrdila da bolus-doza inzulina pridonosi razvoju edema mozga, naglom padu osmotskog tlaka i može pogoršati hipokalijemiju^{3, 25}.

Kada je pH $> 7,30$, bikarbonati > 15 mmol/L, beta-hidroksimaslačna kiselina < 1 mmol/L, odnosno anionski zjap < 12 mmol/L, može se započeti supkutana primjena inzulina. Najprikladnije vrijeme za primjenu supkutanog inzulina je neposredno prije obroka. Intravensku infuziju inzulina potrebno je nastaviti još 15–30 minuta ukoliko se supkutano primjenjuje brzodjelujući inzulin, odnosno 1–2 sata ukoliko se primjenjuje regularni inzulin, kako bi se spriječila hiperglikemija³.

Nadoknada kalija

U bolesnika s DKA deficit kalija kreće se između 3 i 6 mEq/kg tjelesne težine³. Deficit prvenstveno potječe iz unutarstaničnog prostora, a nastaje zbog nedostatka inzulina, hiperosmolalnosti, osmotske diureze, acidoze, povraćanja i sekundarnog hiperaldosteronizma³. Zbog pomaka kalija iz stanice u izvanstanični prostor bolesnici se inicijalno obično prezentiraju normalnim ili povišenim vrijednostima kalija u serumu³.

Hipokalijemija se pri inicijalnoj procjeni bolesnika s DKA utvrdi u 5–10 % bolesnika i tada nadoknadu kalija treba započeti prije liječenja inzulinom²⁶. U slučaju teške hipokalijemije primjena inzulina se odgađa sve dok je koncentracija kalija u serumu $< 2,5$ mmol/L³. Nakon početka liječenja inzulinom dolazi do pomaka kalija u stanicu i snižava se koncentracija kalija u serumu. Kako bi se spriječila jatrogena hipokalijemija koja je povezana s početkom primjene inzulina u intravenskoj infuziji, nadoknada kalija započinje se istovremeno s primjenom inzulina³. U bolesnika s hiperkalijemijom nadoknada kalija odgađa se do pojave diureze. Kalij se nadoknađuje na način da se u svaku litru infuzijske otopine dodaje 40 mmol kalija. Poželjno je kombinirati kalijev klorid i kalijev fosfat ili kalijev acetat u omjeru 1 : 1³. Isključiva primjena kalijeva klorida može dovesti do hiperkloremijske metaboličke acidoze, a isključiva primjena kalijeva fosfata može uzrokovati hipokalcemiju.

Primjena bikarbonata

Primjena bikarbonata u liječenju DKA kontroverzna je tema već godinama. Istraživanja potvrđuju da primjena bikarbonata u bolesnika s DKA kod kojih je $\text{pH} > 7$ ne pridonosi boljem ishodu tih bolesnika²⁷. Iako nisu provedena prospektivna randomizirana istraživanja o primjeni bikarbonata na bolesnicima s teškom DKA, mnogobrojne smjernice za liječenje DKA u djece ne preporučuju primjenu bikarbonata osim u slučajevima kompromitirane srčane kontraktilnosti i po život opasne teške acidoze ili hiperkalijemije^{3, 8, 28}.

Nekoliko je negativnih posljedica primjene bikarbonata u ovih bolesnika. Bikarbonati korigiraju acidozu koja stimulira centar za disanje, što dovodi do hipoventilacije, porasta parcijalnog tlaka CO_2 u krvi i paradoksalne CNS acidoze i neurološkog pogoršanja jer CO_2 lako prolazi krvno-moždanu barijeru. Također usporavaju klirens ketona i pogoršavaju acidozu²⁷. Liječenjem DKA primjenom tekućine i inzulina zaustavlja se daljnja proizvodnja ketokiselina i dolazi do korekcije acidoze bez primjene bikarbonata.

KOMPLIKACIJE

Edem mozga najčešća je rijetka komplikacija DKA u djece i adolescenata, ali ne i jedina koja zahtijeva pažljivo praćenje. Tijekom DKA mogući su poremećaji koagulacije, rabdmioliza, plućne i gastrointestinalne komplikacije te poremećaji dugoročnog pamćenja²⁹.

Edem mozga

Iako je klinički simptomatski edem mozga rijedak i javlja se u svega 0,5–1 % djece s DKA, povezan je s visokom stopom morbiditeta i mortaliteta³. Supklinički edem mozga javlja se u više od polovice djece s DKA³⁰. Ova komplikacija gotovo isključivo nastaje u djece i adolescenata³. Još uvijek nema usuglašenih stavova o patofiziologiji edema mozga. Mnogobrojna istraživanja naglašavaju važnost prolongirane hiperglikemije i hiperosmolalnosti kao rizičnog čimbenika za razvoj edema mozga⁵. Tijekom prolongirane hiperosmolalnosti moždane stanice pokušavaju zadržati svoj volumen stvaranjem unutarstaničnih osmotskih čestica. Rehidracijom se osmolalnost seruma smanjuje, ali se unutarstanične osmotske čestice

sporo transportiraju iz celularnog u izvanstanični prostor, što pridonosi utoku tekućine u moždane stanice i razvitku edema mozga⁵.

Godinama su se prekomjerna rehidracija i prebrza nadoknada tekućine smatrali glavnim rizičnim čimbenicima za razvoj edema mozga. Zbog toga mnogobrojne smjernice za liječenje DKA u djece preporučuju postupnu nadoknadu tekućine primjenom izotonične tekućine^{3, 8, 28}. Retrospektivnom analizom istraživanja koja podupiru ove preporuke, utvrđeno je da je edem mozga bio

Najteža komplikacija DKA je edem mozga. Klinički simptomatski edem mozga rijedak je i javlja se u svega 0,5 – 1 % djece s DKA. Dijagnoza edema mozga je klinička. Neuroslikovna obrada ne smije odgoditi početak liječenja edema mozga.

češći u teže dehidrirane djece koja su zbog toga rehidrirana većim količinama tekućine¹². Kontrolirana retrospektivna istraživanja nisu utvrdila povezanost između brzine nadoknade tekućine i edema mozga, već sugeriraju da ključnu ulogu u ozljedi mozga tijekom DKA imaju cerebralna hipoperfuzija udružena s reperfuzijom koja započne nadoknadom tekućine i neuroinflamacija¹². Nedavno je provedeno multicentrično prospektivno PERCAN (engl. *Pediatric Emergency Care Applied Research Network*) istraživanje u kojem se ispitivao učinak brzine nadoknade tekućine i učinak izotonične/hipotonične otopine NaCl na neurološki ishod djece s DKA. Utvrđeno je da brzina nadoknade tekućine i koncentracija NaCl ne utječu na rizik razvoja edema mozga niti na neurološki ishod bolesnika s DKA¹².

Drugi mehanizam kojim se objašnjava nastanak edema mozga, jest hipoksično-ishemična teorija. Hipovolemija, acidoza, kompenzatorna respiratorna alkalozna i povišena vrijednost ureje dovest će do vazokonstrukcije u mozgu te posljedične moždane ishemije, hipoksije i povećane permeabilnosti kapilara, što dovodi do edema mozga⁵. Sistemska hipoperfuzija kompromitira perfuziju mozga, što za posljedicu ima gubitak cerebralne autoregulacije i promijenjen kotransport natrija, kalija i klora. Ovi čimbenici dovode do porasta koncentracije unutarstaničnih iona u moždanom

Tablica 2. Kriteriji za postavljanje dijagnoze edema mozga

Dijagnostički kriteriji	Veliki kriteriji	Mali kriteriji
Abnormalni verbalni ili motorički odgovor na bolni podražaj	Smušenost, zbunjenost, fluktuirajuće stanje svijesti	Povraćanje
Dekortikacijski ili decerebracijski položaj tijela	Inkontinencija neprimjerena dobi djeteta	Glavobolja
Paraliza kranijalnih živaca (posebno 3., 4. i 6. živca)	Trajno smanjen puls (pad veći od 20 otkucaja u minuti) – ne može se pripisati oporavku intravaskularnog volumena ili stanju spavanja	Letargija ili teško buđenje iz sna
Patološki neurološki obrazac disanja (tahipneja, Cheyne-Stokes disanje, apneja)		Dijastolički tlak > 90 mmHg
		Dob < 5 godina

stanicama, bubrenja glije te promjena endotela krvno-moždane barijere, što ide u prilog vazogenom edemu. Zakašnjela dijagnoza DKA i neadekvatan unos tekućine pogoršavaju ovu kaskadu događaja⁵.

Progresivna glavobolja ili glavobolja koja se javlja nakon početka liječenja DKA, promjene u neurološkom statusu, Cushingov trijas (porast krvnog tlaka, bradikardija i depresija disanja) i pad saturacije O₂ simptomi su i znakovi koji sugeriraju razvoj edema mozga. Dijagnostički kriteriji za edem mozga uključuju abnormalni motorički ili verbalni odgovor na bol, dekortikacijski ili decerebracijski položaj, paralizu kranijalnih živaca i abnormalni respiratorni uzorak (Tablica 2). Klinička dijagnoza edema mozga postavlja se na temelju prisustva jednog dijagnostičkog, dva velika ili jednog velikog i dva mala kriterija³. Neuroslikovna obrada ne smije odgoditi početak liječenja edema mozga jer će inicijalna neuroslikovna obrada, pogotovo CT mozga, biti u oko 40 % djece bez odstupanja³¹. Neuroslikovnu obradu potrebno je učiniti kako bi se isključili drugi mogući uzroci akutnog neurološkog pogoršanja, kao što su cerebrovaskularna tromboza i intrakranijalno krvarenje²⁹. Pri liječenju edema mozga potrebno je bez odgađanja smanjiti brzinu intravenske tekućine i primijeniti manitol u dozi od 0,5 do 1 g/kg tijekom 10–15 minuta. Ukoliko je izostao očekivani odgovor, može se ponoviti manitol ili primijeniti 3 % hipertona otopina NaCl³.

Poremećaji koagulacije

DKA je prokoagulantno stanje obilježeno povećanom aktivnošću trombocita, endotela i povećanom fibrinolitičkom aktivnošću, a vrijednosti proteina C i S su snižene. DKA također karakteriziraju povišene razine upalnih markera i citokina, kao i aktivacija komplementa^{29,32}. Kombinacija proupalnog i prokoagulantnog stanja povećava rizik od tromboze i moždanog udara tijekom epizode DKA.

Djeca koja se liječe zbog DKA imaju povećani rizik za razvoj duboke venske tromboze ukoliko imaju postavljen centralni venski kateter²⁹. Povećani rizik se objašnjava činjenicom da teška dehidracija aktivira kaskadu koagulacije i uzrokuje vensku stazu, a DKA je sama po sebi prokoagulantno stanje²⁹. Zbog toga u djece s DKA treba izbjegavati postavljanje centralnih venskih katetera kada je god to moguće.

Hemoragični ili ishemični moždani udar čine 10 % svih intracerebralnih komplikacija DKA^{29,32}. Prokoagulantno stanje DKA povećava rizik za nastanak ishemičnog moždanog udara, a posljedična hipoksija i vaskularno oštećenje tijekom DKA mogu dovesti do hemoragičnog moždanog udara. Rani simptomi i znakovi su nespecifični. Žarišni neurološki ispadi tipični za moždani udar javljaju se u svega 30 % bolesnika koji imaju moždani udar udružen s DKA²⁹. Ponekad je teško razlučiti je li edem mozga komplikacija DKA ili posljedica moždanog udara jer sam moždani udar može uzrokovati edem mozga. Nedostaju smjernice za

liječenje djece i adolescenata s DKA i moždanim udarom. Primjena trombolitičke terapije u ovih je bolesnika kontroverzna iako su opisani bolesnici kod kojih je uspješno primijenjen tkivni aktivator plazminogena^{29,33}.

Kognitivne komplikacije

DKA može uzrokovati poremećaje pamćenja, pažnje, kvocijenta verbalne inteligencije, kao i promjene u mikrostrukturama mozga³⁴⁻³⁹. Mehanizmi koji dovode do ovih promjena nisu razjašnjeni. Istraživanja provedena na modelima štakora ukazuju da DKA izaziva neuroinflamatorni odgovor koji dovodi do gubitka kortikalnih neurona i dugoročnih kognitivnih poremećaja^{40,41}.

Većina istraživanja koja su ispitivala utjecaj DKA na kognitivne sposobnosti bila su retrospektivna i provedena su na malom broju ispitanika. U prospektivnom multicentričnom istraživanju na 758-ero djece u dobi između 6 i 18 godina utvrđeno je da čak i jedna epizoda umjerene ili teške DKA dovodi do poremećaja pamćenja⁴¹. Do sličnih zaključaka došli su i Aye i suradnici koji su istraživanje provodili na djeci između 4. i 10. godine života⁴². Utvrdili su da jedna epizoda umjerene ili teške DKA u sklopu novootkrivene šećerne bolesti, osim nižih kognitivnih rezultata, dovodi i do promjena u rastu mozga⁴². Cameron i suradnici utvrdili su da su morfološke promjene najizraženije u bijeloj tvari frontalnog režnja, a najvažniji rizični čimbenici za nastanak ovih promjena jesu težina acidoze i mlađa životna dob³⁹. Zbog svega navedenog od izuzetne je važnosti rano prepoznati simptome šećerne bolesti i na taj način prevenirati DKA.

PREVENCIJA DKA

Ključnu ulogu u prevenciji DKA ima rano prepoznavanje simptoma šećerne bolesti. Nastanak DKA obično odražava smanjenu svijest o razvijanju simptoma šećerne bolesti i njezinim komplikacijama. Jedan od čimbenika koji smanjuje rizik od DKA, jest pozitivna obiteljska anamneza na šećernu bolest⁴³. Zdravstveni radnici imaju važnu ulogu u prevenciji DKA. Utvrđeno je da se rizik za pojavu DKA značajno povećava ukoliko liječnik pri prvom javljanju bolesnika ne prepozna da je riječ o simptomima šećerne bolesti⁴⁴. Provođenjem

edukativnih kampanja, postavljanjem plakata u škole i u zdravstvene ustanove moguće je smanjiti incidenciju DKA i skratiti vrijeme od pojave simptoma do postavljanja dijagnoze šećerne bolesti^{45,46}.

ZAKLJUČAK

Iako DKA nije najčešća akutna komplikacija tipa 1 šećerne bolesti, vodeći je uzrok morbiditeta i mortaliteta u djece i adolescenata oboljelih od šećerne bolesti. Osnovni preduvjet uspješnog liječenja DKA i sprječavanja komplikacija jest pravovremeno prepoznavanje ovog po život opasnog stanja, neodgodiv početak liječenja i pažljivo praćenje bolesnika.

Izjava o sukobu interesa: Autori izjavljuju kako ne postoji sukob interesa.

LITERATURA

1. Mayer-Davis EJ, Kahkoska AR, Jefferies JC, Dabeleac D, Balded N, Gonge CX et al. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2018: definition, epidemiology and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2018;7:19.
2. Rojnic Putarek N, Ille J, Spehar Uroic A, Skrabic V, Stipančić G, Krnic N et al. Incidence of type 1 diabetes mellitus in 0 to 14-yr-old children in Croatia—2004 to 2012 study. *Pediatr Diabetes* 2015;16:448-53.
3. Wolfsdorf JL, 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;19:7-19.
4. Stipančić G, La Grasta Sabolic L, Malenica M, Radica A, Skrabic V, Tiljak MK. Incidence and trends of childhood Type 1 diabetes in Croatia from 1995 to 2003. *Diabetes Res Clin Pract* 2008;122:7.
5. Jayashree M, Williams V, Iyer R. Fluid Therapy For Pediatric Patients With Diabetic Ketoacidosis: Current Perspectives. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2019;12:2355-61.
6. Karges BM, Schwandt A, Heidtmann B, Kordonouri O, Binder E, Schierloh U et al. Association of Insulin Pump Therapy vs Insulin Injection Therapy with Severe Hypoglycemia, Ketoacidosis, and Glycemic Control Among Children, Adolescents, and Young Adults with Type 1 Diabetes. *JAMA* 2017;318:1358-66.
7. Moreno-Fernandez J, Gomez FJ, Pinés P, González J, López J, López LM et al. Continuous Subcutaneous Insulin Infusion in Adult Type 1 Diabetes Mellitus Patients: Results from a Public Health System. *Diabetes Technol Ther* 2019;21:440-7.
8. British Society for paediatric endocrinology and diabetes [Internet]. Bristol: Integrated care pathway for the management of children and young people with diabetic ketoacidosis, c2017 [citirano 05.03.2022.]. Dostupno na: <https://www.northdevonhealth.nhs.uk/wp-content/uploads/2016/02/BSPED-NDDH-DKA-ICP-V1.0-JULY-2020.pdf>.

9. Van de Voorde P, Turner NM, Djakow J, de Lucas N, Martinez-Mejias A, Biarent D et al. European Resuscitation Council Guidelines 2021: Paediatric Life Support. *Resuscitation* 2021;161:327-87.
10. 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;27:2485-7.
11. 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;13:103-7.
12. 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;378:2275-7.
13. Suetrong B, Pisitsak C, Boyd JH, Russell JA, Walley KR. Hyperchloremia and moderate increase in serum chloride are associated with acute kidney injury in severe sepsis and septic shock patients. *Crit Care* 2016;20.
14. Krajewski ML, Raghunathan K, Paluszkiwicz SM, Schermer CR, Shaw AD. Meta-analysis of high- versus low-chloride content in perioperative and critical care fluid resuscitation. *Br J Surg* 2015;102:24-36.
15. Raghunathan K, Shaw A, Nathanson B, Stürmer T, Brookhart A, Stefan MS et al. Association between the choice of IV crystalloid and in-hospital mortality among critically ill adults with sepsis*. *Crit Care Med* 2014;42:1585-91.
16. Shaw AD, Bagshaw SM, Goldstein SL, Scherer LA, Duan M, Schermer CR et al. Major complications, mortality, and resource utilization after open abdominal surgery: 0.9% saline compared to Plasma-Lyte. *Ann Surg* 2012;255:821-9.
17. Young JB, Utter GH, Schermer CR, Galante JM, Phan HH, Yang Y et al. Saline versus Plasma-Lyte A in initial resuscitation of trauma patients: a randomized trial. *Ann Surg* 2014;259:255-62.
18. Verma B, Luethi N, Cioccarl L, Lloyd-Donald P, Crisman M, Eastwood G et al. A multicentre randomised controlled pilot study of fluid resuscitation with saline or Plasma-Lyte 148 in critically ill patients. *Crit Care Resusc* 2016;18:205-12.
19. Semler MW, Wanderer JP, Ehrenfeld JM, Stollings JL, Self WH, Siew ED et al. Balanced Crystalloids versus saline in the intensive care unit. The SALT randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:1362-72.
20. Chua HR, Venkatesh B, Stachowski E, Schneider AG, Perkins K, Ladanyi S et al. Plasma-Lyte 148 vs 0.9% saline for fluid resuscitation in diabetic ketoacidosis. *J Crit Care* 2012;27:138-45.
21. Mahler SA, Conrad SA, Wang H, Arnold TC. Resuscitation with balanced electrolyte solution prevents hyperchloremic metabolic acidosis in patients with diabetic ketoacidosis. *Am J Emerg Med* 2011;29:670-4.
22. Van Zyl DG, Rheeder P, Delpont E. Fluid management in diabetic-acidosis—ringer's lactate versus normal saline: a randomized controlled trial. *QJM* 2012;105:337-43.
23. Al Hanshi S, Shann F. Insulin infused at 0.05 versus 0.1 units/kg/hr in children admitted to intensive care with diabetic ketoacidosis. *Pediatr Crit Care Med* 2011;12:137-40.
24. Nallasamy K, Jayashree M, Singhi S, Bansal A. Low-Dose vs Standard-Dose Insulin in Pediatric Diabetic Ketoacidosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatrics* 2014;168:999-1005.
25. Ravikumar N, Bansal A. Application of bench studies at the bedside to improve outcomes in the management of severe diabetic ketoacidosis in children—a narrative review. *Transl Pediatr* 2021;10:2792-8.
26. Arora S, Cheng D, Wyler B, Menchine M. Prevalence of hypokalemia in ED patients with diabetic ketoacidosis. *Am J Emerg Med* 2012;30:481-4.
27. Patel MP, Ahmed A, Gunapalan T, Hesselbacher SE. Use of sodium bicarbonate and blood gas monitoring in diabetic ketoacidosis: A review. *World J Diabetes* 2018;199-205.
28. National Institute for Health and Care Excellence [Internet]. London: Diabetes (type 1 and type 2) in children and young people: diagnosis and management. c2022 [citrano 03.03.2022.]. Dostupno na: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng18/resources/diabetes-type-1-and-type-2-in-children-and-young-people-diagnosis-and-management-pdf-1837278149317>.
29. Bialo SR, Agrawai S, Boney CM, Quintos JB. Rare complications of pediatric diabetic ketoacidosis. *World J Diabetes* 2015;6:167-74.
30. Agarwal HS. Subclinical cerebral edema in diabetic ketoacidosis in children. *Clin Case Rep* 2018;7:264-7.
31. Barrot A, Huisman TA, Poretti A. Neuroimaging findings in acute pediatric diabetic ketoacidosis. *Neuroradiol J* 2016;29:317-22.
32. Foster JR, Morrison G, Fraser DD. Diabetic ketoacidosis associated stroke in children and youth. *Stroke Res Treat* 2011;2011:219706.
33. Shuayto MI, Lopez JI, Greiner F. Administration of intravenous tissue plasminogen activator in a pediatric patient with acute ischemic stroke. *J Child Neurol* 2006;21:604-6.
34. Ghetti S, Lee JK, Sims CE, Demaster DM, Glaser NS. Diabetic ketoacidosis and memory dysfunction in children with type 1 diabetes. *J Pediatr* 2010;156:109-14.
35. Semenkovich K, Bischoff A, Doty T, Nelson S, Siller AF, Hershey T et al. Clinical presentation and memory function in youth with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2016;17:492-9.
36. Ryan CM, van Duinkerken E, Rosano C. Neurocognitive consequences of diabetes. *Am Psychol* 2016;71:563-76.
37. Siller AF, Lugar H, Rutlin J, Koller JM, Semenkovich K, White NH et al. Severity of clinical presentation in youth with type 1 diabetes is associated with differences in brain structure. *Pediatr Diabetes* 2017;18:686-95.
38. Mackay MT, Molesworth C, Northam EA, Inder TE, Cameron FJ. DKA Brain Injury Study Group. Diabetic ketoacidosis and electroencephalographic changes in newly diagnosed pediatric patients. *Pediatr Diabetes* 2016;17:244-8.
39. Cameron FJ, Scratch SE, Nadebaum C, Northam EA, Koves I, Jennings J et al. DKA Brain Injury Study Group. Neurological consequences of diabetic ketoacidosis at initial presentation of type 1 diabetes in a prospective cohort study of children. *Diabetes Care* 2014;37:1554-62.
40. Lo W, O'Donnell M, Tancredi D, Orgain M, Glaser N. Diabetic ketoacidosis in juvenile rats is associated with reactive gliosis and activation of microglia in the hippocampus. *Pediatr Diabetes* 2016;17:127-39.

41. Ghatti 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;43:2768-75.
42. Aye T, Mazaika PK, Mauras N, Marzelli MJ, Shen H, Hershey T et al. Impact of Early Diabetic Ketoacidosis on the Developing Brain. *Diabetes Care* 2019;42:443-9.
43. Burcul I, Arambasic N, Polic B, Kovacevic T, Bartulovic I, Capitovic Ardalic T et al. Characteristics of Children with Diabetic Ketoacidosis Treated in Pediatric Intensive Care Unit: Two-Center Cross-Sectional Study in Croatia. *Medicina (Kaunas)* 2019;55:362.
44. de Vries L, Oren LL, Lebenthal Y, Shalitin S, Phillip M. Factors associated with diabetic ketoacidosis at onset of Type 1 diabetes in children and adolescents. *Diabet Med* 2013;30:1360-66.
45. King BR, Howard NJ, Verge CF, Jack MM, Govind N, Jameson K et al. A diabetes awareness campaign prevents diabetic ketoacidosis in children at their initial presentation with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2012;13:647-51.
46. Iovane B, Cangelosi AM, Bonaccini I, Di Mauro D, Scarbello C, Panigari A et al. Diabetic ketoacidosis at the onset of type 1 diabetes in young children: Is it time to launch a tailored campaign for DKA prevention in children <5 years?. *Acta Biomed* 2018;89:67-71.