

PRECIPITIRAJUĆI ČIMBENICI I KLINIČKA OBILJEŽJA DIJABETIČKE KETOACIDOZE

NINO MATAS¹✉, ANJA BARAČ NEKIĆ²✉, SANJA MLINARIĆ VRBICA¹, ANELA NOVAK^{3,4}, TATJANA BAČUN^{5,6}, IVAN FELDI⁷, SVETOLIK SPASIĆ⁸, ANTONELA ČOLIĆ⁹, FRAN VRANDEČIĆ¹⁰, KARIN ZIBAR TOMŠIĆ², DARKO KAŠTELAN^{2,11}, TINA DUŠEK^{2,11}

¹Odjel za opću internu, Opća bolnica Dubrovnik, Dubrovnik, Hrvatska; ²Zavod za endokrinologiju, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb, Hrvatska; ³Zavod za endokrinologiju, dijabetologiju i bolesti metabolizma, Klinički bolnički centar Split, Split, Hrvatska; ⁴Medicinski fakultet Split, Sveučilište u Splitu, Split, Hrvatska; ⁵Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište u Osijeku, Osijek, Hrvatska; ⁶Zavod za endokrinologiju, Klinički bolnički centar Osijek, Osijek, Hrvatska; ⁷Odjel za internu medicinu, Opća bolnica Našice, Našice, Hrvatska; ⁸Institut za patološku fiziologiju Ljubodrag Buba Mihailović, Medicinski fakultet, Beograd, Republika Srbija; ⁹Zavod za hitnu medicinu Dubrovačko-neretvanske županije, Orebić, Hrvatska; ¹⁰Dom zdravlja Zagreb-Istok, Zagreb, Hrvatska; ¹¹Medicinski fakultet Zagreb, Sveučilište u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

✉ Označeni autori su podjednako sudjelovali u izradi rada

Uvod: Dijabetička ketoacidoza (DKA) jedna je od najozbiljnijih akutnih komplikacija šećerne bolesti (ŠB). Pojedina istraživanja su pokazala da su infekcije precipitirajući čimbenik u polovice ispitanika. Nekoliko novijih istraživanja naglašava da je loše pridržavanje liječenja također česti uzrok DKA. **Cilj:** Identificirati najčešće precipitirajuće čimbenike za DKA u Republici Hrvatskoj. **Ispitanici i postupci:** Ovo retrospektivno multicentrično istraživanje uključivalo je bolesnike sa ŠB-om tipa 1 ili tipa 2 s dijagnozom DKA između 1. siječnja 2014. i 31. prosinca 2018. i liječenih u 5 različitih središta za liječenje ŠB-a: Dubrovnik, Našice, Split, Zagreb i Osijek. U analizu je uključena samo prve epizoda DKA. Pacijenti koji boluju od steroidnog ŠB-a i ŠB-a zbog endokrinih poremećaja kao što su akromegalija i Cushingov sindrom bili su isključeni. **Rezultati:** Istraživanjem je obuhvaćeno 160 bolesnika (55 % muškaraca), od kojih je 68% imalo ŠB tip 1. Srednja dob ispitanika bila je 42 godine (od 18 do 89). Najčešći uzrok DKA bila je infekcija (57 %), zatim slabo kontrolirani ŠB (37 %) i prva prezentacija ŠB-a (9 %), dok je u 7% bolesnika DKA bila uzrokovana ostalim uzrocima kao što su kvar inzulinske pumpe, moždani ili srčani udar. U skupini bolesnika s infekcijama najčešće su bile infekcije mokraćnog sustava (30 %), probavne infekcije (30 %) i infekcije respiratornog trakta (19 %), dok je 21 % bolesnika imalo druge izvore infekcije. U 36 ovih bolesnika uz infekciju je bio prisutan i prethodno loše kontroliran ŠB, a u 12 % DKA uzrokovana infekcijom bila je prvo očitovanje bolesti. U bolesnika sa ŠB-om tipa 2 infekcije su češće bile uzrok DKA nego u bolesnika sa ŠB-om tipa 1 ($P < 0,05$). U bolesnika sa ŠB-om tipa 1, slabo regulirana glikemija je češće uzrok DKA (31%) nego u bolesnika sa ŠB-om tipa 2 (18 %). **Zaključak:** Najčešći precipitirajući čimbenici za razvoj DKA su infekcije i loša regulacija ŠB-a. Potrebna je bolja edukacija bolesnika o važnosti redovite primjene inzulina i korekcije terapije tijekom akutne bolesti.

Ključne riječi: šećerna bolest, ketoacidoza, precipitirajući čimbenici, hiperglikemija, inzulin, infekcija

Adresa za dopisivanje: Anja Barač Nekić, dr. med.
Zavod za endokrinologiju
Klinički bolnički centar Zagreb
Kišpatićeva 12
10000 Zagreb, Hrvatska
Tel: 00385911572750,
e-mail: baracanja0@gmail.com

UVOD

Dijabetička ketoacidoza (DKA) jedna je od najozbiljnijih akutnih komplikacija šećerne bolesti (ŠB) (1). Obilježena je trijadom koju čine hiperglikemija, ke-

toza i metabolička acidoza. Rezultat je relativnog ili apsolutnog manjka inzulina uz stvaranje kontraregulatorijskih hormona poput glukagona, kortizola, katekolamina i hormona rasta (2). Godišnja incidencija DKA procijenjena je na 10 - 30/1000 bolesnika sa ŠB-om,

dok smrtnost od DKA iznosi 0,5 % - 1 %, iako u pojedinim zemljama koje imaju slabiju zdravstvenu zaštitu, smrtnost se kreće u rasponu od 6 % pa do čak 44 % (3,4). Iako se DKA ponajprije javlja u šećernoj bolesti tip 1 (DM tip 1), istraživanja i iskustva iz kliničke prakse pokazuju da je sve veća zastupljenost DKA kod ŠB-a tipa 2 (5,6). U oba tipa ŠB-a za nastanak DKA najčešće je potreban neki precipitirajući čimbenik (7,8). U pojedinim istraživanjima pokazano je da su infekcije bile precipitirajući čimbenik u polovici ispitanika (9,10). S druge strane, nekoliko novih istraživanja naglašava da je slaba adherencija prema terapiji također čest uzrok koji susrećemo u DKA (1,11). Pored visokog pobola i značajne smrtnosti, DKA je i financijsko opterećenje za zdravstveni sustav. U Sjedinjenim Američkim Državama oko pola milijuna bolničkih dana godišnje otpada na DKA te se procjenjuje da se godišnje izdvaja oko 2,4 milijarde američkih dolara za liječenje DKA (12).

Cilj našeg istraživanja bio je utvrditi najčešće precipitirajuće čimbenike, kao i laboratorijske i kliničke značajke DKA u Republici Hrvatskoj. Poznavanje navedenih čimbenika može nam pomoći u razvoju mjera prevencije nastanka DKA i edukaciji bolesnika i medicinskih djelatnika o pravovremenom prepoznavanju rizičnih situacija za nastanak DKA, što bi u konačnici trebalo rezultirati i manjom pojavnosti DKA.

ISPITANICI I POSTUPCI

U ovo retrospektivno, multicentrično istraživanje uključeni su bolesnici sa ŠB-om tipa 1 ili tipa 2, stariji od 18 godina, s dijagnosticiranim DKA u razdoblju od 1. siječnja 2014. godine do 31. prosinca 2018. godine, liječeni u 5 različitih bolničkih središta (Opća bolnica Dubrovnik, Opća bolnica Našice, Klinički bolnički centar Split, Klinički bolnički centar Zagreb i Klinički bolnički centar Osijek). Ako je bolesnik imao više epizoda DKA, samo prva je bila uključena u analizu. Bolesnici sa steroidnim ŠB-om i ŠB-om u sklopu drugih endokrinih poremećaja, poput akromegalije i Cushingovog sindroma, isključeni su iz istraživanja. Demografski podatci (dob i spol), epidemiološka obilježja, klinički podatci i nalazi krvnih pretraga preuzeti su iz medicinske dokumentacije.

ŠB je definiran prema kriterijima ADA (prema engl. *American Diabetes Association*, Američko dijabetološko udruženje) koji uključuju: glukoza natašte ≥ 7 mmol/l ili glukoza 2 sata nakon opterećenja glukozom $\geq 11,1$ mmol/L ili slučajno izmjerena glukoza $> 11,1$ mmol/L uz klasične simptome hiperglikemije ili hiperglikemične krize ili glikolizirani hemoglobin A1c (HbA1c) $> 6,5$ % (13). Kriteriji za dijagnozu ŠB-a tipa 1 bili su nizak c-peptid uz prisutnost jednog ili više

autoimunih biljega (GAD, prema engl. *glutamic acid decarboxylase*, dekarboksilaza glutamične kiseline, ICA, prema engl. *islet cell antibodies*, protutijela na otočice gušterače, IA2, prema engl. *insulin antibodies*, protutijela na inzulin) (13). Ispitanici koji nisu ispunjavali navedene kriterije kategorizirani su kao ŠB tipa 2. Dijagnoza DKA postavljena je na temelju kriterija ADA: glikemija $> 13,9$ mmol/l, pH $< 7,3$ ili bikarbonati (HCO_3^-) < 18 mmol/l te ketonemija ili ketonurija (14). Prema stupnju DKA bolesnici su podijeljeni u skupine s blagim (pH 7,25 - 7,3, HCO_3^- 15 - 18 mmol/l), umjerenim (pH 7,0 - 7,24, HCO_3^- 10 - 15 mmol/l) i teškim DKA (pH < 7 , $\text{HCO}_3^- < 10$ mmol/l) (14). Neadekvatna regulacija ŠB-a definirana je kao vrijednost HbA1c veća od 8 % ili neadherencija prema terapiji ŠB-a, uz neadekvatnu prehranu i stil života u posljednjih 6 mjeseci. Klinički značajna hipokalijemija definirana je kao vrijednost kalija $< 3,3$ mmol/L (15). Za provedbu istraživanja dobivena je suglasnost Etičkog povjerenstva zdravstvenih ustanova u kojima je istraživanje provedeno.

STATISTIČKA ANALIZA

Statistička analiza podataka napravljena je u statističkom programu SPSS 23.0 (IBM Corp., Armonk, USA). Normalnost raspodjele podataka ispitivana je Kolmogorov-Smirnovljevim i Shapiro-Wilkovim testovima. Parametrijski podatci prikazani su kao srednja vrijednost \pm standardna devijacija, a neparametrijski podatci pomoću vrijednosti medijana (raspon, min. - maks.). Usporedba srednjih vrijednosti parametara dvaju nezavisnih uzoraka učinjena je pomoću Studentovog t-testa, odnosno pomoću jednofaktorske analize varijance (ANOVA) s post-hoc Tuckey analizom, ako se promatralo više od dva nezavisna uzorka. Za ispitivanje razlike između neparametrijskih obilježja dvaju nezavisnih uzoraka korišten je Mann-Whitneyev test, a za više od dva nezavisna uzorka Kruskal-Wallisov test, dok je za usporedbu učestalosti upotrebljen χ^2 test. Za procjenu povezanosti neparametrijskih obilježja upotrijebljena je Spearmanova korelacija. Vrijednosti P manje od 0,05 smatrane su statistički značajnima.

REZULTATI

U istraživanje je uključeno 160 bolesnika (55 % muškaraca) od kojih je ŠB tip 1 imalo 68 %, a ŠB tip 2 32 %. Medijan dobi ispitanika bio je 42 godine (od 18 do 89). Klinička obilježja bolesnika uključenih u istraživanje prikazana su u tablici 1.

Tablica 1. Obilježja bolesnika s tipom 1 i tipom 2 šećerne bolesti (ŠB), N = 160.

Obilježje	Svi	ŠB tip 1	ŠB tip 2	P*
Broj bolesnika (%)	160 (100)	109 (68)	51 (32)	
Dob (godine)	42 (18 - 89)	32 (18 - 89)	56 (20 - 87)	< 0,01†
Spol, n (%)				
Muškarci	88 (55)	56 (51)	32 (63)	0,233‡
Žene	72 (45)	53 (49)	19 (37)	
Trajanje hospitalizacije (dani)	9 (4 - 40)	7,5 (4 - 28)	12,5 (4 - 40)	< 0,05†
Smrtni ishod, n (%)	3 (2)	1 (33)	2 (67)	0,192‡
pH	7,165 ± 0,014	7,162 ± 0,018	7,169 ± 0,022	0,203§
Koncentracija glukoze (mmol/L)	30,7 ± 1,3	27,9 ± 1,6	35,4 ± 2,2	0,054§
Koncentracija kalija (mmol/L)	4,9 ± 0,1	4,9 ± 0,1	4,9 ± 0,2	0,67§
Stupanj DKA, n (%)				
Lagan	33 (21)	21 (19)	12 (23)	0,535†
Umjeren	92 (57)	63 (58)	29 (57)	0,911†
Teški	35 (22)	25 (23)	10 (20)	0,635†
Precipitirajući čimbenici DKA				
Infekcija	91 (57)	56 (51%)	35 (68%)	< 0,05‡
Infekcija (samostalno)	47 (52)	33 (59%)	14 (40%)	0,715‡
Infekcija i prva prezentacija ŠB	11 (12)	4 (7%)	7 (20%)	< 0,05‡
Infekcija i nereguliran ŠB	33 (36%)	19 (34%)	14 (40%)	0,144‡
Prva prezentacija ŠB	15 (9%)	10 (9.3%)	5 (10%)	0,899‡
Neregulirani ŠB	43 (27%)	34 (31.3%)	9 (18%)	0,072‡
Ostalo	11 (7%)	9 (8.4%)	2 (4%)	0,505†

Podatci su prikazani kao srednja vrijednost ± standardna devijacija, odnosno medijan (raspon, min. – max.). DKA – dijabetička ketoacidoza. Koncentracije prikazane u mmol/L. P* – razlike između bolesnika sa ŠB-om tipa 1 i ŠB-om tipa 2; †Mann-Whitneyev test; ‡χ² test; §Studentov t-test

Najčešći uzrok DKA bila je infekcija (57 %), a potom slijede loše reguliran ŠB (37 %) i prva prezentacija ŠB-a (9 %), dok je u 7 % bolesnika DKA bila posljedica drugih uzroka, kao što su kvar inzulinske pumpe, moždani ili srčani udar.

U skupini bolesnika s infekcijom najčešće se radilo o infekciji mokraćnog (30 %), probavnog (30 %) i respiratornog sustava (19 %), dok je 21 % bolesnika imalo infekcije drugih sijela (meningitis, celulitis, encefalitis). U 36 % ovih bolesnika uz infekciju je bila prisutna i prethodno loše reguliran ŠB, a u 12 % DKA uzrokovan infekcijom bio je prva manifestacija bolesti (tablica 1). U bolesnika sa ŠB tipa 2 infekcije su bile češći uzrok DKA nego u bolesnika sa ŠB tipa 1 (P < 0,05). S druge strane, u bolesnika sa ŠB tipa 1 loše regulirana glikemija bila je češći uzrok DKA nego u bolesnika sa ŠB-om tipa 2.

S obzirom na stupanj DKA, većina bolesnika (78 %) je imala laki ili umjeren teški stupanj, dok je udio bole-

snika s teškim stupnjem DKA iznosio 22 %. Nije bilo razlike u uzrocima nastanka između pojedinih stupnjeva DKA (tablica 2).

Bolesnici s umjerenim i teškim stupnjem DKA imali su više koncentracije kalija i glukoze u usporedbi s bolesnicima s lakim stupnjem DKA (< 0,05). Klinički značajnu hipokalijemiju imala su 2 bolesnika (1,25 %), jedan s teškim, a drugi s umjerenom teškim DKA.

Trajanje hospitalizacije zbog DKA iznosilo je 9 (4 - 40) dana, pri čemu su bolesnici sa ŠB-om tipa 2 bili hospitalizirani značajno dulje od onih sa ŠB-om tipa 1 [12,5 (4 - 40) dana prema 7,5 (4 - 28) dana; P < 0,05]. Nasuprot tome, nije utvrđena razlika u trajanju hospitalizacije između pojedinih stupnjeva težine DKA. Troje bolesnika (2 %) u dobi od 40, 70 i 70 godina umrlo je od DKA; dvoje ih imalo teški stupanj, a jedan umjeren teški stupanj DKA.

Tablica 2. Obilježja bolesnika s lakim, umjerenim i teškim stupnjem dijabetičke ketoacidoze (DKA), N = 160.

Obilježje	Svi	Lak stupanj DKA (n = 33)	Umjeren stupanj DKA (n = 92)	Težak stupanj DKA (n = 35)	P
Broj bolesnika, (%)	160	33 (21)	92 (58)	35 (22)	
Dob (godine)	42 (18 - 89)	40 (19 - 89)	46 (18 - 79)	41,5 (18 - 87)	0,3 [†]
Spol, n (%)					
Muškarci	88 (55)	21 (64)	53 (58)	14 (40)	0,109 [‡]
Žene	72 (45)	12 (36)	39 (42)	21 (60)	
Trajanje hospitalizacije (dani,)	9 (4 - 40)	6 (4 - 28)	10 (4 - 40)	10 (4 - 28)	0,209 [†]
Smrtni ishod, n (%)	3 (2)	0 (0)	1 (33)	2 (67)	0,154 [‡]
pH	7,165 ± 0,014	7,241 ± 0,025	7,155 ± 0,014	7,079 ± 0,043	< 0,01 [§]
Koncentracija glukoze (mmol/l)	30,7 ± 1,3	26,1 ± 1,7	32,3 ± 1,9	32,9 ± 3,2	< 0,05 [§]
Koncentracija kalija (mmol/l)	4,9 ± 0,1	4,5 ± 0,2	4,9 ± 0,14	5,4 ± 0,4	< 0,05 [§]
Tip šećerne bolesti (ŠB), n (%)					
tip 1	109 (68)	21 (64)	63 (68,5)	25 (71)	0,784 [‡]
tip 2	51 (32)	12 (36)	29 (31,5)	10 (29)	
Precipitirajući čimbenici DKA, n (%)					
Infekcija	91 (57)	20 (61)	53 (58)	18 (51)	0,73 [‡]
- Infekcija (samostalno)	47 (52)	12 (60)	27 (51)	8 (44)	0,474 [‡]
- Infekcija i prva prezentacija ŠB-a	11 (12)	3 (15)	7 (13)	1 (6)	0,545 [‡]
- Infekcija i neregularan ŠB	33 (36)	5 (25)	19 (36)	9 (50)	0,561 [‡]
Prva prezentacija ŠB-a	15 (9)	3 (9)	10 (11)	2 (6)	0,671 [‡]
Neregularan ŠB	43 (27)	6 (18)	24 (26)	13 (37)	0,204 [‡]
Ostalo	11 (7)	4 (12)	5 (5)	2 (6)	0,409 [‡]

Podatci prikazani kao srednja vrijednost ± standardna devijacija, odnosno medijan (raspon, min. – max.). DKA – dijabetička ketoacidoza. P* – razlike između bolesnika s lakim, umjerenim i teškim stupnjem DKA, †Kruskal-Wallisov test; ‡χ² test; § ANOVA

RASPRAVA

DKA je jedna od najčešćih i najozbiljnijih akutnih komplikacija ŠB-a koja se najčešće javlja u bolesnika sa ŠB-om tipa 1 u kojih postoji potpuni nedostatak sekrecije inzulina, no nerijetko se javlja i u bolesnika sa ŠB-om tipa 2. Niz istraživanja analizirao je uzroke i klinička obilježja bolesnika s DKA u različitim populacijama, a rezultati su se razlikovali ovisno o dizajnu istraživanja i obilježjima ispitanika (1,11,16,17). U cilju da dodatno istražimo precipitirajuće čimbenike, klinička obilježja i ishode liječenja bolesnika s DKA, proveli smo multicentrično, retrospektivno istraživanje koje je uključivalo 160 bolesnika iz pet bolničkih središta koji se bave liječenjem bolesnika sa ŠB-om.

U više od polovice bolesnika u ovom istraživanju uzrok DKA bila je infekcija, samostalno ili u kombinaciji s loše reguliranom šećernom bolesti, a pri tom se najčešće radilo o infekcijama mokraćnog i probavnog sustava. U oko trećine bolesnika predisponirajući čimbenik za nastanak DKA bila je loša regulacija ŠB-a, dok se u nešto manje od 10% bolesnika radilo o prvom očitovanju ŠB-a. I u drugim istraživanjima infekcije i loša regulacija ŠB-a bile su najčešći predisponirajući

čimbenici za nastanak DKA (18–22). Najvjerojatniji uzrok su nedovoljna educiranost bolesnika o primjeni inzulinske terapije tijekom akutne bolesti te nesuradljivost bolesnika u liječenju inzulinom zbog psihosocijalnih i socioekonomskih razloga (19,23).

Ishodi liječenja bolesnika s DKA značajno se razlikuju među pojedinim istraživanjima ovisno o stupnju organizacije zdravstvenog sustava u pojedinoj populaciji i obilježjima bolesnika. Dosadašnja istraživanja pokazala su da se stopa smrtnosti od DKA kreće u rasponu < 1 % - 30 % i značajno je niža u razvijenim zemljama u usporedbi sa zemljama u razvoju (3,4,16). Starija životna dob, koja je povezana s teškim komorbiditetima, utvrđena je kao najvažniji prediktor smrtnosti u bolesnika s DKA (3,23,24). Nedavno istraživanje je pokazalo da smrtnost nije povećana samo tijekom hospitalizacije zbog DKA, nego još jedno dulje vrijeme nakon oporavka (17). U našem istraživanju stopa smrtnosti tijekom hospitalizacije zbog DKA je bila relativno niska (2 %), što je sukladno podacima u drugim razvijenim zemljama (16, 25). Od troje bolesnika koji su umrli, dvoje su imali teški stupanj, a jedan umjereno teški stupanj DKA.

Razlike u smrtnosti između pojedinih istraživanja mogu se dijelom pripisati i razlikama u udjelu bolesnika sa ŠB-om tipa 2 u istraživanoj populaciji, budući da su ti bolesnici stariji i imaju više popratnih bolesti, što sve doprinosi većem riziku smrtnog ishoda (17). Slično tome, i dulje trajanje hospitalizacije koje je utvrđeno u bolesnika sa ŠB-om tipa 2, neovisno o stupnju težine DKA, može se pripisati dobi i popratnim bolestima (23,26,27). Udio bolesnika sa ŠB-om tipa 2 u dosadašnjim se istraživanjima kretao u rasponu od 12 % do 56 %, dok je u našem istraživanju iznosio 32 %.

Retrospektivni dizajn istraživanja, relativno mali broj ispitanika i nedostatak podataka o dugoročnoj smrtnosti bolesnika najveća su ograničenja ovog istraživanja koja treba uzeti u obzir pri interpretaciji rezultata.

ZAKLJUČAK

Ovo istraživanje je pokazalo da su infekcije i loša regulacija ŠB-a najčešći precipitirajući čimbenici u nastanku DKA. Stoga je u procesu liječenja ŠB-a posebnu pažnju potrebno obratiti edukaciji bolesnika o važnosti redovite primjene inzulina, kao i korekciji terapije tijekom akutne infekcije.

L I T E R A T U R A

1. Atkilt HS, Turago MG, Tegegne BS. Clinical characteristics of diabetic ketoacidosis in children with newly diagnosed type 1 diabetes in Addis Ababa, Ethiopia: A cross-sectional study. *PLoS One* 2017;12(1):7–9.

2. Tran TTT, Pease A, Wood AJ i sur. Review of evidence for adult diabetic ketoacidosis management protocols. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2017;8:1–13.

3. Henriksen OM, Røder ME, Prahl JB, Svendsen OL. Diabetic ketoacidosis in Denmark. Incidence and mortality estimated from public health registries. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;76(1):51–6.

4. Agarwal A, Yadav A, Gutch M, Consul S, Kumar S, Prakash V i sur. Prognostic factors in patients hospitalized with diabetic ketoacidosis. *Endocrinol Metab* 2016;31(3):424–32.

5. Seth P, Kaur H, Kaur M. Clinical profile of diabetic ketoacidosis: A prospective study in a tertiary care hospital. *J Clin Diagn Res* 2015;9(6):OC01–4.

6. Umpierrez GE, Kitabchi AE. Diabetic ketoacidosis: Risk factors and management strategies. *Treat Endocrinol* 2003;2(2):95–108.

7. Weinert LS, Scheffel RS, Severo MD, Cioffi AP, Teló GH, Boschi A i sur. Precipitating factors of diabetic ketoacidosis at a public hospital in a middle-income country. *Diabetes Res Clin Pract* 2012;96(1):29–34.

8. Singh H, Saroch A, Pannu AK, Sachin HJ, Sharma N, Dutta P. Clinical and biochemical profile, precipitants and prognostic factors of diabetic ketoacidosis: A retrospective study from a tertiary care center of north India. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* 2019;13(4):2357–60.

9. Thomas S, Mohamed NA, Bhana S. Audit of diabetic ketoacidosis management at a tertiary hospital in Johannesburg, South Africa. *South African Med J* 2019;109(6):407–11.

10. Ahmed SA, Siddique M, Khan A. *Pharmacotherapeutics* 2013;2(3):499–502.

11. Alotaibi A, Aldoukhi A, Albdah B, Alonazi JA, Alseraya AS, Alrasheed N. Diabetic Ketoacidosis Treatment Outcome and Associated Factors Among Adult Patients Admitted to the Emergency Department and Medical Wards at King Abdulaziz Medical City, Riyadh, Saudi Arabia. *Cureus* 2020;12(8):1–20.

12. Nyenwe EA, Kitabchi AE. The evolution of diabetic ketoacidosis: An update of its etiology, pathogenesis and management. *Metabolism* 2016;65(4):507–21.

13. Care D, Suppl SS. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in diabetes-2021. *Diabetes Care* 2021;44(January):S15–33.

14. Matthew CR *et al.* Standards of Medical Care in Diabetes 2020 ADA. *Am Diabetes Assoc.* 2020;43(479):960–1010.

15. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care* 2009;32(7):1335–43.

16. Xu Y, Bai J, Wang G, Zhong S, Su X, Huang Z i sur. Clinical profile of diabetic ketoacidosis in tertiary hospitals in China: A multicentre, clinic-based study. *Diabet Med* 2016;33(2):261–8.

17. Nunes RTL, Mota CFMGP, Lins PRG, Reis FS, Resende TC de F, Barberino L de A i sur. Incidence, characteristics and long-term outcomes of patients with diabetic ketoacidosis: a prospective prognosis cohort study in an emergency department. *Sao Paulo Med J* 2021;139(1):10–7.

18. Alourfi Z, Homsy H. Precipitating factors, outcomes, and recurrence of diabetic ketoacidosis at a university hospital in Damascus. *Avicenna J Med* 2015;5(1):11.

19. Puttanna A, Padinjakara RNK. Diabetic ketoacidosis in type 2 diabetes mellitus. *Pract Diabetes* 2014;31(4):155–8.

20. Builes-Montaña CE, Chavarriaga A, Ballesteros L, Muñoz M, Medina S, Donado-Gomez JH i sur. Characteristics of hyperglycemic crises in an adult population in a teaching hospital in Colombia. *J Diabetes Metab Disord* 2018;17(2):143–8.

21. Cooper H, Tekiteki A, Khanolkar M, Braatvedt G. Risk factors for recurrent admissions with diabetic ketoacidosis: A case-control observational study. *Diabet Med* 2016;33(4):523–8.

22. Azoulay E, Chevret S, Didier J, Neuville S, Barbotu M, Bornstain C i sur. Infection as a trigger of diabetic ketoacidosis in intensive care-unit patients. *Clin Infect Dis* 2001;32(1):30–5.

23. Randall L, Begovic J, Hudson M, Smiley D, Peng L, Pitre N i sur. Recurrent diabetic ketoacidosis in inner-city minority patients: Behavioral, socioeconomic, and psychosocial factors. *Diabetes Care* 2011;34(9):1891–6.

24. Malone ML, Gennis V, Goodwin JS. Characteristics of Diabetic Ketoacidosis in Older versus Younger Adults. *J Am Geriatr Soc* 1992;40(11):1100-4.

25. Benoit SR, Zhang Y, Geiss LS, Gregg EW, Albright A. Trends in Diabetic Ketoacidosis Hospitalizations and In-Hospital Mortality — United States, 2000–2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2018;67(12):362-5.

26. Xu AC, Broome DT, Bena JF, Cecilia Lansang M. Predictors for adverse outcomes in diabetic ketoacidosis in a multi-

hospital health system. *Endocr Pract* 2020;26(3):259-66.

27. Barski L, Harman-Boehm I, Nevzorov R, Rabaev E, Zektser M, Jotkowitz AB i sur. Gender-related differences in clinical characteristics and outcomes in patients with diabetic ketoacidosis. *Gend Med* 2011;8(6):372-7.

28. Schwarzfuchs D, Rabaev E, Sagy I, Zimhony-Nissim N, Lipnitzki I, Musa H i sur. Clinical and Epidemiological Characteristics of Diabetic Ketoacidosis in Older Adults. *J Am Geriatr Soc* 2020;68(6):1256-61.

SUMMARY

PRECIPITATING FACTORS AND CLINICAL FEATURES OF DIABETIC KETOACIDOSIS

N. MATAS¹✉, A. BARAČ NEKIĆ²✉, S. MLINARIĆ VRBICA¹, A. NOVAK^{3,4}, T. BAČUN^{5,6}, I. FELDI⁷, S. SPASIĆ⁸, A. ČOLIĆ⁹, F. VRANDEČIĆ¹⁰, K. ZIBAR TOMŠIĆ², D. KAŠTELAN^{2,11}, T. DUŠEK^{2,11}

¹Department of General Medicine, Dubrovnik General Hospital, Dubrovnik, Croatia; ²Department of Endocrinology, Zagreb University Hospital Center, Zagreb, Croatia; ³Department of Endocrinology, Diabetology and Metabolic Diseases, Split University Hospital Center, Split, Croatia; ⁴School of Medicine, University of Split, Split, Croatia; ⁵Faculty of Medicine in Osijek, Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Osijek, Croatia; ⁶Department of Endocrinology, Osijek University Hospital Center, Osijek, Croatia; ⁷Department of General Medicine, Našice General Hospital, Našice, Croatia; ⁸Ljubodrag Buba Mihailović Institute of Pathologic Physiology, Medical Faculty, Belgrade, Serbia; ⁹Department of Emergency Medicine of Dubrovnik-Neretva County, Orebić, Croatia; ¹⁰Zagreb-East Health Center, Zagreb, Croatia; ¹¹School of Medicine, University of Zagreb, Zagreb, Croatia

✉ These authors have contributed equally to the study.

Introduction: Diabetic ketoacidosis (DKA) is one of the most serious acute complications of diabetes mellitus (DM). In some studies, infections have been found to be a precipitating factor in more than half of the subjects. On the other hand, several recent studies emphasize that poor treatment adherence is also a common cause of DKA. **Objective:** To identify the most common precipitating factors for DKA in Croatia. **Patients and Methods:** This retrospective, multicenter study included DM type 1 or DM type 2 patients diagnosed with DKA between January 1, 2014 and December 31, 2018, and treated in 5 different DM treatment centers, i.e., Dubrovnik, Našice, Split, Zagreb and Osijek. Only the first episode of DKA was included in the analysis. Patients receiving steroids and DM due to endocrine disorders such as acromegaly and Cushing's syndrome were excluded. **Results:** The study included 160 patients (55% of men), of whom 68% had DM type 1. The mean age of the respondents was 42 (18-89) years. The most common cause of DKA was infection (57%), followed by poorly controlled DM (37%) and first presentation of DM (9%), while in 7% of patients DKA was due to other causes such as insulin pump failure, stroke or myocardial infarction. In the group of patients with infections, urinary tract infections (30%), gastrointestinal infections (30%) and respiratory tract infections (19%) were most common, whereas 21% of patients had other sources of infection. In 36% of these patients, the infection was associated with previously poorly controlled diabetes, and in 12% of them, DKA caused by the infection was the first manifestation of the disease. In patients with type 2DM, infections were more often the cause of DKA than in patients with type 1DM ($p < 0.05$). Poorly controlled glycemia appeared to be a more frequent cause of DKA in patients with type 1 DM (31%) than in patients with type 2 DM (18%). **Conclusion:** The most common precipitating factors for the development of DKA were infections and poor diabetes management. Better education of patients about the importance of regular insulin administration and correction of therapy in acute illness could reduce the risk of DKA.

Key words: diabetes, mellitus, ketoacidosis, precipitating factors, hyperglycemia, insulin, infection