

Učestalost ketoacidoze u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2

Gašpar, Martina

Master's thesis / Diplomski rad

2016

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:217:112448>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-14**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb](#)



Sveučilište u Zagrebu
Prirodoslovno-matematički fakultet
Biološki odsjek

Martina Gašpar

Učestalost ketoacidoze u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2

Diplomski rad

Zagreb, 2016.

Ovaj rad, izrađen u Kliničkoj bolnici Dubrava, Klinici za unutarnje bolesti, Zavod za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma pod vodstvom doc. dr. sc. Daria Rahelića, predan je na ocjenu Biološkom odsjeku Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu radi stjecanja zvanja magistra molekularne biologije.

Doc. dr. sc. Dariu Raheliću zahvaljujem na iskazanoj prilici za izradu diplomskog rada u željenom odjelu te neizmjerne pomoći i stručnim savjetima.

Dr. sc. Ani Majić zahvaljujem na pomoći, strpljenju i susretljivosti prilikom izrade diplomskog rada.

Zahvaljujem se mr. sc. Tihani Serdar Hiršl na pomoći i susretljivosti pri izradi ovog diplomskog rada.

Od srca zahvaljujem mojim roditeljima na neizmjerne potpori tijekom školovanja.

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

Sveučilište u Zagrebu

Prirodoslovno-matematički fakultet

Biološki odsjek

Diplomski rad

Učestalost ketoacidoze u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2

Martina Gašpar

Rooseveltov trg 6, 10000 Zagreb, Hrvatska

Dijabetička ketoacidoza je jedna od najopasnijih akutnih komplikacija šećerne bolesti te može rezultirati visokom stopom smrtnosti ako nije odgovarajuće ili na vrijeme liječena. Glavni uzrok ovog stanja su nedostatak inzulina i povišene razine protu-regulatornih hormona (glukagona, hormona rasta, katekolamina i kortizola). Do nedavno se smatralo da je ketoacidoza gotovo isključivo vezana uz tip 1 šećerne bolesti, ali sve više istraživanja prikazuju njenu prisutnost u tipu 2 šećerne bolesti. Cilj ovog istraživanja je bio odrediti učestalost i moguće razloge nastanka ketoacidoze u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2. Istraživanje je uključivalo pretraživanje baze podataka Kliničke bolnice Dubrava u razdoblju od 1. srpnja 2010. godine do 1. srpnja 2015. godine te analizu podataka o kliničkom profilu pacijenata. Kod novodijagnosticiranih bolesnika odredila se koncentracija glukoze u krvi, acidobazni status te vrijednosti glikiranog hemoglobina. Od 72 pacijenta, njih 27 (37.2%) imalo je tip 1 šećerne bolesti i 45 (62.5%) tip 2 šećerne bolesti. U skupini pacijenata sa šećernom bolešću tipa 1, osam pacijenata (27.5%) su imala epizodu ketoacidoze kao prvi znak šećerne bolesti, dok je u skupini bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2, trinaest pacijenata (28.8%) imalo je dijabetičku ketoacidozu kao prvi znak šećerne bolesti. Nepridržavanje terapije i infekcije bili su najčešći uzroci ketoacidoze.

(32 stranice, 4 slike, 5 tablica, 38 literaturna navoda, jezik izvornika: hrvatski)

Rad je pohranjen u Središnjoj biološkoj knjižnici.

Ključne riječi: šećerna bolest, ketoacidoza, uzročni čimbenici

Voditelj: Doc. dr. sc. Dario Rahelić, docent

Suvoditelj: Izv. prof. dr. sc. Domagoj Đikić, izvanredni profesor

Ocjenitelji: Izv. prof. dr. sc. Domagoj Đikić, izvanredni profesor

Izv.prof. dr. sc. Maja Matulić, izvanredni profesor

Izv.prof. dr. sc. Jasna Hrenović, izvanredni profesor

Rad prihvaćen: 04.02.2016.

BASIC DOCUMENTATION CARD

University of Zagreb

Faculty of Science

Division of Biology

Graduation Thesis

Incidence of diabetic ketoacidosis in patients with type 2 diabetes

Martina Gašpar

Rooseveltova trg 6, 10000 Zagreb, Croatia

Diabetic ketoacidosis is one of the most dangerous acute complications of diabetes, responsible for significant mortality if not treated properly and on time. The main features of this condition are insulin deficiency and increased levels of counter-regulatory hormones (glucagon, growth hormone, catecholamines and cortisol). Until recently it was thought that ketoacidosis is present only in type 1 diabetes, but more studies reported its presence in type 2 diabetes. Aim of this study was to establish the frequency and precipitating factors for the occurrence of diabetic ketoacidosis in patients with type 2 diabetes. The research involved searching data bases in the period from July 1st 2010 until July 1st 2015 and clinical profile of patients were analyzed. In newly diagnosed patients, concentration of blood glucose, acid-base status and the values of glycated hemoglobin were determined. Out of 72 patients, 27 (37.2%) had type 1 and 45 (62.5%) had type 2 diabetes. Among patients with type 1 diabetes, 8 (27.5%) patients had an episode of ketoacidosis as the initial case of diabetes, whereas among patients with type 2, 13 (28.8%) patients had mentioned complication as a first sign of disease. Non-compliance to treatment and infection were the most common causes of ketoacidosis.

(32 pages, 4 figures, 5 tables, 38 references, original in: Croatian)

Thesis stored in the Central Biological Library.

Key words: Diabetes Mellitus, ketoacidosis, precipitating factors

Supervisor: Doc. dr. sc. Dario Rahelić, Assistant professor

Co-Supervisor: Dr. sc. Domagoj Đikić, Associate professor

Reviewers: Dr. sc. Domagoj Đikić, Associate professor

Dr. sc. Maja Matulić, Associate professor

Dr. sc. Jasna Hrenović, Associate professor

Thesis accepted: 04.02.2016.

SADRŽAJ:

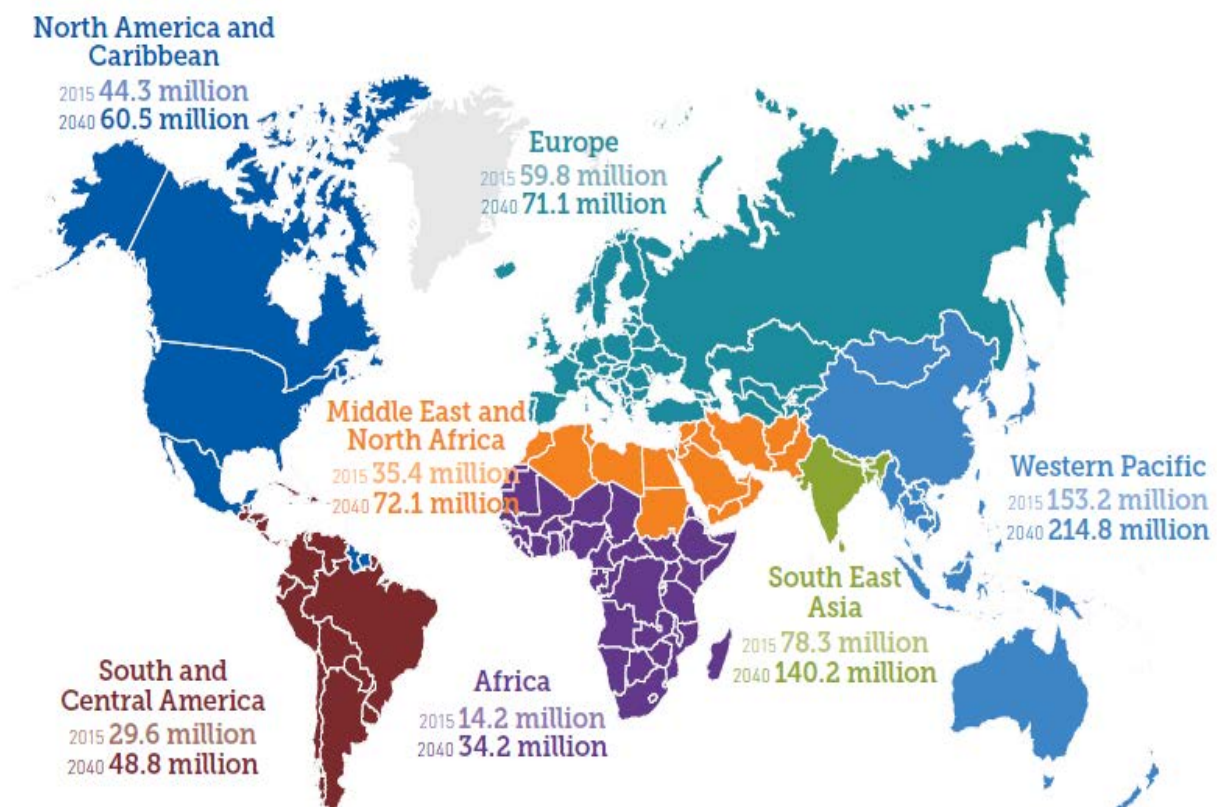
1. UVOD	1
1.1. Šećerna bolest	1
1.1.1. Šećerna bolest tip 1	4
1.1.2. Šećerna bolest tip 2	4
1.1.2.1. Inzulinska rezistencija	5
1.2. Dijabetička ketoacidoza	7
2. CILJ ISTRAŽIVANJA	10
3. MATERIJALI I METODE	11
3.1. Pacijenti	11
3.2. Biološki materijali	11
3.3. Reagensi i otopine	11
3.3.1. Reagens za mjerenje glukoze	11
3.3.2. Reagens za mjerenje kreatinina	12
3.3.3. Reagens za mjerenje glikiranog hemoglobina	12
3.4. Potrebna oprema i potrošni materijal	12
3.5. Metode	13
3.5.1. Mjerenje glukoze fotometrijskom UV metodom s heksokinazom	13
3.5.2. Mjerenje kreatinina kontinuiranom fotometrijskom metodom	14
3.5.3. Metode za mjerenje acidobaznog statusa	14
3.5.4. Imunoinhibicijski test za mjerenje glikiranog hemoglobina	16
3.6. Statističke metode	16
4. REZULTATI	17
5. RASPRAVA	22
6. ZAKLJUČCI	26
7. LITERATURA	27
8. ŽIVOTOPIS	31

1. UVOD

1.1. Šećerna bolest

Šećerna bolest (lat. *Diabetes mellitus*) endokrinološki je poremećaj karakteriziran kroničnom hiperglikemijom praćenom poremećajima metabolizma ugljikohidrata, bjelančevina i masti. Uzrok bolesti su nedovoljna proizvodnja inzulina, nemogućnost njegovog normalnog fiziološkog djelovanja na ciljna tkiva ili kombinacija oba uzroka. U današnje vrijeme, učestalost ove bolesti je u porastu zbog pretilosti, nepravilne prehrane i nedostatne tjelesne aktivnosti kod ljudi. Rast populacije, starenje i urbanizacija zajedno s promjenama u načinu života doprinose porastu osoba oboljelih od šećerne bolesti. Šećerna bolest šesti je vodeći uzrok smrti u Americi i treći uzrok smrtnosti kod nekih etničkih populacija (Centres for Disease Control, 2002). Prema procjenama Međunarodne dijabetološke federacije (International Diabetes Federation – IDF) trenutno u svijetu 415 milijuna osoba ima šećernu bolest pa se procjenjuje da će do 2040. godine broj oboljelih premašiti 642 milijuna (IDF, 2015) (Slika 1.). U Republici Hrvatskoj ima 254.000 registriranih osoba sa šećernom bolešću. Procjenjuje se da ukupna brojka oboljelih premašuje 400.000.

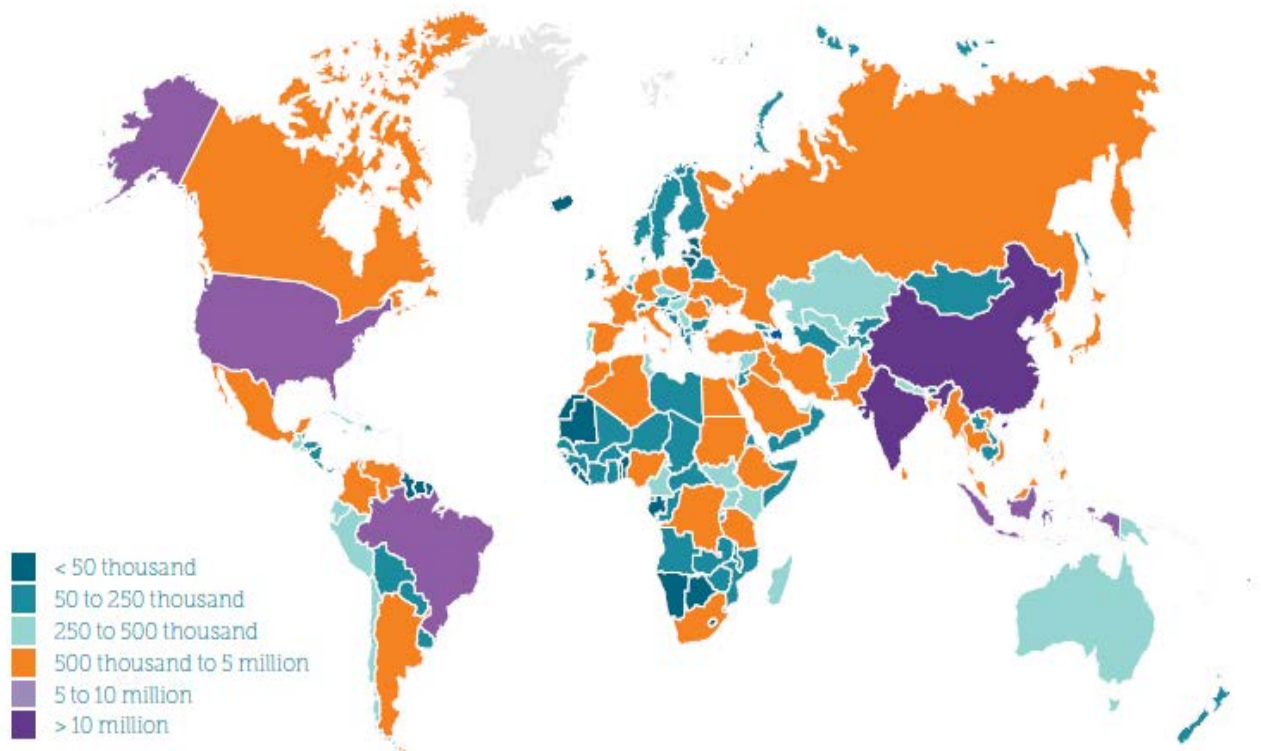
Kriteriji za dijagnozu šećerne bolesti su sljedeći: koncentracija glukoze u plazmi $\geq 11,1$ mmol/L, glukoza u plazmi natašte ≥ 7.0 mmol/L (eng. FPG - fasting plasma glucose), glukoza u plazmi $\geq 11,1$ mmol/L dva sata nakon testa oralnog opterećenja glukozom (oGTT- oral glucose tolerance test) i vrijednost glikiranog hemoglobina (HbA1c) ≥ 48 mmol/mol (6.5%) (The Expert Committee, 1997). Najčešći simptomi šećerne bolesti su poliurija, polidipsija, gubitak tjelesne mase, učestale infekcije, umor te zamagljeni vid.



Slika 1. Procjena broja osoba pogođenih šećernom bolešću diljem svijeta i po regijama u 2015. i 2040. godini (20-79 godina) (preuzeto s <http://www.diabetesatlas.org/>)

Prema etiologiji, šećerna bolest dijeli se u četiri skupine: šećernu bolest tipa 1, šećernu bolest tipa 2, gestacijsku šećernu bolest i ostale tipove šećerne bolesti (MODY-Maturity-onset diabetes of the young; šećerna bolest uzrokovana genetičkim poremećajima funkcije β -stanica, šećerna bolest uzrokovana genetičkim poremećajima djelovanja inzulina, šećerna bolest povezana s bolestima gušterače, šećerna bolest u sklopu drugih endokrinoloških poremećaja, infekcija, šećerna bolest uzrokovana lijekovima itd.) (The Expert Committee, 1997).

U tipu 1 i tipu 2 šećerne bolesti poremećen je metabolizam hranjivih tvari. Glavni učinak inzulinske rezistencije na metabolizam glukoze je smanjenje iskorištavanja glukoze u većini tkiva u organizmu osim u stanicama mozga koje su propusne za glukozu i mogu je iskorištavati bez posredovanja inzulina. Hiperglikemija i smanjeno iskorištavanje glukoze u stanicama dovode do povećanog katabolizma masti i bjelancevina te ovakvo dugotrajno stanje uzrokuje mnoge ozbiljne i dugotrajne komplikacije.



Slika 2. Broj osoba koje žive s nedijagnosticiranom šećernom bolešću. (preuzeto s <http://www.diabetesatlas.org/>)

Međunarodna dijabetološka federacija (IDF) napravila je i procjenu postotka osoba s do sada nedijagnosticiranom šećernom bolešću u svakoj državi koristeći već objavljena istraživanja koja su prijavila postotak osoba s prethodno nedijagnosticiranom šećernom bolešću i primjenjujući to na slične države (Slika 2). Ovi podaci su vrlo zabrinjavajući s obzirom na činjenice da nedijagnosticirana šećerna bolest kao i slabo kontrolirana mogu uzrokovati ozbiljne komplikacije koje se dijele na akutne i kronične komplikacije.

Akutne komplikacije šećerne bolesti su hipoglikemija, dijabetička ketoacidoza i hiperglikemijsko hiperosmolarno stanje. Kronične komplikacije uključuju različite mikrovaskularne i makrovaskularne komplikacije te nevaskularne komplikacije. Kronične komplikacije najčešći su uzrok visoke stope smrtnosti ali i troškova liječenja šećerne bolesti. Mikrovaskularne komplikacije uključuju dijabetičku retinopatiju, nefropatiju i neuropatiju, dok se u makrovaskularne komplikacije šećerne bolesti ubrajaju srčani infarkt, moždani udar i bolest perifernih arterija (Egan i Dinneen, 2014).

1.1.1. Šećerna bolest tip 1

Šećerna bolest tipa 1 je autoimuna bolest koju karakterizirana nedovoljno stvaranje inzulina, a nastaje razaranjem β -stanica Langerhansovih otočića gušterače (Wallberg i Cooke, 2013). Različiti genetički i okolišni čimbenici utječu na razvoj ovog tipa, geni u HLA regiji kromosoma 6p21 su povezani s razvojem tipa 1 (Thomson i sur., 2007), dok se kao okolišni čimbenici najčešće navode infekcije, ponajviše virusne, pretjerana količina glutena u prehrani i nedostatak vitamina D (Bach, 2005). Oko 5-10% populacije je zahvaćeno ovom bolešću, ali njegova se učestalost povećava diljem svijeta. Osobe oboljele od ovog tipa su sklone ketoacidozi. Šećerna bolest tipa 1 se može pojaviti u svakoj životnoj dobi, najčešće tijekom djetinjstva i adolescencije, pa se stoga često zove i šećerna bolest mladalačke dobi.

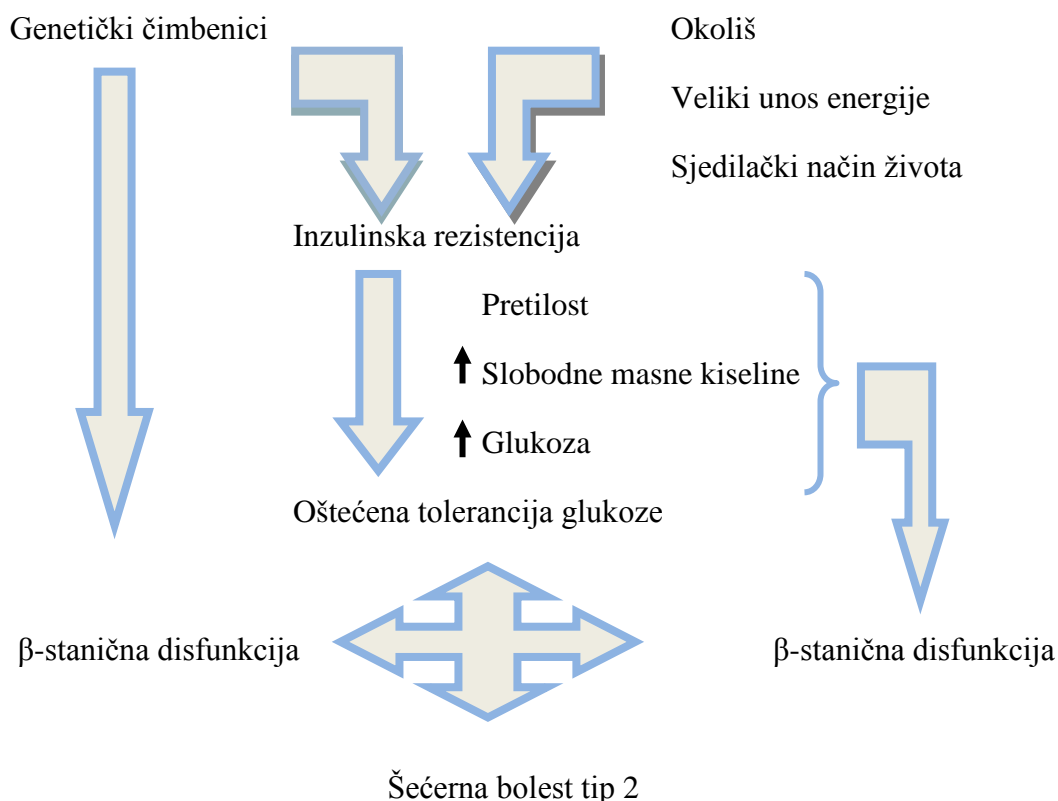
1.1.2. Šećerna bolest tip 2

Tip 2 šećerne bolesti je metabolički poremećaj kojega obilježava hiperglikemija koja nastaje zbog relativnog nedostatka inzulina u sklopu neosjetljivosti perifernih tkiva na djelovanje inzulina (tzv. *inzulinske rezistencije*) (DeFronzo i sur., 1997). Tri su glavna čimbenika u patogenezi šećerne bolesti tipa 2: disfunkcija β -stanica, prekomjerna proizvodnja glukoze u jetri te inzulinska rezistencija. Nakon početne kompenzacijske hipersekrecije inzulina u kasnijem stadiju bolesti β -stanice nisu sposobne izlučiti dovoljnu količinu inzulina potrebnu za održavanje homeostaze glukoze. Utvrđeno je da tijekom bolesti dolazi i do smanjenja mase β -stanica (Butler i sur., 2003), a disfunkcija beta stanica započinje čak 10 do 12 godina prije razvitka šećerne bolesti tipa 2.

U tijeku su brojna istraživanja mogućih staničnih mehanizama disfunkcije β -stanica u šećernoj bolesti tipa 2 pa je najveći broj istraživanja proveden *in vitro* nakon izlaganja izoliranih otočića ili linije klonskih β -stanica na vrlo visoke koncentracije glukoze, ili proučavanjem izoliranih otočića iz životinja sa šećernom bolešću. Predloženi su različiti mehanizmi koje dovode do disfunkcije β -stanica: toksičnost glukoze, iscrpljenost β -stanica, poremećena biosinteza proinzulina i lipotoksičnost (Leahy, 2005).

1.1.2.1. Inzulinska rezistencija

Inzulinska rezistencija predstavlja stanje u kojem inzulin u normalnim fiziološkim koncentracijama ne može ostvariti svoj metabolički učinak na perifernim tkivima. Inzulin suprimira proizvodnju i otpuštanje glukoze iz jetre. (DeFronzo, 2004). Normalno, inzulin se pulsatilno izlučuje svakih 11 do 14 minuta, što je važno za normalnu regulaciju glikemije. Nakon obroka se izlučuje u većoj količini. Pulsatilno lučenje inzulina je poremećeno rano u šećernoj bolesti tipa 2 (O'Rahilly i sur., 1988). Prvo se gubi prva faza izlučivanja inzulina, koja je ključna u pripremi tkiva za nadolazeće nutrijente. Smatra se da je u šećernoj bolesti tipa 2 poremećena kaskada djelovanja inzulina zbog vanjskih čimbenika odnosno abnormalnih staničnih signala. Nekoliko mehanizama se smatra pri tome bitnim; neispravna aktivacija zbog fosforilacije serina kod IRS-1, višak glukozamina, mitohondrijska disfunkcija, kronična upala i inzulinska rezistencija inducirana slobodnim masnim kiselinama kao i alternativni učinci masnih kiselina (Leahy, 2005).



Slika 3. Patogeneza šećerne bolesti tipa 2. (Cheng i Fantus, 2005.)

U današnje vrijeme šećerna bolest tipa 2 ima pandemijske razmjere i nema naznaka da će se u skoroj budućnosti moći zaustaviti navedeni trend porasta broja oboljelih. Bolest se često dijagnosticira tek nakon nekoliko godina zbog toga što koncentracije glukoze u plazmi nisu dovoljno visoke da izazovu neke od klasičnih simptoma šećerne bolesti. Preko 90% oboljelih od šećerne bolesti ima šećernu bolest tipa 2. Utvrđeno je prema istraživanjima na monozigotnim blizancima i kod osoba čiji su bliži srodnici također pogođeni ovom bolešću, da šećerna bolest tipa 2 ima veliku mogućnost nasljeđivanja, čak veću od 50% (Barnett i sur., 1981).

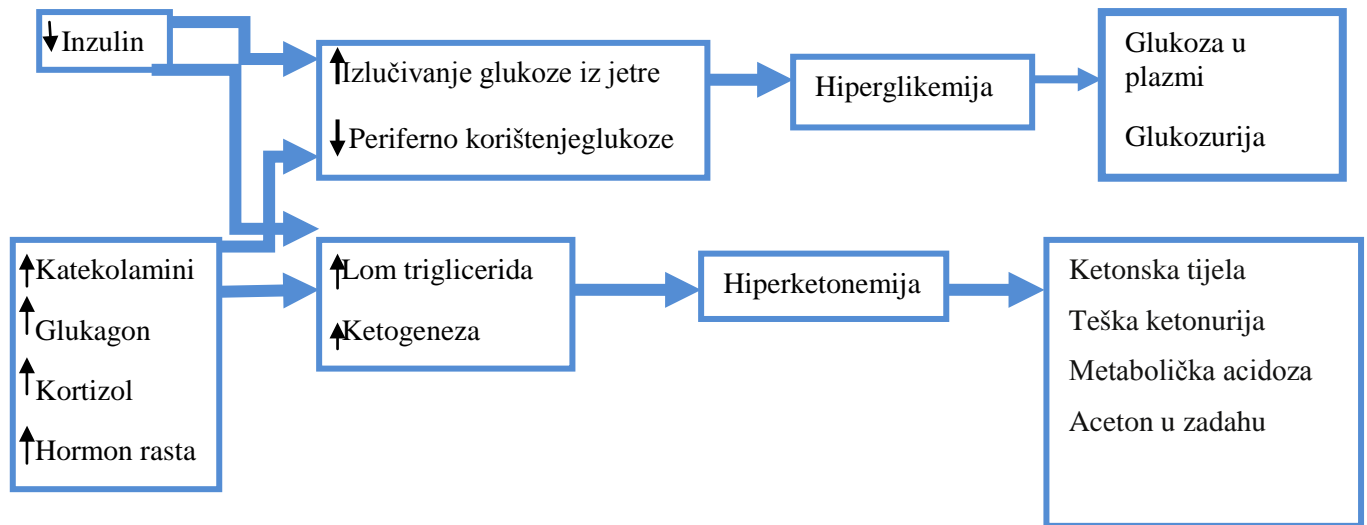
Povećana koncentracija glukoze u krvi uz višak masnih kiselina tipične su značajke pretilosti i inzulinske rezistencije koje uzrokuju dodatno propadanje funkcije stanica i pogoršanje inzulinske osjetljivosti, što vodi do razvoja šećerne bolesti (Nolan i sur., 2011). Hiperglikemija zajedno s dislipidemijom, hipertenzijom i pretilošću značajno povećava kardiovaskularni rizik ali i smrtnost. Svi gore navedeni defekti doprinose patogenezi tipa 2 i njezinih komplikacija (Slika 3.). Na razvoj ovog tipa najviše utječu genetičke predispozicije te komponente prehrane i perinatalni faktori (Hussain i sur., 2007). Spomenuti čimbenici remete homeostazu glukoze uzrokujući pogoršavanje inzulinske rezistencije i izlučivanje inzulina.

Osobe koje boluju od šećerne bolesti tipa 2 najčešće su pretile zbog visokog energetskeg unosa što je jedan od uzroka inzulinske rezistencije (Campbell i Carlson, 1993). Rizik pojavnosti šećerne bolesti tipa 2 povećava se s pretilošću i nedovoljnom fizičkom aktivnošću, najčešće zbog modernog - sedentarnog načina života. Čimbenici koji pridonose porastu broja oboljelih od šećerne bolesti tipa 2 su rast populacije i urbanizacija. Mnoga istraživanja su prikazala vezu između vremena provedenog u gledanju televizije, velikog energetskeg unosa i nedostatka fizičke aktivnosti i razvoja šećerne bolesti, tako da ne iznenađuje činjenica o eksploziji ove bolesti u svijetu. Međutim, redukcijom tjelesne mase, pridržavanjem pravilne prehrane, redovitom tjelovježbom i pridržavanjem preporučene terapije moguće je postići dobru regulaciju šećerne bolesti i spriječiti moguće komplikacije.

1.2. Dijabetička ketoacidoza

Dijabetička ketoacidoza jedna je od najozbiljnijih komplikacija šećerne bolesti i mnogo se godina smatralo da je ovo stanje gotovo isključivo vezano uz šećernu bolest tipa 1. Međutim sve je više slučajeva koji potvrđuju prisustvo ovog stanja i u tipu 2. Dijabetička ketoacidoza predstavlja metaboličku acidozu s koncentracijom bikarbonata u plazmi manjom od 15 mmol/L, ukupnom koncentracijom ketonskih tijela višom od 5 mmol/L i koncentracijom glukoze >11 mmol/L (Natrass, 2010). Dijabetička ketoacidoza se smatra po život opasnim stanjem karakteriziranim manjkom inzulina, koje može biti apsolutno ili relativno. Rano prepoznavanje ovog stanja od izuzetne je važnosti jer posljedice napredovanja bolesti utječu na smanjenu stopu preživljavanja.

Metaboličku ketoacidozu prati i povećanje kataboličkih hormona (kortizola, glukagona, katekolamina i hormona rasta) čija koncentracija je 3 do 7 puta veća od normale (Schade i Eaton, 1979). Katabolički hormoni djeluju kao antagonisti inzulina u određenim tkivima, dok katekolamini također inhibiraju sekreciju inzulina. Nedostatak inzulina i višak kataboličkih hormona uzrokuju povećanu proizvodnju glukoze i inhibiraju periferni unos glukoze u periferna tkiva (masno tkivo, jetru i mišiće) što vodi do hiperglikemije (Gerich i sur., 1976). Hiperglikemija može nastati zbog dva uzroka; zbog povećane glukoneogeneze i povećane glikogenolize (Kitabchi i sur., 2009). Povećana glukoneogeneza posljedica je velike dostupnosti substrata koji nisu ugljikohidrati (laktat, glicerol alanin u jetri i glutamin u bubrezima) i povećane aktivnosti enzima glukoneogeneze (PEPCK) (Felig i Wahren, 1971). Hiperglikemija dovodi do hiperosmolarnosti krvi, što dovodi do dehidracije čemu doprinosi i povraćanje. Nakon što koncentracija glukoze u plazmi prijeđe bubrežni prag, smanjuje se glomerularna stopa filtracije te nastaje osmotska diureza koja uzrokuje poliuriju i posljedičnu polidipsiju. Te pojave dovode do povećanog izlučivanja glukoze, ketona i vodikovih iona pa je nemoguće nadoknaditi potrebnu tekućinu (Smith, 2006). Gladovanje također potiče ketoacidozu tako da postupno smanjuje koncentraciju inzulina i istovremeno povećava koncentraciju antagonističkih hormona. Rezultat gladovanja su smanjeno periferno korištenje ketona i poremećena ketogeneza u jetri što dovodi do hiperketonemije.



Slika 4. Čimbenici koji utječu na razvoj dijabetičke ketoacidoze (Natrass, 2010.)

Stanice na ovaj način gube glukozu, pa kako nemaju drugog izvora energije koriste masti. Kombinacija nedostatka inzulina i povećane koncentracije kontra-regulatornih hormona uzrokuju aktivaciju lipaza u masnom tkivu koja uzrokuju lipolizu, hidrolizu triglicerida u masnom tkivu na glicerol i masne kiseline (Slika 4). Glicerol postaje derivat za glukoneogenezu u jetri dok se masne kiseline prenose u krvi do jetre te se oksidiraju u ketonska tijela (acetoacetat, aceton, β -hidroksi butirata) procesom koji je stimuliran glukogenom (McGarry, 1989). Ketonska tijela su slabe kiseline koje disociraju u potpunosti u fiziološkom pH. U dijabetičkoj ketoacidozi, ketonska tijela se sintetiziraju brže nego što se metaboliziraju te se nastali vodikovi ioni ne mogu tako brzo puferirati. Kako se za puferiranje koriste bikarbonatni čiji je kapacitet puferiranja preopterećen, dolazi do pada pH i bikarbonata u organizmu i potiče se respiracija, poznato kao Kussmaulovo disanje karakteristično po brzom, dubokom disanju. Nakupljanje metaboličkih kiselina, acetoacetatne kiseline i β -hidroksi butirata uzrokuje stvaranje metaboličke acidoze u plazmi. Metabolizam proteina je također pogođen, dolazi do njihove proteolize te oslobađanja aminokiselina i elektrolita iz tkiva. Dio aminokiselina se pretvara u glukozu u jetri, dalje pridonoseći hiperglikemiji i acidozi (Kitabchi i Wall, 1995).

Simptomi ketoacidoze su i povraćanje, žeđ, dehidriranost, poliurija, bol u trbuhu i miris acetona u dahu koji nastaje spontanom dekarboksilacijom acetoacetata. Ketoacidoza pogađa pacijente svih dobnih skupina, ali je smrtnost najučestalija kod starijih osoba. (Lebovitz, 1995). Rizična skupinu su i djeca, kod njih se razvoj ketoacidoze pojavljuje u 1-10% ukupnog broja slučajeva godišnje (Dunger i sur., 2004) te su najosjetljivija djeca sa slabom metaboličkom kontrolom u teškim obiteljskim i socijalnim okolnostima.

Epizode dijabetičke ketoacidoze događaju se zbog nepridržavanja terapije, konzumiranja alkohola i tehničkih pogreški primjerice neispravnog inzulinskog injektora ili kvara inzulinske pumpe. Najčešći uzroci dijabetičke ketoacidoze su infekcije poput mokraćnih infekcija i upala pluća. Ostala akutna stanja koja mogu prouzrokovati ketoacidozu su cerebrovaskularne povrede, zlouporaba alkohola / droga, pankreatitis, plućne embolije, infarkta miokarda i trauma (Umpierrez i sur., 2002). Lijekovi koji utječu na metabolizam ugljikohidrata, kao što kortikosteroidi, tiazidi, simpatomimetička sredstva i pentamidin, također mogu uzrokovati razvoj dijabetičke ketoacidoze. Prisutne su i razne komplikacije nakon primljene terapije kao što su povraćanje, tromboza, moždani edem, sepsa. Dijabetička ketoacidoza predstavlja vrlo ozbiljnu, po život opasnu akutnu komplikaciju šećerne bolesti. Sve više slučajeva dijabetičke ketoacidoze zabilježene u pacijenata sa šećernom bolešću tipa 2 potvrđuje da navedena akutna komplikacija nije rezervirana isključivo za tip 1 šećerne bolesti (Welch i Zib, 2004).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj ovog istraživanja bio je odrediti učestalost i moguće razloge nastanka dijabetičke ketoacidoze kod bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 usporedbom kliničkih profila, precipitirajućih faktora i kliničkih ishoda u bolesnika. Kod pacijenata koji su primljeni zbog dijabetičke ketoacidoze u periodu kada sam izrađivala svoj diplomski rad odrediti ću koncentraciju glukoze u krvi fotometrijskom UV metodom s heksokinazom, koncentraciju kreatinina kontinuiranom fotometrijskom metodom, acidobazni status potenciometrijom i amperometrijom te vrijednosti glikoziliranog hemoglobina imunoinhibicijskim testom.

3. MATERIJALI I METODE

3.1. Pacijenti

Istraživanje je retrospektivna analiza podataka bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1 i tipa 2 hospitaliziranih u Klinici za unutarnje bolesti, Kliničke bolnice „Dubrava“ u Zagrebu zbog dijabetičke ketoacidoze u razdoblju od 1. srpnja 2010. godine do 1. srpnja 2015. Godine. U ispitivanje je bilo uključeno 72 pacijenta s dijabetičkom ketoacidozom (Tablica 1.).

Tablica 1. Struktura pacijenata u istraživanju.

Karakteristike	Tip 1	Tip 2	Novootkriveni tip 1	Novootkriveni tip 2	Ukupno
Broj pacijenata	19	32	8	13	72

3.2. Biološki materijali

Uzorak venske krvi uzorkovan je u standardizirane epruvete bez antikoagulansa s crvenim čepom volumena 7 ml za mjerenje glukoze i kreatinina (serum). Uzorak arterijske krvi uzorkovan je u špricu s heparinom kao antikoagulansom, volumena 2,5 ml za mjerenje acidobaznog statusa te uzorak venske krvi u epruvetu s litij heparinom kao antikoagulansom sa zelenim čepom volumena 10 ml za mjerenje glikoziliranog hemoglobina. Uzorci venske krvi za određivanje glukoze i kreatinina iz seruma centrifugirani su 10 minuta na 3500 rpm-a.

3.3. Reagensi i otopine

3.3.1. Reagens za mjerenje glukoze

- Reagens R1, sadrži pufer pipes (1,4-piperazindietansulfonska kiselina)(121 mM/L), ATP (10.2 mM/L), Mg²⁺(12.1mM/L) i NAD⁺(8 mM/L) (Beckman Coulter, USA)
- Reagens R2, sadrži heksokinazu (6.0 KU/L), G6P-DH (glukoza-6-fosfatna dehidrogenaza) (16.0 KU/L) i KCl (1.5 m/L) (Beckman Coulter, USA)

3.3.2. Reagens za mjerenje kreatinina

- Reagens R1, sadrži natrijev hidroksid (350 mM/L), (Beckman Coulter, USA)
- Reagens R2, sadrži pikrinsku kiselinu (8.5 mM/L), (Beckman Coulter, USA)

3.3.3. Reagens za mjerenje glikiranog hemoglobina

- Reagens ukupnog hemoglobina R1, sadrži 0.4 % natrij hidroksid, pH 13 i površinski aktivni agent: 0.7 % neionski deterdžent (Beckman Coulter, USA)
- Reagens HbA1c R1 antitijela, sadrži čestice sparene s HbA1c mišjim antitijelima, goveđi serumski albumin, pufer pH 8.1, površinski aktivni agent: 0.6 % neionski deterdžent i konzervans: 0.1% Proclin (Beckman Coulter, USA)
- Reagens HbA1c R2 za zgrušnjavanje, sadrži HbA1c Hapten, goveđi serumski albumin, pufer pH2, površinski aktivni agent i konzervans: 0.1% Proclin (Beckman Coulter, USA)
- Hemoglobin denaturanta (Beckman Coulter, USA)

3.4. Potrebna oprema i potrošni materijal

- epruvete za uzimanje krvi (BD Vacutainer Systems, UK)
- injekcije (Luer Slip, Kina)
- igle (MEDOJECT, Slovačka)
- držači igala
- stalci za prikupljanje epruveta
- dezinfekcijsko sredstvo (70% izopropilni alkohol)
- sterilni jastučići vate
- flasteri
- automatske pipete (Thermo, Eppendorf)

- nastavci za automatske pipete (Eppendorf)
- centrifuga (Rotina 35R, Met Lab, Hettich Zentrifugen)
- mjerni instrument: *Olympus AU2700 plus* (Tokyo, Japan)
- mjereni instrument: *Olympus 680* (Tokyo, Japan)
- analizator plinova u krvi: *Radiplab 1265* (Siemens, Sudbury, Suffolk, UK)

3.5. Metode

3.5.1. Mjerenje glukoze fotometrijskom UV metodom s heksokinazom

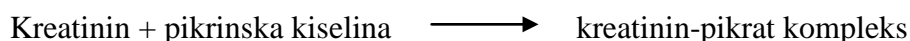
Uzorak venske krvi sakuplja se u epruvetu bez antikoagulansa s crvenim čepom te se centrifugira najmanje 30 minuta od vađenja krvi i time se izdvaja serum od staničnog taloga. Koncentracija glukoze u serumu određuje se mjerenjem apsorbancije pri 340 nm fotometrijskom UV metodom s heksokinazom. To je referentna, enzimatska metoda koja se temelji na činjenici da se glukoza iz uzorka fosforilira s heksokinazom u glukozu-6-fosfat i adenzin difosfat (ADP) u prisustvu adenzin trifosfata (ATP) te magnezijevog iona (Mg^{2+}). Sljedeći korak predstavlja oksidacija glukozu-6-fosfat u glukonat-6-fosfat katalizirana enzimom glukozu-6-fosfat dehidrogenazom, uz redukciju NAD^+ . Količina nastalog NADH proporcionalna je količini glukoze u uzorku i mjeri se promjenom apsorbancije pri 340 nm.



Olympus AU2700 plus automatizirani je, multi-kanalni, selektivni analizator gdje se mjerenja analita u serumu provode pomoću spektrofotometra. Nakon centrifugiranja uzorci seruma se pipetiraju pomoću mehaničke ruke s dvije igle, što omogućuje istodobno pipetiranje u dvije paralelne kivete. Uređaj ima mogućnost kontinuiranog praćenja i statističke obrade podataka dobivenih tijekom rada. Volumen od 50 μl reagensa R1 i 25 μl reagensa R2 potreban je za jedno mjerenje u serumu volumena 2 μl . Unutarnja kontrola kvalitete se provodi 2 puta dnevno pomoću komercijalnih kontrolnih uzoraka (kontrolni serum 1 i kontrolni serum 2).

3.5.2. Mjerenje kreatinina kontinuiranom fotometrijskom metodom

Uzorak venske krvi sakuplja se u epruvetu bez antikoagulansa sa crvenim čepom te se centrifugiranje provodi najmanje 30 minuta od vađenja krvi i tako se odvaja serum od staničnog taloga. Za određivanje kreatinina u uzorku korištena je kontinuirana fotometrijska metoda (Jaffe-ova metoda). Metoda se temelji na reakciji kreatinina s pikrinskom kiselinom gdje se stvara žuto-narančasti spoj u alkalnom mediju. Na uređaju *Olympus AU2700 PLUS* pratila se promjena apsorpcije pri 520/800 nm koja je proporcionalna koncentraciji kreatinina u uzorku.



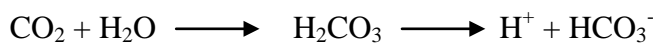
Volumen od 120 μl reagensa R1 i 120 μl reagensa R2 je potreban za jedno mjerenje u serumu volumena 20 μl . Unutarnja kontrola kvalitete se također provodi 2 puta dnevno pomoću komercijalnih kontrolnih uzoraka (kontrolni serum 1 i kontrolni serum 2).

3.5.3. Metode za mjerenje acidobaznog statusa

Za određivanje pH i pCO_2 u uzorku arterijske krvi koristi se potenciometrija, a za određivanje pO_2 koristi se amperometrija. Potenciometrija je tehnika elektrokemijske analize kojom se mjeri razlika potencijala između dviju elektroda u elektrokemijskom članku uz ravnotežne uvjete. Najčešće je jedna od elektroda referentna, a druga indikatorska elektroda. Referentna elektroda ima točno poznat elektrodni potencijal (E_{ref}) koji ne ovisi o koncentraciji analita niti o koncentraciji drugih iona u otopini i zato se potencijal referentne elektrode tijekom mjerenja ne mijenja. Potencijal indikatorske elektrode ovisi o koncentraciji jedne ili više molekularnih vrsta u članku. Kontaktni potencijal (E_{kon}) nastaje na granici između dviju tekućina koje stvaraju elektrolitni most. Razlika potencijala između elektroda mjeri se pomoću osjetljivih mjernih uređaja potenciometra i voltmetra s velikom ulaznom impedancijom, uz minimalni tok struje kroz elektrokemijski članak.

Za mjerenje pH koristi se vodikova staklena elektroda čija se membrana sastoji od SiO_2 , Na_2O i CaO . S obzirom na veliki unutrašnji otpor staklenih membrana, za mjerenje pH se koriste specijalni voltmetri- pHmetri koji imaju visoki otpor i izravno očitavaju pH vrijednosti iz izmjerenog napona. Pri određivanju pH staklena elektroda se spaja s referentnom elektrodom radi mjerenja elektromotorne sile članka.

Za mjerenje pCO_2 koristi se CO_2 plinska elektroda. pCO_2 elektroda označuje specijalnu primjenu pH staklene elektrode. Plinske elektrode se odvajaju od ispitivane otopine pomoću tanke membrane propusne za plin, ali ne i za otopinu te kako plinovi difundiraju iz uzorka kroz membranu brzo se postiže ravnoteža s bikarbonatnom otopinom mijenjajući pH.



Iz kemijske ravnotežne reakcije vidi se da je pH funkcija pCO_2 .

Amperometrija se koristi za mjerenje parcijalnog tlaka kisika. Amperometrijska analiza se temelji na mjerenju protoka struje kroz elektrokemijski članak kada je na elektrodama primijenjen konstantni potencijal. Koristi se kisikova elektroda, koja predstavlja potpunu elektrokemijsku ćeliju te se sastoji od male platinske katode i Ag/AgCl anode u fosfatnom puferu kojem je dodan KCl . Platinska katoda je odvojena od ispitivanog uzorka membranom propusnom za kisik. Ako je kisik prisutan, pojavit će se struja zbog difuzije kisika iz ispitivane otopine kroz membranu prema katodi, gdje se reducira. Jakost struje je proporcionalna pO_2 u ispitivanom uzorku.

Uzorak je puna arterijska krv uzorkovana u špricu volumena 2.5 ml, s heparinom kao antikoagulansom, a analizira se unutar 15 minuta nakon dolaska u laboratorij. Uzorak se homogenizira miješanjem i valjanjem injekcije između dlanova i laganom inverzijom. Potrebna količina uzorka je 200 μl iz injekcije volumena 2.5 ml. Injekcija je postavljena u ležište držača uzorka *Rapidlaba 1265*. Aktualni bikarbonati se izračunavaju se matematički korištenjem mjerenja pH, pCO_2 i pO_2 unutar uređaja *Rapidlaba 1265* po formuli:

$$c\text{HCO}_3^- = 0.230 * \text{pCO}_2 * \text{antilg}(\text{pH} - \text{pK}_p), \text{ gdje je } \text{pK}_p = 6.125 \text{ i } \text{lg}(1 + \text{antilg}(\text{pH} - 8.7))$$

3.5.4. Imunoinhibicijski test za mjerenje glikiranog hemoglobina

Imunoinhibicijski test zasniva se na određivanju glikiranog hemoglobina u ukupnom hemoglobinu, inhibicijom aglutinacije. Omjer $HbA_{1c}/$ ukupni hemoglobin izražava se kao postotak HbA_{1c} ($\%HbA_{1c}$). Test se temelji na upotrebi četiri reagensa: reagens ukupnog hemoglobina R1, reagens HbA_{1c} R1 antitijela, reagens HbA_{1c} R2 za zgrušnjavanje i Hemoglobin Denuranta. Prvo se uzorak krvi od 10 μ l pomiješa s 1000 μ l hemoglobin denurant te se inkubira najmanje 5 minuta na sobnoj temperaturi. Na ovaj način eritrociti se razgrađuju, a hemoglobinski lanac se hidrolizira proteazom prisutnom u reagensu.

Za mjerenje ukupnog hemoglobina potreban je volumen od 12 μ l prethodno pripremljenog uzorka, te 138 μ l reagensa ukupnog hemoglobina R1. Ukupni hemoglobin se mjeri putem pretvaranja svih derivata hemoglobina u lužnati hematin u lužnatoj otopini neionskog deterdženta te dodavanjem 12 μ l uzorka krvi reagensu ukupnog hemoglobina dobiva se zelena otopina, koja se mjeri na 600 nm. HbA_{1c} se mjeri testom inhibicije lateks aglutinacije. Za mjerenje HbA_{1c} potreban je volumen od 6 μ l prethodno pripremljenog uzorka te 150 μ l reagensa HbA_{1c} R1 antitijela i 30 μ l reagensa HbA_{1c} R2 za zgrušnjavanje. Aglutinator se sastoji od sintetičkog polimera, koji sadrži višestruke kopije imunoreaktivnog dijela mikročestica obloženih antitijelima u HbA_{1c} R1 i aglutinatora u HbA_{1c} R2. HbA_{1c} se vezuje za antitijela HbA_{1c} na lateks česticama. Pošto je prisutno samo jedno specifično vezujuće mjesto na molekuli HbA_{1c} , poslije vezivanja antitijela za njega ne dolazi do aglutinacije. U uzorku bez HbA_{1c} aglutinirajući reagens se vezuje za sva slobodna mesta na lateks česticama, a nastala aglutinacija se mjeri na turbidimetru. Ako je u uzorku prisutan HbA_{1c} on će sevezati za antitijela na lateks česticama (nema aglutinacije), što dovodi do smanjenja broja slobodnih mesta na lateks česticama za vezivanje aglutinirajućeg reagensa. Stoga prisutnost HbA_{1c} u uzorku rezultira smanjenjem razine aglutinacije HbA_{1c} R1 i aglutinatora u reagensu HbA_{1c} R2, što znači da aglutinacija dovodi do povećane apsorpcije suspenzije. Povećanje apsorpcije stoga je obrnuto proporcionalno koncentraciji HbA_{1c} u uzorku. Povećanje apsorpcije uzrokovano aglutinacijom mjeri se pri 700 nm na uređaju *Olympus 680*.

3.6. Statističke metode

Za statističku obradu podataka korišteni su programi Microsoft Excell (Microsoft) i računanje postotka.

4. REZULTATI

U ovo istraživanje je bilo uključeno 72 pacijenata, od kojih je 27 pacijenata imalo šećernu bolest tipa 1 (37.2%), dok je 45 pacijenata imalo šećernu bolest tipa 2 (62.5%). Kliničke karakteristike pacijenata su prikazane u tablici 2. U skupini pacijenata sa šećernom bolešću tipa 1, osam pacijenata (27.5%) su imala epizodu dijabetičke ketoacidoze kao prvi znak šećerne bolesti, dok je u skupini bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2, trinaest pacijenata (28.8%) imalo dijabetičku ketoacidozu kao prvi znak šećerne bolesti.

Tablica 2. Kliničke karakteristike pacijenata s dijagnozom dijabetičke ketoacidoze.

Karakteristike	Tip 1	Tip 2	Novootkriveni tip 1	Novootkriveni tip 2
Spol				
Muški	8 (42.1%)	14 (43.7%)	4 (50%)	7 (53.8%)
Ženski	11 (57.9%)	18 (56.3%)	4 (50%)	6 (47.2%)
Srednja starost pri hospitalizacija (godine)				
Muški	29 ± 6.45	59.4 ± 13.8	30.5 ± 10.1	56.4 ± 11.4
Ženski	37 ± 13.3	67 ± 13.9	34.3 ± 9.18	63.2 ± 10.5
Ponovna hospitalizacija	5	3	0	0

U pacijenata sa šećernom bolešću tipa 1 prosječna dob oboljelih s epizodom dijabetičke ketoacidoze je iznosila 29 ± 6.45 godina za muške ispitanike, a 37 ± 13.3 godina za žene, dok je u pacijenata sa šećernom bolešću tipa 2 iznosila 59.4 ± 13.8 godina za muškarce, te 65 ± 13.9 godina za žene. Više od 60% pacijenata sa šećernom bolešću tipa 2 bili su stariji od 60 godina, dok je 11% pacijenata bilo mlađe od 40 godina. Iz navedenog vidljiva je značajna razlika u dobi pacijenata sa šećernom bolešću tipa 2 pri epizodi dijabetičke ketoacidoze. Srednja dob kod novootkrivenih pacijenata je bila niža u oba tipa šećerne bolesti. Istraživanje je pokazalo da je hospitalizacija zbog dijabetičke ketoacidoze bila češća u ženskih pacijenata neovisno o tipu šećerne bolesti.

Što se tiče srednje dobi pacijenata pri postavljanju dijagnoze šećerne bolesti, nažalost nismo imali podatke za sve pacijente, međutim za 28 pacijenata (62.2 %) sa šećernom bolešću tipa 2 čije smo podatke prikupili, srednja dob je iznosila 52.6 ± 15 godina. Za pacijente sa šećernom bolešću tipa 1, imali smo podatke za 26 pacijenta (96.2%); srednja dob je iznosila 21 ± 10 godina.

U razdoblju od 2010. godine do 2015. godine pet pacijenata (26.3%) sa šećernom bolešću tipa 1 bilo je ponovno hospitalizirano, od čega su tri pacijenta bila hospitalizirana više od sedam puta, dok među pacijentima sa šećernom bolešću tipa 2, svega tri pacijenta su bila više puta hospitalizirana.

Tablica 3. Klinički profil pacijenata s dijabetičkom ketoacidozom.

Klinički profil	Tip 1	Tip 2	Novootkriveni tip 1	Novootkriveni tip 2
Glukoza (mmol/L)				
Muški	28.4 ± 12.1	32.8 ± 10.5	45.7 ± 21.6	31.6 ± 15.5
Ženski	32 ± 17.2	36.6 ± 16	32.9 ± 9	19.9 ± 10.6
pH	7.15 ± 0.156	7.18 ± 0.18	7.17 ± 0.22	7.23 ± 0.02
pO₂ (kPa)	15 ± 2.08	14.1 ± 3.58	16.4 ± 3.63	13.1 ± 2.69
pCO₂ (kPa)	2.72 ± 2.13	2.91 ± 1.41	2.81 ± 1.62	2.75 ± 1.62
Bikarbonati (mmol/L)	8.90 ± 6.31	9.34 ± 6.66	12.3 ± 7.38	10.1 ± 6.37
Kreatinin (μmol/L)	165 ± 140	163 ± 74.7	108 ± 20	144 ± 68.8
Glikozilirani hemoglobin	10.23 ± 1.94	10.7 ± 2.91	12.75 ± 1.53	11.5 ± 3.11

Srednja koncentracija glukoze u plazmi pri prijemu je bila 28.4 ± 12.1 mmol/L za muškarce i 32 ± 17.2 mmol/L za žene sa šećernom bolešću tipa 1, odnosno 32.8 ± 10.5 mmol/L za muškarce i 36.6 ± 16 mmol/L za žene sa šećernom bolešću tipa 2. Kod novootkrivenih pacijenata je utvrđena značajna razlika u srednjoj koncentraciji glukoze u plazmi između muških i ženskih ispitanika sa šećernom bolešću tipa 1 i tipa 2, 45.7 ± 21.6 mmol/L vs. 32.9 ± 9 mmol/L te 31.6 ± 15.5 mmol/L vs. 19.9 ± 10.6 mmol/L (Tablica 3.).

Srednja vrijednost pH, pO₂, pCO₂ i koncentracije bikarbonata je također bila izračunata. Prethodno dijagnosticirani pacijenti sa šećernom bolešću tipa 1 su imali niži pH, nego pacijenti sa šećernom bolešću tipa 2.

Isti trend se može primijetiti kod pacijenata s novodijagnosticiranom šećernom bolešću tipa 1 u odnosu na pacijente s novodijagnosticiranom šećernom bolešću tipa 2. Kod tipa 1 zabilježena je niža serumska koncentracija bikarbonata, kao i viša serumska koncentracija kreatinina, što upućuje na to da su pacijenti s ranije dijagnosticiranom šećernom bolešću tipa 1 imali ozbiljniji oblik dijabetičke ketoacidoze nego pacijenti s ranije dijagnosticiranom šećernom bolešću tipa 2.

Srednja vrijednost glikoziliranog hemoglobina iz dijela dostupnih podataka iznosila je 10.23 ± 1.94 kod pacijenata sa šećernom bolešću tipa 1 te 10.7 ± 2.91 kod pacijenata sa šećernom bolešću tipa 2. Kod novootkrivenih pacijenata, srednja vrijednost glikiranog hemoglobina je bila nešto veća nego kod ranije dijagnosticiranih pacijenata, 12.75 ± 1.53 kod tipa 1 i 11.5 ± 3.11 kod tipa 2.

Najčešći simptomi pri prijemu pacijenata s dijabetičkom ketoacidozom bili su povraćanje (84.2%), mučnina (47.4%) i slabost (47.4%) kod pacijenata sa šećernom bolešću tipa 1, te povraćanje (37.5%), slabost (37.5%) te febrilitet (18.7%) kod pacijenata sa šećernom bolešću tipa 2, dok je kod novodijagnosticiranih pacijenata sa šećernom bolešću tipa 1 prevladavala polidipsija (87.5%), poliurija (87.5%), gubitak tjelesne mase (50%), te polidipsija (61.5%), poliurija (67.2%) i opća slabost (46.1%) kod pacijenata sa šećernom bolešću tipa 2 (Tablica 3.).

Tablica 3. Simptomi kod prijema u pacijenata s dijabetičkom ketoacidozom.

SIMPTOMI	Tip 1	Tip 2	Novootkriveni tip 1	Novootkriveni tip 2
Povraćanje	16 (84.2%)	12 (37.5%)	1 (12.5%)	2 (15.4%)
Mučnina	9 (47.4%)	7 (21.8%)	1 (12.5%)	1 (0.7%)
Slabost	9 (47.4%)	12 (37.5%)	3 (37.5%)	6 (46.1%)
Polidipsija	2 (10.5%)	6 (18.7%)	7 (87.5%)	8 (61.5%)
Poliurija	3 (15.8%)	5 (15.6%)	7 (87.5%)	9 (69.2%)
Bol u trbuhu	2 (10.5%)	4 (12.5%)	1 (12.5%)	1 (0.7%)
Gubitak težine	0	2 (0.6%)	4 (50%)	3 (23.1%)
Febrilitet	3 (15.8%)	6 (18.7%)	0	1 (0.7%)
Diareja	4 (21%)	2 (0.6%)	0	0

Najučestaliji čimbenici koji su vodili do razvoja dijabetičke ketoacidoze navedeni su u tablici 3; nepridržavanje preporučene terapije ili neregulirana šećerna bolest bili su glavni uzrok nastanka DKA kod pacijenata sa šećernom bolešću tipa 1 i 2, zatim slijede infekcije koje su bile zastupljene u tri pacijenta sa šećernom bolešću tipa 1 (11.1%) te u trinaest pacijenata sa šećernom bolešću tipa 2 (28.8%).

Zabilježena je i neliječena šećerna bolest kod tri pacijenta sa šećernom bolešću tipa 2, dok su kod pacijenta sa šećernom bolešću tipa 1 karakterizirana i dva slučaja reakcije na antibiotik kao uzrok dijabetičke ketoacidoze.

Tablica 4. Uzroci dijabetičke ketoacidoze.

UZROK	Tip 1	Tip 2
Infekcije	3 (11.1%)	13 (28.8%)
Propust terapije	12 (44.4%)	15 (33.3%)
Novootkrivena šećerna bolest	8 (29.6%)	13 (28.8%)
Neliječena šećerna bolest	0	3 (0.6%)
Reakcija na antibiotik	2 (0.7%)	0
Ostalo	2	1 (0.2%)

Od ukupno 72 pacijenta s epizodom dijabetičke ketoacidoze, šesnaest pacijenata (22.2%) je imalo neku vrstu infekcije, najčešći tipovi infekcija su prikazani u tablici 4. Iz tablice je jasno vidljivo da je najučestaliji tip infekcije bila infekcija mokraćnih putova, 66,6 % kod pacijenta sa šećernom bolešću tipa 1 te 61.5% kod pacijenta sa šećernom bolešću tipa 2. Tri pacijenta (23.1%) imali su pijelonefritis, jedan pacijent infekciju respiratornog sustava i jedan gljivičnu infekciju. Također, kod jednog pacijenta je zabilježena i kombinirana infekcija respiratornog i mokraćnog sustava.

Tablica 5. Vrste infekcija koje su uzrok ketoacidoze.

Infekcije	Tip 1	Tip 2
Uroinfekcija	2 (66.66%)	8 (61.5%)
Pijelonefritis	0	3 (23.1%)
Infekcija respiratornog sustava	0	1 (7.7%)
Gljivična infekcija	1 (33.33%)	0
Kombinacija infekcija	0	1 (7.7%)

U pacijenta sa šećernom bolešću tipa 2, devet pacijenata (28.1%) su bili na terapiji oralnim hipoglikemicima, dok su 23 pacijenata (71.2%) primali inzulinsku terapiju. Osam pacijenata (11.1%) je preminulo tijekom hospitalizacije i svi su imali šećernu bolest tipa 2.

5. RASPRAVA

Do nedavno se smatralo da je dijabetička ketoacidoza akutna komplikacija isključivo šećerne bolesti tip 1, no u novijim istraživanjima otkrivena je njena prisutnost i u tipu 2. Uspoređena su klinička obilježja između obje vrste šećerne bolesti, a podaci dobiveni analizom su uključivali spol, dob, uzročne čimbenike, laboratorijske profile i smrtnost. U ovom istraživanju opisali smo kliničke i biokemijske karakteristike pacijenata sa šećernom bolešću tipa 1 i tipa 2 koji su hospitalizirani u Kliničkoj bolnici Dubrava zbog dijabetičke ketoacidoze. Rezultati diplomskog rada prikazuju da od ukupnog broja pacijenata primljenih s dijagnozom dijabetičke ketoacidoze, 45 pacijenata (62.5%) je imalo šećernu bolest tipa 2 te 27 pacijenata je imalo šećernu bolest tipa 1 (37.5%). Naše istraživanje se poklapa s nedavnim istraživanjem provedenim u Maleziji, koje je pokazalo da od ukupno 120 pacijenata primljenih s dijagnozom dijabetičke ketoacidoze, 38.1 % pacijenata je imalo šećernu bolest tipa 1 a 61.9 % pacijenata je imalo šećernu bolest tipa 2 (Huri i sur., 2009). Navedena činjenica potvrđuje da dijabetička ketoacidoza nije isključivo vezana za šećernu bolest tipa 1 nego upravo suprotno; u stvarnom životu je češća u pacijenata sa šećernom bolešću tipa 2.

Razlog povećane učestalosti hospitalizacija pacijenata sa šećernom bolešću zbog dijabetičke ketoacidoze može biti povezan s povećanjem broja osoba oboljelih od šećerne bolesti tipa 2. Drugo moguće objašnjenje je da su β -stanice pacijenata sa šećernom bolešću tipa 2 uvelike iscrpljene zbog dugogodišnje hiperglikemije te se pod utjecajem različitih stresova, povećava količina slobodnih masnih kiselina, dijelom zbog nedostatka inzulina, a drugim dijelom zbog suviška kontra-regulatornih hormona. Sve navedeno može dovesti do dijabetičke ketoacidoze

Udio pacijenata kojima je u trenutku prijema zbog ketoacidoze postavljena dijagnoza šećerne bolesti razlikuje se u literaturi. U ovom radu od ukupno 72 pacijenta, 21 pacijent (29.1%) imao je novootkrivenu šećernu bolest, od toga 8 (38%) pacijenata je imalo šećernu bolest tipa 1 i 13 (62%) pacijenata šećernu bolest tipa 2. Prema istraživanju Westphala i suradnika (1998) od 226 pacijenata sa dijabetičkom ketoacidozom 27.4 % pacijenata su imali novodijagnosticiranu šećernu bolest. Nadalje, Seth i suradnici (2015) su u svom istraživanju našli da je 10 % pacijenata s dijabetičkom ketoacidozom imalo novodijagnosticiranu šećernu bolest. Rezultati su moguće različiti zbog prisutnosti različitih etničkih populacije, ali i zbog moguće razlike u načina života.

Osim razlike u dobi hospitaliziranih pacijenata, zabilježena je veća stopa hospitalizacije kod ženskih pacijenata u oba tipa šećerne bolesti. Rezultati istraživanja Chu i suradnika te Seth i suradnika (2015) pokazali su slične karakteristike sa srednjom dobi 45.90 ± 16.06 godina te 51.46 godina.

Osam (11 %) pacijenata je bilo ponovno hospitalizirano zbog epizode dijabetičke ketoacidoze. U istraživanju Chu i suradnika među 10 pacijenata koji su imali ponovnu epizodu ketoacidoze, 6 pacijenata je imalo šećernu bolest tipa 1 dok su 4 pacijenta imala šećernu bolest tipa 2. U našem slučaju je također razlog ponovne hospitalizacije bilo nepridržavanje preporučene terapije u kombinaciji sa stresom. Sve navedeno dovodi do zaključka da su dobra edukacija i redovita kontrola iznimno važne za prevenciju dijabetičke ketoacidoze u pacijenata sa šećernom bolešću tipa 1 i tipa 2.

Povraćanje i mučnina bili su glavni simptomi kod većine pacijenata s ovom komplikacijom, što se poklapa s mnogim dosadašnjim istraživanjima. Seth i suradnici (2015) su nedavno proveli istraživanje u Indiji gdje su upravo povraćanje i mučnina pojavljuju kod 63.33 % pacijenata, a zatim su slijedili bolovi u trbuhu (43.33%). Newton i Raskin (2004.) su također potvrdili ove rezultate s 83.4 % pacijenata kod kojih su bili prisutni povraćanje i mučnina kao vodeći simptomi.

Prema prethodnim istraživanjima, infekcija, nepridržavanje terapije i novodijagnosticirana šećerna bolest bez određenog uzroka tri su najčešće pojave koje vode do dijabetičke ketoacidoze (Chang i sur., 1989). Najčešći uzrok koji je vodio do razvoja ove ozbiljne komplikacije prema istraživanju je neregulirana šećerna bolest zbog neuzimanja terapija u oba tipa što ukazuje da se učestalost dijabetičke ketoacidoze može smanjiti odgovarajućom edukacijom i re-edukacijom pacijenata o svojoj bolesti i mogućim komplikacijama. Izostavljanje inzulinske terapije zbog različitih razloga se pokazala kao vodeći uzrok dijabetičke ketoacidoze u Afrikanaca s poznatom šećernom bolesti (Umpierrez, 1995.) kao i kod istraživanja provedenog u Arizoni koje je uključivalo različite etničke grupe (Westphal, 1996). Uloga nepridržavanja terapije posebno u pacijenata sa šećernom bolešću tipa 2 je iznimno važna, što potvrđuju i rezultati ovog istraživanja. Većina pacijenata u našem istraživanju koji su imali od ranije poznatu šećernu bolest tipa 2 nisu imala nikakav drugi uzrok osim nepridržavanja preporučene terapije. Dijabetička ketoacidoza može biti prvi simptom šećerne bolesti. S druge strane, u pacijenata s ranije poznatom šećernom bolešću dijabetička ketoacidoza najčešće je uzrokovana nepridržavanjem terapije ili infekcijom.

U našem istraživanju, infekcija mokraćnih puteva je bila najučestaliji tip infekcije, što je u skladu s ranijim studijama koje su također pokazale da je infekcija važan čimbenik kao uzrok dijabetičke ketoacidoze. Pinto i suradnici su 2008. godine proveli istraživanje gdje je među 50 pacijenata 16 (30%) imalo infekciju kao uzrok ketoacidoze. Rezultati istraživanja Rodriguez-Gutierrez i suradnika (2015) pokazali su da je infekcija nakon propusta terapije glavni uzrok ketoacidoze u 38 % pacijenata.

Biokemijski profili bili su drugačiji između prethodno dijagnosticiranih pacijenata sa šećernom bolešću tipa 1 i tipa 2. Pacijenti s ranije poznatom šećernom bolešću tipa 1 su imali niži pH i nižu serumsku koncentraciju bikarbonata nego pacijenti s od ranije poznatom šećernom bolešću tipa 2, što dovodi do zaključka da se ketoacidoza razvija u ozbiljnijem obliku u tipu 1 nego u tipu 2. Razlog tome je povećana proizvodnja ketonskih tijela koji se sintetiziraju brže nego što se metaboliziraju, a ti pacijenti nemaju rezerve inzulina koje bi zaustavile spomenuto nakupljanje, što posljedično dovodi do smanjene koncentracije bikarbonata u organizmu, a time i pH. Uspoređujući pacijente s novootkrivenom šećernom bolešću tipa 1 i tipa 2 nije primijećena značajnija razlika između kliničkih karakteristika. Pacijenti sa šećernom bolešću tipa 1 imali su nešto nižu serumsku koncentraciju bikarbonata i višu serumsku koncentraciju kreatinina, dok su pacijenti s novootkrivenom šećernom bolešću tipa 1 imali višu koncentraciju glukoze u plazmi i nižu razinu pH. Srednje vrijednosti glikiranog hemoglobina također su bile povećane kod prethodno dijagnosticiranih pacijenata i to najčešće kod pacijenata s nereguliranom šećernom bolešću, iz čega se izvodi zaključak da se učestalost ketoacidoze može smanjiti ponovnom re-edukacijom pacijenata.

Uspoređujući prethodno dijagnosticirane pacijente s tipom 2 šećerne bolesti i novootkrivene pacijente s istim tipom šećerne bolesti, primijećeno je da su prethodno dijagnosticirani pacijenti imali teži oblik ketoacidoze, vjerojatno zbog uznapredovale bolesti, manje inzulinske rezerve i nepridržavanja preporučene terapije. U slučaju da su redovito uzimali preporučenu terapiju za šećernu bolest, dijabetička ketoacidoza je mogla biti spriječena. Prethodne studije u bolesnika s dijabetičkom ketoacidozom također su pokazale da pacijenti sa šećernom bolešću tipa 2 imaju lošiji ishod od pacijenata sa šećernom bolešću tipa 1.

U ovom istraživanju smrtnost je iznosila 11.1 % i svi preminuli bolesnici su imali tip 2 šećerne bolesti. U istraživanju provedenim u Indiji, Seth i suradnici (2015) prijavili su smrtnost od 10 %, dok su Chu i suradnici prikazali smrtnost od 8.8 %, što je relativno slično našim rezultatima. Vrlo je bitno naglasiti da rijetka pojava ketoacidoze u bolesnika s tipom 2 je opasnija nego kod tipa 1 zato što su pacijenti s tipom 2 stariji i češće imaju brojne komorbiditete.

Naši rezultati su prikazali varijabilnost kliničkih obilježja bolesnika s dijabetičkom ketoacidozom i ukazali na činjenicu da pacijenti sa šećernom bolešću tipa 2 također mogu razviti ketoacidozu. Mnogi slučajevi dijabetičke ketoacidoze mogu biti spriječeni odgovarajućim obrazovnim programima i učinkovitom komunikacijom sa zdravstvenim djelatnicima, stoga pružanje navedenih smjernica također će utjecati na smanjenje smrtnosti. Prevencija ketoacidoze i smanjenje njene učestalosti treba biti cilj u daljnjim istraživanjima kao i povećanje medicinskih standarda i općenite svijesti među pacijentima sa šećernom bolešću.

6. ZAKLJUČCI

1. U ovom istraživanju od ukupno 72 pacijenta primljenih s dijagnozom dijabetičke ketoacidoze, 45 (62.5%) pacijenata imalo je šećernu bolest tipa 2 te 27 (37.5%) pacijenata imalo je šećernu bolest tipa 1 čime je dokazano značajno prisustvo dijabetičke ketoacidoze i u pacijenata s tipom 2 šećerne bolesti.
2. Razlog povećane učestalosti ketoacidoze je vjerojatno povezan s povećanjem oboljelih od tipa 2 šećerne bolesti.
3. Glavni simptomi ketoacidoze su bili povraćanje i mučnina u oba tipa šećerne bolesti. Najčešći uzrok koji je vodio do razvoja ketoacidoze je neregulirana šećerna bolest i nepridržavanje propisane terapije. Drugi, najčešći faktor je infekcija (31.3%) i to infekcija mokraćnih puteva kao najučestaliji tip infekcije.
4. Stopa smrtnost je iznosila 11.1 % i svi preminuli bolesnici su imali šećernu bolest tipa 2.

7. LITERATURA

- Bach J.F. (2005): Infections and autoimmune diseases. *Journal of Autoimmunity* **25**: 74-80.
- Barnett A. H., Eff C., Leslie R.D., Pyke D. A.(1981): Diabetes in identical twins. A study of 200 pairs. *Diabetologia* **20(2)**:87-93.
- Butler A. E., Janson J., Bonner-Weir S., Ritzel R., Rizza R. A., Butler P. C. (2003): Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes* **52**:102–110.
- Campbell P. J, Carlson M. G.(1993): Impact of obesity on insulin action in NIDDM. *Diabetes* **42**: 405–10.
- Centres for Disease Control. (2002): National Diabetes Fact Sheet.
<http://www.cdc.gov/diabetes/pubs/factsheet.htm>.
- Chang F.Y., Tsai S.T., Wang G.G. et al (1989): Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar nonketotic coma: A reappraisal after seven years. *Chinese Medical Journal (Taipei)* **44**:121-128.
- Cheng A. Y., Fantus I.G. (2005): Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes mellitus. *Journal of Canadian Medical Association* **172**: 213–226.
- Chu C. H., Lee J. K., Lam H. C., Lu C. C. The Occurrence of Diabetic Ketoacidosis in Type 2 Diabetic Adults. http://www.tsim.org.tw/journal/jour10-6/P10_230.PDF
- DeFronzo R. A. (1997): Pathogenesis of type 2 diabetes: metabolic and molecular implications for identifying diabetes genes. *Diabetes Reviews* **5**:177–269.
- DeFronzo R. A.(2004): Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Medical Clinics of North America* **88**:787– 835.
- Dunger D. B., Sperling M. A., Acerini C. L., Bohn D.J., Daneman D., Danne T.P.A., Glaser N. S., Hanas R., Hintz R. L., Levitsky L. L., Savage M. O., Tasker R.C., Wolfsdorf J. I. (2004): ESPE/LWPES consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Archives of Disease in Childhood* **9**:188–194.
- Egan A. M., Dinneen S. F. (2014): What is diabetes? *Medicine* **42(12)**:679-681.

Felig P., Wahren J.(1971): Influence of endogenous insulin secretion on splanchnic glucose and amino acid metabolism in man. *Journal of Clinical Investigation* **50**:1702–1711.

Gerich J. E., Lorenzi M., Bier D. M., Tsalikian E., Schneider V., Karam J. H., Forsham P. H. (1976): Effects of physiologic levels of glucagon and growth hormone on human carbohydrate and lipid metabolism: studies involving administration of exogenous hormone during suppression of endogenous hormone secretion with somatostatin. *Journal of Clinical Investigation* **57**:875–884.

Huri H. Z , Foong G. T. K., Pendek R., Widodo R. T. (2009): Different characteristics of diabetic ketoacidosis between type 1 and type 2 diabetes patients in Malaysia. *Asian biomedicine* **3(2)**: 201-205

Hussain A., Claussen B., Ramachandran A., Williams R. (2007): Prevention of type 2 diabetes: A review. *Diabetes Research and Clinical Practice* **76**:317–326

International Diabetes Federation. (2015): IDF diabetes atlas, 7th edition. Brussels.
www.idf.org/diabetesatlas

Kitabchi A. E., Wall B. M. (1995): Diabetic ketoacidosis. *Medical Clinics of North America* **79**:9–37.

Kitabchi A. E., Umpierrez G. E., Miles J.M. (2009): Hyperglycaemic Crises in Adult Patients with Diabetes. *Diabetes Care* **32(7)**:1335–1343.

Leahy J.L. (2005): Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Archives of Medical Research* **36**:197–209.

Lebovitz H. E (1995): Diabetic ketoacidosis. *Lancet* **345**:767–772.

McGarry J. D. (1989): Regulation of ketogenesis and the renaissance of carnitine palmitoyltransferase. *Diabetes Metabolism Reviews* **5**:271–284.

Natrass M. (2010): Diabetic Ketoacidosis. *Medicine* **38(12)**:667-670

Newton C. A., Raskin P. (2004): Diabetic ketoacidosis in type 1 and type 2 diabetes mellitus: clinical and biochemical differences. *Archives of Internal Medicine* **164(17)**:1925-31.

- Nolan C. J., Damm P., Prentki M. (2011): Type 2 diabetes across generations: from pathophysiology to prevention and management. *Lancet* **378**:169–181.
- O’Rahilly S., Turner R. C., Matthews D. R. (1988): Impaired pulsatile secretion of insulin in relatives of patients with non-insulin-dependent diabetes. *The New England Journal of Medicine* **318**:1225-1230.
- Pinto M. E., Villena J. E., Villena A. E. (2008): Diabetic ketoacidosis in Peruvian patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocrine Practice* **14**(4):442-446.
- Rodriguez-Gutierrez R., Camara-Lemarroy C. R., Quintanilla Flores D. L., et al (2015) Severe ketoacidosis (pH \leq 6.9) in type 2 diabetes: more frequent and less ominous than previously thought. *Biomed Research International* 134780, doi:10.1155/2015/134780
- Schade D. S., Eaton R. P. (1979): Pathogenesis of diabetic ketoacidosis: a reappraisal. *Diabetes Care* **2**:296–306.
- Seth P., Kaur H., Kaur M. (2015): Clinical Profile of Diabetic Ketoacidosis: A Prospective Study in a Tertiary Care Hospital. *Journal of Clinical and Diagnostic Research* **9**(6): OC01–OC04.
- Smith C. P. (2006): Diabetic ketoacidosis. *Current Paediatrics, Elsevier* **16**:111-116.
- The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. (1997): Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* **20**: 1183-1197.
- Thomson G., Valdes A. M., Noble J. A., et al. (2007): Relative predispositional effects of HLA class II DRB1-DQB1 haplotypes and genotypes on type 1 diabetes: a meta-analysis. *Tissue Antigens* **70**: 110-127.
- Umpierrez G. E., Casals M. M. C., Gebhart S. S. P., Mixon P. S., Clark W. S., Phillips L. S. (1995): Diabetic ketoacidosis in obese African-Americans. *Diabetes* **44**:790-795.
- Umpierrez G. E., Murphy M.B., Kitabchi A.E. (2002): Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar syndrome. *Diabetes Spectrum* **15**(1):28–36.
- Wallberg M., Cooke A. (2013): Immune mechanisms in type 1 diabetes. *Trends in Immunology* **34**: 583-591.

Welch B. J., Zib I.(2004): Case Study: Diabetes Ketoacidosis in Type 2 Diabetes: “Look Under the Sheets” *Clinical Diabetes* **22**(4):198–200.

Westphal S.A (1996): The occurrence of diabetic ketoacidosis in non-insulin-dependent diabetes and newly diagnosed diabetic adults. *American Journal of Medicine* **101**:19-24.

8. ŽIVOTOPIS

Osobni podaci:

Ime i prezime: MARTINA GAŠPAR

Datum rođenja: 30.04.1992.

Adresa: 21276 Vrgorac, Umčane 81

Mobitel: 095/819-3816

E-mail: marta30.04@hotmail.com

Obrazovanje:

2013.-2016. Prirodoslovno matematički fakultet, odsjek biologija, diplomski smjer
Molekularna biologija (Zagreb)

2010.-2013. Sveučilišni odjel za studije mora, smjer biologija i ekologija mora (Split)

Diploma: univ. bacc. biol. et oecol.

2006.-2010. Opća gimnazija (Vrgorac)

Profesionalno iskustvo:

- sudjelovanje na „Simpoziju biologa u zdravstvu“ (Zagreb, 2015)

- IAESTE stručna praksa Odjel za biotehnologiju, Fakultet kemije i tehnologije (UCT)
PRAG, (2015.)

- izrada diplomskog rada u Kliničkoj bolnici Dubrava, Zavod za endokrinologiju, dijabetes i
bolesti metabolizma (Zagreb, 2015)

- sudjelovanje na „Simpoziju studenata biološkog usmjerenja“ (Zagreb, 2015)

- sezonski posao: Prodaja Dubrovnik kartice za Grad Dubrovnik (Dubrovnik, 2015)

- sudjelovanje u radionici za djecu “Znanost u Zagrebu” s Udrugom PRIMUS, (Zagreb, 2015)

- sudjelovanje na Noći biologije, zavod za animalnu fiziologiju (Zagreb, 2015)

- obavljanje prakse na Medicinskom fakultetu, Zavod za Farmakologiju (Zagreb, 2014.)
- nagrada za volontiranje u udruzi Oceanus (Split, 2013)
- sudjelovanje na projektu "Do it Yourself" (Litva, 2013)
- pomoć u organizaciji predavanja za Dan Zemlje, predvođeno udrugom Oceanus (Split, 2013)
- sezonski posao: prodavač u „SREBRO-Viki“
- sudjelovanje u radionicama za djecu „Volim more“ (Split, 2012-2013)
- održana prezentacija na Festivalu znanosti (Split, 2012.)
- sudjelovanje na studentskom terenu (Murter, 2012.)
- pomoć u uređenju Botaničkog vrta (Split, 2012)
- akcije čišćenja mora (Split i okolica; 2011-2013)
- polaganje ronilačkog tečaja u sklopu studentskog terena (Brač, 2010.)

Osobne vještine i kompetencije:

- napredno poznavanje engleskog jezika (razina B2)
- poznavanje njemačkog jezika (razina A1)
- vladanje Office paketom (Word, Excel, PowerPoint, Outlook)