

# Koncentracija glukoze, natrija i kalija u serumu, te pH vrijednost krvi u bolesnika pregledanih u objedinjenom hitnom bolničkom prijemu Kliničkog bolničkog centra Osijek zbog dijabetičke ketoacidoze

---

Rudić, Dora

Master's thesis / Diplomski rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:152:995359>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-04-01**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**

**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**DIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINSKO  
LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA**

**Dora Rudić**

**KONCENTRACIJA GLUKOZE,  
NATRIJA I KALIJA U SERUMU TE PH  
VRIJEDNOST KRVI U BOLESNIKA  
PREGLEDANIH U OBJEDINJENOM  
HITNOM BOLNIČKOM PRIJAMU  
KLINIČKOG BOLNIČKOG CENTRA  
OSIJEK ZBOG DIJABETIČKE  
KETOACIDOZE**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2020.**

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**

**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**DIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINSKO  
LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA**

**Dora Rudić**

**KONCENTRACIJA GLUKOZE,  
NATRIJA I KALIJA U SERUMU TE PH  
VRIJEDNOST KRVI U BOLESNIKA  
PREGLEDANIH U OBJEDINJENOM  
HITNOM BOLNIČKOM PRIJAMU  
KLINIČKOG BOLNIČKOG CENTRA  
OSIJEK ZBOG DIJABETIČKE  
KETOACIDOZE**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2020.**

Rad je ostvaren u Kliničkom bolničkom centru Osijek.

Mentorica rada: prof. prim. dr. sc. Tatjana Bačun, dr.med.

Rad ima 36 listova, 18 tablica i 1 sliku.

## **Zahvala**

*Zahvaljujem svojoj mentorici prof. prim. dr. sc. Tatjani Bačun, dr. med. na nesebičnoj pomoći, savjetima i mogućnosti izrade diplomskog rada u ovako izazovnim uvjetima.*

*Hvala doc. dr. sc. Krešimiru Šoliću na izdvojenom vremenu i pomoći u statističkom dijelu istraživanja.*

*Hvala mojoj sestri Dajani na pomoći i trudu pri pisanju rada, na tebe uvijek mogu računati.*

*Posebno hvala mojim prijateljima i kolegama, koji su mi razdoblje studiranja učinili ljepšim i zabavnijim, na pruženoj ljubavi i potpori pri svakom koraku.*

*Za kraj, najveće hvala mojoj obitelji. Bez nje ništa od ovoga ne bi bilo moguće, njihova potpora, odricanje i ljubav pomogli su mi u ostvarivanju svih ciljeva.*

## SADRŽAJ

|  |    |
|--|----|
| <b>1. UVOD</b> .....   | 1  |
| O dijabetesu i dijabetičkoj ketoacidozi .....                    | 1  |
| Epidemiologija dijabetičke ketoacidoze .....                     | 2  |
| Dijagnostički kriteriji dijabetičke ketoacidoze .....            | 3  |
| Patogeneza dijabetičke ketoacidoze .....                         | 4  |
| Hiperglikemija .....   | 5  |
| Sinteza ketonskih tijela .....                                   | 5  |
| Metabolička acidoza s anionskim procjepom .....                  | 6  |
| Natrij .....   | 6  |
| Kalij .....  | 7  |
| Terapija .....   | 7  |
| Dijabetičke komplikacije u doba koronavirusa .....               | 8  |
| <b>2. CILJ ISTRAŽIVANJA</b> .....                                | 10 |
| <b>3. ISPITANICI I METODE</b> .....                              | 11 |
| Ustroj istraživanja .....  | 11 |
| Ispitanici .....   | 11 |
| Laboratorijske metode .....                                      | 11 |
| Metoda određivanja koncentracije glukoze u serumu .....          | 12 |
| Metoda određivanja koncentracije natrija i kalija u serumu ..... | 12 |
| Metoda određivanja vrijednosti pH u krvi .....                   | 13 |
| Statističke metode .....   | 13 |
| <b>4. REZULTATI</b> .....  | 14 |
| Osnovna obilježja ispitanika .....                               | 14 |
| Koncentracija glukoze u serumu .....                             | 15 |
| Koncentracija natrija u serumu .....                             | 17 |
| Koncentracija kalija u serumu .....                              | 19 |
| Vrijednost pH u krvi .....                                       | 21 |
| Demografski prikaz ispitanika .....                              | 22 |

|                     |    |
|---------------------|----|
| 5. RASPRAVA.....    | 25 |
| 6. ZAKLJUČAK.....   | 28 |
| 7. SAŽETAK.....     | 29 |
| 8. SUMMARY .....    | 30 |
| 9. LITERATURA ..... | 31 |
| 10. ŽIVOTOPIS ..... | 36 |

## **POPIS KRATICA**

**DM** (lat. *diabetes mellitus*) – dijabetes mellitus, šećerna bolest

**DKA** – dijabetička ketoacidoza

**DM1** (engl. *diabetes mellitus type 1*) – šećerna bolest 1. tipa

**SGLT-2** (engl. *sodium-glucose cotransporter 2*) – suprijenosnik glukoze i natrija 2

**DM2**(engl. *diabetes mellitus type 2*) – šećerna bolest 2. tipa

**LADA** (engl. *latent autoimmune diabetes of adulthood*) – latentni autoimuni dijabetes kod odraslih

**KPD** (engl. *ketosis-prone diabetes mellitus*) – ketozi sklona šećerna bolest

**CoA** – koenzim A

**COVID-19** (engl. *coronavirus disease 2019*) – infekcija uzrokovana koronavirusom

**WHO** (engl. *World Health Organisation*) – Svjetska zdravstvena organizacija

**SARS CoV-2** (engl. *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2*) – koronavirus teškog akutnog respiratornog sindroma

**ADA** (engl. *American Diabetes Association*) – Američka dijabetička asocijacija

**IL-6** – interleukin 6

**KBC** – Klinički bolnički centar

**HbA1c** – hemoglobin A1c

**RAAS** – renin-angiotenzin-aldosteronski sustav

**ACE2** – angiotenzin konvertirajući enzim 2



## 1. UVOD

### O dijabetesu i dijabetičkoj ketoacidozi

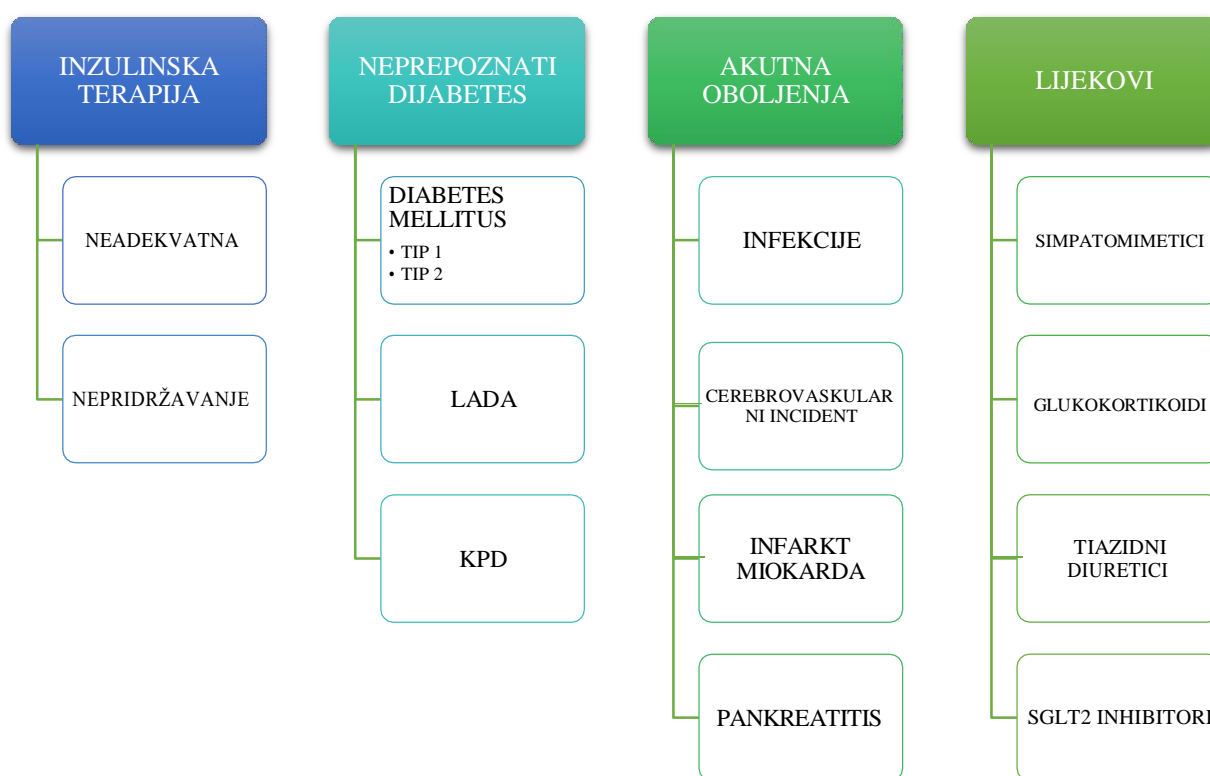
Šećerna bolest (DM, lat. *diabetes mellitus*) kronična je metabolička bolest uzrokovana potpunim i/ili djelomičnim manjkom inzulina. Glavno je obilježje DM-a kronična hiperglikemija popraćena narušenim metabolizmom ugljikohidrata, masti i proteina, a hiperglikemija posljedično može dovesti do akutnih komplikacija DM-a poput dijabetičke ketoacidoze (DKA), laktatne acidoza te hiperosmolarne kome (1). Pojavnost DM-a u 2019. godini na svjetskoj razini procjenjuje se na 9,3 % populacije (463 milijuna oboljelih), a pretpostavka je kako će se i u budućnosti bilježiti porast (do 2045. godine čak 700 milijuna oboljelih). Trenutačno je šećerna bolest pridružena među deset bolesti s najvišom smrtnosti u odraslih osoba (2). Iz Nacionalnog registra osoba sa šećernom bolesti Republike Hrvatske bilježi se više od 315 tisuća oboljelih, od toga više od 96 tisuća prijavljenih tijekom 2019. godine (3).

DKA pripada jednom od najopasnijih akutnih komplikacija DM-a i hitnih stanja općenito. U spektru akutnih komplikacija šećerne bolesti 1. tipa (DM1, engl. *diabetes mellitus type 1*) pridružuje se hiperglikemijskim krizama. Nedovoljno promptno dijagnosticiranje te primjena terapije u kritičnim situacijama može dovesti i do smrtnog ishoda. Nerijetko se DKA pojavljuje i kao prva manifestacija šećerne bolesti. Osim navedenog, u liječenju se posebna pozornost treba obratiti i na precipitirajuće čimbenike poput infekcija (gastrointestinalne i mokraćne infekcije, pneumonije), neodgovarajuće inzulinske terapije, neprepoznatog DM-a, akutnih stanja (infarkt miokarda, cerebrovaskularne epizode, pankreatitis), konzumiranja lijekova kontrainzulinskog djelovanja (simpatomimetici, tiazidni diuretici, glukokortikoidi), primjene inhibitora suprijenosnika glukoze i natrija (SGLT-2, engl. *sodium-glucose cotransporter 2*) jer oni mogu biti uzrok pojave DKA i sličnih hitnih endokrinoloških stanja (Slika 1.) (4 – 6).

Ketoacidoza može biti uzrokovana s još nekolicinom čimbenika. Do nje može doći gladovanjem koje izaziva smanjeno lučenje inzulina, razgradnju masti i posljedično stvaranje ketonskih tijela. Slučajevi ketoacidoze izazvane gladovanjem bilježe se u trećem tromjesečju trudnoće koje obilježava pojačana inzulinska rezistencija, u dojlja s prehranom siromašnom ugljikohidratima. Ketoacidoza se tipično pojavljuje u kombinaciji s laktat acidozom pri dugotrajnoj zlouporabi alkohola. (7)

### Epidemiologija dijabetičke ketoacidoze

U većini se slučajeva DKA može povezati s bolesnicima oboljelim od DM1, no pojava kod bolesnika sa šećernom bolesti 2. tipa (DM2, engl. *diabetes mellitus type 2*) može biti uzrokovana traumom, infekcijom i sličnim stresnim situacijama za organizam. Naime 3 – 5 % slučajeva DKA bilježi se kao latentan autoimuni dijabetes kod odraslih (LADA, engl. *latent autoimmune diabetes of adulthood*) (8, 9). Ponekad se očituje kod ketozi sklone šećerne bolesti (KPD, engl. *ketosis-prone diabetes mellitus*) koja je zapravo skup heterogenih stanja pri kojima se uz DKA ne mogu dijagnosticirati klasični simptomi autoimunog DM1. Kod KPD prva jemanifestacija oboljenja bila DKA, no s vremenom bi bolesnici postali neovisni o inzulinskoj terapiji. 1990-ih se godina pretpostavljalo kako je KPD ograničen na određene etničke skupine, no učestalost se povećala diljem svijeta neovisno o rasnoj i etničkoj pripadnosti (Slika 1.) (10, 11).



**Slika 1. Precipitirajući čimbenici za razvoj DKA (izradila Dora Rudić prema referencama 4**

**- 6)**

Usporedno s ostalim poremećajima hiperglikemijskog spektra, DKA se pretežito javlja u populaciji mlađoj od 65 godina. Centar za kontrolu i prevenciju bolesti (eng. *Center for Disease Control and Prevention*) u SAD-u prikupljanjem podataka u razdoblju od 2000. do 2009. godine bilježi smanjenje u hospitalizaciji bolesnika s dijagnosticiranom DKA. Međutim od 2009. do 2014. primjećuje se godišnji porast pri hospitalizacijama, ali i smanjenje stope mortaliteta za vrijeme boravka u bolnici. Općenito se mortalitet pri hiperglikemijskim krizama može pripisati prvenstveno precipitirajućim čimbenicima, a vrlo rijetko samim metaboličkim komplikacijama koje za sobom povlače hiperglikemija te ketoacidoza. Čimbenici su koji utječu na lošiji ishod kod DKA: starija dob, hipotenzija i komatozno stanje (12 – 14).

### **Dijagnostički kriteriji DKA**

Prema Američkoj dijabetičkoj asocijaciji (ADA) i kriterijima za dijagnozu DKA putem parametara biokemijske analize, ističu se hiperglikemija, tj. glukoza u plazmi  $> 13$  mmol/L, arterijski pH  $< 7,3$ , serumski bikarbonati  $< 18$  mmol/L i anionski procjep  $> 10$  što upućuje na metaboličku acidozu te prisutnost ketonskih tijela u krvi (ketonemija) ili urinu (ketonurija) (Tablica 1). Ako uvjeti dopuštaju, preporučuje se i analiza beta hidroksibutirata u krvi kod koje koncentracija  $\geq 3$  mmol/L sugerira pojavu DKA. Težina se DKA prema ADA smjernicama dijeli na tri stupnja: blagu (vrijednost pH 7,25 – 7,3 i serumski bikarbonati 15 – 18 mmol/L), umjerenu (vrijednost pH 7,0 – 7,24 i serumski bikarbonati 10 – 15 mmol/L) i tešku (vrijednost pH  $< 7,0$  i serumski bikarbonati  $< 10$  mmol/L). Procjenom stanja bolesnika tijekom prijama u hitnu službu potrebno je uočiti kliničke manifestacije akutnog stanja šećerne bolesti kao što su dehidracija, tahipneja, Kussmaulovo disanje (kompenzacija metaboličke acidoze), mučnina, povraćanje, bolovi u abdomenu, poremećaji svijesti, a u vrlo teškim slučajevima gubitak svijesti i koma. Iznimno je važno i što prije uzorkovati krv za analizu glukoze u plazmi ili serumu, elektrolita, nitrata, kreatinina, osmolalnosti u serumu, acidobaznog statusa (pH i pCO<sub>2</sub>), kompletne krvne slike, a ako je indicirano i koncentraciju albumina, kalcija, fosfata i magnezija. Dodatno se uzorak urina obrađuje kako bi se utvrdila prisutnost ketonskih tijela, a ako klinički simptomi upućuju na infekciju kao precipitirajući čimbenik, uzimaju se uzorci potrebnih tjelesnih tekućina za mikrobiološku kultivaciju. U procjeni stanja bolesnika preporučljivo je i testirati hemoglobin A1c (12, 15).

Tablica 1. ADA dijagnostički kriteriji za DKA\*

|                                      | DKA         |                   |              |
|--------------------------------------|-------------|-------------------|--------------|
|                                      | Blaga       | Umjerena          | Teška        |
| <b>Glukoza u plazmi (mmol/L)</b>     | >13,9       | >13,9             | >13,9        |
| <b>Arterijski pH</b>                 | 7,25 – 7,30 | 7,00 – 7,24       | <7,00        |
| <b>Bikarbonati u serumu (mmol/L)</b> | 15 – 18     | 10 - <15          | <10          |
| <b>Ketonska tijela u urinu</b>       | pozitivna   | pozitivna         | pozitivna    |
| <b>Ketonska tijela u serumu</b>      | pozitivna   | pozitivna         | pozitivna    |
| <b>Osmolalnost seruma (mOsm/kg)</b>  | varijabilno | varijabilno       | varijabilno  |
| <b>Anionski procjep</b>              | >10         | >12               | >12          |
| <b>Stanje svijesti i osjeta</b>      | svjesno     | svjesno, uspavano | stupor, koma |

\*prema referencijama (12, 15)

### Patogeneza dijabetičke ketoacidoze

Za što bolju dijagnostiku DKA potrebno je odlično poznavanje patogeneze koja stoji iza tog metaboličkog poremećaja. Endokrinološki gledano, kako bi se što prije uravnotežilo stanje paradoksalnog gladovanja, tijelo sintetizira i luči hormon rasta, glukagon, kortizol i katekolamine. Navedeni hormoni potiču mnogo biokemijskih procesa počevši od lipolize kojom iz masnog tkiva putem krvotoka dolazi do prijenosa glicerola i slobodnih masnih kiselina u jetru. Tamo se, uz aminokiseline nastale procesom proteolize u mišićnom tkivu, svi supstrati koriste u svrhu stvaranja glukoze kao izvora energije. Taj proces naziva se glukoneogeneza, a osim nje, u jetri glikogenolizom dolazi do oslobađanja glukoze iz glikogena. Nastali se suvišak glukoze prezentira u kliničkoj slici kao hiperglikemija, glukozurija, dehidracija i hiperosmolalnost. Masne kiseline posrednici su i pri nastanku ketoacidoze jer ketonska se tijela sintetiziraju upravo putem beta-oksidacije masnih kiselina. Produkti su tog procesa beta-hidroksibutirat, acetoacetat i aceton čije dugoročno izlučivanje dovodi do poremećaja u acidobaznom statusu, a time i do DKA. U slučajevima terapijski nereguliranog dijabetesa,

značajni su čimbenici za razvoj DKA inzulinska deficijencija i/ili rezistencija te višak glukagona. Primijećeno je da bolesnici kojima je uklonjena gušterača (što znači da nemaju endogeni izvor glukagona) mogu samo u deficitu inzulinske terapije razviti simptome DKA, no sporije u odnosu na bolesnike oboljele od šećerne bolesti 1. tipa (1, 12).

### **Hiperglikemija**

Razina glukoze u serumu kod bolesnika s DKA u prosjeku iznosi 19,4 – 27,8 mmol/L, a iznimno i do 44 mmol/L. U specifičnim slučajevima poput trudnoće, primjene inzulinske terapije neposredno prije dolaska na hitni prijam, nedostatne oralne primjene terapije i primjene SGLT2 inhibitora, laboratorijskim je testovima dokazana euglikemična DKA, tj. normalna ili relativno normalna razina glukoze. Nadalje, zaustavljanjem natrij-glukoza kotransportera 2 primjenom SGLT2 inhibitora dolazi do glukozurije što će spriječiti povećanje razine glukoze u krvi ili ga usporiti. Kako je navedeno, bolesnici s DKA pripadaju mlađim dobnim skupinama pa se podrazumijeva da imaju i višu razinu glomerularne filtracije. U početnim stadijima dijabetesa pojavljuje se i supranormalna razina glomerularne filtracije što dodatno potvrđuje kako glukozurija ograničava hiperglikemiju (16 – 18).

### **Sinteza ketonskih tijela**

Već spomenutim procesom lipolize iz masnog tkiva otpuštaju se slobodne masne kiseline i glicerol, a proces je induciran inzulinskom deficijencijom i rezistencijom potičući aktivnost hormonski osjetljive lipaze. Nastavak procesa pretvorbe slobodnih masnih kiselina i glicerola u jetri, točnije hepatocitnoj citoplazmi, odvija se stvaranjem kompleksa s koenzimom A (CoA). Produkt je te reakcije acil-CoA čiji daljnji put određuje upravo niska razina inzulina i visoka razina glukagona u hepatocitima. Naime acil-CoA u tim uvjetima ulazi u mitohondrije i beta-oksidacijom nastaju dvije molekule acetil-CoA. Uz takav će hormonski status biokemijski najpogodnije za acetil-CoA biti ulazak u ketogeni metabolički proces, a kao „energetska valuta“ sintetizirat će se acetoacetatna kiselina. Ona se nadalje može redukcijom pretvoriti u beta-hidroksibutirat ili dekarboksilacijom u aceton. Navedena tri produkta ketogeneze, tj. ketoni u stanju manjka glukoze reverzibilnim biokemijskim reakcijama omogućavaju stvaranje energije za organizam. Ako je omjer između razine inzulina i glukagona veći, dokazano je kako će mjera sinteze ketonskih tijela biti manja. Dodatna je potvrda toj tezi i češća pojava DKA u bolesnika oboljelih od DM1 koji imaju malu količinu ili uopće nemaju izvor endogenog inzulina (19). Ketonska se tijela uobičajeno mjere kvalitativnim laboratorijskim testom na uzorku urina, točnije nitroprusidnim testom. U slučaju pozitivnog rezultata provjerava se koncentracija

ketonskih tijela u serumu također nitroprusidnim testom ili izravnim testom na beta-hidroksibutirat (20).

### **Metabolička acidoza s anionskim procjepom**

Pojačanom ketogenezom i posljedično povišenim koncentracijama beta-hidroksibutirata i acetoacetata dolazi do povišenja pH vrijednosti krvi, tj. metaboličke acidoze s anionskim procjepom. Normalna je reakcija tijela na metaboličku acidozu kompenzacijska hiperventilacija kojom se ograničava pad arterijskog pH, ali ako se taj mehanizam naruši, pH može doći vrijednost ispod 7. Anionski procjep možemo računski izraziti oduzimanjem serumskih koncentracija klora i bikarbonata od serumske koncentracije natrija. Čimbenici poput brzine metabolizma ketonskih tijela, ukupne renalne ekskrecije kiselina i sinteze ketonskih tijela pogoduju povećanju anionskog procjeka i težini metaboličke acidoze. Visok stupanj renalne funkcije i regularni volumen ekstracelularne tekućine omogućava oboljelima lakšu ekskreciju nakupljenih ketonskih tijela, a uz to i smanjenje odstupanja u anionskom procjepu. Samo u ponekim slučajevima neće doći do stvaranja anionskog procjeka kod bolesnika s učinkovitom ekskrecijom ketonskih tijela. Također, dekarboksilacija acetoacetata u aceton doprinosi smanjenju odstupanja u anionskom procjepu. Uz terapiju koja uključuje izotoničnu intravenoznu infuziju primijećeno je pojačano izlučivanje ketonskih aniona u obliku natrijevih i kalijevih soli putem mokraćnog sustava. Pritom se ne ispravlja metabolička acidoza, nego isključivo anionski procjep. Osim beta-hidroksibutirata i acetoacetata, kod DKA anionski procjep može povećati još jedan oblik organske kiseline – D-laktat koji se može sintetizirati iz ketogenetskog produkta acetona ili produkta glikolize dihidroksiaceton fosfata (21, 22).

### **Natrij**

Pri hiperglikemičnom stanju organizma dolazi do povećanja ekstracelularne tekućine izazvane izlaskom vode iz stanica, a posljedično se snižava koncentracija natrija u serumu. Dok je hiperglikemija tek u nastanku, počinju se izlučivati povećani volumeni urina sa smanjenim udjelom elektrolita što uz visoku koncentraciju acetona u serumu povećava osmolalnost. Upravo zbog smanjenog lučenja putem urina, koncentracija natrija u serumu i dalje će biti veća odsoli u izlučenom urinu (23).

Popriličan problem u analizi koncentracije natrija predstavljaju interferencije uzrokovane hiperlipidemijom kod bolesnika s DKA. Lipemični uzorci povezani su s nastankom elektrolitnih artefakata kod pojedinih analizatora. Lipidi će potisnuti vodu iz seruma u uzorku što ne odgovara postavkama analizatora za volumen seruma, a posljedično se analizira manji

volumen vode, tj. elektrolita i nastaje pseudohiponatrijemija. Takve interferencije mogu se očekivati kod analizatora temeljenih na plamenoj fotometriji, neizravnoj potenciometriji i ion selektivnim elektrodama. Metoda izbora u tom je slučaju izravna potenciometrija iako ni ona ne isključuje pojavu pseudohiponatrijemije u potpunosti (24).

### **Kalij**

Bolesnici s DKA bilježe primjetan deficit ukupnog kalija – primarno zbog navedene ekskrecije njegovih ketonskih soli i osmotske diureze inducirane hiperglikemijom. Dodatni gubitci kalija potaknuti su gastrointestinalnim simptomima DKA poput povraćanja te unutarstaničnim biokemijskim procesima (glikogenoliza, proteoliza i sl.). Međutim, serumske koncentracije kalija nalaze se unutar referentnih intervala ili su blago povišene kao posljedica manjka inzulina i hiperosmolalnosti. U prisutnosti inzulina kalij će se zadržavati u stanicama, stoga njegova deficijencija podrazumijeva izlazak kalija u ekstracelularnu tekućinu, a povišena će osmolalnost uzrokovati pasivan prolaz kroz kalijeve membrane iz stanice (25).

### **Terapija**

Stabilizacija bolesnika s DKA prvenstveno zahtijeva redovito praćenje kliničkih simptoma i laboratorijskih varijabli (glukoza, elektroliti, pH krvi, bikarbonati, anionski procjep) svaka 2 – 4 sata. Temeljne smjernice u terapiji obuhvaćaju simptomatsko liječenje, odnosno progresivno uspostavljanje normoglikemije i osmolalnosti te uravnoteženje elektrolita. Nadalje, nužno je pojačati cirkulacijski volumen organizma i perfuziju tkiva za bržu i učinkovitiju nadoknadu tekućina, inzulina i kalija. Za nadoknadu tekućine najbolja je mogućnost izotonična otopina 0,9 %-tnog natrijeva klorida brzinom 500 – 1000 mL/h do poboljšanja, a potom se smanjuje. Pri sniženju glukoze u serumu ispod 13 mmol/L primjenjuje se infuzija 5 %-tne glukoze kako bi se inzulinska terapija neometano distribuirala sve do sniženja koncentracije ketonskih tijela u cirkulaciji, a da pritom ne dođe do hipoglikemije. Kod bolesnika zaprimljenih s hiperkalijemijom nadomjesnu terapiju treba uvesti nakon inzulinske terapije jer ona ima učinak prijenosa kalija u stanicu. U slučaju da je bolesnik zaprimljen s hipokalijemijom, terapijski je postupak obrnut, tj. prvo se uvodi nadoknada kalija, a potom inzulinska terapija nakon normalizacije kako bi se izbjegli neželjeni simptomi teške hipokalijemije (slabost u mišićima, opasnost od srčanih aritmija) (26).

Najbolji izbor za inzulinsku terapiju kod DKA jest primjena inzulina u obliku intravenozne kontinuirane infuzije. Alternativno se pokazala učinkovitom i supkutana terapija brzodjelujućeg inzulina (npr. lispro ili aspart) periodično kroz 1 – 2 sata iako bi se trebala

izbjegavati kod težih slučajeva DKA i pojave arterijske hipotenzije. Pravovremeno se treba uvesti supkutani bazalni inzulin jer naglom obustavom intravenozne terapije može se prouzročiti ketogeneza i ponovna pojava metaboličke acidoze i hiperglikemije. Stabilizacija DKA laboratorijski se očituje koncentracijom glukoze  $> 13,9$  mmol/L te poboljšanja acidobaznog statusa ( $\text{pH} > 7,3$ , bikarbonati  $> 18$  mmol/L i referentnim anionskim procjepom) (27).

### **Dijabetičke komplikacije u doba koronavirusa**

Svjetska zdravstvena organizacija (WHO, engl. *World Health Organisation*) u ožujku je 2020. godine proglasila pandemiju infekcije koronavirusom (COVID-19, engl. *coronavirus disease 2019*) uzrokovanu koronavirusom teškog akutnog respiratornog sindroma (SARS-CoV-2, engl. *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2*). Do sada je zabilježeno više od 9 000 slučajeva zaraze u Republici Hrvatskoj, a na svjetskoj razini oko 25 milijuna slučajeva (27). Jedan od problematičnijih izazova za zdravstvene sustave diljem svijeta trenutačno je odgovoriti na pitanje kako spriječiti ozbiljniju kliničku sliku u osoba oboljelih od COVID 19 virusa s postojećim komorbiditetima. U Kini, Italiji i SAD-u, zemljama koje su početkom izbijanja pandemije bila žarišta zaraze, provedena su istraživanja kojim se uvidjelo da je DM jedan od najčešćih komorbiditeta kod oboljelih (29 – 31). No usporedbom s općim podacima o bolesnicima s DM-om iz navedenih zemalja, rezultati se podudaraju što znači da ne postoji pojačan rizik od oboljenja od virusa COVID 19. (32) Ključno je istaknuti kako dijabetičari pri zarazama virusnim infekcijama respiratornog sustava imaju veću mogućnost razvoja teže kliničke slike i simptoma što vrijedi i za zarazu SARS-CoV-2 virusom (33, 34).

Trenutačno nema dovoljno provedenih istraživanja kojim bi se mogla utvrditi poveznica između infekcije SARS-CoV-2 virusom i pojavnosti DKA. Skupina kineskih znanstvenika kohortnim je istraživanjem na 658 hospitaliziranih ispitanika pozitivnih na COVID-19 proučila pojavnost acidoze i ketoacidoze. Uzeti su podaci laboratorijskog testiranja urina ili seruma na ketone pri čemu su 42 bila pozitivna, ali samo su tri, prema ostalim parametrima Američke dijabetičke asocijacije (ADA, engl. *American Diabetes Association*), imala potvrđenu DKA (1 ima DM1, 2 DM2). Bolesnici s ketozom i/ili ketoacidozom u tom su istraživanju bili skloniji poremećajima drugih organskih sustava (probavne smetnje, akutna ozljeda jetre), pojavi akutnog respiratornog distresnog sindroma. Nadalje, imali su dulje razdoblje hospitalizacije i učestaliju potrebu za mehaničkom ventilacijom u odnosu na ostatak ispitanika (35). Osim toga, sličnost u laboratorijskim nalazima COVID-19 oboljenja i DKA jest pojava povišenih biljega upale. Interleukin 6 (IL-6) pokazao se povišen u obama slučajevima, no daljnjim istraživanjima



i novim saznanjima moglo bi se potvrditi ima li imunološki odgovor utjecaj na težu kliničku sliku bolesnika zahvaćenih obama stanjima usporedno (36, 37).

## 2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj je ovoga stručno-istraživačkoga rada utvrditi postoji li razlika među bolesnicima s dijabetičkom ketoacidozom u koncentracijama glukoze, natrija i kalija u serumu te pH vrijednosti krvi s obzirom na:

- a) dob,
- b) spol i
- c) težinu dijabetičke ketoacidoze.

### 3. ISPITANICI I METODE

#### Ustroj istraživanja

Istraživanje je ustrojeno kao presječna studija na povijesnim podacima uz odobrenje Etičkog povjerenstva Medicinskoga fakulteta Osijek Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku.

#### Ispitanici

Za potrebe istraživanja prikupljeni su podatci iz bolničkog informacijskog sustava Kliničkog bolničkog centra (KBC) Osijek u razdoblju od 1. siječnja 2017. do 31. prosinca 2019. Točnije, upotrijebljeni su podatci bolesnika primljenih na Objedinjeni hitni bolnički prijam Kliničkog bolničkog centra Osijek s dijagnosticiranom DKA pod uvjetom ispunjavanja ADA kriterija za DKA. Kako bi se zaštitili podatci bolesnika, svi su u evidenciji vođeni pod jedinstvenim brojem.

Osim osnovnih demografskih informacija o bolesnicima, poput dobi i spola, uzeti su i medicinski podatci o tipu DM-a, uzroku DKA, simptomima pri prijemu, ishodu liječenja, broju dana provedenih u bolnici. Nadalje, prikupljeni su i podatci laboratorijskih parametara: glukoza u serumu i hemoglobin A1c (HbA1c), acidobazni status (vrijednost pH), upalni markeri, koncentracija elektrolita (natrij, kalij), markeri bubrežne i jetrene funkcije te parametri kvalitativnog pregleda urina.

#### Laboratorijske metode

Rezultati svih laboratorijskih parametara prikupljenih u pretraživanju bolničkog informacijskog sustava dobiveni su analizama provedenim u Kliničkom zavodu za laboratorijsku dijagnostiku KBC-a Osijek (Tablica 2.).

**Tablica 2. Analitičke metode za laboratorijske parametre**

| <b>PRETRAGA</b> | <b>METODA</b>  |
|-----------------|--|
| <b>GLUKOZA</b>  | Enzimatski UV test (metoda heksokinaze)                        |
| <b>NATRIJ</b>   | Potenciometrijska (indirektna) metoda                          |
| <b>KALIJ</b>    | Potenciometrijska (indirektna) metoda                          |
| <b>pH</b>       | Potenciometrijska metoda s pH-osjetljivom staklenom elektrodom |

### **Metoda za određivanje koncentracije glukoze u serumu**

Određivanje koncentracije glukoze u serumu provedeno je na Beckman Coulter AU analizatorima modela Olympus AU680 (zemlja podrijetla Japan), a temelji se na enzimatskom UV testu (metoda heksokinaze) za kvantitativno određivanje glukoze u ljudskom serumu. Pri toj se metodi glukoza fosforizira s enzimom heksokinazom uz adenzin trifosfat i magnezijev ion, a produkti su te reakcije glukoza-6-fosfat i adenzin difosfat. Nastali glukoza-6-fosfat specifično oksidira uz enzim glukoza-6-fosfat dehidrogenazu pri čemu nastaje glukonat-6-fosfat, a usporedno se odvija reakcija redukcije nikotinamid adenin dinukleotida. Posljedično povećanje u apsorbanciji pri valnoj duljini od 340 nm proporcionalno je koncentraciji glukoze uzorka. Za taj test koristi se reagens za glukozu OSR6521, a priprema i način čuvanja prema uputama su proizvođača. Uzorak seruma potrebno je odmah odvojiti od eritrocita kako bi se spriječio gubitak glukoze procesom glikolize, a u suprotnom se treba koristiti epruvetama s fluoridom, monoiodoacetatom ili manozom. Stabilan je do dva dana pri temperaturi 15 – 25 °C ili do sedam dana pri temperaturi 2 – 8 °C. Referentni interval kod zdravih odraslih pojedinaca natašte iznosi 4,2 – 6,0 mmol/L za bolesnike između 20 i 30 godina te 4,4 – 6,4 mmol/L za bolesnike preko 30 godina (38). Pri dijagnostici šećerne bolesti za nasumičan uzorak glukoze u plazmi granična koncentracija iznosi  $\geq 11$  mmol/L, a ako je bolesnik natašte  $\geq 7$  mmol/L. U uputama su proizvođača navedene interferirajuće tvari za uzorak seruma askorbat, ikterija, hemoliza te lipemija. Opisanu metodu ograničava poseban testni kanal koji se mora postaviti kod uzorka hemolizata pri dodjeli primjene glukoze na analizatoru (39).

### **Metode određivanja koncentracije natrija i kalija u serumu**

Određivanje koncentracija natrija i kalija u serumu provedeno je na ISE modulu Beckman Coulter Olympus AU680 analizatora (Japan) koji služi pri kvantitativnom (neizravnom) određivanju koncentracije natrija, kalija i klora u ljudskom serumu. Navedeni modul koristi se specifičnim elektrodama za pojedine ione s membranom od krunastih etera za natrij i kalij. Na elektrodama se elektropotencijal postiže prema Nernstovoj jednadžbi za specifičan ion. Potom se elektropotencijal uspoređuje s internom referencom i pretvara u napon, a nakon toga u koncentraciju iona unutar uzorkovanog seruma. ISE reagensi i standardi ne zahtijevaju pripremu te su spremni za uporabu prema uputama proizvođača. Natrij ostaje stabilan u serumu dva tjedna pri temperaturi 2 – 25 °C, a kalij u serumu šest tjedana pri istoj temperaturi. Kalij iz eritrocita može difundirati u serum i uzrokovati tako lažno povišene rezultate testa. Preporučuje se centrifugirati uzorke odmah i izbjegavati hemolizirane i lipemične uzorke. Izražena lipemija zahtijeva ultracentrifugiranje jer u protivnom može izazvati pseudohiponatremiju. izbjegavati

hemolizirane i lipemične uzorke. Referentni intervali za koncentraciju natrija u serumu na tom analizatoru iznose 137 – 146 mmol/L, a za kalij 3,9 – 5,1 mmol/L (38). Interferirajuće tvari pri određivanju tih elektrolita podrazumijevaju neke antikoagulanse, konzervanse, lijekove i organofilne tvari (40).

### **Metoda određivanja vrijednosti pH u krvi**

Određivanje vrijednosti pH u krvi radi se na Radiometer ABL800 FLEX analizatoru (zemlja podrijetla Danska). To je potenciometrijska metoda temeljena na mjerenju potencijala elektrodnog lanca (strujni krug koji obuhvaća uzorak, elektrodu, referentnu elektrodu, voltmetar, membrane i otopine elektrolita) putem voltmetra. Nastali elektropotencijal podudara se s koncentracijom elektrolita u uzorku putem Nernstove jednadžbe. Referentna elektroda omogućava mjerenje razlika u potencijalima drugih elektroda tako što održava svoj potencijal stabilnim i stalnim. Na taj potencijal ne utječe sastav uzoraka. Za određivanje pH koristi se pH-osjetljiva staklena elektroda čija staklena membrana sadržava unutarnju otopinu pufera s poznatom konstantnom pH vrijednosti. Ako koncentracija vodikovih iona nije jednaka na objema stranama membrane, događa se promjena u razmjeni iona na objema stranama membrane elektrode. Posljedično tomu broj kationa i aniona ne bude jednak, stoga dolazi do promjene u razlici potencijala na cijeloj staklenoj membrani. Uzorak koji se koristi za određivanje vrijednosti pH jest arterijska krv, a referentni se interval kreće od 7,35 do 7,45 (38). Interferirajuće tvari pri analizi mogu biti halotan i intralipid (41).

### **Statističke metode**

Pri statističkoj obradi upotrijebljeni su kategorički i numerički podatci. Kategorijski su podatci opisani kao apsolutne i relativne frekvencije, a numerički u obliku aritmetičke sredine i standardne devijacije kod normalne raspodjele te medijana i granice interkvartilnog raspona za podatke koji ne prate normalnu raspodjelu. Za prikaz demografskih podataka upotrijebljen je Hi-kvadrat test. Za uspoređivanje laboratorijskih podataka s dobi, spolom i stupnjem ketoacidoze upotrijebljen je One-way ANOVA test, no ako dođe do odstupanja od normalne raspodjele, primjenjuje se Kruskal-Wallisov test. Razina je značajnosti  $\alpha = 0,05$ , a sve će P vrijednosti biti dvostrane. Statistički je program upotrijebljen za statističku obradu podataka MedCalc Statistical Software, inačica 19.1.7 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium, <https://www.medcalc.org/>, 2020).

#### 4. REZULTATI

##### Osnovna obilježja ispitanika

Zadane kriterije ispunio je 51 bolesnik. Podijeljeni su prema spolu, dobi i stupnju DKA. 23 su ispitanika muškarci, a 28 žene. Aritmetička sredina dobi ispitanika je 39,82 godina (standardna devijacija iznosi 19,63), a podijeljeni su u četiri dobne skupine prema fiziologiji (Tablica 3.). Podjela prema stupnju DKA definirana je prema ADA smjernicama: blaga DKA (pH 7,25 – 7,3; bikarbonati 15 – 18 mmol/L), srednje teška DKA (pH 7,0 – 7,24; bikarbonati 10 – 15 mmol/L) i teška DKA (pH < 7,0; bikarbonati <10 mmol/L) (Tablica 4.) (11).

**Tablica 3. Opći podatci o ispitanicima**

|                    |          | <b>Broj (%)<br/>ispitanika</b> |
|--------------------|----------|--------------------------------|
| <b>Dob</b>         | 18 – 24  | 19 (37,3)                      |
|                    | 25 – 44  | 12 (23,5)                      |
|                    | 45 – 65  | 15 (29,4)                      |
|                    | >65      | 5 (9,8)                        |
|                    | ukupno   | 51 (100,0)                     |
| <b>Spol</b>        | muškarci | 23 (45,1)                      |
|                    | žene     | 28 (54,9)                      |
|                    | ukupno   | 51 (100,0)                     |
| <b>Stupanj DKA</b> | blaga    | 9 (17,6)                       |
|                    | umjerena | 34 (66,7)                      |
|                    | teška    | 8 (15,7)                       |
|                    | ukupno   | 51 (100,0)                     |

**Tablica 4. Prosječne vrijednosti laboratorijskih pokazatelja**

|                         | <b>Medijan</b> | <b>Interkvartilni raspon</b> | <b>Min.</b> | <b>Max.</b> |
|-------------------------|----------------|------------------------------|-------------|-------------|
| <b>pH</b>               | 7,19           | 7,09 – 7,25                  | 6,88        | 7,33        |
| <b>Glukoza (mmol/L)</b> | 27,10          | 21,93 – 36,68                | 14,60       | 62,00       |
| <b>Na(mmol/L)</b>       | 130,00         | 125,75 – 133,25              | 118,00      | 160,00      |
| <b>K(mmol/L)</b>        | 4,80           | 4,08 – 5,40                  | 3,00        | 6,90        |

### Koncentracija glukoze u serumu

a) Povezanost sa starosnom skupinom ispitanika

Uočena je statistički značajna razlika u koncentraciji glukoze u serumu s obzirom na starosnu skupinu ispitanika (One-way ANOVA test,  $P = 0,04$ ) (Tablica 5.). Pojedinačnim statističkim testovima dokazana je značajna razlika dobne skupine 18 – 24 godine i dobne skupine 25 – 44 godine (One-way ANOVA s logaritamskom transformacijom,  $P = 0,01$ ). Dodatno je dokazana statistički značajna razlika i između dobnih skupina 18 – 24 godine te starijih od 65 godina (One-way ANOVA s logaritamskom transformacijom,  $P = 0,01$ ).

**Tablica 5. Koncentracija glukoze u serumu (mmol/L) ispitanika s obzirom na pripadnu starosnu skupinu**

| Starosne skupine ispitanika | Broj ispitanika | Koncentracija glukoze u serumu (mmol/L)*    | $P^\dagger$  | $P^{  }$ (ukupno) |
|-----------------------------|-----------------|---|--------------|-------------------|
|                             |                 | Aritmetička sredina (standardna devijacija) |              |                   |
| 18 - 24 godine              | 19              | 25,40 (8,55)                                | 0,01‡; 0,01§ | 0,04              |
| 25 - 44 godine              | 12              | 35,14 (12,60)                               |              |                   |
| 45 - 65 godina              | 15              | 30,25 (10,67)                               |              |                   |
| >65 godina                  | 5               | 37,46 (11,63)                               |              |                   |

\*referentni interval: 4,2 – 6,0 mmol/L (između 20 i 30 godina) i 4,4 – 6,4 mmol/L (preko 30 godina) prema referenci (38); †One-way ANOVA test s logaritamskom transformacijom; ‡između skupina 18-24 godine i 25-44 godine; §između skupina 18-24 godine i >65 godina; ||One-way ANOVA test

b) Povezanost u odnosu na spol ispitanika

Nije uočena statistički značajna razlika prema spolu u odnosu na koncentraciju glukoze u serumu (Kruskal-Wallisov test,  $P=0,10$ ) (Tablica 6.).

**Tablica 6. Koncentracija glukoze u serumu (mmol/L ispitanika) s obzirom na spol**

| Spol ispitanika | Broj ispitanika | Koncentracija glukoze u serumu (mmol/L)* | P†   |
|-----------------|-----------------|--|------|
|                 |                 | Medijan (interkvartilni raspon)          |      |
| Muškarci        | 23              | 28,60 (23,90 – 43,93)                    | 0,10 |
| Žene            | 28              | 24,35 (21,45 – 31,95)                    |      |

\*Referentni interval: 4,2 – 6,0 mmol/L (između 20 i 30 godina) i 4,4 – 6,4 mmol/L (preko 30 godina) prema referenci (38); †Kruskal-Wallisov test

c) Povezanost u odnosu na stupanj DKA

Nije uočena statistički značajna razlika u stupnjevima DKA u odnosu na razinu glukoze u serumu (Kruskal-Wallisov test,  $P=0,58$ ) (Tablica 7.).

**Tablica 7. Koncentracija glukoze u serumu (mmol/L) ispitanika s obzirom na stupanj DKA**

| Stupanj dijabetičke ketoacidoze ispitanika | Broj ispitanika | Koncentracija glukoze u serumu (mmol/L)* | P†   |
|--|-----------------|--|------|
|  |                 | Medijan (interkvartilni raspon)          |      |
| blaga                                      | 9               | 24,90 (19,45 – 33,18)                    | 0,58 |
| umjerena                                   | 34              | 27,80 (22,00 – 36,50)                    |      |
| teška                                      | 8               | 29,25 (22,95 – 40,95)                    |      |

\*Referentni interval: 4,2 – 6,0 mmol/L (između 20 i 30 godina) i 4,4 – 6,4 mmol/L (preko 30 godina) prema referenci (38); †Kruskal-Wallisov test



### Koncentracija natrija u serumu

a) Povezanost u odnosu na starosnu skupinu ispitanika

Uočena je statistički značajna razlika između koncentracije natrija u serumu i starosne skupine ispitanika (Kruskal-Wallisov test,  $P = 0,001$ ) (Tablica 8.). Najveće koncentracije, s obzirom na aritmetičku sredinu, uočene su kod ispitanika starijih od 65 godina. Osim toga, ispitivanjem pojedinih skupina statistički značajna razlika uočena je između dobne skupine 18 – 24 godine te 25 – 44 godine (One-way ANOVA,  $P < 0,001$ ). Razlika je statistički dokazana i između ispitanika dobne skupine 18 – 24 godine te 45 – 65 godina (One-way ANOVA,  $P = 0,01$ ). Skupina ispitanika starijih od 65 godina ima statistički značajnu razliku u koncentraciji natrija u odnosu na skupine 25 – 44 godine (One-way ANOVA,  $P = 0,01$ ) te 45 – 65 godina (One-way ANOVA,  $P = 0,03$ ).

**Tablica 8. Koncentracija natrija u serumu (mmol/L) s obzirom na starosne skupine ispitanika**

| Starosne skupine ispitanika | Broj ispitanika | Koncentracija natrija u serumu (mmol/L)* | $P$ †                                      | $P^{**}$ (ukupno) |
|-----------------------------|-----------------|--|--|-------------------|
|                             |                 | Medijan (interkvartilni raspon)          |  |                   |
| 18 – 24 godine              | 19              | 131,00 (129,00 – 136,00)                 | < 0,001‡ ;<br>0,01§ ;<br>0,01   ;<br>0,03¶ | 0,001             |
| 25 – 44 godine              | 12              | 124,50 (120,50 – 130,00)                 |  |                   |
| 45 – 65 godina              | 15              | 128,00 (124,25 – 131,00)                 |  |                   |
| > 65 godina                 | 5               | 135,00 (130,75 – 147,25)                 |  |                   |

\*referentni interval: 137 – 146 mmol/L prema referenci (38); †One-way ANOVA test ; ‡između skupina 18-24 godine i 25-44 godine; §između skupina 18-24 godine i 45-65 godina; ||između skupina 25-44 godine i >65 godina; ¶između skupina 45-65 godina i >65 godina; \*\*Kruskal-Wallis test

b) Povezanost u odnosu na spol ispitanika

Koncentracija natrija u serumu ispitanika statistički pokazuje značajnu razliku s obzirom na spol ispitanika (Kruskal-Wallisov test,  $P = 0,002$ ). Veće koncentracije natrija u serumu, uzevši u obzir aritmetičku sredinu, uočene su kod ispitanica (Tablica 9.).

**Tablica 9. Koncentracija natrija u serumu (mmol/L) s obzirom na spol ispitanika**

| Spol ispitanika | Broj ispitanika | Koncentracija natrija u serumu (mmol/L)* | P†    |
|-----------------|-----------------|--|-------|
|                 |                 | Medijan (interkvartilni raspon)          |       |
| Muškarci        | 23              | 128,00 (122,00 – 130,75)                 | 0,002 |
| Žene            | 28              | 131,50 (128,00 – 135,50)                 |       |

\*Referentni interval: 137 – 146 mmol/L prema referenci (38); †Kruskal-Wallisov test

c) Povezanost u odnosu na stupanj DKA

S obzirom na stupanj DKA, koncentracija natrija u serumu ispitanika ne pokazuje statistički značajnu povezanost (Kruskal-Wallisov test,  $P = 0,88$ ) (Tablica 10.).

**Tablica 10. Koncentracija natrija u serumu (mmol/L) ispitanika s obzirom na stupanj DKA**

| Stupanj dijabetičke ketoacidoze ispitanika | Broj ispitanika | Koncentracija natrija u serumu (mmol/L)* | P†   |
|--|-----------------|--|------|
|  |                 | Medijan (interkvartilni raspon)          |      |
| blaga                                      | 9               | 130,00 (123,75 – 132,00)                 | 0,88 |
| umjerena                                   | 34              | 129,50 (126,00 – 133,00)                 |      |
| teška                                      | 8               | 130,00 (126,00 – 136,00)                 |      |

\*Referentni interval: 137 – 146 mmol/L prema referenci (38); †Kruskal-Wallisov test

### Koncentracija kalija u serumu

a) Povezanost u odnosu na starosnu skupinu ispitanika

Statistički je uočena značajna razlika između koncentracije kalija u serumu ispitanika i starosne skupine (One-way ANOVA test,  $P = 0,02$ ). Najviše koncentracije natrija u serumu, uzevši u obzir aritmetičku sredinu, uočene su u dobnoj skupini 25 – 44 godine (Tablica 11.). Skupina ispitanika dobi 25 – 44 godine pokazuje statistički značajnu razliku s obzirom na skupine 18 – 24 godine (One-way ANOVA,  $P = 0,02$ ), 45 – 65 godina (One-way ANOVA,  $P = 0,004$ ) te starijih od 65 godina (One-way ANOVA,  $P = 0,001$ ).

**Tablica 11. Koncentracija kalija u serumu (mmol/L) s obzirom na starosnu skupinu ispitanika**

| Starosna skupina ispitanika | Broj ispitanika | Koncentracija kalija u serumu (mmol/L)*     | $P$ †                      | $P$ ¶ |
|-----------------------------|-----------------|---|----------------------------|-------|
|                             |                 | Aritmetička sredina (standardna devijacija) |                            |       |
| 18-24 godine                | 19              | 4,70 (0,96)                                 | 0,02‡;<br>0,004§;<br>0,001 | 0,02  |
| 25-44 godine                | 12              | 5,46 (0,64)                                 |                            |       |
| 45-65 godina                | 15              | 4,57 (0,97)                                 |                            |       |
| >65 godina                  | 5               | 4,10 (0,69)                                 |                            |       |

\*referentni interval: 3,9 – 5,1 mmol/L prema referenci (38); †One-way ANOVA test; ‡između skupina 18-24 godine i 25-44 godine; §između skupina 25-44 godine i 45-65 godina; ||između skupina 25-44 godine i >65 godina; ¶One-way ANOVA test

b) Povezanost u odnosu na spol ispitanika

Uočena je statistički značajna razlika između koncentracije kalija u serumu ispitanika i spola ispitanika (One-way ANOVA test,  $P = 0,02$ ), a značajno veća aritmetička sredina koncentracije kalija uočena je u muškaraca (Tablica 12.).

**Tablica 12. Koncentracija kalija u serumu (mmol/L) s obzirom na spol ispitanika**

| Spol ispitanika | Broj ispitanika | Koncentracija kalija u serumu (mmol/L)*     | P†   |
|-----------------|-----------------|---|------|
|                 |                 | Aritmetička sredina (standardna devijacija) |      |
| Muškarci        | 23              | 5,12 (0,95)                                 | 0,02 |
| Žene            | 28              | 4,51 (0,86)                                 |      |

\*Referentni interval: 3,9 – 5,1 mmol/L prema referenci (38); †One-way ANOVA test

c) Povezanost u odnosu na stupanj DKA

Koncentracija kalija u serumu ispitanika ne pokazuje statistički značajnu razliku s obzirom na stupanj DKA ispitanika (One-way ANOVA test,  $P = 0,28$ ) (Tablica 13.).

**Tablica 13. Koncentracija kalija u serumu (mmol/L) s obzirom na stupanj DKA ispitanika**

| Stupanj dijabetičke ketoacidoze ispitanika | Broj ispitanika | Koncentracija kalija u serumu (mmol/L)*     | P†   |
|--|-----------------|---|------|
|  |                 | Aritmetička sredina (standardna devijacija) |      |
| blaga                                      | 9               | 4,43 (0,71)                                 | 0,28 |
| umjerena                                   | 34              | 4,78 (0,98)                                 |      |
| teška                                      | 8               | 5,18 (0,96)                                 |      |

\*Referentni interval: 3,9 – 5,1 mmol/L prema referenci (38); †One-way ANOVA test

### Vrijednost pH u krvi

- a) Povezanost u odnosu na starosnu skupinu ispitanika

Nije uočena statistički značajna razlika između pH vrijednosti krvi ispitanika u odnosu na pripadne starosne skupine (One-way ANOVA test,  $P = 0,73$ ) (Tablica 14.).

**Tablica 14. Vrijednost pH krvi ispitanika s obzirom na starosnu skupinu**

| Starosna skupine ispitanika | Broj ispitanika | Vrijednost pH u krvi*                       | P†   |
|-----------------------------|-----------------|---|------|
|                             |                 | Aritmetička sredina (standardna devijacija) |      |
| 18 – 24 godine              | 19              | 7,14 (0,11)                                 | 0,73 |
| 25 – 44 godine              | 12              | 7,18 (0,12)                                 |      |
| 45 – 65 godina              | 15              | 7,17 (0,14)                                 |      |
| > 65 godina                 | 5               | 7,20 (0,06)                                 |      |

\*Referentni interval: 7,35 – 7,45 prema referenci (38); †One-way ANOVA test

- b) Povezanost u odnosu na spol ispitanika

Nije uočena statistički značajna razlika prema spolu u odnosu na razinu pH krvi (One-way ANOVA test,  $P = 0,94$ ) (Tablica 15.).

**Tablica 15. Vrijednost pH krvi ispitanika s obzirom na spol**

| Spol ispitanika | Broj ispitanika | Vrijednost pH u krvi*                       | P†   |
|-----------------|-----------------|---|------|
|                 |                 | Aritmetička sredina (standardna devijacija) |      |
| Muškarci        | 23              | 7,16 (0,11)                                 | 0,94 |
| Žene            | 28              | 7,17 (0,12)                                 |      |

\*Referentni interval: 7,35 – 7,45 prema referenci (38); †One-way ANOVA test

**Demografski prikaz ispitanika**

a) Učestalost DKA u starosnim skupinama ispitanika s obzirom na spol

Od ukupno 23 ispitanika muškog spola, najviše oboljelih od DKA pripada starosnoj skupini 25 – 44 godine (47,8 %). Od preostalih 28 ispitanica, najviše je slučajeva u skupini 18 – 24 godine (42,9 %). Statističkim je testom pokazana statistički značajna povezanost između starosne skupine i spola ispitanika (Hi-kvadrat test,  $P = 0,001$ ) (Tablica 16.).

**Tablica 16. Učestalost DKA u starosnim skupinama ispitanika s obzirom na spol**

| Starosna skupina ispitanika | Broj (%) ispitanika po spolu |           |            | P*    |
|-----------------------------|------------------------------|-----------|------------|-------|
|                             | Muškarci                     | Žene      | Ukupno     |       |
| <b>18 – 24 godine</b>       | 7 (30,4)                     | 12 (42,9) | 19 (37,3)  | 0,001 |
| <b>25 – 44 godine</b>       | 11 (47,8)                    | 1 (3,6)   | 12 (23,5)  |       |
| <b>45 – 65 godina</b>       | 5 (21,7)                     | 10 (35,7) | 15 (29,4)  |       |
| <b>&gt; 65 godina</b>       | 0 (0,0)                      | 5 (17,9)  | 5 (9,8)    |       |
| <b>Ukupno</b>               | 23 (45,1)                    | 28 (54,9) | 51 (100,0) |       |

\*Hi-kvadrat test

b) Učestalost DKA u starosnim skupinama ispitanika s obzirom na stupanj DKA

U devet ispitanika kod kojih je dijagnosticirana blaga DKA, najviše ih je u dobnoj skupini 25 – 44 godine (44,4 %). Umjerenu je DKA pokazivalo čak 34 ispitanika, a ponajviše u rasponu 18 – 24 godine (41,2 %). Teški stupanj DKA pojavio se u osam ispitanika, a polovica pripada dobnoj skupini 18 – 24 godine. Nije dokazana statistički značajna razlika između starosnih skupina i stupnja DKA ispitanika (Hi-kvadrat test, P = 0,35) (Tablica 17.).

**Tablica 17. Učestalost DKA u starosnim skupinama ispitanika s obzirom na stupanj DKA**

\*Hi-kvadrat test

| Starosna skupina ispitanika | Broj (%) ispitanika po stupnju dijabetičke ketoacidoze |           |          |            | P*   |
|-----------------------------|--|-----------|----------|------------|------|
|                             | Blaga  | Umjerena  | Teška    | Ukupno     |      |
| 18 – 24 godine              | 1 (11,1)   | 14 (41,2) | 4 (50,0) | 19 (37,3)  | 0,34 |
| 25 – 44 godine              | 4 (44,4)   | 7 (20,6)  | 1 (12,5) | 12 (23,5)  |      |
| 45 – 65 godina              | 2 (22,2)   | 11 (32,4) | 2 (25,0) | 15 (29,4)  |      |
| > 65 godina                 | 2 (22,2)   | 2 (5,9)   | 1 (12,5) | 5 (9,8)    |      |
| <b>Ukupno</b>               | 9 (17,6)   | 34 (66,7) | 8 (15,7) | 51 (100,0) |      |

c) Učestalost DKA u stupnjevima DKA s obzirom na spol ispitanika

U oba je spola maksimum ispitanika bio zahvaćen umjerenim stupnjem DKA, točnije u muškaraca 73,9 %, a u žena 60,7 %. Najmanje muških ispitanika bilo je zahvaćeno teškim stupnjem DKA (8,7 %), dok je kod ispitanica najmanje slučajeva bilo s blagim slučajem DKA (17,9 %). Nije dokazana statistički značajna razlika između spola ispitanika i stupnja DKA (Hi-kvadrat test,  $P = 0,44$ ) (Tablica 18.).

**Tablica 18. Učestalost DKA u stupnjevima DKA s obzirom na spol ispitanika**

| Stupanj dijabetičke ketoacidoze ispitanika | Broj (%) ispitanika po spolu |           |            | P*   |
|--|------------------------------|-----------|------------|------|
|  | Muškarci                     | Žene      | Ukupno     |      |
| <b>blaga</b>                               | 4 (17,4)                     | 5 (17,9)  | 9 (17,6)   | 0,44 |
| <b>umjerena</b>                            | 17 (73,9)                    | 17 (60,7) | 34 (66,7)  |      |
| <b>teška</b>                               | 2 (8,7)                      | 6 (21,4)  | 8 (15,7)   |      |
| <b>Ukupno</b>                              | 23 (45,1)                    | 28 (54,9) | 51 (100,0) |      |

\*Hi-kvadrat test



## 5. RASPRAVA

Ovo istraživanje obuhvaća podatke odraslih bolesnika kojima je dijagnosticirana DKA pri prijemu na Objedinjeni hitni bolnički prijam KBC-a Osijek u razdoblju od 2017. do 2019. godine. Istraživano je postoji li razlika između koncentracije glukoze, natrija i kalija u serumu bolesnika s obzirom na dob, spol i stupanj DKA. U literaturi nisu pronađena istraživanja koja predstavljaju međuodnos općih i laboratorijskih podataka o bolesnicima na lokalnoj razini, stoga će ovo istraživanje dati uvid o povezanosti navedenih podataka tijekom trogodišnjeg razdoblja te kako njihova primjena može poboljšati buduću medicinsku praksu.

U ovom je istraživanju uočena statistička povezanost između koncentracije glukoze u serumu (mmol/L) i pripadnosti starosnoj skupini. Točnije, najniže koncentracije glukoze u serumu uočene su kod mlađih ispitanika (18 – 24 godine), a najviše kod ispitanika starijih od 65 godina (aritmetička sredina iznosi 37,46 mmol/L). Osim starijih, povišene koncentracije uočene su i u dobnoj skupini 25 – 44 godine što bi se moglo objasniti sjedilačkim načinom življenja, zluporabom lijekova ili neredovnim uzimanjem terapije zbog financijskih razloga i sl. (42).

Također, koncentracija natrija u serumu ispitanika statistički je značajno povezana s dobi i spolom. Uspoređujući sveukupne rezultate s referentnim intervalom za koncentraciju natrija u serumu, jasno je kako svi bolesnici pokazuju manjak kalija, tj. hiponatremiju. Osim općenito najviših koncentracija u osoba starijih od 65 godina, primijećena je i značajna razlika među dobnim skupinama. Najveće odstupanje dokazano je između dobne skupine ispitanika 25 – 44 godine, koja u prosjeku ima znatno niže koncentracije, i skupine ispitanika starijih od 65 godina. Promatra li se patofiziološki dobivene rezultate, ovo se istraživanje podudara s onim Reinouta i sur. koje ističe oslobađanje IL-6 pri sistemskoj upali organizma, ali i hiperglikemiju kao čimbenike koji uzrokuju hiponatremiju tijekom upale (43). Pri pojavi hiponatremije treba uzeti u obzir i lijekove u redovnoj terapiji bolesnika poput antidepresiva, inhibitora protonske pumpe, diuretika, a posebice hipoglikemika. Zanimljivo je kako i određeni tipovi antibiotika u rijetkim slučajevima uzrokuju hiponatremiju što bi se moglo povezati s infekcijama kao precipitirajućim čimbenicima za DKA (44). U laboratorijskoj praksi treba posebnu pozornost pridati lipemičnim uzorcima i njihovoj predanalitičkoj pripremi zbog spomenute pojave pseudohiponatremije koju se može izbjeći predanalitičkom pripremom uzorka ultracentrifugiranjem kako bi se odvojio serum za analizu s manjim udjelom lipida. Za razliku od ovog istraživanja, 2018. godine objavljen je zanimljiv prikaz slučaja 50-godišnjakinje s ranije dijagnosticiranim DM2 prezentirajući simptomatsku DKA i hipernatrijemiju. Prije hiperglikemijske epizode, uslijed

oslabljenog teka, preskočila je terapijsku dozu metformina. Uz pravovremenu infuziju inzulina i početnu nadoknadu tekućine izotoničnom fiziološkom otopinom bolesnica je bilježila kratkoročan porast natrija, no kroz nekoliko dana stanje je u potpunosti stabilizirano (45).

Slično kao u slučaju s koncentracijom natrija u serumu, koncentracija kalija u serumu statistički je značajno povezana s dobnim skupinama i spolom ispitanika. Najviše koncentracije uočene su u dobnj skupini 25 – 44 godine, a znatno su veće u pripadnika muškog spola. Bitno je naglasiti da je, interpretirajući rezultate, uočeno kako većina tih slučajeva bilježi normokalijemiju što je podudarno s navedenom kontradiktornom pojavom deficita ukupnog kalija u organizmu. No izlaskom kalija iz stanice induciranog manjkom dostupnog inzulina, serumske su koncentracije unutar referentnog intervala ili blago povišene (46). U mnogim su studijama slučajevi normokalijemije svoju prividnost dobrog stanja bolesnika prikazali upravo padom kalija u područje ispod donje granice referentnog intervala uslijed inzulinske terapije što dodatno potvrđuje potrebu za redovnim praćenjem terapijskog učinka kod bolesnika s DKA radi izbjegavanja neželjenih patoloških ishoda (47, 48).

Vrijednost pH krvi u ispitanoj grupi bolesnika približno je jednaka neovisno o pripadnosti starosnoj skupini i spolu. U prosjeku je najniža (aritmetička sredina 7,14) kod mlađih ispitanika (18 – 24 godine), a najviša (aritmetička sredina 7,20) u starijih (> 65 godina). DKA je razumljivo praćena metaboličkom acidozom, no zabilježeni su slučajevi koji odstupaju od naših rezultata istraživanja. U SAD-u Kumar i suradnici evidentirali su slučaj 25-godišnje bolesnice s DM1 zaprimljene s DKA (s visokim anionskim procjepom), no uslijed mučnine i povraćanja razvila je dehidraciju, metaboličku alkalozu te potom i alkalemiju. Liječenje se ketoalkaloze nije razlikovalo od pristupa regularnoj DKA (49).

Rezultati ovog istraživanja po pitanju populacijske učestalosti DKA kao komplikacije DM-a podudaraju se s prethodno objavljivanim istraživanjima na većem broju ispitanika što podrazumijeva češću pojavu DKA kod mlađih dobnih skupina. Nekoliko različitih studija pokazalo je visoku prevalenciju DKA u dobnj skupini 18 – 25 godina, a nasuprot tomu dokazana je znatno niža prevalencija u osoba starijih od 65 godina (50 – 52). Međutim, američkom studijom utvrđena je podjednaka pojavnost DKA u dobnim skupinama 18 – 25 godina, 26 – 49 godina te starijih od 50 godina (53).

U ovoj studiji uočen je najveći broj slučajeva umjerenog (41,2 %) i teškog stupnja (50 %) DKA kod dobne skupine 18 – 24 godine. Blagi stupanj prevladava u dobnj skupini 25 – 44 godine. Gledajući spolnu pripadnost, žene imaju veću tendenciju za pojavnosti DKA u odnosu na

muškarce (54,9 % u ovoj studiji), no oba spola najviše slučajeva bilježe u obliku umjerenog stupnja DKA. U skladu s ovim istraživanjem, Weinstock i sur. svojim su presječnim istraživanjem iz arhiva 70 američkih endokrinoloških centara utvrdili veću pojavnost DKA u pripadnica ženskog spola (50).

S obzirom na proteklo vrijeme od početka pandemije virusom COVID-19, sve se više evidentiraju zanimljivi prikazi slučajeva zaraženih bolesnika sa simptomatskom DKA. U Kini se 37-godišnji bolesnik prethodno urednog zdravstvenog stanja javio na hitni prijam sa simptomima vrućice, mučnine, povraćanja, polidipsije te poliurije. Budući da je bio u kontaktu sa zaraženom osobom, uz regularno laboratorijsko testiranje odrađen je itest na SARS-CoV-2. Rezultat je bio pozitivan, a utvrđen je prethodno nedijagnosticiran DM i trijada dijagnostičkih kriterija za DKA: hiperglikemija, metabolička acidoza s anionskim procjepom i ketonemija. Bolesnik je idućih dana stabiliziran uz regularnu terapiju za DKA. Zanimljiv patofiziološki princip DKA u infekciji COVID-19 virusom korelira sam virus i renin-angiotenzin-aldosteronski sustav (RAAS). Naime, glavni enzim u RAAS-u, angiotenzin konvertirajući enzim 2 (ACE2), sudjeluje u endocitozi SARS-CoV-2 u plućima i gušterači tako što se njegova ekspresija pojačava prije ulaska virusa u stanice. Nadalje će ulaz virusa moguće dovesti do ozlijede beta-stanica gušterače što postavlja COVID-19 kao precipitirajući čimbenik u DKA (54 – 57).

Zaključno, izazovno razdoblje stoji pred svim zdravstvenim sustavima i radnicima uzimajući u obzir okolnosti pandemije i zbrinjavanja bolesnika sa svojim poznatim, ali i novodijagnosticiranim oboljenjima. Daljnjim istraživanjima bilo bi preporučljivo obuhvatiti dulje razdoblje kako bi na većem broju bolesnika bilo moguće popratiti postoje li trendovi, tj. porast ili pad u incidenciji DM-a i DKA, a i prevalencije među spolovima i dobnim skupinama oboljelih. Također, preporučuje se i istraživanje vezano uz incidenciju među tipovima šećerne bolesti čime bi se liječnicima i ostalom medicinskom osoblju uključenom u dijagnostiku i terapiju bolesnika s akutnim dijabetičkim komplikacijama uvelike olakšao i ubrzao proces zbrinjavanja bolesnika.

## 6. ZAKLJUČAK

Iz istraživanja o povezanosti koncentracije glukoze, natrija i kalija u serumu te pH vrijednosti krvi bolesnika s DKA i dobi, spolom i stupnjem DKA može se zaključiti:

1. Prosječna koncentracija glukoze iznosila je 27,10 mmol/L (medijan). Najveću koncentraciju glukoze u serumu imali su ispitanici stariji od 65 godina (aritmetička sredina iznosi 37,46 mmol/L). Nije utvrđena razlika u koncentraciji glukoze u serumu s obzirom na spol ispitanika i stupanj DKA.
2. Prosječna koncentracija natrija u serumu iznosila je 130,00 mmol/L (medijan). Najveću koncentraciju natrija u serumu bilježi dobna skupina ispitanika starijih od 65 godina (medijan iznosi 135,00 mmol/L). Žene su imale višu koncentraciju natrija u serumu (medijan iznosi 131,50 mmol/L) i razlika je bila statistički značajna. Nije utvrđena povezanost koncentracije natrija i stupnja DKA.
3. Prosječna koncentracija kalija u serumu iznosila je 4,80 mmol/L (medijan). Najveću koncentraciju kalija u serumu bilježi dobna skupina 25 – 44 godine (aritmetička sredina iznosi 5,46 mmol/L). Muškarci su imali više koncentracije kalija u serumu (aritmetička sredina iznosi 5,12 mmol/L), a razlika s obzirom na žene statistički je značajna. Nije utvrđena povezanost koncentracije kalija u serumu i stupnja DKA.
4. Prosječna koncentracija pH vrijednosti krvi iznosila je 7,19 (medijan). Nije utvrđena povezanost pH vrijednosti krvi s dobi i spolom ispitanika.
5. Najviše ispitanika pripada mlađoj dobnoj skupini (18 – 24 godine – 37,3 %), više je žena (54,9 %) i dominira umjerena DKA (66,7 %).

## 7. SAŽETAK

**CILJ:**Ispitati postoji li razlika u koncentraciji glukoze, natrija i kalija u serumu bolesnika s DKA s obzirom na dob, spol i težinu ketoacidoze.

**ISPITANICI I METODE:**Koristila se postojeća medicinska dokumentacija iz bolničkog informacijskog sustava od 2017. do 2019.godine o 51 bolesniku s DKA.

**REZULTATI:**Koncentracija glukoze bila je značajno viša u dobnoj skupini 25 – 44 godine i starijih od 65 godina u odnosu na skupinu 18 – 24 godine. Nije utvrđena razlika u koncentraciji glukoze s obzirom na spol. Koncentracija natrija bila je značajno viša u dobnoj skupini 18 – 24 godine i starijih od 65 godina u odnosu na skupine 25 – 44 i 45– 65 godina. Koncentracija kalija bila je značajno viša u dobnoj skupini 25 – 44 godine u odnosu na ostale skupine. Žene su imale značajno višu koncentraciju natrija, a muškarci značajno višu koncentraciju kalija. Nije utvrđena povezanost koncentracije glukoze, natrija i kalija i stupnja DKA niti je utvrđena povezanost pH vrijednosti krvi s dobi i spolom ispitanika.

**ZAKLJUČAK:**U prikazanom istraživanju DKA je najčešća u dobnoj skupini 18 – 24 godine i u žena, a najčešće je bila umjerenog stupnja. Najveće prosječne koncentracije glukoze i natrija bile su u starijih od 65 godina, a kalija u skupini 25 – 44 godine. Žene su imale značajno višu koncentraciju natrija, a muškarci kalija. Vrijednost pH nije bila povezana s dobi i spolom niti je stupanj DKA bio povezan s koncentracijom glukoze, natrija i kalija.

**Ključne riječi:**dijabetička ketoacidoza, glukoza, natrij, kalij, metabolička acidoza

## 8. SUMMARY

Serum glucose, sodium and potassium concentrations and blood pH in patients examined in an emergency hospital admission of the University Hospital Osijek due to diabetic ketoacidosis

**AIM:**To examine whether there is a difference in serum sodium and potassium concentrations of patients with DKA with respect to age, sex and severity of ketoacidosis.

**RESPONDENTS AND METHODS:** The existing medical documentation from the hospital information system from 2017 to 2019 on 51 patient with DKA was used.

**RESULTS:**Glucose concentration was significantly higher in the age group of 25 to 44 years and >65 years compared to the group of 18 - 24 years. No difference in glucose concentration was found with respect to gender. Sodium concentration was significantly higher in the age group 18 to 24 years and >65 years compared to groups 25 - 44 and 45 - 65 years. Potassium concentration was significantly higher in the age group 25 to 44 years compared to other groups. Women had significantly higher sodium concentrations and men significantly higher potassium concentrations. No correlation was found between glucose, sodium and potassium concentrations and DKA levels, nor was a correlation between blood pH and age and sex of subjects.

**CONCLUSION:**In the presented study, DKA was most common in the age group 18 - 24 years and in women and was most often of moderate degree. The highest average concentrations of glucose and sodium were in those older than 65 years, and potassium in the group 25 - 44 years. Women had significantly higher sodium concentrations, and men potassium. The pH was not related to age and gender, nor was the degree of DKA related to glucose, sodium, and potassium concentrations.

**Key words:** diabetic ketoacidosis, glucose, sodium, potassium, metabolic acidosis

**9. LITERATURA**

1. Čvorišćec D, Čepelak I, ur. Štrausova medicinska biokemija. Zagreb: Medicinska naklada; 2009.
2. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, i sur. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019 Nov;157:107843.
3. Nacionalni registar osoba sa šećernom bolešću CRODIAB. Izvješće za 2019. Dostupno na adresi: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-prevencija-nezaraznih-bolesti/odjel-za-koordinaciju-i-provodenje-programa-i-projekata-za-prevenciju-kronicnih-nezaraznih-bolest/dijabetes/>. Datum pristupa: 1.8.2020.
4. Klobučar Majanović S, Crnčević Orlić Ž, Zorić Č, Bićanić N. Hitna stanja u endokrinologiji. *Med Flum Med Flum.* 2013 Dec 2;49(4):391–404.
5. Nyenwe EA, Kitabchi AE. The evolution of diabetic ketoacidosis: An update of its etiology, pathogenesis and management. *Metabolism.* 2016 Apr;65(4):507–21.
6. Bonora BM, Avogaro A, Fadini GP. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and diabetic ketoacidosis: An updated review of the literature. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(1):25–33.
7. Morton A. Review article: Ketoacidosis in the emergency department. *Emerg Med Australas.* 2020;32(3):371-376.
8. Guisado-Vasco P, Cano-Megías M, Carrasco-de la Fuente M, Corres-González J, Matei AM, González-Albarrán O. Clinical features, mortality, hospital admission, and length of stay of a cohort of adult patients with diabetic ketoacidosis attending the emergency room of a tertiary hospital in Spain. *Endocrinol Nutr Organo Soc Espanola Endocrinol Nutr.* 2015 Jul;62(6):277–84.
9. Davis TME, Davis W. Incidence and associates of diabetic ketoacidosis in a community-based cohort: the Fremantle Diabetes Study Phase II. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2020;8(1).
10. Balasubramanyam A, Nalini R, Hampe CS, Maldonado M. Syndromes of ketosis-prone diabetes mellitus. *Endocr Rev.* 2008;29(3):292-302.
11. Umpierrez GE, Smiley D, Kitabchi AE. Narrative review: ketosis-prone type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med.* 2006;144(5):350-357.

12. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic Crises in Adult Patients With Diabetes. *Diabetes Care*. 2009 Jul 1;32(7):1335–43.
13. Gaglia JL, Wyckoff J, Abrahamson MJ. Acute hyperglycemic crisis in the elderly. *Med Clin North Am*. 2004;88(4):1063-xii.
14. 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):362-365. Published 2018 Mar 30.
15. Wolfsdorf JI, Glaser N, Agus M, Fritsch M, Hanas R, Rewers A, i sur. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes*. 2018;19 Suppl 27:155-177.
16. Taylor SI, Blau JE, Rother KI. SGLT2 Inhibitors May Predispose to Ketoacidosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(8):2849-2852.
17. Munro JF, Campbell IW, McCuish AC, Duncan LJ. Euglycaemic diabetic ketoacidosis. *Br Med J*. 1973;2(5866):578-580.
18. Qiu H, Novikov A, Vallon V. Ketosis and diabetic ketoacidosis in response to SGLT2 inhibitors: Basic mechanisms and therapeutic perspectives. *Diabetes Metab Res Rev*. 2017;33(5):10.1002/dmrr.2886.
19. Rose BD, Post TW. *Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders*, 5th, McGraw-Hill, New York 2001. p.794.
20. Sheikh-Ali M, Karon BS, Basu A, Kudva YC, Muller LA, Xu J, i sur. Can serum beta-hydroxybutyrate be used to diagnose diabetic ketoacidosis?. *Diabetes Care*. 2008 Apr;31(4):643-7
21. Adrogué HJ, Eknoyan G, Suki WK. Diabetic ketoacidosis: role of the kidney in the acid-base homeostasis re-evaluated. *Kidney Int*. 1984;25(4):591-598.
22. Adrogué HJ, Wilson H, Boyd AE 3rd, Suki WN, Eknoyan G. Plasma acid-base patterns in diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med*. 1982;307(26):1603-1610.
23. Adrogué HJ, Lederer ED, Suki WN, Eknoyan G. Determinants of plasma potassium levels in diabetic ketoacidosis. *Medicine (Baltimore)*. 1986;65(3):163-172.
24. Seay NW, Lehrich RW, Greenberg A. *Diagnosis and Management of Disorders of Body Tonicity-Hyponatremia and Hypernatremia: Core Curriculum 2020*. *Am J Kidney Dis*. 2020;75(2):272-286.
25. Harris AN, Grimm PR, Lee HW, Delpire E, Fang L, Verlander JW, i sur. Mechanism of Hyperkalemia-Induced Metabolic Acidosis. *J Am Soc Nephrol*. 2018;29(5):1411-1425.



26. Umpierrez G, Korytkowski M. Diabetic emergencies - ketoacidosis, hyperglycaemic hyperosmolar state and hypoglycaemia. *Nat Rev Endocrinol*. 2016;12(4):222-232.
27. Fayfman M, Pasquel FJ, Umpierrez GE. Management of Hyperglycemic Crises: Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Hyperosmolar State. *Med Clin North Am*. 2017;101(3):587-606.
28. Vlada Republike Hrvatske. Službena stranica Vlade za pravodobne i točne informacije o koronavirusu. Dostupno na: <https://www.koronavirus.hr/> Datum pristupa: 28.8.2020.
29. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, i sur. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061-1069.
30. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, Schenck EJ, Chen R, Jabri A, i sur. Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. *N Engl J Med*. 2020;382(24):2372-2374.
31. Fadini GP, Morieri ML, Longato E, Avogaro A. Prevalence and impact of diabetes among people infected with SARS-CoV-2. *J Endocrinol Invest*. 2020;43(6):867-869.
32. World Health Organization. Diabetes country profiles 2016. Dostupno na: <https://www.who.int/diabetes/country-profiles> Datum pristupa: 14.8.2020.
33. Huang I, Lim MA, Pranata R. Diabetes mellitus is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia - A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(4):395-403.
34. Q Zou, S Zheng, X Wang, Liu S, Bao J, Yu F, i sur. Influenza A-associated severe pneumonia in hospitalized patients: risk factors and NAI treatments *Int J Infect Dis*, 92 (2020), pp. 208-213
35. Li J, Wang X, Chen J, Zuo X, Zhang H, Deng A. COVID-19 infection may cause ketosis and ketoacidosis. *Diabetes Obes Metab*. 2020;10.1111/dom.14057.
36. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, i sur. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-1062.
37. Chen X, Zhao B, Qu Y, Chen Y, Xiong J, Feng Y, i sur. Detectable serum SARS-CoV-2 viral load (RNAemia) is closely correlated with drastically elevated interleukin 6 (IL-6) level in critically ill COVID-19 patients. *Clin Infect Dis*. 2020;ciaa449.
38. Beckman Coulter®. Glucose System Reagent Technical Document. Dostupno na adresi: [https://www.beckmancoulter.com/wsrportal/techdocs?docname=/cis/BAOSR6x21A/01/EN\\_GLU](https://www.beckmancoulter.com/wsrportal/techdocs?docname=/cis/BAOSR6x21A/01/EN_GLU). Datum pristupa: 28.8.2020.

39. Stavljenić Rukavina A, Čvorišćec D ur. Priručnik za trajno usavršavanje Hrvatske komore medicinskih biokemičara: Harmonizacija laboratorijskih nalaza u području opće, specijalne i visokodiferentne medicinske biokemije. Zagreb: Medicinska naklada; prosinac 2007.
40. Beckman Coulter®. ISE reagents Technical Document. Dostupno na adresi:[https://www.beckmancoulter.com/wsrportal/techdocs?docname=/cis/BAAUH1011A/%/EN\\_ISE%20BUFFER.pdf](https://www.beckmancoulter.com/wsrportal/techdocs?docname=/cis/BAAUH1011A/%/EN_ISE%20BUFFER.pdf). Datum pristupa: 28.8.2020.
41. Korisnički priručnik: Radiometer ABL800 FLEX reference manual. F ed. 2008.
42. Chia CW, Egan JM, Ferrucci L. Age-Related Changes in Glucose Metabolism, Hyperglycemia, and Cardiovascular Risk. *Circ Res.* 2018;123(7):886-904.
43. Swart RM, Hoorn EJ, Betjes MG, Zietse R. Hyponatremia and inflammation: the emerging role of interleukin-6 in osmoregulation. *Nephron Physiol.* 2011;118(2):45-51.
44. Peri A, Thompson CJ, Verbalis JG, ur. Disorders of Fluid and Electrolyte Metabolism. Focus on Hyponatremia. *Front Horm Res.* Basel, Karger, 2019, vol 52, pp 167-177.
45. Kumar V, Nanavati SM, Melki G, Upadhyaya M, Dhillon R, Gibiezaite S, i sur. A Case of Diabetic Ketoacidosis Presenting with Hyponatremia, Hyperosmolarity, and Altered Sensorium. *Case Rep Endocrinol.* 2018;2018:4806598.
46. Wong B, Cheng A, Yu C, Goguen J. Examining the "Killer K" of Diabetic Ketoacidosis at a Tertiary Care Hospital: An Exploratory Study. *Can J Diabetes.* 2016;40(3):204-209.
47. Houshyar J, Bahrami A, Aliasgarzadeh A. Effectiveness of Insulin Glargine on Recovery of Patients with Diabetic Ketoacidosis: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Diagn Res.* 2015;9(5):OC01-OC5.
48. Navarro-Díaz FJ, Amillo M, Rosales M, Panadero A, Ena J. Opportunities to improve hospital emergency care of patients with diabetic ketoacidosis. *Emergencias.* 2015;27(1):39-42.
49. Kumar, V., Nanavati, S., Komal, F., Ortiz, L., Paul, N., Kumar, M., Michael, P., Singhal, M. (2018). Ketoalkalosis: Masked Presentation of Diabetic Ketoacidosis With Literature Review. *Journal Of Endocrinology And Metabolism*, 7(6), 194-196.
50. Weinstock RS, Xing D, Maahs DM, Michaels A, Rickels MR, Peters AL, i sur. Severe hypoglycemia and diabetic ketoacidosis in adults with type 1 diabetes: results from the T1D Exchange clinic registry. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(8):3411-3419.
51. Cengiz E, Xing D, Wong JC, Wolfsdorf JJ, Haymond MW, Rewers A, i sur. Severe hypoglycemia and diabetic ketoacidosis among youth with type 1 diabetes in the T1D Exchange clinic registry. *Pediatr Diabetes.* 2013;14(6):447-454.

52. Beck RW, Tamborlane WV, Bergenstal RM, Miller KM, DuBose SN, Hall CA, i sur. The T1D Exchange clinic registry. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(12):4383-4389.
53. Miller KM, Foster NC, Beck RW, Bergenstal RM, DuBose SN, DiMeglio LA, i sur. Current state of type 1 diabetes treatment in the U.S.: updated data from the T1D Exchange clinic registry. *Diabetes Care.* 2015;38(6):971-978.
54. Chee YJ, Ng SJH, Yeoh E. Diabetic ketoacidosis precipitated by Covid-19 in a patient with newly diagnosed diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;164:108166.
55. Bornstein SR, Dalan R, Hopkins D, Mingrone G, Boehm BO. Endocrine and metabolic link to coronavirus infection. *Nat Rev Endocrinol.* 2020;16(6):297-298.
56. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(17):1653-1659.
57. Yang JK, Lin SS, Ji XJ, Guo LM. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol.* 2010;47(3):193-199.

## 10. ŽIVOTOPIS

Ime i prezime: Dora Rudić

Datum i mjesto rođenja: 17. ožujka 1997., Osijek

Adresa: Primoštenska 12, 31327 Bilje

e-pošta: dorarudic173@gmail.com

Obrazovanje:

2004. – 2011. Osnovna škola Bilje

2011. – 2015. III. gimnazija Osijek

2015. – 2018. preddiplomski sveučilišni studij Medicinsko laboratorijska dijagnostika,  
Medicinski fakultet Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

2018. – 2019. pripravnički staž, Klinički bolnički centar Osijek

2018. – 2020. diplomski sveučilišni studij Medicinsko laboratorijska dijagnostika, Medicinski  
fakultet Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku