

# Akutne komplikacije šećerne bolesti u objedinjenom hitnom prijemu Kliničkog bolničkog centra Osijek u periodu od 2016. do 2020.godine

---

Zlosa, Mihaela

Master's thesis / Diplomski rad

2021

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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:922783>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-28**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU  
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK  
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I  
DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

**Mihaela Zlosa**

**AKUTNE KOMPLIKACIJE ŠEĆERNE  
BOLESTI U OBJEDINJENOM HITNOM  
PRIJEMU KLINIČKOG BOLNIČKOG  
CENTRA OSIJEK U PERIODU OD  
2016. DO 2020. GODINE**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2021.**

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU  
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK  
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I  
DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

**Mihaela Zlosa**

**AKUTNE KOMPLIKACIJE ŠEĆERNE  
BOLESTI U OBJEDINJENOM HITNOM  
PRIJEMU KLINIČKOG BOLNIČKOG  
CENTRA OSIJEK U PERIODU OD  
2016. DO 2020. GODINE**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2021.**

Rad je ostvaren na Zavodu za endokrinologiju, Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Osijek.

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Ines Bilić-Ćurčić, dr. med.

Rad ima 37 listova, 16 tablica i 3 slike.

## **ZAHVALA**

Zahvaljujem se mentorici, izv. prof. Ines Bilić-Ćurčić, na susretljivosti, brojnim sugestijama i nesebično izdvojenom vremenu prilikom izrade ovog diplomskog rada.

Veliko hvala prof. Kristini Kralik na korisnim savjetima i pomoći prilikom statističke obrade podataka.

Hvala mojim prijateljima na potpori od prvog do posljednjeg ispita.

Neizmjereno hvala mojoj obitelji na bezuvjetnoj ljubavi, podršci, motivaciji te razumijevanju tijekom mog cjelokupnog obrazovanja. Hvala što ste uvijek vjerovali u mene.

Rad posvećujem mojoj majci.

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1. Epidemiologija .....	1
1.2. Komplikacije šećerne bolesti.....	1
1.2.1. Kronične komplikacije.....	1
1.2.2. Akutne komplikacije .....	2
1.3. Dijabetička ketoacidoza .....	2
1.4. Hiperglikemijsko hiperosmolarno stanje .....	3
1.5. Hiperglikemija .....	4
1.6. Hipoglikemija .....	4
1.7. Glikemijske krize na odjelu hitnog prijema .....	5
2. CILJEVI .....	6
3. ISPITANICI I METODE .....	7
3.1. Ustroj studije .....	7
3.2. Ispitanici .....	7
3.3. Metode .....	7
3.4. Statističke metode.....	7
4. REZULTATI .....	9
5. RASPRAVA.....	19
6. ZAKLJUČAK .....	27
7. SAŽETAK.....	28
8. SUMMARY .....	29
9. LITERATURA:.....	30
10. ŽIVOTOPIS .....	37

## KRATICE

DKA	dijabetička ketoacidoza
DPP4	dipeptidil peptidaza 4
GLP-1	glukagonu sličan protein 1
GUP	glukoza u plazmi
HbA1c	hemoglobin A1c
HHS	hiperglikemijsko hiperosmolarno stanje
KB	klinička bolnica
KBC	Klinički bolnički centar
OGTT	oralni glukoza tolerans test
OHBP	Objedinjeni hitni bolnički prijem
SAD	Sjedinjene Američke Države
SARS-CoV-2	teški akutni respiratorni sindrom koronavirus 2 (engl. <i>Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2</i> )
SGLT2	natrij-glukoza kotransporter 2
sur.	suradnici
ŠB	šećerna bolest
ŠBT1	šećerna bolest tip 1
ŠBT2	šećerna bolest tip 2
tzv.	takozvane

## 1. UVOD

Šećerna bolest je kroničan i kompleksan metabolički poremećaj karakteriziran povišenom koncentracijom glukoze u plazmi odnosno hiperglikemijom. Šećerna bolest nastaje kao rezultat složenog međudjelovanja genetske predispozicije, brojnih okolišnih te još nedovoljno objašnjenih imunoloških faktora (1). Razlikujemo dva temeljna tipa šećerne bolesti, tip 1, u kojem su beta stanice gušterače uništene i nema dostatne sinteze inzulina te znatno učestaliji, tip 2 kojeg karakterizira hiperglikemija nastala uslijed otpornosti perifernih tkiva na fiziološke učinke posredovane djelovanjem inzulina (2).

### 1.1. Epidemiologija

Šećerna bolest navodi se kao jedan je od vodećih javnozdravstvenih problema današnjice koji je praćen značajnim porastom prevalencije na svjetskoj razini. Navedeni porast prevalencije slijedi uzlazni trend incidencije akutnih komplikacija šećerne bolesti tip 1 i tip 2 (3). Prema projekcijama Međunarodne dijabetičke federacije, 463 milijuna odraslih osoba, globalno gledano, suočeno je sa šećernom bolešću, a uvelike zabrinjava podatak da tek polovina oboljelih ima postavljenu dijagnozu. Procjenjuje se kako će do 2045. godine broj oboljelih od šećerne bolesti nastaviti slijediti tendenciju rasta i dosegnuti 700 milijuna (4). U Republici Hrvatskoj 2020. godine, sukladno podacima Nacionalnog registra osoba sa šećernom bolešću, nešto više od 310 000 osoba imalo je postavljenu dijagnozu šećerne bolesti. S obzirom na to da u Hrvatskoj samo 60 % osoba sa šećernom bolešću ima definiranu dijagnozu, pretpostavlja se kako ukupan broj oboljelih približno iznosi 500 000 (5).

### 1.2. Komplikacije šećerne bolesti

Akutne i kronične komplikacije šećerne bolesti svakodnevna su pojava u kliničkoj praksi, one imaju značajan utjecaj na morbiditet i mortalitet, ali i kvalitetu života bolesnika. Nastup akutnih komplikacija je brz i iznenađan, za razliku od kroničnih komplikacija, čiji razvoj te klinička manifestacija uslijede nakon nekoliko godina, ponekad i desetljeća, neadekvatne regulacije glikemije (6).

#### 1.2.1. Kronične komplikacije

Kasne komplikacije šećerne bolesti vezane su uz brojne patološke promjene koje zahvaćaju krvne žile, živce i oči, a posljedica su dugogodišnje nekontrolirane hiperglikemije. Kronične



komplikacije očituju se kao mikroangiopatija, makroangiopatija te neuropatija. Konačni ishod makrovaskularnih promjena su miokardijalni i cerebrovaskularni infarkt te periferna arterijska bolesti, a mikrovaskularne promjene dovode do dijabetičke nefropatije i retinopatije. Zahvaćenost neuralnog sustava manifestira se u vidu mononeuropatije ili češće distalne simetrične polineuropatije, ali i kao autonomna živčana disfunkcija.

Dijabetičko stopalo rezultat je međudjelovanja brojnih patofizioloških čimbenika odnosno kombinacije distalne senzomotorne polineuropatije, makroangiopatije, autonomne neuropatije i neadekvatnog odgovora imunološkog sustava. Klinička slika varira od minorne rane koja ne cijeli preko nastupa infekcije i ulkusa do nekroze rane i moguće sepse što nerijetko vodi ka amputaciji prstiju ili čak cijelog stopala. Regulacija glikemije, edukacija pacijenata te redoviti periodički sistematski pregledi uvelike smanjuju pojavnost komplikacija dijabetičkog stopala (7).

### **1.2.2. Akutne komplikacije**

U akutne komplikacije šećerne bolesti tip 1 i tip 2 ubrajamo hipoglikemiju, hiperglikemiju (ketonuričnu i neketonuričnu), dijabetičku ketoacidozu (DKA) te hiperglikemijsko hiperosmolarno stanje (HHS). Akutne komplikacije šećerne bolesti posljedica su abnormalno visokih odnosno abnormalno niskih koncentracija glukoze u plazmi (8).

Dijabetička ketoacidoza i hiperglikemijsko hiperosmolarno stanje najučestalija su hitna, u pojedinim slučajevima i životno ugrožavajuća, stanja koja susrećemo u endokrinologiji. Iako se pretežno javljaju u osoba s od ranije dijagnosticiranom šećernom bolešću tipa 1 i 2, akutne komplikacije mogu biti i prva manifestacija šećerne bolesti što nerijetko predstavlja velik dijagnostički i terapijski izazov u kliničkoj praksi. Klinička prezentacija DKA-e uobičajena je za dijabetičare s tipom 1, iako u posljednje vrijeme bilježimo trend porasta i kod dijabetičara s tipom 2. S druge strane, HHS učestalija je pojava u oboljelih od šećerne bolesti tip 2, a u trećini slučajeva nalazimo ispreplitanje kliničkih simptoma i laboratorijskih pokazatelja oba navedena stanja (9).

### **1.3. Dijabetička ketoacidoza**

Dijabetička ketoacidoza je akutni, teški metabolički poremećaj uzrokovan potpunim ili nepotpunim manjkom inzulina uz istovremeno povećanje koncentracije kontraregularnih hormona, u prvom redu glukagona i kortizola, ali i katekolamina te somatotropina. Posljedično

tomu, porast glukoneogeneze i glikogenolize te reducirano iskorištavanje glukoze u stanicama na periferiji sinergističkim djelovanjem dovode do hiperglikemije. Glukagon potencira lipolizu, povećava se oslobađanje slobodnih masnih kiselina te dolazi do ubrzanja njihove transverzije u ketonska tijela što u konačnici rezultira metaboličkom acidozom. Patofiziološki trijas karakterističan za DKA-u obuhvaća hiperglikemiju ( GUP nerijetko  $> 20$  mmol/L), hiperketonemiju i hiperketonuriju te metaboličku acidozu ( $\text{pH} < 7,3$  ili bikarbonati  $< 22$  mEq/L). U pravilu, nastup simptoma DKA-e relativno je brz, klinička manifestacija najčešće uslijedi unutar 24 sata. Simptomi i znakovi dekompenzacije šećerne bolesti poput polidipsije te poliurije praćeni su simptomima poremećaja acidobaznog statusa u vidu brzog i dubokog disanja (Kussmaulovo disanje), osjećaja mučnine i povraćanja te prepoznatljivog mirisa acetona u dahu. Prisutni su i znakovi dehidracije odnosno oslabljen turgor i suhoća kože te vidljivih sluznica. Svijest može biti narušena, od blage konfuzije pa sve do progresije u metaboličku komu (10). U podlozi DKA-e najčešće nalazimo infekciju premda to mogu biti i neadherencija prema propisanoj terapiji (inzulin), traume, lijekovi (kortikosteroidi, SGLT2 inhibitori..), akutni pankreatitis te miokardijalni i cerebrovaskularni infarkt. Temeljni postulat liječenja DKA-e je promptna nadoknada tekućine izgubljene učestalim mokrenjem i povraćanjem, korekcija elektrolitskog statusa, ponajprije u vidu sprječavanja hipokalijemije te intravenska primjena kratkodjelujućeg, to jest regularnog inzulina (11).

#### **1.4. Hiperglikemijsko hiperosmolarno stanje**

Hiperglikemijsko hiperosmolarno stanje je teško akutno endokrinološko zbivanje. HHS je, u odnosu na DKA-u, manje učestala pojava, no sam klinički tijek i ishod su značajno lošiji jer se HHS pretežno manifestira u starijih osoba sa šećernom bolešću tipa 2 te pratećim komorbiditetima. HHS karakteriziraju vrijednosti GUP-a više od 30 mmol/L, hiperosmolarnost seruma ( $> 320$  mmol/L),  $\text{pH}$  arterijske krvi i serumski bikarbonati unutar referentnih granica te odsutnost anionskog procjepa. Razvoj HHS-a je relativno spor, klinička prezentacija uslijedi nekoliko dana do tjedana nakon nastupa uzročnog čimbenika. Infekcija je, kao i kod DKA-e, najučestaliji precipitirajući faktor HHS-a, a manje česti uzroci su infarkt miokarda i primjena lijekova poput fenitoina. Uz simptome i znakove hiperglikemije i dehidracije koje dominiraju kliničkom slikom i u najtežim slučajevima potenciraju razvoj hipovolemijskog šoka, javljaju se malaksalost i zbunjenost koje mogu progredirati sve do kome. Miris acetona u dahu, abdominalna bol i hiperventilacija nisu karakteristični simptomi HHS-a. Kvalitetna anamneza, klinički status i laboratorijski podaci dostatni su za postavljanje dijagnoze. Liječenje se kao i

kod DKA-e temelji na adekvatnoj hidraciji, korekciji hiperglikemije i elektrolitskog disbalansa te terapiji uzročnog čimbenika (12 – 14).

### **1.5. Hiperglikemija**

Koncentracija glukoze u plazmi viša od 6,9 mmol/L (125 mg/dL) definira stanje hiperglikemije. (15) Ukoliko hiperglikemiju prati pojava ketonurije, riječ je o ketonuričnoj hiperglikemiji. Ketonurija je obilježena povišenim vrijednostima ketonskih tijela u urinu. Ketoni nastaju kada tjelesne stanice umjesto glukoze, za proizvodnju energije, koriste masti i bjelančevine. Uzrok tomu je manjak inzulina, bez njegova posredovanja izostaje ulazak glukoze u stanice i one tada koriste alternativne izvore energije prilikom čega dolazi do prekomjernog stvaranja ketona te naposljetku njihova izlučivanja urinom. Hiperglikemija se može javiti i bez ketonurije, tada inzulina ima dovoljno za sprječavanje ketogeneze, ali ne i za korekciju hiperglikemije, to stanje naziva se neketonurična hiperglikemija (16) .

### **1.6. Hipoglikemija**

Hipoglikemija je stanje karakterizirano abnormalno niskim koncentracijama glukoze u plazmi, donjom granicom normale smatra se vrijednost od 3,9 mmol/L. Razlikujemo primarnu i sekundarnu hipoglikemiju. Kada je hipoglikemija glavni razlog medicinske intervencije, riječ je o primarnoj hipoglikemiji, a ukoliko je ona prateći simptom neke druge bolesti ili stanja definira se kao sekundarna (17). Niska razina GUP-a praćena tipičnim simptomima hipoglikemije te redukcija tih istih simptoma nakon povećanja koncentracije GUP-i čine Whippleovu trijadu koja olakšava prepoznavanje hipoglikemijske krize (18). Iako hipoglikemiju u većini slučajeva vežemo uz prekomjernu primjenu inzulina ili oralnih lijekova (derivata sulfonilureje) koji potiču njegovo izlučivanje, ona se može manifestirati i uslijed bubrežne ili jetrene insuficijencije, nedostatnog unosa hrane, teških infekcija te pretjerane tjelesne aktivnosti. Simptomi su posljedica odgovora autonomnog živčanog sustava na hipoglikemiju i deficita glukoze u mozgu. Klinički značajna hipoglikemija nastupa pri vrijednostima GUP-i nižim od 3 mmol/L, tada se uz tremor, palpitacije, glad i razdražljivost mogu javiti konfuzija, glavobolja, napadaj epilepsije pa čak i koma. Hipoglikemiju je važno prepoznati, stabilizirati, a pacijente educirati kako bi se čim više snizio rizik njene ponovne

pojave. Liječenje se temelji na oralnoj odnosno intravenskoj primjeni glukoze i eliminaciji uzročnog čimbenika (19).

### **1.7. Glikemijske krize na odjelu hitnog prijema**

Pojavnost navedenih glikemijskih kriza u objedinjenom hitnom bolničkom prijemu razlikuje se s obzirom na tip dijabetesa, dob bolesnika, aktualnu terapiju šećerne bolesti, uzrok krize, broj i duljinu hospitalizacije te na sam ishod. Pravovremeno prepoznavanje i liječenje hipoglikemijskih i hiperglikemijskih kriza preduvjet je za povoljan ishod, ali isto tako od iznimne je važnosti utvrditi uzrok njihova nastanka jer to uvelike olakšava prevenirati nastanak kriza u budućnosti koje mogu imati fatalan ishod.

## 2. CILJEVI

Glavni cilj ovog istraživanja je ispitati karakteristike hipoglikemijskih i hiperglikemijskih bolesnika u hitnoj medicinskoj službi Kliničkog bolničkog centra Osijek u razdoblju od 2016. do 2020.

### **Ciljevi ovog istraživanja su:**

- ispitati postoji li razlika u pojavnosti akutnih komplikacija s obzirom na tip šećerne bolesti (tip 1, tip 2 i novootkrivena šećerna bolest)
- ispitati postoji li razlika u pojavnosti akutnih komplikacija s obzirom na dob i spol,
- ispitati postoji li razlika u pojavnosti akutnih komplikacija s obzirom na aktualnu terapiju šećerne bolesti
- ispitati postoji li razlika u pojavnosti akutnih komplikacija s obzirom na uzrok krize,
- ispitati postoji li razlika u pojavnosti akutnih komplikacija s obzirom na duljinu hospitalizacije te ishod.

### **3. ISPITANICI I METODE**

#### **3.1. Ustroj studije**

Presječna studija s povijesnim podacima bolesnika sa hiperglikemijskom ili hipoglikemijskom krizom, pregledanih na Objedinjenom hitnom bolničkom prijemu (OHBP) Kliničkog bolničkog centra Osijek (20).

#### **3.2. Ispitanici**

U istraživanje su uključeni svi pacijenti koji su u razdoblju od 01.10.2016. do 21.12.2020. godine pregledani u OHBP-u radi stanja hipoglikemije, dijabetičke ketoacidoze, hiperglikemije (ketonurične i neketonurične) te hiperglikemijskog hiperosmolarnog stanja.

Uključeno je 317 ispitanika.

#### **3.3. Metode**

Iz dostupne medicinske dokumentacije (povijesti bolesti ili otpusna pisma) Klinike za unutarnje bolesti KBC-a Osijek provedena je analiza navedenih varijabli.

Analiza dokumentacije obavljena je uz nadzor i dopuštenje mentora, a podaci će ostati anonimni. Prikupljeni podaci upisani su u posebno izrađenu tablicu za prikupljanje podataka koja sadržava podatke o dobi, spolu, kliničkim dijagnozama pacijenata, aktualnoj terapiji šećerne bolesti, laboratorijskim nalazima (GUP, Ph, HbA1c, ketoni u urinu), bolničkim ishodima (opservacija i terapija, opservacija bez terapije, hospitalizacija i duljina hospitalizacije, otpust, smrt), uzrocima neketonurične i ketonurične hiperglikemije, ketoacidoze i hiperosmolarnog sindroma (infekt, sepsa, inzult, infarkt, neadekvatna terapija) te uzrocima hipoglikemije (pretjerano uzimanje terapije, bubrežno ili jetreno oštećenje, neadekvatan unos hrane, fizička aktivnost).

#### **3.4. Statističke metode**

Kategorijski podatci predstavljeni su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Numerički podatci opisani su aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom u slučaju raspodjela koje slijede normalnu, a u ostalim slučajevima medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Razlike kategorijskih varijabli testirane su Hi-kvadrat testom. Normalnost raspodjele

numeričkih varijabli testirana je Shapiro-Wilk testom. Razlike normalno raspodijeljenih numeričkih varijabli između mjerenja testirane su analizom varijance za ponavljana mjerenja, a u slučaju odstupanja od normalne raspodjele Friedmanovim testom (PostHoc Conover). P vrijednosti su dvostrane. Razina značajnosti postavljena je na  $\text{Alpha}=0,05$ . Za statističku analizu korišten je statistički program MedCalc Statistical Software version 19.4.1 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2020) (20).

#### 4. REZULTATI

Istraživanje je provedeno na 317 ispitanika, od kojih je 124 (39,1 %) žena i 193 (60,9 %) muškaraca. Prema tipu šećerne bolesti 261 (82,3 %) ispitanika ima ŠBT2, a 28 (8,8 %) je novootkrivenih (Tablica 1).

Tablica 1. Raspodjela ispitanika prema tipu šećerne bolesti

Tip šećerne bolesti	Broj (%) ispitanika
Tip 1	28 (8,8)
Tip 2	261 (82,3)
Novootkrivena šećerna bolest	28 (8,8)
Ukupno	317 (100)

Značajno su mlađi ispitanici s ŠBT1, medijana dobi 23 godine (interkvartilnog raspona od 21 do 23 godine), a značajno su stariji ispitanici sa ŠBT2, medijana dobi 67 godina (interkvartilnog raspona od 59 do 75 godina (Kruskal Wallis test,  $P < 0,001$ ) (Tablica 2).

Tablica 2. Ispitanici prema dobi i tipu šećerne bolesti

	Medijan (interkvartilni raspon) prema tipu šećerne bolesti				P*
	Tip 1	Tip 2	Novootkrivena ŠB <sup>†</sup>	Ukupno	
Dob (godine)	23 (21 - 35)	67 (59 - 75)	58 (51 - 70)	65 (55 - 74)	<b>&lt; 0,001<sup>‡</sup></b>

\*Kruskal Wallis test (Post hoc Conover); <sup>†</sup>ŠB-šećerna bolest

<sup>‡</sup>na razini  $p < 0,05$  značajne su razlike u godinama ispitanika između šećerne bolesti tip 1 sa ostala dva oblika šećerne bolesti te šećerne bolesti tip 2 s novootkrivenima

Značajno su mlađi ispitanici sa ketoacidozom, medijana dobi 35 godine (interkvartilnog raspona od 21 do 55 godine), a značajno su stariji ispitanici s HHS (hiperglikemijsko hiperosmolarno stanje), medijana dobi 76 godina (interkvartilnog raspona od 65 do 87 godina (Kruskal Wallis test,  $P < 0,001$ ) (Tablica 3).

Medijan dobi ispitanika sa kliničkom manifestacijom hipoglikemije je 70 godina (interkvartilnog raspona od 43 do 81 godine) (Tablica 3).



Tablica 3. Ispitanici prema dobi i vrsti glikemijske komplikacije

	Medijan (interkvartilni raspon) prema glikemijskoj komplikaciji					P*	
	Ketoacidoza	Neketonurična hiperglikemija	Ketonurična hiperglikemija	Hipoglikemija	HHS <sup>†</sup>		Ukupno
Dob (godine)	35 (21 - 55)	67 (60 - 75)	57 (47 - 65)	70 (43 - 81)	76 (65 - 87)	65 (55 - 74)	<b>&lt; 0,001<sup>‡</sup></b>

\*Kruskal – Wallisov test (Post hoc Conover);

<sup>†</sup>HHS-hiperglikemijsko hiperosmolarno stanje

<sup>‡</sup>na razini P < 0,05 značajne su razlike ketoacidoze sa svim drugim vrstama glikemijske komplikacije

Hipoglikemijsku krizu imao je 31 (9,7 %) ispitanik, a hiperglikemijsku njih 286 (90,3 %).

Nema značajnih razlika u vrijednostima HbA1c i ketonima u urinu s obzirom na tip šećerne bolesti. Vrijednosti GUP-i su značajno najviše kod ispitanika s novootkrivenom šećernom bolesti, medijana 26,4 (interkvartilnog raspona od 23,9 do 32) (Kruskal Wallis test, P < 0,001), a vrijednosti pH značajno su najniže kod ispitanika sa ŠBT1, medijana 7,20 (interkvartilnog raspona od 7,11 do 7,39) (Kruskal Wallisov test, P = 0,003) (Tablica 4).

Tablica 4. Biokemijski pokazatelji prema tipu šećerne bolesti

Biokemijski Pokazatelj	Medijan (interkvartilni raspon) prema tipu šećerne bolesti				P*
	Tip 1	Tip 2	Novootkrivena ŠB <sup>†</sup>	Ukupno	
GUP <sup>‡</sup>	20,9 (12,8 – 27,1)	12,7 (9,1 – 20,0)	26,4 (23,9 – 32,0)	14,1 (9,4 – 23,1)	<b>&lt; 0,001<sup>§</sup></b>
HbA1c (n = 20)	11,1 (10,3 – 11,4)	10,8 (9,2 – 12,0)	14,9 (12,4 – 17,4)	11,2 (9,5 – 12,2)	0,15
pH (n = 86)	7,20 (7,11 – 7,39)	7,41 (7,37 – 7,44)	7,42 (7,37 – 7,44)	7,39 (7,2 – 7,43)	<b>0,003<sup>  </sup></b>
Ketoni (urin) (n = 60)	3 (2 - 4)	2 (1 - 4)	3 (2 - 4)	3 (2 - 4)	0,27

\*Kruskal Wallisov test (Post hoc Conover);

<sup>†</sup>ŠB-šećerna bolest;

<sup>‡</sup>GUP-glukoza u plazmi;

<sup>§</sup>na razini P < 0,05 značajne su razlike šećerne bolesti tip 1 sa svim drugim oblicima te šećerne bolesti tip 2 s novootkrivenima;

<sup>||</sup>na razini P < 0,05 značajne su razlike šećerne bolesti tip 1 sa svim drugim oblicima

U razdoblju od 2016. do 2020. godine u OHBP-u je najviše prijema zbog akutnih komplikacija šećerne bolesti bilo tijekom 2018. i 2019. godine, ukupno 184 (58 %), od kojih je tijekom 2018. godine više ispitanika sa ŠBT2, a 2019. godine većinu čine ispitanici s novootkrivenom ŠB.

Značajna je razlika u raspodjeli prijema tijekom godina u odnosu na tip šećerne bolesti ( $\chi^2$  test,  $P = 0,01$ ) (Tablica 5).

Tablica 5. Broj prijema na OHBP prema godinama

Godina	Broj (%) ispitanika prema tipu šećerne bolesti				P*
	Tip 1	Tip 2	Novootkrivena ŠB <sup>†</sup>	Ukupno	
2016.	4 (14,3)	7 (2,7)	3 (10,7)	14 (4,4)	<b>0,01</b>
2017.	3 (10,7)	33 (12,6)	7 (25,0)	43 (13,6)	
2018.	6 (21,4)	80 (30,7)	7 (25,0)	93 (29,3)	
2019.	6 (21,4)	76 (29,1)	9 (32,1)	91 (28,7)	
2020.	9 (32,1)	65 (24,9)	2 (7,1)	76 (24,0)	
Ukupno	28 (100)	261 (100)	28 (100)	317 (100)	

\* $\chi^2$  test; <sup>†</sup>ŠB-šećerna bolest

Najviše prijema zbog hiperglikemijskih i hipoglikemijskih kriza bilo je tijekom 2018. i 2019. godine, ukupno 184 (58 %), od kojih je tijekom 2018. godine više ispitanika s neketonuričnom hiperglikemijom, a 2019. godine većinu čine ispitanici s ketonuričnom hiperglikemijom. Razlika u raspodjeli prijema tijekom godina u odnosu na vrstu glikemijske komplikacije je granično značajna ( $\chi^2$  test,  $P = 0,05$ ) (Tablica 6).

Tablica 6. Broj prijema na OHBP prema vrsti glikemijske komplikacije

Godina	Broj (%) ispitanika prema glikemijskoj komplikaciji					Ukupno	P*
	Ketoacidoza	Neketonurična hiperglikemija	Ketonurična hiperglikemija	Hipoglikemija	HHS <sup>†</sup>		
2016.	3 (10,7)	5 (2,3)	4 (9,8)	2 (6,5)	0/2	14 (4,4)	<b>0,05</b>
2017.	4 (14,3)	23 (10,7)	9 (22,0)	7 (22,6)	0/2	43 (13,6)	
2018.	7 (25,0)	69 (32,1)	8 (19,5)	9 (29,0)	0/2	93 (29,3)	
2019.	7 (25,0)	63 (29,3)	15 (36,6)	4 (12,9)	2/2	91 (28,7)	
2020.	7 (25,0)	55 (25,6)	5 (12,2)	9 (22,9)	0/2	76 (24,0)	
Ukupno	28 (100)	215 (100)	41 (100)	31 (100)	2 (100)	317 (100)	

\* $\chi^2$  test; <sup>†</sup>HHS- hiperglikemijsko hiperosmolarno stanje

Najučestalija glikemijska kriza je za 215 (67,8 %) ispitanika neketonurična hiperglikemija, značajno više prisutna kod ispitanika s ŠBT2 ( $\chi^2$  test,  $P < 0,001$ ) (Tablica 7).

Tablica 7. Ispitanici prema vrsti glikemijske krize i tipu šećerne bolesti

Glikemijska kriza	Broj (%) ispitanika prema tipu šećerne bolesti				P*
	Tip 1	Tip 2	Novootkrivena ŠB <sup>†</sup>	Ukupno	
Ketoacidoza	14 (50,0)	10 (3,8)	4 (14,3)	28 (8,8)	
Neketonurična hiperglikemija	2 (7,1)	206 (78,9)	7 (25,0)	215 (67,8)	
Ketonurična hiperglikemija	6 (21,4)	18 (6,9)	17 (60,7)	41 (12,9)	<b>&lt; 0,001</b>
Hipoglikemija	6 (21,4)	25 (9,6)	0	31 (9,8)	
Hiperosmolarno hiperglikemijsko stanje	0	2 (0,8)	0	2 (0,6)	
Ukupno	28 (100)	261 (100)	28 (100)	317 (100)	

\* $\chi^2$  test; <sup>†</sup>ŠB-šećerna bolest

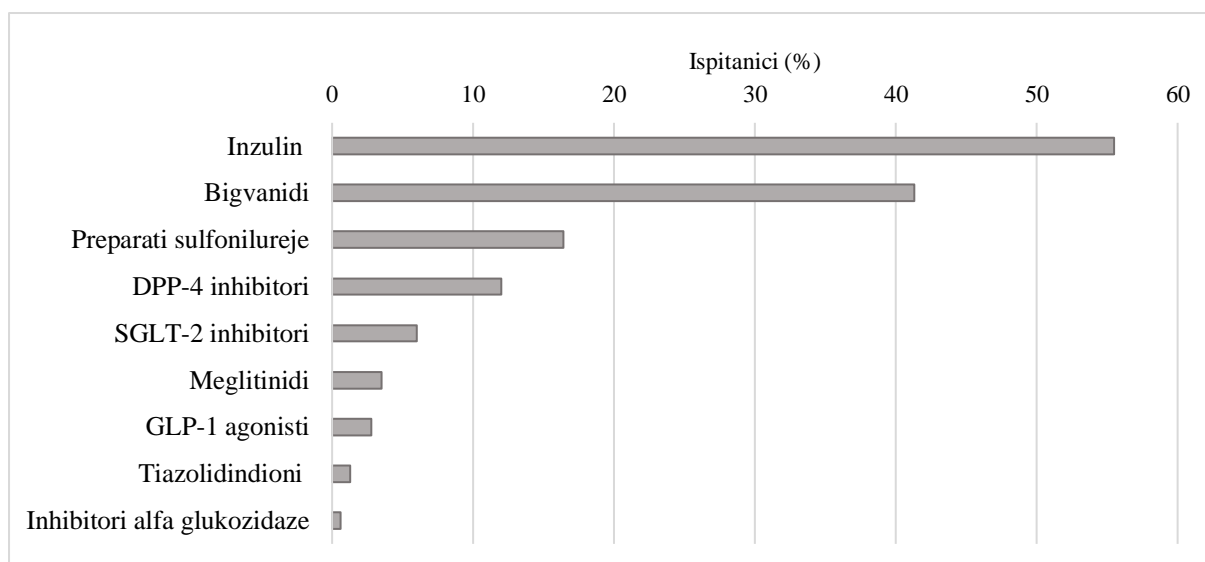
Najučestalija glikemijska komplikacija u oba spola je neketonurična hiperglikemija. Ketoacidoza je učestalija u žena, a hipoglikemija u muškaraca (\* $\chi^2$  test,  $P=0,02$ ) (Tablica 8).

Tablica 8. Ispitanici prema spolu i vrsti glikemijske krize

Spol	Broj (%) ispitanika prema glikemijskoj krizi					Ukupno	P*
	Ketoacidoza	Neketonurična hiperglikemija	Ketonurična hiperglikemija	Hipo-glikemija	HHS <sup>†</sup>		
Žene	16 (12,9)	72 (58,1)	20 (16,1)	14 (11,4)	2 (1,6)	124 (39,1)	<b>0,02</b>
Muškarci	12 (6,2)	143 (74,1)	21 (10,9)	17 (8,8)	0	193 (60,9)	
Ukupno	28 (8,8)	215 (67,8)	41 (12,9)	31 (9,8)	2 (0,6)	317 (100)	

\* $\chi^2$  test; <sup>†</sup>HHS- hiperglikemijsko hiperosmolarno stanje

Inzulin, kao aktualnu terapiju uzima 176 (55,5 %) ispitanika, 131 (41,3 %) uzima bigvanide, a 52 (16,4 %) preparate sulfonilureje, dok se ostala terapija koristi kod manjeg broja ispitanika (Slika 1).



Slika 1. Raspodjela ispitanika (%) prema aktualnoj terapiji (HHS-hiperglikemijsko hiperosmolarno stanje; DPP-4 -dipeptidil peptidaza 4; GLP-1 -glukagonu sličan protein 1; SGLT2-kotransporter natrij glukoza 2)

Značajne su razlike u aktualnoj terapiji inzulinom ( $\chi^2$  test,  $P = 0,03$ ), bigvanidima ( $\chi^2$  test,  $P = 0,005$ ) i derivatima sulfonilureje ( $\chi^2$  test,  $P = 0,02$ ) s obzirom na glikemijsku komplikaciju (Tablica 9).

Tablica 9. Ispitanici prema aktualnoj terapiji i glikemijskoj komplikaciji

Aktualna terapija	Broj (%) ispitanika prema glikemijskoj komplikaciji					Ukupno	P*
	Ketoacidoza	NKH <sup>†</sup>	Ketonurična hiperglikemija	Hipo-glikemija	HHS <sup>‡</sup>		
Inzulin	18 (64,3)	124 (57,7)	14 (34,1)	18 (58,1)	2/2	176 (55,5)	<b>0,03</b>
Bigvanidi	7 (25,0)	104 (48,4)	10 (24,4)	10 (32,3)	0/2	131(41,3)	<b>0,005</b>
Preparati Sulfonilureje	0	39 (18,1)	4 (9,8)	9 (29,0)	0/2	52 (16,4)	<b>0,02</b>
Meglitinidi	0	9 (4,2)	0	2 (6,5)	0/2	11 (3,5)	0,45
DPP4 <sup>§</sup> inhibitori	2 (7,1)	29 (13,5)	3 (7,3)	3 (9,7)	0/2	37 (11,7)	0,31
GLP-1 <sup>  </sup> agonisti	0	7 (3,3)	2 (4,9)	0	0/2	9 (2,8)	0,64
Tiazolidindioni	1 (3,6)	2 (0,9)	1 (2,4)	0	0/2	4 (1,3)	0,69
SGLT-2 <sup>¶</sup> inhibitori	1 (3,6)	17 (7,9)	1 (2,4)	0	0/2	19 (6,0)	0,32
Inhibitori alfa glukozidaze	0	2 (0,9)	0	0	0/2	2 (0,6)	0,92

\* $\chi^2$  test; <sup>†</sup>NKH-neketonurična hiperglikemija; <sup>‡</sup>HHS-hiperglikemijsko hiperosmolarno stanje; <sup>§</sup> DPP-4-dipeptidil peptidaza 4; <sup>||</sup> GLP-1-glukagonu sličan protein 1; <sup>¶</sup>SGLT2-kotransporter natrij glukoza 2

Inzulinska terapija značajno je češća u ispitanika sa ŠBT1 i kliničkom manifestacijom DKA-e te ispitanika sa ŠBT2 i neketonuričnom hiperglikemijom. ( $\chi^2$  test,  $P < 0,001$ ). Bigvanidi su značajno češća aktualna terapija u ispitanika sa ŠBT2 i neketonuričnom hiperglikemijom ( $\chi^2$  test,  $P = 0,007$ ) (Tablica 10).

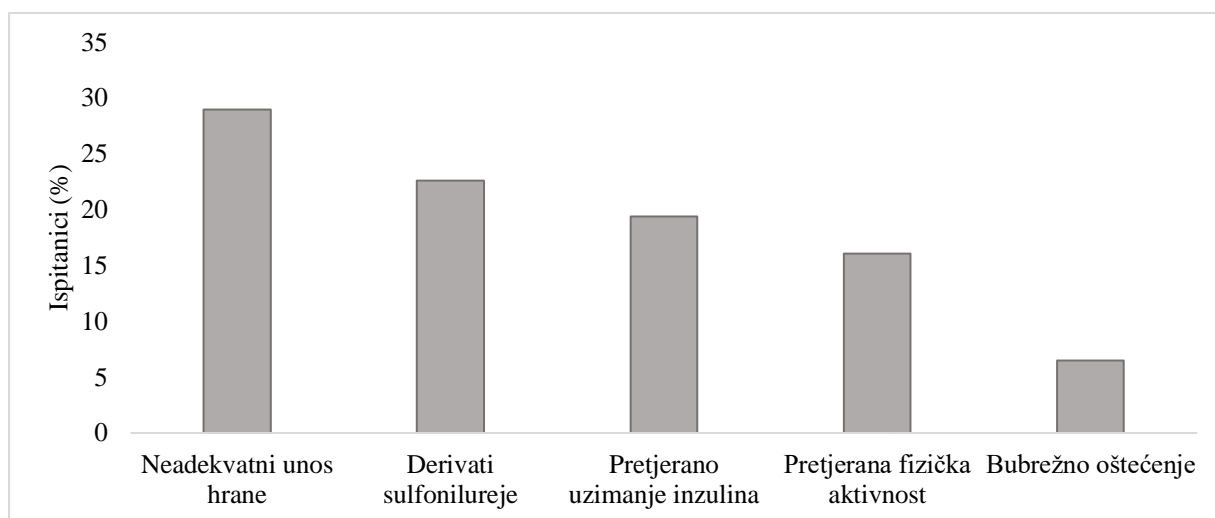
DPP-4 (dipeptidil peptidaza 4) inhibitori aktualna su terapija u 38 ispitanika sa ŠBT2, a s obzirom na glikemijsku komplikaciju najzastupljeniji su u ispitanika sa neketonuričnom hiperglikemijom (Tablica 10).

Tablica 10. Ispitanici prema aktualnoj terapiji i glikemijskoj komplikaciji prema tipu 1 i 2 bolesti

Aktualna terapija	Broj (%) ispitanika prema glikemijskoj komplikaciji												P* Tip 1 vs. Tip 2
	Ketoacidoza		NKH <sup>†</sup>		Ketonurična hiperglikemija		HHS <sup>‡</sup>		Hipoglikemija		Ukupno		
	Tip 1	Tip 2	Tip 1	Tip 2	Tip 1	Tip 2	Tip 1	Tip 2	Tip 1	Tip 2	Tip 1	Tip 2	
Inzulin	14 (50)	4 (2,7)	2 (7,1)	122 (81,9)	6 (21,4)	9 (6)	0	2 (1,3)	6 (21,4)	12 (8,1)	28 (100)	149 (100)	< 0,001
Bigvanidi	0	7 (5,4)	0	104 (80)	0	10 (7,7)	0	0	1 (100)	9 (6,9)	1 (100)	130 (100)	0,007
Derivati sulfonilureje	0	39 (75)	0	4 (7,7)	0	0	0	0	0	9 (17,3)	0	52 (100)	-
Meglitinidi	0	0	0	9 (81,8)	0	0	0	0	0	2 (18,2)	0	11 (100)	-
DPP-4 <sup>§</sup> Inhibitori	0	2 (5,3)	0	29 (76,3)	0	3 (7,9)	0	3 (7,9)	0	1 (2,6)	0	38 (100)	-
GLP-1 <sup>  </sup> agonisti	0	0 (0)	0	7 (100)	0	2 (100)	0	0	0	0	0	9 (100)	-
Tiazolidindioni	0	1 (25)	0	2 (50)	0	1 (25)	0	0	0	0	0	4 (100)	-
SGLT2 <sup>¶</sup> inhibitori	0	1 (5,3)	0	17 (89,4)	0	1 (5,3)	0	0	0	0	0	19 (100)	-

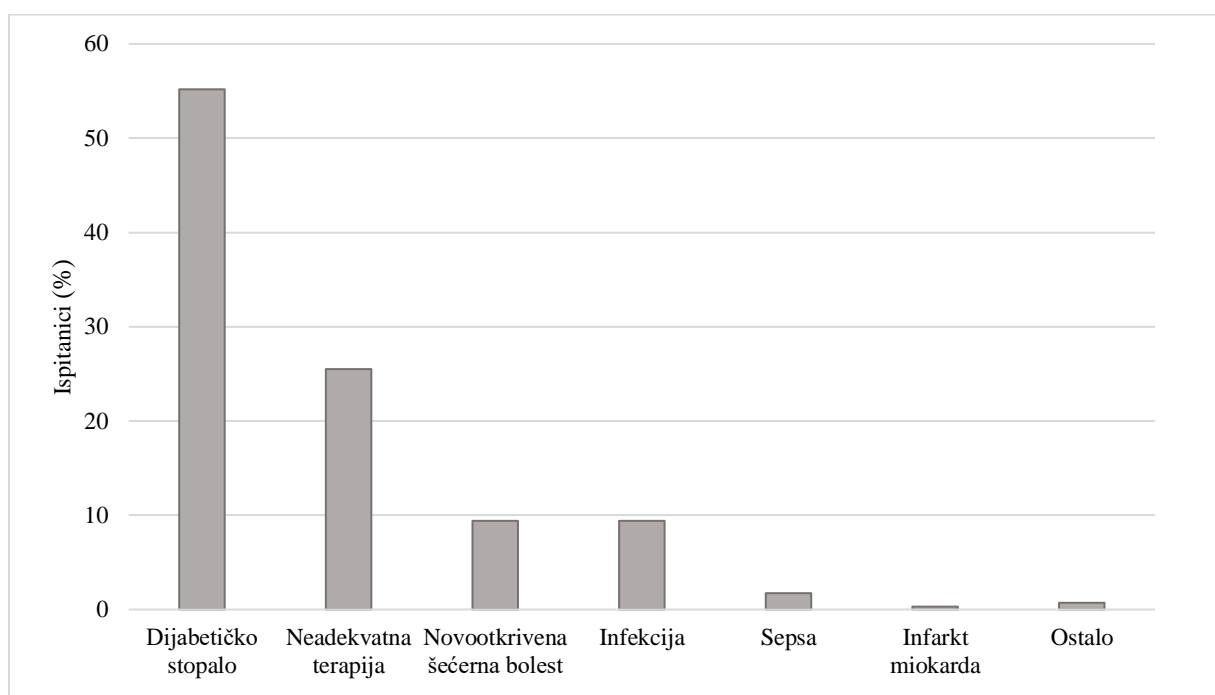
\* $\chi^2$  test; <sup>†</sup>NKH-neketonurična hiperglikemija; <sup>‡</sup>HHS-hiperglikemijsko hiperosmolarno stanje; <sup>§</sup> DPP-4-dipeptidil peptidaza 4; <sup>||</sup> GLP-1-glukagonu sličan protein 1; <sup>¶</sup>SGLT2-kotransporter natrij glukoza 2

Hipoglikemiju najviše uzrokuje neadekvatni unos hrane u 9 (29 %) slučajeva, derivati sulfonilureje kod 7 (22,6 %) ispitanika, a najmanje bubrežno oštećenje kod 2 (6,5 %) ispitanika (Slika 2).



Slika 2. Raspodjela ispitanika (%) prema uzroku hipoglikemije

Dijabetičko stopalo uzrok je hiperglikemijske krize u najvećem broju ispitanika, njih 158 (55,2 %), u 73 (25,5 %) ispitanika uzrok je neadekvatna terapija, dok je infarkt precipitirajući čimbenik u samo 1 (0,3 %) ispitanika (Slika 3).



Slika 3. Raspodjela ispitanika (%) prema uzroku hiperglikemije

Infekcija kao uzrok glikemijske krize značajnije je prisutan kod ispitanika s ketoacidozom ( $\chi^2$  test,  $P < 0,001$ ), dijabetičko stopalo za neketonuričnu hiperglikemiju ( $\chi^2$  test,  $P < 0,001$ ), sepsa

je značajnije više uzrok za HHS i ketoacidozu ( $\chi^2$  test,  $P < 0,001$ ), neadekvatna terapija za ketoacidozu ( $\chi^2$  test,  $P < 0,001$ ), a novootkrivena šećerna bolest za ketonuričnu hiperglikemiju ( $\chi^2$  test,  $P < 0,001$ ) (Tablica 11).

Tablica 11. Ispitanici prema uzroku glikemijske komplikacije

Uzrok glikemijske komplikacije	Broj (%) ispitanika prema glikemijskoj komplikaciji					Ukupno	P*
	Ketoacidoza	Neketonurična hiperglikemija	Ketonurična hiperglikemija	Hipoglikemija	HHS <sup>†</sup>		
Infekcija	9 (32,1)	11 (5,1)	7 (17,1)	0	0/2	27 (8,5)	<b>&lt; 0,001</b>
Dijabetičko stopalo	0	155 (72,1)	2 (4,9)	1 (3,2)	0/2	158 (49,8)	<b>&lt; 0,001</b>
Infarkt	0	2/2	0	0	0/2	2 (0,6)	0,92
Sepsa	3 (10,7)	1 (0,5)	0	0	1/2	5 (1,6)	<b>&lt; 0,001</b>
Inzult	0	1 (2,4)	0	0	0/2	1 (0,3)	0,15
Neadekvatna terapija	16 (57,1)	40 (18,6)	14 (34,1)	2 (6,5)	1/2	73 (23,0)	<b>&lt; 0,001</b>
Novootkrivena šećerna bolest	3 (10,7)	7 (3,3)	17 (41,5)	0	0/2	27 (8,5)	<b>&lt; 0,001</b>

\* $\chi^2$  test; †HHS-hiperglikemijsko hiperosmolarno stanje

Dijabetičko stopalo je značajno češće kod dijabetesa tip 2 ( $\chi^2$  test,  $P < 0,001$ ), a neadekvatna terapija kod tipa 1 ( $\chi^2$  test,  $P < 0,001$ ) (Tablica 12).

Tablica 12. Uzrok glikemijske komplikacije u odnosu na tip šećerne bolesti

Uzrok glikemijske komplikacije	Broj (%) ispitanika prema tipu šećerne bolesti			Ukupno	p*
	Tip 1	Tip 2	Novootkrivena šećerna bolest		
Infekcija	4 (14,3)	22 (8,4)	1 (3,6)	27 (8,5)	0,35
Dijabetičko stopalo	0	158 (60,5)	0	158 (49,8)	<b>&lt; 0,001</b>
Infarkt	0	2 (0,8)	0	2 (0,6)	0,81
Sepsa	1 (3,6)	3 (1,1)	1 (3,6)	5 (1,6)	0,42
Inzult	0	1 (0,4)	0	1 (0,3)	0,89
Neadekvatna terapija	17 (60,7)	56 (21,5)	0	73 (23,0)	<b>&lt; 0,001</b>
Novootkrivena šećerna bolest	0	0	27 (96,4)	27 (8,5)	<b>&lt; 0,001</b>

\* $\chi^2$  test

Medijan duljine hospitalizacije je 4 dana (interkvartilni raspon od 0 do 7 dana) bez značajne razlike s obzirom na tip šećerne bolesti (Tablica 13).

Značajno je najdulje vrijeme hospitalizacije kod hiperosmolarno hiperglikemijskog stanja, medijana 15 dana (interkvartilnog raspona od 7 do 22) (Kruskal Wallis test,  $P < 0,001$ ), u odnosu na ostale glikemijske komplikacije (Tablica 14).

Tablica 13. Duljina hospitalizacije prema tipu šećerne bolesti

	Medijan (interkvartilni raspon) prema tipu šećerne bolesti				P*
	Tip 1	Tip 2	Novootkrivena ŠB <sup>†</sup>	Ukupno	
Duljina hospitalizacije (dani)	4 (0 - 10)	3 (1 - 7)	7 (0 - 10)	4 (0 - 7)	0,83

\*Kruskal Wallisov test; <sup>†</sup>ŠB-šećerna bolest

Tablica 14. Duljina hospitalizacije prema glikemijskoj komplikaciji

	Medijan (interkvartilni raspon) prema glikemijskoj komplikaciji					P*	
	Ketoacidoza	NKH <sup>†</sup>	Ketonurična hiperglikemija	Hipoglikemija	HHS <sup>‡</sup>		Ukupno
Duljina hospitalizacije (dani)	10 (6 - 15)	0 (0 - 6)	7 (0 - 9)	0 (0 - 6)	15 (7-22)	4 (0 - 7)	< <b>0,001</b> <sup>§</sup>

\*Kruskal Wallisov test (Post hoc Conover);

<sup>†</sup>NKH-neketonurična hiperglikemija

<sup>‡</sup>HHS-hiperglikemijsko hiperosmolarno stanje

<sup>§</sup>na razini  $P < 0,05$  značajne su razlike ketoacidoze sa svim drugim oblicima; neketonurična hiperglikemija s ketonuričnom hiperglikemijom i HHS; ketonurična hiperglikemija s hipoglikemijom te hipoglikemija sa HHS

Opservacija s terapijom je ishod za 200 (63,1 %) ispitanika, značajnije češće kod novootkrivene šećerne bolesti i kod DM tip 1 ( $\chi^2$  test,  $P < 0,001$ ), a opservacija bez terapije se navodi u 117 (36,9 %) slučajeva, i to značajnije kod DM tipa 2 ( $\chi^2$  test,  $P < 0,001$ ). Nije bilo negativnog ishoda (smrti) (Tablica 15).



Opservacija s terapijom je najčešće primijenjena u slučajevima ketonurične hiperglikemije ( $\chi^2$  test,  $P < 0,001$ ), opservacija bez terapije kod neketonurične hiperglikemije ( $\chi^2$  test,  $P < 0,001$ ), hospitalizacija je značajnije bila ishod u slučajevima ketoacidoze ( $\chi^2$  test,  $P = 0,002$ ), a otpust kod hipoglikemije ( $\chi^2$  test,  $P = 0,001$ ) (Tablica 16).

Tablica 15. Ispitanici prema ishodu i tipu šećerne bolesti

Ishod	Broj (%) ispitanika prema tipu šećerne bolesti				P*
	Tip 1	Tip 2	Novootkrivena šećerna bolest	Ukupno	
Opservacija s terapijom	27 (96,4)	145 (55,6)	28 (100)	200 (63,1)	<b>&lt; 0,001</b>
Opservacija bez terapije	1 (3,6)	116 (44,4)	0	117 (36,9)	<b>&lt; 0,001</b>
Hospitalizacija	17 (60,7)	137 (52,5)	18 (64,3)	172 (54,3)	0,38
Otpust	11 (39,3)	124 (47,5)	10 (35,7)	145 (45,7)	0,38

\* $\chi^2$  test

Tablica 16. Ispitanici prema ishodu i glikemijskoj komplikaciji

Ishod	Broj (%) ispitanika prema glikemijskoj komplikaciji						P*
	Ketoacidoza	NKH <sup>†</sup>	Ketonurična hiperglikemija	Hipoglikemija	HHS <sup>‡</sup>	Ukupno	
Opservacija s terapijom	27 (96,4)	103 (47,9)	38 (92,7)	30 (96,8)	2/2	200 (63,1)	<b>&lt; 0,001</b>
Opservacija bez terapije	1 (0,6)	112 (52,1)	3 (7,2)	1 (3,2)	0/2	117 (36,9)	<b>&lt; 0,001</b>
Hospitalizacija	26 (92,9)	108 (50,2)	23 (56,1)	13 (41,9)	2/2	172 (54,3)	<b>0,002</b>
Otpust	2 (7,1)	107 (49,8)	18 (43,9)	18 (58,1)	0/2	145 (45,7)	<b>0,001</b>

\* $\chi^2$  test; <sup>†</sup>NKH- neketonurična hiperglikemija; <sup>‡</sup>HHS- hiperglikemijsko hiperosmolarno stanje

## 5. RASPRAVA

S ciljem ispitivanja karakteristika hiperglikemijskih i hipoglikemijskih kriza provedeno je presječno istraživanje kojim je obuhvaćeno 317 ispitanika od kojih je 124 (39,1 %) žena te 193 (60,9 %) muškarca. Klinička prezentacija akutnih glikemijskih komplikacija očitovala se u muškaraca 1,6 puta češće u odnosu na žene. Brojne studije, poput deskriptivne presječne studije provedene u Španjolskoj, navode kako je pojavnost glikemijskih kriza podjednako učestala u oba spola (21). S druge strane, u periodu od 2010. do 2018. godine u OHBP-u Kliničke bolnice Sveti Duh, akutne komplikacije ŠB-i zastupljenije su kod žena (69,1 %) (22). Utjecaj spola na razvoj akutnih komplikacija ŠB-i zasad nije posve istražen i definiran, no čini se kako ključnu ulogu u mogućoj razlici ima interakcija spolnih hormona i genetske predispozicije (23). Osim konstitutivnih čimbenika poput spola i genetike, prospektivna kohortna studija provedena u Njemačkoj ističe kako lošija glikemijska kontrola i izostanak adherencije prema propisanoj antidijabetičkoj terapiji, uočene u većoj mjeri kod muškaraca, zasigurno imaju reperkusije na razvoj kako kroničnih tako i akutnih komplikacija ŠB-i (24).

Usporedno s dosad provedenim istraživanjima i objavljenom literaturom, nema značajnijih disproporcija u razdiobi ispitanika prema dobi s obzirom na tip ŠB-i te glikemijsku komplikaciju. Medijan dobi ispitanika uključenih u ovo istraživanje iznosi 65 godina, a s prosječnom dobi od 23 godine, značajno su mlađi ispitanici sa ŠBT1 dok su značajno stariji ispitanici sa ŠBT2 koji su prosječno stari 67 godina. S obzirom na glikemijsku krizu, zamjetno su mlađi ispitanici s DKA-om, medijana dobi 35 godina. Ovakva raspodjela ispitanika prema dobi je očekivana samim time što mlađu životnu dob vežemo za nastup ŠBT1 te shodno tome i manifestaciju DKA-e (10).

Postavljenu dijagnozu ŠB-i, pri prijemu na OHBP, imalo je 91,1 % ispitanika (8,8 % ŠBT1 te 82,3 % ŠBT2). Prema literaturi, u podlozi trećine glikemijskih kriza prezentiranih u hitnoj službi nalazi se novootkrivena ŠB (25). Udio ispitanika kojima je dijagnoza ŠB-i postavljena prilikom akutne dekompenzacije glikemijske homeostaze varira od 8,8 % u našem istraživanju, 15 % u prethodno istaknutim istraživanjima u Španjolskoj i OHBP-u KB-e Sveti Duh pa sve do 24,5 % u studiji koju su proveli Chou i suradnici (21, 22, 26). Prevalencija pacijenata s nedijagnosticiranom šećernom bolešću vrlo je visoka na odjelima hitnog prijema. Tom problemu pokušale su doskočiti tzv. point-of-care (testiranje na mjestu pružanja skrbi) inicijative s nasumičnim mjerenjima GUP-i i HbA1c pacijentima na odjelima hitne medicinske službe. U jednom takvom istraživanju provedenom u Massachusettsu (SAD) opažene su

povišene vrijednosti HbA1c u 29 % ispitanika nakon čega je u njih indiciran OGTT (oralni glukoza tolerans test). Analizom rezultata OGTT-a u 72 % ispitanika utvrđen je ili predijabetes ili sam dijabetes. Ovakav vid oportunističkog probira, uz pojedine preinake, mogao bi imati veliku ulogu u što ranijem postavljanju dijagnoze ŠB-i te na samom koncu i pravodobnom početku liječenja (27).

U promatranom petogodišnjem periodu, najviše prijema u OHBP-u zbog epizoda hiperglikemijskih ili hipoglikemijskih komplikacija bilo je tijekom 2018. i 2019. godine (ukupno 58 %). Pojava novog, dotad nepoznatog SARS-CoV-2 (engl. *Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*), krajem 2019. godine, uvelike je utjecala na sve segmente ljudskog života te dovela do mnogih promjena u funkcioniranju i organizaciji zdravstvenog sustava kako u Hrvatskoj tako i u cijelom svijetu (28). Tijekom 2020. godine, obilježene pandemijom koronavirusa, bilježi se lagani pad prijema u hitnu medicinsku službu uslijed nastupa akutnih glikemijskih kriza. Nepoznanice i dileme povezane uz pojavu novog virusa, brza prilagodba i reorganizacija zdravstvene zaštite, postavljeni prioriteti pružanja skrbi, oklijevanje pacijenta vezano uz sam dolazak u bolnicu odnosno hitnu službu te njihovo učestalije oslanjanje na liječnike obiteljske medicine mogući su uzroci smanjenja dolazaka pacijenata u OHBP. Sve dosad navedeno govori u prilog tome da će se dalekosežne posljedice moći vidjeti i analizirati tek u narednim godinama (29).

Dijabetičari, posebice oni s lošom kontrolom glikemije, imaju povećanu sklonost ka obolijevanju od infekcija pa tako i od infekcije koronavirusom. Pravi uzrok tomu zasad nije poznat no čini se kako glavnu ulogu ima disregulacija imunološkog odgovora organizma uslijed stanja hiperglikemije (30, 31). Mnoštvo znanstvenih radova publiciranih tijekom 2020. i početkom 2021. godine, infekciju koronavirusom u osoba sa šećernom bolešću povezuje s povećanim rizikom za razvoj težih simptoma, ali i lošijom prognozom te ishodom same infekcije. Metaanaliza koja je obuhvatila 348 publikacija vezanih uz ishod COVID-19 bolesti navodi kako je vjerojatnost smrtnog ishoda uslijed infekcije novim koronavirusom 2 puta učestalija u osoba sa šećernom bolešću naspram onih bez dijabetesa u anamnezi (32, 33). Precipitirajući čimbenik nastupa akutnih komplikacija šećerne bolesti, DKA-e i HHS-a, može biti infekcija koronavirusom što dodatno smanjuje izgleda za pozitivan epilog (34). Bolesnici u kojih je hiperglikemija nastupila uslijed COVID 19 infekcije bili su pregledani te hospitalizirani na Klinici za infektologiju KBC-a Osijek. Navedeni bolesnici i podaci vezani uz njih nisu uključeni u naše istraživanje što također govori u prilog manjem broju pregleda na OHBP-u tijekom pandemijske 2020. godine. Aktualni naglasak znanstvene zajednice na borbu

s koronavirusom, svakodnevne nove spoznaje, efikasniji načini i prošireni okviri razmišljanja mogli bi poslužiti kao put do pozitivnih promjena i implementacije prikupljenog znanja u sam pristup te liječenje mnogih kroničnih bolesti pa tako i ŠB-i (29).

Hiperglikemija je učestala pojava na odjelima hitnog prijema, a sama njena klinička prezentacija oscilira od blagih simptoma poput poliurije te polidipsije pa sve do životno ugrožavajućih stanja među koje ubrajamo i akutne komplikacije ŠB-i (12).

Najviše vrijednosti GUP-a zabilježene su kod ispitanika s novootkrivenom ŠB-i što objašnjava činjenica da ti ispitanici nisu bili svjesni poremećaja metabolizma glukoze te oni za razliku od ispitanika s otprije dijagnosticiranom ŠBT1 ili ŠBT2 nisu uzimali antidijabetičke lijekove (26). Najniže pH vrijednosti imali su ispitanici sa ŠBT1 što je rezultat potpunog manjka inzulina koji vodi ka ketogenezi odnosno metaboličkoj acidozi i u većini slučajeva DKA-i .

Od ukupnog broja ispitanika, u njih 286 (90,3 %), uzrok prijema na hitnu službu bila je hiperglikemijska komplikacija. Identičan postotak hiperglikemijskih kriza zabilježen je na OHBP-u KB-e Sveti Duh dok su u studiji koju su proveli Sanz Almazan i sur. one prisutne u 72 % ispitanika (21, 22). SAD, u periodu od 2006. do 2011., bilježi pad broja prijema uslijed hipoglikemijske krize za 22%, a ukupna pojavnost hiperglikemijskih epizoda ostala je nepromijenjena s blagim porastom njihove prezentacije u žena te osoba starijih od 65 godina. Hiperglikemijske krize pretežno se manifestiraju od 18 do 44 godine života te je stoga upravo to ciljna dobna skupina za što češću evaluaciju glikemije i provedbu edukativnih programa (35).

Najučestalija glikemijska kriza, u oba spola, je neketonurična hiperglikemija, predominantno prisutna u ispitanika sa ŠBT2. Iako posljedica dugotrajne neregulirane hiperglikemije, dijabetičko stopalo najčešći je uzrok akutnih komplikacija šećerne bolesti u OHBP-u KBC-a Osijek i nalazimo ga u podlozi većine slučajeva neketonurične hiperglikemije (72,1 %). Prevalencija dijabetičkog stopala među oboljelima od šećerne bolesti vrlo je visoka, što predstavlja ogroman problem s medicinskog, ali i ekonomskog aspekta (36). Ulkusi dijabetičkog stopala, globalno gledano, prisutni su u 6,3 % osoba sa ŠB-i te su učestaliji, jednako rezultatima našeg istraživanja, u muškaraca te ispitanika sa ŠBT2, a njihovu pojavu podupire i starija životna doba te dugogodišnja hiperglikemija (37). Najčešća akutna komplikacija ulkusa dijabetičkog stopala je infekcija praćena stresnom hiperglikemijom uslijed koje nalazimo povišene razine GUP-a i rezistenciju perifernih tkiva na inzulini. No, inzulini ipak ima dovoljno kako bi spriječio ketogenezu te tako uslijed akutne epizode infekcije dijabetičkog ulkusa imamo pojavu već spomenute neketonurične hiperglikemije (38). Infekcija

nerijetko prelazi u celulitis, a izostanak adekvatnog liječenja prati daljnja progresija u nekrozu sve do amputacije, koja je prema istraživanjima ishod u 5-15 % slučajeva (39). U periodu od 2008. do 2018. u Osječko-baranjskoj županiji (KBC Osijek) izvedeno je više od 1500 amputacija donjih ekstremiteta uslijed komplikacija dijabetičkog stopala, a godišnja stopa oscilirala je od 4 do 7,8 amputacija na 1000 pacijenata po godini. Drastičan porast amputacija donjih ekstremiteta u KBC-u Osijek, od 76 %, zabilježen je u petogodišnjem razdoblju (od 2013. do 2018. godine) što predstavlja velik javnozdravstveni problem, a uvelike narušava kvalitetu života amputiranih osoba (40). Slična studija provedena u Njemačkoj također navodi porast amputacija donjih ekstremiteta od 25,4 % u razdoblju od 2005. do 2014. godine (41). Uzroci tog porasta nisu posve jasni no ukazuju na iznimnu važnost primarne prevencije odnosno edukacije pacijenata u svrhu samostalnog te ranog prepoznavanja nastupa komplikacija šećerne bolesti, nužnost provedbe periodičnih (godišnjih) pregleda stopala u dijabetičara i liječenja te pravilne higijene manjih rana kako bi se spriječio nastanak ulkusa i njegova daljnja progresija u ireverzibilne stadije te posljednje, ali možda i najvažnije, održavanje optimalnih glikemijskih vrijednosti. Unaprjeđenje interdisciplinarnog pristupa odnosno suradnje liječnika obiteljske medicine, endokrinologa te vaskularnog kirurga uvelike poboljšava sam ishod ulkusa dijabetičkog stopala te reducira stopu njegove pojavnosti i pratećih komplikacija (42).

Rizični čimbenici, koje je najčešće moguće spriječiti, potenciraju pojavu akutne dekompenzacije ŠB-i odnosno kliničku prezentaciju glikemijske krize. Najzastupljeniji precipitirajući faktori DKA-e među našim ispitanicima su neadekvatna terapija (57,1 %) i infekcija (32,1%) što se podudara s najčešćim uzrocima DKA-e u hitnoj službi KB-e Sveti Duh i hitnom internom prijemu KBC-a Split gdje su to infekcija (35,4 %, 32,93 %) te propuštena doza inzulina (29,3 %, 21,95 %) (22, 43). Oboljeli od dijabetesa skloni su infekcijama jer je sama šećerna bolest jedan od najčešćih predisponirajućih faktora za njihov nastanak. Posljedica je to disfunkcije imunološkog sustava izazvane hiperglikemijom te dodatnog urušavanja potaknutog pojavom metaboličke acidoze. Studija provedena u Kini također navodi infekciju kao najčešći uzrok DKA-e te HHS-a (70,3 %), u 17,7% ispitanika riječ je bilo o novodijagnosticiranom dijabetesu, dok je neadekvatno uzimanje lijekova bilo uzrokom dekompenzacije u 5,7 % ispitanika (44). U podlozi svih slučajeva HHS-a prezentiranih u OHBP-u KBC-a Osijek nalazimo sepsu. Iako mogući, ostali uzročni čimbenici HHS-a poput akutnog infarkta miokarda te cerebrovaskularnog inzulta, nisu zabilježeni. Predominantnost infekcije kao uzročnog čimbenika akutnih komplikacija šećerne bolesti ukazuje na važnost

postizanja i održavanja normoglikemije te pravovremenog i promptnog liječenja simptoma infekcija kako do dekompenzacije uopće ne bi došlo.

Analize karakteristika hipoglikemijskih kriza na hitnim prijemima u Portu (Portugal) i Londonu navode kako je manifestacija hipoglikemije učestalija u ispitanika sa ŠBT2, muškaraca i starijih od 65 godina te ispitanika na inzulinskoj terapiji dok se hipoglikemija u našem istraživanju češće prezentirala u ispitanika sa ŠBT1. Starija životna dob uz pridruženo bubrežno ili jetreno zatajenje te učestalu polifarmaciju prilikom čega dolazi do međusobne interakcije raznih lijekova i njihova utjecaja na metabolizam glukoze, potencira nastup hipoglikemijske epizode (45, 46).

Najučestalija neželjena nuspojava odnosno komplikacija uslijed primjene inzulina i hipoglikemijskih lijekova, posebice inzulinskih sekretagoga, je hipoglikemija. U 41,9 % ispitanika s hipoglikemijom, precipitirajući čimbenici niskih razina GUP-i bili su neadekvatna doza inzulina ili derivati sulfonilureje (najčešće glimepirid) dok pojava hipoglikemije uz novije hipoglikemike poput DPP-4 inhibitora, inhibitora SGLT-2 i agonista receptora za GLP-1 nije zabilježena. Metaanaliza Kamalinia i sur., a koja je obuhvatila i interpretirala rezultate 144 studije, dovela je do zaključka kako noviji oralni hipoglikemici, korišteni bilo kao monoterapija te dvostruka ili trostruka terapija, vrlo rijetko potenciraju epizodu hipoglikemije, a monoterapija metforminom ili njegova kombinacija s drugim lijekovima u usporedbi s placebom pokazuje blago povećan rizik za nastup hipoglikemije. No valja naglasiti kako i noviji hipoglikemici i metformin, trenutno zlatni standard u liječenju ŠBT2, ekstremno rijetko uzrokuju tešku hipoglikemiju (47).

Cilj primjene hipoglikemijskih lijekova je postizanje euglikemijskog stanja sa što manjom pojavnošću epizoda hipoglikemije. Prema podacima velike retrospektivne kohortne studije koja je obuhvatila više od 1,66 milijuna pacijenta sa ŠBT2 tijekom promatranog osmogodišnjeg razdoblja, bilježi se trend porasta primjene bigvanida (metformina), DPP-4 inhibitora te inzulina u regulaciji glikemije, a reducirana je primjena derivata sulfonilureje te tiazolidindiona (48). Među ispitanicima studije provedene na OHBP-u KB-e Sv. Duh također je zabilježena sve učestalija primjena DPP-4 inhibitora i metformina dok značajnijih promjena u primjeni derivata sulfonilureje te inzulinske terapije nema (22). Inzulin je terapija prvog izbora u bolesnika sa ŠBT1 i dopuna osnovnoj terapiji u bolesnika sa ŠBT2 u kojih dostatna regulacija glikemije nije ostvarena oralnim hipoglikemicima. U ovom istraživanju, značajno je češće prisutan kao aktualna terapija u ispitanika sa ŠBT1 i kliničkom slikom DKA-e što ukazuje na

potrebu pravodobne korekcije doze inzulina prilikom nastupa hiperglikemije uslijed akutne faze upalnog odgovora s obzirom na to da je infekcija najčešći precipitirajući faktor DKA-e. Bigvanide odnosno metformin, inicijalnu terapiju u bolesnika sa ŠBT2 prema svim relevantnim smjernicama, uzima 41,3 % ispitanika, većinom ispitanici sa ŠBT2 i kliničkom manifestacijom neketonurične hiperglikemije. Neredovita evaluacija terapije te kasno uključivanje lijekova druge linije kao konkomitantne terapije metforminu te izostanak pravodobnog uvođenja inzulina postojećim terapijskim protokolima vodi ka disglukemiji odnosno nastupu akutne komplikacije. Preparate sulfonilureje u stalnoj terapiji uzima 16,4 % ispitanika. Dostupnost novijih hipoglikemika potisnuli su preparate sulfonilureje, posebice zbog manjeg rizika od nastupa hipoglikemije, u drugi plan što je i vidljivo iz studije provedene u SAD-u gdje je smanjenje broja prijema na odjele hitne službe zbog hipoglikemijske epizode nakon 2009. godine uslijedilo upravo zbog tadašnje pojave novijih antidijabetičkih lijekova i sve rjeđe primjene derivata sulfonilureje (49). Od novih peroralnih antidijabetika, u naših ispitanika, najzastupljeniji su DPP-4 inhibitori (12 %). Prednosti primjene DPP-4 inhibitora su minimalan rizik od hipoglikemije, dobra podnošljivost te neutralan utjecaj na tjelesnu masu (50, 51). Dijagnostički izazov na odjelima hitnog prijema može predstavljati tkz. euglikemijska dijabetička ketoacidoza potencirana SGLT2 inhibitorima (52). Normalne ili blago povišene vrijednosti GUP-a uz laboratorijske parametre karakteristične za metaboličku acidozu te prisutnost prolongirane glukozurije, govore u prilog euglikemijskoj DKA-i (53). Pojava euglikemijske DKA-e češća je u oboljelih od ŠBT1 jer konkomitantnom primjenom SGLT2 inhibitora uz inzulin, osobe sa ŠBT1 mogu imati normalnu razinu glukoze te smanjiti svoju uobičajenu dozu inzulina i tako uzrokovati ketoacidozu. Iz tog razloga kontraindicirana je primjena SGLT2 inhibitora u pacijenata sa šećernom bolešću tip 1 (54).

Sigurniji profil primjene, minimalan rizik od hipoglikemija, učinak ovisan o glukozi, te kvalitetnija regulacija glikemije, izostanak interakcija s ostalim lijekovima, samo su neke od brojnih prednosti novijih oralnih hipoglikemika (DPP-4 inhibitora, agonista receptora za GLP-1 te SGLT2 inhibitora) u usporedbi s ostalim antidijabeticima na tržištu, posebice preparatima sulfonilureje. Noviji hipoglikemici, često nazivani i euglikemijski lijekovi, predstavljaju značajan napredak u liječenju ŠB-i te se smatra kako će njihova zastupljenost uvelike nadići, a vjerojatno i potpuno potisnuti primjenu preparata sulfonilureje, meglitinida te derivata D-fenilalanina (48, 55).

Nastup DKA-e u 92,3% ispitanika, najviše od svih akutnih komplikacija ŠB-i, rezultirao je hospitalizacijom. U periodu od 1998. do 2013., kohortno retrospektivno istraživanje u

Engleskoj, bilježi trend porasta hospitalizacija u ispitanika s DKA-om dok se sama duljina hospitalizacije smanjuje i kod ispitanika sa ŠBT1 i ŠBT2 (56). U studiji provedenoj u SAD-u, a koja je obuhvatila četrnaestogodišnje razdoblje, od 2000. do 2009. prisutan je godišnji pad u broju hospitalizacija od 1,1 % dok period od 2009. do 2014. bilježi porast hospitalizacija za 6,3 % godišnje (57). Preventivni programi, edukacija i veća angažiranost bolesnika, ali i njihovih obitelji te korištenje novih tehnologija za praćenje glikemije (već neko vrijeme dostupne inzulinske pumpe i noviteti poput kontinuiranog mjerenja glukoze u stvarnom vremenu) ključni su za smanjenje broja hospitalizacija.

Razlika u duljini hospitalizacije prisutna je s obzirom na vrstu glikemijske komplikacije pri čemu je najdulje vrijeme hospitalizacije zabilježeno u ispitanika s HHS-em, prosječnog trajanja 15 dana. U studiji provedenoj u Kolumbiji, prosječna duljina hospitalizacije uslijed kliničke manifestacije HHS-a iznosila je 8 dana (58). Odstupanja u primijenjenim definicijama pojedinih glikemijskih kriza te uključenim kriterijima za hospitalizaciju, ali i sama raspodjela obilježja te struktura ispitanika (razlika u dobi, prisutnim komorbiditetima, uzročnom čimbeniku) dovode do uočenih razlika u duljini hospitalizacije među istraživanjima (59).

Otpust kao ishod značajnije je prisutan u ispitanika s kliničkom slikom hipoglikemije (58,1 %). Istraživanje Zaccardia i sur., čija analiza obuhvaća hipoglikemijske epizode nastale u periodu od 2005. do 2014. godine u Engleskoj, navodi kako je 25 % prijema u hitnu službu nakon opservacije s terapijom rezultiralo otpustom unutar 24 sata, a trećina ispitanika hospitalizirana je u trajanju od 5 ili više dana (60). Visok postotak otpusta nakon inicijalne opservacije s terapijom u slučajevima hipoglikemije rezultat je njenog pravovremenog prepoznavanja i brzog oporavka općeg stanja pacijenta nakon primjene pripravaka glukoze.

U promatranom periodu, u OHBP-u KBC-a Osijek, nije zabilježen smrtni ishod uslijed nastupa navedenih glikemijskih kriza. Incidencija HHS-a u dijabetičara na hitnom prijemu općenito je niska (< 1 %) što korelira sa rezultatima našeg istraživanja (0,6 %) te rezultatima analize glikemijskih komplikacija u OHBP-u KB-e Sveti Duh gdje iznosi 0,8 % (22, 61). Usprkos niskoj incidenciji, u 5-20 % slučajeva HHS-a krajnji ishod je smrt (61). Do početka prošlog stoljeća, više od 90 % epizoda DKA-e imalo je negativan epilog, no sinteza i dostupnost inzulina doveli su do drastičnog smanjenja mortaliteta tijekom godina te on sada, pogotovo u razvijenim zemljama, ne prelazi 1 – 2 % (25, 30). Smrtni ishod uslijed nastupa DKA-e u KBC-u Split u periodu od 2013. do 2018. godine uočen je u 1,22 % ispitanika (43). S druge strane, slične studije provedene u SAD-u (Sjedinjene Američke Države) i Japanu su zabilježile nešto



viši mortalitet (3 % te 5,7 %) (62, 63). Uočene razlike u stopi smrtnosti među istraživanjima posljedica su ponajviše različitih karakteristika samih ispitanika uključenih u pojedinu studiju, odnosno strukture te veličine promatrane populacije.

Smrt uslijed DKA-e češće uzrokuje sam precipitirajući faktor nego hiperglikemijsko stanje i metabolička acidoza. Posljedično tomu, od iznimne je važnosti rano prepoznati i adekvatno liječiti etiološki čimbenik DKA-e jer to uvelike poboljšava ishod bolesnika te mogućnost prevencije ponovnog nastupa krize. Pojavu HHS-a vežemo uz stariju životnu dob, povećanu sklonost ka dehidraciji i komorbiditete što vodi ka višem mortalitetu u odnosu na DKA-u (7).

Trend kontinuiranog pada smrtnosti koji je prisutan u brojnim studijama, a što je potkrepljeno i izostankom smrtnog ishoda među ispitanicima u našoj studiji tijekom promatranog petogodišnjeg razdoblja, rezultat je podignute svijesti liječnika, ali i pravovremene edukacije samih pacijenata o akutnim glikemijskim komplikacijama te sve bolje adherencije prema propisanoj antidijabetičkoj terapiji (25, 30).

## 6. ZAKLJUČAK

Nakon provedenog istraživanja i ispitivanja karakteristika hiperglikemijskih i hipoglikemijskih kriza u OHBP-u KBC-a Osijek mogu se izvesti slijedeći zaključci:

- Najzastupljeniji tip šećerne bolesti (ŠB) među ispitanicima je ŠBT2. Najučestalija glikemijska kriza je neketonurična hiperglikemija, značajno više prisutna u ispitanika sa ŠBT2.
- S obzirom na tip šećerne bolesti i glikemijsku krizu, značajno su mlađi ispitanici sa ŠBT1 i dijabetičkom ketoacidozom (DKA), a značajno su stariji ispitanici sa ŠBT2 i kliničkom prezentacijom hiperglikemijskog hiperosmolarnog stanja (HHS). Akutne komplikacije šećerne bolesti očitovale su se 1,6 puta češće u muškaraca.
- Dijabetičko stopalo je značajno češće uzrok glikemijske krize u ispitanika sa ŠBT2, a neadekvatna terapija u ispitanika sa ŠBT1. Infekcija kao uzrok glikemijske komplikacije značajnije je prisutna kod ispitanika s DKA-om, sepsa kod HHS-a, a novootkrivena šećerna bolest kod ispitanika s ketonuričnom hiperglikemijom.
- Inzulin kao aktualna terapija, značajno je češća u ispitanika sa ŠBT1 i kliničkom manifestacijom DKA-e, a bigvanidi u ispitanika sa ŠBT2 i neketonuričnom hiperglikemijom dok su preparati sulfonilureje značajno češća aktualna terapija u ispitanika s hipoglikemijom u odnosu na ostale glikemijske komplikacije.
- Uočena je statistički značajna razlika u duljini hospitalizacije s obzirom na vrstu glikemijske komplikacije, pri čemu je najdulje vrijeme hospitalizacije kod HHS-a. Hospitalizacija je značajnije bila ishod u slučajevima DKA-e, a otpust u ispitanika sa hipoglikemijom. Najčešći ishod je opservacija s terapijom, značajnije češće kod ŠBT1 i novootkrivene ŠB-i, a opservacija bez terapije je učestalija u ispitanika sa ŠBT2. Nije uočen negativan ishod (smrt).

## 7. SAŽETAK

### AKUTNE KOMPLIKACIJE ŠEĆERNE BOLESTI U OBJEDINJENOM HITNOM PRIJEMU KLINIČKOG BOLNIČKOG CENTRA OSIJEK U PERIODU OD 2016. DO 2020. GODINE

**Cilj istraživanja:** ispitati karakteristike hiperglikemijskih i hipoglikemijskih kriza u hitnoj medicinskoj službi

**Nacrt studije:** presječna studija s povijesnim podacima

**Ispitanici i metode:** U istraživanje je uključeno 317 ispitanika koji su u periodu od 01.10.2016. do 21.12.2020. pregledani u OHBP-u KBC-a Osijek zbog hipoglikemije, hiperglikemije (ketonurične te neketonurične), dijabetičke ketoacidoze (DKA) te hiperglikemijskog hiperosmolarnog stanja (HHS). Analiza navedenih stanja provedena je iz dostupne medicinske dokumentacije (otpusna pisma ili povijest bolesti). Statistička obrada podataka realizirana je uz pomoć Hi-kvadratnog i Kruskal-Wallisovog testa.

**Rezultati:** Od 317 ispitanika, 142 (39,1 %) su žene, a njih 193 (60,9 %) su muškarci. Prosječna dob ispitanika je 65 godina. Dijagnozu šećerne bolesti tip 2 (ŠBT2) ima 261 (85,3 %) ispitanik. Hiperglikemijska kriza bila je uzrok prijema u 90,3 % ispitanika. Najučestalija glikemijska komplikacija u oba spola je neketonurična hiperglikemija (67,8 %). Inzulin, kao aktualnu terapiju uzima 176 (55,5 %) ispitanika, a 131 (41,3 %) uzima bigvanide. Dijabetičko stopalo je najčešći uzrok glikemijske krize u ispitanika sa ŠBT2 (60,5 %), a neadekvatna terapija u ispitanika sa ŠBT1 (60,7 %). DKA je najčešće rezultirala hospitalizacijom, a najdulje vrijeme hospitalizacije uočeno je kod HHS-a. Nije bilo smrtnog ishoda.

**Zaključak:** Akutne komplikacije ŠB-i učestalije su se manifestirale u muškaraca te ispitanika sa ŠBT2. Najzastupljenija glikemijska kriza je neketonurična hiperglikemija. Najčešći precipitirajući čimbenik akutne dekompenzacije u ispitanika sa ŠBT2 je dijabetičko stopalo, a u ispitanika sa ŠBT1 neadekvatna terapija.

**Ključne riječi:** akutne komplikacije, dijabetička ketoacidoza, hiperosmolarni hiperglikemijski sindrom, hipoglikemija, šećerna bolest

## 8. SUMMARY

### ACUTE COMPLICATIONS OF DIABETES IN THE EMERGENCY DEPARTMENT OF CLINICAL HOSPITAL CENTER OSIJEK IN THE PERIOD FROM 2016 TO 2020

**Objectives:** To assess the characteristics of hyperglycemic and hypoglycemic crises admitted in a hospital emergency department.

**Study Design:** Cross-sectional study with historical data.

**Participants and Methods:** A cross-sectional study was conducted among patients admitted to the emergency department of Clinical Hospital Center Osijek with hypoglycemia, hyperglycemia (ketonuric and nonketonuric), diabetic ketoacidosis (DKA) and hyperglycemic hyperosmolar state (HHS). The analysis was performed from available medical documentation (discharge letters or medical history). Statistical analysis was performed using a chi-square ( $\chi^2$ ) test and Kruskal–Wallis test.

**Results:** Of the 317 patients, 124 (39,1 %) were female and 193 (60,9 %) were male. The median age of study population was 65 years. Most patients (82,3 %) had type 2 diabetes mellitus (T2DM). Hyperglycemic crises was the cause of admission in 90,3 % patients. The most common glyceic complication is nonketonuric hyperglycemia (67,8 %). 176 (55,5 %) patients are taking insulin on a regular basis and 131 (41,3 %) patients are taking biguanides. The most common precipitating factors were diabetic foot in patients with T2DM (60,5 %) and inadequate therapy in patients with T1DM (60,7 %). Hospitalization was the most frequent in patients with DKA. Patients with HHS had longer mean hospital stay. There was no fatal outcome.

**Conclusion:** Acute complications of diabetes are more frequent in men and patients with type 2 diabetes mellitus. Most common glyceic crises is nonketonuric hyperglycemia. The most common cause of acute complications were diabetic foot in patients with T2DM and inadequate therapy in patients with T1DM.

**Keywords:** acute complications, diabetes mellitus, diabetic ketoacidosis, hyperosmolar hyperglycemic state, hypoglycemia

**9. LITERATURA:**

1. Schmidt AM. Highlighting Diabetes Mellitus: The Epidemic Continues. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018;38(1):e1–8.
2. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care.* 2020;43(Supl. 1):S14–31.
3. Harding JL, Pavkov ME, Magliano DJ, Shaw JE, Gregg EW. Global trends in diabetes complications: a review of current evidence. *Diabetologia.* 2019;62(1):3–16.
4. 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, 9. izdanje. *Diabetes Research and Clinical Practice.* 2019;157:107843.
5. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Nacionalni registar osoba sa šećernom bolešću CroDiab – Izvješće za 2020. godinu. Dostupno na adresi: <https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2021/05/Izvje%C5%A1%C4%87e-za-2020.-godinu.pdf>. Datum pristupa: 01.06.2021.
6. Stojanović M, Cvetanović G, Anđelković Apostolović M, Stojanović D, Rančić N. Impact of socio-demographic characteristics and long-term complications on quality of life in patients with diabetes mellitus. *Cent Eur J Public Health.* 2018;26(2):104–10.
7. Mihić D., Mirat J., Včev A. i sur. *Interna medicina.* 1. izd. Osijek: Medicinski fakultet Osijek; 2021.
8. Kalscheuer H, Serfling G, Schmid S, Lehnert H. [Diabetic emergencies : Hypoglycemia, ketoacidotic and hyperglycemic hyperosmolar nonketotic coma]. *Internist (Berl).* 2017;58(10):1020–8.
9. Tittel SR, Sondern KM, Weyer M, Poeplau T, Sauer BM, i sur. Multicentre analysis of hyperglycaemic hyperosmolar state and diabetic ketoacidosis in type 1 and type 2 diabetes. *Acta Diabetol.* 2020;57(10):1245–53.
10. Dhatariya KK, Glaser NS, Codner E, Umpierrez GE. Diabetic ketoacidosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2020;6(1):40.

11. Evans K. Diabetic ketoacidosis: update on management. *Clin Med.* 2019;19(5):396–8.
12. Umpierrez G, Korytkowski M. Diabetic emergencies - ketoacidosis, hyperglycaemic hyperosmolar state and hypoglycaemia. *Nat Rev Endocrinol.* 2016;12(4):222–32.
13. Gosmanov AR, Gosmanova EO, Kitabchi AE. Hyperglycemic Crises: Diabetic Ketoacidosis (DKA), And Hyperglycemic Hyperosmolar State (HHS). Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dhatariya K, i sur., urednici.[Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000.-2021. [Datum pristupa: 31.05.2021.]. Dostupno na adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279052/>.
14. Stoner GD. Hyperosmolar Hyperglycemic State. *Am Fam Physician.* 2017;96(11):729–36.
15. Mouri M, Badireddy M. Hyperglycemia. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. [Datum pristupa: 25.05.2021.]. Dostupno na adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430900/>.
16. Ghimire P, Dhamoon AS. Ketoacidosis. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. [Datum pristupa: 31.05.2021.]. Dostupno na adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534848/>.
17. Pratiwi C, Mokoagow MI, Made Kshanti IA, Soewondo P. The risk factors of inpatient hypoglycemia: A systematic review. *Heliyon.* 2020;6(5):e03913.
18. Mathew P, Thoppil D. Hypoglycemia. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. [Datum pristupa: 31.05.2021.]. Dostupno na adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534841/>.
19. Keller-Senn A, Lee G, Imhof L, Sturt J. Hypoglycaemia and brief interventions in the emergency department - A systematic review. *Int Emerg Nurs.* 2017;34:43–50.
20. Marušić M i sur. Uvod u znanstveni rad u medicini. 5. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2013.
21. Sanz-Almazán M, Montero-Carretero T, Sánchez-Ramón S, Jorge-Bravo MT, Crespo-Soto C. [Acute diabetic complications attended in a hospital emergency department: a descriptive analysis]. *Emergencias.* 2017;29(4):245–8.

22. Jurić I, Simić A, Neseck Adam V. Analiza akutnih komplikacija šećerne bolesti u hitnoj medicinskoj službi u razdoblju od 2010. do 2018. godine. *Acta Med Croatica* 2020;74(Supl. 1):51–5.
23. Peters SAE, Woodward M. Sex Differences in the Burden and Complications of Diabetes. *Curr Diab Rep.* 2018;18(6):33.
24. Raum E, Krämer HU, Rüter G, Rothenbacher D, Rosemann T, Szecsenyi J, i sur. Medication non-adherence and poor glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 2012;97(3):377–84.
25. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32(7):1335–43.
26. Chou W, Chung M, Wang H, Chen J, Chen W, Guo H, i sur. Clinical characteristics of hyperglycemic crises in patients without a history of diabetes. *J Diabetes Invest.* 2014;5(6):657–62.
27. Ginde AA, Cagliero E, Nathan DM, Camargo CA. Point-of-care glucose and hemoglobin A1c in emergency department patients without known diabetes: implications for opportunistic screening. *Acad Emerg Med.* 2008;15(12):1241–7.
28. Sifuentes-Rodríguez E, Palacios-Reyes D. COVID-19: The outbreak caused by a new coronavirus. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2020;77(2):47–53.
29. Wake DJ, Gibb FW, Kar P, Kennon B, Klonoff DC, Rayman G, i sur. Endocrinology in the time of COVID-19: Remodelling diabetes services and emerging innovation. *Eur J Endocrinol.* 2020;183(2):G67–77.
30. Chan KH, Thimmareddy D, Ramahi A, Atallah L, Baranetsky NG, Slim J. Clinical characteristics and outcome in patients with combined diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic state associated with COVID-19: A retrospective, hospital-based observational case series. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;166:108279.
31. Singh AK, Singh R. Hyperglycemia without diabetes and new-onset diabetes are both associated with poorer outcomes in COVID-19. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;167:108382.

32. Aggarwal G, Lippi G, Lavie CJ, Henry BM, Sanchis-Gomar F. Diabetes mellitus association with coronavirus disease 2019 (COVID-19) severity and mortality: A pooled analysis. *J Diabetes*. 2020;12(11):851–5.
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. Kim NY, Ha E, Moon JS, Lee YH, Choi EY. Acute Hyperglycemic Crises with Coronavirus Disease-19: Case Reports. *Diabetes Metab J*. 2020;44(2):349–53.
35. Wang J, Geiss LS, Williams DE, Gregg EW. Trends in Emergency Department Visit Rates for Hypoglycemia and Hyperglycemic Crisis among Adults with Diabetes, United States, 2006-2011. *PLoS One*. 2015;10(8):e0134917.
36. Brocco E, Ninkovic S, Marin M, Whisstock C, Bruseghin M, Boschetti G, i sur. Diabetic foot management: multidisciplinary approach for advanced lesion rescue. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2018;59(5):670–84.
37. Zhang P, Lu J, Jing Y, Tang S, Zhu D, Bi Y. Global epidemiology of diabetic foot ulceration: a systematic review and meta-analysis †. *Ann Med*. 2017;49(2):106–16.
38. Carro GV, Saurral R, Witman EL, Braver JD, David R, Alterini PA, i sur. [Diabetic foot attack. Pathophysiological description, clinical presentation, treatment and outcomes]. *Medicina (B Aires)*. 2020;80(5):523–30.
39. Pitocco D, Spanu T, Di Leo M, Vitiello R, Rizzi A, Tartaglione L, i sur. Diabetic foot infections: a comprehensive overview. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019;23(2 Supl.):26–37.
40. Canecki- Varžić S, Prpić- Križevac I. Incidence of lower limb amputation in diabetic patients between 2010 and 2018 in Osijek-Baranja County. *Cardiologia Croatica*. 2019;14(9–10):243–243.
41. Kröger K, Berg C, Santosa F, Malyar N, Reinecke H. Lower Limb Amputation in Germany. *Dtsch Arztebl Int*. 2017;114(7):130–6.



42. Selvarajah D, Kar D, Khunti K, Davies MJ, Scott AR, Walker J, i sur. Diabetic peripheral neuropathy: advances in diagnosis and strategies for screening and early intervention. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(12):938–48.
43. Čolić A. Kliničke karakteristike bolesnika s dijabetičkom ketoacidozom hospitaliziranih u KBC-u Split u razdoblju od 2013. do 2018. [Diplomski rad]. Split: Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet Split; 2020. [Datum pristupa: 31.05.2021.]. Dostupno na adresi: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:333994>.
44. Wu X-Y, She D-M, Wang F, Guo G, Li R, Fang P, i sur. Clinical profiles, outcomes and risk factors among type 2 diabetic inpatients with diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state: a hospital-based analysis over a 6-year period. *BMC Endocr Disord.* 2020;20(1):182.
45. Esteves C, Neves C, Sá JJ, Carvalho D. Severe hypoglycaemia in diabetic patients in Pre-hospital and Emergency Department care: a cross-sectional survey. *BMC Res Notes.* 2018;11(1):249.
46. Keller-Senn A, Lee G, Imhof L, Sturt J. Characteristics of patients treated for severe hypoglycaemia in emergency care settings - Analysis of routinely collected data. *Int Emerg Nurs.* 2019;43:74–8.
47. Kamalinia S, Josse RG, Donio PJ, Leduc L, Shah BR, Tobe SW. Risk of any hypoglycaemia with newer antihyperglycaemic agents in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Endocrinol Diabetes Metab.* 2020;3(1):e00100.
48. Lipska KJ, Yao X, Herrin J, McCoy RG, Ross JS, Steinman MA, i sur. Trends in Drug Utilization, Glycemic Control, and Rates of Severe Hypoglycemia, 2006-2013. *Diabetes Care.* 2017;40(4):468–75.
49. Wang J, Geiss LS, Williams DE, Gregg EW. Trends in Emergency Department Visit Rates for Hypoglycemia and Hyperglycemic Crisis among Adults with Diabetes, United States, 2006-2011. *PLoS One.* 2015;10(8):e0134917.
50. Gilbert MP, Pratley RE. GLP-1 Analogs and DPP-4 Inhibitors in Type 2 Diabetes Therapy: Review of Head-to-Head Clinical Trials. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:178.

51. Gallwitz B. Clinical Use of DPP-4 Inhibitors. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:389.
52. Diaz-Ramos A, Eilbert W, Marquez D. Euglycemic diabetic ketoacidosis associated with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor use: a case report and review of the literature. *Int J Emerg Med*. 2019;12(1):27.
53. Burke KR, Schumacher CA, Harpe SE. SGLT2 Inhibitors: A Systematic Review of Diabetic Ketoacidosis and Related Risk Factors in the Primary Literature. *Pharmacotherapy*. 2017;37(2):187–94.
54. Katzung, BG. *Temeljna i klinička farmakologija*. 14. izd. Trkulja V, Klarica M, Šalković-Petrišić M, urednici. Zagreb: Medicinska naklada; 2020.
55. Tang Y, Liu J, Hannachi H, Engel SS, Ganz ML, Rajpathak S. Retrospective Cohort Analysis of the Reduced Burden of Hypoglycemia Associated with Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor Use in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Ther*. 2018;9(6):2259–70.
56. Zhong VW, Juhaeri J, Mayer-Davis EJ. Trends in Hospital Admission for Diabetic Ketoacidosis in Adults With Type 1 and Type 2 Diabetes in England, 1998-2013: A Retrospective Cohort Study. *Diabetes Care*. 2018;41(9):1870–7.
57. Benoit SR, Zhang Y, Geiss LS, Gregg EW, Albright A. Trends in Diabetic Ketoacidosis Hospitalizations and In-Hospital Mortality - United States, 2000-2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018;67(12):362–5.
58. Builes-Montaña CE, Chavarriaga A, Ballesteros L, Muñoz M, Medina S, Donado-Gomez JH, i sur. Characteristics of hyperglycemic crises in an adult population in a teaching hospital in Colombia. *J Diabetes Metab Disord*. 2018;17(2):143–8.
59. Fadini GP, de Kreutzenberg SV, Rigato M, Brocco S, Marchesan M, Tiengo A, i sur. Characteristics and outcomes of the hyperglycemic hyperosmolar non-ketotic syndrome in a cohort of 51 consecutive cases at a single center. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011;94(2):172–9.
60. Zaccardi F, Davies MJ, Dhalwani NN, Webb DR, Housley G, Shaw D, i sur. Trends in hospital admissions for hypoglycaemia in England: a retrospective, observational study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(8):677–85.

61. Pasquel FJ, Umpierrez GE. Hyperosmolar hyperglycemic state: a historic review of the clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Diabetes Care*. 2014;37(11):3124–31.
62. Nishikawa T, Kinoshita H, Ono K, Kodama-Hashimoto S, Kobayashi Y, Nakamura T, i sur. Clinical profiles of hyperglycemic crises: A single-center retrospective study from Japan. *J Diabetes Investig*. 2020. Datum pristupa: 31.05.2021. Dostupno na adresi: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jdi.13475>.
63. Benoit SR, Zhang Y, Geiss LS, Gregg EW, Albright A. Trends in Diabetic Ketoacidosis Hospitalizations and In-Hospital Mortality - United States, 2000-2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018;67(12):362–5.

## 10. ŽIVOTOPIS

Ime i prezime: Mihaela Zlosa

Datum i mjesto rođenja: 11. rujna 1996., Našice

Adresa: Matije Gupca 61, 31513 Donja Motičina

Kontakt: 091 951 9263

E-mail adresa: mihaelazlosa@gmail.com

Obrazovanje:

- 2015. – 2021. Medicinski fakultet Osijek, Sveučilišni integrirani preddiplomski i diplomski studij medicine
- 2011. – 2015. Srednja škola Isidora Kršnjavoga, Našice – Opća gimnazija
- 2003. – 2011. Osnovna škola Vladimira Nazora, Feričanci