

DIJABETESNA KETOACIDOZA – NAŠA ISKUSTVA

Jelena Miolski^{1,2}, Maja Ješić^{3,4}, Smiljka Kovačević^{2,4}, Jelena Blagojević⁴, Vera Zdravković^{3,4}

¹Opšta bolnica „Stefan Visoki“, Odeljenje pedijatrije sa neonatologijom, Smederevska Palanka

²Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Beograd

³Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Katedra za pedijatriju, Beograd

⁴Univerzitetska dečija klinika, Odeljenje endokrinologije, Beograd

DIABETIC KETOACIDOSIS – OUR EXPERIENCES

Jelena Miolski^{1,2}, Maja Jesic^{3,4}, Smiljka Kovacevic^{2,4}, Jelena Blagojevic⁴, Vera Zdravkovic^{3,4}

¹General Hospital "Stefan Visoki", Department of Pediatrics with Neonatology, Smederevska Palanka, Serbia

²University of Belgrade, Faculty of Medicine, Belgrade, Serbia

³University of Belgrade, Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Belgrade, Serbia

⁴University Children's Clinic, Department of Endocrinology, Belgrade, Serbia

SAŽETAK

Dijabetesna ketoacidoza je akutna komplikacija kod dece obolele od dijabetesa melitusa tip 1. Definiše se kao vrednost šećera > 11 mmol/l, pH < 7,3, HCO₃⁻ ≤ 15 mmol/l, uz ketonemiju ili ketonuriju. Na osnovu vrednosti pH i bikarbonata u serumu deli se na blagu, umerenu i tešku. Manifestuje se ubrzanim disanjem, bolovima u stomaku, mučninom, povraćanjem, izmenjenim stanjem svesti. Rano prepoznavanje simptoma sprečava mogućnost nastajanja ozbiljnih komplikacija. Lečenje obuhvata nadoknadu tečnosti, korekciju dehidracije, terapiju insulinom, nadoknadu elektrolita, korekciju glukoze. U ovom radu prikazani su pacijenti ženskog pola, uzrasta od 2,5 do 15,3 godine sa različitim simptomatologijom. Klinički nalazi i rezultati laboratorijskih pretraga ukazivali su na dijabetesnu ketoacidozu. Nakon započinjanja urgentne terapije upućeni su u jedinice intenzivne nege tercijarnih centara, gde je zaključeno da je posledica nastalog stanja novootkriveni dijabetes melitus tip 1. Ovakvi pacijenti zahtevaju rano prepoznavanje simptoma, urgentno zbrinjavanje i tretman u jedinicama intenzivne nege kako bi se sprečile moguće komplikacije.

Cljučne reči: dete; dijabetes melitus, tip 1; dijabetesna ketoacidoza.

UVOD

Dijabetesna ketoacidoza (DKA) jeste urgentno stanje koje se javlja kao akutna komplikacija kod dece obolele od dijabetesa melitusa (DM) tip 1 (1). Međunarodno udruženje za pedijatrijski i adolescentni dijabetes (ISPAD) definiše DKA kao stanje u kojem je glukoza u krvi > 11 mmol/l (200 mg/dl), pH venske krvi < 7,3 ili vrednost bikarbonata u serumu ≤ 15 mmol/l, uz prisustvo ketonemije (nivo β-hidroksibutirata u krvi ≥ 3 mmol/l) ili ketonurije (2). Prema stepenu acidoze, podela DKA izvršena je na osnovu vrednosti pH venske krvi i nivoa bikarbonata u serumu na: a) blagu: pH < 7,3, bikarbonati < 15 mmol/l; b) umerenu: pH < 7,2, bikarbonati < 10 mmol/l; c) tešku: pH < 7,1, bikarbonati < 5 mmol/l (2). Patofiziološki mehanizmi nastanka DKA obuhvataju deficit nivoa insulina i povećanja nivoa hormona kao što

ABSTRACT

Diabetic ketoacidosis is an acute complication in children with type 1 diabetes mellitus. It is diagnosed if the sugar value is > 11 mmol / l, pH <7.3, HCO₃⁻ ≤ 15 mmol / l, with ketonemia or ketonuria. Based on serum pH and bicarbonate values it could be mild, moderate, and severe. It is manifested by rapid breathing, abdominal pain, nausea, vomiting, altered state of consciousness. Early recognition of symptoms prevents the possibility of serious complications. Treatment includes fluid replacement, rehydration, insulin therapy, electrolyte replacement, glucose correction. This paper presents female patients, aged 2.5 to 15.3 years, with different symptoms. Clinical findings and laboratory test results indicated diabetic ketoacidosis. After starting urgent therapy, they were referred to intensive care units in tertiary centers, where it was concluded that the resulting condition was a newly-diagnosed type 1 diabetes mellitus. Such patients require early recognition of symptoms, urgent care, and treatment in intensive care units, in order to prevent possible complications.

Key words: child; diabetes mellitus, type 1; diabetic ketoacidosis.

su kortizol, kateholamin, glukagon i hormon rasta. Aktiviraju se procesi lipolize, ketogeneze, glukoneogeneze, koji dovode do hiperglikemije i povećanja nivoa glukoze u vanćelijskoj tečnosti i urinu, uzrokujući mnogobrojne kliničke manifestacije (3).

Kliničke manifestacije DKA obuhvataju: ubrzano disanje, duboko Kusmaulovo disanje, naglo nastale bolove u stomaku koji mogu imitirati akutni abdomen, mučninu, povraćanje, izmenjeno stanje svesti od pospanosti do kome (2). U diferencijalnoj dijagnozi DKA, koja može odložiti adekvatno urgentno zbrinjavanje i lečenje pacijenata, spadaju: akutni abdomen, urinarne infekcije, febrilnosti, respiratorne infekcije (3). Lečenje DKA podrazumeva nadoknadu tečnosti i korekciju dehidracije, terapiju insulinom, nadoknadu elektrolita uz postepenu korekciju hiperosmolalnosti i vrednosti glukoze u krvi. Optimalna i adekvatna terapija sprečava mogućnost

pojave komplikacija i morbiditeta (4). Preporuke su da se lečenje sprovodi u referentnim centrima s ranijim iskustvima u lečenju dece sa DKA. U njima se na adekvatan način mogu pratiti vitalni znaci pacijenata, laboratorijski parametri kao i neurološke i druge moguće komplikacije (2).

PRIKAZI SLUČAJEVA

Predstavljamo pacijente sa DKA kod novootkrivenog DM tip 1 (NT1DM) pregledane u periodu 2016–2021. godine na Odeljenju pedijatrije Opšte bolnice „Stefan Visoki“ u Smederevskoj Palanci. Uvidom u medicinsku dokumentaciju dobijeni su podaci za period 2016–2019. godine, za ukupno četiri pacijenta, dok u periodu od januara 2020. do marta 2021. godine nije bilo pacijenata sa dijagnozom DKA. Prikazane su demografske, kliničke i laboratorijske karakteristike pacijenata (tabela 1). Pacijenti su ženskog pola, uzrasta od 2,5 do 15,3 godine sa simptomima prisutnim do desetak dana pre pregleda lekara. Pacijenti mlađeg uzrasta su prijavljivali pospanost, poliuriju, enurezu i gubitak telesne mase (TM), a pacijenti starijeg uzrasta su se žalili na mučninu, bolove u stomaku, povraćanje i polidipsiju. U kliničkom nalazu preovladavala je dehidriranost težeg i umerenog stepena, uz palpatornu osetljivost abdomena i tahipneu. Osim prvog slučaja, koji je po pregledu nadležnog pedijatra upućen u bolnicu, kod ostalih se u zavisnosti od prijavljenih simptoma kasnilo s postavljanjem dijagnoze, čime im je znatno pogoršano opšte stanje. Drugi slučaj je

zbog pospanosti i somnolentnosti upućen neurologu. Treći slučaj je zbog akutnih bolova u stomaku upućen hirurgu. Četvrti slučaj je romska devojčica od 15 godina, koja je prvobitno upućena ginekologu radi isključenja eventualne trudnoće, a zatim i hirurgu zbog sumnje na akutni abdomen. Pacijentima je po pregledu pedijatra, a nakon hitne laboratorijske obrade, započeta terapija brze *intravenske* infuzije izotopnog rastvora 0,9% NaCl 15 ml/kg TM u prvom i 8 ml/kg TM u drugom satu, uz insulin u dozi od 0,05 IJ/kg TM. Po uspostavljanju diureze, pristupilo se korekciji i nadoknadi kalijuma sa 7,45% KCl rastvorom u *intravenskoj* infuziji u količini 20–40 mmol/l. Praćeni su vitalni parametri (puls, respiracije, saturacija na sobnom vazduhu, diureza) uz stanje svesti. Po dobijanju rezultata laboratorijskih analiza upućeni su u ustanove tercijarnog tipa i jedinice intenzivne nege, gde je nastavljeno lečenje. U daljoj dijagnostici zaključeno je da je DKA nastala kao posledica NT1DM.

DISKUSIJA

Učestalost DKA kod dece sa NT1DM različita je u različitim zemljama. Geografska širina i indeks humanog razvoja značajno utiču na stopu DKA koja se kreće od 14% u Danskoj do 80% u Saudijskoj Arabiji (5). Istraživanje iz 13 zemalja u periodu 2006–2016. godine ukazuju na to da je najmanja prevalencija zabeležena u Švedskoj i Danskoj, a najveća u Luksemburgu i Italiji. Povećavala se u SAD, Nemačkoj i Australiji, a u Italiji se zbog dodatne edukacije i kampanje beležio njen pad.

Tabela 1. Prikaz pacijenata sa DKA.

Pacijent	Uzrast (godine)	Pol	Subjektivne tegobe	Klinički nalaz	Glukoza (mmol/l)	pH	HCO ₃ ⁻ (mmol)	Urin (aceton / šećer)	DKA	Prethodni specijalistički pregled
1	2,4	ž	Pospanost, neraspoloženje, poliurija, enureza, polidipsija	Laka dehidracija, kožne promene potkolenica	44,3	7,19	7,0	Nije mokrila	U	Pedijatar u DZ
2	8,3	ž	Pospanost, slabiji apetit, polidipsija, enureza, gubitak TM	Umerena dehidracija, bleđa boja kože, slabije razvijeno PMT	48,8	7,12	6,0	+++ / +++ +	U	Neurolog (epileptički napad)
3	10,6	ž	Malaksalost, slabost, poliurija, gubitak TM, polidipsija	Osetljivost abdomena na palpaciju	36,1	7,22	9,0	+++ / +++	U	Hirurg (akutni apendicitis)
4	15,3	ž	Povraćanje, bolovi u stomaku	Dehidracija, tahipneja, osetljivost abdomena na palpaciju	23,1	6,99	2,8	+++ / +++ +	T	Ginekolog (trudnoća), hirurg (akutni abdomen)

Ž – ženski pol; DZ – dom zdravlja; TM – telesna masa; PMT – potkožno masno tkivo; U – umerena; T – teška

Najveći rizik od DKA imaju deca iz manjinskih etičkih grupa, predškolci i adolescenti (6). Istraživanja u Srbiji 2007–2017. godine ukazuju na prevalenciju DKA 35,1%, što nas svrstava među zemlje sa visokom prevalencijom. Najveća učestalost je kod predškolaca – 47,2% (7). Zabeležen je porast od 2,2% godišnje, pri čemu je povećana incidencija i teška DKA najznačajnija kod najmlađeg uzrasta (8).

Među našim pacijentima teži oblik DKA imala je devojčica od 15 godina, dok su mlađi imali umerenu DKA. Španski autori ukazali su na veću učestalost DKA kod mlađe dece, što je povezano s lošijim razvojem bolesti (9). Slično našim pacijentima, ispitivanja u Nemačkoj beleže značajan porast teške i umerene DKA. Savetuju se edukacije koje bi koristile lekarima opšte prakse i pedijatrima u zbrinjavanju i ranom prepoznavanju takvih pacijenata (10). Incidencija je veća kod mlađe dece sa NT1DM, dok je nakon dijagnoze DM rizik za DKA veći kod starije dece i adolescentkinja, na šta ukazuju kanadska istraživanja (11). Za razliku od naše ustanove, gde u pandemijskom periodu nije bilo pacijenta sa DKA, u australijskom tercijskom centru zabeležen je porast učestalosti teške DKA tokom pandemijskog perioda u odnosu na prepandemijski period (12). Porast učestalosti DKA je zabeležen i u ispitivanju koje je sprovodio ISPAD među dečijim endokrinolozima iz 215 centara za dijabetes i 75 zemalja (13).

Među simptomima pacijenata lečenih u jedinicama intenzivne nege, slično našim pacijentima, pominju se polidipsija, poliurija, povraćanje, gubitak telesne mase, akutni bolovi u stomaku, slabost, glavobolja, koji do konačne dijagnoze obično traju oko desetak dana (14). Hrvatski autori navode dehidraciju i smanjen nivo svesti, dok kanadski noćno mokrenje u krevetu, neurološke simptome i povraćanje (15–16). Oni izveštavaju da su u DKA kod NT1DM deca uglavnom posetila lekara u nedeljama pre dijagnoze, što nije bio slučaj s našim pacijentima (16). Teži oblici DKA su u grupi mlađih od 5 godina, koji imaju i duži latentni period sa tipičnim simptomima DM tip 1 (17).

Kao faktori rizika za nastajanje DKA navode se uzrast ispod dve godine, nizak indeks telesne mase, izostanak adekvatne dijagnoze prilikom posete lekara, pripadnost manjinskim etničkim grupacijama (kao što je bila naša pacijentkinja), kašnjenje u započinjanju lečenja. Faktori koji mogu uticati na ranije postavljanje dijagnoze i izbegavanje nastanka DKA kod NT1DM, mogu biti rođaci sa DM tip 1, roditelji sa višim nivoom obrazovanja, regije sa većom učestalošću DM tip 1 (14). Poljski autori kao faktore rizika navode decu mlađu od pet godina, ali i decu 10–12 godina, kojima treba povećati svest o simptomima DKA (18). Porodična anamneza za DM tip 1 među našim pacijentima bila je negativna, ali je u pojedinim istraživanjima zajedno sa uzrastom, polom i trajanjem

simptoma označena kao značajan faktor smanjene učestalosti DKA (19).

Cerebralni edem i neurološke sekvele najčešći su razlog visokih stopa mortaliteta i morbiditeta u DKA, zbog čega su praćeni vitalni parametri naših pacijenata i stanje svesti (14). Opisan je slučaj adolescenta sa DKA, hiperkalijemijom i komplikacijom srčanog ritma (ventrikularna tahikardija). Skrenuta je pažnja kliničarima da se kod DKA prati srčana radnja (20). Na značaj ultrasonografije i kompjuterizovane tomografije kod održavanja abdominalnog bola i nakon korekcije acidoze kod DKA ukazuje i slučaj dečaka sa DKA, abdominalnim bolom i ileo-ilealnom invaginacijom (21). Deca sa DKA kod NT1DM zahtevaju adekvatno zbrinjavanje i tretman u jedinicama intenzivne nege kako bi se sprečile moguće komplikacije (15).

U prepoznavanju znakova koji prethode DM tip 1 i DKA značajnu ulogu mogu imati roditelji ukoliko su adekvatno edukovani. Takođe, bitno je da i lekari različitih specijalnosti poznaju osnovne simptome i kliničke znakove DKA kako bi deca u adekvatnom vremenu bila upućena pedijatrima i urgentno zbrinuta. Brza dijagnoza i rano prepoznavanje DKA vodi ka boljem uspehu lečenja, što ova deca svakako zaslužuju.

SKRAĆENICE:

DM tip 1 – dijabetes melitus tip 1

DKA – dijabetesna ketoacidoza

ISPAD – International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (Međunarodno udruženje za pedijatrijski i adolescentni dijabetes)

NT1DM – novodijagnostikovani dijabetes melitus tip 1

pH – *potentia hydrogenii*, koncentracija vodonikovih jona u rastvoru

TM – telesna masa

SAD – Sjedinjene Američke Države

LITERATURA

1. Guidelines Update Team (UK). Evidence reviews for fluid therapy for the management of diabetic ketoacidosis: diabetes (type 1 and type 2) in children and young people: diagnosis and management. London: National Institute for Health and Care Excellence, 2020.
2. Wolfsdorf JI, Glaser N, Agus M, et al. ISPAD Clinical practice consensus guidelines 2018: diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes* 2018; 19: 155–77.
3. McGregor S, Metzger DL, Amed S, Goldman RD. Fluid management in children with diabetic ketoacidosis. *Can Fam Physician* 2020; 66: 817–9.

4. Dhataria KK, Glaser NS, Codner E, Umpierrez GE. Diabetic ketoacidosis. *Nat Rev Dis Primers* 2020; 6: 40
5. Große J, Hornstein H, Manuwald U, Kugler J, Glauche I, Rothe U. Incidence of diabetic ketoacidosis of new-onset type 1 diabetes in children and adolescents in different countries correlates with human development index (HDI): an updated systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Horm Metab Res* 2018; 50: 209–22.
6. Cherubini V, Grimsmann JM, Akesson K, et al. Temporal trends in diabetic ketoacidosis at diagnosis of paediatric type 1 diabetes between 2006 and 2016: results from 13 countries in three continents. *Diabetologia* 2020; 63: 1530–41.
7. Vukovic R, Jesic MD, Vorgucin I, et al. First report on the nationwide incidence of type 1 diabetes and ketoacidosis at onset in children in Serbia: a multicenter study. *Eur J Pediatr* 2018; 177: 1155–62.
8. Stankovic S, Vukovic R, Vorgucin I, et al. First report on the nationwide prevalence of paediatric type 1 diabetes in Serbia and temporal trends of diabetes ketoacidosis at diagnosis—a multicentre study. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2020; 34: 225–9.
9. Martínez E, Portillo N, Lizarralde E, et al. For Debate: Paediatric T1DM: DKA is still a problem. *Pediatr Endocrinol Rev* 2018; 16: 233–9.
10. Manuwald U, Schoffer O, Hegewald J, et al. Ketoacidosis at onset of type 1 diabetes in children up to 14 years of age and the changes over a period of 18 years in Saxony, Eastern-Germany: a population based register study. *PLoS One* 2019; 14: e0218807.
11. Kao KT, Islam N, Fox DA, Amed S. Incidence trends of diabetic ketoacidosis in children and adolescents with type 1 diabetes in British Columbia, Canada. *J Pediatr* 2020; 221: 165–73. e2.
12. Lawrence C, Seckold R, Smart C, et al. Increased paediatric presentations of severe diabetic ketoacidosis in an Australian tertiary centre during the COVID-19 pandemic. *Diabet Med* 2021; 38: e14417.
13. Elbarbary NS, Dos Santos TJ, de Beaufort C, Agwu JC, Calliari LE, Scaramuzza AE. COVID-19 outbreak and pediatric diabetes: perceptions of health care professionals worldwide. *Pediatr Diabetes* 2020; 21: 1083–92.
14. Del Pozo P, Aránguiz D, Córdova G, et al. Clinical profile of children with diabetic ketoacidosis in fifteen years of management in a critical care unit. *Rev Chil Pediatr* 2018; 89: 491–8. (in English, Spanish).
15. Burcul I, Arambasic N, Polic B, et al. Characteristics of children with diabetic ketoacidosis treated in pediatric intensive care unit: two-center cross-sectional study in Croatia. *Medicina (Kaunas)* 2019; 55: 362.
16. Jackman J, Chafe R, Albrechtsons D, et al. Delayed diagnosis and issues with pump usage are the leading causes of diabetic ketoacidosis in children with diabetes living in Newfoundland and Labrador, Canada. *BMC Res Notes* 2015; 8: 158.
17. Iovane B, Cangelosi AM, Bonaccini I, et al. Diabetic ketoacidosis at the onset of type 1 diabetes in young children Is it time to launch a tailored campaign for DKA prevention in children <5 years? *Acta Biomed* 2018; 89: 67–71.
18. Szypowska A, Dzygało K, Wysocka-Mincewicz M, et al. High incidence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes among Polish children aged 10–12 and under 5 years of age: a multicenter study. *Pediatr Diabetes* 2017; 18: 722–8.
19. Choleau C, Maitre J, Filipovic Pierucci A, et al; AJD Study Group. Ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes in French children and adolescents. *Diabetes Metab* 2014; 40: 137–42.
20. Bergmann KR, Whitcomb V. Ventricular tachycardia in an adolescent with severe diabetic ketoacidosis. *Am J Emerg Med* 2021; 45: 683. e1-683. e3.
21. Shah N, Khadilkar V, Khadilkar A, Jahagirdar R. Intussusception as a rare clinical presentation of a child with type 1 diabetes and diabetic ketoacidosis. *BMJ Case Rep* 2020; 13: e237229.