

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Ivan Kruljac**

**Hiperglikemijske krize u bolesnika sa  
šećernom bolešću u Republici Hrvatskoj**

**DISERTACIJA**



**ZAGREB, 2016.**

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Ivan Kruljac**

**Hiperglikemijske krize u bolesnika sa  
šećernom bolešću u Republici Hrvatskoj**

**DISERTACIJA**

**ZAGREB, 2016.**

Disertacija je izrađena na Klinici za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice, Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Voditelj rada: Prof.dr.sc. Milan Vrkljan, dr.med, subspecijalist endokrinologije i dijabetologije

## **ZAHVALE**

Zahvaljujem se svom mentoru Profesoru Milanu Vrkljanu na znanstvenoj, stručnoj i financijskoj pomoći.

Zahvaljujem se dr. Miroslavu Čačiću i studentici Petri Čačić, koji su marljivo analizirali povijesti bolesti i precizno unosili podatke; dr. Vedranu Ostojiću na eksportiranju podataka iz bolničkog informatičkog sustava (SPP); Docentu Mariju Štefanoviću na spajanju više baza podataka u jednu, na kojoj su potom učinjene sve analize.

Također se zahvaljujem svim djelatnicima Zavoda za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma „Mladen Sekso“ te Klinike za unutarnje bolesti na dosadašnjoj suradnji.

Zahvaljujem se na strpljenju svoj supruzi Barbari te kćerima Rajni i Bruni, koji svemu daju smisao.

1. UVOD I SVRHA RADA .....	1
1.1. Epidemiologija šećerna bolest.....	1
1.2. Tipovi i patogenezna šećerne bolesti.....	1
1.3. Šećerna bolest tip 1 .....	2
1.3.1. Protutjela kao osnova za dijagnozu šećerne bolesti .....	2
1.3.2. Dijabetička ketoacidoza kao klasifikacijski parametar .....	3
1.4. Šećerna bolest tip 2 .....	4
1.5. Akutne hiperglikemijske komplikacije šećerne bolesti .....	6
1.5.1. Dijabetički hiperosmolarni sindrom .....	6
1.5.2. Dijabetička ketoacidoza .....	6
1.5.2.1. Dijabetička ketoacidoza u ŠBT1 .....	6
1.5.2.2. Metabolizam ketonskih tijela .....	9
1.5.2.3. Mehanizam nastanka dijabetičke ketoacidoze u šećernoj bolesti tip 2 .....	11
1.6. Ketozi-sklona šećerna bolest tip 2 .....	13
1.6.1. Prevalencija i kliničke karakteristike .....	13
1.6.2. Klasifikacija ketozi-sklonog tipa 2 šećerne bolesti .....	14
1.6.3. Precipitirajući faktori razvoja DKA u KS-ŠBT2 .....	17
1.6.4. Ketoza bez acidoze kao podskupina KS-ŠBT2 .....	17
2. HIPOTEZA .....	19
2.1. Obrazloženje hipoteze .....	19
3. CILJEVI .....	20
4. MATERIJALI I METODE .....	21
4.1. Ispitanici .....	21
4.2. Analizirani parametri .....	22
4.3. Izračun incidencije .....	24
4.4. Izračun smrtnosti .....	25
4.5. Laboratorijske metode .....	25

4.6.	Protokol istraživanja .....	26
4.7.	Statistička analiza .....	29
4.8.	Etička načela .....	29
5.	REZULTATI .....	31
5.1.	Karakteristike ispitivane populacije .....	31
5.2.	Karakteristike bolesnika s nepotpunim podacima .....	37
5.3.	Isključni kriteriji .....	39
5.4.	Karakteristike bolesnika s ŠBT1 i ŠBT2 .....	39
5.5.	Incidencija DK, DKA i DHS .....	44
5.6.	Razlike u karakteristikama između bolesnika u NKH, DK i DKA skupini .....	50
5.6.1.	Povezanost CRP i ostalih faktora u bolesnika s NKH, DK i DKA .....	57
5.7.	Karakteristike bolesnika s DHS .....	60
5.8.	Analiza bolesnika s dostupnim podacima nakon epizode NKH, DK ili DKA .....	65
5.9.	Analiza smrtnosti .....	67
5.9.1.	Smrtnost u bolesnika u NKH, DK i DKA skupini .....	67
5.9.2.	Smrtnost u bolesnika s dijabetičkim hiperosmolarnim sindromom .....	71
5.9.3.	Smrtnost prema godinama prijema .....	73
5.10.	Analiza prognostičkih čimbenika .....	76
5.10.1.	Prognostički čimbenici u NKH i DK skupini .....	76
5.10.2.	Prognostički parametri u DK i DKA skupini .....	78
5.10.3.	Konsumacija alkohola kao pozitivni prognostički čimbenik .....	80
6.	RASPRAVA .....	83
6.1.	Nedostaci istraživanja .....	83
6.2.	Incidencija DK, DKA i DHS .....	84
6.3.	Karakteristike bolesnika DK, DKA i DHS .....	86
6.3.1.	Usporedba ŠBT1 i ŠBT2 .....	86
6.3.2.	Usporedba NKH, DK i DKA skupine u ŠBT2 .....	87

6.4.	Karakteristike bolesnika s DHS .....	90
6.5.	Povezanost DK i smanjene smrtnosti .....	91
6.5.1.	Uloga metaboličkih hormona u ketogenezi .....	91
6.5.2.	Povezanost metaboličkih hormona sa smrtnosti .....	93
6.5.3.	Intrinzični i okolišni čimbenici povezani s ketogenezom .....	93
6.5.3.1.	Intrinzični čimbenici .....	93
6.5.3.2.	Okolišni čimbenici .....	96
6.5.4.	Mogući pozitivni učinci pojačane ketogeneze u ŠBT2 .....	97
6.6.	Povezanost DKA s povećanom smrtnosti .....	98
6.7.	Zaključak diskusije .....	99
7.	ZAKLJUČCI .....	101
8.	SAŽETAK .....	104
9.	SUMMARY .....	106
10.	LITERATURA .....	108
11.	ŽIVOTOPIS .....	120

## POPIS SKRAĆENICA

ALT - alanin aminotransferaza

ARNT – protein translokator aril-hidrokarbon receptora u jezgru (od eng. aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator)

AST - aspartat transaminaza

BOT - kombinacija dugodjelujućeg inzulina i oralnih antidijabetika (od eng. *Basal-oral therapy*)

CoA – Koenzim A

CRP - C-reaktivni protein

DHS – dijabetički hiperosmolarni sindrom

DK – dijabetička ketoza

DKA – dijabetička ketoacidoza

DPP-4 - dipeptidil-peptidaze-4

eGFR – klirens kreatinina (od eng. estimated glomerular filtration rate)

ICA - protutijela na beta-stanicu gušterače (od eng. islet cell antibodies)

IGF-I – inzulinu sličan faktor rasta I (od eng. insulin like growth factor I)

IGFBP-3 – protein 3 nosač inzulinu sličnog faktora rasta

Foxa2 – od eng. forkhead box protein A2

GAD - protutijela na dekarboksilazu glutaminske kiseline (od eng. glutamic acid decarboxylase)

GLP-1 - peptid 1 sličan glukagonu (od eng. glucagon-like peptide 1)

GUP – glukoza u plazmi

HbA1c - glikirani hemoglobin

HDL - kolesterol visoke gustoće (od eng. high density lipoprotein cholesterol)

IA2-AB - protutijela protein 2 udružena s inzulinomom (od eng. tyrosine phosphatase-related islet antigen 2)

ITM - indeks tjelesne mase

KS-ŠBT2 – ketozi sklona šećerna bolest tip 2

LADA – latentni autoimuni dijabetes odrasle dobi (od eng. latent autoimmune diabetes of adulthood)

LDL - kolesterol male gustoće (od eng. low density lipoprotein cholesterol)

NKH – neketotična hiperglikemija

SGLT-2 – enzim izmjenjivač natrija i glukoze (od eng. sodium glucose transporter 2)

ŠBT1 – šećerna bolest tip 1

ŠBT2 - šećerna bolest tip 2





# **1. UVOD I SVRHA RADA**

## **1.1. Epidemiologija šećerna bolest**

Šećerna bolest je jedna od najčešćih kroničnih bolesti današnjice. Prema najnovijem izvještaju Međunarodnog udruženja za dijabetes (eng. International Diabetes Federation), 1 od 11 odraslih osoba u svijetu ima šećernu bolest, dok će 2030. godine, svaki deseti stanovnik imati šećernu bolest <sup>1</sup>. Epidemija šećerne bolesti prisutna je u svim državama svijeta, iako postoje značajne razlike u prevalenciji. Raspon prevalencije šećerne bolesti iznosi od 3% u centralnoj i istočnoj Africi do 25% u Saudijskoj Arabiji. Prema podacima Nacionalnog registra osoba sa šećernom bolešću, broj registriranih odraslih osoba sa šećernom bolešću 2013. godine iznosio je 241.990, dok je broj osoba 2015. godine iznosio 260.092 <sup>2,3</sup>. Prema navedenim podacima, prevalencija šećerne bolesti u Republici Hrvatskoj je iznosila oko 6%, što je ipak nešto manje od europskog i svjetskog prosjeka. Otprilike 5 milijuna osoba godišnje umre direktno od dijabetesa i njegovih komplikacija, a troškovi zdravstvene zaštite osoba sa šećernom bolešću iznose 650 – 1200 milijardi američkih dolara. U razvijenim zemljama svijeta, veliku većinu tih troškova snosi država ili osiguravateljske kuće, no u nerazvijenim zemljama većinu troškova snose sami pojedinci koji boluju od šećerne bolesti. Tek manji dio tog golemog iznosa se izdvaja za liječenje same bolesti, a većina se izdvaja za liječenje komplikacija šećerne bolesti. Iz svega navedenog može se zaključiti da šećerna bolest predstavlja veliki socioekonomski teret na globalnoj razini. S obzirom na modernizaciju sada nerazvijenih zemalja svijeta, očekuje se i dodatni porast prevalencije šećerne bolesti u budućnost <sup>4</sup>.

## **1.2. Tipovi i patogeneza šećerne bolesti**

Šećerna bolest se dijeli na tri glavna tipa: tip 1 (ŠBT1), tip 2 (ŠBT2) i gestacijski dijabetes <sup>56</sup>. ŠBT1 je definiran kao autoimuna bolest u okviru koje dolazi do destrukcije beta-stanica gušterače i apsolutnog nedostatka inzulina, koji se u poodmaklom stadiju uvijek manifestira razvojem dijabetičke ketoacidoze (DKA). S druge strane, ŠBT2 je definiran kao bolest kojoj je uzrok inzulinska rezistencija, koja je u pravilu povezana s prekomjernom tjelesnom težinom. U

novije vrijeme postoje brojne nejasnoće i otvorena pitanja vezana uz ovu klasifikaciju. Prije svega, mjerenje koncentracije C-peptida i protutjela na antigene beta-stanica nije obvezno u svakodnevnoj kliničkoj praksi i nije uvjet za odluku o vrsti liječenja. Korištenje navedenih testova ostavljeno je na procjenu kliničaru koji liječi bolesnika, bez jasnih preporuka kada bi se oni trebali koristiti. Iz ovoga proizlazi i činjenica da ne postoje epidemiološki podaci prema tipu šećerne bolesti na svjetskoj razini. Treba napomenuti da u novije vrijeme postoje nejasnoće vezane uz tip šećerne bolesti čak i u pedijatrijskoj populaciji, te se u bolesnika sa novootkrivenom šećernom bolešću preporuča mjeriti C-peptid i protein nosač IGF-1 (IGFBP-3) što može pomoći ispravnom klasificiranju šećerne bolesti <sup>7</sup>.

### **1.3. Šećerna bolest tip 1**

#### **1.3.1. Protutjela kao osnova za dijagnozu šećerne bolesti**

Postoji nekoliko problema vezanih uz korištenje protutjela za postavljanje dijagnoze šećerne bolesti. Prema smjernicama Američkog dijabetološkog udruženja (eng. American Diabetes Association), bolesnici sa šećernom bolešću imaju takozvani „latent autoimmune diabetes of adulthood“ (LADA) ili tip 1a DM. Prevalencija LADA-e drastično varira ovisno o analiziranoj populaciji. Prevalencija iznosi samo 3.4% u nizozemskih bolesnika s ŠBT2, 10% u finskih bolesnika sa šećernom bolešću i pozitivnom anamnezom ŠBT1 te čak 25% u bolesnika sa šećernom bolešću u Indiji koji imaju urednu tjelesnu masu <sup>8,9,10</sup>. Kada se uzmu sve navedene studije u obzir, bolesnici s LADA-om su mršaviji, imaju niže koncentracije C-peptida i manju inzulinsku rezistenciju naspram bolesnika koji imaju negativna protutjela. Sve navedeno svakako ide u prilog činjenici da bolesnici s LADA-om imaju kliničke karakteristike bolesnika s ŠBT1. No isto tako treba napomenuti da je u Finskoj studiji, čak 4.4% bolesnika koji nemaju dijabetes imalo pozitivna protutjela <sup>10</sup>. Postavlja se pitanje o značenju protutjela u zdravih bolesnika, odnosno hoće li navedeni bolesnici razviti ŠBT1. Dodatno, GAD protutjela su pozitivna i u bolesnika s takozvanim „stiff person“ sindromom, koji rijetko kada razviju ŠBT1 <sup>11,12</sup>. Postoje tek manje studije koje su analizirale rizik od razvoja šećerne bolesti u bolesnika s pozitivnim protutjelima. Poznato je da će oko 3/4 bolesnika s novootkrivenom šećernom bolešću i pozitivnim

protutjelima tijekom 12 godina praćenja razviti pravi ŠBT1 s nemjerljivim koncentracijama C-peptida, no ne postoje populacijske studije koje su analizirale rizik razvoja dijabetesa u bolesnika s pozitivnim protutjelima <sup>13</sup>.

Bolesnici sa novootkrivenom šećernom bolešću često imaju negativna protutjela na dekarboksilazu glutamične kiseline (GAD) na inzulin (IA2-AB). Određivanje protutjela na antigene beta stanica (ICA) u bolesnika sa novootkrivenom šećernom bolešću ne povećava preciznost u postavljanju dijagnoze ŠBT1 <sup>14</sup>. S druge strane, pitanje je kada će osobe s nalazom pozitivnih GAD i IA2-AB razviti manifestnu šećernu bolest, odnosno, kada će osobe s manifestnom šećernom bolešću imati potrebu za trajnom inzulinskom terapijom.

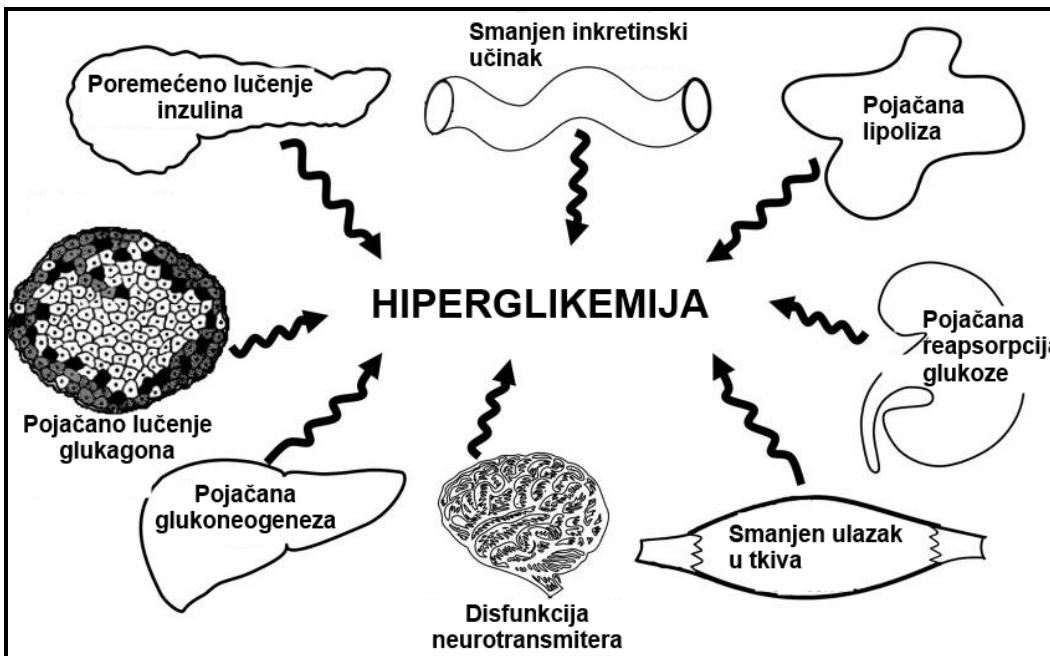
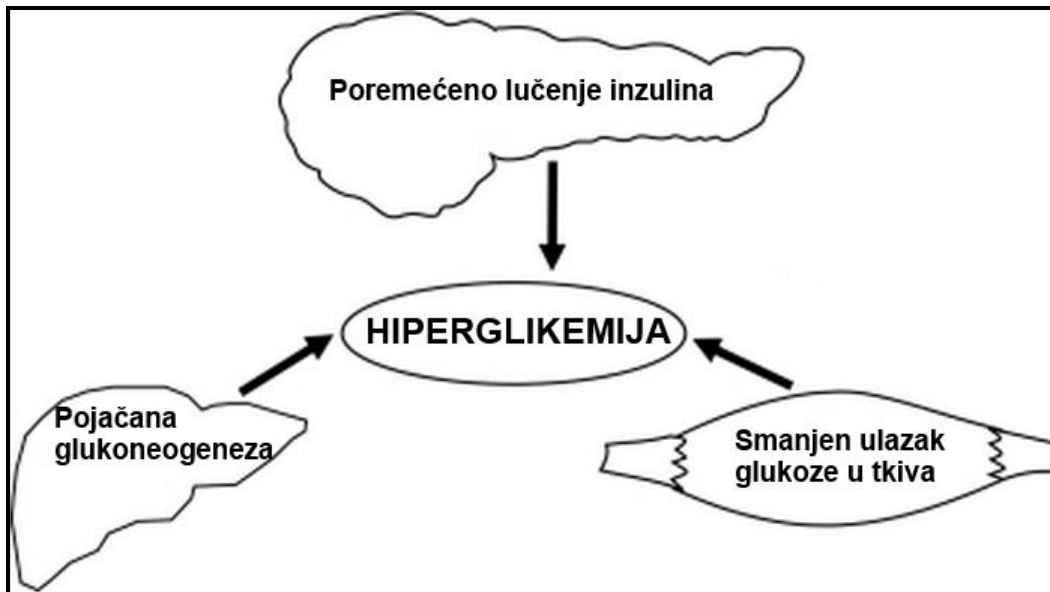
### **1.3.2. Dijabetička ketoacidoza kao klasifikacijski parametar**

Razvoj dijabetičke ketoacidoze je dugi niz godina podrazumijevao apsolutni nedostatak inzulina zbog čega nema prolaska glukoze u stanicu, no niti inhibitornog učinka na perifernu lipolizu i sintenzu ketonskih tijela. Dijabetička ketoacidoza je stoga prepoznata kao glavna akutna komplikacija ŠBT1, prema kojoj bi se u teoriji mogla i postaviti dijagnoza ŠBT1. Osamdesetih godina prošlog stoljeća opisan je prvi slučaj razvoja DKA u bolesnika bez kliničkih znakova tipa 1 šećerne bolesti, u kojega je nakon kratkotrajne terapije inzulinom uspostavljena normoglikemija bez ikakve terapije. Naveden oblik dijabetesa je klasificiran kao ketozi-sklon ŠBT2. Tipično, bolesnici s takvim tipom šećerne bolesti nemaju pozitivna protutjela uz povremene epizode teške hipofunkcije beta stanica. Prema ADA-inim smjernicama, ovaj tip šećerne bolesti nazvan je i T1b DM. No prema kliničkim karakteristikama, ovi bolesnici uglavnom nemaju elemente ŠBT1 i znakove inzulinopenije. Uglavnom je riječ o pretilim, sredovječnim muškarcima koji su Sjedinjenim Američkim Državama uglavnom afroamerikanci ili hispano-amerikanci.

### **1.4. Šećerna bolest tip 2**

Već se iz prethodnih odjeljaka može zaključiti da je ŠBT2 heterogeni poremećaj metabolizma glukoze. Spoznaje o patogenezi ŠBT2 rastu iz godine u godinu. Najpoznatiji povijesni pregled o novim spoznajama o patogenezi ŠBT2 dao je DeFronzo u članku pod nazivom: „od trijumvirata

do ominoznog okteta“<sup>15</sup>. Inzulinska rezistencija svakako je glavna komponenta svake teorije. Trijumvirat predstavlja najstariju teoriju o patogenezi šećerne bolesti. Hiperglikemija je prema toj teoriji posljedica pojačane glukoneogeneze u jetri i smanjenog ulaska glukoze u mišiće, što je direktno uzrokovano inzulinskom rezistencijom. Uz navedena dva mehanizma, hipofunkcija beta-stanica je već tada prepoznata kao važan mehanizam u nastanku ŠBT2, iako do danas nije potpuno jasno kako dolazi do hipofunkcije i smanjenja mase beta stanica. Sljedeći napredak predstavlja spoznaja kako važnu ulogu ima i inzulinska rezistencija na razini masne stanice. Zbog toga izostaje anitilipolitički učinak inzulina te zbog toga dolazi do porasta koncentracije slobodnih masnih kiselina u plazmi koje pogoršavaju inzulinsku rezistenciju no vrlo vjerojatno doprinose i hipofunkciji beta-stanice. Dodatno, masne stanice su sve manje sposobne skladištiti mast te stoga raste broj masnih stanica, a time i količina proupalnih citokina koji uzrokuju pogoršanje inzulinske rezistencije. U sljedećem koraku došlo se do spoznaje da važnu ulogu u nastanku hiperglikemije imaju inkretini. Učinak inkretina je smanjen u osoba s ŠBT2, a time je smanjena stimulacija lučenja inzulina nakon obroka. Smanjena koncentracija inkretina i inzulina nakon obroka vodi k pojačanom lučenju glukagona i pojačanoj glukoneogenezi. U patogenezi ŠBT2 potom slijedi i hiperfunkcija alfa-stanica, koja uzrokuje hiperglukagonemiju i pojačanu glukoneogenezu. Sedmi korak u patogenezi predstavlja bubreg, koji je podešen da uvijek reapsorbira glukozu iz urina. Navedeno je izuzetno bitno u zdravih pojedinaca tijekom gladovanja, no u osoba s ŠBT2 i hiperglikemijom, ovaj mehanizam pogoršava glukoregulaciju. Konačni osmi korak je mozak. Određena područja u mozgu koja reguliraju apetit, postaju rezistentna na inzulin te zbog toga dolazi do hiperfagije i pogoršanja glukoregulacije. Svih osam koraka (jetra, beta stanice, mišići, masna stanica, inkretini, alfa stanica, bubreg i mozak) prikazani su na slici 1. Treba napomenuti kako nije svaki od navedenih mehanizama podjednako zastupljen u svakog bolesnika. ŠBT2 je stoga veoma heterogena bolest, koja se dramatično razlikuje prema kliničkoj slici i posljedicama ovisno o pojedinoj populaciji. Nažalost, studije na bolesnicima s ŠBT2 rijetko uzimaju u obzir navedenu heterogenost, što bitno ograničava zaključke i slabo doprinosi unapređenju spoznaja o patogenezi ove bolesti<sup>16</sup>.



**Slika 1.** Patogeneza šećerne bolesti tip 2. Inicijalno se patogeneza šećerne bolesti svodila na tri ključne točke: pojačana glukoneogeneza, smanjen ulazak glukoze u stanice zbog inzulinske rezistencije i disfunkcija beta-stanice (trijumvirat), da bi u novije vrijeme postali prepoznati brojni drugi faktori koji su bitni u samoj patogenezi šećerne bolesti tip 2 (ominozni oktet). (modificirano prema: DeFronzo RA. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*. 2009;58(4):773-795).

## **1.5. Akutne hiperglikemijske komplikacije šećerne bolesti**

Svim akutnim hiperglikemijskim komplikacijama šećerne bolesti možemo dati isti naziv, hiperglikemijske krize. Hiperglikemijske krize potom možemo razlikovati i definirati kao DKA ili dijabetički hiperosmolarni sindrom (DHS). DKA je poznata komplikacija ŠBT1, dok je DHS tipičan za starije bolesnike s ŠBT2. Obje komplikacije su relativno rijetke, no hiperglikemijske krize koje ne možemo svrstati niti u jedan od navedenih kliničkih entiteta su zapravo česte. Hiperglikemijska kriza je stanje definirano kao koncentracija glukoze u plazmi  $> 13.9$  mmol/L. Studije o hiperglikemijskim krizama su relativno rijetke i postoje brojne nepoznanice vezane uz njihov nastanak i liječenje. Ono što nam je poznato iz epidemioloških studija, jest da su hiperglikemijske krize u bolesnika sa šećernom bolešću povezane s izuzetno visokim mortalitetom. Studija autora s Tajvana, utvrdila je da smrtnost u bolesnika starijih od 65 godina nakon hiperglikemijske krize iznosi 36.2% naspram 18.7% u bolesnika sa šećernom bolešću koji nisu doživjeli hiperglikemijsku krizu. Smrtnost je bila najveća mjesec dana nakon hiperglikemijske krize (omjer incidencije smrtnog ishoda 26.56; 95% CI 17.97-39.27), no ostala je povišena čak i nakon 4 – 6 godina nakon hiperglikemijske krize (omjer incidencije smrtnog ishoda 1.49; 95% CI 1.23-1.81) <sup>17</sup>. U bolesnika mlađih od 65 godina rezultati su bili slični, iako je smrtnost očekivano bila nešto manja: 14.1% u bolesnika s hiperglikemijskom krizom i 4.71% u bolesnika sa šećernom bolešću bez hiperglikemijske krize <sup>18</sup>. U navedenim studijama, smrtnost bolesnika sa ili bez DKA je bila podjednaka. Hiperglikemijske krize su precipitirane sistemskom upalom i neredovitim uzimanjem lijekova, no u oko polovice bolesnika jasan uzrok nije poznat. Dodatno, smjernice za liječenje i praćenje bolesnika nakon hiperglikemijske krize ne postoje, a točni prognostički čimbenici u ovih bolesnika nisu poznati. Dodatno, ne postoje studije na drugim populacijama osim azijske, koje bi analizirale incidenciju, smrtnost i prognostičke čimbenike hiperglikemijskih kriza.

### **1.5.1. Dijabetički hiperosmolarni sindrom**

Pretpostavlja se da u ŠBT2 uvijek postoji dovoljna koncentracija inzulina koja inhibira sintezu ketonskih tijela i sprječava nastanak DKA <sup>19</sup>. Stoga se do sada smatralo kako je DHS glavna i

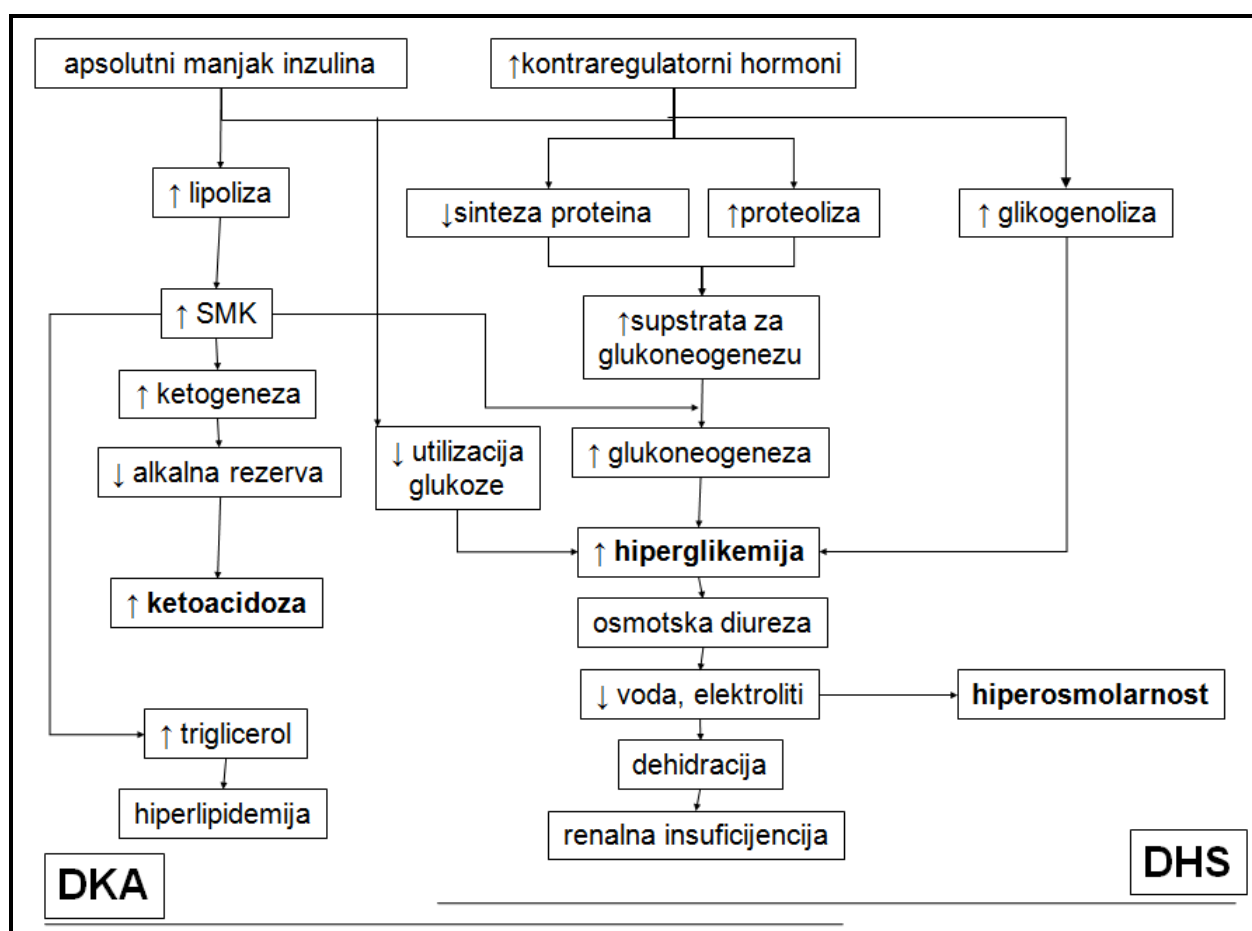
najčešća akutna komplikacija ŠBT2. Patogeneza DHS je nešto manje jasna od patogeneze DKA, no smatra se da je početni korak u patogenezi dehidracija uzrokovana osmotskom diurezom<sup>20</sup>. Glavni kriteriji za dijagnozu DHS su GUP > 33 mmol/L, osmolalnost plazme > 320 mOsm/kg i odsustvo značajne ketonurije ili ketonemije (< 1+ u urinu ili < 1 mmol/L u plazmi). DHS se ranije nazivalo i dijabetičkom hiperosmolarnom komom, no od toga naziva se odustalo, pošto su studije pokazale da samo 20% bolesnika s DHS ima komu<sup>21</sup>. DHS je stanje koje se događa u pravilu u osoba starijih od 65 godina te nešto češće u žena<sup>19,22,23</sup>. Bolesnici koji su štićenici mirovnih domova sa poznatom demencijom imaju veću šansu za razvoj DHS<sup>22</sup>. Smrtnost je obično nešto veća u bolesnika s DHS naspram DKA i iznosi 10-20%<sup>24</sup>. Treba napomenuti kako bolesnici s DHS mogu imati ketozu bez acidoze, a isto tako bolesnici s DKA mogu imati kriterije za DHS<sup>23</sup>.

## **1.5.2. Dijabetička ketoacidoza**

### **1.5.2.1. Dijabetička ketoacidoza u ŠBT1**

DKA je najčešća akutna hiperglikemijska komplikacija u bolesnika s ŠBT1. Definirana je kao: pH < 7.3 ili bikarbonati u serumu < 18 mmol/L, glukoza u plazmi (GUP) > 13.9 mmol/L te ketonurija (> 2+) ili ketonemija (> 3 mmol/L). Klinička slika DKA uključuje sljedeće simptome i znakove: poliurija, polidipsija, gubitak na težini, slabost, Kussmaulovo disanje, povraćanje, bol u trbuhu. Smatra se da su poliurija, polidipsija i gubitak na težini uzrokovani hiperglikemijom i mogu biti prisutni i u odsustvu DKA, dok su preostali simptomi i znakovi uzrokovani ketonemijom<sup>25</sup>. Nastaje kao posljedica apsolutnog nedostatka inzulina u bolesnika koji se ne pridržavaju preporuka o inzulinskoj terapiji ili kao relativni nedostatak inzulina u bolesnika s ŠBT1 tijekom infekcije (Slika 2). Smanjeni inzulinski učinak dovodi do porasta koncentracije glukagona, kortizola, kateholamina i hormona rasta, što pospješuje glukoneogenezu i pogoršava hiperglikemiju. Zbog nedostatka inzulina glukoza ne može ulaziti u stanice zbog čega su tkiva „gladna“. Izostaje inhibitorni učinak na lipolizu te se oslobađa velika količina slobodnih masnih kiselina koja su glavni građevni element u sintezi ketonskih tijela ( $\beta$ -hidroksibutirat i acetoacetat) koja se se odvija u jetri. Ketonska tijela služe kao alternativni izvor energije za tkiva, pošto za

njihov ulazak u stanicu i daljnji metabolizam nije potreban inzulin. No negativna strana pojačane sinteze ketonskih tijela jest razvoj metaboličke acidoze koja je često veoma teška i predstavlja životno ugrožavajuće stanje. Dodatno, hiperglikemija izaziva osmotsku diurezu zbog čega gotovo polovica bolesnika ima hiperosmolarnu DKA. Dijabetička ketoza (DK) je stanje koje prethodi razvoju DKA. U DK se mogu detektirati povišene koncentracije ketonskih tijela u urinu ili plazmi, no bez metaboličke acidoze. DK je također ozbiljno stanje u ŠBT1 jer prethodi razvoju DKA i zahtjeva intenzivno liječenje i praćenje <sup>26</sup>.



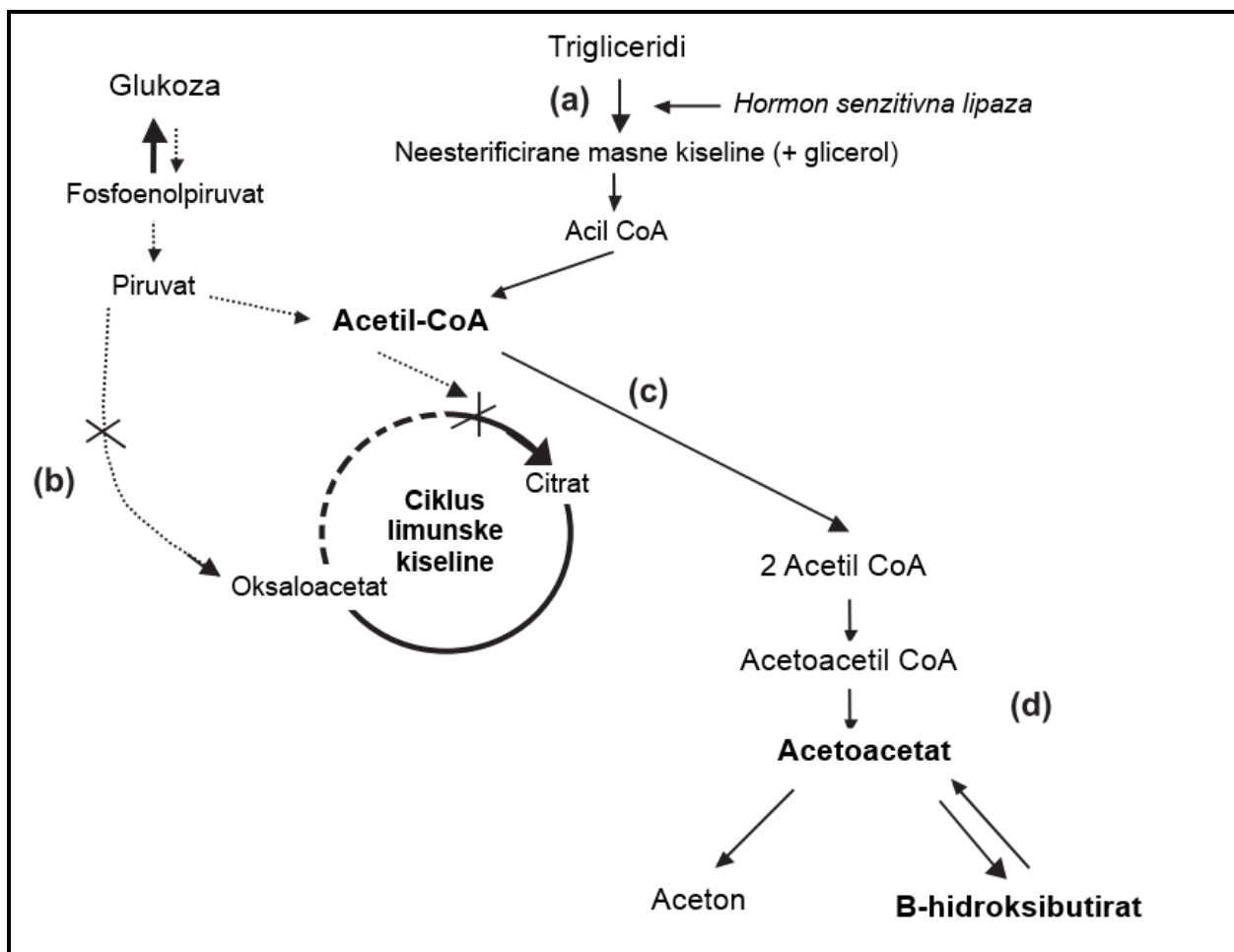
**Slika 2.** Patogeneza dijabetičke ketoacidoze (DKA) i dijabetičkog hiperosmolarnog sindroma (HHS) (modificirano prema Kitabchi AE. Hyperglycemic Crises in Adult Patients With Diabetes. Diabetes Care. 2009; 32:1335–1343.)



### 1.5.2.2. Metabolizam ketonskih tijela

Sinteza ketonskih tijela i patogeneza DKA u ŠBT1 su prikazane u slici 3 <sup>27</sup>. Nakon što se djelomično iscrpe zalihe glukoze u jetri prilikom gladovanja, organizam energiju počinje dobivati beta-oksidacijom masnih kiselina (Slika 3, korak a). Sve stanice u organizmu mogu direktno metabolizirati masne kiseline, osim stanica mozga, pošto masne kiseline ne mogu prolaziti krvno-moždanu barijeru. Ostale stanice na svojoj membrani imaju posebne transportne proteine koji ubacuju masne kiseline u citoplazmu stanice. Ovdje se masna kiselina povezuje s molekulom acil-CoA te pomoću enzima koje koriste karnitin ulazi u mitohondrij <sup>28</sup>. U postupku beta-oksidacije, cijela masna kiselina se razloži na molekule acetil-CoA. Molekula acetil-CoA se potom povezuje sa oksalacetatom i ulazi u ciklus limunske kiseline tijekom kojega se citrat razlaže do CO<sub>2</sub> i H<sub>2</sub>O, a pri tome se stvara ATP odnosno energija. Za sintezu oksalacetata koji je neophodan za ulazak u ciklus limunske kiseline, potrebna je glukoza. U stanju nedostatka inzulina i suviška glukagona, u stanice perifernih tkiva ne ulazi glukoza te se stoga masne kiseline ne mogu metabolizirati putem ciklusa limunske kiseline (Slika 3, korak b). Tada se masne kiseline počinju metabolizirati isključivo putem jetre. Masna kiselina se metabolizira do acetil-CoA istim putem kao što je prethodno opisano te se potom dvije molekule acetil-CoA nastaje acetoacetat koji se potom pretvara u β-hidroksibutirat (Slika 3, korak c). β-hidroksibutirat dolazi u tkiva gdje se ponovno pretvara u acetoacetat koji se koristi za sintezu acetil-CoA koji potom ulazi u ciklus limunske kiseline (Slika 3, korak d). Iako postoji nedostatak glukoze, zaliha oksaloacetata je uvijek održana, jer se glukoza za normalnu funkciju ciklusa limunske kiselina dobiva glukoneogenezom iz glukogenih aminokiselina. Čak i uvjetima kada je glukoza u određenoj mjeri dostupna tkivima, sintetizira se manja količina ketonskih tijela, koje mozak koristi za dobivanje energije. Eliminacija suviška ketonskih tijela događa se pretvorbom u aceton koji se potom izdahne. Dio ketonskih tijela se može iskoristiti za ponovnu sintenzu masnih kiselina u jetri ili se pretvaraju u laktat. Metabolizam ketonskih tijela u laktat je nejasan, pošto su studije pokazale da ketonska tijela inhibiraju ulazak laktata u stanice jetre <sup>29</sup>. Navedenim učinkom se može objasniti porast koncentracije laktata u osoba s ketozom ili ketoacidozom.

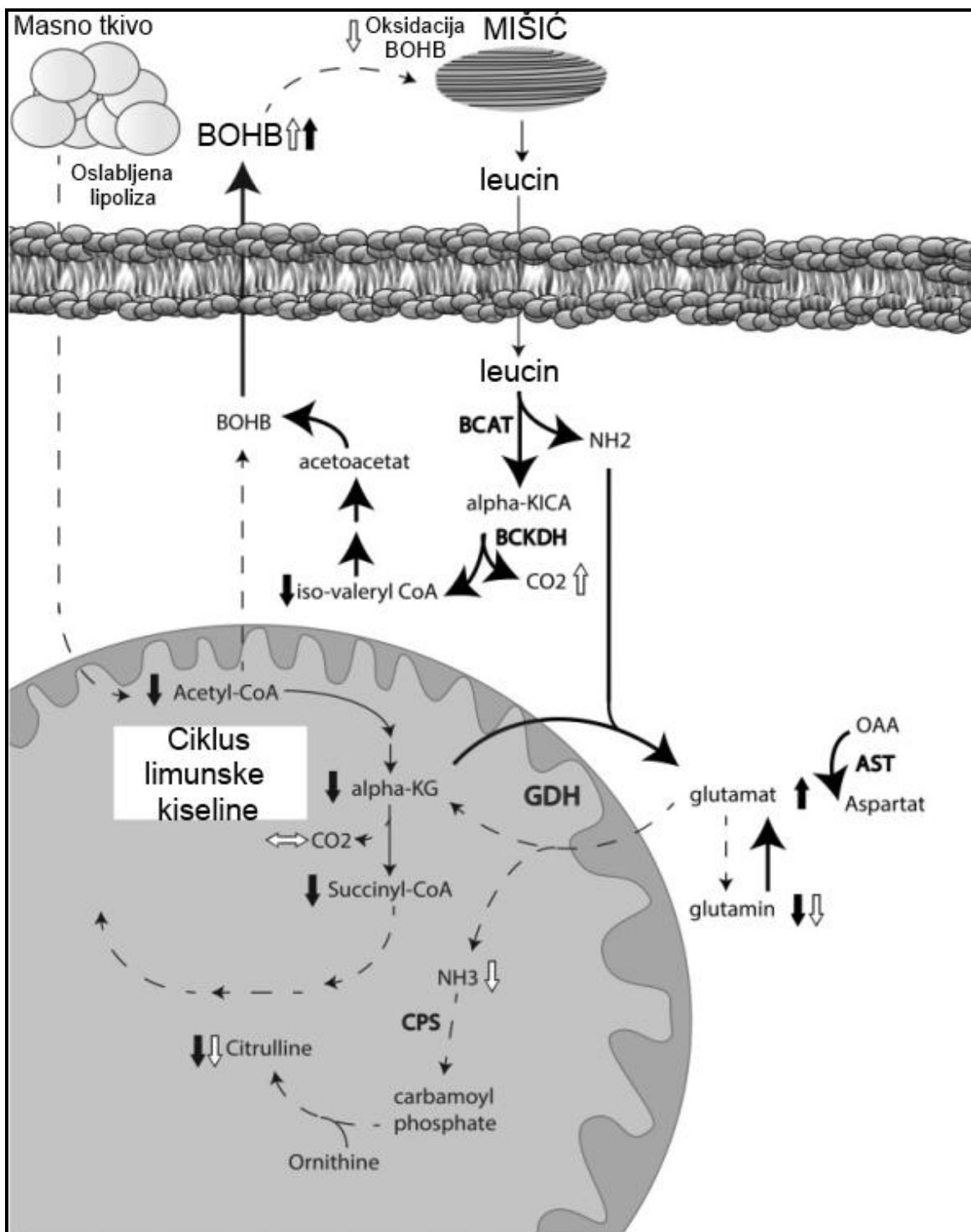
Prethodno opisani mehanizam već je dugo prepoznat kao glavni mehanizam razvoja ketoacidoze u ŠBT1



**Slika 3.** Mehanizam nastanka dijabetičke ketoacidoze u šećernoj bolesti tip 1. Zbog izostanka inzulinskog učinka dolazi do lipolize u masnom tkivu (a). Paralelno, dolazi do smanjeg ulaska glukoze u stanice koja je potrebna za sintezu oksaloacetata koji je neophodan da beta-oksidaciju masnih kiselina u perifernim tkivima (b). Zbog toga se metabolizam masnih kiselina preusmjerava na sintezu ketonskih tijela u jetri (c), koja se potom u periferiji konvertiraju u aktivni oblik beta-hidroksibutirat, kojega potom stanice koriste za dobivanje energije. Pojačanom sintezom i akumulacijom beta-hidroksibutirata pada pH plazme i dolazi do razvoja dijabetičke ketoacidoze. (Modificirano prema: Wallace TM, Matthews DR. Review Recent advances in the monitoring and management of diabetic ketoacidosis. *Q J Med.* 2004;97:773-780.)

### 1.5.2.3. Mehanizam nastanka dijabetičke ketoacidoze u šećernoj bolesti tip 2

DKA je sve češće prepoznata akutna komplikacija i u ŠBT2. Bolesnici s ŠBT2 uglavnom imaju visoke koncentracije inzulina, te stoga nije jasna patogeneza DKA u ŠBT2. Naime, hiperinzulinemija suprimira lipolizu, a time i sintezu slobodnih masnih kiselina, glavnog građevnog elementa ketonskih tijela. Studija Umpierreza i suradnika pokazala je kako infuzija masnih kiselina u bolesnika s ŠBT2 nakon epizode ketoacidoze nije utjecala na porast koncentracije ketonskih tijela<sup>30</sup>. Studija Patela i suradnika je dala brojne odgovore na ovom području<sup>31</sup>. Naime, studija je pokazala kako bolesnici s ŠBT2 i DKA tijekom prijema imaju iste koncentracije slobodnih masnih kiselina kao i bolesnici bez DKA. Iz navedenog je postavljena hipoteza da je patogeneza DKA u ŠBT2 potpuno drukčija u odnosu na ŠBT1, što je istraživanjem i potvrđeno, a shematski prikazano u slici 4. Naime, ketonska tijela se u ŠBT2 sintetiziraju uglavnom iz aminokiselina leucina. U animalnim modelima je primjerice dokazano da se tijekom gladovanja samo 4% ketonskih tijela sintetizira iz leucina<sup>32</sup>. Dodatno, bolesnici s DKA i ŠBT2 imaju oslabljenu oksidaciju ketonskih tijela u perifernim tkivima, zbog čega dolazi do pojačane akumulacije ketonskih tijela. Autori pretpostavljaju kako je oslabljena beta-oksidacija masnih kiselina povezana upravo s činjenicom da se ketonska tijela sintetiziraju iz leucina. U navedenom procesu raste koncentracija glutamata, koji može inhibirati beta-oksidaciju ketonskih tijela. Drugim riječima, DKA u ŠBT2 ne nastaje kao posljedica pojačane sinteze ketonskih tijela, već oslabljene razgradnje i metabolizma.



**Slika 4.** Patogeneza dijabetičke ketoacidoze u tipu 2 šećerne bolesti. (modificirano prema: Patel SG, Hsu JW, Jahoor F, et al. Pathogenesis of A<sup>-</sup>β<sup>+</sup> ketosis-prone diabetes. *Diabetes*. 2013;62(3):912-922.)

## **1.6. Ketozi-sklona šećerna bolest tip 2**

### **1.6.1. Prevalencija i kliničke karakteristike**

DKA u djece i adolescenata uglavnom je uzrokovana apsolutnim nedostatkom inzulina posljedično ŠBT1. Bolesnici imaju znakove inzulinoopenije i zahtjevaju doživotnu inzulinsku terapiju. Prva studija koja je dovela u pitanje ovu paradigmu je objavljena 1987. godine u SAD-u. Autori su tada analizirali 12 adolescenata afroameričkog podrijetla, koji su se prezentirali epizodom DKA, u kojih je došlo do spontane remisije šećerne bolesti te bolesnici nisu trebali nikavu terapiju. Većina navedenih bolesnika su potom ponovno imali epizodu DKA, nakon koje je ponovno uslijedila remisija. Navedeni oblik tipa 1 šećerne bolesti, autori su imenovali atipični dijabetes. Potom je objavljeno nekoliko studija uglavnom na području SAD-a u, koje su analizirale razlike u karakteristikama bolesnika s DKA u ŠBT1 i ŠBT2. Skupina autora iz SAD-a analizirala je bolesnike hospitalizirane zbog DKA. ŠBT2 je imalo 17-38% pacijenata i u pravilu su bili latinoameričkog ili afroameričkog podrijetla te je uglavnom bila riječ o pretilim muškarcima srednje životne <sup>33,34,35,36</sup>. Oko 60% bolesnika u kojih je ketoacidoza bila prva manifestacija šećerne bolesti, imali su ŠBT2 <sup>33</sup>. Dodatno, u 25-50% bolesnika nije se otkrio jasan uzrok DKA poput infekcije ili neredovitog uzimanja terapije <sup>36,33</sup>. Skupina kineskih autora objavila je u studiji koja je uključila 287 ispitanika s DKA, da je čak njih 68% imalo ŠBT2. U oko 25% nije se otkrio precipitirajući čimbenik, dok je neredovito uzimanje terapije bio precipitirajući čimbenik u 25% bolesnika <sup>37</sup>. Postoji velika razlika u udjelu pacijenata s ŠBT2 među studijama kineskih i američkih autora, što naglašava važnost etničke i rasne pripadnosti. No isto tako se treba osvrnuti i na kriterije pomoću kojih je određen tip šećerne bolesti. Niti u jednoj studiji nisu korištena protutjela za postavljanje dijagnoze. Postavljanje dijagnoze je u svim studijama bilo u pravilu kliničko, a pojedini parametri potrebni za dijagnozu su bili veoma varijabilni. Primjerice, u Newtonovoj studiji su bolesnici klasificirani ukoliko su zadovoljavali sljedeće kriterije: 1.) ukoliko su tijekom jednog perioda liječenja imali zadovoljavajuće vrijednosti glikemije uz dijetu ili peroralne hipoglikemike ILI nisu uzimali inzulin duže od 3 tjedna prije epizode DKA; 2.) bolesnici s novootkrivenom šećernom bolešću su klasificirani kao ŠBT2 ukoliko su imali negativna protutjela na beta stanice ILI fenotipske karakteristike ŠBT2

(pretilost, akantosis nigricans, pozitivna obiteljska anamneza) I jasan akutni precipitirajući faktor za DKA (primjerice infekciju)<sup>35</sup>. Treba napomenuti da ne postoji studija koja je analizirala DKA u ŠBT2 isključivo u ispitanika bijele rase, no isto tako, ne postoji niti jedna populacijska studija koja bi odredila točnu incidenciju pojedine hiperglikemijske krize u populaciji.

### **1.6.2. Klasifikacija ketozi-sklonog tipa 2 šećerne bolesti**

Nekoliko studija je pokušalo bolje klasificirati bolesnike sa epizodom DKA u odrasloj dobi. Studije su prema dizajnu veoma različite te se rezultati teško mogu uspoređivati. Studija Maldonadoa te Balasubramanyama su analizirale sve odrasle bolesnike koji su hospitalizirani zbog epizode DKA<sup>38,39</sup>. Autorima nije bio cilj klasificirati bolesnike na ŠBT1 i ŠBT2, već su predložili novu klasifikaciju prema koncentraciji C-peptida i statusu protutjela. Pomoću navedenih parametara pokušali su predvidjeti tijek šećerne bolesti nakon epizode DKA. Bolesnici koji su imali C-peptid < 1 ng/ml klasificirani su kao bolesnici s hipofunkcijom beta-stanica ( $\beta^-$ ), a bolesnici koji su imali pozitivna GAD ili IA2-AB su označeni kao ( $\alpha^+$ ). Potom su bolesnici svrstani u četiri skupine: A+ $\beta^-$ , A+ $\beta^+$ , A- $\beta^-$  i A- $\beta^+$ , a rezultati su prikazani u tablici. Čak 87% bolesnika s novootkrivenom šećernom bolešću su imali negativna protutjela, a 81% bolesnika održanu funkciju beta-stanica. Kada se uzmu u obzir svi bolesnici, onda su protutjela bila negativna u 76% bolesnika, a funkcija beta stanica održana u 60% slučajeva. Iz navedenog se može indirektno zaključiti da će jedan dio bolesnika ipak imati pozitivna protutjela nakon nekog vremena uz gubitak funkcije beta stanica, dok će u određenog broja bolesnika doći do gubitka funkcije beta-stanica uz negativna protutjela. Za napomenuti je da status protutjela i funkcije beta-stanica nije ponovljen u istih bolesnika. Navedeni klasifikacijski model je imao dijagnostičku preciznost od 97% u selekciji bolesnika koji će trebati doživotnu inzulinsku terapiju. Bolesnici koji imaju hipofunkciju beta-stanice bez obzira na status protutjela, će imati potrebu za stalnom inzulinskom terapijom, dok u bolesnika s održanom funkcijom beta-stanice i negativnim protutjelima, inzulinska terapija neće biti potrebna. Skupina bolesnika koji imaju prisutna protutjela i urednu funkciju beta-stanice je heterogena, i u njoj postoje bolesnici u kojih će trajna inzulinska terapija biti potrebna kao i oni u kojih neće biti potrebna.

**Tablica 1.** Prisutnost GAD i IA2-AB protutjela (A) i funkcije beta-stanice ( $\beta$ ) u bolesnika s epizodom dijabetičke ketoacidoze. (modificirano prema: Maldonado M i sur. Ketosis-prone diabetes: dissection of a heterogeneous syndrome using an immunogenetic and beta-cell functional classification, prospective analysis, and clinical outcomes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(11):5090-5098.)

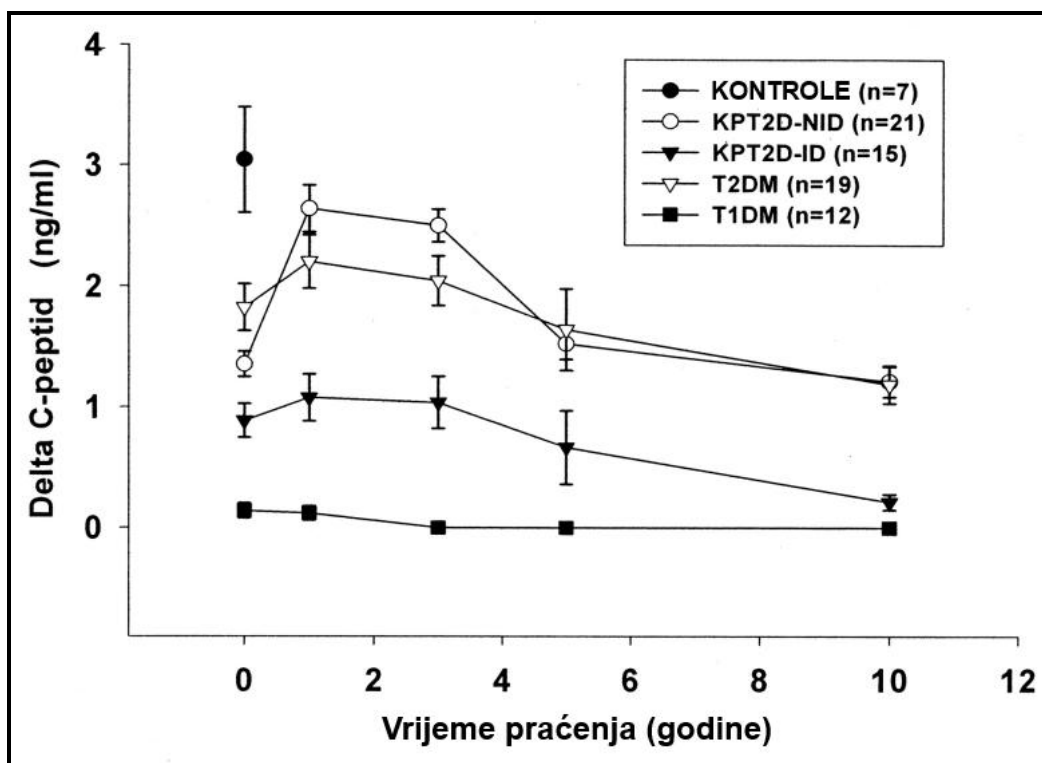
	Svi bolesnici N = 294	Novootkrivena bolest N = 138
A+ $\beta$ +	5%	7%
A- $\beta$ +	55%	74%
A+ $\beta$ -	19%	6%
A- $\beta$ -	21%	13%

Studija francuske skupine autora na francuskim imigrantima subsaharskog područja pratila je bolesnike 10 godina<sup>40</sup>. Prednost navedene studije jest što su mjerena i ICA prilikom prijema, te je ponavljano mjerenje C-peptida u svih bolesnika. Zanimljivo je da je samo 16% bolesnika koji su se prezentirali s DK ili DKA imalo pozitivna protutjela (uključujući i ICA). Ono što dodatno zbunjuje, jest da su samo 2 bolesnika od njih 21 koji su definirani kao ŠBT1, imali DKA pri prijemu, a velika većina je imala DK. Postoje i brojni nedostaci navedene studije, prvi nedostatak je vezan za uključne kriterije. Naime, u skupinu KS-ŠBT2 uključeni su bolesnici koji su pri prijemu imali DK ili DKA, bolesnici koji su klasificirani kao obični ŠBT2 su imali od prije poznatu šećernu bolest, a u skupinama KS-ŠBT2 i ŠBT1 su bili bolesnici s novootkrivenom šećernom bolešću. Bolesnici potom nisu klasificirani prema prethodno opisanoj klasifikaciji, već su bolesnici koji su imali novootkrivenu bolest i pozitivna protutjela klasificirani kao ŠBT1, dok su bolesnici s od ranije poznatom šećernom bolešću s negativnim protutjelima klasificirani kao ŠBT2. Svi novootkriveni bolesnici koji su imali kriterije DK ili DKA i novootkrivenu bolest, su

klasificirani kao KS-ŠBT2. Navedena skupina je potom podijeljena na bolesnike koji nisu imali potrebu za doživotnom inzulinskom terapijom (NID) i oni koji su trajno bili na inzulinskoj terapiji (ID).

Treba napomenuti i očite razlike vezane uz ispitivanu populaciju. Kada se usporede studije Maldonadoa i francuske skupine autora, bolesnici iz francuske skupine koji su klasificirani kao inzulini neovisni KS-ŠBT2 su pri prijemu imali srednju koncentraciju C-peptida od samo 0.21 ng/ml, što znači da bi prema kriterijima opisanim u studiji Maldonadoa bili svrstani kao  $\beta$ -. Unatoč tome, navedena skupina bolesnika je imala drastičan oporavak funkcije beta-stanica nakon otprilike 3 mjeseca (Slika 5), te u navedenih bolesnika nije bio potreban nastavak inzulinske terapije. Ponovna pojava epizode DK i DKA bila je značajno češća u bolesnika koji su imali lošiju glukoregulaciju i koji su se udebljali nakon hiperglikemijske krize. Treba napomenuti kako nakon 10 godina praćenja, čak 40% bolesnika nije zahtjevalo inzulinsku terapiju.





**Slika 5.** Promjena koncentracije C-peptida tijekom glukagonskog testa u pojedinim vremenskim intervalima tijekom praćenja u zdravih ispitanika (controls), u bolesnika s ketozi-sklonim ŠBT2 u kojih nije potrebna inzulinska terapija (KPT2D-NID), u onih u kojih je bila potrebna inzulinska terapija (KPT2D-ID) te u bolesnika s ŠBT2 i ŠBT1. (preuzeto iz: Mauvais-Jarvis F i sur. Ketosis-prone type 2 diabetes in patients of sub-Saharan African origin: clinical pathophysiology and natural history of beta-cell dysfunction and insulin resistance. *Diabetes*. 2004;53(3):645-653.)

### 1.6.3. Precipitirajući faktori razvoja DKA u KS-ŠBT2

Patogeneza DKA u ŠBT2 je prikazana u jednom od prethodnih poglavlja. Infekcija i neredovito uzimanje terapije važni su precipitirajući faktori razvoja DKA u ŠBT1. U prethodno citiranim studijama na bolesnicima s KS-ŠBT2, precipitirajući faktor je ostao nepoznat u čak 50% slučajeva. U drugim 50% bolesnika, infekcija i neredovito uzimanje terapije je bilo podjednako zastupljeno. Infuzija dekstroze niti slobodnih masnih kiselina u bolesnika s KS-ŠBT2 tijekom

remisije, nije izazvala značajno pogoršanje glukoregulacije niti je utjecalo na sintezu ketonskih tijela<sup>41,42</sup>. Studija na bolesnicima s KS-ŠBT2 u Africi, pokazala je kako bolesnici imaju oslabljen porast inzulina kao i oslabljenu supresiju sekrecije glukagona nakon opterećenja glukozom i argininom<sup>43</sup>. Druga presječna studija na bolesnicima u sub-saharskoj Africi pokazala je kako 88% bolesnika s KS-ŠBT2 preboljelo infekciju humanim herpesvirusom 8 (HHV-8) za razliku od samo 15% bolesnika s običnim ŠBT2<sup>44</sup>. Studije japanskih autora dovode u vezu KS-ŠBT2 s pojačanom konzumacijom slatkih sokova<sup>45</sup>. U bolesnika bijele rase, uzimanje atipičnih antipsihotika bi također moglo biti važan precipitirajući faktor<sup>46,47</sup>.

#### **1.6.4. Kliničko značenje ketoze bez acidoze u bolesnika s ŠBT2**

Ne postoji suglasnost da li pacijenti s izoliranom ketozom (ketonurijom) bez acidoze mogu biti uvršteni u KSDM. Postoje velike razlike u učestalosti ketoze u bolesnika s ŠBT2 ovisno o etničkoj pripadnosti. Tako je primjerice skupina korejskih autora objavila da 20% bolesnika s novootkrivenim ŠBT2 ima ketozu, a samo 2% bolesnika je imalo ketoacidozu<sup>48</sup>. S druge strane, u skupini japanskih ispitanika s novootkrivenim ŠBT2 samo 1.3% ispitanika imalo je ketozu<sup>49</sup>. Korejska skupina autora je pokazala kako bolesnici s DK i DKA imaju slične karakteristike i da bi se DK trebalo klasificirati kao KS-ŠBT2. Usporedbom studija Mauvais-Jarvisa koji je uključio samo bolesnike s DKA i Maldonadoa, koji je uključio podjednako bolesnike s DK i DKA, potvrđuje hipotezu korejskih autora. Naime, status protutjela na beta stanice bolesnika sa šećernom bolešću je bio podjednak. U studiji Mauvais-Jarvis u kojoj su određivana ICA prevalencija bolesnika s pozitivnim protutjelima iznosila je 16%, za razliku od studije Maldonadoa gdje je prevalencija iznosila 13%. Čak 50% bolesnika u studiji Mauvais-Jarvisa je imalo DK, a sveukupno gledano, koncentracija C-peptida je bila deseterostruko manja. Zaključno, iako su u ranijim studijama bolesnici s DK uglavnom klasificirani kao KS-ŠBT2, nema sigurnih dokaza na osnovi kojih bi se moglo razjasniti kliničko značenje DK u bolesnika s ŠBT2.

## **2. HIPOTEZA**

DK i DKA su češće akutne komplikacije ŠBT2 naspram DHS i njihova je incidencija veća u ŠBT2 nego u ŠBT1.

### **2.1. Obrazloženje hipoteze**

DKA je poznata akutna komplikacija ŠBT1, a DK je stanje koje prethodi razvoju DKA u bolesnika s ŠBT1. U novije vrijeme, sve češće se susrećemo s bolesnicima s kliničkim karakteristikama ŠBT2, koji se u hitnu službu javljaju kao DKA. Dodatno, DK je još češće stanje u svakodnevnoj kliničkoj praksi, a nejasno je prethodi li razvoju DKA i u bolesnika s ŠBT2 te je velika nepoznanica kako liječiti navedene bolesnike. S druge strane, DHS je poznata akutna komplikacija ŠBT2 koja se tipično javlja u bolesnika visoke životne dobi. S obzirom na porast prevalencije ŠBT2, pretpostavka je da se većina epizoda DK i DKA događa u ŠBT2 i da je incidencija DK i DKA veća u bolesnika s ŠBT2 od incidencije DHS.

### 3. CILJEVI

Osnovni cilj rada je odrediti incidenciju DK i DKA u odraslih osoba na dobro definiranoj populaciji u Republici Hrvatskoj.

Ostali ciljevi rada su:

- otkriti antropometrijske i laboratorijske parametre koji su rizični čimbenici razvoja ketoze i DKA u ispitanika s DMT2.
- odrediti incidenciju DHS u ispitanika s ŠBT2.
- odrediti razlike u antropometrijskim i laboratorijskim parametrima između ispitanika s NKH, DK i DKA u ŠBT2.
- odrediti razlike u antropometrijskim i laboratorijskim parametrima između ispitanika s DK i DKA u ŠBT2 i ŠBT1.
- Odrediti smrtnost nakon pojedine hiperglikemijske krize i analizirati prognostičke faktore

## 4. MATERIJALI I METODE

### 4.1. Ispitanici

U studiju su uključeni svi bolesnici koji su u razdoblju od 1.1.2010. do 31.12.2014. pregledani u hitnoj internističkoj ambulanti uz vrijednost glukoze u plazmi (GUP) > 13.9 mmol/L. Ovisno o nalazu acidobaznog statusa, ketonurije i osmolarnosti plazme su prema kriterijima prikazanim u tablici 2, uvršteni u jednu od 4 skupine: neketotična hiperglikemija (NKH), dijabetička ketoza (DK), dijabetička ketoacidoza (DKA) ili dijabetički hiperosmolarni sindrom (DHS). Težina DKA je definirana u tri kategorije ovisno o koncentraciji bikarbonata u kapilarnoj krvi: blaga (bikarbonati 18 – 15 mmol/L), umjerena (bikarbonati 15 – 10 mmol/L) i teška (bikarbonati < 10 mmol/L).

**Tablica 2.** Kriteriji za postavljanje dijagnoze neketotične hiperglikemije (NKH), dijabetičke ketoze (DK), dijabetičke ketoacidoze (DKA) i dijabetičkog hiperosmolarnog sindroma (DHS).

	NKH	DK	DKA	DHS
GUP (mmol/L)	> 13.9	> 13.9	> 13.9	> 33.0
Ketonurija	≤ 1+	≥ 2+	≥ 2+	≤ 1+
Bikarbonati (mmol/L)	NB	> 18	≤ 18	NB
pH	NB	> 7.3	≤ 7.3	NB
Osmolarnost seruma (mmol/L)	NB	NB	NB	> 320

NB – nije bitno u postavljanju dijagnoze

U analizu incidencije su uključeni svi bolesnici bez obzira na isključni kriterij, dok su za analizu smrtnosti i karakteristika isključeni bolesnici sa poznatom diseminiranom malignom bolešću, što je bio i jedini isključni kriterij. Bolesnici su dodatno klasificirani prema tipu šećerne bolesti u

jednu od sljedećih kategorija: ŠBT1 ili ŠBT2. Svi bolesnici koji su imali ranije postavljenu dijagnozu ŠBT1 su klasificirani kao ŠBT1. U bolesnika s novootkrivenom šećernom bolešću učinjen je dodatni pregled povijesti bolesti nakon posjete hitnoj službi, kako bi se navedeni bolesnici ispravno klasificirali. Isto tako, ukoliko je u nastavku praćenja postavljena dijagnoza ŠBT1, bolesnici su klasificirani kao ŠBT1. Za sve ostale bolesnike učinjena je dodatna analiza kako bi se što preciznije ustanovio tip šećerne bolesti. Po uzoru na slične ranije studije, definiran je model prema kojemu se postavila klinička dijagnoza ŠBT2<sup>3335</sup>. Bolesnici su klasificirani kao ŠBT2 ukoliko su imali zadovoljena dva od tri kriterija: indeks tjelesne mase  $> 25 \text{ kg/m}^2$ , zadovoljavajuća glikemija uz oralne antidijabetike duže od godine dana te dob  $> 40$  godina prilikom postavljanja dijagnoze. Učinjena je dodatna analiza povijesti bolesti u elektronskim bazama specifičnih za šećernu bolest, kako bi se potvrdila preciznost navedenog modela. Učinjena je dodatna analiza na sveukupno 776 bolesnika, 410 bolesnika NKH skupine, 267 bolesnika u DK skupini i 99 bolesnika u DKA skupini. Pomoću prethodno opisanog modela, dijagnoza ŠBT2 je postavljena u 93.7% bolesnika u NKH skupini, 83.1% bolesnika u DK i 64.6% bolesnika u DKA skupini. Glavni prediktor tipa šećerne bolesti bila je dob  $> 40$  godina. Bolesnici su slično klasificirani u ŠBT2 skupinu ukoliko je korištena samo dob za postavljanje dijagnoze. Stoga smo u daljnjim analizama klasificirali bolesnike u ŠBT1 ukoliko su imali prethodno postavljenu dijagnozu ŠBT1 ili ukoliko su bili mlađi od 40 godina prilikom postavljanja dijagnoze šećerne bolesti.

#### **4.2. Analizirani parametri**

Sveukupno je analizirano 66 antropometrijskih i anamnestičkih podataka te 17 laboratorijskih parametara. U svih bolesnika je zabilježena dob, spol, mjesto stanovanja (Grad Zagreb ili ruralni dio Zagrebačke županije), ponovni pregledi, broj ponovnih pregleda, hospitalizacija, hiperglikemija kao glavni razlog prijema, tip šećerne bolesti i glavni precipitirajući faktor hiperglikemijske krize (infekcija, neredovito uzimanje terapije, nepoznato). U svih bolesnika s DK i DKA te u 700 bolesnika s NKH analizirani su sljedeći parametri:

- postojanje isključnog kriterija (diseminirana maligna bolest),

- trajanje šećerne bolesti,
- vrijeme bez inzulinske terapije,
- razlog dolaska (akutni koronarni sindrom, srčano zatajenje, egzacerbacija kronične opstruktivne plućne bolesti, tromboembolijski incident, krvarenje iz gastrointestinalnog trakta, dekompenzirana ciroza jetre, terminalno bubrežno zatajenje, anemija, intoksikacija etanolom ili benzodiazepinima, enterokolitis),
- simptomi pri dolasku (poliurija i polidipsija, mršavljenje, povraćanje, bolovi u abdomenu, zaduha),
- navike (pušenje, alkohol, droge),
- inzulinska terapija (predmiješani inzulin u dvije doze, tri doze, dugodjelujući inzulin i OAD, intenzivirana terapija),
- doza inzulina,
- vrsta OAD (bigvanidi, derivati sulfonilureje, glinidi, tiazolidinedioni, DPPP-4 inhibitori, GLP-1 analozi, SGLT2 inhibitori),
- ostali lijekovi (acetilsalicilna kiselina, inhibitora protonske pumpe, tiazidski diuretik, furosemid, sistemski glukokortikoidi, statin, antipsihotik i antidepresivi, benzodiazepini, fenitoin, beta-blokator, antagonist kalcijevih kanala, ACE-inhibitor),
- stanje svijesti pri prijemu (uredno, somnolencija, sopor, koma),
- krvni tlak,
- srčana frekvencija,
- elektrokardiogram (sinusni ritam, aritmija).

Tek <5% bolesnika je uzimalo glinide, tiazolidinedione, DPPP-4 inhibitore, GLP-1 analoge ili SGLT2 inhibitore, te su stoga navedene varijable izostavljene iz konačne analize. Za 305 bolesnika s DK, 276 bolesnika s NKH i 50 bolesnika s DKA bili su dostupni podaci o tjelesnoj

masi, glikoziliranom hemoglobinu (HbA1c) i terapiji, unutar 6 mjeseci prije ili poslije posjeta hitnoj službi te na zadnjoj kontroli dijabetologa najmanje godinu dana od posjeta hitnoj službi.

### **4.3. Izračun incidencije**

Incidencija DK i DKA izračunata je prema popisu stanovništva iz 2011. godine koji je javno dostupan na stranicama Državnog zavoda za statistiku. Prema navedenom popisu, hitna internistička ambulanta KBC Sestre milosrdnice pruža hitnu medicinsku skrb sveukupno 261,749 odraslih osoba. Svi bolesnici s hiperglikemijskim krizama i mjestom stanovanja u navedenom području obvezni su javiti se u hitnu internističku ambulantu KBC Sestre milosrdnice. Posjet drugoj hitnoj internističkoj ambulanti moguć je samo u bolesnika u prvoj trijažnoj kategoriji, a odluku o trijažnoj kategoriji donosi isključivo liječnik hitne medicine. Stanovnici navedenog područja su podijeljeni u dobne intervale od deset godina, počevši od 20 godine života te su dodatno podijeljeni prema spolu. Broj stanovnika u svakoj dobnoj skupini pomnožen je s brojkom pet, pošto vrijeme trajanja ove studije iznosi 5 godina. Incidencija je izražena kao broj epizoda DK odnosno DKA na 100,000 osoba-godina (eng. person years) zasebno za svaku dobnu skupinu i spol, te sveukupno za cijelu ispitivanu populaciju. Potom je izračunat i standardizirani omjer incidencije DK i DKA prema europskoj standardnoj populaciji iz 2013. godine.

U Republici Hrvatskoj ne postoje postoje podaci o prevalenciji šećerne bolesti prema tipu šećerne bolesti, dobnim skupinama i spolu, te stoga nije bilo moguće odrediti točnu incidenciju i standardizirani omjer incidencije u populaciji osoba sa šećernom bolesti. No izračunati je sveukupna nestandardizirana incidencija DK i DKA po bolesniku sa šećernom bolesti, na temelju podataka Nacionalnog registra osoba sa šećernom bolesti za 2013. godinu <sup>2</sup>.



#### 4.4. Izračun smrtnosti

U analizu preživljenja uključeni su samo bolesnici s ŠBT2: svi bolesnici s DKA i DK te jednak broj bolesnika s NKH koji su identični prema dobi i spolu. Bolesnici i njihove karakteristike praćene su od prvog posjeta hitnoj službi. Bolesnici koji su u pri drugom posjetu ispunjavali kriterije za drugu skupinu su isključeni iz analize preživljenja (primjerice, bolesnici koji su pri prvom posjetu imali DK, a potom NKH). Bolesnici s ŠBT1 su očekivano bitno mlađi s značajno većim preživljenjem. Zbog relativno malog broja bolesnika s ŠBT1, u analizi smrtnosti ne bi bilo moguće učiniti korekciju za dob, te stoga analiza smrtnosti u bolesnika s ŠBT1 nije učinjena. Smrtnost je određena prema podacima Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje zaključno s 1. travnja 2016. godine.

#### 4.5. Laboratorijske metode

U svih bolesnika u sve četiri ispitivane skupine određeni su sljedeći laboratorijski parametri: kompletna krvna slika (KKS), bilirubin, C-reaktivni protein (CRP), kalij (K), natrij (Na), kloridi (Cl), GUP, ureja, kreatinin, AST, ALT, amilaza u plazmi, kompletni urin te acidobazni status kapilarne krvi (pH, suvišak baza, bikarbonati) te pregled urina (glukoza, ketoni). Za određivanje K, Na, Cl, GUP, ureja, kreatinin, bilirubin, AST, ALT, amilaza, CRP korišteni su originalni reagensi (Beckman Coulter International S. A.). Sve analize izvođene su putem analitičkog sustava na automatskom analizatoru AU 2700 (Beckman Coulter International S. A.). Korištene su spektrofotometrijske metode (metode završne točke) na 37°C optimirane prema preporukama Internacionalne federacije za kliničku kemiju za sljedeće laboratorijske parametre: GUK, AST, ALT, bilirubin i kreatinin. Za CRP korištena je imunoturbidimetrijska metoda velike osjetljivosti, a za Na, K, Cl indirektna potenciometrija. KKS i kvantitativna analiza stanica periferne krvi učinjena je na automatskom hematološkom brojaču (hematološki analizator Beckman Coulter HmX ).

Osmolarnost seruma je izračunata prema sljedećoj formuli:

$$\text{Osmolarnost seruma} = 2 \times (\text{Na} + \text{K}) + \text{GUP} + \text{ureja}$$

Bubrežna funkcija je procijenjena računanjem glomerularne filtracije (eGFR) prema Cockcroft-Gault jednadžbi:

$$\text{eGFR (ml/min)} = (140 - \text{Dob}) \times \text{tjelesna masa} \times 1.228 / \text{kreatinin} \times (0.85 \text{ za žene})$$

Indeks tjelesne mase (ITM) izračunat je prema sljedećoj formuli:

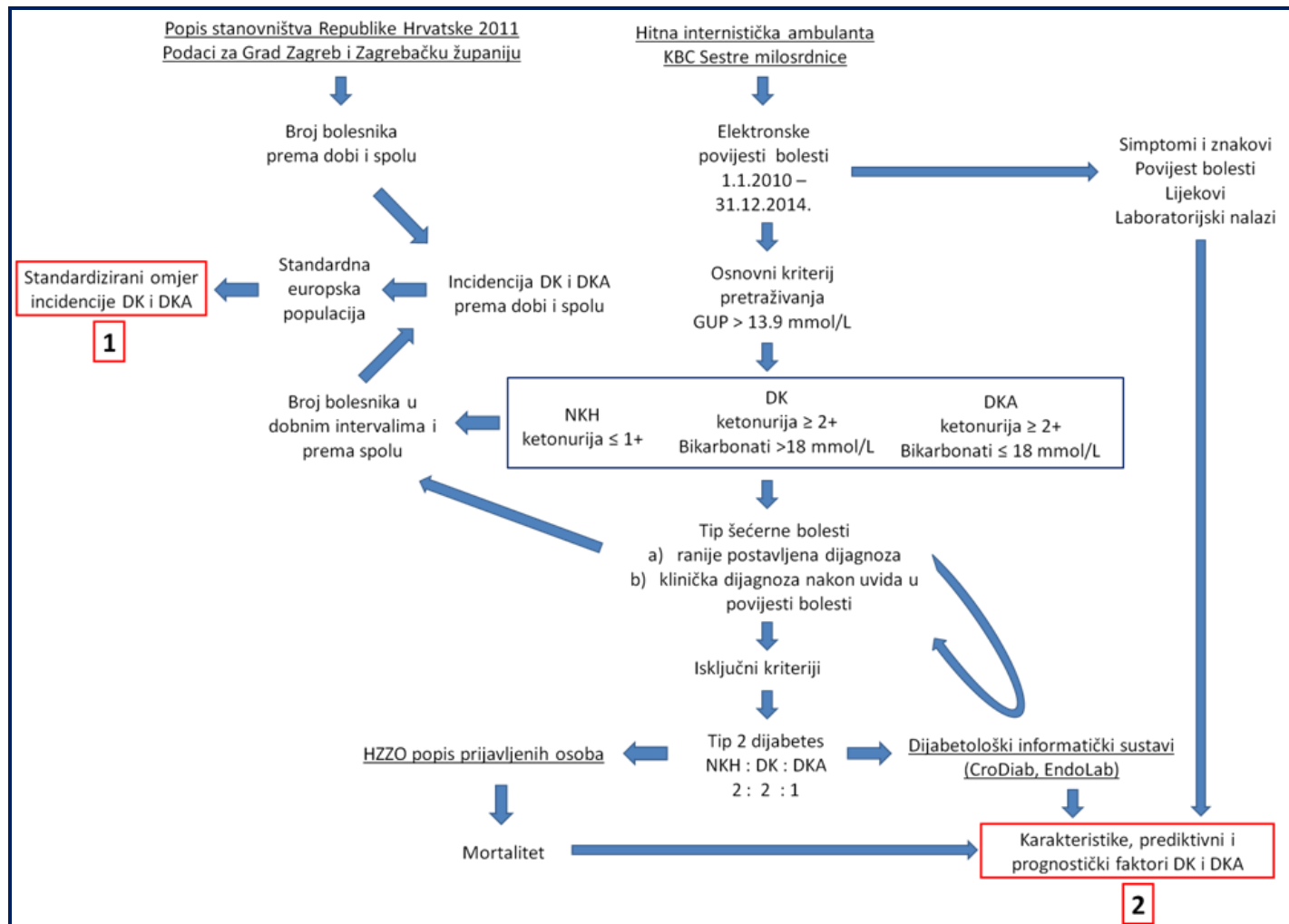
$$\text{ITM} = \text{tjelesna masa (kg)} / \text{visina (m)}^2$$

#### **4.6. Protokol istraživanja**

Istraživanje je učinjeno u dva glavna koraka koji su prikazani u obliku hodograma na slici 6. Prvi korak je određivanje incidencije DK i DKA u bolesnika sa ŠBT2. KBC Sestre milosrdnice od 2009. godine koristi računalni sustav putem kojega su povezane povijesti bolesti sa laboratorijskim nalazima. Osnova računalnog sustava jest Microsoft Access u kojem je moguće detaljno pretraživanje podataka. Bolesnici s hiperglikemijskim krizama uvršteni su u istraživanje ukoliko su imali glukozu u plazmi (GUP) > 13.9 mmol/L) pri dolasku. Od navedenih bolesnika je stvorena baza podataka na kojoj je nastavljeno istraživanje. Navedenu bazu sačinjavali su opći podaci o bolesnicima, dijagnoze, anamnestički podaci, fizikalni status te laboratorijski nalazi. Detalji o uvrštenim parametrima su navedeni kasnije. Prema nalazu sedimenta urina i kapilarnog acidobaznog statusa, bolesnici su uvršteni u jednu od tri skupine: neketotična hiperglikemija (NKH), DK i DKA. U bolesnika koji nisu imali nalaz urina ili acidobaznog statusa, isključeni su iz konačne analize, no na njima je učinjena analiza antropometrijskih karakteristika i laboratorijskih nalaza, kako bi se pokušala procijeniti pogreška u daljnjoj analizi. Bolesnici su dodatno klasificirani prema tipu šećerne bolesti pomoću modela koji je naveden kasnije u tekstu. Incidencija DK i DKA izračunata je prema popisu stanovništva iz 2011. godine koji je javno dostupan na stranicama Državnog zavoda za statistiku. Prema navedenom popisu, hitna internistička ambulanta KBC Sestre milosrdnice pružala je hitnu medicinsku skrb sveukupno 261,749 odraslih osoba. Incidencija je izražena kao broj epizoda DK odnosno DKA na 100,000 osoba-godina (eng. person years) ovisno o dobi i spolu. Određena je incidencija DK i DKA svih

epizoda DK i DKA te potom samo epizoda u bolesnika s ŠBT2. Potom je određen i standardizirani omjer incidencije DK i DKA prema europskoj standardnoj populaciji iz 2013. godine.

U drugom koraku su analizirane karakteristike, laboratorijski nalazi i preživljenje između NKH, DK i DKA skupine. Dodatno, učinjena je i usporedba antropometrijskih karakteristika i laboratorijskih nalaza u DK i DKA skupini, između bolesnika s ŠBT1 i ŠBT2. U analizu preživljenja uključeni su samo prvi pregledi bolesnika s ŠBT2. Detaljna analiza je učinjena na svim bolesnicima s DKA (137 bolesnika) i DK (486 bolesnika) te na 486 bolesnika s NKH, koji su identični bolesnicima s DK s obzirom na dob i spol. Za preostale bolesnike nije učinjena detaljna analiza anamnestičkih podataka, fizikalnog statusa i nalaza specifičnih za šećernu bolest. Za prethodno navedene bolesnike je učinjena i dodatna analiza preostalih informatičkih sustava specifičnih za praćenje bolesnika sa šećernom bolesti (CroDiab i EndoLab). Analizirane su povijesti bolesti dijabetoloških pregleda unutar 6 mjeseci prije i poslije pregleda u hitnoj službi te kontrolni pregledi za koje je prošlo više od godinu dana od posjeta hitnoj službi. Podaci su bili dostupni za 305 bolesnika s DK, 276 bolesnika s NKH i 90 bolesnika s DKA. Iz navedenih informatičkih sustava iščitane su povijesti bolesti i zabilježeni podaci o tjelesnoj masi. Analizu povijesti bolesti i upisivanje svih podataka obavljali su liječnici.



Slika 6. Hodogram istraživanja podijeljen na dva glavna koraka; računanje standardiziranog omjera incidencije (1) te analiza karakteristika bolesnika i traganje za prognostičkim čimbenicima (2).

#### **4.7. Statistička analiza**

Statistička analiza učinjena je uz programsku podršku SPSS verzija 20.0. Za granicu statističke značajnosti određena je vrijednost  $p = 0.05$ . Inicijalno je učinjena opisna statistika. Pošto je većina varijabli pratila normalnu distribuciju (standardna devijacija  $< 20\%$  srednje vrijednosti), kontinuirane varijable izražene su srednjom vrijednosti i standardnom devijacijom. Kontinuirane varijable koje su slijedile normalnu distribuciju uspoređene su jednostrukom analizom varijance (*eng. one-way ANOVA*). Varijable koje nisu slijedile normalnu distribuciju prikazani su srednjom vrijednosti i standardnom devijacijom, no uspoređene su Kruskal-Walisovim testom. Kategoričke varijable su uspoređene Chi-kvadrat testom. Smrtni ishodi u svakoj pojedinoj skupini prikazani su kumulativnim hazardom i relativnim rizikom. Coxova regresija korištena je za analizu razlika u smrtnosti i korekciju za pojedine ometajuće čimbenike.

Krivulje preživljenja i kumulativne šanse za smrtni ishod kreirane su Kaplan – Meierovom metodom. Linearna, binarna logistička odnosno multinominalna logistička regresija korištene su kako bi se analizirala međusobna povezanost varijabli i kako bi se povezanost korigirala za ometajuće čimbenike. Prilikom izvođenja višestruke regresije (istovremena analiza nekoliko parametara) korišten je model postepene retrogradne uvjetovane regresije (*eng. backward stepwise conditional regression*). Cilj navedenog modela bio je otkriti koje su nezavisne varijable neovisno povezane sa zavisnom varijablom, te je isti korišten u svim oblicima regresije. Bolesnici kojima nedostaje pojedini parametar su isključeni iz analize te nisu korištene metode imputacije podataka, pošto nije nađeno dovoljno jaka povezanost parametara na osnovi koje bi se mogli imputirati podaci. Izračun incidencije DK, DKA i DHS naveden je ranije u tekstu.

#### **4.8. Etička načela**

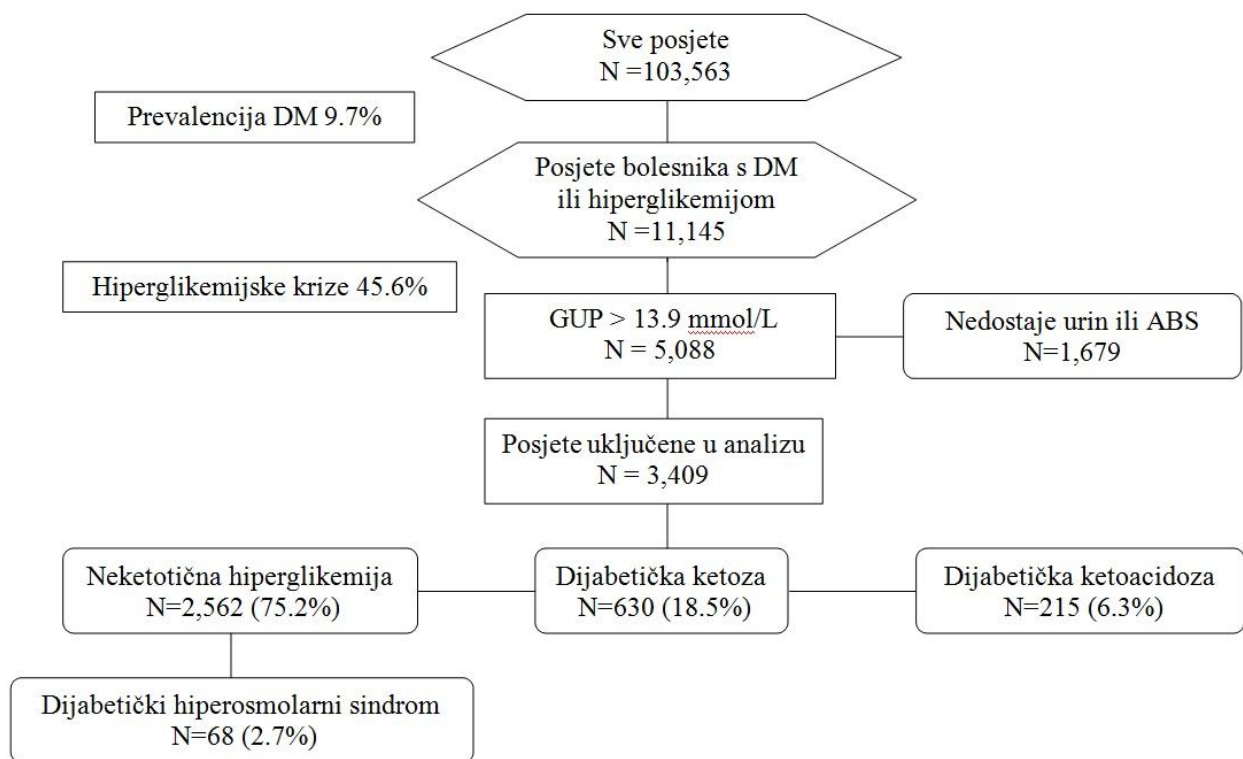
Ovo istraživanje odobrilo je Etičko povjerenstvo Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice te Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Istraživanje je provedeno u skladu sa svim primjenjivim smjernicama čiji je cilj osigurati pravilno provođenje i sigurnost osoba koje su sudjelovale u ovom znanstvenom istraživanju uključujući Helsinšku deklaraciju,

Zakon o zdravstvenoj zaštiti Republike Hrvatske i Zakon o pravima pacijenata Republike Hrvatske.

## 5. REZULTATI

### 5.1. Karakteristike ispitivane populacije

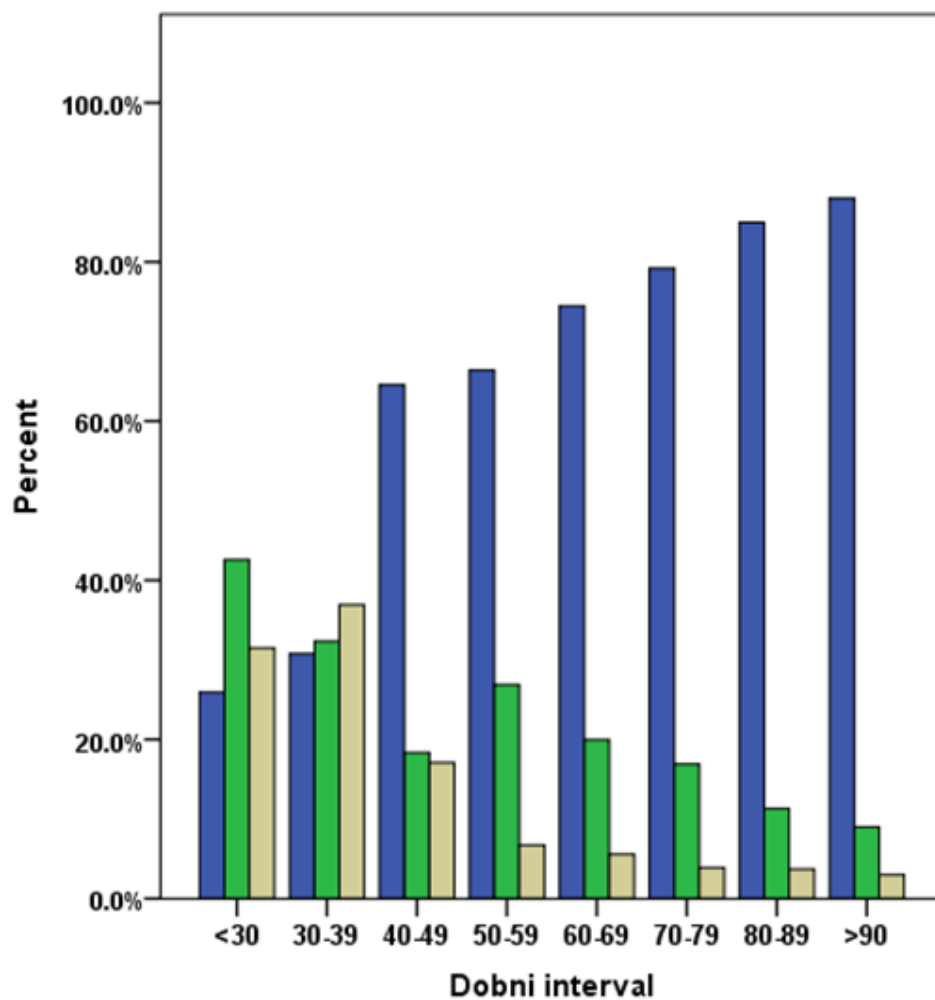
U hitnoj internističkoj ambulanti KBC Sestre milosrdnice zabilježeno je sveukupno 103,563 posjeta. Hodogram bolesnika kroz studiju prikazan je u slici 7. Sveukupno 11,145 posjeta činili su bolesnici sa poznatim ili novootkrivenim DM. Prevalencija DM u bolesnika koji su posjetili hitnu internističku ambulantu iznosila je 9.7%, što je nešto više od očekivane prevalencije u općoj populaciji. Prilikom 5088 posjeta, bolesnici su imali GUP > 13.9% čime je zadovoljena definicija hiperglikemijske krize. Stoga možemo zaključiti da je 45.6% bolesnika s DM imalo loše vrijednosti glikemije prilikom posjeta hitnoj službi. U 1,679 posjeta je nedostajala analiza urina ili acidobaznog statusa kapilarne krvi te su navedeni bolesnici isključeni iz konačne analize, no detaljna analiza na tim bolesnicima je učinjena, a rezultati su prikazani kasnije. Zabilježeno je 630 epizoda DK u 520 bolesnika, 215 epizoda DKA u 165 bolesnika i 2,562 epizode NKH u 2,041 bolesnika. Sveukupno je zabilježeno i 68 epizoda DHS u 66 bolesnika. Samo 8.6% epizoda DK i 34.4% epizoda DKA zabilježeno je u bolesnika s ŠBT1, dok su preostali bolesnici imali ŠBT2. Svi bolesnici s DHS su imali ŠBT2. Otprilike 20% bolesnika (397/3409) je imalo medijan od 2 (2 – 3) ponovnih pregleda u hitnoj internističkoj ambulanti, bez značajnih razlika u ponovnim posjetima između tri skupine. Bolesnici koji su pri prvom posjetu klasificirani u NKH skupinu su u 14.6% slučajeva imali DK ili DKA pri sljedećem posjetu. Bolesnici koji su pri prvom posjetu imali DK su u 50% slučajeva imali DK ili DKA pri sljedećem, a 72% bolesnika koji su imali DKA su imali DK ili DKA pri sljedećem posjetu.



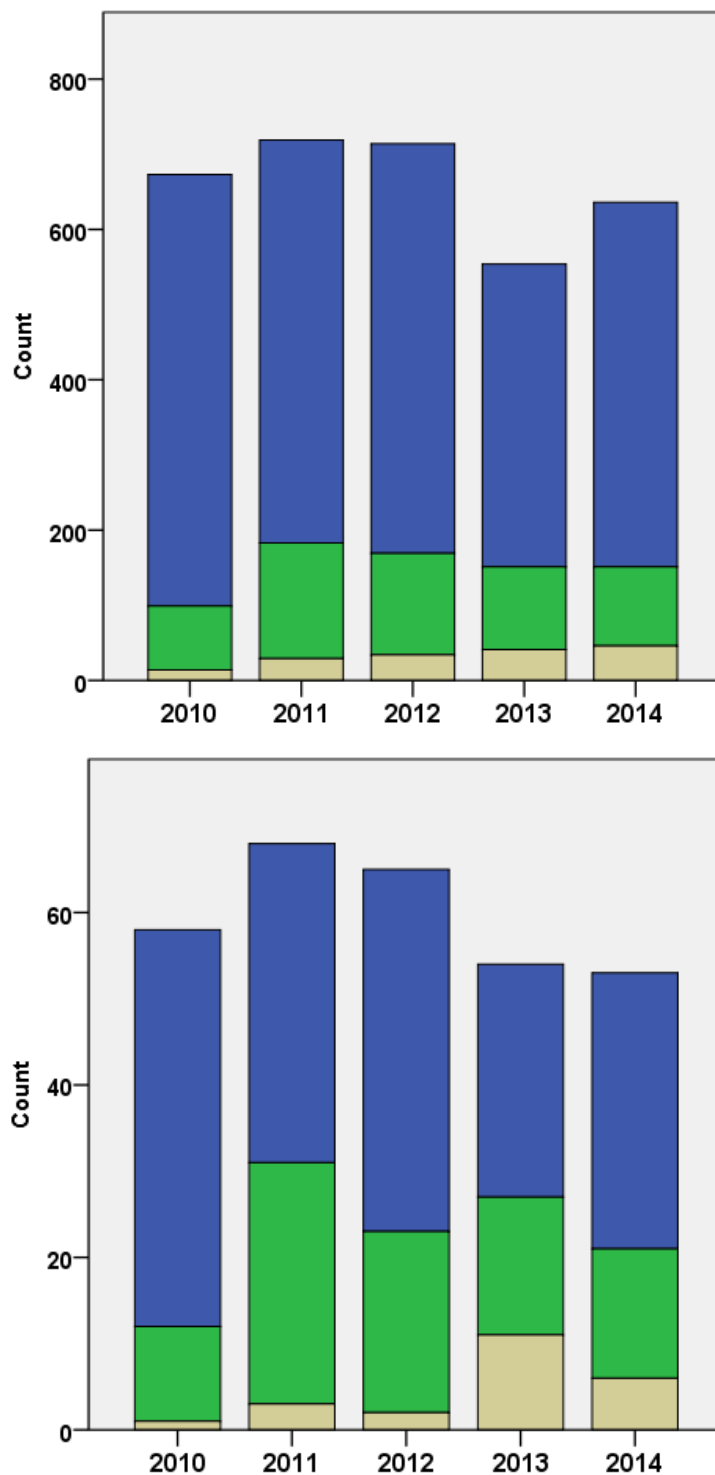
**Slika 7.** Hodogram ispitanika (posjeta) kroz istraživanje

U bolesnika mlađih od 40 godina, NKH, DK i DKA su bili podjednako zastupljeni prilikom posjeta HS, dok je udio bolesnika s DK i DKA bio manji s porastom dobi (Slika 8). Broj epizoda hiperglikemijskih kriza bio je podjednak u svakoj pojedinoj godini. Iako je razdoblje od pet godina prekratko za detaljnu statističku analizu promjene incidencije hiperglikemijskih epizoda, zabilježen je trend porasta DKA u ŠBT2, koji je bio evidentan u bolesnika s poznatom i novootkrivenom šećernom bolešću (Slika 9). Sličan trend nije zabilježen u bolesnika s poznatim niti novootkrivenim ŠBT1 (Slika 10). U prosjeku 25 bolesnika s ŠBT1 je posjetilo hitnu službu u godini dana, za razliku 700 bolesnika s ŠBT2. Iz navedenog se može izračunati prevalencija ŠBT1 od 3.5% u bolesnika sa šećernom bolešću koji su u godini dana posjetili hitnu službu, što je bitno manje od prevalencije ŠBT1 u općoj populaciji koja iznosi 5 – 10%. Većina bolesnika s ŠBT1 su prilikom posjeta hitnoj službi uglavnom imali DK ili DKA. Broj posjeta zbog DHS je također bio podjednak s obzirom na godinu, iako je nađena odstupanje 2014. godine (Slika 11)

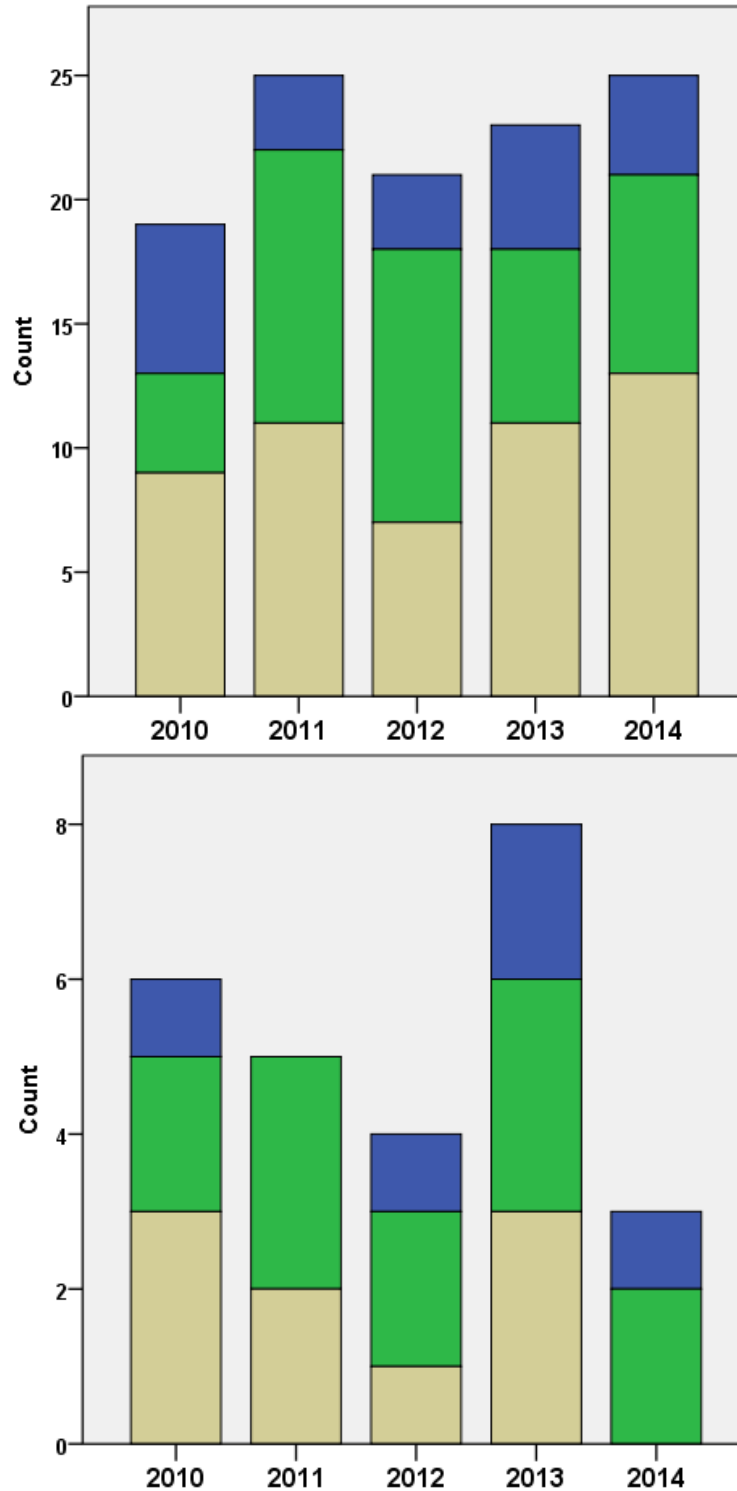




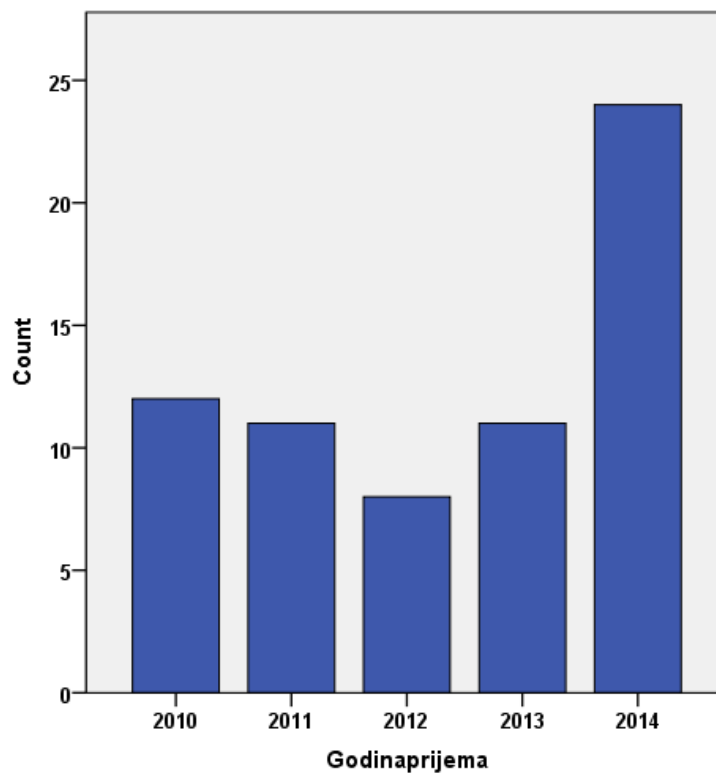
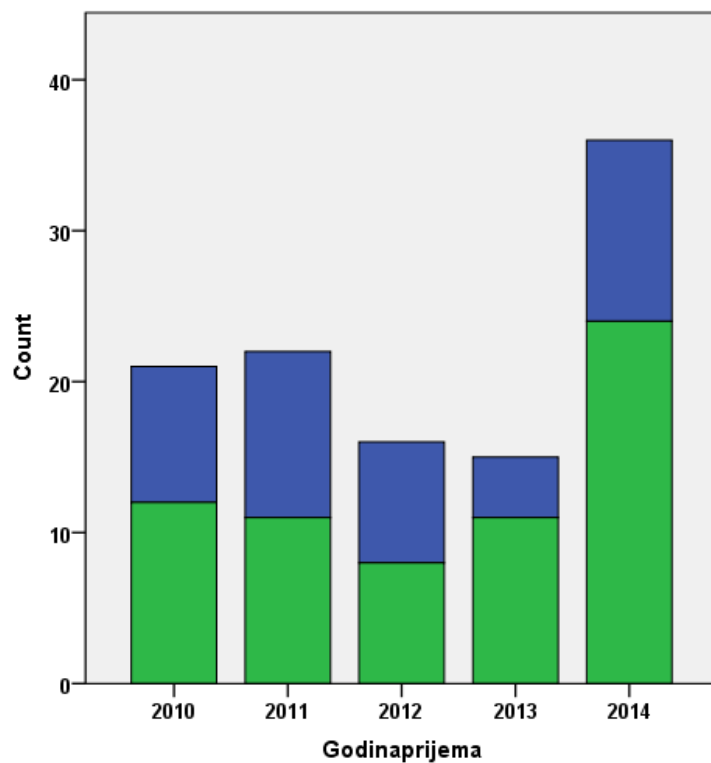
**Slika 8.** Zastupljenost neketotične hiperglikemije (plavo), dijabetičke ketoze (zeleno) i dijabetičke ketoacidoze (sivo) prema dobnim intervalima.



**Slika 9.** Ukupan broj epizoda u bolesnika s ŠBT2 (gornji histogram) i broj epizoda u novootkrivenih bolesnika s ŠBT2 (donji histogram) s pojedinim tipom hiperglikemijske krize prema godini pregleda u hitnoj službi (plavo - NKH, zeleno – DK, sivo – DKA) .



**Slika 10.** Ukupan broj epizoda u bolesnika s ŠBT1 (gornji histogram) i broj epizoda u novootkrivenih bolesnika s ŠBT1 (donji histogram) s pojedinim tipom hiperglikemijske krize prema godini pregleda u hitnoj službi (plavo - NKH, zeleno – DK, sivo – DKA).



**Slika 11.** Broj epizoda teških hiperglikemijskim krizama ( $GUP > 33 \text{ mmol/L}$ ) prema godini prijema, podjeljenih prema skupini sa DHS (plavo) i bez DHS (zeleno)

## **5.2. Karakteristike bolesnika s nepotpunim podacima**

Učinjena je analiza dijela ispitivanih parametara u bolesnika u kojih je nedostajala analiza ABS ili urina. Karakteristike navedenih bolesnika ponajviše su odgovarale karakteristikama bolesnika s NKH te su stoga uspoređene karakteristike ove dvije skupine u tablici 3. U bolesnika s nepotpunim podacima, hiperglikemije je rijetko bila vodeći razlog prijema te je očekivano i vrijednost GUP bila značajno niža. Bolesnici s nepotpunim podacima bili su stariji, rjeđe su bili iz ruralne sredine, rjeđe su bili hospitalizirani, no imali su značajno više ponovnih posjeta. Imali su manje koncentracije CRP i osmolarnost seruma te nešto veću koncentraciju natrija u serumu. Iz navedenog se može zaključiti da su bolesnici s nepotpunim podacima bili boljeg općeg stanja, a hiperglikemija je rijetko bila glavni razlog dolaska te stoga nije bilo niti indikacije za analizom urina i ABS.

**Tablica 3.** Usporedba bolesnika s neketotičnom hiperglikemijom (NKH) i bolesnika u kojih je nedostajao podatak o urinu ili acidobaznom status.

	NKH (N=2543)	Nepotpuno (N=1679)	P
Dob (godine)	71.0 ± 11.7	72.6 ± 10.3	<0.001
Muški spol % (n)	49.1 (1248)	49.1 (826)	0.964
Boravište u ruralnoj sredini % (n)	39.6 (998)	32.2 (541)	<0.001
Ponovni posjeti % (n)	20.5 (521)	32.1 (539)	<0.001
Novootkriveni DM % (n)	8.7 (184)	1.4 (24)	<0.001
Hospitalizirani bolesnici % (n)	47.2 (1163)	37.3 (626)	<0.001
Hiperglikemija kao razlog dolaska % (n)	24.0 (607)	3.2 (53)	<0.001
Glukoza u plazmi (mmol/L)	19.9 ± 6.5	17.6 ± 4.3	<0.001
Leukociti (10 <sup>9</sup> /L)	12.0 ± 7.7	11.8 ± 10.2	0.552
Hemoglobin (g/L)	131.4 ± 22.9	131.4 ± 24.7	0.885
Ureja (mmol/L)	11.4 ± 8.7	10.1 ± 6.9	<0.001
Kreatinin (μmol/L)	135.9 ± 78.3	133.3 ± 103.0	0.404
Natrij (mmol/L)	135.1 ± 5.4	136.5 ± 4.2	<0.001
Kalij (mmol/L)	4.3 ± 0.7	4.3 ± 0.7	0.147
Amilaza (U/L)	68.0 153.1	60.9 ± 101.6	0.121
CRP (mg/L)	55.9 ± 83.5	35.3 ± 64.6	<0.001
AST (U/L)	44.6 ± 93.0	47.7 ± 146.8	0.391
ALT (U/L)	45.2 ± 91.4	43.5 ± 109.6	0.595
pH	7.40 ± 0.10	7.35 ± 0.15	<0.001
Suvišak baza (mmol/L)	-2.2 ± 5.2	-3.6 ± 6.2	<0.001
Bikarbonati (mmol/L)	21.2 ± 5.1	21.7 ± 5.3	0.110
Osmolarnost seruma (mmol/L)	309.9 ± 16.0	308.8 ± 11.8	0.022

### 5.3. Isključni kriteriji

Prisutnost isključnih kriterija analizirana je na uzorku od 700 bolesnika s NKH, 580 bolesnika s DK i 160 bolesnika s DKA. Proširena maligna bolest bila je prisutna u 5.4% bolesnika u NKH skupini (110/1931), 3.3% bolesnika u DK skupini (17/503), 7.5% bolesnika u DKA skupini (12/148) i 3.9% bolesnika skupini bolesnika s nepoznatim nalazom urina ili ABS. Nije bilo statistički značajne razlike između prisustva proširene maligne bolesti između skupina (najveća razlika između NKH i DK skupine,  $P=0.068$ ).

### 5.4. Karakteristike bolesnika s ŠBT1 i ŠBT2

Glavni cilj usporedbe karakteristika bolesnika s ŠBT1 i ŠBT2 bio je potvrditi da postoje značajne razlike ključnih parametara, na osnovu kojih se može potvrditi da su bolesnici s ŠBT2 ispravno klasificirani. Usporedba parametara prikazana je u tablicima 4 – 6.

Bolesnici s ŠBT1 su bili značajno mlađi i mršaviji, češće su imali novootkrivenu šećernu bolest, češće su pregledani u hitnoj službi zbog hiperglikemije, češće su bili hospitalizirani i gotovo svi bolesnici sa do tada poznatom bolesti su bili na inzulinskoj terapiji. Dodatno, bolesnici s ŠBT2 imali su veće vrijednosti krvnog tlaka pri pregledu i veće vrijednosti hemoglobina. Bolesnici sa ŠBT1 su češće imali tešku DKA (50% u bolesnika s ŠBT1, naspram 25% bolesnika s ŠBT2). Očekivano, bolesnici s ŠBT1 su češće naveli povraćanje, poliuriju i polidipsiju kao simptome prisutne pri pregledu, a neredovito uzimanje terapije bilo je češći precipitirajući faktor DKA u ŠBT1. Uzimanje alkohola je podjednako povezano s DKA u obje skupine. S druge strane, čak 17.3% bolesnika s ŠBT2 uzimalo je antipsihotike, koji su prepoznati kao precipitirajući faktor DKA u ŠBT2. Iako su bolesnici s ŠBT1 imali izraženiju leukocitozu, bolesnici s ŠBT2 su imali značajno veći CRP i značajno više bolesnika je imalo  $CRP > 50$  mg/L, što indirektno ide u prilog činjenici da je infekcija bila češći precipitirajući faktor u bolesnika s ŠBT2. Iako, zanimljivo je kako je tek u manjeg dijala bolesnika postavljena jasna dijagnoza upalne bolesti nakon obrade u hitnoj službi. Ovaj fenomen dodatno je analiziran kasnije u tekstu. Zaključno, bolesnici s ŠBT2 su imali jasne znakove hiperinzulinemije i metaboličkog sindroma (neovisnost o inzulinskoj

terapiji, povišen BMI), češće epizode blage DKA te različite precipitirajuće čimbenike. Time je potvrđeno da su bolesnici s ŠBT2 ispravno klasificirani.



**Tablica 4.** Usporedba antropometrijskih parametara između bolesnika s šećernom bolešću tip 1 (ŠBT1) i tip 2 (ŠBT2) posebno u DK i DKA skupini.

	DK		DKA	
	ŠBT1	ŠBT2	ŠBT1	ŠBT2
	N=50	N=580	N=55	N=160
Dob (godine)	31 ± 14	67.0 ± 11.7 <sup>†</sup>	37 ± 16	65.1 ± 13.8 <sup>†</sup>
Trajanje šećerne bolesti (godine)	9.8 ± 9.3	9.9 ± 9.5	10.6 ± 10.5	7.7 ± 8.7
BMI (kg/m <sup>2</sup> )*	24.1 ± 4.2	29.8 ± 6.3 <sup>†</sup>	22.7 ± 3.4	27.4 ± 6.0 <sup>†</sup>
Muški spol % (n)	42.0 (21)	56.2 (331) <sup>†</sup>	69.1 (38)	61.0 (100) <sup>†</sup>
Prebivalište u ruralnoj sredini % (n)	43.9 (22)	45.1 (263)	45.5 (25)	46.0 (75)
Ponovni posjeti % (n)	18.0 (9)	17.5 (103)	27.3 (15)	22.0 (36)
Novootkriveni DM % (n)	24.0 (12)	17.2 (91) <sup>†</sup>	23.6 (13)	15.8 (23) <sup>†</sup>
Hospitalizirani % (n)	62.0 (31)	49.7 (284) <sup>†</sup>	87.3 (48)	74.5 (120) <sup>†</sup>
Hiperglikemija razlog prijema % (n)	58.0 (29)	34.5 (202) <sup>†</sup>	60.0 (33)	44.5 (73) <sup>†</sup>
Uzrok hiperglikemije				
Postavljena dijagnoza infektivne bolesti % (n)	8.0 (4)	16.4 (95)	0.0 (0)	9.4 (15)
Neredovito uzimanje terapije % (n)	16.0 (8)	8.8 (51)	23.6 (13)	9.4 (15) <sup>†</sup>
Nepoznato % (n)	42.0 (21)	54.5 (316)	56.4 (31)	69.4 (111)

<sup>†</sup> P<0.05 za usporedbu između ŠBT1 i ŠBT2

\* u ŠBT1 skupini, analiza je učinjena na 20 bolesnika s DK i 25 bolesnika s DKA; u ŠBT2 skupini analiza učinjena na 305 bolesnika s DK i 50 bolesnika s DKA.

**Tablica 5.** Usporedba kliničke slike i lijekova između bolesnika s šećernom bolešću tip 1 (ŠBT1) i tip 2 (ŠBT2) posebno u DK i DKA skupini.

	DK		DKA	
	ŠBT1	ŠBT2	ŠBT1	ŠBT2
	N=50	N=486	N=55	N=137
<b>Simptomi</b>				
Poliurija % (n)	44.1 (22)	21.9 (127) †	29.1 (16)	25.6 (41)
Mršavljenje % (n)	14.0 (7)	10.0 (58)	20.0 (11)	15.0 (24)
Povraćanje % (n)	32.0 (16)	22.9 (133) †	48.6 (27)	30.6 (49) †
Bolovi u trbuhu % (n)	38.0 (19)	27.6 (160)	34.5 (19)	33.1 (53)
Sistolički krvni tlak (mmHg)	128.4 ± 18.7	140.8 ± 25.6 †	127.3 ± 22.29	136.4 ± 28.2 †
Dijastolički krvni tlak (mmHg)	79.4 ± 11.8	83.0 ± 13.3	76.5 ± 13.54	80.2 ± 14.3
Srčana frekvencija (/min)	82.5 ± 17.3	93.8 ± 21.3 †	99.1 ± 24.50	101.3 ± 21.0
<b>Lijekovi</b>				
Sulfonilureja % (n)	6.0 (3)	33.3 (193) †	0.0 (0)	26.9 (43) †
Metformin % (n)	6.0 (3)	33.4 (194) †	3.6 (2)	22.5 (36) †
Inzulin % (n)	64.0 (32)	27.2 (158) †	72.7 (40)	33.8 (54) †
Antipsihotici % (n)	4.0 (2)	8.6 (42)	0.0 (0)	17.5 (24) †
Alkohol % (n)	0.0 (0)	15.2 (74) †	14.5 (8)	19.7 (27)

† P<0.05 za usporedbu između ŠBT1 i ŠBT2

\* u ŠBT1 skupini, analiza je učinjena na 20 bolesnika s DK i 25 bolesnika s DKA; u ŠBT2 skupini analiza učinjena na 305 bolesnika s DK i 50 bolesnika s DKA.

**Tablica 6.** Usporedba laboratorijskih nalaza između bolesnika s šećernom bolešću tip 1 (ŠBT1) i tip 2 (ŠBT2) posebno u DK i DKA skupini.

	DK		DKA	
	ŠBT1	ŠBT2	ŠBT1	ŠBT2
	N=50	N=580	N=55	N=160
GUP (mmol/L)	24.6 ± 10.2	20.9 ± 6.7 †	32.1 ± 14.7	29.1 ± 12.6
Leukociti (10 <sup>9</sup> /L)	11.3 ± 6.3	11.9 ± 5.5	16.8 ± 7.4	14.3 ± 6.3 †
Hemoglobin (g/L)	143.5 ± 18.4	139.4 ± 19.7 †	149.4 ± 20.1 †	139.4 ± 22.0
CRP (mg/L)	10.7 ± 22.6	71.6 ± 101.1 †	18.2 ± 31.5	83.6 ± 115.4 †
CRP >50 mg/L % (n)	4.0 (2)	31.4 (182)	7.3 (4)	40.0 (64)
Osmolarnost seruma (mmol/L)	307.1 ± 13.0	305.8 ± 12.3	315.0 ± 18.9	314.0 ± 20.4
eGFR (ml/min)*	94.6 ± 32.0	82.6 ± 34.4	71.6 ± 25.2	66.9 ± 27.2
pH	7.4 ± 0.1	7.43 ± 0.06 †	7.2 ± 0.1	7.31 ± 0.15 †
Suvišak baza (mmol/L)	-3.6 ± 5.0	-1.1 ± 3.7 †	-17.4 ± 6.6	-11.7 ± 6.7 †
Bikarbonati (mmol/L)	20.4 ± 4.8	22.7 ± 3.7 †	8.5 ± 4.9	12.8 ± 4.6 †
Blaga DKA	NA	NA	14.5 (8)	41.9 (67) †
Umjerena DKA	NA	NA	30.9 (17)	34.4 (55)
Teška DKA	NA	NA	54.6 (30)	23.7 (38) †

† P<0.05 za usporedbu između ŠBT1 i ŠBT2

\* u ŠBT1 skupini, analiza je učinjena na 20 bolesnika s DK i 25 bolesnika s DKA; u ŠBT2 skupini analiza učinjena na 305 bolesnika s DK i 50 bolesnika s DKA.

## 5.5. Incidencija DK, DKA i DHS

Nađen je značajan porast incidencije DK i DKA s dobi bolesnika (Tablica 7). Dodatno, nađene su značajne razlike u incidenciji između muškaraca i žena. U bolesnika <30 godina (ŠBT1), DK je bila nešto češća u žena, dok je DKA i u tom dobnom intervalu bila češća u muškaraca (Tablica 8). DK i DKA su bile bitno češće u muškaraca u dobnom intervalu 40 – 60 godina, da bi se potom incidencija izjednačila s obzirom na spol > 70 godine (Slika 12). SIR za DHS je također bio nešto češći u muškaraca, iako su razlike po spolu varirale ovisno o dobnim intervalima (Tablica 9). Sličan obrazac vrijedio za DK i DKA. Standardizirani omjer incidencije (SIR) je je iznosio 48.1 (95% CI 44.5 - 52.1) za DK te 17.0 (95% CI 14.9 - 19.4) za DKA. Kada su isključeni bolesnici s ŠBT1, SIR DK je porastao na 69.2 (95% CI 63.7 - 74.9), a DKA na 19.3 (95% CI 16.5 -22.5). SIR DHS iznosio je 6.2 (95% CI 5.1 – 7.2) iz čega možemo zaključiti da je incidencija DHS u općoj populaciji bitno manja u odnosu na DK i DKA. Iako treba napomenuti kako je incidencija DHS bila veća naspram DKA u osoba starijih od 80 godina, no i dalje značajno manja u odnosu na DK (Tablica 10). Napominjemo kako se navedene brojke odnose na broj epizoda DK i DKA na 100,000 osoba-godina (cjelokupne populacije).

Prema podacima Nacionalnog registra osoba sa šećernom bolesti iz 2013, prevalencija šećerne bolesti u Republici Hrvatskoj iznosila je 5.9%, od čega je oko 7% bolesnika imalo ŠBT1. Stoga smo procijenili da u našoj ispitivanoj populaciji ima 15,443 bolesnika s dijabetesom (1081 s ŠBT1 i 14,362 s ŠBT2). Potom je izračunata nestandardizirana incidencija po bolesniku sa šećernom bolešću. Oko 5.1% bolesnika s ŠBT1 i 1.1% bolesnika s ŠBT2 će imati barem jednu epizodu DKA kroz pet godina. Dodatno, 4.6% bolesnika s ŠBT1 i 4.0% bolesnika s ŠBT2 će imati barem jednu epizodu DK u razdoblju od pet godina. Samo 0.4% bolesnika s ŠBT2 će imati barem jednu epizodu DHS u razdoblju od 5 godina.

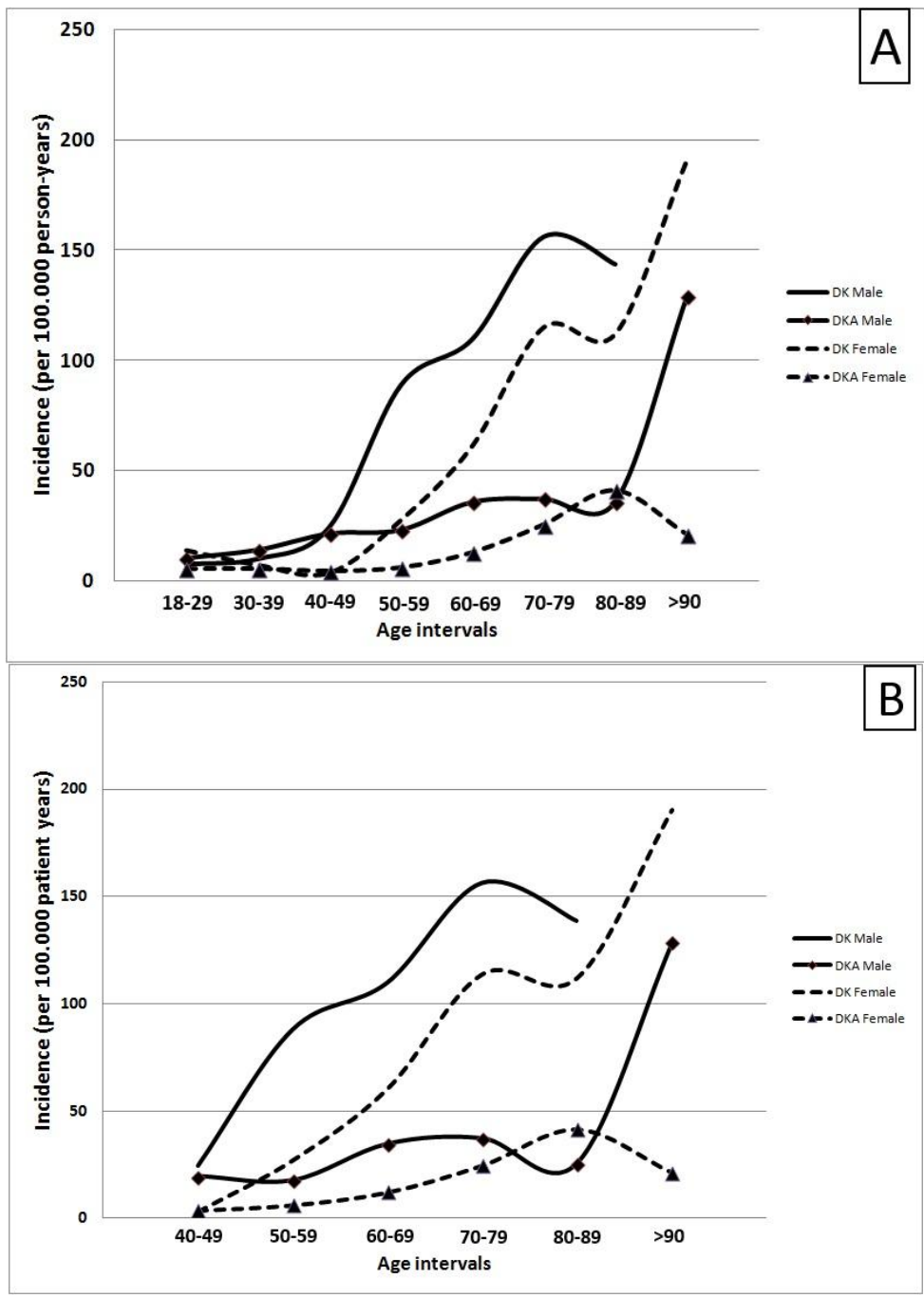
**Tablica 7.** Godišnja incidencija izražena u osoba-godinama prema dobi i spolu te standardizirani omjer incidencije prema europskoj standardnoj populaciji iz 2013. godine

	Muškarci						Žene				Sveukupno				
	Osoba- godine	Broj DK	Broj DKA	Incid. DK	Incid. DKA	Osoba- godine†	Broj DK	Broj DKA	Incid. DK	Incid. DKA	Osoba- godine†	Broj DK	Broj DKA	Incid. DK	Incid. DKA
<b>Svi bolesnici</b>															
20-29	105530	8	11	7.6	10.4	108200	15	6	13.9	5.5	213730	23	17	10.8	8.0
30-40	120285	12	17	10.0	14.1	124960	9	7	7.2	5.6	245245	21	24	8.6	9.8
40-49	102335	25	22	24.4	21.5	109230	4	5	3.7	4.6	211565	29	27	13.7	12.8
50-59	108035	96	25	88.9	23.1	130710	36	8	27.5	6.1	238745	132	33	55.3	13.8
60-69	86580	95	31	109.7	35.8	107875	66	14	61.2	13.0	194455	161	45	82.8	23.1
70-79	53765	84	20	156.2	37.2	81730	94	21	115.0	25.7	135495	178	41	131.4	30.3
80-89	19480	28	7	143.7	35.9	43750	49	18	112.0	41.1	63230	77	25	121.8	39.5
90+	1555	0	2	N/A	128.6	4725	9	1	190.5	21.2	6280	9	3	143.3	47.8
Ukupno	597565	348	135	58.2	22.6	711180	282	80	39.7	11.2	1308745	630	215	48.1	16.4
	<b>SIR</b>			63.8	24.8				39.0	10.9				48.1	17.0
<b>ŠBT2</b>															
40-49	102335	25	20	24.4	19.5	109230	3	4	2.74	3.66	211565	28	24	13.2	11.3
50-59	108035	95	19	87.9	17.6	130710	35	8	26.77	6.12	238745	130	27	54.5	11.3
60-69	86580	95	30	109.7	34.7	107875	65	13	60.25	12.05	194455	160	43	82.3	22.1
70-79	53765	84	20	156.2	37.2	81730	93	20	113.78	24.47	135495	177	40	130.6	29.5
80-89	19480	27	5	138.6	25.7	43750	49	18	112	41.14	63230	76	23	120.2	36.4
90+	1555	N/A	2	N/A	128.6	4725	9	1	190.47	21.16	6280	9	3	143.3	47.8
Ukupno	371750	326	96	87.7	25.8	478020	254	64	53.13	13.38	849770	580	160	68.3	18.8
	<b>SIR</b>			89.7	27.8				51.99	12.80				69.2	19.3

SIR – standardizirani omjer incidencije naspram standardne europske populacije iz 2013.

**Tablica 8.** Omjer incidencije dijabetičke ketoze (DK) i dijabetičke ketoacidoze (DKA) između muškaraca i žena

	Omjer muškarci : žene	
	DK	DKA
<b>Svi bolesnici</b>		
20-29	0.5	1.9
30-40	1.2	2.5
40-49	6.7	4.7
50-59	3.2	3.8
60-69	1.8	2.8
70-79	1.4	1.4
80-89	1.3	0.9
90+	N/A	6.1
Sveukupno	1.5	2.0
<b>ŠBT2</b>		
40-49	8.89	5.33
50-59	3.28	2.87
60-69	1.82	2.87
70-79	1.37	1.52
80-89	1.23	0.62
90+	N/A	6.07
Sveukupno	1.65	1.92



**Slika 12.** Incidencija DK u muškaraca (puna linija) i DK u žena (isprekidana linija) te DKA u muškaraca (puna linija + romb) i DKA u žena (isprekidana linija + trokut) u cijelokupnoj istraživanoj populaciji (A) te samo u bolesnika s ŠBT2

**Tablica 9.** Godišnja incidencija izražena u osoba-godinama prema dobi i spolu te standardizirani omjer incidencije prema europskoj standardnoj populaciji iz 2013. godine

	Muškarci			Žene			Omjer	Ukupno		
	Osoba- godine	Broj DHS	Incidencija DHS	Osoba- godine	Broj DHS	Incidencija DHS		Osoba- godine	Broj DHS	Incidencija DHS
20-29	105530	0	0	108200	0	0	NA	213730	0	0
30-40	120285	0	0	124960	0	0	NA	245245	0	0
40-49	102335	2	2.0	109230	0	0	NA	211565	2	0.9
50-59	108035	1	0.9	130710	0	0	NA	238745	1	0.4
60-69	86580	7	8.1	107875	0	0	NA	194455	7	3.6
70-79	53765	10	18.6	81730	15	18.4	1.0	135495	25	18.5
80-89	19480	7	35.9	43750	21	48.0	0.7	63230	28	44.3
90+	1555	3	192.9	4725	2	42.3	4.6	6280	5	79.6
Ukupno	597565	30	5.0	711180	38	5.3	0.9	1308745	68	5.2
<b>SIR</b>			8.1			5.1	1.6			6.2

NA – nije analizirano; SIR – standardizirani omjer incidencije naspram standardne europske populacije iz 2013.



**Tablica 10.** Incidencija DK, DKA i DHS u bolesnika starijih od 60 godina.

	Incidencija DK	Incidencija DKA	Incidencija DHS
60-69	82.8	23.1	3.6
70-79	131.4	30.3	18.5
80-89	121.8	39.5	44.3
90+	143.3	47.8	79.6
Ukupno	48.1	16.4	5.2
SIR	48.1	17.0	6.2

SIR – standardizirani omjer incidencije naspram standardne europske populacije iz 2013

## 5.6. Razlike u karakteristikama između bolesnika u NKH, DK i DKA skupini

Bolesnici u NKH skupini su bili značajno stariji naspram DK i DKA skupine. Trajanje šećerne bolesti te vremenski interval u kojem su bolesnici bili bez inzulinske terapije bio je značajno veće u NKH skupini naspram ostalih skupina. S druge strane bolesnici u DK i DKA skupini su češće bili muškarci s prebivalištem u ruralnoj sredini, koji su prilikom pregleda češće imali novootkrivenu šećernu bolest, a u hitnu službu javili primarno zbog hiperglikemije (Tablica 11).

Bolesnici u NKH skupini češće su dolazili u hitnu službu zbog manifestnog srčanog popuštanja, dekompenzirane ciroze jetre i terminalnog bubrežnog zatajenja, dok su bolesnici u DK i DKA skupini češće dolazili zbog akutnog koronarnog sindroma. Bolesnici u DK skupini su češće dolazili zbog kliničke slike akutnog enterokolitisa. U bolesnika u NKH skupini, češće je postavljena dijagnoza infektivne bolesti, koja je definirana kao precipitirajući čimbenik hiperglikemijske krize. S druge strane, u DKA skupini bilo je značajno više bolesnika u kojih precipitirajući čimbenik nije bio definiran nakon obrade u hitnoj službi (Tablica 12).

Unatoč činjenici da je postavljeno više dijagnoza infektivnih bolesti, bolesnici u NKH skupini su imali manje koncentracije CRP. U usporedbi s NKH skupinom, bolesnici u DK skupini su imali manje koncentracije kreatinina, ureje i kalija u serumu, veću eGFR, veću koncentraciju bikarbonata u serumu i hemoglobin, a sve navedeno ukazuje na bolju bubrežnu funkciju naspram NKH skupine. Bolesnici u DK skupini su imali i manju koncentraciju natrija u plazmi te manju osmolarnost. Bolesnici u DKA skupini su imali veću koncentraciju GUP i veću osmolarnost plazme naspram obje skupine. Iako su bolesnici u DKA skupini imali niži HbA1c, imali su sličnu bubrežnu funkciju kao i NKH skupina, uz značajno veći kalij u plazmi naspram NKH skupine. Koncentracija hemoglobina bila je slična kao i u DK skupini, što se može objasniti prije svega dehidracijom i hemokonzentracijom. Zanimljivo, bolesnici u DKA skupini su imali veće koncentracije jetrenih enzima i amilaza naspram preostale dvije skupine, iako je incidencija pankreatitisa u DKA skupini bila neznačajno veća (Tablica 13).

Bolesnici u DKA skupini su pri prijemu češće navodili povraćanje i bolove i trbuhu kao dominantne simptome. Iako nisu navodili dispneju, u fizikalnom statusu su bili u većoj mjeri dispnoični naspram NKH i DK skupine. Sugladno ranijem podatku o većoj prevalenciji

manifestnog srčanog popuštanja, bolesnici u NKH skupini su češće navodili dispneju kao dominantnu tegobu i rjeđe su imali sinusni ritam u elektrokardiogramu. Bolesnici u DKA skupini su pri prijemu bili značajnije somnolentni i soporozni te su imali veću srčanu frekvenciju (Tablica 14).

Naspram bolesnika u NKH skupini, bolesnici u DK skupini koristili su češće metformin, a rjeđe furosemid, beta-blokatore, antagoniste kalcijevih kanala i manji broj antihipertenziva. Bolesnici u DKA skupini su uz sve navedeno koristili značajno više benzodiazepina i antipsihotika, koji su u 24 bolesnika vjerojatno i precipitali razvoj DKA. Korištenje alkohola također je bilo češće u DKA skupini. Samo dva bolesnika su zajedno uzimala alkohol i antipsihotike, te stoga usporedno uzimanje antipsihotika i alkohola vjerojatno ne povećava rizik razvoja DKA (Tablica 15).

**Tablica 11.** Općeniti antropometrijski parametri u ispitivanoj populaciji podjeljenoj na NKH, DK i DKA skupinu.

	NKH (A) (N=2543)	DK (B) (N=580)	DKA (C) (N=160)
Dob (godine)	71.0 ± 11.7 <sup>BC</sup>	67.0 ± 11.7	65.1 ± 13.8
Muški spol % (n)	49.1 (1248)	56.2 (331) <sup>A</sup>	61.0 (97) <sup>A</sup>
Trajanje šećerne bolesti (godine)*	12.1 ± 9.7 <sup>BC</sup>	9.9 ± 9.5	7.7 ± 8.7
Bez inzulinske terapije (godine)*	8.7 ± 8.5 <sup>C</sup>	6.7 ± 7.0	4.4 ± 6.5
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) †	30.8 ± 5.9 <sup>C</sup>	29.8 ± 6.3	27.4 ± 6.0
Ruralna sredina % (n)	39.6 (998)	45.1 (263) <sup>A</sup>	46.3 (74)
Ponovni posjeti % (n)	20.5 (521)	17.5 (103)	22.5 (36)
Novootkriveni DM % (n)	8.7 (184)	17.2 (91) <sup>A</sup>	15.6 (25) <sup>A</sup>
Hospitalizirani % (n)	47.2 (1163)	49.7 (284)	75.0 (120) <sup>AB</sup>
Hiperglikemija razlog dolaska % (n)	24.0 (607)	34.8 (202) <sup>A</sup>	44.4 (71) <sup>AB</sup>

\*analiza učinjena na 486 bolesnika s NKH, 486 bolesnika s DK i 137 bolesnika s DKA

† analiza učinjena na 276 bolesnika s NKH, 305 bolesnika s DK i 50 bolesnika s DKA

A – P<0.05 naspram NHK skupine; B – P<0.05 naspram DK skupine, C – P<0.05 naspram DKA skupine

**Tablica 12.** Glavni razlog posjete hitnoj službi u ispitivanoj populaciji podjeljenoj na NKH, DK i DKA skupinu.

	NKH (A) (N=486)	DK (B) (N=486)	DKA (C) (N=137)
Akutni koronarni sindrom n (%)	4.7 (23)	16.0 (78) <sup>A</sup>	13.9 (19) <sup>A</sup>
Manifestno srčano popuštanje n (%)	5.8 (28) <sup>BC</sup>	0.8 (4)	0.0 (0)
Dekompenzirana ciroza jetre % (n)	4.1 (20) <sup>B</sup>	1.1 (6)	1.5 (2)
Terminalno bubrežno zatajenje % (n)	7.6 (37) <sup>BC</sup>	1.1 (6)	2.2 (3)
KOPB n (%)	1.2 (6)	0.8 (4)	0.0 (0)
Tromboembolijski incidenti n (%)	0.6 (3)	1.0 (5)	1.0 (0)
Anemija n (%)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
Krvarenje iz GI trakta n (%)	1.2 (6)	2.5 (12)	2.2 (3)
Pankreatitis n (%)	2.3 (11)	1.9 (9)	4.4 (6)
Intoksikacija alkoholom n (%)	0.6 (3)	0.6 (3)	2.2 (3)
Enterokolitis n (%)	1.2 (6)	10.1 (49) <sup>A</sup>	5.1 (7)
Uzrok hiperglikemije			
Postavljena dijagnoza infektivne bolesti % (n)	20.4 (99) <sup>C</sup>	16.4 (95)	9.5 (13)
Neredovito uzimanje terapije % (n)	8.4 (41)	8.8 (51)	9.5 (13)
Nepoznato % (n)	56.0 (272)	54.5 (265)	69.4 (95) <sup>AB</sup>

A – P<0.05 naspram NHK skupine; B – P<0.05 naspram DK skupine, C – P<0.05 naspram DKA skupine

**Tablica 13.** Laboratorijski nalazi prilikom prijema u ispitivanoj populaciji podjeljenoj na NKH, DK i DKA skupinu.

	NKH (A) (N=2543)	DK (B) (N=580)	DKA (C) (N=160)
GUP (mmol/L)	19.9 ± 6.5	20.9 ± 6.7	29.1 ± 12.6 <sup>AB</sup>
GUP > 30 mmol/L n (%)	6.8 (174)	10.2 (59) <sup>A</sup>	51.9 (83) <sup>AB</sup>
Leukociti (10 <sup>9</sup> /L)	12.0 ± 7.7	11.9 ± 5.5	14.3 ± 6.3 <sup>AB</sup>
Hemoglobin (g/L)	131.4 ± 22.9	139.4 ± 19.7 <sup>A</sup>	139.4 ± 22.0 <sup>A</sup>
Ureja (mmol/L)	11.4 ± 8.7	7.8 ± 4.7 <sup>AC</sup>	11.2 ± 6.9
Kreatinin (μmol/L)	135.9 ± 78.3	101.6 ± 32.5 <sup>AC</sup>	135.8 ± 82.6
Natrij (mmol/L)	135.1 ± 5.4 <sup>BC</sup>	134.4 ± 4.5 <sup>C</sup>	132.4 ± 7.2
Kalij (mmol/L)	4.3 ± 0.7 <sup>B</sup>	4.2 ± 0.6	4.6 ± 0.8 <sup>AB</sup>
Amilaza (U/L)	68.0 ± 153.1	69.8 ± 164.0	108.0 ± 287.1 <sup>AB</sup>
AST (U/L)	44.6 ± 93.0	43.1 ± 92.2	99.2 ± 668.5 <sup>AB</sup>
ALT (U/L)	45.2 ± 91.4	45.4 ± 94.2	59.3 ± 231.6 <sup>AB</sup>
CRP (mg/L)	55.9 ± 83.5	71.6 ± 101.1 <sup>A</sup>	83.6 ± 115.4 <sup>A</sup>
CRP >50 % (n)	25.8 (656)	31.4 (182)	40.0 (64)
Osmolarnost plazme (mmol/L)	309.9 ± 16.0 <sup>B</sup>	305.8 ± 12.3	314.0 ± 20.4 <sup>AB</sup>
eGFR (ml/min) †	71.8 ± 34.4	82.6 ± 34.4 <sup>AC</sup>	66.9 ± 27.2
HbA1c (%) †	8.5 ± 2.1	8.6 ± 2.2	7.3 ± 1.7 <sup>AB</sup>
pH	7.40 ± 0.10	7.43 ± 0.06 <sup>AC</sup>	7.31 ± 0.15 <sup>AB</sup>
Suvišak baza (mmol/L)	-2.2 ± 5.2	-1.1 ± 3.7 <sup>AC</sup>	-11.7 ± 6.7 <sup>AB</sup>
Bikarbonati (mmol/L)	21.2 ± 5.1	22.7 ± 3.7 <sup>AC</sup>	12.8 ± 4.6 <sup>AB</sup>

† analiza učinjena na 276 bolesnika s NKH, 305 bolesnika s DK i 50 bolesnika s DKA

A – P<0.05 naspram NHK skupine; B – P<0.05 naspram DK skupine, C – P<0.05 naspram DKA skupine

**Tablica 14.** Simptomi i fizikalni status prilikom prijema u ispitivanoj populaciji podjeljenoj na NKH, DK i DKA skupinu

	NKH (A) (N=486)	DK (B) (N=486)	DKA (C) (N=137)
<b>Simptomi</b>			
Poliurija i polidipsija % (n)	18.7 (91)	22.0 (106)	25.6 (35)
Mršavljenje % (n)	11.3 (55)	10.1 (49)	15.3 (21)
Povraćanje % (n)	11.9 (58)	22.8 (111) <sup>A</sup>	30.7 (42) <sup>A</sup>
Bol u abdomenu % (n)	23.3 (113)	27.6 (134)	32.8 (45) <sup>A</sup>
Dispneja kao razlog dolaska % (n)	20.0 (97) <sup>AB</sup>	5.8 (28)	6.6 (9)
<b>Fizikalni pregled</b>			
Dispneja u statusu % (n)	10.9 (53)	7.4 (36)	22.6 (31) <sup>AB</sup>
<b>Stanje svijesti % (n)</b>			
Somnolencija	1.4 (7)	3.3 (16)	10.2 (14) <sup>AB</sup>
Sopor	0.4 (2)	0.4 (2)	5.1 (7) <sup>AB</sup>
Koma	0.4 (2)	0.6 (3)	0.7 (1)
Sistolički krvni tlak (mmHg)	141.8 ± 25.1	140.8 ± 25.6	136.4 ± 28.2
Dijastolički krvni tlak (mmHg)	83.0 ± 13.1	83.0 ± 13.3	80.2 ± 14.3
Srčana frekvencija (otkucaji/min)	88.7 ± 21.6	93.8 ± 21.3	101.3 ± 21.0 <sup>AB</sup>
Aritmija % (n)	20.8 (101) <sup>B</sup>	11.1 (54)	14.5 (20)

A – P<0.05 naspram NHK skupine; B – P<0.05 naspram DK skupine, C – P<0.05 naspram DKA skupine

**Tablica 15.** Korištenje lijekova i navike neposredno pred prijem u ispitivanoj populaciji podjeljenoj na NKH, DK i DKA skupinu

	NKH (A) (N=486)	DK (B) (N=486)	DKA (C) (N=137)
Sulfonilureja % (n)	31.1 (151)	33.3 (161)	27.0 (37)
Metformin % (n)	22.8 (111)	33.3 (162) <sup>ACD</sup>	22.6 (31)
Inzulin % (n)	24.7 (120)	27.2 (132)	33.6 (46) <sup>A</sup>
Statini % (n)	20.2 (98)	18.1 (88)	17.5 (24)
Benzodiazepini % (n)	6.4 (31)	4.7 (23)	13.1 (18) <sup>B</sup>
Antipsihotici % (n)	4.7 (23)	8.7 (42)	17.5 (24) <sup>A</sup>
Glukokortikoidi % (n)	2.0 (10)	2.3 (11)	2.9 (4)
Inhibitori protonske pumpe % (n)	5.4 (26)	5.4 (26)	6.6 (9)
Acetilsalicilna kiselina % (n)	17.72 (86) <sup>C</sup>	15.4 (75)	9.5 (13)
Fursemid n (%)	21.0 (102) <sup>BC</sup>	9.5 (46)	2.9 (4)
Tiazidski diuretici % (n)	24.5 (119)	24.3 (118)	21.2 (29)
ACE inhibitori % (n)	44.2 (215)	42.2 (205)	34.3 (47)
Beta-blokatori % (n)	35.6 (173) <sup>BC</sup>	19.3 (94)	18.3 (25)
Antagonisti Ca kanala % (n)	36.2 (176) <sup>BC</sup>	16.7 (81)	15.3 (21)
Broj antihipertenziva % (n)			
0	28.8 (140)	35.3 (173)	45.3 (62) <sup>A</sup>
1	27.0 (131)	35.8 (174) <sup>A</sup>	29.2 (40)
2	23.9 (116)	20.0 (97)	17.5 (24)
3	15.2 (74) <sup>B</sup>	8.2 (40)	8.8 (12)
4	4.9 (24) <sup>B</sup>	0.6 (3)	0.0 (0)
Pušenje % (n)	13.6 (66)	14.6 (71)	19.0 (26)
Alkohol % (n)	12.1 (59)	15.2 (74)	19.7 (27) <sup>A</sup>

A – P<0.05 naspram NHK skupine; B – P<0.05 naspram DK skupine, C – P<0.05 naspram DKA skupine



### **5.6.1. Povezanost CRP i ostalih faktora u bolesnika s NKH, DK i DKA**

U bolesnika s ŠBT1, CRP je bio snažno povezan s pH, bikarbonatima i suviškom baza, što je opaženo i u prethodnim studijama. Nađena je i povezanost s ALT koja je bila negativna u DK skupini (iako ne i statistički značajna), a pozitivna u DKA skupini (Tablica 16).

U bolesnika s ŠBT2 u DK skupini, CRP je bio povezan s bikarbonatima i suviškom baza, no slična povezanost nije nađena u DKA skupini. U DKA skupini, nađena je negativna korelacija s koncentracijom natrija i hemoglobina te pozitivna korelacija sa životnom dobi (Tablica 17).

Potvrđena je povezanost koncentracije CRP i febriliteta u DKA skupini ( $r = 0.273$ ,  $P=0.010$ ), DK skupini ( $r = 0.363$ ,  $P<0.001$ ) i NKH skupini ( $r = 0.441$ ,  $P<0.001$ ). Treba istaknuti da je povezanost febriliteta i CRP bila gotovo dvostruko jača u NKH skupini naspram DKA skupine, što indirektno ide u prilog hipotezi da CRP u bolesnika s DKA nije samo posljedica infektivne bolesti i sistemnog upalnog odgovora.

**Tablica 16.** Povezanost CRP-a s ostalim parametrima u svakoj pojedinoj skupini u bolesnika s ŠBT1, postepena retrogradna linearna regresija

	B	SE	r	t	P
<b>DK</b>					
(Konstanta)	142.466	59.245		2.405	.023
Bikarbonati	-5.197	2.478	-1.632	-2.098	.045
ALT	-.271	.156	-.287	-1.737	.093
Suvišak baza	5.092	2.386	1.663	2.134	.041
<b>DKA</b>					
(Konstanta)	4871.517	1089.488		4.471	.000
Bikarbonati	-14.974	3.841	-2.128	-3.898	.000
ALT	.341	.096	.429	3.543	.001
Ph	-606.360	137.460	-2.225	-4.411	.000
Suvišak baza	21.247	4.848	4.044	4.383	.000

B – nestandardizirani koeficijent korelacije; SE – standardna pogreška nestandardiziranog koeficijenta korelacije; r – standardizirani koeficijent korelacije; t – t vrijednost

**Tablica 17.** Povezanost CRP-a s ostalim parametrima u svakoj pojedinoj skupini u bolesnika s ŠBT2, postepena retrogradna linearna regresija

	B	SE	r	t	P
<b>NKH</b>					
(Konstanta)	-2793.264	958.051		-2.916	.004
Bikarbonati	11.803	4.004	.675	2.948	.003
Glukoza	-3.674	.691	-.302	-5.317	.000
Natrij	-7.363	.993	-.486	-7.412	.000
ALT	-.065	.028	-.087	-2.293	.022
Ph	371.423	115.827	.485	3.207	.001
Suvišak baza	-15.576	4.933	-.992	-3.158	.002
Osmolarnost	2.827	.380	.547	7.450	.000
<b>DK</b>					
(Konstanta)	424.392	93.757		4.527	.000
Bikarbonati	-12.866	3.809	-.460	-3.378	.001
Glukoza	3.272	.688	.219	4.755	.000
Hemoglobin	-.859	.237	-.166	-3.629	.000
Suvišak baza	10.905	3.859	.388	2.826	.005
<b>DKA</b>					
(Konstanta)	-28511.152	13142.333		-2.169	.032
Dob	14.475	6.534	.178	2.215	.028
Hemoglobin	-1.219	.391	-.256	-3.119	.002
Natrij	-2.786	1.165	-.190	-2.392	.018
ALT	-.064	.036	-.145	-1.800	.074

B – nestandardizirani koeficijent korelacije; SE – standardna pogreška nestandardiziranog koeficijenta korelacije; r – standardizirani koeficijent korelacije; t – t vrijednost

## 5.7. Karakteristike bolesnika s DHS

Antropometrijske karakteristike, laboratorijski nalazi, klinička slika i lijekovi prikazani su za bolesnike s kriterijima DHS, a kao kontrolne skupine korišteni su bolesnici s GUP > 33 mmol/L bez kriterija za DHS, te bolesnici s GUP > 33 mmol/L i DKA. Bolesnici u DKA skupini su dodatno podijeljeni prema prisustvu DHS.

DHS je u obje skupine bolesnika bio češći u starijih bolesnika s već poznatom šećernom bolešću te u onih sa dužim trajanjem šećerne bolesti, što je poglavito bilo vidljivo u DKA skupini. Nije bilo značajnih razlika u ponovnim posjetima, mjestu stanovanja niti u spolu, naspram DHS skupine (Tablica 18).

Bolesnici su DHS skupini su uglavnom dolazili u hitnu službu zbog hiperglikemije i poremećaja stanja svijesti, te stoga u tablicama nije prikazan razlog dolaska.

Bolesnici u DHS skupini su imali veću koncentraciju GUP, natrija, ureje, kreatinina, te veći suvišak baza. Bolesnici s hiperosmolarnom DKA su uz sve navedeno imali i značajno težu acidozu (Tablica 19).

Bolesnici u DKA skupini su češće imali bolove u truhu praćane povraćanjem, a bolesnici u NKH skupini su bili češće febrilni, no bez značajnih razlika prema osmolarnosti seruma (Tablica 20). Iako su bolesnici u DHS skupini bili češće febrilni i imali veće koncentracije leukocita u serumu naspram NKH skupine, koncentracija CRP je bila slična. U NKH skupini, bolesnici bez DHS su češće prijavljivali mršavljenje i poliuriju te polidipsiju naspram DHS skupine. Bolesnici s DHS su imali češće poremećaj stanja svijesti, te je poremećaj svijesti bio češći u DKA skupini. U NKH skupini, bolesnici s DHS su češće imali aritmiju u elektrokardiogramu, češće su uzimali benzodiazepine, derivate sulfonilureje i metformin (Tablica 21).

**Tablica 18.** Antropometrijski parametri u bolesnika podjeljenih prema prisustvu DHS u NKH i DKA skupini.

	NKH		DKA		P
	BezDHS (A) N=51	DHS (B) N=68	BezDHS (A) N=23	DHS (B) N=47	
Dob (godine)	68 (55-80)	79 (74-86) <sup>A</sup>	56 (44-64)	70 (55-81) <sup>A</sup>	<0.001
Male gender % (n)	49.0 (25)	44.1 (30)	75.0 (18)	51.1 (24)	0.217
Trajanje DM (godine)	10.0 (0.-19.0)	10.4 (7.0-15.0)	3.6 (0.0-8.0)	15.9 (7.0-25.0) <sup>A</sup>	<0.001
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	28.1 (23.6-31.1)	25.6 (23.0-28.3) <sup>A</sup>	26.4 (23.2-30.4)	27.0 (23.0-31.0)	0.034
Ruralna sredina % (n)	41.2 (21)	42.4 (28)	45.8 (11)	36.2 (17)	0.824
Novotkrivena ŠB % (n)	37.5 (18)	8.2 (5) <sup>A</sup>	30.4 (7)	7.5 (3) <sup>A</sup>	0.400

ŠB – šećerna bolest; A – P<0.05 naspram skupine bolesnika bez kriterija za DHS, zasebno unutar skupine NKH i DKA

**Tablica 19.** Klinička slika u bolesnika podjeljenih prema prisustvu DHS u NKH i DKA skupini.

	NKH		DKA		P
	Bez DHS (A)	DHS (B)	Bez DHS (A)	DHS (B)	
	N=51	N=68	N=23	N=47	
Glukoza (mmol/L)	36.8 (34.6-39.9)	39.9 (36.1-46.5) <sup>A</sup>	36.7 (34.9-40.2)	44.0 (39.9-55.8) <sup>A</sup>	0.019
Leukociti (10 <sup>9</sup> /L)	9.7 (7.5-12.6)	12.9 (8.8-18.2) <sup>A</sup>	12.0 (8.7-16.7)	19.5 (13.6-25.1) <sup>A</sup>	<0.001
Hemoglobin (g/L)	137.0 (126.0-144.0)	135.0 (126.0-147.0)	149.5 (132.0-161.5)	133.0 (125.0-152.0)	0.170
Urea (mmol/L)	9.9 (7.9-13.6)	22.1 (13.4-32.4) <sup>A</sup>	10.6 (8.1-13.1)	18.3 (12.1-26.3) <sup>A</sup>	0.322
Kreatinin (μmol/L)	129.0 (107.0-165.0)	201.5 (157.0-250.5) <sup>A</sup>	133.5 (114.5-154.0)	180.0 (150.0-234.0) <sup>A</sup>	0.089
Na (mmol/L)	128.0 (123.0-131.0)	133.0 (131.0-138.0) <sup>A</sup>	126.0 (122.0-129.0)	132.0 (127.0-137.0) <sup>A</sup>	0.303
K (mmol/L)	4.5 (4.0-4.9)	4.5 (4.2-5.2)	4.7 (4.2-5.1)	5.2 (4.5-6.0)	0.003
Amilaza (U/L)	38.5 (25.5-57.5)	46.0 (26.0-80.0)	36.0 (24.0-52.0)	53.0 (27.0-115.0)	0.733
CRP (mg/L)	14.5 (4.3-101.9)	39.3 (11.6-117.5)	18.1 (5.3-125.8)	18.6 (9.1-147.0)	0.743
AST (U/L)	18.5 (14.0-30.0)	19.0 (14.5-32.5)	22.5 (13.0-36.5)	24.0 (15.0-38.0)	0.594
ALT (U/L)	24.0 (15.0-41.0)	20.5 (14.0-34.0)	29.5 (15.0-51.5)	26.0 (14.0-57.0)	0.404
Ph	7.42 (7.37-7.45)	7.40 (7.32-7.43)	7.31 (7.12-7.35)	7.14 (6.96-7.28) <sup>A</sup>	<0.001
Suvišak baza (mmol/L)	-1.7 (-6.1-1.8)	-4.8 (-9.9-(-0.3)) <sup>A</sup>	-12.4 (-21.5-(-8.0))	-18.8 (-24.9-(-13.0)) <sup>A</sup>	<0.001
Bikarbonati (mmol/L)	20.7 (16.5-22.9)	17.7 (14.7-22.2)	11.8 (5.8-16.1)	6.5 (3.9-12.7) <sup>A</sup>	<0.001
Osmolarnost (mmol/L)	312.5 (306.9-316.6)	336.1 (325.8-363.3) <sup>A</sup>	310.1 (305.6-316.4)	336.3 (326.3-350.6) <sup>A</sup>	0.489

A – P<0.05 naspram skupine bolesnika bez kriterija za DHS, zasebno unutar skupine NKH i DKA

**Tablica 20.** Klinička slika u bolesnika podjeljenih prema prisustvu DHS u NKH i DKA skupini.

	NKH		DKA		P
	BezDHS (A) N=51	DHS (B) N=68	BezDHS (A) N=23	DHS (B) N=47	
Bolovi u trbuhu % (n)	9.8 (5)	5.9 (4)	43.5 (10)	25.5 (12)	<0.001
Povraćanje % (n)	3.9 (2)	13.2 (9)	34.8 (8)	42.6 (20)	<0.001
Zaduha % (n)	9.8 (5)	19.1 (13)	4.3 (1)	12.8 (6)	0.103
Febrilitet % (n)	3.9 (2)	16.1 (11)	8.6 (2)	0.0 (0)	0.002
Poliurija % (n)	45.1 (23) <sup>B</sup>	22.1 (15)	39.1 (9)	21.3 (9)	0.013
Mršavljenje % (n)	15.7 (8) <sup>B</sup>	2.9 (2)	12.9 (3)	17.0 (8)	0.022
Somnolencija % (n)	0.0 (0)	16.2 (11) <sup>A</sup>	21.7 (5)	21.3 (9)	<0.001
Sopor % (n)	2.0 (1)	8.8 (6)	0.0 (0)	8.5 (4)	0.080
Koma % (n)	2.0 (1)	1.5 (1)	0.0 (0)	2.1 (1)	0.362
Aritmija % (n)	17.6 (9)	39.7 (27) <sup>A</sup>	8.6 (2)	17.0 (8)	<0.001

A – P<0.05 naspram skupine bolesnika bez kriterija za DHS, zasebno unutar skupine NKH i DKA

**Tablica 21.** Usporedba lijekova koje su koristili bolesnici podjeljeni prema prisustvu DHS u NKH i DKA skupini.

	NKH		DKA		P
	BezDHS (A) N=51	DHS (B) N=68	BezDHS (A) N=23	DHS (B) N=47	
Tiazidski diuretik % (n)	9.8 (5)	23.5 (16)	8.6 (2)	10.6 (5)	0.089
Fursemid % (n)	19.6 (10)	35.3 (24)	0.0 (0)	4.2 (2)	0.095
Antipsihotik % (n)	9.8 (5)	11.8 (8)	12.9 (3)	0.0 (0)	0.164
Benzodiazepini % (n)	3.9 (2)	20.6 (14) <sup>A</sup>	8.6 (2)	10.6 (5)	0.018
Betablokatori % (n)	27.5 (14)	44.0 (30)	12.9 (3)	23.4 (11)	0.095
ACE inhibitori % (n)	33.3 (17)	51.5 (35)	12.9 (3)	34.0 (16)	0.003
Inzulin % (n)	9.8 (5)	32.4 (22) <sup>A</sup>	47.8 (11)	63.8 (30)	<0.001
Metformin % (n)	5.9 (3)	22.1 (15) <sup>A</sup>	0.0 (0)	10.6 (5)	0.029
Sulfonilureja % (n)	13.7 (7)	42.6 (29) <sup>A</sup>	4.3 (1)	12.8 (6)	0.002
Alkohol % (n)	9.8 (5)	7.4 (5)	17.4 (4)	12.8 (6)	0.521

A – P<0.05 naspram skupine bolesnika bez kriterija za DHS, zasebno unutar skupine NKH i DKA



## 5.8. Analiza bolesnika s dostupnim podacima nakon epizode NKH, DK ili DKA

Podaci o praćenju su bili dostupni za 276 bolesnika u NKH skupini, 305 bolesnika u DK skupini i 50 bolesnika u DKA skupini. U tablici 22 su prikazani podaci tijekom posjeta, odnosno neposredno prije ili poslije posjeta hitnoj službi, te tijekom zadnjeg kontrolnog pregleda (medijan 26 [20.5 – 32.5] mjeseci). Sveukupno, zabilježena je značajna redukcija HbA1c ( $P=0.005$ ) Redukcija HbA1c je iznosila: - 0.8% u NKH skupini, - 1.3% u DK skupini te + 0.1% u DKA skupini ( $P$  za usporedbu NKH i DK iznosio je 0.245). Nije zabilježena značajna promjena BMI niti u jednoj skupini ( $P=0.440$ ). Bolesnici u NKH skupini su i pri pregledu u hitnoj službi i na zadnjoj kontroli imali veći BMI naspram DK skupine ( $P=0.021$ ) i DKA skupine ( $P<0.001$ ). Nije bilo značajne razlike između DK i DKA skupine ( $P=0.072$ ). Zabilježen je značajni porast eGFR u sve tri skupine ( $P<0.001$  za svaku skupinu) no bio je značajniji u DK i DKA skupini. Tijekom posjeta hitnoj službi, bolesnici u DK skupini su imali značajno veću eGFR naspram preostale dvije skupine, dok je na posljednjoj kontroli eGFR bila značajno veća u DK i DKA skupini naspram NKH skupine. Tako drastičan porast eGFR u DKA skupini najvjerojatnije je posljedica teške dehidracije i prerenalne insuficijencije. Prilikom posjeta hitnoj službi, inzulin je u terapiji imala otprilike trećina bolesnika, dok je na posljednjoj kontroli dvije trećine bolesnika imalo inzulin u terapiji. Značajno više bolesnika u DKA skupini je koristilo inzulin na posljednjem pregledu. Predmiješani inzulinski analozi su bili najčešći tip inzulinske terapije u NKH skupini, dok je intenzivirana terapija bila najčešći oblik u DKA skupini. Doza inzulina nije značajno mijenjana, a bila je značajno veća u NKH skupini. Bolesnici su DK skupini češće su u terapiji imali metformin prije posjeta hitne službe, dok su bolesnici u NKH skupini češće koristili derivate sulfonilureje, a bolesnici u DKA skupini inzulin na posljednjoj kontroli.

**Tablica 22.** Antropometrijski parametri, laboratorijski nalazi i terapija tijekom posjete hitnoj službi (HS) i na posljednjoj dijabetološkoj kontroli (kontrola).

		NKH N=276	DK N=305	DKA N=50
HbA1c (%)	HS	8.5 ± 2.2	8.7 ± 2.3	7.3 ± 1.8
	Kontrola	7.7 ± 1.7	7.4 ± 1.6	7.4 ± 1.5
eGFR (ml/min)	HS	71.8 ± 34.4	82.6 ± 34.4 <sup>AC</sup>	66.9 ± 27.2
	Kontrola	77.1 ± 35.7	101.3 ± 38.0 <sup>A</sup>	104.2 ± 37.3 <sup>A</sup>
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	HS	30.5 ± 5.9 <sup>C</sup>	29.8 ± 6.3	27.4 ± 6.0
	Kontrola	31.1 ± 5.8	29.4 ± 5.1	28.7 ± 6.2
Metformin % (n)	HS	23.6 (65)	33.4 (102) <sup>A</sup>	22.0 (11)
	Kontrola	40.6 (112)	47.5 (145)	32.0 (16)
Sulfonilureja % (n)	HS	33.0 (91)	33.1 (101)	26.0 (13)
	Kontrola	38.8 (107) <sup>B</sup>	25.2 (77)	22.0 (11)
Insulin % (n)	HS	24.6 (68)	27.2 (83)	34.0 (17)
	Kontrola	59.4 (164)	59.3 (181)	75.4 (38) <sup>AB</sup>
Doza (jedinice)	HS	55.3 ± 40.2 <sup>B</sup>	43.5 ± 19.4	46.2 ± 21.2
	Kontrola	55.7 ± 34.0 <sup>B</sup>	48.1 ± 20.4	47.2 ± 24.9
Vrsta inzulinske terapije				
Predmiješani dvije doze % (n)	HS	42.6 (29)	36.1 (30)	23.5 (4)
	Kontrola	52.4 (86)	41.4 (75)	36.8 (14)
Predmiješani tri doze % (n)	HS	12.1 (8)	16.9 (14)	17.6 (3)
	Kontrola	10.5 (17)	13.3 (24)	7.9 (3)
Intenzivirana % (n)	HS	45.6 (31)	42.2 (35)	58.8 (10)
	Kontrola	33.5 (55)	42.6 (77)	55.2 (21)
BOT % (n)	HS	0.0 (0)	4.8 (4)	0.0 (0)
	Kontrola	3.7 (6)	2.8 (5)	2.6 (1)

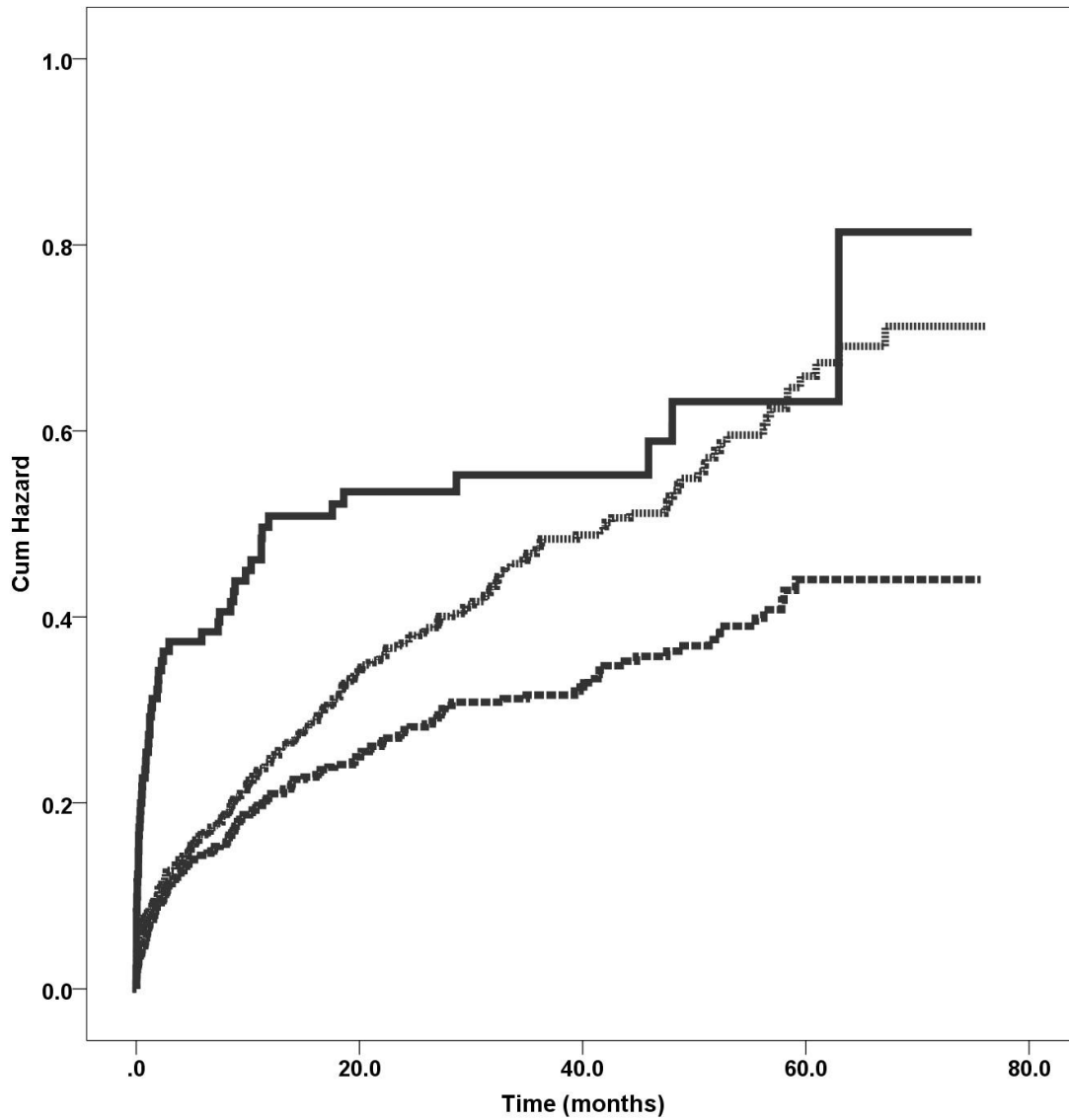
HbA1c – glikozirani hemoglobin; eGFR – eng. *estimated glomerular filtration rate*; BOT – eng. *basal-oral therapy* (kombinacija dugodjelujućeg inzulina i oralnih antidijabetika)

## **5.9. Analiza smrtnosti**

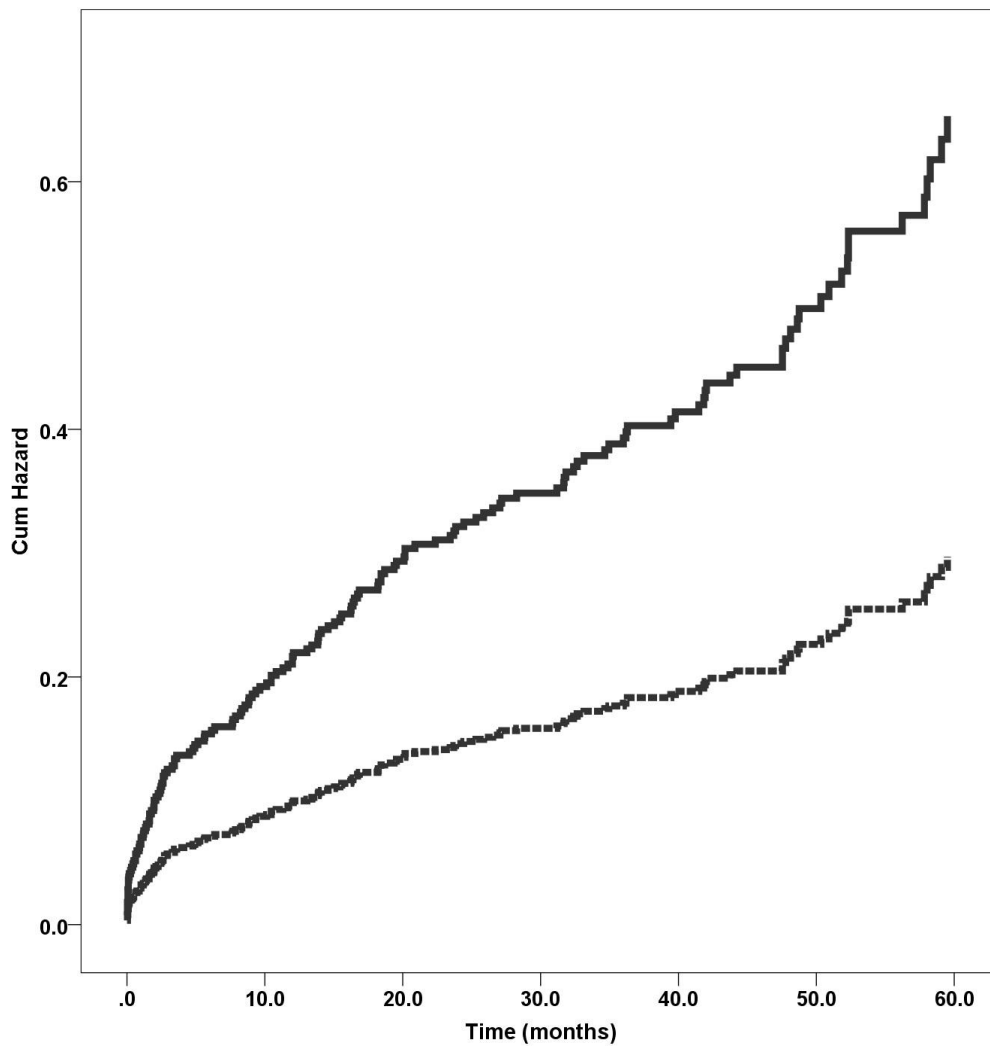
### **5.9.1. Smrtnost u bolesnika u NKH, DK i DKA skupini**

Analiza smrtnosti je učinjena za svih 486 bolesnika u DK skupini, 486 bolesnika u NKH skupini koji su bili identični prema dobi i spolu te za svih 137 bolesnika s DKA. Bolesnici koji su uključeni u NKH skupinu nisu smjeli niti u jednom sljedećem posjetu imati DK niti DKA.

Tijekom medijana praćenja od 33.4 mjeseca, umrlo je 199 bolesnika u NKH skupini (40.9%), 147 bolesnika u DK skupini (30.2%) i 61 bolesnika u DKA skupini (44.5%). Smrtnost u DK skupini bila je značajno manja u odnosu na NKH skupinu (HR 0.63, 95% CI, 0.48 - 0.82; P = 0.0005) (Slika 13). Šansa za smrtni ishod je bila još i nešto manja nakon korekcije za trajanje šećerne bolesti (HR 0.442, 95% CI 0.30-0.65, P<0.001) (Slika 14). Smrtnost bolesnika s DKA je bila značajno veća naspram bolesnika s DK (HR 1.92, 95% CI 1.41 - 2.61, P<0.001) (Slika 13), čak i nakon korekcije za trajanje šećerne bolesti i dob. Smrtnost u pojedinim vremenskim intervalima tijekom praćenja je prikazana u tablici 23.



**Slika 13.** Šansa za smrtni ishod u bolesnika u NKH skupini (točkasta linija), DK skupini (isprekidana linija) i DKA skupini (puna linija).



**Slika 14.** Razlika u kumulativnoj šansi za smrtni ishod između bolesnika u NKH skupini (puna linija) i DKH skupini (isprekidana linija), nakon korekcije za trajanje šećerne bolesti.

**Tablica 23.** Smrtnost u ispitivanoj populaciji prema vremenskim intervalima nakon pregleda u hitnoj službi.

Smrtnost	NKH	DK	DKA
	N=486	N=486	N=137
1 mjesec	7.8 (38)	6.2 (30)	23.4 (32)
3 mjeseca	12.1 (59)	10.7 (52)	31.4 (43)
12 mjeseci	21.8 (106)	18.9 (92)	40.1 (55)
Ukupno	40.9 (199)	30.2 (147)	44.5 (61)

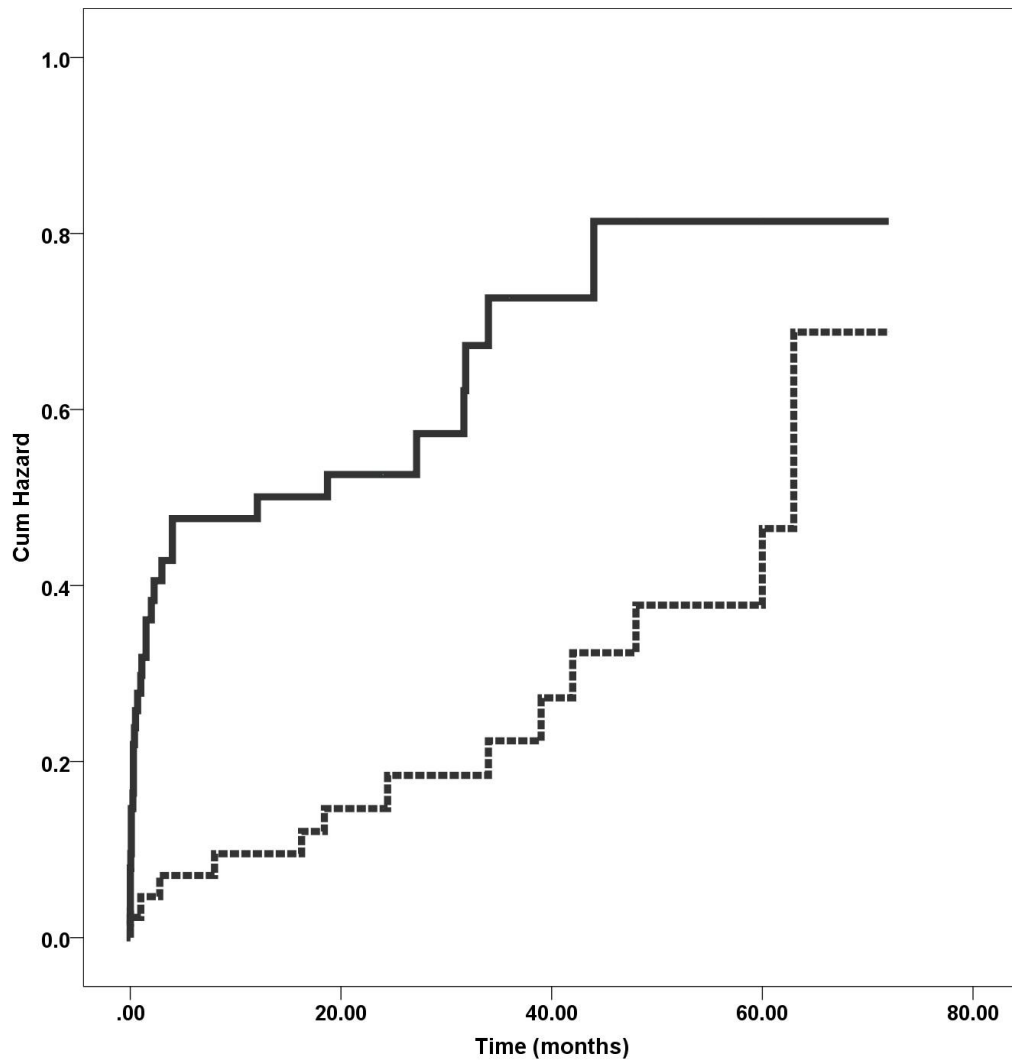
Smrtnost je bila značajno veća DKA skupini tijekom prve godine praćenja naspram DK i NKH skupine, da bi se potom izjednačila s DKA skupinom na kraju praćenja (Slika 14, Tablica 23). Razlike u smrtnosti su bile najveće u prvih 6 mjeseci nakon posjeta. Nakon prvih 6 mjeseci, smrtnost u DK skupini iznosila je 13.4% (65/485), dok je smrtnost u DKA skupini iznosila 32.1% (44/137). Zanimljivo, kada su u analizu uključeni samo bolesnici s novootkrivenom šećernom bolešću, nije nađeno značajne razlike u smrtnosti između DK i DKA (HR 1.16, 95% CI 0.39 - 3.48, P=0.787). No isto tako, razlika u smrtnosti je bila još veća u bolesnika s DKA naspram DK kada su isključeni bolesnici s novootkrivenom šećernom bolešću (HR 2.02, 95% CI 1.43 - 2.84, P<0.001). Slično tome, kada su analizirani samo bolesnici s novootkrivenom šećernom bolešću, nije nađeno značajne razlike u smrtnosti između DK i NKH skupine (HR 0.97, 95% CI 0.47 - 2.01, P=0.942).

### 5.9.2. Smrtnost u bolesnika s dijabetičkim hiperosmolarnim sindromom

Analiza smrtnosti je učinjena je za 66 bolesnika u DHS skupini te u 44 bolesnika u NKH skupini i GUP >33 mmol/L, u 31 bolesnika s hiperosmolarnim sindromom i 15 bolesnika bez hiperosmolarnog sindroma u DKA skupini.

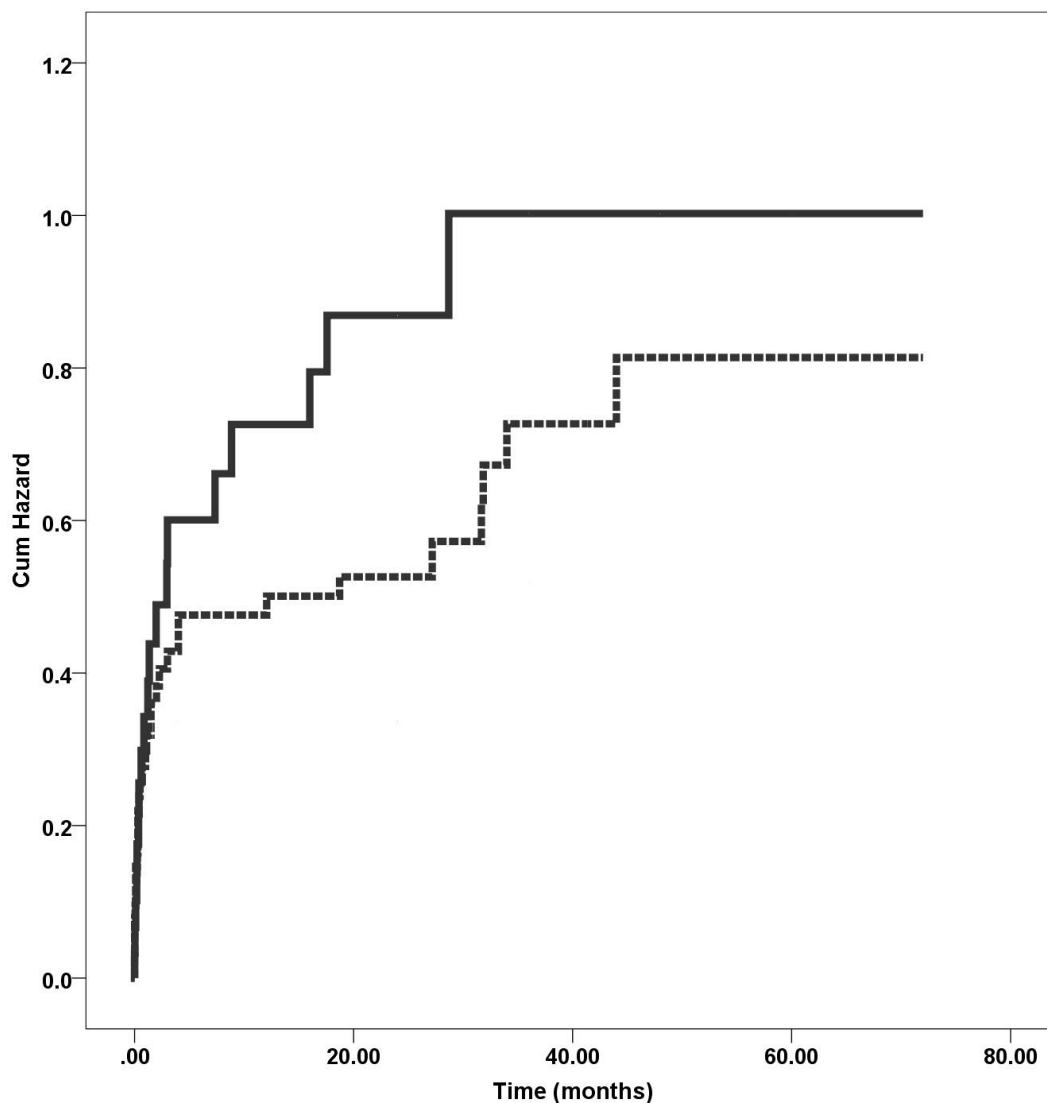
Nakon medijana praćenja od 24.0 (1.3 - 36.0) mjeseca, sveukupna smrtnost u bolesnika s DHS iznosila je 46.4%. Nakon 30 dana iznosila je 19.0%, nakon 3 mjeseca 32.1%, a nakon godinu dana 35.7%. Bolesnici s DHS su imali statistički značajnu veću šansu za smrtni ishod, naspram bolesnika s teškom hiperglikemijskom krizom bez DHS (HR 2.35, 95% CI 1.23 - 4.50), P=0.010) (Slika 15). Navedena razlika bila je značajno veća u prvih 30 dana od pregleda (14.3% naspram 4.8%), nakon 3 mjeseca (32.1% naspram 6.3) i godinu dana nakon pregleda (35.7% naspram 9.4%). Pošto su bolesnici s DHS bili značajno stariji, učinjena je korekcija za dob, nakon čega smrtnost između ove dvije skupine više nije bila statistički značajna (HR 1.77, 95% CI 0.89 - 3.51, P=0.103).

Smrtnost u bolesnika koji su imali kriterije za DKA i DHS iznosila je 61.3%, a 53.3% u bolesnika s DKA, no bez kriterija za DHS. Nije nađena značajna povezanost DHS i smrtnosti (HR 1.37, 95% CI 0.60 - 3.13, P = 0.465). Smrtnost u DHS skupini nakon 30 dana iznosila je 32.3%, nakon 3 mjeseca 45.2%, a nakon godinu dana 54.8%. Iako su bolesnici s hiperosmolarnim sindromom u DKA skupini imali nešto veću šansu za smrtni ishod naspram DHS, ona nije dosegla statističku značajnost (P=0.131) (Slika 16).



**Slika 15.** Razlike u šansama za smrtni ishod u NKH skupini između bolesnika s DHS (puna linija) i u bolesnika sa GUP > 33 mmol/L bez DHS (isprekidana linija).





**Slika 16.** Razlike u šansama za smrtni ishod u bolesnika s hiperosmolarnim sindromom u NKH skupini (isprekidana linija) i bolesnika u DKA skupini.

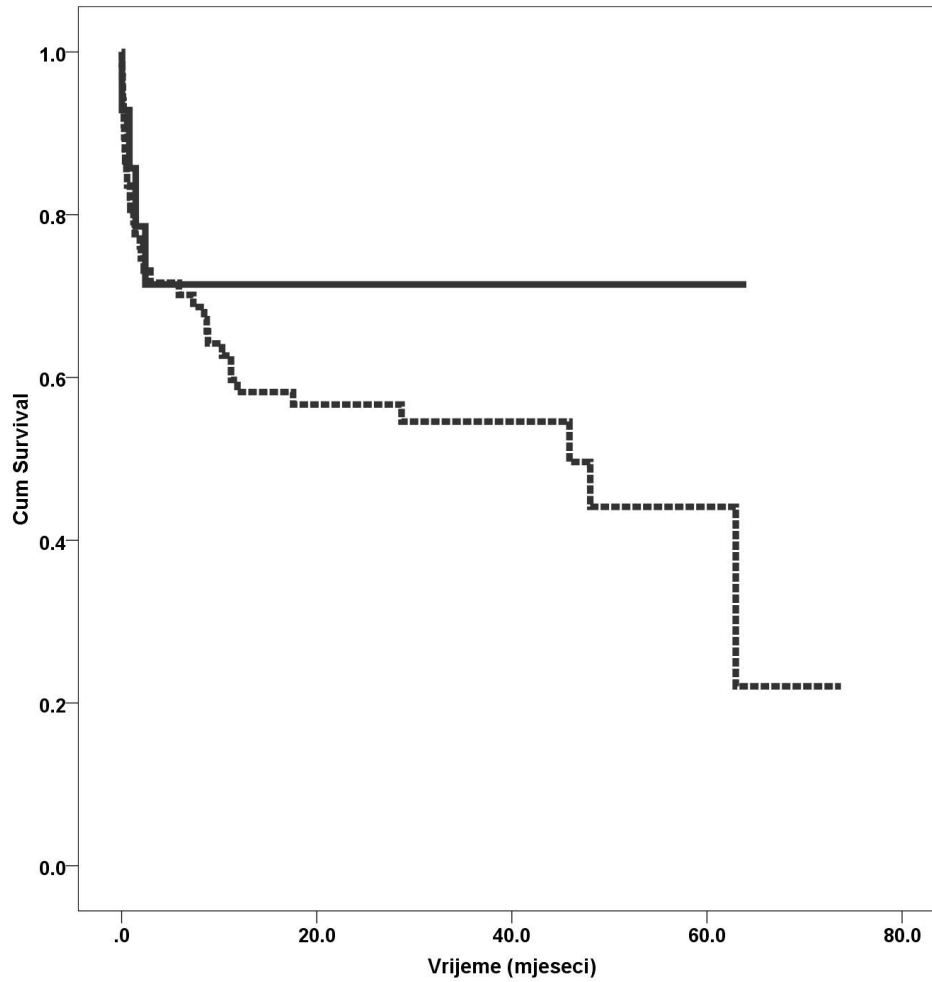
### 5.9.3. Smrtnost prema godinama prijema

Jednogodišnja smrtnost bolesnika koji su posjetili hitnu službu 2010. godine iznosila je 27.3% (57/209) (27.5% u NKH skupini, 22.1% u DK skupini i 58.3% u DKA skupini). Sveukupna jednogodišnja smrtnost 2014. godine iznosila je 18.8% (16.3% u NKH skupini, 17.1% u DK skupini i 34.4% u DKA skupini) što je ukupno smanjenje smrtnosti za 8.5% naspram 2010.

godine ( $P < 0.001$ ). Nađen je trend porasta korištenja metformina i DPP-4 inhibitora u terapiji, dok su se derivati sulfonilureje i inzulin podjednako često koristili svih godina. Zanimljivo je za napomenuti da je zabilježen i trend porasta korištenja antipsihotika u cjelokupnoj ispitivanoj populaciji (Tablica 24). Bolesnici s DKA koji su uzimali antipsihotike imali su nešto nižu smrtnost naspram onih koji nisu uzimali antipsihotike (HR 0.52, 95% CI 0.19 - 1.48) (Slika 25), iako nije dosegnuta statistička značajnost zbog veličine uzorka ( $P = 0.222$ ). Češće uzimanje antipsihotika kao precipitirajućih čimbenika razvoja DKA moglo bi stoga objasniti porast incidencije DKA u ŠBT2, ali i smanjenu sveukupnu smrtnost nakon epizode DKA. Smrtnost u DHS skupini nije analizirana prema godinama prijema zbog premalog uzorka.

**Tablica 24.** Korištenje pojedinih lijekova prema godini prijema u cjelokupnoj ispitivanoj populaciji.

Godina prijema	Metformin	DPP-4	Sulfonilureja	Inzulin	Antipsihotici
2010	19.8%	0.8%	33.9%	32.2%	6.5%
2011	22.5%	4.1%	31.4%	27.2%	4.7%
2012	41.4%	3.6%	36.9%	17.1%	9.8%
2013	37.2%	7.4%	29.8%	20.2%	15.3%
2014	32.5%	6.5%	32.5%	28.6%	11.4%



**Slika 17.** Smrtnost bolesnika u DKA skupini koji su uzimali antipsihotike (puna linija) i u onih koji nisu uzimali antipsihotike (isprekidana linija).

## **5.10. Analiza prognostičkih čimbenika**

### **5.10.1. Prognostički čimbenici u NKH i DK skupini**

Učinjena je multivarijatna Coxova regresija u bolesnika u NKH i DK skupini, no pripadnost određenoj skupini je uvršteno kao jedan od neovisnih ispitivanih parametara. Na taj način se analizirala ovisnost DK o drugim parametrima povezanim s smrtnosti.

U multivarijatnoj Coxovoj regresiji bolesnika s NKH i DK u koju su uključeni antropometrijski parametri i laboratorijski nalazi, visoka životna dob, muški spol, ponovni posjeti, snižen hemoglobin, povišena ureja i natrij, su bili neovisno povezani sa povećanom šansom za smrtni ishod (Tablica 25). Treba istaknuti da postojanje ketoze u ovom modelu nije bilo neovisno povezano s mortalitetom.

U multivarijatnoj Coxovoj regresiji u koju su uključeni simptomi, znakovi te preostali komorbiditeti, poremećaj stanja svijesti, srčano zatajenje i terminalna bubrežna insuficijencija su bili neovisno povezani s povećanom šansom za smrtni ishod. Zanimljivo, febrilitet je bio prognostički čimbenik smanjene smrtnosti. U regresijskom modelu koji se sastojao od lijekova i navika, uzimanje antagonista kalcija, fursemida, inzulina i derivata sulfonilureje bilo je neovisno povezano s povećanom smrtnosti, dok su metformin i konzumacija alkohola neovisno smanjili rizik od smrtnog ishoda. Najsnažnija pozitivna povezanost sa smrtnim ishodom bila je ona s derivatima sulfonilureje, a najsnažnija negativna povezanost s alkoholom (Tablica 25).

**Tablica 25.** Model postepene retrogradne uvjetovane regresije kojom je analizirana povezanost antropometrijskih i laboratorijskih parametara, simptoma i kliničkih znakova te lijekova i navika sa smrtnosti u NKH i DK skupini.

	B	SE	Wald	P	HR	95.0% CI za HR	
<b>Antropometrijski parametri i laboratorijski nalazi</b>							
Dob	.067	.009	52.080	.000	1.070	1.050	1.090
Ponovni prijem	.673	.215	9.784	.002	1.960	1.286	2.988
Muški spol	.434	.173	6.287	.012	1.544	1.099	2.168
Hemoglobin	-.009	.003	8.637	.003	.991	.984	.997
Urea	.027	.013	4.688	.030	1.028	1.003	1.053
Natrij	.055	.017	10.489	.001	1.056	1.022	1.092
<b>Simptomi i znakovi</b>							
Febrilitet	-.750	.379	3.923	.048	.472	.225	.992
Poremećaj stanja svijesti	1.614	.385	17.569	.000	5.023	2.362	10.685
Bubrežno zatajenje	1.329	.311	12.672	.004	3.889	1.531	9.888
Srčano zatajenje	1.774	.395	19.618	.001	6.482	2.173	19.342
<b>Lijekovi i navike</b>							
Antagonisti Ca kanala	.316	.186	2.882	.090	1.372	.952	1.975
Fursemid	.455	.211	4.673	.031	1.577	1.043	2.382
Sulfonilureja	.665	.196	11.449	.001	1.944	1.323	2.857
Metformin	-.420	.209	4.042	.044	.657	.437	.990
Inzulin	.413	.206	3.998	.046	1.511	1.008	2.264
Alkohol	-.765	.330	5.357	.021	.465	.244	.889

B – nestandardizirani koeficijent korelacije; SE – standardna pogreška nestandardiziranog koeficijenta korelacije; HR – omjer hazarda (*eng. hazard ratio*)

### **5.10.2. Prognostički parametri u DK i DKA skupini**

Slično kao i NKH i DK skupini, visoka životna dob, muški spol, ponovni posjeti, snižen hemoglobin, povišen natrij su bili neovisni prognostički čimbenici. No za razliku od DK i NKH skupine, DKA je bila neovisni prognostički čimbenik. Prisustvo poremećaja stanja svijesti i zaduhe bili su loši prognostički čimbenici, dok su febrilitet i mršavljenje bili pozitivni prognostički čimbenici povezani sa smanjenom smrtnosti. Uzimanje antagonista kalcijevih kanala, fursemida, derivata sulfonilureje i inzulina bilo je povezano s povećanom smrtnosti, dok je konzumacija alkohola bila povezana sa smanjenom smrtnosti (Tablica 26).

**Tablica 26.** Model postepene retrogradne uvjetovane regresije kojom je analizirana povezanost antropometrijskih i laboratorijskih parametara, simptoma i kliničkih znakova te lijekova i navika sa smrtnosti u DK i DKA skupini

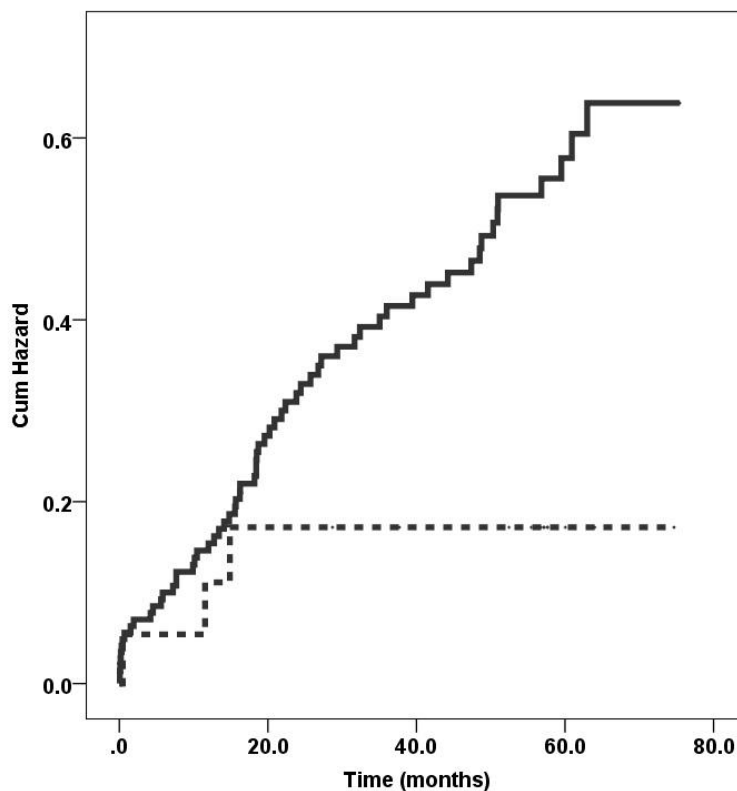
	B	SE	Wald	P	HR	95.0% CI za HR	
<b>Antropometrijski parametri i laboratorijski nalazi</b>							
Dob	.071	.008	78.346	.000	1.074	1.057	1.091
Ponovni prijem	.840	.226	13.791	.000	2.316	1.487	3.608
Muški spol	.509	.166	9.371	.002	1.663	1.201	2.303
Hemoglobin	-.008	.004	5.175	.023	.992	.985	.999
Natrij	.037	.015	6.328	.012	1.037	1.008	1.067
Prisutna DKA	.721	.175	16.980	.000	2.057	1.460	2.898
<b>Simptomi i znakovi</b>							
Mršavljenje	-1.612	1.090	2.185	.139	.200	.024	1.691
Febrilitet	-1.093	.627	3.039	.081	.335	.098	1.146
Zaduha	1.934	.699	7.665	.006	6.918	1.759	27.205
Poremećaj svijesti	2.634	1.190	4.901	.027	13.924	1.353	143.338
Sistolički tlak	-.032	.015	4.483	.034	.968	.939	.998
Srčana frekvencija	.030	.013	5.250	.022	1.030	1.004	1.057
<b>Lijekovi i navike</b>							
Antagonisti Ca	.700	.206	11.507	.001	2.014	1.344	3.017
Fursemid	.660	.266	6.142	.013	1.934	1.148	3.258
Sulfonilureja	.431	.208	4.277	.039	1.538	1.023	2.313
Inzulin	.686	.218	9.905	.002	1.987	1.296	3.047
Alkohol	-.758	.332	5.228	.022	.468	.245	.897

B – nestandardizirani koeficijent korelacije; SE – standardna pogreška nestandardiziranog koeficijenta korelacije; HR – omjer hazarda (*eng. hazard ratio*)

### 5.10.3. Konzumacija alkohola kao pozitivni prognostički čimbenik

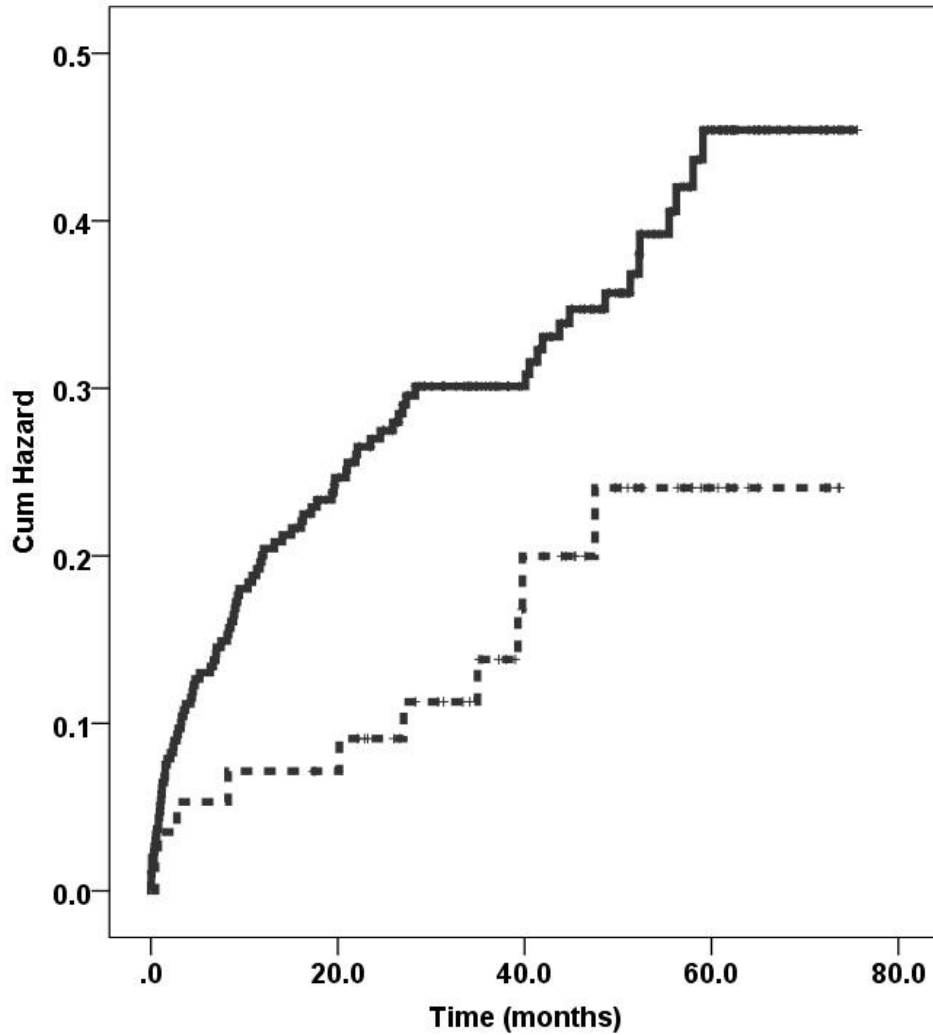
Činjenica da je konzumacija alkohola bila povezana sa smanjenom smrtnosti je velika novost, te je stoga navedena povezanost detaljnije analizirana.

U NKH skupini, 12.9% bolesnika je potvrdilo redovitu konzumaciju alkohola. Ukupna smrtnost u onih koji nisu pili alkohol iznosila je 42.2%, za razliku od 15.8% u onih koji su konzumirali alkohol. U DK skupini, 19.1% bolesnika je potvrdilo redovitu konzumaciju alkohola. Ukupna smrtnost u onih koji nisu pili alkohol iznosila je 30.0%, za razliku od 17.2% u onih koji su konzumirali alkohol. U DKA skupini, 26.0% bolesnika potvrdilo je redovitu konzumaciju alkoholnih pića. Ukupna smrtnost u onih koji su pili alkohol iznosila je 26.3%, naspram 53.4% u onih koji nisu pili alkohol. Kaplan-Meierove krivulje za svaku pojedinu skupinu prikazane su u slikama 18 - 20. S obzirom na činjenicu da je značajno više bolesnika u DK i DKA skupini pilo alkohol, razlika u smrtnosti je bila najznačajnija u NKH skupini.

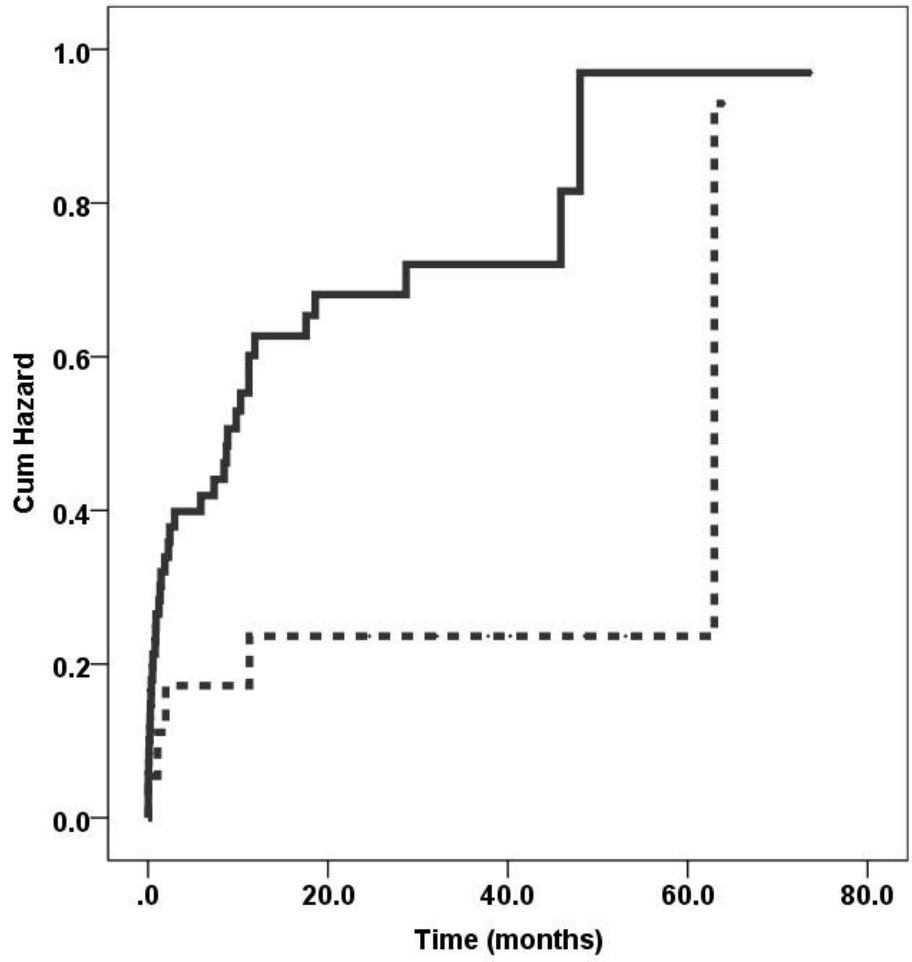


**Slika 18.** Kaplan-Meierove krivulje za bolesnike u NKH skupini koji su konzumirali alkohol (isprekidana linija) i u onih koji nisu konzumirali alkohol (puna linija).





**Slika 19.** Kaplan-Meirove krivulje za bolesnike u NKH skupini koji su konzumirali alkohol (isprekidana linija) i u onih koji nisu konzumirali alkohol (puna linija).



**Slika 20.** Kaplan-Meirove krivulje za bolesnike u NKH skupini koji su konzumirali alkohol (isprekidana linija) i u onih koji nisu konzumirali alkohol (puna linija).

## 6. RASPRAVA

Ovo istraživanje djelomično je rasvijetlilo klinički značaj ketoze u ŠBT2 te po prvi puta u svjetskoj literaturi procijenilo incidenciju DK, DKA i DHS u populaciji. Diskusija će biti podijeljena na dva glavna dijela: incidencija i karakteristike DK i DKA u ŠBT2 te smrtnost nakon pojedinog tipa hiperglikemijske krize.

### 6.1. Nedostaci istraživanja

Prije glavnog dijela diskusije, neophodno je prokomentirati glavne nedostatke ovog istraživanja. Prije svega, ovo je retrospektivno, presječno istraživanje unutar kojega tek mali dio bolesnika ima podatke dobivene tijekom praćenja. Stoga treba napomenuti da je sve poveznice neophodno interpretirati s oprezom i nije moguće pojedine rezultate dovoditi u uzročno-posljedične veze. Drugo, u definiciji šećerne bolesti nije korišten status protutjela na antigene beta stanica, već se u postavljanju dijagnoze oslonilo na kliničku procjenu dijabetologa, koja je donešena prije ili nakon posjeta hitnoj službi. Kako bi se neutralizirale potencijalne greške koje nastaju ovim pristupom, učinjena je detaljna analiza kliničkih karakteristika oko 700 bolesnika nakon klasifikacije šećerne bolesti. Korištene su tri glavne karakteristike koje su tipične za pojedini tip šećerne bolesti: tjelesna masa, životna dob i vrijeme tijekom kojega su bolesnici imali primjerenu glukoregulaciju bez inzulinske terapije. Navedena analiza potvrdila je da su bolesnici dovoljno dobro klasificirani ukoliko se drži prethodno postavljene dijagnoze ŠBT1 i ukoliko se bolesnici koji su pri posjetu hitne službe mlađi od 40 godina klasificiraju kao ŠBT1. Slična klinička dijagnoza tipa šećerne bolesti korištena je i u prethodnim studijama koje su uspoređivale karakteristike DKA u ŠBT1 i ŠBT2<sup>33,35,36</sup>. Unatoč činjenici što je nepoznat status protutjela, bolesnici koji su klasificirani kao ŠBT2 su bolesnici koji bi u svakodnevnoj kliničkoj praksi bili liječeni i praćeni prema preporukama za ŠBT2. Dodatni razlog zbog čega mi se moglo posumnjati u ispravnu klasifikaciju šećerne bolesti u ovoj studiji, jest i podatak da je prevalencija ŠBT1 u bolesnika sa šećernom bolešću koji su u godini dana posjetili hitnu službu iznosila je 3.5%, što je bitno manje od prevalencije ŠBT1 u općoj populaciji, koja iznosi 5 – 10%. Većina bolesnika s ŠBT1 su prilikom posjeta hitnoj službi uglavnom imali DK ili DKA. Iz navedenog

moгу proizlaziti dva zaključka: ili su brojni bolesnici s ŠBT1 krivo klasificirani kao ŠBT2, ili su bolesnici s ŠBT1 bolje educirani o svojoj bolesti te stoga dolaze u hitnu službu samo u slučaju samodijagnosticirane ketoze i/ili ketoacidoze. Pošto je većinom riječ o mlađim osobama bez komorbiditeta, rijetki su bili posjeti nevezani za šećernu bolest. Nažalost, ne postoje studije o prevalenciji ŠBT1 u hitnoj službi u odraslih osoba, koje bi mogle razjasniti ovu nedoumicu.

Sljedeći nedostatak ove studije je velik broj bolesnika u kojih je nedostajala analiza urina ili ABS, zbog čega navedeni bolesnici nisu mogli biti klasificirani u NKH, DK ili DKA skupinu. Navedeni bolesnici su isključeni iz konačnih analiza, no parametri tih bolesnika su također analizirani. Navedena analiza je bitna jer je potvrdila da je postojao obrazac po kojem su podaci nedostajali. Hiperglikemija je u navedenih bolesnika bila uglavnom slučajan nalaz. Karakteristike bolesnika s nepotpunim podacima ponajviše su odgovarale karakteristikama bolesnika s NKH. U bolesnika s nepotpunim podacima, hiperglikemije je rijetko bila vodeći razlog prijema te je očekivano i vrijednost GUP bila značajno niža. Bolesnici s nepotpunim podacima bili su stariji, rjeđe su bili iz ruralne sredine te su rjeđe bili hospitalizirani. Imali su manje koncentracije CRP i osmolarnost seruma te nešto veću koncentraciju natrija u serumu. Iz navedenog se može zaključiti da su bolesnici s nepotpunim podacima bili boljeg općeg stanja, a hiperglikemija je rijetko bila glavni razlog dolaska te stoga nije bilo niti indikacije za analizom urina i ABS. S obzirom na navedeno, mala je vjerojatnost za postojanje DK i DKA u navedenoj skupini te stoga i izračunata incidencija DK i DKA predstavlja stvarno stanje u populaciji.

## **6.2. Incidencija DK, DKA i DHS**

Treba naglasiti kako do sada nije provedeno niti jedno populacijsko istraživanje koje bi odredilo točnu incidenciju DK, DKA i DHS. Prema podacima o razlozima hospitalizacija u SAD-u, postoji kontinuirani porast broja hospitalizacija zbog DKA i DHS. Broj prijema zbog DHS je bitno manji u odnosu na broj prijema zbog DKA te iznosi manje od 1% svih prijema vezanih uz šećernu bolest <sup>50-52</sup>. Prevalencija ŠBT1 je u porastu, dijelom zbog dužeg očekivanog trajanja života oboljelih od ŠBT1, a dijelom zbog samog porasta incidencije ŠBT1 <sup>53,54</sup>. No navedeni porast prevalencije ŠBT1 nije ni približno tako značajan kao porast prevalencije ŠBT2 <sup>55</sup>.

Prethodno navedeni porast incidencija prijema zbog DKA stoga se može objasniti porastom prevalencije ŠBT2, a indirektno se može zaključiti da se značajan dio epizoda DKA događa upravo u bolesnika s ŠBT2. Iako je razdoblje od pet godina prekratko za detaljnu statističku analizu promjene incidencije hiperglikemijskih epizoda, zabilježen je trend porasta DKA u ŠBT2, koji je bio evidentan i u bolesnika s novootkrivenim ŠBT2. Sličan trend nije zabilježen u bolesnika s poznatim niti novootkrivenim ŠBT1. Iz navedenog se može zaključiti da postoji mogućnost porasta incidencije DKA u ŠBT2, odnosno da se hiperglikemijske krize češće manifestiraju DKA. Navedeno opažanje ponajprije možemo pripisati porastu prevalencije ŠBT2 i činjenici kako raste svijest o šećernoj bolesti, ali i kvaliteta liječenja. Potrebno je naglasiti kako je u razdoblju od 2010 – 2015 na tržište došlo nekoliko novih skupina oralnih antidijabetičkih lijekova (tiazolidinioni, DPP-4 inhibitori, GLP-1 agonisti), koji su svakako unaprijedili liječenje šećerne bolesti. S obzirom na porast prevalencije šećerne bolesti, mogao se očekivati porast broja svih hiperglikemijskih kriza, što nije potvrđeno ovim istraživanjem. Ovo je podatak koji svakako ohrabruje, jer indirektno potvrđuje unapređenje skrbi za bolesnike sa šećernom bolešću. Usprkos tome, hiperglikemijske krize u ŠBT2 se češće prezentiraju s DKA. Iz navedenog se može zaključiti kako KS-ŠBT2 uistinu jest zaseban podtip ŠBT2, koji je nedovoljno razjašnjen i koji se očito neprimjereno liječi i prevenira. Sveukupna jednogodišnja smrtnost je bila bitno manja 2014. godine naspram 2010. godine. Razlika je bila najveća u bolesnika s DKA te je iznosila u 2010. bila čak 60%, a u 2014. godini 30%. Navedeno opažanje se dijelom može objasniti činjenicom da je 2010. godine 6% epizoda DKA precipitirano uzimanjem antipsihotika naspram 12% u 2014. godini. Bolesnici u kojih je DKA bila precipitirana antipsihoticima, imali su nešto manju smrtnost, iako nije dosegnuta razina statističke značajnosti. Sveukupni trend smanjenja jednogodišnje smrtnosti svakako treba tražiti u činjenici da je metformin koristi sve više bolesnika.

Konačno, samo trećina epizoda DKA zabilježena je u bolesnika s ŠBT1, što je identično rezultatima objavljenih od strane kineske skupine autora. Prevalencija epizoda DK među svim prijemima zbog hiperglikemijskih kriza, je praktički identična studiji na novootkrivenim bolesnicima s ŠBT2 korejskih autora. S jedne strane možemo zaključiti kako je zanimljivo i neobično da podaci o prevalenciji i incidenciji pojedinih hiperglikemijskih kriza, više slične podacima s dalekog istoka nego iz SAD-a. No s druge strane, objavljene su dramatične razlike u

prevalenciji DK u novootkrivenih bolesnika s ŠBT2 između korejske i japanske populacije (20% naspram 1.3%)<sup>49,56</sup>. Razlike su vjerojatno uvjetovane brojnim genetskim i okolišnim čimbenicima, koji su slabo istraženi. Zaključno, hipoteza ovog istraživanja je potvrđena, većina bolesnika s DK i DKA su bolesnici s ŠBT2. Dodatno, DKA je češća akutna hiperglikemijska komplikacija ŠBT2 naspram DHS.

### **6.3. Karakteristike bolesnika DK, DKA i DHS**

#### **6.3.1. Usporedba ŠBT1 i ŠBT2**

Bolesnici s ŠBT1 su bili značajno mlađi i mršaviji, češće su imali novootkrivenu šećernu bolest, češće su pregledani u hitnoj službi zbog hiperglikemije, češće su bili hospitalizirani i gotovo svi bolesnici sa do tada poznatom bolesti su bili na inzulinskoj terapiji. Sve navedeno karakteristike su u skladu s prethodno objavljenim studijama<sup>33,35,36</sup>. U prethodnim studijama je objavljeno kako su bolesnici s ŠBT2 značajno češće imali tešku DKA naspram ŠBT1. U našoj studiji su rezultati upravo suprotni: bolesnici sa ŠBT1 su češće imali tešku DKA (50% u bolesnika s ŠBT1, naspram 25% bolesnika s ŠBT2). Očekivano, bolesnici s ŠBT1 su češće naveli povraćanje, poliuriju i polidipsiju kao simptome prisutne pri pregledu, a neredovito uzimanje terapije bilo je češći precipitirajući faktor DKA u ŠBT1. Uzimanje alkohola je podjednako povezano s DKA u obje skupine. S druge strane, čak 17.3% bolesnika s ŠBT2 uzimalo je antipsihotike, koji su prepoznati kao precipitirajući faktor DKA u ŠBT2. Zanimljivo je kako je naša studija prva studija koja je analizirala uzimanje antipsihotika u bolesnika s DKA. Prema rezultatima, DKA je u oko 15% bolesnika bila precipitirana uzimanjem antipsihotika.

Iako su bolesnici s ŠBT1 imali izraženiju leukocitozu, bolesnici s ŠBT2 su imali značajno veći CRP i značajno više bolesnika je imalo CRP > 50 mg/L, što indirektno ide u prilog činjenici da je infekcija bila češći precipitirajući faktor u bolesnika s ŠBT2. No zanimljivo je da je tek u manjeg dijela bolesnika postavljena jasna dijagnoza upalne bolesti nakon učinjene obrade u hitnoj službi. Slično tome, bolesnici s ŠBT2 i DK ili DKA su imali značajno veće koncentracije CRP naspram NKH bolesnika, iako jasno sijelo upale nije nađeno nakon obrade u okviru hitne službe (u svih bolesnika je učinjen rentgenogram srca i pluća, sediment urina te ultrazvuk

abdomena ovisno o kliničkoj slici). Prethodna istraživanja na pedijatrijskoj populaciji s DKA, pokazale su da koncentracija CRP pozitivno korelira s težinom acidoze, odnosno negativno korelira s koncentracijama bikarbonata i pH<sup>57,58</sup>. S obzirom na navedene studije, učinjena je multivarijantna postepena linearna regresija kojom je analizirana povezanost CRP sa drugim antropometrijskim i laboratorijskim parametrima. U bolesnika s ŠBT1, CRP je snažno negativno korelirao s pH, bikarbonatima i suviškom baza, što je objavljeno i u prethodnim studijama. Nađena je i korelacija s ALT, koja je bila negativna u DK skupini, a pozitivna u DKA skupini. U bolesnika s ŠBT2 u DK skupini, CRP je bio povezan s bikarbonatima i suviškom baza, no slična povezanost nije nađena u DKA skupini. U DKA skupini, nađena je negativna korelacija s koncentracijom natrija, hemoglobina i ALT te pozitivna korelacija sa životnom dobi. Potvrđena je povezanost koncentracije CRP i febriliteta u svim skupinama, no treba istaknuti da je povezanost febriliteta i CRP bila gotovo dvostruko jača u NKH skupini naspram DKA skupine, što indirektno ide u prilog hipotezi da CRP u bolesnika s DKA nije samo posljedica infektivne bolesti i sistemnog upalnog odgovora. Jedno od mogućih objašnjenja postojanja visokog CRP je postojanje steatoze jetre, odnosno, postojanje nealholnog steatohepatitisa (NASH). Bolesnici s DKA su imali i značajno veće koncentracije jetrenih enzima i amilaza. Veće koncentracije ALT ukazuju na veću prevalenciju NASH-a među bolesnicima s DKA, što može objasniti i veće koncentracije CRP bez postojanja infektivnog uzročnika<sup>59</sup>. Bolesnici s izražneom steatozom jetre imaju i oslabljenu sintezu ketonsih tijela iz masti te potpuno promjenjen metabolizam masti u jetri<sup>60,61</sup>. Ovo može objasniti činjenicu da se ketonska tijela u bolesnika s ŠBT2 sintetiziraju iz leucina, a ne iz slobodnih masnih kiselina<sup>31</sup>.

Zaključno, bolesnici s ŠBT2 su imali jasne znakove hiperinzulinemije i metaboličkog sindroma (neovisnost o inzulinskoj terapiji, povišen BMI), češće epizode blage DKA te različite precipitirajuće čimbenike. Time je potvrđeno da su bolesnici s ŠBT2 ispravno klasificirani, unatoč činjenici da nije poznat status protutjela na antigene beta stanica.

### **6.3.2. Usporedba NKH, DK i DKA skupine u ŠBT2**

Bolesnici u NKH skupini su bili značajno stariji naspram DK i DKA skupine. Trajanje šećerne bolesti te vremenski interval u kojem su bolesnici bili bez inzulinske terapije bio je značajno veći u NKH skupini naspram ostalih skupina. S druge strane bolesnici u DK i DKA skupini su češće bili muškarci s prebivalištem u ruralnoj sredini, koji su prilikom pregleda češće imali novootkrivenu šećernu bolest, a u hitnu službu javili primarno zbog hiperglikemije. Ovi rezultati su u skladu s ispitivanjem korejskih autora koji su pronašli da bolesnici s DK imaju slične karakteristike kao i bolesnici s DKA, te da bi bolesnike s DK trebalo shvatiti kao podskupinu KS-ŠBT2<sup>56</sup>. Iako bolesnici s DK i DKA imaju slične karakteristike, postojanje komorbiditeta i mortaliteta se značajno razlikuje. Stoga su neophodna dodatna istraživanja koja će analizirati mehanizam nastanka DK i pokušati odgovoriti na pitanje da su DK i DKA dio istog kliničkog entiteta.

Prethodna istraživanja su zaključila kako postoji genetska sklonost razvoju DKA u bolesnika afroameričkog i hispanoameričkog podrijetla<sup>62</sup>, a neke studije su čak povezale sklonost razvoju DKA s infencijom HHV-8<sup>44</sup>. Rezultati ovog ispitivanja ukazuju na mogućnost da su i okolišni čimbenici bitni u razvoju DKA. Primjerice, prema rezultatima ovog ispitivanja, okolišni čimbenici vezani uz samo mjesto stanovanja imaju važnu ulogu u razvoju DK i DKA. Bolesnici u ruralnoj sredini skloniji su većoj fizičkoj aktivnosti i većoj konzumaciji alkohola, što može utjecati na povoljniju ketogenezu. Isto tako, afroamerikanci i hispanoamerikanci u urbanim sredinama SAD-a imaju niži socioekonomski status, različite prehrambene navike, smanjenu dostupnost zdravstvene zaštite te veću izloženost korištenju droga. Sve to može doprijeti činjenici da se hiperglikemijske krize u njih manifestiraju kao DK ili DKA.

Bolesnici u NKH skupini češće su dolazili u hitnu službu zbog manifestnog srčanog popuštanja, dekompenzirane ciroze jetre i terminalnog bubrežnog zatajenja, dok su bolesnici u DK i DKA skupini češće dolazili zbog akutnog koronarnog sindroma. Bolesnici u DK skupini su češće dolazili zbog kliničke slike akutnog enterokolitisa i češće su prijavili povraćanje kao jedan od simptoma. Postoji naravno mogućnost da su povraćanje i proljev uzrok same DK, no o uzročno-posljedičnim vezama je teško govoriti. Kao što je prethodno spomenuto, ne postoji niti jedno istraživanje, koje je analiziralo bolesnike s DK, te stoga nisu moguće usporedbe s ispitivanjima drugih autora. U bolesnika u NKH skupini, češće je postavljena dijagnoza infektivne bolesti,



koja je definirana kao precipitirajući čimbenik hiperglikemijske krize. S druge strane, u DKA skupini bilo je značajno više bolesnika u kojih precipitirajući čimbenik nije bio definiran nakon obrade u hitnoj službi. Povezanost DK i DKA s manjom incidencijom i prevalencijom srčanog, jetrenog i bubrežnog zatajenja svakako je nova spoznaja. Dakako da sva navedena stanja doprinose povećanoj smrtnosti u NKH skupini, iako, ostaje nepoznat uzrok veće smrtnosti u bolesnika s DKA. Povećane koncentracije CRP-a bez jasnog znakova infektivnog sijela su objašnjene ranije, i mogu se objasniti povećanom prevalencijom NASH-a u bolesnika u DKA skupini.

Unatoč činjenici da je postavljeno više dijagnoza infektivnih bolesti, bolesnici u NKH skupini su imali manje koncentracije CRP. U usporedbi s NKH skupinom, bolesnici u DK skupini su imali manje koncentracije kreatinina, ureje i kalija u serumu, veću eGFR, veću koncentraciju bikarbonata u serumu i hemoglobin, a sve navedeno ukazuje na bolju bubrežnu funkciju naspram NKH skupine. Bolesnici u DK skupini su imali i manju koncentraciju natrija u plazmi te manju osmolarnost. Bolesnici u DKA skupini su imali veću koncentraciju GUP i veću osmolarnost plazme naspram obje skupine. Iako su bolesnici u DKA skupini imali niži HbA1c, imali su sličnu bubrežnu funkciju kao i NKH skupina, uz značajno veći kalij u plazmi naspram NKH skupine. Koncentracija hemoglobina bila je slična kao i u DK skupini, što se može objasniti prije svega dehidracijom i hemokoncentracijom.

Bolesnici u DKA skupini su pri prijemu češće navodili povraćanje i bolove u trbuhu kao dominantne simptome. Iako nisu navodili dispneju kao razlog dolaska, u fizikalnom statusu su bili u većoj mjeri dispnoični naspram NKH i DK skupine. Sugladno ranijem podatku o većoj prevalenciji manifestnog srčanog popuštanja, bolesnici u NKH skupini su češće navodili dispneju kao dominantnu tegobu i rjeđe su imali sinusni ritam u elektrokardiogramu. Bolesnici u DKA skupini su pri prijemu bili značajnije somnolentni i soporozni te su imali veću srčanu frekvenciju. Simptomi i znakovi DKA su u skladu s ranijim spoznajama <sup>25,36,62,63</sup>. Unatoč činjenici da bolesnici u DK i DKA skupini imaju slične antropometrijske karakteristike, nemaju slične simptome i znakova pri posjetu hitnoj službi. Iz navedenog se može zaključiti kako su bolovi u trbuhu i dispneja direktna posljedica acidoze, a ne ketoze.

Naspram bolesnika u NKH skupini, bolesnici u DK skupini koristili su češće metformin, a rjeđe furosemid, beta-blokatore, antagoniste kalcijevih kanala i manji broj antihipertenziva. Bolesnici u DKA skupini su uz sve navedeno koristili značajno više benzodiazepina i antipsihotika, koji su u 24 bolesnika vjerojatno i precipitirali razvoj DKA. Korištenje alkohola također je bilo češće u DKA skupini, koji je u određenog broja slučajeva vjerojatno precipitirao epizodu DKA.

Navedene razlike u uzimanju metformina i alkohola, ključne su daljnjoj raspravi o smanjenoj smrtnosti u bolesnika s DK.

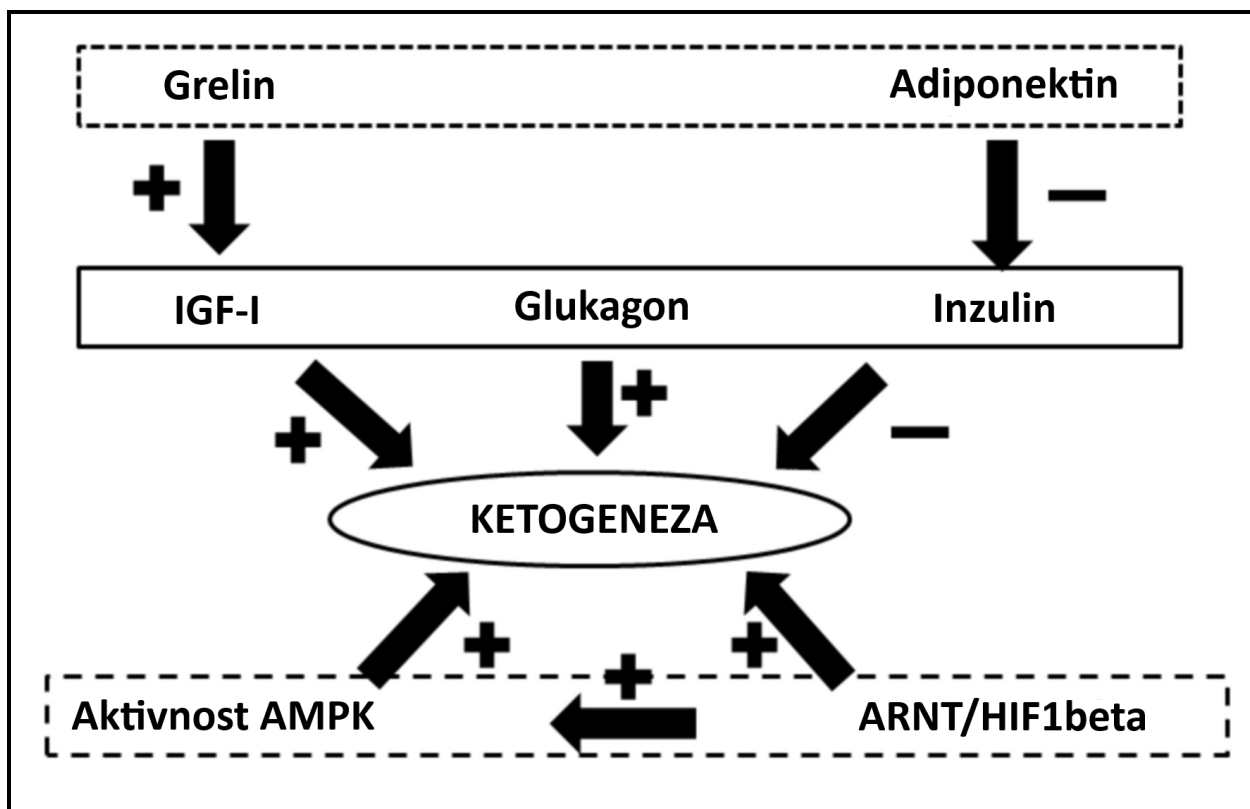
#### **6.4. Karakteristike bolesnika s DHS**

Bolesnici koji su imali zadovoljene kriterije za DHS su uspoređeni s bolesnicima s GUP > 33 mmol/L bez kriterija DHS, te s bolesnicima s GUP > 33 mmol/L i DKA, koji su potom podjeljeni prema prisustvu hiperosmolarnog sindroma. Hiperosmolarni sindrom je u NKH i DKA skupini bolesnika bio češći u starijih bolesnika s već poznatom šećernom bolešću te u onih sa dužim trajanjem šećerne bolesti, što je poglavito bilo vidljivo u DKA skupini. Bolesnici su DHS skupini su uglavnom dolazili u hitnu službu zbog hiperglikemije i poremećaja stanja svijesti, te stoga u tablicama nije prikazan razlog dolaska. Hiperosmolarni bolesnici u DKA skupini su češće imali bolove u truhu praćane povraćanjem, a bolesnici s DHS su bili češće febrilni, no bez značajnih razlika prema osmolarnosti seruma. Iako su bolesnici u DHS skupini bili češće febrilni i imali veće koncentracije leukocita u serumu naspram NKH skupine, koncentracija CRP je bila slična. U NKH skupini, bolesnici bez DHS su češće prijavljivali mršavljenje i poliuriju te polidipsiju naspram DHS skupine. Bolesnici s DHS su imali češće poremećaj stanja svijesti, te je poremećaj svijesti bio češći u DKA skupini. U NKH skupini, bolesnici s DHS su češće imali aritmiju u elektrokardiogramu, češće su uzimali benzodiazepine, derivate sulfonilureje i metformin. Razlike u korištenju metformina i derivata sulfonilureje treba tražiti u činjenici da je u NKH skupini naspram DHS skupine bilo značajno više bolesnika s novootkrivenom šećernom bolešću. No zanimljiva je povezanost uzimanja benzodiazepina i DHS, što svakako može biti jedan od precipitirajućih faktora razvoja DHS. Iako je uzimanje

antipsihotika do sada povezivano i sa DHS <sup>64</sup>, povezanost s benzodiazepinima nije do sada bila objavljena.

### 6.5. Povezanost DK i smanjene smrtnosti

Postoje dokazi kako bolesnici s ŠBT2 imaju oslabljenu ketogenezu. Točan mehanizam nije poznat, no važan je utjecaj brojnih hormona koji su shematski prikazani u slici 21 <sup>65</sup>.



Slika 21. Uloga metaboličkih hormona i pojedinih gena na ketogenezu.

#### 6.5.1. Uloga metaboličkih hormona u ketogenezi

Većina bolesnika s ŠBT2 su pretili i imaju povećane koncentracije inzulina i c-peptida. Hiperinzulinemija direktno suprimira ketogenezu u jetri, pulzatilno lučenje hormona rasta u

hipofizi te lipolizu u perifernom masnom tkivu. Zbog toga bolesnici s ŠBT2 uglavnom imaju snižene koncentracije slobodnih masnih kiselina u krvi kao i smanjenu koncentraciju ketonskih tijela<sup>66-73</sup>. Nasuprot tome, deficit inzulina povezan je s porastom glukagona i hormona rasta te posljedično s većom koncentracijom ketonskih tijela koje mogu uzrokovati DKA. Koncentracija inzulina u plazmi puno je važnija od samog učinka na inzulinske receptore. Primjerice, bolesnici koji imaju koji uopće nemaju funkcionalne inzulinske receptore nikada ne razviju DKA. To se može objasniti činjenicom da izuzetno visoke koncentracije inzulina u serumu mogu ostaviti inzulinomimetički učinak putem IGF-I receptora<sup>74</sup>.

Glukagon je kontraregulatorni hormon inzulina koji stimulira ketogenezu. Posljedično tome, ketonska tijela u plazmi su povišena tijekom gladovanja ili hipoglikemije<sup>67,75</sup>. Glukagon je najpotentniji stimulator ketogeneze. Primjerice, bolesnici s fibrokalkuloznim pankreatitisom i šećernom bolešću, koji imaju paralelnu disfunkciju  $\alpha$  i  $\beta$ -stanice, ne mogu razviti DKA<sup>76</sup>. Slično tome, infuzija oktreetida u bolesnika s ŠBT1 suprimira ketogenezu i onemogućava razvoj DKA<sup>77</sup>.

Hormon rasta i njegov potentni sekretagog, također imaju važnu ulogu u ketogenezi. Gladovanje stimulira lučenje grelina u stijenci želuca koji potom stimulira lučenje hormona rasta u adenohipofizi<sup>78,79</sup>. Egzogen primjena hormona rasta ili grelina povećava inzulinsku osjetljivost<sup>80-82</sup>. Bolesnici s ŠBT2 imaju snižene koncentracije hormona rasta i grelina, što također može doprinostiti samom metabolizmu glukoze i ketogenezi<sup>83,84</sup>. Uloga deficita hormona rasta u ŠBT2 je relativno zanemarena, unatoč činjenici da egzogen primjena sintetskog IGF-I dramatično povećava inzulinsku osjetljivost i smanjuje potrebu za inzulinom za 70%<sup>85,86</sup>. Hormon rasta i IGF-I su također pod utjecajem fibroblastnog čimbenika rasta 21 (FGF-21), za kojega se donedavno smatralo da je važan čimbenik u regulaciji ketogeneze<sup>75,87</sup>. Deficit FGF-21 je povezan s oslabljenom ketogenezom i smanjenom prilagodbom na ketozu. No novije studije su pokazale da normalan porast FGF-21 tijekom gladovanja nije poticatelj ketogeneze već njegova posljedica<sup>75</sup>.

Visoke koncentracije adiponektina su povezane s većom inzulinskom osjetljivošću i manjim koncentracijama inzulina u serumu<sup>88,89</sup>. Visoka koncentracija adiponektina je povezana s manjom incidencijom kardiovaskularnih bolesti<sup>90</sup>. Točna veza između adiponektina i

ketogeneze nije poznata, no visoki adiponektin svakako doprinosi ketogenezu putem smanjenja koncentracije inzulina. Umjerena konzumacija alkohola je primjerice povezana s porastom adiponektina i grelina te većoj inzulinskoj osjetljivosti<sup>91,92</sup>. Time se može i objasniti činjenica da umjerena konzumacija alkohola prevenira razvoj dijabetesa, ali i smanjuje smrtnost u bolesnika s ŠBT2<sup>93–95</sup>.

### **6.5.2. Povezanost metaboličkih hormona sa smrtnosti**

Visoke koncentracije inzulina, niska koncentracija IGF-I i adiponektina su neovisno povezane s povišenim kardiovaskularnim mortalitetom i morbiditetom<sup>96–98</sup>. Liječenje osoba s ŠBT2 inzulinom i derivatima sulfonilureje, stoga je očekivano povezano s povećanim mortalitetom, neovisno o njihovom pozitivnom učinku na glukoregulaciju. S druge strane, liječenje metforminom, DPP-4 inhibitorima, GLP-1 agonistima i SGLT-2 inhibitorima, povezano je sa smanjenim mortalitetom, također neovisno o glukoregulaciji<sup>99–102</sup>. Iz navedenog se može zaključiti kako je za smanjenje sveukupne smrtnosti osoba sa šećernom bolešću, puno važniji učinak antidijabetičkih lijekova na metaboličke hormone nego na samu glikemiju. Povećana ketogeneza je zajednički nazivnik povećane inzulinske osjetljivosti, niže koncentracije inzulina, veće koncentracije IGF-I i adiponektina u osoba s ŠBT2. Zanimljivo, malo je studija povezalosmanjenu ketogenezu i povećanu smrtnost od kardiovaskularnih bolesti u osoba s ŠBT2.

### **6.5.3. Intrinzični i okolišni čimbenici povezani s ketogenezom**

Pregled mogućih čimbenika koji su povezani s povećanom ketogenezom u ŠBT2 je prikazan u tablici 27.

#### **6.5.3.1. Intrinzični čimbenici**

Adenozin 5' – monofosfat-aktivirina protein kinaza (AMPK) je ključni enzim u regulaciji ketogeneze, no isto tako ima ključnu ulogu u pospješivanju ulaska glukoze u stanice mišićnog tkiva prilikom kontrakcije. Potiče oksidaciju masnih kiselina u perifernim tkivima i sintezu ketonskih tijela u jetri, inhibira sintezu kolesterola i triglicerida te zaliha masti, inhibira lipolizu u

adipocitima, potiče ulazak glukoze u mišićno tkivo i regulira sekreciju inzulina na razini beta-stanice gušterače <sup>103</sup>.

Ekspresija ARNT/HIF1beta čimbenika transkripcije je smanjena u endokrinim stanicama pankreasa i jetri bolesnika s ŠBT2 <sup>104</sup>. U životinjskim modelima, ARNT deficitaran miš ima urednu glikemiju uz povišene vrijednosti inzulina i izražene fenotipske karakteristike ŠBT2. Ove promjene su povezane s smanjenom fosforilacijom AMPK, bez direktnog učinka na ketogenezu, metabolizam masnih kiselina i FGF-21, što naglašava ulogu AMPK u ŠBT2 i ketogenezi <sup>104</sup>.

Disfunkcija alfa-stanice također ima ulogu u smanjenoj ketogenezi. Hiperinzulinemija suprimira ketogenezu, dok ju glukagon potiče. Bolesnici s oštećenom funkcijom i smanjenom masom beta-stanice imaju i oštećenu funkciju, a u konačnici i smanjenu masu alfa-stanica <sup>105</sup>. Glavna klinička manifestacija smanjene mase alfa-stanica je sklonost teškim asimptomatskim hipoglikemijama. No u teoriji, disfunkcija i smanjena masa alfa-stanica i posljedična smanjena koncentracija glukagona, može biti povezana s smanjenom ketogenezom u ŠBT2.

Inzulinska rezistencija i hiperinzulinemija direktno suprimiraju sekreciju glukagona što vodi ka smanjenoj ketogenezi <sup>72</sup>. Postoje dokazi da hiperinzulinemija utječe na smanjenu ketogenezu putem Foxa2 čimbenika transkripcije. U stanju gladovanja (hipoinzulinemije), Foxa2 aktivira lipolizu i ketogenezu. U životinjskom modelu, hiperinzulinemija dovodi do inaktivacije Foxa2 i tako utječe na metabolizam masnih kiselina i ketogenezu. Potom dolazi do nakupljanja masti u jetri i pogoršanja inzulinske rezistencije u jetri <sup>73</sup>.

**Tablica 27.** Intrinzični i okolišni čimbenici koji su potencijalno povezani s ketogenezom.

	Učinak na ketogenezu	Mehanizam djelovanja
Okolišni čimbenici		
Niskokalorična prehrana	↑	Sniženi inzulin, leptin
Prehrana s malim udjelom ugljikohidrata	↑	Sniženi inzulin, leptin, T3 Povišen IGF-I, grelin
Tjelesna aktivnost	↑	Sniženi inzulin Povećana ekspresija AMPK
Umjereno korištenje alkohola	↑	Povišen adiponektin i grelin Sniženi inzulin
Lijekovi		
Inzulin	↓	Povišen inzulin
Metformin	↑	Sniženi inzulin
Sulfonilureja	↓	Povišen inzulin
SGLT2 inhibitori	↑	Sniženi inzulin Povišen glukagon
Oktreotid	↓	Sniženi hormone rasta Sniženi glukagon
Intriznični čimbenici		
AMPK	↑	
ARNT/HIF1beta	↑	

### 6.5.3.2. Okolišni čimbenici

Neki antidijabetički lijekovi snažno utječu na ketogenezu. Metformin, DPP-4 inhibitori i GLP-1 agonisti povećavaju inzulinsku osjetljivost i smanjuju koncentracije inzulina u plazmi, što vodi ka povećanoj sekreciji hormona rasta i glukagona te povećanoj ketogenezi u stanju gladovanja ili akutne hiperglikemijske krize. Suprotno, derivati sulfonilureje i egzogeni inzulin, povećavaju koncentracije inzulina u plazmi i inhibiraju ketogenezu<sup>99-102</sup>. Ovu teoriju su indirektno potvrdili rezultati studije kardiovaskularnog ishoda s novim lijekom u liječenju šećerne bolesti, empagliflozinom. Empagliflozin, inhibitor natrij-glukoznog transportera 2 (SGLT-2), prvi je peroralni hipoglikemik koji je smanjio smrtnost u bolesnika s ŠBT2 s povišenim kardiovaskularnim rizikom<sup>106</sup>. Inhibicijom SGLT-2, empagliflozin inducira snažnu glukozuriju na razini proksimalnog tubula bubrega. Zbog nedostatka glukoze u serumu, dolazi do porasta glukagona i ketonskih tijela u plazmi<sup>107</sup>. SGLT-2 inhibitori su izrazito potentni stimulatori ketogeneze, te je čak opisano dvadesetak slučajeva DKA povezane s njihovim korištenjem<sup>108,109</sup>. Iako se povećana ketogeneza može dovesti u vezu s smanjenim mortalitetom, navedena poveznica nije analizirana, jer u EMPA-REG studiji nije mjerena koncentracija ketonskih tijela.

Umjerena konzumacija alkohola također doprinosi povećanoj ketogenezi putem smanjena koncentracije inzulina u serumu i porasta adiponektina i grelina. Uistinu, bolesnici s ŠBT2 koji umjereno konzumiraju alkohol, imaju smanjenu sveukupnu smrtnost<sup>93-95</sup>. No treba napomenuti kako poveznicu alkohola i smanjene smrtnosti treba interpretirati s oprezom, jer je riječ o anamnestičkim podacima dobivenim u hitnoj službi. Stoga nije zabilježena točna količina i vrsta alkoholnih pića i činjenica da li osobe piju svakodnevno ili povremeno. Dodatno, bolesnici koji su u hitnoj službi pregledani zbog akutne intoksikacije alkoholom, također su klasificirani kao konzumenti alkohola, bez dodatne distinkcije prema bolesnicima koji su samo potvrdno odgovorili na pitanje o konzumaciji alkohola. Treba napomenuti kako je sveukupno samo 9 (0.8% ) bolesnika u sve tri skupine pregledano zbog akutne intoksikacije alkoholom, iz čega se može zaključiti da pretjerana konzumacija alkohola nije čest precipitirajući čimbenik hiperglikemijskih kriza.

Niskokalorična prehrana kao i prehrana s malim udjelom ugljikohidrata pokazala se učinkovita u dugotrajnom smanjenju tjelesne mase, koncentracije inzulina i LDL kolesterola te porasta



koncentracije HDL kolesterola <sup>110-112</sup>. Niskokalorična prehrana se pokazala učinkovitom i sigurnom u redukciji HbA1c u ŠBT2 <sup>113</sup>. Prehrana s malim udjelom ugljikohidrata je čak i učinkovitija, uz prisutan rizik od razvoja hipoglikemije <sup>114</sup>. Oba režima prehrane potiču ketogenezu. Nekoliko slučajeva normoglikemične DKA je opisano u bolesnica s gestacijskim dijabetesom, koje su potpuno izbacile unos ugljikohidrata. Iz navedenog se može zaključiti kako se organizam u ŠBT2 može u potpunosti osloniti na ketonska tijela kao izvor energije.

I na kraju treba spomenuti fizičku aktivnost, koja je u osoba s ŠBT2 jednako učinkovita u glukoregulaciji kao i prehrana sa smanjenim udjelom ugljikohidrata. Pojačana tjelesna aktivnost potiče ketogenezu pomoću smanjenja inzulinske rezistencije, koja je vjerojatno potaknuta promjenama u aktivnosti AMPK <sup>115</sup>.

U našoj studiji, bolesnici s DK su češće koristili metformin i redovito konzumirali alkohol, što je u skladu s prethodno opisanim spoznajama. Uzimanje metformina i alkohola je bilo neovisno povezano s smanjenom smrtnosti. Zanimljivo je da je povezanost DK i smanjene smrtnosti nestala nakon korekcije za uzimanje metformina i alkohola, što indirektno ide u prilog činjenici da su metformin i alkohol važni čimbenici u poticanju ketogeneze. Podaci o prehranbenim navikama, tjelesnoj aktivnosti, ekspresiji AMPK i Foxa2 gena nažalost nedostaju, te navedeno može biti tema budućih istraživanja.

#### **6.5.4. Mogući pozitivni učinci pojačane ketogeneze u ŠBT2**

Studije su pokazale da bolesnici s ŠBT1 i učestalim epizodama DKA imaju povećanu smrtnost i veću prevalenciju mikrovaskularnih i makrovaskularnih komplikacija, što je moguće objasniti pojačanim oksidativnim stresom uslijed prekomjerne sineze ketonskih tijela <sup>116</sup>. Dodatno, razvoj DKA u bolesnika s ŠBT1 podrazumjeva nedostatak inzulina koji ima i važnu anaboličku ulogu. No smanjenje koncentracije inzulina u ŠBT2 podrazumjeva smanjenje inzulinske rezistencije što je i glavni mehanizam nastanka ŠBT2. Unatoč smanjenju koncentracije inzulina, bolesnici s ŠBT2 nisu pod rizikom za razvoj prave inzulopenične DKA. Stoga smanjenje koncentracije inzulina i povećanje ketogeneze u ŠBT2 može imati pozitivne učinke. Ketonska tijela su puno učinkovitiji metabolit za dobivanje energije od glukoze, naročito u bolesnika s inzulinskom

rezistencijom i oslabljenim ulaskom glukoze u stanicu. Za metabolizam ketonskih tijela nije potreban inzulin, što u trenucima akutne hiperglikemijske krize i izrazito smanjenog inzulinskog učinka, može biti spasonosno. Ketonska tijela u fiziološkim koncentracijama imaju i antioksidativni učinak <sup>117</sup>. Ranija istraživanja su potvrdila da se srčani mišić uslijed postojanja kardiomiopatije, u potpunosti prebacuje na metabolizam ketonskih tijela i ketonska tijela koristi za dobivanje energije <sup>118,119</sup>. Stoga, bolesnici s većom koncentracijom ketonskih tijela i dijabetičkom kardiomiopatijom, mogu imati manje epizoda manifestnog srčanog zatajenja što može dovesti do smanjene smrtnosti. Dodatno, infuzija egzogenih ketonskih tijela u zdravih pojedinaca te u bolesnika s ŠBT1 poboljšava bubrežnu funkciju <sup>120,121</sup>. Dijabetička nefropatija neovisni je loš prognostički čimbenik u ŠBT2. Stoga je za očekivati da je bolja bubrežna funkcija povezana sa smanjenom smrtnosti. U ovom istraživanju, bolesnici u DK skupini su imali manje epizoda manifestnog srčanog zatajenja, veću eGFR prilikom posjeta hitnoj službi i nakon praćenja, te manju prevalenciju terminalnog bubrežnog zatajenja naspram bolesnika u NKH skupini. Svaki od navedenih parametara je bio neovisno povezan sa smrtnim ishodom. Navedene razlike su bile neovisne o dobi i spolu. Zanimljivo je za napomenuti da su bolesnici liječeni empagliflozinom u EMPA-REG studiji, imali manje epizoda manifestnog srčanog zatajenja, bolju bubrežnu funkciju na kraju ispitivanja i smanjenu sveukupnu smrtnost <sup>106,122</sup>. Rezultati naše studije stoga sličje rezultatima EMPA-REG studije i upućuju da je upravo oporavak ketogeneze induciran empagliflozinom, glavni razlog za smanjenu smrtnost. Isto tako treba napomenuti da ketoza nije bila neovisno povezana sa smanjenom smrtnosti. Nakon korekcije za uzimanje metformina i alkohola, ketoza nije više bila povezana sa smanjenom smrtnosti. Iz navedenog se može zaključiti da metformin i konzumacija alkohola utječu na razvoj ketoze, i da je to vrlo vjerojatno mehanizam putem kojega ostvaruju svoj pozitivni učinak.

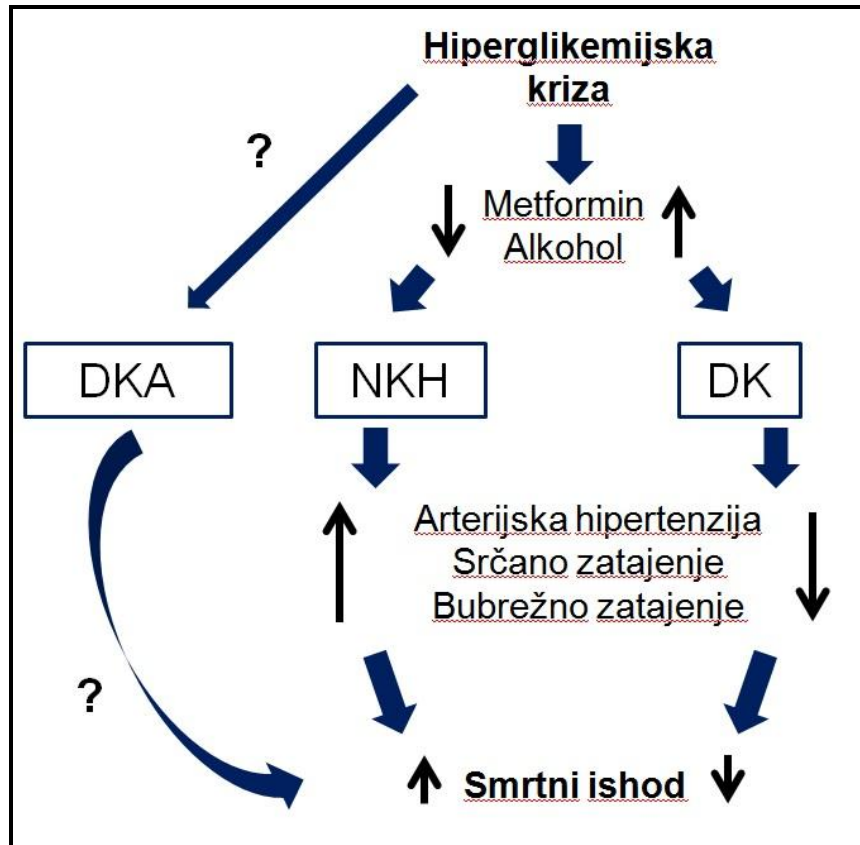
Bolesnici u NKH skupini su češće koristili furosemid, beta-blokatore, antagonste kalcijevih kanala, koji su neovisno od drugih antropometrijskih parametara bili neovisno povezani s povećanom smrtnosti. Navedene lijekove se teško može dovesti u direktnu uzročno-posljedičnu vezu s povećanom smrtnosti. Bolesnici koji su imali tvrdokornu hipertenziju, poremećaje srčanog ritma te kardiomiopatiju su češće koristili navedene lijekove, a navedeni bolesnici su neovisno o terapiji koju su uzimali imali povećanu smrtnost.

## **6.6. Povezanost DKA s povećanom smrtnosti**

Za optimalno funkcioniranje organizma potrebna je homeostaza, što znači da svaki manjak ili suvišak određene tvari u organizmu može imati negativan učinak. Dokazali smo da je oslabljena ketogeneza povezana s većom smrtnosti, no ne iznenađuje niti činjenica da je pojačana sinteza ketonskih tijela loš prognostički čimbenik. Ranije je navedeno kako bolesnici s ŠBT1 i učestalim epizodama DKA imaju više makrovaskularnih i mikrovaskularnih komplikacija uslijed povećanom oksidativnog stresa<sup>116</sup>. No postoji jedna značajna razlika u odnosu na DKA u ŠBT1. DKA u ŠBT2 nastaje kao posljedica oslabljenje oksidacije ketonskih tijela. Drugim riječima, unatoč činjenici što ketonskih tijela u plazmi ima u suvišku, periferna tkiva ta ketonska tijela ne mogu metabolizirati. Tako da da DKA u ŠBT2 na razini tkiva slični NKH, uz razliku što suvišak ketonskih tijela u plazmi radi dodatnu štetu putem oksidativnog stresa. Tako se može objasniti činjenica da je smrtnost bolesnika s DKA veća i od bolesnika u NKH i DK skupini. Uistinu je iznenađujući podatak da je smrtnost bolesnika s DKA bila slična smrtnosti DHS, unatoč činjenici da su bolesnici u DHS skupini bili u prosjeku 15 godina stariji.

## **6.7. Zaključak diskusije**

Konačno, možemo zaključiti kako većina bolesnika s epizodom DK i DKA ima ŠBT2, iako se bolesnici s ŠBT1 u hitnoj službi češće prezentiraju s DK ili DKA. Bolesnici s DK i DKA su mlađi naspram NKH skupine, češće je riječ o muškarcima koji su imali prebivalište u ruralnoj sredini. Iako bolesnici u DK i DKA skupini imaju slične antropometrijske karakteristike, imaju brojne razlike u laboratorijskim nalazima, lijekovima koje uzimaju te u konačnici u sveukupnoj smrtnosti. DK je stanje koje je povezano s češćim uzimanjem metformina i redovitom konzumacijom alkohola, što je dokazano i neovisni pozitivni prognostički parametri. Bolesnici u DK skupini imaju manje epizoda manifestnog srčanog, bubrežnog i jetrenog zatajenja, te posljedično smanjenu smrtnost (Slika 22). Uzimanje antipsihotika je važan precipitirajući čimbenik DKA, a uzimanje benzodiazepina precipitirajući čimbenik DHS.



**Slika 22.** Prognostički faktori nakon hiperglikemijske krize. Bolesnici koji u terapiji imaju metformin i redovito konzumiraju alkohol, prilikom hiperglikemijske krize razvijaju dijabetičku ketozu (DK), koja je povezana sa smanjenom prevalencijom arterijske hipertenzije te smanjenom incidencijom srčanog i bubrežnog zatajenja, te posljedično sa smanjenom smrtnosti. Poveznica dijabetičke ketoacidoze (DKA) i povećane smrtnosti ostaje nerazjašnjena, no za pretpostaviti je da steatoza jetre ima bitnu ulogu u razvoju DKA.

## 7. ZAKLJUČCI

1. Zabilježeno je 630 epizoda DK u 520 bolesnika, 215 epizoda DKA u 165 bolesnika i 68 epizoda DHS u 66 bolesnika. Samo 8.6% epizoda DK i 34.4% epizoda DKA zabilježeno je u bolesnika s ŠBT1, dok su preostali bolesnici imali ŠBT2. Svi bolesnici s epizodom DHS su imali ŠBT2. Udio bolesnika s ŠBT2 i DK ili DKA u našoj populaciji je sličniji azijskim populacijama nego urbanim populacijama SAD-a.
2. Standardizirani omjer incidencije (SIR) iznosi 48.1/100,000 osoba-godina za DK te 17.0/100,000 osoba-godina za DKA. Kada su isključeni bolesnici s ŠBT1, SIR DK je porastao na 69.2/100,000 osoba-godina, a DKA na 19.3/100,000 osoba-godina. SIR DHS iznosi 6.2/100,000 osoba-godina te je znatno manji u odnosu na DKA. Možemo zaključiti kako incidencija DK i DKA raste s dobi te stoga indirektno zaključiti da je incidencija DK i DKA veća u ŠBT2 naspram ŠBT1.
3. Bolesnici s ŠBT1 i epizodom DK ili DKA su bili značajno mlađi i mršaviji, češće su imali novootkrivenu šećernu bolest, češće su pregledani u hitnoj službi zbog hiperglikemije, češće su bili hospitalizirani i gotovo svi bolesnici sa do tada poznatom bolesti su bili na inzulinskoj terapiji naspram bolesnika u ŠBT2 skupini. Navedene razlike potvrđuju da je klinička klasifikacija ŠBT2 bila smisljena i valjana.
4. Bolesnici sa ŠBT1 su češće imali tešku DKA (50% u bolesnika s ŠBT1, naspram 25% bolesnika s ŠBT2). Infekcija i uzimanje antipsihotika bili su češći precipitirajući faktor DK i DKA u ŠBT2, a neredovito uzimanje terapije češći precipitirajući faktor u ŠBT1. Uzimanje benzodiazepina moguće je važan precipitirajući čimbenik razvoja DHS.
5. Naspram NKH skupine, bolesnici u DK i DKA skupini su bili značajno mlađi, češće muškarci s prebivalištem u ruralnoj sredini, koji su prilikom pregleda češće imali novootkrivenu šećernu bolest, a u hitnu službu se javili primarno zbog hiperglikemije. Bolesnici s ŠBT2 i epizodama DK su imali slične antropometrijske karakteristike kao i bolesnici s DKA.

6. Bolesnici u NKH skupini češće su dolazili u hitnu službu zbog manifestnog srčanog popuštanja, dekompenzirane ciroze jetre i terminalnog bubrežnog zatajenja, dok su bolesnici u DK i DKA skupini češće dolazili zbog akutnog koronarnog sindroma. Bolesnici u DK skupini su imali manje koncentracije kreatinina, ureje i kalija u serumu, veću eGFR, veću koncentraciju bikarbonata u serumu i hemoglobin naspram NKH i DKA skupine. Naspram bolesnika u NKH i DKA skupinama, bolesnici u DK skupini koristili su češće metformin, a rijede fursemid, beta-blokatore, antagoniste kalcijevih kanala i manji broj antihipertenziva.
7. Tijekom medijana praćenja od 33.4 mjeseca, umrlo je 199 bolesnika u NKH skupini (40.9%), 147 bolesnika u DK skupini (30.2%), 61 bolesnika u DKA skupini (44.5%) i 30 bolesnika u DHS skupini (46.4%). Smrtnost u DK skupini bila je značajno manja u odnosu na NKH skupinu (HR 0.63, 95% CI, 0.48 - 0.82; P = 0.0005). Smrtnost bolesnika s DKA je bila značajno veća naspram bolesnika s DK (HR 1.92, 95% CI 1.41 - 2.61, P<0.001). Unatoč činjenici da bolesnici u DK i DKA imaju slične antropometrijske karakteristike, imaju značajne razlike u laboratorijskim nalazima, komorbiditetima te ishodu. Smrtnost bolesnika u DKA skupini je slična onoj u DHS skupini, unatoč činjenici da su bolesnici u DHS skupini bili prosječno 15 godina stariji. Iz svega navedenog proizlazi nova hipoteza koja pretpostavlja da je DK pozitivni kompenzatorni mehanizam u hiperglikemijskoj krizi. Određeni broja bolesnika koji ima sposobnost razvoja DK ne može metabolizirati ketonska tijela te posljedično razvijaju DKA. Bolesnici s ŠBT2 koji razvijaju DKA imaju najveću smrtnost, jer s jedne strane ne mogu koristiti ketonska tijela za dobivanje energije, a s druge strane dolazi do pojačanog oksidativnog stresa uslijed hiperprodukcije ketonskih tijela.
8. U bolesnika u NKH i DK skupini, visoka životna dob, muški spol, ponovni posjeti, snižen hemoglobin, povišena ureja i natrij, kardijalna dekompenzacija, dekompenzirana ciroza jetre, terminalna bubrežna insuficijencija, prisustvo zaduhe i poremećaja stanja svijesti, uzimanje antagonista kalcija, fursemida, inzulina i derivata sulfonilureje su neovisno povezani s povećanom smrtnosti, dok su metformin i konzumacija alkohola neovisno smanjili rizik od smrtnog ishoda. DK nije bila neovisni pozitivni prognostički

faktor, već je ovisila o uzimanju metformina i alkohola. Iz navedenog možemo zaključiti da uzimanje metformina i alkohola dovode do razvoja DK, koja potom ima cijeli niz pozitivnih učinaka.

9. U bolesnika u DK i DKA skupini, visoka životna dob, muški spol, ponovni posjeti, snižen hemoglobin, povišen natrij, poremećaj stanja svijesti, zaduha, uzimanje antagonista kalcijevih kanala, fursemida, derivata sulfonilureje i inzulina bilo je povezano s povećanom smrtnosti, dok su febrilitet, mršavljenje i konzumacija alkohola bili pozitivni prognostički čimbenici. Prisustvo DKA je neovisni negativni prognostički faktor.

## 8. SAŽETAK

**Cilj.** Glavni cilj istraživanja je odrediti incidenciju dijabetičke ketoze (DK) i ketoacidoze (DKA) u odraslih osoba na dobro definiranoj populaciji u Republici Hrvatskoj. Ostali ciljevi istraživanja su: otkriti antropometrijske i laboratorijske parametre koji su rizični čimbenici razvoja ketoze i DKA u ispitanika s ŠBT2; odrediti incidenciju dijabetičkog hiperosmolarnog sindroma (DHS) u ispitanika s ŠBT2; odrediti razlike u antropometrijskim i laboratorijskim parametrima između ispitanika s NKH, DK i DKA u ŠBT2; odrediti razlike u antropometrijskim i laboratorijskim parametrima između ispitanika s DKA u ŠBT2 i ŠBT1; odrediti smrtnost nakon pojedine hiperglikemijske krize i tragati za prognostičkim faktorima.

**Metode.** Ispitivana populacija obuhvaćala je ukupno 261,749 odraslih osoba s područja Grada Zagreba i Zagrebačke županije. U studiju su uključeni svi bolesnici koji su u razdoblju od 1.1.2010. do 31.12.2014. pregledani u hitnoj internističkoj ambulanti uz vrijednost glukoze u plazmi > 13.9 mmol/L. Ovisno o nalazu acidobaznog statusa, ketonurije i osmolarnosti plazme su uvršteni u jednu od 4 skupine: neketotična hiperglikemija (NKH), DK, DKA ili DHS. Incidencija je izražena kao broj epizoda DK, DKA i DHS na 100,000 osoba-godina. Analiza smrtnosti je učinjena na svim bolesnicima s ŠBT2 u DHS, DKA i DK skupini, te u jednakog broja bolesnika u NKH skupini, identičnih prema dobi i spolu naspram DK skupine.

**Rezultati.** Zabilježeno je 630 epizoda DK u 520 bolesnika, 215 epizoda DKA u 165 bolesnika i 68 epizoda DHS u 66 bolesnika. Samo 8.6% epizoda DK i 34.4% epizoda DKA zabilježeno je u bolesnika s ŠBT1, dok su preostali bolesnici imali ŠBT2. Standardizirani omjer incidencije je iznosio 48.1 (95% CI 44.5 - 52.1) za DK, 17.0 (95% CI 14.9 - 19.4) za DKA te 6.2 (95% CI 5.1 - 7.2) na DHS. Bolesnici s ŠBT1 i epizodom DK ili DKA su bili značajno mlađi i mršaviji, češće su imali novootkrivenu šećernu bolest, češće su pregledani u hitnoj službi zbog hiperglikemije i češće su bili hospitalizirani. Tijekom medijana praćenja od 33.4 mjeseca, smrtnost u NKH skupini iznosila je 40.9%, u DK skupini 30.2%, u DKA skupini 44.5% i 46.4% u DHS skupini. Smrtnost u DK skupini bila je značajno manja u odnosu na NKH skupinu (HR 0.63, 95% CI, 0.48 - 0.82; P = 0.0005). Smrtnost bolesnika s DKA je bila značajno veća naspram bolesnika s DK (HR 1.92, 95% CI 1.41 - 2.61, P<0.001). Naspram DK i DKA skupine, bolesnici u NKH skupini su bili stariji, češće su pregledani zbog srčanog, bubrežnog i jetrenog zatajenja, imali su



lošiju bubrežnu funkciju te su rjeđe koristili metformin i alkohol. Srčano i bubrežno zatajenje su bili glavni negativni prognostički čimbenici, dok su korištenje metformina i alkohola bili glavni pozitivni prognostički čimbenici.

**Zaključak.** Većina bolesnika s DK i DKA imaju ŠBT2. DK i DKA su češće komplikacije ŠBT2, nego što je to DHS. Uzimanje alkohola i metformina doprinosi razvoju DK koja je povezana sa smanjenom smrtnošću naspram bolesnika s NKH i DKA. Manja prevalencija srčanog i bubrežnog zatajenja u bolesnika s DK objašnjava poveznicu sa smanjenom smrtnošću. Nisu otkriveni prognostički čimbenici, koji bi mogli objasniti visoku smrtnost bolesnika s DKA.

## 9. SUMMARY

**Aim.** The main aim of this study was to estimate the incidence of diabetic ketosis (DK) and ketoacidosis (DKA) in a well defined population in Croatia. Secondary aims were: to detect antropometric and laboratory parameters which could serve as predictors of DK and DKA; to estimate the incidence of diabetic hyperosmolar syndrome (DHS) in type 2 diabetes mellitus (ŠBT2); to analyze the differences in antropometric and laboratory parameters between the NKH, DK and DKA groups; to analyze the differences in antropometric and laboratory parameters between ŠBT1 and ŠBT2; to analyze mortality rates after each hyperglycemic crisis and to search for prognostic factors.

**Methods.** Studied population comprised of 261,749 adults with a residency in City of Zagreb and Zagreb county. Patients admitted to emergency department in the period between January 1st 2010 and December 31st 2014 with plasma glucose  $> 13.9$  mmol/L were enrolled. Based on their acid-base analysis, urinary ketones and plasma osmolarity, they were classified into one of the following groups: non-ketotic hyperglycemia (NKH), DK, DKA or DHS. Incidence was expressed as the number of episodes per 100,000 person-years. Analysis of mortality was performed in all patients with ŠBT2 with DHS, DKA and DK, and in NKH patients who were age- and gender-matched with DK group in 1:1 fashion.

**Results.** We observed 630 episodes of DK in 520 patients, 215 episodes of DKA in 165 patients and 68 episodes of DHS in 66 patients. Only 8.6% of DK episodes and 34.4% of DKA were attributed to ŠBT1, while all patients with DHS had ŠBT2. Standardized incidence ratios were as follows: 48.1 (95% CI 44.5 - 52.1) for DK, 17.0 (95% CI 14.9 - 19.4) for DKA and 6.2 (95% CI 5.1 - 7.2) for DHS. Patients with ŠBT1 were younger, leaner, majority had newly diagnosed disease and hyperglycemia was the main cause of admission. During a median follow-up of 33.4 months, mortality rate in NKH patients was 40.9%, 30.2% in DK patients, 44.5% in DKA patients and 46.4% in DHS patients. Patients with DK had lower mortality when compared with NKH patients (HR 0.63, 95% CI, 0.48 - 0.82;  $P = 0.0005$ ). Patients with DKA had higher mortality than DK patients (HR 1.92, 95% CI 1.41 - 2.61,  $P < 0.001$ ). When compared with DK and DKA group, patients with NKH were older, had higher prevalence of heart, renal and liver failure, had impaired renal function and used less metformin and alcohol. Heart and renal failure

were main negative prognostic factors, while the use of metformin and alcohol were main positive prognostic factors.

**Conclusion.** The majority of patients with DK and DKA have ŠBT2. DK and DKA are more common complications in patients with ŠBT2, when compared with DHS. Use of metformin and alcohol was associated with DK, which was associated with decreased all-cause mortality when compared with NKH and DKA. Lower prevalence of heart and renal failure in patients with DK may explain lower mortality rates. Prognostic factors associated with increased mortality in patients with DKA remain unknown.

## 10. LITERATURA

1. IDF diabetes atlas - <http://www.diabetesatlas.org/>. Stranica posjećena 3. rujna 2016.
2. IZVJEŠĆE ZA 2013. NACIONALNI REGISTAR OSOBA SA ŠEĆERNOM BOLEŠĆU CRODIAB National Diabetes Registry CroDiab. <http://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2013/11/DM-WEBIZVJE%C5%A0%C4%86E-ZA-2013.pdf>. Stranica posjećena 15. studenog 2016.
3. IZVJEŠĆE ZA 2015. NACIONALNI REGISTAR OSOBA SA ŠEĆERNOM BOLEŠĆU CRODIAB. <http://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2013/11/Izvje%C5%A1%C4%87e-za-2015.-godinu.pdf>. Stranica posjećena 15. studenog 2016.
4. Rahelić D. [7TH EDITION OF IDF DIABETES ATLAS--CALL FOR IMMEDIATE ACTION]. *Liječ Vjesn* **138**:57–8.
5. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, *et al.* Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* American Diabetes Association; 2012;**35**:1364–79.
6. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*; 2016;**39**(Supplement 1).
7. Katz LEL, Jawad AF, Ganesh J, Abraham M, Murphy K, Lipman TH. Fasting c-peptide and insulin-like growth factor-binding protein-1 levels help to distinguish childhood type 1 and type 2 diabetes at diagnosis. *Pediatr Diabetes* 2007;**8**:53–9.
8. Ruige JB, Batstra MR, Aanstoot HJ, Bouter LM, Bruining GJ, Neeling JN De, *et al.* Low prevalence of antibodies to GAD65 in a 50- to 74-year-old general Dutch population. The Hoorn Study. *Diabetes Care* American Diabetes Association; 1997;**20**:1108–10.
9. Unnikrishnan AG, Singh SK, Sanjeevi CB. Prevalence of GAD65 antibodies in lean subjects with type 2 diabetes. *Ann N Y Acad Sci* 2004;**1037**:118–21.
10. Tuomi T, Carlsson A, Li H, Isomaa B, Miettinen A, Nilsson A, *et al.* Clinical and genetic characteristics of type 2 diabetes with and without GAD antibodies. *Diabetes* American Diabetes Association; 1999;**48**:150–7.
11. Dalakas MC, Fujii M, Li M, McElroy B. The clinical spectrum of anti-GAD antibody-

- positive patients with stiff-person syndrome. *Neurology* 2000;**55**:1531–5.
12. Furlanos S, Neal A, So M, Evans A, Solimena M, Folli F, *et al.* Latent autoimmune diabetes in Stiff-Person Syndrome. *Diabetes Care* American Diabetes Association; 2014;**37**:e214-5.
  13. Borg H, Gottsäter A, Fernlund P, Sundkvist G. A 12-year prospective study of the relationship between islet antibodies and beta-cell function at and after the diagnosis in patients with adult-onset diabetes. *Diabetes* 2002;**51**:1754–62.
  14. Sosenko JM, Skyler JS, Palmer JP, Krischer JP, Yu L, Mahon J, *et al.* The prediction of type 1 diabetes by multiple autoantibody levels and their incorporation into an autoantibody risk score in relatives of type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 2013;**36**:2615–20.
  15. DeFronzo RA. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* American Diabetes Association; 2009;**58**:773–95.
  16. Gale EAM. Is type 2 diabetes a category error? *Lancet* 2013;**381**:1956–7.
  17. Huang C-C, Weng S-F, Tsai K-T, Chen P-J, Lin H-J, Wang J-J, *et al.* Long-term Mortality Risk After Hyperglycemic Crisis Episodes in Geriatric Patients With Diabetes: A National Population-Based Cohort Study. *Diabetes Care* 2015;**38**:746–51.
  18. Kao Y, Hsu C-C, Weng S-F, Lin H-J, Wang J-J, Su S-B, *et al.* Subsequent mortality after hyperglycemic crisis episode in the non-elderly: a national population-based cohort study. *Endocrine* 2016;**51**:72–82.
  19. Delaney MF, Zisman A, Kettyle WM. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar nonketotic syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000;**29**:683–705, V.
  20. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care* 2009;**32**:1335–43.
  21. Nugent BW. Hyperosmolar hyperglycemic state. *Emerg Med Clin North Am* 2005;**23**:629–48, vii.
  22. Wachtel TJ, Silliman RA, Lamberton P. Predisposing factors for the diabetic hyperosmolar state. *Arch Intern Med* 1987;**147**:499–501.

23. Wachtel TJ, Tetu-Mouradjian LM, Goldman DL, Ellis SE, O'Sullivan PS. Hypermolar and acidosis in diabetes mellitus: a three-year experience in Rhode Island. *J Gen Intern Med* 6:495–502.
24. Zouvanis M, Pieterse AC, Seftel HC, Joffe BI. Clinical characteristics and outcome of hyperglycaemic emergencies in Johannesburg Africans. *Diabet Med* 1997;14:603–6.
25. Umpierrez G, Freire AX. Abdominal pain in patients with hyperglycemic crises. *J Crit Care* 2002;17:63–7.
26. Matta MP, Melki V, Bessière-Lacombe S, Hanaire-Broutin H. What are capillary blood ketone levels in type 1 diabetic patients using CSII in normal conditions of insulin delivery? *Diabetes Metab* 2004;30:543–7.
27. Wallace TM, Matthews DR. Review Recent advances in the monitoring and management of diabetic ketoacidosis. *Q J Med* 2004;97:773–80.
28. Cotter DG, Schugar RC, Crawford PA, Abel E, Doenst T, Aguilo F, *et al.* Ketone body metabolism and cardiovascular disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* American Physiological Society; 2013;304:H1060-76.
29. Metcalfe HK, Monson JP, Welch SG, Cohen RD. Inhibition of lactate removal by ketone bodies in rat liver. Evidence for a quantitatively important role of the plasma membrane lactate transporter in lactate metabolism. *J Clin Invest* American Society for Clinical Investigation; 1986;78:743–7.
30. Umpierrez GE, Smiley D, Robalino G, Peng L, Gosmanov AR, Kitabchi AE. Lack of lipotoxicity effect on  $\beta$ -cell dysfunction in ketosis-prone type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2010;33:626–31.
31. Patel SG, Hsu JW, Jahoor F, Coraza I, Bain JR, Stevens RD, *et al.* Pathogenesis of  $A^{-}\beta^{+}$  ketosis-prone diabetes. *Diabetes* 2013;62:912–22.
32. Thomas LK, Ittmann M, Cooper C. The role of leucine in ketogenesis in starved rats. *Biochem J* 1982;204:399–403.
33. Nyenwe E, Loganathan R, Blum S, Ezuteh D, Erani D, Palace M, *et al.* Admissions for diabetic ketoacidosis in ethnic minority groups in a city hospital. *Metabolism* 2007;56:172–8.
34. Barski L, Nevzorov R, Harman-Boehm I, Jotkowitz A, Rabaev E, Zektser M, *et al.*

- Comparison of diabetic ketoacidosis in patients with type-1 and type-2 diabetes mellitus. *Am J Med Sci* 2013;**345**:326–30.
35. Newton CA, Raskin P, RA K, HE L, L L, (eds.) GR, *et al.* Diabetic Ketoacidosis in Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus. *Arch Intern Med* American Medical Association; 2004;**164**:1925.
  36. Balasubramanyam A, Zern JW, Hyman DJ, Pavlik V, SA W, H D, *et al.* New Profiles of Diabetic Ketoacidosis. *Arch Intern Med* American Medical Association; 1999;**159**:2060–80.
  37. Tan H, Zhou Y, Yu Y. Characteristics of diabetic ketoacidosis in Chinese adults and adolescents -- a teaching hospital-based analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2012;**97**:306–12.
  38. Maldonado M, Hampe CS, Gaur LK, D’Amico S, Iyer D, Hammerle LP, *et al.* Ketosis-prone diabetes: dissection of a heterogeneous syndrome using an immunogenetic and beta-cell functional classification, prospective analysis, and clinical outcomes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;**88**:5090–8.
  39. Balasubramanyam A, Garza G, Rodriguez L, Hampe CS, Gaur L, Lernmark A, *et al.* Accuracy and predictive value of classification schemes for ketosis-prone diabetes. *Diabetes Care* American Diabetes Association; 2006;**29**:2575–9.
  40. Mauvais-Jarvis F, Sobngwi E, Porcher R, Riveline J-P, Kevorkian J-P, Vaisse C, *et al.* Ketosis-prone type 2 diabetes in patients of sub-Saharan African origin: clinical pathophysiology and natural history of beta-cell dysfunction and insulin resistance. *Diabetes* 2004;**53**:645–53.
  41. Gosmanov AR, Smiley D, Robalino G, Siqueira JM, Peng L, Kitabchi AE, *et al.* Effects of intravenous glucose load on insulin secretion in patients with ketosis-prone diabetes during near-normoglycemia remission. *Diabetes Care* 2010;**33**:854–60.
  42. Umpierrez GE, Smiley D, Robalino G, Peng L, Gosmanov AR, Kitabchi AE. Lack of lipotoxicity effect on {beta}-cell dysfunction in ketosis-prone type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2010;**33**:626–31.
  43. Choukem S-P, Sobngwi E, Boudou P, Fetita L-S, Porcher R, Ibrahim F, *et al.*  $\beta$ - and  $\alpha$ -cell dysfunctions in africans with ketosis-prone atypical diabetes during near-

- normoglycemic remission. *Diabetes Care* 2013;**36**:118–23.
44. Sobngwi E, Choukem SP, Agbalika F, Blondeau B, Fetita L-S, Lebbe C, *et al.* Ketosis-prone type 2 diabetes mellitus and human herpesvirus 8 infection in sub-saharan africans. *JAMA* 2008;**299**:2770–6.
  45. Tanaka K, Moriya T, Kanamori A, Yajima Y. Analysis and a long-term follow up of ketosis-onset Japanese NIDDM patients. *Diabetes Res Clin Pract* 1999;**44**:137–46.
  46. Henderson DC, Cagliero E, Copeland PM, Louie PM, Borba CP, Fan X, *et al.* Elevated hemoglobin A1c as a possible indicator of diabetes mellitus and diabetic ketoacidosis in schizophrenia patients receiving atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2007;**68**:533–41.
  47. Guenette MD, Hahn M, Cohn TA, Teo C, Remington GJ. Atypical antipsychotics and diabetic ketoacidosis: a review. *Psychopharmacology (Berl)* 2013;**226**:1–12.
  48. Xie X-J, Hu Y, Cheng C, Feng T-T, He K, Mao X-M. Should diabetic ketosis without acidosis be included in ketosis-prone type 2 diabetes mellitus? *Diabetes Metab Res Rev* 2014;**30**:54–9.
  49. Iwasaki Y, Hamamoto Y, Kawasaki Y, Ikeda H, Honjo S, Wada Y, *et al.* Japanese cases of acute onset diabetic ketosis without acidosis in the absence of glutamic acid decarboxylase autoantibody. *Endocrine* 2010;**37**:286–8.
  50. Gosmanov AR, Gosmanova EO, Kitabchi AE. Hyperglycemic Crises: Diabetic Ketoacidosis (DKA), And Hyperglycemic Hyperosmolar State (HHS). Endotext. MDText.com, Inc.; 2000.
  51. Matz R. Management of the hyperosmolar hyperglycemic syndrome. *Am Fam Physician* 1999;**60**:1468–76.
  52. Umpierrez G, Korytkowski M. Diabetic emergencies - ketoacidosis, hyperglycaemic hyperosmolar state and hypoglycaemia. *Nat Rev Endocrinol* 2016;**12**:222–32.
  53. RG M, AM S, RK S, TJ S, TJ O. Improvements in the life expectancy of type 1 diabetes: the pittsburgh epidemiology of diabetes complications study cohort. *Diabetes American Diabetes Association*; 2012;**61**:2987–2992 6p.
  54. Rojnic Putarek N, Ille J, Spehar Uroic A, Skrabic V, Stipancic G, Krnic N, *et al.* Incidence of type 1 diabetes mellitus in 0 to 14-yr-old children in Croatia - 2004 to 2012 study.



- Pediatr Diabetes* Blackwell Publishing Ltd; 2015;**16**:448–53.
55. Wild S, Bchir M, Roglic G, Green A, Sicree R, *et al.* Global Prevalence of Diabetes Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004;**27**:1047–53.
  56. Seok H, Jung CH, Kim SW, Lee MJ, Lee WJ, Kim JH, *et al.* Clinical characteristics and insulin independence of Koreans with new-onset type 2 diabetes presenting with diabetic ketoacidosis. *Diabetes Metab Res Rev* 2013;**29**:507–13.
  57. Karavanaki K, Karanika E, Georga S, Bartzeliotou A, Tsouvalas M, Konstantopoulos I, *et al.* Cytokine response to diabetic ketoacidosis (DKA) in children with type 1 diabetes (ŠBT1). *Endocr J* 2011;**58**:1045–53.
  58. Dalton RR, Hoffman WH, Passmore GG, Martin SLA. Plasma C-reactive protein levels in severe diabetic ketoacidosis. *Ann Clin Lab Sci* 2003;**33**:435–42.
  59. Yoneda M, Mawatari H, Fujita K, Iida H, Yonemitsu K, Kato S, *et al.* High-sensitivity C-reactive protein is an independent clinical feature of nonalcoholic steatohepatitis (NASH) and also of the severity of fibrosis in NASH. *J Gastroenterol* 2007;**42**:573–82.
  60. Männistö VT, Simonen M, Hyysalo J, Soininen P, Kangas AJ, Kaminska D, *et al.* Ketone body production is differentially altered in steatosis and non-alcoholic steatohepatitis in obese humans. *Liver Int* 2015;**35**:1853–61.
  61. Walle P, Takkunen M, Männistö V, Vaittinen M, Lankinen M, Kärjä V, *et al.* Fatty acid metabolism is altered in non-alcoholic steatohepatitis independent of obesity. *Metabolism* 2016;**65**:655–66.
  62. Umpierrez GE, Smiley D, Kitabchi AE. Narrative review: ketosis-prone type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2006;**144**:350–7.
  63. Umpierrez GE, Kelly JP, Navarrete JE, Casals MM, Kitabchi AE. Hyperglycemic crises in urban blacks. *Arch Intern Med* 1997;**157**:669–75.
  64. McCall M, Bourgeois JA. Olanzapine-induced hyperglycemic hyperosmolar nonketotic coma: a case report. *J Clin Psychopharmacol* 2004;**24**:670–3.
  65. Kruljac I, Čačić M, Čačić P, Vrkljan M. 46 Endocrine Oncology and Metabolism Ketosis in type 2 diabetes mellitus: complication or compensatory mechanism? 2016;
  66. Geidenstam N, Spégel P, Mulder H, Filipsson K, Ridderstråle M, Danielsson APH.

- Metabolite profile deviations in an oral glucose tolerance test—a comparison between lean and obese individuals. *Obesity (Silver Spring)* 2014;**22**:2388–95.
67. Beylot M. Regulation of in vivo ketogenesis: role of free fatty acids and control by epinephrine, thyroid hormones, insulin and glucagon. *Diabetes Metab* 1996;**22**:299–304.
  68. Beylot M, Picard S, Chambrier C, Vidal H, Laville M, Cohen R, *et al.* Effect of physiological concentrations of insulin and glucagon on the relationship between nonesterified fatty acids availability and ketone body production in humans. *Metabolism* 1991;**40**:1138–46.
  69. Edge JA, Harris DA, Phillips PE, Pal BR, Matthews DR, Dunger DB. Evidence for a role for insulin and growth hormone in overnight regulation of 3-hydroxybutyrate in normal and diabetic adolescents. *Diabetes Care* 1993;**16**:1011–8.
  70. Keller U, Lustenberger M, Müller-Brand J, Gerber PP, Stauffacher W. Human ketone body production and utilization studied using tracer techniques: regulation by free fatty acids, insulin, catecholamines, and thyroid hormones. *Diabetes Metab Rev* 1989;**5**:285–98.
  71. Knopp RH, Magee MS, Raisys V, Benedetti T, Bonet B. Hypocaloric diets and ketogenesis in the management of obese gestational diabetic women. *J Am Coll Nutr* 1991;**10**:649–67.
  72. Luque RM, Kineman RD. Impact of obesity on the growth hormone axis: evidence for a direct inhibitory effect of hyperinsulinemia on pituitary function. *Endocrinology* 2006;**147**:2754–63.
  73. Wolfrum C, Asilmaz E, Luca E, Friedman JM, Stoffel M. Foxa2 regulates lipid metabolism and ketogenesis in the liver during fasting and in diabetes. *Nature* 2004;**432**:1027–32.
  74. Ogilvy-Stuart AL, Soos MA, Hands SJ, Anthony MY, Dunger DB, O’Rahilly S. Hypoglycemia and resistance to ketoacidosis in a subject without functional insulin receptors. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;**86**:3319–26.
  75. Fazeli PK, Lun M, Kim SM, Bredella MA, Wright S, Zhang Y, *et al.* FGF21 and the late adaptive response to starvation in humans. *J Clin Invest* 2015;**125**:4601–11.
  76. Yajnik CS, Sardesai BS, Bhat DS, Naik SS, Raut KN, Shelgikar KM, *et al.* Ketosis

- resistance in fibrocalculous pancreatic diabetes: II. Hepatic ketogenesis after oral medium-chain triglycerides. *Metabolism* 1997;**46**:1–4.
77. Aarsen RS, Bruining GJ, Grose WF, Strik R van, Lamberts SW, Harris AG. Long-acting somatostatin analogue (Sandostatin) reduces late night insulinopenic ketogenesis in diabetic teenagers. *Acta Endocrinol Suppl (Copenh)* 1987;**286**:45–53.
78. Hevrøy EM, Azpeleta C, Shimizu M, Lanzén A, Kaiya H, Espe M, *et al.* Effects of short-term starvation on ghrelin, GH-IGF system, and IGF-binding proteins in Atlantic salmon. *Fish Physiol Biochem* 2011;**37**:217–32.
79. Goldstein JL, Zhao T, Li RL, Sherbet DP, Liang G, Brown MS. Surviving starvation: essential role of the ghrelin-growth hormone axis. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 2011;**76**:121–7.
80. Alamri BN, Shin K, Chappe V, Anini Y. The role of ghrelin in the regulation of glucose homeostasis. *Horm Mol Biol Clin Investig* 2016;**26**:3–11.
81. Özcan B, Neggers SJCMM, Miller AR, Yang H-C, Lucaites V, Aribat T, *et al.* Does des-acyl ghrelin improve glycemic control in obese diabetic subjects by decreasing acylated ghrelin levels? *Eur J Endocrinol* 2014;**170**:799–807.
82. Kiewiet RM, Aken MO van, Weerd K van der, Uitterlinden P, Themmen APN, Hofland LJ, *et al.* Effects of acute administration of acylated and unacylated ghrelin on glucose and insulin concentrations in morbidly obese subjects without overt diabetes. *Eur J Endocrinol* 2009;**161**:567–73.
83. Sesti G, Sciacqua A, Cardellini M, Marini MA, Maio R, Vatrano M, *et al.* Plasma concentration of IGF-I is independently associated with insulin sensitivity in subjects with different degrees of glucose tolerance. *Diabetes Care* 2005;**28**:120–5.
84. Pöykkö SM, Kellokoski E, Hörkkö S, Kauma H, Kesäniemi YA, Ukkola O. Low plasma ghrelin is associated with insulin resistance, hypertension, and the prevalence of type 2 diabetes. *Diabetes* 2003;**52**:2546–53.
85. Clemmons DR, Moses AC, Sommer A, Jacobson W, Rogol AD, Sleevi MR, *et al.* Rh/IGF-I/rhIGFBP-3 administration to patients with type 2 diabetes mellitus reduces insulin requirements while also lowering fasting glucose. *Growth Horm IGF Res* 2005;**15**:265–74.

86. Clemmons DR, Sleevi M, Allan G, Sommer A. Effects of combined recombinant insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF binding protein-3 in type 2 diabetic patients on glycemic control and distribution of IGF-I and IGF-II among serum binding protein complexes. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;**92**:2652–8.
87. Zhang Y, Xie Y, Berglund ED, Coate KC, He TT, Katafuchi T, *et al.* The starvation hormone, fibroblast growth factor-21, extends lifespan in mice. *Elife* 2012;**1**:e00065.
88. Lihn AS, Pedersen SB, Richelsen B. Adiponectin: action, regulation and association to insulin sensitivity. *Obes Rev* 2005;**6**:13–21.
89. Awazawa M, Ueki K, Inabe K, Yamauchi T, Kubota N, Kaneko K, *et al.* Adiponectin enhances insulin sensitivity by increasing hepatic IRS-2 expression via a macrophage-derived IL-6-dependent pathway. *Cell Metab* 2011;**13**:401–12.
90. Liang K-W, Sheu WH-H, Lee W-L, Liu T-J, Ting C-T, Hsieh Y-C, *et al.* Decreased circulating protective adiponectin level is associated with angiographic coronary disease progression in patients with angina pectoris. *Int J Cardiol* 2008;**129**:76–80.
91. Sierksma A, Patel H, Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Heine RJ, *et al.* Effect of moderate alcohol consumption on adiponectin, tumor necrosis factor-alpha, and insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2004;**27**:184–9.
92. Beulens JWJ, Zoete EC de, Kok FJ, Schaafsma G, Hendriks HFJ. Effect of moderate alcohol consumption on adipokines and insulin sensitivity in lean and overweight men: a diet intervention study. *Eur J Clin Nutr* 2008;**62**:1098–105.
93. Blomster JI, Zoungas S, Chalmers J, Li Q, Chow CK, Woodward M, *et al.* The relationship between alcohol consumption and vascular complications and mortality in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2014;**37**:1353–9.
94. Koppes LLJ, Dekker JM, Hendriks HFJ, Bouter LM, Heine RJ. Moderate alcohol consumption lowers the risk of type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective observational studies. *Diabetes Care* 2005;**28**:719–25.
95. Thun MJ, Peto R, Lopez AD, Monaco JH, Henley SJ, Heath CW, *et al.* Alcohol consumption and mortality among middle-aged and elderly U.S. adults. *N Engl J Med* 1997;**337**:1705–14.
96. Juul A, Scheike T, Davidsen M, Gyllenborg J, Jørgensen T. Low serum insulin-like

- growth factor I is associated with increased risk of ischemic heart disease: a population-based case-control study. *Circulation* 2002;**106**:939–44.
97. Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S, Kawamoto T, Matsumoto S, Ouchi N, *et al.* Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;**23**:85–9.
  98. Ginsberg HN. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Invest* American Society for Clinical Investigation; 2000;**106**:453–8.
  99. Bannister CA, Holden SE, Jenkins-Jones S, Morgan CL, Halcox JP, Scherthaner G, *et al.* Can people with type 2 diabetes live longer than those without? A comparison of mortality in people initiated with metformin or sulphonylurea monotherapy and matched, non-diabetic controls. *Diabetes Obes Metab* 2014;**16**:1165–73.
  100. Morgan CL, Mukherjee J, Jenkins-Jones S, Holden SE, Currie CJ. Combination therapy with metformin plus sulphonylureas versus metformin plus DPP-4 inhibitors: association with major adverse cardiovascular events and all-cause mortality. *Diabetes Obes Metab* 2014;**16**:977–83.
  101. Anyanwagu U, Mamza J, Mehta R, Donnelly R, Idris I. Cardiovascular events and all-cause mortality with insulin versus glucagon-like peptide-1 analogue in type 2 diabetes. *Heart* 2016;
  102. Rahelić D, Javor E, Lucijanić T, Skelin M. Effects of antidiabetic drugs on the incidence of macrovascular complications and mortality in type 2 diabetes mellitus: a new perspective on sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors. *Ann Med* 2016;1–26.
  103. Winder WW, Hardie DG. AMP-activated protein kinase, a metabolic master switch: possible roles in type 2 diabetes. *Am J Physiol* 1999;**277**:E1-10.
  104. Wang XL, Suzuki R, Lee K, Tran T, Gunton JE, Saha AK, *et al.* Ablation of ARNT/HIF1beta in liver alters gluconeogenesis, lipogenic gene expression, and serum ketones. *Cell Metab* 2009;**9**:428–39.
  105. Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, Ritzel R, Rizza RA, Butler PC. Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes* 2003;**52**:102–10.
  106. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, *et al.* Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*

- 2015;**373**:2117–28.
107. Ferrannini E, Baldi S, Frascerra S, Astiarraga B, Heise T, Bizzotto R, *et al.* Shift to Fatty Substrate Utilization in Response to Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition in Subjects Without Diabetes and Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes* 2016;**65**:1190–5.
  108. Taylor SI, Blau JE, Rother KI. SGLT2 Inhibitors May Predispose to Ketoacidosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;**100**:2849–52.
  109. Handelsman Y, Henry RR, Bloomgarden ZT, Dagogo-Jack S, DeFronzo RA, Einhorn D, *et al.* AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY POSITION STATEMENT ON THE ASSOCIATION OF SGLT-2 INHIBITORS AND DIABETIC KETOACIDOSIS. *Endocr Pract* 2016;**22**:753–62.
  110. Dumesnil JG, Turgeon J, Tremblay A, Poirier P, Gilbert M, Gagnon L, *et al.* Effect of a low-glycaemic index--low-fat--high protein diet on the atherogenic metabolic risk profile of abdominally obese men. *Br J Nutr* 2001;**86**:557–68.
  111. Dashti HM, Al-Zaid NS, Mathew TC, Al-Mousawi M, Talib H, Asfar SK, *et al.* Long term effects of ketogenic diet in obese subjects with high cholesterol level. *Mol Cell Biochem* 2006;**286**:1–9.
  112. Paoli A, Rubini A, Volek JS, Grimaldi KA. Beyond weight loss: a review of the therapeutic uses of very-low-carbohydrate (ketogenic) diets. *Eur J Clin Nutr* 2013;**67**:789–96.
  113. Henry RR, Wiest-Kent TA, Scheaffer L, Kolterman OG, Olefsky JM. Metabolic consequences of very-low-calorie diet therapy in obese non-insulin-dependent diabetic and nondiabetic subjects. *Diabetes* 1986;**35**:155–64.
  114. Chaumontet C, Even PC, Schwarz J, Simonin-Foucault A, Piedcoq J, Fromentin G, *et al.* High dietary protein decreases fat deposition induced by high-fat and high-sucrose diet in rats. *Br J Nutr* 2015;**114**:1132–42.
  115. Ruderman NB, Carling D, Prentki M, Cacicedo JM. AMPK, insulin resistance, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest* American Society for Clinical Investigation; 2013;**123**:2764–72.
  116. Kanikarla-Marie P, Jain SK. Hyperketonemia and ketosis increase the risk of

- complications in type 1 diabetes. *Free Radic Biol Med* 2016;**95**:268–77.
117. Shimazu T, Hirschey MD, Newman J, He W, Shirakawa K, Moan N Le, *et al.* Suppression of oxidative stress by  $\beta$ -hydroxybutyrate, an endogenous histone deacetylase inhibitor. *Science* 2013;**339**:211–4.
118. Tsai Y-C, Chou Y-C, Wu A-B, Hu C-M, Chen C-Y, Chen F-A, *et al.* Stereoselective effects of 3-hydroxybutyrate on glucose utilization of rat cardiomyocytes. *Life Sci* 2006;**78**:1385–91.
119. Aubert G, Martin OJ, Horton JL, Lai L, Vega RB, Leone TC, *et al.* The Failing Heart Relies on Ketone Bodies as a Fuel. *Circulation* 2016;**133**:698–705.
120. Wei T, Tian W, Liu F, Xie G. Protective effects of exogenous  $\beta$ -hydroxybutyrate on paraquat toxicity in rat kidney. *Biochem Biophys Res Commun* 2014;**447**:666–71.
121. Fioretto P, Trevisan R, Velussi M, Cernigoi A, Riva C De, Bressan M, *et al.* Glomerular filtration rate is increased in man by the infusion of both D,L-3-hydroxybutyric acid and sodium D,L-3-hydroxybutyrate. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;**65**:331–8.
122. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, Eynatten M von, Mattheus M, *et al.* Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016;

## ŽIVOTOPIS

Ivan Kruljac je rođen 7. travnja 1985. u Slavonskom Brodu, gdje je 2004. godine završio Prirodoslovno-matematičku gimnaziju "Matija Mesić". Iste godine je upisao Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, koji je završio 2010. godine. Dobitnik je dekanove nagrade za uspjeh u šestoj godini studija. Za vrijeme dodiplomskog studija počeo je volontirati na Zavodu za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma „Mladen Sekso“ KBC Sestre milosrdnice. Specijalizaciju iz endokrinologije i dijabetologije dobio je 2012. godine. Iste godine upisao je i poslijediplomski doktorski studij „Biomedicina i zdravstvo“ na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, za koji je dobio i stipendiju Grada Zagreba. Od 2010. godine objavio je 32 znanstvena rada (od čega je 20 indeksirano u Current Contents, a 6 u Science Citation Index Expanded) te 50 sažetaka i kongresnih priopćenja (od čega je 6 objavljeno u međunarodno indeksiranim časopisima). Koautor je dva poglavlja u priručnicima Sveučilišta u Zagrebu. Uz Prof.dr.sc. Milana Vrkljana, tehnički je organizator velikog projekta trajne *web* medicinske edukacije pod nazivom e-kongres, koji je ujedno i prvi on-line tečaj trajne medicinske edukacije u Republici Hrvatskoj. U okviru e-kongresa, do sada je održao 8 predavanja. Izvršni je urednik znanstvenog časopisa „Endocrine Oncology and Metabolism“, službenog časopisa endokrinoloških društava istočne Europe. Član je organizacijskog odbora endokrinoloških kongresa Hrvatskog endokrinološkog društva i Hrvatskog društva za endokrinološku onkologiju. Aktivno je sudjelovao na europskom endokrinološkom kongresu 2011. godine i kongresu Europskog društva za neuroendokrine tumore 2012. godine. Suprug je i otac dvije kćeri.