

DIJABETESNA KETOACIDOZA KOD BOLESNIKA SA CEREBROVASKULARNIM INSULTOM: UZROCI, MEHANIZMI, DIJAGNOSTIKA I NAŠE SMERNICE ZA TERAPIJU

AUTORI

Aleksandar Jovanović, Vladan Perić, Snežana Marković-Jovanović, Tatjana Novaković, Slavica Pajović, Saša Sovtić, Srbislava Milinić
Medicinski fakultet Priština sa sedištem u Kosovskoj Mitrovici

SAŽETAK

Iako cerebrovaskularna oboljenja predstavljaju značajan i dobro poznat okidač za dijabetesnu ketoacidozu (DKA), literaturni podaci o preciznim mehanizmima, karakterističnim osobinama ili smernicama za lečenje pacijentima su retki. Rizik za pojavu ishemijskog moždanog udara dvostruko je povećan kod odraslih osoba sa dijabetes melitusom u odnosu na osobe sa normalno regulisanim metabolizmom glikoze. Važno je istaći da čak i deca sa DKA imaju značajno povišen rizik za cerebrovaskularni insult i da se, kod njih moždani udar može javiti sa učestalošću od oko 10%.

Imajući u vidu značajno preklapanje simptoma između ova dva oboljenja, može se pretpostaviti da pripisivanje simptoma DKA kao manifestaciji moždanog udara nije neuobičajeno, posebno kod starijih i manje komunikativnih pacijenata. Pored toga pH, koncentracija bikarbonata i anjonski zjap se ne mere rutinski kod svih dijabetičara koji pate od moždanog udara, barem ne u zdravstvenim ustanovama na sekundarnom nivou.

Deca kod kojih se razvije cerebrovaskularni insult u toku DKA, često imaju očuvano stanje svesti ili samo blagu konfuziju ili letargiju. Posle nekoliko sati od početka terapije, međjutim, može doći do gubitka svesti praćenog znacima povećanog intrakranijalnog pritiska. Ranije se smatralo da je uzrok prebrza nadoknada tečnosti. Noviji podaci sugerišu da bi reperfuzijska povreda mogla biti verovatniji mehanizam. Iako se većina ovih studija odnosi na mlađe osobe sa ketoacidozom, jasno je da bar neki od njih mogu biti operativni kod odraslih DKA.

Literaturne smernice koji se odnose na lečenje odraslih dijabetičara sa dijabetesnom ketoacidozom udružnom sa moždanim udarom gotovo da nedostaju, iako je jasno da one nisu iste za pacijente sa dijabetesom obolele od cerebrovaskularnog insulta i populaciju sa normalnim metabolizmom glikoze. U ovom radu smo pokušali da definišemo naše smernice za lečenje ovih pacijenata.

ENGLISH

Aleksandar Jovanović, Vladan Perić, Snežana Marković-Jovanović, Tatjana Novaković, Slavica Pajović, Saša Sovtić, Srbislava Milinić
Medical Faculty with temporary settled in Kosovska Mitrovica

SUMMARY

Although cerebrovascular disease may be a well recognised trigger for diabetic ketoacidosis (DKA), literature data on the precise mechanisms, characteristics, or treatment guidelines are rare. The risk of developing an ischemic stroke is doubled in adults with diabetes compared to people with normal glucose metabolism. It is important to point out that even children with DKA have a significantly increased risk of cerebrovascular insult and that they can have a stroke with a frequency of about 10%.

Given the significant overlap of symptoms between these two diseases, it can be assumed that attributing DKA symptoms as a manifestation of stroke is not uncommon, especially in elderly and less communicative patients. In addition, pH, bicarbonate concentration, and anion gap are not routinely measured in all diabetics suffering from stroke, at least not in secondary health institutions.

Children who develop cerebrovascular stroke during DKA often at the beginning have a preserved consciousness or only mild confusion or lethargy. After a few hours, with the institution of therapy, however, loss of consciousness may occur accompanied by signs of increased intracranial pressure. It was previously thought that the cause was too fast fluid replacement. Recent data suggest that reperfusion injury may be a more likely mechanism. Although most of these studies relate to younger individuals with ketoacidosis, it is clear that at least some of them may be operative in adult DKA.

Literature therapeutic guidelines for adult diabetics with stroke-related diabetic ketoacidosis are almost lacking, although it is clear that they could not be the same as those utilised in population with normal glucose metabolism. In this paper, we have tried to define our treatment guidelines for these particular patients.

Iako cerebrovaskularna oboljenja predstavljaju značajan i dobro poznat okidač za dijabetesnu ketoacidozu (DKA), literaturni podaci o preciznim mehanizmima, karakterističnim osobinama ili smernicama za lečenje pacijenata su retki. Prevalenca cerebrovaskularnog insulta kao faktora koji izaziva DKA procenjena je između 0% - 7%. (1,2). Iako se DKA uglavnom posmatra kao akutna metabolička komplikacija kojoj su skloni mlađji bolesnici sa tipom 1 dijabetesa, prema nedavnoj studiji (3) koja je sprovedena u SAD-u, većina pacijenata sa DKA (80%) bila je u dobi od 18 do 65 godina, 18% mlađih od 18 godina, a čak 24% svih pacijenata sa DKA bilo je u dobi od 45 do 65 godina. Na osnovu ovih podataka, čini se da se prevalencija DKA kod pacijenata sa moždanim udarom potcenjena, a njen značaj zanemaren (4).

Rizik za pojavu ishemijskog moždanog udara dvostruko je povećan kod odraslih osoba sa dijabetes melitusom u odnosu na osobe sa normalno regulisanim metabolizmom glukoze [5,6]. Važno je istaći da čak i deca sa DKA imaju značajno povišen rizik za cerebrovaskularni insult i da se, kod njih moždani udar može javiti sa učestalošću od oko 10%.

PATOGENETSKI MEHANIZMI U NASTANKU CEREBRALNIH POREMEĆAJA U TOKU DIJABETESNE KETOACIDOZE

Cerebrovaskularna oboljenja dovode do povećanog oslobađanja tzv. kontraregulatornih hormona (kateholamini, kortizol) koji dovode do hiperglikemije. Hiperglikemija se razvija kao rezultat tri procesa: povećane glukoneogeneze, ubrzane glikogenolize i poremećene upotrebe glukoze u perifernim tkivima. Ovi hormoni povećavaju dotok slobodnih masne kiseline iz perifernih tkiva u jetru i mišiće i njihovu upotrebu kao izvor energije u mitohondrijima (beta-oksidacija) sa povećanom proizvodnjom ketona kao direktnom posledicom (7).

Ne samo da moždani udar izaziva DKA, već i ketoacidoza može izazvati cerebrovaskularni insult, posebno kod dece i omladine (8). Sistemske zapaljenjske promene koje su prisutne u DKA, sa poremećajem funkcije endotela dovodi do koagulopatije i sklonosti ka krvarenju. Hiperglikemija i acidoza mogu doprineti oksidativnom stresu [9]. Osim toga, u ketoacidozi su prisutni i poremećaji faktora koagulacije, aktivacije trombocita, zapremine i protoka krvi i vaskularne reaktivnosti.

Osim toga, DKA smanjuje cerebralni protok krvi (10). Ovi podaci su dokaz u da se cerebralna hipoperfuzija javlja kod nelečene DKA i da može dovesti do cerebralne disfunkcije. Slična otkrića su primećena i u studijama moždanog udara i drugih ishemijskih povreda mozga na ljudima i životinjama, uključujući pad koncentracije visokoenergetskih fosfata u mozgu, povišene koncentracije laktata i smanjenje kreatina i N-acetilaspargata (11, 12).

Kod bolesnika kod kojih se, pod uticajem DKA razvije cerebrovaskularna patologija, najčešće dolazi do postepenog razvoja neuroloških simptoma, i to sa započinjanjem i tokom trajanja intenzificirane terapije dijabetesne ketoacidoze intravenskim insulinom i fiziološkim rastvorom, odnosno tokom uspostavljanja reperfuzije prethodno ishemičkog tkiva. Razlog su metabolički poremećaji karakteristični za ishemijsko - reperfuzioni sindrom (tzv. reperfuziona povreda) (13).

U toku lečenja DKA beleže se poremećaji koncentracije proteina C, proteina S, homocisteina i von Willebrandovog faktora [14]. Uz to, hiperglikemija doprinosi povećanoj aktivaciji i hiperagregabilnosti trombocita. Nije retka ni pojava usporenog protoka krvi u mozgu i posledičnog cerebralnog edema koji može povećati sklonost ka cerebrovaskularnom insultu (15). Prema tome, oštećenje mozga tokom DKA moglo bi da ima mnogo sličnosti sa hipoksično-ishemijskim oštećenjem mozga koji se vidja u klasičnoj formi ishemijskog cerebralnog insulta. Pošto i sam ishemijski insulti more izazvati cerebralni edem, često nije lako utvrditi da li je ova edem posledica DKA ili šloga. Osim ova, kod mlađjih osoba u DKA se javlja značajna disregulacija vaskularnog tonusa sa posledičnom vazodilatacijom, sniženom brzinom protoka krvi, eventualno sa subarahnoidalnom ili intraventrikularnom hemoragijom. [8].

Dakle, ove studije ukazuju da DKA dovodi do metaboličkih promena u mozgu sličnih onima koje se javljaju u hipoksičnim i ishemijskim uslovima. Početno lečenje DKA insulinom i fiziološkim rastvorom, umesto da rezultira poboljšanjem cerebralnog metabolizma, rezultira daljim pogoršanjem uprkos oporavku unutarćelijskog pH. Lečenje bumetanidom, inhibitorom kotransporta Na-K-2Cl na eksperimentalnom animalnom modelu, dovodi do poboljšanja cerebralnog metabolizma (16). Iako se većina ovih studija odnosi na mlađe osobe sa ketoacidozom, jasno je da bar neki od njih mogu biti operativni kod odraslih DKA. Abnormalnosti u koagulaciji tokom DKA ili njenog lečenja takođe su primećene kod odraslih. Zapravo, pregled 34 odraslih pacijenata (17) sa nekomplikovanom DKA pokazao je poremećaj funkcije endotela, pokazatelje aktivacije trombocita, relativne hipofibrinolize i aktivacije sistema koagulacije, čak i u odsustvu kliničkih znakova tromboze.

KLINIČKE KARAKTERISTIKE CEREBROVASKULARNOG INSULTA I DIJABETESNE KETOACIDOZE I NJIHOVO PREKLAPANJE

Cerebrovaskularni insult i dijabetesna ketoacidoza mogu imati mnoge zajedničke kliničke odlike (tabela 1).

Tabela 1. Simptomi koji karakterišu DKA i CVI

DIJABETESNAKETOACIDOZA	MOŽDANI UDAR	NAPOMENA
Jakažedj, polidipsija	Žedj, nemogućnost gutanja	
Učestalo mokrenje	Inkontinencijaurina	Učestalo mokrenje teško je razlikovati od inkontinencije, posebnc ukoliko je bolesnik bez svesti
Opšta slabost	Opšta slabost,posebnona jednoj straintela	
Mučnina i povraćanje	Mučnina i povraćanje	
Gubitakappetita	Gubitakappetita	Gubitak apetita u DKA rezultat je pretežno kataboličkog ćeljskog metabolizma, mučnine i konfuzije.
Konfuzija, somnolencijastupor, koma	Konfuzija, somnolencijastupor, koma	Promenestanjastvestizavise od dubineDKA.
Abdominalpain	Headache	
Kusmaulovodisanje	Čejn stoksovdisanje	Ova dva tip disanja mogu biti slična, a kod bolesnika kod kojih se tokom ketoacidozerazvija moždani udar jedan tip disanja može preći u drugi
A generallyill appearance	A generallyill appearance	
Suvakola	Suvaili vlažna koža	Dehidracijakod pacijenataa moždanim udarom rezultat je nesposobnošda traže i piju tečnost, kao i upotrebe osmotskihdiuretika
Suvoća usta	Često suvoća usta	
Tahikardija	Tahikardija	
Nizak ili normalarterijski pritisak	Povišen ili normalan arterijski pritisak	
Miris natrulo voće (aceton)	Različite vrstemirisa	Acetonski miris je teško prepoznati.Osim toga, miris koji se javlja posle unosa zasladjenihtečnosti i hrane koja sadrži šećer može imitirati poznati miris na aceton.
Visok nivo šećera u krvi	Neretko,visor novo šećera u krvi	Efekat kontraregulatornih hormona
Visok novo serumskihurinarnih ketona	Umereno povišen novo ketona, posebnu prisustvu dijabetesa, kodalkoholičara i pri gladovanju.	
Niska (<7.3) pH vrednostplazme	Normalna pH vrednostplazme	
Nizak (<15 mmd/l) bikarbonat plazme	Normalanbikarbonatplazme	
Povišen anjonskizjap (>11)	Anjonski zjapobično <12	

Iz: Jovanovic A et al. Stroke and diabetic ketoacidosis-some diagnostic and therapeutic considerations. Vasc Health Risk Manag. 2014 Apr 8;10:201-4. (18)

Imajući u vidu značajno preklapanje simptoma izmedju ova dva oboljenja, može se pretpostaviti da pripisivanje simptoma DKA kao manifestaciji moždanog udara nije neuobičajeno, posebno kod starijih i manje komunikativnih pacijenata. Pored toga pH, koncentracija bikarbonata i anjonski zjap se ne mere rutinski kod svih dijabetičara koji pate od moždanog udara, barem ne u zdravstvenim ustanovama na sekundarnom nivou.

Hiperglikemija pogoršava ishemiju mozga. Hiperglikemija rezultira povećanom koncentracijom laktata (19, 20) i smanjenom koncentracijom ADP i ATP. Tokom ishemije, a potom i reperfuzije, hiperglikemija je povezana sa produženom unutarćeljskom acidozom.

Najčešća intracerebralna komplikacija DKA je cerebralni edem (DKA-CE), sa stepenom mortaliteta 21-24% obolelih pacijenata, a rezultira i dodatnim morbiditetom u još 10-35% slučajeva [6-8]. Nešto redje (oko 10%), ali bez sumnje u značajnoj meri, kao komplikacija DKA javlja se akutni ishe-

mijski ili hemoragijski moždani udar. Oko 10% intracerebralnih komplikacija DKA posledica je hemoragije ili ishemijskog infarkta mozga [21]. Ova komplikacija može, ali ne mora biti povezana sa edemom mozga.

Cerebrovaskularni insulti u toku dijabetesne ketoacidoze javlja se i u pedijatrijskoj populaciji. Deca kod kojih se razvije cerebrovaskularni insult u toku DKA, često imaju očuvano stanje svesti ili samo blagu konfuziju ili letargiju (22). Posle nekoliko sati od početka terapije, medjutim, može doći do gubitka svesti praćenog znacima povećanog intrakranijalnog pritiska(23). Zašto dolazi do ovakvog pogoršanja, nije sasvim jasno. Nekada se smatralo da je uzrok prebrza nadoknada tečnosti i prateći osmotski poremećaji koji dovode do moždanog edema. (8). Noviji podaci umesto toga sugerišu da bi reperfuzijska povreda mogla biti verovatniji mehanizam (3).

Iako se klinički manifestni cerebralni edem razvija u 0,5-1% epizoda DKA kod dece, nedavni podaci sugerišu da ova deca mogu predstavljati samo najteže slučajeve medju daleko većim brojem cerebralnih poremećaja izazvanih DKA (21). Podaci dobijeni magnetnom rezonancom govore da čak na > 50% ima merljivi cerebralni edem (suženje moždanih komora) čak i u odsustvu očiglednih neuroloških abnormalnosti. Dalje, studije sugerišu da čak i naizgled nekomplikovana DKA može biti povezana sa suptilnim, ali trajnim neurokognitivnim deficitima kod dece (24). Ove studije sugerišu da je DKA povezan sa očigledno nepovoljnim cerebralnim metaboličkim uslovima i da se ovi uslovi pogoršavaju tokom početnog lečenja DKA.

DIJAGNOSTIKA

Kliničko prepoznavanje moždanog udara obično ne predstavlja težak dijagnostički problem. Znatno je teže razlikovanje globalnog neurološkog oštećenja kod pacijenata sa DKA od teške ketoacidoze ili cerebralnog edema. Kako je već rečeno, kliničke karakteristike cerebralnog edema i primarnog moždanog udara u DKA može biti slična. Diferencijalno-dijagnostički, neophodno je što je pre moguće izvršiti snimanje zahvaćenog područja nuklearno magnetnom rezonancom ili kompjuterizovanom tomografijom.

Najbolji način za identifikaciju ishemijskog moždanog udara je snimanje magnetnom rezonancom sa perfuzijskim i / ili difuzijskim ponderisanim preseccima, koje imaju osetljivost blizu 100% [63]. Kompjuterizovana tomografija (CT) može se koristiti za razlikovanje cerebralnog edema, krvarenja ili apscesa od CVI, jer je njena specifičnost u dijagnostici shemijskog moždanog udara u akutnoj fazi samo 50% [25]. Cerebralna angiografija je zlatni standard za procenu cerebralnog krvotoka, premda se, zbog neinvazivnosti više upotrebljava nuklearno - magnetna angiografija [26]. CT angiografija, iako zahteva upotrebu kontrasta, može se koristiti za procenu cerebralne cirkulacije rano u evoluciji moždanog udara. U slučajevima kada se dijagnoza ne može postaviti ni nuklearno magnetnom rezonancom ni nuklearno magnetnom angiografijom, može se razmotriti cerebralna angiografija. U pojedinim slučajevima neophodna je histopatološka verifikacija uzroka insulta. Ova metoda nosi veoma veliki rizik i ne preporučuje se njeno rutinsko korišćenje.

NAŠE PREPORUKE ZA LEČENJE BOLESNIKA SA CEREBROVASKULARNIM INSULTOM KOMPLIKOVANIM DIJABETESNOM KETOACIDOZOM

Literaturne smernice koji se odnose na lečenje odraslih dijabetičara sa dijabetesnom ketoacidozom udruženom sa moždanim udarom gotovo da nedostaju. Iako je jasno da nadoknada tečnosti, upotreba osmotskih i diuretika Henle-ove petlje i potreba za monitoringom u toka terapije nisu iste za pacijente sa dijabetesom obolele od cerebrovaskularnog insulta i populaciju sa normalnim metabolizmom glukoze, nisu još uvek izradjene jasne preporuke za potrebe neurološke intenzivne nege.

Ovde smo pokušali da definišemo neke smernice za lečenje ovih pacijenata:

- Važno je da se kod pacijenata sa moždanim udarom komplikovanim DKA izbegne dehidracija, jer i DKA i moždani udar koreliraju sa protrombotičkim stanjem, a dehidracija potencira tendenciju ka intravaskularnoj tromboemboliji. Budući da je upotreba osmotskih, a ponekad i drugih vrsta diuretika neizbežna kod pacijenata sa moždanim udarom, preporučuje se pažljiva hidratacija kako bi se izbegle dalje trombotičke komplikacije
- Nadoknada tečnosti mora se izvoditi pažljivo i sporo, uz stalno praćenje krvnog pritiska, hematokrita i koncentracije natrijuma u plazmi; (Marik PE, Ksavier Monnet Ks, Jean-Louis Teboul JL: Hemodinamički parametri koji vode terapiju tečnostima. *Anali intenzivne nege* 2011, 1: 1). Upotreba centralnog venskog katetera u svrhu nadoknade tečnosti je faktor rizika za cerebro-

vaskularnu tromboemboliju (Kusminski RE: Komplikacije centralne venske kateterizacije. *J Am Coll Surg*, tom 204, br. 4, april 2007, str. 681-96).

- Intravenski insulin je glavno terapijsko sredstvo za borbu protiv DKA kod pacijenata sa cerebrovaskularnim insultom. Budući da je brzina rehidracije ograničena, očekuje se da će i sama DKA imati produženi klinički tok. Ovo može biti važno, jer DKA sama po sebi može biti uzročni faktor za moždani udar.
- Kalijum u serumu mora se pažljivo nadgledati kod svih cerebrovaskularnih pacijenata sa DKA. Intracelularni pomak kalijuma izazvan insulinom mora se uzeti u obzir prilikom procene nivoa kalijuma kod ovih pacijenata. Svaki poremećaj nivoa kalijuma treba urgentno lečiti.
- Terapija bikarbonatima se ne preporučuje, osim u slučaju ekstremne acidoze.

Naravno, iindikovana je antihipertenzivna medikamentna terapija, ali je ne treba primeniti suviše agresivno primenjivati, već regulacija arterijskog pritiska treba da bude postepena. Za sve oblike moždanog udara preporučuje se rana mobilizacija i rehabilitacija. O upotrebi trombolitičke terapije u akutnoj fazi ishemijskog CVI još uvek se diskutuje [27], dok primena akutne (heparin) i hronične antikoagulantne terapije (oralni antikoagulantni lekovi u trajanju od 3-6 meseci) može biti opravdana. Profilaktička upotreba antikoagulantne terapije u toku DKA još uvek nema svoje opravdanje, zbog rizika od hemoragije. U slučaju masivne hemoragija koristi se hirurška dekompresija. Velike nade polagane su u terapiju bumetanidomn (28) u prevenciji cerebralnog edema pre i nakon doživljenog insulta, ali nedavne studije dovode u pitanje njenu efikasnost (29).

LITERATURA

1. Mbugua PK, Otieno CF, Kayima JK, Amayo AA, McLigeyo SO. Diabetic ketoacidosis: clinical presentation and precipitating factors at Kenyatta National Hospital, Nairobi. *East Afr Med J*. 2005 Dec;82(12 Suppl):S191-6. doi: 10.4314/eamj.v82i12.9381.
2. Husain SS, Javed MR, Ali SA. Diabetic ketoacidosis; the precipitating entities in patients with type 2 diabetes mellitus. *Professional Medical Journal*. 2011;18(1):80-82.
3. Seth P, Kaur H, Kaur M. Clinical Profile of Diabetic Ketoacidosis: A Prospective Study in a Tertiary Care Hospital. *J Clin Diagn Res*. 2015;9(6):OC01-OC4. doi:10.7860/JCDR/2015/8586.5995R.
4. Jovanovic A, Markovic-Jovanovic S, Peric V, Stolic R. Distinctive Characteristics and Specific Management of Diabetic Ketoacidosis in Patients with Acute Myocardial Infarction, Stroke and Renal Failure. In: Escher A, Li A: *Type 1 Diabetes*. InTechOpen 2013, doi:10.5772/52390
5. L. Sacco, "Risk factors and outcomes for ischemic stroke," *Neurology*, vol. 45, no. 2, pp. S10-14, 1995.
6. The Emerging Risk Factors Collaboration, "Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies," *The Lancet*, vol. 375, no. 9733, pp. 2215-2222, 2010.
7. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2009 Jul;32(7):1335-43. doi: 10.2337/dc09-9032.
8. Foster JR, Morrison G, Fraser DD. Diabetic ketoacidosis-associated stroke in children and youth. *Stroke Res Treat*. 2011 Feb 22;2011:219706. doi: 10.4061/2011/219706
9. Lin JJ, Lin KL, Wang HS, Wong AM, Hsia SH. Occult infarct with acute hemorrhagic stroke in juvenile diabetic ketoacidosis. *Brain Dev*. 2008 Jan;30(1):91-3. doi: 10.1016/j.braindev.2007.06.001.
10. Scibilia, D. Finegold, J. Dorman, D. Becker, and A. Drash, "Why do children with diabetes die?" *Acta Endocrinologica Supplementum*, vol. 279, pp. 326-333, 1986.
11. Rogers B, Sills I, Cohen M, Seidel FG. Diabetic ketoacidosis. Neurologic collapse during treatment followed by severe developmental morbidity. *Clin Pediatr (Phila)*. 1990 Aug;29(8):451-6. doi: 10.1177/000992289002900807.
12. Jovanovic A, Vladan P, Markovic-Jovanovic S, Stolic R, Mitic J, Smilic T. Hyperlactatemia and the Outcome of Type 2 Diabetic Patients Suffering Acute Myocardial Infarction. *J Diabetes Res*. 2016;2016:6901345. doi: 10.1155/2016/6901345.
13. Alvarez-Sabín J, Molina CA, Ribó M, Arenillas JF, Montaner J, Huertas R, Santamarina E, Rubiera M. Impact of admission

- hyperglycemia on stroke outcome after thrombolysis: risk stratification in relation to time to reperfusion. *Stroke*. 2004 Nov;35(11):2493-8. doi: 10.1161/01.STR.0000143728.
14. Carl GF, Hoffman WH, Passmore GG, Truemper EJ, Lightsey AL, Cornwell PE, Jonah MH. Diabetic ketoacidosis promotes a prothrombotic state. *Endocr Res*. 2003 Feb;29(1):73-82. doi: 10.1081/erc-120018678
 15. Glaser NS, Wootton-Gorges SL, Marcin JP, Buonocore MH, Dicarolo J, Neely EK, Barnes P, Bottomly J, Kuppermann N. Mechanism of cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. *J Pediatr*. 2004 Aug;145(2):164-71. doi: 10.1016/j.jpeds.2004.03.045.
 16. Lam TI, Anderson SE, Glaser N, O'Donnell ME. Bumetanide reduces cerebral edema formation in rats with diabetic ketoacidosis. *Diabetes*. 2005 Feb;54(2):510-6. doi: 10.2337/diabetes.54.2.510.
 17. Ileri NS, Büyükaşık Y, Karaahmetoğlu S, Ozatlı D, Sayinalp N, Özcebe OI, Kirazlı S, Müftüoğlu O, Dündar SV. Evaluation of the haemostatic system during ketoacidotic deterioration of diabetes mellitus. *Haemostasis*. 1999 Nov-Dec;29(6):318-25. doi: 10.1159/000022519.
 18. Jovanovic A et al. Stroke and diabetic ketoacidosis--some diagnostic and therapeutic considerations. *Vasc Health Risk Manag*. 2014 Apr 8;10:201-4
 19. Jovanovic A, Peric V, Sovtic S, Novakovic T, Stolic R, Markovic-Jovanovic S. Hyperlactatidemia caused by acute myocardial infarction in patients with type 2 diabetes mellitus. 8th European Congress of Endocrinology incorporating the British Endocrine Societies. Glasgow, UK 01 - 05 Apr 2006. <http://www.endocrine-abstracts.org/ea/0011/ea0011p275.htm>
 20. Jovanovic A. Poremećaj acidobaznog statusa u insulin nezavisnom dijabetes melitusu komplikovanim infarktomiokarda. Doktorska disertacija, Priština 1995.
 21. Rosenbloom AL. Intracerebral crises during treatment of diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care*. 1990 Jan;13(1):22-33. doi: 10.2337/diacare.13.1.22.
 22. Marković-Jovanović S, Jovanović A, Odalović D, Mitić J, Nikčević V, Perić V. Hiperinsulinemia and ketotic hypoglycemia as the most common forms of hypoglycemic states in childhood. *Praxis medica*, 2018; 47(1-2):67-73. DOI: 10.5937/pramed1802067M
 23. Ho J, Pacaud D, Hill MD, Ross C, Hamiwka L, Mah JK. Diabetic ketoacidosis and pediatric stroke. *CMAJ*. 2005 Feb 1;172(3):327-8. doi: 10.1503/cmaj.1032013.
 24. Carr ME. Diabetes mellitus: a hypercoagulable state. *J Diabetes Complications*. 2001 Jan-Feb;15(1):44-54. doi: 10.1016/s1056-8727(00)00132-x
 25. Hoggard N, Wilkinson ID, Griffiths PD. The imaging of ischaemic stroke. *Clin Radiol*. 2001 Mar;56(3):171-83. doi: 10.1053/crad.2000.0619.
 26. Husson B, Rodesch G, Lasjaunias P, Tardieu M, Sébire G. Magnetic resonance angiography in childhood arterial brain infarcts: a comparative study with contrast angiography. *Stroke*. 2002 May;33(5):1280-5. doi: 10.1161/01.str.0000014504.18199.0d.
 27. McDermott M, Jacobs T, Morgenstern L. Critical care in acute ischemic stroke. *Handb Clin Neurol*. 2017;140:153-176. doi: 10.1016/B978-0-444-63600-3.00010-6.
 28. Kahle KT, Barnett SM, Sassower KC, Staley KJ. Decreased seizure activity in a human neonate treated with bumetanide, an inhibitor of the Na(+)-K(+)-2Cl(-) cotransporter NKCC1. *J Child Neurol*. 2009 May;24(5):572-6. doi: 10.1177/0883073809333526.
 29. Wilkinson CM, Fedor BA, Aziz JR, Nadeau CA, Brar PS, Clark JJA, Colbourne F. Failure of bumetanide to improve outcome after intracerebral hemorrhage in rat. *PLoS One*. 2019 Jan 10;14(1):e0210660. doi: 10.1371/journal.pone.0210660.