

A prezentációs diabéteszes ketoacidózis és a COVID-19-járvány összefüggése

Stark Bence, Tóth-Heyn Péter, Luczay Andrea, Körner Anna, Herczeg Vivien

¹ Semmelweis Egyetem, Gyermekgyógyászati Klinika, Bókay utcai Részleg, Diabétesz, Endokrinológia és Metabolikus Osztály, Budapest

Kulcsszavak

- 1-es típusú diabetes mellitus
- COVID-19
- diabéteszes ketoacidózis

Összefoglalás

Célkitűzés: A vizsgálat célja volt felmérni, hogy a COVID-19-járvány idején milyen mértékben változott a 1-es típusú diabétesz (T1DM) frissen diagnosztizált gyermekek körében a prezentációs diabéteszes ketoacidózis (DKA) aránya.

Módszerek: A vizsgálatba a Semmelweis Egyetem I. Gyermekklinikáján, illetve a Gyermekklinika Bókay utcai részlegén a 2018. 01. 01. és 2024. 12. 31. közötti időszakban T1DM-mel újonnan diagnosztizált gyermekek kerültek bevonásra. A járvány előtti 2018–2019-es, alatti 2020–2021-es és utáni 2022–2024-as adatok összehasonlítása retrospektív adatelemzéssel történt.

Eredmények: A hat vizsgált év során 455 gyermeket diagnosztizáltak T1DM-mel (átlagéletkor: $9,1 \pm 4,52$ év). Prezentációs DKA állapotban a járvány előtt 46-an (36,8%), a járvány alatt 65-en (43,45%) a járvány után 74-en (40,0%) kerültek felvételre. A járvány utáni időszakban magasabb volt az átlagos felvételi HbA_{1c} ($12,8 \pm 2,2\%$) összehasonlítva a járvány előtti ($12,49 \pm 2,0\%$) és alatti ($11,94 \pm 1,78\%$) időszak eredményeivel.

Következtetések: Az egycentrumos vizsgálatban a COVID-19-járvány egyes hullámai során feltűnő növekedés látható a prezentációs DKA előfordulásában, a járvány-évek egészére vonatkozóan statisztikailag értékelhető növekedés azonban nem volt megfigyelhető a járvány előtti évekkel összehasonlítva. A 2024-es évre vonatkozóan az előző évekhez képest csökkenő tendenciát látunk a prezentációs DKA, illetve a súlyos DKA előfordulásában.

Key words

- COVID-19
- diabetic ketoacidosis
- type 1 diabetes mellitus

The connection between presentation diabetic ketoacidosis and COVID-19 pandemic

Objective: Our goal was to investigate the change in the prevalence of presentation diabetic ketoacidosis (DKA) during the COVID-19 pandemic.

Patients and methods: We enrolled newly diagnosed children with type 1 diabetes mellitus (T1DM) into our study who were diagnosed at the 1st Department of Pediatrics between 01.01.2018. and 31.12.2024. We compared the data during COVID-19 pandemic with the data before and after the pandemic.

Results: During the investigated years 455 children were diagnosed with T1DM. Before the COVID-19 pandemic 46 (36,8%) children were admitted to the clinic with presentation DKA. During the pandemic this number was 65 (43,45%) and after the pandemic 74 (40,0%). The presentation HbA_{1c} was higher in the years after the COVID-19 pandemic (12,8%±2,22) compared to the previous years (12,49%±2,1 and 11,94%±1,78).

Conclusion: In each wave of the COVID-19 pandemic we saw a conspicuous increase in the numbers of the presentation DKA, but, in our single center study, we did not observe significant increase in the prevalence of presentation DKA over the years of the pandemic. HbA_{1c} level is a marker to show the elapsed time to the diagnosis of T1DM. For the year 2024, compared to previous years, we observe a declining trend in the occurrence of presentation DKA and severe DKA.

A 2019-ben induló COVID-19-járvány az emberek mindennapjai mellett nagyban befolyásolta az egészségügyi intézményeket, dolgozókat és az egészségügyi ellátást is. A járvány miatt világszerte számos szigorító intézkedést vezettek be, mint például kijárási tilalom, számos intézmény átmeneti bezárása, az egészségügyi munkaerő átcsoportosítása. Ezen intézkedések és a megfertőződéstől való félelem miatt az orvos-beteg találkozások száma nagymértékben lecsökkent, aminek következtében számos kórkép nem került felfedezésre vagy későbbi, súlyosabb stádiumban került diagnosztizálásra.^{1,2} Ezen kórképek közé tartozik a 1-es típusú diabetes mellitus (T1DM) is, így az elmúlt években számos publikáció született a T1DM akut, korai szövődményéről, elemezve a prezentációs diabéteszes ketoacidózis (DKA) incidenciájában és súlyosságában bekövetkező változásokat.^{3,4,5} Ebben a kérdésben hazai adatokról nincs tudomásunk.

A prezentációs DKA prevenciója rendkívül fontos cél, mivel a cukorbetegség alacsony mortalitásának jelentős része ehhez a kórképhez köthető. Mindemellett a DKA kialakulása rontja a betegség hosszú távú kimenetelét,

progresszióját, valamint a visszatérő DKA hosszabb távon a kognitív funkciók romlását is előidézhetheti.⁶

Célunk volt megvizsgálni, hogy a COVID-19-járvány és az emiatt bevezetett intézkedések hogyan befolyásolták a prezentációs DKA előfordulását hazánk legnagyobb, a hazai diabéteszes gyermekpopuláció mintegy 25%-át gondozó gyermekdiabétesz-centrumában. A járvány alatti időszakot nem csak a járvány előtti évekkal hasonlítottuk össze, hanem a 2022–2024-es időszakkal is, amikor a járvány miatt korábban bevezetett intézkedések és a megbetegedések közvetlen hatása már alig vagy nem érvényesült. Vizsgálatunknak további céljai voltak a különböző súlyosságú DKA előfordulásának elemzése, valamint a diagnózist megelőző anamnézisre jellemző prezentációs HbA_{1c}-értékek összehasonlítása a vizsgált években.

BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

Vizsgálatunkban a Semmelweis Egyetem I. Gyermek-klinikája, illetve a közös Gyermekklinika Bókay utcai

1. táblázat. Az egyes években újonnan diagnosztizált T1DM-es gyermekek száma

Diagnózis éve	Új T1DM (fő)	Összesített (fő)
2018	68	125
2019	57	
2020	69	145
2021	76	
2022	50	185
2023	74	
2024	61	

részlegén a 2018. január 1. és 2024. december 31. közötti időszakban T1DM-mel újonnan diagnosztizált, 0 és 18 év közötti gyermekek és serdülők adatait vizsgáltuk. A vizsgálati időtartamot három időszakra osztottuk, melyek a pre-COVID-19 (2018. 01. 01. – 2019. 12. 31.), COVID-19 (2020. 01. 01. – 2021. 12. 31.) valamint poszt-COVID-19 (2022. 01. 01. – 2024. 12. 31.) időszakoknak feleltek meg. A retrospektív adatelemzést követően az International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) 2022-es kritériumrendszere alapján felosztottuk az adatokat;⁷ az egyik csoportban a nem ketoacidotikus állapotú, míg a másik csoportban a prezentációs DKA állapotában felvett gyermekek adatai szerepeltek, amit tovább osztottunk a ketoacidózis súlyosságának megfelelően (enyhe: vénás pH <7,3 és/vagy HCO_3^- <18, közép súlyos: pH <7,2 és/vagy HCO_3^- <10, súlyos: pH <7,1 és/vagy HCO_3^- <5). Az adatokat ezután khí-négyzet próbával, khí-négyzet for trend próbával, illetve egyszempontos ANOVA teszttel elemeztük. Az adatok

szórását a standard deviációval adtuk meg. A vizsgált időszak során 455 gyermeket, 205 lányt és 250 fiút diagnosztizáltunk T1DM-mel (átlagéletkor: $9,0 \pm 4,51$ év). Közülük 183-an (40,2%, átlagéletkor: $8,43 \pm 4,64$ év) DKA állapotában kerültek felvételre a klinikára.

A 2018–2019-es időszakban 125, a 2020–2021-es időszakban 145, a 2022–2024-es vizsgált időszakban pedig 185 gyermeket diagnosztizáltak újonnan T1DM-mel (1. táblázat).

EREDMÉNYEK

A vizsgált időszak során a felvételi paramétereket összegyűjtöttük a nem ketoacidotikus és a ketoacidotikus csoportban (2. táblázat). Kiemelt figyelmet kaptak a prezentációs DKA diagnózisához, valamint súlyosságának megállapításhoz szükséges paraméterek. Prezentációs DKA állapotában a járvány előtt 46-an (36,8%) kerültek

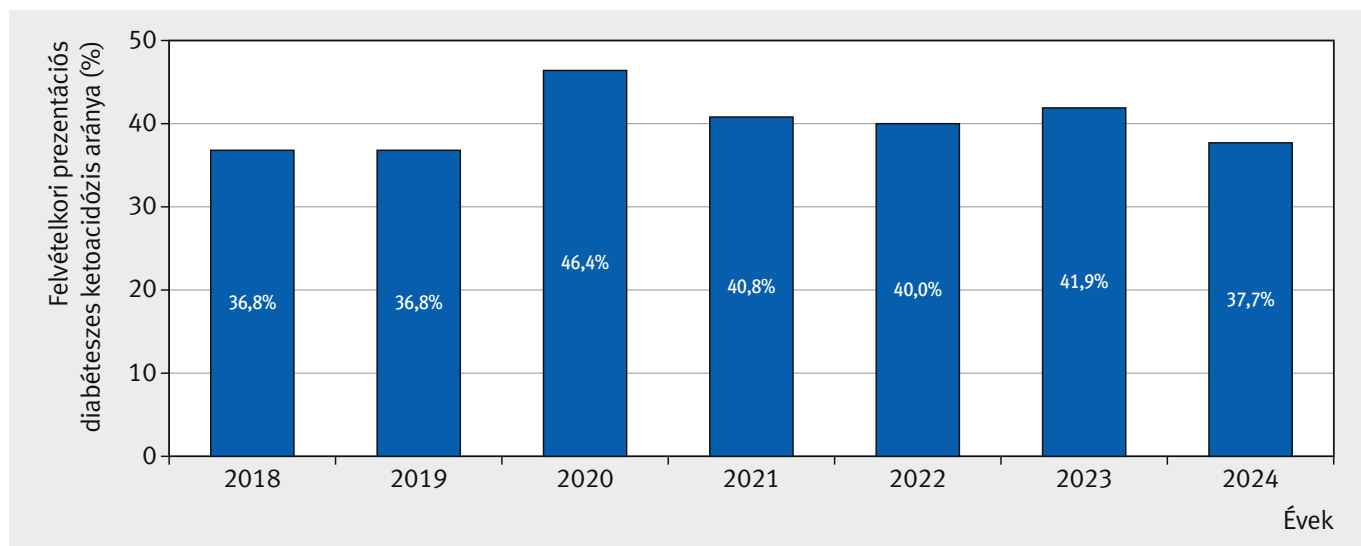
2. táblázat. A vizsgált sav-bázis és anyagcsere-paraméterek a nem ketoacidotikus és ketoacidotikus gyermekeknél (átlag $\pm$ SD)

Diagnózis éve	pH	HCO_3^- (mmol/l)	pH	HCO_3^- (mmol/l)
	nem ketoacidotikus gyermekek		ketoacidotikus gyermekek	
2018	7,38 $\pm$ 0,040	22,8 $\pm$ 4,57	7,16 $\pm$ 0,130	9,90 $\pm$ 4,83
2019	7,42 $\pm$ 0,048	23,6 $\pm$ 3,41	7,14 $\pm$ 0,119	9,40 $\pm$ 4,63
2020	7,39 $\pm$ 0,055	21,2 $\pm$ 3,92	7,11 $\pm$ 0,150	8,40 $\pm$ 4,12
2021	7,38 $\pm$ 0,039	22,3 $\pm$ 2,89	7,14 $\pm$ 0,130	9,00 $\pm$ 3,84
2022	7,39 $\pm$ 0,050	22,1 $\pm$ 3,75	7,1 $\pm$ 0,150	9,15 $\pm$ 4,69
2023	7,37 $\pm$ 0,031	21,9 $\pm$ 4,33	7,13 $\pm$ 0,100	8,90 $\pm$ 5,70
2024	7,38 $\pm$ 0,040	22,6 $\pm$ 3,00	7,16 $\pm$ 0,100	9,63 $\pm$ 4,20

felvételre, míg a járvány alatt ez a szám 63 (43,45%) volt. A járvány utáni vizsgált időszakban DKA állapotában 74 fő (40,0%) került felvételre a klinikára (1. ábra). A legmagasabb előfordulási arány 2020-ban volt (46,4%). A nemeket

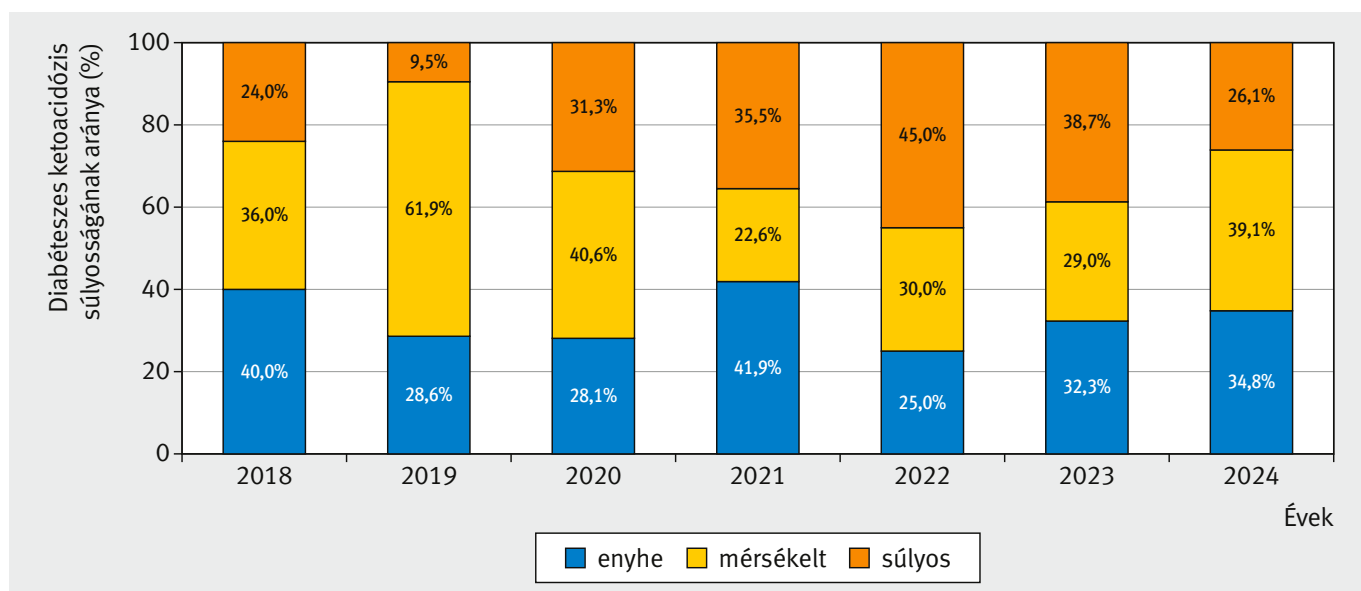
tekintve a ketoacidotikus állapotban lévő gyermekeknél 55,2/44,8% volt a fiú/lány megoszlás.

A prezentációs diabéteszes ketoacidózis előfordulása mellett vizsgáltuk annak súlyosságát is az egyes



1. ábra. A prezentációs diabéteszes ketoacidózis arányának változása a vizsgált évek során

Az évek során tapasztalt átlagos előfordulás $40,1 \pm 3,44\%$ volt (átlag $\pm$ SD).



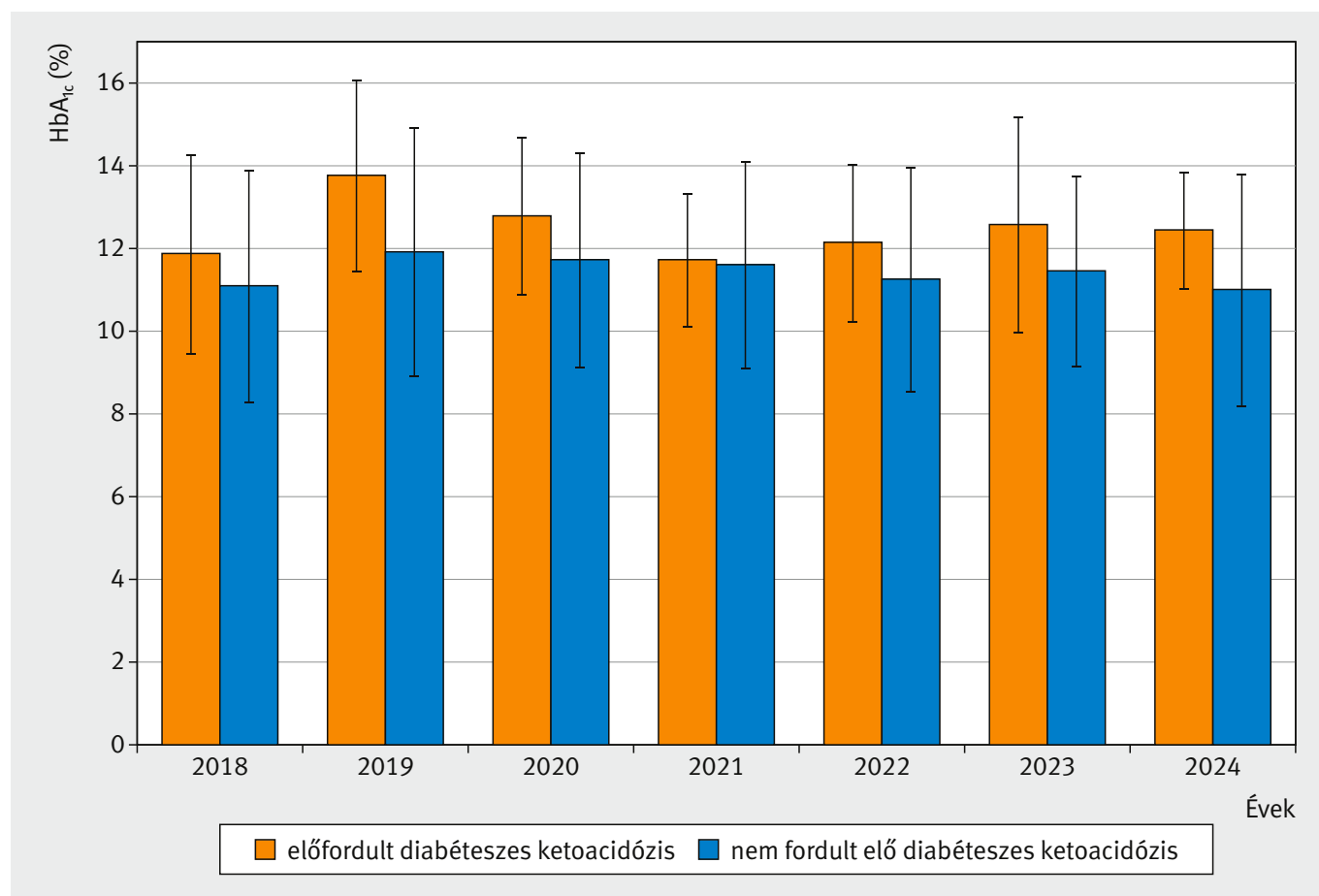
2. ábra. A diabéteszes ketoacidózis súlyossága a vizsgált évek során

időszakokban. A 2018–2019-es időszakban a súlyos DKA előfordulása 17,4%, a járvány alatti 2020–2021-es 33,3%, a járvány utáni 2022–2024-es időszakban pedig 36,4% volt. A vizsgált évek közül 2022-ben volt a legmagasabb a súlyos prezentációs DKA előfordulása, míg a járvány kezdete óta először a súlyos DKA gyakorisága 30% alá esett (2. ábra). Az egyes évek statisztikai összehasonlítása sem az új esetek számában, sem a DKA előfordulásában, sem az esetek súlyosságában nem mutatott szignifikáns különbséget. A hemoglobin A_{1c} értékek összehasonlítása során a járvány előtti (12,49±2,1%) és a járvány alatti (11,94±1,8%) időszakban statisztikailag értékelhető növekedést nem tapasztaltunk. A járvány utáni (12,8±1,97%) időszakban, klinikailag releváns emelkedést láthattunk, de statisztikai különbséget nem észleltünk (3. ábra).

A vizsgált időszakban mindössze 6 gyermek (átlagéletkor 7,3±5,5 év) volt igazoltan COVID-19-fertőzött a klinikára történő felvétel idején, közülük 3-an súlyos DKA állapotában, míg 3-an nem ketoacidotikus állapotban érkeztek.

MEGBESZÉLÉS, KÖVETKEZTETÉSEK

A prezentációs DKA előfordulása rendkívül nagy változást mutat világszerte. Egy 2012-ben közzétett felmérés szerint európai, amerikai és ázsiai adatokat vizsgálva a DKA incidenciája az újonnan diagnosztizált 21 év alatti T1DM-es gyermekek és serdülők körében 12,8% és 80% között volt az elmúlt évtizedekben.⁸ Ebben az időszakban azonban



3. ábra. A HbA_{1c}-értékek változása az évek során (átlag±SD)

számos országban jelentős növekedést írtak le a prezentációs DKA előfordulásában. A SEARCH tanulmány alapján 2006 és 2016 között évenkénti 2% prevalencianövekedés volt megfigyelhető a DKA tekintetében a T1DM-es betegek körében.⁹ A prezentációs DKA előfordulási arányának növekedésében az elmúlt években a COVID-19-járványnak és a járvány miatt történő szigorításoknak és lezárásoknak is nagy szerepe volt.¹⁰ Ezen jelenségek hatására a világ számos pontján prevenciók kampányok indultak, melyek a kezdeti tünetek korai felismeréséhez nyújtanak segítséget, és vizsgálatok alapján hatékony módon csökkentik ezen akut szövődmény előfordulását.¹¹

Nemzetközi adatok és a Magyar Gyermekegyetem Regiszter adatai alapján az elmúlt évtizedekben a prezentációs DKA incidenciája 33–35% közötti, azaz minden harmadik T1DM-mel újonnan diagnosztizált gyermek DKA állapotában kerül kórházba.¹² A legfrissebb hazai adatok alapján 2019 és 2022 között az újonnan T1DM-mel diagnosztizált 0–14 év közötti gyermekek közel 50%-a DKA állapotában került felvételre.¹³ A prezentációs DKA mortalitása fejlett országokban egy százalék alatti, míg a fejlődő országokban 3–13% is lehet.^{14,15}

Világszerte készültek egycentrumos vizsgálatok a prezentációs DKA epidemiológiai változásának felmérésére, ahol a COVID-19-járvány első hónapjait hasonlították össze a járvány előtti év azonos hónapjaival. Amerikában, az Ohio állami Clevelandben egy egycentrumos vizsgálat során 2020. március és június közötti időszakot hasonlították össze 2019 azonos hónapjaival. A két időszakot összehasonlítva a prezentációs DKA incidenciája szignifikánsan emelkedett 42%-ról 64%-ra.¹⁶ A Semmelweis Egyetem I. Gyermekgyógyászati Klinikájában a COVID-19-járvány első három hónapjában regisztrált adatokat hasonlították össze 2016–2019 azonos hónapjaival. A járvány előtti 4 év hónapjaiban átlagosan 38,7% volt a DKA előfordulása, míg ez a járvány első hullámában 46,7%-ra emelkedett. Emellett a járvány alatt a prezentációs HbA_{1c}-szint szignifikánsan magasabb volt, mint a járvány előtti években (11,71% vs. 12,93%).¹⁷

Az egycentrumos vizsgálatok mellett több átfogó kutatás is készült. Olaszországban 53 endokrinológiai és diabeteszcentrum adatait vizsgálták. A járvány első két hónapját hasonlították össze 2019 azonos hónapjaival. Az eredmények alapján az T1DM-mel frissen diagnosztizált gyermekek száma 23%-kal csökkent, azonban a prezentációs DKA

előfordulása 36%-ról 44,3%-ra emelkedett, míg a számítások alapján 2020 elejére várt 32–33%-os prezentációs DKA incidencia helyett 38–39%-os előfordulást mértek.¹⁸

Egy friss, Irán Markazi tartományában végzett, keresztmetszeti leíró-elemző vizsgálat kiemeli a COVID-19-vírus szerepét mint lehetséges hajlamosító tényezőt a T1DM fokozott előfordulásának hátterében. Ugyanezen kutatás az emelkedett súlyos DKA és a kezdeti magasabb dózisú inzulinkezelés hátterében a vírusos megbetegedés okozta nagyobb mértékű béta-sejt-pusztulást valószínűsíti.¹⁹ Egy 2021-ben, az Amerikai Egyesült Államokban publikált kutatás során, ahol in vitro és posztmortem vizsgálatokat végeztek, kimutatásra került, hogy a súlyos akut légzőszervi szindróma-koronavírus 2 (SARS-CoV-2) képes fertőzni az emberi hasnyálmirigy béta-sejtjeit, apoptózist indukálni, ezáltal csökkentve az inzulinszekréciót. Ez közvetlen béta-sejt-károsodás hozzájárul a diabetesz korai és akár súlyos lefolyású DKA kialakulásához.²⁰

Vizsgálatunk célja volt, hogy felmérjük, hogy a COVID-19-világjárvány milyen hatással volt a T1DM-mel újonnan diagnosztizált gyermekeknél a prezentációs DKA előfordulására hazánkban. Egycentrumos vizsgálatunkban a különböző időszakokat összehasonlítva nem volt megfigyelhető statisztikailag értékelhető változás az új T1DM-esetek számában. A nemek közti megoszlást tekintve, a nemzetközi tanulmányokkal megegyezően, vizsgálatunkban is enyhe fiú dominancia mutatkozott. A prezentációs DKA előfordulásában vizsgálatunk során nem volt szignifikáns növekedés az egyes időszakok összehasonlítása során. A hazai és a nemzetközi adatokhoz képest, melyek a járványt megelőzően 33–35% körüli arányról számoltak be, vizsgálatunkban ennél jelentősen magasabb, 40,1±3,44%-os előfordulást tapasztaltunk. Fontosnak tartjuk kiemelni, hogy a prezentációs DKA előfordulása 2020 óta a 2024-es évben csökkent először 40% alá.

A prezentációs DKA súlyosságában sem volt megfigyelhető statisztikailag értékelhető növekedés az egyes időszakok összehasonlításában, azonban a súlyos ketoacidózis előfordulása tendenciaszerű növekedést mutat a 2020-as évtől kezdődően, amiben szintén fordulatot tapasztaltunk a 2024-es év tekintetében. A 2024-es évre a súlyos DKA előfordulása 30% alá csökkent.

A prezentációs DKA állapotában felvett gyermekek HbA_{1c}-értékeit összehasonlítva a járvány előtti és a járvány

alatti időszakban statisztikailag értékelhető változást nem tapasztaltunk. A járvány alatti és a járvány utáni időszakot értékelve növekvő tendenciát tapasztaltunk. Ez az eredmény megegyezik a Semmelweis Egyetem I. Gyermek-klinikáján a COVID-19-járvány első három hónapjában történő, már említett vizsgálat HbA_{1c}-értékeinek változásaival. A magasabb prezentációs HbA_{1c}-t a diagnózisig eltelt hosszabb idő jellemző paraméternek tartjuk, így ennek emelkedése az T1DM diagnózisának késlekedését mutatja.

A prezentációs DKA prevenciója fontos feladat. Érdemes megvizsgálni, hogy milyen csoportokban fordul elő gyakrabban, illetve milyen protektív tényezőket ismerünk.²¹ A rossz szociális helyzetből származó, esetleg biztosítással sem rendelkező, kisebbségi származású, az egészségügyi ellátórendszerrel nagyobb távolságra élő gyermekek esetén nagyobb a prezentációs DKA kialakulásának kockázata. Ilyen szempontból a COVID-19-járványt mint az egészségügyi ellátórendszerrel való kontaktust nehezebbé tévő tényezőt mindenképpen DKA-ra hajlamosító tényezőnek kell tekintenünk. A protektív tényezők között szerepel a szülők magasabb edukációja, a családban lévő orvos vagy egyéb egészségügyi dolgozó, az adott országban magasabb T1DM-incidencia és a családban előforduló T1DM. Érthető módon tehát a kórkép és a prezentációs tünetek ismerete jelenti a legnagyobb védelmet. A T1DM korai felismerésének leghatékonyabb útja tehát a kezdeti tünetek minél szélesebb körben történő megismertetése. Először 1991-ben az olaszországi Parma tartományban kezdtek prevenció plakátkampányba a rendkívül magas, 78%-os prezentációs DKA előfordulás miatt. A plakátok kihelyezése mellett számos tanárral, nővérrel és orvossal működtek együtt a kampány során. A plakátokat iskolákban és gyermekorvosi rendelőkben helyezték el, és a típusos tünetekre hívták fel a figyelmet, mint a sűrű vizezés, éjszakai bevizelés, szomjúság, fogyás és a viselkedés megváltozása. A nyolc éven át tartó kampány sikerességéről 1999-ben publikáltak, és a kezdeti 78%-os incidencia 12%-ra csökkenéséről számoltak be a tartományban.²² A kampány sikerének köszönhetően számos további prevenció próbálkozás kezdődött világszerte. Ilyen prevenció plakátkampány többek között az International Diabetes Federation (IDF) négy piktogramból álló poszttere, melyet számos nyelvre lefordítva terjesztettek el világszerte.²³

Hazánkban, a nemzetközi szokásoktól eltérően, a civil szférából (Szurikáta Alapítvány a Diabéteszes Gyermekekért), 2014-ben indult egy plakátkampány, amely a külföldi módszerhez hasonlóan képekkel és tömör üzenetekkel mutatja be a prezentációs DKA típusos kezdeti tüneteit („Te is lehetsz cukorbeteg!”, „A cukorbetegség nem várhat másnapig!”). A tünetek mellett a plakátkampány a késlekedés veszélyeire is felhívja a figyelmet.²⁴

Vizsgálatunk eredményei közül szeretnénk kiemelni, hogy a prezentációs DKA előfordulásának aránya a pandémia utáni időszakban is hasonlóan magas maradt, mint a világjárvány alatti években. Ebben számos ok szerepet játszhat. A járványügyi intézkedések eltörlésének ellenére a személyes beteg-orvos találkozások száma továbbra is alacsonyabb a korábbi évekhez képest, amiből következik, hogy késhe a kezdeti tünetek időben történő felismerése. A COVID-19-járvány miatt az egészségügyi kommunikáció súlypontjai megváltoztak, így számos megbetegedés és korai felismerésük kevesebb figyelmet kapott az elmúlt években. Annak érdekében, hogy az előfordulási arányt megfelelő mértékben csökkentsük, célként szeretnénk kijelölni, hogy a fent említett hatékony eszközökkel, ám a korábbinál szélesebb körben folytassuk a prevenció kampányt.

ÖSSZEFOGLALÁS

Kutatásunkban a prezentációs DKA és a COVID-19-járvány, illetve a járvány miatti szigorítások összefüggését vizsgáltuk a legnagyobb hazai gyermekdiabétesz-központ adatai alapján. Az újonnan diagnosztizált T1DM és a prezentációs DKA előfordulásában statisztikailag értékelhető növekedés nem volt megfigyelhető.

A prezentációs DKA, illetve a súlyos DKA előfordulása azonban, a 2014-2015 óta zajló hazai plakátkampány ellenére, növekvő tendenciát mutat a járvány kezdete óta és a járvány alatti időszakban, a szigorítások feloldása után stagnáló értékeket tapasztaltunk a számokban.

Kutatásunk alátámasztja a DKA-prevenció kampányok fontosságát, a kezdeti tünetek korai felismerése ugyanis rendkívül nagy szerepet játszik a súlyos akut szövődmények kialakulásának megelőzésében.

IRODALOMJEGYZÉK

1. Liu C, Piao H, Zhang T, et al.: Delayed diagnosis and treatment of cancer patients during the COVID-19 pandemic in Henan, China: an interrupted time series analysis. *Front Public Health* 2022; 10: 881718. doi:10.3389/fpubh.2022.881718
2. van Bremen K, Monin M, Schlabe S, et al.: Impact of COVID-19 on HIV late diagnosis in a specialized German centre. *HIV Med* 2022; 23(11): 1209-1213. doi:10.1111/hiv.13426
3. McGlacken-Byrne SM, Drew SEV, Turner K, et al.: The SARS-CoV-2 pandemic is associated with increased severity of presentation of childhood onset type 1 diabetes mellitus: A multi-centre study of the first COVID-19 wave. *Diabet Med* 2021; 38(9): e14640. doi:10.1111/dme.14640
4. Rabbone I, Schiaffini R, Cherubini V, et al.: Has COVID-19 delayed the diagnosis and worsened the presentation of type 1 diabetes in children? *Diabetes Care* 2020; 43(11): 2870-2872. doi:10.2337/dc20-1321
5. Elgenidy A, Awad AK, Saad K, et al.: Incidence of diabetic ketoacidosis during COVID-19 pandemic: a meta-analysis of 124,597 children with diabetes. *Pediatr Res* 2023; 93(5): 1149-1160. doi:10.1038/s41390-022-02241-2
6. Lacy ME, Gilsanz P, Eng CW, et al.: Recurrent diabetic ketoacidosis and cognitive function among older adults with type 1 diabetes: findings from the Study of Longevity in Diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2020; 8(1): e001173. doi:10.1136/bmjdr-2020-001173
7. Glaser N, Fritsch M, Priyambada L, et al.: ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes* 2022; 23(7): 835-856. doi:10.1111/pedi.13406
8. Usher-Smith JA, Thompson M, Ercole A, et al.: Variation between countries in the frequency of diabetic ketoacidosis at first presentation of type 1 diabetes in children: a systematic review. *Diabetologia* 2012; 55(11): 2878-2894. doi:10.1007/s00125-012-2690-2
9. Cherubini V, Grimsmann JM, Åkesson K, et al.: Temporal trends in diabetic ketoacidosis at diagnosis of paediatric type 1 diabetes between 2006 and 2016: results from 13 countries in three continents. *Diabetologia* 2020; 63(8): 1530-1541. doi:10.1007/s00125-020-05152-1
10. Ho J, Rosolowsky E, Pacaud D, et al.: Diabetic ketoacidosis at type 1 diabetes diagnosis in children during the COVID-19 pandemic. *Pediatr Diabetes* 2021; 22(4): 552-557. doi:10.1111/pedi.13205
11. Cherubini V, Marino M, Carle F, et al.: Effectiveness of ketoacidosis prevention campaigns at diagnosis of type 1 diabetes in children: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2021; 175: 108838. doi:10.1016/j.diabres.2021.108838
12. Gyürüs É, Soltész Gy: Magyar Gyermekdiabétesz Epidemiológiai Munkacsoport: A gyermekkori diabéteszes „prezentációs ketoacidosis” epidemiológiája Magyarországon (2002-2009). *Gyermekgyógyászat* 2014; 65(1): 36-40.
13. Stomfai S, Cvenitsné Árkus Á, Kozári A, et al.: A gyermekkori (0-14 év) 1-es típusú diabétes mellitus incidenciájának változása Magyarországon 2019-2021 között. *MGYT-MDT Gyermekdiabétes Szekció XXXVIII. Kongresszusa*, 2023. november 12-14. Hozzáférhető (2025. 12. 10.): <https://gydiab2023.ementin.hu/presentation/show-in-modal/2552>
14. Edge JA, Ford-Adams ME, Dunger DB: Causes of death in children with insulin dependent diabetes 1990-96. *Arch Dis Child* 1999; 81(4): 318-323. doi:10.1136/adc.81.4.318
15. Varadarajan P: Risk factors for mortality in children with diabetic keto acidosis from developing countries. *World J Diabetes* 2014; 5(6): 932. doi:10.4239/wjd.v5.i6.932
16. Gera S, Longendyke RL, Minich NM, et al.: The COVID-19 pandemic and associated worsening of diabetic ketoacidosis presentation in youth. *Diabet Med* 2021; 38(10): e14610. doi:10.1111/dme.14610
17. Vataány-Einbeck A, Érdi J, Nyíró Á, et al.: A gyermekkori prezentációs diabéteszes ketoacidosis a COVID-19-járvány idején. *Gyermekgyógyászat*. 2022; 73(6): 446-451.
18. Agarwal A, Bansal D, Nallasamy K, et al.: Pediatric diabetes and diabetic ketoacidosis after COVID-19: challenges faced and lessons learnt. *Pediatric Health Med Ther* 2023; Volume 14: 281-288. doi:10.2147/PHMT.S384104
19. Ahangar Davoodi M, Zamanian M, Balali B: Increased incidence of the type 1 diabetes and diabetic ketoacidosis severity in children during COVID-19 pandemic. *Diabetol Metab Syndr* 2024; 16: 121. doi:10.1186/s13098-024-01357-1
20. Wu CT, Lidsky PV, Xiao Y, et al.: SARS-CoV-2 infects human pancreatic β cells and elicits β cell impairment. *Cell Metab* 2021; 33(8): 1565-1576.e5. doi:10.1016/j.cmet.2021.05.013
21. Tóth-Heyn P: Akut szövődemények gyermekkori 1-es típusú diabéteszben. In: Barkai L, Madácsy L (szerk.): *A gyermekdiabétiológia kézikönyve*. Springermed, Budapest, 2019.
22. Vanelli M, Chiari G, Ghizzoni L, et al.: Effectiveness of a prevention program for diabetic ketoacidosis in children. An 8-year study in schools and private practices. *Diabetes Care* 1999; 22(1): 7-9. doi:10.2337/diacare.22.1.7
23. Type 1 diabetes warning signs – posters. Life for a Child [Internet]. 2022. 05. 01. Frissítve: 2025. 05. 06. (megtekintve: 2025. 12. 16.) <https://lifeforachild.org/education/t1d-warning-signs-posters>
24. Tóth-Heyn P, Kocsisné Gál Cs, Luczay A, et al.: A prezentációs diabéteszes ketoacidosis megelőzésének lehetősége. *Gyermekgyógyászat* 2016; 67(5): 269-273.