DIABETINĖS KETOACIDOZĖS GYDYMO IR BAIGTIES ASPEKTAI

**Dalia Adukauskienė¹, Laura Jokūbonienė¹, Edita Kazėnaitė²,
Edita Mašanauskienė³, Auksė Gečionienė³**

¹*Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademija,*

²*Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas,*

³*Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Kauno ligoninė*

Raktažodžiai: diabetinė ketoacidozė, cukrinis diabetas, hipokalemija, hipoglikemija, natrio bikarbonatas.

Santrauka

Tyrimo tikslas – ištirti dažnos endokrininės patologijos – diabetinės ketoacidozės (DKA) kaip cukrinio diabeto (CD) dekomensacijos gydymo komplikacijas, jų etiologiją bei sąsają su gydymo intensyviosios terapijos skyriuje (ITS) trukme, ir, remiantis tyrimo duomenimis, suteikti konkrečias galimybes kliniciams optimizuoti gydymo taktiką ir su tuo susijusias gydymo baigtis.

Metodika. Atlikta retrospektyvinė kohortinė studija. Imtis – 120 pacientų, gydytų dėl DKA tretinio lygio universitetinės ligoninės ITS 6 metų periodu. Bioetikos centro leidimas (Nr. BEC – MF – 492). Tirtos DKA gydymo komplikacijos bei natrio bikarbonato naudojimas ir jų sąsaja su gydymo trukme ITS. Statistiniams skaičiavimams naudota SPSS 23.0 paketo versija. Požymiai vertinti kaip statistiškai reikšmingi, kai $p < 0,05$.

Rezultatai. Nustatytos dažniausios DKA priežastys: piktnaudžiavimas alkoholiu (29 %), ūminė infekcija (28 %), insulino vartojimo sutrikimai (28 %), sunkios gretutinės ūminės ligos (5 %), neaiškios (10 %). DKA gydymo metu hipokalemija diagnozuota 53 proc. pacientų, gydymo ITS trukmė $52,9 \pm 29,7$ vs $32,8 \pm 18,6$ val., $p < 0,05$. Skiriant gydymą insulinu, hipoglikemija diagnozuota 18 proc. atvejų, gydymo ITS trukmė $63,2 \pm 38,5$ vs $38,9 \pm 21,2$ val., $p < 0,05$. Hipoglikemijos ar normoglikemijos atvejais, išliekant ketoacidozei, insulino skyrimas klaidingai nutrauktas 33 proc. pacientų, gydymo ITS trukmė $56,5 \pm 30,7$ vs $37,0 \pm 22,5$ val., $p < 0,05$. Simptominiams ketoacidozės gydymui esant stabiliai hemodinamikai natrio bikarbonato tirpalai paskirti 28 proc. pacientų, gydymo ITS trukmė $55,2 \pm 27,5$ vs $39,1 \pm 25,6$ val., $p < 0,05$. Bendra DKA gydymo ITS trukmė 9 – 163 ($45,1 \pm 34,2$) val.: dėl infekcijos 19 – 163

($61,7 \pm 41,0$), neinfekcinių priežasčių 9 – 97 ($31,6 \pm 19,4$) val., $p < 0,05$.

Išvados. Piktnaudžiavimas alkoholiu, ūminė infekcija bei insulino dozavimo pažeidimas – priežastys, predisponavusios diabetinę ketoacidozę. Hipokalemija, hipoglikemija, ankstyvas insulino nutraukimas, išliekant ketoacidozei, natrio bikarbonato skyrimas nustatyti kaip diabetinės ketoacidozės gydymo komplikacijos, ilginusios gydymo trukmę intensyviosios terapijos skyriuje. Infekcinės komplikacijos dvigubai ilgino gydymo intensyviosios terapijos skyriuje trukmę.

Išvadas

DKA yra dažna ir gyvybei pavojinga CD komplikacija, kuri gali išsivystyti bet kokiame amžiuje, sergant įvairių tipų CD. Ši ūminė metabolinė CD komplikacija pasireiškia ryškia triada: hiperglikemija, ketonemija ir metabolinė acidozė. DKA skatina ne tik insulino trūkumas organizme, kuris sukelia hiperglikemiją, nes blokuoja gliukozės patekimą į ląsteles ir suaktyvina glikogenolizę bei gliukoneogenezę, bet ir jį didinantis insulino antagonistų – streso hormonų (gliukagono, kortizolio, augimo hormono ir katecholaminų) perteklius. Jie dar labiau skatina hiperglikemiją dėl gliukozės prekursorių pertekliaus, skatindami proteolizę ir lipolizę bei insulino dar paryškėjusio deficito fone gausėjančių laisvųjų riebalų rūgščių virsmą ketoniniais kūnais ir ketonemijos bei metabolinės acidozės išsivystymą [1-7].

Dažniausiai DKA paskatina infekcija, insulino vartojimo sutrikimai, piktnaudžiavimas alkoholiu, sunkios gretutinės ligos ar kiti veiksniai [2,3].

DKA metu vyrauja hiperglikemija, tačiau pradėjus gydymą insulinu, gerėja gliukozės įsisavinimas ląstelėse, slopinama glikolizė, proteolizė, lipolizė ir gliukoneogenezė bei ketogenezė, todėl mažėja gliukozės koncentracija serume [1-7]. Tokiu būdu patogenetiniu pagrindu koreguojama pati ketoacidozė, o simptominis acidozės mažinimas natrio bi-

karbonato tirpalais, ypač esant stabiliai hemodinamikai, nėra indikuotinas dar ir dėl akivaizdžių patogenetinių ketoacidozės ypatumų [5]. Dėl ketoacidozės ženkliai padažnėjęs kvėpavimas atlieka savo paskirtį – kompensuoja metabolinę acidozę respiracine alkalozė, apsaugant nuo kliniškai jau reikšmingo pH pokyčio kraujyje [2-4]. Sunki acidemija skatina hemodinamikos nestabilumą dėl mažėjančio miokardo kontraktiškumo, vazodilatacijos ir todėl nepakankamos reakcijos į hemodinamikos stabilizavimui skiriamus katecholaminus. Nors stokojama įrodymų apie gydymo bikarbonatais naudą, daugelis klinikistų vis dar taiko šarminimą intraveniniais bikarbonato tirpalais kaip simptominę pH mažinimo priemonę [4].

Dėl hiperglikeminės osmosinės diurezės, vėmimo, kalio *re-entry* į ląsteles, metabolinę acidozę gydant insulinu, DKA metu vystosi hipokalemija [2,3,6]. Neatsižvelgiant į kraujo pH, skaitlinė kalio koncentracija serume gali klaidinti, nes pagal ją gali būti normo- ar hiperkalemija, laikinai priklausanti nuo patogenetinių ir kompensacinių reiškinių – acidozės ir insulino stokos. Vos tik pradėjus DKA gydymą insulinu, gliukozė ir kalis sparčiai grąžinami į ląsteles, todėl anksti nepaskyrus kalio papildymo, tiek klinikoje, tiek ir laboratoriniuose tyrimuose išryškėja ženkliai hipokalemija su jai būdinga įvairialype klinicine išraiška. Išimtis ankstyvam kalio papildymui – terminalinis inkstų funkcijos nepakankamumas. Hipoglikemija, skiriant pernelyg dideles insulino dozes, neintensyvinant gliukozės tirpalų vartojimo, tampa sunkiai išvengiama [1-6]. Tokia hipoglikemijos rizika insulino terapijos metu padidėja, kai glikemija pasiekia 11 – 14 mmol/l [3,6].

Sergančiojo nuolatine diabetine ketoacidoze būklės, gliukozės, kraujo pH, kalio koncentracijos stebėseną ir racionali interpretacija bei pasirinktas optimalus gydymas adekvačiomis insulino dozėmis, sava laiku gliukozės tirpalų vartojimu bei natrio bikarbonato simptominio neskyrimo pagrįstumu sudaro prielaidą išvengti gyvybei pavojingų gydymo komplikacijų, pagreitinoti gijimą ir trumpinti gydymo ITS trukmę [2,3,6]. Aktualu efektyviau gydyti pacientą atsižvelgiant į patogenetinių ligos mechanizmą, o ne tik siekti laboratorinių pokyčių simptominio koregavimo skaitlinių įverčių. Tuo sudaromos galimybės mažinti gydymo ITS trukmę, o kartu ir gydymo išlaidas, susijusias su ypač brangiais ITS lovdieniais bei išvengti hospitalinių infekcijų, kurių sąsaja su gydymo trukme ITS seniai žinoma.

Tyrimo tikslas – ištirti dažnos endokrininės patologijos – DKA, kaip CD decompensacijos, gydymo komplikacijas, jų etiologiją bei sąsają su gydymo ITS trukme, ir, remiantis tyrimo duomenimis, suteikti konkrečias galimybes klinikistams optimizuoti gydymo taktiką ir su ja susijusias baigtis.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Atlikta retrospektyvinė kohortinė studija tretinio paslaugų lygio universitetinės ligoninės Intensyviosios terapijos skyriuje (ITS) 6 metų periodu. Bioetikos centro leidimas (Nr. BEC – MF – 492). Iš viso analizuotos 136 pacientų, gydytų ITS dėl diagnozuotos DKA, ligos istorijos. Įtraukimo į tyrimą kriterijai: amžius ≥ 18 m., CD (žinomi 1, 2 tipo ir naujai diagnozuoto CD atvejai), hospitalizavimas ITS dėl išsivysčiusios CD komplikacijos – DKA, kai $\text{pH} < 7,3$; $\text{HCO}_3^- < 18$ mmol/l, gliukozės koncentracija kraujo serume $> 11,1$ mmol/l, teigiamas ketonų šlapime testas. Neįtraukimo kriterijai: nėra acidozės kraujo dujų tyrime, neatliktas šlapimo tyrimas, šlapimo tyrime nėra ketonurijos.

Analizuota: DKA priežastys, gliukozės, kalio koncentracija kraujo serume, kraujo pH su HCO_3^- verte, ketonurija, DKA priežastys, DKA gydymo metu išsivysčiusios komplikacijos (hipokalemijos epizodai, kai kalio kraujo serume $< 3,5$ mmol/l, hipoglikemijos, kai gliukozės koncentracija kraujo serume $< 3,3$ mmol/l). Hipokalemija skirstyta į 2 grupes: pirminė, kai diagnozuota dar nepradėjus taikyti DKA gydymo, ir antrinė, išsivysčiusi jau DKA gydymo metu. Tirta hipokalemijos, hipoglikemijos, natrio bikarbonato skyrimo ir insulino nutraukimo, išliekant ketonurijai, sąsaja su gydymo ITS trukme.

Statistiniams skaičiavimams naudota SPSS 23.0 paketo versija. Statistinei duomenų analizei taikytas χ^2 požymių priklausomybės testas. Student's *t* kriterijus vidurkių statistiniams skirtumams nustatyti bei procentiniai dažniai. Atliktas duomenų skaitinių charakteristikų skaičiavimas. Požymiai vertinti kaip statistiškai reikšmingi, kai $p < 0,05$.

Tyrimo rezultatai

Tyrimo apimtis – 120 DKA sergančių pacientų, iš jų 67(56 %) moterys ($p > 0,05$). Pacientų amžius 18-92 ($44,9 \pm 19,3$) metai. Diagnozuotas 1 tipo CD 81(68 %) atvejų ($p < 0,05$). CD (1 tipo) pirmą kartą diagnozuotas jau išsivysčius DKA 13(11 %) pacientų.

Nustatytos DKA priežastys: lėtinis piktnaudžiavimas alkoholiu 35(29 %), ūminė infekcija 34 (28 %) atvejų (dažniau pneumonija 16/34 (47 %), šlapimo takų infekcija bei sepsis), insulino vartojimo sutrikimai 33 (28 %), sunkios gretutinės ūminės ligos 6(5 %), neaiškios priežastys 12 (10 %) atvejų.

Hipokalemija DKA atveju ITS diagnozuota 64(53 %) pacientams, kai kalio koncentracija serume 2,1-3,4 ($3,1 \pm 0,3$) mmol/l. Nepradėjus DKA gydymo, 38 (32 %) pacientai atvyko su išsivysčiusia pirmine hipokalemija, o kitiems 82(68%) pacientams kalemija vertinta kaip normo- ar hiperkalemija. Neatsižvelgus į pH reikšmę ($\text{pH} 6,8 - 7,3$ ($7,0 \pm 0,1$)), 49/82 (60 %), pacientams kalemija ($3,5 - 7,1$ ($5,1 \pm 0,9$) mmol/l) pagal skaitinę reikšmę buvo klaidingai

interpretuota kaip pseudo normo- ar hiperkalemija, todėl netaikant korekcijos kalio papildymu, 26 (22 %) išsivystė antrinė hipokalemija (1 pav.).

Skiriant insulino terapiją, hipoglikemija diagnozuota 22 (18 %) atvejais, gliukozės koncentracija kraujo serume $1,2 - 3,3$ ($2,5 \pm 0,7$) mmol/l. Esant hipoglikemijai ar normoglikemijai, 39(33 %) atvejais insulino skyrimas tebesitęsiančios ketoacidozės kontrolei nutrauktas klaidingai, nes hipoglikemijos kontrolę užtikrino gliukozės intraveninių tirpalų skyrimas, o ketonurijos, kaip ketoacidozės, koreguojamos tik insulinu, išraiška išliko.

Simptominiams ketoacidozės gydymui pirmąją gydymo parą 4,2 proc. natrio bikarbonato i/v tirpalai skirti 33(28 %) atvejais, kai pH $6,8 - 7,2$ ($6,9 \pm 0,1$), HCO_3^- $1,1 - 11,5$ ($4,8 \pm 3,3$) mmol/l. Dėl to bikarbonatinis buferis padidėjo nuo $4,8 \pm 3,3$ iki $7,9 \pm 3,1$, ($p < 0,05$), kraujo serumo pH padidėjo nuo $6,9 \pm 0,1$ iki $7,1 \pm 0,1$, ($p < 0,05$), tačiau ketoacidozė išliko visais atvejais (100 %).

Bendra DKA gydymo ITS trukmė $9 - 163$ ($45,1 \pm 34,2$) val.: dėl infekcijos $19 - 163$ ($61,7 \pm 41,0$), neinfekcinių priežasčių $9 - 97$ ($31,6 \pm 19,4$) val. ($p < 0,05$). DKA gydymo ITS trukmės sąsaja su metabolinėms gydymo komplikacijoms: hipokalemija vs normo- ir hiperkalemija atitinkamai $52,9 \pm 29,7$ vs $32,8 \pm 18,6$ val. ($p < 0,05$), hipoglikemija vs normo- ir hiperglikemija atitinkamai $63,2 \pm 38,5$ vs $38,9 \pm 21,2$ val. ($p < 0,05$). Gydymo ITS trukmės sąsaja su insulino nutraukimu dėl normo- ar hipoglikemijos (išliekant acidozei ir ketonurijai), lyginant su pacientais, kuriems insulinas nebuvo nutrauktas (išliekant acidozei ir ketonurijai): $56,5 \pm 30,7$ vs $37,0 \pm 22,5$ val. ($p < 0,05$). Gydymo ITS trukmės sąsaja su i/v natrio bikarbonato tirpalų vartojimu simptominei acidozės korekcijai DKA atveju, lyginant su jų nevartojimu $55,2 \pm 27,5$ vs $39,1 \pm 25,6$ val. ($p < 0,05$).

Diskusija

DKA gydymo taktikos pasirinkimas, nors gali atrodyti nesudėtinga klinicisto užduotis, yra diskusinis, nes neatsižvelgus į esminius patogenetinius ir klinikinius aspektus, galimos nepageidaujamos pasekmės. Hipokalemija ir hipoglikemija įvairiose kritinėse būklėse potencialiai siejamos su mirštamumu ir gali ilginti gydymo trukmę. Šių DKA gydymo komplikacijų dažna priežastis – pasirinktas neracionalus gydymo būdas, todėl šiame straipsnyje aptartos dažniausios DKA komplikacijos: hipokalemija ir hipoglikemija, stebėtos įvairiuose kituose tyrimuose, jų pasekmės ir palyginimas su mūsų duomenimis. Be to, nustatėme ir kitas gydymo komplikacijas bei jų sąsają su ilgesne gydymo ITS trukme.

DKA dažniausiai išsivysto sergant 1 tipo CD, tačiau daugėja atvejų, kai ji manifestuoja ir kaip 2 tipo CD dekomensacijos išraiška. Mūsų tyrimo duomenys patvirtina

kitų autorių paskelbtuosius, kad DKA dažniausiai nustatoma sergantiems 1 tipo CD [8-10]. Tik Tailande atliktame DKA kaip CD dekomensacijos tyrime, pacientai dažniau sirgo 2 nei 1 tipo CD [11].

Daugelio autorių atliktų tyrimų duomenimis, nustatytos dažniausios DKA priežastys – CD gydymo režimo pažeidimas (antidiabetinių medikamentų vartojimo nutraukimas), infekcija, sunkios ūminės ligos, piktnaudžiavimas alkoholiu [7,10-14]. M. Kakusa ir kt. (2016) tyrimo duomenimis, dažniausios DKA išsivystymo priežastys buvo antidiabetinių medikamentų vartojimo režimo pažeidimas 42,5 proc. ir infekcija 22,5 proc., dažniausiai šlapimo ir kvėpavimo takų. Šie rezultatai atitinka mūsų tyrimo rezultatus, išskyrus mūsų tyrime nustatytą vyraujančią piktnaudžiavimą alkoholiu [7]. F. Qari (2015) nustatė, kad insulino vartojimo režimo pažeidimas (dozių vartojimo praleidimas) 86,6 proc. bei ūminė infekcija (sepsis) 38,3 proc. – dažniausi DKA predisponavę veiksniai [12]. B. Galm ir kt. (2019) tyrimo duomenimis, sergant cukralige 35 proc. atvejų DKA išsivystė dėl CD gydymo režimo pažeidimų (visiškas antidiabetinių medikamentų nevartojimas), 33 proc. – infekcija, 19 proc. alkoholio ar narkotikų vartojimas [10]. E. Azoulay ir kt. (2001) paskelbė, kad viena dažniausių DKA išsivystymo priežasčių yra ūminė infekcija (41,5 %) ir insulino vartojimo sutrikimai (24,3 %), retesnės priežastys – ūminis miokardo infarktas (5,7 %), piktnaudžiavimas alkoholiu (1,6 %) [13]. L. Randall ir kt. (2011) tyrimo duomenimis, 39 proc. visų DKA atvejų yra siejama su narkotikų, 33 proc. su alkoholio vartojimu, 16 proc. su reguliariu gydymo režimo pažeidimu, kai tiriamieji priklausė socialinės rizikos grupei (benamiai, dažni įkalinimo įstaigų klientai) [14]. Mūsų tyrime dažniausiai (29 % atvejų) DKA sukėlė piktnaudžiavimas alkoholiu. Tai buvo dažniau pasitaikantis veiksnys, nei daugelyje kitų publikacijų, kuriose dažnesnė priežastis buvo insulino vartojimo sutrikimai ar infekcija. Atvirkščiai, ūminė infekcija

1 pav. Pirminė ir antrinė hipokalemija diabetinės ketoacidozės atveju

mūsų tyrime, priešingai nei kitų tyrėjų, kaip DKA priežastis nustatyta rečiau, nors ir išlieka tarp vyraujančių predisponuojančių veiksnių. Daugelis tyrėjų nustatė didesnę insulino vartojimo pažeidimų dažnį, nei mūsų tyrime.

W. Crasto ir kt. (2015) tyrime, remiantis DKA gydymo vidinio audito analize ir Jungtinės Karalystės diabeto draugijos DKA gydymo gairėmis, nustatyta, kad DKA gydymo metu dažniausios jatrogeninės komplikacijos – hipokalemija išsivystė 46 proc., o hipoglikemija 40 proc. pacientų [15]. Analogiškai ir K. Dhatrija ir kt. (2015) Jungtinėje Karalystėje atliktame DKA gydymo ypatumų tyrime, kuriame dalyvavo 72 ligoninės: hipokalemija išsivystė daugiau nei pusei, o hipoglikemija – trečdaliui sergančiųjų DKA [16]. Y. Thewjitcharoen ir kt. (2019) atliktame 14 metų laikotarpio tyrime Tailande nustatyta, kad gydant sergančiuosius DKA, hipokalemijos (27 %) išsivystymo dažnis yra dvigubai didesnis, nei hipoglikemijos (13 %), kurios dažnis net 3 kartus mažesnis, negu nustatytas kitose britų studijose [11]. Vis dėlto hipoglikemija dar rečiau nei kituose tyrimuose nustatyta B. Galm ir kt. (2019) trijų Kanados ligoninių tyrime: hipokalemija (42 %) buvo dažnesnė gydymo komplikacija, nei hipoglikemija (6 %) [10]. Labai panašius į mūsų radinius nustatė F. Pasquel ir kt. (2019), dviejose JAV universitetinėse ligoninėse analizavę sergančiųjų DKA gydymo sukeltas komplikacijas: hipokalemija – 54 proc., hipoglikemija – 16 proc. DKA atveju [17].

Mūsų atliktame tyrime, kaip ir daugelyje kitų publikacijų, hipokalemija kaip DKA gydymo komplikacija diagnozuota daugiau nei pusei pacientų. Visos minėtos studijos parodo, kad hipokalemija yra pati dažniausia DKA gydymo komplikacija, todėl norint reikšmingai mažinti jos išsivystymą, svarbu kuo anksčiau identifikuoti jos atsiradimą skatinančias priežastis. 1990 m. mokslinėje literatūroje paskelbti duomenys, kad sumažėjus kraujo pH reikšmei 0,1, kalemija didėja apie 0,4 mmol/l, todėl kalio koncentracijos interpretavimas atsižvelgiant į kraujo pH reikšmę yra būtinas, siekiant teisingai ir anksti diagnozuoti sutrikimą, nedelsiant pradėti kalio papildymą, tuo efektyviai mažinant hipokalemijos išsivystymo dažnį [18]. Mūsų tyrime nagrinėdami hipokalemijos išsivystymo priežastis nustatėme, kad kalio papildymas neskirtas ar pavėluotas neatsižvelgus į kraujo pH vertę, dėl to kalio koncentracija įvertinta klaidingai. Neatsižvelgus į pH reikšmę, daugiau kaip pusei pacientų hipokalemija klaidingai interpretuota kaip normo- ar hiperkalemija, korekcija ankstyvu kalio papildymu netaikyta, todėl beveik pusei iš jų išsivystė hipokalemija. Kadangi publikuotų klinikinių tyrimų, o kartu ir duomenų apie kalio koncentracijos priklausomybę nuo pH vertės DKA gydymo metu stokojama, todėl skatiname klinikus ir mokslininkus vykdyti stebėseną šiuo aspektu, optimizuojant DKA pacientų gydymą.

Mūsų tyrimo duomenimis, hipoglikemija išsivystė penktadaliui DKA atvejų, ir tai yra retesnė pavojinga komplikacija, nei skelbta kitose publikacijose [15,16]. Tai patvirtintų tinkamą gliukemijos stebėseną bei kontrolę tiriamajame padalinyje. Vis dėlto trečdaliui pacientų hipoglikemijos klaidingai bandyta išvengti visai nutraukiant insuliną, nustačius hipoar normoglikemiją, išliekant ketoacidozei ir ketonurijai, tik intensyvinant gliukozės tirpalų skyrimą dėl normoglikemijos. Tokiu atveju, kai ryškus insulino deficitas sukelia DKA, o jo skyrimas nutraukiamas, ketoacidozė užsitęsia, ilgėja gydymo trukmė ITS, didėjant hospitalinės infekcijos rizikai, kuriai tiriamieji ypač jautrūs dėl imunosupresijos. Tikslinga dar labiau optimizuoti DKA gydymą, vengiant patofiziologiškai nepagrįsto, todėl klaidingo insulino nutraukimo dėl hipoglikemijos, jei esti ketonurija; pakaktų mažinti insulino dozę ir intensyvinti gliukozės tirpalų infuziją. Insulino nutraukimo taktika, esant DKA, parodė blogesnę gydymo baigtį – padidėjusią gydymo ITS trukmę. Deja, publikuotų duomenų apie insulino vartojimo sustabdymą DKA metu išliekant ketonurijai ir įtaką gydymo trukmei nepakanka. Mūsų tyrimo duomenimis, sprendžiant apie insulino tęsimo būtinumą hipo- ir normoglikemijos atveju išliekant ketonurijai, būtina nedelsiant skirti adekvatus kiekius intraveninių gliukozės tirpalų, ir, jei reikia, hipoglikemijos prevencijai mažinti, bet ne nutraukti insulino dozę, kad nepailgėtų ketonurijos gydymo ITS trukmė ir būtų pasiekta optimali DKA gydymo baigtis.

Mūsų duomenimis, hipokalemija ir hipoglikemija, išsivysčiusios DKA metu kaip gyvybei grėsmingos komplikacijos, ilgino gydymo ITS trukmę. Analogiškos išvados pateiktos ir J. Krinsley (2011) bei K. Nirantharakumar (2012) studijose. Tyrėjai nustatė, kad tiek sergant CD, tiek ir kitam pacientų kontingentui išsivysčiusi hipoglikemija ne tik statistiškai reikšmingai ilgino gydymo ITS trukmę, bet buvo susijusi su padidėjusio mirštamumo rizika ITS [19-21].

Siekiame atkreipti praktikos gydytojų dėmesį gydant DKA į simptominių natrio bikarbonato vartojimą ir jo pasekmes. DKA gydymo metu natrio bikarbonato tirpalų vartojimas pasaulyje vertinamas kontroversiškai, įrodymų apie šio tirpalo naudą DKA gydymui, neatsižvelgiant į specifinę patogenezę, stokojama, tad jie vis dar vartojami klinikinėje praktikoje [5]. Jau ir anksčiau tyrėjai domėjosi šio gydymo įtaka. A. Viallon ir kt. (1999) atliktoje retrospektyvinėje studijoje nustatė, kad sergantiesiems DKA pacientams natrio bikarbonato skyrimas neišsprendžia acidozės bei ketonemijos statistiškai reikšmingai greičiau [22]. Vėlesnio K. Latif ir kt. (2002) tyrimo duomenimis, natrio bikarbonato tirpalų vartojimas įtakos greitesniam DKA išgydymui neturėjo [23]. O. Guneyssel ir kt. (2008) pristatė klinikinį atvejį apie natrio bikarbonato tirpalo skyrimo neefektyvumą DKA gydymo

metu [24]. B. Duhon ir kt. (2013) atliktoje retrospektyvinėje studijoje ištyrė 86 DKA atvejus, kai $\text{pH} < 7,0$, iš kurių pusei skirti i/v natrio bikarbonato tirpalai, ir įrodė jų neefektyvumą bei nustatė šių pacientų ilgesnį gydymo ITS trukmę su ribiniu statistiniu patikimumu [25]. Mūsų tyrimo duomenimis, analizuojant jau didesnes nei minėtame tyrime tiriamųjų imtis, patvirtinome radinius jau su statistiniu patikimumu: natrio bikarbonato tirpalas, nepaisant bikarbonatų buferio papildymo, ne tik nekoregavo gydymo objekto – ketoacidozės ir ketonurijos, bet ir statistiškai didino pacientų gydymo ITS trukmę. Natrio bikarbonato tirpalai akivaizdžiai būtų neveiksūs tiek patogenezei, tiek ir klinikinio atsako atžvilgiu. Jie visais atvejais buvo skirti esant stabiliai hemodinamikai, nors pagrindinė indikacija galėtų būti hemodinamikos nestabilumas, jei acidozė sukeltų vazopresoriams atsparią vazodilataciją. S.Green ir kt. (1998) DKA vaikų populiacijoje tyrimo metu nustatyta, kad simptominiams gydymui skyrus natrio bikarbonatą, statistiškai reikšmingai didėjo gydymo ITS trukmė [26].

Visos šios studijos įtikinamai parodo, kad simptominis natrio bikarbonato tirpalų skyrimas kaip DKA gydymo metodas – neefektyvus, nors simptomiškai galėtų mažinti acidozę (pH) ir didinti buferinį rezervą, esant DKA būdingai patogenezei yra ne tik neracionalus, nepagrįstas ir todėl neefektyvus, bet gali provokuoti gyvybei pavojingas būkles – su paskatinta hipokalemija siejamus ūminius širdies ritmo sutrikimus, likvoro paradoksinę acidozę ir smegenų edemą, didinti gydymo ITS trukmę, su ja tiesiogiai siejamą hospitalinės infekcijos riziką bei gydymo kaštus.

Praktinės rekomendacijos

Dažniausiai pirmojo tipo CD reikalauja padidinto budrumo dėl jo dekomensacijos (diabetinės ketoacidozės!). DKA gydymo trukmę ITS didinanti hipokalemija, hipoglikemija, gydymas natrio bikarbonato tirpalais ir pernelyg ankstyvas insulino vartojimo nutraukimas yra ir turėtų būti išvengti. Gydant DKA, hipoglikemijos atveju ar jos prevencijai reikėtų mažinti insulino dozę, o ne visiškai sustabdyti jo vartojimą, nes kito būdo kontroliuoti DKA nėra būtent dėl insulino deficito, o hipoglikemijos korekcijai ir prevencijai padidinti i/v gliukozės tirpalų. Kalemijos realiam įvertinimui būtinai naudoti sąsają su kraujo pH ir anksti skirti kalio papildymą. Nevartoti natrio bikarbonato DKA gydymui, nes ši acidozė kyla tik dėl insulino deficito. Galima išvengti pernelyg ilgą DKA gydymo ITS trukmę, gydymo eigoje išvengiant hipoglikemijos, hipokalemijos, insulino pernelyg ankstyvo nutraukimo ir nepagrįsto natrio bikarbonato skyrimo.

Išvados

1. Dažniausiai diabetinę ketoacidozę sukėlė 1 tipo cukrinis diabetas. Iki tol nediagnozuotas cukrinis diabetas pasireiškė ketoacidoze dešimtadaliui tirtųjų.

2. Lėtinis piktnaudžiavimas alkoholiu, ūminė infekcija bei insulino dozavimo pažeidimas dažniausiai predisponavo diabetinę ketoacidozę.

3. Gydant diabetinę ketoacidozę, daugiau kaip pusei pacientų diagnozuota hipokalemija: trečdaliui nustatyta pirminė hipokalemija, kitiems – realiatyvi normo- ar hiperkalemija, kuomet neskyrus kalio papildymo ketvirtadaliui pacientų išsivystė antrinė hipokalemija.

4. Insulino terapijos metu hipoglikemija išsivystė penktadaliui pacientų. Trečdaliui pacientų insulino skyrimas intensyvinant gliukozės tirpalų vartojimą, dėl hipoglikemijos ir normoglikemijos nutrauktas klaidingai, nes išlieka ketonurija.

5. Natrio bikarbonato tirpalų vartojimas didino bikarbonatinio buferio koncentraciją, tačiau ketoacidozei ir ketonurijai įtakos neturėjo.

6. Diabetinės ketoacidozės gydymo intensyviosios terapijos skyriuje trukmę dvigubai ilgino infekcinės komplikacijos, hipokalemija, hipoglikemija, nepagrįstas natrio bikarbonato skyrimas bei insulino nutraukimas dėl hipo- ar normoglikemijos, kol išlieka ketonurija.

Literatūra

1. Kamel S, Schreiber M, Carlotti A, Halperin ML. Approach to the treatment of diabetic ketoacidosis. *American Journal of Kidney Diseases* 2016;68(6):967-72.
<https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.05.034>
2. Lee MH, Calder GL, Santamaria JD, MacIsaac RJ. Diabetic ketoacidosis in adult patients: an audit of factors influencing time to normalisation of metabolic parameters. *Internal Medicine* 2018;48:529-34.
<https://doi.org/10.1111/imj.13735>
3. Gosmanov AR, Gomanova EO, Dillard-Cannon E. Management of adult diabetic ketoacidosis. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy* 2014;7:255-64.
<https://doi.org/10.2147/DMSO.S50516>
4. Patel MP, Ahmed A, Gunapalan T, Hesselbacher S. Use of sodium bicarbonate and blood gas monitoring in diabetic ketoacidosis: a review. *World Journal of Diabetes* 2018;9(11):199-205.
<https://doi.org/10.4239/wjd.v9.i11.199>
5. Kamel S, Halperin L. Acid-base problems in diabetic ketoacidosis. *The New England Journal of Medicine* 2015;372(6):546-54.
<https://doi.org/10.1056/NEJMra1207788>
6. Westerberg DP. Diabetic ketoacidosis: evaluation and treatment. *American Family Physician* 2013;87(5):337-46.

7. Kakusa M, Kamanga B, Ngalamika O, Nyirenda S. Comatose and noncomatose adult diabetic ketoacidosis patients at the University Teaching Hospital, Zambia: clinical profiles, risk factors, and mortality outcomes. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism* 2016;20(2):199-205.
<https://doi.org/10.4103/2230-8210.176358>
8. Azevedo, LCP, Choi H, Simmonds K, Davidow J, Bagshaw SM. Incidence and long-term outcomes of critically ill adult patients with moderate-to-severe diabetic ketoacidosis: retrospective matched cohort study. *Journal of Critical Care* 2017;29(6):971-4.
<https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2014.07.034>
9. Balmier A, Dib F, Serret-Larmande A, De Montmollin E, Pouyet V, Sztymf B, Megarbane B, Thiagarajah A, Dreyfuss D, Ricard JD, Roux D. Initial management of diabetic ketoacidosis and prognosis according to diabetes type: a French multicentre observational retrospective study. *Annals of Intensive Care* 2019;91(9):1-8.
<https://doi.org/10.1186/s13613-019-0567-y>
10. Galm BP, Bagshaw SM, Senior PA. Acute management of diabetic ketoacidosis in adults at 3 teaching hospitals in Canada: a multicentre, retrospective cohort study. *Canadian Journal of Diabetes* 2019;43 (5):309-15.
<https://doi.org/10.1016/j.cjcd.2018.11.003>
11. Thewjitcharoen Y, Plianpan P, Chotjirat A, Nakasatien S, Chotwanvirat P, Wanothayaroj E, Krittiyawong S, Himathongkam T. Clinical characteristics and outcomes of care in adult patients with diabetic ketoacidosis: a retrospective study from a tertiary diabetes center in Thailand. *Journal of Clinical and Translational Endocrinology* 2019;16:1-5.
<https://doi.org/10.1016/j.jcte.2019.100188>
12. Qari F. Clinical characteristics of patients with diabetic ketoacidosis at the Intensive Care Unit of a University Hospital. *Pakistan Journal of Medical Sciences* 2015;31(6):1463-66.
<https://doi.org/10.12669/pjms.316.7550>
13. Azoulay E, Chevret S, Didier J, Barboteu M, Bornstain C, Darmon M, Le Gall JR, Vexiau P, Schlemmer B. Infection as a trigger of diabetic ketoacidosis in intensive care-unit patients. *Clinical Infectious Diseases* 2001;32(1):30-5.
<https://doi.org/10.1086/317554>
14. Randall L, Begovic J, Hudson M, Smiley D, Peng L, Pitre N, Umpierrez D, Umpierrez G. Recurrent diabetic ketoacidosis in inner-city minority patients: behavioral, socioeconomic, and psychosocial factors. *Diabetes Care* 2011;34(9):1891-6.
<https://doi.org/10.2337/dc11-0701>
15. Crasto W, Htike ZZ, Turner L, Higgins K. Management of diabetic ketoacidosis following implementation of the JBDS guidelines: where are we and where should we go? *British Journal of Diabetes and Vascular Disease* 2015;15 (1):11-16.
<https://doi.org/10.15277/bjdv.2014.040>
16. Dhatariya KK, Nunney I, Higgins K, Sampson MJ, Iceton G. National survey of the management of diabetic ketoacidosis (DKA) in the UK in 2014. *Diabetic Medicine* 2016;33 (2):252-60.
<https://doi.org/10.1111/dme.12875>
17. Pasquel FJ, Tsegka K, Wang H, Cardona S, Galindo RJ, Fayfman M, Davis G, Vellanki P, Migdal A, Gujral U, Narayan KMV, Umpierrez GE. Clinical outcomes in patients with isolated or combined diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic state: a retrospective, hospital-based cohort study. *Diabetes Care* 2019;43(2):349-57.
<https://doi.org/10.2337/dc19-1168>
18. Uribarri J, Oh MS, Carrol HJ. Hyperkalemia in diabetes mellitus. *Diabetes Complications* 1990;4(1):3-7.
[https://doi.org/10.1016/0891-6632\(90\)90057-C](https://doi.org/10.1016/0891-6632(90)90057-C)
19. Nirantharakumar K, Marshall T, Kennedy A, Narendran P. Hypoglycaemia is associated with increased length of stay and mortality in people with diabetes who are hospitalized. *Diabetic Medicine* 2012;29(12):445-8.
<https://doi.org/10.1111/dme.12002>
20. Krinsley J, Schultz MJ, Spronk PE, van Braam Houckgeest F, van der Sluijs JP, Mélot C, Preiser JC. Mild hypoglycemia is strongly associated with increased intensive care unit length of stay. *Annals of Intensive Care* 2011;49(1):1-9.
<https://doi.org/10.1186/2110-5820-1-49>
21. Krinsley JS, Schultz MJ, Spronk PE, Harmsen RE, van Braam Houckgeest F, van der Sluijs JP, Mélot C, Preiser JC. Mild hypoglycemia is independently associated with increased mortality in the critically ill. *Critical Care* 2011;15(4):1-10.
<https://doi.org/10.1186/cc10322>
22. Viallon A, Zeni F, Lafond P, Venet C, Tardy B, Page Y, Bertrand JC. Does bicarbonate therapy improve the management of severe diabetic ketoacidosis? *Critical Care Medicine* 1999;27(12):2690-3.
<https://doi.org/10.1097/00003246-199912000-00014>
23. Latif KA, Freire AX, Kitabchi AE, Umpierrez GE, Qureshi N. The use of alkali therapy in severe diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care* 2002;25(11):2113-4.
<https://doi.org/10.2337/diacare.25.11.2113>
24. Guneyel O, Guralp I, Onur O. Bicarbonate therapy in diabetic ketoacidosis. *Bratislavske Lekarske Listy* 2008;109(10):453-4.
25. Duhon B, Attridge RL, Franco-Martinez AC, Maxwell PR, Hughes DW. Intravenous sodium bicarbonate therapy in severely acidotic diabetic ketoacidosis. *Annals of Pharmacotherapy* 2013;47(7-8):970-5.
<https://doi.org/10.1345/aph.1S014>
26. Green SM, Rothrock SG, Ho JD, Gallant RD, Borger R, Thomas TL, Zimmerman GJ. Failure of adjunctive bicarbonate to improve outcome in severe pediatric diabetic ketoacidosis. *Annals of Emergency Medicine* 1998;31(1):41-8.
[https://doi.org/10.1016/S0196-0644\(98\)70279-3](https://doi.org/10.1016/S0196-0644(98)70279-3)

ASPECTS OF TREATMENTS AND OUTCOMES OF DIABETIC KETOACIDOSIS

**D. Adukauskienė, L. Jokūbonienė, E. Kazėnaitė,
E. Mašanauskienė, A. Gečionienė**

Keywords: diabetic ketoacidosis, diabetes mellitus, hypokalemia, hypoglycaemia, sodium bicarbonate.

Summary

Objective: Aim of study was to assess the origin of diabetic ketoacidosis (DKA), estimate the rate of DKA treatment complications, etiology, relate them with length of stay (LOS) in intensive care ICU and on the basis of the study data give opportunities for doctors to optimize of DKA treatment tactics and options.

Methods: Analysis of retrospective cohort study data of 120 patients (pt) treated for DKA at ICU at 6 yr period has been carried out. DKA treatment complications, use of sodium bicarbonate for ketoacidosis and their association with LOS in ICU were analysed. SPSS 23.0 was used for statistic calculations. Traits evaluated as significant at $p < 0.05$.

Results: DKA was caused by alcohol abuse in 29 %, infection – 28%, incorrect insulin dosage - 28%, severe comorbidity – 5% and unidentified causes in 10% of pt. During DKA treatment hypokalemia was recorded in 53 %, LOS in ICU was 52.9 ± 29.7 vs 32.8 ± 18.6 h, $p < 0.05$. Insulin use has caused hypoglycaemia in

18 %, LOS in ICU 63.2 ± 38.5 vs 38.9 ± 21.2 h, $p < 0.05$. Insulin use was interrupted in case of normo - and hypoglycaemia with still persisting ketoacidosis in 33 %, LOS in ICU was 56.5 ± 30.7 vs 37.0 ± 22.5 h, $p < 0.05$. Sodium bicarbonate has been given for symptomatic treatment of ketoacidosis during first day of DKA in 28 % with stable hemodynamic, 55.2 ± 27.5 vs 39.1 ± 25.6 h, $p < 0.05$. Total duration of treatment in the ICU was 9 - 163 h (45.1 ± 34.2 h): due to infection was 19 – 163h (61.7 ± 41 h), non-infection causes 9 – 97 h (31.6 ± 19.4 h), $p < 0.05$.

Conclusions: Diabetic ketoacidosis was predisposed mostly by alcohol abuse, infection and incorrect insulin dosage. Hypokalemia, hypoglycemia, precocious interruption of insulin use were recorded as complications of diabetic ketoacidosis treatment which have prolonged length of stay in Intensive Care Unit as well as a symptomatic treatment of ketoacidosis with sodium bicarbonate. The length of stay in ICU it was found to be twice longer also in case of infection as a cause of diabetic ketoacidosis.

Correspondence to: laurajzkt@gmail.com

Gauta 2021-04-01