

DIABETINĖ KETOACIDOZĖ: EPIDEMIOLOGIJA, KLINIKA IR GYDYMO PRINCIPAI

Martynas Judickas

Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninė, Kauno klinikos, Vaikų ligų klinika

Raktažodžiai: diabetinė ketoacidozė, cukrinis diabetas, skysčių terapija, insulino terapija.

Santrauka

Diabetinė ketoacidozė (DKA) yra dažniausia pacientų, kuriems patvirtintas cukrinis diabetas (CD), ūminė hiperglikeminė būklė ir mirties priežastis. DKA dažniau nustatoma žmonėms, sergantiems I tipo CD, nors trečdalį diabetinės ketoacidozės atvejų sudaro pacientai, kuriems patvirtintas II tipo cukrinis diabetas. Nepaisant stebimo ženkliaus DKA atvejų sumažėjimo, ši patologija vis dar išlieka opi problema besivystančiose šalyse. Pacientų švietimas, jų paruošimas savarankiškai naudotis insulino terapijos gairėmis ir prieinama adekvati medicininė pagalba gali padėti reikšmingai sumažinti DKA epizodų dažnį ateityje. Šioje literatūros analizėje apžvelgiamas DKA aktualumas, paplitimas, diagnostikos, gydymo ir prevencijos gairės.

Įvadas

Diabetinė ketoacidozė – tai ūmi prastai kontroliuojamo cukrinio diabeto komplikacija, susijusi su didesniu sergamumu ir mirštamumu. Nepriklausomai nuo DKA diagnostikos ir gydymo pažangos, ši patologija išlieka dažna vaikų bei suaugusiųjų hospitalizavimo ir mirštamumo priežastimi, ypač ekonomiškai silpnesnėse valstybėse. Dažniausi rodikliai, susiję su didesne DKA hospitalizavimo rizika, yra prasta glikemijos kontrolė, žema socioekonominė padėtis, psichiatrinė patologija ir moteriškoji lytis [1]. Remiantis dabartiniais duomenimis, sergančiųjų DKA mirštamumas išsivysčiusiose šalyse svyruoja nuo < 1 proc. (vaikai) iki 2,6 proc. (suaugusieji) [2-3]. Vis dėlto, tyrimai, atlikti ekonomiškai silpnesnėse valstybėse, rodo aukštą mirštamumą nuo DKA, kuris siekia 10-30 proc. hospitalizuotų pacientų [4-5].

Tyrimo tikslas – apžvelgti diabetinės ketoacidozės aktualumą, paplitimą, diagnostikos, gydymo ir prevencijos gaires.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Mokslinės literatūros paieška atlikta naudojantis PubMed, UpToDate, ScienceDirect ir kitomis duomenų bazėmis. Li-

teratūros apžvalgoje naudoti viso teksto straipsniai, kurių pavadinimai, raktažodžiai ar santrauka atitiko apžvalgos tikslą. Peržiūrėta daugiau nei 100 straipsnių, iš kurių 25 atrinkti analizei ir išanalizuoti. Šioje publikacijoje pateikiami apibendrinti literatūriniai šaltinių turinio analizės rezultatai.

Tyrimo rezultatai ir jų aptarimas

Diabetinės ketoacidozės epidemiologija. Remiantis epidemiologiniais tyrimais, DKA nustatymo dažnis esant pirmam I tipo CD epizodui, varijuoja tarp skirtingų šalių [2]. Tyrimai Danijoje, Vokietijoje ir Kanadoje nustatė DKA ir naujai diagnozuoto I tipo CD dažnį, kuris siekia atitinkamai: 17,9, 35,2 ir 25,6 procento. Saudo Arabijoje tokių atvejų skaičius siekia net 80 procentų [2-4]. Remiantis dabartiniais duomenimis, DKA sukeliamas mirštamumas išsivysčiusiose šalyse svyruoja nuo < 1 proc. (vaikai) iki 2,6 proc. (suaugusieji) [4-5]. Ekonomiškai silpnesnėse valstybėse atlikti tyrimai rodo vis dar aukštą mirštamumą nuo DKA, kuris siekia 10-30 proc. hospitalizuotų pacientų [3].

Diagnostika. Anamnezė ir fizinis ištyrimas. DKA dažniausiai pasireiškia šiais klinikiniais požymiais, būdingais hiperglikeminei būklei: padažnėjęs šlapinimasis, polidipsija, bendras silpnumas ir svorio kritimas. Gastrointestinalinė simptomatika: pilvo skausmai, dispepsija ir vėmimas yra dažni, bet paprastai praeina, skyrus reikiamą gydymą [5]. Paminėtinos ir keletas būklių, kurios gali paskatinti DKA atsiradimą, tai infekcija, naujai diagnozuotas cukrinis diabetas, insulino terapijos plano nesilaikymas ar neadekvatus dozavimas, miokardo infarktas, insultas, ūminis pankreatitas, gliukokortikoidų vartojimas bei kitos ūminės būklės [5-6]. Atliekant fizinį paciento ištyrimą, svarbu įvertinti jo sąmonę bei skysčių homeostazę. Įprastai DKA pacientams būdingi dehidratacijos požymiai: tachikardija, hipotenzija, sumažėjęs odos turgoras ir sausa burnos gleivinė [6].

Laboratoriniai tyrimai. Pradiniai laboratoriniai tyrimai, kurie turėtų būti atlikti pacientui, įtariant DKA, yra bendras kraujo tyrimas, elektrolitų ir ketonų kraujyje nustatymas bei arterinių ar veninių dujų tyrimas. DKA būdinga hiperglikemija su randamais ketoniniais kūnais ir acidozė. Glikemija

paprastai siekia $> 13,9$ mmol/l. Nors glikemija DKA metu gali būti labai įvairi, glikemijos dydis nėra susijęs su DKA sunkumu [7]. Normali ar netgi sumažėjusi glikemija gali būti nustatyta iki 10 proc. pacientų, kuriems patvirtinama DKA. Tokia būklė vadinama euglikemine DKA [7-8]. Acidozė DKA metu paprastai pasireiškia kaip bikarbonatų sumažėjimas ≤ 18 mmol/l ir arterinio kraujo pH $\leq 7,30$ [9].

Gydymas. DKA – tai ūmi gyvybei grėsminga būklė, kuriai esant būtina laiku suteikti hospitalinį gydymą. Esminiai gydymo uždaviniai: sisteminės kraujotakos tūrio atkūrimas, elektrolitų disbalanso korekcija, hiperglikemijos gydymas, ją sukėlusio veiksnio nustatymas ir pašalinimas.

Infuzoterapija. Vidutinis paciento, sergančio DKA, dehidratacijos lygis siekia apie 100 ml/kg kūno masės [10]. Intraveninė (i/v) skysčių terapija išplečia intravaskulinį tūrį, pagerina inkstų perfuziją ir sumažina periferinį insulino rezistentiškumą. Dėl šių pokyčių koreguojasi ir glikemija serume [11-12]. Fiziologinis skystis (NaCl 0,9%) rekomenduojamas kaip pirmo pasirinkimo tirpalas, siekiant rehidratuoti DKA pacientus [13-15]. Pacientams, patiriantiems hipovolemiją, NaCl 0,9% tirpalas skiriamas 1-2 l/val. greičiu, kol būklė tampa stabili, o esant lengvai ar vidutinei hipovolemijai, infuzoterapijos greitis siekia 500 ml/val. 4 val., po to skiriant 250-500 ml/val., priklausomai nuo klinikinės situacijos [16-17]. Koregavus hipovolemiją, infuzoterapijos tirpalo rūšis pasirenkama priklausomai nuo Na koncentracijos kraujo serume [17]. Skysčių terapijos metu pasiekus glikemiją $\leq 11,1$ mmol/L, 5 proc. dekstrozės tirpalas turėtų būti pradėtas skirti kartu su 0,45 proc. natrio chlorido tirpalu, siekiant palaikyti serumo gliukozės koncentraciją tarp 8,3–11,1 mmol/L [12].

Insulino terapija. Tai kartinė DKA gydymo priemonė. Jos taikymas mažina hepatinę gliukozės produkciją, didina gliukozės sunaudojimą periferijoje, inhibuoja lipolizę, ketogenezę ir gliukagono sekreciją, todėl sumažėja serumo glikemija ir slopinamas ketoacidozės vystymasis [18]. Insulinas įprastai skiriamas intraveniškai, pradedant nuo 0,1 VV/kg boliuso, per vėlesnes 5 min. skiriant nuolatinę infuziją 0,1 VV/kg/valandą [19]. Vaikams insulino boliusas prieš intraveninę infuziją nerekomenduojamas, nes tai negerina klinikinės baigties, o gali išprovokuoti smegenų edemos išsivystymą [19-21]. Per pirmąją valandą skiriant insulino terapiją, plazmos gliukozės koncentraciją siekiama sumažinti 2,8–3,9 mmol/L ar 10 proc. nuo pradinės koncentracijos [21]. Glikemijai pasiekus koncentraciją $\leq 11,1$ mmol/L, insulino infuzija turi būti sumažinta iki 0,02–0,05 VV/kg/val. Kartu skiriama 5 proc. dekstrozės tirpalo ir infuzija tęsiama tol, kol ketoacidozė koreguojama, išvengiant hipoglikemijos [11]. Esant lengvai ar vidutinei DKA, vietoje i/v galima skirti insulino į paodį [22]. Šiuo atveju insulino terapija pradedama 0,2–0,3 VV/kg boliusu, po to 0,1–0,2 VV/kg kas 1–2 valandos.

Diabetinės ketoacidozės prevencija. Siekiant sumažinti paciento DKA epizodų skaičių ateityje, svarbiausia nustatyti DKA išprovokuojančias priežastis. Tyrimais patvirtinta pagrindinė recidyvų priežastis – insulino terapijos plano nesilaikymas [23-25]. Insulino trūkumas dažniausiai sietinas su menku paciento edukavimu, ribotu medicininės pagalbos prieinamumu, ekonominiu skurdu, paciento psichiniais bei valgymo sutrikimais [24-25]. Pacientų švietimas yra kritinė prevencijos sudedamoji dalis, galinti sumažinti DKA hospitalizacijų skaičių. Edukacinės programos turėtų apimti CD gydymo gaires, pabrėžti glikemijos ir ketonų stebėsenos namuose svarbą bei padėti atpažinti ankstyvuosius DKA simptomus [4,13,25].

Išvados

DKA yra svarbi sergančiųjų CD hospitalizavimo ir mirštamumo priežastis. Infekcijos ir paskirto gydymo plano nesilaikymas yra dažniausi veiksniai, sukeliantys DKA. Tinkamas šios patologijos gydymas apima: i/v infuzoterapiją, insulino terapiją, elektrolitų homeostazės atkūrimą, DKA sukėlusios priežasties nustatymą ir pašalinimą. Atidi paciento stebėseną, reguliariai atliekant klinikinius ir laboratorinius tyrimus, padeda užtikrinti geresnę CD ligos eigą bei klinikinę baigtį. DKA prevencija panaudojant struktūrizuotas edukacines programas, turėtų būti kiekvieno paciento gydymo plano dalis.

Literatūra

- Butalia S, Johnson JA, Ghali WA, Rabi DM. Clinical and sociodemographic factors associated with diabetic ketoacidosis hospitalization in adults with type 1 diabetes. *Diabet Med* 2013;30:567-73. <https://doi.org/10.1111/dme.12127>
- Gibb FW, Teoh WL, Graham J, Lockman KA. Risk of death following admission to a UK hospital with diabetic ketoacidosis. *Diabetologia* 2016;59:2082-7. <https://doi.org/10.1007/s00125-016-4034-0>
- Ndebele NFM, Naidoo M. The management of diabetic ketoacidosis at a rural regional hospital in KwaZulu Natal. *Afr J Prim Health Care Fam Med* 2018;10:e1-e6. <https://doi.org/10.4102/phcfm.v10i1.1612>
- Agarwal A, Yadav A, Gutch M, Consul S, Kumar S, Prakash V, et al. Prognostic factors in patients hospitalized with diabetic ketoacidosis. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2016;31:424-32. <https://doi.org/10.3803/EnM.2016.31.3.424>
- Große J, Hornstein H, Manuwald U, Kugler J, Glauche I, Rothe U. Incidence of diabetic ketoacidosis of new onset type 1 diabetes in children and adolescents in different countries correlates with human development index (HDI): an updated systematic review, meta analysis, and meta regression. *Horm Metab Res* 2018;50:209-22. <https://doi.org/10.1055/s-0044-102090>
- Fredheim S, Johannesen J, Johansen A, Lyngsøe L, Rida H, Andersen ML, et al. Danish Society for Diabetes in Childhood and Adolescence. Diabetic ketoacidosis at the onset of type 1

- diabetes is associated with future HbA1c levels. *Diabetologia* 2013;56:995-1003.
<https://doi.org/10.1007/s00125-013-2850-z>
7. Shaltout AA, Channanath AM, Thanaraj TA, Omar D, Abdulrasoul M, Zanaty N, et al. Ketoacidosis at first presentation of type 1 diabetes mellitus among children: a study from Kuwait. *Sci Rep* 2016;6:27519.
<https://doi.org/10.1038/srep27519>
 8. Manuwald U, Schoffer O, Hegewald J, Große J, Kugler J, Kapellen TM, et al. Ketoacidosis at onset of type 1 diabetes in children up to 14 years of age and the changes over a period of 18 years in Saxony, Eastern Germany: a population based register study. *PLoS One* 2019;14:e0218807.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0218807>
 9. Robinson ME, Li P, Rahme E, Simard M, Larocque I, Nakhla MM. Increasing prevalence of diabetic ketoacidosis at diabetes diagnosis among children in Quebec: a population based retrospective cohort study. *CMAJ Open* 2019;7:E300-5.
<https://doi.org/10.9778/cmajo.20190047>
 10. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1335-43.
<https://doi.org/10.2337/dc09-9032>
 11. Gibb FW, Teoh WL, Graham J, Lockman KA. Risk of death following admission to a UK hospital with diabetic ketoacidosis. *Diabetologia* 2016;59:2082-7.
<https://doi.org/10.1007/s00125-016-4034-0>
 12. Ndebele NFM, Naidoo M. The management of diabetic ketoacidosis at a rural regional hospital in KwaZulu Natal. *Afr J Prim Health Care Fam Med* 2018;10:e1-e6.
<https://doi.org/10.4102/phcfm.v10i1.1612>
 13. Agarwal A, Yadav A, Gutch M, Consul S, Kumar S, Prakash V, et al. Prognostic factors in patients hospitalized with diabetic ketoacidosis. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2016;31:424-32.
<https://doi.org/10.3803/EnM.2016.31.3.424>
 14. Fayfman M, Pasquel FJ, Umpierrez GE. Management of hyperglycemic crises: Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Med Clin North Am* 2017;101:587-606.
<https://doi.org/10.1016/j.mcna.2016.12.011>
 15. Modi A, Agrawal A, Morgan F. Euglycemic diabetic ketoacidosis: a review. *Curr Diabetes Rev* 2017;13:315-21.
<https://doi.org/10.2174/1573399812666160421121307>
 16. Nyenwe EA, Kitabchi AE. Evidence based management of hyperglycemic emergencies in diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2011;94:340-51.
<https://doi.org/10.1016/j.diabres.2011.09.012>
 17. Goguen J, Gilbert J. Hyperglycemic emergencies in adults. *Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee*. *Can J Diabetes* 2018;42:S109-14.
<https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2017.10.013>
 18. Savage MW, Dhataria KK, Kilvert A, Rayman G, Rees JA, Courtney CH, et al. Joint British Diabetes Societies guideline for the management of diabetic ketoacidosis. *Diabet Med* 2011;28:508-15.
<https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2011.03246.x>
 19. Wolfsdorf JJ, Glaser N, Agus M, Fritsch M, Hanas R, Rewers A, et al. *ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state*. *Pediatr Diabetes* 2018;19 Suppl 27:155-77.
<https://doi.org/10.1111/pedi.12701>
 20. *Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee*, Wherrett DK, Ho J, Huot C, Legault L, Nakhla M, et al. Type 1 diabetes in children and adolescents. *Can J Diabetes* 2018;42 Suppl 1:S234-46.
<https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2017.10.036>
 21. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Fisher JN, Murphy MB, Stentz FB. Thirty years of personal experience in hyperglycemic crises: diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1541-52.
<https://doi.org/10.1210/jc.2007-2577>
 22. Ersöz HO, Ukinc K, Köse M, Erem C, Gunduz A, Hacıhasanoğlu AB, et al. Subcutaneous lispro and intravenous regular insulin treatments are equally effective and safe for the treatment of mild and moderate diabetic ketoacidosis in adult patients. *Int J Clin Pract* 2006;60:429-33.
<https://doi.org/10.1111/j.1368-5031.2006.00786.x>
 23. Randall L, Begovic J, Hudson M, Smiley D, Peng L, Pitre N, et al. Recurrent diabetic ketoacidosis in inner city minority patients: behavioral, socioeconomic, and psychosocial factors. *Diabetes Care* 2011;34:1891-6.
<https://doi.org/10.2337/dc11-0701>
 24. Lohiya S, Kreisberg R, Lohiya V. Recurrent diabetic ketoacidosis in two community teaching hospitals. *Endocr Pract* 2013;19:829-33.
<https://doi.org/10.4158/EP13057.RA>
 25. Wagner DV, Stoekel ME, Tudor M, Harris MA. Treating the most vulnerable and costly in diabetes. *Curr Diab Rep* 2015;15:606.
<https://doi.org/10.1007/s11892-015-0606-5>

DIABETIC KETOACIDOSIS: EPIDEMIOLOGY, CLINICAL PRESENTATION AND TREATMENT GUIDELINES

M. Judickas

Keywords: diabetic ketoacidosis, diabetes mellitus, fluid therapy, insulin therapy.

Summary

Diabetic ketoacidosis (DKA) is the major hyperglycemic emergency that causes a great risk for death in patients with diagnosed diabetes mellitus. Frequently DKA occurs among patients with type 1 diabetes, yet around a third of the cases exists among those with second type diabetes. Despite that mortality rates from DKA have lowered in general, this pathology remains a huge problem in many developing countries. Educational programmes directed to insulin therapies and self-care guidelines along with improved access to medical professionals may help to reduce DKA cases in the near future. With this article we will overview DKA prevalence, diagnostic guidelines, treatment and prevention methods.

Correspondence to: martynas.judickas@gmail.com