

Laboratorinė medicina.
2018, t. 20, Nr. 2(78), p. 146–153.

Diabetinė ketoacidozinė koma. Klinikinio atvejo analizė ir literatūros apžvalga

Diana Maldžiūtė¹
Saulius Vosylus²

Santrauka

Įvadas. Diabetinė ketoacidozė (DKA) – viena pavojingiausių cukrinio diabeto (CD) ūminių komplikacijų, kuriai būdinga hiperglikemija, ketonemija ir metabolinė acidozė esant padidėjusiam anijoniniam skirtumui. Dažniausiai DKA pasitaiko tiems, kurie serga I tipo CD. Gydant pacientus svarbu veikti visas DKA patogenezės grandis: volemiją, natrio ir kalio koncentraciją serume, glikemiją, ketonemiją ir acidozę. Koregavus DKA svarbu tinkamai pereiti prie poodinio insulino. Šio darbo tikslai: pateikti naujausiomis žiniomis pagrįstą DKA gydymo strategiją, ją palyginti su taikyta mūsų pacientei ir rekomenduoti, kaip pagerinti DKA sergančių pacientų gydymą.

Atvejo aprašymas. 28 metų pacientė, serganti I tipo CD, gydoma insulinu. Prieš kelias dienas apsinuodijo maistu, gausiai vėmė, tris dienas nieko nevalgė. Hospitalizuojant į intensyviosios terapijos skyrių nustatyta dehidracija, hipovolemija, encefalopatija (13 balų pagal Glazgo komos skalę), arterinis kraujospūdis – 120/51 mmHg, tachikardija – 95 k/min., tachipnėja – 22 k/min. Laboratoriniai tyrimai: hiperglikemija (gliukozė – 35,4 mmol/l), metabolinė acidozė ir respiracinė alkalozė (pH – 6,742, pCO₂ – 10,0 mmHg, HCO₃⁻ – 1,3 mmol/l), elektrolitų disbalansas: kalis – 5,17 mmol/l, natris – 120 mmol/l, chloras – 86 mmol/l. Skirta natrio chlorido 0,9 %, Ringerio acetato ir natrio rūgščiojo karbonato 4,2 % infuzijos bei nuolatinė insulino infuzija (pradedant nuo 4,5 vv/val.). Glikemija sumažinta iki 8,5 mmol/l, o pH padidėjo iki 7,38. Tęsiant intensyviąją terapiją antrą gydymo parą pagerėjo pacienės sąmonė, mikrocirkuliacija, tačiau išliko dideli glikemijos svyravimai (4,29–21,1 mmol/l) ir polidipsija. Šeštą parą pacientė iškelta iš intensyviosios terapijos skyriaus.

Išvados. Pacientei skirtas DKA gydymas padėjo koreguoti glikemiją ir metabolinius sutrikimus. Gydant DKA pacientus pagal šiuolaikines rekomendacijas, būtų galima išvengti komplikacijų ir sutrumpinti hospitalizacijos laiką.

Reikšminiai žodžiai: diabetinė ketoacidozė, DKA.

ĮVADAS

Diabetinė ketoacidozė (DKA) – dažna ūminė cukrinio diabeto (CD) komplikacija, galinti sukelti mirtį. Pagrindiniai būklės bruožai: hiperglikemija, ketonemija ir metabolinė acidozė su padidėjusiu anijoniniu skirtumu. DKA dažniausiai pasireiškia asmenims, sergantiems I tipo CD, tačiau

gali būti diagnozuota ir tiems, kurie serga II tipo CD. Taip yra todėl, kad sergant II tipo CD insulino pakanka tiek, kad būtų slopinama ketogeneze, tačiau nepakanka gliukoneogenezei kepenyse slopinti. DKA dažnesnė darbingo amžiaus suaugusiems asmenims (18–45 metų), tačiau mirčių šioje amžiaus grupėje pasitaiko retai. Dažniau miršta seni, ne viena liga sergan-

¹Vilniaus universiteto
Medicinos fakultetas
Faculty of Medicine, Vilnius University
El. paštas: diana.maldziute@gmail.com

²Vilniaus universiteto
Medicinos fakultetas, Klinikinės
medicinos instituto Anesteziologijos
ir reanimatologijos klinika
Clinic of Anesthesiology and
Rheumatology, Institute of Clinical
Medicine, Faculty of Medicine,
Vilnius University

tys asmenys, DKA nebūna jų mirties priežastis. Tačiau vaikai dėl DKA atsi-randančių metabolinių sutrikimų miršta dažnai. Bet kuriam CD sergančiam ir prastai besijaučiančiam pa-cientui gali būti įtarta DKA ir tai gali būti pirmasis dar nenustatyto CD pa-sireiškimas, todėl bet kuris vemiantis ir dehidravęs pacientas turėtų būti iš-tiriamas dėl DKA (15–20 % tokių atve-jų pasitaiko suaugusiesiems, 30–40 % – vaikams). Pasitaiko atvejų, kai pacientas po DKA tik trumpą laiką gydomas insulinu, o vėliau pereinama prie glikemiją koreguojančių tablečių ar dietos. Literatūroje tokie pacientai vadinami turinčiais idiopatinį I tipo diabetą, atipinį diabetą, *Flatbush* dia-betą, 1.5 tipo diabetą ir į ketozę linkusį II tipo diabetą. Šie pacientai dažniau-siai būna afroamerikiečiai ar ispanai, nutukę, turintys šeiminę diabeto anamnezę, insulino sekrecijos sutriki-mą ir neturintys autoantikūnų prieš kasos ląsteles. DKA išsivystyti dažnai turi įtakos kitos būklės: infekcija (40 % visų atvejų), miokardo infark-tas, galvos smegenų insultas, pankre-atitas, trauma; netinkamas insulino vartojimas (dėl svorio priaugimo, hi-poglikemijos ar adatų baimės, prastos socialinės ekonominės padėties); vais-tų, kurie veikia angliavandenių apy-kaitą – tiazidų, simpatomimetikų (ter-butalino, dopamino), betablokatorių, chemoterapinių preparatų, kortikos-teroidų, antipsichotikų (taip pat ir ati-pinių), pentamidino, sodos/gliukozės 2 tipo nešiklių (angl. *sodium glucose cotransporter 2* – SGLT-2) inhibitorių, taip pat kokaino, amfetamino analo-gų, kanabinoidų, alkoholio vartojimo ir kitų priežasčių.

Gydant pacientus svarbu veikti vi-sas DKA patogenezės grandis: volemi-ją, natrio ir kalio koncentraciją seru-me, glikemiją, ketonemiją ir acidozę. Koregavus DKA reikia tinkamai per-eiti prie poodinio insulino. Šio darbo tikslai: 1) pateikti naujausiomis žinio-mis pagrįstą DKA gydymo strategiją, 2) palyginti ją su taikyta mūsų pacien-tei ir 3) rekomenduoti, kaip pagerinti DKA sergančių pacientų gydymą.

Naudojant *Uptodate* svetainės pa-teikiamą medžiagą ir internetinės pri-eigos leidinius [1–4], išnagrinėta dia-betinės ketoacidozės patogenezė ir būklei būdingi bruožai. *Pubmed* paieš-kos sistemoje, įvedus raktinius žo-džius *diabetic ketoacidosis*, *keto-acidotic*, *DKA*, rastos DKA diagnosti-kos ir gydymo gairės bei apžvalginiai straipsniai. Tokie sisteminiai straips-niai pradėti leisti nuo 2006 metų [5–7]. Pirmosios Jungtinių Amerikos Valstijų gairės išleistos 2009 metais [8], pirmosios Jungtinės Karalystės

gairės – 2010 metais, vėliau modifi-kuotos 2013 metais [9]. Remiantis šio-mis ir kitomis gairėmis bei kai kurių centrų patirtimi papildytais apžvalgi-niais straipsniais [10–22], atlikta kli-nikinio atvejo analizė ir padarytos iš-vados, kuriomis remiantis būtų gali-ma pagerinti DKA pacientų gydymą.

Diabetinės ketoacidozės patogenezė

Gliukozės koncentracija kraujyje yra svarbiausias insulino sekrecijos regu-liatorius organizme. Insulinas yra pa-grindinis hormonas, kuris reaguoja į gliukozės koncentracijos pokyčius ir juos reguliuoja. Pagrindiniai insulino veikiami organai yra kepenys, skersa-ruožiai raumenys ir riebalinio audinio ląstelės. Insulinas mažina gliukozės koncentraciją kraujyje: 1) slopinda-mas gliukoneogenezę; 2) aktyvinda-mas glikogeno sintezę; 3) aktyvinda-mas gliukozės virtimą triacilglicero-liais (visi trys procesai vyksta kepeny-se); 4) aktyvindamas gliukozės pateki-mą ir panaudojimą raumenų ląstelėse; 5) aktyvindamas gliukozės patekimą į adipocitus ir virtimą triacilglicero-liais, insulinas sumažina gliukoneoge-nezės ir ketogenezės substratų sinte-zę; 6) aktyvina baltymų sintezę; 7) skatina triacilglicerolių sintezę rie-baliniame audinyje. Gliukagonas, ka-techolaminai, kortizolis ir augimo hor-monas yra kataboliniai hormonai, di-dinantys gliukozės koncentraciją kraujyje. Insulinas tiesiogiai slopina gliukagono sintezę kasoje.

Hiperglikemija išsivysto dėl insuli-no trūkumo arba padidėjusio audinių atsparumo insulinui. Insulinui prie-šingai veikiančių hormonų koncentra-cijos padidėjimas taip pat didina gliu-kozės koncentraciją kraujyje. Nors DKA yra mažiau tikėtina, kai paciento gliukagono koncentracija nėra padidė-jusi, tačiau yra aprašytų atvejų, kai DKA išsivystė pacientams, patyru-siems visišką pankreatektomiją. Kai ląstelėse trūksta gliukozės ar kai peri-feriniams audiniams trūksta energi-jos, kepenyse aktyvinama ketogeneze. Ketonai kaupiasi kraujyje ir sukelia metabolinę acidozę. Inkstai nesugeba reabsorbuoti gliukozės, todėl ji šalina-ma su šlapimu. Dėl didelės gliukozės koncentracijos šlapime organizmas netenka daug vandens (osmosinė diu-rezė), dėl to vystosi dehidracija (žr. pav.).

Pirmoji pagalba DKA pacientui (A-E principai):

A. Kvėpavimo takai (angl. *airway*). Užtikriname kvėpavimo takų pra-einamumą. Jei pacientas vemias,

įkišame nazogastrinį zondą, aspi-ruojame turinį, zondą paliekame atvira.

B. Kvėpavimas (angl. *breathing*). Skiriame deguonies terapiją per kaukę, užtikrindami pakankamą kraujo oksigenaciją.

C. Kraujotaka (angl. *circulation*):
a) kanuliuojame venas kraujo ėmi-niams (mažiausiai dvi); jei nepa-vyksta, įstatome kateterį į centrinę veną (*v. jugularis interna*);

b) atliekame EKG, kardiomono-tingą T bangoms stebėti (aukšti smailūs T danteliai rodo hiperkale-miją);

c) DKA pacientai būna hipovole-miški dėl osmosinės diurezės, vė-mimo ir per mažo skysčių vartoji-mo (dėl sutrikusios sąmonės), todėl vertiname volemią:

i. hipovolemijos požymiai: sausos gleivinės, sumažėjusios odos turgor-as, sulėtėjęs kapiliarų prisipil-dymo greitis, šaltos galūnės, melsvos lūpos;

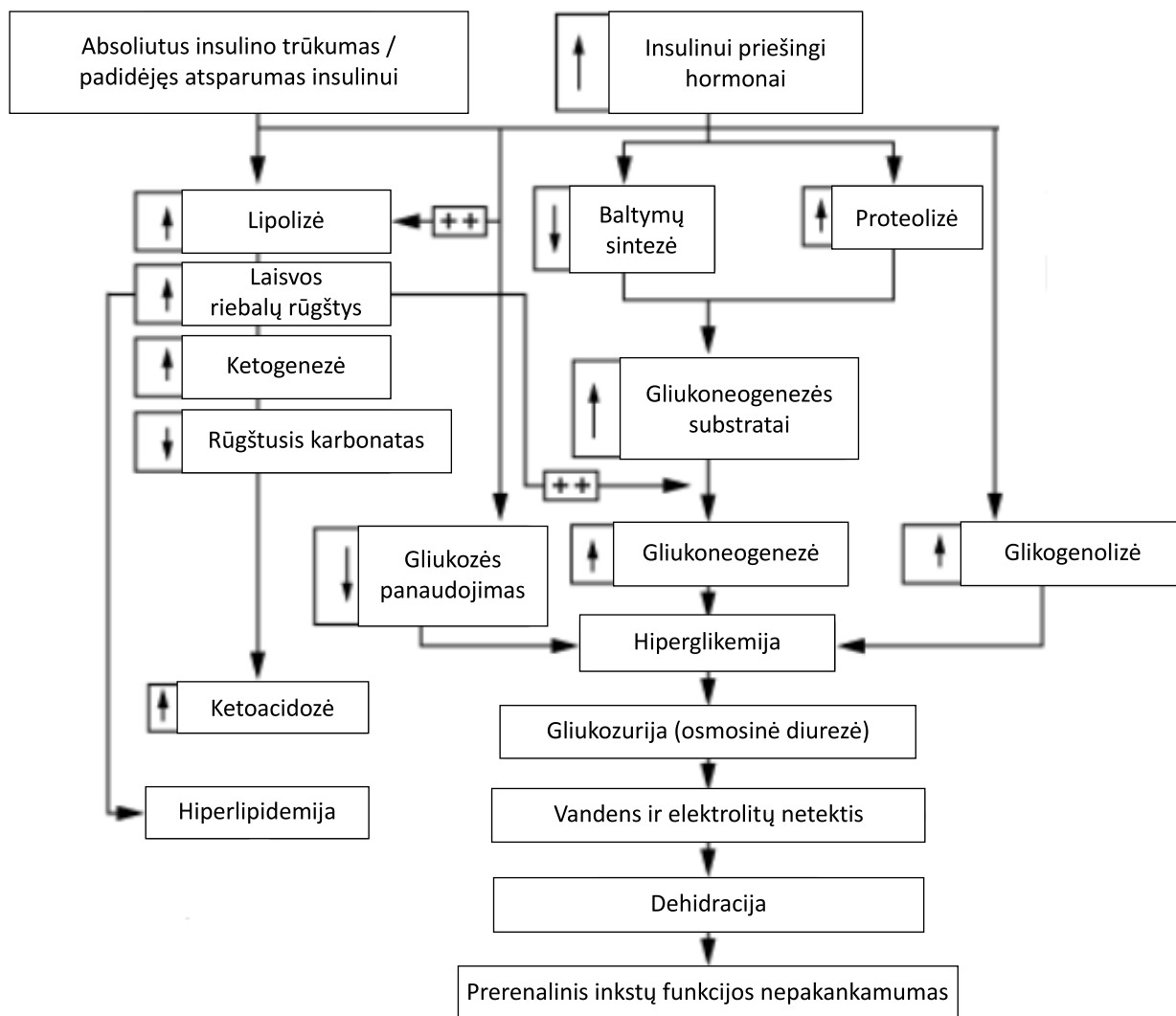
ii. širdies susitraukimų dažnis – kompensacinė tachikardija, greitas mažesnio prisipildymo pulsas;

iii. arterinis kraujospūdis – galima hipotenzija dėl sumažėjusio cir-kuliuojančio kraujo tūrio ir peri-ferinės vazodilatacijos;

d) jei arterinis kraujospūdis < 90 mmHg / ŠSD < 100 k/min. / diurezė < 0,5 ml/kg/val., skiriame 10–15 ml/kg arba 500 ml kristaloi-dų (0,9 % NaCl) boliusu (per 10–15 min.). Jei reikia, infuziją kartojame. Atmetame širdies rau-mens patologiją (atliekame echo-kardioskopiją).

D. Diagnozės patvirtinimas (angl. *diagnosis*): DKA diagnozė patvirti-nama remiantis klinika (1 lentelė) ir laboratoriniais rodikliais (2 len-telė).

Glikemija ir ketonai kapiliarinia-me kraujyje gali būti ištirti paciento palatoje, veninis kraujas – laborator-ijoje. Tiriama beta-hidroksibutirato koncentracija. Atkreiptinas dėmesys, kad nitroprusido reakcija ketonams kraujyje ar šlapime aptikti yra tik ant-ros eilės metodas, nes nitroprusido re-akcija iš viso nenustato pagrindinio ketono – beta-hidroksibutirato, be to, pradėjus gydymą insulinu, beta-hid-roksibutiratas virsta acetoacetatu, to-dėl klaidingai gali atrodyti, kad keto-nemija didėja. Rūgštieji karbonatai, elektrolitai (natriis, kalis), šlapalas, kreatininas, kraujo dujos ir pH tiriami iš veninio kraujo kraujo dujų analiza-toriumi, veninis kraujas taip pat tiri-mas laboratorijoje. Arterinio kraujo dujų tyrimas atliekamas tik tuomet,



Pav. Diabetinės ketoacidozės patogenezė. Modifikuota pagal A. E. Kitabchi ir kt. [8]

Fig. Pathogenesis of diabetic ketoacidosis. Modified according to A. E. Kitabch, et al. [8]

1 lentelė. Diabetinės ketoacidozės klinika

Table 1. Clinical manifestations of diabetic ketoacidosis

Simptomai	Požymiai	Pasireiškimas
Polidipsija	Tachipnėja, acidotinis (Kušmaulio) kvėpavimas, hiperventiliacija	Ūmi pradžia*
Poliurija	Tachikardija	I tipo cukrinis diabetas**
Svorio kritimas	Dehidracija, hipovolemija, hipoperfuzija	
Pilvo skausmas***	Sąmonės sutrikimas, židininiai neurologiniai simptomai	
Pykinimas, vėmimas***	Rūgštus kvapas iš burnos dėl iškvepiamo acetono	
Bendras silpnumas	Pirminės priežasties, išprovokavusios DKA, požymiai	
	Žarnyno nepraeinamumas	
	Hipotermija****	

*Diabeto simptomai gali paūmėti per kelias dienas, tačiau DKA simptomai išsivysto staiga per trumpą laiką (dažniausiai iki 24 val.). DKA simptomai gali atsirasti ir prieš tai niekuo nesiskundusiam žmogui.

**Dažniau pasitaiko sergantiesiems I, o ne II tipo cukriniu diabetu.

***Difuzinis pilvo skausmas. Dispepsijos simptomai (pykinimas, vėmimas), ypač pilvo skausmas, yra susiję su metaboline acidoze. Pilvo skausmas, ypač jauniems žmonėms, koreliuoja su acidozės stiprumu. Jei pilvo skausmas atsiranda nesant metabolinės acidozės, reikia ieškoti pirminės ligos, kuri galėjo nulemti DKA išsivystymą.

****DKA pacientams gali būti normotermija ar hipotermija dėl periferinės vazodilatacijos. Sunki hipotermija yra blogos prognozės ženklas.

kai įtariama pirminė centrinės nervų sistemos ar kvėpavimo sistemos patologija.

Serumo osmolališkumas skaičiuojamas pagal formulę:

$$\text{Efektyvus serumo osm.} = 2 \times \text{serumo } [\text{Na}^+, \text{mmol/l}] + [\text{gliukozė, mmol/l}]$$

Serumo Na^+ dauginamas iš 2, kad būtų atsižvelgta ir į anijonų (chlorido ir rūgščiųjų karbonatų) poveikį osmolališkumui.

Anijoninis skirtumas skaičiuojamas pagal formulę:

$$\text{Anijoninis skirtumas (AS)} = \text{Na}^+ - \text{Cl} - \text{HCO}_3^-$$

Apskaičiuojant anijoninį skirtumą, turi būti naudojama absoliuti natrio koncentracija (ne natrio koncentracija, koreguota dėl hiperglikemijos).

Kiti tyrimai atliekami pagal poreikį pirminei DKA priežastiai nustatyti.

2 lentelė. Laboratoriniai rodikliai diabetinei ketoacidozei diagnozuoti [8, 9]

Table 2. Laboratory evaluation for diagnosis of diabetic ketoacidosis [8, 9]

	Diabetinė ketoacidozė			
	Jungtinės Amerikos Valstijos*			Didžioji Britanija**
	Nesunki	Vidutinė	Sunki	
Gliukozė (mmol/l) Anamnezė	> 13,9 –	> 13,9 –	> 13,9 –	> 11,1 Cukrinis diabetas
pH	7,25 iki 7,30	7 iki < 7,24	< 7,0	< 7,3
Rūgštieji karbonatai (mmol/l)	15 iki 18	10 iki < 15	< 10	< 15
Beta-hidroksibutiratas kraujyje (mmol/l)	> 3***	> 3***	> 3***	> 3***
Ketonai kraujyje (mmol/l)**** Ketonai šlapime (mmol/l)****	Teigiami*** Teigiami***	Teigiami*** Teigiami***	Teigiami*** Teigiami***	> 3*** > 2+****
Efektivus serumo osmoliališumas (mOsm/kg)	Įvairus	Įvairus	Įvairus	–
Anijoninis skirtumas	> 10	> 12	> 12	–
Neurologinė būklė	Budrus	Budrus arba mieguistas	Stuporas arba koma	–

*JAV gairėse DKA sunkumas nustatomas pagal pH.

**Didžiosios Britanijos gairėse DKA sunkumas nustatomas pagal ketonų koncentraciją kraujyje (> 6 mmol/l – sunki).

***Ketonų kiekis gali būti normalus.

****Nitroprusido reakcija.

*****Standartinis ketonų šlapime indikatorius.

E. Ištirimas (angl. exploration).

Nervų sistemos pažeidimo sunkumas tiesiogiai koreliuoja su hiperglikemijos laipsniu ir jos išsivystymo greičiu. Padidėjęs plazmos osmoliališumas veikia centrinę nervų sistemą. DKA neurologinė simptomatika (sąmonės sutrikimas iki komos) yra mažiau būdinga, tačiau gali atsirasti, jei pacientas turi stiprią acidozę (klinika proporcinga acidozės laipsniui). Paciento sąmonės būklė įvertinama pagal Glazgo komos skalę. Sutrikusios sąmonės pacientams būtina užtikrinti kvėpavimo takų praeinamumą. Jeigu plazmos osmoliališumas < 320 mOsm/kg ir turime neurologinę simptomatiką, svarbu nustatyti, ar nėra pirminės neurologinės patologijos. Senyviems pacientams neurologiniai simptomai pasitaiko dažniau nei jauniems. Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, hiperglikemija yra didesnė, tačiau didelis osmoliališumas nesivysto, nes nebūna osmosinės diurezės. Jei pacientui kartu su sąmonės sutrikimu pasireiškia smegenų edemos simptomai, nedelsiant pradedama osmoterapija (20 % manitolio 0,25–1,0 g/kg infuzija į veną, kartais kartu su hipertoniinio natrio chlorido infuzija) ir dirbtinė plaučių ventiliacija, užtikrinant optimalią kraujo dujų apykaitą.

Ištariant infekciją reikia skirti plataus veikimo antibiotikus, tačiau infekcijos nepatvirtinus antibiotikų terapija iškart nutraukiama. Daugumai DKA sergančių pacientų gali būti leukocitozė, kuri yra proporcinga ketonemijos laipsniui. Leukocitozė, nesusijusi su infekcija, atsiranda dėl hiperkortizolemijos ir padidėjusios katecholaminų sekrecijos kaip atsako į stresinę

Pacientės anamnezė ir klinika

Moteris, 28 metų, serga I tipo CD. Prieš kelias dienas apsinuodijo maistu, gausiai vėmė ir nieko nevalgė paskutines tris dienas. Hospitalizacijos metu nustatyta dehidracija, hipovolemija, encefalopatija (Glazgo komos skalės įvertis – 13). Arterinis kraujospūdis – 120/51 mmHg, tachikardija (95 k/min.), Kušmaulio tipo dažnas kvėpavimas (22 k/min.). Skirtas deguonis per kaukę – 5 l/min.; SpO₂ – 99 %. Kanuliuotos periferinės venos, užrašyta elektrokardiograma, prijungtas kardiomonitorius.

Pacientės laboratoriniai tyrimai

Gliukozė (mmol/l)	35,4
Anamnezė	I tipo CD
pH	6,742
HCO ₃ ⁻ (mmol/l)	1,3
Beta-hidroksibutiratas (kraujyje mmol/l)	–
Ketonai kraujyje (mmol/l)	–
Ketonai šlapime (mmol/l)	> 7,8
Efektivus serumo osmoliališumas (mOsm/kg)	2 × 120 + 35,4 = 275,4
Anijoninis skirtumas	120 – (86 + 1,3) = 32,7
Neurologinė būklė	Encefalopatiška
Elektrolitai (mmol/l)	Na – 120, K – 5,17, Cl – 86
Šlapalas (mmol/l)	10,1
Kreatininas (μmol/l)	85
Kraujo dujos (mmHg)	PaCO ₂ – 10,0; PaO ₂ – 181
Kiti tyrimai:	BKT, BŠT, kraujo krešėjimo tyrimas, šlapimo pasėlis, širdies fermentai, plaučių Ro, pilvo UG, kepenų fermentai, amilazė, BB ir TB, CRB

organizmo būklę. Tačiau didesnis nei $25 \times 10^9/l$ baltųjų kraujo ląstelių skaičius arba jų padidėjimas daugiau nei 10 % nuo viršutinės normos ribos didina DKA sukėlusios pirminės infekcijos įtarimą.

Diabetinės ketoacidozės gydymas – pirmoji valanda

Hiponatremija ir hipovolemija be hipovoleminio šoko požymių

Tikslas: koreguoti Na⁺ koncentraciją serume ir volemiją.

Skiriama kristaloidų infuzija, 0,9 % NaCl tirpalas, įprastai po 15–20 ml/kg/val. arba po 1000 ml/val. pirmas dvi valandas. Po 2 val. įvertinama koreguota Na⁺ koncentracija: jei <135 mmol/l – toliau skiriamas 0,9 % NaCl tirpalas po 250–500 ml/val. arba 4–14 ml/kg/val., o jei >135 mmol/l – skiriamas 0,45 % NaCl tirpalas po 250–500 ml/val. arba 4–14 ml/kg/val. Maksimaliai – 50 ml/kg per pirmas 3–4 valandas dėl galimos plaučių ar smegenų edemos (rizika didėja, kai staiga labai sumažinamas plazmos osmoliališumas). Po 12 gydymo valan-

dų būtina vertinti paciento širdies ir kraujagyslių sistemos būklę. Jauni (18–25 m.) ar senyvo amžiaus pacientai, sergantys širdies ir kraujagyslių ligomis, nėščiosios, turintieji inkstų funkcijos sutrikimų ar vidutinio sunkumo DKA ($\text{NaHCO}_3 > 10 \text{ mmol/l}$) turi būti atidžiai stebimi dėl skysčių pertekliaus sukeltų komplikacijų (smegenų ir plaučių edemos). Volemijos korekcija mažina vazokonstrikciją ir gerina perfuziją, mažina streso hormonų koncentraciją plazmoje ir plazmos osmolališkumą (gliukozės koncentracija gali sumažėti 1,9–3,9 mmol/l per valandą). Dėl minėto poveikio taip pat gaunamas geresnis atsakas į mažų dozių insulino terapiją. Kai gliukozės koncentracija sumažėja iki 11–14 mmol/l, kartu su 0,45 % arba 0,9 % NaCl infuzija hipoglikemijai išvengti skiriama 5 % arba 10 % gliukozės infuzija 125–200 ml/val. greičiu (glikemija koreguojama dvigubai greičiau nei ketoacidozė – atitinkamai per 6 ir 12 valandų, todėl koregavus glikemiją toliau mažinama ketoacidozė). Jei pacientui yra hipokalemija, reikėtų sulaušinti daugiau skysčių ($> 1000 \text{ ml}$) per pirmąją valandą ir kartu skirti kalio chloridą.

Pacientės laboratoriniai rodikliai hospitalizacijos metu (9 val.):

- Na^+ – 120 mmol/l;
- AKS – 120/51 mmHg, vid. spaudimas – 80 mmHg;
- ŠSD – 95 k/min.;
- kvėpavimo dažnis – 22 k/min.

Pacientei skirtas gydymas: Ringerio acetatas – 200 ml/val. per 5 val., paskui Ringerio acetatas ir 0,9 % natrio chloridas – 500 ml/val. per 4 val., vėliau vertinta natrio koncentracija serume, skirtas Ringerio acetatas 375 ml/val. per 4 val.

Pacientės rodikliai 18 val.:

- Na^+ – 131,5 mmol/l;
- AKS – 120/80 mmHg, vid. spaudimas 90 mmHg;
- ŠSD – 100 k/min.;
- kvėpavimo dažnis – 21 k/min.

Kalis

Tikslas: kalio koncentracija serume nuo 4 iki 5–5,5 mmol/l.

Pacientams, kuriems nustatyta hipokalemija, į lašinę su 0,9 % NaCl tirpalu įdedama kalio chlorido, kad būtų išvengta gyvybei pavojingų širdies aritmijų, asistolijos ir kvėpavimo raumenų silpnumo. Svarbu skirti kalio chlorido, nes endogeninis insulinas išsiskiria kaip atsakas į gliukozės tirpalą, todėl išryškėtų hipokalemija. Kalio dozavimas pateikiamas 3 lentelėje. Pacientams, sergantiems inkstų funkcijos nepakankamumu, kalio skiriama

mažiau. Kalio chloridas gali sukelti hipochloreminę acidozę, todėl manoma, jog 1/3 kalio dozės galėtų būti skiriama K_2PO_4 , o 2/3 – KCl pavidalu. Ar skysčių infuzijas tęsti naudojant 0,9 %, ar 0,45 % NaCl tirpalą, sprendžiama ne tik pagal Na^+ , bet ir pagal K^+ (abu jonai veikia plazmos osmolališkumą); tai plačiau jau aprašyta skyrelyje apie Na^+ ir volemijos korekciją. Skyrus insuliną, atidžiai stebima kalio koncentracija serume dėl hipokalemijos rizikos.

Pacientės K^+ koncentracija hospitalizacijos metu (9 val.) buvo 5,17 mmol/l, todėl gydymo pradžioje pacientei kalio neskirta. Kai kalio koncentracija sumažėjo iki 3,44 mmol/l (18,25 val.), tuomet skirtas KCl 1 g/l (25,6 mmol/l) į lašinę su 0,9 % NaCl. Vėliau, pirmą gydymo parą, išsivysčiusi sunki hipokalemija (K^+ – 1,5 mmol/l) koreguota KCl tirpalu, kol kalio koncentracija serume pasiekė normą.

Insulino infuzijos hiperglikemijai, ketonemijai ir acidozei koreguoti

Tikslai:

- sumažinti ketonemiją ($< 0,5 \text{ mmol/l/val.}$);
- padidinti rūgščiųjų karbonatų kiekį ($< 3,0 \text{ mmol/l/val.}$);
- sumažinti gliukozės kiekį ($< 3,0 \text{ mmol/l/val.}$). Dažniausiai gliukozės kiekis mažėja 2,8–3,9 mmol/l per valandą, siekiama gliukozės koncentracija – 11–14 mmol/l (staigiai sumažinus galima sukelti smegenų ar plaučių edemą);
- palaikyti kalio koncentraciją serume nuo 4 iki 5–5,5 mmol/l;

Insuliną pradedama skirti tik po to, kai pradėta skysčių infuzija (1 val. nuo infuzijų pradžios). Insulinas dozuojamas pagal paciento svorį (angl. *fixed rate intravenous insulin infusion*, FRIII) nuolatine infuzija. Vartojamas trumpo veikimo insulinas (*Regular Human Insulin*). *Regular* insulinas skiriamas mažomis dozėmis (0,1 vv/kg/val.), kurios slopina gliukoneogenezę kepenyse. Jei pacientas prieš DKA vartojo poodinį NPH (neutralaus protamino Hagedorno) insuliną ar ilgo veikimo insulino analogus (*glargine / detemir / degluce*), rekomenduojama jų nenutraukti (dozė taip pat nekeičiama) dėl mažesnės hiper-

glikemijos rizikos nutraukus intraveninį *Regular* insuliną. Taip pat rekomenduojama nenutraukti nuolatinės poodinio insulino infuzijos pompos.

Kadangi gydymas insulinu pagilintų hipokalemiją, neskiriame insulino į veną, jei kalio koncentracija $< 3,3\text{--}3,5 \text{ mmol/l}$. *Regular* insulino dozės (pasirinktinai): a) intraveninis boliusas (0,1 vv/kg), po 5 minučių pradedama nuolatinė insulino infuzija (0,1 vv/kg/val.); b) boliuso galima neskirti, kai nuolatinės infuzijos dozė padidinama iki 0,14 vv/kg/val.; c) boliusas ir raumenį (0,1 vv/kg) skiriamas tik tada, kai dėl tam tikrų priežasčių vėluojama pradėti nuolatinę insulino infuziją į veną. Insulinas dozuojamas švirkšte su 0,9 % NaCl.

Kai gliukozės koncentracija pasiekia 11–14 mmol/l, intraveninio insulino dozė sumažinama iki 0,02–0,05 vv/kg/val. Insulinui atspariems asmenims (esant sepsiui ir (ar) nutukimui) gali reikėti didesnių šio vaisto dozių.

Intraveninio *Regular* insulino alternatyva gydant lengvą ar vidutinio sunkumo DKA yra greito veikimo insulinas (*aspart, glulisine, lispro*), leidžiamas į poodį. Poodinio insulino dozė – 0,2 vv/kg kas 2 val. Kai gliukozė sumažėja iki 11,0–14,0 mmol/l, insulino kiekį sumažiname iki 0,1 vv/kg kas 2 val. Tačiau pacientai, kuriems yra sunki DKA, hipotenzija, anasarka ar sunkių gretutinių ligų, turėtų būti gydomi intraveniniu insulinu.

Pacientės laboratoriniai rodikliai hospitalizacijos metu (9 val.):

- glikemija – 35,4 mmol/l;
- ketonurija – $> 7,8 \text{ mmol/l}$;
- HCO_3^- – 1,3 mmol/l;
- kalis – 5,17 mmol/l.

Pacientei nutrauktas jos vartotas poodinis insulinas. Skirtas gydymas: insulinas į veną 4,5 vv/val. (9 val.); insulino dozė sumažinta, kai gliukozė sumažėjo iki 13,7 mmol/l (17 val.); 5 % gliukozės tirpalas paskirtas gliukozės sumažėjus iki 14,1 mmol/l (19 val.); insulino dozė padidinta (ir gliukozė pradėta lašinti), kai glikemija vėl padidėjo (23 val.).

Rezultatai:

- glikemija – 25,3 mmol/l (10 val.);
» 23,6 – 22,6 – 21,0 – 17,3 – 16,7 – 13,7 – 14,1 mmol/l (iki 18 val.);
- ketonemija – 3,9 (18,18 val.);
- HCO_3^- – 1,6 mmol/l (11,40 val.);
- K^+ – 3,44 (18,25 val.).

Rūgščiųjų karbonatų infuzija acidozei koreguoti

Tikslas: pH = $> 7,0$.

NaHCO_3 infuzijos skiriamos pacientams, kurių pH 6,9 ir (arba) yra didelė hiperkalemija ($> 6 \text{ mmol/l}$). Do-

3 lentelė. Kalio dozės

Table 3. Potassium doses

$> 5\text{--}5,5 \text{ mmol/l}$	Neskirti
$4\text{--}5,5 \text{ mmol/l}$	20–30 mmol/l
$3,3\text{--}3,5\text{--}4 \text{ mmol/l}$	30–40 mmol/l
$< 3,3\text{--}3,5 \text{ mmol/l}$	10–20 mmol/l

zės: a) 50–100 mmol NaHCO_3 su 200–400 ml vandens per 1–2 val.; b) 50 mmol NaHCO_3 su 500 ml 0,45 % NaCl tirpalu per 1 valandą. Pridedame 20 mmol/l KCl, jei yra hipokalemija; būtina tikrinti K^+ koncentraciją dėl galimos hipokalemijos. Jei po NaHCO_3 infuzijos pH < 7,0, tuomet kartojame infuziją kas 2 val., kol pH tapo > 7,0.

Hospitalizacijos metu (9 val.) pacientės pH – 6,742, HCO_3^- – 1,3 mmol/l. Jai skirtas NaHCO_3 4,2 % 250 ml per 6 val. pH nesitvarkė (pH – 6,8, HCO_3^- – 1,6 mmol/l (11,40 val.), infuzijos kartotos po 6 ir 8 valandų (15 val. ir 17 val.). pH pakilo iki 7,072 (20 val.).

Fosforas ir magnis

Tikslas: serumo fosforo koncentracija > 0,32 mmol/l, o magnio koncentracija kraujyje – 0,7–1,05 mmol/l.

Skyrus insuliną/gliukozę (skatina endogeninio insulino išsiskyrimą) pacientui gali išsivystyti hipofosfatemija. Hipofosfatemija, kai fosforo < 0,32 mmol/l, itin svarbu koreguoti pacientams, kuriems yra pasireiškusios trūkumo klinika – širdies, kvėpavimo ir griaučių raumenų silpnumas, anemija. Skiriama 20–30 mmol/l K_2PO_4 į lašinę; maksimaliai – 4,5 mmol/val. (1,5 ml/val.). Skirdami fosforą stebime Ca^{2+} ir Mg^{2+} koncentracijas dėl galimos hipokalcemijos ir hipomagnezijos rizikos.

Antikoagulantai (mažos molekulinės masės heparinai – MMMH)

Tikslas: trombozės profilaktika.

Pacientei 16 val. skirta sol. Mg_2SO_4 25 % 10 ml į lašinę;
Intraveninis Zibor 2500 TV skirtas vieną kartą per parą pirmąsias dvi paras.

Monitoringas

Pradedamas po pirmos gydymo valandos, kol ketoacidozė bus koreguota (rekomenduojama tai padaryti per 23 val.) (4 lentelė). Tyrimai atliekami kas 1–2 valandas, kol paciento būklė taps stabili (pirmąsias 6 val.), paskui – kas 4–6 val. Kas valandą atliekamas gyvybinių parametrų ir neurologinis įvertinimas, stebimas skysčių balansas: pacientas keteterizuojamas, jei pats nesišlapina 2 val., stebima valandinė diurezė, skaičiuojamas vandens

deficitas. Monitoringo tikslas – toliau mažinti ketonemiją ir gliukozės koncentraciją, didinti rūgščiųjų karbonatų kiekį, palaikyti kalio koncentracijos normą ir vengti hipoglikemijos, hipokalemijos, hiperglikemijos ir hipervolemijos sukeltų komplikacijų. Jei ketonai ar gliukozė nemažėja / rūgščiųjų karbonatų kiekis nedidėja, didinama insulino dozė. Jei didinama insulino dozė, kartu skiriama 5–10 % gliukozės tirpalo. Jei gliukozės koncentracija didėja, didinamas insulino kiekis, jokių būdu nenutraukiant gliukozės skyrimo. Jei gliukozės koncentracija per daug sumažėjo – mažinama insulino dozė ir (ar) didinama gliukozės tirpalo koncentracija (dozė). Jei ketonų koncentracija palaipsniui mažėja, tačiau acidozė nemažėja / rūgščiųjų karbonatų koncentracija nedidėja ir priežasties nerandama, tuomet nustatoma hiperchloreminė acidozė (dėl NaCl ar KCl tirpalų pertekliaus). Jos gydyti nereikia, nes praeina savaime, kai inkstai pašalina NH_4Cl .

Gydymas po diabetinės ketoacidozės

1. Koregavus DKA ir jeigu pacientas gali valgyti ir gerti pats, pereinama prie poodinio insulino pagal gliukozės koncentraciją kraujyje (angl. *sliding scale* – JK; *insulin drip* – JAV) ir nutraukiamas intraveninis insulinas. Jei žmogus prieš DKA gydėsi insulinu, tuomet jam skiriama buvusi paros insulino dozė ir atkuriamas buvęs režimas. Tiems, kurie nebuvo gydyti insulinu, skiriama 0,5–0,75 vV/kg per dieną. Pirmo pasirinkimo režimas – *basal-bolus*: bazinis ilgo veikimo insulinas (*glargine*, *detemir*, *degluec*) su greito ar trumpo veikimo insulino (*aspart*, *glulisine*, *lispro* / *Regular*) boliusu prieš maitinimus. Alternatyva – NPH (neutralaus protamino Hagedorno) insulinas su *Regular* insulinu 2–3 kartus per dieną. Pirmas variantas geresnis, nes hipoglikemijos rizika mažesnė.

2. Poodinį insuliną ir režimus skiria ir koreguoja gydytojas endokrinologas. Intensyvosios terapijos skyriaus gydytojai gali pradėti skirti greitą (trumpo) veikimo insulino (*aspart*, *glulisine*, *lispro* / *Regular*) boliusus prieš paciento maitinimą, jeigu DKA

metu nebuvo nutrauktos bazinio insulino poodinės infuzijos.

3. Prieš visiškai nutraukiant intraveninį insuliną, kurį laiką jis turi būti leidžiamas į veną kartu su poodiniu insulinu. Jei pridedamas tik greito ar trumpo veikimo insulinas (*lispro*, *aspart*, *glulisine* / *Regular*), tuomet galima intravenines infuzijas nutraukti po 30–60 min.; jei pridedamas bazinis insulinas (*NPH*, *glargine*, *detemir*, *degludec*), gali prireikti 2–4 valandų priklausomai nuo pridedamo insulino veikimo pradžios laiko.

4. Neskirti poodinio insulino ir (ar) nenutraukti intraveninio insulino prieš nakties miegą.

Pacientei DKA koreguota 35-ą gydymo valandą, kai gliukozės koncentracija buvo 5,5 mmol/l. Intraveninis insulinas nutrauktas nei prieš tai, nei po to neskyrus poodinio insulino. Dėl to trečią hospitalizacijos parą pacientei išsivystė hiperglikemija. Ji koreguota atnaujinus intraveninio insulino infuzijas.

Pacientė buvo iškelta iš intensyvosios terapijos skyriaus šeštąją hospitalizacijos dieną. Glikemija buvo nestabili (4,29 mmol/l > 10,2 mmol/l > 21,1 mmol/l), su polidipsija ir neigiamu skysčių balansu, AKS buvo 154/97 mmHg, vid. spaudimas – 112 mmHg, ŠSD – 83 k/min., kvėpavimo dažnis – 11 k/min., ketonai šlapime – 1,5 mmol/l, K^+ – 3,84 mmol/l.

IŠVADOS

Atlikus klinikinio atvejo analizę ir palyginus gydymą su literatūroje pateikiamomis rekomendacijomis, galima daryti išvadą, kad mūsų pacientei skirtas DKA gydymas padėjo koreguoti gliukemiją ir metabolinius sutrikimus. Pažymėtina, kad laikantis naujausių DKA gydymo rekomendacijų gydymo metodiką buvo galima pagerinti.

Gydant DKA pacientus labai svarbu koreguoti natrio koncentraciją kraujyje ir netektų skysčių kiekį. Todėl tinkamo tūrio kristaloidų infuzija yra būtina sėkmingiems rezultatams pasiekti. Optimalus infuzijos tūris yra 1000 ml/val. per pirmąsias 2 valandas, vėliau infuzija skiriama atsižvelgiant į paciento poreikius (preliminariai nuo 250 ml/val.).

Jei pacientas iki DKA gydėsi poodiniu insulinu, rekomenduojama koreguojant DKA jo nenutraukti, kad baigę intraveninio insulino skyrimą išvengtume hiperglikemijos. Paskyrus intraveninio insulino dozė 0,01 vV/kg/val., ši dozė mažinama tik pasiekus 11–14 mmol gliukozės koncentraciją kraujyje.

Jei paciento pH po 1–2 valandų, skyrus natrio hidrokarbonato infuziją,

4 lentelė. Laboratorinių rodiklių reikšmės, kai DKA laikoma koreguota [8, 9]

Table 4. Laboratory values when DKA is considered to be corrected [8, 9]

JAV	Didžioji Britanija
Gliukozė < 11 mmol/l ir du kriterijai iš trijų:	• beta-hidroksibutiratas < 0,6 mmol/l
• anijoninis skirtumas < 12 mmol/l	• serumo rūgštieji karbonatai > 15 mmol/l
• serumo rūgštieji karbonatai 15 mmol/l	• veninio kraujo pH > 7,3
• veninio kraujo pH > 7,3	

nepadidėjo iki 7,0, tuomet infuzijos kartoamos (kas 1–2 val., kol pH > 7). Remiantis gairėmis pacientams reikalingas dažnesnis nei taikytas mūsų pacientei rūgščiųjų karbonatų, pH ir elektrolitų monitoringas. Dažniau vertinant kalio koncentraciją serume, tikėtina, būtų pavykę išvengti sunkios hipokalemijos. Ketonai turi būti tiriami kas 1–2 valandas. Svarbu pradėti matuoti beta-hidroksibutirato koncentraciją kraujyje, nes, pagal naujausias rekomendacijas, DKA gydymas vertinamas remiantis būtent beta-hidroksibutirato koncentracija kraujyje. Ir tik antros ar trečios eilės žymenys – anijoninis skirtumas, rūgštieji karbonatai ar pH, gliukozė.

Jei poodinis insulinas DKA pacientui buvo nutrauktas arba pacientas anksčiau nesigydė insulinu, tuomet poodinis insulinas turi būti paskirtas prieš nutraukiant intraveninį insuliną ir kurį laiką jie turi būti lašinami kartu, siekiant išvengti hiperglikemijos baigus lašinti intraveninį insuliną.

Apibendrinami darome išvadą, kad jei DKA pacientai būtų gydomi pagal šiuolaikines rekomendacijas, būtų galima išvengti komplikacijų ir sutrumpinti hospitalizacijos laiką. ♦

Gauta: 2018 05 05

Priimta spaudai: 2018 06 28

Summary

DIABETIC KETOACIDOTIC COMA. ANALYSIS OF CLINICAL CASE AND LITERATURE REVIEW

Diana Maldžiūtė, Saulius Vosylius

Introduction. Diabetic ketoacidosis (DKA) is one of the most serious acute complications of diabetes mellitus (DM), associated with hyperglykemia, ketonemia and metabolic acidosis with an increased anion gap. It is important to manage all pathways of DKA pathogenesis: volemia, sodium and potassium serum concentration, glycemia, ketonemia and acidosis. The aims of this work: analyse DKA management strategy and recommend how to improve management of patients with DKA according to the latest guidelines.

Case report. We describe the case of a 28-year-old woman with insulin-dependent diabetes. The patient had a food poisoning few days ago, she vomited and do not eat for last three days. She was admitted to the intensive care unit with dehydration, hypovolemia and disorientation, hyperglycemia (glucose – 35.4 mmol/L), metabolic acidosis and respiratory alkalosis (pH – 6.742, pCO₂ –

10.0 mmHg, HCO₃⁻ – 1.3 mmol/L); electrolyte disbalance: potassium – 5.17 mmol/L, sodium – 120 mmol/L, chloride – 86 mmol/L. Patient was treated with infusions of sodium chloride 0.9%, Ringer acetate, sodium bicarbonate 4.2%, and continuous insulin infusion (starting with 4.5 U/h). Consciousness and microcirculation improved on day 2, but unstable glycaemia (4.29–21.1 mmol/L) and polydipsia still existed. Patient was transferred to the department of internal diseases on day 6th.

Conclusions. DKA management strategy helped to correct glycemia and metabolic abnormalities in our patient. Nevertheless it would be possible to improve our treatment results, avoid complications and decrease length of hospital stay, if DKA patients will be managed according to the latest DKA guidelines.

Keywords: diabetic ketoacidosis, DKA.

LITERATŪRA

- Hirsch IB, Emmett M. (2016-07). Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic state in adults: Epidemiology and pathogenesis. Internetinė prieiga: https://www.uptodate.com/contents/diabetic-ketoacidosis-and-hyperosmolar-hyperglycemic-state-in-adults-epidemiology-and-pathogenesis?search=ketoacidosis&source=search_result&selectedTitle=4~150&usage_type=default&display_rank=4 (2018-02).
- Hirsch IB, Emmett M. (2016-12). Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic state in adults: Clinical features, evaluation, and diagnosis. Internetinė prieiga: https://www.uptodate.com/contents/diabetic-ketoacidosis-and-hyperosmolar-hyperglycemic-state-in-adults-clinical-features-evaluation-and-diagnosis?search=ketoacidosis&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2 (2018-02).
- Hirsch IB, Emmett M. (2017-01). Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic state in adults: Treatment. Internetinė prieiga: https://www.uptodate.com/contents/diabetic-ketoacidosis-and-hyperosmolar-hyperglycemic-state-in-adults-treatment?search=diabetic%20ketoacidosis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1 (2018-02).
- Janson LW, Tischler ME. The big picture: medical biochemistry. 2nd edition. 2018. Internetinė prieiga: <https://accessmedicine.mhmedical.com/book.aspx?bookid=2355>
- Savage MW, Kilvert A. ABCD guidelines for the management of hyperglycaemic emergencies in adults. *Pract Diab Int* 2006; 23(5): 227–31.
- Kitabchi AE, Nyenwe EA. Hyperglycemic crises in diabetes mellitus: diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2006; 35(4): 725–51.
- Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, Kreisberg RA. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes: a consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2006; 29(12): 2739–48.
- Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32(7): 1335–43.
- Dhatariya K, Savage M, Claydon A, Dyer P, Evans P, Khan A, et al. Joint British Diabetes Societies Inpatient Care Group. The management of diabetic ketoacidosis in adults. 2nd edition. Update: September 2013.
- McGeoch SC, Hutcheon SD, Vaughan SM, John K, O'Neill NP, Pearson DWM, et al. Development of a national Scottish diabetic ketoacidosis protocol. *Pract Diab Int* 2007; 24: 257–61.
- De Beer K, Michael S, Thacker M, Wynne E, Pattani C, Gomm M, et al. Diabetic ketoacidosis and hyperglycaemic hyperosmolar syndrome – clinical guidelines. *Nurs Crit Care* 2008; 13(1): 5–11.
- Wilson JF. In clinic. Diabetic ketoacidosis. *Ann Intern Med* 2010; 152(1): 1–16.
- Nyenwe EA, Kitabchi AE. Evidence-based management of hyperglycemic emergencies in diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2011; 94(3): 340–51.
- Savage MW. Management of diabetic ketoacidosis. *Clin Med (Lond)* 2011; 11(2): 154–6.
- Maletkovic J, Drexler A. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2013; 42(4): 677–95.
- Misra S, Oliver NS. Diabetic ketoacidosis in adults. *BMJ* 2015; 351: h5660.
- Kitabchi AE, Razavi L. Hyperglycemic crises: diabetic ketoacidosis (DKA), and hyperglycemic hyperosmolar state (HHS). Internetinė prieiga:

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279052/?report> [paskutinį kartą modifikuota 2015 m.].
18. Nyenwe EA, Kitabchi AE. The evolution of diabetic ketoacidosis: An update of its etiology, pathogenesis and management. *Metabolism* 2016; 65(4): 507–21.
19. Umpierrez G, Korytkowski M. Diabetic emergencies – ketoacidosis, hyperglycaemic hyperosmolar state and hypoglycaemia. *Nat Rev Endocrinol* 2016; 12(4): 222–32.
20. Dhatariya KK, Vellanki P. Treatment of diabetic ketoacidosis (DKA)/hyperglycemic hyperosmolar state (HHS): novel advances in the management of hyperglycemic crises (UK Versus USA). *Curr Diab Rep* 2017; 17(5): 33.
21. Fayfman M, Pasquel FJ, Umpierrez GE. Management of hyperglycemic crises: diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Med Clin North Am* 2017; 101(3): 587–606.
22. Dhatariya KK, Umpierrez GE. Guidelines for management of diabetic ketoacidosis: time to revise? *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5(5): 321–3.