

Dorota Zozulińska-Ziółkiewicz, Bogna Wierusz-Wysocka

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Leczenie ostrych stanów hiperglikemicznych — aktualne spojrzenie na stary problem

Management of acute hyperglycemic states — current view on the old problem

STRESZCZENIE

Mimo postępu w zakresie rozpoznawania i leczenia cukrzycy wciąż aktualnym tematem w diabetologii są ostre stany hiperglikemiczne. W zaleceniach klinicznych obowiązujących w różnych krajach, dotyczących rozpoznawania, leczenia i monitorowania kwasicy cukrzycowej i stanu hiperglikemiczno-hipermolalnego, istnieją pewne rozbieżności. Wynikają one zarówno z niedoboru badań spełniających kryteria medycyny opartej na faktach (EBM) w tym zakresie, jak i z różnych doświadczeń ekspertów w tej dziedzinie. Niniejsza praca stanowi próbę odniesienia 20-letniego doświadczenia ośrodka poznańskiego w prowadzeniu ostrych stanów hiperglikemicznych u dorosłych do wiedzy czerpanej z aktualnego piśmiennictwa. (Diabet. Klin. 2013; 2, 3: 104–111)

Słowa kluczowe: ostre stany hiperglikemiczne, cukrzycowa kwasica ketonowa, stan hiperglikemiczno-hipermolalany

Adres do korespondencji:
 prof. dr hab. n. med. Dorota Zozulińska-Ziółkiewicz
 Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii
 Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
 Szpital Miejski im. Franciszka Raszei
 ul. Mickiewicza 2, 60-834 Poznań
 Tel./faks: +48 (61) 847 45 79
 e-mail: zozula@box43.pl
 Diabetologia Kliniczna 2013, tom 2, 3, 104–111
 Copyright © 2013 Via Medica
 Nadesłano: 4.02.2013

Przyjęto do druku: 8.05.2013

ABSTRACT

Despite progress in the diagnosis and management of diabetes acute hyperglycemic states are still current theme in diabetology. In the clinical statements in different countries the recommendation at diagnosis and management of diabetic ketoacidosis and hyperglycemic-hyperosmolar state are not consistent. Discrepancy are present because there are not sufficient evidence in clinical trials (EBM) and the knowledge is often based on experience of experts in this subject. This paper is effort of the comparison of twenty-years experience of authors in the management of hyperglycemic emergencies in adults with data from review of literature. (Diabet. Klin. 2013; 2, 3: 104–111)

Key words: acute hyperglycemic state, diabetic ketoacidosis, hyperglycemic-hyperosmolar state

Wstęp

Mimo znacznego postępu diabetologii w ostatnich latach, ostre hiperglikemiczne powikłania cukrzycy wciąż stanowią istotny problem kliniczny. Czynniki odpowiedzialnymi za brak efektywności w ograniczaniu tych powikłań wydaje się szybki postęp technologiczny, za którym nie nadążają wiedza pacjenta o cukrzycy i możliwości edukacyjne leczenia diabetologicznego. Dlatego też nie można się spodziewać, że ostrych powikłań cukrzycy będzie coraz mniej.

Do ostrych stanów hiperglikemicznych zalicza się cukrzycową kwasicę ketonową (CKK) i stan hiperglikemiczno-hipermolalny (SHH). W Polsce brakuje centralnego rejestru tych ostrych, niepożądanych zdarzeń

chorobowych, nie ma zatem możliwości obiektywnej oceny skali tego zjawiska w całym kraju. Dane amerykańskie, angielskie i szwedzkie wskazują na występowanie ostrych stanów hiperglikemicznych u odpowiednio 13,4, 13,6 i 14,9 pacjentów na 1000 chorych na cukrzycę typu 1 rocznie [1–3]. Występowanie CKK dotyczy przede wszystkim osób z cukrzycą typu 1 i jest następstwem bezwzględnego niedoboru insuliny. Stan hiperglikemiczno-hipermolalny bez współistniejącej kwasicy ketonowej jest rozpoznawany u osób z zachowaną sekrecją insuliny i zasadniczo dotyczy chorych na cukrzycę typu 2. Patomechanizmy odpowiedzialne za rozwój ostrych zaburzeń hiperglikemicznych nie wykluczają współistnienia kwasicy ketonowej i hiper-molalności.

W ostatniej dekadzie w Stanach Zjednoczonych odnotowano znaczne, bo około 30-procentowe, zwiększenie występowania ostrych stanów hiperglikemicznych [4]. Prowadzony od kilku lat przez Klinikę Chorób Wewnętrznych i Diabetologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu (UMP) rejestr ostrych stanów hiperglikemicznych wskazuje, że na terenie Wielkopolski liczba epizodów CKK nie maleje. W latach 2009–2012 liczba hospitalizacji z ich powodu wynosiła: w 2009 roku — 53 przypadki CKK, w tym 2 z komponentą hiper-molalną na 1209 hospitalizowanych z powodu cukrzycy (4,3%), w 2010 roku — 49 przypadków CKK, w tym 1 z komponentą hiper-molalną na 1357 osób hospitalizowanych z powodu cukrzycy (3,7%), w 2011 roku — 98 przypadków CKK na 1981 osób hospitalizowanych z powodu cukrzycy (4,1%) i w 2012 roku — 99 przypadków CKK na 1940 osób hospitalizowanych z powodu cukrzycy (5,1%). Ich przebieg jest jednak zdecydowanie cięższy. Umieralność z powodu ostrych stanów hiperglikemicznych, według danych autorek, jest podobna do notowanych w Stanach Zjednoczonych i Wielkiej Brytanii, i wynosi mniej niż 1% w przypadku CKK oraz poniżej 5% w przypadku SHH [2, 4, 5].

O ryzyku zgonu w znaczącej mierze nie decyduje głębokość zaburzeń metabolicznych, lecz współistniejące zdarzenie, będące niejednokrotnie czynnikiem sprawczym ostrego stanu hiperglikemicznego, między innymi: ciężkie zapalenie płuc, posocznica, zawał serca, udar mózgu, zatorowość płucna czy zespół ostrej niewydolności oddechowej.

Badania autorek wskazują, że najczęstszą przyczyną CKK są: opóźnione rozpoznanie cukrzycy typu 1, błędy w insulinoterapii (niepodawanie insuliny), infekcje i nadużycie alkoholu [6]. Dane te są zbieżne z doniesieniami innych autorów [7–10]. W ostatnich latach w Wielkopolsce wzrasta liczba CKK u osób bez wystarczającej wiedzy na temat obsługi osobistej pompy insulinowej. Najczęstszą przyczyną SHH jest natomiast

opóźnione rozpoznanie lub zaniedbania w leczeniu cukrzyca typu 2, a także pojawiające się ostre choroby towarzyszące, takie jak: uraz, udar mózgu, zawał serca, ostre infekcje (zwłaszcza przebiegające z odwodnieniem) [8]. W materiale własnym w ostatnich 2 latach odnotowano 3 przypadki CKK współistniejącej z hiper-molalnością u osób leczonych z powodu zaburzeń psychicznych.

Rozpoznanie cukrzycowej kwasicy ketonowej i stanu hiperglikemiczno-hipermolalnego

Podstawą rozpoznania CKK są wyniki badań laboratoryjnych. Triadę biochemiczną definiującą CKK stanowią hiperglikemia, kwasica metaboliczna i ketonemia. W większości opracowań, w tym w zaleceniach Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) CKK należy rozpoznać wtedy, gdy stężenie glukozy we krwi przekracza 250 mg/dl (13,9 mmol/l), wartość pH krwi jest niższa od 7,3, a stężenie wodorowęglanów niższe od 18 mmol/l [2, 11–13]. Nagromadzenie ciał ketonowych we krwi i ich zwiększone wydalanie z moczem świadczy o nasilonej ketogenezie. W zaleceniach Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego (ADA, *American Diabetes Association*) i PTD do oznaczenia ciał ketonowych rekomenduje się metodę z użyciem nitroprusydku [11, 12]. Zalecenia brytyjskie z kolei polecają kontrolę kwasu beta-hydroksymasłowego we krwi z użyciem testów przyłóżkowych [14]. W wielu opracowaniach stosowana jest gradacja zaburzeń metabolicznych w CKK, w której uwzględnia się stopień zmniejszenia rezerwy alkalicznej i stopień zaburzeń świadomości (tab. 1).

Stan hiperglikemiczno-hipermolalny definiuje się jako glikemię ponad 600 mg/dl (33,3 mmol/l), zwiększoną efektywną osmolalność surowicy (> 320 mOsm/kg H₂O) przy pH powyżej 7,3 i stężenie wodorowęglanów przekraczające 15 mmol/l oraz brak lub śladową ilość ciał ketonowych we krwi i w moczu [2, 11].

Zarówno w CKK, jak i w SHH stwierdzany jest znaczny deficyt wolnej wody i elektrolitów (tab. 2). Stopień odwodnienia i utraty elektrolitów zależy od czasu trwania hiperglikemii, tempa narastania zaburzeń metabolicznych, funkcji nerek i wątroby oraz od ilości i jakości przyjmowanych przez pacjenta płynów i posiłków.

Leczenie cukrzycowej kwasicy ketonowej Płynoterapia

Dane z piśmiennictwa

Odpowiednie uzupełnienie płynów nie tylko umożliwia wypełnienie łożyska naczyniowego i poprawę perfuzji tkanek, lecz także obniża glikemię, hamuje

Tabela 1. Cukrzycowa kwasica ketonowa — kryteria diagnostyczne

Parametr	Cukrzycowa kwasica ketonowa		
	Łagodna	Umiarkowana	Ciężka
Stężenie glukozy w osoczu w mg/dl [mmol/l]*		> 250 (> 13,9)	
pH krwi tętniczej/żylniej	7,25–7,30	7,00–7,24	< 7,0
Stężenie wodorowęglanu sodu we krwi [mmol/l = mEq/l]	15–18	10–15	< 10
Obecność ciał ketonowych we krwi i w moczu**		Obecne	
Luka anionowa***	> 10	> 12	> 12
Osmolalność surowicy [mOsm/kg H ₂ O]		Zmienna	
Zaburzenia świadomości	Pacjent przytomny	Pacjent przytomny, możliwe zdezorientowanie	Śpiączka

*1 mmol/l = 18,1 mg/dl; **metoda z użyciem nitroprusydku; ***Na⁺ (mmol/l) – [Cl⁻ (mmol/l) + HCO₃⁻ (mmol/l)]. Prawidłowo: 7–9 mmol/l [2]

Tabela 2. Średnie wartości niedoboru elektrolitów w ostrych stanach hiperglikemicznych

Deficyt	CKK	SHH
Woda [l]	6	9
Woda [ml/kg]	100	150
Na [mEq/kg]	9	9
Cl [mEq/kg]	4	10
K [mEq/kg]	4	4
PO ₄ [mEq/kg]	6	5
Mg [mEq/kg]	1,5	1,5
Ca [mEq/kg]	1,5	1,5

CKK — cukrzycowa kwasica ketonowa; SHH — stan hiperglikemiczno-hipermolalny

kontrregulację hormonalną oraz uwrażliwia tkanki na działanie insuliny. Nawadnianie w CKK musi być prowadzone drogą dożylną. W stanie izosmolalności preferuje się podawanie roztworów izotonicznych. W badaniach, w których porównywano efekty płynoterapii krystaloidami i koloidami, potwierdzono celowość podawania 0,9-procentowego roztworu NaCl [15, 16]. U osób dorosłych niedobór wody (6–8 l) powinien być uzupełniony w ciągu 24 godzin terapii, a w uzasadnionych przypadkach (np. niewydolność serca) okres ten może być wydłużony do 48 godzin. Przy osiągnięciu wartości glikemii do około 200 mg/dl (11,1 mmol/l), w celu utrzymania hamującego ketogenezę metabolizmu wewnątrzkomórkowego, zaleca się dołączenie dożylnego wlewu roztworu glukozy [17]. W brytyjskich zaleceniach przy glikemii poniżej 14 mmol/l (250 mg/dl) rekomenduje się infuzję 10-procentowego roztworu glukozy dołączonego do soli fizjologicznej [14]. Natomiast ADA preferuje 5-procentowy roztwór glukozy i zaleca jego dołączenie do 0,9-procentowego roztworu NaCl przy glikemii mniejszej lub równej 200 mg/dl [12].

Wiadomo, że do zahamowania ketogenezy wymagane zapotrzebowanie na substrat energetyczny, jakim jest glukoza, wynosi nie mniej niż 5 g glukozy/godz. Dlatego konieczna jest infuzja 5-procentowego roztworu glukozy w ilości 100 ml/godz. W przypadku zwiększonego zapotrzebowania energetycznego, na przykład przy współistniejącej infekcji, uzasadnione jest podawanie 10-procentowego roztworu glukozy. Należy jednak pamiętać, że pierwszy z wymienionych roztworów glukozy jest płynem hipotonicznym (278 mOsm/l), a drugi — hipertonicznym (557 mOsm/l).

Rekomendacje PTD

Zgodnie z wytycznymi PTD [11] nawodnienie chorego powinno być prowadzone dożylnie pod kontrolą stanu układu krążenia według poniższego schematu:

- 1000 ml 0,9-procentowego roztworu NaCl w ciągu pierwszej godziny, następnie
- 500 ml/godz. 0,9-procentowego roztworu NaCl przez 4–6 godzin, następnie
- 250 ml/godz. 0,9-procentowego roztworu NaCl, aż do przywrócenia równowagi gospodarki kwasowo-zasadowej.

Po obniżeniu wartości glikemii do mniej niż 250 mg/dl (13,9 mmol/l) zaleca się dołączenie wlewu 5-procentowego roztworu glukozy z prędkością 100 ml/godz. Jeśli taki stan nie zostaje osiągnięty w ciągu 24 godzin płynoterapii, to wówczas w 2. dobie należy zmniejszyć ilość podawanego 0,9-procentowego roztworu NaCl do 150 ml/godz.

Doświadczenia własne

W ośrodku poznańskim uzupełnianie płynów jest prowadzone zgodnie z wytycznymi PTD. Taki schemat podawania 0,9-procentowego roztworu NaCl, zbliżo-

ny pod względem ilościowym do rekomendowanego w zaleceniach brytyjskich, pozwala na uzupełnienie deficytu wolnej wody w ciągu 24 godzin u pacjentów z zachowaną diurezą. W przypadku współistniejącej niewydolności krążenia oraz zwiększonego ryzyka przewodnia u osób z niewydolnością nerek zalecana jest zmniejszenie ilości podawanego płynu i wydłużenie czasu płynoterapii. Bezpieczeństwo takiego postępowania zwiększa pomiar ośrodkowego ciśnienia żylnego.

Insulinoterapia

Dane z piśmiennictwa

Wiedza czerpana z EBM stała się podstawą zgodnych opinii dotyczących drogi podania insuliny w CKK. Należy ją podawać dożylnie, aż do momentu wyrównania parametrów gospodarki kwasowo-zasadowej [12, 14, 18].

W kilku prospektywnych, randomizowanych badaniach u chorych z łagodną i umiarkowaną CKK porównano terapię szybko działającymi analogami insuliny podawanymi podskórnie w dawce 0,3–0,1 j/kg mc. co 1–2 godziny z insulinoterapią dożylną, sugerującą podobną wartość kliniczną dla pacjentów obu typów terapii [14, 19]. Wykazywano także skuteczność i bezpieczeństwo stosowania szybko działających analogów insuliny podawanych dożylnie [20]. Jednak, z uwagi na koszty i brak wyższości klinicznej tego typu leczenia, w dożylniej insulinoterapii rekomendowane są szybko działające preparaty insuliny ludzkiej stosowane w możliwie jak najmniejszych dawkach. Takie postępowanie uzasadniają wyniki randomizowanych badań Kitabchi i wsp. [21]. Udowodnili oni bowiem, że stosowanie dużych dawek insuliny (w 1. godzinie > 100 j.) warunkujących ponadfizjologiczną insulinemię (800–1000 μ U/ml) nie ma przewagi w zakresie obniżania glikemii, hamowania kontrregulacji hormonalnej (kortyzol, glukagon) ani hamowania ketogenezy, istotnie zwiększa natomiast ryzyko hipokaliemii i hipoglikemii [21]. Pionierska praca autorstwa Krzymienia i Ławckiego [22], rekomendująca infuzję dożylną małych dawek insuliny w terapii ostrych stanów hiperglikemicznych, ukazała się w Polsce w 1978 roku.

Nie jest jednoznaczne, czy i kiedy ciągły wlew powinien być poprzedzony bolusem insuliny. W zaleceniach brytyjskich rekomenduje się rozpoczęcie dożylnego wlewu insuliny od dawki 0,1 j./kg mc./godz, bez poprzedzającego bolusa. Ponadto u osób leczonych dotychczas długodziałającym analogiem insuliny zaleca się, równoległe do wlewu, kontynuację tego rodzaju terapii [14]. Stanowisko amerykańskie opcjonalnie zaleca rozpoczęcie dożylnego insulinoterapii od bolusa 0,1 j/kg mc., a w kontynuacji — dożylny wlew insuliny 0,1 j./kg mc./godz. Drugą możliwością jest dożylny wlew

insuliny w dawce 0,14 j./kg mc./godz. bez poprzedzającego bolusa [12]. Stanowisko to jest poparte wynikami uzyskanymi w randomizowanej próbie klinicznej [23].

Infuzja insuliny musi być prowadzona pod kontrolą glikemii, a jej wartość powinna obniżać się stopniowo, nie więcej niż o 100 mg/dl/godz. (optymalnie 50–70 mg/dl). Należy pamiętać, że w pierwszej godzinie terapii na obniżenie glikemii wpływa nie tylko infuzja insuliny, lecz również dożylny wlew 1000 ml soli fizjologicznej. Ten fakt zawsze trzeba brać pod uwagę, interpretując wynik glikemii po pierwszej godzinie leczenia.

Rekomendacje PTD

Zalecenia PTD [11] zasadniczo nie odbiegają od zaleceń brytyjskich i amerykańskich.

Zgodnie z krajowymi rekomendacjami insulinoterapia dożylna powinna być prowadzona według poniższego schematu:

- inicjująca dawka insuliny w formie bolusa wynosi 0,1 j./kg mc.;
- następnie kontynuuje się dożylny wlew insuliny z prędkością 0,1 j./kg mc./godz., pod kontrolą glikemii;
- szybkość wlewu należy regulować w zależności od aktualnego stężenia glukozy we krwi, monitorowanego co godzinę;
- obniżanie glikemii w ciągu godziny nie powinno być większe niż 100 mg/dl (5,6 mmol/l);
- jeżeli w ciągu pierwszej godziny stężenie glukozy w osoczu nie obniży się o 50–70 mg/dl (2,8–3,9 mmol/l) w stosunku do wartości wyjściowych, to należy co godzinę zwiększać (z reguły podwajając) szybkość dożylnego wlewu insuliny, aż do osiągnięcia stałego spadku glikemii o 50–70 mg/dl/godz. (2,8–3,9 mmol/l/godz.).

Doświadczenia własne

Doświadczenia ośrodka poznańskiego wskazują, że u osób z ciężką CKK bolus insuliny w dawce 0,1 j./kg mc. jest niezbędny u pacjentów nieotrzymujących dotychczas egzogennej insuliny. Natomiast u chorych, którym podano insulinę przed hospitalizacją, niezależnie od drogi jej iniekcji, dożylny wlew insuliny powinien być rozpoczynany bez poprzedzającego bolusa.

Uzupełnianie elektrolitów

Dane z piśmiennictwa

Deficyt sodu i chloru u pacjentów z CKK powinien być uzupełniany za pomocą infuzji soli fizjologicznej. Szczególnej uwagi w tej grupie chorych wymaga uzupełnianie potasu. Mimo jego głębokiego deficytu wewnątrzkomórkowego (tab. 2), będącego następstwem nasilonej diurezy, natriurezy, wtórnej aktywacji

układu renina–angiotensyna–aldosteron i nadmiernej produkcji aldosteronu, stężenie potasu w surowicy przy rozpoznaniu CKK jest zazwyczaj prawidłowe lub podwyższone. Jest to rezultat przesunięć jonowych wywołanych kwasicą, proteolizą i insulinopenią [24].

W trakcie terapii CKK należy utrzymywać normokaliemię, bowiem zarówno hiper-, jak i hipopotasemia bezpośrednio zagrażają życiu. Dlatego u pacjenta z CKK należy wstępnie oszacować deficyt potasu i pamiętać o jego spadku w surowicy w następstwie transportu dokomórkowego, uruchomionego pod wpływem płynoterapii, insulinoterapii i wyrównywania kwasicy. Uzupełnianie potasu powinno się odbywać drogą dożylną w sposób zapewniający stabilną normokaliemię.

W zaleceniach amerykańskich u chorych z wydolnymi nerkami rekomenduje się rozpoczęcie uzupełniania potasu przy wartościach kaliemii poniżej 5,3 mEq/l. Zaleca się dodanie 20–30 mEq do każdego litra płynów podawanych w infuzji dożylną [12]. Oznacza to, że pacjent, u którego przy przyjęciu do szpitala stężenie potasu w surowicy krwi wynosi 5,2 mEq/l, w pierwszej godzinie leczenia otrzyma 20 mEq KCl, a w kolejnej — 10 mEq. Zalecenia brytyjskie rekomendują z kolei rozpoczęcie uzupełniania potasu przy wartości kaliemii mniejszej niż 5,5 mmol/l przez podanie 40 mmol KCl/l soli fizjologicznej. Przy stężeniach potasu w surowicy mieszczących się w granicach 3,5–5,5 mmol/l jego uzupełnianie rozpoczyna się dopiero po 1 godzinie od rozpoczęcia leczenia [14]. Oznacza to, że w pierwszych 5 godzinach pacjent otrzyma 80 mmol potasu.

Rekomendacje PTD

Zgodnie z zaleceniami PTD na rok 2012 [11] suplementacja potasu powinna być prowadzona według podanych niżej zasad określających jego stężenie w surowicy:

- $K^+ > 6$ mmol/l → nie podawać KCl;
- $K^+ 5\text{--}6$ mmol/l → 5–10 mmol/godz. KCl;
- $K^+ 4\text{--}5$ mmol/l → 10–15 mmol/godz. KCl;
- $K^+ 3\text{--}4$ mmol/l → 15–20 mmol/godz. KCl;
- $K^+ < 3$ mmol/l → wstrzymać podawanie insuliny i 25 mmol/godz. KCl.

Suplementacja potasu w ilości przekraczającej 15 mmol/godz. powinna być prowadzona do żyły głównej po założeniu wkłucia centralnego lub do dwóch żył obwodowych.

Doświadczenia własne

Wieloletnie doświadczenia Kliniki Chorób Wewnętrznych i Diabetologii UMP wskazują, że zgodny z zaleceniami PTD ciągły dożylny wlew potasu w dawce zależnej od jego aktualnego stężenia stanowi skuteczny i bezpieczny sposób uzupełniania potasu. Protokół ten opracowano na początku lat 90. XX wieku, przy

obowiązujących wówczas wyższych normach laboratoryjnych dla stężenia potasu w surowicy wynoszących 3,2–5,9 mmol/l. Obecnie w większości laboratoriów norma stężenia potasu w surowicy to 3,5–5,0, dlatego sugeruje się, aby uzupełnianie potasu rozpocząć przy kaliemii poniżej 5,5 mmol/l.

Uzupełnianie fosforanów

Nie ma dowodów naukowych potwierdzających celowość podawania fosforanów w CKK. Wskazuje się natomiast, że takie postępowanie zwiększa ryzyko hipokalcemii. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne, podobnie jak amerykańskie i brytyjskie, nie rekomenduje infuzji fosforanów w leczeniu CKK [11, 12, 14].

Wodorowęglany

Dane z piśmiennictwa

Podawanie wodorowęglanów w terapii CKK nadal budzi kontrowersje. Wiedza płynąca z randomizowanych badań klinicznych wskazuje na bezzasadność ich podawania nawet w ciężkiej CKK, gdy pH krwi wynosi co najmniej 6,9 [25]. Już w latach 80. poprzedniego stulecia, a więc w okresie, gdy podawanie wodorowęglanów w CKK było powszechną praktyką, Hale i wsp. [26] oraz Moris i wsp. [27] podważali zasadność takiego postępowania. Infuzja wodorowęglanów w CKK pogarsza bowiem utlenowanie tkanek, a gwałtowna alkalizacja zwiększa ryzyko hipokaliemii, paradoksalnie nasila kwasicę w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) i spowalnia wyrównywanie ketozy. Pogłębiając kwasicę, niedotlenienie i przewodnienie komórek OUN, zastosowanie wodorowęglanów często doprowadza do obrzęku mózgu [17]. Zalecenia brytyjskie jednoznacznie nie rekomendują podawania wodorowęglanów w CKK [14]. W zaleceniach amerykańskich pozostawiono tę kwestię otwartą. Zaznaczono jednak, że dopiero przy pH krwi poniżej 6,9 można to rozważyć, po uwzględnieniu indywidualnych wskazań uzależnionych od stanu klinicznego pacjenta. Przedłużająca się CKK upośledza bowiem kurczliwość mięśnia sercowego i rozkurcz naczyń mózgowych. W uzasadnionych więc przypadkach CKK, u osób z pH mniejszym niż 6,9, ADA rekomenduje ich dożylną infuzję w ilości 100 mmol dwuwęglanu sodu w 400 ml wody do iniekcji wzbogaconej 20 mEq chlorku potasu. Wlew powinien być przeprowadzony w czasie 2 godzin. Takie postępowanie należy utrzymać do uzyskania docelowego pH krwi przekraczającego 7,0 [12].

Rekomendacje PTD

Według zaleceń PTD [11] stosowanie wodorowęglanów należy rozważyć tylko w przypadku stwierdzenia pH poniżej 6,9 w krwi tętniczej (w małych dawkach: ≤ 1 mmol/kg mc.).

Tak podana informacja stanowi rozwiązanie mieszczące się między zaleceniami brytyjskimi a amerykańskimi. Umożliwia indywidualizację decyzji o potrzebie zastosowania leku w zależności od doświadczenia lekarza i stanu klinicznego pacjenta. Podobnie jak zalecenie amerykańskie, rekomendacje PTD dotyczące ilości i formy podania wodorowęglanów są jedynie opinią ekspercką.

Doświadczenia własne

Na podstawie własnych doświadczeń należy zdecydowanie podkreślić, że decyzja o podaniu wodorowęglanów w CKK nie może być podejmowana na podstawie jednego wyniku badania gazometrycznego krwi. Odwodnienie, hipotonia i towarzysząca hipoksja tkanek stają się często przyczyną zafałszowania wyników gazometrii krwi włósczkowej arterializowanej.

Obecnie na podstawie dowodów EBM przyjmuje się, że wiarygodność wyników oceniających równowagę kwasowo-zasadową we krwi tętniczej i żyłnej jest podobna [28, 29]. Dlatego też z uwagi na bezpieczeństwo sugeruje się, aby przy braku klinicznych wykładników niewydolności oddechowej badanie gazometryczne wykonywać we krwi żyłnej.

Przy niezwykle rzadko podejmowanej decyzji o podaniu wodorowęglanów w przypadku CKK w ośrodku poznańskim uwzględnia się nie tylko stan kliniczny pacjenta oraz stopień wydolności nerek i serca, lecz również stan jego świadomości. Zachowanie pełnej świadomości jest bowiem sprzeczne z wynikiem badania laboratoryjnego wskazującym na ciężką kwasicę. Z własnych doświadczeń auterek wynika również, że pacjenci z CKK, którym w innych jednostkach szpitalnych podano wcześniej wodorowęglany, sprawiają zdecydowanie większe problemy kliniczne aniżeli chorzy z kwasicą cukrzycową nieotrzymujący tego typu terapii. Po podaniu wodorowęglanów zazwyczaj obserwuje się pogłębienie zaburzeń świadomości, konieczne jest stosowanie znacznie większej ilościowo substytucji potasu, a czas normalizacji zaburzeń metabolicznych, a tym samym czas hospitalizacji, ulegają wyraźnemu wydłużeniu.

Profilaktyka przeciwzakrzepowa

Dane z piśmiennictwa

Ciężka CKK predysponuje do ostrej odpowiedzi zapalnej oraz zaburzeń hemostazy, zwiększając ryzyko wykrzepiania śródnaczyniowego. Oprócz kwasicy, także hiperglikemia i odwodnienie uruchamiają kaskadę zjawisk prozakrzepowych. Należą do nich: aktywacja płytek krwi prowadzących do wzmożonej adhezji, agregacji i reakcji uwalniania zawartości ziarnistości, dysfunkcja śródbłonna naczyniowego sprzyjająca aktywacji krzepnięcia i upośledzająca fibrynolizę,

profil osoczowy sprzyjający trombogenezie (wzrost aktywności osoczowych czynników krzepnięcia, m.in.: VII, VIII, XI, XII, czynnika tkankowego i zmniejszenie aktywności fibrynolitycznej osocza) [2, 30]. Wobec braku dowodów w postaci randomizowanych badań klinicznych, na podstawie opinii eksperckiej, u osób z CKK po wykluczeniu aktywnego krwawienia zaleca się podskórne podanie niskocząsteczkowej heparyny.

Rekomendacje PTD

Polskie Towarzystwo Diabetologiczne [11] w CKK zaleca podskórne podanie drobnocząsteczkowej heparyny.

Doświadczenia własne

Zjawiska patofizjologiczne związane z hiperglikemią, głębokimi zaburzeniami metabolicznymi, częstą w tych przypadkach infekcją, a także z unieruchomieniem uzasadniają podanie drobnocząsteczkowej heparyny w stanie CKK. Dlatego też w ośrodku poznańskim profilaktyczna dawka drobnocząsteczkowej heparyny jest zalecana w stanach CKK, po wykluczeniu czynnego krwawienia.

Leczenie stanu hiperglikemiczno-hipermolalnego

Dane z piśmiennictwa

Stan hiperglikemiczno-hipermolalny to następstwo znacznego względnego niedoboru insuliny. Charakteryzuje się wysokim stopniem hiperglikemii ponad 600 mg/dl (33,3 mmol/l), podwyższoną efektywną molalnością osocza przekraczającą 320 mOsm/kg H₂O, głębokim odwodnieniem i zaburzeniami świadomości. Stan hiperglikemiczno-hipermolalny nie jest częstym ostrym powikłaniem cukrzycy i dotyczy głównie osób ze schorzeniem typu 2. Zwiększona osmolalność osocza i bardzo wysoka glikemia mogą współistnieć także z CKK. Zaburzenia świadomości i śpiączkę częściej stwierdza się w SHH niż w CKK. Rokowanie co do przeżycia w SHH jest znacznie gorsze aniżeli w CKK. Za złe rokowanie tej grupy pacjentów zazwyczaj odpowiadają ich zaawansowany wiek oraz współistnienie innych wpływających na rokowanie schorzeń, między innymi chorób układu sercowo-naczyniowego, chorób degeneracyjnych OUN, niewydolności nerek czy schorzeń psychicznych. Niebagatelną w tym zakresie rolę odgrywa także utrata odczuwania pragnienia w starszym wieku.

W zaleceniach wielu towarzystw naukowych, w tym ADA i PTD, podkreśla się podobieństwa w zakresie terapii CKK i SHH, dotyczące płynoterapii, insulinoterapii, uzupełniania elektrolitów i profilaktyki przeciwzakrzepowej [11, 12]. Korekta znacznego deficytu wody,

hiperglikemii, hipernatremii i zwiększonej osmolalności osocza powinna być jednak wolniejsza u osób z SHH aniżeli w stanach CKK. Prawidłowe postępowanie w SHH powinno obejmować także leczenie schorzeń współistniejących. Uzupelnianie płynów należy ściśle monitorować, stosując pomiar centralnego ciśnienia żylnego i kontrolę diurezy.

Stanowisko amerykańskie zaleca podawanie w pierwszej godzinie soli fizjologicznej w ilości 15–20 ml/kg mc. lub 1000–1500 ml, a następnie dożylnego wlewu 0,45-procentowego roztworu NaCl w ilości 250–500 ml/godz. do czasu osiągnięcia prawidłowej molalności osocza, tj. 300 mOsm/kg H₂O. Po osiągnięciu glikemii mniejszej lub równej 300 mg/dl wskazane jest dołączenie dożylnego wlewu 5-procentowego roztworu glukozy [12].

Według zaleceń PTD [11] w stanie hipermolalności płynoterapię należy prowadzić za pomocą 0,45-procentowego roztworu NaCl. W Polsce przygotowany fabrycznie 0,45-procentowy roztwór NaCl jest jednak nieosiągalny od wielu lat. Obecnie na rynku polskim dostępne są następujące roztwory hipotoniczne do infuzji dożylnej: hipotoniczny płyn nawadniający oraz mieszanka 5-procentowego roztworu glukozy z solą fizjologiczną w stosunku 2:1. Nawadniający płyn interwencyjny zawiera w 100 ml: 117 mg chlorku sodu, 272 mg octanu sodu, 150 mg chlorku potasu i 135 mg wodorofosforanu potasu i w tej ilości dostarcza 4 mmol sodu, 3,56 mmol potasu, 4,01 mmol, 0,77 mmol fosforanów i 2 mmol octanów. Osmolarność roztworu wynosi 143 mOsm/l. Z kolei osmolarność roztworu „2:1” wynosi 285 mOsm/l. Można więc sugerować możliwość zastosowania pierwszego z wymienionych płynów hipotonicznych w leczeniu SHH. Należy jednak pamiętać, że nie może być on wykorzystany w leczeniu stanu hipermolalnego towarzyszącego kwasicy ketonowej. Zgodnie bowiem z rejestracją przeciwwskazaniami do jego podawania są między innymi kwasica metaboliczna i hiperkaliemia. Hiperpotasemia może występować w początkowym okresie SHH z powodu odwodnienia i przednerkowej niewydolności nerek.

W wytycznych amerykańskich, podobnie jak w zaleceniach PTD, w zakresie insulinoterapii w SHH rekomenduje się postępowanie analogiczne jak w CKK. Zarówno stosowanie płynu hipotonicznego, jak i obniżanie glikemii zmniejsza osmolalność osocza. Nie powinna się ona jednak zmieniać o więcej niż 3 mOsm/kg H₂O/godz. [11].

Mimo że deficyt potasu w SHH jest porównywalny z niedoborem w CKK, to jednak brak kwasicy zmniejsza zjawisko gwałtownego przesunięcia potasu między kompartmentem wewnątrz- i zewnątrzkomórkowym.

Wobec tego faktu i braku dowodów naukowych dyskusyjną kwestią pozostaje, czy ilościowy model uzupełniania potasu i monitorowanie kalemii powinny być analogiczne jak w CKK.

Doświadczenia własne

W 20-letniej historii Oddziału Diabetologii Szpitala Miejskiego im. Franciszka Raszei w Poznaniu hospitalizowano 2 pacjentów z SHH i 5 z CKK współistniejącą z hipermolalnością.

Zgodnie z protokołem prowadzenia ostrych stanów hiperglikemicznych w przypadku hipermolalności osocza stosowano 0,45-procentowy roztwór soli fizjologicznej uzyskany z połączenia w stosunku 1:1 wody do iniekcji z solą fizjologiczną, uzyskując oczekiwany efekt kliniczny prowadzący do izosmolalności. W zakresie insulinoterapii i uzupełniania elektrolitów stosuje się schemat dożylnego podawania analogiczny do opisanego w przypadkach CKK.

Podsumowanie

Ostre stany hiperglikemiczne pozostają wyzwaniem dla diabetologii, gdyż stanowią bezpośrednie zagrożenie życia. Błędy w leczeniu chorych w stanach CKK i hiperglikemiczno-hipermolalnym mogą generować liczne zagrażające zdrowiu i życiu powikłania, do których należą: hipoglikemia, hipokaliemia, hiperchloremia, powikłania zakrzepowo-zatorowe, zastoinowa niewydolność serca, hipoksemia, niekardiogeny obrzęk płuc, obrzęk mózgu, wstrząs hipowolemiczny, ostra niewydolność nerek, zespół ostrej niewydolności oddechowej dorosłych.

Wiedza zaczerpnięta z randomizowanych badań klinicznych, z ich metaanalizy i przeglądów systematycznych pozwala na opracowanie ogólnych zaleceń prowadzenia chorych z CKK. Jednocześnie niewiedza w zakresie wielu aspektów terapii, szczególnie ostrych stanów hiperglikemicznych z hipermolalnością, pozostawia działania medyczne w sferze sztuki sztuki lekarskiej opartej na doświadczeniu i opinii ekspertów.

Oświadczenie

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

Praca nie była finansowana.

PIŚMIENNICTWO

1. Faich G.A., Fishbein H.A., Ellis S.E. The epidemiology of diabetic acidosis: a population-based study. *Am. J. Epidemiol.* 1983; 117: 551–558.
2. Hansen T.K., Møller N. Acute metabolic complications of diabetes: diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemia. W: Holt R.I.G., Cockram C.S., Flyvbjerg A., Goldstein B.J. red. *Textbook of diabetes*. Ed. 4. Wiley Blackwell, 2010: 34, 546–552.

3. Wang Z.H., Kihl-Selstam E., Eriksson J.W. Ketoacidosis occurs in both type 1 and type 2 diabetes—a population-based study from Northern Sweden. *Diabet. Med.* 2008; 25: 867–870.
4. Nyenwe E.A., Kitabchi A.E. Evidence-based management of hyperglycemic emergencies in diabetes mellitus. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2011; 94: 340–351.
5. Wang J., Williams D.E., Narayan K.M., Geiss L.S. Declining death rates from hyperglycemic crisis among adults with diabetes, US, 1985–2002. *Diabetes Care* 2006; 29: 2018–2222.
6. Kapłon M. Analiza czynników sprawczych cukrzycowej kwasicy ketonowej u chorych na cukrzycę typu 1. Praca magisterska. Uniwersytet Medyczny, Poznań 2012.
7. Umpierrez G.E., Kitabchi A.E. Diabetic ketoacidosis: risk factors and management strategies. *Treat. Endocrinol.* 2003; 2: 95–108.
8. Chiasson J.L., Aris-Jilwan N., Bélanger R. i wsp. Diagnosis and treatment of diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *CMAJ* 2003; 168: 859–866.
9. Eledrisi M.S., Alshanti M.S., Shah M.F., Brolosy B., Jaha N. Overview of the diagnosis and management of diabetic ketoacidosis. *Am. J. Med. Sci.* 2006; 331: 243–251.
10. Kitabchi A.E., Umpierrez G.E., Fisher J.N., Murphy M.B., Stentz F.B. Thirty years of personal experience in hyperglycemic crises: diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008; 93: 1541–1552.
11. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2012. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabetol. Klin.* 2012; 1 (supl. A).
12. Kitabchi A.E., Umpierrez G.E., Murphy M.B., Kreisberg R.A. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes: a consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2006; 29: 2739–2748.
13. Kitabchi A.E., Umpierrez G.E., Miles J.M., Fisher J.N. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 1335–1343.
14. Savage M.W., Dhatariya K.K., Kilvert A i wsp.; for the Joint British Diabetes Societies. Diabetes UK Position Statements and Care Recommendations. Joint British Diabetes Societies guideline for the management of diabetic ketoacidosis. *Diabet. Med.* 2011; 28: 508–515.
15. Perel P., Roberts J. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007; 3: CD000567.
16. Chua H.R., Venkatesh B., Stachowski E. i wsp. Plasma-lyte 148 vs 0.9% saline for fluid resuscitation in diabetic ketoacidosis. *J. Crit. Care* 2012; 27: 138–145.
17. Wierusz-Wysocka B., Zozulińska-Ziółkiewicz D. Postępowanie w stanach nagłych i szczególnych u chorych na cukrzycę. *Wyd. II. Via Medica, Gdańsk* 2010: 1–5, 41–50.
18. Kitabchi A.E., Umpierrez G.E., Murphy M.B. i wsp. Management of hyperglycemic crises in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 131–153.
19. Mazer M., Chen E. Is subcutaneous administration of rapid-acting insulin as effective as intravenous insulin for treating diabetic ketoacidosis? *Ann. Emerg. Med.* 2009; 53: 259–263.
20. Frier B.M., Ewing F.M., Lindholm A., Hylleberg B., Kanc K. Symptomatic and counterregulatory hormonal responses to acute hypoglycaemia induced by insulin aspart and soluble human insulin in type 1 diabetes. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2000; 16: 262–268.
21. Kitabchi A.E., Ayyagari V., Guerra S.M. The efficacy of low dose versus conventional therapy of insulin for treatment of diabetic ketoacidosis. *Ann. Intern. Med.* 1976; 84: 633–638.
22. Krzymień J., Ławecki J. Leczenie ostrych zaburzeń metabolicznych w cukrzycy dożylnym wlewem małych dawek insuliny. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 1978; 59: 305–313.
23. Kitabchi A.E., Murphy M.B., Spencer J., Matteri R., Karas J. Is a priming dose of insulin necessary in a low-dose insulin protocol for the treatment of diabetic ketoacidosis? *Diabetes Care* 2008; 31: 2081–2085.
24. Arora S., Cheng D., Wyler B., Menchine M. Prevalence of hypokalemia in ED patients with diabetic ketoacidosis. *Am. J. Emerg. Med.* 2012; 30: 481–484.
25. Chua H.R., Schneider A., Bellomo R. Bicarbonate in diabetic ketoacidosis — a systematic review. *Ann. Intens. Care* 2011; 1: 23.
26. Hale P.J., Crase J., Natrass M. Metabolic effects of bicarbonate in the treatment of diabetic ketoacidosis. *Br. Med. J.* 1984; 289: 1035–1038.
27. Morris L.R., Murphy M.B., Kitabchi A.E. Bicarbonate therapy in severe diabetic ketoacidosis. *Ann. Intern. Med.* 1986; 105: 836–840.
28. Kelly A.M. The case for venous rather than arterial blood gases in diabetic ketoacidosis. *Emerg. Med. Australas* 2006; 18: 64–67.
29. Ma O.L., Rush M.D., Godfrey M.M., Gaddis G. Arterial blood gas results rarely influence emergency physician management of patients with suspected diabetic ketoacidosis. *Acad. Emerg. Med.* 2004; 8: 836–841.
30. Cole R.P. Heparin treatment for severe hypertriglyceridemia in diabetic ketoacidosis. *Arch. Intern. Med.* 2009; 169: 1439–1441.