

Marzena Kapłon, Karolina Balawajder, Paweł Niedźwiecki, Aleksandra Uruska, Aleksandra Araszkiwicz, Dorota Zozulińska-Ziółkiewicz

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Analiza czynników sprawczych cukrzycowej kwasicy ketonowej u osób dorosłych z cukrzycą typu 1

Analysis of causative factors of diabetic ketoacidosis in adult patients with type 1 diabetes

STRESZCZENIE

Wstęp. Bezwzględny niedobór insuliny prowadzi do cukrzycowej kwasicy ketonowej (DKA), która zbyt późno rozpoznana lub niewłaściwie leczona może spowodować u pacjenta śpiączkę i zgon. Celem pracy było ustalenie czynników sprawczych DKA u chorych na cukrzycę typu 1, hospitalizowanych w Katedrze i Klinice Chorób Wewnętrznych i Diabetologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. **Materiał i metody.** Dokonano analizy retrospektywnej dokumentacji medycznej 103 przypadków osób leczonych w okresie od listopada 2008 do marca 2011 r. z powodu cukrzycowej kwasicy ketonowej. Analizą objęto wyłącznie dorosłych pacjentów z rozpoznaną cukrzycą typu 1 i udokumentowaną protokołem leczenia DKA. Badano częstość czynników sprawczych DKA wśród wszystkich osób hospitalizowanych z powodu DKA oraz w grupie pacjentów z wcześniej rozpoznaną cukrzycą typu 1. Analizowano także częstość poszcze-

gólnych przyczyn DKA w zależności od stosowanej metody insulinoterapii przed wystąpieniem DKA.

Wyniki. Powodem 47,6% wszystkich analizowanych przypadków DKA było niepodawanie insuliny, 41,8% infekcja, a 24,3% opóźnione rozpoznanie cukrzycy typu 1. W grupie pacjentów z wcześniej rozpoznaną cukrzycą typu 1 62,8% przypadków DKA było wynikiem zaniedbań w zakresie podawania insuliny, a 55,1% infekcji. Wśród stosujących terapię za pomocą osobistej pompy insulinowej (OPI) 81,8% epizodów DKA było wynikiem okluzji OPI, a 54,5% infekcji. Przy leczeniu metodą intensywnej insulinoterapii za pomocą wstrzykiwaczy 70,0% przypadków było konsekwencją błędów w prowadzonej insulinoterapii, a 43,3% infekcji. U stosujących mieszanki insuliny 68,8% przypadków DKA było wynikiem infekcji, a 56,3% błędnie prowadzonej insulinoterapii. Nawracająca DKA wiązała się z niepodawaniem insuliny w 76,2%, natomiast z infekcją w 52,4% przypadków.

Wnioski. U co 4. hospitalizowanego z powodu kwasicy cukrzycowej zaburzenia metaboliczne były konsekwencją opóźnionego rozpoznania cukrzycy typu 1. U osób z wcześniej rozpoznaną cukrzycą typu 1 głównymi czynnikami sprawczymi DKA, niezależnie od stosowanej metody insulinoterapii, były: niepodawanie insuliny oraz infekcje. Nawracająca DKA najczęściej była konsekwencją niestosowania się do zaleceń insulinoterapii. (Diabet. Klin. 2013; 2, 6: 200–207)

Słowa kluczowe: cukrzyca typu 1, cukrzycowa kwasica ketonowa, insulinoterapia

Adres do korespondencji:

dr n. med. Aleksandra Araszkiwicz
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii UM
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Szpital Miejski im. Franciszka Raszei
ul. Mickiewicza 2, 60-834 Poznań
Tel./faks: 618 474 579
e-mail: olaaraszkiewicz@interia.pl
Diabetologia Kliniczna 2013, tom 2, 6, 200–207
Copyright © 2013 Via Medica
Nadesłano: 30.07.2013

Przyjęto do druku: 30.10.2013

ABSTRACT

Introduction. Diabetic ketoacidosis (DKA) results from absolute insulin deficiency. Delayed diagnosis or inadequate treatment of DKA may lead to coma or death. The aim of this study was to determine the exact DKA causative factors in patients with type 1 diabetes (DM1) hospitalized at the Department of Internal Medicine and Diabetology, Poznan University of Medical Sciences.

Material and methods. We performed a retrospective analysis of medical records of 103 diabetic ketoacidosis in patients treated between November 2008 and March 2011. The analysis included only adult patients with type 1 diabetes and documented treatment of DKA. Incidence of causative factors of DKA was studied among all patients hospitalized due to DKA and in patients with previously diagnosed DM1. Additionally, the frequency of various causes of DKA, depending on the insulin therapy regimen was established.

Results. In 47.6% of all analysed cases, DKA was caused by insulin omission, in 41.8% by infection and in 24.3% by delayed diagnosis of type 1 diabetes. In patients with previously diagnosed DM1, in 62.8% of cases DKA resulted from insulin omission and in 55.1% from infections. Among the patients on insulin pump therapy, 81.8% of DKA episodes developed as a result of insulin pump occlusion and 54.5% were triggered by infections. In patients on intensive insulin therapy using injecting devices (pens), 70.0% of DKA cases were caused by errors in insulin therapy and 43.3% by infections. In 68.8% of patients using premixed insulin, precipitating factor for DKA was infection and in 56.3% — incorrect insulin dosing. Recurrent DKA was associated with insulin omission in 76.2% of cases and infection in 52.4%.

Conclusion. In every fourth patient hospitalized due to diabetic ketoacidosis, metabolic disturbances were a consequence of delayed diagnosis of type 1 diabetes. In patients with previously diagnosed type 1 diabetes, the leading cause of diabetic ketoacidosis, regardless of insulin therapy regimen, were insulin omission and infections. The main cause of recurrent diabetic ketoacidosis was non-compliance with insulin therapy. (*Diabet. Klin.* 2013; 2, 6: 200–207)

Key words: type 1 diabetes mellitus, diabetic ketoacidosis, insulin therapy

Wstęp

Cukrzyca typu 1 jest chorobą autoimmunologiczną. U osób predysponowanych genetycznie czynniki środowiskowe, powodując dysregulację immunologiczną,

indukują proces selektywnego zniszczenia komórek β wysp trzustki. Konsekwencją zniszczenia 80–90% komórek β jest absolutny niedobór insuliny, a w następstwie wystąpienie postępujących ogólnoustrojowych zaburzeń metabolicznych, mogących prowadzić do rozwoju cukrzycowej kwasicy ketonowej (DKA, *diabetic ketoacidosis*). Wówczas DKA jest pierwszą manifestacją cukrzycy. Drugą grupą osób, u których dochodzi do rozwoju DKA, są pacjenci z niewyrównaną metabolicznie cukrzycą, świadomie bądź nie pomijający podanie insuliny lub podający ją w ilości nieadekwatnej do zapotrzebowania [1].

Cukrzycowa kwasica ketonowa będąca ostrym powikłaniem hiperglikemicznym cukrzycy jest zagrożeniem dla zdrowia i życia chorego. Stawia to personelowi medycznemu zadanie podejmowania możliwych starań o prewencję rozwoju tego powikłania oraz obniżenie liczby przypadków niewyrównanej metabolicznie cukrzycy. Pomocna w tym zakresie powinna być znajomość częstości występowania czynników sprawczych DKA.

W piśmiennictwie prace dotyczące częstości występowania czynników sprawczych prowadzących do rozwoju DKA dotyczą głównie dzieci. Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu prowadzi rejestr dorosłych pacjentów hospitalizowanych z powodu DKA w Wielkopolsce. Informacje zawarte w bazie danych pozwalają na opracowanie regionalnej charakterystyki epidemiologicznej tego zjawiska.

Celem pracy była analiza czynników sprawczych DKA u dorosłych z cukrzycą typu 1 w województwie wielkopolskim.

Materiały i metody**Grupa badana**

Analizą objęto 103 przypadki DKA. Nawracająca DKA była przyczyną 5-krotnej hospitalizacji 1 osoby; 8 osób leczono z powodu DKA 2-krotnie. Kryteriami włączenia do badania były: wiek ≥ 18 lat, cukrzyca typu 1, DKA udokumentowana protokołem leczenia. Osoby z wcześniej rozpoznaną cukrzycą typu 1 (przed wystąpieniem DKA) były leczone jedną z wymienionych metod: metodą intensywnej insulinoterapii (adaptacja dawek insuliny przed posiłkami w zależności od glikemii, składu posiłku oraz planowanej aktywności fizycznej) za pomocą osobistej pompy insulinowej (OPI) lub przy użyciu wstrzykiwaczy typu pen [intensywna czynnościowa insulinoterapia (IFI, *intensive functional insulin therapy*)], metodą wielokrotnych wstrzyknięć stałych dawek insuliny lub mieszanek insuliny.

W badanej grupie 17 hospitalizacji z powodu DKA (21,8%) dotyczyło przypadków z czasem trwania cukrzycy ≤ 5 lat. Przypadki DKA najczęściej występowały

u pacjentów, u których czas trwania cukrzycy wynosił 6–10 lat ($n = 29, 37,2\%$).

We wszystkich przypadkach nie było spełnione kryterium bardzo dobrego wyrównania glikemii ($HbA_{1c} \leq 6,5\%$) zalecane przez Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD) dla osób z cukrzycą typu 1 [2].

Szczegółową charakterystykę ocenianej grupy przedstawiono w tabeli 1.

Metodyka badania

Dokonano analizy retrospektywnej dokumentacji medycznej pacjentów hospitalizowanych z powodu DKA w Katedrze i Klinice Chorób Wewnętrznych i Diabetologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu w okresie od listopada 2008 do marca 2011 r. Jednostka kliniczna pełni stały dyżur dla przypadków nowo wykrytej cukrzycy typu 1 oraz ostrych stanów hiperglikemicznych u dorosłych z Wielkopolski. Rozpoznanie choroby oparto na wywiadzie, badaniu przedmiotowym i badaniach laboratoryjnych.

Cukrzycową kwasicę ketonową definiowano zgodnie z zaleceniami PTD: glikemia > 250 mg/dl (13,9 mmol/l), pH krwi $< 7,3$, stężenie we krwi $HCO_3^- < 18$ mmol/l oraz obecność ciał ketonowych we krwi i/lub moczu. Każdy przypadek DKA został przyporządkowany do jednej z dwóch grup: DKA łagodna lub DKA umiarkowana i ciężka. Kryterium klasyfikacji do grupy DKA umiarkowanej i ciężkiej stanowiło pH $< 7,24$ oraz $HCO_3^- < 15$ mmol/l.

Badania laboratoryjne wykonano w Szpitalu im. F. Raszei w Poznaniu. Glikemię, parametry równowagi kwasowo-zasadowej (pH, BE, HCO_3^-), stężenie w surowicy Na^+ i K^+ oraz zawartość ciał ketonowych we krwi i/lub moczu oznaczono przy przyjęciu pacjentów do szpitala standardowymi metodami.

Na potrzeby tworzenia rejestru DKA skonstruowano specjalny program komputerowy pozwalający utworzyć bazę danych na podstawie dokumentacji medycznej przypadków.

Przedmiotem analizy były przyczyny występowania DKA. Pod uwagę wzięto następujące kategorie przyczyn: niepodawanie insuliny, infekcja, cukrzyca *de novo*, alkohol, okluzja OPI oraz przyczyna złożona. W przypadku przyczyny złożonej (więcej niż 1 z podanych przyczyn) uwzględniano jej poszczególne elementy.

Czynniki sprawcze określano na podstawie danych dostępnych w dokumentacji medycznej. Wyznaczniki pozwalające na identyfikację przyczyny prowadzącej do rozwoju DKA przedstawiono w tabeli 2.

Analiza statystyczna

Otrzymane wyniki poddano ocenie statystycznej za pomocą programu komputerowego Statistica 10

Tabela 1. Charakterystyka grupy klinicznej

Zmienne	Charakterystyka opisowa
Liczba osób (n)	91
Liczba przypadków (n)	103
Kobiety/mężczyźni (n) (%)	44/47 (48,4/51,6)
Wiek (lata)	25 (21–37)
Czas trwania cukrzycy (lata)	7 (1–12)
BMI [kg/m ²]	21,9 (20,2–23,8)
CRP [mg/l]	5,7 (1,5–16,0)
Nikotynizm (n) (%)	41 (39,8)
Opieka diabetologiczna (n) (%)	48 (46,6)
Regularna opieka poradni diabetologicznej (n) (%)	20 (19,4)
Przewlekłe powikłania cukrzycy	
Retinopatia (n) (%)	14 (13,6)
Cukrzycowa choroba nerek (n) (%)	1 (1,0)
Neuropatia (n) (%)	7 (6,8)
DKA umiarkowana i ciężka (n) (%)	53 (51,5)
Metoda leczenia przed wystąpieniem DKA (n) (%)	
Brak leczenia	25 (24,3)
OPI	11 (10,7)
IFI	30 (29,1)
Wielokrotne wstrzyknięcia insuliny	20 (19,4)
Mieszanki insuliny	16 (15,5)
Metformina*	1 (1,0)
Parametry wyrównania metabolicznego	
HbA _{1c} (%)	12,1 ± 2,2
Cholesterol frakcji LDL [mg/dl]	87 (65–107)
Cholesterol frakcji HDL [mg/dl]	45 (35–52)
TG [mg/dl]	131 (81–185)
Parametry rozpoznania DKA (przy przyjęciu)	
Glikemia [mg/dl]	351 (251–468)
pH	7,23 (7,11–7,32)
BE [mmol/l]	–16,5 [–22,9–(–10,7)]
HCO ₃ ⁻ [mmol/l]	11,0 (8,0–15,5)
Na ⁺ [mmol/l]	134 ± 5
K ⁺ [mmol/l]	4,38 (4,00–5,14)
Kreatynina [mg/dl]	0,91 (0,72–1,17)

Średnie ± SD (dla rozkładu normalnego), mediana i IQR (dla rozkładu nienormalnego) lub liczba i odsetek. *Zastosowano leczenie metforminą przed wystąpieniem DKA i rozpoznaniem cukrzycy typu 1 (cukrzyca *de novo*) BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała; CRP (*C-reactive protein*) — białko C-reaktywne; DKA (*diabetic ketoacidosis*) — cukrzycowa kwasica ketonowa; HbA_{1c} — glikowana hemoglobina; HDL (*high-density lipoproteins*) — lipoproteiny o dużej gęstości; IFI (*intensive functional insulin therapy*) — intensywna czynnościowa insulinoterapia; IQR (*interquartile range*) — rozstęp międzykwartyłowy; LDL (*low-density lipoproteins*) — lipoproteiny o małej gęstości; OPI — osobista pompa insulinowa; SD (*standard deviation*) — odchylenie standardowe; TG (*triglyceride*) — triglicerydy

Tabela 2. Wyznaczniki identyfikacji czynników sprawczych cukrzycowej kwasicy ketonowej (DKA)

Czynnik sprawczy DKA	Wyznaczniki
Niepodawanie (brak) insuliny	Odnotowane w wywiadzie
Infekcja	Podwyższone stężenie CRP, obecność zmian zapalnych w obrazie RTG klatki piersiowej, wynik badania moczu wskazujący na infekcję dróg moczowych, cechy infekcji w badaniu przedmiotowym
Cukrzyca <i>de novo</i>	Brak rozpoznania cukrzycy przed wystąpieniem DKA, w momencie zdiagnozowania DKA spełnione jedno z kryteriów rozpoznania cukrzycy
Alkohol	Odnotowany fakt spożywania alkoholu w wywiadzie, obecność etanolu we krwi
Okluzja OPI	Zidentyfikowana niedrożność wkłucia lub/i drenu, awaria OPI

CRP (*C-reactive protein*) — białko C-reaktywne; OPI — osobista pompa insulinowa

(StatSoft, Inc. 2011). Do charakterystyki grupy klinicznej zastosowano statystykę opisową. Czynniki sprawcze DKA oceniano, analizując przypadki jej wystąpienia. Używając testu Shapiro-Wilka, oceniono normalność rozkładu wyników. Wyniki dla rozkładu normalnego przedstawiono jako wartości średnie \pm odchylenie standardowe (SD, *standard deviation*), dla rozkładu nienormalnego — jako mediany i rozstęp międzykwartylowy (IQR, *interquartile range*), natomiast dla kategorii — jako liczba i odsetek (%).

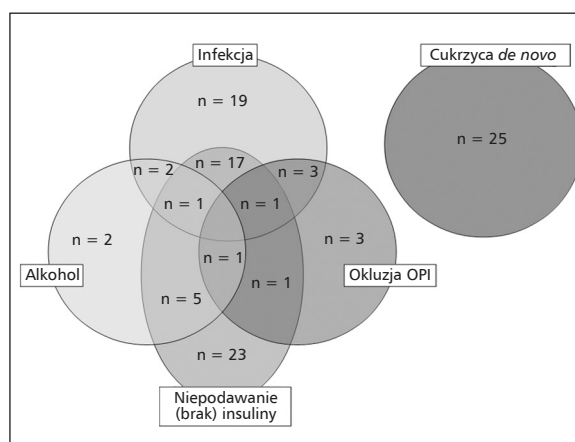
Dokonano podziału przypadków DKA na grupy w zależności od stosowanej metody leczenia cukrzycy typu 1 przed wystąpieniem DKA. W celu porównania grup zbadano normalność rozkładów. Jednorodność wariancji sprawdzono z wykorzystaniem testu Levene'a. Zmienne zgodne z rozkładem normalnym porównywano za pomocą jednoczynnikowej analizy wariancji, natomiast niezgodne z rozkładem normalnym za pomocą testu nieparametrycznego Kruskala-Wallisa. W przypadkach wykazania przez analizę wariancji istotnych różnic przeprowadzono analizę testem „*post hoc*” — analiza wariancji (test *post hoc* Scheffego). Analizę porównawczą danych kategoryjnych przeprowadzono za pomocą testów niezależności χ^2 Pearsona oraz Fishera-Freemana-Haltona w zależności od obserwowanych licznosci grup.

Wszystkie testy przeprowadzono na poziomie istotności $\alpha = 0,05$. Wartość $p < 0,05$ świadczyła o istotności statystycznej.

Wyniki

Częstość czynników sprawczych DKA

Najczęstszą przyczyną DKA w analizowanych przypadkach było niepodawanie (brak) insuliny odnotowane u 49 hospitalizowanych (47,6% wszystkich analizowanych przypadków). W dalszej kolejności DKA związana była z infekcją (41,8%) i opóźnionym rozpoznaniem cukrzycy typu 1 (24,3%). Spożywanie alkoholu stwierdzono w 11 przypadkach (10,7%), a u 9 osób (8,7%) powodem DKA była okluzja OPI.



Rycina 1. Rozkład czynników sprawczych cukrzycowej kwasicy ketonowej. OPI — osobista pompa insulinowa

Spośród wszystkich przypadków DKA 31 (30,1%) było następstwem wystąpienia przyczyny złożonej; 28 (27,2% wszystkich przypadków) hospitalizacji było wynikiem rozwoju DKA z powodu współwystąpienia dwóch czynników sprawczych, a 3 (0,03%) trzech czynników. Najczęstszym skojarzeniem przyczyn rozwoju DKA było współwystępowanie niepodawania insuliny i infekcji (17 przypadków; 16,5%) (ryc. 1).

Częstość czynników sprawczych DKA u osób z wcześniej rozpoznaną cukrzycą typu 1

W 78 przypadkach DKA dotyczyła osób z wcześniej rozpoznaną cukrzycą typu 1; 62,8% ($n = 49$) przypadków DKA w tej grupie pacjentów było wynikiem niepodawania (braku) insuliny, a 55,1% ($n = 43$) infekcji.

Cukrzycowa kwasica ketonowa jako następstwo wystąpienia przyczyny złożonej dotyczyła 31 (39,7%) przypadków. W przypadku hospitalizacji osób z wcześniej rozpoznaną cukrzycą typu 1 35,9% ($n = 28$) z nich było wynikiem rozwoju DKA z powodu współwystąpienia dwóch czynników sprawczych, a 3,8% ($n = 3$) trzech. Najczęstszym skojarzeniem przyczyn rozwoju

Tabela 3. Częstość przyczyn cukrzycowej kwasicy ketonowej (DKA) w zależności od stosowanej metody leczenia cukrzycy typu 1 przed jej wystąpieniem

Przyczyna DKA (n) (% przypadków DKA przy stosowaniu danej metody leczenia)	Metoda leczenia cukrzycy typu 1 przed wystąpieniem DKA			
	OPI	IFI	Wielokrotne wstrzyknięcia insuliny	Mieszanki insuliny
Niepodawanie (brak) insuliny	3 (27,3)	21 (70,0)	15 (75,0)	9 (56,3)
Infekcja	6 (54,5)	13 (43,3)	12 (60,0)	11 (68,8)
Alkohol	1 (9,1)	6 (0,2)	2 (10,0)	2 (12,5)
Okluzja OPI	9 (81,8)	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Przyczyna złożona (więcej niż 1 z wyżej wymienionych)	6 (54,5)	10 (33,3)	8 (40,0)	6 (37,5)

IFI (*intensive functional insulin therapy*) — intensywna czynnościowa insulinoterapia; OPI — osobista pompa insulinowa

DKA było współwystępowanie braku podawania insuliny i infekcji (17 przypadków; 21,8%).

Częstość czynników sprawczych DKA w zależności od metody leczenia cukrzycy typu 1

W 77 przypadkach DKA wystąpiła w grupie osób leczonych jedną z czterech metod leczenia (OPI/IFI/wielokrotne wstrzyknięcia insuliny/mieszanki insuliny). Jedna osoba leczona mieszankami insuliny, niepozostająca pod opieką diabetologiczną, była hospitalizowana z powodu DKA 5-krotnie. Dwukrotnie czynnikiem sprawczym DKA było niepodawanie insuliny, natomiast 3-krotnie współwystępowanie niepodawania insuliny z towarzyszącą infekcją. Średnia wartość odsetka HbA_{1c} oznaczanego w trakcie 5 hospitalizacji u tej osoby wynosiła 13,7 ± 0,2%. Pozostałe przypadki nawracających DKA dotyczyły hospitalizacji 2-krotnych.

Istotnie statystycznie różnice pomiędzy analizowanymi grupami dotyczyły wieku ($p = 0,0006$) i czasu trwania cukrzycy ($p = 0,02$) w momencie rozpoznania DKA oraz wyników badań laboratoryjnych: stężenia w surowicy cholesterolu frakcji LDL ($p = 0,04$) i Na⁺ ($p = 0,03$).

Młodszy pacjenci częściej byli leczeni przy użyciu OPI, natomiast starsi mieszankami insuliny (21 ± 3 vs. 39 ± 13 lat, $p = 0,0002$). Osoby z najkrótszym czasem trwania cukrzycy w badanej grupie najczęściej leczono metodą IFI, a najdłużej chorujących na cukrzycę typu 1 — mieszankami insuliny (8 ± 5 vs. 19 ± 14 lat, $p = 0,01$).

U osób leczonych za pomocą OPI odnotowano istotnie niższe stężenie w surowicy cholesterolu frakcji LDL w porównaniu z grupą leczoną metodą IFI (64 ± 26 vs. 101 ± 39 mg/dl, $p = 0,04$).

Wyniki częstości czynników sprawczych DKA w zależności od metody leczenia cukrzycy przedstawiono w tabeli 3. W grupie pacjentów leczonych ciągłym podskórnym wlewem insuliny (CSII, *continuous subcutaneous insulin infusion*) 10 (90,9%) przypadków DKA

sklasyfikowano jako stopień umiarkowany lub ciężki, a najczęstszym jej powodem była okluzja OPI. Wśród leczonych przy użyciu OPI 54,5% ($n = 6$) przypadków DKA było następstwem wystąpienia przyczyny złożonej. W przypadku hospitalizacji osób leczonych CSII 36,4% ($n = 4$) z nich było wynikiem rozwoju DKA z powodu współwystąpienia dwóch czynników sprawczych, a 18,2% ($n = 2$) trzech.

U osób leczonych metodą IFI 10 (33,3%) przypadków DKA było konsekwencją współwystąpienia dwóch czynników sprawczych. Siedemdziesiąt procent ($n = 21$) hospitalizacji w grupie pacjentów leczonych IFI było wynikiem rozwoju DKA z powodu niepodawania insuliny, a 43,3% ($n = 13$) infekcji.

Powodem 40% ($n = 8$) przypadków DKA w grupie leczonej metodą wielokrotnych wstrzyknięć insuliny była przyczyna złożona; przyczyną 7 (35%) współwystąpienie niepodawania insuliny z infekcją, natomiast 1 (5%) — niepodawanie insuliny, infekcja i spożycie alkoholu. W grupie pacjentów prowadzących insulinoterapię metodą wielokrotnych wstrzyknięć insuliny 75% ($n = 15$) hospitalizacji było wynikiem rozwoju DKA z powodu niepodawania insuliny, a 60% ($n = 12$) infekcji.

Wśród stosujących mieszanki insuliny 6 (37,5%) przypadków DKA było następstwem wystąpienia przyczyny złożonej. W tej grupie 68,8% ($n = 11$) hospitalizacji z powodu DKA było wynikiem infekcji, a 56,3% ($n = 9$) niepodawania insuliny.

Przyczyny nawracającej DKA

Dwadzieścia jeden przypadków (20,4% wszystkich przypadków; 26,9% przypadków u osób z wcześniej rozpoznaną cukrzycą typu 1) dotyczyło pacjentów hospitalizowanych z powodu DKA więcej niż 1 raz; 76,2% ($n = 16$) przypadków DKA w tej grupie osób było wynikiem niepodawania insuliny, a 52,4% ($n = 11$) infekcji.

Dziesięć (47,6%) przypadków DKA było następstwem wystąpienia przyczyny złożonej; 42,9% (n = 9) było spowodowanych współobecnością dwóch czynników sprawczych, a 4,8% (n = 1) trzech. Najczęstszym skojarzeniem przyczyn rozwoju DKA było współwystępowanie braku podawania insuliny i infekcji (7 przypadków; 33,3%).

Dyskusja

Najczęstszymi czynnikami sprawczymi DKA w badaniu własnym były błędy w insulinoterapii polegające na niepodawaniu insuliny oraz infekcje. Stanowi to potwierdzenie wyników wielu innych badań, które wskazują, że nieadekwatna do zapotrzebowania insulinoterapia oraz infekcje są głównymi przyczynami rozwoju DKA [1, 3–7].

Pomimo ogromnego postępu w leczeniu i edukacji pacjentów z cukrzycą typu 1 brak stosowania się do zaleceń w zakresie insulinoterapii jest powszechnie występującym na świecie problemem u osób z cukrzycą [1, 3, 8–12]. Przyczyn zaprzestania podawania insuliny przez osoby z cukrzycą typu 1 jest wiele. Można tu wymienić brak dostępu do insuliny, np. zaniedbanie pacjenta w zakresie kupna preparatu, czy brak środków finansowych na jej zakup, a także świadome ograniczenie ilości wstrzykiwanej insuliny powiązane z zaburzeniami natury psychologicznej, np. strach przed zwiększeniem masy ciała, ukrywanie choroby w towarzystwie. Badanie przeprowadzone przez Peyrot i wsp. [9] wśród 1250 lekarzy i 1530 chorych leczonych insuliną w Chinach, Francji, Japonii, Niemczech, Hiszpanii, Turcji, Wielkiej Brytanii i Stanach Zjednoczonych wskazuje, że 72,5% lekarzy zgłasza nieprzyjmowanie insuliny przez pacjentów zgodnie z ich zaleceniami. Zadaniem osób z cukrzycą oraz lekarzy było wskazanie 3 głównych powodów, które wpływają na pominięcie podania insuliny i niestosowanie się do zaleceń insulinoterapii. Wśród 5 najczęstszych przyczyn podanych przez obie grupy badanych znajdują się: problemy logistyczne (brak czasu, podróżowanie), pominięcie posiłku oraz problemy psychospołeczne, takie jak stres, problemy emocjonalne i zakłopotanie w miejscu publicznym [9]. Znajomość tych czynników może być pomocna w dostosowaniu insulinoterapii do stylu życia pacjenta oraz ewentualnym objęciu opieką psychologiczną, jeśli sytuacja tego wymaga. Przy tak dużym odsetku DKA wynikającej z zaniedbania insulinoterapii (62,8% przypadków u pacjentów z rozpoznaną cukrzycą) konieczne wydaje się podejmowanie badań oceniających kulturalne, społeczno-ekonomiczne i psychologiczne czynniki związane z niewystarczającym stosowaniem się do zaleceń [10, 12, 13].

W badaniu własnym wszyscy chorzy na cukrzycę typu 1 nie spełniali kryterium bardzo dobrego wyrównania gospodarki węglowodanowej definiowanego wartością HbA_{1c}. Odsetek HbA_{1c} może pomóc w określeniu, czy rozpoznany przypadek DKA jest wynikiem źle kontrolowanej cukrzycy, czy ostrym odchyleniem u osoby z dobrze wyrównaną cukrzycą [2, 8].

Zalecaną metodą leczenia cukrzycy typu 1 jest intensywna czynnościowa insulinoterapia realizowana za pomocą wstrzykiwaczy lub osobistej pompy insulinowej [2, 14]. Amerykańskie prospektywne badanie *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) przeprowadzone w latach 1983–1993 wykazało, że intensywna insulinoterapia stanowi klucz do dobrego wyrównania metabolicznego cukrzycy typu 1 oraz znacznie zmniejsza ryzyko rozwoju i progresji przewlekłych powikłań cukrzycy [15]. Pomimo zaleceń sformułowanych na podstawie wyników najnowszych badań klinicznych dotyczących insulinoterapii wciąż pozostaje grupa osób z cukrzycą typu 1 leczonych przygotowanymi fabrycznie mieszankami insuliny. W badaniach własnych prawie połowa przypadków DKA występujących u osób z wcześniej rozpoznaną cukrzycą dotyczyła osób leczonych stałymi dawkami insuliny.

Przy terapii za pomocą wielokrotnych wstrzyknięć stałych dawek insuliny problemem jest zbyt późne i niewystarczające zwiększenie stężenia insuliny w okresach okołoposiłkowych, a także zbyt wysokie i długo utrzymujące się stężenia insuliny we krwi w okresach międzyposiłkowych i w nocy. Stwarza to trudności z osiągnięciem odpowiedniego stężenia insuliny w czasie całej doby.

Ze względu na często występującą niemożność uzyskania odpowiedniego wyrównania metabolicznego cukrzycy oraz konieczność spożywania posiłków o stałych porach nie zaleca się wykorzystania mieszanek insuliny u osób z cukrzycą typu 1 [16]. Stosowanie się do stałych por posiłków zmniejsza znacząco komfort życia pacjentów i stwarza ryzyko nieprawidłowego stosowania się do zaleceń terapii. Metoda leczenia u osób z bezwzględny niedoborem insuliny stanowi sama w sobie czynnik ryzyka rozwoju DKA.

Wyniki badań własnych pokazują, że żadna z metod nie poprawi kontroli wyrównania cukrzycy, jeżeli osoba z cukrzycą nie będzie współdziałała z zespołem leczącym, nie będzie prowadziła systematycznie samokontroli i analizy jej elementów, a ponadto nie będzie dbała o odpowiednią i optymalną dietę oraz odpowiednio dobrany i optymalny wysiłek fizyczny.

Klinicyści zauważają, że problem rozwoju DKA z powodu infekcji tkwi w błędnym przekonaniu personelu medycznego o małej istotności problemu klinicznego, jakim jest infekcja u osób z cukrzycą. Proces leczenia

często skupia się na dobraniu odpowiedniej antybiotykoterapii, nie przykładając równie dużej wagi do odpowiedniej reakcji w zakresie insulinoterapii. Z fizjologicznego punktu widzenia w przebiegu infekcji dochodzi do wzrostu stężenia hormonów kontrregulacyjnych do insuliny: glukagonu, amin katecholowych i kortyzolu, przez co zwiększa się insulinooporność tkanek obwodowych. Stanowi to początek mechanizmów prowadzących do rozwoju DKA. Dodatkowo podczas hiperglikemii zostają uwalniane cytokiny z aktywowanych komórek ściany naczyniowej, a także z krążących granulocytów obojętnochnonnych i monocytów, pogłębiając spadek wrażliwości tkanek obwodowych na działanie insuliny [8]. Wystąpieniu DKA szczególnie sprzyjają infekcje żołądkowo-jelitowe przebiegające z wymiotami i biegunką. Można przypuszczać, że sprawne porozumiewanie się chorych z lekarzami w czasie ostrej choroby oraz edukacja w zakresie postępowania podczas infekcji mogłyby wpłynąć na zmniejszenie liczby przypadków DKA z tego powodu [3].

W badaniach własnych najczęstszą przyczyną złożoną analizowanych przypadków DKA było współwystępowanie infekcji z niepodawaniem (brakiem/niedoborem) insuliny. Brak wyrównania metabolicznego jest czynnikiem sprzyjającym rozwojowi infekcji bakteryjnych, grzybiczych i wirusowych. Natomiast obecność stanu zapalnego utrudnia i czasami uniemożliwia właściwą kontrolę metaboliczną, tworząc tzw. błędne koło [8]. Istotne w związku z tym jest niezwłoczne, od czasu wystąpienia pierwszych objawów lub identyfikacji infekcji, podjęcie jej leczenia w celu uniknięcia rozregulowania metabolizmu glukozy u osoby z cukrzycą.

Pomimo coraz większej świadomości społecznej dotyczącej cukrzycy wciąż jej opóźnione rozpoznanie jest przyczyną kwasicy ketonowej. Doniesienia z piśmiennictwa wskazują, że około 20–30% przypadków DKA występuje u osób z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 1 [3, 10, 12, 17]. W badaniach własnych 24,3% epizodów DKA było spowodowane cukrzycą *de novo*. Stanowi to blisko 1/4 wszystkich przypadków DKA leczonych w analizowanym czasie w poznańskim ośrodku. Pominięcie lub błędna interpretacja objawów cukrzycy, leczenie tylko poszczególnych symptomów lub współistniejących chorób to jedne z możliwości działań służb medycznych prowadzących do rozwoju DKA z powodu opóźnionego rozpoznania cukrzycy. Obraz kliniczny cukrzycy typu 1 stanowi bardzo szybko rozwijający się charakterystyczny zespół objawów. W przypadku ich wystąpienia u pacjenta, biorąc pod uwagę odpowiednie wyedukowanie lekarzy pierwszego kontaktu oraz społeczeństwa w zakresie cukrzycy, rozpoznanie hiperglikemii nie powinno sprawiać trudności. Autorzy zaleceń PTD [2] zwracają też szczególną uwagę

na konieczność wykonywania co roku, niezależnie od wieku, badań przesiewowych w kierunku cukrzycy u osób z grup ryzyka.

Spożywanie alkoholu było przyczyną 10,5% przypadków DKA w badaniach własnych. Na pacjentów z cukrzycą, u których DKA rozwija się z powodu spożywania alkoholu, powinno się zwrócić szczególną uwagę. Należy zbadać, czy dany przypadek był jednorazowym epizodem, czy jest wynikiem innego podłoża wymagającego podjęcia terapii psychologicznej lub antyalkoholowej. Jest to o tyle istotne, że organizm osoby z cukrzycą jest bardzo podatny na rozwój DKA w przypadku nierozsądnego spożywania alkoholu. W zaleceniach PTD podkreśla się, że spożywanie alkoholu przez osoby z cukrzycą nie jest zalecane. Dopuszcza się natomiast okazjonalne spożycie alkoholu w ilości nie większej niż 20 g/dobę przez kobiety oraz 30 g/dobę przez mężczyzn [2]. Osoby z cukrzycą powinny być świadome konsekwencji nieumiarkowanego i niekontrolowanego spożywania alkoholu oraz wyedukowane, jak postępować podczas okazjonalnego spożywania, by zmniejszyć ryzyko wystąpienia ostrych powikłań cukrzycowych.

W badaniach własnych 8,7% wszystkich przypadków DKA było spowodowanych okluzją OPI. Była to najczęstsza przyczyna DKA u osób stosujących ciągły podskórny wlew insuliny. Stosowanie w pompie szybkodziałającego analogu insuliny, podawanego przez całą dobę w niewielkich dawkach wiąże się z pozbawieniem pacjenta tkankowego depozytu insuliny. Przy przerwaniu podskórnego wlewu w ciągu kilku godzin może dojść do rozwinięcia się DKA. W przypadku terapii za pomocą wstrzykiwaczy do insuliny (penów), gdy zostaje podawana tzw. „baza” w postaci długodziałającej insuliny, minimalne stężenie insuliny utrzymuje się przez około 24 godziny. Stwarza to mniejsze ryzyko DKA. U pacjentów leczonych za pomocą OPI czynnikiem opóźniającym podjęcie działań zabezpieczających przed rozwinięciem DKA z powodu okluzji OPI jest fakt, że niektóre z przyczyn niedrożności zestawu infuzyjnego może być trudno dostrzec w krótkim czasie. W przypadku „częściowo” niedrożnego wkłucia komunikat o braku podawania insuliny na wyświetlaczu pompy insulinowej może pojawić się dopiero w momencie podawania bolusa, gdyż dochodzi wtedy do szybszego wzrostu ciśnienia w drenie. Stąd ważna jest rutynowa kontrola stężenia glukozy we krwi, zwracanie uwagi na objawy hiperglikemii oraz jej źródło. Ryzyko zapalenia lub infekcji w miejscu wkłucia można zminimalizować, przestrzegając higienę podczas każdorazowego zakładania nowego wkłucia oraz odpowiedni czasu eksploatacji (48–72 godzin) [18].

Metodę insulinoterapii z użyciem OPI wybierają często ludzie młodzi, otwarcie na nowości w terapii

cukrzyca [18]. Jak wskazują badania własne, sama metoda, mimo że stwarza ogromne możliwości terapeutyczne, nie wystarcza do osiągnięcia celu wyrównania metabolicznego przy braku motywacji i właściwego postępowania przez użytkownika OPI.

Ponad 76% przypadków nawracającej DKA w badanej grupie było wynikiem błędów w insulinoterapii. Zbliżoną częstość (78%) epizodów DKA z tej samej przyczyny uzyskali Randall i wsp. [12], obejmując badaniem dorosłych pacjentów z DKA hospitalizowanych w szpitalu Grady Memorial w Atlancie. Autorzy tego badania zwrócili uwagę na fakt, że pomimo obowiązkowej edukacji cukrzycowej pacjentów wielu z nich nie rozumiało znaczenia wyniku HbA_{1c} , byli nieświadomi postępowania w czasie dodatkowej choroby oraz konsekwencji pominięcia podania lub odstawienia insuliny. Biorąc pod uwagę fakt, że najlepiej uczymy się poprzez powtarzanie, zaleca się odświeżać wiedzę o cukrzycy co roku, jak również kontrolować zrozumienie podstawowych pojęć, reguł rządzących daną metodą insulinoterapii oraz zasad postępowania w sytuacjach szczególnych. Wyżej wymienionymi działaniami należy objąć w sposób szczególny osoby często hospitalizowane, z nawracającą DKA [19].

Wnioski

U co 4. hospitalizowanego z powodu DKA zaburzenia metaboliczne były konsekwencją opóźnionego rozpoznania cukrzyca typu 1. U osób z wcześniej rozpoznaną chorobą głównymi czynnikami sprawczymi DKA, niezależnie od stosowanej metody insulinoterapii, były: niepodawanie insuliny oraz infekcje.

Nawracająca cukrzycowa kwasica ketonowa najczęściej była konsekwencją niestosowania się do zaleceń insulinoterapii.

Podziękowania

Autorzy wyrażają podziękowanie Pani prof. dr hab. n. med. Bognie Wierusz-Wysockiej, Kierownikowi Katedry i Kliniki Chorób Wewnętrznych i Diabetologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu za umożliwienie przeprowadzenia badania, a także pracownikom Katedry i Kliniki Chorób Wewnętrznych i Diabetologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu za okazaną życzliwość.

Oświadczenie o konflikcie interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

- Zozulińska-Ziółkiewicz D., Wierusz-Wysocka B. Leczenie ostrych stanów hiperglikemicznych — aktualne spojrzenie na stary problem. *Diabet. Klin.* 2013; 2: 104–111.
- Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2012. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabet. Klin.* 2012; 1 (supl. A).
- 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.
- Tatoń J., Czech A. Stany ostrego niedoboru insuliny — śpiączki hiperglikemiczne. *Diabetologia. T. 1.* Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2001; 402–436.
- Trachtenberg D.E. Diabetic Ketoacidosis. *Am. Fam. Physician.* 2005; 71: 1705–1714.
- English P., Williams G. Hyperglycemic crises and lactic acidosis in diabetes mellitus. *Postgrad. Med. J.* 2004; 80: 253–261.
- 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.
- Wierusz-Wysocka B., Zozulińska-Ziółkiewicz D. Kryteria rozpoznawania cukrzyca i stanu przedcukrzycowego, podział cukrzyca oraz wykładniki dobrej kontroli metabolicznej schorzenia. Zakażenia i wywołane nimi ostre stany zapalne u osób z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej. W: Wierusz-Wysocka B., Zozulińska-Ziółkiewicz D. (red.). *Postępowanie w stanach nagłych i szczególnych u chorych na cukrzycę.* Wyd. II. Via Medica, Gdańsk 2010; 1–5, 41–50.
- Peyrot M., Barnett A.H., Meneghini L.F., Schumm-Draeger P.M. Insulin adherence behaviours and barriers in the multinational Global Attitudes of Patients and Physicians in Insulin Therapy study. *Diabet. Med.* 2012; 29: 682–689.
- Musey V.C., Lee J.K., Crawford R., Klatka M.A., McAdams D., Phillips L.S. Diabetes in urban African-Americans: I. cessation of insulin therapy is the major precipitating cause of diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care* 1995; 18: 483–489.
- Maldonado M.R., Chong E.R., Oehl M.A., Balasubramanyam A. Economic impact of diabetic ketoacidosis in a multiethnic indigent population: analysis of costs based on the precipitating cause. *Diabetes Care* 2003; 26: 1265–1269.
- Randall L., Begovic J., Hudson M. i wsp. Recurrent diabetic ketoacidosis in inner-city minority patients: behavioral, socioeconomic, and psychosocial factors. *Diabetes Care* 2011; 34: 1891–1896.
- Ellis D., Naar-King S., Templin T. i wsp. Multisystemic therapy for adolescents with poorly controlled type 1 diabetes: reduced diabetic ketoacidosis admissions and related costs over 24 month. *Diabetes Care* 2008; 31: 1746–1747.
- Pisarczyk-Wiza D. Ostre powikłania cukrzyca. Stany hiperglikemiczne. W: Wierusz-Wysocka B., Zozulińska D. (red.). *Diabetologia kliniczna — materiały dydaktyczne dla studentów.* Poznańskie Zakłady Poligraficzne, Poznań 2004; 21–39.
- The DCCT Research Group. Implementation of treatment protocols in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 1995; 18: 361–376.
- Sieradzki J., Płaczekiewicz-Jankowska E. Zaburzenia gospodarki węglowodanowej. W: Szczeklik A., Gajewski P. (red.). *Choroby wewnętrzne.* Wyd. III. Medycyna Praktyczna, Kraków 2011; 696–702.
- Bell D.S., Alele J. Diabetic ketoacidosis. Why early detection and aggressive treatment are crucial. *Postgrad. Med.* 1997; 101: 193–194.
- Gawrecki A., Zozulińska-Ziółkiewicz D., Wierusz-Wysocka B. Praktyczne wskazówki w leczeniu cukrzyca u osób dorosłych za pomocą osobistej pompy insulinowej. *Via Medica, Gdańsk* 2011.
- 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.