

Marta Ciechanowska, Jerzy Starzyk

Klinika Endokrynologii Dzieci i Młodzieży Katedry Pediatrii, Polsko-Amerykański Instytut Pediatrii w Krakowie

# Kwasica ketonowa w przebiegu cukrzycy typu 1 u dzieci. Rozpoznanie i leczenie chorego w pierwszej dobie hospitalizacji

Diabetic ketoacidosis in children with type 1 diabetes. Diagnosis and treatment during first day after admission to hospital

## STRESZCZENIE

Cukrzycowa kwasica ketonowa (DKA) jest ostrym powikłaniem metabolicznym występującym u chorych w przebiegu cukrzycy typu 1 oraz znacznie rzadziej cukrzycy typu 2.

W niniejszej pracy przedstawiono obraz kliniczny, kryteria rozpoznania oraz algorytm postępowania terapeutycznego u chorych z DKA w pierwszej dobie hospitalizacji. Zwrócono uwagę na czynniki ryzyka rozwoju obrzęku mózgu u chorych z DKA. W jej przygotowaniu wykorzystano doświadczenia własne oraz rekomendacje Międzynarodowych Towarzystw: ds. Cukrzycy u Dzieci i Młodzieży, Endokrynologów Dziecięcych, *Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society*, a także Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego i Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego.

Konieczne jest dalsze ograniczenie liczby przypadków DKA zarówno u dzieci z nowo rozpoznaną cukrzycą, jak i leczonych wcześniej insuliną, a w przypadku wystąpienia DKA — bezpieczne leczenie chorego.

**Słowa kluczowe:** cukrzyca typ 1, cukrzycowa kwasica ketonowa u dzieci, obrzęk mózgu

Endokrynologia, Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii 2009, tom 5, nr 1, 28–35

## ABSTRACT

Diabetic ketoacidosis (DKA) is an acute metabolic complication in patients with type 1 diabetes and also in patients with type 2 diabetes.

This article shows clinical manifestation, biochemical criteria and algorithm for the immediate assessment and management of diabetic ketoacidosis in children during first day after admission to hospital. The authors stress risk factors of developing cerebral edema in patients with DKA. The article is based on the experience of the authors and the recommendations of the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, Polish Diabetes Association and American Diabetes Association.

It is essential to further reduce the number of cases of DKA both among children with newly diagnosed type 1 diabetes and those treated earlier with insulin, as well as to administer a safe treatment if DKA occurs.

**Key words:** type 1 diabetes mellitus, diabetic ketoacidosis in children, cerebral edema

Endocrinology, Obesity and Metabolic Disorders 2009, vol. 5, No 1, 28–35

## Wstęp

Cukrzycowa kwasica ketonowa (DKA, *diabetic ketoacidosis*) jest ostrym powikłaniem metabolicznym występującym u chorych w przebiegu cukrzycy typu 1, rzadziej cukrzycy typu 2. W Europie, Australii i Amery-

Adres do korespondencji: lek. Marta Ciechanowska  
ul. Wielicka 265, 30-663 Kraków  
tel.: 602 262 006  
e-mail: m.ciechanowska@wp.pl  
Copyright © 2009 Via Medica  
Nadesłano: 16.01.2009 Przyjęto do druku: 22.01.2009

**Tabela 1. Sytuacje u chorego na cukrzycę typu 1, które mogą prowadzić do rozwoju DKA**

Stany zwiększonego zapotrzebowania na insulinę: zakażenia, stres, urazy, udar mózgu, zawał serca
Błędy w samokontroli i leczeniu
Zaniechanie samokontroli i leczenia
Błędna ocena występujących objawów
Stosowanie leków (steroidy, sympatykomimetyki, tiazydy, interferon- $\alpha$ , rybawiryna, pentamidyna, leki antypsychotyczne: klozapina, olanzapina, risperidon)
Narkotyki i substancje odurzające: kokaina, „ecstasy”
Awaria sprzętu do podawania insuliny (wstrzykiwacza, strzykawki, osobista pompa insulinowa)

ce Północnej DKA rozwija się u 15–70% dzieci z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 1 [1–7]. Z niepublikowanych danych własnych wynika, że w ostatnich 20 latach, mimo narastania zapadalności na cukrzycę u dzieci, częstość DKA w tej grupie utrzymuje się na podobnym poziomie i wynosi 26%. Jak wynika z badań epidemiologicznych, na rozwój DKA narażone są szczególnie małe dzieci poniżej 4. roku życia, dzieci pochodzące z rodzin z ujemnym wywiadem rodzinnym w kierunku cukrzycy typu 1, o niższym statusie socjoekonomicznym, gorszym dostępie do lekarza pierwszego kontaktu oraz zamieszkujące regiony o niskiej zapadalności na cukrzycę [8].

Częstość DKA u dzieci leczonych z powodu cukrzycy typu 1 wynosi 1–10% na rok [4, 6]. Spośród dzieci z rozpoznaną wcześniej cukrzycą typu 1 na wystąpienie DKA narażone są te z przewlekłym niewyrównaniem metabolicznym, pochodzące z zaniedbanych środowisk, dzieci nieregularnie przyjmujące insulinę. Specyficzną grupę ryzyka rozwoju DKA stanowią chorzy leczeni analogami krótkodziałającymi (Humalog, NovoRapid) w ciągłym podskórnym wlewie osobistymi pompami insulinowymi. Ta grupa chorych może rozwinąć DKA w bardzo krótkim czasie, w ciągu 6–10 godzin. Dzieje się tak w przypadku przerwania dopływu insuliny do tkanki podskórnej w wyniku zatkania wkłucia, przypadkowego usunięcia wkłucia, na przykład w śnie, w trakcie aktywności fizycznej czy awarii pompy, z powodu braku depozytu insuliny w organizmie.

### **Patogeneza cukrzycowej kwasicy ketonowej**

Cukrzycowa kwasica ketonowa rozwija się w następstwie znacznego niedoboru lub braku insuliny. Towarzyszy temu nadmierne wydzielanie hormonów działających antagonistycznie w stosunku do insuliny, takich jak: glukagon, kortyzol, adrenalina, hormon wzrostu. Niedobór insuliny prowadzi do hiperglikemii, w wyniku obniżenia zużycia glukozy głównie przez mięśnie i tkankę tłuszczową, i wzrostu produkcji glukozy na drodze glukone-

ogenezy i glikogenolizy. Przy hiperglikemii przekraczającej około 180 mg/dl rozwija się glikozuria, dochodzi do utraty wody i elektrolitów i odwodnienia chorego. Odwodnienie prowadzi do wzrostu osmolalności osocza, pogorszeniu ulega perfuzja krwi przez narządy. Hiperosmolalność stanowi czynnik ryzyka wystąpienia zakrzepicy [9].

Hormony działające antagonistycznie w stosunku do insuliny nasilają hiperglikemię oraz katabolizm białek i tłuszczów. W wyniku katabolizmu białek powstają aminokwasy, które dostarczają substratu do produkcji glukozy (glukoneogeneza). Efektem lipolizy jest nadmiar wolnych kwasów tłuszczowych oraz glicerolu. Wolne kwasy tłuszczowe ulegają reestryfikacji do triglicerydów i  $\beta$ -oksydacji, co prowadzi do produkcji ciał ketonowych. Nadmierna produkcja ciał ketonowych prowadzi do rozwoju kwasicy metabolicznej.

### **Przyczyny cukrzycowej kwasicy ketonowej**

Cukrzycowa kwasica ketonowa może być pierwszą manifestacją cukrzycy typu 1. U chorych leczonych insuliną do rozwoju DKA dochodzi obecnie coraz rzadziej. Sytuacje, które mogą doprowadzić do wystąpienia hiperglikemii, ketozy, a następnie rozwoju kwasicy metabolicznej, przedstawiono w tabeli 1 [6].

Najczęściej DKA rozwija się wówczas, gdy pacjent pomimo narastania glikemii nie reaguje adekwatnie w zakresie insulinoterapii. A w przypadku pojawienia się bólu brzucha, nudności i/lub wymiotów podejrzewa, że dolegliwości te są wynikiem zatrucia pokarmowego, a nie obecności ketonów w organizmie.

### **Definicja cukrzycowej kwasicy ketonowej**

Cukrzycowa kwasica ketonowa to zagrażający zdrowiu i życiu stan chorego, u którego rozwijają się zaburzenia biochemiczne i kliniczne będące skutkiem nie-

**Tabela 2. Podział DKA w zależności od stopnia nasilenia kwasicy metabolicznej\***

Łagodna: pH < 7,3 lub HCO <sub>3</sub> < 15 mmol/l
Umiarkowana: pH < 7,2 lub HCO <sub>3</sub> < 10 mmol/l
Ciężka: pH < 7,1 lub HCO <sub>3</sub> < 5 mmol/l

\*parametry oznaczone we krwi tętnicznej lub włosniczkowej

doboru insuliny lub jej braku z jednej strony oraz nadmiaru hormonów kontregulacyjnych z drugiej. Obejmują one hiperglikemię (zwykle > 11 mmol/l), kwasicę metaboliczną (pH < 7,3 i/lub HCO<sub>3</sub> < 15 mmol/l), maszyną glikozurię z ketonurią oraz odwodnienie (≥ 5%) ± wymioty ± senność (tab. 2) [6, 10].

### Badanie podmiotowe i przedmiotowe chorego z cukrzycową kwasicą ketonową

Jak wynika z wywiadu, większość chorych zgłasza typowe objawy hiperglikemii, takie jak wzmożone pragnienie, wielomocz oraz ubytek masy ciała. Czas trwania tych objawów bywa różny, zwykle od kilku dni do kilku tygodni. Natomiast kwasica ketonowa rozwija się bardzo szybko, w ciągu kilku godzin. Tylko u chorych leczonych osobistymi pompami insulinowymi, u których dotychczasowe wyniki leczenia cukrzycy były prawidłowe, nie stwierdza się w wywiadzie objawów hiperglikemii. W tej grupie pacjentów DKA może rozwinąć się w ciągu 6–10 godzin, a jej przyczyną jest przerwanie dopływu insuliny spowodowane przypadkowym usunięciem przez chorego wkłucia z tkanki podskórnej.

Inne objawy zgłaszane przez chorych to: ból brzucha, nudności, często wymioty, uczucie duszności, suchości w jamie ustnej, kurcze mięśniowe, zaburzenia widzenia, narastające osłabienie i senność.

Stałymi objawami DKA w badaniu przedmiotowym są cechy odwodnienia (≥ 5%) (tab. 3), hiperwentylacja (wskazujący na obecność kwasicy oddech Kusmaula), zapach acetonu w powietrzu wydychanym oraz rozlana bolesność jamy brzusznej. Brzuch w badaniu jest twardy i napięty (*pseudoperitonitis diabetica*). U niektórych chorych stwierdza się powiększenie wątroby. Skóra jest zwykle sucha, szorstka, zaczerwieniona na twarzy. Błona śluzowa jamy ustnej,

gardła, migdałków oraz zewnętrznych narządów moczowo-płciowych często wykazuje cechy infekcji grzybiczej (*pseudoangina diabetica*, *vulvitis*, *vulvovaginitis*, *balanitis*). Stan świadomości chorego może być prawidłowy, może też wykazywać różnego stopnia zaburzenia, aż do pełnej śpiączki włącznie. Zaburzenia przytomności korelują z nasileniem hipermolalności osocza.

Wyjątkowo chory z DKA może prezentować w momencie przyjęcia objawy neurologiczne wskazujące na zagrażający obrzęk mózgu, jak również cechy atonii jelit i pęcherza moczowego.

### Badania laboratoryjne w cukrzycowej kwasicy ketonowej

U każdego chorego należy oznaczyć we krwi: stężenie glukozy, gazometrię (krew włosniczkowa, tętnicza), elektrolity, morfologię z obrazem i płytkami, transaminazy, mocznik, kreatyninę, amylazę, w moczu: glukozę i aceton. Wskazana jest ocena EKG i załamka T (pod kątem hipo-, hiperkaliemii).

Inne badania, takie jak na przykład posiewy krwi, RTG klatki piersiowej, tomografia komputerowa głowy, wykonuje się w zależności od istniejących wskazań.

Wskazane jest obliczenie: osmolalności osocza, luki anionowej oraz skorygowanego stężenia sodu.

**Obliczanie osmolalności osocza** =  $2 \times [\text{Na}^+] + [\text{K}^+] + \text{glukoza (mmol/l)}$ ; (norma: 285–295 mOsmol/l)

**Luka anionowa** =  $[\text{Na}^+] - ([\text{Cl}^-] + [\text{HCO}_3^-])$ ; (norma:  $12 \pm 2$  mmol/l)

**Skorygowane stężenie sodu** = stężenie  $[\text{Na}^+]$  mmol/l (wynik z laboratorium) +  $2 \times [(\text{stężenie glukozy mmol/l} - 5,6) : 5,6]$

Charakterystyczne dla chorego z DKA są: hiperglikemia (wartości mieszczą się zwykle w zakresie od 18–55 mmol/l), kwasica metaboliczna (z pH < 7,3 i/lub HCO<sub>3</sub> < 5 mmol/l, obniżone pCO<sub>2</sub>), w badaniu morfologicznym niemal zawsze zwiększony hematokryt (wtórnie do odwodnienia) i znacznie zwiększona liczba krwinek białek, często 20–30 tysięcy (najczęściej w odpowiedzi organizmu na stres niż zakażenie), zwiększona luka anionowa, zwykle 20–30, zwiększona osmolalność osocza, często 300–350 mOsmol/kg wody [12]. Chorzy z DKA wykazują zaburzenia elektroli-

**Tabela 3. Ocena stopnia odwodnienia [11]**

Dyskretnie zaznaczone cechy odwodnienia — <b>3%</b>
Suche śluzówki, zmniejszona elastyczność skóry, tachykardia — <b>5%</b>
Zapadnięte gałki oczne, wydłużony powrót kapilarny ≥ 3 s (norma: 1,5–2 s) — <b>10%</b>
Wstrząs (słabo wyczuwalne tętno, niskie lub nieoznaczalne ciśnienie tętnicze, oliguria) — <b>&gt; 10%</b>

**Tabela 4. Algorytm postępowania z chorym na DKA**

1. Wstępna ocena chorego
2. Nawadnianie dożylnie
3. Insulinoterapia
4. Korekta zaburzeń elektrolitowych
5. Korekta kwasicy metabolicznej
6. Leczenie współistniejących schorzeń/zakażeń
7. Monitorowanie parametrów klinicznych i biochemicznych

towe, które opisano poniżej. Wynik badania EKG może wskazywać na cechy hiper- lub hipokaliemii.

Stężenia mocznika i kreatyniny bywają nieznacznie podwyższone w związku z odwodnieniem chorego, transaminazy i amylaza również mogą być nieznacznie, niespecyficycznie podniesione, nieprawidłowości te zwykle nie mają znaczenia, ale wymagana jest ich kontrola. W moczu stwierdza się glikozurię z acetonurią, czasem leukocyturię (co spowodowane jest najczęściej grzybiczą infekcją błony śluzowej zewnętrznych narządów moczowo-płciowych), pierwsze badanie moczu wykonuje się w laboratorium, a kolejne przy użyciu pasków testowych Ketodiastix. Oznaczenie Hb glikowanej ( $HbA_{1c}$ ) u chorego leczonego insuliną określa stopień wyrównania metabolicznego cukrzycy w okresie 3 miesięcy poprzedzających badanie.

### Zasady postępowania z chorym w stanie cukrzycowej kwasicy ketonowej

Decydujące znaczenie dla przebiegu kwasicy ketonowej i profilaktyki powikłań, zwłaszcza obrzęku mózgu ma szybka diagnostyka, wdrożenie leczenia oraz monitorowanie parametrów klinicznych i laboratoryjnych chorego. Należy zdawać sobie sprawę, że równie groźne mogą być dla chorego zarówno zbyt opieszale, jak i zbyt agresywne wyrównywanie zaburzeń metabolicznych.

W tabeli 4 przedstawiono algorytm postępowania z chorym na DKA [6, 12, 13]. Poza wyżej wymienionymi elementami leczenia dodatkowo u chorych nieprzytomnych i we wstrząsie stosuje się tlenoterapię (tlen podaje się przez cewniki donosowe lub maseczkę twarzową). W przypadku wymiotów i/lub zaburzeń świadomości konieczne jest założenie zgiębnika przez nos do żołądka w celu odsysania treści i uniknięcia zachyłkowego zapalenia płuc. Wskazane jest podłączenie pacjenta do kardiomonitora. Cewnikowanie pęcherza moczowego nie jest rutynową procedurą, stosuje się ją w praktyce wyłącznie u chorych w stanie śpiączki, wstrząsu lub atonią pęcherza moczowego w celu dokładnej oceny bilansu płynów.

**Tabela 5. Wskazania do leczenia dzieci na oddziale intensywnej opieki medycznej [6]**

- Wiek poniżej 2 lat
- Dziecko nieprzytomne
- Dziecko we wstrząsie
- Dziecko z ciężką kwasicą metaboliczną ( $pH < 7,0$ )
- Dziecko z wyjściową glikemią  $> 1000$  mg%

Chorzy powinni być leczeni na oddziałach diabetologicznych lub pediatrycznych, pod warunkiem, że zatrudniony w nich personel dysponuje wiedzą i doświadczeniem w leczeniu chorych na DKA [6, 14]. Niektórzy pacjenci wymagają leczenia na oddziale intensywnej opieki medycznej (tab. 5). Ważne jest, aby personel leczący dysponował protokołem postępowania w DKA. Sposób leczenia, parametry życiowe oraz wyniki badań należy odnotowywać w karcie obserwacyjnej chorego.

### Wstępna ocena chorego

Wstępna ocena chorego, u którego podejrzewamy DKA, obejmuje:

- wywiad dotyczący: cukrzycy, dolegliwości i objawów chorobowych, przyjmowanych leków i dodatkowych schorzeń, w tym późnych powikłań cukrzycy;
- pobranie krwi i moczu do badań;
- potwierdzenie rozpoznania DKA;
- określenie przyczyny DKA (ciężka infekcja, unikanie przyjmowania insuliny, awaria pompy insulinowej itp.);
- przeprowadzenie wstępnego badania przedmiotowego z uwzględnieniem oceny stanu przytomności (skala Glasgow), stopnia odwodnienia oraz cech kwasicy metabolicznej;
- dokonanie pomiaru masy ciała dziecka lub jej oszacowanie u chorego nieprzytomnego.

### Nawadnianie dożylnie

Wyjściowo płynem do nawadniania chorych jest izotoniczny roztwór chlorku sodu (0,9% NaCl). Roztwór 5-procentowej glukozy należy dodać do wlewu kroplowego, gdy godzinowe obniżanie się glikemii przekracza 90 mg/dl. Przy glikemii poniżej 300 mg/dl dodaje się zwykle 10-procentowy roztwór glukozy. Wyjątek stanowią najmłodsze dzieci, którym 5-procentową glukozę podaje się razem z solą fizjologiczną od początku leczenia.

### Objętość płynów do podania w pierwszej dobie leczenia jest sumą dobowego zapotrzebowania na płyny (I) + 50-procentowego deficytu (II)

- Obliczanie dobowego zapotrzebowania na płyny:
- na podstawie powierzchni ciała:  $1500$  ml/m<sup>2</sup> powierzch-

ni ciała/d. (dotyczy dzieci z wagą > 10 kg) lub  
— na podstawie masy ciała:

- dla dzieci o wadze < 10 kg — 100 ml/kg mc./d.;
- dla dzieci o wadze 11–20 kg — 1000 ml + 50 ml /na każdy kg > 10 kg;
- dla dzieci o wadze > 20 kg — 1500 ml + 20 ml /na każdy kg > 20 kg.

Obliczanie deficytu:

Iloraz masy ciała (w kg) i odsetka odwodnienia, na przykład: u dziecka o wadze 20 kg stwierdza się 10-procentowe odwodnienie:

- deficyt =  $10\% \times 20 \text{ kg} = 0,1 \times 20 = 2 \text{ l} = 2000 \text{ ml}$ ;
- 50% deficytu =  $0,5 \times 2000 \text{ ml} = 1000 \text{ ml}$ ;
- objętość płynów do podania w pierwszej dobie leczenia =  $1500 \text{ ml} + 1000 \text{ ml} = 2500 \text{ ml}$ .

Jeśli stopień odwodnienia jest trudny do oceny, należy podać płyny w ilości równej 1,5–2-krotnemu dobowemu zapotrzebowaniu [15].

### Szybkość wlewu

W dwóch pierwszych godzinach nawadniania należy podać do przetoczenia 20% wyliczonej dobowej objętości płynów, kolejne 20% — w ciągu następnych 4 godzin, pozostałe 60% płynów w pozostałych 18 godzinach leczenia [16].

W praktyce, zanim oszacuje się ilość płynów koniecznych do przetoczenia, w pierwszej godzinie nawadniania należy podać 10 ml 0,9-procentowego NaCl/kg mc.

Uwaga: z uwagi na ryzyko rozwoju obrzęku mózgu nie należy przekraczać 50 ml płynów/kg masy ciała w pierwszych czterech godzinach leczenia dożylnego, a w pierwszej dobie leczenia więcej niż 4000 ml płynów/m<sup>2</sup> powierzchni ciała.

### Insulinoterapia

Leczenie insuliną wdraża się zwykle po upływie 60–90 minut od rozpoczęcia nawadniania dożylnego oraz po wykluczeniu hipokaliemii poniżej 3,3 mmol/l. Stosuje się ciągły dożylny wlew preparatów insuliny krótkodziałającej: Actrapid HM, Humulin R, Gensulin R, Polhumin R. Dawka wyjściowa insuliny to 0,1 j./kg mc./godz., w przypadku dużej wrażliwości na insulinę (małe dzieci, dzieci bez kwasicy) należy zastosować insulinę w dawce 0,05 j./kg mc./godz. Następnie prędkość wlewu insuliny jest modyfikowana w zależności od zachowania się glikemii. Stężenie glukozy we krwi kontrolowane co godzinę powinno zmniejszać się o 72–90 mg/dl (4,0–5,0 mmol/l), według innych autorów ostrożniej o 50–75 mg/dl szczególnie u chorych z krańcowo wysokimi glikemiami [17].

W przypadku niewystarczającego zmniejszania się glikemii należy zwiększyć prędkość wlewu insuliny o 25% wyjściowej dawki. W przypadku zbyt szybkiego obniżania się glikemii, przekraczającego 90 mg/dl, należy do kroplówki nawadniającej dodać roztwór

5-procentowej glukozy, a przy glikemii poniżej 300 mg/dl roztwór 10-procentowej glukozy. Podaż insuliny do czasu skorygowania kwasicy metabolicznej nie powinna być mniejsza niż 0,1 j./kg mc./godz.

Przygotowanie roztworu insuliny — 50 j. insuliny w 50 ml 0,9-procentowego NaCl, co odpowiada 1 j. insuliny w 1 ml roztworu. Konieczne jest przeptukanie zestawu, którym będzie podawana insulina 25 ml przygotowanego roztworu insuliny.

### Korekta zaburzeń elektrolitowych

Wynik stężenia sodu, który otrzymujemy z laboratorium, jest zaniżony w stosunku do rzeczywistego z uwagi na hiperglikemię. Z tego powodu konieczne jest obliczenie skorygowanego stężenia sodu. Wynik skorygowanego stężenia Na przekraczający 150 mmol/l wskazuje na ciężkie odwodnienie i nakazuje zwolnienie tempa nawadniania chorego oraz zastosowanie roztworu 0,45-procentowego NaCl.

W przebiegu DKA stwierdza się niedobór potasu w organizmie, choć stężenie tego elektrolitu we krwi może być zarówno obniżone, prawidłowe, jak i zwiększone. Do kroplówki nawadniającej należy dodać potas natychmiast po upewnieniu się, że diureza u chorego jest zachowana, oraz po wykluczeniu hiperkaliemii. Zwykle dodaje się 40 mmol potasu na 1000 ml kroplówki. Potas podaje się w formie 15-procentowego roztworu chlorku lub fosforanu. W trakcie leczenia obserwuje się obniżanie się stężenia potasu we krwi w wyniku przechodzenia jonów K z krwi do komórek (wynik insulinoterapii i korekty kwasicy). Niektórzy chorzy wymagają podaży dużych ilości potasu, nawet 48–60 mEq K na 1000 ml kroplówki. Wyjątkowo chory z DKA może mieć hiperkaliemię, która wymaga innego postępowania niż nawadnianie, insulinoterapia i wyrównanie kwasicy (Resonium A doodbytniczo).

Stężenie fosforanów zwykle obniża się w trakcie prowadzenia leczenia, ryzyko hipofosfatemii wzrasta w przypadku opóźnienia wprowadzenia żywienia doustnego ponad 24 godziny od rozpoczęcia leczenia DKA. Mimo to rzadko istnieje potrzeba uzupełniania fosforanów, podaje się je w przypadku głębokiej hipofosfatemii (stężenie fosforanów we krwi < 0,35 mmol/l).

### Korekta kwasicy metabolicznej

Wskazania do podawania wodorowęglanów w leczeniu DKA są ograniczone. Parametry równowagi kwasowo-zasadowej stopniowo normalizują się wraz z dożylną podażą płynów i insuliny. Roztwór 8,4-procentowego wodorowęglanu sodu (NaHCO<sub>3</sub>) podaje się w przypadku bardzo ciężkiej kwasicy (pH < 7,0) lub przy pH < 7,1, jeśli chory jest we wstrząsie, ma zaburzenia rytmu serca i niewydolność krążenia. Dawkę 8,4-procentowego NaHCO<sub>3</sub> zwykle 1–2 mmol/l/kg mc. po-

daje się we wlewie zawierającym 5-procentową glukozę przez około 60 minut.

Uwaga: w przypadku chorego o masie ciała przekraczającej 60 kg wyliczoną dawkę wodorowęglanów należy podzielić na 2 porcje rozdzielone w czasie.

### Leczenie współistniejących schorzeń/zakażeń

W przypadku współistnienia infekcji bakteryjnej konieczna jest antybiotykoterapia. Infekcja grzybicza błon śluzowych jamy ustnej i zewnętrznych narządów moczowo-płciowych wymaga miejscowego leczenia lekami przeciwgrzybiczymi (nystatyna, pimafucin, pimafucort, klotrimazol).

### Monitorowanie parametrów klinicznych i biochemicznych

Monitorowanie parametrów klinicznych i biochemicznych chorego pozwala na wczesne wykrycie nieprawidłowości i podjęcie odpowiedniego leczenia, tym samym można ograniczyć liczbę ciężkich powikłań. Obserwacja chorego obejmuje monitorowanie czynności życiowych: tętno, liczba oddechów, ciśnienie tętnicze, bilansu płynów z oceną diurezy godzinowej (prawidłowo > 1,5 ml/kg/godz.) oraz ocenę neurologiczną co godzinę, monitorowanie wyników badań: glikemii co godzinę (należy pamiętać o konieczności weryfikacji laboratoryjnej wskazań glukometru co 2–3 godziny do czasu obniżenia się glikemii do ok. 300 mg/dl), elektrolitów i gazometrii co 2–3 godziny, mocznika, Ht, Hb, leukocytozy co 4–6 godzin. Konieczna jest ocena glukozy i acetonu w każdej porcji moczu. Przydatne do przyłóżkowej oceny  $\beta$ -hydroksymaślanu we krwi są paski testowe do glukometru Optium Xido. Ocenę innych parametrów prowadzi się w zależności od wyjściowego stanu.

Korygowanie zaburzeń stwierdzanych u chorego z DKA trwa zwykle 48–72 godziny.

### Diagnostyka różnicowa

W diagnostyce różnicowej DKA należy brać pod uwagę inne kwasice oraz stany prowadzące do zaburzeń świadomości. Do rozwoju kwasicy mogą doprowadzić: nieżyt żołądkowo-jelitowy o ciężkim przebiegu, kwasica mleczanowa, mocznica, zatrucia: alkoholem metylowym, etylowym, glikolem etylenowym, salicylanami, substancjami odurzającymi. Do przyczyn, które mogą prowadzić do zaburzeń świadomości, należą między innymi: ciężka hipoglikemia, nieketotyczny zespół hipermolalny, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie mózgu, urazy czaszkowo-mózgowe oraz ciężkie zatrucia.

W rozpoznaniu różnicowym należy uwzględnić: stężenie glukozy we krwi, zachowanie się pH i luki anionowej oraz badania typowe dla wymienionych schorzeń.

Nieketotyczny zespół hipermolalny (HHS, *hyperglycemic hyperosmolar state*) może wystąpić u dzieci z typem 2 cukrzycy i wyjątkowo u dzieci z cukrzycą typu 1. Nieketotyczny zespół hipermolalny rozpoznaje się w przypadku stwierdzenia: hiperglikemii > 600 mg/dl, pH > 7,3, stężenia wodorowęglanów > 15 mmol/l, brakiem lub niewielką hiperketonią (stężenie kwasu  $\beta$ -hydroksymaślowego we krwi  $1,0 \pm 0,2$  mmol/l), niewielką ketonurią, znacznie zwiększoną osmolalnością osocza > 320 mOsm/kg oraz stuporu lub śpiączki.

Niekiedy dominującym objawem u chorego z DKA są objawy brzuszne. Należy je różnicować z innymi schorzeniami przewodu pokarmowego, przebiegającymi z objawami „ostrego brzucha” między innymi ostrym zapaleniem wyrostka robaczkowego, niedrożnością przewodu pokarmowego.

### Powikłania w przebiegu DKA

Dzięki prawidłowo prowadzonemu leczeniu adekwatnie do potrzeb chorego oraz starannemu monitorowaniu chorych możliwe jest zapobieganie lub znaczne ograniczenie ilości powikłań. Niemniej należy pamiętać, że w przebiegu DKA nadal dochodzi do ich rozwoju. Niektóre z nich związane są z ciężkim stanem chorego z DKA, inne są następstwem jatrogennego działania zespołu leczącego. Należą do nich między innymi: hipoglikemia, hiperglikemia, hipokaliemia, hiperkaliemia, wstrząs hipowolemiczny, ostra niewydolność nerek, rhabdomyoliza, krwawienie z przewodu pokarmowego, zespół zaburzeń oddychania dorosłych (ARDS, *adult respiratory distress syndrome*), obrzęk płuc, zachyłkowe zapalenie płuc, odma, odma podskórna, zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC, *disseminated intravascular coagulation*), hiperchloremia (stosowanie dużych ilości 0,9-procentowego NaCl), posocznica, zakażenia między innymi mukormykoza nosowo-mózgowa (objawy: ból głowy, krwawienie z nosa, zaburzenia świadomości, objawy oczne: wytrzeszcz, pogorszenie ostrości wzroku, opadnięcie powieki, nieprawidłowa reakcja źrenic na światło) [18]. Powikłania ze strony ośrodkowego układu nerwowego zdarzają się rzadko, obejmują one także obrzęk mózgu, krwawkę, zakrzepicę [19, 20].

### Obrzęk mózgu

Częstość obrzęku mózgu u dzieci z DKA wynosi 1:100 i wzrasta w grupach ryzyka, do których zalicza

się: dzieci małe, szczególnie poniżej 5. roku życia, przypadki, w których DKA jest pierwszą manifestacją choroby, dzieci z długim wywiadem hiperglikemii, wysokim stężeniem mocznika, ciężką kwasimą metaboliczną i niskim  $pCO_2$  w badaniu gazometrii w momencie rozpoznania DKA [21]. Ryzyko obrzęku mózgu wzrasta przy podaży płynów dożylnych przekraczającej  $4000\text{ ml/m}^2$  powierzchni ciała/d., zbyt szybkim obniżaniu glikemii, większym niż  $90\text{ mg/dl/godz.}$  oraz osmolalności osocza przekraczającym  $3\text{ mOsmol/l/godz.}$ , stosowaniu wodorowęglanów mimo braku wskazań do ich podania oraz w dawkach większych niż zalecane. Nadal nie zidentyfikowano wszystkich przyczyn prowadzących do rozwoju tego powikłania. Sygnałem zagrożenia obrzękiem mózgu jest brak wzrostu stężenia sodu w kolejnych badaniach krwi pomimo obniżania się glikemii. Nie wykazano natomiast zależności między wzrostem ryzyka obrzęku mózgu a wielkością hiperglikemii w momencie rozpoczęcia leczenia. Powikłanie to występuje także częściej w ośrodkach mających ograniczone doświadczenie w leczeniu chorych z DKA. Z tego powodu dzieci te powinny być leczone na oddziale intensywnej opieki medycznej lub na oddziałach diabetologicznych mających doświadczenie w leczeniu takich chorych. Do rozwoju obrzęku mózgu zwykle dochodzi w pierwszej dobie leczenia, szczególnie 4–12 godzin od jego rozpoczęcia. W literaturze można znaleźć opisy przypadków obrzęku mózgu u dzieci w okresie przed rozpoczęciem leczenia ich z powodu DKA. Częstość obrzęku mózgu o przebiegu bezobjawowym jest znacznie większa, co potwierdzają wyniki badań obrazowych [13, 22]. Objawami zagrażającego i rozwijającego się obrzęku mózgu są: ból głowy, zmiana zachowania dziecka (rozdrażnienie, nieadekwatne zachowanie), nawracające wymioty, zwolnienie czynności serca, nietrzymanie stolca/moczu, wystąpienie objawów neurologicznych (splątanie, niedowład nerwów czaszkowych, nieprawidłowy tor oddychania), wzrost ciśnienia tętniczego oraz spadek wysycenia tlenem krwi.

Leczeniem z wyboru jest 20-procentowy roztwór mannitolu ( $0,25\text{--}1,0\text{ g/kg}$  przez 20 min.), przy braku reakcji dawkę leku należy powtórzyć w okresie od 30 minut do 2 godzin. Alternatywą jest hipertoniczny roztwór NaCl (3%)  $5\text{--}10\text{ ml/kg}$  mc. w infuzji trwającej

30 minut, stosowany na przykład w przypadku uczulenia na mannitol lub braku odpowiedzi na podanie mannitolu [23]. Zawsze należy zwolnić prędkość wlewu dożylnego o  $1/3$ , wskazane jest także uniesienie głowy. Konieczna jest konsultacja ze specjalistą diabetologiem, neurochirurgiem i anestezjologiem oraz przeniesienie dziecka na oddział intensywnej opieki medycznej w celu dalszego leczenia. Zawsze należy przeanalizować dotychczasowy sposób leczenia oraz rozważyć wykonanie badań obrazowych mózgu.

Mimo że częstość zgonów wywołana obrzękiem mózgu stale się zmniejsza, nadal jest jednak przyczyną około 50% wszystkich przypadków zgonów dzieci chorych na cukrzycę [20, 24, 25]. Odległe następstwa związane z powikłaniami w zakresie ośrodkowego układu nerwowego obejmują także zaburzenia hormonalne, takie jak: niedomoga podwzgórzowo-przysadkowa, izolowany niedobór hormonu wzrostu, skojarzony niedobór hormonu wzrostu i tyreotropiny i przedwczesne centralne dojrzewanie płciowe [26].

### Zapobieganie wystąpieniu cukrzycowej kwasicy ketonowej

Najistotniejsze znaczenie w zapobieganiu DKA u chorych ma wczesne rozpoznanie i natychmiastowe rozpoczęcie leczenia cukrzycy. Systematyczne kształcenie pracowników ochrony zdrowia, nauczycieli, uczniów, studentów ma na celu dostarczenie wiedzy o objawach cukrzycy oraz o konieczności pilnej konsultacji z lekarzem w przypadku ich wystąpienia [27]. Bardzo ważne jest uświadomienie, że cukrzyca może ujawnić się w każdym wieku, zarówno u niemowlęcia, jak i osoby w podeszłym wieku.

W przypadku chorych z wcześniej rozpoznaną cukrzycą optymalne leczenie z prawidłowo prowadzoną samokontrolą oraz adaptacją dawki insuliny zgodnie z zapotrzebowaniem pozwala uniknąć tego zagrażającego zdrowiu i życiu powikłania [28, 29]. Narzędziem do tego jest systematyczna edukacja pacjentów i ich rodzin [30]. Chorzy powinni mieć także możliwość konsultacji z lekarzem w przypadku złego samopoczucia lub wątpliwości dotyczących postępowania leczniczego [31].

**Piśmiennictwo**

- Levy-Marchal C., Patterson C.C., Green A.: Geographical variation of presentation at diagnosis of type I diabetes in children: the EURODIAB study. *European and Diabetes. Diabetologia* 2001; 44 (supl. 3): B75–B80.
- Rewers A., Klingensmith G., Davis C.: Diabetic ketoacidosis at onset of diabetes: the SEARCH for diabetes in youth study. *Diabetes* 2005; 54 (supl. 1): A63.
- Roche E.F., Menon A., Gill D., Hoey H.: Clinical presentation of type 1 diabetes. *Pediatr. Diabetes* 2005; 6 (2): 75–78.
- Curtis J.R., To T., Muirhead S., Muirhead S., Cummings E., Daneman D.: Recent trends in hospitalization for diabetic ketoacidosis in Ontario children. *Diabetes Care* 2002; 25: 1591–1596.
- Hekkälä A., Knip M., Veijola R.: Ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes in children in northern Finland. *Diabetes Care* 2007; 30: 861–866.
- Wolfsdorf J., Craig M.E., Daneman D. i wsp.: ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006–2007. Diabetic ketoacidosis. *Pediatr. Diabetes* 2007; 8: 28–43.
- Olak-Białoń B., Deja G., Jarosz-Chobot P., Otto-Buczowska E.: Ocena występowania i analiza wybranych czynników ryzyka kwasicy ketonowej w momencie ujawnienia cukrzycy typu 1. *Endokrynol. Diabetol. Chor. Przemiany Materii Wieku Rozw.* 2007; 13 (2): 85–90.
- Maniatis A.K., Goehrig S.H., Gao D.: Increased incidence and severity of diabetic ketoacidosis among uninsured children with newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. *Pediatr. Diabetes* 2005; 6 (2): 79–83.
- Ho J., Pacaud D. and Mah J.: DKA and thrombosis. *Canadian Medical Association Journal* 2005; 173 (2): 132–133.
- Burge M.R., Hardy K.J., Schade D.S.: Short-term fasting is a mechanism for the development of euglycemic ketoacidosis during periods of insulin deficiency. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1993; 76: 1192–1198.
- Rozpoznawanie i leczenie cukrzycy typu 1 u dzieci i młodzieży. Aktualne (2000) wytyczne International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD). *Medycyna Praktyczna*, wydanie specjalne 2001; 1: 43–48.
- Dunger D.B., Sperling M.A., Acerini C.L. i wsp.: ESPE/LWPES consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Arch. Dis. Child* 2004; 89: 188–194.
- Glaser N.S., Wootton-Gorges S.L., Buonocore M.H. i wsp.: Frequency of sub-clinical cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. *Pediatr. Diabetes* 2006; 7 (2): 73–74.
- Wyckoff J., Abrahamson M.J. Diabetic Complications: Clinical Aspects. Kahn C.R., Weir G.C., Kong G.L. Jacobson A.M., Moses A.C., Smith R.J.: *Joslin's Diabetes Mellitus*. Lippincott Williams & Wilkins, Boston 2005: 887–899.
- Koves I.H., Neutze J., Donath S. i wsp.: The accuracy of clinical assessment of dehydration during diabetic ketoacidosis in childhood. *Diabetes care* 2004; 27: 2487–2487.
- Trippenbach-Dulska H.: Kwasica ketonowa w cukrzycy typu 1 u dzieci. *Nowa Pediatria* 2004; 4: 141–145.
- Otto-Buczowska E.: Ostre powikłania w przebiegu cukrzycy typu 1. *Cukrzyca typu 1*. Ewa Otto-Buczowska. Cornetis, Wrocław 2006: 183–208.
- Zborowska-Skrobanek J., Misiuk-Hojło M.: Zakażenia tkanek oczodołu — problem interdyscyplinarnej okulistyki, laryngologów i chirurgów szczękowo-twarzowych. *Dent. Med. Probl.* 2007; 44 (3): 373–376.
- Zespół Ekspertów Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2007 — Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabetologia Praktyczna* 2007; 8: A21–A22.
- Rosenbloom A.L.: Hyperglycemic crises and their complications in children. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2007; 20 (1): 5–18.
- Glaser N., Barnett P., McCaslin I. i wsp.: Risk factors for cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 264–269.
- Krane E.J., Rockoff M.A., Wallman J.K., Wolsdorf J.I.: Subclinical brain swelling in children during treatment of diabetic ketoacidosis. *N. Engl. J. Med.* 1985; 312: 1147–1151.
- Curtis J.R., Bohn D., Daneman D. Use of hypertonic saline in the treatment of cerebral edema in diabetic ketoacidosis (DKA). *Pediatr. Diabetes* 2001; 2: 191–194.
- Edge J.A., Hawkins M.V., Winter D.L.: The risk and outcome of cerebral oedema developing during diabetic ketoacidosis. *Arch. Dis. Child.* 2001; 85: 16–22.
- Lawrence S.E., Cummings E.A., Gaboury I., Daneman D.: Population-based study of incidence and risk factors for cerebral edema in pediatric diabetic ketoacidosis. *J. Pediatr.* 2005; 146 (5): 688–692.
- Tubiana-Rufi N., Thizon-de Gaulle I., Czernichow P.: Hypothalamopituitary deficiency and precocious puberty following hyperhydration in diabetic ketoacidosis. *Horm. Res.* 1992; 37: 60–63.
- Vanelli M., Chiari G., Ghizzoni L., Costi G., Giacalone T., Chiarelli F.: Effectiveness of a prevention program for diabetic ketoacidosis in children. An 8-year study in schools and private practices. *Diabetes Care* 1999; 22: 7–9.
- Bangstad H-J., Danne T., Deeb L. C., Jarosz-Chobot P., Urakami T., Hanas R.: ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006–2007. Insulin treatment. *Pediatr. Diabetes* 2007; 8: 88–102.
- Brink S., Laffel L., Likitmaskul S. i wsp.: ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006–2007. Sick day management in children and adolescents with diabetes. *Pediatr. Diabetes* 2007; 8: 401–407.
- Swift P.: ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006–2007. Diabetes education. *Pediatr. Diabetes* 2007; 8: 103–109.
- Grey M., Boland E.A., Davidson M., Li J., Tamborlane W.V.: Coping skills training for youth with diabetes mellitus has long-lasting effects on metabolic control and quality of life. *J. Pediatr.* 2000; 137: 107–113.