

Postępowanie w przypadkach kwasicy ketonowej u dzieci i nastolatków chorych na cukrzycę

David W. Cooke, MD*,
Leslie Plotnick, MD†

Doktorzy Cooke i Plotnic deklarują brak jakichkolwiek powiązań dotyczących niniejszego artykułu. Komentarz nie omawia produktu/urządzenia dostępnego na rynku, niedopuszczonego do stosowania ani będącego przedmiotem badań.

Cele: Po przeczytaniu tego artykułu czytelnik powinien umieć:

1. Opisać typowe objawy kwasicy ketonowej u dzieci chorych na cukrzycę.
2. Omówić postępowanie lecznicze w przypadkach kwasicy ketonowej.
3. Wyjaśnić powikłania, do których może dojść w czasie leczenia kwasicy ketonowej.

Wprowadzenie

Kwasica ketonowa u chorych na cukrzycę (diabetic ketoacidosis, DKA) stanowi następstwo głębokiego niedoboru insuliny. Do jej objawów należą: hiperglikemia (>200 mg/dl [11,1 mmol/l]) i kwasica (pH surowicy <7,3; wodorowęglany <15 mEq/l [15 mmol/l]) oraz nagromadzenie ciał ketonowych we krwi (mieralne stężenie ciał ketonowych w surowicy lub moczu, zwiększona luka anionowa). Do stanu klinicznego chorego i potencjalnych powikłań przyczyniają się: odwodnienie, utrata elektrolitów i hiperosmolarność. Kwasica ketonowa jest najczęstszą przyczyną śmierci dzieci chorych na cukrzycę typu 1. Najlepszym leczeniem w przypadku DKA jest unikanie tego powikłania przez wczesne rozpoznawanie cukrzycy u dziecka, u którego występuje wzmożone pragnienie i wielomocz, jak również uważne leczenie dzieci z rozpoznaniem cukrzycy, zwłaszcza w czasie zakażeń.

Obraz kliniczny

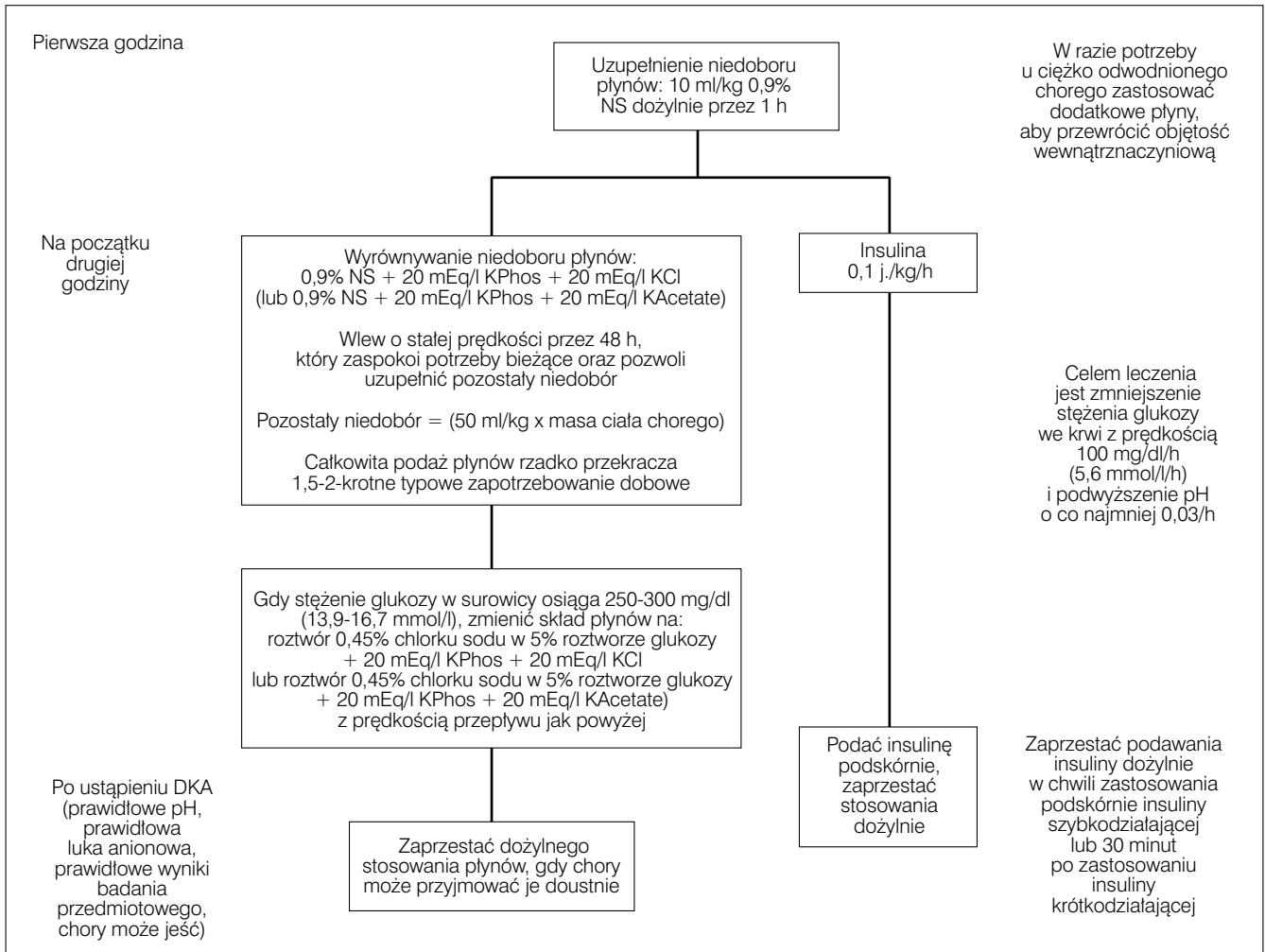
U chorych na kwasicę ketonową na ogół występują nudności i wymioty. U osób bez wcześniejszego rozpoznania cukrzycy na ogół można uzyskać informacje o wstępującym wcześniej wielomoczu, wzmożonym pragnieniu i spadku masy ciała. Przy znacznej ketozie oddech dzieci może mieć zapach przypominający owoce. Przy nasileniu DKA chorzy stają się ospali z powodu kwasicy i hiperosmolarności. Ciężkiej DKA może towarzyszyć śpiączka. Kwasica i ketoza mogą stać się przyczyną niedrożności jelit, z bólem brzucha tak silnym, że budzi podejrzenie ostrego zapalenia otrzewnej, natomiast towarzyszące DKA podwyższenie stężenia hormonów stresu: adrenaliny i kortyzolu prowadzi do zwiększenia liczby białych krwinek, co może nasuwać podejrzenie zakażenia. Leukocytoza towarzysząca DKA nie stanowi więc miarodajnego wskaźnika zakażenia. Z drugiej strony zakażenie może stanowić czynnik wywołujący kwasicę. Dlatego tak ważne jest dokładne zbadanie chorego i wczesne leczenie każdego zakażenia.

Najpowszechniejszą przyczyną DKA u chorego z rozpoznaniem cukrzycy jest zaniedbanie stosowania insuliny. Może to wynikać z niesprawności pompy insulinowej, przedłużającego się odłączenia pompy bez odpowiedniego monitorowania glikemii lub z błędnego odstawienia insuliny podczas choroby, gdy chory nie przyjmuje posiłków. U starszych dzieci, które stosują insulinę bez nadzoru dorosłych, najczęstszą przyczyną DKA jest zapomnienie o kolejnych dawkach insuliny. Nawracająca DKA prawie zawsze spowodowana jest umyślnym ominięciem dawek insuliny. Poprawa nadzoru nad leczeniem może wyeliminować tę przyczynę, ale u starszych nastolatków, które starają się być niezależne od rodziców, osiągnięcie systematycznego leczenia może być prawdziwym wyzwaniem.

Choroby towarzyszące często powodują wzrost zapotrzebowania na insulinę, a niedostosowanie dawki może u dziecka chorego na cukrzycę prowadzić do rozwoju kwasicy ketonowej. Uważne monitorowanie cukrzycy podczas choroby zakaźnej może jednak umożliwić wczesne rozpoznanie ketozy i wprowadzenie właściwego postępowania, dzięki czemu nie rozwinie się DKA, lub też będzie rozpoznana i leczona we wczesnym okresie, co zmniejszy ryzyko dalszych powikłań i zgonu.

*Associate Professor, Department of Pediatrics, Division of Pediatric Endocrinology, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Md.

†Professor, Department of Pediatrics, Division of Pediatric Endocrinology, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Md.



RYCINA. Plan leczenia, które może być potrzebne u dziecka z umiarkowanie ciężką kwasycą ketonową (DKA) (odwodnienie 6%). Żadnego chorego z DKA nie wolno uznać za „typowego”. Każdy wymaga określenia szczególnych, indywidualnych potrzeb leczniczych, z dostosowaniem terapii do wyników ścisłego monitorowania. KAcetate – octan potasu, KCl – chlorek potasu, KPhos – fosforan potasu, NS – izotoniczny roztwór soli.

Leczenie

Celem leczenia DKA jest zahamowanie zaburzeń metabolicznych z jednoczesnym uniknięciem powikłań, do których może dojść podczas wyrównywania tych zaburzeń. Leczenie obejmuje uzupełnienie niedoboru płynów i elektrolitów, stosowanie insuliny oraz ciągłe, uważne monitorowanie stanu klinicznego i wyników badań laboratoryjnych (rycina).

Uzupełnianie niedoboru płynów i elektrolitów

Diureza osmotyczna wywołana przez glikozurię prowadzi do znacznej utraty wody i elektrolitów, pogłębionej dodatkowo na skutek nudności i wymiotów. Zaraz po rozpoznaniu DKA należy rozpocząć dożylny wlew płynów. Przez pierwszą godzinę podaje się płyny izo-

niczne – roztwór soli lub zawierający mleczany płyn Ringera w ilości 10 ml/kg. U dzieci w cięższym stanie klinicznym, u których stwierdza się zagrożenie wstrząsem hipowolemicznym, podaje się dodatkową ilość płynów z większą prędkością przepływu.

Po początkowym uzupełnieniu płynów ich pozostały niedobór wyrównuje się, stosując wlew ciągły przez kolejnych 48 h. U większości chorych z DKA odwodnienie wynosi około 6% (u dzieci <2 r. ż. wynosi 10%). U chorych z cięższą postacią DKA (stężenie glukozy w surowicy >600-800 mg/dl [33,3-44,4 mmol/l] i pH <7,1) niedobór płynów sięga około 9% masy ciała (15% u dzieci <2 r. ż.). Do ilości płynu stanowiącej uzupełnienie niedoboru dodaje się płyny pozwalające na wyrównanie bieżącego zapotrzebowania. Całkowite zapotrzebowanie na płyny rzadko przekracza

1,5-2-krotność zwykłego zapotrzebowania dobowego. Na ogół nie uzupełnia się na bieżąco utraty płynów z moczem, aby uniknąć nadmiernie szybkiego ich przetaczania. Podczas leczenia niezbędne jest jednak prowadzenie bilansu płynów, co pozwala zidentyfikować chorych wymagających dodatkowej ich ilości. Wlew 0,9% roztworu soli (z dodatkiem potasu) stosuje się do czasu, aż stężenie glukozy we krwi spadnie poniżej 300 mg/dl (16,7 mmol/l). Zmieniamy wówczas płyn na 5% roztwór glukozy z 0,45% roztworem chlorku sodu (z dodatkiem potasu). American Diabetes Association zaleca, aby wśród stosowanych płynów znalazł się przynajmniej 0,45% roztwór chlorku sodu z dodatkiem potasu. Gdy stężenie glukozy we krwi spada poniżej 150 mg/dl (8,3 mmol/l), może zaistnieć potrzeba stosowania 10 lub nawet 12,5% roztworu glukozy.

Stężenie potasu w przypadkach DKA może być wysokie, prawidłowe lub niskie. U wszystkich chorych występuje jednak niedobór potasu. Zarówno stosowanie insuliny, jak i korekta kwasicy powodują wchodzenie potasu do komórek. Zjawisko to sprawia, że potencjalnie śmiertelnym powikłaniem leczenia DKA jest hipokaliemia. Jeśli u chorego nie stwierdza się hiperkaliemii lub bezmocz, to od początku drugiej godziny leczenia do płynów należy dodać potas. W innych przypadkach potas dodaje się wtedy, gdy tylko chory zaczyna oddawać mocz lub po ustąpieniu hiperkaliemii. Jeśli u chorego stwierdza się hipokaliemię, należy natychmiast rozpocząć podawanie potasu. Większość chorych wymaga podawania potasu w stężeniu 30-40 mEq/l w stosowanych dożylnie płynach zależnie od stężenia potasu w surowicy, które należy sprawdzać co 1-2 h.

Kwasica ketonowa prowadzi do znacznego niedoboru fosforanów, a ich stężenie w surowicy obniża się jeszcze bardziej podczas leczenia. Hipofosfatemia może stanowić przyczynę zaburzeń metabolicznych. W badaniach klinicznych nie wykazano jednak korzyści z wyrównywania niedoboru fosforanów podczas leczenia DKA, choć należy je prowadzić, jeśli stężenie fosforanów spada poniżej 1 mg/dl.

Nawet w przypadkach niestwierdzenia ciężkiej hipofosfatemii wielu klinicystów zaleca dodanie fosforanów do płynów podawanych dożylnie, zazwyczaj połowę potasu w postaci fosforanu potasu. Sprawia to, że chory otrzymuje mniej chlorków, co pozwala ograniczyć występującą u większości metaboliczną kwasicę hiperchloremiczną. Hiperchloremia zazwyczaj nie ma znaczenia klinicznego, choć może utrudniać lekarzowi ocenę opanowania DKA. Ładunek chlorków można zmniejszyć, podając drugą połowę potasu w postaci octanu. Z uwagi na ryzyko hipokalcemii w przypadku stosowania fosforanów należy kontrolować stężenie wapnia w surowicy. Wystąpienie hipokalcemii jest wskazaniem do zatrzymania wlewu fosforanów.

Kwasicy ketonowej towarzyszą znaczne straty wodorowęglanów. Podczas leczenia w ustroju chorego mogą jednak powstawać ich znaczne ilości, ponieważ insulina pobudza ich tworzenie na drodze metabolizmu związków ketonowych. Prawdopodobnie właśnie z tego powodu w badaniach klinicznych nie wykazano żadnych korzyści ze stosowania wodorowęglanów podczas leczenia chorych na DKA. Stosowanie wodorowęglanów obciążone jest dodatkowym ryzykiem paradoksalnej kwasicy w obrębie ośrodkowego układu nerwowego oraz nasilenia hipokaliemii. Może ono również wywołać obrzęk mózgu, który stanowi najczęstszą przyczynę zgonu dzieci z DKA. Uzupełnianie niedoboru wodorowęglanów należy brać pod uwagę tylko w przypadkach krańcowej kwasicy, gdy pH spada $<6,9$, kwasica może spowodować załamanie się wydolności układu krążenia lub jako leczenie zagrażającej życiu hiperkaliemii. Jeśli stosowanie wodorowęglanów uważa się za niezbędne, należy je podawać w ilości 1-2 mmol/kg (w 0,45% roztworze chlorku sodu) przez 1-2 h.

Insulina

Stosowanie insuliny rozpoczyna się po początkowym uzupełnieniu niedoboru płynów, tj. od początku drugiej godziny leczenia (rozpoczęcie stosowania insuliny jednocześnie z płynami zwiększa ryzyko ciężkiej hipokaliemii oraz szybkiego i nadmiernego obniżenia osmolarności surowicy). Insulinę krystaliczną stosuje się w ciągłym wlewie dożylnym z prędkością 0,1 jednostki/kg/h. Na początku leczenia nie należy podawać insuliny w bolusie. Zestaw do wlewu należy przepłukać 30-50 ml roztworu insuliny, aby wysycić miejsca wiązania insuliny na jego powierzchni. Jeśli dożylnie stosowanie insuliny nie jest możliwe, skuteczne może się okazać domięśniowe lub podskórne podawanie insuliny krótkodziałającej lub szybko działającej co 1-2 h.

Ustąpienie kwasicy w DKA zawsze trwa dłużej niż uzyskanie prawidłowego stężenia glukozy we krwi. Należy oprzeć się pokusie, aby zmniejszyć przepływ insuliny w zależności od stężenia glukozy we krwi, ponieważ takie postępowanie opóźni ustąpienie kwasicy. Dawkę insuliny należy utrzymać na poziomie 0,1 jednostki/kg/h aż do czasu wyrównania kwasicy (pH $>7,3$, wodorowęglany >15 mEq/l [15 mmol/l]). Dawkę insuliny należy zmniejszyć tylko w przypadku, gdy hipoglikemia lub spadek stężenia glukozy w surowicy utrzymują się mimo stosowania dożylnie glukozy w maksymalnym stężeniu. Jeśli kwasica nie ustępuje, dawkę insuliny należy zwiększyć do 0,15 lub 0,2 jednostek/kg/h.

Monitorowanie

Początkowa ocena stanu chorego z DKA obejmuje parametry życiowe i badanie przedmiotowe, w tym również ocenę stanu świadomości i badanie neurologiczne. Obserwacje wstępne łącznie z wynikami badań laboratoryjnych pozwalają ustalić, czy należy rozpocząć leczenie

towarzyszącego zakażenia oraz zaplanować ilość i skład stosowanych płynów na podstawie pogłębionej oceny wydolności układu krążenia i stopnia odwodnienia chorego. Jeśli u chorego stwierdza się zaburzenia świadomości, w celu zmniejszenia ryzyka aspiracji należy założyć sondę do żołądka. Parametry życiowe i stan świadomości chorego należy monitorować przynajmniej co godzinę. Również co godzinę oblicza się bilans płynów podawanych choremu i wydalanych. Celem monitorowania stanu chorego jest zwiększenie szansy, że wraz z ustępowaniem DKA, potwierdzonym w badaniach biochemicznych, u chorego pojawią się kliniczne oznaki prawidłowego nawodnienia i poprawy stanu świadomości.

W chwili przyjęcia do szpitala u chorego należy określić stężenie glukozy, elektrolitów, azotu mocznika i kreatyniny w surowicy, odczyn pH krwi oraz stężenie związków ketonowych w moczu. Stężenie glukozy w surowicy i pH należy później określać co godzinę, natomiast stężenie elektrolitów w surowicy i związków ketonowych w moczu – co 2-3 h. Jeśli stosuje się fosforany, należy monitorować stężenie wapnia w surowicy. Celem leczenia hiperglikemii jest obniżanie stężenia glukozy w surowicy o 100 mg/dl/h (5,6 mmol/l/h). Utrzymywanie się ciężkiej hiperglikemii wskazuje na niedostateczne uzupełnienie niedoboru płynów (lub nieprawidłowe przygotowanie roztworu insuliny). Zbyt szybki spadek glikemii może jednak wskazywać na zbyt szybkie uzupełnianie niedoboru płynów. Po pierwszej godzinie pH powinno wzrastać przynajmniej o 0,03/h. Wolniejszy wzrost pH wskazuje na potrzebę stosowania większej dawki insuliny lub szybszego uzupełniania płynów.

Hipergliemia powoduje przesunięcie osmotyczne wody do przestrzeni wewnątrznaczyniowej, powodując hiponatremię z rozcieńczenia. Wzór na skorygowane stężenie sodu jest następujący:

$$[\text{Na}^+]_{\text{skorygowane}} = [\text{Na}^+]_{\text{zmierzone}} + 1,6 \times ([\text{glukoza}] - 100)/100$$

Podczas leczenia DKA, w miarę jak zmniejsza się stężenie glukozy w surowicy, zarówno zmierzone, jak i skorygowane stężenie sodu powinny wzrosnąć. Jeśli skorygowane stężenie sodu nie wzrasta lub nawet obserwuje się spadek któregoś ze stężeń sodu, wskazuje to na zbyt szybkie uzupełnianie niedoboru płynów.

Obrzęk mózgu

Obrzęk mózgu odpowiada za większość przypadków śmierci spowodowanej kwasicą ketonową u dzieci, a u wielu osób, które go przeżyły, utrzymuje się uszkodzenie ośrodkowego układu nerwowego. Choć do obrzęku mózgu dochodzi najczęściej po 4-12 h od rozpoczęcia leczenia, to powikłanie może wystąpić również wcześniej lub później, nawet jeszcze przed rozpoczęciem leczenia. Przyczyna obrzęku

mózgu w DKA nie została wyjaśniona, choć proponowano kilka możliwych mechanizmów. Pod uwagę bierze się znaczenie niedokrwienia mózgu, przesunięcie płynów między wewnątrzczaszkowym kompartmentem zewnątrznaczyniowym a wewnątrznaczyniowym spowodowanym różnicami osmolarności, zwiększony przepływ mózgowy i zaburzenia transportu jonów przez błony komórkowe. Do czynników ryzyka rozwoju obrzęku mózgu należą: młody wiek, DKA u dziecka z nierozpoznaną wcześniej cukrzycą, ciężkie zaburzenia metaboliczne (pH <7,2, niskie stężenie wodorowęglanów w surowicy, bardzo wysokie stężenie glukozy w surowicy, wyższe stężenie azotu mocznika, skorygowane stężenie sodu w surowicy w zakresie hipernatremii, hipokapnia), brak wzrastania skorygowanego stężenia sodu podczas uzupełniania niedoboru płynów i stosowanie wodorowęglanów w leczeniu. Wyniki przeprowadzonych wcześniej badań niekontrolowanych wskazywały, że szybsze tempo uzupełniania niedoboru płynów zwiększało ryzyko obrzęku mózgu. Choć w prowadzonych później badaniach kontrolowanych nie stwierdzono, aby szybkość wlewu płynów stanowiła czynnik ryzyka obrzęku mózgu, obecnie zaleca się, aby w leczeniu chorych z DKA prowadzić stopniowe, równomierne uzupełnianie niedoboru płynów, co wynika z obawy, że szybsze tempo może zwiększać ryzyko obrzęku mózgu.

Do objawów obrzęku mózgu należą: silny ból głowy, nagłe pogorszenie stanu świadomości, bradykardia (lub występujące nagle i utrzymujące się spowolnienie czynności serca niezwiązane z poprawą nawodnienia), wzrost ciśnienia tętniczego, zaburzenia czynności nerwów czaszkowych i nietrzymanie moczu. W przypadku podejrzenia obrzęku mózgu należy natychmiast rozpocząć dożylną podawanie mannitolu w dawce 0,25-1,0 g/kg. Jeśli chory wymaga intubacji, należy unikać hiperwentylacji, ponieważ wiąże się ona z pogorszeniem rokowania.

Ustąpienie DKA

Po ustąpieniu kwasicy ketonowej można zaprzestać dożylnego podawania płynów oraz insuliny i przejść do stosowania jej podskórnie. Do kryteriów warunkujących zmianę leczenia należą: prawidłowy stan świadomości i prawidłowo zachowane parametry życiowe, możliwość żywienia doustnego i ustąpienie kwasicy ketonowej, co przejawia się prawidłowym pH, stężeniem wodorowęglanów powyżej 18 mEq/l [18 mmol/l] i prawidłową luką anionową. Z powodu nadmiaru chlorków przetoczonych dożylnie z płynami podczas leczenia DKA u wielu chorych występuje hiperchloremiczna kwasica metaboliczna. Mimo ustąpienia kwasicy ketonowej pH krwi i stężenie wodorowęglanów nie normalizują się całkowicie. Po osiągnięciu prawidłowej luki anionowej w leczeniu tych chorych należy przejść z dożylnego podawania płynów i insuliny do żywienia doustnego i podskórno wstrzykiwania insuliny.

Podsumowanie

- Istnieją dowody naukowe, że DKA przyczynia się istotnie do chorobowości i umieralności dzieci chorych na cukrzycę typu 1. Za większość zgonów dzieci z DKA odpowiada obrzęk mózgu. (Dunger, 2004)
- Silne dowody naukowe wskazują, że leczenie DKA wymaga wyrównania niedoboru płynów i elektrolitów oraz uzupełnienia niedoboru insuliny. (Dunger, 2004)
- Istnieją dowody naukowe, jak również eksperci są zgodni, że po początkowym wypełnieniu łożyska naczyniowego (jeśli potrzebne) wlew uzupełnianych płynów u dzieci z DKA należy obliczyć, uwzględniając zachowanie jego stałej prędkości przez co najmniej 48 h. Początkowo należy stosować izotoniczny roztwór soli, a następnie płyny o osmolarności odpowiadającej przynajmniej 0,45% roztworowi chlorku sodu. (Dunger, 2004)
- Silne dowody naukowe wskazują, że w przypadkach DKA insulinoterapię należy rozpocząć od dawki 0,1 jednostki/kg/h, a następnie prędkość jej przepływu utrzymać na tym poziomie lub wyższym, aż do ustąpienia kwasicy ketonowej. (Dunger, 2004)
- Dowody naukowe wskazują też, że do czynników ryzyka wystąpienia obrzęku mózgu podczas leczenia DKA należą: ciężkość kwasicy, nasilenie hipokapnii (po uwzględnieniu stopnia kwasicy), podwyższenie stężenia azotu mocznika w chwili rozpoznania oraz stosowanie wodorowęglanów w leczeniu. (Dunger 2004, Glaser 2002)

Działanie insuliny podawanej dożylnie kończy się w ciągu kilku minut. Z tego powodu dożylnego podawania insuliny należy zaprzestać dopiero po podskórnym podaniu pierwszej dawki insuliny. Przy stosowaniu

szybko działających analogów insuliny podskórną dawkę insuliny można podać tuż przed zakończeniem dożylnego wlewu insuliny. Przy stosowaniu zwykłej insuliny krystalicznej podskórne wstrzyknięcie insuliny należy zastosować na 30 minut przed zatrzymaniem jej wlewu. Najlepiej przejść z insuliny podawanej dożylnie na dawki podskórne w porze posiłku. Szczegóły dotyczące dalszego leczenia cukrzycy można znaleźć we wcześniejszym opublikowanym artykule (Cooke, Pediatrics in Review, 2008).

Artykuł ukazał się oryginalnie w Pediatrics in Review, Vol. 29, No. 12, December 2008, p. 431: Management of Diabetic Ketoacidosis in Children and Adolescent, wydawanym przez American Academy of Pediatrics (AAP). Polska wersja publikowana przez Medical Tribune Polska. AAP i Medical Tribune Polska nie ponoszą odpowiedzialności za nieścisłości lub błędy w treści artykułu, w tym wynikające z tłumaczenia z angielskiego na polski. Ponadto AAP i Medical Tribune Polska nie popierają stosowania ani nie ręczą (bezpośrednio lub pośrednio) za jakość ani skuteczność jakichkolwiek produktów lub usług zawartych w publikowanych materiałach reklamowych. Reklamodawca nie ma wpływu na treść publikowanego artykułu.

Zalecane piśmiennictwo

- American Diabetes Association. Diabetic ketoacidosis in infants, children, and adolescents. Diabetes Care. 2006;29:1150–1159
- Cooke DW, Plotnick L. Type 1 diabetes mellitus in pediatrics. Pediatr Rev. 2008;29:374–385
- Dunger DB, Sperling MA, Acerini CL, et al. ESPE/LWPES consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents. Arch Dis Child. 2004;89:188–194
- Glaser N, Barnett P, McCaslin I, et al. Risk factors for cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. N Engl J Med. 2002;344:264–269
- Marcin JP, Glaser N, Barnett P, et al. American Academy of Pediatrics. The Pediatric Emergency Medicine Collaborative Research Committee. Factors associated with adverse outcomes in children with diabetic ketoacidosis-related cerebral edema. J Pediatr. 2002;141:793–797

Komentarz

Prof. dr hab. n. med. Elżbieta Piontek,
Poradnia Diabetologiczna,
Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”
w Warszawie



Od wielu lat opracowywane są przez różnych autorów standardy rozpoznawania i leczenia kwasicy ketonowej u dzieci i młodzieży chorych na cukrzycę, która nieprawidłowo leczona lub zbyt późno rozpoznana nadal stanowi poważne zagrożenie dla życia. Dzielenie się więc swoim doświadczeniem w zakresie postępowania leczniczego jest nadal bardzo aktualne i klinicznie uzasadnione.

W komentarzu zwróciłam uwagę i szerzej omówiłam te zagadnienia, które w mojej ocenie mają istotne znaczenie w praktyce diabetologicznej u dzieci.

Kwasica ketonowa jest to zespół ciężkich objawów klinicznych, przebiegających z zaburzeniami lub utratą przytomności, będący wynikiem gwałtownych zaburzeń metabolicznych spowodowanych nagłym niedoborem insuliny.

Ostry niedobór insuliny powoduje znaczną hiperglikemię, która wywołana jest z jednej strony zahamowaniem transportu glukozy do wnętrza komórek w tkance mięśniowej, tłuszczowej i łącznej oraz ograniczeniem wewnątrzkomórkowego zużycia glukozy w tych tkankach,

z drugiej – wybitnym nasileniem glukoneogenezy w wątrobie i zwiększonym oddawaniem tego cukru do krwi. Wzrost glikemii i substancji ketonowych prowadzi do zwiększonego ich wydalania z moczem i strat wody oraz elektrolitów, przede wszystkim sodu, potem chloru, ale także fosforanu, wapnia i magnezu. Bezpośrednim skutkiem jest narastające odwodnienie prowadzące do wystąpienia zapaści hemodynamicznej. Następuje również zahamowanie syntezy białek i kwasów tłuszczowych. Dochodzi do zmniejszenia transportu aminokwasów do wnętrza komórek i hamowania syntezy białek. Przejawem jest zwiększone wydalanie azotu pozabiałkowego z moczem (ujemny bilans azotowy, chudnięcie). Równocześnie uwalniane aminokwasy cukrotwórcze z rozpadu białek przetwarzane są w procesie glukoneogenezy w glukozę, zwiększając, i tak już wysoką, pulę glukozy we krwi.

Niedobór insuliny i wynikający z tego katabolizm lipidów zwiększają wytwarzanie ciał ketonowych w wątrobie z wolnych kwasów tłuszczowych. Wzrost stężenia ciał ketonowych we krwi zwiększa ich wydalanie z moczem wraz z jonami sodowymi i potasowymi, pogłębiając już istniejące niedobory tych jonów związanych z diurezą osmotyczną.

Towarzyszące rozwojowi kwasicy ketonowej przyspieszenie i pogłębienie oddechu oraz wymioty nasilają utratę wody i elektrolitów. W następnym etapie dochodzi do zmniejszenia pH płynu wewnątrzkomórkowego i wystąpienia przemijającej insulinooporności (z chwilą wzrostu pH krwi i poprawy stanu metabolicznego insulinooporność szybko ustępuje).

Poza niedoborem insuliny do rozwoju kwasicy ketonowej przyczyniają się hormony kontregulacyjne w stosunku do insuliny, takie jak: glukagon, aminy katecholowe, kortyzol i hormon wzrostu. Powodują one stymulację wątrobowej glikogenolizy i glukoneogenezy. Zmniejsza się zużycie glukozy w tkance tłuszczowej i mięśniach szkieletowych a wzrost glikemii i wolnych kwasów tłuszczowych w surowicy nasila ketogenezę i hiperglikemię. W ten sposób hormony antagonistyczne względem insuliny bezpośrednio lub pośrednio nasilają ketogenezę i hiperglikemię.

Objawy świadczące o bezpośrednim zagrożeniu życia to: hipotonia mięśniowa, zniesienie reakcji na ból, brak odruchów – rzęskowego i rogówkowego – oraz reakcji na światło, bradykardia z niemiarynością, nieregularny, sploty oddech, hipotermia lub znaczna hipertermia.

Chociaż schemat leczenia, który obejmuje uzupełnienie niedoborów płynów i elektrolitów, stosowanie insuliny oraz ciągłe monitorowanie stanu klinicznego i wyników badań laboratoryjnych w zasadzie nie różni się od standardów obowiązujących w naszym kraju, to

jednak niektóre zagadnienia zostały potraktowane przez autorów artykułu ogólnikowo i dlatego dla potrzeb praktycznych omawiam je szczegółowo.

Podejrzanie kwasicy ketonowej lub śpiączki u chorego na cukrzycę jest bezwzględnym wskazaniem do hospitalizacji, najlepiej na oddziale diabetologicznym lub intensywnej opieki medycznej.

Kolejność postępowania z dzieckiem w stanie kwasicy ketonowej i śpiączce:

1. Pobieramy krew i ewentualnie mocz na badania w trybie nagłym.
2. Podłączamy kroplówkę z izotonicznym roztworem NaCl.
3. Ogrzewamy chorego.
4. Stosujemy tlenoterapię – w ciężkim stanie.
5. Chorym nieprzytomnym zakładamy sondę dożołądkową (obecność wiotkiej rozstrzeni żołądka), podłączamy monitor.
6. Wykonujemy wlew doodbytniczy.
7. Zakładamy kartę intensywnego nadzoru: kontrola tętna, ciśnienia krwi, oddechów, ciepłoty ciała, bilans płynów.

Dożylnie podajemy insulinę krótkodziałającą (Actrapid HM, Humulin R, Gensulin R, Polhumin R) lub szybko działającą (Humalog, Novo Rapid, Apidra), we wlewie dożylnym strzykawką automatyczną lub pompą infuzyjną w ilości 0,1 j./kg m. c./h, jeżeli glikemia we krwi jest większa niż 13,8 mmol/l (250 mg%) lub 0,05 j./kg/h, jeżeli glikemia wynosi ok. 11,1 mmol/l (ok. 200 mg%). Następne dawki określa się na podstawie glikemii oznaczanej co 1-2, a następnie co 3-4 godziny.

Nawadnianie i uzupełnienie niedoborów elektrolitów stosuje się równocześnie z insulinoterapią. Należy uzupełnić wodę i elektrolity. Właściwe nawodnienie istotnie przyczynia się do spadku stężenia glukozy we krwi nie tylko w następstwie rozcieńczenia glukozy w większej objętości osocza i zwiększenia filtracji kłębuszkowej, ale także w wyniku zmniejszonego uwalniania hormonów antagonistycznych względem insuliny.

Niedobory wody, do których doszło w śpiączce ketonowej, wynoszą w pierwszych 12 h 50-100 ml/kg. Dobowe zapotrzebowanie na wodę wynosi ok. 2000 ml/m² powierzchni ciała (orientacyjna powierzchnia ciała dziecka o masie ciała 10 kg – 0,5 m², 30 kg – 1,0 m², 60 kg – 1,5 m²).

W ciągu pierwszych 8 h należy uzupełnić 50% obliczonych strat płynów. Pozostały niedobór należy wyrównać w ciągu 24-48 h. W 1 h leczenia stosujemy wlew 0,9% NaCl 10-20 ml/kg/h, a następnie 5-10 ml/kg/h.

W zależności od poziomu glikemii stosujemy 0,9% NaCl lub roztwory 5-10% glukozy w NaCl (glikemia <13,8 mmol/l [250 mg%]), u najmłodszych dzieci (<2 r. ż.) od początku dołączamy wlew 5% roztworu glukozy.

Zapotrzebowanie dobowe na elektrolity wynosi:

Na⁺ – 7-10 mmol/kg

K⁺ – 3-5 mmol/kg

C⁻ – 5-7 mmol/kg

HPO₄²⁻ – 1-4 mmol/kg m. c.

Potas musi być uzupełniany w każdym przypadku kwasicy ketonowej. Zapotrzebowanie na potas w pierwszej dobie leczenia wynosi 2-3 mmol/kg/6 h, a następnie 3-4 mmol/kg/18 h. Stężenie potasu w surowicy kontrolujemy co 2-3 h. Należy dążyć do utrzymania jego stężenia w surowicy w zakresie 4-5 mmol/l. Jeżeli stężenie potasu przed rozpoczęciem leczenia wynosi poniżej 3,5 mmol/l, w pierwszej kolejności należy podać potas, a następnie insulinę. W 1-2 h leczenia najczęściej stosujemy KCl 2-4 mmol/100 ml płynu nawadniającego, można podawać w postaci 1/2 KCl + 1/2 fosforanu potasu. Od 3 h leczenia podajemy KCl w zależności od stężenia K w surowicy:

Stężenie K mmol/l	Podać KCl mmol/100 ml
<3	6
3,5-4,5	4
4,5-5,5	2-3
>6	Nie podawać

Stężenie potasu w płynie podawanym dożylnie nie powinno przekraczać 40 mmol/l. Po wyprowadzeniu dziecka z kwasicy ketonowej należy podawać doustne preparaty zawierające potas przez 5-7 dni.

Na podstawie doświadczeń innych klinicystów i własnych z praktycznego punktu widzenia niedobór fosforanów powstający w czasie kwasicy ketonowej jest niewielki, dlatego w przypadku hipofosfatemii poniżej 1,0 mg% należy w ciągu 24 h uzupełnić 25-50% niedoboru, podając fosforan potasu z prędkością 1,5-2,5 mmol/h. Ilość podawanych fosforanów powinna być kontrolowana przez oznaczanie stężenia fosforu i wapnia w surowicy.

Alkaliczację stosuje się w ciężkich kwasicach przy pH krwi <7,0 i rezerwie zasadowej poniżej 10 mmol/l. Ciężka kwasica grozi bowiem wystąpieniem zaburzeń ze strony układu sercowo-naczyniowego, mózgu, nerek, a także zwiększa skłonność do obrzęku płuc w czasie leczenia wyrównującego niedobór płynów. Wodorowęglan sodu podaje się w postaci 8,4% NaHCO₃ w dawce 1-2 mmol/kg/h. Alkaliczację prowadzi się przez 2 h

i po 30 minutowej przerwie sprawdza pH i rezerwę zasadową. Nie należy stosować węglanów aż do uzyskania pełnej normalizacji wskaźników równowagi kwasowo-zasadowej. Podawanie ich należy zakończyć po doprowadzeniu pH krwi do wartości 7,2-7,25 i rezerwy zasadowej do 15 mmol/l.

W końcowej części artykułu dotyczącej obrzęku mózgu postępowanie związane z leczeniem i profilaktyką obrzęku mózgu nie odbiega w zakresie ogólnym założeń od standardów stosowanych w Polsce. Jest to niewątpliwie najpoważniejsze powikłanie kwasicy i śpiączki ketonowej, które powstaje najczęściej w 4-6 h leczenia, a więc wtedy, gdy większość wskaźników biochemicznych wraca do normy. Patogeneza tego zespołu nie jest w pełni poznana. Nie mniej istotną rolę odgrywa kwasica płynu mózgowo-rdzeniowego, hipoksja tkanki mózgowej, wzrost gradientu osmotycznego krew/płyn mózgowo-rdzeniowy w wyniku działania insuliny.

Poza omawianym przez autorów artykułu postępowaniem, niekiedy konieczne jest wykonanie czynności dodatkowych:

- jeżeli obserwujemy spadek ciśnienia krwi, podajemy dekstran lub osocze
- w przypadku współistnienia zakażenia (90% przypadków) podajemy antybiotyk
- w bezmoczu z hiperchloremią nie podajemy 0,9% NaCl, tylko 5% roztwór glukozy w wodzie
- należy pamiętać, że wysokie stężenia lipidów i glukozy warunkują fałszywie obniżone poziomy natremii
- jeżeli wystąpi zespół drgawkowy, należy rozpatrywać możliwość niedoboru Ca lub Mg.

W podsumowaniu pragnę podkreślić, iż postępowanie dotyczące leczenia kwasicy ketonowej u dzieci i młodzieży chorych na cukrzycę typu 1 przedstawione w komentowanym artykule jest zbliżone do standardów stosowanych w Polsce. Zgadzam się z autorami, że „każdy pacjent wymaga indywidualnego schematu leczenia w zależności od stanu klinicznego, wieku i wyników badań laboratoryjnych”.

Zalecane piśmiennictwo

- Karnafel W, Krzymień J. Kwasica i śpiączka ketonowa. W: Cukrzyca. J. Sieradzki (red.). Via Medica, Gdańsk 2007.
- Piontek E. Ostre powikłania cukrzycy u dzieci. Klinika Pediatria. 2008;16(4):417.
- Tatoń J, Czech A. Stany nagłe w cukrzycy. W: Diabetologia. Tom 1. Tatoń J., Czech A. (red.). Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2001:402.
- Jarosz-Chobot P. Powikłania cukrzycy typu 1. W: Pediatria – co nowego? Otto-Buczowska E. (red.). Cornetis, Wrocław 2007:268.
- Polskie Towarzystwo Diabetologiczne: Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę. Diabetologia Prakt. 2009;10: supl A.
- Wallace TM, Matthews DR. Recent advances in the monitoring and management of diabetic ketoacidosis. QJM. 2004;97:773.