

ДИАБЕТНА КЕТОАЦИДОЗА И ХИПЕРГЛИКЕМИЧНО ХИПЕРОСМОЛАРНО СЪСТОЯНИЕ

по: ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Joseph I. Wolfsdorf, Nicole Glaser, Michael Agus, Maria Fritsch, Ragnar Hanas, Arleta Rewers, Mark A. Sperling, Ethel Codner. Diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. Pediatric Diabetes October 2018; 19 (Suppl. 27): 155–177.

/Превод и редакция на представената извадка на алгоритъма: Проф. д-р Мая Константинова, дм, д.н., Доц. д-р Калинка Коприварова, дм, Доц. д-р Радка Савова, дм и Д-р Маргарита Аршинкова, дм/

1.Значение и честота:

Диабетната кетоацидоза /ДКА/ е най-честата причина за хоспитализация на пациенти с тип 1 ЗД.

При новодиагностициран диабет

15 -70% от пациентите с тип 1ЗД в Европа и Северна Америка се диагностицират в състояние на ДКА. Най-честа е при малките деца под 2-годишна възраст, включително тези с транзиторен или перманентен неонатален диабет /с обща честота -66%/ . ДКА се среща и при 5% до 25% от подрастващите с тип 2 ЗД.

При установен диабет по публикувани данни честотата на ДКА се движи между 1% и 10% за пациент/година. Рисковите фактори за ДКА при пациентите с установен диабет са:

- Пропуск на инсулинови инжекции
- Лош метаболитен контрол или предходни епизоди на ДКА
- Стомашно-чревни проблеми с продължително повръщане и невъзможност за поддържане на добра хидратация
- Психиатрични разстройства, включително хранителни разстройства
- Трудни и нестабилни семейства /напр. насилие от страна на родител/
- Пред- и пубертетна възраст при момичета
- Алкохолна консумация
- Ограничен достъп до медицински грижи

За разлика от първите години след въвеждане на лечение с инсулинова помпа, сега честотата на ДКА при тях е по-ниска спрямо тези, лекувани с инсулинови инжекции.

2.Определение на Диабетна кетоацидоза /ДКА/, диагностични критерии и тежест:

Определение: ДКА е състояние, аналогично на продължително гладуване с релативен или абсолютен инсулинов дефицит и повишени контраинсуларни хормони /глюкагон, растежен хормон, кортизол, адреналин/.

Диагнозата се поставя въз основа на следните биохимични критерии:

- Хипергликемия >11 mmol/L [\approx 200 mg/dL]
- Венозно pH < 7.3 или бикарбонат < 15 mmol/L
- Кетонемия $-\beta$ -hydroxybutyrate (ВОНВ) \geq 3.0 mmol/L. или умерена до изразена кетонурия \geq 2+

-Макар и рядко, може да се наблюдава „еугликемична кетоацидоза“ /с леко повишена глюкоза /– при частично лекувани деца, или такива, консумирали много малко или никакви въглехидрати: при гладуване /анорексия или гладуване по религиозни причини/; при диета с ниско въглехидратно, но високо мастно съдържание; при използване на SGLT2-инхибитори.

-Изследването на серумния бикарбонат може да замести венозното рН за диагноза на ДКА и оценка на тежестта и при ново-диагностициран диабет и е алтернатива при невъзможност за изследване на венозно рН.

Според тежестта си, ДКА се определя като:

- Лека – венозно рН <7.3 или HCO_3^- <15.0 mmol/L
- Умерена – рН <7.2, HCO_3^- <10.0 mmol/L
- Тежка рН <7.1, HCO_3^- <5.0 mmol/L

3.Хипергликемично Хиперосмоларно Състояние /ХХС/ - известно по-рано като хиперосмоларна некетогенна кома, се среща както при тип 2, тип 1 диабет, така и при кърмачета с транзиторен неонатален диабет /мутация на 6-тата хромозома - 6q24/

Критерии за ХХС:

- Плазмена глюкоза >33.3 mmol/L (600 mg/dL) •
- Артериално рН >7.30;
- Венозно рН >7.25
- Серумен HCO_3^- >15 mmol/L
- Лека кетонемия
- Липсваща или лека кетонурия
- Ефективен серумен осмолалитет >320 mOsm/kg
- Нарушено съзнание, агресивно поведение или гърчове /при около 50%/

Възможно е препокриване на критериите за ДКА и ХХС. При малки пациенти с ХХС лека до умерена ацидоза се предизвиква от тежката дехидратация с намалена перфузия и лактатна ацидоза. Обратно, при деца с ДКА среща силно повишена глюкоза при повишен прием на високо въглехидратни напитки за преодоляване на жаждата и загубата на течности преди диагнозата. Лечението трябва да се съобразява с подлежащите патофизиологични механизми на всеки пациент.

4.Клиничната картина на ДКА се характеризира с:

- Дехидратация
- Тахипнея
- Дълбоко, шумно /Кусмаулово/ дишане
- Гадене, повръщане и коремна болка, която може да буди съмнение за остър корем
- Обърканост, сънливост, прогресивно замъгляване до пълна загуба на съзнанието

5.Диагноза и лечение на ДКА

5.1.Оценка тежестта на състоянието:

Кръвна глюкоза – с глюкомер при леглото на болния

Уринни кетони – с тест- ленти, които измерват само ацетоацетната киселина;

При възможност – ВОНВ с оглед на доказване на кетоацидозата и проследяване ефекта от лечението

Измерване на теглото

Установяване степента на дехидратация – чрез комплекс от признаци:

- За 5% дехидратация при малки деца до 5-годишна възраст сочат:

- забавено капиллярно пълнене – нормално е под 1.5 - 2 сек.
- намален тургор

Други характерни симптоми са: сухи лигавици, хлътнали очни ябълки, липса на сълзи, слаб пулс, студени крайници

->10% дехидратация предполага:

- слаб или непалпиращ се пулс,
- хипотония и
- олигурия

Оценка степента на съзнание – по скалата на Глазгоу

При безсъзнание или силно замъглено съзнание с нарушени нормални рефлексии, за да се профилактира белодробна аспирация, се изпразва стомашното съдържание чрез постоянна назогастрална сонда

При възможност се избягва интубация – тъй като при повишено pCO_2 по време или след интубацията над нивото, което пациентът е поддържал преди това, може да се намали pH на цереброспиналната течност, което предизвиква засилване на мозъчния оток

Ако има данни за скорошна консумация на голямо количество сладки течности, трябва да се изпразни стомашното съдържание дори при пациент с нормално съзнание - когато пациентът е поел големи количества сладки течности или плодови сокове, стомахът може да е задържал голям обем вода с ниско съдържание на натрий. Спонтанното стомашно изпразване скоро след започване на лечението води до абсорбиране на глюкоза и свободна от електролити вода от стомашно-чревния тракт.

При нарушена циркулация или шок се подава кислород

Мониторирание на сърдечната дейност с непрекъснат ЕКГ контрол дава информация за Т-вълната, чрез която може да се оцени риска от хипо- или хиперкалиемия.

Може да се постави периферен венозен катетър за удобство и безболезненост при честото вземане на кръв за изследване

Артериален катетър се налага много рядко, при критично болни пациенти в интензивните отделения

Освен ако е абсолютно необходимо, се избягва поставяне на централен венозен катетър поради риск от тромбоза, особено при много малките деца. Ако все пак се наложи поставяне на централен катетър, той трябва да се отстрани възможно най-рано при подобряване състоянието на пациента. Да се има предвид механична или

медикаментозна профилактика с ниско-молекулярен хепарин особено при пациенти над 12 год.

Не се препоръчва инсулинът да се дава през централен път, освен ако това не е единствената възможност, тъй като вливането на инсулин може да се опорочи от приложението на другите течности.

Прилагане на антибиотици при фебрилни пациенти да става само след получаване на съответна култура от телесни течности за микробиологично изследване

Не е необходима катетеризация на пикочния мехур, но се налага при безсъзнание или невъзможност за получаване на урина за изследване /напр. при много малки деца или в тежко състояние/.

5.2.Взема се проба кръв за лабораторни изследвания на следните показатели:

Серумна или плазмена глюкоза, електролити, включително серумен бикарбонат, урея, креатинин, серумен осмолалитет, албумин, калций, фосфат, магнезий /при възможност/, венозно рН, рСО₂, хемоглобин, хематокрит, брой на кръвните елементи.

Внимание: Повишеният брой на белите кръвни клетки в отговор на стрес е характерно за ДКА и не е показателен за инфекция.

5.3.Урина за кетони ако не са изследвани кръвни или серумни кетони

5.4.Само при данни за инфекция /напр. фебрилитет/ се вземат съответни проби за култури (кръв, урина, гърлен секрет),

5.5.Ако лабораторното изследване на калий се забави, направете ЕКГ за оценка на началния му статус

5.6.Изследването на HbA_{1c} не е необходимо за лечението на ДКА, но може да е полезно за оценка на лечението на някои пациенти, като дава и информация за продължителността на хипергликемията.

5.7.Къде трябва да се лекуват пациентите с ДКА?

След първоначални мерки за поддържане на живота, лечението на ДКА трябва да се извършва при следните условия:

- Опитен екип, обучен за мониториране на лечението на ДКА при деца и подрастващи, с при възможност осигурени писмени ръководства /гайдлайн/ или онлайн –достъп до алгоритми за лечение на ДКА при деца и юноши.
- Достъп до лаборатория, която осигурява често и навременно изследване на биохимичните параметри
- При възможност – воденето на лечението да става от специалист-педиатър/детски ендокринолог с опит за лечение на ДКА

- При невъзможност поради отдалеченост или други причини- лечението се започва в отделения с по-малък опит или ресурс, но трябва да се осигури телефонен/видео контакт със специалист с опит за лечение на ДКА.
- Децата с тежка ДКА /компрометирана циркулация, влошено съзнание/ или с риск от мозъчен оток /под 5-годишна възраст, тежка кетоацидоза, ниско рСО₂, повишена урея/ трябва да се лекуват в интензивно отделение, или в специализирано такова с експертиза за лечение на ДКА.
- Транспортът на подобни пациенти трябва да става от опитен екип с познания за ДКА и с осигурени живото-спасяващи лекарства: висок процент глюкоза и манитол или 3% хипертоничен разтвор на NaCl.
- Деца с установен диабет, които не повръщат и чиито родители са добре обучени за справяне със спешни състояния, могат да бъдат лекувани в дома или в амбулаторен център под наблюдение на опитен екип.

5.8.Клинично и биохимично проследяване на лечението

Успешното лечение на ДКА и ХХС изискват стриктно мониториране и документиране на клиничните и биохимични отговори по време на лечението, за да се правят своевременни корекции на терапията.

Всеки час се документират:

- Жизнени показатели /сърдечна и дихателна честота, артериално налягане /АН/;
- Неврологични показатели /оценка по скалата на Глазгоу/ за заплашващи признаци или симптоми на мозъчен оток:
 - начало на главоболие след започване на лечението за ДКА
 - или влошаване на главоболието, налично преди започване на лечението
 - неадекватно забавяне на сърдечната честота
 - поява на повръщане след първоначалното му овладяване
 - промени в неврологичния статус – неспокойствие, раздразнителност, повишена сънливост, обърканост, изпускане на тазови резервоари
 - или специфични неврологични симптоми /пареза на черепно-мозъчни нерви, абнормни зенини рефлексии/
 - повишаване на АН
 - намаляване на кислородната сатурация
 - бързо повишаване на серумния натрий, предполагащ загуба на свободна вода с урината като манифестация на инсипиден диабет /спиране на кръвотока на хипофизата поради церебрално херниране/
- Количество на прилагания инсулин;
- Почасово /или по-често при нужда/ точно измерване на вноса на течности (включително оралния внос) и загубите на течности;
- Капилярна кръвна глюкоза - /да се сравни с лабораторен резултат от венозна глюкоза - възможност за грешки от нарушената периферна циркулация и ацидозата/

На 2 – 4 часа /или по-често при тежки случаи/ се изследват:

Серумни електролити, урея, Са, Mg, P, Ht, кръвни газове, кръв за ВОНВ /ако е възможно – резултатите от периферна кръв корелират добре при ВОНВ до 3 mmol/L, но не са точни при по-високи нива над 5 mmol/L./

Липидите и триглицеридите могат да са силно повишени и да образуват видим липиден слой на кръвната проба. Това може да компрометираща точността на лабораторните тестове.

При липса на лаборатория, може да се използва преносим биохимичен анализатор, който изследва серумни електролити и кръвни газове от периферна капка кръв при леглото на болния.

Кръвната глюкоза и кръвни или уринни кетони могат да се изследват с тестове при леглото на болния, докато се чакат резултати от лабораторията.

Всяка сутрин се измерва теглото на пациента

5.9.Необходими изчисления за адекватна интерпретация и адаптиране на лечението.

-Anion gap = Na – (Cl + HCO₃) [Норма 12 ± 2 mmol/L.] При ДКА обичайно е 20 – 30 mmol/L. При стойност над 35 mmol/L – да се подозира и лактатна ацидоза

-Коригиран Na⁺ = измерения Na⁺ + 2([плазмена глюкоза -5.6]/5.6) mmol/L.

Ефективен осмолалитет: 2 x (плазмен Na) + плазмена глюкоза /mmol/L/ [норма 275 до 295 mOsm/kg]

Серумният натрий не е точен показател за степента на намалената екстрацелуларна течност /ЕЦТ/поради 2 причини:(1)Глюкозата, която е ограничена в ЕЦ пространство, увеличава осмотичното му налягане, което придвижва вода към ЕЦТ. Това води до дилуционна хипонатремия. (2) Ниското натриево съдържание на повишената липидна фракция при ДКА. Полезно е да се изчислява коригираният натрий чрез представената формула, за да се оцени размера на дефицит на натрий и вода. Коригираният натрий представлява очакваната концентрация на натрия при липса на хипергликемия. Промените в коригирания натрий трябва да се оценяват в хода на лечението: Когато в резултат от лечението с рехидратация и инсулин плазмената концентрация на глюкозата се намали, измереният серумен натрий се повишава, но коригираният за глюкоза натрий трябва бавно да спада и да остава в нормални граници. Важно е да се оцени, че измерената натриева концентрация не показва влошаване на състоянието. Липсата на повишение в стойността на измервания натрий или неговото спадане под влияние на лечението, се счита за лош знак и вещае мозъчен оток. Бързо и непрекъснато повишаване на серумния натрий може също да показва мозъчен едем като резултат на загуба на свободна вода с урината от инсипиден диабет.

5.10.Цел на лечението:

- Корекция на дехидратацията
- Преодоляване на ацидозата
- Възстановяване на глюкозата близо до нормата
- Мониторинг за усложнения на ДКА и лечението им
- Идентифициране и третиране на всеки предизвикващ ДКА фактор

5.10.1.Корекция на дехидратацията

При умерено тежка ДКА загубата на течности е в рамките на 5 – 7% от теглото, а при тежка ДКА – до 10% от теглото. Ефективният осмоалитет обичайно е 300 – 350 mOsm/kg.

Изчисляването на дневните/поддържащи/ нужди може да стане по 3 метода:

А.По формулата на Holliday-Segar:

тегло <10 кг -100 мл/кг/24ч.

11-20 кг -1000 мл+50 мл/кг (за всеки кг от 11 до 20)

>20 кг -1500 мл + 20 мл/кг (за всеки кг над 20)

Б.По опростената формула на Holliday-Segar

< 10 кг. - 4 мл/кг/час

11 - 20 кг. – 40 + 2мл/кг/час – за всеки кг. над 11 кг.

> 20 кг. – 60 + 1мл/кг/час – за всеки кг. над 20 кг.

В. Формула за м² за деца над 10 кг.:

> 10 кг. 1500 мл/м²/24 ч.

Принципи на рехидратиращата терапия:

Изводите от PECARN FLUID Study, сравняващо острите и хроничните неврологични усложнения при 1389 епизода на ДКА при 1255 деца, лекувани с бавна или по-бърза венозна рехидратация и използване на 0.45% или 0.9% NaCl дават основание за следните изводи:

- Ако се приемат загуби от 5 до 10 % от телесното тегло, те трябва да се покриват заедно с дневните/поддържащи нужди в рамките на 24 до 48 ч., като се използват течности, съдържащи 0.45 или 0.9% NaCl.
- Рискът от мозъчно увреждане не е свързан с различните протоколи за рехидратация в тези граници
- Следователно лекарите не трябва излишно да ограничават рехидратацията при клинични белези за нужда от увеличаване на циркулиращия обем
- Водните и електролитни загуби трябва да се възстановяват
- При венозна или орална рехидратация, проведена в друг център, **приетите течности трябва да се имат предвид** при изчисленията.
- ✓ При лека и умерена дехидратация се препоръчва рехидратацията да се провежда с изчислените количества течности с равномерна скорост за 24 – 48 ч.
- ✓ При тежка дехидратация се препоръчва първоначален болус с 10 мл/кг.т. 0.9%NaCl за 30 – 60 мин.
- ✓ Ако тъканната перфузия е лоша, болусът може да се направи за 15-30 мин. Може да се наложи и втори болус за нормализиране на тъканната перфузия

- ✓ При редките случаи на шок – болусите трябва да се правят с 0.9% NaCl в доза 20 мл/кг., максимално бързо през канюла с широк просвет и оценка на ефекта върху циркулацията след всеки болус.

Количеството на течности се изчислява:

- ✓ Дневни нужди + 5% от теглото/24 ч.
- ✓ Не се намалява с количеството за първоначалния болус
- ✓ Течностите пер ос – се изваждат от изчисленото количество
- ✓ Не се надвишават дневните нужди с повече от 1.5 – 2 пъти/за възраст, тегло/

Целите на флуидното и електролитно заместване са:

- ✓ Да се възстанови циркулиращият обем
- ✓ Да се замести натриевият и екстра- и интрацелуларният воден дефицит
- ✓ Да се подобри гломерулната филтрация и да се увеличи клирънсът на глюкоза и кетони от кръвта
- ✓ За лечението на ДКА се използват **кристалоидни разтвори**, а не колоидни.

Използвани разтвори за рехидратация:

- ✓ 0.45% до 0.9% NaCl или
- ✓ балансирани солеви разтвори - Ringer лактат или Hartmann
- ✓ Калиев хлорид, *калиев фосфат* или *калиев ацетат* /последните липсват у нас/
- ✓ При по-бързо спадане на глюкозата и/или достигане на ниво от 16-17 ммол/л., се включват 5%-10%-12.5% глюкозни разтвори

Използването на големи количества богати на хлориди разтвори може да предизвика хиперхлоремия (диагноза: отношение на хлориди:натрий > 0.79) с хиперхлоремична метаболитна ацидоза.

За улеснение на екипа при определяне скоростта на рехидратация според теглото на пациента е **Табл .1.Поддържащи нужди и заместване на загубите, изчислени за телесно тегло, при разчет на 10% дехидратация.**

Тегло (кг)	Поддържаща нужда (mL/24 ч.)	Подд. + 5% загуби /24ч	
		mL/24 ч.	mL/час
4	325	530	22
5	405	650	27
6	485	790	33
7	570	920	38
8	640	1040	43
9	710	1160	48
10	780	1280	53
11	840	1390	58
12	890	1490	62
13	940	1590	66
14	990	1690	70
15	1030	1780	74
16	1070	1870	78
17	1120	1970	82
18	1150	2050	85
19	1190	2140	89
20	1230	2230	93
22	1300	2400	100
24	1360	2560	107
26	1430	2730	114
28	1490	2890	120

30	1560	3060	128
32	1620	3220	134
34	1680	3360	140
36	1730	3460	144
38	1790	3580	149
40	1850	3700	154
45	1980	3960	165
50	2100	4200	175
55	2210	4420	184
60	2320	4640	193
65	2410	4820	201
70	2500	5000	208
75	2590	5180	216
80	2690	5380	224

5.10.2. Инсулиново лечение

- ✓ Започва се поне 1 час след началото на рехидратацията!
- ✓ Доза 0.05 – 0.1Е/кг./час бързодействащ инсулин – конвенционален или аналог!
 - Един от начините за приготвяне на разтвора: 50Е инсулин в 50 мл. физиологичен серум - 1 мл. = 1Е
- ✓ Начин на прилагане – венозна инфузия!
 - Не се правят инсулинови болуси в началото на терапията:
 - излишно
 - повишава риска от мозъчен оток
 - ускорява шока от рязко намаляващото осмотично налягане и
 - влошава хипокалиемията
- ✓ Дозата остава 0.05 to 0.1 Е/кг./час до преодоляване на тежката ацидоза с постигане на: рН >7.30, (серумен бикарбонат >15 mmol/L, ВОНВ <1.0 mmol/L.). Очаквано намаляване на ВОНВ с 0.5 mmol/L/час при достатъчно инсулиново лечение. При липса на достатъчен ефект- дозата на инсулина се увеличава;
- ✓ При чувствителни пациенти /малки деца, пациенти с ХХС и някои по-големи деца с установен диабет, инсулиновата доза може да се намали ако метаболитната доза се овладява; напр. малко при дете доза от 0.05Е/кг./час може да се намали до 0.03Е/кг./час при риск от хипогликемия въпреки добавена венозна глюкоза
- ✓ За не много тежка ДКА (рН >7.1-7.2), 0.05Е/кг/час (0.03Е/кг/час деца под 5 години) може да е достатъчна
 - Инсулинът има алдостерон-подобен ефект и увеличава уринната загуба на калий. Продължителното венозно приложение на инсулин може да доведе до намаляване на серумния калий въпреки прилаганата калиева суплементация
 - Продължителността на венозната инсулинова терапия трябва да е сведена до минимум, за да се профилактира тежка хипокалиемия
- ✓ По време на началното обемно заместване /болуси/ кр. гл. спада стръмно с 5 – 8 mmol/L/час
- ✓ След това и при започване на инсулиновата терапия кр. гл. трябва да спада с 2 – 5 mmol/L/час
- ✓ За да се получи нежелано спадане на кр. гл., трябва да се обмисли първоначално добавяне на 5% глюкоза към рехидратиращата течност при достигане на плазмена глюкоза от 14 - 17 mmol/L или по-рано при рязко спадане
 - Може да се наложи използване на 10% или дори 12.5% глюкоза за предпазване от хипогликемия, с цел да се доставя достатъчно инсулин за коригиране на метаболитната ацидоза. Тези глюкозни концентрации са по-често необходими при инфузия на инсулин с доза 0.1 Е/кг./час
- ✓ При липса на подобрение в биохимичните параметри –/венозно рН, anion gap, ВОНВ) - преоценка на пациента /намален ефект на инсулина, инфекция/ и лечението /включително технически грешки/.
 - При случаи на невъзможност за осигуряване на трайно венозно лечение при пациенти с неусложнена ДКА, поставяне на подкожни инжекции /SC/с бърз инсулинов аналог /aspart, lispro, apidra/ на всеки час или на 2 часа, е безопасно

и ефективно, но трябва да се прилага само при пациенти с добра периферна циркулация

- Начална доза на бързия инсулинов аналог е 0.3Е/кг. sc, последвана от 0.1 Е/кг.т. на всеки час, или 0.15 – 0.2Е/кг.т. на всеки 2 до 3 часа.
- Ако кр. гл. спадне <14 mmol/L./250 mg/dL/ преди да е овладяна ацидозата, намалете дозата на бързия аналог до 0.05Е/кг. и поддържайте кр. гл. около 11 mmol/L. до преодоляване на ацидозата
- Подкожно лечение с конвенционален бързодействащ инсулин /Actrapid, Humulin или Insuman Rapid/през 4 часа е също безопасно и ефективно колкото венозното, при pH≥7.0
- Обичайната начална доза е 0.8 – 1.0Е/кг./24 ч.
- Изчислената 24-часова доза се разделя на 6 и се прави през 4 часа
- Дозата може да се повишава или намалява с 10%-20% според кръвната глюкоза преди поредната инжекция.
- Напр. 45 кг. – 45 x 0.8=36Е : 6 = 6Е на всеки 4 часа sc.

5.10.3. Заместване на калиевите загуби:

- При начална хипокалиемия – се започва заедно с обемното възстановяване и преди старта на инсулиновото лечение
- При липса на хипокалиемия – след началното обемно възстановяване /болуси/, едновременно с инсулиновото лечение
- При хиперкалиемия – се отлага до поява на диуреза
- При липса на серумно ниво на K⁺ - ЕКГ- контрол
- Начална концентрация е 40 mmol/L.: 1 ампула KCl 15% /10 мл. =20 mmol K⁺ / се поставя в 500 мл. инфузионна течност
- Последващото заместване на калиевия дефицит се базира на проследяваното K⁺ ниво
- При старт с бърза рехидратация – концентрация на K⁺ 20 mmol/L.
- Скорост – равномерна
- Продължителност – докато е на венозно инсулиново лечение
- Максимална доза – 0.5 ммол/кг./час
- При персистираща хипокалиемията – се намалява скоростта на инсулиновата инфузия!
- Тежка хипокалиемия - <2.5 mmol/L при нелекувана ДКА налага отлагане на инсулиновата инфузия докато се постигне ниво >2.5 mmol/L, за да се избегнат рискове от кардиопулмонално или нервномускулно увреждане.

5.10.4. Лечение на метаболитната ацидоза

Тежката ацидоза се възстановява от рехидратацията и инсулиновото лечение:

- *Инсулинът спира продукцията и подобрява метаболизиранието на кетокиселините, което генерира бикарбонати*
- *Лечението на хиповолемията подобрява тъканната перфузия и бъбречната функция, като повишава екскрецията на органичните киселини*
- *Контролни проучвания не доказват полза от прилагане на бикарбонат*
- *Бикарбонатът може да причини парадоксална ацидоза на цнс*
- *Бързата корекция на ацидозата с бикарбонат предизвиква хипокалиемия*

- Бикарбонатът може да е полезен в много редките случаи на заплашваща живота хиперкалиемия или много тежка ацидоза с венозно pH<6.9, която влошава сърдечния контрактилитет
- *Ако е необходимо лечение с бикарбонат, трябва внимателно да се дадат 1-2 ml/кг.т. 8.4% NaHCO₃*
- *Разтворен в съотношение 1:2 или 1:3 с NaCl 0.9% или глюкозен разтвор;*

- Влива се бавно за 60 минути;
- В 100 мл. 8.4% NaHCO₃ се съдържат 15 ммол. Na

5.10.5. Преминаване към орален внос на течности и подкожна инсулинова терапия

- Течности пер ос – при значително клинично подобрение
- Да се отчита оралния внос и да се намали количеството на венозните вливания
- Персистиращата кетонурия не е пречка за преминаване на подкожно лечение /по-точен критерий е β-hydroxybutyrate ВОНВ/
- Първата подкожна инжекция се поставя преди спиране на венозния инсулин:
 - 15-30 мин. при бърз аналог
 - 1 – 2 ч. –при конвенционален бързодействащ инсулин
 При интермедиерен или дългодействащ инсулин времето за застъпване трябва да е по-дълго.
 - Напр. ако пациентът е на базално-болусен режим, първата доза базален инсулин може да се направи вечерта, а венозната инфузия да продължи до следващата сутрин.
- Режимът, дозите и видът на подкожния инсулин следват локалните практики и предпочитания.
- След преминаване към подкожен инсулин , е необходим чест мониторинг на кръвната глюкоза, за да се избегнат както хипер- така и хипогликемии.

6.Усложнения на ДКА

6.1.Честота и смъртност

- Популационни проучвания показват, че смъртността от ДКА при деца е 0.15% до 0.30% и вероятно намалява.
- Най-честа причина за смъртност и заболяемост е мозъчният оток – 60%-90% от смъртността при ДКА.
- При 10% - 20% от преживялите мозъчен оток се наблюдават значителни остатъчни прояви.
- Деца без явни неврологични прояви по време на лечението за ДКА имат несигурни данни за мозъчно увреждане, най-вече нарушения в паметта след възстановяване от ДКА.
- Нови проучвания показват, че при децата с новооткрит диабет често е налице остро нарушение в познавателните способности /психичното състояние/, особено при тези с начална кетоацидоза. Това води до намалено внимание, по-слаба памет и по-нисък коефициент на интелигентност до 6 месеца след диагнозата, в сравнение с деца без нарушени познавателни възможности при диагнозата на диабета.
- ДКА при диагнозата предсказва и по-лош гликемичен контрол независимо от демографските и социално-икономически фактори.
- По-редки причини за заболяемост и смъртност при ДКА, **по-често при ХХС са:**
 - Hypokalemia
 - Hypocalcemia,
 - hypomagnesemia
 - Severe hypophosphatemia
 - Hypochloremic alkalosis
 - Hypoglycemia
 - Други усложнения от страна на цнс включват: тромбози на дуралните синуси, тромбози на базилярната артерия, вътречерепни кръвоизливи, мозъчни инфаркти
 - Венозни тромбози
 - Белодробна емболия

- Сепсис
- Риноцеребрална или пулмонална мукоормикоза
- Аспирационна пневмония
- Белодробен едем
- Адултен тип на респираторен дистрес синдром (ARDS)
- Пневмоторакс, пневмомедиастинум и подкожен емфизем
- Рабдомиолиза
- Ишемична некроза на червата
- Остро бъбречно увреждане включително остра бъбречна недостатъчност
- Остър панкреатит

6.2.Мозъчен оток

6.2.1.Честотата на клинично изявен мозъчен оток при национални популационни проучвания е 0.5% до 0.9% , а смъртността е 21% до 24%.

Патогенезата му е комплексна и ненапълно изяснена, но корелира по-скоро с тежестта на дехидратацията и хипервентилацията, а не толкова с началния осмолалитет или промените му в хода на лечението. При фатален мозъчен оток и ДКА е установено нарушение в кръвно-мозъчната бариера, което още веднъж доказва, че не е причинен единствено от намаление в серумния осмолалитет.

6.2.2.Потенциални рискови фактори за мозъчен едем:

- По-изявена хипокапния за степента на ацидозата
- Повишена урея
- По-тежка ацидоза
- Лечение с NaHCO₃
- Значително намаляване на ефективния осмолалитет в първите часове от лечението
- По-малко повишаване на серумния Na или ранно спадане на коригирания Na
- По-голям обем влети течности в първите 4 часа
- Приложение на инсулин в първия час на рехидратацията

6.2.3.Кога се появява?

Най-често - в първите 12 часа от лечението, но може да е налице преди началото, както и много рядко 24 до 48 часа след началото на лечението.

6.2.4. Признаци и симптоми на мозъчния оток включват:

- Поява на главоболие след започване на лечението, или прогресивно влошаване на главоболието
- Промени в неврологичния статус (възбудимост, обърканост, трудно събуждане, инконтиненция)
- Специфични неврологични признаци (парализи на краниални нерви, едем на папилите)
- Триадата на Cushing (повишено артериално налягане, брадикардия и депресия на дишането) е късен, но важен признак за повишено интракраниално налягане
- Намалена O₂ сатурация

6.2.5.Диагноза на мозъчния оток – при наличие на:

- 1 диагностичен или
- 2 главни или

➤ 1 главен и 2 малки критерия

Този диагностичен подход показва 92% чувствителност и само 4% фалшива диагноза

✓ **Диагностични критерии:**

- Абнормен моторен или вербален отговор на болка
- Децеребрационна или декортикационна поза
- Парализа на краниални нерви /особено III, IV и VI/
- Абнормен тип дишане /пъшкане, тахипнея, Чейн-Стокс, дихателни паузи/
- Поява на инсипиден диабет - изявен с: ↑↑ диуреза + ↑↑ сер. Na /= загуба на свободна вода с урината/ и е признак на церебрално херниране и влошен кръвен ток към хипофизата /

✓ **Главни критерии:**

- Нарушено съзнание или флукуация в нивото на съзнание
- Сърдечна децелерация / намаляване с повече от 20 удара в минута, несвързана с подобрен съдов обем или състояние на сън
- Възрастово – несъответна инконтиненция

✓ **Малки критерии:**

- Повръщане
- Главоболие
- Летаргия или трудно събуждане
- Диастолно налягане >90 mm Hg
- Възраст под 5 г.

6.2.6.Лечение на мозъчния оток – започва веднага!

1.Намалява се скоростта на рехидратацията с 1/3;

2. Манитол 0.5 – 1.0 гр./кг.т. i/v за 10 –15 мин.;

- повтаряне след 30 м. до 2 ч. при липса на отговор;

или Хипертоничен р-р NaCl 3% доза 2.5 - 5 мл/кг. за 10 - 15 мин. – алтернатива на манитол, или при липса на отговор

3.Повдигане на главата на 30°

4.Интубация – при очаквана дихателна недостатъчност /ИС/

Необходимо е хиперосмоларните разтвори да са достъпни при леглото на болния. След започване на лечение за мозъчен оток - в ДД се обсъждат мозъчен кръвоизлив или тромбоза. КТ/ЯМР на цнс за прецизиране на необходимост от неврохирургично лечение /при кръвоизлив/ или антикоагулация /при тромбози/ при критично състояние на пациента.

6.2.7. Хипергликемично Хипеосмоларно Състояние

ХХС е значително по-рядко от ДКА при деца и подрастващи, но зачестява и има данни за честота от 2% при младите хора с новооткрит тип 2 диабет.

Лечение на ХХС

✓ Флуидотерапия:

- ✓ Целта на началната флуидотерапия е да се увеличи интра- и екстравакуларния обем и да се възстанови нормалната бъбречна перфузия
- ✓ Скоростта на флуидното заместване трябва да е по-голяма спрямо тази при ДКА
- ✓ Началният болус трябва да е ≥ 20 mL/kg изотоничен разтвор (0.9% NaCl)
- ✓ Приема се воден дефицит от 12% - 15% от теглото
- ✓ Ако е необходимо, се дават допълнителни болуси за възстановяване на периферната перфузия
- ✓ След това се прилагат 0.45% до 0.75% NaCl за заместване на дефицита за 24 – 48 часа
- ✓ Целта е да се осигури бавно намаляване на коригирания Na^+ и серумния осмолалитет
- ✓ Тъй като изотоничните разтвори са по-ефективни за поддържане на циркулаторния обем, ако перфузията и хемодинамичният статус станат неадекватни при спадане на серумния осмолалитет, трябва отново да се въведе изотоничен разтвор
- ✓ Серумният Na^+ трябва да се изследва често, а натриевото съдържание на вливаните течности да се адаптира, за да се осигури постепенно намаляване на коригирания Na^+
- ✓ Смъртността се асоциира с невъзможността на коригирания Na^+ да спада с лечението, което е индикация за хемодиализа
- ✓ Хемодиализата е довела до 80% преживяемост, в сравнение с 20% при перитонеална диализа
- ✓ Счита се, че спад на серумния натрий с 0.5 mmol/L/час е оптимален при хипернатриемична дехидратация
- ✓ При адекватна хидратация (преди започване на инсулиновата терапия), серумната глюкозна концентрация трябва да спада с 4.1 – 5.5 mmol/L (75-100 mg/dL) на час
- ✓ По-бърз спад на серумната глюкоза е типично за първите няколко когато увеличеният съдов обем подобрява бъбречната перфузия
- ✓ Ако продължи рязкото спадане на серумната глюкоза с >5 mmol/L/час (90 mg/dL) глюкоза след първите часове, трябва да се добави 2.5 или 5% глюкоза.
- ✓ При по-малко от очакваното спадане на плазмената глюкоза трябва да се преоцени лечението и бъбречната функция
- ✓ За разлика от лечението на ДКА, се препоръчва заместване на загубите с урината
- ✓ Типичната концентрация на уринния натрий при осмотична диуреза е близка до 0.45% NaCl; ако обаче циркулаторният обем е намален, уринната загуба може да се замества с по-висока концентрация на натрий.

✓ Инсулиново лечение

- ✓ Тъканната хипоперфузия при ХХС обичайно причинява **лактатна ацидоза**, а кетозата обикновено е минимална
- ✓ Ранно приложение на инсулин е ненужно
- ✓ Флуидотерапията самостоятелно води до значително намаляване на серумната глюкоза поради разреждането, подобрената бъбречна функция и повишена

глюкозурия, както и повишено поемане на глюкозата от подобрената циркулация

- ✓ Осмотичното налягане упражнявано от глюкозата в съдовото пространство води до поддържане на кръвния обем
- ✓ Бързо спадане на серумната глюкоза и осмолалитет след инсулиновото лечение може да доведе до компрометиране на циркулацията и венозни тромбози, освен ако заместването с течности е адекватно
- ✓ Пациентите с ХХС освен това имат екстреман дефицит на калий и ранното включване на инсулин предизвиква преместване на калия към вътреклетъчното пространство и да тригерира аритмия
- ✓ Инсулиновото лечение трябва да започне когато серумната глюкозна концентрация спре да спада поне с 3 mmol/L /час (~50 mg/dL) от самостоятелното флуидно лечение
- ✓ При пациенти с по-тежка тетоза или ацидоза обаче, инсулиновото лечение трябва да започне по-рано
- ✓ Постоянната инфузия на инсулин може да започне с доза 0.025 to 0.05E/кг./час, като дозата се титрира, за да осигури намаляване на серумната глюкоза с 3 до 4 mmol/L /час (~50-75 mg/dL)
- ✓ Не се препоръчват инсулинови болуси
- ✓ Електролити
 - ✓ При ХХС дефицитите от калий, фосфати и магнезий са по-големи от тези при ДКА
 - ✓ Калиевото заместване с концентрация 40 mmol/L трябва да започне веднага когато калиевата концентрация добие нормални граници и при адекватна бъбречна функция
 - ✓ Възможно е да е необходима по-висока концентрация на K⁺ разтвор при започване на инсулиновата терапия
 - ✓ Серумната концентрация на K⁺ трябва да се мониторира на всеки 2 до 3 часа, заедно с ЕКГ мониторинг
 - ✓ При хипокалиемичен пациент мониторирането трябва да е на всеки час
 - ✓ Противопоказана е терапията с бикарбонат, тъй като повишава риска от хипокалиемия и влошава тъканната оксигенация
 - ✓ Тежката хипофосфатемия може да доведе до рабдомиолиза, хемолитична анемия, мускулна слабост и парализи
 - ✓ Въпреки асоциацията на приложението на фосфати с риск от хипокалцеemia, венозно приложение на фосфат, съдържащ 50:50 смес от калиев фосфат и друг подходящ калиев разтвор /хлорид, ацетат/ обикновено позволява адекватно заместване и избягане на значима хипокалцеemia
 - ✓ Серумните концентрации на фосфат трябва да се изследват на всеки 3 до 4 часа
 - ✓ Пациентите с ХХС често имат и големи магнезиеви дефицити, но липсват данни дали заместването им е благоприятно
 - ✓ Заместително лечение с Mg⁺⁺ трябва да се има предвид при пациенти с тежка хипомагнезиемия и хипокалцеemia по време на лечението. Препоръчителната доза е 25 to 50 mg/kg. за доза, 3 – 4 дози дадени през 4 до 6 часа с максимална скорост на инфузията от 150 mg/min и 2 g/час.

Усложнения на ХХС

- ✓ Венозни тромбози – по-чести при използване на централен венозен катетър
- ✓ Хепариново лечение се запазва за деца, изискващи централен венозен път за физиологичен мониторинг или венозен източник и са имобилизирани за повече от 24 до 48 часа
- ✓ Централен венозен катетър не трябва да се използва за приложението на инсулин, тъй като голямото мъртво пространство може да предизвика променлива, непостоянна скорост на инфузията
- ✓ Рабдомиолиза може да се наблюдава при деца с ХХС и води до остра бъбречна недостатъчност, тежка хиперкалиемия, хипокалцемия и мускулен оток, причинявайки compartment syndrome. Класическата **триада** на рабдомиолизата включва: миалгия, слабост и тъмна урина. Мониторирането на **креатин киназа** трябва да става през 2 – 3 часа и се препоръчва за ранна диагноза
- ✓ По неизвестни причини няколко деца с ХХС са имали клинична манифестация, типична за малигнена хипертермия, свързана с висока смъртност
- ✓ Пациенти с фебрилитет, свързан с повишена креатин киназа, може да се третират с дантролен, който редуцира освобождаването на калций от саркоплазматичния ретикулум и стабилизира калциевия метаболизъм в мускулните клетки. Въпреки това, само един от тримата пациенти с ХХС, третирани с дантролен са оцелели
- ✓ Нарушение в психичното състояние е често при възрастни пациенти със серумен осмоалитет над 330 mOsm/kg, но мозъчният оток е рядък
- ✓ Сред съобщените в литературата до 2010 година 96 пациенти с ХХС, включително 32 смъртни случаи, има само един с мозъчен оток
- ✓ Нарушение в психичното състояние след подобрене в хода на лечението за ХХС е рядко, но трябва да се изследва

Смесено ХХС и ДКА

- ✓ Лечението трябва да се съобразява с възможните усложнения както на ДКА, така и на ХХС
- ✓ Трябва да се мониторира психичното състояние и да се преоценява статуса на циркулацията и водния баланс, които ръководят терапията
- ✓ За поддържане на адекватен циркулаторен обем, скоростта на прилагане на течностите и електролитите обикновено надвишава тази при типична ДКА
- ✓ Инсулинът е необходим за справяне с кетозата и спиране на хепаталната глюкозна продукция, но **инсулиновата инфузия се отлага** след получаване на началния болус от течности и стабилизиране на циркулацията
- ✓ Концентрациите на калия и фосфатите трябва да се мониторираат внимателно, както е описано за ХХС

7. Превенция на повтаряща се ДКА

- ✓ Лечението на ДКА не е приключило, докато не е уточнена причината и се направи опит да се преодолее
- ✓ Пропуск на инсулин, нежелан или съзнателен, е най-чести причини за ДКА

- ✓ При лечение с инсулинова помпа – най-често се пропуска да се направи инсулин с писалка /или спринцовка/ при поява на хипергликемия или кетонурия
- ✓ Изследване на ВОНВ от капка кръв в домашни условия спрямо уринни кетони, е намалило хоспитализациите и посещенията в спешните центрове чрез ранна диагноза и лечение на кетозата
- ✓ ВОНВ се препоръчва особено при лечение с инсулинови помпи, при които спиране на инсулиновата инфузия предизвиква много бързо кетоза
- ✓ Налице е дисоциация между измерването на кетони с уринни тестове /които мерят ацетоацетат и ацетон/, в сравнение със серумния ВОНВ, който може да покаже нива, диагностични за ДКА по-рано от уринния тест
- ✓ При умишлен пропуск на инсулин обикновено има психологична причина:
 - желание за намаляване на теглото при пубертетно момиче с хранително разстройство
 - начин за бягство от нетолерантна среда или насилие в семейството
 - депресия
 - или други причини за невъзможност на пациента да се справя самостоятелно и без надзор
- ✓ Социален работник с психиатрична насоченост или клиничен психолог трябва да се консултират за идентифициране на психологичните причини водещи до развитие на ДКА
- ✓ Инфекция е рядка причина за ДКА, ако родителите/семейството е правилно обучено и получава съответна подкрепа и проследяване от диабетен екип с 24-часова телефонна линия
- ✓ Пропускането на инсулин може да се преодолее чрез обучителни програми, психологична оценка и лечение, комбинирано с наблюдение от възрастен на целия процес на инжектиране на инсулин. Родителите и пациентите трябва да се научат да разпознават и лекуват кетоза и развиваща се ЗКА с допълнителни инжекции от бързодействащ инсулин или аналог и орални течности.
- ✓ Семействата трябва да имат 24-часова телефонна линия за помощ при спешни ситуации за съвети и лечение
- ✓ Когато отговорен родител прилага инсулина, може да се намали до 10 пъти честотата на повтарящата се ДКА