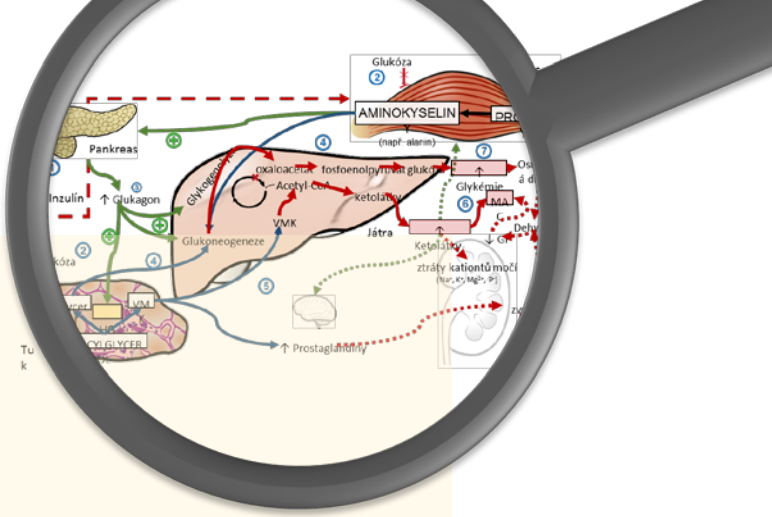
(skoro ☺) Vše o …



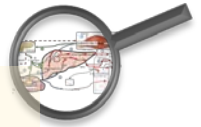
(diabetické) ketoacidóze

Daniel Rajdl (FN a LF Plzeň, ÚKBH) & Marek Protuš (IKEM, KARIP)

FAKULTNÍ NEMOCNICE PLZEŇ

FACULTAS MEDICA PILSENSIS MCMXLV

IKEM



Bolí mě na hrudi, zvracím a jsem unavený

- 52letý diabetik 1. typu (dg. 18 let) přivezen RZP pro bolesti na hrudi, zvracení (4x), únavu; na glukometru neměřitelně vysoká glykémie
  - aplikace inzulínu sporná (opakovaná non-compliance)
- při příjmu:
  - EKG bez ischemických změn
  - fyzikální nález v normě, hyperventilace, břicho nebolí, přetrvávají tlakové bolesti na hrudi a mezi lopatkami

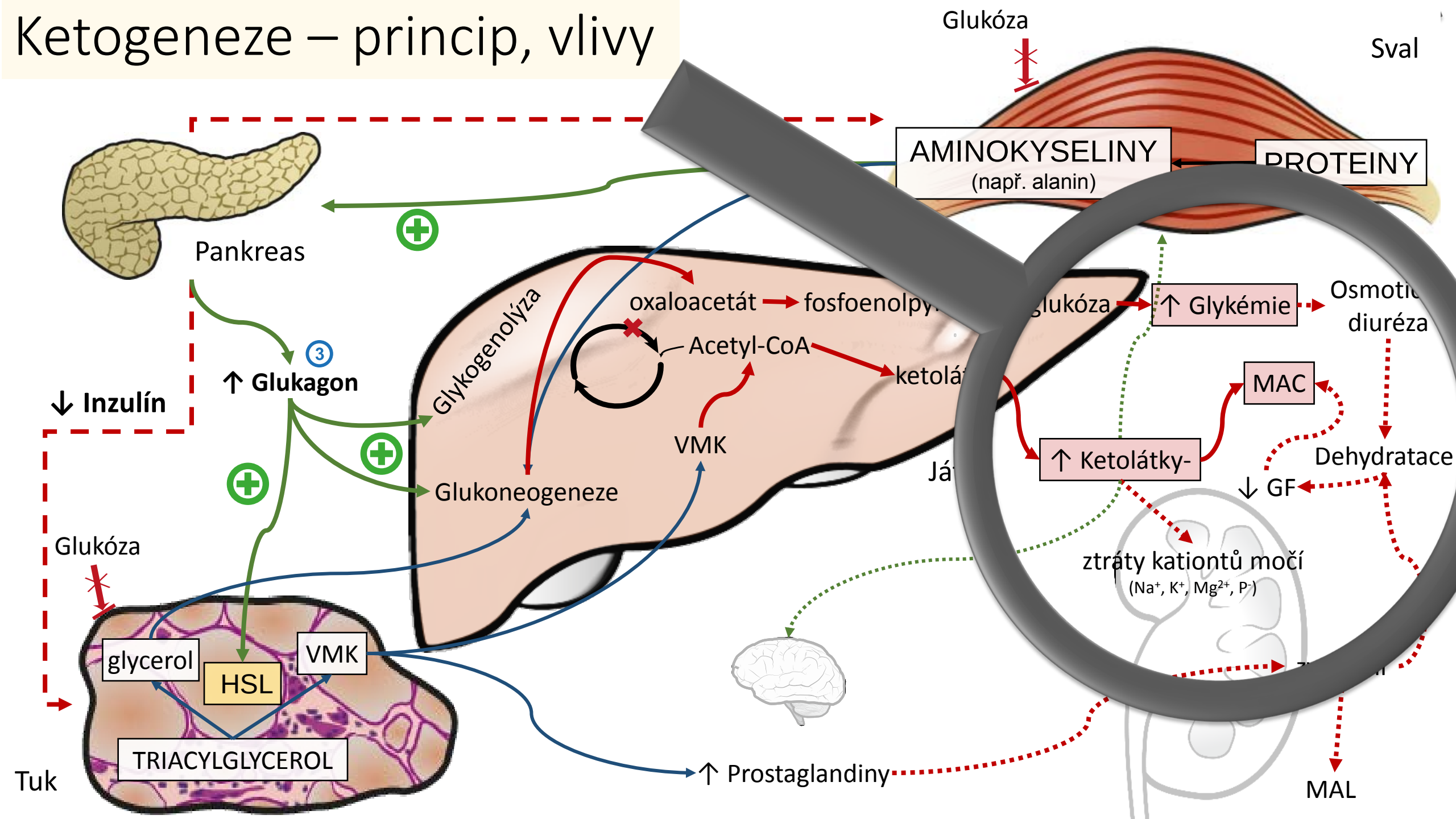
B-glukóza	41,6 mmol/l
B-laktát	4,2 mmol/l
U-glukóza	4 arb. j.
U-ketolátky	2

B-pH	7,03
B-pCO_2	1,5 kPa
B-HCO_3^- akt.	3,0 mmol/l
B-BE	-28,1 mmol/l

Incidence, rizikové faktory => etiologie

- Incidence
  - začátek manifestního DM I. typu - 20-40 %
  - u léčených diabetiků riziko 1-10 % /pacient/rok
- Vyvolávací faktory
  - infekce 35-55 % (pneumonie, UTI)
  - neadekvátní aplikace inzulínu 30 %
  - ostatní:
    - akutní onemocnění (AIM, pankreatitida, sepse …); prvozáchyt DM I; glukokortikoidy, thiazidy ve vyšší dávce, sympatomimetika (dobutamin, terbutalin), 2. generece atypických antipsychotik, kokain
- => Etiologie = nedostatečný účinek inzulínu (absolutní nedostatek, kontraregulační hormony, rezistence)

Ketogeneze – princip, vlivy

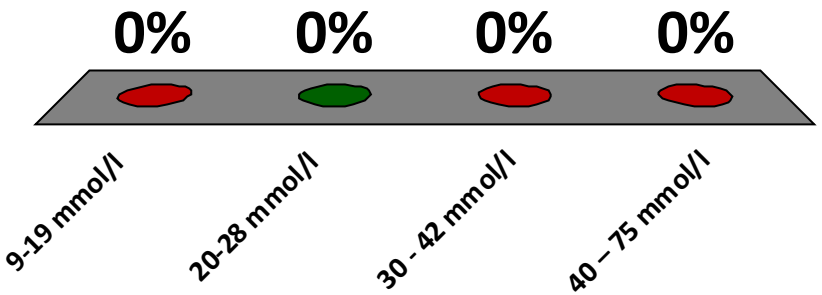


Biochemická kritéria DKA

	lehká	střední	těžká
hyperglykémie	> 11 mmol/l ?		
pH	< 7,3	>= 7	< 7
Bikarbonát (mmol/l)	15-18	10-15	< 10
Ketonémie (↑ AG)	> 3 mmol/l BHB ? (↑ dg. specifičnost vs. moč) U_ketolátky > 2 arb. j ? AG > 16 mmol/l ?		

V jakém rozmezí se typicky pohybuje glykémie u DKA?

A. 9-19 mmol/l
B. 20-28 mmol/l
C. 30 - 42 mmol/l
D. 40 – 75 mmol/l



MAC s vysokým AG

- hyperglykémie
- pH
- bikarbonát
- ketonémie (↑ AG)

52letý diabetik 1. typu …

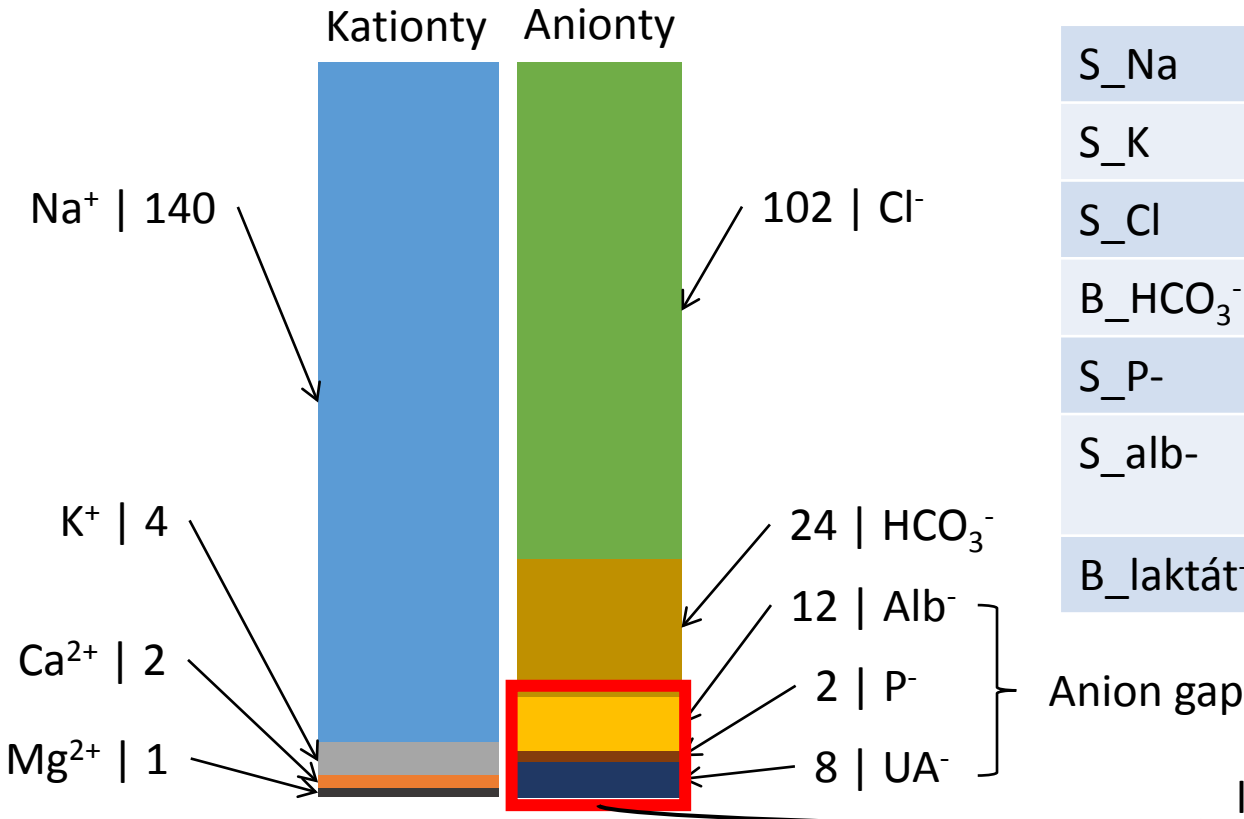
B-glukóza	41,6 mmol/l
B-laktát	4,2 mmol/l
U-glukóza	4 arb. j.
U-ketolátky	2

B-pH	7,03
B-pCO_2	1,5 kPa
B-HCO_3^- akt.	3,0 mmol/l
B-BE	-28,1 mmol/l

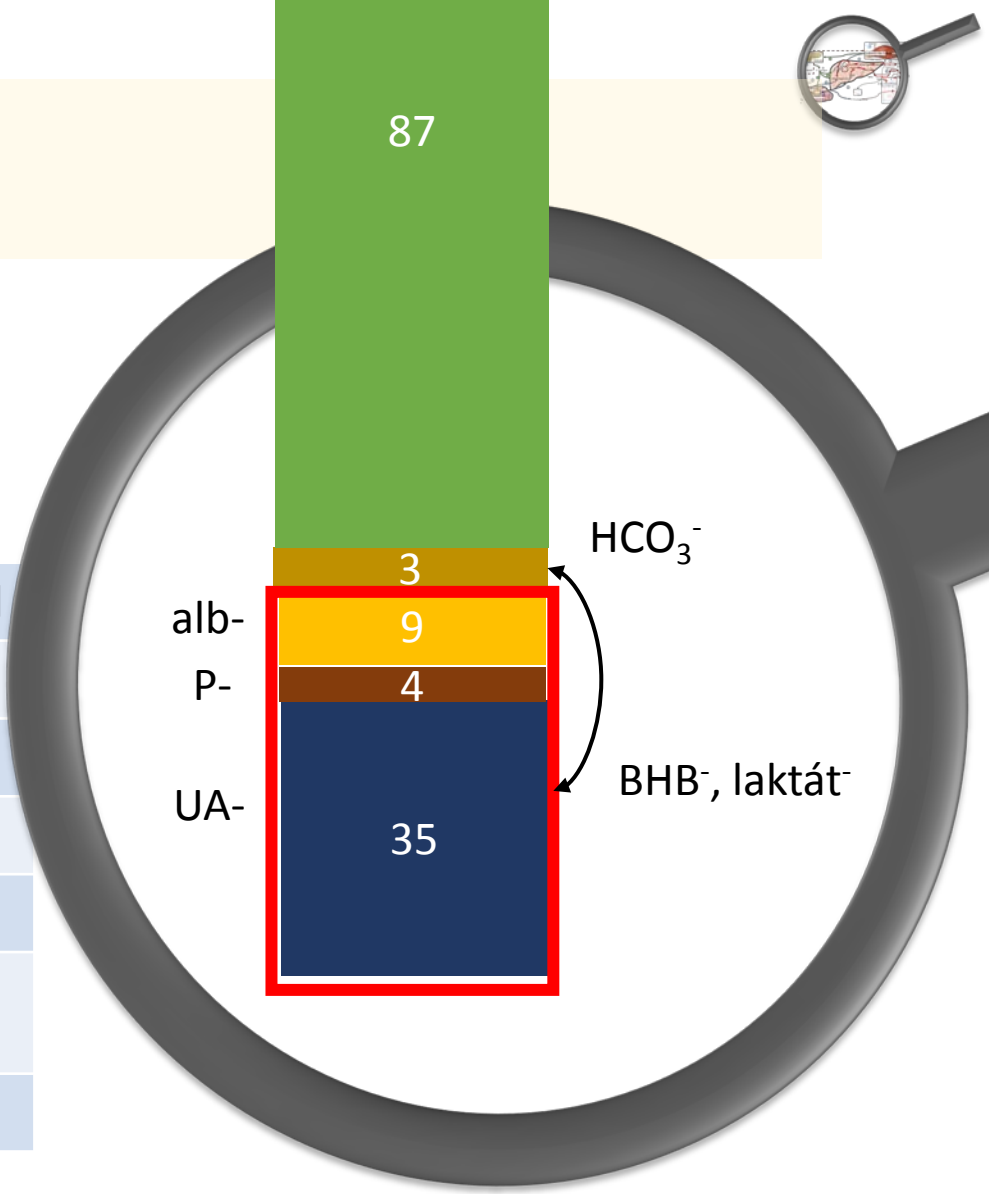
MAC s vysokým AG

AG = (Na + K) – (Cl- + HCO_3^-) = 45 mmol/l [> 16 mmol/l]

UA = +3 +alb^- + P^- = 35 mmol/l [> 8 mmol/l]



S_Na	129 mmol/l
S_K	7 mmol/l
S_Cl	87 mmol/l
B_HCO_3^-	3 mmol/l
S_P-	4 mmol/l
S_alb-	9 mmol/l (37 g/l)
B_laktát-	4,2 mmol/l



Management

- hospitalizace na monitorované lůžko
  - GCS, EKG kont., SpO_2, CVP , IBP dle stavu , GCS
  - bilance tekutin
  - ABR , mineralogram , glykémie, moč chemicky

Praxe IKEM

- IKEM: **772 pozitivních vyšetření ketolátek** v moči za rok (2015)
- do 24 hodin následovalo vyšetření pH a krevních plynů u 103 nálezů (tj. 13 %)
- ze 103 nálezů bylo korektních odběrů z arteriální krve 38 (**4,9 % korektních odběrů**)
- dalších 65 z **periferní žilní** krve, tedy s malou výpovědní hodnotou

Cíle léčby

- Glykémie pod 15 mmol/l
- pH nad 7.3
- HCO_3^- nad 15 mmol/l
- Normální anion gap

Rehydratace

Cíl:

největší vliv na pokles glykémie má restituce distribučního prostoru pro glukózu a obnovení glomerulární filtrace

- *celkový deficit vody až 10 litrů*

Terapie:

- při glykémii < 15 mmol/l - přidat 5% glukózu
  (rychlost podle klinického stavu a přidružených chorob)
- 0,45% (75 mmol/l) NaCl jen při Na^+ nad 155 mmol/l

Inzulin

Cíle:

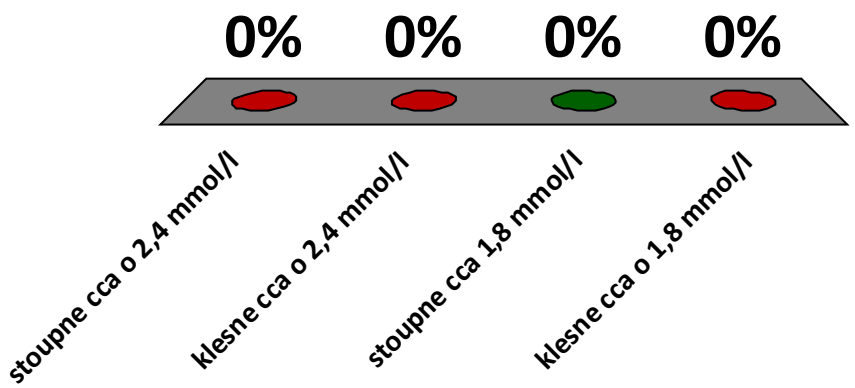
- dát dostatečnou dávku inzulínu k *potlačení ketogeneze*
- upravit *acidózu*, nikoliv rychle normalizovat glykémii
  - docílit pokles glykémie 3--5 mmol/l/hodinu

Terapie:

- úvodní bolus (6-10j.) x **kontinuální infúze 0,1j./kg/hod i.v.**
- úprava rychlosti dle poklesu glykémie a K^+
- při dobré odpovědi na terapii se zvyšuje citlivost tkání na inzulín -

Jak se změní kalémie při léčbě inzulínem, pokud pH stoupne z 7,0 na 7,3?

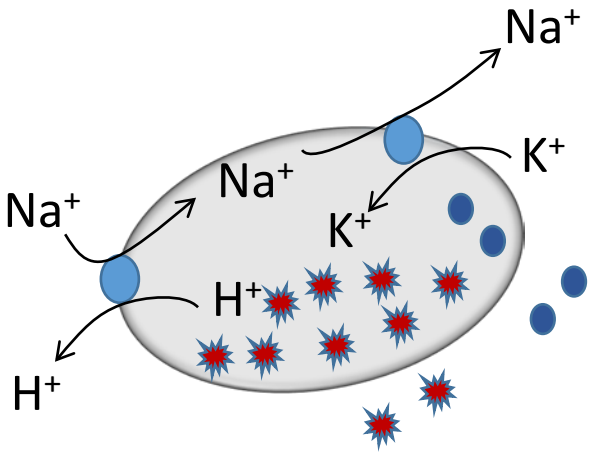
A. stoupne cca o 2,4 mmol/l
B. klesne cca o 2,4 mmol/l
C. stoupne cca 1,8 mmol/l
D. klesne cca o 1,8 mmol/l



Změny K (pH) a Na (glukóza)

H^+ = 50 nmol/l (pH 7,3)

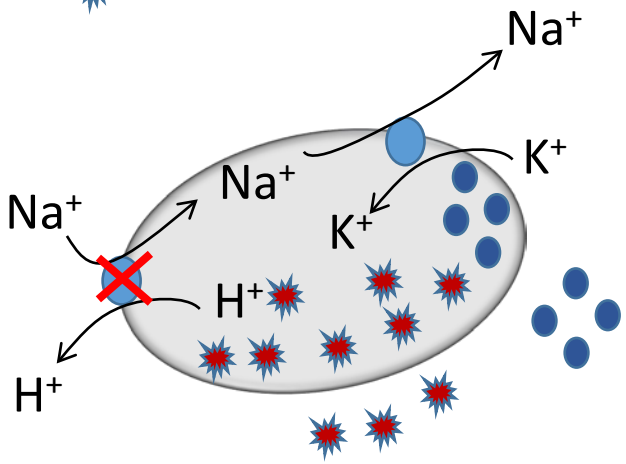
K+ = 4,2 mmol/l

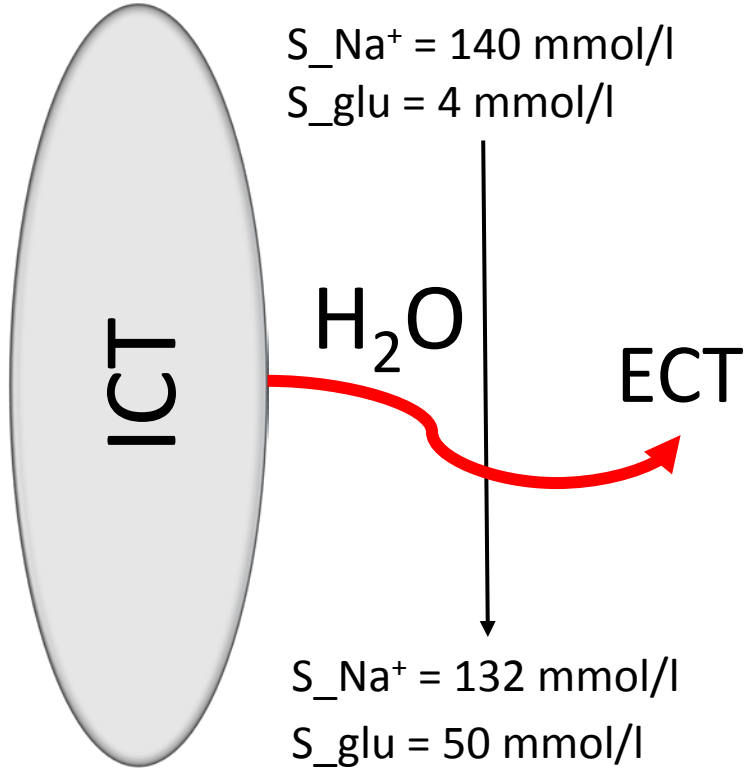


pH 0,1 <> Δ K^+ 0,6 mmol/l

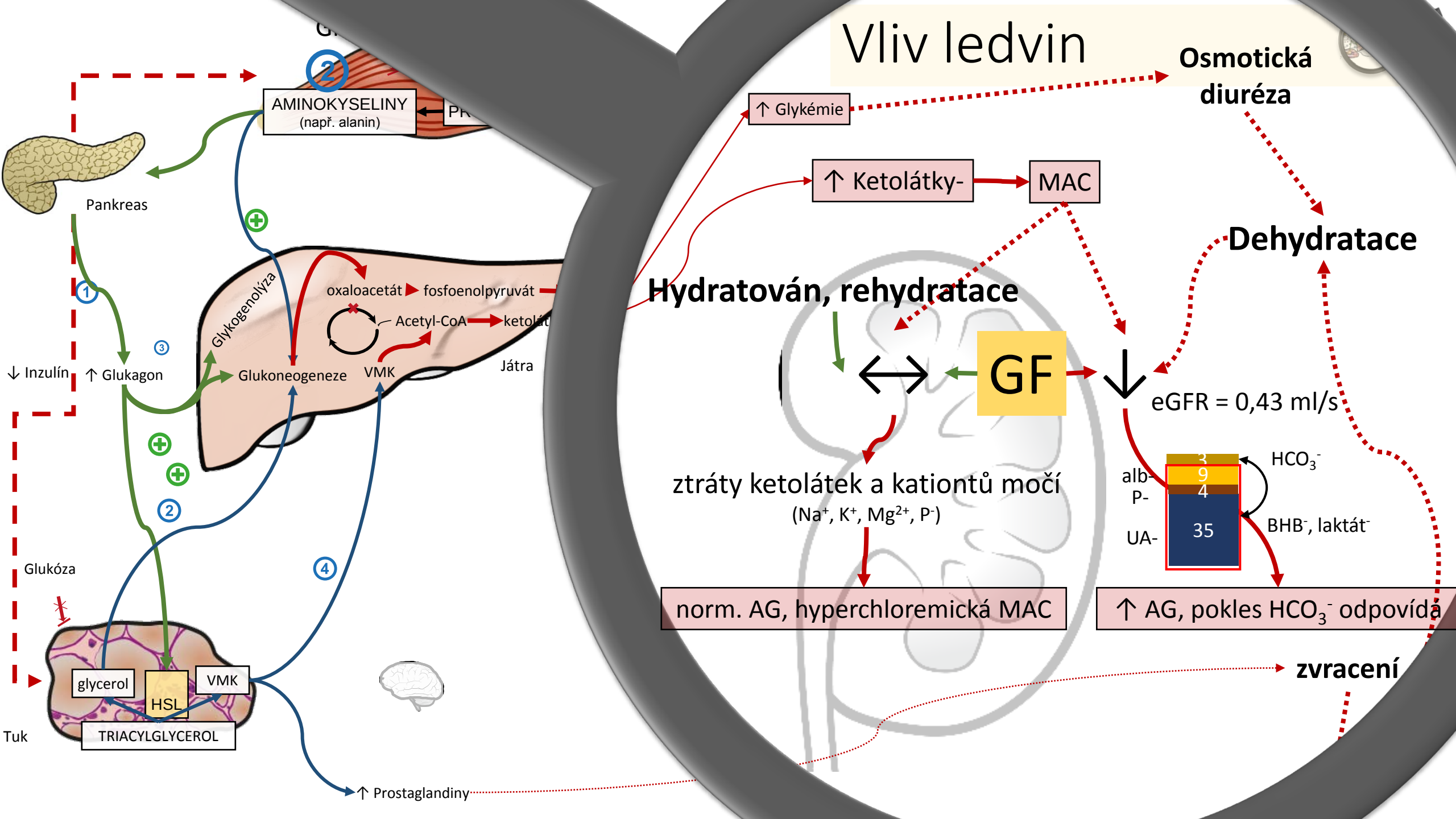
H+ = 100 nmol/l (pH 7,0)

K+ = 6,0 mmol/l





↑ glykémie o 5,5 mmol/l (nad 5 mmol/l) <> ↓ Na^+ o 2 mmol/l


AMINOKYSELINY
(např. alanin)
Pankreas
↓ Inzulín
↑ Glukagon
Glykogenolýza
Glukoneogeneze
oxaloacetát
fosfoenolpyruvát
Acetyl-CoA
ketolát
VMK
Játra
Glukóza
glycerol
HSL
VMK
TRIACYLGLYCEROL
Tuk
↑ Prostaglandiny
Vliv ledvin
↑ Glykémie
Osmotická diuréza
↑ Ketolátky-
MAC
Dehydratace
Hydratován, rehydratace
GF
eGFR = 0,43 ml/s
ztráty ketolátek a kationtů močí
(Na+, K+, Mg2+, P-)
norm. AG, hyperchloremická MAC
alb-
P-
UA-
3
9
4
35
HCO3-
BHB-, laktát-
↑ AG, pokles HCO3- odpovídá
zvracení

Deficity iontů a jejich doplnění

K+

- odhad pokles pH o 0,1 <> deplece 70-100 mmol
- hodnotit dle pH krve
- 7,5% KCl (~ 20 mmol/hod) asi 2/3
- 13,6% KH_2PO_4 asi 1/3 - zároveň suplementace fostátu

Terapie:

- draslík v mezích normy - podat na každý litr tekutiny 20-30 mmol
- pokud K > 5,5 mmol/l, přerušit suplementaci, kontrola á 2 hodiny
- pokud K < 3,3 mmol/l, 20-40 mmol/h a pozastavení infuze inzulinu

HCO_3^-: snad jediná indikace je pH po 6,9 při horšícím se kardiovaskulárním selhání, které se nedá rychle zvládnout infuzní terapií

Nevýhody: vyšší riziko hypokalémie, hypokalcémie, zhoršení acidózy v CSF, hypoxie, vyšší riziko mozkového edému, vyšší produkce ketolátek

Otok mozku

- zejména u dětí, kde je nejčastější příčinou smrti, u 1 % dětí a adolescentů, *90% mortalita*
- často *minimální klinické příznaky* (bolest hlavy, pokles tepové frekvence, zvýšení tlaku) a pak náhlá změna vědomí

Rizika rozvoje edému:

- nízký iniciální pCO_2
- vysoká urea na začátku
- použití bikarbonátu
- bez asociace se vstupní natrémii

Žena - 73 let

OA:

- DM 2.typu na kombinované terapii Inzulin + Metformin - neuspokojivá kompenzace
- Stp. CMP s frustní pravostrannou hemiparezou , ICHS

NO:

- hospitalizována pro symptomatickou hypoglykémii > k terapii přídán inhibitor SGLT- 2 (gliflozin),
- 5. den hospitalizace: léčba pyelonefritidy, cílená ATB terapie (Ampicilin/Sublactam, Fluconazol)
- 10. den ráno – porucha vědomí, hypotenze a bradykardie, hyperglykémie

Při příjmu na KARIP

analyt		norma	jednotka
Na	147	142	mmol/l
K	5,3	4,1	mmol/l
Ca	2,29	2,3	mmol/l
Mg	0,99	0,8	mmol/l
Cl	113	106	mmol/l
Alb	28,2	44	g/l
P	3,55	1	mmol/l
Laktát	**4,1**	0,5	mmol/l
Ketolátky v moči	**negativní**	0	-
pH	**7,077**	7,40	-
pCO_2	**1,75**	5,33	kPa
pO_2	30,7	12	kPa
Base excess ECT	**- 25,6**	0,00	mmol/l
HCO_3^-	3,86	24,72	mmol/l
AG	**35,4**	15,4	mmol/l
Glukóza	**23, 4**	5,0	mmol/l

?

eGFR = 0,49 ml/s

kompenzovaná MAC s vysokým AG

Proč jsou negativní ketolátky v moči?

A. ketolátky nejsou při ↓ GF vylučovány do moče
B. FN reakce s nitroprusidem při převaze BHB
C. FN reakce s nitroprusidem při převaze AcAc
D. ketolátky jsou při ↓ GF více přeměňovány na aceton

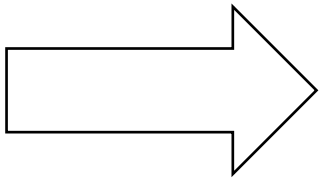
Další vyšetření a léčba

Vyšetření:

- CT mozku, sono břicha - negativní
- RTG S+P: zánětlivý infiltrát vpravo
- Mikrobiologie: moč: Candida glabrata, sputum: Klebsiella pneumoniae

Léčba:

- RSI , UPV, sedace, invazivní monitorace
- terapie ketoacidózy , inotropní podpora
- vysazeny PAD, úprava ATB terapie /Meropenem/



✓ korekce vnitřního prostředí a oběhová stabilizace v průběhu 48 hodin
✓ extubace 5. den od příjmu
✓ dimise za 26 dní

SGLT-2 a ketoacidóza

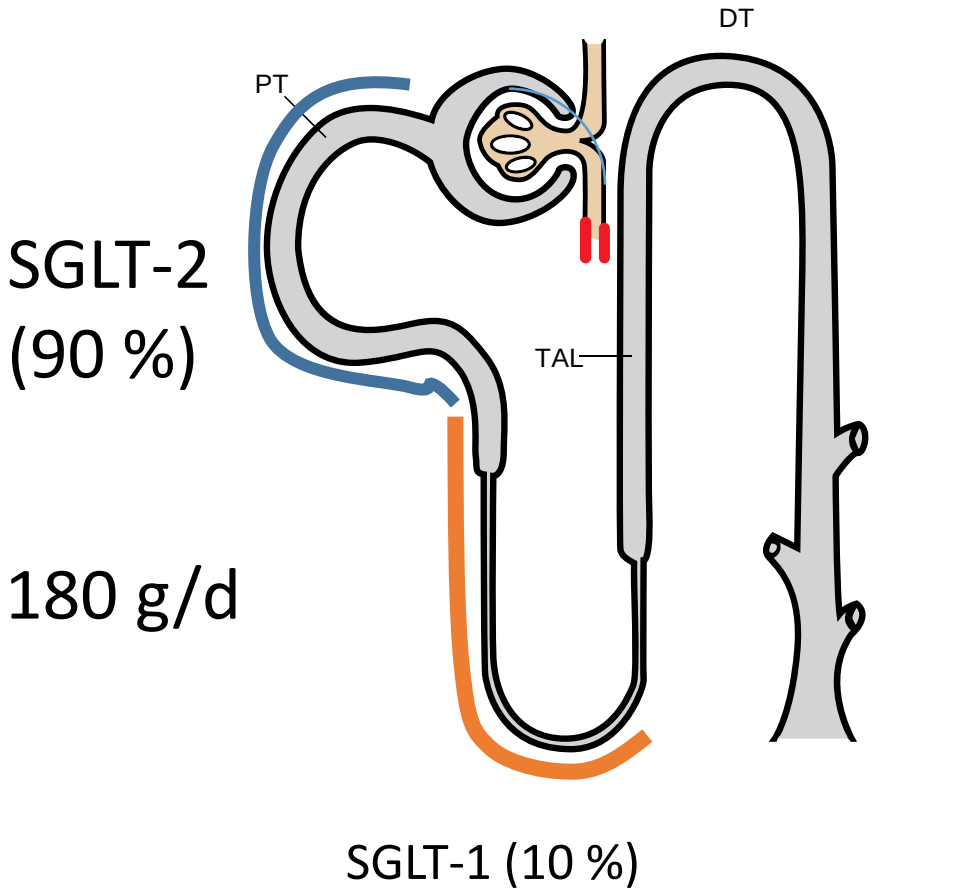
Predispozice ke ketoacidóze?

- akutní dekompenzace stavu

Mechanismy:

- nižší dávka inzulínu při léčbě -> nezabrání ketogenezi
- vzestup kontraregulačních hormonů – (glukagon, kortikoidy…)
- predispozice k dehydrataci

Vstřebávání glukózy v proximálním tubulu

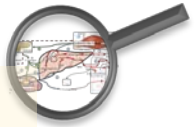


SGLT- 2 – prevence komplikací

- předepisovat jenom u pacientů s dobrou compliance
- více sledovat pacienty v prvních měsících léčby
- nepodávat u pacientů s renální insuficiencí
- při dekompenzaci celkového stavu přechodně vysadit
- vysazovat předoperačně – poločas 12 hod

Nediabetická ketoacidóza

- Hladovění
  - nedostatek glukózy jako příčina
  - patogeneze obdobná DKA
    - (zvýš. glukagon, zvýš. glukoneogeneze, lipolýza)
  - odlišný klinický obraz, laboratorně bez hyprglykémie
  - těžké ketoacidózy u aktivace kontraregulačních hormonů (např. zvýšení glukagonu v těhotenství, při laktaci)
- Alkoholická ketoacidóza
  - kombinace změn způsobených metabolismem etanolu (zvýš. produkce NADH -> inhibice gylkogenolýzy, inhibice vylučování ketolátek ledvinami) s dietním deficitem (thiamin) a malnutricí
  - klinický obraz, bez hyperglykémie



Souhrn

- DKA = ↓ pH + ketonémie
- v léčbě je zásadní úprava acidózy a rehydratace
- AG a ztráty iontů závisí na GF
- změny pH způsobují redistribuci K^+ mezi ICT a ECT