

VOJENSKÉ ZDRAVOTNICKÉ LISTY

ROČNÍK LXV

BŘEZEN 1996

ČÍSLO 1

616.379-008.64-06

DIABETICKÁ KETOACIDÓZA

Doc. MUDr. Josef KMOCH, CSc.
Interní klinika VLA J. E. Purkyně v Ústřední vojenské nemocnici, Praha
(přednosta: prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc.)

Část I. - Etiopatogeneze a patofyziologie

Úvod

Diabetická ketoacidóza (DKA) je závažnou komplikací cukrovky, která může končit smrtí nemocného, a je nejčastější příčinou hyperglykemických komatózních stavů u těchto nemocných. Její výskyt se u dospělých diabetiků udává ve zlomcích procenta. Dnes se již méně často používá termín "diabetické kóma", neboť úplná ztráta vědomí není konstantním znakem hyperglykemických stavů: přibližně 15 % nemocných je v bezvědomí, 10-15 % pacientů má vědomí jasné, ostatní pacienti jeví různé stupně poruchy vědomí (somnia, sopor), označované některými autory jako prekóma (1, 17).

Etiopatogeneze

- Ke vzniku DKA vedou zejména tyto příčiny:
- interkurentní respirační infekty (virózy, angíny, plicní záněty), infekce ledvin a močových cest, hnisavá onemocnění, gangrény dolních končetin (1, 3)
 - kardiovaskulární onemocnění (infarkt myokardu, náhlé cévní příhody mozkové); ty se u starších diabetiků vyrovnávají svým počtem infekcím (8)

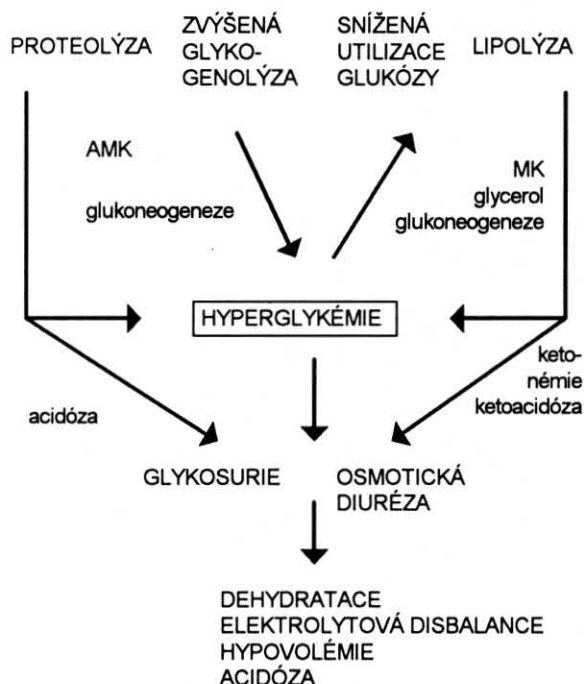
- dekompenzace dosud nediagnostikované a tedy neléčené cukrovky; tato příčina se udává v poslední době ve 20-40 % (8, 9, 15)
- nesprávné dávkování inzulínu nebo perorálních antidiabetik a zejména vynechání této léčby (11)
- neukázněnost nemocných, hrubé chyby v dietě spolu s nepravidelnými kontrolami u lékaře (19)
- užívání léků, které mohou nepříznivě ovlivnit sacharidový metabolismus (thiazidová diuretika, kortikoidy, salbutamol, betalytika) (9)
- závady na infuzním systému u pacientů léčených intenzifikovanou terapií pomocí přenosných inzulínových pump (10).

Diabetickou ketoacidózou jsou více ohroženi diabetici I. typu, závislí na inzulínu, avšak vzhledem ke skutečnosti, že incidence cukrovky II. typu je v populaci několikrát vyšší, připadá větší počet dekompenzací na diabetes II. typu.

Patofyziologie

Diabetická ketoacidóza je charakterizována hyperglykemií, ketoacidózou, dehydratací a iontovou disbalancí (obr. 1). Patofyziologickým základem je nerovnováha mezi hormony, které regulují sacharidový metabolismus. Na jedné straně je to absolutní nebo relativní nedostatek inzulínu, na druhé straně převaha jeho antagonistů, především glukagonu, ale také katecholaminů, kortizolu a růsto-

vého hormonu (5, 7), které zvyšují glukoneogenezi, glykogenolýzu, snižují sekreci inzulínu a využít glukózy na periférii (tab. 1).



Obr. 1 Patofyziologické mechanismy diabetické ketoacidózy

Důležité místo v poruše glukózové homeostázy zaujímá změna poměru sekrece glukagonu a inzulínu: při nedostatku inzulínu stoupá produkce glukagonu a poměr glukagon-inzulín se zvyšuje, neboť chybí inhibiční účinek inzulínu na alfa-buňky Langerhansových ostrůvků (2).

Tabulka 1

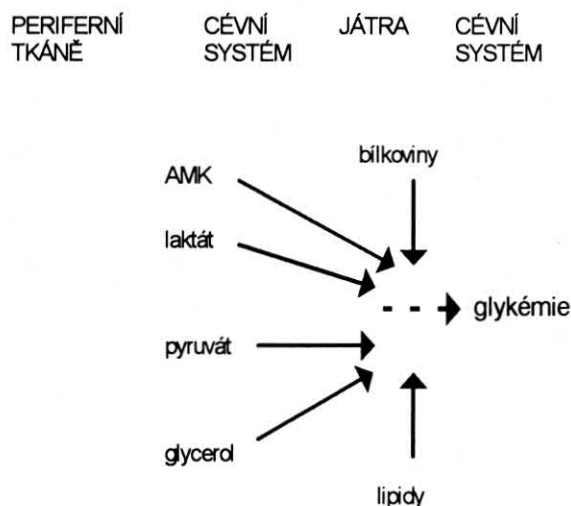
Zvýšení hladiny antagonistů inzulínu v krvi v diabetické ketoacidóze

Hormon	Vzestup v %	Hlavní účinek
Glukagon	500	Glukoneogeneze
Kortizol	500	Glukoneogeneze
Katecholaminy	700-800	Glykogenolýza, glukoneogeneze, snížená sekrece inzulínu
STH	200-300	Glykogenolýza, snížená utilizace glukózy

Hyperglykémie

Je výsledkem zvýšené glykogenolýzy a snížené syntézy glykogenu v játrech při nedostatku inzulínu, ale také zvýšenou glukoneogenezí v játrech při katabolismu tuků a bílkovin. Hlavními substráty pro glukoneogenezi jsou aminokyseliny (více než z 50 %), dále glycerol, laktát a pyruvát, které jsou ve

zvýšené míře uvolňovány z periférie a v játrech konvertovány na glukózu (obr. 2). Glukagon je hlavním hormonem, který zvyšuje glukoneogenezi spolu s katecholaminy, účinek těchto hormonů je promptní, projevuje se již za několik minut po zvýšení jejich koncentrace v krvi. Kortizol a STH se uplatňují až po jedné hodině a podílejí se na udržování hyperglykémie (5, 18).



Obr. 2 Schéma glukoneogeneze

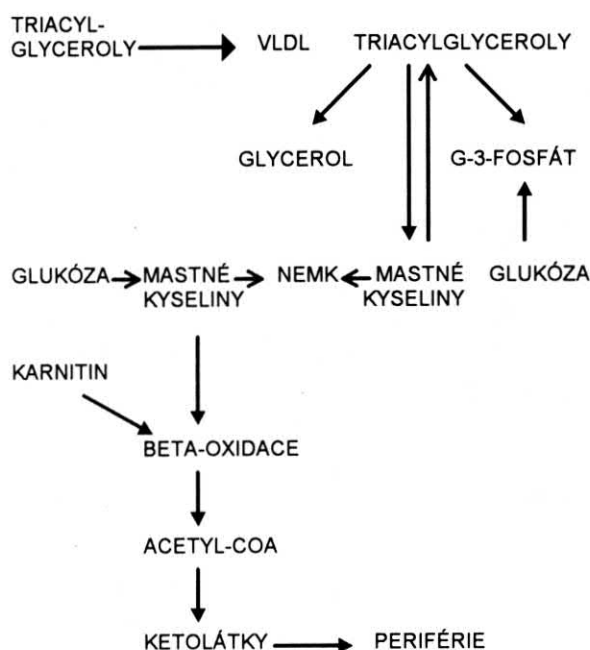
Výsledkem těchto metabolických pochodů je vysoká hladina glukózy v krvi, která při nedostatku inzulínu nemůže být transportována v cílových tkáních přes buněčnou membránu. Hyperglykémie zvyšuje osmolalitu krve, osmotická diuréza vede ke ztrátě tekutin a elektrolytů. Následkem je dehydratace, hemokoncentrace a hypovolémie, snížená perfuze a ischemie orgánů. Snížený průtok krve ledvinami vede k poklesu glomerulární filtrace a hyperazotémii, která je často akcelerována diabetickým onemocněním ledvin.

Ketogeneze, ketoacidóza

Zdrojem ketolátů jsou mastné kyseliny s dlouhým řetězcem vznikající hydrolýzou triacylglycerolů v tukové tkáni a v játrech. Lipolýza v tukové tkáni je kontrolována hormon-senzitivní lipázou, jejíž účinek je inhibován inzulínem a zvyšován glukagonem, katecholaminy, kortikoidy a STH (2).

Při diabetické ketoacidóze je lipolýza maximálně vystupňována a uvolněné mastné kyseliny jsou transportovány do jater a zde konvertovány na acylkoenzym A mastných kyselin. Při jeho nadměrné tvorbě je jeho větší část metabolizována na ketolátky, tj. kyselinu acetoctovou (pH 4,8) a kyselinu beta-hydroxymáselnou (pH 4,7) (obr. 3).

Ketolátky, které jsou silnými organickými kyselinami, se hromadí v krvi, neboť jejich produkce je podstatně vyšší než schopnost tkání je využít.



Obr. 3 Ketogeneze

Vodíkové ionty, uvolněné z kyseliny acetocetové a beta-hydroxymáselné, jsou do určité míry neutralizovány krevními nárazníky. Když se tyto možnosti vyčerpají, vzniká ketoacidóza. Kapacita směnného mechanismu v ledvinách je překročena, vážně náhrada plazmatických kationtů vodíkovými a amonnými ionty a močí se ztrácí natrium a kalium. Diabetická ketoacidóza je metabolickou acidózou, charakterizovanou zpravidla normální nebo mírně zvýšenou hodnotou anion gapu (AG) - aniontové mezery (2)

$$AG = Na^+ - (Cl + HCO_3) = 12 \pm 2.$$

Porucha vodní a elektrolytové rovnováhy

Voda tvoří za fyziologických poměrů asi 55 % tělesné hmotnosti, z toho je 40 % uloženo extracelulárně, 60 % intracelulárně. V buňkách je držena hlavně osmotickou aktivitou kalia a jeho anionty, extracelulární tekutina je udržována především solemi natria. Osmotická diuréza je spojena se značnou ztrátou tělesné tekutiny a také deficitem důležitých iontů (tab. 2). Na dehydrataci se podílí i hluboké Kussmaulovo dýchání, případně zvracení, eventuálně základní horečnaté onemocnění. Při ztrátě vody dochází k přesunu tekutiny z buněk do extracelulárního prostoru, intracelulární i extracelulární dehydrataci, hypovolémii a hyperosmolaritě, které negativně ovlivňují účinek inzulínu.

Natrium se ztrácí z těla nejen zvýšenou diurézou, ale také vazbou na ketokyseliny a patrně i sníženou reabsorpcí v ledvinných tubulech při nedostatku inzulínu (12). Hladina natria v séru je ovlivňována dalšími faktory. DKA je katabolickým stavem, natrium se přesouvá z mimobuněčných

prostor do buněk, kalium opačným směrem. Na druhé straně hladinu natria v séru zvyšuje hemokoncentrace. Výsledkem těchto patofyziologických pochodů je snížení celkového tělesného natria o 500-700 mmol při jeho snížení, ale i normální koncentraci v séru.

Tabulka 2

Ztráty elektrolytů v diabetické ketoacidóze

Natrium	500 mmol
Chloridy	350 mmol
Kalium	300-1000 mmol
Kalcium	50-100 mmol
Fosfáty	50-100 mmol
Magnezium	25-50 mmol

Metabolická acidóza a osmotická diuréza snižují tělesné kalium, i když jeho hladina v séru může být různá. Na začátku DKA často nacházíme hyperkalémii a nejsou vzácné i hodnoty kolem 8 mmol/l (4, 6, 18), které mohou nejen vyvolat složité poruchy srdečního rytmu, ale také EKG-obraz imitující srdeční infarkt (16). Vysoká hladina je podmíněna katabolickými pochody při nedostatku inzulínu, přestupem z buněk do extracelulárního prostoru a hemokoncentrací. S léčbou inzulínem, rehydratací a úpravou acidózy však hladina kalia v séru klesá, iont se vrací zpátky do buněk a může vzniknout závažná hypokalémie se všemi negativními důsledky pro srdeční činnost.

Praktický význam ztráty dalších kationtů, kalcia a magnezia není doložen, patrně určitý význam může mít magnezium pro vznik poruch srdečního rytmu (13, 14). Z aniontů se stále diskutuje o otázce fosfátů (7). Klinický význam hypofosfatémie je nejasný. Fosfáty jsou v těle součástí nárazníkového systému, jejich snížená koncentrace může negativně ovlivnit srdeční činnost a zhoršit funkci respiračního systému. Při hypofosfatémii se snižuje syntéza 2,3-difosfoglycerátu v červených krvinkách, neboť koncentrace fosfátů v erytrocytech je regulována prostou difúzí. Tato skutečnost spolu s posunem disociační křivky oxyhemoglobinu dolůva s pevnější vazbou kyslíku na hemoglobin a sníženou perfúzí akcentuje ischemii tkání.

Souhrn

Práce podává stručný přehled etiopatogenetických a patofyziologických dějů, které charakterizují diabetickou ketoacidózu: hyperglykémie, ketoacidóza, porucha elektrolytové a vodní rovnováhy.

hy. Z nich se odvíjí klinický obraz a vychází léčba.

Literatura

1. AKHTER, J. et al.: Diabetic ketoacidosis in a hospital based population in Pakistan. *J. Pak. med. Ass.*, 43, 1993, s. 137 až 139.
2. BURGE, M. R. - HARDY, K. J. - SCHADE, D. S.: Short - term fasting is a mechanism for the development of euglycemic ketoacidosis during period of insulin deficiency. *J. clin. Endocrinol. Metab.*, 76, 1993, s. 1192-1198.
3. ELAMIN, A. - KHEIR, K. M. - TUVEMO, I.: Diabetic ketoacidosis in children in Khartoum city, Sudan. *Afr. med. J.*, 71, 1994, s. 102-105.
4. FISH, L. H.: Diabetic ketoacidosis. Treatment strategies to avoid complications. *Postgrad. Med.*, 96, 1994, s. 75-78.
5. FLECKMAN, A. M.: Diabetic ketoacidosis. *Endocrinol. Clin. North Amer.*, 22, 1993, s. 181-207.
6. FULOP, M.: Hyperkalemia in diabetic ketoacidosis. *Amer. J. med. Sci.*, 299, 1990, s. 164-169.
7. KAUFMAN, P. et al.: Ketoacidotische diabetische Stoffwechselstörung: Pathophysiologie, Klinik, Diagnose und Therapie. *Wien. klin. Wschr.*, 106, 1994, s. 119-127.
8. KMOCH, J. - KMOCH, J., Jr.: Diabetická ketoacidóza a hyperglykemický hyperosmolární neacidotický syndrom u diabetiků I. a II. typu. *Vnitř. Lék.*, 35, 1989, s. 1111-1119.
9. KRENTZ, A. J. - NATRASS, M.: Diabetic ketoacidosis. In: *Textbook of diabetes*. Ed. Pickup, J. C. - Williams, G., Blackwell Scientific Publications, Vol. I., Oxford, 1991, s. 479-488.
10. LINDENBAUM, C. - MENZIN, A. - LUDMIR, J.: Diabetic ketoacidosis in pregnancy resulting from insulin pump failure. A case report. *J. reprod. Med.*, 38, 1993, s. 306-308.
11. MATOO, V. K. - NALINI, K. - Dash, R. J.: Clinical profile and treatment outcome of diabetic ketoacidosis. *J. Assoc. Physicians. India*, 39, 1991, s. 379-381.
12. MATZ, R.: Cerebral oedema in diabetic ketoacidosis. *Lancet*, 2, 1987, s. 689.
13. MATZ, R.: Refractory potassium repletion due to magnesium deficiency. *Arch. intern. Med.*, 152, 1992, s. 2346.
14. MATZ, R.: Intracellular magnesium deficiency. *Diabetes Care*, 15, 1992, s. 1825-1826.
15. MONITORO, M. N. et al.: Outcome of pregnancy in diabetic ketoacidosis. *Amer. J. Perinatol.*, 10, 1993, s. 17-20.
16. PANOŠ, J. - KMOCH, J.: Infarktový obraz při diabetické hyperkalemii. *Vnitř. Lék.*, 26, 1980, s. 873-878.
17. PINIES, J. A. et al.: Course and prognosis of 132 patients with diabetic non ketotic hyperosmolar state. *Diabete et Metab. (Paris)* 20, 1994, s. 43-48.
18. TAL, A.: Clinical and metabolic characteristics of diabetic ketoacidosis. *J. Tenn. med. Assoc.*, 85, 1992, s. 12-16.

Klíčová slova: Diabetická ketoacidóza; Etiopatogeneze; Patofyziologie.

Do redakce došlo 3. 7. 1995