

Hyperosmolární hyperglykemický stav

Jaroslav Rybka, Jerguš Mistrík

Diabetologické centrum Interní kliniky Krajské nemocnice T. Bati, a.s., Zlín, přednosta MUDr. Jiří Latta

Souhrn

Hyperglykemický hyperosmolární stav (HHS) je závažnou akutní komplikací dekompenzace diabetu, především diabetu 2. typu (DM2T) s velmi vážnou prognózou. Základní charakteristikou HHS je extrémní hyperglykemie, těžká dehydratace (s prerenální hyperazotemií), hyperosmolarita plazmy, časté jsou poruchy vědomí, ketoacidóza není přítomná nebo jen minimální (vyšší hodnoty zjišťujeme jen u kombinovaných forem). Diabetická ketoacidóza (DKA) i HHS mají společný patogenetický mechanismus, avšak oba stavy jsou protilehlé extrémní výchyly a hranice mezi nimi není zcela jednoznačná. U HHS je v popředí výrazná hyperglykemie, u DKA dominuje ketoacidóza. U HHS jsou probrány různé etiopatogenetické mechanismy vzniku a rozvoje, avšak jednoznačné vysvětlení absence ketoacidózy u HHS schází. Nejčastějšími příčinami vzniku HHS jsou závažná kardiovaskulární onemocnění, náhlé cévní mozkové příhody, infekce především urogenitální, respirační, stavy znemožňující nemocnému dostatečný příjem vody při osmotické diuréze, následky nevhodné medikamentózní terapie, sociální podmínky, a v neposlední řadě je to často první manifestace zvláště diabetu 2. typu. Klinický obraz ovlivňuje především dehydratace, oběhové změny mohou vést k srdečnímu nebo oběhovému selhání a renální insuficienci. HHS je příčinou častých poruch vědomí a v diferenciální diagnostice je nutno vždy pomýšlet na cerebrovaskulární příhodu. Vzhledem k závažnosti prognózy HHS má včasná komplexní, správně vedená terapie zásadní prognostický význam. Léčba HHS (rehydratace, inzulinová léčba, substituce iontů) se řídí sice obdobnými pravidly jako léčba diabetické ketoacidózy, ale v mnoha směrech se také liší. Zvláštní pozornost je nutno věnovat především korekci dehydratace. Nemocný pacient s HHS má být vždy hospitalizován na jednotce intenzivní péče. Mezi nejzávažnější komplikace patří kardiovaskulární komplikace, akutní selhání ledvin, trombotické příhody a infekční komplikace. Vzhledem ke stále vysoké úmrtnosti pacientů s HHS je výzkum zaměřen nejen na nejasnosti etiopatogeneze, ale především na stanovení bezpečné a účinné strategie léčby.

Klíčová slova: diabetická ketoacidóza (DKA) – hyperglykemie – hyperosmolární hyperglykemický stav (HHS) – patogenetické mechanismy HHS – terapie HHS

Hyperosmolar hyperglycemic state

Summary

The hyperglycemic hyperosmolar state (HHS) is a serious acute complication of diabetes decompensation, especially in type 2 diabetes (T2DM), and with critical prognosis. Primary characteristics of HHS include extreme hyperglycemia, severe dehydration (with prerenal hyperazotaemia), plasma hyperosmolarity, frequent disorders of consciousness, absent or minimum ketoacidosis (with higher values, only found in combined forms). Both DKA and HHS have a common pathogenetic mechanism, but both states are opposite extreme deviations, and the boundaries between them are not entirely clear. Significant hyperglycemia is at the forefront of HHS, while ketoacidosis dominates in DKA. Various etiopathogenic mechanisms of the onset and development of HHS are discussed, but a clear explanation of the absence of ketoacidosis in HHS is lacking. The most frequent cause of HHS is serious cardiovascular disease, acute stroke, particularly genitourinary and/or respiratory infections, conditions preventing the patient from adequate water intake during osmotic diuresis, the consequences of inappropriate medication therapy, social conditions, and last but not least, it is often the first manifestation especially in type 2 diabetes. The clinical picture is influenced mainly by dehydration, while circulatory changes can lead to heart or circulatory failure and renal insufficiency. HHS is the cause of frequent disturbances of consciousness, and a cerebrovascular event should always be considered. Given the seriousness of HHS prognosis, timely comprehensive and properly guided therapy is of major prognostic significance. HHS treatment (rehydration, insulin therapy, ion substitution) is governed by similar rules as the treatment of diabetic ketoacidosis, but it also varies in many respects. Particular attention should be paid mainly to the control of dehydration. The patient with HHS should always be admitted to the intensive care unit. The most serious complications include cardiovascular complications, acute renal failure, thrombotic events and infectious complications. Given the still high mortality of patients with HHS the research focuses not only on the uncertainties concerning etiopathogenesis, but particularly on establishing safe and effective therapeutic strategies.

Key words: diabetic ketoacidosis (DKA) – HHS therapy – hyperglycemia – hyperosmolar hyperglycemic state (HHS) – pathogenetic mechanisms of HHS

Úvod

Hyperosmolární hyperglykemický stav (HHS) je nejzávažnějším metabolickým akutním stavem u diabetiků 2. typu. První případy HHS popsali von Frerichs a Dreschfeld již v roce 1880 u pacientů „s neobvyklou formou diabetického kómatu“, těžkou hyperglykemií a glykosurií bez Kussmaulova dýchání a ovocného zápachu dechu anebo pozitivního acetonu v moči [1]. V literatuře nacházíme mnohá synonyma HHS, nejčastěji následující: hyperosmolární nonketotické kóma (hyperglykemický hyperosmolární nonketotický kóma – HHNK), hyperglykemický hyperosmolární syndrom, hyperosmolární nonacidotický nekontrolovaný diabetes a další.

Základní charakteristikou HHS je typické enormní zvýšení glykemie ($> 33 \text{ mmol/l}$), zvýšená efektivní plazmatická osmolalita ($> 320 \text{ mmol/l}$) často s prerenální hyperazotemií, chybí signifikantní ketóza a acidóza – vyšší jen u kombinovaných forem HHS [2]. HHS postihuje častěji starší pacienty s diabetem. U dětí je HHS daleko vzácnější než diabetická ketoacidóza (DKA), avšak incidence HHS se v posledních letech zvyšuje i u dětí a častěji se také kombinuje s DKA. U HHS je v popředí výrazná hyperglykemie, kdežto u DKA dominuje ketoacidóza s vystupňovanou ketogenezí, při obvykle výrazném deficitu inzulínu. HHS i DKA mají společnou základní patogenzi, avšak oba stavy jsou protilehlé extrémní výchylky a v této škále existují jak hyperosmolární stavy provázené mírnou ketózou, tak naopak až u třetiny pacientů s DKA bývá hyperosmolalita (schéma 1) [3].

Výskyt HHS je asi 6krát nižší než výskyt DKA a předstává u dospělých přibližně 10–30 % hyperglykemických stavů [5–7]. Incidence HHS se u hospitalizovaných diabetiků pohybuje kolem 1 %. HHS je často prvním projevem diabetu 2. typu (až v 60 %) [8]. Mortalita u pacientů s HHS je vysoká, udává se 12–44 % [9]. V jiné americké studii je uváděno 15 % [10,11], a i když chybí větší

populační studie, je z těchto prací patrné, že mortalita pacientů s HHS je až 10krát vyšší než u DKA [12,13]. HHS u dětí je daleko vzácnější než DKA, jeho patofyziologie je odlišná než DKA, jeho incidence je sice nízká, ale v posledních letech se zvyšuje. U dětí s DM1T se může kombinovat s DKA a mortalita ve srovnání s DKA je významně vyšší – 23 % [14–16].

Patofyziologie

HHS je charakterizován extrémní elevací glykemie a hyperosmolaritou bez významné ketózy. Tyto metabolické abnormality jsou důsledkem synergie deficitu inzulínu a v menší míře i zvýšené hladiny kontraregulačních hormonů (glukagon, katecholaminy, kortizol a růstový hormon) [17]. Hyperglykemie se vyvine v důsledku zvýšené glukoneogeneze, akcelerované konverze glykogenu na glukózu (glykogenolýzou) a nedostatečného využití glukózy periferními tkáněmi, zejména svalstvem. Z kvantitativního hlediska se na zvýšené produkci glukózy u HHS podílejí především játra (až 34krát). V důsledku vzestupu glykemie a osmolality séra se zvyšuje osmotický gradient mezi intracelulárním a extracelulárním prostorem a dochází tak k přestupu vody. Přestup tekutiny vede v iniciálním stadiu mimo jiné k hyponatremii (později vlivem léčby se hladina Na^+ normalizuje a pak dále stoupá!). Hypovolemie vede dále i k sekreci inzulínových kontraregulačních hormonů s následným dalším zvýšením glykemie a k progresi inzulinové rezistence [9,18].

Určitý stupeň zhoršení renální funkce u pacientů s HHS je vždy přítomen. Glomerulární filtrace je zpočátku zvýšená a vede ke glykosurii a osmotické diuréze, čímž do jisté míry brání nadměrné hyperglykemii. Mladší diabetici mají normální glomerulární filtraci (GF) a jsou schopni filtrovat nadbytek glukózy do moči, aby předešli extrémní hyperglykemii. Typický pacient s HHS je starší, jeho renální perfuze a GF jsou nižší a není schopen adekvátně snížit nálož glukózy. Se stoupající hyperglykemií není glukóza metabolizována ani vyloučena močí a zůstává v extracelulárním prostoru. Následuje vzestup osmolality a pokles GF, který nadále snižuje exkreci glukózy a zhoršuje hyperglykemii. Poruchy funkce ledvin u nemocných s HHS mohou být prerenální, renální, anebo postrenální. Jejich společný efekt však je, že pacienti nejsou schopni kompenzovat hyperglykemii osmotickou diurézou, a glykemie stoupá k extrémně vysokým hodnotám. Těžká hyperglykemie samotná vede k prerenální azotemii, protože glykosurie působí hypotonickou osmotickou diurézu a ztráty volné vody. Pokud tyto ztráty nejsou kompenzovány, způsobí pokles intravaskulárního objemu a perfuze ledvin [4].

Nepřítomnost nebo minimální koncentrace ketolátů u HHS se vysvětluje natolik dostačující koncentrací endogenního inzulínu, že zabrání lipolýze, ale již nestačí k útlumu glukoneogeneze jaterní buňkou a jejímu

Schéma 1. Protilehlé vztahy – DKA, HHS a vzájemně se prolínající odchylky kombinované formy. Upraveno podle [4]

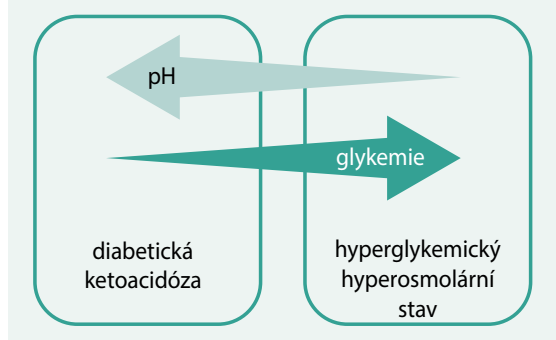
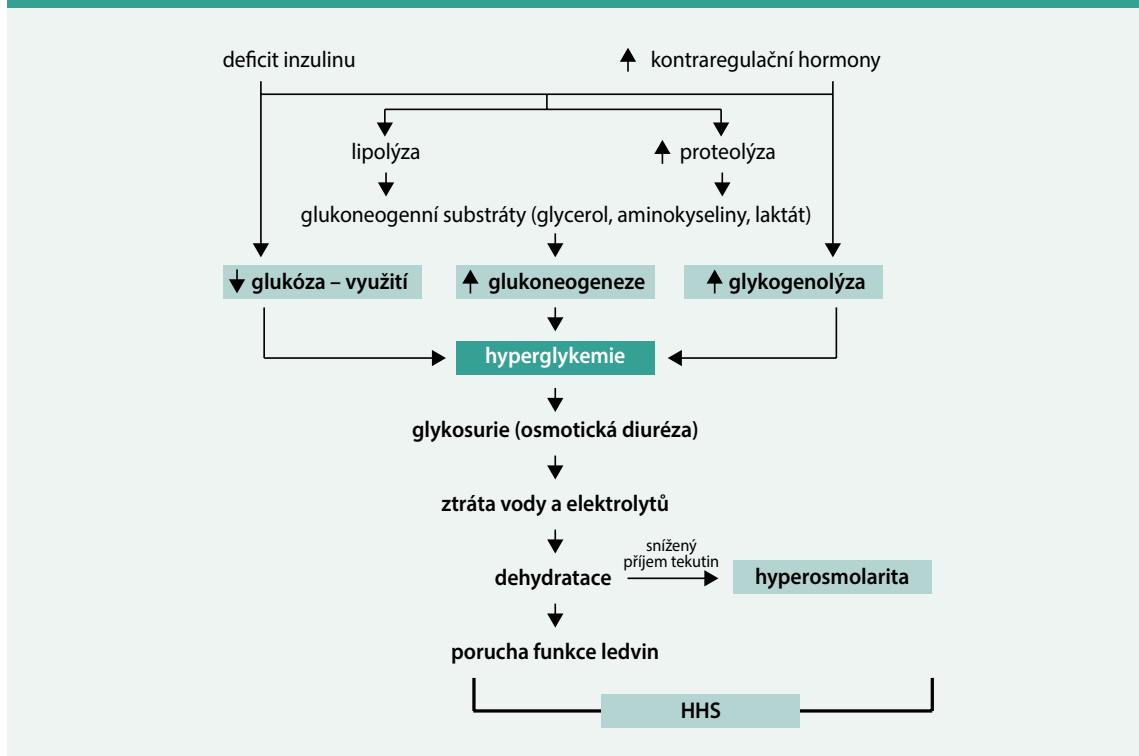


Schéma 2. Patogeneze hyperglykemického hyperosmolárního stavu. Upraveno podle [1]

dostatečnému zpracování. Antilypolitický efekt inzulinu je přibližně 10krát vyšší než jeho účinek na utilizaci glukózy [5]. Také samotná hyperosmolarita inhibuje lipolýzu. Míra ketogeneze je též ovlivněna nižší koncentrací kontraregulačních hormonů a volných mastných kyselin (schéma 2) [19].

Vysoká hyperglykémie vede k zánětlivému stavu s elevací zánětlivých cytokinů (tumor necrosis factor α , interleukin β , IL6 a IL8). Zvýšeny jsou reaktivní kyslíkové radikály. Hyperglykémie vede k vzestupu oxidativních stresových markerů a peroxidaci lipidových membrán [20]. Stupeň lipidové peroxidace je přímo úměrný koncentraci glukózy. Je zajímavé, že elevace cirkulujících zánětlivých cytokinů se vrací k normálu promptně s inzulinovou terapií a normalizací glykémie. Probíhají další studie k objasnění úlohy markerů zánětlivého a oxidativního stresu v klinické prognóze nemocných s hyperglykemickou krizí [21]. Objasnění úlohy těchto pochodů může poskytnout cenné informace vedoucí ke snížení vysoké kardiovaskulární a trombotické morbidity u hyperglykemických náhlých příhod.

Precipitující faktory

HHS se vyskytuje nejčastěji u starších pacientů, diabetiků 2. typu. Nejčastějším vyvolávajícím faktorem je infekce a vyskytuje se u 44–60 % pacientů [22]. Pneumonie (40–60 %) a infekce močového traktu 5–16 % [16] jsou nejčastější. Až u 20 % pacientů nebyl dosud diabetes diagnostikován [23]. Další nemoci, jako cévní mozková pří-

hoda, infarkt myokardu a trauma, které provokují uvolnění kontraregulačních hormonů anebo znemožňují přístup k vodě, mohou způsobit těžkou dehydrataci a HHS. U většiny ležících pacientů je omezený přístup k vodě, a podílet se může i zhoršené vnímání žízně u starších lidí. Podílet se mohou i některé léky jako glukokortikoidy, tiazidová diuretika, fenytoin, betablokátory, nověji atypická antipsychotika [24,44].

Novější literární údaje poukazují na zvýšenou incidenci HHS u dětí a dospívajících [15]. Postihuje nejčastěji malé děti, které nemají volný přístup k tekutinám, ale může se manifestovat v kterémkoliv věku. Mortalita oproti DKA je podstatně vyšší. Podle analýzy souboru 71 dětí léčených v letech 2001–2008 v USA, byla mortalita 37 % [14]. Nejčastějšími vyvolávajícími faktory jsou zde choroby cirkulačního, urogenitálního a nervového systému. U některých dětí s diabetem 1. typu, které přicházejí s vysokou hyperglykemií a HHS, je příčinou pití sladkých nápojů ve snaze zmírnit žízeň a nahradit tak ztráty tekutiny močí.

Moderní definice a diagnostická kritéria HHS jsou odvozeny od prací Gericha [25] a Carolla [26]. Dle současných diagnostických kritérií podle American Diabetes Association (ADA) a podle mezinárodních směrnic je u HHS glykémie > 33,3 mmol/l, efektivní plazmatická osmolarita > 320 mmol/l bez významné ketoacidózy (tab. 1) [2,28].

Termín HHNK byl nahrazen termínem hyperglykemický hyperosmolární stav (HHS) vzhledem k tomu, že mnozí

Tab. 1. Diagnostická kritéria DKA a HHS. Upraveno podle [27]

	mírná DKA	středně závažná DKA	těžká DKA	HHS
plazmatická glukóza (mmol/l)	> 14	> 14	> 14	> 33,3
pH	7,25–7,3	7,0–7,24	< 7,0	> 7,3
sérum hydrogenuhličitan (mmol/l)	15–18	10–15	< 10	> 18
ketony (moč nebo sérum)	pozitivní	pozitivní	pozitivní	minimální nebo negativní
anion gap	> 10	> 12	> 12	proměnlivý
osmolarita (mmol/kg)	proměnlivý	proměnlivý	proměnlivý	> 320
duševní stav	bdělost	bdělost/somnolence	stupor/kóma	stupor/kóma

pacienti nemají významnou poruchu vědomí. Méně než třetina pacientů je v kómatu a mnozí z nemocných mají mírnou až významnou ketózu [17,28,29]. V některých studiích až 20 % pacientů mělo kombinované příznaky HHS a DKA. Na rozdíl od původní Arieffovy a Carrollovy definice ke stanovení celkové osmolarity séra [$2 \times (\text{Na} + \text{glukóza} + \text{urea})$] novější směrnice doporučují užívat efektivní osmolaritu séra [$2 \times (\text{Na} + \text{glukóza})$], bez urey, protože příspěvek urey k osmolaritě není významný ve srovnání s hladinou Na a glykemií [30,31]. Urea je distribuována rovnoměrně ve všech kompartmentech těla a netvoří tak osmotický gradient přes buněčné membrány. Symptomy encefalopatie se obvykle objeví, pokud hladina sérového natria přesáhne 160 mmol/l, a pokud kalkulovaná efektivní osmolarita stoupne > 320 mmol/l [17].

Klinický obraz

HHS se může vyvíjet velmi plíživě, bez výraznější symptomatologie i několik týdnů. Postupně narůstá hyperglykemie, nemocný si stěžuje na únavu, polydipsii, polyurii, poruchy zraku, křeče v končetinách, úbytek tělesné hmotnosti. Dostávají se psychické poruchy, později somnolence a mráкотné stavy, které končí poruchou vědomí. Dehydratace se nemusí projevat v klinickém obraze tak zřetelně, jak by odpovídalo již velmi zřetelné efektivní osmolaritě séra. Přestože ztráty tekutin u HHS jsou i 2krát vyšší než u těžkých forem DKA, nejsou známky dehydratace příliš patrné, což je způsobeno přesunem vody z intracelulárního do extracelulárního prostoru [32]. Zvláště obtížné může být posouzení dehydratace u obézních diabetiků 2. typu [14]. Hypovolemie se projevuje hypotenzí, tachykardií až vývojem šokového stavu. Gastrointestinální symptomy jsou méně časté než u DKA. Horečka je častá u HHS i bez průkazné infekce, avšak po infekci nutno intenzivně pátrat ve všech případech. Neurologické příznaky bývají tremor a fascikulace. Psychické změny mohou být od mírné dezorientace až po kóma. Až u třetiny pacientů s HHS může být přítomna neurologická symptomatologie, a u těchto nemocných může být mylně diagnostikováno primární mozkové onemocnění. Po zahájení léčby mohou neurologické příznaky rychle ustoupit. U pacienta s HHS v prvních chvílích nutno

vždy rozhodnout, zda hyperglykemie je příčinou či následkem přidruženého závažného onemocnění (např. infarktu myokardu, náhlé cévní mozkové příhody aj), nebo dosud neléčeného diabetu [4,21,33].

Terapie HHS

Hlavním cílem léčby HHS je rehydratace, prevence orgánové hypoperfuze, udržení systémového TK a úprava funkce CNS a ledvin, s přihlédnutím na funkci kardiovaskulárního systému a polymorbiditu u starších nemocných. Terapie se řídí stejnými pravidly jako léčba diabetické ketoacidózy [34,35]. Během léčby je nutno pacienta pečlivě monitorovat, monitorování vnitřního prostředí je složitější než u DKA. **Doporučuje se monitorovat:**

- po 1 hod: glykemie, vitální funkce, klinické zhodnocení stavu hydratace
- po 2–3 hod: elektrolyty, urea, kreatinin, osmolarita, kreatininkáza, bilance tekutin
- po 3–4 hod: sérové kalcium a fosfor, magnézium, ABR [14]

Nejdůležitějším opatřením je úprava hypovolemie intravenózním podáváním tekutin, abychom docílili expanze intracelulárního a extracelulárního prostoru a úpravy snížené renální perfuze.

V úvodu rehydratační terapie je doporučován v prvních 1–2 hodinách izotonický roztok NaCl 0,9% (F 1/1) v dávce 15–20 ml/kg, pak 250–500 ml/hod do úpravy hyperglykemické krize. Samotná náhrada tekutin sníží glykémii o 4–5,5 mmol/hod v důsledku poklesu kontraregulačních hormonů a zlepšení perfuze ledvin [27,36].

Velmi často je doporučováno (obdobně jako u DKA) podávat zpočátku izotonický (0,9%) roztok chloridu sodného (F 1/1), např. podle následujícího schématu: v prvních 4 hod 2 000 ml, dalších 2 000 ml v následujících 8 hod a dále 1 000 ml vždy po 8 hod. Při stoupajících koncentracích natria lze přejít k roztoku o poloviční (0,45%) koncentraci NaCl (F 1/2). Stejně tak je vhodné přejít k aplikaci polovičního roztoku (F 1/2) [7], jakmile je dosaženo stabilizace TK a diurézy (podáváme rychlostí 500 ml/hod). Při uspokojivě klesajících hodnotách glykemie a při poklesu glykemie na < 17 mmol/l se k infuzi F 1/2 přidává 5% glukóza, aby se zabránilo

prudšímu poklesu glykemie. Následujících 12–24 hod se glykemie udržuje v rozmezí 14–16 mmol/l. 5% glukózu podáváme až do doby úpravy funkce CNS a poklesu osmolarity plazmy < 315 mmol/l. Všeobecně se dá říci, že za prvních 12 hod doplňujeme 50 % vypočítaného deficitu celkové tělesné vody (TBW). Zbytek již dáváme pomaleji v dalších 24–36 hod. Pacienta pečlivě monitorujeme, zvláště uvážlivě aplikujeme tekutiny při renální insuficienci a u kardiaků. Průběžné sledování centrálního žilního tlaku je nezbytné [9,24,37].

Podávání inzulinu

V iničiálním stadiu léčby HHS – v prvních fázích rehydratace (pokud není nutno řešit problém ketoacidózy) s léčbou inzulinem ihned nezačínáme, protože dochází k poklesu glykemie samotnou rehydratací (glykemie klesá o 0,8–1 mmol/l/hod). K poklesu dochází dilučním efektem, zlepšením renálních funkcí, vysoká glykemie osmotickým efektem udržuje osmotický objem a rychlý pokles glykemie může být provázen cirkulačním kolapsem. Předčasné zahájení léčby inzulinem může vést k rychlému přesunu do intracelulárního prostoru a k závažným arytmiím [1,2,14].

Pokud nedochází k optimálnímu poklesu glykemie o 2,5–4 mmol/l/hod, je na místě zahájit léčbu inzulinem. Začínáme kontinuální i.v. aplikací rychlých inzulinů nebo rychlých inzulinových analog v dávce 0,025–0,05 j/kg/hod. Snažíme se docílit optimálního poklesu glykemie 2,5–4 mmol/hod. Podávání inzulinu se řídí pravidly jako u DKA, je nutno se vyvarovat rychlejšího poklesu glykemie, což by mohlo vést k rychlému odsunu vody z extracelulárního prostoru s následným oběhovým selháním nebo edémem mozku [27,37,38].

Kalium

Ztráty kalia jsou mnohem větší u HHS než u DKA, a proto začínáme substituovat při hodnotě kalie přibližně 5,0 mmol/l v koncentraci 40 mmol/l. V průběhu inzulinové terapie a hydratace draslík v séru rychle klesá. Proto se doporučuje začít s podáváním draslíku, pokud jeho hladina v séru klesne ≤ 5,5 mmol/l. Cílem je udržení hodnot 4–5 mmol/l. Pokud je hladina draslíku

v séru < 3 mmol/l, je nutno odložit aplikaci inzulinu, dokud se hladina kalia nezvýší > 3,3 mmol/l (tab. 2).

Komplikace

HHS je často provázen infekčními komplikacemi. Starší pacienti a pacienti se sníženou kardiální rezervou mají horší prognózu, jsou ohroženi akutními kardiovaskulárními příhodami a srdečními arytmiemi. Špatným prognostickým znakem je i selhání ledvin a prohlubující se poruchy vědomí. Hyperosmolarita u HHS přímo poškozuje endotelie, což vede k uvolňování tkáňového trombotoplastinu [39,40]. Při dehydrataci jsou zvýšeny i hladiny vazopresinu, což vše vede k riziku trombotických komplikací. Proto je doporučováno nasazení heparinu. Další nebezpečnou komplikací je rhabdomyolýza, která má za následek uvolňování obsahu myocytů do krevní plazmy. Proto je doporučováno pravidelné monitorování hladin kreatinkinázy po 2–3 hod. Průběh bývá komplikován renálním selháním nebo srdeční arytmií. Mortalita pacientů rhabdomyolýzou se pohybuje kolem 38,5 % [9].

Edém mozku

Arief et al [41,42] popsali jako první vznik mozkového edému, který je obávanou komplikací rychlé korekce hyperglykemie a hyperosmolarity. Uvádějí, že mozkový edém se vyvinul při léčbě diabetického kómatu u zvířat po rychlém snížení hladiny plazmatické glukózy. Z tohoto faktu vyvozovali, že rychlá normalizace plazmatické glukózy aplikací inzulinu a hypotonických roztoků způsobila masivní mozkový edém v důsledku osmotického gradientu mezi mozkem a plazmou [43]. I když taková pozorování nebyla potvrzena u lidí, předpokládá se, že rychlé změny osmolarity plazmy a mozku po podání hypotonických roztoků mohou způsobit mozkový edém. Proto se doporučuje udržovat glykemii kolem 16 mmol/l při léčbě pacientů s HHS jako prevenci mozkového edému.

Závěr

Hyperglykemický hyperosmolární stav je závažnou akutní komplikací diabetu, především u diabetu 2. typu s velmi vážnou prognózou. Popsán byl již v předminulém století, ale teprve v posledních 30 letech je mu věnována zvýšená pozornost především pro nepříznivou prognózu a vysokou mortalitu. Základní charakteristikou je extrémní hyperglykemie, těžká dehydratace, hyperosmolarita plazmy, poruchy vědomí a kromě kombinovaných forem nepřítomnost ketoacidózy. HHS i DKA mají sice do značné míry společný patogenetický mechanismus, ale oba stavy jsou protilehlé extrémní výchyly. Na jedné straně škály je HHS s vysokou hyperglykemií, na druhé straně pak DKA, u které dominuje ketoacidóza. Oba stavy se překrývají u kombinovaných forem onemocnění. U HHS byly v posledních letech zodpovězeny mnohé patofyziologické otázky, plauzibilní vysvětlení nepřítomnosti ketózy u pacientů s HHS však stále chybí. Je však také intenzivně studo-

Tab. 2. Substituce draslíku u DKA a HHS.
Upraveno podle [6]

kalium v séru (mmol/l)	substituce kalia (mmol/l)
< 3,5	40
3,5–4,5	20
4,5–5,5	10
5,5	stop

- nepodávat kalium při hodnotě kalia v séru > 5,5 mmol/l nebo u anurických pacientů
- použít chlorid draselný, při těžké depleci fosfátů a neschopnosti perorálního příjmu podávat dihydrofosforečnan draselný
- přidat kalium intravenózně ke každému litru tekutiny, pokud není podání kontraindikováno

vána úloha markerů zánětlivého a oxidativního stresu v klinické prognóze nemocných s HHS. Pracuje se na klinických programech pro časnou detekci a terapii HHS, které by předešly tomuto závažnému kritickému stavu. Správná léčba HHS má vycházet z klinického stavu pacienta ověřeného laboratorními nálezy. Pacient má být přijat na jednotku intenzivní péče. Nejnovější stanovisko ADA k léčbě hyperglykemických krizí u dospělých navrhuje společný léčebný algoritmus pro léčbu DKA a HHS. Pacient musí být pečlivě monitorován. Hlavním cílem léčby HHS je úvodní rehydratační terapie, prevence orgánové hypoperfuze, udržení systémového TK a úprava funkce CNS, ledvin, kardiovaskulárního systému a terapie současných přidružených polymorbidit starších pacientů. Protokoly inzulinové terapie s nízkými dávkami inzulinu se jeví jako účinné. Velkou pozornost je nutno věnovat závažným komplikacím HHS a jejich účinné prevenci.

Literatura

1. Pasquel FJ, Umpierrez GE. Hyperosmolar Hyperglycemic State: A Historic Review of the Clinical Presentation, Diagnosis, and Treatment. *Diabetes Care* 2014; 37(11): 3124–3131.
2. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB et al. American Diabetes Association. Hyperglycemic crises in diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27(Suppl.1): S94–S102.
3. Rybka J. Akutní příhody v diabetologii. In: Rybka J et al. Kritické stavy vnitřního lékařství ve všeobecné praxi. Avicenum: Praha 1992: 305–314. ISBN 80–201–0143–8.
4. Malkani S et al. Diabetic Coma. In: Irwin RS, Rippe JM. *Intensive Care Medicine*. 7th ed. Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia 2011: 1139–1151. ISBN 978–1608311835.
5. Šmahelová A, Škrha J (eds). Hyperglykemický hyperosmolární neketotický stav. In: Škrha J (ed). *Diabetologie*. Galén: Praha 2009: 162–166. ISBN 978–80–7262–607–6.
6. Wyckoff J, Abrahamson MJ. Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic state. In: Joslin EP, Ronald C (eds). *Joslin's diabetes mellitus*. 14th ed. Lippincott Williams and Wilkins: Philadelphia 2005: 887–899. ISBN 10–0812115317. ISBN 13–9780812115314.
7. Bouček P. Hyperglykemie. In: Pelikánová T, Bartoš V (eds). *Praktická diabetologie*. 5th ed. Maxdorf: Praha 2011: 362–372. ISBN 978–80–7345–244–5.
8. Šmahelová A. Akutní komplikace diabetu. Triton: Praha 2006. ISBN 80–7254–812–3.
9. Polko J. Diabetická ketoacidóza, hyperglykemický hyperosmolární syndrom a laktátová acidóza. In: Mokán M, Martinka E, Galajda P (eds). *Diabetes mellitus. P + M: Turany* 2008: 481–495. ISBN 9788096971398.
- 10.
11. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB et al. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes: a consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2006; 29(12): 2739–2748.
12. Gaglia JL, Wyckoff J, Abrahamson MJ. Acute hyperglycemic crisis in the elderly. *Med Clin North Am* 2004; 88(4):1063–1084.
13. Fadini GP, de Kreutzenberg SV, Rigato M et al. Characteristics and outcomes of the hyperglycemic hyperosmolar non-ketotic syndrome in a cohort of 51 consecutive cases at single center. *Diabetes Res Clin Pract* 2011; 94(2): 172–179.
14. Hansen TK, Moller N. Acute Metabolic Complications of Diabetes: Diabetic Ketoacidosis and Hyperosmolar Hyperglykemia. In: Holt R, Cockram C (eds). *Textbook of Diabetes*. 4th ed. Wiley-Blackwell 2010: 546–552. ISBN 978–1405191814.
15. Vavřinec J. Diabetická ketoacidóza a hyperosmolární hyperglykemické stavy u dětí. In: Kvapil M (ed). *Diabetologie* 2014. Triton: Praha 2014: 41–75. ISBN 978–80–7387–755–2.
16. Canarie MF, Bogue CW, Banasiak KJ et al. Decompensated hyperglycemic hyperosmolarity without significant ketoacidosis in the adolescent and young adult population. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2007; 20(10): 1115–1124.
17. Bagdure D, Rewers A, Campagna E et al. Epidemiology of hyperglycemic hyperosmolar syndrome in children hospitalized in USA. *Pediatr Diabetes* 2013; 14(1): 18–24.
18. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB et al. Management of hyperglycemic crises in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24(1): 131–153.
19. Rybka J. Diabetická ketoacidóza a hyperosmolární neacidotický dekompenzovaný diabetes. In: Rybka J (ed). *Pokroky v diabetologii* 1. Avicenum: Praha 1990: 220–245. ISBN 80–201–0040–7.
20. Gerich J, Penhos JC, Recant L. Effect of dehydration and hyperosmolarity on glucose, free fatty acid and ketone body metabolism in the rat. *Diabetes* 1973; 22(4): 264–271.
21. Rains JL, Jain SK. Oxidative stress, insulin signaling, and diabetes. *Free Radic Biol Med* 2011; 50(5): 567–575.
22. Stentz FB, Umpierrez GE, Cuervo R et al. Proinflammatory cytokines, markers of cardiovascular risks, oxidative stress, and lipid peroxidation in patients with hyperglycemic crises. *Diabetes* 2004; 53(8): 2079–2086.
23. Ekpebegh C, Longo-Mbenza B. Mortality in hyperglycemic crisis: a high association with infection and cerebrovascular disease. *Minerva Endocrinol* 2013; 38(2): 187–193.
24. Corwell B, Knight B, Olivieri L et al. Current Diagnosis and Treatment of Hyperglycemic Emergencies. *Emerg Med Clin N Am* 2014; 32(2): 437–452.
25. Savage MW, Dhatariya KK, Kilvert A et al. Joint British Diabetes Societies guideline for the management of diabetic ketoacidosis. *Diabet Med* 2011; 28(5): 508–515.
26. Gerich JE, Martin MM, Recant L. Clinical and metabolic characteristics of hyperosmolar nonketotic coma. *Diabetes* 1971; 20(4): 228–238.
27. Arieff AI, Carroll HJ. Hyperosmolar nonketotic coma with hyperglycemia: abnormalities of lipid and carbohydrate metabolism. *Metabolism* 1971; 20(6): 529–538.
28. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM et al. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32(7): 1335–1343.
29. Zeitler P, Haqq A, Rosenbloom A et al. Drugs and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Hyperglycemic hyperosmolar syndrome in children: pathophysiological considerations and suggested guidelines for treatment. *J Pediatr* 2011; 158(1): 9–14.
30. Alberti KG, Hockaday TD. Diabetic coma: a reappraisal after five years. *Clin Endocrinol Metab* 1977; 6(2): 421–455.
31. Poser CM. Hyperglycemic non-ketotic coma. Role of sodium in the pathogenesis of the neurologic manifestations. *Dis Nerv Syst* 1972; 33(11): 725–729.
32. Feng Y, Fleckman AM. Acute Hyperglycemic Syndromes: Diabetic Ketoacidosis and the Hyperosmolar State. In: Poretsky L (ed.) *Principles of Diabetes Mellitus*. 2nd ed. Springer 2010: 281–297. ISBN 978–0387098401.
33. Umpierrez GE, Murphy MB, Kitabchi AE. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar syndrome. *Diabetes Spectrum* 2002; 15(1): 28–36.
34. Rybka J. Diabetická ketoacidóza a kóma hyperosmolární. In: Rybka J et al. *Diabetes mellitus*. Avicenum: Praha 1985: 269–291.
35. Genuth S. Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar state in adults. In: Lebovitz HE et al (American Diabetes Association). *Therapy for diabetes mellitus and related disorders*. American Diabetes Association 2004: 87–99. ISBN 13: 978–1580403047. ISBN 10: 1580403042.
36. Kitabchi AE, Nyenwe EA. Hyperglycemic crises in diabetes mellitus: diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Endocrinol Metabol Clin North Am* 2006; 35(4): 725–751.
37. Van Ness-Otunnu R, Hack JB. Hyperglycemic crisis. *J Emerg Med* 2013; 45(5): 797–805.

38. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2011. *Diabetes Care* 2011; 34(Suppl 1): S11-S61.
39. Gershengorn HB, Iwashyna TJ, Cooke CR et al. Variation in use of intensive care for adults with diabetic ketoacidosis. *Crit Care Med* 2012; 40(7): 2009–2015.
40. Keenan CR, Murin High S, White RH. High risk for venous thromboembolism in diabetics with hyperosmolar state: comparison with other acute medical illnesses. *J Thromb Haemost* 2007; 5(6): 1185–1190.
41. Langouche L, Vanhorebeek I, Vlasselaers D et al. Intensive insulin therapy protects the endothelium of critically ill patients. *J Clin Invest* 2005; 115(8): 2277–2286.
42. Arieff AI, Carroll HJ. Nonketotic hyperosmolar coma with hyperglycemia: clinical features, pathophysiology, renal function, acid-base balance, plasma-cerebrospinal fluid equilibria and the effects of therapy in 37 cases. *Medicine (Baltimore)* 1972; 51(2): 73–94.
43. Arieff AI. Cerebral edema complicating nonketotic hyperosmolar coma. *Miner Electrolyte Metab* 1986; 12(5–6): 383–389.
44. Arieff AI, Kleeman CR. Studies on mechanisms of cerebral edema in diabetic comas. Effects of hyperglycemia and rapid lowering of plasma glucose in normal rabbits. *J Clin Invest* 1973; 52(3): 571–583.
45. Svačina Š (ed). *Metabolické účinky psychofarmak*. Triton: Praha 2004. ISBN 80–7254–599-X.

prof. MUDr. Jaroslav Rybka, DrSc.

✉ rybka@bnzlin.cz

Interní klinika Krajské nemocnice T. Bati, a.s. Zlín

www.kntb.cz

Doručeno do redakce 1. 3. 2015

Přijato po recenzi 8. 4. 2015