

Nová doporučení léčby hyperglykemických krizí u pacientů s diabetem

Jan Škrha jr.

3. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Diabetická ketoacidóza (DKA) a hyperglykemický hyperosmolární stav (HHS) jsou nejzávažnější hyperglykemické stavy u pacientů s diabetem. V roce 2024 byla publikována po 15 letech nová mezinárodní konsenzuální doporučení zahrnující epidemiologii, patofyziologii, manifestaci i terapii těchto akutních stavů. Předkládaný článek stručně prezentuje nejdůležitější informace z těchto doporučení.

Klíčová slova: acidóza, diabetická ketoacidóza (DKA), hyperglykemie, hyperglykemický hyperosmolární stav (HHS), ketony.

New recommendations on hyperglycemic crises treatment in patients with diabetes

Diabetic ketoacidosis (DKA) and hyperglycemic hyperosmolar state (HHS) are the most severe hyperglycemic situations in patients with diabetes. In 2024, a new consensual recommendation on epidemiology, pathophysiology, manifestation, and therapy of these acute situations was published after 15 years. The most important information from this document is presented in the manuscript.

Key words: acidosis, diabetic ketoacidosis (DKA), hyperglycemia, hyperglycemic hyperosmolar state (HHS), ketones.

Úvod

Diabetická ketoacidóza (DKA) a hyperglykemický hyperosmolární stav (HHS) patří mezi nejčastější závažné hyperglykemie u pacientů s diabetem. V roce 2024 vyšla po mnoha letech nová konsenzuální doporučení několika odborných společností (The American Diabetes Association (ADA), European Association for the Study of Diabetes (EASD), Joint British Diabetes Societies for Inpatient Care (JBDS), American Association of Clinical Endocrinology (AACE), Diabetes Technology Society (DTS)), která se detailně věnují této problematice (1).

Epidemiologie

Hyperglykemické krize (DKA nebo HHS) jsou důvodem zhruba 1 % všech hospitalizací osob s diabetem. Frekvence výskytu DKA je srovnatelná s výskytem HHS (38 % vs. 35 %), zbývajících 27 % hyperglykemických krizí představuje smíšený DKA/HHS (2). Zatímco DKA je častější u mladších osob, typicky s diabetem 1. typu, HHS je častější u osob středního věku, ve většině případů s diabetem 2. typu. V posledních deseti letech dochází k nárůstu incidence u obou těchto stavů, nejvíce pak přibýlo DKA u osob mladších 45 let (3).

Mortalita těchto akutních stavů při hospitalizaci v posledních dekádách klesá, existují však obrovské rozdíly mezi vyspělými a rozvojovými státy. Obecně bývá mortalita nejvyšší u smíšeného DKA/HHS, následuje HHS a nejméně úmrtí během hospitalizace je pozorováno u DKA. Každé prodělání DKA nebo HHS však oproti obecné populaci významně zvyšuje mortalitu v následujícím roce života – zhruba 13x, resp. až 49x u mladších pacientů < 40 let (4).

Hlavními rizikovými faktory rozvoje DKA jsou infekce, interkurentní onemocnění (pankreatitida, plicní embolie, infarkt myokardu), psychický stres nebo vynechání/nesprávné užívání inzulínu. Mezi méně časté příčiny patří vliv některých léků na rozvoj diabetu, který se může manifestovat hyperglykemickou krizí. Nejčastěji se jedná o glukokortikoidy indukující steroidní diabetes či nově check-point inhibitory, které zhruba u 1–2 % pacientů vyvolávají autoimunitní diabetes. V posledních letech dochází k častějšímu rozvoji DKA u pacientů užívajících SGLT2 inhibitory (glifloziny) – nejčastěji jde o pacienty s diabetem 1. typu nebo inzulín-dependentní pacienty s diabetem 2. typu, obzvláště vlivem dalších rizikových faktorů, např. low-carb diety, dlouhého hladovění, dehydratace, excesivního příjmu alkoholu nebo interkurentní infekce. Nejčastějším rizikovým faktorem rozvoje

The diagram illustrates the pathophysiology of Diabetic Ketoacidosis (DKA) and Hyperosmolar Hyperglycemic State (HHS). It shows how absolute or relative insulin deficiency leads to decreased glucose utilization, increased lipolysis, and increased gluconeogenesis. It also depicts the resulting hyperglycemia, ketonuria, and dehydration, which can lead to a vicious cycle of worsening renal function and electrolyte imbalances.

Central Pathophysiology:

- Triggers:** infekce/nedostatečná dávka inzulínu/stres/medikace
- Insulin Deficiency:**
 - absolutní nedostatek inzulínu** (Absolute insulin deficiency)
 - ↓ **utilizace glukózy** (↓ glucose utilization) → ↑ **lipolýza** ↓ **VMK** (↑ lipolysis ↓ ketone bodies) → ↑ **glycerol** → ↑ **produkce ketolátů** (↑ ketone body production) → **hyperketonemie** (hyperketonemia) → **ketoacidóza** (ketoacidosis)
 - ↑ **glykogenolýza** (↑ glycogenolysis) → ↑ **glukoneogeneze** (↑ gluconeogenesis)
 - relativní nedostatek inzulínu** (Relative insulin deficiency)
 - ↑ **kontraregulačních hormonů** (↑ counterregulatory hormones) → ↑ **aminokyseliny** (↑ amino acids) → ↑ **glukoneogeneze**
 - ↑ **laktát** (↑ lactate) → ↑ **glukoneogeneze**
 - ↓ **utilizace glukózy** (↓ glucose utilization) → **hyperglykemie** (hyperglycemia)
- Hyperglycemia and Dehydration:**
 - hyperglykemie** (hyperglycemia) → **glykosurie + osmotická diuréza + ztráty elektrolytů** (glycosuria + osmotic diuresis + electrolyte losses) → **volumová deplece** (volume depletion) → **hyperosmolarita** (hyperosmolarity)
 - hyperosmolarita** → **zhoršená funkce ledvin** (impaired renal function) → **hyperglykemie** (hyperglycemia) (Vicious cycle)
- Other Effects:**
 - ↑ **produkce ketolátů** (↑ ketone body production) → **hyperketonemie** (hyperketonemia) → **ketoacidóza** (ketoacidosis)
 - ↑ **oxidativní stres, ↑ zánět** (↑ oxidative stress, ↑ inflammation)

Legend:

- absolutní nedostatek inzulínu** (Absolute insulin deficiency)
- relativní nedostatek inzulínu** (Relative insulin deficiency)
- hyperglykemie** (hyperglycemia)
- hyperketonemie** (hyperketonemia)
- ketoacidóza** (ketoacidosis)
- hyperosmolarita** (hyperosmolarity)
- glykosurie + osmotická diuréza + ztráty elektrolytů** (glycosuria + osmotic diuresis + electrolyte losses)
- volumová deplece** (volume depletion)
- zhoršená funkce ledvin** (impaired renal function)
- ↑ oxidativní stres, ↑ zánět** (↑ oxidative stress, ↑ inflammation)

V rámci diferenciální diagnostiky je vhodné připomenout, že elevace ketonů v krvi může mít i jiný původ než DKA. Jedná se kupříkladu o ketózu při výrazném hladovění (denní příjem < 2090 kJ), alkoholovou ketoacidózu nebo hyperemesis gravidarum.

Hlavním faktorem v rozvoji DKA/HHS je nedostatek inzulínu – míra jeho nedostatku pak rozhoduje od rozvoje spíše DKA nebo HHS (Obr. 1). Jeho zásadní až absolutní nedostatek a nadbytek kontra-regulačních hormonů (glukagon, kortizol, adrenalin a růstový hormon) vedou k rozvoji DKA. Dochází k akceleraci glukoneogeneze, glykogenolýzy a porušené utilizaci glukózy periferními tkáněmi. Zvýšená lipolýza přispívá k excesivní beta-oxidaci volných mastných kyselin (FFA) v játrech s produkcí ketoláték. Naopak při rozvoji HHS stačí i malé množství inzulínu k potlačení lipolýzy a ketogeneze, zatímco hyperglykemií již zabránit nelze. Následná osmotická diuréza přispívá k celkové dehydrataci a další progresi hyperglykemie. Výrazná hyperglykemie při hyperglykemické krizi je doprovázena závažnou reakcí organismu s elevací prozánětlivých cytokinů, CRP, reaktivních kyslíkových radikálů či markerů lipoperoxidace.

Diagnostická kritéria pro DKA i HHS jsou uvedena v tabulce 1. Vždy musí být splněna všechna tři (DKA), resp. čtyři kritéria (HHS).

DKA	diabetes/hyperglykémie	glykémie $\geq 11,1$ mmol/l nebo známý diabetes
	ketonémie/ketonurie	β -hydroxybutyrát $\geq 3,0$ mmol/l nebo ketony v moči 2+
	acidóza metabolická	pH $< 7,3$ a/nebo bikarbonát < 18 mmol/l
HHS	hyperglykémie	glykémie $\geq 33,3$ mmol/l
	hyperosmolarita	osmolarita séra > 300 mOsm/kg
	absence ketonémie	β -hydroxybutyrát $< 3,0$ mmol/l nebo ketony v moči < 2
	absence acidózy	pH $\geq 7,3$ a bikarbonát ≥ 15 mmol/l

DKA	HHS
rozvoj hodiny až dny	rozvoj dny až týdny
obvykle zachovaná bdělost	často zhoršená kognice
polyurie, polydipsie, hubnutí, dehydratace, rozmazané vidění	
nauzea, zvracení, bolest břicha	projevy dalšího interkurentního onemocnění
Kussmaulovo dýchání	
1/3 těžkých hyperglykemických stavů má smíšenou manifestaci DKA/HHS	

Tab. 3. Klasifikace DKA dle závažnosti a následné možnosti umístění pacienta (vždy s přihlédnutím k jeho klinickému stavu a lokálním podmínkám)

	Mírná DKA	Středně závažná DKA	Těžká DKA
D (diabetes)	glykemie $\geq 11,1$ mmol/l	glykemie $\geq 11,1$ mmol/l	glykemie $\geq 11,1$ mmol/l
K (ketonemie)	β -hydroxybutyrát 3,0–6,0 mmol/l	β -hydroxybutyrát 3,0–6,0 mmol/l	β -hydroxybutyrát $> 6,0$ mmol/l
A (acidóza)	pH $> 7,25$ bikarbonát 15–18 mmol/l	pH 7,0–7,25 bikarbonát 10–15 mmol/l	pH $< 7,0$ bikarbonát < 10 mmol/l
Mentální stav	bdělý	bdělý/ospalý	stupor/koma
Vhodné umístění	standardní nebo intermediální odd.	intermediální odd.	JIP

Léčba

Terapie DKA i HHS je v mnoha ohledech podobná a zahrnuje základní 3 pilíře: intravenózní rehydrataci, podávání inzulínu a suplementaci draslíku (popř. dalších látek) (Obr. 2).

Rehydratace je zcela zásadní pro obnovení cirkulujícího volumu, zlepšení orgánové perfuze včetně ledvin, pomáhá korigovat minerálovou dysbalanci a snižuje osmolaritu plazmy. V průběhu prvních 2–4 hodin by se měly roztoky podávat rychlostí 500–1000 ml/h. Opatrnost je třeba u pacientů se srdečním selháním a komorbiditami, v těhotenství nebo při těžším onemocnění ledvin. Samotné podávání tekutin snižuje glykémii až o 4 mmol/l/h (a u HHS ještě více). V současné době jsou preferenčně doporučovány balancované krystaloidy.

Při poklesu glykémie při infuzní terapii $< 13,9$ mmol/l by se měla přidat 5% nebo 10% glukóza ke zpomalení poklesu glykémie a zabránění osmotickým změnám v mozku a rozvoji mozkového edému. U HHS by měl být pokles glykémie ze stejného důvodu maximálně o 5–6,7 mmol/l/h.

Inzulín (krátkodobě působící) by měl být podáván intravenózně lineárním dávkovačem (perfuzorem) počáteční rychlostí cca 0,1 jednotky/kg/h,

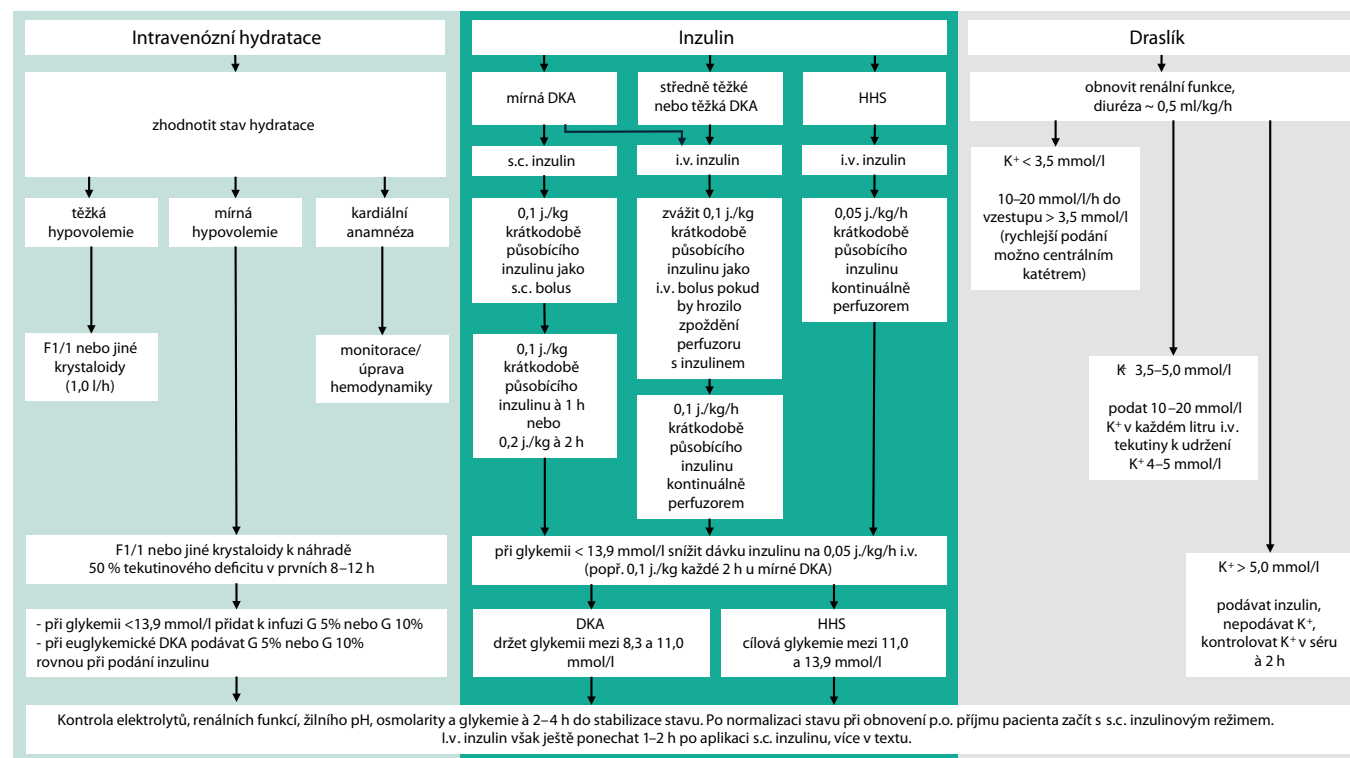
při poklesu glykémie $< 13,9$ mmol/l pak rychlostí 0,05 jednotky/kg/h, popř. rychlost upravit k dočasné cílové glykémii 11,1 mmol/l. Po normalizaci ketoacidózy je možno klesnout s glykemií i níže.

Dle některých protokolů je možné při mírné nebo středně závažné DKA podávat krátkodobě působící inzulín subkutánně každé 1–2 hodiny, nepřináší to však žádné specifické výhody.

Draslík je zásadním iontem vyžadujícím včasné hrazení. I pacienti s normokalemií mají v terénu acidózy snížené zásoby draslíku. Doporučená orientační dávka je 10–20 mmol KCl do každého litru infuze s následnou úpravou dle iontogramu. Při vstupní kaleмии $< 3,5$ mmol/l je třeba substituce ještě vyšší, což většinou vyžaduje zavedení centrálního žilního přístupu.

Rutinní podávání bikarbonátu naopak není dle aktuálních poznatků doporučeno. Pouze při těžké acidóze s pH $< 7,0$ může být jeho podání zváženo. Většinou se aplikuje 100 mmol bikarbonátu v 400 ml sterilní vody/izotonického roztoku s následným opakováním do té doby, než dojde k normalizaci pH.

Občasným problémem bývá nedostatek fosfátu. Jeho suplementace však v prospektivních studiích nepřinesla žádný benefit.

Obr. 2. Terapie DKA a HHS

Kritéria vyřešené DKA/HHS

Hlavním kritériem vyřešené DKA jsou ketony v plazmě $< 0,6$ mmol/l a pH $\geq 7,3$ (popř. bikarbonát ≥ 18 mmol/l). Glykemie by optimálně měla být $< 11,1$ mmol/l.

U HHS by měla být osmolarita < 300 mOsm/kg a glykemie $< 13,9$ mmol/l. Rovněž by měla být navozena dostatečná diuréza ($> 0,5$ ml/kg/den) a upraveny kognitivní funkce.

Příprava pacienta na standardní oddělení/propuštění

Po stabilizaci stavu je nutné pacienta převést z intravenózního inzulínu na subkutánní – pro zajištění kontinuálního efektu je vhodné po podkožní aplikaci bazálního inzulínu nechat ještě 1–2 hodiny překrývat pacienta intravenózním inzulínem.

Pro určení celkové denní dávky inzulínu se u inzulín-naivních osob používá výpočet $0,5$ jednotky/kg/den, který je ale třeba individualizovat dle konkrétního pacienta. Další možností je vycházet z původní denní dávky inzulínu u těch pacientů, kteří již před hospitalizací užívali inzulín. Třetí možností je odhad celkové denní dávky inzulínu z aktuální potřeby kontinuálního inzulínu v posledních hodinách, pokud je již glykemie relativně stabilizovaná.

Preferovaným režimem podávání inzulínu je intenzifikovaná inzulínová terapie (IIT) kombinující bazální inzulín v jedné denní dávce (podané ráno nebo večer) a bolusový krátkodobě působící inzulín minimálně ve třech denních dávkách před hlavními jídly. Zhruba polovina odhadnuté celkové denní dávky připadne na bazální inzulín (40–60 %), zatímco zbývající inzulín se rozdělí na třetiny ke třem hlavním jídlům.

V průběhu hospitalizace není doporučeno opětovně/nově nasazovat SGLT2 inhibitory. Další neinzulinová antidiabetika je možno zvážit před propuštěním u pacientů s diabetem 2. typu, nejsou však doporučena u pacientů s diabetem 1. typu.

Prevence

Více než pětina pacientů hospitalizovaných pro DKA je rehospitalizována v následujícím kalendářním roce. Mezi nejvýznamnější rizikové faktory další hyperglykemické příhody patří socio-ekonomické aspekty spolu s vynecháváním aplikace inzulínu (5).

Velký přínos může mít důkladná edukace pacienta před propuštěním zahrnující nácvik aplikace inzulínu, měření glykemie a zvládání kritických situací. Velkým benefitem může být rovněž využívání kontinuálních glukózových senzorů, jež by měly být dle doporučení Americké i Evropské asociace pro studium diabetu (ADA/EASD) metodou volby k monitoraci glykemie u pacientů s diabetem 1. typu (6).

Závěr

DKA a HHS jsou i v době dobře dostupných kvalitních inzulínů relativně častou akutní komplikací diabetu, na kterou by měl pomyslet každý lékař u pacienta s polyurií, polydipsií, dehydratací či dalšími „typickými“ příznaky (rozmazaným viděním, Kussmaulovým dýcháním, bolestmi břicha atd.). Díky moderní léčbě se podařilo dramaticky snížit mortalitu těchto stavů, nicméně hlavním předpokladem úspěšné terapie zůstává jejich včasná diagnostika.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Práce je původní a nebyla publikována ani není zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Podpořeno MZ ČR – RVO VFN64165. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

1. Umpierrez GE, Davis GM, ElSayed NA, et al. Hyperglycaemic crises in adults with diabetes: a consensus report. *Diabetologia*. 2024 Aug 1;67(8):1455-79.
2. Pasquel FJ, Tsegka K, Wang H, et al. Clinical Outcomes in Patients With Isolated or Combined Diabetic Ketoacidosis and Hyperosmolar Hyperglycemic State: A Retrospective, Hospital-Based Cohort Study. *Diabetes Care*. 2019 Nov 8;43(2):349-57.
3. McCoy RG, Herrin J, Galindo RJ, et al. Rates of Hypoglycemic and Hyperglycemic Emergencies Among U.S. Adults With Diabetes, 2011–2020. *Diabetes Care*. 2022 Dec 15;46(2):e69-71.
4. Shand JAD, Morrow P, Braatvedt G. Mortality after discharge from hospital following an episode of diabetic ketoacidosis. *Acta Diabetol*. 2022 Nov 1;59(11):1485-92.
5. Kurani SS, Heien HC, Sangaralingham LR, et al. Association of Area-Level Socioeconomic Deprivation With Hypoglycemic and Hyperglycemic Crises in US Adults With Diabetes. *JAMA Netw Open*. 2022 Jan 18;5(1):e2143597.
6. Holt RIG, DeVries JH, Hess-Fischl A, et al. The management of type 1 diabetes in adults. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2021 Dec 1;64(12):2609-52.