

# 1. IV behandeling van diabetische ketoacidose op IZP UZG

1.1 DKA komt voor bij een absoluut of relatief insulinetekort en het gecombineerd effect van de 'counterregulatory' hormonen ( catecholamines, glucagon, cortisol en groeihormoon) . Een absoluut tekort aan insuline komt voor bij nog niet gediagnosticeerde diabetes type 1 en bij patiënten met diabetes type 1 die insuline-injecties overslaan. Een relatief tekort aan insuline komt voor bij een hoge concentratie van 'counter-regulatory' hormonen in stress-situaties zoals sepsis, trauma, gastro-intestinale infectie met braken en diarree. (1)

1.2 DKA is gekenmerkt door een catabole toestand : verhoogde glucose productie in de lever, verminderd perifere glucose verbruik, waardoor hyperglycemie en hyperosmolariteit ontstaat en verhoogde lipolyse en ketogenese, waardoor ketonemie en metabole acidose ontstaat. Hyperglycemie en hyperketonemie veroorzaken osmotische diurese, deshydratatie en verlies van elektrolyten, vaak nog verergerd door braken. Hieruit volgt een verdere verhoging van de 'counter-regulatory' hormonen, met een verdere verhoging van de insuline resistentie. Een verdere verhoging van de hyperglycemie en hyperketonemie is het gevolg. Deze cirkel kan enkel onderbroken worden door toediening van insuline, vocht en elektrolyten. (2) .

1.3 DKA wordt gekenmerkt door een ernstig tekort aan vocht en elektrolyten, van het intra-en extracellulair compartiment. Ondanks de deshydratatie, behouden patiënten een normale bloeddruk en een meer dan minimale diurese. Het tekort aan vocht en elektrolyten is per patient afhankelijk van de duur en ernst van de DKA, de mate waarin de patient vocht en elektrolyten kon innemen, en het suikergehalte van de voeding en drank die de patient innam. (3)

1.4 DKA is meest voorkomende diabetes- gerelateerde doodsoorzaak bij kinderen. De meest frekwente doodsoorzaak bij DKA is hersenoedeem. Neurologische morbiditeit en fatale afloop kunnen vermeden worden door de incidentie van DKA te verminderen en door optimale behandeling van DKA.

Geen enkel protocol kan het risico op hersenoedeem elimineren. (4)

1.5 Hyperglycemie is niet strikt noodzakelijk aanwezig : in 8% van de gevallen is de glycemie < 270 mg/dl op het moment van de diagnose diabetes keto-acidose. Ernstige acidose zonder hyperglycemie ( en zonder andere duidelijke oorzaak zoals nierfalen) , moet doen denken aan lactatacidose ( oa. glycogeen opstapelings ziekte type I), alcoholische keto acidose, salicylaat intoxicatie, andere aangeboren stofwisselingsziekten (bv. propionzuuracidemie, methylmalonzuuracidemie) en sepsis ( vnl. gram negatieven) (4)

## 2. Doelstelling

De doelstelling van dit protocol is een richtlijn te bieden voor

- een veilige en zo efficiënt mogelijke
- intraveneuze behandeling
- van patiënten met DKA.

Dit houdt het volgende in :

- correctie van de deshydratatie
- correctie van de ketoacidose
- normalisatie van de glycemie

- preventie van complicaties van de behandeling
- identificatie en behandeling van eventuele uitlokkende factoren

### 3. Doelgroep

#### Patiënten met DKA

- Hyperglycemie : Glycemie > 200 mg/dL en
- Acidose : Ph <7,3 of HCO<sub>3</sub> <15 meq/L en
- Ketose : Bedside ketonemie > 3 mmol/L of ketonurie ++ of meer

al dan niet reeds gekend met DM type I

die nood hebben aan een IV behandeling van de ketoacidose en dus beantwoorden aan de opnamecriteria voor IZP maw de patiënten die

- Meer dan 5% gedehydrateerd zijn
- En/of verminderd bewustzijn hebben
- En/of klinisch acidotisch zijn
- En/of braken

### 4. Diagnose

- Patiënten niet gekend met DM type I
  - Meet capillaire glycemie bij presentatie bij kinderen zonder gekende DM die zich aanbieden met toegenomen dorst, polyurie, recent onverklaard gewichtsverlies of vermoeidheid (nuchter > 126 mg/dl of random > 200 mg/dl => diagnose diabetes)
  - Neem Ph en/of bedside ketostix bij één van de volgende klachten
    - Nausea of braken
    - Abdominale pijn
    - Hyperventilatie
    - Deshydratatie
    - Verminderd bewustzijn
  - Criteria metabole acidose :
    - veneuze ph (ph < 7,3 en HCO<sub>3</sub> < 15 meq/L) en/of
    - bedside ketostix (Ketonemie > 3 mmol/L) of ketonurie > of = ++)
- Patiënten gekend met DM type I
  - Cfr supra
  - Let op: patiënten gekend met DM type I onder insulinetherapie kunnen DKA ontwikkelen met normale glycemiewaarden, vandaar dat bij klachten suggestief voor DKA (cfr supra) bij een patiënt gekend met DM type I er dient nagegaan te worden of ze zich inderdaad in DKA bevinden zelfs als de glycemie normaal is, dmv bepaling van ph en ketostix/ketonurie.
- Men spreekt van ernstige DKA indien ph < 7,1
- Indien deze patiënten hierbij ook één van volgende symptomen vertonen dient ook in overweging genomen te worden dat er naast DKA ook sprake is van sepsis
  - Koorts of hypothermie
  - Hypotensie
  - Refractaire acidose

- Lactatacidose

## 5. Aanpak

Verwittig kinderendocrinoloog en kinderintensivist (26955) van wacht.

### 5.1 ABCDE evaluatie en aanpak

- Airway :
  - Zorg voor een vrije en veilige luchtweg
    - Overweeg het plaatsen van een maagsonde indien de luchtweg bedreigd is om het risico op aspiratie te beperken.
    - Gezien het risico geassocieerd aan mechanische ventilatie bij DKA (toename cerebraal oedeem) wordt deze beslissing best in overleg met de kinderintensivist genomen.
- Breathing :
  - geef 100% zuurstof dmv een non rebreathing masker
- Circulation :
  - Plaats 2 grote perifere infuzen en neem bloedstalen (spoedorder/subset klinische biologie/ nieuwe diabetespatiënt pediatrie)
    - Overweeg intraosseuze lijn bij onmogelijkheid van perifere access
  - Bij shock
    - NaCl 0.9% 20 ml/kg in bolus . Verder vochtbeleid in overleg met kinderintensivist van wacht.
  - Indien geen shock
    - Ernstige DKA ( $\text{pH} < 7.1$ )
      - Vochtbolus NaCl 0.9 % van 10 ml/kg te overleggen met kinderintensivist van wacht
    - Niet ernstige DKA ( $\text{pH} > 7.1$ )
      - Geen vochtbolus
- Disability
  - AVPU score
  - Pupilreacties

## 5.2 Verdere oppuntstelling

- Bereken een calculatiegewicht
  - Laatste gemeten betrouwbaar gewicht voor deze ziekteepisode
  - Formule (leeftijd+4) x 2
- Bepaal de graad van deshydratatie als volgt
  - Bij niet ernstige DKA (pH > of = 7.1) : 5% deshydratatie
  - Indien ernstige DKA (pH < 7.1) : 10% deshydratatie
- Uit te voeren laboonderzoeken :
  - glycemie ( vingerprik en staal voor labo)
  - pH (veneus (of arterieel) /  $\beta$  -OH-boterzuur op ketonenmeter
  - bloedbeeld + CRP
  - elektrolyten (incl PO4 en Ca)
    - Werk enkel met het rechtstreeks gemeten Na (dus de Na waarde van de ph (altijd correct) of in het UZGent labo ook de gecorrigeerde Na waarde in het labo)
  - ureum, kreatinine
  - Osmolariteit
  - transaminasen
  - CK
  - Amylase en lipase
  - Stalen voor de diabetesconventie (toelichting buisjes)
  - Urinestix : ketonen
- Bereken de anion gap
  - $Na - (Cl + HCO_3)$  (normaalwaarden 10 -14)
- Bereken effectieve osmolaliteit
  - $(2 \times \text{gemeten Na in mmol/l (op bloedgas) }) + \text{serumglucose}/18 \text{ mg/dl}$

## 5.3 Vocht en elektrolytenbeleid

Vochttoediening bij DKA is erop gericht om de deshydratatie , de elektrolyetverliezen en de acidose te corrigeren. De hoeveelheid toegediend vocht, de snelheid van toediening en de samenstelling ervan zijn echter gecorreleerd met het risico op ontstaan van cerebraal oedeem , de belangrijkste reden van overlijden bij acute DKA. Het is dan ook van essentieel belang dat dit correct gebeurt en op de juiste manier opgevolgd worden zodat vroegtijdig de nodige aanpassingen kunnen gebeuren .

- **Hoeveelheid**
  - In principe wordt de deshydratatie gecorrigeerd over 48 u. Soms is een tragere rehydratatie over 72 uren aangewezen, vnl. voor kinderen jonger dan 3 jaar, of bij hyperosmolariteit met hypernatriëmie of bij extreem hoge glycemie.

- De totale vochtbehoefte over 48 u wordt berekend door de som te maken van het ingeschatte volumeverlies (cfr deshydratatiepercentage) en de onderhoudsbehoefte (die lager wordt berekend dan anders om het risico op cerebraal oedeem te beperken)
  - Onderhoud behoefte
    - <10 kg            2 ml/kg/u
    - 10 -40 kg        1 ml/kg/u
    - >40 kg            40 ml/u
  - Deficit te corrigeren over 48 u
    - 5% deshydratatie komt overeen met een verlies van 50 ml/kg
    - 10% deshydratatie komt overeen met een verlies van 100 ml/kg
    - Maximum 3000ml/m<sup>2</sup>/24u
  - Als er in de initiële fase meer dan 20 ml/kg vochtbolus werd toegediend dienen enkel de extra bolussen (die bovenop 20 ml/kg werden toegediend) afgetrokken te worden van de vochtberekening.
- **Samenstelling**
  - Glucose/Natrium
    - Een belangrijk principe is dat er getracht dient te worden om de effectieve osmolariteit (Eff Osm ) zo constant mogelijk te houden. Dit houdt in dat bij daling van de glycemie er een stijging dient op te treden van het serumnatrium. In theorie zou Na 2 mmol moeten stijgen voor elke 100 mg/dl daling . Een daling van Na is in studies het enige labo-signaal gebleken dat correleert met dreigend hersenoedeem (6)
    - De behandeling van DKA is vooral gericht op correctie van de ketoacidose en niet zozeer op de daling van de glycemie. Om schommelingen in de osmolariteit te voorkomen dient men een geleidelijke daling van de glycemie na te streven (50-100 mg/dl per uur). Initiëel, nl in aansluiting op de na de initiële vochtresuscitatie Van zodra de glycemie <350 mg/ dl is dient men eveneens glucose te dienen (cfr infra).
    - Natrium
      - Werk enkel met het correcte natriemie. Dit is ofwel het rechtstreeks gemeten Na op een bloedgas of de gecorrigeerde waarde in het labo voor het UZGent .
      - Zij mag in geen geval dalen, gezien de formule van Eff Osm wil dit zeggen dat bij een daling van de glycemie er een stijging van het gemeten Na dient op te treden.
      - Het is dan absoluut ook gecontra-indiceerd om te hypotone vloeistoffen toe te dienen .
    - Uit deze overwegingen rond osmolariteit, glucose en natrium volgt het volgende voorschrift
      - Glycemie > 350 :
        - NaCl 0.9%
      - 150 < Glycemie < 350 :
        - $\frac{1}{2}$  glucose 10% +  $\frac{1}{2}$  NaCl0.9%
      - glycemie < 150 :
        - ketonemie < 3 mmol/L
          - verminder de hoeveelheid insuline
        - ketonemie > 3 mmol/L overleg met supervisie
          - Verhoging glucosetoevoer (bvb 2/3 G10 1/3 NaCl0.9%) met risico op daling van de effectieve osmolaliteit. Overweeg igv daling van het serumNa

het opstarten van een NaCl 20% zijlijn of verlagingsinsulinedosis met risico op vertraagde resolutie ketoacidose.

- Minimale dosis insuline is 0.05 u/kg/u
- Kalium
  - Toevoeging van kalium is essentieel. Kalium is een intracellulair ion, en er is altijd een massief tekort van lichaams kalium, zelfs met een normale, lage of hoge kaliëmie. Insuline zal kalium intracellulair drijven, en de kaliëmie zal dalen van zodra insuline gestart wordt. Kalium moet zo vlug mogelijk gegeven worden, tenzij anurie vermoed wordt.
  - **KCL wordt gegeven in zijlijn**
  - $K < 3$  mmol/l KCL 5 meq/kg/24 uur
  - $K^+ > 4$  en  $< 6$  mmol/l 3 meq/kg/24u
  - $K^+ > 6$  mmol/l geen  $K^+$
- Fosfaat
  - Start fosfaatsuppletie (ev in de vorm van  $KPO_4$ ) wanneer  $PO_4 < 0.3$  mmol/L bedraagt.
- Bicarbonaat
  - Er is geen experimenteel bewijs om het geven van bicarbonaat bij diabetes keto acidose te verdedigen. Het kan overwogen worden bij kinderen die zeer acidotisch zijn (arteriële pH  $< 7.0$ ), in circulatoire shock, opgenomen op PICU. Indien de acidose blijft bestaan, overweeg het geven van extra colloïden, controleer insuline- toevoer, en denk aan sepsis.
  - **Geef nooit natrium bicarbonaat zonder advies van de supervisor.**
  - Mogelijke nadelige effecten van bicarbonaat
    - geeft een daling van de intracellulaire pH
    - geeft een daling van de pH in cerebrospinaal vocht
    - geeft een stijging van laktaat in cerebrospinaal vocht
    - geeft een daling van de weefseloxygenatie (verandert de zuurstofafgifte van hemoglobine)
    - verergert hypokaliëmie problemen

#### 5.4 Insuline

DKA wordt veroorzaakt door een relatief of absoluut insuline tekort .

Er is geen nood aan onmiddellijke toediening van insuline, vermits de rehydratatie al een groot deel van de hyperglycemie zal corrigeren. Insuline is wel nodig om de keto-acidose te corrigeren en een continue lage intraveneuze insuline-toevoer is hiervoor het beste.

Toevoer van glucose en insuline is nodig om anabole toestand te verkrijgen.

- Geef geen bolus insuline
- Start insuline pas 1 à 2 uren na het begin van de toediening van vocht.
- Insuline oplossing : maak een oplossing van 1 IU snelwerkende insuline ( Actrapid of Regular) per ml fysiologisch. Bv. 50 IU Actrapid verdunnen tot 50 ml fysiologisch in een spuitpomp. ( leiding flushen)
- Streef naar een daling van de glycemie tussen 50 en 100 mg/dl per uur. Bij het opstarten van de rehydratatie kan de glycemie in een eerste fase wat sneller dalen als gevolg van de vochttoediening . Dit is geen reden om onmiddellijk al in te grijpen.
- Startdosis AR

- Kinderen vanaf 3 jaar : 0.1 IU / kg/ uur
- Kinderen <3 jaar : 0.05 IU/kg/uur
- Eerste avond op IZP ( voor 24 uur ) : geeft 0.3 E Lantus / kg éénmalig sc ( afgerond naar onder )

## 5.5 Monitoring

- Vitale parameters en BWZ /uur
  - Bij kinderen <2jr en bij ernstige DKA (ph<7.1 bij presentatie) per 30 min
- Vochtbalans en diurese /uur
- Vingerprik voor glycemie per uur en voor ketostix per 2uur
- Veneuze of arteriële (indien aanwezigheid van een arteriële lijn) bloedgas/uur
- Ionogram en nierfunctie per 2uur en 4 u na opname, nadien per 4u
- Bereken elk uur de anion gap
  - $Na - (Cl + HCO_3)$
- Bereken elk uur de effectieve osmolaliteit
  - $(2 \times \text{gemeten Na in mmol/l (op bloedgas) }) + \text{serumglucose}/18 \text{ mg/dl}$
- Urinestix op elke urine

## 5.6 Aanpassingen

- Wanneer het ingestelde beleid niet het gewenste resultaat geeft (langzame daling glycemie, verbetering acidose en ketose binnen de 4 uur ) herbekijk allereerst
  - het voorschrift en de reële samenstelling en de toediening (infuusprobleem?)
    - van het vocht
    - van de insuline
- Anion Gap
  - Bij opname is er een ketoacidose aanwezig (dwz een metabole acidose met verhoogde anion gap). Deze acidose dient zich te corrigeren door de rehydratatie en de insulinetoediening. Meestal normaliseert de anion gap alvorens de volledige resolutie van de acidose. Het is dan ook zo dat het opvolgen van de evolutie van de anion gap (die dient gestaag af te nemen tijdens behandeling tot aan normalisatie) of van de daling van de ketonemie (cfr infra) beter geschikt zijn om het effect van de therapie te volgen dan louter de evolutie van de ph of het  $HCO_3$ .
  - Indien de anion gap zich niet corrigeert overweeg
    - Technische problemen (cfr supra)
    - Onvoldoende insuline
    - Andere oorzaken van lactatacidose (sepsis ?)
- Ketonemie
  - Deze dient gestaag te dalen tijdens behandeling tot normalisatie. Men mag van resolutie van DKA spreken eenmaal er 2 opeenvolgende ketonemieën < 1 mmol/l zijn.
  - Indien onvoldoende daling van de ketose
    - Technische problemen (cfr supra)
    - Onvoldoende insuline
- Glycemie

- Glycemie > 350 : NaCl 0.9%
- 150 < Glycemie < 350 :  $\frac{1}{2}$  glucose 10% +  $\frac{1}{2}$  NaCl 0.9%
- glycemie < 150 :
  - verminder de hoeveelheid insuline op voorwaarde dat de ketonemie < 3 mmol/L .
  - indien ketonemie > 3 mmol/L : indien de ketoacidosis niet aan het verbeteren is overleg met supervisie rond verhoging glucosetoevoer (bvb 2/3 G10% 1/3 NaCl 0.9%) met risico op daling van de effectieve osmolaliteit dan wel vermindering van insulinetoediening met risico op vertraagde resolutie ketoacidosis.
  - Minimale dosis insuline is 0.05 u/kg/u
- Indien na de initiële relatief snelle daling tgv het opstarten van de rehydratatie de glycemie sneller blijft dalen (> 100 mg/dl/u ) verminder dan de insulinedosis naar 0.075 tot 0.05 IU /kg/uur
- Effectieve osmolaliteit
  - Deze dient ongeveer constant te blijven tijdens de behandeling. Een daling van de Osm eff is een risicofactor voor het ontwikkelen van hersenoedeem. Overleg met supervisie indien er belangrijke wijzigingen optreden .
- Overweeg de omschakeling van IV naar SC insuline in overleg met de kinderendocrinoloog van wacht als
  - De AG genormaliseerd is
  - Ketonemie < 1 mmol/L op 2 opeenvolgende bepalingen
  - Ph>7.3
  - Glycemie < 200
  - PO intake wordt mogelijk geacht
  - Dit betekent dat de patiënt nog acidotisch mag zijn en ketonurie mag hebben.

## 6. HERSENOEDEEM

Treedt gewoonlijk op de eerste uren na opname maar kan al van bij opname aanwezig zijn en kan ook tot 24 uur later .

Risicofactoren zijn

- Een snelle daling van de serumosmolariteit
- Zeer lage pCO<sub>2</sub> bij opname
- Ernstige deshydratatie en/of hoog ureum
- Hypoxische episodes

Tekenen en symptomen :

- hoofdpijn ,
- (opnieuw) braken
- Neurologische veranderingen
  - Onrust, agitatie, gedaald BWZ, verward of inadequaat gedrag
- Incontinentie
- Relatief lage pols en hoge bloeddruk

Dreigende inklemming

- Coma
- Afwijkende ademhaling , houding (overstrekken, endorotatie) en pupilafwijkingen
- Cushingtriade (apnoe, bc en hypertensie)

Management

Halfzittende houding + midline positie hoofd  
ABC (intubatie en beademing)

Protocol versie mei 2016-05-09



Sluit hypoglycemie uit  
NACL 3% 1ml/kg in 30 min  
Verminder vochttoediening  
Beeldvorming pas a stabilisatie

## 7. Referenties :

1. Kitabchi A, Umpierrez G, Murphy M et al. Management of hyperglycemic crisis in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2001;24 :131-153
2. *Diabetes Care* 2006;29:1150-1159
3. Mc Donnell CM, Pedreira CC, Vadmalayan B, Cameron FJ, Werhter GA. Diabetic ketoacidosis, hyperosmolarity and hypernatremia : are high -carbohydrate drinks worsening initial presentation ?/*Pediatr. Diabetes* 2005;6:90-94
4. ISPAD guidelines 2000, 63-73
5. Edge JA, Hawkins MM, Winter DL, Dunger DB. The risk and outcome of cerebral oedema developing during diabetic ketoacidosis. *Arch Dis Child* 2001;85:16-22
6. Glaser N, Barnett P, McCaslin I et al. Risk factors for cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. The Pediatric Emergency Medicine Collaborative Research Committee of the American Academy of Pediatrics. *N Engl J Med*. 2001;344:264-269
7. Wolfsdorf J; Craig ME, Allgrove J. et al. Hyperglycemic crisis in pediatric patients with diabetes : a consensus statement from the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes. *Pediatric Diabetes* 2014.
8. Hsia DS, Tarai SG, Alimi A et al. Fluid management in pediatric patients with DKA and rates of suspected cerebral edema. *Pediatric Diabetes* 2015;16:338-344
9. Shankar V, Haque A, Churchwell K B . Insulin glargine supplementation during early management phase in diabetic ketoacidosis in children. *Intensive Care Med* 2007 :33 : 1173-1178
10. Doshi P, Potter AJ, De Los Santos D. Prospective randomised trial of insuline glargine in acute management of diabetic ketoacidosis in the emergency department. A pilot study. *Academic emergency medicine* 2015; 22,6: 658-662
11. Glaser Ns, Ghetti S, Casper TCh. Pediatric diabetic ketoacidosis , fluid therapy and cerebral injury: the design of a factorial randomized controlled trial. *Pediatr Diabetes* 2013;14(6): 435-446

