



Keywords:
type 1 diabetes –
diabetic children –
diabetic ketoacidosis

DIABETISCHE KETOACIDOSE: DIAGNOSE, BEHANDELING, PREVENTIE

Sylvie Tenoutasse, Thierry Mouraux, Harry Dorchy

Clinique de Diabétologie, UKZKF, ULB, Brussel

Diabetische ketoacidose is het gevolg van insulinetekort en is een vaak voorkomende metabole urgentie. In bijna 50% van de gevallen in Europa is een diabetische ketoacidose het eerste teken van diabetes, maar ze kan ook het gevolg zijn van een ernstige ontregeling bij een patiënt met een bekende diabetes door onderdosering of stopzetting van insuline. In populatiestudies bedraagt de mortaliteit bij kinderen 0,15 tot 0,3%. 60 tot 90% van de mortaliteit is toe te schrijven aan hersenoedeem. Er worden drie stadia beschreven: ketose, ketoacidose en ketoacidotisch coma. Dit artikel vat de pathofysiologie samen, beschrijft de klinische en laboratoriumtekens, schetst een therapeutisch algoritme voor de behandeling van ketoacidose en de complicaties ervan en bespreekt de preventie.

Definitie en pathofysiologie (1, 2)

Diabetische ketoacidose (DKA) is het gevolg van een partieel of totaal insulinetekort in combinatie met een toename van de contraregulerende hormonen (catecholamines, glucagon, cortisol en groeihormoon).

Het volledige insulinetekort kan de eerste presentatie van de diabetes zijn, maar kan ook optreden bij een bekende diabetespatiënt die al dan niet vrijwillig te weinig insuline gebruikt, bijvoorbeeld bij stress (infectie, trauma, maag-darmstoornissen) of (al dan niet toevallig) een vergeten insuline-injectie. Vrijwillig overgeslagen insuline-injecties komen vaker voor bij gebruik van meerdere injecties per dag en bij gebruik van een insulinepomp. Bij een defect van de insulinepomp kan snel DKA optreden.

Het gevolg van een combinatie van lage insulinemie en hoge concentraties van contraregulerende hormonen is een versneld

katabolisme met verhoogde glucoseproductie in de lever en de nieren, een daling van het perifere glucoseverbruik (insulineresistentie). Dat leidt tot hyperglykemie, hyperosmolariteit, een verhoogde lipolyse en ketogenese. Als er geen insuline, vocht en elektrolyten

merkt door een glykemie > 800mg/dl, een plasmaosmolariteit > 350mOsmol/l, een pH > 7,30 en weinig of geen ketonurie (1). Een hyperosmolair coma treedt vooral op bij volwassenen die al lang polyurie en polydipsie vertonen. Bij kinderen komt een hyperosmolair coma zelden voor. Hyperosmolaire hyperglykemie kan het eerste teken zijn van type 2-diabetes, maar ook van type 1-diabetes. Wij hebben een patiënt met type 1-diabetes gezien met een glykemie van 2.040mg/dl aanvankelijk zonder ketonurie (3). De ketonurie wordt positief, zodra de diuresis stijgt. Onlangs hebben we een kind van 2 jaar en 3 maanden gezien met een glykemie van 2.173mg/dl, maar een β -OH-boterzuur van 5,8mmol/l.

Diabetische ketoacidose (DKA) is het gevolg van een partieel of totaal insulinetekort in combinatie met een toename van de contraregulerende hormonen (catecholamines, glucagon, cortisol en groeihormoon).

worden toegediend, kan de afloop fataal zijn door metabole acidose en uitdroging (1).

3 opeenvolgende stadia (2):

1. ketose (aanwezigheid van ketonlichamen in bloed en urine);
2. ketoacidose: ketose met daardoor een daling van de pH tot minder dan 7,30 of een bicarbonaat < 15mmol/l;
3. ketoacidotisch coma: ketoacidose met bewustzijnsstoornissen.

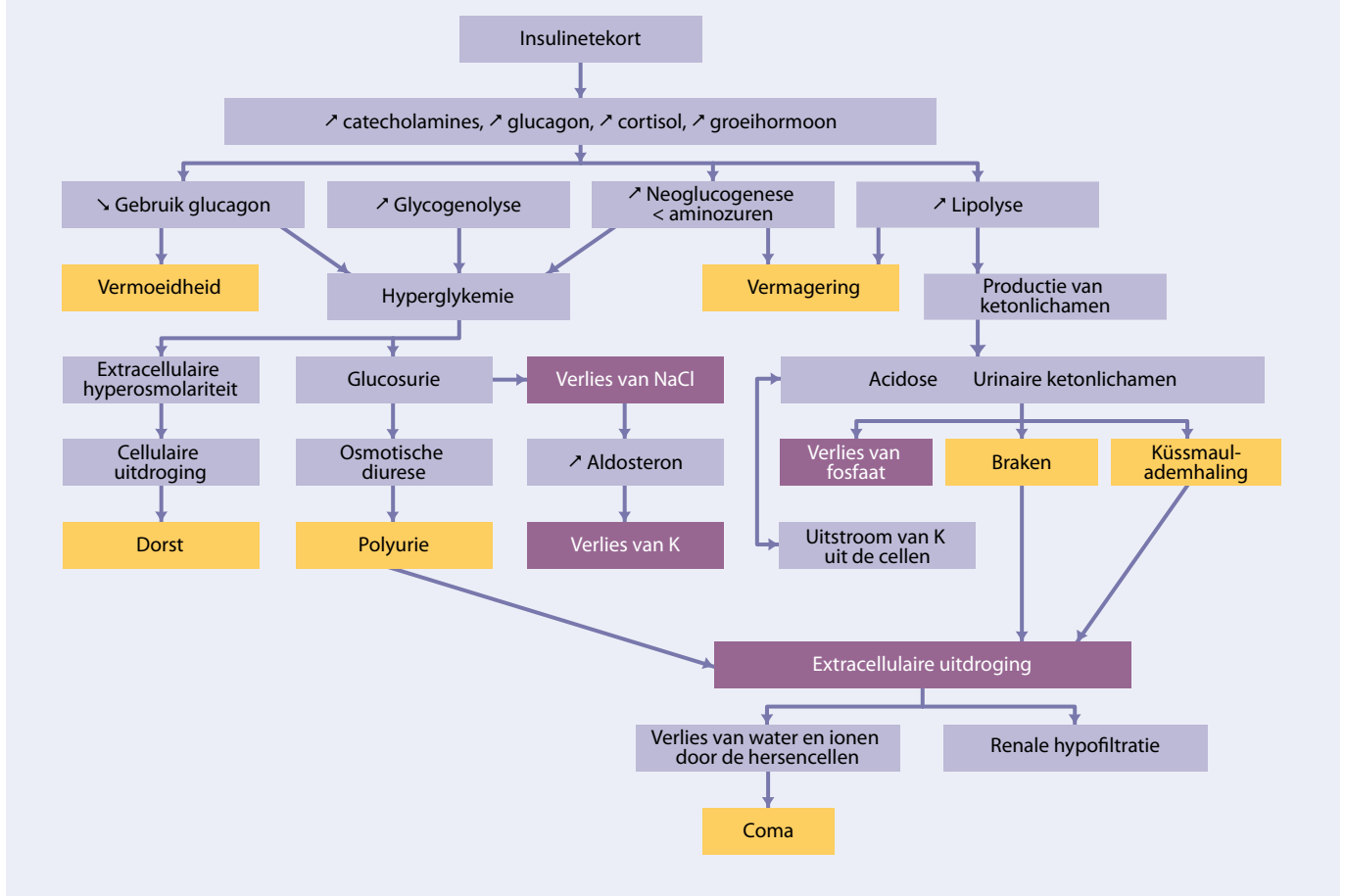
Een hyperosmolair coma wordt geken-

De pathofysiologie van DKA wordt samengevat in **figuur 1**. **Tabel 1** beschrijft het water- en elektrolytenverlies.

Frequentie

Er zijn grote geografische verschillen in de frequentie van DKA in het begin van de diabetes. De frequentie van DKA vertoont een negatieve correlatie met de regionale incidentie van diabetes en ligt in Europa en Noord-Amerika tussen 15 en 70% (1). DKA

Figuur 1: Pathofysiologie van ketoacidose. Klinische tekenen in het geel, vocht- en elektrolytenstoornissen in het paars



bij de diagnose van diabetes komt vaker voor bij kinderen jonger dan 5 jaar omdat de β -cellen sneller worden vernietigd (4).

In de VS wordt steeds meer type 2-diabetes beschreven: de helft van de kinderen van 10 tot 21 jaar met diabetes vertoont type 2-diabetes. In 30 tot 40% van de gevallen is er ketoacidose bij het begin van de diabetes (5).

Het risico op DKA bij patiënten met een bekende diabetes is 1 tot 10% per jaar per patiënt. Risicofactoren zijn infecties (waardoor de insulinebehoefte toeneemt), behande-

ling met corticoïden, de adolescentie met weigering van behandeling en voedingsadviezen, psychiatrische stoornissen, overslaan van insuline, een defect van de insulinepomp en follow-up door een incompetent medisch team (6). **Tabel 2** vat die oorzaken samen.

Klinische en laboratoriumdiagnose

Tabel 3 toont de klinische elementen (in volgorde van ernst) waarnaar moet worden gezocht bij de anamnese.

De diagnose is gemakkelijk te stellen. Soms moet de differentiële diagnose worden gesteld met een pseudochirurgisch abdomen (2).

Uitdroging > 10% kan leiden tot een zwakke of onvoelbare pols, hypotensie en oligurie.

De diagnose kan in enkele seconden worden gesteld met hoogstens 4 teststrookjes: 1) om de glykemie te meten met een glucometer; 2) om het β -OH-boterzuurgehalte in het bloed te meten ($N < 0,5\text{mmol/l}$; meting van β -OH-boterzuur op capillair bloed is gevoeliger dan semikwantitatieve meting

Tabel 1: Gemiddeld verlies (spreiding) van vocht en elektrolyten per kg bij DKA.

- Water: 70ml (30-100)
- Na: 6mmol (5-13)
- K: 5mmol (3-6)
- Cl: 4mmol (3-9)
- Fosfaat: (0,25-2,5)mmol

Tabel 2: Belangrijkste oorzaken van DKA bij patiënten met een bekende diabetes.

- Al dan niet vrijwillig overgeslagen insuline (vaak met een basaal-prandiaal schema en bij gebruik van een insulinepomp).
- Gebrekkige werking van een insulinepomp. Bij patiënten die met een pomp worden behandeld, zou vaak de plasmaconcentratie van β -OH-boterzuur moeten worden bepaald.
- Wens om te vermageren, vooral bij vrouwelijke adolescenten, door minder insuline toe te dienen.
- Infectie, gastro-enteritis zonder aanpassing van de insulinedoses.
- Weigering om diabetes te aanvaarden.
- Psychische of psychiatrische problemen.
- Geen vorming om de diabetes zelf te beheren

van de urinaire ketonlichamen en correleert goed met de ernst van de acidose: die concentratie weerspiegelt zeer goed de metabole toestand van de patiënt en de verbetering onder behandeling (7); 3) om de glucosurie te meten; 4) om aceton en acetoacetaat in de urine op te sporen.

Tabel 4 toont de andere laboratoriumonderzoeken die meteen moeten worden uitgevoerd.

Kinderen en adolescenten met diabetische ketoacidose moeten in ervaren centra worden behandeld (1).

Eerste maatregelen (1, 2)

Naast de bovenvermelde laboratoriumonderzoeken moet de patiënt worden gewogen en gemeten om zijn lichaamsovervultheid te berekenen. De vullings- en bewustzijnstoestand wordt geraamd, de bloeddruk wordt gemeten, in geval van iv-behandeling worden twee katheters geplaatst (voor infuus en latere bloedafnamen en voor toediening van insuline met een pomp) en er wordt

Tabel 3: Klinische tekenen van DKA.

- Polyurie, polydipsie
- Uitdroging, vermagering
- Vermoeidheid
- Acetongeur van de adem (geur van renetaffel)
- Buikpijn, nausea en/of braken
- Diepe ademhaling (küssmaul-ademhaling) indien pH < 7,1
- Progressieve beneveling en bewustzijnsverlies

Tabel 4: Laboratoriumonderzoeken.

- pH, bloedgassen
- Ionogram, [fosfaat], [calcium]
- Ureum, creatinine
- Hematocriet
- Geglycosyleerde hemoglobine (HbA1c)
- [Insulinespiegel (voor behandeling); C-peptide (na behandeling)]
- [Belgisch Diabetesregister voor genotype HLA-DQ en antistoffen tegen de bètacellen van de pancreaseilandjes]

[niet absoluut noodzakelijk]

NB: een stijging van het ureum en de lipiden kan een teken zijn van verhoogd katabolisme; een stijging van het totale eiwitgehalte, het hematocriet en de leukocyten kan wijzen op uitdroging (2).

een hartmonitor aangelegd om de T-toppen te volgen (kunnen wijzen op hyper- of hypokaliëmie). In geval van coma moet een maagsonde worden geplaatst om de maag te ledigen. De blaas wordt enkel gekatheteriseerd als het comateuze kind niet watert.

Behandeling

De behandeling is bedoeld om de katabole processen te blokkeren die verantwoordelijk zijn voor de DKA. *Insuline* is essentieel om de glykemie te normaliseren en om de lipolyse en de ketogenese stop te zetten.

Bij een bewezen ketoacidose kunnen **drie behandelingsstrategieën** worden overwogen (**Figuur 2**).

Opstart van de behandeling

1) Het kind stelt het klinisch goed en kan drinken

Als de ketoacidose het eerste teken van diabetes is, wordt insuline subcutaan toegediend. **Het schema** (2 injecties per dag van een mengsel van insulines in een spuit; 2 injecties van een standaardinsulinemengsel met een insulinepomp; basaal-prandiaal schema met multipole injecties; insulinepomp) **hangt af van de ervaring en de filosofie van het team van kinderdiabetologie**. Het HbA1c dat werd verkregen in populaties

De slechtste resultaten worden behaald bij gebruik van een standaardinsulinemengsel (8). Voor de leeftijd van 18 jaar geven we de voorkeur aan een behandeling met 2 injecties van een insulinemengsel in een spuit. Onze resultaten werden gepubliceerd (9, 10). De praktische aspecten van de insuline-therapie en de voeding werden elders beschreven (11-14). We starten een insuline-therapie met 2 injecties met een totale dosis van 0,7 tot 0,9 eenheden/kg/dag. Gewoonlijk verdelen we die dosis als volgt: 2/3 's morgens en 1/3 's avonds. Bij elke injectie geven we een mengsel van een (ultra)snelwerkende insuline en een insuline met een intermediaire werkingsduur in een verhouding van 1/3–2/3. Vervolgens worden de doses aangepast volgens de regels die we hebben gepubliceerd.

Als het gaat om een reeds behandelde diabetes, geven we supplementen van ultrasnelwerkende insulineanalogen (Novorapid®, Humalog® of Apidra®) van ≤ 1/10 van de totale dagdosis van insuline. Die supplementen worden om de 3 uur herhaald tot de glykemie lager is dan 250mg/dl.

We zorgen voor een goede vullingstoestand en controleren de glykemie, de pH en het ionogram om de 2 uur tot de resultaten normaal zijn.

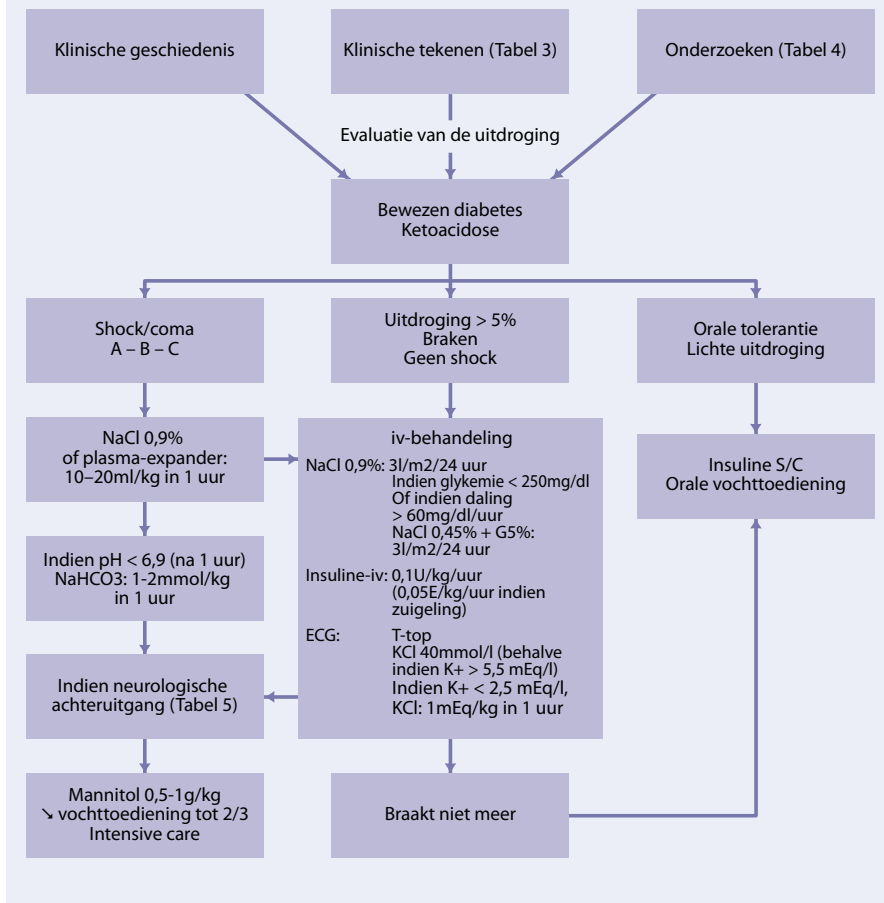
DKA bij de diagnose van diabetes komt vaker voor bij kinderen jonger dan 5 jaar omdat de β-cellen sneller worden vernietigd.

van niet-geselecteerde kinderen en adolescenten met diabetes werd internationaal vergeleken (studies uitgevoerd in 1995, 1998 en 2005 door de *Hvidoere Study Group on Childhood Diabetes*). Daaruit blijkt dat het beste HbA1c-gehalte wordt verkregen met 2 injecties van een insulinemengsel in een spuit, gevolgd door het basaal-prandiaal schema en een insulinepomp.

2) Het kind is in shock

Het spreekt voor zich dat meteen reanimatiemaatregelen moeten worden gestart als de patiënt in shock is (zwakke perifere pols, coma) (*Airway-Breath-Circulation* of beademing-intubatie-toediening van 100% zuurstof). We geven fysiologische zoutoplossing (NaCl 0,9%) of een plasma-expander in een dosis van 10

Figuur 2: Algoritme voor de behandeling van ketoacidose.



De glykemie wordt om het uur gemeten, het ionogram en de pH om de 2 uur.

Na de opstart van de behandeling zijn er 3 mogelijkheden (1).

1) De glykemie daalt onder 250mg/dl of daalt te snel (> 60mg/dl/uur)

Het infuus wordt veranderd: glucose 5% en NaCl 0,45% nog steeds 3l/m²/24 uur. De hoeveelheid Na wordt aangepast volgens het ionogram. Zodra de klinische toestand verbetert en de gastro-intestinale tolerantie goed is, wordt insuline subcutaan toegediend (zie hoger). De iv-insulinepomp wordt stopgezet 60 minuten na de eerste insuline-injectie.

2) Als de DKA niet verbetert

De vochttoevoer en de insulinedoses moeten opnieuw worden geëvalueerd en moet worden gedacht aan een andere oorzaak van acidose of een geassocieerde infectie.

3) In geval van neurologische verslechtering

Er is risico op hersenoedeem (indien geen hypoglykemie). Alarmtekenen zijn hoofd-

tot 20ml/kg in 15 tot 30 minuten, indien nodig te herhalen tot de bloeddruk normaal wordt (1, 2).

3) Intraveneuze behandeling van DKA

Zodra de hemodynamische toestand weer normaal is, geven we 3l vocht/m²/24 uur (2). We beginnen met een fysiologische zoutoplossing. Na meting van het kaliumgehalte geven we kalium (KCl) in een dosering van 40mmol/l vloeistof. Er mogen geen spitse (hyperkaliëmie) of platte (hypokaliëmie) T-toppen op het ecg zijn.

Een uur na het begin van de vochttoediening wordt een continu insuline-infuus gegeven met een pomp met een initiële snelheid van 0,1E/kg/uur of 0,05E/kg/uur bij zuigelingen (1).

Bij vochttoediening gedurende meer dan 24 uur zonder orale voeding kan een

significante hypofosfatemie optreden. Toediening van fosfaten kan hypokaliëmie veroorzaken.

Hersenoedeem is verantwoordelijk voor 60 tot 90% van de mortaliteit bij diabetische ketoacidose. Andere doodsoorzaken zijn: hypo- en hyperkaliëmie, ernstige hypofosfatemie, hypoglykemie, andere neurologische complicaties, septikemie, acute nierinsufficiëntie enz.

Infusie van bicarbonaat kan paradoxaal acidose van de hersenen en hypokaliëmie veroorzaken. **Bicarbonaat is enkel geïndiceerd bij patiënten met een zeer ernstige acidose (pH < 6,9) gezien het risico op daling van de contractiliteit van het hart, en bij patiënten met een gevaarlijke hyperkaliëmie. Bicarbonaat wordt dan toegediend in een dosering van 1 tot 2mmol/kg in 60 minuten.**

pijn, daling van de hartfrequentie, prikkelbaarheid, daling van het bewustzijn, incontinentie, specifiekere neurologische tekenen enz. (Tabel 5).

De incidentie van hersenoedeem bedraagt 0,5 tot 0,9% en de mortaliteit 20% (1). Hersenoedeem is verantwoordelijk voor 60 tot 90% van de mortaliteit bij diabetische ketoacidose. Andere doodsoorzaken zijn:

Tabel 5: Tekenen die wijzen op hersenoedeem.

- Hoofdpijn, tragere hartfrequentie
- Verandering van de neurologische toestand: bijvoorbeeld prikkelbaarheid, daling van het bewustzijn, incontinentie
- Specifieke neurologische tekenen, bijvoorbeeld paralyse van schedelzenuwen
- Stijging van de bloeddruk
- Daling van de O₂-saturatie

hypo- en hyperkaliëmie, ernstige hypofosfatemie, hypoglykemie, andere neurologische complicaties (diffuse intravasale stolling, trombose), septikemie, acute nierinsufficiëntie enz.

Demografische risicofactoren zijn jonge leeftijd, eerste presentatie van de diabetes en lang bestaande symptomen. De oorzaken van hersenoedeem zijn: zeer ernstige

DKA blijft een acute complicatie en de belangrijkste oorzaak van ziekenhuisopname en morbiditeit bij type 1-diabetes. Het beleid bij hyperglykemie met ketose is een belangrijk hoofdstuk bij de educatie van nieuwe diabetespatiënten.

acidose, onoordeelkundig gebruik van bicarbonaat, toediening van te veel vocht en te veel insuline de eerste uren (1).

De behandeling bestaat uit een verlaging van de hoeveelheid vocht met een derde en injectie van mannitol 0,5 tot 1g/kg in 20 minuten. Indien er geen respons is, kan een hypertone (3%) zoutoplossing worden toegediend in een dosis van 5 tot 10ml/kg in 30 minuten. Na stabilisering wordt een CT-scan van de hersenen uitgevoerd om een trombose of een bloeding op te sporen (1).

Preventie

DKA blijft een belangrijke oorzaak van morbiditeit en ziekenhuisopname. Artsen moeten dus verder worden opgeleid om de

diagnose van diabetes zo snel mogelijk te stellen, vooral omdat **de incidentie van type 1-diabetes in de leeftijdsgroep van 0-15 jaar stijgt volgens de laagste gegevens van het Belgische Diabetesregister: 15,8/100.000/jaar tegen 10,9/100.000/jaar in het begin van de jaren negentig. De incidentie is dus met bijna 50% gestegen in een vijftiental jaar, vooral bij jongens jonger dan 10 jaar (15).**

Hoewel veel vooruitgang werd geboekt bij de behandeling van diabetespatiënten, blijft DKA een acute complicatie en de belangrijkste oorzaak van ziekenhuisopname en morbiditeit bij type 1-diabetes. De gerapporteerde gevallen zijn meestal te wijten aan therapeutische fouten (2). Het beleid bij hyperglykemie met ketose is

een belangrijk hoofdstuk bij de educatie van nieuwe diabetespatiënten. Dat onderstreept het belang van een follow-up door een ervaren multidisciplinair team. In België zijn 13 centra voor kinderdiabetologie erkend door het Riziv: 8 in Vlaanderen en 5 in het Franstalige landsgedeelte. Respectievelijk 53 en 47% van de kinderen met diabetes die zijn opgenomen in de conventie, zijn in die 13 centra geregistreerd. Dat betekent dat 800 van de in België geregistreerde 2.660 kinderen met diabetes nog worden gevolgd in centra voor volwassenen.

Buiten DKA als eerste presentatie van diabetes zouden alle gevallen van ketoacidose bij kinderen en adolescenten met een bekend diabetes kunnen worden voorkomen.

Referenties

1. Wolfsdorf J, Craig ME, Daneman D et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006-2007. Diabetic ketoacidosis. *Pediatr Diabetes* 2007;8:28-42.
2. Robert JJ. Acidocétose diabétique. In *Diabétologie pédiatrique*. Czernichow P, Dorchy H, eds. Doin, Paris, 1989:139-52.
3. Dorchy H, Pardou A, Weemaes I, Loeb H. Coma hyperosmolaire sans cétonurie initiale: évolution favorable. *Pédiatrie* 1975;30:19-27.
4. Dorchy H, Gorus F, Vandewalle C et al. Manifestations inaugurales du diabète de type 1 chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte de moins de 40 ans. *Ann Pédiatr (Paris)* 1998;45:543-8.
5. Alberti G, Zimmet P, Shaw J et al. Type 2 diabetes in the young: the evolving epidemic. The international diabetes federation consensus workshop. *Diabetes Care* 2004;27:1798-811.
6. Rewers A, Chase HP, Mackenzie T et al. Predictors of acute complications in children with type 1 diabetes. *JAMA* 2002;287:2511-8.
7. Turan S, Omar A, Bereket A. Comparison of capillary blood ketone measurement by electrochemical method and urinary ketone in treatment of diabetic ketosis and ketoacidosis in children. *Acta Diabetol* 2008; in press.
8. de Beaufort CE, Swift PGF, Skinner CT et al for the Hvidoere Study Group on Childhood Diabetes. Continuing stability of center differences in pediatric diabetes care: do advances in diabetes treatment improve outcome? *Diabetes Care* 2007;30:2245-50.
9. Dorchy H. Quel contrôle glycémique peut être obtenu chez des jeunes diabétiques sans sécrétion résiduelle d'insuline endogène? Quelle est la fréquence des hypoglycémies sévères et des complications subcliniques? *Arch Pédiatr* 1994;1:970-81.
10. Dorchy H, Roggemans MP, Willems D. Glycated hemoglobin and related factors in diabetic children and adolescents under 18 years of age: a Belgian experience. *Diabetes Care* 1997;20:2-6.
11. Dorchy H. Insulin regimens and insulin adjustments in diabetic children, adolescents and young adults: personal experience. *Diabetes Metab* 2000;26:500-7.
12. Dorchy H. La prise en charge des enfants et adolescents diabétiques: expérience personnelle. *Rev Med Brux* 2005;26:S246-54.
13. Dorchy H. Utilisation rationnelle des nouveaux analogues de l'insuline dans le traitement du diabète de type 1. *Arch Pédiatr* 2006;13:1275-86.
14. Dorchy H. Dietary management for children and adolescents with diabetes mellitus: personal experience and recommendations. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003;16:131-48.
15. Weets I, Rooman R, Coeckelberghs M et al. The age at diagnosis of type 1 diabetes continues to decrease in Belgian boys but not in girls: a 15-year survey. *Diabetes Metab Res Rev* 2007;23:637-43.