



**RICHTLIJN
VOOR DE BEHANDELING VAN
ACUTE ONTREGELING VAN
DIABETES MELLITUS**

DIABETISCHE KETO-ACIDOSE

EN

**HYPEROSMOLAIR HYPERGLYCEMISCH
NON-KETOTISCH SYNDROOM**

**INHOUDSOPGAVE**

SAMENSTELLING WERKGROEP	2
WERKWIJZE	2
SAMENVATTING MET AANBEVELINGEN.....	3
INLEIDING	5
DEFINITIE EN KENMERKEN	5
PATHOFYSIOLOGIE.....	6
OORZAKEN VAN DKA EN HHS.....	8
REFERENTIES	8
DIAGNOSTIEK.....	9
ANAMNESE EN LICHAMELIJK ONDERZOEK BIJ DKA	9
ANAMNESE EN LICHAMELIJK ONDERZOEK BIJ HHS	9
LABORATORIUMONDERZOEK	10
AANVULLEND ONDERZOEK.....	12
DIFFERENTIAAL DIAGNOSE	12
REFERENTIES	12
BEHANDELING	13
INTRAVENEUZE VOCHTTOEDIENING + REFERENTIES.....	13
KALIUMSUPPLETIE + REFERENTIES	14
INSULINE + REFERENTIES	15
BICARBONAAT + REFERENTIES.....	16
FOSFAAT + REFERENTIES.....	17
COMPLICATIES.....	18
HYPOTENSIE.....	18
HERSENOEDEEM	18
RHABDOMYOLYSE	18
THROMBOEMBOLISCHE COMPLICATIES, THROMBOSEPROFYLAXE.....	18
OVERIGE.....	19
REFERENTIES	19
CONTROLE TIJDENS BEHANDELING	20
PLAATS.....	20
SPECIALE MAATREGELEN	20
CONTROLE KLINISCHE TOESTAND.....	20
BEHANDELPROBLEMEN	21
STAGNATIE IN HERSTEL ACIDOSE.....	21
HYPERCHLOREMISCHE ACIDOSE	21
HYPERNATRIËMIE	22
OVERGANG NAAR DE NORMALE SITUATIE.....	23
CONTROLELIJST PATIËNTGEGEVENS.....	24
ADDENDUM: INDELING VAN DE LITERATUUR NAAR BEWIJSKRACHT	25

SAMENSTELLING WERKGROEP

Prof. Dr. J.A. Lutterman, internist, voorzitter, UMC St. Radboud Nijmegen

Mw. Dr. L.D. Elving, internist, UMC St. Radboud Nijmegen

Dr. T.W. van Haften, internist, UMC Utrecht

Dr. L. Verschoor, internist, Ziekenhuis Rijnstate Arnhem

Mw. Drs. A.T.M. Jorna, internist, coördinator namens de Commissie Richtlijnontwikkeling NIV

Geraadpleegde deskundige namens de Nederlandse Vereniging voor Intensive Care: Dr. T. Veneman, internist-intensivist Twenteborg Ziekenhuis, Almelo

WERKWIJZE

De Richtlijn Acute Ontregeling van Diabetes Mellitus is bedoeld als leidraad voor de behandeling van patiënten die met een diabetische keto-acidose of een hyperosmolaire hyperglycemische ontregeling worden opgenomen.

De richtlijn is ontwikkeld door internisten. De Nederlandse Vereniging voor Intensive Care is tijdens de ontwikkeling van de richtlijn geconsulteerd.

De werkgroep heeft 8 maal vergaderd. Met behulp van Medline is alle literatuur na 1980 verzameld met als trefwoorden: diabetische ketoacidose, hyperosmolair hyperglycemisch nonketotisch syndroom. Soms is ook nog oudere literatuur gebruikt.

Discussiepunten waren met name: -Toediening van bicarbonaat. -Suppletie van fosfaat. -Hoeveelheid en samenstelling van toe te dienen vocht. -Trombose profylaxe. Naar aanleiding van deze discussiepunten zijn literatuurschetsen met specifieke vraagstelling gedaan.

De literatuur werd beoordeeld naar bewijskracht volgens de indeling van het CBO, zie bijlage.

In januari 2001 zijn in Diabetes Care richtlijnen van de American Diabetes Association gepubliceerd over "Hyperglycemic crises in patients with diabetes mellitus". Onze werkgroep heeft gemeend zich in algemene zin bij deze richtlijnen te kunnen aansluiten.

De geldigheid van de richtlijn vervalt 5 jaar na datum van aanneming of eerder indien voor die termijn herziening van de richtlijn plaatsvindt.

SAMENVATTING MET AANBEVELINGEN

BEHANDELPROTOCOL VOOR DKA

Criteria: plasma glucose > 14 mmol/l, arteriële pH < 7.25, bicarbonaat < 15 mmol/l, ketonemie verhoogd.

De behandeling kan vereenvoudigd worden bij minder ernstige vormen van ontregeling.

1. Intraveneuze vochttoediening

- Start na de diagnose met NaCl 0,9 %, 1000 ml per uur
- Bij hypovolemische shock: NaCl 0,9 % 1000 ml per uur en/of plasma-vervangmiddel
- Bij tekenen van dehydratie zonder shock:
 - gecorrigeerd plasma-Na > 142 mmol/l: NaCl 0,45 of 0,6 %, 4-14 ml/kg/uur (afhankelijk van mate van dehydratie)
 - gecorrigeerd plasma-Na < 142 mmol/l: NaCl 0,9 %, 4-14 ml/kg/uur (afhankelijk van mate van dehydratie)
- Bij plasma glucosegehalte < 14 mmol/l: NaCl vervangen door glucose 5% met dezelfde infusiesnelheid. De insulinetoediening aanpassen om het plasmagluucose te handhaven tussen 12 en 15 mmol/l

2. Insulinetoediening

- Geef 0,15 E/kg als intraveneuze bolus
- Vervolg met continue intraveneuze toediening: 0,1 E/kg/uur
- Bij onvoldoende daling van het plasmagluucose (< 3 mmol/uur): verdubbel de dosis
- Bij glucosegehalte < 14 mmol/l: zie onder 1.

3. Kaliumsuppletie

- Bij aanvangskalium < 3,3 mmol/l: insulinetoediening uitstellen, geef 40 mmol K⁺ per uur (kaliumchloride), totdat het plasmakalium > 3,5 mmol/l is.
- Bij plasmakalium > 5.5 mmol/l: geen kaliumsuppletie
- Bij plasmakalium tussen 3,5 en 5,5 mmol/l: voeg 20-30 mmol K⁺ (kaliumchloride, zonodig kaliumfosfaat) toe aan iedere liter infusievloeistof en handhaaf het plasmakalium tussen 4 en 5 mmol/l.

4. Bicarbonaat

- Bij pH < 7.0: geef 300-500 ml (= 50- 80 mmol) NaHCO₃ 1,4 % als zij-infuus, 200 ml per uur
- (Alternatief: voeg 50-100 ml (= 50-100 mmol) NaHCO₃ 8,4 % toe aan 1000 ml NaCl 0,45 %, infuussnelheid: zie onder 1)

BEHANDELPROTOCOL VOOR HHS

Criteria: plasmagluucose > 30 mmol/l, arteriële pH > 7.30, bicarbonaat > 15 mmol/l, effectieve serum osmolariteit > 320 mOsm/kg H₂O, geen ketonemie of ketonurie van betekenis.

1. Intraveneuze vochttoediening

- Start na de diagnose met NaCl 0,9 %, 1000 ml per uur
- Bij hypovolemische shock: NaCl 0,9 % 1000 ml per uur en/of plasma-vervangmiddel
- Bij tekenen van dehydratie zonder shock:
 - gecorrigeerd plasma-Na > 142 mmol/l: NaCl 0,45 of 0,6 %, 4-14 ml/kg/uur (afhankelijk van mate of herstel van dehydratie)
 - gecorrigeerd plasma-Na < 142 mmol/l: NaCl 0,9 %, 4-14 ml/kg/uur
- Bij plasma glucosegehalte < 14 mmol/l: NaCl vervangen door glucose 5% met dezelfde infusiesnelheid. De insulinetoediening aanpassen om het plasmagluucose te handhaven tussen 12 en 15 mmol/l.

2. Insulinetoediening

- Geef 0,15 E/kg als intraveneuze bolus
- Vervolg met continue intraveneuze toediening: 0,1 E/kg/uur
- Bij onvoldoende daling van het plasma glucose (< 3 mmol/uur): verdubbel de dosis
- Bij glucosegehalte < 14 mmol/l: zie onder 1.

3. Kaliumsuppletie

- Bij aanvangskalium < 3,3 mmol/l: insulinetoediening uitstellen, geef 40 mmol K per uur (kaliumchloride), totdat het plasma kalium > 3,5 mmol/l is.
- Bij kalium > 5.5 mmol/l: geen kaliumsuppletie
- Bij kalium tussen 3,5 en 5,5 mmol/l: voeg 20-30 mmol K (kaliumchloride, zonodig kaliumfosfaat) toe aan iedere liter infusievloeistof en handhaaf het plasma kalium tussen 4 en 5 mmol/l.

INLEIDING

De meest ernstige vormen van ontregelde diabetes mellitus zijn de diabetische ketoacidose (DKA) en het hyperosmolaire hyperglycemische non-ketotische syndroom (HHS). Hoewel DKA vooral voorkomt bij type 1 diabetes en het HHS bij type 2 diabetes hebben beide complicaties als klinisch probleem veel overeenkomsten. Insulinedeficiëntie, absoluut of relatief, staat bij beide centraal in de pathogenese. Ook de klinische aanpak en controle verschillen niet. Beide kunnen beschouwd worden als 2 uiterste vormen van ontregelde diabetes.

Hoewel de frequentie van deze acute complicaties in Nederland niet goed bekend is en waarschijnlijk door verbeterde diagnostiek en patiënteneducatie de laatste decennia is afgenomen, is de prevalentie geen zeldzaamheid. Geschat wordt, dat in een middelgroot ziekenhuis in Nederland 5-10 keer per jaar een DKA voorkomt. Het HHS komt waarschijnlijk minder vaak voor. De mortaliteit van DKA wordt opgegeven als 2-4 % voor jong-volwassenen. Deze neemt toe bij hogere leeftijd en bij aanwezigheid van bijkomende ziekten. De mortaliteit van het HHS hangt sterk samen met de leeftijd (10% bij patiënten < 75 jaar, 19 % bij 75-84 jaar) en met de plasma-osmolariteit (7% bij osm. < 350 mOsm, 37% bij osm. > 400 mOsm.)

DEFINITIE EN KENMERKEN

DKA is een toestand waarbij het interne milieu verstoord is door hyperglycemie en door toenemende ketonenvorming, op basis van een absoluut insulinetekort. Hyperglycemie, acidose en ketose zijn dan ook de belangrijkste kenmerken van DKA.

De ernst van DKA wordt vooral bepaald door de mate van acidose. Van een ernstige DKA wordt gesproken bij een pH < 7.20. Deze pH grens is gekozen omdat bij een lagere waarde de schadelijke effecten van acidose meer uitgesproken worden b.v. met betrekking tot hartfunctiestoornissen, microcirculatiestoornissen, metabole effecten (insulineresistentie) en bewustzijnsstoornissen. Een pH < 7.00 kan als zeer ernstig worden beschouwd.

Kenmerk van het HHS is het samengaan van ernstige hyperglycemie met dehydratie in afwezigheid van noemenswaardige ketonenproductie.¹

De ernst van het HHS wordt bepaald door de mate van hyperglycemie, maar beter is het om de ernst te relateren aan de plasma-osmolariteit. Deze is gecorreleerd aan de mate van bewustzijnsstoornis. Bij een ernstig HHS is het plasmaglucozegehalte > 30 mmol/l en de plasma-osmolariteit > 320 mOsm.

¹ Andere namen voor het HHS: hyperglycemisch hyperosmolair coma, hyperosmolaire hyperglycemie, hyperosmolaire nonketotische toestand.

Overigens is er niet zelden sprake van overlap tussen beide syndromen: DKA gaat meestal gepaard met een zekere mate van hyperosmolariteit en het HHS kan gepaard gaan met verhoogde ketonenproductie.

PATHOFYSIOLOGIE

Een DKA kan zich binnen enkele uren tot dagen ontwikkelen door een combinatie van (vrijwel) absolute insulinedeficiëntie en verhoogde secretie van contraregulerende, z.g. stress hormonen als glucagon, catecholaminen, cortisol en groeihormoon. Hierdoor ontstaat een onvermogen tot glucose-utilisatie en tot vet- en eiwitopbouw met daarnaast een sterk gestimuleerde endogene glucoseproductie, lipolyse en proteolyse.

Vooraf door de hyperglucagonemie (door insulinetekort) en het verhoogde aanbod van aminozuren (door proteolyse) en van andere precursors wordt de gluconeogenese, die vnl. in de lever plaatsvindt, sterk bevorderd. Hierdoor kan de glucoseconcentratie in het plasma in de loop van enkele uren sterk stijgen (> 15 - 20 mmol/l). Zolang de nierfunctie nog normaal is kan door de glucosurie een nog grotere glucosetijging in het plasma worden voorkomen. Glucosurie gaat echter gepaard met verlies aan water (en electrolyten), waardoor hypovolemie, dehydratie en verminderde nierfunctie kunnen ontstaan. Een verdere stijging in het plasma glucosegehalte kan hiervan het gevolg zijn.

De door de insulinedeficiëntie veroorzaakte ontremming van de lipolyse leidt tot een sterke stijging in de plasmaconcentratie van vrije vetzuren (FFA). Verhoogde sympathicusactiviteit en verhoogde secretie van catecholaminen stimuleren de lipolyse eveneens. De FFA's worden in de lever niet, zoals gebruikelijk, voor een groot deel omgezet in triglyceriden, maar getransporteerd naar de mitochondriën van de levercellen. Ook de onder normale omstandigheden optredende oxydatie van FFA's is echter sterk afgenomen. Bevorderd door verhoogde concentraties van contraregulerende hormonen, leidt de overmaat aan FFA's binnen enkele uren tot de vorming van ketonen of ketonlichamen: beta-hydroxyboterzuur (B-OH-Booterzuur), acetylazijnzuur en aceton. Deze worden uitgescheiden in de urine, hetgeen bijdraagt aan verder verlies van water en electrolyten. Braken en maagretentie kunnen deze situatie aanzienlijk verergeren, evenals hyperventilatie, koorts en diarree. Zo kan binnen 24 uur een vochttekort van 4 - 6 liter ontstaan en een verhoogde plasma-osmolariteit.

Ketonen zijn sterke zuren en dus volledig gedissocieerd. De H⁺-ionen worden gebonden aan plasma bicarbonaat, Omdat de buffercapaciteit van bicarbonaat is beperkt kan uiteindelijk een metabole acidose ontstaan met de typische Kussmaulademhaling. De verhoogde concentratie van de keto-anionen is verantwoordelijk voor een vergrote aniongap.

De verhoogde plasma-osmolariteit veroorzaakt een intracellulair verlies van water en kalium. Het verlies van kalium uit de cel wordt verder bevorderd door de acidose en de intracellulaire eiwitafbraak. Daarnaast wordt door de insulinedeficiëntie de opname van kalium geremd.

Toch hoeft dit niet te leiden tot hyperkaliëmie, omdat kalium als gevolg van de osmotische diurese en ketonurie in de urine kan worden uitgescheiden. De uiteindelijke plasmaconcentratie is dus de resultante van verlies vanuit de lichaamscellen en uitscheiding door de nier.

De toegenomen urineproductie leidt niet alleen tot een verhoogde uitscheiding van natrium en kalium, maar ook van chloor, fosfaat, calcium en magnesium.

Evenals bij de DKA ligt insulinedeficiëntie ten grondslag aan het HHS. Bij het HHS wordt echter verondersteld, dat er nog een zodanige resterende insulinesecretie aanwezig is, dat de lipolyse nog wordt onderdrukt en er vrijwel geen ketogenese ontstaat. De insulinesecretie is echter onvoldoende om hyperglycemie te voorkomen. Het is niet goed bekend, of ook veranderingen in de secretie van contraregulerende hormonen hierbij een rol spelen.

De hyperglycemie veroorzaakt osmotische diurese waardoor het ontstaan van dehydratie en hypernatriëmie worden bevorderd. Beide zijn vaak ernstiger dan bij DKA. Het plasma natrium is meestal 155-165 mmol/l en het vochtverlies gemiddeld 9 liter. Een verklaring hiervoor kan zijn, dat de ontwikkeling van het HHS langer duurt. Het gaat daarbij vaak om oudere mensen, bij wie het dorstgevoel is afgenomen en de vochtinname gedurende langere tijd onvoldoende is geweest.

Gevolg is, dat er een ernstiger nierfunctiestoornis kan ontstaan en mede daardoor een ernstiger hyperglycemie dan bij DKA; glucosewaarden > 50 mmol/l zijn geen uitzondering.

Tabel 1 vat de water- en electrolytentekorten bij DKA en het HHS samen.

Tabel 1. Water- en electrolytentekort bij DKA en het HHS

	DKA	HHS
Totaal lichaamswater (liter)	6	9
Na ⁺ (mmol/kg)	7-10	5-13
Cl ⁻ (mmol/kg)	3-5	5-15
K ⁺ (mmol/kg)	3-5	4-6
Fosfaat (mmol/kg)	5-7	3-7
Mg ²⁺ (mmol/kg)	0,5-1	0,5-1
Ca ²⁺ (mmol/kg)	0,5-1	0,5-1

OORZAKEN VAN DKA EN HHS

DKA kan de eerste uiting zijn van nog niet gediagnostiseerde type 1 diabetes. In de meeste gevallen echter wordt DKA gediagnostiseerd bij patiënten met reeds bestaande diabetes. Ondanks diabeteseducatie komt het nog steeds voor, dat insuline-injecties worden weggelaten als de patiënt om welke reden dan ook niet kan eten. Meestal is er bij DKA echter sprake van een bijkomende ziekte, die tot aanzienlijke insulineresistentie heeft geleid en waarbij het niet is gelukt om de insulinedosering en de vochtbehoefte aan te passen. Vooral als de patiënt hierbij is gaan braken, kan een DKA zich snel verder ontwikkelen. Voorbeelden zijn: infecties (sinusitis, pneumonie), ontstekingsprocessen (appendicitis, acute pancreatitis) en cardiovasculaire ziekten (myocardinfarct, CVA, longembolie). Een stagnerende of ineffectieve insulinetoediening tijdens continue subcutane insulinetoediening is een andere oorzaak voor DKA. Ook kan er sprake zijn van opzettelijke manipulatie en soms kan geen duidelijke oorzaak worden aangewezen.

Het HHS kan eveneens ontstaan bij grote lichamelijke stress (infecties, cardiovasculaire gebeurtenissen), vaak gecombineerd met onvoldoende vochttoevoer. Ook het toedienen van medicijnen, die de insulineresistentie versterken (corticosteroiden) en/of de insulinesecretie remmen (diuretica) kunnen bijdragen aan het ontstaan van het HHS.

REFERENTIES

1. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, Barrett EJ, Kreisberg RA, Malone JJ, Wall BM. Management of hyperglycemic crises in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:131-153.
2. American Diabetes Association. Hyperglycemic crises in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2001;24:154-161.
3. Delaney MF, Zisman A, Kettyle WM. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar nonketotic syndrome. *Endocrinol Metabol Clin of North Am* 2000;4:683-705.
4. Fleckman AM. Diabetic ketoacidosis. *Endocrinol Metabol Clin of North Am* 1993;22:181-219.
5. Umpierrez GE, Khajavi M, Kitabchi AE. Review: diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar nonketotic syndrome. *Am J Med Sci* 1996;311:225-233.
6. Gonzalez-Campoy JM, Robertson RP. Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar nonketotic state. *Postgrad Med* 1996;99:143-152.
7. Ennis Ed, Kreisberg RA. Diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar syndrome. In: *Diabetes Mellitus*, edited by Derek LeRoith, Simeon I. Taylor and Jerold M Olefsky. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia. 1996: 276-286.
8. Westphal SA. The occurrence of diabetic ketoacidosis in non-insulin-dependent diabetes and newly diagnosed diabetic adults. *Am J Med* 1996;101:19-24.
9. Wachtel TYJ, Tetu-Mouradjian LM, Goldman DL, Ellis SE, O'Sullivan PS. Hyperosmolarity and acidosis in diabetes mellitus: a three year experience in Rhode Island. *J Gen Intern Med* 1991;6:495-502.

DIAGNOSTIEK

Anamnese en lichamelijk onderzoek bij ernstige ontregeling van diabetes mellitus zijn gericht op het vaststellen van:

1. aard en de ernst van de ontregeling, zich uitend in stoornissen in bewustzijn en ademhaling, symptomen van hyperglycemie, van dehydratie en hypovolemie en van hemodynamische instabiliteit.
2. de oorzaak: infecties, cardiovasculaire afwijkingen enz. Zie onder 1.

ANAMNESE EN LICHAMELIJK ONDERZOEK BIJ DKA

Bij de anamnese en heteroanamnese zijn de medische voorgeschiedenis en de gebeurtenissen, die aan de ontregeling zijn vooraf gegaan van groot belang.

Naast typische symptomen van hyperglycemie (dorst, polyurie, polydipsie, vermagering en moeheid) is er vaak sprake van misselijkheid en braken en van soms hevige buikpijn. Maagretentie en (hemorragische) gastritis zijn een frequent voorkomende oorzaak van het braken. Hierdoor kan in korte tijd een steeds groter wordend vochttekort ontstaan, waardoor de klinische toestand snel, vaak binnen enkele uren, verder kan ontsporen.

Bij het lichamelijk onderzoek blijkt de patiënt bijna altijd goed aanspreekbaar te zijn, al is het bewustzijn meestal wel verlaagd. Van een echt coma is vrijwel nooit sprake. De patiënt maakt een uitgeputte indruk. Opvallend is de Kussmaulademhaling (diep en snel) en de sterke acetongeur, hoewel aceton door veel mensen niet of nauwelijks kan worden geroken. Bij zeer ernstige acidose kan de Kussmaulademhaling ontbreken. De huidturgor is afgenomen en er zijn droge slijmvliezen, waardoor de spraak wordt bemoeilijkt. De bloeddruk is normaal of verlaagd, de polsfrequentie snel, passend bij hypovolemie. Het is maar zelden, dat er sprake is van hypovolemische shock. De lichaamstemperatuur is normaal of verlaagd, óók als er een infectie bestaat. Ondanks hevige buikpijn zijn er meestal geen tekenen van een “acute buik”; vaak is er alleen drukpijn. Het is belangrijk deze klachten en symptomen goed te vervolgen, omdat ondanks het ontbreken van klassieke acute buikverschijnselen toch intra-abdominale afwijkingen kunnen bestaan.

ANAMNESE EN LICHAMELIJK ONDERZOEK BIJ HET HHS

Er is veel overeenkomst met de symptomatologie van de DKA.

Anamnese: Dorst, polyurie en polydipsie staan méér op de voorgrond dan de andere symptomen, die bij DKA zijn genoemd. De symptomen bestaan vaak langer en hebben zich geleidelijker in ernst ontwikkeld.

Lichamelijk onderzoek: De ademhaling is normaal. Bewustzijnsstoornissen en tekenen van dehydratie kunnen ernstiger zijn dan bij DKA. Toch is er ook hier maar zelden sprake van hypovolemische shock. Bij de presentatie van de vaak oudere patiënt kunnen thrombo-embolische afwijkingen aanwezig zijn (CVA, hartinfarct en mesenteriaal trombose), die zowel oorzaak als gevolg van de ontregeling kunnen zijn.

LABORATORIUMONDERZOEK

Om de diagnose te kunnen stellen en om de behandeling te kunnen aanvangen dienen de volgende bepalingen zo snel mogelijk te worden verricht:

een arteriële bloedgasanalyse en plasmabepalingen van glucose, natrium, kalium, ureum, kreatinine en van ketonen.

Aanvullende laboratoriumgegevens zijn: bloedbeeld en leukocytendifferentiatie, plasmafosfaat, -lactaat, -amylase en de plasma-osmolariteit, urinesediment, zonodig aangevuld met bacteriologisch onderzoek (bloedkweek, urinekweek). Voorts dienen ECG en X-thorax te worden verricht.

Toelichting

Het onderscheid tussen DKA en HHS is niet scherp. Een DKA bij type 1 diabetes gaat vaak gepaard met hyperosmolariteit (osm. > 320 mOsm/l), terwijl ernstige hyperosmolaire ontregeling bij type 2 diabetes gepaard kan gaan met ketoacidose.

De hoogte van de plasmaglucoconcentratie kan tussen patiënten met DKA sterk variëren en is geen maat voor de ernst van een DKA.

Het verdient aanbeveling om in ieder geval de eerste bloedgasanalyse te verrichten in arterieel bloed, omdat de pO₂ belangrijke informatie geeft. Bij een typische DKA laat de arteriële bloedgasanalyse het beeld zien van een metabole acidose met een lage pCO₂ en een hoge pO₂. Een pO₂ lager dan 10 kPa is een onmineus teken en kan wijzen op het bestaan van infectieuze of cardiovasculaire afwijkingen. In dat geval is ook bepaling van het plasmalactaat, dat bij ongecompliceerde DKA meestal 3 - 5 mmol/l bedraagt, belangrijk.

Kwalitatieve bepalingen van ketonen in plasma of urine met behulp van teststrookjes of van tabletten zijn weinig specifiek. Semi-kwantitatieve bepaling in plasma (de plasma verdunning, die nog positief reageert met het nitroprusside reagens) geeft eveneens slechts beperkte informatie. Grootste nadeel van gebruik van b.v. Ketostix of Acetesttabletten is, dat hiermee alleen Acetylazijnzuur wordt gemeten en niet B-OH-boterzuur. Bij DKA is de verhouding in concentratie Acetylazijnzuur: B-OH-boterzuur in de orde van 1:6. Nieuw is de meting met behulp van strips, waarmee met een vingerprik B-OH-Boterzuur binnen enkele seconden kwantitatief kan worden bepaald (tot 6 mmol/l). Voor diagnostiek en voor controle tijdens de

behandeling is deze methode een belangrijke aanwinst; de eerder genoemde bepalingen zijn hierdoor overbodig geworden.²

Er is bij DKA altijd sprake van een tekort aan Na en K in het lichaam (en van Fosfaat en Magnesium), ondanks normale of zelfs verhoogde plasmaconcentraties. Voorts is ten gevolge van de door glucosurie veroorzaakte osmotische diurese het waterverlies altijd relatief groter dan het verlies aan Na en K. Door deze factoren kan DKA zich presenteren met zowel hyperkaliëmie als hypokaliëmie. Omdat hypokaliëmie nog verder zal toenemen door insulinetherapie, moet insulinetoediening meestal gepaard gaan met kaliumsuppletie en in zeldzame gevallen moet ernstige hypokaliëmie (3,3 mmol/l of lager) eerst worden gecorrigeerd, alvorens met insulinetherapie kan worden begonnen. In het algemeen geldt, dat insulinetherapie niet kan worden gestart, voordat het plasmakalium bekend is. Het is dus van groot belang om over een snelle bepaling van K te beschikken. Dit kan gerealiseerd worden door kalium te laten bepalen in het arteriële bloedmonster.

Het berekenen van de aniongap [$\text{Na} - (\text{Cl} + \text{HCO}_3)$] heeft als doel een schatting te geven van de concentratie B-OH-boterzuur, Acetylazijnzuur en Lactaat en kan dus een ondersteuning betekenen van de diagnose DKA. De aniongap is bij DKA $> 16-18$. Voor de berekening is bepaling van Chloor nodig, hetgeen tijdrovend is. Overigens kan er bij DKA een mengvorm bestaan van metabole acidose en hyperchloremische acidose.

Het plasmafosfaat is normaal of iets verlaagd. Metingen van ureum en kreatinine geven uiteraard informatie over de ernst van de prerenale nierinsufficiëntie. De bepaling van kreatinine kan worden verstoord door aanwezigheid van acetylazijnzuur, waardoor de uitslag hoger is dan de werkelijke concentratie. Er is meestal een aanzienlijke leukocytose; een leukocytenaantal van $20-30 \times 10^9/l$ is niet ongewoon ook bij afwezigheid van infectietekenen. Het amylasegehalte in plasma of urine kan sterk verhoogd zijn. Er is echter vrijwel nooit sprake van acute pancreatitis en het verhoogde amylase is gebleken van extrapancreatische oorsprong (speekselklieren) te zijn. Een lipasebepaling zou bij twijfel behulpzaam kunnen zijn.

Karakteristiek voor een hyperosmolaire ontregeling is een sterk verhoogd plasmagluucosegehalte (> 30 mmol/l) in afwezigheid van ernstige metabole acidose ($\text{pH} > 7,25$). Glucosewaarden van 50 mmol/l of hoger zijn geen uitzondering. De ketonenconcentratie in het bloed is hooguit licht verhoogd. Ten gevolge van hypovolemie of van aanwezige complicaties kan er lactatacidose bestaan (zie boven).

² Byrne H, Tieszen K, Hollis S, Dornan TL, New JP. Evaluation of an electrochemical sensor for measuring blood ketones. *Diabetes Care* 2000;23:500-503.

Het HHS kan zich evenals DKA presenteren met een grote variatie in plasmawaarden van natrium en kalium. Daarom is het van belang deze waarden te kennen, voordat met de behandeling wordt gestart. In zeldzame gevallen gaat hyperglycemische ontregeling gepaard met hoge tot zeer hoge plasma triglyceridenconcentraties, waardoor glucose en natriumwaarden lager worden gemeten dan zij in werkelijkheid zijn. Het plasma is dan opvallend lipemisch.

AANVULLEND ONDERZOEK

ECG: vooral bij oudere mensen van belang om een indruk te krijgen over oude of recente cardiale pathologie. Dit kan consequenties hebben voor de snelheid van parenterale vochttoediening.

X-thorax: belangrijk voor bepaling van de hartgrootte en het vaststellen van intrapulmonale afwijkingen.

Bij ernstige dehydratie sluit de afwezigheid van een zichtbaar longinfiltraat het bestaan van een pneumonie niet uit.

Buikoverzichtsfoto en ECHO abdomen: bij ernstige buikklachten en verdenking op intra-abdominale pathologie.

DIFFERENTIAAL DIAGNOSE

1. Alcoholische ketoacidose: ketoacidose ten gevolge van chronisch alcoholgebruik, braken en hongeren. Belangrijkste onderscheid met DKA is het normale of hooguit iets verhoogde plasmaglucozegehalte.
2. Hongerketose: meestal leidend tot slechts lichte acidose en matig verhoogde plasmaketonen. Het bloedglucosegehalte is normaal.
3. Lactaatacidose: hoog lactaat, geen ketonen. Lactaatacidose kan echter gepaard gaan met DKA of met hyperosmolaire ontregeling.
4. Intoxicaties (salicylaten, methanol, polyethyleen glycol e.a.): metabole acidose zonder ketonen of hyperglycemie.

REFERENTIES

1. Zie onder 1. Voorts:
2. Adrogé HJ, Wilson H, Boyd AE, Suki WN, Eknayan G. Plasma acid-base patterns in diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med* 1982;307:1603-1610
3. Adrogé HJ, Madias NE. Management of life-threatening acid-base disorders. *N Engl J Med* 1998;338:26-34

BEHANDELING

In deze richtlijn wordt uitgegaan van ernstige diabetische keto-acidose en ernstig hyperosmolair hyperglycemisch syndroom. Kern van de behandeling van de DKA en het HHS vormt de toediening van insuline, ruime intraveneuze vochttoediening en suppletie van natrium en vooral van kalium.

Daarnaast is de behandeling gericht op oorzaken en complicaties. Een goede en intensieve monitoring is onderdeel van de behandeling.

INTRAVENEUZE VOCHTTOEDIENING

Doel van de behandeling is het aanvullen van de meest essentiële tekorten: water, zout en kalium. In tabel 1 staan de gemiddelde tekorten vermeld van water en electrolyten bij DKA en het HHS.

De wijze waarop het tekort aan water en NaCl moet worden aangevuld, berust voornamelijk op expertmening. Er bestaan geen systematische reviews van vergelijkend, gerandomiseerd onderzoek. Er is maar één gerandomiseerd, vergelijkend onderzoek naar de infusiesnelheid van isotoon zout (NaCl 0,9%) bij DKA gepubliceerd, waarbij 4 L in de eerste 4 uur, gevolgd door 2 L in de volgende 4 uur vergeleken werd met 2, resp. 1 L gedurende dezelfde tijden(1). Behoudens een iets snellere stijging van het plasma bicarbonaatgehalte bij de langzamere infusiesnelheid werden geen significante verschillen gevonden in het beloop en herstel van de DKA.

Over de te infunderen natriumconcentratie bestaan verschillende meningen van experts. Voorstanders van hypotone zoutoplossingen (NaCl 0.6 % of 0,45 %) argumenteren dat ten gevolge van de osmotische diurese het watertekort altijd groter is dan het zouttekort, ongeacht de plasmanatriumconcentratie. Het gebruik van uitsluitend isotone zoutoplossingen kan daarom later in het beloop een hypernatriëmie veroorzaken. Voorstanders van isotone oplossingen gebruiken de bestaande hyperosmolariteit als argument. Recent zijn opnieuw overzichten gepubliceerd (5,6).

Het meest gegeven advies is om te beginnen met een isotone zoutoplossing in een infusiesnelheid van 1-2 liter in het eerste uur. Daarna kan NaCl 0,9 % of 0,45 % worden toegediend, afhankelijk van de hoogte van de plasmanatriumconcentratie, met een snelheid van 0,5 – 1,0 liter per uur. De infusiesnelheid is afhankelijk van de mate van dehydratie. Meestal kan na toediening van 5000 ml de infusiesnelheid worden teruggebracht tot 1000 ml per 4 –6 uur. Overhydratie dreigt vooral bij patiënten met tevoren bestaande nierfunctiestoornissen of hartafwijkingen.

Bij een plasmaglucozeconcentratie < 14 mmol/l moet worden overgegaan op infusie van isotoon glucose (glucose 5 %).

Overhydratie en niet tijdig overschakelen op glucose-infusie kan vooral bij kinderen en adolescenten hersenoedeem veroorzaken. Bij gebruik van hypotone oplossingen is er geen verhoogd risico op

hyponatriëmie, maar wel is hierbij het optreden van subklinisch oedeem van longen en hersenen beschreven (2,3).

Algemeen komt in de literatuur naar voren, dat colloïdale oplossingen slechts een plaats hebben bij verschijnselen van hypovolemische shock (4).

REFERENTIES

1. Adrogé HJ, Barrero J, Eknoyan G. Salutory effects of modest fluid replacement in the treatment of adults with diabetic ketoacidosis. *JAMA* 1989;262:2108-2113 **Bewijskracht B**
2. Fein IA, Rackow EC, Sprung CL, Grodman R. Relation of colloid osmotic pressure to arterial hypoxia and cerebral edema during crystalloid volume loading of patients with diabetic ketoacidosis. *Ann Int Med* 1982;96:570-575 **Bewijskracht C**
3. Laggner AN, Lenz K, Kleinberger G, Sommer G, Druml W, Schneeweiss B. Influence of fluid replacement on extravascular lung water (EVLW) in patients with diabetic ketoacidosis. *Intensive Care Med* 1988;14:201-205 **Bewijskracht C**
4. Hillman K. Fluid resuscitation in diabetic emergencies – a reappraisal. *Intensive Care Med* 1987;13:4-8 **Bewijskracht D**
5. Delaney MF, Zisman A, Kettyle WM. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar nonketotic syndrome. *Endocrinol Metabol Clin North Am* 2000;29:683-705 **Bewijskracht D**
6. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, Barrett EJ, Kreisberg RA, Malone JJ, Wall BM. Management of hyperglycemic crises in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:131-153 **Bewijskracht D**

KALIUMSUPPLETIE

Bij DKA en waarschijnlijk ook bij het HHS is er altijd sprake van intracellulaire kaliumdeficiëntie, ongeacht de hoogte van de plasmakaliumconcentratie. Insulinetherapie is de belangrijkste factor om kalium van extracellulair naar intracellulair te verplaatsen. Hierdoor kan hypokaliëmie ontstaan.

Er is één prospectief, observationeel onderzoek gepubliceerd over de daling van het plasma kaliumgehalte tijdens het eerste uur van behandeling van DKA zonder toevoeging van kalium aan het infuus. De gemiddelde daling bedroeg 0,9 mmol/l (van 4,4 naar 3,5 mmol/l) (1). Op grond van deze waarneming wordt soms geadviseerd om onafhankelijk van de hoogte van het plasmakalium altijd direct te beginnen met kaliumsuppletie, waarbij de dosis (20 – 30 mmol/uur) afhankelijk is van de hoogte van het plasma kaliumconcentratie.

Algemeen wordt echter geadviseerd om pas te starten met intraveneuze kaliumtoediening als de plasmaconcentratie lager is dan 5,5 mmol/l en er urine wordt geproduceerd (2). Geadviseerde dosis: 20-30 mmol kalium in het eerste uur, in de vorm van Kaliumchloride of Kaliumfosfaat, waarbij plasmakaliumspiegels tussen 4 en 5 mmol/l nagestreefd moeten worden. Het voordeel van gebruik van kaliumfosfaat boven kaliumchloride is, dat hiermee een te grote chloridetoediening wordt vermeden en dat een ernstige hypofosfatemie wordt voorkomen.

REFERENTIES

1. Hockaday TDR, Alberti GKMM. Diabetic coma. *Endocrinol Metabol Clin North Am* 1972;1:751-769 **Bewijskracht C**
2. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, Barrett EJ, Kreisberg RA, Malone JI, Wall BM. Management of hyperglycemic crises in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:131-153 **Bewijskracht C**

INSULINE

Met insulinetoediening wordt begonnen, zodra de uitslag van het plasmakalium bekend is. Hoewel zeldzaam kan DKA bij presentatie gepaard gaan met een zodanige hypokaliëmie ($< 3,3$ mmol/l), dat toediening van insuline alléén levensgevaarlijk zou kunnen zijn. In dat geval dient eerst de plasmakaliumconcentratie tot $> 3,5$ mmol/l te worden gebracht (1).

Insuline dient bij voorkeur continu intraveneus te worden toegediend. Intramusculaire en subcutane insuline-injecties, ieder uur toegediend, zijn effectief, maar veroorzaken vooral in de eerste uren een minder snelle glucosedaling (2). In dat geval zijn snelwerkende insuline-analogen mogelijk van voordeel boven kortwerkende humane insuline. De intramusculaire toediening komt in aanmerking, als niet snel genoeg een intraveneuze toegang beschikbaar is.

Geadviseerd wordt om bij intraveneuze toediening een oplaaddosis van 0,15 E/kg te gebruiken, gevolgd door 0,1 E/kg per uur (1). Dit zal bij volwassenen meestal overeenkomen met 10 E direct intraveneus, gevolgd door 8 - 10 E per uur. Goede behandelresultaten zijn ook beschreven met een lagere insulinedosis (bv 4 E/uur), waarbij echter het herstel van de acidose trager verloopt (3). De insulinedosis moet worden verdubbeld, als er geen of vrijwel geen effect is op stijging van pH of daling van de glucosespiegel, hetgeen b.v. bij zeer ernstige acidose (pH < 7.0) het geval kan zijn.

Er zijn geen overtuigende argumenten om patiënten met het HHS insulinetherapie te onthouden.

Overeenkomstig de ADA (American Diabetes Association) richtlijnen is de insulinetoediening en insulinedosis bij het ernstige HHS (glucose > 30 mmol/l en effectieve osmolaliteit > 320 mOsmol/l) gelijk aan die bij de DKA (4). Bij minder ernstige vormen van HHS, waarbij wel de glucose > 30 kan zijn, maar de mate van dehydratie minder ernstig is, kan met een lagere insulinedosis worden volstaan.

Zodra plasmaglucozewaarden lager dan 14 mmol/l zijn, wordt glucose 5 % toegediend in plaats van NaCl-oplossingen. Bij de DKA moet de insulinedosis zoveel mogelijk worden gehandhaafd, zolang de pH < 7.30 is. Desnoods kan glucose 10% worden toegediend om de plasmaglucozewaarden niet tot hypoglycemische waarden te laten dalen.

Bij het HHS wordt bij bloedsuikerwaarden < 14 mmol/l eveneens overgegaan op toediening van glucose 5%. De insulinedosis kan hierbij tot 50 % of lager worden teruggebracht.

REFERENTIES

1. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, Barrett EJ, Kreisberg RA, Malone JJ, Wall BM. Management of hyperglycemic crises in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:131-153
2. Fisher JN, Shahshahani MN, Kitabchi AE. Diabetic ketoacidosis: low-dose insulin therapy by various routes. *N Engl J Med* 1977;297:238-241 **Bewijskracht B**
3. Wagner A, Risse A, Brill HL, Wienhausen-Wilke V, Rottmann M, Sondern K, Angelkort B. Therapy of severe diabetic keto-acidosis. Zero-mortality under very-low-dose insulin application. *Diabetes Care* 1999;22:674-677. **Bewijskracht C**
4. American Diabetes Association. Hyperglycemic crises in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2001;24:154-161 **Bewijskracht D**

BICARBONAAT

Voor het bestrijden van de ketoacidose is insuline de belangrijkste factor. Insuline remt de lipolyse en de ketonenproductie en bevordert het metabolisme van de ketonen, waaruit bicarbonaat kan regenereren.

Exogene toediening van bicarbonaat remt dit metabolisme en bevordert zelfs de ketonenproductie

(1). Aangevoerd is dat bicarbonaattoediening weliswaar de acidose verbetert, maar b.v. in de cellen van het centrale zenuwstelsel door toegenomen CO₂-productie (uit bicarbonaat) een paradoxale acidose kan veroorzaken. Daarnaast wordt het ontstaan van hypokaliëmie bevordert en mogelijk de dissociatie van zuurstof uit de erythrocyt geremd. Daar staat tegenover, dat acidose de functie van verschillende organen, waaronder het hart, negatief kan beïnvloeden (2).

Op grond van vergelijkende studies is er in de literatuur overeenstemming, dat toediening van bicarbonaat geen positief effect heeft op het beloop en de afloop van de ketoacidose en daarom geen plaats heeft in de behandeling (2,3). Omdat er te weinig gegevens zijn over bicarbonaattoediening bij zeer ernstige ketoacidose wordt een voorbehoud gemaakt bij patiënten met initiële arteriële pH < 7.0. Aanbevolen wordt om bij hen 50 - 100 mmol bicarbonaat toe te dienen, voldoende om de pH tot ongeveer 7.20 te laten stijgen. Bicarbonaat wordt bij voorkeur als isotone oplossing (1,4 %) geïnfundeed. Als alternatief kan een 8.4 % bicarbonaatoplossing worden toegediend als zij-infuus (50 - 100 ml in 1 uur). Cave: door 50 of 100 ml bicarbonaat 8,4 % toe te voegen aan 1000 ml NaCl 0,45 % wordt een iets hypotone (120 mmol Na/l) resp. iets hypertone (166 mmol Na/l) oplossing verkregen.

REFERENTIES

1. Okuda Y, Adrogue HJ, Field JB, Nohara H, Yamashita K. Counterproductive effects of sodium bicarbonate in diabetic ketoacidosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:314-320 **Bewijskracht C**
2. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, Barrett EJ, Kreisberg RA, Malone JJ, Wall BM. Management of hyperglycemic crises in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:131-153 **Bewijskracht C**
3. Morris LR, Murphy MB, Kitabchi AE. Bicarbonate therapy in severe diabetic ketoacidosis. *Ann Intern Med* 1986;105:836-840. **Bewijskracht A2**

FOSFAAT

Zowel bij DKA als bij het HHS treedt intracellulair verlies op van fosfaat (tabel 1). Toch zijn de plasmafosfaatspiegels bij diagnose vaak normaal of – ten gevolge van de acidose - zelfs verhoogd. Tijdens insulinebehandeling verplaatst fosfaat zich weer naar intracellulair, meestal leidend tot een matige daling van het plasmafosfaat; in één studie daalde het fosfaat van 3.0 naar 0.9 mmol/l (1). Beschreven is echter, dat bij 20 % van de patiënten met DKA het plasmafosfaat daalt tot onder 0,3 mmol/l. Deze lage concentratie is een potentieel risico op het ontstaan van skeletspierzwakte (ademhaling!), hemolytische anemie en verminderde contractiliteit van de hartspier. Ook kan ernstige hypofosfatemie leiden tot een verlaagd 2,3 difosfoglyceraat in de erythrocyt, waardoor de dissociatie van zuurstof uit hemoglobine geremd wordt (2).

Toch blijkt fosfaatsuppletie geen verbetering te bewerkstelligen in het klinisch beloop van DKA of van het HHS, ook niet in gecontroleerde studies.(3,4) In één studie werd ongeveer 8 mmol fosfaat per uur toegediend gedurende 24 uur. Ondanks suppletie van ongeveer 200 mmol bleek het plasma fosfaat toch nog te dalen van 1,9 mmol/l naar 1.0 mmol/l. Een mogelijk nadeel van fosfaattoediening is overdosering, waardoor hypocalciëmie en calciumneerslagen in weefsels kunnen ontstaan.

Hoewel fosfaattoediening als routinemaatregel dus niet geïndiceerd is, kan het vervolgen van het plasmafosfaat tijdens behandeling nuttig zijn om bij een enkele patiënt een ernstige fosfaatlaling op te sporen. In zo'n geval kan fosfaattoediening worden overwogen.

Geadviseerd wordt daarom om tijdens behandeling van de DKA en van het HHS het plasmafosfaat regelmatig te vervolgen, b.v. 1 x per 6 uur. Bij een concentratie < 0,3 mmol/l kan 20-30 mmol kaliumfosfaat worden toegevoegd aan 1000 ml infusievloeistof, gedurende ongeveer 4 uur. Verdere toediening is afhankelijk van de controlebepalingen van plasmakalium, -calcium en –fosfaat. Bij een minder sterke daling is fosfaatsuppletie niet geïndiceerd, tenzij zich hypoxie of anemie voordoet, dan wel een stoornis in hart- of longfunctie.

REFERENTIES

1. Kebler R, McDonald FD, Cadnapaphornchai P. Dynamic changes in serum phosphorus levels in diabetic ketoacidosis. *Am J Med* 1985;79:571-576 **Bewijskracht C**
2. Keller U, Berger W, Prevention of hypophosphatemiaby phosphate infusion during treatment of diabetic ketoacidosis and hyperosmolar coma. *Diabetes* 1980;29:87-95 **Bewijskracht C**
3. Wilson HK, Keuer SP, Lea SA, Boyd AE, Eknayan G. Phosphate therapy in diabetic ketoacidosis. *Arch Intern Med* 1982;142:517-520 **Bewijskracht C**
4. Fisher JN, Kitabchi AE. A randomized study of phosphate therapy on the treatment of diabetic ketoacidosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57:177-180 **Bewijskracht C**

COMPLICATIES

HYPOTENSIE

De dehydratie kan bij DKA en vooral bij het HHS dermate ernstig zijn, dat er sprake is van hypotensie en zelfs hypovolemische shock. Toediening van colloïdale oplossingen of van plasma kan dan aangewezen zijn. Bij shockverschijnselen moet ook gedacht worden aan het bestaan van sepsis of van een stil infarct.

HERSENOEDEEM

Vooraf bij kinderen met DKA is het ontstaan van hersenoedeem beschreven tijdens de behandeling (2), hoewel ook aangetoond is, dat al voor de start van de therapie zwelling van de hersenen kan optreden (3). Bij volwassenen met DKA of met het HHS is het optreden van symptomatisch hersenoedeem zeer zeldzaam. Hersenoedeem wordt in verband gebracht met een te snelle daling van de plasma-osmolariteit (4), hoewel dit niet door onderzoek wordt bevestigd (5, 6). Niettemin wordt geadviseerd om de osmolariteit niet sneller dan 3 mOsm per uur te laten dalen (plasma glucose daling niet sneller dan 4 mmol/l) en om bij nog relatief hoge plasma glucoseconcentraties (14 mmol/l) over te gaan op toediening van glucose 5 %. Ook het stellen van een grens aan de infusiesnelheid (< 50 ml/kg isotone oplossing) in de eerste 4 behandeluren kan waarschijnlijk bijdragen aan de preventie van hersenoedeem (1).

RHABDOMYOLYSE

Ernstige rhabdomyolyse wordt als een zeldzame complicatie van diabetische dysregulatie beschouwd. Subklinische rhabdomyolyse komt waarschijnlijk vaker voor. In serie van 265 episodes met acute diabetische dysregulatie werden bij 44 patiënten CK waarden hoger dan 1000 E/l gevonden (7). Een Deense studie vond bij 12 opeenvolgende ernstige ontregelingen bij 5 patiënten een subklinische rhabdomyolyse. Het optreden van rhabdomyolyse bleek samen te hangen met de mate van hyperosmolariteit (8, 9).

THROMBOEMBOLISCHE COMPLICATIES. - THROMBOSEPROFYLAXE - .

Ontregelde diabetes met dehydratie en hyperosmolariteit vormt theoretisch een verhoogd risico op trombose van b.v. bekken-, been- en hersenvaten. Het geven van tromboseprofylaxe valt daarom te overwegen. Het mogelijke voordeel ervan moet worden afgewogen tegen het risico op bloedingen. Vooral bij DKA, die gepaard kan gaan met heftig braken en maagretentie, is dit niet ondenkbaar. Beargumenteed kan worden, dat snelle rehydratie ook een vorm van profylaxe is. Het is ook geen ervaringsfeit, dat het optreden van trombose tijdens de behandeling een vaak voorkomende complicatie is.

Er zijn geen vergelijkende studies met of zonder tromboseprofylaxe beschreven. In de meest recente ADA-richtlijnen voor behandeling van DKA en van het HHS (1) staat geen advies voor tromboseprofylaxe vermeld.

OVERIGE

Als andere, zeldzame complicaties zijn beschreven:

- Ontstaan van adult respiratory distress syndrome en multiorgan failure bij ernstige en langbestaande DKA
- Pneumomediastinum, subcutaan emfyseem en zelfs subduraal emfyseem waarschijnlijk ten gevolge van langdurig en heftig braken bij DKA
- Thyreotoxische crisis bij reeds bestaande (en onbehandelde hyperthyreoïdie).

REFERENTIES

1. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, Barrett EJ, Kreisberg RA, Malone JI, Wall BM. Management of hyperglycemic crises in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:131-153 **Bewijskracht C**
2. Krane EJ, Rockoff MA, Wallman JK, Wolfsdorf JI. Subclinical brain swelling in children during treatment of diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med* 1985;312:1147-1151 **Bewijskracht C**
3. Durr JA, Hoffman WH, Sklar AH, El Gammal T, Steinhart CM. Correlates of brain edema in uncontrolled IDDM. *Diabetes* 1992;41:627-632. **Bewijskracht C**
4. Harris GD, Fiordalisi I, Harris WL, Mossovich LL, Finberg L. Minimizing the risk of brain herniation during treatment of diabetic ketoacidemia: a retrospective and prospective study. *J Pediatr* 1990;117:22-31 **Bewijskracht C**
5. Rosenbloom AL. Intracerebral crises during treatment of diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care* 1990;13:22-33 **Bewijskracht C**
6. Glaser N, Barnett P, McCaslin I, Nelson D, Trainer J, Louie J, Kaufman F, Quayle K, Roback M, Malley R, Kuppermann N. Risk factors for cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med* 2001;344:264-269 **Bewijskracht B**
7. Wang LM, Tsai ST, Ho LT, Hu SC, Lee CH. Rhabdomyolysis in diabetic emergencies. *Diabetes Res Clin Pract* 1994;26:209-214 **Bewijskracht C**
8. Møller-Petersen J, Andersen PT, Hjørne N, Ditzel J. Nontraumatic rhabdomyolysis during diabetic ketoacidosis. *Diabetologia* 1986;29:229-234 **Bewijskracht C**
9. Singal PC, Abramovici M, Ayer S, Desroches L. Determinants of rhabdomyolysis in the diabetic state. *Am J Nephrol* 1991 ;11 :447-450 **Bewijskracht C**

CONTROLE TIJDENS BEHANDELING

PLAATS

Behandeling en controle van een patiënt met DKA of met het HHS dient gepaard te gaan met intensieve controle van klinische parameters en van intake en output van vocht, met frequente laboratoriumcontroles en met een zorgvuldige registratie van de klinische gegevens. Zeker in de eerste uren is er continue verpleegkundige zorg nodig. Daarom zal er vaak voor gekozen worden om een patiënt niet op een gewone verpleegafdeling maar op een afdeling medium care of intensive care te behandelen, hoewel er niet vaak sprake is van bedreiging van vitale functies.

SPECIALE MAATREGELEN

Patiënten moeten niets per os gebruiken, zolang de dysregulatie niet is hersteld. In geval van braken en maagretentieverstijpselen wordt een maagsonde ingebracht. Meestal zijn 2 veneuze canules nodig voor resp. vochttoediening en regelmatige bloedafname. Een urinecatheter is noodzakelijk om de urineproductie per tijdseenheid te kunnen meten.

CONTROLE VAN DE KLINISCHE TOESTAND

Regelmatige controle is nodig van bewustzijn, alertheid en van aanwezigheid van andere klachten zoals benauwdheid, (buik)pijn, krachts- of sensibiliteitsverlies. Afhankelijk van de ernst en fase in de behandeling moeten iedere 1-4 uur gedocumenteerd worden:

- Bloeddruk, polsfrequentie, ademfrequentie, temperatuur
- Laboratoriumgegevens: bloed- of plasmagluucose (ieder uur)
 - bloedgasanalyse
 - Na en K en bij voorkeur ook Cl
 - Ketonen (bij voorkeur kwantitatief in capillair bloed)
 - Kreatinine
 - Fosfaat
 - Aniongap ($\text{Na} - \text{Cl} - \text{HCO}_3$)
- Aard en snelheid van parenterale vochttoediening
- Urineproductie en evt. maagsondeproductie

De gegevens dienen op een speciale lijst te worden geregistreerd. Een voorbeeld is bijgevoegd, waarbij aangenomen is, dat vitale parameters door de verpleegkundige afzonderlijk worden genoteerd.

BEHANDELPROBLEMEN

STAGNATIE IN HERSTEL ACIDOSE

Mogelijke oorzaken:

- a) Er is een delay geweest tussen eerste bloedgasanalyse en de start van de insulinetherapie, waardoor een verdere daling van de pH kon optreden. De eerstvolgende controle pH lijkt dan niet of nauwelijks verbeterd.
- b) Er is lactatacidose ontstaan. Let op infectie (sepsis, urineweginfectie, pneumonie, zeer zelden: mucormycosis) en ischemische hartvaatziekten. Een dalende pO₂ in arterieel bloed kan hiervan een vroege uiting zijn.
- c) Vroegtijdig verminderen en of tijdelijk stoppen van de IV-insulinetherapie, omdat het plasmaglucozegehalte sterk is gedaald. Door de korte halfwaardetijd van insuline en de verhoogde behoefte aan insuline (insulineresistentie) zal de ketonenproductie en de DKA snel recidiveren.

HYPERCHLOREMISCHE ACIDOSE

Gedurende de behandeling van de DKA kan men verwachten, dat zonder verdere productie van ketonen het plasma bicarbonaatgehalte en daarmee ook de positieve aniongap normaliseren. Vaak echter kan men constateren, dat het chloorgehalte in het plasma stijgt en de bicarbonaatconcentratie niet normaliseert, ondanks het feit, dat de ketonen vrijwel uit het plasma zijn verdwenen. De aniongap is dus normaal, maar er is een hyperchloremische acidose ontstaan, met een verlaging van het bicarbonaat, waarbij de pH ongeveer 7.30 bedraagt, maar niet verder stijgt.

De verklaring is, dat bicarbonaat ontstaat uit het metabolisme van ketonen. Wanneer echter ketonen in belangrijke hoeveelheden in de urine zijn uitgescheiden als natrium- en kaliumzouten, vindt er retentie van chloor plaats en is er onvoldoende substraat voor volledige substitutie van het bicarbonaat deficit. Men kan dus verwachten dat hyperchloremische acidose vooral dan ontstaat, als er een lange periode van ketonemie en ketonurie is geweest voorafgaande aan de behandeling van de DKA.

Uiteindelijk normaliseren pH en bicarbonaatconcentratie, omdat bicarbonaat uit andere bronnen dan ketonen kan regenereren. Dit proces kost echter tijd en kan soms enkele dagen in beslag nemen.

Theoretisch gezien zou in deze situatie intraveneus bicarbonaat kunnen worden toegediend. In de praktijk wordt dit nooit geadviseerd, omdat de (geringe) hyperchloremische acidose klinisch niet van belang wordt geacht.

REFERENTIES

1. Oh MS, Banerji A, Carroll HJ. The mechanism of hyperchloremic acidosis during the recovery phase of diabetic ketoacidosis. *Diabetes* 1981;30:310-313
2. Adrogue HJ, Wilson H, Boyd AE, Suki WN, Eknoyan G. Plasma acid-base patterns in diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med* 1982;307:1603-1610

HYPERNATRIËMIE

Door de hyperglycemie wordt water aan de cel onttrokken, waardoor het plasma natrium daalt en de hyperosmolariteit vermindert. Daarentegen stijgt het plasma natrium door de osmotische diurese. Middels een formule kan een voor de waterverplaatsing gecorrigeerde natrium concentratie worden berekend (zie tabel 2), waarmee een indruk wordt verkregen over het werkelijke vochttekort. Voor een nauwkeuriger berekening van dit vochttekort kan wederom een formule worden gebruikt. Een verhoging van het niet-gecorrigeerde plasma natrium betekent altijd een zeer groot vochttekort.

Tijdens behandeling met insuline daalt de plasmaglucosec concentratie en verplaatst water zich van extra- naar intracellulair. Omdat tegelijkertijd niet alleen water maar ook natrium wordt toegediend zal een stijging van het plasma natrium optreden. Bij gebruik van isotone oplossingen zal deze stijging groter zijn dan bij gebruik van hypotone zoutoplossingen. Het persisteren van osmotische diurese kan bijdragen aan de hypernatriëmie.

Zolang het plasmanatrium te hoog blijft, is er sprake van een hyperosmolaire toestand en dus van watertekort. Soms kan deze situatie enkele dagen aanhouden, waarbij wel wordt geopperd, dat dit mogelijk mede te wijten is aan een tijdelijke nefrogene diabetes insipidus. Bij voortgezette toediening van hypotoon zout of van isotone glucoseoplossingen volgt normalisering van het plasmanatrium. Stagnatie in of toename van hypernatriëmie betekent dus, dat er nog steeds sprake is van watertekort. Voor de berekening van het uiteindelijke tekort aan lichaamswater op basis van het gewicht en het “gecorrigeerde Na” worden diverse formules gebruikt: zie tabel 2.

Tabel 2. Formules voor evaluatie van DKA en het HHS.

1. Anion gap: $[Na^+] - [Cl^-] - [HCO_3^-]$ (normaal ~ 12)
2. Effectieve serumosmolariteit: A. = gemeten Posm – ureum B. = $2 \times [Na^+] + 2 \times [K^+] + [glucose]$
3. Gecorrigeerde $[Na^+] = Actuele [Na^+] + [glucose]/3,5$
4. Gecorrigeerde $[K^+] = Actuele [K^+] + 0,6 (pH - 7,4)$
5. Tekort aan lichaamswater = $0,5^* \times gewicht \times \frac{(gecorrigeerde [Na^+] - 140)}{140}$

* voor mannen wordt 0,6 gebruikt

OVERGANG NAAR DE NORMALE SITUATIE

Een DKA is bestreden bij een pH > 7.30 en wanneer ketonen semi-kwantitatief niet meer in het bloed aantoonbaar zijn of als de B-OH Boterzuur concentratie in het plasma tot < 0,5 mmol/l is gedaald.

Hierbij kan verwacht worden, dat de klinische toestand is verbeterd en dat de plasmaglucozewaarden < 12 mmol/l en het plasmabicarbonaat > 18 mmol/l is.

De patiënt kan weer gaan drinken en eten. Op het moment, dat overwogen wordt om de parenterale insuline- en vochttoediening te staken, volgen hier enkele adviezen.

- Bij een nieuw gediagnosticeerde diabetes is het aan te bevelen te starten met insulinetoediening volgens een basaal-bolus schema.
- Bij een reeds bekende diabetes kan overgegaan worden op het gebruikelijke insulineschema, dat kortwerkende insuline moet bevatten.
- Het einde van de IV insulinetoediening dient een overlap te hebben met de eerste subcutane injectie; 1-2 uur na de subcutane injectie kan de IV toediening worden gestaakt. Bij gebruik van snelwerkende insuline-analogen is deze overlap niet nodig.
- Verdere maatregelen moeten worden getroffen naar aanleiding van de oorzaak van de ontregeling.
- (Re-)educatie is van belang voor toekomstige preventie van DKA.
- Frequentie bloedsuikercontroles en intensieve begeleiding van de patiënt blijven de eerste weken na een DKA noodzakelijk, ook na ontslag uit het ziekenhuis.

Een HHS is hersteld, wanneer de plasma-osmolariteit normaal is en er dus sprake is van een (vrijwel) normale plasma glucose- en natriumconcentratie. De nierfunctie dient te zijn hersteld tot de preëxistente waarde.

- het beëindigen van de intraveneuze insulinetoediening dient met een overlap met de eerste subcutane insuline-injectie plaats te vinden, zoals hierboven beschreven.
- bij een tevoren onbekende type 2 diabetespatiënt wordt gestart met insulinetoediening. Hierbij kan gekozen worden voor 2 x daags een kort + langwerkend combinatiepreparaat of voor een basaal-bolus schema. De keuze hangt af van individuele factoren als leeftijd, leefstijl, bijkomende pathologie, ernst van de situatie enz. Niet zelden blijkt later, dat volstaan kan worden met orale middelen.
- Bij een reeds bekende diabetes kan overgegaan worden op het gebruikelijke insulineschema of op de gebruikelijke orale therapie. Afhankelijk van de oorzaak van de ontregeling zal bezien moeten worden of de orale therapie omgezet moet worden in insulinebehandeling.
- Evenals bij type 1 diabetes moet de oorzaak van de ontregeling worden onderzocht en met de patiënt worden besproken. Dit kan aanleiding zijn om (opnieuw) aandacht te geven aan de diabeteseducatie.

**CONTROLELIJST
PATIËNTGEGEVENS**

Datum:	Tijd	Tijd	Tijd	Tijd	Tijd	Tijd
Bepalingen in bloed:						
glucose						
ketonen						
Natrium						
Kalium						
Chloor						
kreatinine						
osmolariteit (2[Na+K]+glucose)						
aniongap (Na-Cl-HCO ₃)						
Bloedgassen (Arterieel Veneus)						
pH						
pO ₂						
pCO ₂						
HCO ₃						
Base Excess						
O ₂ sat						
Insulinedosis (E/uur)						
IV vochttoediening:						
NaCl 0,9 % (ml/uur)						
NaCl 0,45 of 0,6 % (ml/uur)						
Glucose 5 % (ml/uur)						
HCO ₃ 1,4 of 8,4 %(ml/uur)						
KCl (mmol/uur)						
Fosfaat (mmol/uur)						

ADDENDUM
INDELING VAN DE LITERATUUR NAAR DE MATE VAN BEWIJSKRACHT

Indeling volgens het CBO

VOOR ARTIKELEN BETREFFENDE: INTERVENTIE (PREVENTIE OF THERAPIE)	
A1	systemische reviews die ten minste enkele onderzoeken van A2-niveau betreffen, waarbij de resultaten van afzonderlijke onderzoeken consistent zijn
A2	gerandomiseerd vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit (gerandomiseerde, dubbelblind gecontroleerde trials) van voldoende omvang en consistentie
B	gerandomiseerde klinische trials van matige kwaliteit of onvoldoende omvang of ander vergelijkend onderzoek (niet-gerandomiseerd, vergelijkend cohortonderzoek, patiënt-controle-onderzoek)
C	niet-vergelijkend onderzoek
D	mening van deskundigen, bijvoorbeeld werkgroepleden
VOOR ARTIKELEN BETREFFENDE DIAGNOSTIEK	
A1	onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten bij een prospectief gevolgde goed gedefinieerde patiëntengroep met een tevoren gedefinieerd beleid op grond van de te onderzoeken testuitslagen, of besliskundig onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten, waarbij resultaten van onderzoek van A2-niveau als basis worden gebruikt en voldoende rekening wordt gehouden met onderlinge afhankelijkheid van diagnostische tests
A2	onderzoek ten opzichte van een referentietest, waarbij van tevoren criteria zijn gedefinieerd voor de te onderzoeken test en voor een referentietest, met een goede beschrijving van de test en de onderzochte klinische populatie; het moet een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten betreffen, er moet gebruik gemaakt zijn van tevoren gedefinieerde afkapwaarden en de resultaten van de test en de 'gouden standaard' moeten onafhankelijk zijn beoordeeld. Bij situaties waarbij multipale, diagnostische tests een rol spelen, is er in principe een onderlinge afhankelijkheid en dient de analyse hierop te zijn aangepast, bijvoorbeeld met logistische regressie
B	vergelijking met een referentietest, beschrijving van de onderzochte test en populatie maar niet de kenmerken die verder onder niveau A staan genoemd
C	niet-vergelijkend onderzoek
D	mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden
NIVEAU VAN BEWIJS VAN DE DAAROP GEBASEERDE CONCLUSIES	
1	1 systematische review (A1) of ten minste 2 onafhankelijke van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A1 of A2
2	ten minste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B
3	1 onderzoek van niveau A2 of B of onderzoek van niveau C
4	mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden
OVERIGE ASPECTEN	
De aanbevelingen in de richtlijn worden niet alleen op basis van wetenschappelijk bewijs geformuleerd. Andere overwegingen zoals expertinbreng of kostenaspecten zijn (soms zwaarwegend maar) expliciet van invloed op de aanbevelingen	