



2017-04-24

Ketoacidosis (DKA) och hyperosmolärt hyperglykemiskt koma (HHC) vid diabetes

Ragnar Hanås, Miriam Pettersson, Anna Olivecrona och Stefan Särnblad
BLF's delförening för endokrinologi och diabetes

Innehållsförteckning

Innehållsförteckning	1
Hyperglykemi med ketoacidosis	2
Orsaker	2
Symtom	2
Utredning.....	2
Euglykemisk ketoacidosis.....	2
Omedelbar provtagning	3
Behandling.....	3
Vårdnivå/IVA	3
Vätska	3
Insulin	6
Natrium	6
Kalium.....	6
Fosfat.....	6
Fortsatt provtagning och övervakning	7
Övergång till subkutan insulin.....	7
Hjärnödem.....	8
Symtom på hjärnödem	8
Behandling.....	8
Hypokloremisk alkalos.....	9
Hyperosmolärt hyperglykemiskt koma HHC	9
Behandling.....	9
Nyupptäckt diabetes utan ketoacidosis.....	10
Hyperglykemi med ketonemi (> 0,5 mmol/l) men ej ketoacidosis hos patient med känd diabetes	10
Behandling.....	10
Referenser	13
Webbadresser	13

Hyperglykemi med ketoacidosis

Orsaker

Den vanligaste orsaken till hyperglykemi med ketoacidosis är sent diagnostiserat nyinsjuknande i diabetes. Hos patienter med känd diabetes är vanliga orsaker akuta infektioner eller otillräcklig insulinbehandling. Bristande insulinbehandling kan vara orsakad av bortglömda insulindoser eller havererad tillförsel från insulinpump; i insulinpumpen finns endast direktverkande insulin varför barnet snabbt kan utveckla en ketoacidosis. Ju yngre barnet är, desto snabbare leder insulinbrist till allvarlig acidosis.

Symtom

Gastrointestinala symtom är typiska och kan ibland dominera sjukdomsbilden med buksmärtor, illamående och kräkningar. Detta kan misstas för gastroenterit eller akut buk. Vid bukpalpation kan patienten uppvisa palpationsömheter eller muskelförsvar. Ibland domineras symtombilden av en ökad andningsfrekvens på grund av den metabola acidosen, vilket kan misstas för pneumoni eller astma.

Utredning

Om det är svårt att avgöra om symtomen enbart beror på ketoacidosis eller om dessutom akut, kirurgisk bukåkomma föreligger bör man först korrigera ketoacidostillståndet och därefter på nytt ta ställning till eventuella kvarstående buksymtom.

Tillståndet karakteriseras av följande biokemiska förändringar:

- Nedsatt perifert glukosutnyttjande vilket ger hyperglykemi och glukosuri som leder till osmotisk diures, dehydrering, hemokonzentration, chock.
- Nedsatt lipogenes och ökad lipolys vilket ger stegring av fria fettsyror i plasma, ökad fettsyraförbränning, överproduktion av ketonkroppar, ketonemi, ketonuri och metabol acidosis.
- Ökad glukossyntes från aminosyror (glukoneogenes) och ökad glykogenolys i levern.
- Katabolism, ureastegring, renala förluster av Na, K, Cl och fosfat.

Den biokemiska definitionen av hyperglukemi med ketoacidosis är P-glukos >11 mmol/l och venöst pH $<7,3$ eller standardbikarbonat <15 mmol/l och ketonemi/ketonuri. Beta-hydroxismörsyra (B-ketoner) $> 3,0$ mmol/l räknas numera också som ett diagnostiskt kriterium för ketoacidosis. Ketoacidosis kan dock förekomma även vid blodsockervärden <10 mmol/l, så kallad euglykemisk ketoacidosis.

Euglykemisk ketoacidosis

Ca 1% av barn och ungdomar med ketoacidosis har blodsocker <10 mmol/L vid inkomsten till sjukhus. B-ketoner är förhöjda, men U-ketoner kan vara negativa eftersom B-ketoner stiger mycket mer än acetoacetat vid uttalad ketogenes; vid långvarig fasta kan förhållandet uppgå till 6:1 och vid ketoacidosis till 10:1.

Tänk på euglykemisk ketoacidosis i dessa situationer

Som resultat av minskad mängd cirkulerande glukos

- Svält pga brist på föda eller avsiktligt uppehåll i födointag, ex. anorexi
- Störd törstreglering
- Kräkningar pga gastropares eller sekundärt till ketoacidosis
- LCHF (Low Carb High Fat) kost
- Depression eller djup melankoli med ointresse av att äta, ibland som uttryck för utdraget passivt suicidalt beteende eller som anorexi-ekvivalent
- Gravitet med illamående och kräkningar
- Glykogeninlagringssjukdomar
- Levercirrhos

- SGLT-2 hämmare behandling vid typ 2 diabetes (ej godkänt för barn och ungdomar)

Endogena orsaker

- Pankreatit med sekundär insulinbrist

Differentialdiagnoser

- Laktacidosis
- Salicylat-överdos
- Metanol- eller etanolintoxikation
- Renal tubulär acidosis

Omedelbar provtagning

Blod: P-glukos (med både patientmätare och lab.metod), B-ketoner (normalt <0,5 mmol/l), B-Hb, EVF, CRP, S-Na, S-K, S-Cl, S-Ca, S-albumin, S-urea, S-kreatinin, S-osmolalitet. Syra-basstatus (pH, pCO₂, BE, standardbikarbonat), HbA1c. Blod-odlingar vid feber.

Urin: glukos, ketoner.

- Ta EKG på alla patienter
- Vikt tas vid inkomsten, och sedan minst dagligen
- Sond kan sättas för ventrikeltömning om patienten intagit stora mängder sockerhaltig vätska med lågt natriuminnehåll som annars riskerar att absorberas vid passage in i duodenum

Behandling

Barn med säkerställd eller misstänkt ketoacidosis ska omedelbart (efter telefonkontakt) sändas med adekvat övervakning till närmaste barnmedicinska klinik, där alltid bakjour ska tillkallas.

Målsättningen är att:

- Undvika komplikationer av behandlingen (hjärnödem och hypokalemi).
- Återställa den perifera cirkulationen och därefter långsamt rehydrering.
- Häva ketoacidosen genom insulintillförsel.
- Långsamt normalisera den av hyperglykemin orsakade hyperosmolariteten, och först när ketoacidosen är hävd eftersträva normoglykemi.

Vårdnivå/IVA

En patient med DKA ska alltid bedömas på bakjournivå både på IVA och barnklinik. Absoluta intensivvårdsindikationer inkluderar svikt i vitala funktioner och misstänkt hjärnödem. Barn under 1 års ålder bör på vid indikation vårdas på IVA initialt.

Ett barn med ketoacidosis kräver intensiv sjukvård med säkra övervakningsrutiner och frekvent bedömning av provsvar. Vårdnivån beror på barnets sjukdomstillstånd men även lokala förhållanden. Alla barn med DKA ska övervakas kontinuerligt med pulsoximeter och blodtrycksmätning varje timme. Om behandling för misstänkt hjärnödem givits skall patienten alltid föras över till IVA. Syrgas ges vid all cirkulatorisk påverkan, inte bara svår sådan.

Vätska

Initialt ska man åstadkomma en snabb men kortvarig rehydrering med 0,9 % NaCl för att återställa perifer cirkulation om denna är nedsatt. De flesta patienter med ketoacidosis har dock inte nedsatt perifer cirkulation; därför inleds direkt den långsamma rehydreringen enligt sammanfattningen i tabell 1. Manifest chock är sällsynt. Vid utebliven effekt av NaCl ska 5% albumin övervägas (10 ml/kg).

Rehydrering sker gradvis under 48 timmar. Vid P-glukos över 14-17 mmol/l ges Ringer-acetat, vid lägre P-glukos ges glukoslösning 50 mg/ml (5 %) med elektrolyttillsats tills ketoacidosen hävts (pH över 7,30). Peroral vätska kan ges när patientens kliniska tillstånd är påtagligt förbättrat och patienten ej mår illa eller kräks, dock med försiktighet så länge pH <7,30 och B-ketoner >1 mmol/l.

Minska omedelbart droppakten motsvarande det perorala intaget. Summan av peroral och intravenös vätska bör ej överstiga den planerade mängden per timme under de 48 timmar som rehydreringen pågår. Om patienten själv vill dricka mindre än denna mängd per timme när acidosen är normaliserad (fas 4 i tabell 1) talar det för att dehydreringsgraden varit mindre än 10 %. Man bör då följa patientens känsla av törst och acceptera ett lite mindre vätskeintag.

OBS Ej hypoton vätska – cave vatten! Gärna mjölk eller utspädd juice.

Tabell 1 Intravenös vätskebehandling vid ketoacidosis (subtrahera för eventuell given peroral vätska).

BEHANDLINGSSTART			48 TIMMAR	
	Fas 1 Akut omhändertagande	Fas 2 pH <7,3 P-glukos >15 mmol/l	Fas 3 pH <7,3 P-glukos <15 mmol/l	Fas 4 pH >7,3
	Snabb kortvarig rehydrering inom tidsintervallet 0–2 timmar. <i>Gå över till fas 2 när perifer cirkulation är återställd. (Klinisk bedömning inklusive blodtryck och diures.)</i>	Långsam rehydrering. P-glukos sänkingshastighet högst 4–5 mmol/l/timme. Patienter med god perifer cirkulation (kapillär återfyllnad <3 sek.) börjar direkt i fas 2, dvs. ingen initial snabb rehydrering behövs.	Långsam rehydrering. Håll P-glukos på cirka 12–15 mmol/l.	Långsam rehydrering. P-glukos kan sänkas till 6–10 mmol/l.
Vätska typ	NaCl 0,9 % Manifest chock: Vid utebliven effekt av NaCl bör 5% albumin övervägas (10 ml/kg)	Ringeracetat, kaliumtillsats enligt nedan. Om P-glukos faller >5 mmol/l/tim, överväg glukos 5 % med tillsats av 80 mmol Na/l om uppmätt S-Na är inom referensområdet eller enligt provsvar. Kaliumtillsats enligt nedan	Glukos 5 % med tillsats av 80 mmol Na/l om uppmätt S-Na är inom referensområdet eller med ledning av provsvar. Kaliumtillsats enligt nedan.	Glukos 5 % med tillsats av natrium och kalium med ledning av provsvar.
Vätska – mängd	12,5 ml/kg/ timme, Vid prechock eller chock ge 20 ml/ kg första timmen.	Se tabell 2. Motsvarar underhåll + 5 % av kroppsvikten/ 24 timmar.	Som fas 2.	Som fas 2. Minska droppet motsvarande peroralt intag när patienten börjar dricka
Kalium	Tillsätt 20 mmol K/l vid hypokalemi (S-K < 3,5 mmol/l).	Tillsätt 40 mmol K/l (Addex-Kalium) när patienten fått diures eller om S-K < 5,0 mmol/l. Öka tillsatsen vid behov. Max kaliumtillförsel är 0,5 mmol/kg/ timme.		Kaliumtillsats med ledning av provsvar
Insulin	0,1 E/kg/timme påbörjas när rehydrering pågått minst 1 timme, högst 2 timmar. Ge vanligtvis ej mer än 0,1 E/kg/ timme även om P-glukos sjunker långsamt. Till barn <5 år börja med 0,05 E/kg/timme. Vid lindrigare DKA (pH> 7.1) kan man börja med 0,05E/kg/timme (0,03 till barn < 5 år).			Sänkt dos enligt tabell 3
Provtagning initialt och varannan timme: P-glukos med labbmetod för beräkning av korregerat S-natrium. Venöst blod syra-bas, S-natrium, S-kalium, S-calcium, S-urea, B-EVF, S-osmolalitet. U-ketoner och U-glukos på alla urinportioner. B-ketoner.		Provtagning initialt och varje timme: P-glukos (patientnära metod) S-natrium (om uppmätt värde ej ökar) S-kalium (om <3 eller > 6 mmol/l).		Korrigerat S-Na = $\text{uppmätt S-Na} + \frac{2 \times (\text{vP-glukos}-5,6)}{5,6}$ Effektiv osmolalitet (mOsm/ kg) = $2 \times (\text{Na} + \text{K}) + \text{glukos (mmol/l)}$ Om effektiv osmolalitet >320; överväg HHC (sid 9)

Tabell 2 Rehydrering vid ketoacidosis hos en patient med 10 % dehydrering

Kroppsvikt	Snabb rehydrering* (12,5 ml/kg/timme). Ges i högst 2 timmar till patient med nedsatt perifer cirkulation,	Långsam rehydrering vid ketoacidosis (ges under sammanlagt 48 timmar) = 5 % av kroppsvikten + underhåll (medeldos)/24 timmar**. Obs: Dra av för peroralt given vätska	
KILO	ML/TIMME	ML/TIMME	ML/ 24 TIMMAR
3	38	16	395
4	50	22	525
5	63	27	655
6	75	33	785
7	88	38	920
8	100	43	1 040
9	113	48	1 060
10	125	53	1 280
11	138	58	1 390
12	150	62	1 490
13	163	66	1 590
14	175	70	1 690
15	188	74	1 780
16	200	78	1 870
17	213	82	1 970
18	225	85	2 050
19	238	89	2 140
20	250	93	2 230
22	275	100	2 400
24	300	107	2 560
26	325	114	2 730
28	350	120	2 890
30	375	128	3 060
32	400	134	3 220
34	425	140	3 360
36	450	144	3 460
38	475	150	3 580
40	500	154	3 700
45	560	166	3 960
50	625	176	4 200
55	690	184	4 420
60	750	194	4 640
65	815	200	4 820
70	875	208	5 000
75	940	216	5 180
80	1000	224	5 380

* Ges endast till patienter med nedsatt perifer cirkulation och bara till dess att cirkulationen har normaliserats (dock högst 2 timmar!). Typ av vätska och elektrolytinhåll framgår av tabell 1.

** Avser vätsketerapi efter eventuell chockbehandling och snabb rehydrering. Volym given under snabb rehydrering ska inte avräknas. Urinförluster ska inte tas med i beräkningarna av rehydreringsvolymen. Peroralt given vätska ska dock dras av. Typ av vätska och elektrolytinhåll framgår av tabell 1. För vikter > 32 kg är volymen vid den långsamma rehydreringen korrigerad så att den motsvarar högst den dubbla underhållsvolymen

Insulin

Påbörja insulininfusion tidigast 1 timme och senast 2 timmar efter det att vätskebehandlingen har kommit igång. Bolusdos ges inte då det medför ökad risk för snabbt blodsockerfall och cerebralt ödem. Insulintillförsel före påbörjad vätskebehandling kan leda till chock eftersom sänkt blodsocker utan samtidig volymtillförsel medför ett sänkt osmotiskt tryck. Vid svår hypokalemi (< 2,5 mmol/l), avvakta med insulin enligt avsnittet om "Kalium" nedan.

Insulin i dosen 0,1 E/ kg/timme ges intravenöst med infusionspump. För barn under 5 år börjar man med 0,05 E/kg/timme, men ökar till 0,1 E/kg/timme om pH inte fortsätter att stiga eller B-ketoner inte sjunker) under behandlingen. Vid lindrigare DKA (pH > 7.1) kan man börja med 0,05E/kg/timme (0,03E/kg till barn < 5 år). Lösningen bereds med koncentrationen 1 E/ml av snabb/direktverkande insulin i isoton NaCl-lösning och ges med sprutpump. Följ P-glukos varje timme med patientnära analys (Hemocue) och styr infusionen efter resultaten. Om P-glukos sjunker mer än 5 mmol/l/timme efter de första 2 timmarna ska P-glukosfallet bromsas. Om pH är under 7,30 ska man behålla insulininfusionen på 0,05-0,1E/kg/timme och byta till glukoshaltig lösning (5 %, vid behov 10 %) för att möjliggöra detta. Om pH > 7,30 kan insulininfusionen i stället minskas enligt tabell 3. Undvik om möjligt att ge insulin i en CVK pga. problem med stort dead space och trombosrisk.

B-ketoner bör följas under behandlingens gång. En långsam sänkning indikerar adekvat insulineffekt. B-ketoner bör sjunka 0,5-1,0 mmol/l per timme vid adekvat insulineffekt. Med 0,05 E/tim eller lägre kan B-ketoner sjunka långsammare.

Natrium

Uppmätt S-Na bör stiga när P-glukos sjunker, och kan under behandlingens gång stiga upp till det korrigerade värdet vid inkomsten (se formel nedan) för att sedan sakta sjunka parallellt med serumosmolaliteten. Initial tillförs större mängder Na via NaCl eller Ringeracetat. Vid övergång till 5% glukos tillsätts 80 mmol/l eller mer, upp till 140 Na/l vid tendens till sänkning av uppmätt s-Na. Förhöjd S-osmolalitet bör sjunka med högst 4–5 mOsm/timme. Vid snabbare sänkning ska rehydreringshastigheten minskas alternativt Na-tillsatsen ökas. Vid för långsam sänkning av S-osmolaliteten (<2 mOsm/ timme) sänks Na-innehållet i vätskan.

$$\text{Korrigerat S-Na} = \text{uppmätt S-Na} + \frac{2 \times (\text{P-glukos}-5,6)}{5,6}$$

Kalium

Kaliumbrist föreligger alltid vid ketoacidosis även om initialt uppmätt kalium kan vara högt. Tillsätt 40 mmol K/l av Addex-Kalium om svar på S-K är <5 mmol/l (ej kaliumklorid på grund av risk för hyperkloremisk acidosis). Vid hypokalemi (S-K <3,5 mmol/l) kan kalium ges redan i den snabba rehydreringsfasen (tillsätt då 20 mmol K/l). Vid svår hypokalemi (< 2,5 mmol/l), avvakta med insulin. Börja med 0,025 U/kg/h först när s-K har stigit till 2,5 mmol/l. Vid s-K > 2,5 mmol/l tillsätts kalium när den långsamma rehydreringsfasen påbörjats. Vid hyperkalemi, avvakta med kaliumtillsats tills patienten har kissat. Fortsatt kaliumtillsats ändras efter provsvar Maximal hastighet för kaliumtillförsel är som regel 0,5 mmol/kg/timme (motsvarar 100 mmol K/l vid vätskemängder enligt tabell 2). Vid hypokalemi trots maximal kaliumtillsats kan man överväga att sänka insulintillförseln.

Acidoskorrektion

Acidoskorrektion ges numera endast på vitalindikation (inkluderande livshotande hyperkalemi) och kan övervägas vid pH <6,9 (tas helst arteriellt). Det kan fr a bli aktuellt på mycket små barn (<6 mån). Tribonat ges enligt formeln $0,1 \times \text{kg} \times \text{aktuell BE} = \text{mmol Tribonat}$. Om BE är lägre än 20 ge inte mer än 1–2 mmol/kg av Tribonat på 60 min. Ges som infusion under 2 timmar i initialskedet. Upprepas ej. Natriuminnehållet i Tribonat behöver inte räknas av. Acetatet i Ringer-acetat och Addex-Kalium har en lätt buffrande verkan.

Fosfat

Det finns ingen vetenskaplig evidens för att behandla låga fosfatvärden vid ketoacidosis. Risken för svår hypofosfatemi ökar när strikt intravenös vätsketerapi ges utan samtidigt matintag under en tidsperiod längre än 24 timmar. Om kliniska symtom på svår hypofosfatemi skulle uppstå, såsom ex.

andningsdepression eller grav muskelsvaghet, bör dock fosfatbehandling ges (symtom brukar inte uppträda förrän P-fosfat är $<0,32$ mmol/l). Fosfatbehandling kan ge upphov till hypokalcemi. Genom att använda Addex-Kalium ges även ett tillskott av fosfat då denna tillsats innehåller 0,4 mmol/ml dikaliumfosfat.

Fortsatt provtagning och övervakning

Dokumentation: Behandling vid diabetesketoacidosis kräver noggrann övervakning som fortlöpande dokumenteras timme för timme.

Mannitol. I beredskap vid sängen med färdig ordination.

Vätskebalans. Vätsketillförsel inklusive peroral vätska och urinmängder dokumenteras varje timme. Urinförluster ska inte tas med i beräkningarna av rehydreringsvolym. Urinmängderna är stora pga osmotisk diures så länge blodsockret är förhöjt. En rehydrerad patient med normalt blodsocker kissar $> 1,5$ ml/kg/tim.

Provtagning. P-glukos varje timme. Syra-basstatus och B-ketoner varannan timme.

S-Na, S-K, och S-urea varannan timme (S-natrium varje timme om uppmätt värde ej ökar och S-kalium varje timme om <3 eller >6 mmol/l). Beräkna S-Osm varje gång S-Na tas. Lipider och triglycerider kan vara starkt ökade, och kan då ge en vit rand på blodprovet samt interferera med en del andra blodanalyser. B-ketoner bör sjunka 0,5-1,0 mmol/l per timme vid adekvat insulineffekt. Med 0,05 E/tim eller lägre kan B-ketoner sjunka långsammare. Vid utebliven sänkning av B-ketoner eller utebliven höjning av pH bör insulindosen ökas.

EKG. Bör monitoreras fortlöpande på grund av risk för arytmi vid S-K <3 mmol/l eller >6 mmol/l.

Pulsoximeter under natten.

Puls och blodtryck. Mäts minst varje timme under det första dygnet för att upptäcka tecken på hjärnödem, se nedan

Övergång till subkutan insulin

Den intravenösa insulinbehandlingen kan avslutas när $\text{pH} \geq 7,30$ och B-ketoner $< 1,0$ mmol/l.

Fortsatt i.v. insulin kan bidra till hypokalemi genom att det har en aldosteronliknande effekt. Den första subkutana insulindosen bör ges ca 1 tim. innan det intravenösa insulinet avslutas. Alternativt kan basinsulin ges och iv insulin fasas sedan ut långsamt under natten enligt blodglukosvar.

Vätskerestriktion enligt ovan bör fortsätta under 48 timmar (72 tim. om kraftigt förhöjd s-osm vid inkomsten).

Hjärnödem

Kriterier för hjärnödem, se faktaruta1.

Faktaruta 1

Kriterier för hjärnödem enligt Muir.

Ett diagnostiskt kriterium, två huvudkriterier eller ett huvud- och två delkriterier för diagnos (bara symtom som uppkommer efter den snabba rehydreringen ska medräknas).

Diagnostiska kriterier

- Onormal motorisk eller verbal respons på smärta
- Extensortonus/sträckkramper
- Pares av kranialnerv (särskilt III, IV och VI)
- Onormalt neurogent andningsmönster ("grunting", takypné, Cheyne–Stokes andning, apné)

Huvudkriterier

- Ändring i tankeförmåga, fluktuerande medvetandegrad
- Varaktig sänkning av puls (minskning med mer än 20 slag/min.) som inte kan hänföras till förbättrad cirkulation eller sömn
- Inkontinens som inte är adekvat för åldern

Delkriterier

- Kräkningar
- Huvudvärk
- Somnolens eller svårväckt
- Diastoliskt blodtryck >90 mm Hg
- Ålder <5 år

Symtom på hjärnödem

- Huvudvärk och sänkt pulsfrekvens (normalvärden för åldern på puls och BT bör noteras i journalen för varje patient).
- Ändring i neurologiskt status: oro, irritabilitet (speciellt små barn), omtöckning, inkontinens, medvetandesänkning
- Specifika neurologiska symtom (pareser av kranialnerv)
- Stigande blodtryck
- Minskad O₂-saturation
- Ökande urinmängder samtidigt som uppmätt s-Na snabbt stiger kan vara ett tecken på diabetes insipidus orsakat av hotande inklämning

Risikfaktorer vid ankomst till sjukhus är låg ålder, nyupptäckt diabetes, lågt pCO₂ (< cirka 2,5 kPa), svårare acidosis och förhöjt urea (> cirka 10 mmol/l). Behandling mot hjärnödem inleds vid symtom senast inom 10 minuter. Tänk på tidtabell för ev. symtom. Cushings triad som är ett sent men viktigt tecken på ökat intrakraniellt tryck består av onormalt neurogent andningsmönster (grunting, takypné, Cheyne–Stokes andning, apné) och stigande blodtryck som medför sjunkande puls, dvs sjunkande puls är ett sent symtom med risk för nära förestående inklämning.

Behandling

- Vid symtom på hjärnödem bör behandling inledas inom 10 minuter
- Höjd huvudända, 30°.
- Mannitol i dosen 0,5–1 g/kg (3,5–7 ml/kg av lösning 150 mg/ml) ges på 10–15 minuter. Dosen kan upprepas efter 30 minuter vid utebliven effekt.
- Handlägg patienten tillsammans med bakjour och omedelbart tillkallad IVA-läkare.

- Alternativt och speciellt vid utebliven effekt av mannitol kan 3 % NaCl-lösning (hyperton) ges i dos om 2,5–5 ml/kg över 10–15 minuter. Dosen kan upprepas efter 2 timmar vid utebliven effekt. Denna lösning innehåller 539 mmol/l NaCl och erhålls genom att blanda 10 ml Addex- Natriumklorid 4 mmol/ml i 90 ml 0,9 % NaCl.
- Minska rehydreringshastigheten till cirka 2/3 av mängden enligt tabell 2.
- Intubering vid hotande andningssvikt. Då kan kontrollerad lätt hyperventilation ges. Hypocapni är aldrig i sig en intubationsindikation. Ge aldrig sedering eller opiater som förstör diagnostiska möjligheter av hjärnödemed.
- CT skall göras efter det att behandling för hjärnödemed påbörjats för att utesluta andra möjliga intracerebrala orsaker till neurologisk försämring; speciellt trombos eller blödning, där specifik behandling bör ges.

Hypokloremisk alkalos

Hypokloremisk alkalos kan uppkomma när pH normaliserats om mängden tillförd klorid är alltför låg, ex. vid användning av buffrad glukos som rehydreringsvätska. Denna innehåller 45 mmol klorider/L att jämföra med Ringeracetat 110 mmol/L och 0,9% NaCl 154 mmol/L. Om hypokloremisk alkalos uppkommit byts lämpligen infusionsvätskan till 0,9% NaCl och kalium ges som KCl tills alkalosen normaliserats. Därefter går man tillbaka till Ringeracetat och Addex-Kalium (med acetat och fostat).

Hyperosmolärt hyperglykemiskt koma HHC

Detta syndrom är ovanligt hos barn, men har högre mortalitet än diabetesketoacidosis. Patienten har vanligen en viss kvarvarande insulinproduktion som förklarar avsaknaden av ketoacidosis. Patienter som inte kan dricka tillräckligt själva, till exempel spädbarn eller barn med störd törstfunktion (exv. på grund av hjärnskada) löper speciell risk att utveckla tillståndet. Bilden kan kompliceras av neurologiska symtom.

Definition av HHC

- P-glukos > 33 mmol/L
- Venöst pH > 7,25, standardbikarbonat > 15 mmol/L
- Lätt ketonemi/ketonuri
- S-osm > 320 mOsm/kg
- Påverkat medvetande och/eller kramper

Behandling

Behandlingen av HHC skiljer sig från DKA på flera väsentliga punkter, varför noggrann läsning av ISPADs DKA-kapitel rekommenderas

- Räkna med 12-15% dehydrering
- Initial bolus med 20 ml/kg av NaCl 0,9%
- Ytterligare bolus ges vid behov
- Rehydrering av deficit med Ringeracetat över 48 timmar
- Vid blodsockerfall > 4-5 mmol/L efter de initiala timmarna byter man till Rehydrex 2,5% eller 5% glukos med 80 mmol Na/L
- Urinförluster bör i motsats till vid DKA ersättas
- Korrigerat s-Na bör sjunka med ca 0,5 mmol/L per timme
- Vid utebliven sänkning av korrigerat s-Na kan hemodialys övervägas
- Insulin ges först när B-glukos sjunker < 3 mmol/L per timme på vätskebehandlingen; börja då med 0,025-0,05 E/kg/tim.

- Om patienten samtidigt har en acidosis med $\text{pH} < 7,25$ ges insulin tidigare som vid DKA, men i dosen 0,025-0,05 E/kg/tim (kan ökas om pH inte stiger)
- Ge kalium tidigt som vid DKA
- Buffrande behandling är kontraindicerat
- Oftast ses ej fosfatbrist vid användning av Addex-Kalium
- Vid uttalad magnesiumbrist ges 25-50mg/kg var 4-6 timme (max infusionstakt 150 mg/min och 2g/tim)
- Monitorera CK var 3-4:e timme för att upptäcka en ev. rhabdomyolys
- Malign hypertermi i samband med CK-stegring kan behandlas med Dantrolen (licenspreparat). Startdos 2 mg/kg. Upprepas med 1 mg/kg tills alla symtom klingat av.
- Hjärnödeme är ovanligt vid HHC

Nyupptäckt diabetes utan ketoacidosis

Intravenös insulinbehandling ges i dosen 0,05 E/kg/timme till barn mindre än 5 år och i dosen 0,1 E/kg/timme till äldre barn. Infusionshastigheten behöver sällan vara högre än 0,1 E/kg/timme, utom i samband med måltid då dosen tillfälligt, under 1 timme, med fördel kan ökas till 0,15 E/kg/timme. På grund av risken för snabbt blodsockerfall räcker det ofta med hälften av dessa doser under de första 4–6 timmarna. Ingen intravenös vätskebehandling behövs. Inga ytterligare kontroller av syra–basstatus eller elektrolyter behövs om dessa är normala vid inkomsten. Om initiala elektrolytvärden är patologiska, följs dessa upp enligt tabell 33.2 tills de normaliserats.

Ett alternativ är subkutan insulinbehandling: Ge snabbverkande insulin (ej direktverkande) 0,1 E/kg (0,05 E/kg till <5 år). Om blodsockret är >11 mmol/l ordineras nästa dos om 2 timmar (oberoende av vad blodsockret är då), om det är <11 mmol/l ordineras nästa dos om 4 timmar. Dessa doser ges oberoende av matintag. Till kvällen/natten ges 0,2 E/kg basinsulin (0,1 om <5 år). Dag 2 påbörjas bas- och måltidsinsulin enligt flerdosbehandling.

Hyperglykemi med ketonemi ($> 0,5$ mmol/l) men ej ketoacidosis hos patient med känd diabetes

Behandling

1. I första hand ges subcutant direktverkande insulin enligt tabell 4. Dosen bör dock inte vara högre än 0,1 E/kg som vid behov upprepas varje eller varannan timme tills plasmaglukos kommit under 12–15 mmol/l. Patienten ges sitt ordinarie basinsulin (medellångverkande, långverkande eller via pump) med ökade doser vid behov, t.ex. vid infektion.
2. Om patienten behöver intravenös vätskebehandling ges intravenöst insulin enligt tabell 2 på samma sätt som vid nyupptäckt diabetes utan ketoacidosis.
3. Patienter som använder insulinpump får snabbt stigande PG och B-ketoner vid avbrott i insulintillförseln. B-ketoner stiger med ca 0,2 mmol/timme. Extradoser ges enligt tabell 4. Följ B-ketoner och PG var/varannan timme för att se effekten av given dos. B-ketoner bör sjunka med 0,5–1 mmol/L per timme efter andra timmen. B-ketoner kan stiga lite första timmen efter att insulin givits.

Tabell 3 Insulindosering vid intravenös insulinbehandling när barnet inte har acidosis

P-GLUKOS (MMOL/L)	INSULIN (E/KG/TIMME)
> 13	0,1–(0,15)
10–13	0,075
6–10	0,05
< 6 (eller hypoglykemisymtom)	0,025
< 3	Stäng av intravenöst insulin i 10–15 min.*

* Ta sedan nytt P-glukos och justera insulindosen.

Tabell 4 Dosjustering av insulin vid förhöjda keton- och blodglukosnivåer.

PLASMAGLUKOS (PG)					
Ketoner i blod (mmol/l) och urin (0–++++)	<5,5 mmol/l	5,5–10 mmol/l	10–14 mmol/l	14–22 mmol/l	>22 mmol/l
<0,6 mmol/l, 0/+	Ge inte extra insulin. Överväg minidoser av glukagon# om PG <4 mmol/l och barnet inte kan dricka något sött*.	Ingen anledning till oro*.	Ge en extrados enligt korrektionsfaktorn (100-regeln, se nedan)	Ge 0,05 E/kg extra.	Ge 0,1 E/kg extra. Upprepa vid behov*.
0,6–0,9 mmol/l, +/-	Svältketoner. Extra kolhydrater och vätska behövs.	Svältketoner. Extra kolhydrater och vätska behövs Ge normal insulindos till kolhydraterna	Ge 0,05 E/kg extra	Ge 0,05–0,1 E/kg extra.	Ge 0,1 E/kg extra. Upprepa vid behov.
1,0–1,4 mmol/l, ++/+++	Svältketoner. Extra kolhydrater och vätska behövs.	Svältketoner. Extra kolhydrater och vätska behövs. Ge normal bolusdos.	Extra kolhydrater och vätska behövs. Ge 0,05–0,1 E/kg extra.	Ge 0,1 E/kg extra.	Ge 0,1 E/kg extra. Upprepa vid behov.
1,5–2,9 mmol/l, +++/++++	Höga nivåer av svältketoner. Kontrollera PG-mätaren, nytt PG och ketoner. Extra kolhydrater och vätska behövs**	Höga nivåer av svältketoner. Extra kolhydrater och vätska behövs. Ge 0,05 E/kg extra. Upprepa dosen när PG-nivåerna har stigit**	Extra kolhydrater och vätska behövs. Ge 0,1 E/kg extra**	Ge 0,1 E/kg extra. Upprepa dosen efter 2 timmar om ketonnivåerna inte sjunker**	Ge 0,1 E/kg extra. Upprepa dosen efter 2 timmar om ketonnivåerna inte sjunker**
≥ 3,0 mmol/l, ++++ Obs: omedelbar risk för ketoacidosis. Akut behandling med insulin krävs! Utvärdera patienten på akutmottagning.	Mycket höga nivåer av svältketoner. Kontrollera PG-mätaren, nytt PG och ketoner. Extra kolhydrater och vätska behövs, och sedan en liten dos insulin när blodsockret stigit	Mycket höga nivåer av svältketoner. Kontrollera PG-mätaren, nytt PG och ketoner. Extra kolhydrater och vätska behövs. Ge 0,05 E/kg extra. Upprepa dosen när PG-nivåerna har stigit.	Extra kolhydrater och vätska behövs. Ge 0,1 E/kg extra.	Ge 0,1 E/kg extra. Upprepa dosen efter 2 timmar om ketonnivåerna inte sjunker.	Ge 0,1 E/kg extra. Upprepa dosen efter 2 timmar om ketonnivåerna inte sjunker.

* Kontrollera PG och blodketoner igen efter 1–2 timmar.

** Om barnet inte kan äta eller dricka kan intravenöst glukos krävas. Risk för ketoacidosis! Kontrollera PG och ketoner varje timme.

Korrektionsfaktorn räknas ut med hjälp av formeln $100/\text{TDD}$ (se nedan) och ger svar på hur många mmol/l en enhet insulin sänker blodsockret. Sikta på ett blodsocker på 6 mmol/l. Ex. om blodsockret är 15 mmol/l och barnet har 32 E/dygn ($\text{TDD}=32$). Korrektionsfaktorn blir då $100/32 \approx 3$, dvs 1 enhet sänker ca 3 mmol/l. Skillnaden mellan 15 och 6 är 9 mmol/l, dvs 3 enheter sänker blodsockret lagom.

För att räkna ut den Totala Dagliga Dosen (TDD), summera allt insulin som givits under senaste dygnet (dvs. direkt/snabbverkande insulin + långtidsverkande) eller ta summan av basaldosen och alla bolusdoser i en pump. Räkna även med eventuella extra bolusdoser om sådana har givits vid oväntad hyperglykemi, ex vid sjukdom.

- Höga plasmaglukosnivåer och förhöjda ketonnivåer tyder på insulinbrist. Det föreligger en omedelbar risk för ketoacidosis om ketonnivåerna i blodet > 3,0 mmol/L. "Svältketoner" i blod är vanligen under 3,0 mmol/l.
- När barnet känner sig illamående eller kräks och PG är under 10–14 mmol/l måste han/hon dricka små portioner vätska innehållande socker för att hålla upp blodglukosnivån så att extra insulin kan ges.
- Ketonnivåerna i blodet kan stiga något (10 – 20 %) inom den första timmen efter det att insulin har tillförts, men bör sedan minska påtagligt.

Minidoser glukagon

Vid gastroenterit föreligger ofta en ventrikelretention och det kan då vara svårt att få en blodsockerstegring med peroralt givet socker, t.ex. i form av druvsockertabletter.

Man kan då prova med en minidos enligt nedan:

< 2 år: 2 "enheter" (0,02 mg) i en engångs insulinspruta för 100 E/ml.

> 2 år: 1 "enhet" / år upp till 15 "enheter" (0,15 mg).

Dosen kan upprepas efter någon timme vid behov.

Referenser

Wolfsdorf JI, Allgrove J, Craig ME, Edge J, Glaser N, Jain V, Lee WW, Mungai LN, Rosenbloom AL, Sperling MA, et al. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes* 2014;15 Suppl 20:154-79.

- Observera två korrekturfel i ISPAD Guidelines angående natrium:
När det inte anges "corrected" sodium så avses "measured" sodium i ISPAD Guidelines.:
- Sid 155, höger spalt, 3:e stycket från slutet: "In HHS, the goals of initial fluid therapy are to expand the intra- and extravascular volume, restore normal renal perfusion and promote a gradual decline in corrected serum sodium concentration and osmolality."
- Sid 169, vänster spalt, 3:e punkten från slutet: The goal is to promote a gradual decline in corrected serum sodium concentration and osmolality.

Wolfsdorf JI. The International Society of Pediatric and Adolescent Diabetes guidelines for management of diabetic ketoacidosis: Do the guidelines need to be modified? *Pediatr Diabetes* 2014;15:277-86.

Muir, A.B., Quisling, R.G., Yang, M.C., & Rosenbloom, A.L. (2004). Cerebral edema in childhood diabetic ketoacidosis: Natural history, radiographic findings, and early identification. *Diabetes Care*, 27(7), 1541–1546.

Dunger, D.B., Sperling, M.A., Acerini, C.L., Bohn, D.J., Daneman, D., Danne, T.P., et al; European Society for Paediatric Endocrinology; Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. European society for paediatric endocrinology/Lawson Wilkins pediatric endocrine society consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Pediatrics*, 113(2), e133–140.

Ly TT, Maahs DM, Rewers A, Dunger D, Oduwole A, Jones TW. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines – Hypoglycemia: Assessment and management of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. *Pediatric Diabetes* 2014; 15 (Supl. 20): 180–192.

Hanas R, Lindgren F, Lindblad B. Diabetic ketoacidosis and cerebral oedema in Sweden--a 2-year paediatric population study. *Diabet Med* 2007;24:1080-5.

Laffel L. Ketone bodies: a review of physiology, pathophysiology and application of monitoring to diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 1999;15:412-26.

de Bock M, Lobley K, Anderson D, Davis E, Donaghue K, Pappas M, Siafarikas A, Cho YH, Jones T, Smart C. Endocrine and metabolic consequences due to restrictive carbohydrate diets in children with type 1 diabetes: An illustrative case series. *Pediatr Diabetes* 2017;online early publication.

Kommentarer till ISPADs vårdprogram – Svenska riktlinjer 2017
<http://endodiab.barnlakarforeningen.se/vardprogram/diabetes/>

Webbadresser

www.ispad.org

ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014