

Odbourávání lipidů a metabolismus ketoláték

Náplň podkapitoly:

1. Úvod do odbourávání lipidů a metabolismu ketoláték.
2. Lipidy jako zdroj energie – degradace TAG v buňkách, β -oxidace mastných kyselin.
3. Tvorba a využití ketoláték.

Úvod do odbourávání lipidů a metabolismu ketoláték

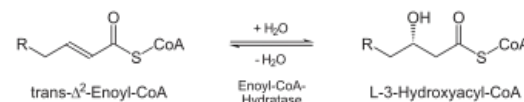
Triacylglyceroly (TAG) uchovávají velké množství chemické energie. Jako uložiště energie jsou velmi výhodné, protože 1 g bezvodého TAG skladuje šestkrát více energie než 1 g hydratovaného glykogenu. Kompletní oxidací 1 g TAG se získá přibližně **38 kJ**, zatímco z 1 g sacharidů či proteinů jen 17 kJ. 70 kg vážící muž shromažďuje ve svých TAG přibližně **400 000 kJ** – celková hmotnost TAG se pohybuje kolem 10,5 kg. Tyto zásoby by nám mohly umožnit přežít i několikátýdenní hladovění. Hlavním místem akumulace TAG je cytoplazma adipocytů.

Oxidace mastných kyselin

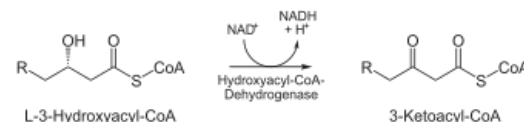
Jednotlivé typy oxidace mastných kyselin se označují řeckými písmeny, jež určují uhlíkový atom, na kterém probíhají reakce. Majoritní význam má **β -oxidace** probíhající v **matrix mitochondrie**. Na membránách **endoplazmatického retikula** se vyskytují enzymy katalyzující tzv. **ω -** a **α -oxidaci**.



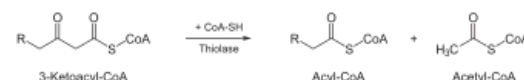
Beta oxidace mastných kyselin - 1. krok



Beta oxidace mastných kyselin - 2. krok



Beta oxidace mastných kyselin - 3. krok



Beta oxidace mastných kyselin - 4. krok

Lipidy jako zdroj energie - degradace TAG v buňkách, β -oxidace mastných kyselin

Využití lipidů k produkci energie probíhá ve třech základních fázích:

1. **Mobilizace lipidů** – hydrolýza TAG na MK a glycerol a jejich transport krví.
2. **Aktivace MK** v cytosolu a **jejich transport** do matrix mitochondrií.
3. **β -oxidace** – odbourávání MK na acetyl~CoA, jenž vstupuje do Krebsova cyklu, či se z něj tvoří ketolátky.

Mobilizace lipidů - lipolýza

Mobilizaci zásobních lipidů enzymaticky zajišťuje **hormon-senzitivní lipáza (HSL)**. Ta katalyzuje reakci:



Uvolněné mastné kyseliny se vážou na **sérový albumin**, který je dopraven na místo určení (např. do jater). Glycerol se přenáší volně rozpuštěný v plazmě.

Regulace lipolýzy

Jak již název napovídá, enzym se nachází pod důslednou hormonální kontrolou. Jeho aktivitu podněcuje **fosforylace** jeho molekuly. Inzulin jako anabolický hormon vyvolává jeho **inhibici**, kontraregulační hormony (glukagon, katecholaminy) či hormony štítné žlázy ho naopak **aktivují**.

Využití glycerolu

Glycerol získaný **hydrolýzou triacylglycerolů** se zapojuje do energetického metabolismu skrze meziproducty glykolýzy nebo glukoneogeneze. První krok učiní jeho fosforylace na **glycerol-3-P** pomocí **glycerolkinázy**. Následuje jeho dehydrogenace na **dihydroxyaceton-P** katalyzovaná **glyceraldehyd-3-fosfátdehydrogenázou**. Ten představuje meziprodukt glykolýzy/glukoneogeneze.

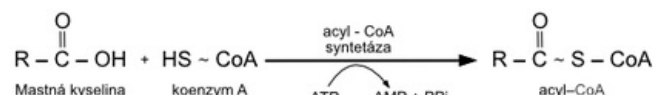
Soubor:1,2,3
Propantriol.png
Strukturní vzorec glycerolu

Průnik mastných kyselin do buněk

Způsob překonání buněčné membrány závisí **na délce řetězce**. Mastné kyseliny s krátkým řetězcem ($\leq 12C$) mohou pronikat **prostou difúzí**. Ty s delším řetězcem využívají v membráně různé **transportní systémy** umožňující jejich usnadněnou difúzi – např. **FATP** (fatty acid transport protein) či **FAT/CD36** (fatty acid translocase).

Aktivace mastných kyselin

K aktivaci mastných kyselin dochází v **cytosolu**, **na vnější mitochondriální membráně**, a to ihned po jejich vstupu do buňky. Bez aktivace totiž nelze vůbec uvažovat o zapojení jejich molekul do metabolismu. Aktivace pak současně udržuje jejich **stálý koncentrační gradient** (analogicky k fosforylaci glukózy – viz glykolýza). Principem aktivace mastných kyselin je esterové navázání molekuly mastné kyseliny na **SH-skupinu koenzymu A** prostřednictvím **acyl-CoA-syntetázy** (thiokináza mastných kyselin):



Aktivace mastných kyselin



Aktivace mastné kyseliny probíhá ve skutečnosti ve dvou fázích. Nejdříve vzniká **acyladenylát** (acyl-AMP) a ve druhé fázi se AMP vyměňuje za **koenzym A**.

Vstup mastných kyselin do matrix mitochondrie

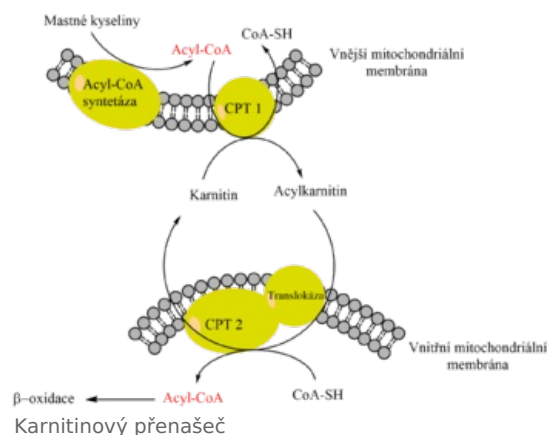
Způsob vstupu mastných kyselin do matrix mitochondrie závisí **na délce** jejich řetězce:

1. **do C₁₀** vstupují do matrix volně;
2. **C₁₂ až C₁₈** vstupují pomocí karnitinového přenašeče;
3. **nad C₁₈** neprocházejí.

Acyl-CoA s C₁₂-C₁₈ může **volně procházet** vnější mitochondriální membránou, ale vnitřní membrána je pro něj nepropustná. Mastná kyselina tedy musí opustit vazbu na koenzym A a navázat se na nového partnera. Tím je **karnitin**. Přenos mastné kyseliny mezi koenzymem A a karnitinem katalyzuje **karnitinacyltransferáza I** (**CAT I** neboli karnitinpalmitoyltransferáza I – CPT I) nacházející se na cytosolové straně vnější mitochondriální membrány.

Karnitin-acylkarnitin translokáza ve vnitřní mitochondriální membráně umožňuje následnou výměnu karnitinu za **acylkarnitin**, čímž se acylkarnitin dostává do matrix mitochondrie.

Zde dojde ke zpětnému přenosu mastné kyseliny z acylkarnitinu na koenzym A prostřednictvím **karnitinacyltransferázy II** (**CAT II**). Uvolněný karnitin opouští matrix pomocí translokázy výměnou za nový acylkarnitin. Tímto jsme přenesli acyl-CoA do matrix mitochondrie, kde podléhá β -oxidaci.



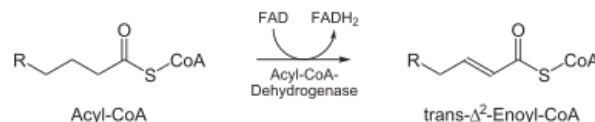
Beta oxidace mastných kyselin

β -oxidace probíhá pouze za **aerobních podmínek** – úzce totiž souvisí s dýchacím řetězcem. Jednotlivé reakce β -oxidace mastných kyselin katalyzují **čtyři enzymy**:

1. **Acyl-CoA-dehydrogenáza** – prostetickou skupinou je FAD;
2. **Enoyl-CoA-hydratáza**;
3. **L-3-hydroxyacyl-CoA-dehydrogenáza** – koenzymem je NAD⁺;
4. **β -ketothioláza**.

Reakce můžeme shrnout do **sledu dehydrogenace - hydratace - dehydrogenace - thiolytické štěpení**. První tři reakce jsou analogické k reakcím probíhajícím v Krebsově cyklu počínaje sukcinátem (viz Krebsův cyklus):

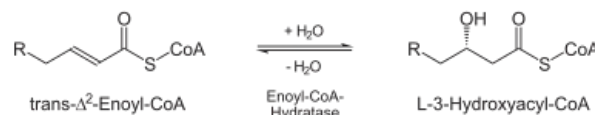
1. **Oxidace sukcinátu** na fumarát pomocí **sukcinátdehydrogenázy** – kofaktorem je FAD.
2. **Adice vody** na dvojnou vazbu ve fumarátu, vzniká malát za katalýzy **fumaráthydratázou**.
3. **Oxidace malátu** na oxalacetát pomocí enzymu **malátdehydrogenázy** – kofaktorem je NAD^+ .



1. Acyl~CoA-dehydrogenáza – první oxidace

Tento enzym katalyzuje vznik dvojně vazby mezi 2. (α) a 3. (β) uhlíkem řetězce mastné kyseliny. Jedná se o **stereospecifickou reakci**, při níž vzniká trans-enoyl-CoA. Příjemcem elektronů je **FAD**. V buňkách se vyskytují různé druhy dehydrogenáz, jež se liší délkou řetězce MK, kterou oxidují:

- krátké MK (4–6 C),
- střední MK (6–10 C),
- dlouhé MK (12–18 C).

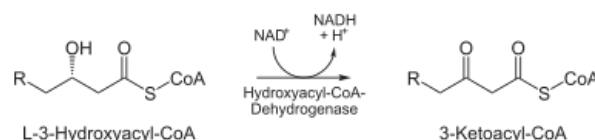


2. Enoyl-CoA-hydratáza

Tento enzym katalyzuje **hydrataci trans- dvojně vazby** vytvořené v prvním kroku. Vzniká **hydroxylová skupina** – L-3-hydroxyacyl-CoA.

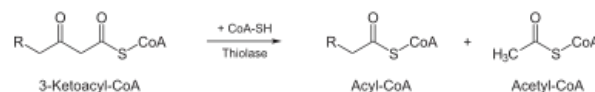
3. Hydroxyacyl-CoA-dehydrogenáza

Tento enzym katalyzuje **oxidaci** hydroxylové skupiny na třetím (β) uhlíku na ketoskupinu. Elektrony přijímá koenzym NAD^+ .



4. β -ketothioláza

Posledním krokem jedné otočky β -oxidace je **thiolytické štěpení** katalyzované β -ketothiolázou. Dochází při něm k ataku SH-skupiny koenzymu na β -keto uhlík řetězce mastné kyseliny. Reakce vede ke vzniku AcCoA a o dva uhlíky kratší acyl~CoA.



Jedna otočka β -oxidace

β -oxidace je cyklický proces, jehož jednu otočku dokážeme zapsat jako:



Meziprodukt (acyl-CoA o 2 C kratší) vstupuje do dalšího kola β -oxidace. Většina mastných kyselin má sudý počet C, a proto se při poslední otočce přemění butyryl-CoA na dvě molekuly AcCoA.

Výtěžek kompletní oxidace palmitátu

Pro představu o celkové výtěžnosti oxidace mastných kyselin zde uvádíme rovnici a energetickou bilanci kompletní oxidace palmitátu:



Jak se lze dočíst ve článku o dýchacím řetězci a tvorbě ATP, nedokážeme zcela přesně určit množství ATP produkované v dýchacím řetězci při oxidaci živin. Proto následující čísla vnímejte prosím pouze jako přibližné a rámcově správné množství. Uvádíme je zde proto, abyste je mohli porovnat s oxidací jiných živin, např. glukózy. V dýchacím řetězci se získá z jednoho NADH 2,5 (3) ATP a z jednoho FADH_2 1,5 (2) ATP, což při součtu představuje:

- $7 \times \text{FADH}_2 = 10,5$ (14) ATP,
- $7 \times \text{NADH} = 17,5$ (21) ATP,
- Oxidace 8 AcCoA v Krebsově cyklu = 80 (96) ATP.

Celkový zisk se zastavil na součtu 108 (131) ATP. Na aktivaci mastné kyseliny jsme ale spotřebovali **2 ATP**, a proto čistý zisk činí **106 (129) ATP**.

Regulace beta-oxidace mastných kyselin

Regulace β -oxidace probíhá na úrovni **vstupu mastných kyselin do mitochondrie** – přesněji na úrovni karnitinového přenašeče **karnitinacyltransferázy I** (CAT I). Tento enzym je **inhibován** meziproduktem tvorby mastných kyselin – **malonyl~CoA**. Hovoříme o tzv. **cross regulaci**. Principem je syntéza mastných kyselin se odehrává v cytosolu, stejně jako reakce katalyzovaná CAT I. Malonyl~CoA vzniká jako produkt první reakce tvorby mastných kyselin. Cross regulace brání současnému průběhu syntézy i degradace MK. Inzulin β -oxidaci inhibuje, kontraregulační hormony ji naopak aktivují.

Mastné kyseliny s lichým počtem C

Oxidací mastných kyselin s lichým řetězcem se vytváří jako produkt kromě AcCoA i **propionyl~CoA**. Ten se nejdříve **karboxyluje na methylmalonyl~CoA**, který je převeden na **sukcinyl~CoA** – meziprodukt **Krebsova cyklu**. Skrze přeměnu na oxalacetát se může zapojit do **glukoneogeneze** – z těchto mastných kyselin se dá nasyntetizovat glukóza. Mastných kyselin s lichým počtem uhlíkových atomů se ale v těle vyskytuje velmi málo.

Odbourání nenasycených mastných kyselin

Většina nenasycených mastných kyselin v lidském těle a v potravě má **cis konfiguraci** dvojných vazeb. Jejich degradace v β -oxidaci probíhá procesem popsaným výše, dokud se jejich dvojná vazba nedostane do kontaktu s enoyl-CoA-hydratázou. Ta totiž vyžaduje jen **trans izomery** – je tedy nutné převedení cis izomeru na trans pomocí **izomerázy**.

Odbourání mastných kyselin s velmi dlouhým řetězcem

Oxidace **mastných kyselin** s velmi dlouhým řetězcem (více než 18 uhlíků) probíhá v **peroxizomech**. První krok katalyzuje **flavoproteinová dehydrogenáza**, která přenáší elektrony na O_2 – vzniká H_2O_2 :

1. $FADH_2$ z prvního kroku se reoxiduje nikoli v dýchacím řetězci, ale reakcí s O_2 : **$FADH_2 + O_2 \rightarrow FAD + H_2O_2$**
2. Peroxisomální kataláza rozkládá H_2O_2 : **$2 H_2O_2 \rightarrow 2 H_2O + O_2$**

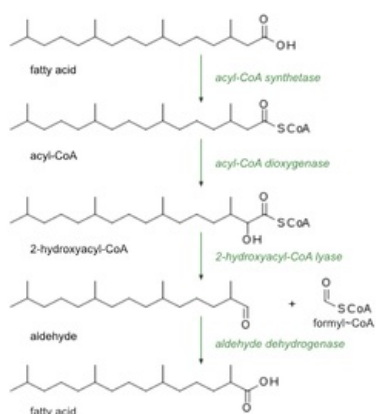
Oxidace končí u oktanoyl~CoA, který je z peroxizómů transportován ve vazbě na karnitin a míří do **β -oxidace**. Výše popsané reakce **nevedou ke tvorbě ATP**.

α -oxidace a ω -oxidace

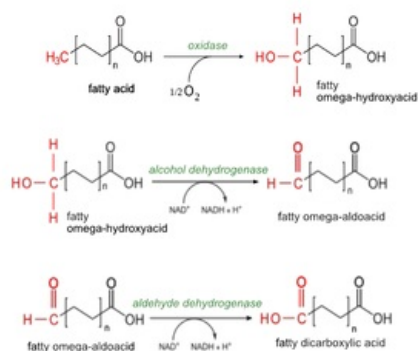
Jedná se o **minoritní dráhy oxidace mastných kyselin**. Při ω -oxidaci dochází k reakcím na koncovém uhlíku řetězce. Při α -oxidaci nastává oxidace na α -uhlíku.

Omega oxidace probíhá v enoplasmatickém retikulu. Dochází k hydroxylaci koncové methylové skupiny, která je dále oxidována na karboxylovou. Vzniká dikarboxylová kyselina, kterou lze odbourat až na dikarboxylovou kyselinu se 6–10C. Ta už je dostatečně rozpustná ve vodě.

Alfa-oxidace



Omega-oxidace



Alfa a omega oxidace mastných kyselin

Tvorba a využití ketolátek

Tvorba a funkce ketolátek

Mezi ketolátky (*ketone bodies*) řadíme **acetoacetát**, **β -hydroxybutyrát** a **aceton**. Hlavním místem jejich tvorby jsou **mitochondrie hepatocytů**. Ketolátky představují ve vodě rozpustnou transportní formu acetylů. Tvoří se při **nadbytku acetyl~CoA** produkovaného jaterní beta-oxidací – játra „předžvýkají“ mastné kyseliny a poskytnou tělu ketolátky jako **alternativní zdroj energie**.

Vstup AcCoA do Krebsova cyklu závisí na dostupnosti oxaloacetátu. Ten vzniká karboxylací pyruvátu. Při hladovění či při diabetes mellitus se OAA spotřebovává v procesu glukoneogeneze. Nedostatek sacharidů vede ke snížení množství OAA a tím ke zpomalení Krebsova cyklu. Dalo by se říct, že "tuky hoří v ohni sacharidů".

Prostředí organismu

Dříve než se dostaneme ke konkrétním reakcím tvorby ketolátek – **ketogenezi**, popíšeme si situaci v organismu, za níž probíhá. Na počátku stojí **aktivace lipolýzy** prostřednictvím **hormon-senzitivní lipázy** (HSL). Po aktivaci lipolýzy se zvýší plazmatických koncentrací mastných kyselin, které ve zvýšené míře vstupují do jaterních buněk. V nich podléhají **β -oxidaci**, jež produkuje **nadbytek AcCoA**. Ten se nemůže dostatečně uplatnit v jiných drahách, a proto vstupuje do ketogeneze. Zdrojem uhlíkových atomů v ketogenezi je tedy pouze **acetyl~CoA**.

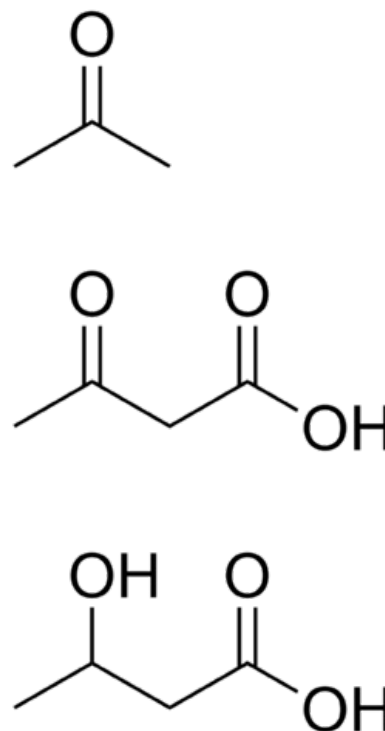
Průběh tvorby ketolátek

Průběh tvorby ketolátek můžeme popsat následujícími reakcemi:

1. **Kondenzace dvou molekul AcCoA \rightarrow acetoacetyl~CoA.**
2. **Reakce s dalším AcCoA \rightarrow 3-hydroxy-3-methylglutaryl~CoA (HMG~CoA).**
3. **Štěpení HMG~CoA \rightarrow AcCoA a acetoacetát.**
4. **Reverzibilní přeměna acetoacetátu a β -hydroxybutyrátu.**
5. **Dekarboxylace acetoacetátu.**

β -Ketothioláza

β -Ketothioláza katalyzuje poslední krok β -oxidace mastných kyselin – **thiolické štěpení**. Při tvorbě ketolátek se **reakce obrátí** a ze dvou molekul AcCoA vzniká jedna molekula acetoacetyl~CoA. Reakce probíhá v **matrix mitochondrie**.



3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA syntáza

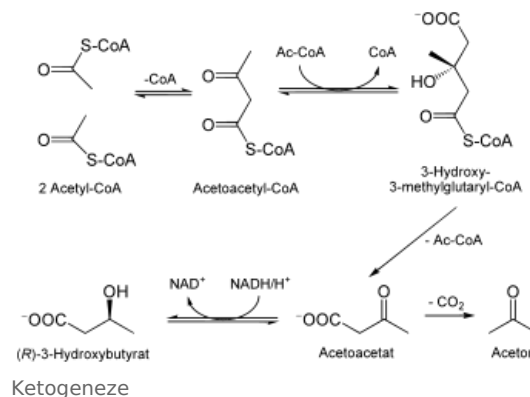
Tento enzym katalyzuje **kondenzaci acetyl~CoA s acetoacetyl~CoA**. Kondenzace probíhá na třetím uhlíku acetoacetyl~CoA za vzniku **3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA**. Tento významný intermediát se vyskytuje nejen v metabolismu ketolátů, ale vzniká i během **syntézy cholesterolu**.

3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA lyáza

Tento enzym katalyzuje **štěpení HMG-CoA** na acetoacetát a AcCoA. Tím **vzniká první ketolátka**.

β -hydroxybutyrátdehydrogenáza

Tento enzym katalyzuje vzájemnou **reverzibilní přeměnu** dvou ketolátů – acetoacetátu a β -hydroxybutyrátu. Kofaktorem je NAD^+ . Při masivní tvorbě ketolátů je **β -hydroxybutyrát** kvantitativně nejvýznamnější ketolátkou v krvi, tj. většina acetoacetátu se přeměňuje na něj.



Dekarboxylace acetoacetátu

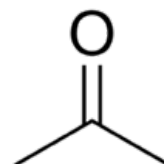
Část molekul acetoacetátu **spontánně** tj. **neenzymově dekarboxyluje na aceton**, který nemá v lidském těle žádné využití a je **vylučován** dýcháním či močí.

Aktivace a utilizace ketolátů

Ketolátky jsou produktem rozkladu mastných kyselin za určitých metabolických podmínek (např. hladovění). Mezi ketolátky patří acetacetát, beta-hydroxybutyrát a aceton. Vznikají pouze v játrech a jsou využívány extrahepatálními tkáněmi jako dočasný zdroj energie.

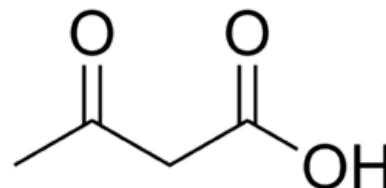
Chemické pochody

Ketolátky jsou **polární** a proto se transportují **volně v plazmě**. K jejich utilizaci dochází jen **extrahepatálně**, hepatocyty totiž neobsahují enzymy potřebné k jejich aktivaci. Nejdříve dochází k **oxidaci β -hydroxybutyrátu na acetoacetát**, který se následně aktivuje přenosem **koenzymu A ze sukcylnyl~CoA**. Acetocetyl~CoA se **přeměňuje na AcCoA** (součást β -oxidace, katalyzuje thioláza), který vstupuje do **Krebsova cyklu**.



Využití ketolátů jednotlivými orgány

Srdeční sval, kosterní svalovina a kůra ledvin **preferují oxidaci ketolátů** před oxidací glukózy. Mozek se za hladovění **adaptuje na spalování ketolátů** – při dlouhodobém hladovění je až **50 %** jeho energetických nároků kryto oxidací ketolátů.



Regulace ketogeneze

Regulace ketogeneze probíhá na **čtyřech stupních**:

1. **Hormon-senzitivní lipáza** – lipolýza v tukové tkáni.
2. **Karnitinacyltransferáza I** – vstup mastných kyselin do mitochondrie, kde proběhne jejich β -oxidace.
3. **Směřování AcCoA z β -oxidace do ketogeneze a ne do Krebsova cyklu**.
4. **Mitochondriální HMG-CoA-syntáza**.

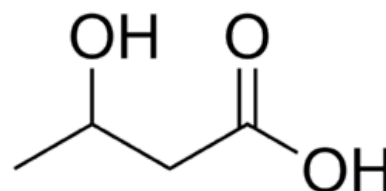


Schéma jednotlivých ketolátů – aceton, acetacetát a beta-hydroxybutyrát

Vysoká hladina ketolátů v krvi signalizuje přítomnost velkého množství AcCoA. Jejím následkem je inhibice lipolýzy.

Koncentrace ketoláték v plazmě a ketoacidóza

Zde uvádíme **přehled plazmatických koncentrací 3–hydroxybutyrátu (3–HB) za různých situací:**

	Koncentrace 3–hydroxybutyrátu v plazmě	Koncentrace volných mastných kyselin v plazmě
Po jídle	~ 0,05 mmol/l	< 0,2 mmol/l
12 hod lačnění	< 0,2 mmol/l	~ 0,4 mmol/l
21 dní hladovění	~ 5 mmol/l	~ 1,5 mmol/l
T1DM, rozvinutá ketoacidóza s pH = 7,0	~ 20 mmol/l	~ 5 mmol/l

Maximální rychlosti tvorby ketoláték se dosáhne při plazmatické koncentraci ~ 12 mmol/l.

Odkazy

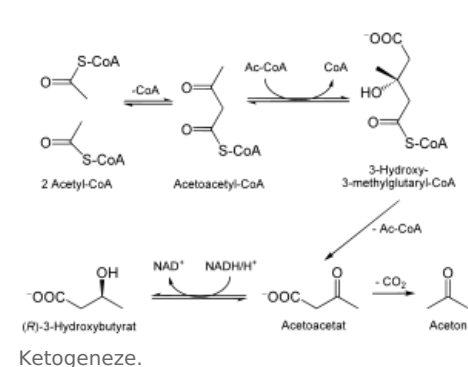
Související články

- Redukční dieta
- β-oxidace
- Diabetes mellitus
- Acetyl-CoA

Ketoacidóza

Diabetická ketoacidóza (DKA) je život ohrožující komplikací diabetu mellitu. Příčinou je absolutní nebo relativní deficit inzulínu. Vyskytuje se u 20–40 % nově diagnostikovaných diabetiků. Mortalita DKA je < 2 %. **Dominujícími příznaky** jsou **dehydratace**, **metabolická acidóza** a **hyperglykemie**. Stresové situace (nejčastěji infekční choroby, náhlé příhody břišní aj.) vedou ke zvýšení inzulínové rezistence. I když dochází k hyperglykemii, ke ketóze dochází jen tehdy, pokud nejsou dostatečně zvýšeny dávky inzulínu. V praxi je možno se poměrně často setkat s tak hrubou chybou, že při nechutenství a zvracení je dávkování inzulínu dokonce sníženo nebo dávka je zcela vynechána.

Patofyziologie



Inzulín je anabolický hormon, který vede k tvorbě glykogenu v játrech a umožňuje lipogenezi. Deficit inzulínu je způsoben nedostatečnou sekrecí či substitucí inzulínu (nově vzniklý DM I. typu, chybně vedená terapie, technický problém podání inzulínu). **Nedostatek inzulínu vede k selhávání dodávky odpovídajícího množství glukózy do buněk** (hlavně svalů a tukové tkáně) s následným buněčným hladověním. Tato situace **iniciuje vzestup kontraregulačních hormonů - glukagonu, kortikosteroidů, katecholaminů a růstového hormonu ve snaze posílit energetické zdroje**. Dochází tak paradoxně k dalšímu navýšení hyperglykemie, nastává **vystupňování lipolýzy, proteolýzy, glykogenolýzy a glukoneogeneze**. Pokud se překročí reabsorpční schopnost renálních tubulů (zpravidla glykemie > 10 mmol/l), dochází ke glykosurii, která **indukuje osmotickou diurézu**. Výsledkem je hyperosmolální (hyperglykemická) dehydratace. Ve většině buněk těla

hypertonický stav při DKA zesiluje intracelulární dehydrataci s cílem uchovat intravaskulární volem. Mozkové buňky se na hyperosmolalitu adaptují zvýšením intracelulárních osmoticky aktivních solutů, idiogenních osmolů (tzv. osmoprotekce). Tyto osmoprotektivní molekuly pomáhají udržovat objem nervových buněk navzdory vysoké hyperosmolalitě. Rychlý pokles osmolality, ke kterému dochází při podávání nadbytku volné vody, může vyvolat otok mozku iniciálním pohybem vody a ne elektrolytů přes endotel mozkových kapilár do osmoticky adaptovaných mozkových buněk.

Nedostatek inzulínu je důvodem, proč glukóza nemůže být využita jako energetický substrát. Dochází k aktivaci lipolýzy, v plasmě a hepatocytech se zvyšuje hladina volných mastných kyselin. Mastné kyseliny jsou degradovány β-oxidací rychleji, než se vzniklý acetylkoenzym A může zařadit do Krebsova cyklu. Z nadbytku acetylkoenzymu A vznikají ketolátky (aceton, acetoacetát a 3-β-hydroxybutyrát). Ketolátky představují alternativní využitelný zdroj energie při absenci glukózy intracelulárně. Ketolátky jsou produktem lipolýzy i proteolýzy. Jejich nevýhodou je, že jsou kyselé povahy a vedou ke vzniku metabolické acidózy (MAC). 3-β-hydroxybutyrát není chemickou strukturou ketonem, ale v praxi je zahrnován mezi ketony.

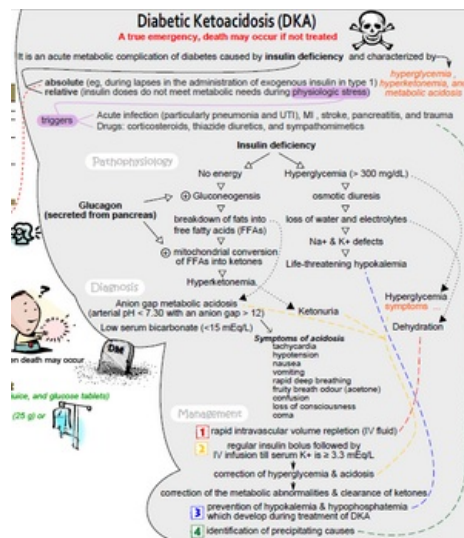
Chemicky

- acetyl-CoA → CoA + acetyl,
- acetyl + acetyl → acetoacetát (redukcí acetoacetátu vzniká 3-β-hydroxybutyrát),
- 3-β-hydroxybutyrát → aceton.

Tato metabolická situace se částečně kompenzuje prostřednictvím hyperventilace a hyperpnoe, která vede k poklesu $p\text{CO}_2$ při již nízké hladině bikarbonátů. Manifestní hyperventilace – Kussmaulovo dýchání, je obrazem marné snahy organismu o respirační kompenzaci MAC. Kussmaulovo dýchání, zejména u nejmenších dětí je spojeno se vzrůstající svalovou prací a proto se DKA často spojuje i s laktátovou acidózou (k tomu přispívá i dehydratace s hypoperfúzí). Narůstající množství ketolátek a laktátu vede k prohloubení celkové MAC.

Intracelulárně uložené kalium se z důvodu acidózy vyplavuje z buněk. Dalším důvodem kaliového efluxu z buněk je negativní dusíková bilance při proteinovém katabolismu. Kalium se potom ztrácí cestou osmotické diurézy. Objemová deplece vede k sekundárnímu hyperaldosteronismu, který dále zesiluje exkreci kalia v ledvinách. Výsledkem je výrazná kaliová deplece, ačkoli sérové hladiny kalia tomu nemusí z počátku odpovídat. Deplece kalia může vést k paralytickému ileu. Ztráty tekutin vedou i k depleci dalších iontů – kalcia, fosfátu a magnesia.

Redukce cirkulujícího volumu způsobená osmotickou diurézou, hyperventilací a zvracením je maskována přesunem tekutin z intracelulárního prostoru do extracelulárního (tj. i intravaskulárně) a kožní turgor proto zůstává dlouho zachován. Při korekci ketoacidózy stoupají hladiny acetoacetátu a acetonu v poměru k β -hydroxybutyrátu, při zhoršení acidózy dochází k opačnému ději. Rutinní laboratorní testy na přítomnost ketolátek detekují pouze aceton a acetoacetát, ne β -hydroxybutyrát. Proto se při DKA zpočátku zdá, že ketolátky chybí a naopak detekované ketolátky mohou stoupat i při ústupu těžké acidózy. Z toho vyplývá, že větší objektivita je při využití β -hydroxybutyrátu pro určení závažnosti DKA.



Diabetická ketoacidóza – schéma ENG

⚠ DKA je klasickým příkladem hyperosmolární dehydratace!

Klinický obraz

Při prvozáchytu diabetu mellitu najdeme u dětí **v anamnéze údaje o polyurii a polydipsii**, které předcházel akutní dekompenzaci. Navzdory zvýšené chuti k jídlu **dochází k váhovému úbytku**. Děti mají **nauzeu, zvracení, bolesti břicha, žízeň, slabost, pocit závratě**. U malých dětí můžeme nacházet výrazně promočené pleny. V těchto případech může chybět polydipsie a polyurie snadno unikne pozornosti. U větších dětí můžeme nacházet **nykturii nebo sekundární enurézu**. Méně než 10 % dětí s DKA je přijato do nemocnice již v komatu, ale daleko vyšší procento má signifikantní poruchu vědomí. Diagnostika čerstvě zachyceného diabetu může být často chybná. Bolesti břicha vedou k podezření na appendicitis acuta či jiný typ NPB (někdy můžeme nacházet i obleněnou peristaltiku), hyperpnoe vede k úvaze o pneumonii nebo astmatu, polyurie vede k podezření na infekci močového traktu. Příznaky jako enuréza, polydipsie a zvýšená iritabilita jsou často hodnoceny jako psychosomatické obtíže. Po stránce oběhové nacházíme prodloužený kapilární návrat, chladnou periferii a nehmatné periferní pulzace. Krevní tlak však dlouho zůstává normální. Pravidlem bývá tachykardie. U již diagnostikovaných diabetiků se příznaky rozvíjí dříve. V anamnéze najdeme údaje o interkurentním onemocnění, chybném managementu podávání inzulínu, včetně non-compliance pacientů.

Diagnostika

V rámci fyzikálního vyšetření je třeba věnovat pozornost příznakům dehydratace, tj. posoudit vlhkost sliznic a kožní turgor (kožní turgor ovšem může být relativně dlouho zachován). V některých případech pacienti vykazují příznaky hypovolemického šoku. Charakteristický je acetonový zápach dechu a hyperpnoe (Kussmaulovo dýchání), které poukazují na ketoacidózu. Pacienti mohou mít poruchu vědomí v rozsahu somnolence až hlubokého komatu. Bolesti břicha s rigiditou břišní stěny (*pseudoperitonitis diabetica*) připomínají symptomatologii náhlé příhody břišní.

Hyperglykemie bez ketoacidózy s nálezem hyperpigmentace (*acanthosis nigricans*) na zadní straně krku vede k podezření na diabetes mellitus II. typu. V laboratoři prokazujeme hyperglykemií, ketonemií a ketonurií, zpravidla i glykosurií. MAC je definovaná jako $\text{pH} < 7,3$ a $\text{HCO}_3^- < 15 \text{ mmol/l}$. Hodnocení glykemie glukometrem je akceptovatelné k posouzení změn glykemie během léčby, ale v úvodu je třeba provést vyšetření krevní glukózy z klasického venozního odběru.

⚠ Určujícími laboratorními nálezy jsou: hyperglykemie, ketonurie a metabolická acidóza.

Pozn.: v americké literatuře se hodnota glykemie stále uvádí v hodnotách mg/dL. Přepočítání na mmol/l znamená vydělit hodnotu v mg/dL číslem 18. (např. glykemie 150 mg/dL odpovídá 8,3 mmol/l).

Hyperosmolarita

Pravidelně nacházíme hyperosmolalitu. Sérová osmolalita je zvyšována i akumulací tzv. idiogenních osmolů při těžkém katabolickém stavu. Proto se méně výrazně zvyšuje hodnota kalkulované osmolality na rozdíl od osmolality změřené osmometrem. Kalkulovanou osmolalitu můžeme vypočítat dle vzorce:

$$\text{S-osmolalita} = 2 \times \text{Na} + \text{glykemie} + \text{urea}$$

norma: 280–295 mosmol/kg

V rámci DKA je užitečné určit osmolární/osmotické okno (osmolal/osmotic gap, OG), které vyjadřuje rozdíl mezi přímo měřenou osmolalitou osmometrem a vypočítanou osmolalitou podle výše uvedeného vzorce.

$$\text{Osmotic gap v mmol/l} = \text{měřená} - \text{kalkulovaná osmolalita}$$

fyzilogická hodnota osmotic gap je 4–12 mmol

OG vzniká tím, že osmometrem změříme i soluty, které nejsou započítány ve vzorci. Pokud plazma obsahuje významné množství těchto nezapočítaných osmoticky aktivních látek (idiogenní osmoly při DM ketoacidóze) vznikne velký rozdíl mezi měřenou a počítanou hodnotou osmolality. Hodnota osmotic gap při DKA významně stoupá a je odrazem stupně katabolismu, naopak postupná úprava svědčí o úspěšné léčbě ketoacidózy.

MAC v rámci DKA

Klinickým korelátem jsou již výše zmiňované Kussmaulovo dýchání, acetonový zápach dechu a malinově červené sliznice. Pro DKA je typická akumulace ketokyselin (β -hydroxybutyrát a acetoacetát) a MAC je charakterizována vysokou hodnotou anion gap („aniontového okna“).

$$\text{anion gap (AG)} = (\text{Na} + \text{K}) - (\text{Cl} + \text{HCO}_3)$$

fyzilogická hodnota AG je 13–17 mmol/l

Hypoperfuze tkání při obecně závažném stavu a nadměrná dechová práce při Kussmaulově dýchání vede i k vzestupu laktátu a MAC je tak kombinací kumulace ketolátek a laktátu. Po metabolizaci akumulovaných aniontů – ketolátek, dochází k alkalizaci produkcí bikarbonátu v játrech, a proto acidózu korigujeme bikarbonátem jen při extrémně nízkých hodnotách pH. Vyšetření ABR provádíme většinou odběrem arterIALIZOVANÉ kapilární krve, které představuje jednodušší způsob, ale při dostupnosti arteriálního katetru jsou arteriální hodnoty jistě přesnější.

Pseudohyponatremie

Zpravidla nacházíme nižší hodnoty natremie („pseudohyponatremie“), neboť přítomná hyperglykemie má diluční efekt. Je třeba proto určit korigovanou natremii. Na cca 3 mmol/l glukózy nad referenční hodnotu připočítáme přibližně 1 mmol/l sodíku. Natremie má potom tendenci stoupat v rámci terapie ketoacidózy. Nedostatečný vzestup natremie, nebo dokonce pokles představuje zvýšené riziko edému mozku.

Natrium klesá o 1 mmol na každých 3 mmol zvýšení glykemie.

Hyperkalemie

Normokalemie nebo dokonce hyperkalemie je pravidelným nálezem u rozvinuté DKA, přestože hladina celkového kalia je snížena (viz patofyziologie). **Při rehydrataci a substituci inzulinem je pacient ohrožen rychlým rozvojem hypokalemie**, proto je substituce kaliem další prioritou v rámci terapie DKA. Existují algoritmy pro úhradu kalia s ohledem na jeho aktuální sérovou hladinu (viz terapie). Ztráty kalia se pohybují kolem 5 mmol/kg, u nejtěžších forem DKA až 10 mmol/kg!

Další laboratorní nálezy

Při určování laboratorních parametrů dehydratace má větší význam stanovení urey než kreatininu. Obvykle nacházíme výraznou leukocytózu bez vazby na infekční onemocnění. Mezi další typické laboratorní nálezy patří elevace sérových amyláz, která spolu s bolestmi břicha může vést ke špatně stanovené diagnóze pankreatitidy, elevace transamináz nebo kreatinkinázy. Hladiny fosfátů, kalcia a magnesia mohou být v počátku v referenčním rozmezí, ale velmi pravděpodobný je jejich výrazný deficit. Stav vědomí hodnotíme podle Glasgow coma scale (GCS). GCS < 12 b. hodnotíme jako poruchu vědomí. Pokles GCS během léčby je varující známkou rozvoje mozkového edému.

 **Pokles GCS během léčby je varující známkou rozvoje mozkového edému!**

Diferenciální diagnostika

- Otrava methanolem,
- otrava ethanolem,
- otrava paraldeydem,
- otrava salicyláty,
- otrava metforminem,
- hladovění,
- uremie,
- diferenciální diagnostika laktátové MAC.

Terapie

Zajištění pacienta

Ideální je v úvodu zajistit **2 i.v. linky**, kdy jedna slouží jako cesta k podávání rehydratačních roztoků a druhá k lineárnímu a přesnému dávkování inzulínu. Pacienti s těžkou poruchou vědomí, těžkou MAC nebo v šoku by měli mít zajištěnu i **arteriální linku**, zejm. z důvodu frekventních odběrů a vyšší validity vyšetření ABR. U dětí s poruchou vědomí je nezbytné i zavedení nazogastrické sondy. **Močový katetr** využíváme u všech dětí v těžké DKA. Umožňuje přesné stanovení diurézy s hodinovou bilancí. Je to důležité zejména v úvodu, neboť pacienti mohou i přes značnou dehydrataci ztrácet velký objem moče z důvodu osmotické diurézy. Přesná bilance diurézy umožní adekvátní rehydratační terapii. Intubaci a mechanickou ventilaci volíme jen v nejkrajnějším případě, při těžkém bezvědomí nebo mozkového edému. Nastavení režimu UPV je totiž velice obtížné z hlediska ventilačních parametrů, protože již drobná změna pCO_2 hrozí významným posunem pH.

Volumexpanze a úprava deficitu tekutin

Na prvním místě je úprava volumu. **Iniciálně podáváme 1/1 FR 20 ml/kg i.v. během hodiny.** Dávku opakujeme, pokud neklesá pulsová frekvence a pokud se neupravuje kapilární návrat. Při šoku volíme iniciálně dávku 10–20 ml/kg i.v. během 20–30 minut. Po úpravě intravaskulárního volumu podáváme další tekutiny již opatrně. Pokud je kalkulovaná S-osmolalita < 320 mosmol/l můžeme deficit tekutin uhradit během 24 hodin. Pokud je však S-osmo > 345 mosmol/kg a korigovaná natremie > 145 mmol/l prodloužíme úhradu tekutiny na 48–72 hodin.

DKA je většinou spojena s průměrnou ztrátou tekutin představující cca 10 % hmotnosti. Závažnost dehydratace může být horší než klinický odhad, protože hyperosmolalita sera vede k přestupu intracelulární vody extracelulárně. Dále je třeba vzít v úvahu i průběžné ztráty polyurií, dokud není glykemie < 10 mmol/l.

Nesmírně důležité je současně hradit průběžné ztráty. Zvláště iniciálně přítomná polyurie navzdory dehydrataci může vést k neúspěchu naší rehydratační strategie. Proto neváháme se zavedením močového katetru a hodinovou bilancí tekutin. Z hlediska ztráty kalia můžeme na 1 litr moče počítat s 20 mmol draslíku. O adekvátnosti naší prováděné rehydratace nás výborně informuje kontrolní vážení pacienta, minimálně v intervalech 12 hodin. Další ztráta hmotnosti během infuzní terapie je vážným upozorněním na nedostatečně prováděnou rehydrataci.

Při poklesu glykémie < 15 mmol/l přecházíme na 5% glukózu s přidavkem námi vypočtených iontů. Tekutiny podáváme parenterálně do doby, než je dítě schopno přijímat *per os*.

Korekce iontů

Korekce natria

Obvykle zjišťujeme hyponatremii. Příčinou je jednak pseudohyponatremie při výrazné hyperglykemii, ale registrujeme i skutečnou ztrátu sodíku, která může představovat i 10 mmol/kg. Z praktického hlediska můžeme přejít na podávání 0,45 % roztoku NaCl po iniciální úpravě intravaskulárního volumu. Po zahájení volumexpanze očekáváme adekvátní vzestup natremie. Pokud je natremie < 135 mmol/l a i při adekvátní rehydrataci dále klesá a vyžaduje podávání výše koncentrovaných roztoků NaCl, je třeba zvažovat rozvoj SIADH při současném edému mozku.

V rámci úpravy natremie je třeba kalkulovat s tzv. efektivní osmolalitou a dále vzestup natremie během léčby posuzovat v korelaci s poklesem glykemie.

$$\text{Efektivní osmolalita (= S-tonicita)} = 2 \times (\text{Na} + \text{glykemie})$$

Pozvolný pokles efektivní osmolality by měl nastat během léčby s postupným zvyšováním koncentrace Na v séru a současným poklesem hodnoty glykemie. Během léčby by se měla koncentrace natria v séru zvyšovat přibližně o 1–2 mmol/l s každým poklesem glykemie o 5–6 mmol/l. Takto korigovaná vypočtená hodnota sodíku by měla zůstat konstantní při každém současném stanovení glykemie a natremie během léčby. Pokud změřená koncentrace sodíku v séru bude vyšší, je třeba zhodnotit zvýšení potřeby volné vody, tedy zvýšení rychlosti podávaných tekutin. Pokud změřená natremie bude nižší a nebude stoupat při současném poklesu glykemie, je zřejmě příčinou nadměrné podání volné vody. Okamžitě musíme podávání volné vody snížit, tj. snížit rychlost podávání infuzí. Rychlý pokles efektivní osmolality vyvolaný nadměrným podáním volné vody může vést k edému mozku. Z tohoto hlediska je nebezpečný pokles osmolality séra o více než 3 mOsm/l/h.

Hypernatremie by měla být korigována až po korekci výrazné hyperglykemie a rychlost infuzí by měla být pomalejší, aby byl zajištěn patřičný, ale ne příliš rychlý, pokles hladiny natria. Může to být i déle než 48 hodin. Hypernatremii zpravidla korigujeme, pokud glykemie dosáhne hodnot < 20 mmol/l.

Korekce kalia

Všechny děti s DKA mají depleci kalia (průměrně 5 mmol/kg) a proto je náhrada kalia důležitou součástí léčby DKA. Jak již bylo řečeno, z důvodu těžké MAC můžeme zjišťovat normální nebo lehce zvýšenou hladinu sérového kalia i při těžké celkové depleci tohoto iontu. Po zahájení rehydratace a zejména v souvislosti s podáváním inzulínu dochází k rychlému přestupu kalia zpět do buněk a pacient je ohrožen hypokalemií. Kalium podáváme po korekci intravaskulárního volumu, při absenci hyperkalemie a jejího korelátu na EKG. Současně musí být přítomna diuréza.

Dostatečná dávka kalia je většinou zajištěna **přidáním 40 mmol KCl do každého litru podávaných tekutin**. Kalemii nutno korelovat s acidobazickou rovnováhou a EKG křivkou. Je-li kalium < 3,5 mmol/l a nedaří se jeho zvýšení, je vhodné přerušit terapii inzulinem, než hladina dosáhne adekvátního zvýšení.

Kalium hradíme jako kalium chlorid a kalium fosfát v poměru 2:1.

⚠ Je-li kalium < 3,5 mmol/l a nedaří se jeho zvýšení, je vhodné přerušit terapii inzulinem, než hladina dosáhne adekvátního zvýšení.

Schéma substituce kalia

sérová hodnota kalia	doporučené množství kalia do KI
< 3 mmol/l	0,5–1 mmol kalia/kg i.v. během 1 hodiny + kontinuální monitorace EKG
3 mmol/l	40 mmol kalia do litru KI
4 mmol/l	30 mmol kalia do litru KI
5 mmol/l	20 mmol kalia do litru KI
6 mmol/l	10 mmol kalia do litru KI
> 6 mmol/l	přerušit infuzi kalia, kontrola kalemie s odstupem 2 hodin

Korekce ostatních iontů

Hodnoty fosforu, kalcia a magnesia mohou být v referenčním rozmezí, ale velmi pravděpodobný je jejich výrazný deficit. Při těžké DKA zpravidla hradíme 1 mmol/kg uvedených iontů během 24 hod. Nepřiměřená léčba fosfáty může vést k hypokalcemii, na druhé straně podání fosfátů při výrazné hypofosfatemii snižuje svalovou slabost a depresi myokardu.

Korekce MAC

Nejdůležitějším krokem korekce MAC je adekvátní volumexpanze a inzulinová terapie. Podání bikarbonátu zůstává nadále kontroverzním, neboť vede k paradoxní acidóze v CNS a tím k depresi funkcí v CNS. Příčinou paradoxní acidózy je metabolismus bikarbonátu, kdy ve spojení s vodíkovými ionty (H^+) dochází k tvorbě kyseliny uhličitě (H_2CO_3).

Tato kyselina se ihned rozkládá na vodu (H_2O) a oxid uhličitý (CO_2). Hematoencefalická bariéra je více propustná pro CO_2 než pro HCO_3^- , a to vede k akumulaci CO_2 v CNS a výsledkem je prohloubení acidózy v oblasti CNS. Léčba bikarbonátem je rezervována pro děti s $pH < 7,0$, $HCO_3^- < 8$ mmol/l, pro děti s v.s. kardiální depresí v souvislosti s MAC a pro ty, které již nejsou schopny dále kompenzovat MAC hyperventilací. Adekvátnost kompenzace můžeme stanovit, pokud známe hodnotu pCO_2 a HCO_3^- dle tzv. Winterovy formule. Je-li pCO_2 vyšší než výsledek vzorce: $(1,5 \times HCO_3^-) + 8$, potom respirační úsilí již nestačí kompenzovat stupeň acidózy a podání bikarbonátu je opodstatněné. pH korigujeme na hodnotu pH 7,1–7,15 a HCO_3^- 15 mmol/l.

při $pH < 7,0$ nebo $HCO_3^- < 8$ mmol/l podáváme bikarbonát v dávce: $0,1 \times BE \times kg$ t.h. korigujeme na pH 7,1–7,15, podáváme v KI, tj. NE jako bolus.

Léčba inzulinem



O správnosti článku se vede diskuse.

O obsahu článku „Odbourávání lipidů a metabolismus ketolátek“ se nyní debatuje. Více informací naleznete v diskusi.

Léčba inzulinem je nezbytná k zastavení tvorby ketolátek, což je primární příčinou DKA. Vedle substituce krystaloidy se podává iniciační bolus inzulinu i.v. 8–12j humánního rychlého. Podávání inzulinu by mělo být zahájeno po stabilizaci oběhu (doplnění deficitu tekutin) a při dostatečné hodnotě kalemie ve vztahu k pH . Během prvních 60–90 minut rehydratační léčby klesá glykémie významně i bez podání inzulinu. Kontinuální podávání inzulinu tedy zahajujeme cca za 1 hod. po úvodní volumoterapii. Jak se ukázalo, dříve doporučené okamžité zahájení kontinuálního podávání inzulinu je spojeno s vyšším rizikem rozvoje edému mozku. Již vůbec není doporučován úvodní bolus inzulinu.

Užívá se humánní rekombinantní inzulin s rychlým účinkem, podáván nejlépe infuzní pumpou. Obvyklá iniciační dávka představuje 0,1 I.U./kg/hod., pro děti < 2 roky většina autorů doporučuje dávku poloviční, tj. 0,05 I.U./kg/hod.

Kalkulace infuze inzulinu :

Počet jednotek inzulinu = 5 I.U./kg do 50 ml 1/1FR, potom 1 ml/hod. = 0,1 I.U./kg/hod.

Před zahájením infuze je nutno infuzní set propláchnout 20 ml tohoto roztoku, neboť inzulin se váže na stěnu setu. V případě, že není možno podávat inzulin intravenózně, je možno rychle působící inzulin podávat intramuskulárně nebo podkožně v dávce 0,1 I.U./kg/hod. s dobrým efektem.

Glykemie má klesat pozvolna, tj. o 3–5 mmol/l/hod. (bezpečný je i pokles o 5–6 mmol/l/hod., pokud se současně zvyšuje natremie o 1–2 mmol/l/hod.). Není žádoucí pokles glykemie o více než 6 mmol/l/hod. Když glykemie klesne pod 15 mmol/l, je třeba začít podávat solné roztoky obsahující glukózu. Nejčastěji se doporučuje 5% glukóza s přidavkem natria na úrovni 1/2 FR + další potřebné ionty. Cílem je udržet glykémii 8–12 mmol/l. Nedojde-li do 2 hodin k poklesu glykemie, zvýšíme dávku inzulinu na 0,2 U.I./kg/hod. Pokud léčba inzulinem přesto nevede k poklesu glukózy, nutno zvažovat poruchu inzulinové pumpy, špatnou přípravu inzulinového roztoku, nedostatečnou hydrataci nebo závažné onemocnění probíhající současně s DKA (s excesivní hladinou kontraregulačních hormonů). Když glykemie stoupne během léčby > 15 mmol/l, doporučuje se zvýšit rychlost inzulinu o 25 %.

Pokud glykemie naopak klesá moc rychle nebo klesne pod 8 mmol/l při současně přítomné MAC, nesnižujeme rychlost inzulinu, ale navýšíme koncentraci glukózy na 10 %, ev. i více. Rychlost podávání inzulinu by měla být zpomalena pouze tehdy (maximálně na rychlost 0,05 I.U./kg/hod. – ještě nižší rychlost totiž hrozí opětovným návratem ketózy), když glykemie zůstává pod cílovou hranicí navzdory suplementaci glukózy.

Orální přívod tekutin by měl být zahájen až po výrazném zlepšení klinického stavu, i když mírná ketóza může ještě přetrvávat. Jakmile jsou orální tekutiny tolerovány, je nutno redukovat přívod tekutin intravenózně. Podkožní podávání inzulinu je možno zahájit při toleranci p.o. přívodu a vymizení ketózy. Subkutánní dávka inzulinu s rychlým účinkem je obvykle podávána 10–30 minut před každým jídlem. I.v. dodávka inzulinu má pokračovat ještě asi 30–60 minut po podání první subkutánní dávky, což kontroluje glykémii, dokud nepůsobí dostatečně injekčně podaný inzulin.

Při glykémii < 10 mmol/l a pH > 7,35 možno přejít na s.c. podávání inzulinu.

Monitoring

Jednoznačnou indikací k přijetí na JIP u pacientů s DKA je věk < 1 rok, GCS < 12b., kalkulovaná S-osmolalita > 320 mosomol/l, natremie > 145 mmol/l a kalemie < 4 mmol/l.

Monitorujeme krevní tlak, srdeční a dechovou frekvenci, příjem a výdej tekutin (hodinové bilance). Pečlivě a pravidelně hodnotíme stav vědomí, reaktivitu a tvar zornic. EKG monitoring je potřebný pro riziko arytmií při hypo- nebo hyperkalemii. Glykémii kontrolujeme během prvních 2 hodin á 30 min., dále provádíme kontroly á 1 hod. po dobu podávání inzulinu i.v. Kalemii kontrolujeme každé 2–4 hodiny, dokud není normalizována acidóza a hyperglykemie. Frekventnější kontroly jsou požadovány, pokud je kalemie mimo fyziologické rozmezí nebo při podání bikarbonátu. Astrup provádíme iniciálně, dále v intervalech 2–4 hodin a vždy cca 30 min. po podání bikarbonátu. S ústupem acidózy a úpravou hydratace se lepší stav vědomí, ustupuje nauzea a zvracení.

monitoring

glykemie	během prvních 2 hodin kontrola á 30 min., dále kontroly á 1 hod. po dobu podávání inzulinu i.v.
kalium	kontrola á 2–4 hod., při patologických hodnotách á 1 hod. + kontinuální monitorace EKG (hlavně II. svod)
urea, natremie, S-osmolalita	kontroly v čase 0, 2, 6 hod. od počátku léčby
Astrup	á 2–4 hod. a vždy cca 30 min. po podání NaHCO ₃

Komplikace

Edém mozku

Nejzávažnější komplikací DKA je edém mozku (nejčastěji se rozvíjí v prvních 12–24 hodinách terapie). Přichází u cca 1 % pacientů s DKA. Příčina vzniku v rámci DKA není zcela objasněna. Na jeho vzniku participuje více faktorů: délka a závažnost DKA před započatím terapie, příliš agresivní volumexpanze, užití bikarbonátu, příliš rychlé podávání inzulinu, rozkolísání osmolality při prudkém poklesu Na, Cl, urey, cerebrální hypoxie a stupeň hyperglykemie.

Typické klinické známky rozvíjejícího se edému mozku zahrnují bolest hlavy, iritabilitu, zmatenost, poruchu vědomí, malé a anizokorické zornice, hypertenzi s bradykardií, pokles SaO₂, parézy hlavových nervů, Cheyneův-Stokesův vzorec ventilace, příležitostně změny na očním pozadí (vymizení venózních pulzací, edém papil). Bohužel pouze 50 % dětí vykazuje prodromální příznaky edému mozku, velice nepříznivý je náhlý rozvoj křečí či zástava dechu.

Při podezření na edém mozku dítě vyžaduje resuscitační péči. Zprvu je nutno vyloučit hypoglykémii. Terapeuticky podáváme hypertonické roztoky natria (pokud není souběžně hypernatremie), zpomalujeme rychlost infuze na poloviční, zvážíme podání steroidů. Při hrozbě konu podáváme 20% mannitol 5 ml/kg během 20 minut, intubujeme a hyperventilujeme.

Po stabilizaci stavu je třeba provést zobrazení mozku pomocí CT či MRI, protože se mohou objevit i jiné příčiny zhoršení stavu – hemoragie, trombózy a infarkty. Edém mozku je nejvýznamnější příčinou smrti při DKA.

Další komplikace

Další častou komplikací při léčbě DKA je hypokalemie. Mezi vzácnější komplikace patří ARDS, rabdomyolýza, akutní selhání ledvin. Někteří pacienti mohou udávat rozmazané vidění, jehož příčinou je vzácná komplikace – luxace čočky z důvodu shiftu tekutin při objemové náhradě.

Diabetické hyperosmolární koma, DHK

Patofyziologie DHK

K rovnováze mezi kapacitou glukoneogeneze a glykosurií dochází při hodnotách glykemie 30–35 mmol/l, nález vyšších glykemií je vždy projevem těžké hyperosmolární dehydratace. V této situaci je extrémně vysoké riziko edému mozku při rehydratační terapii, často rovněž rozvoj SIADH. Jde o hyperosmolární diabetické koma s vysokou hodnotou glykemie > 40 mmol/l bez ketózy nebo jen s mírnou ketózou. Může vzniknout u dětí s malou reziduální kapacitou sekrece inzulínu a současně neschopností dosáhnout přiměřeného příjmu tekutin a při hyperosmolalitě v důsledku hyperglykemie.

Typicky se tento stav může objevit u velmi malých dětí nebo dětí mentálně postižených, u dětí léčených vysokými dávkami glukokortikoidů nebo léčených diazoxidem pro hypoglykemie. Měřená S-osmolalita může dosáhnout extrémních hodnot 360–380 mosmol/kg. Po zahájení rehydratační terapie se zvyšuje β -oxidace mastných kyselin a dochází paradoxně k prohloubení MAC.

Laboratorní kritéria

- Glykemie > 40 mmol/l,
- S-osmolalita > 345 mosmol/kg,
- korigované Na > 145 mmol/l.

Terapie

Deficit tekutin hradíme minimálně během 72 hodin. Iniciálně volíme dávky inzulínu nižší, tj 0,01–0,05 I.U./kg/hod. Zvýšení na obvyklých 0,1 I.U./kg/hod. indikujeme až při poklesu glykémie < 30 mmol/l. Při rozvoji SIADH redukuje tekutiny o dalších 20–25 %. Je zde podstatně vyšší riziko edému mozku než u běžné DKA. Léčba edému mozku je popsána výše.

Infekce u pacientů s diabetes mellitus

Diabetes mellitus I. typu, zvláště při dlouhodobé hyperglykémii, se vyznačuje zvýšeným rizikem těžké bakteriální, virové nebo mykotické infekce. Bylo prokázáno, že hyperglykemie při záchytu nemoci nebo při nedostatečné kompenzaci diabetu je hlavní příčinou snížené imunoreaktivity.

Je alterována funkce polymorfonukleárů, snižená chemotaxe, adherence, baktericidní aktivita s defektní tvorbou peroxidu vodíku a NADPH. Snižena je i kožní reaktivita na T-antigeny. Po dosažení euglykemického stavu se přechodná porucha fagocytárních funkcí a buněčné imunity postupně upravuje k normě.

Staphylococcus aureus je z bakterií nejčastější příčinou kožních pyodermií (karbunkly, furunkly), podkožních abscesů, fasciitid, svalových abscesů, infekcí respiračního traktu (bronchopneumonie, pleuropneumonie, abscesy plic), infekcí urogenitálního systému (pyelonefritidy, absces ledvin, perinefritický absces). Z ostatních agens se mohou podílet na těžké infekční komplikaci *Streptococcus pneumoniae*, *E. coli*, *Salmonella enteritidis*, méně často *Mycobacterium tuberculosis*. Invazivní infekce zapříčiněná zlatým stafylokokem se šíří především hematogenně. Jako zdroj se často uvádí nasální kolonizace diabetiků zlatým stafylokokem. I zde se jako nežádoucí faktor, který zvyšuje procento osídlení, uplatňuje špatná kompenzace základního onemocnění s hodnotami glykosylovaného hemoglobinu > 9 %. Velkým rizikem bakteriální infekce je nedodržování zásad aseptické aplikace inzulínu.

Diagnóza diseminované stafylokokové infekce s tvorbou mnohočetných abscesů bývá v prvních dnech infekce velmi obtížná. Použití všech zobrazovacích metod (UZV, CT, MRI) je velmi přínosné. Při více ložiskovém procesu může ke správné diagnóze přispět i galiová scintigrafie.

Nedávno bylo zjištěno, že sníženou funkci polymorfonukleárů, která je považována za hlavní rizikový faktor invazivní stafylokokové infekce, je možné léčebně ovlivnit podáním rekombinantního růstového faktoru pro granulocyty rhG-CSF. Očkování proti pneumokokům a viru chřipky je podle některých léčebných algoritmů doporučováno pro všechny pacienty s diabetem.