

Hoofdstuk 5 Behandeling van acute ontregeling van diabetes mellitus. Diabetische ketoacidose en hyperosmolair hyperglykemisch syndroom.

Deze richtlijn sluit aan bij de gereviseerde richtlijn van de ADA van 2009 “Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes” (Kitabchi et al., 2009).

De volgende essentiële onderdelen van de diagnostiek en behandeling zijn geëvalueerd:

1. Methode van ketonenmeting.
2. Hoogte van insulinedosering (2.1) en noodzaak van een intraveneuze insulinebolus (2.2).
3. Effectiviteit van subcutane insulinetoediening.
4. Toediening van bicarbonaat.
5. Toediening fosfaat.
6. Hoeveelheid en samenstelling intraveneuze vochttoediening.

Met betrekking tot overige onderdelen van de behandeling handhaven wij de adviezen zoals deze zijn neergelegd in de NIV-richtlijn van 2003 en de ADA-richtlijn van 2009.

Inleiding

De meest ernstige vormen van ontregelde DM zijn de diabetische ketoacidose (DKA) en het hyperosmolair hyperglycemisch syndroom (HHS). Hoewel DKA vooral voorkomt bij DM1 en het HHS bij DM2 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 twee 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 is bij goede behandeling <5% en voor HHS 10-15%. Van beide condities neemt de mortaliteit toe bij hogere leeftijd, aanwezigheid van coma, hypotensie of ernstige comorbiditeit.

Definitie en kenmerken

DKA is een toestand waarbij het interne milieu verstoord is door hyperglycemie en door toenemende ketonenvorming, beide veroorzaakt door een absoluut insulinetekort.

Hyperglycemie, ketose en acidose zijn dan ook de belangrijkste kenmerken van DKA.

De ernst van DKA wordt vooral bepaald door de mate van acidose. Een pH < 7,20 heeft schadelijke effecten op hartfunctie en microcirculatie en leidt tot bewustzijnsstoornissen en insulineresistentie.

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

De ernst van het HHS wordt bepaald door de mate van plasma-hyperosmolariteit. Deze is gecorreleerd aan de mate van bewustzijnsstoornis.

Er is vaak sprake van enige overlap tussen DKA en HHS. DKA gaat meestal gepaard met een zekere mate van hyperosmolariteit en bij HHS kan sprake zijn van verhoogde ketonenproductie.

Diagnostische criteria voor DKA en HHS

Overgenomen van Kitabchi (Kitabchi et al., 2009)

	DKA			HHS
	Mild	Ernstig	Zeer ernstig	
Glucose	>15 mmol/l	>15 mmol/l	>15 mmol/l	>30 mmol/l
pH	7,25-7,30	7,00-7,25	<7,00	>7,30
Serumbicarbonaat	15-18 mmol/l	10-15 mmol/l	<10 mmol/l	>15 mmol/l
Urine ketonen	Pos	Pos	Pos	Pos/Neg
β-OH boterzuur*	>3 mmol/l	>3 mmol/l	>3 mmol/l	<3 mmol/l
Anion gap**	>10 mmol/l	>12 mmol/l	>12 mmol/l	Variabel
Effectieve serum osmolariteit ***	Variabel	Variabel	Variabel	>320 mOsm/l
Mentale status	alert	Alert/suf	Stupor/coma	Stupor/coma

*capillaire semikwantitatieve meting

** anion gap = [Na] – ([Cl] + [bicarbonaat])

#effectieve serumosmolariteit = 2 x [Na] + 2 x [K] + glucose

Pathofysiologie

Diabetische ketoacidose (DKA)

Een DKA kan zich binnen enkele uren tot dagen ontwikkelen door een combinatie van (vrijwel) absolute insulinedeficiëntie en verhoogde secretie van contraregulerende, zogenaamd 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. Door de combinatie van insulinetekort, de verhoogde secretie van glucagon en catecholaminen en het verhoogde aanbod van precursors zoals aminozuren (door proteolyse) en lactaat (door de anaerobe glycolyse in de skeletspieren) wordt de gluconeogenese sterk bevorderd. De glucoseconcentratie in het plasma zal in de loop van enkele uren sterk stijgen (> 15 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 oxidatie 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-Boterzuur), 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 matig sterke zuren maar bijna volledig gedissocieerd. De H⁺-ionen worden gebonden aan plasma bicarbonaat. Omdat de buffercapaciteit van bicarbonaat beperkt is kan uiteindelijk een metabole acidose ontstaan met de typische Kussmaul ademhaling. 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 is door de insulinedeficiëntie de opname van kalium van extracellulair naar intracellulair afgenomen.

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.

Hyperosmolair hyperglycemisch syndroom (HHS)

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.

Precipiterende factoren voor het ontwikkelen van DKA of HHS. Omdat deze veel overlap vertonen worden ze in één tabel genoemd:

1. Nieuw gediagnosticeerde DM:
 - a. Type 1 (DKA);
 - b. Type 2 (HHS);
 - c. Ketosis prone diabetes type 2 (DKA).
2. Onderbreken van insulinetoediening:
 - a. Niet goed functionerend insulinepompsysteem;
 - b. Onterecht overslaan van insuline-injecties bij niet kunnen eten;
 - c. Niet spuiten uit angst voor gewichtstoename (eetstoornissen);
 - d. Niet spuiten uit angst voor hypoglykemie;

- e. Manipulatief gedrag (psychiatrie),
3. Infecties: sinusitis, pneumonie, meningitis, urosepsis etcetera.
4. Ontstekingen: appendicitis, acute pancreatitis, etcetera.
5. Cardiovasculaire aandoeningen: myocardinfarct, CVA, longembolie.
6. Medicamenten: corticosteroïden, thiazidediuretica , antipsychotica, en anderen.

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;
2. De oorzaak van de ontregeling.

(Hetero)anamnese bij DKA

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

1. Blanco voorgeschiedenis bij nieuw gediagnosticeerde diabetes mellitus type 1;
2. Insuline gespoten volgens schema?
3. Insulinepomp werkzaam?
4. Bijkomende ziekte?

Klachten: polyurie, polydipsie, afvallen, vermoeidheid, misselijkheid, braken, buikpijn (soms hevig), dyspneusensatie (ten gevolge van Kussmaulademhaling).

Lichamelijk onderzoek bij DKA

De patiënt blijkt 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, zieke indruk.

Opvallend is de Kussmaul ademhaling (diep en snel) en de sterke acetongeur, hoewel aceton door veel mensen niet of nauwelijks kan worden geroken. Bij zeer ernstige acidose kan de Kussmaul ademhaling 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. Er is maar zelden sprake 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. Clapotage wijst op maagretentie/maagdilatatie. Het is belangrijk deze klachten en symptomen goed te vervolgen, omdat de buikpijn uiting kan zijn van de acidose maar ook van een onderliggende uitlokkende factor. Het lichamelijk onderzoek dient zich ook te richten op de mogelijke oorzaak van de DKA. Er dient te worden gezocht naar infectiebron, meningeale prikkeling en neurologische uitvalsverschijnselen.

Anamnese bij het HHS

Er is veel overeenkomst met de symptomatologie van de DKA. 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 bij HHS

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 bij DKA en HHS

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

- Plasmabepalingen van glucose, natrium, kalium, ureum, kreatinine, chloor, osmolariteit, lactaat, amylase, fosfaat, CRP;
- Een arteriële bloedgasanalyse;
- Bloedbeeld en leukocytendifferentiatie;
- Urine: glucose, ketonen, sediment;
- Indien aanwezig: capillaire bepaling β -OH boterzuur;

Op indicatie: bacteriologisch onderzoek (bloed- en urinekweek), troponine, alcoholpromilage.

Toelichting op het laboratoriumonderzoek

Algemeen

Het onderscheid tussen DKA en HHS is niet scherp. Een DKA bij DM1 gaat vaak gepaard met hyperosmolariteit (osm. > 320 mOsm/l) en ernstige hyperosmolaire ontregeling. DM2 kan gepaard gaan met een positieve ketonentest.

Glucose

De hoogte van de plasmaglucozeconcentratie is geen maat voor de ernst van een DKA.

De glucoseconcentratie kan sterk variëren. Bij patiënten met nieuw gediagnosticeerde DM1 kan de glucosespiegel erg hoog zijn wanneer de dorst is bestreden met suikerhoudende dranken.

Bij HHS is de glucosespiegel per definitie > 30 mmol/l. Glucosewaarden van 50 mmol/l of hoger zijn geen uitzondering.

Bloedgasanalyse en lactaat.

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 omineus teken en kan wijzen op het bestaan van infectieuze of cardiovasculaire afwijkingen. In dat kader is ook bepaling van het plasmalactaat, dat bij ongecompliceerde DKA meestal 3 - 5 mmol/l bedraagt, belangrijk. Ten gevolge van hypovolemie of van aanwezige complicaties kan er lactaatacidose bestaan.

Ketonen in urine of capillair β -hydroxyboterzuur?

Zie uitgangsvraag 1.

Natrium, Kalium

In het algemeen kan worden gesteld dat insulinetherapie niet mag worden gestart voordat de kaliumconcentratie in het plasma bekend is. Dit moet daarom snel worden bepaald en dat kan door het kalium te laten bepalen in het bloedgasmonster.

Er is bij DKA altijd sprake van een tekort aan Na en K in het lichaam, 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.

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.

Anion gap

Het berekenen van de aniongap $[Na] - ([Cl] + [HCO_3])$ heeft als doel een schatting te geven van de concentratie B-OH-boterzuur, acetoacetaat (afkomstig van acetyl-azijnzuur) en lactaat en kan dus een ondersteuning betekenen van de diagnose DKA. Een normale aniongap is circa 12 meq/L. Voor de berekening is bepaling van chloride nodig. Bepaal tevens het plasma lactaat om dat nog van de anion gap af te kunnen trekken zodat er dan een reële inschatting van B-OH-boterzuur en acetyl-acetaat mogelijk is. Overigens kan er bij DKA een mengvorm bestaan van metabole acidose en hyperchloremische acidose.

Nierfunctie

Metingen van plasma ureum en kreatinine geven uiteraard informatie over de ernst van de prerenale nierinsufficiëntie. Acetoacetaat zorgt voor een foutief verhoogde creatinine waarde, bij gebruik van de Jaffé methode. Dit is niet meer het geval bij de inmiddels veel gebruikte enzymatische creatinine methode.

Leucocyten

Er is meestal een aanzienlijke leukocytose; een leukocytenaantal van $20-30 \times 10^9/l$ is niet ongewoon ook bij afwezigheid van tekenen van infectie. Bepaling van het CRP kan hierbij differentiëren.

Amylase

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.

Fosfaat

Zie uitgangsvraag 5 (: wat is de waarde van toediening van fosfaat bij de behandeling van DKA en HHS?) .

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.
- Beeldvorming bij ernstige buikklachten en verdenking op intra-abdominale pathologie.

Differentiaal diagnose

- Alcoholische ketoacidose: ketoacidose ten gevolge van chronisch alcoholgebruik, braken en hongeren. Belangrijkste onderscheid met DKA is het normale of hooguit iets verhoogde plasmagluucosegehalte.
- Hongerketose: meestal leidend tot slechts lichte acidose en matig verhoogde plasmaketonen. Het bloedglucosegehalte is normaal of licht verlaagd. Dit treedt nog wel eens op bij kleine kinderen.
- Lactatacidose: hoog lactaat, geen ketonen. Lactatacidose kan echter gepaard gaan met DKA of met hyperosmolaire ontregeling.
- Intoxicaties (salicylaten, methanol, polyethyleen glycol en anderen): metabole acidose zonder ketonen of hyperglycemie.

Behandeling

De kern van de behandeling van de DKA en het HHS bestaat uit:

- Ruime intraveneuze vochttoediening en suppletie van natrium (zie uitgangsvraag 6: wat is de optimale methode voor intraveneuze vochttoediening bij de behandeling van DKA en HHS?);
- Toediening van insuline (zie uitgangsvraag 2 en 3; uitgangsvraag 2: wat is de optimale dosering insuline? Uitgangsvraag 3: zijn er voordelen aan het gebruik van subcutane analoge insuline versus intraveneuze insuline?);
- Kaliumsuppletie: hier zijn de aanbevelingen van de NIV-richtlijn van 2003 nog ongewijzigd van toepassing en deze zijn vergelijkbaar met de aanbevelingen van de ADA (Kitabchi et al., 2009). Er is geen literatuursearch uitgevoerd. 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.

Algemeen wordt geadviseerd om te starten met intraveneuze kaliumtoediening als de plasmaconcentratie lager is dan 5,0 mmol/l en er urine wordt geproduceerd.

Geadviseerde dosis: 20-30 mmol kaliumchloride per liter infuus waarbij plasmakaliumspiegels tussen 4 en 5 mmol/l nagestreefd moeten worden. Bij ernstige hypokaliëmie (3,3 mmol/l of lager) kan het noodzakelijk zijn eerst te starten met kalium, bijvoorbeeld eerst 40 mmol KCl in 1 uur, opgelost in NaCl 0,9%, waarna meteen insulinetoediening wordt gestart. Insuline hertselt de acidose en voorkomt verder dalen van het kalium. Insulinetherapie moet daarom niet worden uitgesteld totdat het kalium is hersteld.

- Bicarbonaat (zie uitgangsvraag 4: wat is de waarde van toediening van bicarbonaat bij behandeling van DKA?);
- Fosfaat (zie uitgangsvraag 5: wat is de waarde van toediening van fosfaat bij de behandeling van DKA en HHS?).

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

Controle tijdens de behandeling

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 en met een zorgvuldige registratie van de klinische gegevens. Zeker in de eerste uren is er continue verpleegkundige zorg nodig.

Elke twee uur dient natrium, glucose, kalium, pH en bicarbonaat te worden bepaald gedurende tenminste 8 uur, en vervolgens afhankelijk van de klinische situatie. Plasmafosfaat dient een tot drie keer per 24 uur te worden bepaald. De effectieve plasma osmolariteit dient eens per 4 uur te worden bepaald of berekend ($: 2 \times \text{Na} + 1 \times \text{glucose}$).

Speciale maatregelen

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

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 (Krane et al., 1985), hoewel ook aangetoond is, dat al voor de start van de therapie zwelling van de hersenen kan optreden (Durr et al., 1992). Bij volwassenen met DKA of met HHS is het optreden van symptomatisch hersenoedeem zeer zeldzaam.

Hersenoedeem wordt in verband gebracht met een te snelle daling van de plasma-osmolariteit (Harris et al., 1990), hoewel dit niet door onderzoek wordt bevestigd (Rosenbloom, 1990; Glaser et al., 2001). Niettemin wordt geadviseerd om de osmolariteit niet sneller dan 4 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%, dan wel glucose 2,5% / zout 0,45%. Ook het stellen van een grens aan de infusiesnelheid (< 50 ml/kg isotone oplossing) in de eerste vier behandeluren kan waarschijnlijk bijdragen aan de preventie van hersenoedeem (Kitabchi et al., 2009). Het advies is om de effectieve plasma osmolariteit eens per 4 uur te bepalen of te berekenen (: $2 \times \text{Na} + 1 \times \text{glucose}$).

Zie ook uitgangsvraag 6 (: wat is de optimale methode voor intraveneuze vochttoediening bij de behandeling van DKA en HHS?).

Rhabdomyolyse

Ernstige rhabdomyolyse wordt als een zeldzame complicatie van diabetische dysregulatie beschouwd. Subklinische rhabdomyolyse komt waarschijnlijk vaker voor. In een serie van 265 episodes met acute diabetische dysregulatie werden bij 44 patiënten CK waarden hoger dan 1000 E/l gevonden (Wang et al., 1994). Een Deense studie vond bij 12 opeenvolgende ernstige ontregelingen bij vijf patiënten een subklinische rhabdomyolyse. Het optreden van rhabdomyolyse bleek samen te hangen met de mate van hyperosmolariteit (Møller-Petersen et al., 1986; Singal et al., 1991).

Thromboembolische complicaties, tromboseprofylaxe

Ontregelde diabetes met dehydratie en hyperosmolariteit vormt theoretisch een verhoogd risico op trombose van bijvoorbeeld 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. Beargumenteerd 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 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).

Einde behandeling

Een DKA is bestreden wanneer bij een glucose < 14 mmol/l tenminste nog twee van de volgende criteria aanwezig zijn: een pH > 7.30 , plasmabicarbonaat > 15 mmol/l is, anion gap $= 12$ mmol/l en β -hydroxyboterzuurspiegel $< 0,5$ mmol/l.

Bedenk dat het totale vochtverlies bij een DKA gemiddeld zes liter en bij een HHS negen liter bedraagt. Deze ondervulling dient eerst te worden gesuppleerd alvorens over te gaan op subcutane insuline toediening. Aangezien bij een ondervulde patiënt de subcutane doorbloeding laag is, bestaat het gevaar dat subcutaan toegediende insuline niet goed wordt geresorbeerd. Op het moment, dat overwogen wordt om de parenterale insuline- en vochttoediening te staken, volgen hier enkele adviezen.

- Bij een nieuw gediagnosticeerde diabetes starten met insuline subcutaan (zie hoofdstuk 2).

- Bij een reeds bekende diabetes kan overgegaan worden op het gebruikelijke insulineschema, dat kortwerkende insuline moet bevatten.
- Het einde van de intraveneuze insulinetoediening dient een overlap te hebben met de eerste subcutane injectie van een snelwerkend insuline analoog; 30 minuten na de subcutane injectie kan de intraveneuze toediening worden gestaakt.
- Verdere maatregelen moeten worden getroffen naar aanleiding van de oorzaak van de ontregeling.
- (Re-)educatie is van belang ter preventie van DKA.
- Frequente bloedglucose controles en intensieve begeleiding van de patiënt blijven de eerste weken na een DKA noodzakelijk, ook na ontslag uit het ziekenhuis.
- Wanneer een patiënt nuchter moet blijven dient de intraveneuze insulinetoediening te worden voortgezet.

Een HHS is bestreden wanneer bij een glucose < 14 mmol/l de osmolariteit normaal is en er dus sprake is van een (vrijwel) normale plasma glucose- en natriumconcentratie. De nierfunctie dient te zijn hersteld tot de pre-existente waarde. Hierbij mag worden verwacht dat ook de mentale status hersteld is.

- 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 DM2 patiënt wordt gestart met insulinetoediening. 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 DM1 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.

Literatuur

Durr, J.A., Hoffman, W.H., Sklar, A.H., El Gammal, T., & Steinhart, C.M. (1992). Correlates of brain edema in uncontrolled IDDM. *Diabetes*, 41, 627-632.

Glaser, N., Barnett, P., McCaslin, I., Nelson, D., Trainer, J., Louie, J., Kaufman, F., Quayle, K.,.... (2001). Risk factors for cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med.*, 344, 264-269.

Harris, G.D., Fiordalisi, I., Harris, W.L., Mossovic, L.L., & Finberg, L. (1990). Minimizing the risk of brain herniation during treatment of diabetic ketoacidemia: a retrospective and prospective study. *J Pediatr.*, 117, 22-31.

Kitabchi, A.E., Umpierrez, G.E., Miles, J.M., & Fisher, J.N. (2009). Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care*, 32, 1335-1343.

Krane, E.J., Rockoff, M.A., Wallman, J.K., & Wolfsdorf, J.I. (1985). Subclinical brain swelling in children during treatment of diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med.*, 312, 1147-1151.

Møller-Petersen, J., Andersen, P.T., Hjørne, N., & Ditzel, J. (1986). Nontraumatic rhabdomyolysis during diabetic ketoacidosis. *Diabetologia*, 29, 229-234.

NIV richtlijn 'De behandeling van acute ontregeling van diabetes mellitus'. (2003).

Rosenbloom, A.L. (1990). Intracerebral crises during treatment of diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care*, 13, 22-33.

Singal, P.C., Abramovici, M., Ayer, S., & Desroches, L. (1991). Determinants of rhabdomyolysis in the diabetic state. *Am J Nephrol.*, 11, 447-450.

Wang, L.M., Tsai, S.T., Ho, L.T., Hu, S.C., & Lee, C.H. (1994). Rhabdomyolysis in diabetic emergencies. *Diabetes Res Clin Pract.*, 26, 209-214.

Uitgangsvraag 1

Wat is de optimale methode voor het meten van ketonlichamen bij het stellen van de diagnose DKA en het monitoren van de behandeling?

- Is het meten van capillair Beta-hydroxyboterzuur (B-OH-butyraat) superieur ten opzichte van andere ketonenmetingen?
- Kan de bepaling worden gebruikt om het beloop van DKA te vervolgen?

Inleiding

De combinatie van insulinedeficiëntie en verhoogde concentraties aan tegenregulerende hormonen leidt tot verhoogde lipolyse waarbij vrije vetzuren vrijkomen. Deze overmaat aan vrije vetzuren kan door de insulinedeficiëntie niet volledig worden verwerkt door de lever en daardoor worden er ketonlichamen (B-OH-Butyraat, acetoacetaat en aceton) uitgescheiden in de circulatie. Deze zuren veroorzaken de diabetische ketoacidose (DKA). De ketonen worden uitgescheiden in de urine en de uitademingslucht (aceton). De tot nu toe meest gangbare methode om ketonen te meten in de urine of serum is met nitroprussidetabletten, die paars kleuren bij aanwezigheid van ketonen. De bepaling is semi-kwantitatief. Bij deze test wordt alleen acetoacetaat (ACA) gemeten, geen B-OH-butyraat. Bij DKA wordt veel meer B-OH-butyraat (75-80%) gemaakt dan ACA (13-23%) en aceton (2%). Bij het herstel van de DKA wordt B-OH-butyraat omgezet in ACA zodat de concentratie ACA langer hoog blijft dan B-OH-butyraat en er dus ten onrechte kan worden gedacht dat de DKA nog niet aan het herstellen is. B-OH-butyraat kan in het bloed worden gemeten uit capillair bloed (vingerprik) met een teststrip. Ook is een plasmabepaling van B-OH-butyraat mogelijk, maar de uitslag hiervan duurt zo lang dat deze in de acute fase van een DKA niet van praktische waarde is. De capillaire B-OH-butyraat-meting geeft net als de nitroprussidetabletten een semi-kwantitatieve uitslag. Voor B-OH-butyraat geldt een uitkomst < 1 mmol/l als geen ketose, 1-3 mmol/l als beginnende ketose en > 3 mmol/l als dreigende ketoacidose.

Er is gezocht in Medline vanaf 2000 naar diagnostische studies waarin de capillaire bepaling van B-OH-butyraat is vergeleken met de plasma of serumbepaling van B-OH-butyraat en/of met tot nu gangbare methoden (urine ketonen, nitroprussidetest) bij patiënten met verdenking op DKA of een bewezen DKA (zie zoekverantwoording). Uit het totaal van 272 treffers werden op basis

van titel en abstract, 24 artikelen geselecteerd. Hiervan voldeden 11 artikelen aan de selectiecriteria.

Samenvatting van de literatuur

In alle studies over dit onderwerp wordt gebruik gemaakt van de ketonenmeter van de firma Abbott. Bij alle studies werden de materialen door Abbott geleverd (gesubsidieerd).

In de studies van Byrne et al., (2000), Wallace et al., (2001), Guerci et al., (2003), Bektas et al., (2004), Voulgari & Tentolouris (2010) en Yu et al., (2011), wordt de point of care capillaire meting van B-OH-butyraat vergeleken met de gouden standaard, de bepaling in plasma of serum van B-OH-butyraat. Er wordt in al deze studies een hoge correlatie gevonden met de laboratoriumbepaling. Yu et al. (2011) vonden een goede correlatie alleen voor B-OH-butyraat waarden < 5 mmol/l. Daarboven is de meting alleen kwalitatief te gebruiken.

Wanneer de capillaire B-OH-butyraat meting wordt vergeleken met de bepaling van urine ketonen (Arora et al., 2011; Bektas et al., 2004) blijkt capillaire B-OH-butyraat meting een vergelijkbare sensitiviteit en hogere specificiteit te hebben voor het vaststellen van DKA in vergelijking met een urine ketonenstick. De sensitiviteit is 91-98% vs. 54-98% en de specificiteit 78-82 % vs. 35-56%. In een kleine studie vergeleek Tantiwong et al., (2005) de capillaire B-OH-butyraat meting met de nitroprussidetest en vond geen verschil in sensitiviteit en specificiteit (respectievelijk 90 en 100% voor B-OH-butyraat en 95 en 100% voor nitroprusside).

Arora et al. (2011) vond hele lage correlaties tussen de B-OH-butyraat en de pH, bicarbonaat en anion gap (respectievelijk 0.33, 0.25 en 0.16). De gedachte dat de diagnose DKA sneller kan worden gesteld door bepaling van capillaire B-OH-butyraat wordt door deze studie niet bevestigd. Hierbij werd voor de diagnose DKA gebruik gemaakt van de ADA-criteria (glucose > 14 mmol/l, pH < 7.30, anion gap > 10 mmol/l, bicarbonaat < 18 mmol/l). Voor het vaststellen van de ernst van de DKA blijft het dus noodzakelijk om de andere bepalingen af te wachten. Naunhein et al. (2006) vond daarentegen wel een sterke correlatie tussen de point-of care meting van B-OH-butyraat en de bovengenoemde criteria van DKA. In deze studie werd ook een hoge sensitiviteit (95%) en specificiteit (85%) gemeten.

Guerci et al. (2003) stopte bij 18 patiënten de insulinepomp en vond een significant verschil tussen diagnosticeren van begin van de ketosis met B-OH-butyraat en urine ketonen (140±54minuten vs in 212 ± 67 minuten, p=0.0023). De bepaling van capillaire B-OH-butyraat lijkt dus wel voordelen te bieden boven de bepaling van urine ketonen.

Vanelli et al. (2003) verdeelde een groep kinderen die met DKA waren opgenomen op de ICU in een groep waarbij B-OH-butyraat werd vervolgd (n=16) en een groep waarin urine ketonen werden gemeten (n=17). De ernst van de ketoacidose was bij beide groepen vergelijkbaar (pH 7.20 vs 7.21). Normalisatie van de B-OH-butyraat of ketonen was het punt waarop de DKA als hersteld werd beschouwd. De kinderen bij wie capillair B-OH-butyraat werd gemeten waren 4-9,5 uur eerder hersteld. Dit resulteerde in 6.5 ± 1.5 uren eerder ontslag van de ICU.

Yu et al. (2011) stelde bij seriële metingen van B-OH-butyraat vast dat B-OH-butyraat vrijwel niet veranderde tot waarden < 5 mmol/l en concludeert dat boven deze waarde de bepaling van B-OH-butyraat niet gebruikt kan worden voor follow-up.

Conclusies

HOOG	<p>Het is aangetoond dat de capillaire bepaling van B-OH-butyraat goed correleert met de meting van plasma of serum B-OH-butyraat.</p> <p>De bepaling van B-OH-butyraat is even sensitief als de bepaling van urineketonen maar de specificiteit is hoger.</p> <p><i>A2 Arora et al., 2011a; Byrne et al., 2000; Bektas et al., 2004; Voulgari & Tentolouris, 2010; Yu et al., 2011</i></p> <p><i>B Wallace et al., 2001; Guerci et al., 2003</i></p>
MATIG	<p>De bepaling van plasma of serum B-OH-butyraat is alleen betrouwbaar bij waarden < 5 mmol/l en is daarboven alleen als kwalitatieve bepaling te gebruiken.</p> <p><i>A2 Yu et al., 2011</i></p>
HOOG	<p>De mate van ernst van de DKA kan niet met alleen bepaling van plasma of serum B-OH-butyraat worden beoordeeld.</p> <p><i>A2 Yu et al., 2011; Arora et al., 2011b</i></p>
	<p>Het is aannemelijk dat B-OH-butyraat in plasma of serum eerder aantoonbaar is dan ketonen in de urine waardoor de diagnose DKA eerder kan worden gesteld.</p>

LAAG	<i>B Guerci et al., 2003</i>
-------------	------------------------------

LAAG	<p>Er zijn aanwijzingen dat omdat plasma of serum B-OH-butyraat eerder verdwijnt dan urine ketonen, waardoor de DKA eerder als hersteld kan worden beschouwd, opname (op de ICU) significant kan worden bekort.</p> <p><i>B Vanelli et al., 2003</i></p>
-------------	--

Overwegingen

De capillaire meting van B-OH-butyraat is superieur ten opzichte van urine ketonen meting omdat zowel de start van een ketose als het herstel van een ketose eerder wordt gemeten. In de monitoring van het beloop is de capillaire bepaling van B-OH-butyraat van meerwaarde omdat de B-OH-butyraat concentratie een nauwkeuriger beeld geeft van het herstel van de DKA. De capillaire meting is alleen betrouwbaar bij waarden lager dan 3-5 mmol/l (Janssen et al, 2010; Yu et al, 2011) en is daarboven alleen als kwalitatieve bepaling te gebruiken.

Aanbevelingen

Gebruik de (semi)-kwantitatieve methode om capillair B-OH-butyraat te meten voor het stellen van de diagnose DKA en het monitoren van de behandeling.

Gebruik alleen bepaling van ketonen in de urine wanneer de capillaire B-OH-butyraat bepaling niet beschikbaar is.

Literatuur

Arora, S., Henderson, S.O., Long, T., & Menchine, M. (2011a). Diagnostic accuracy of point-of-care testing for diabetic ketoacidosis at emergency-department triage. β -hydroxybutyrate versus the urine dipstick. *Diab Care*, 34, 852-854.

Arora, S., Probst, M.A., Agy, C., & Menchine, M. (2011b). Point-of-care beta-hydroxybutyrate testing for assessing diabetic ketoacidosis severity prior to treatment in the emergency department. *Diab Res and Clin Pract.*, 94, e86-e88.

Bektas, F., Eray, O., Sari, R., & Akbas, H. (2004). Point of care blood ketone testing of diabetic patients in the emergency department. *Endocr Res.*, 30, 395-402.

Byrne, H.A., Tieszen, K.L., Hollis, S., Dornan, T.L., & New, J.P. (2000). Evaluation of an electrochemical sensor for measuring blood ketones. *Diab Care.*, 23, 500-503.

Guerci, B., Benichou, M., Floriot, M., Bohme, P., Fougnot, S., Franck, P., & Drouin, P. (2003). Accuracy of an electrochemical sensor for measuring capillary blood ketones by fingerstick samples during metabolic deterioration after continuous subcutaneous insulin infusion interruption in type 1 diabetic patients. *Diab Care.*, 26, 1137-1141.

Janssen, M.J., Hendrickx, B.H., Habets-van der Poel, C.D., van den Bergh, J.P., Haagen, A.A., & Bakker, J.A. (2010). Accuracy of the Precision[®] point-of-care ketone test examined by liquid chromatography tandem-mass spectrometry (LC-MS/MS) in the same fingerstick sample. *Clin Chem Lab Med*, 48, 1781-1784.

Naunheim, R., Jang, T.J., Banet, G., Richmond, A., & McGill, J. (2006). Point-of-care test identifies diabetic ketoacidosis at triage. *Acad Emergency Med.*, 13, 683-685.

Tantiwong, P., Puavilai, G., Ongphiphadhanakul, B., Bunnag, P., & Ngarmukos, C. (2005). Capillary blood beta-hydroxybutyrate measurement by reagent strip in diagnosing diabetic ketoacidosis. *Clin Lab Sci.*, 18, 139-144.

Vanelli, M., Chiari, G., Capuano, C., Iovane, B., Bernardinin, A., & Giacalone, T. (2003). The direct measurement of 3- β -hydroxybutyrate enhances the management of diabetic ketoacidosis in children and reduces time and costs of treatment. *Diab Nutr Metab.*, 16, 312-316.

Voulgari, C., & Tentolouris, N. (2010). The performance of a glucose-ketone meter in the diagnosis of diabetic ketoacidosis in patients with type 2 diabetes in the emergency room. *Diab Technology and Therapeutics.*, 12, 529-535.

Wallace, T.M., Meston, N.M., Gardner, S.G., & Matthews, D.R. (2001). The hospital and home use of a 30-second hand-held blood ketone meter: guidelines for clinical practice. *Diab Med.*, 18, 640-645.

Yu, H.E., Agus, M., & Kellogg, M.D. (2011). Clinical utility of Abbott Xceed Pro[®] ketone meter in diabetic patients. *Pediatric Diabetes*, 12, 649-655.

Uitgangsvraag 2 Wat is de optimale dosering insuline bij type 1 diabetes patiënten met een ketoacidose om de tijdsduur tot het normaliseren van hydroxyboterzuur zo kort mogelijk te laten zijn zonder onacceptabele bijwerkingen?

Deelvragen:

- 2.1 Welke intraveneuze insulinedosis is optimaal voor herstel van DKA en HHS?
- 2.2 Is het beter eerst een intraveneuze bolus insuline-injectie te geven bij aanvang van behandeling van DKA en HHS?

Inleiding

Diabetische ketoacidose is een zeer ernstige ontregeling van de metabole controle bij DM1. Deze leidt zonder adequate behandeling tot de dood binnen uren tot enkele dagen.

Bij de behandeling van DKA is onderdrukken van de ketonenproductie het primaire doel. De glucosewaarde is van secundair belang. De insulinespiegel die onder fysiologische “niet-zieke” omstandigheden nodig is om ketonenproductie te voorkomen (bij de gezonde mens ongeveer 5 tot 10 mU/L afhankelijk van eventueel overgewicht) is lager dan die om de glucose te laten dalen (postprandiaal 10 - 20 mU/L of hoger bij overgewicht). Bij zieke mensen treedt onveranderlijk echter (vaak aanzienlijke) insulineresistentie op, zodat bij patiënten met een HHS of DKA altijd veel hogere plasma insuline waarden worden nagestreefd.

Hoge doses insuline hebben het gevaar van te snelle daling van glucose en /of hypoglykemie. Een snelle daling van de plasma glucoseconcentratie geeft (vooral bij kinderen en adolescenten) gevaar voor hersenoedeem, echter bij te lage doseringen kan het herstel van de ketoacidose erg lang duren.

In diverse richtlijnen wordt een bolus insuline geadviseerd. Daardoor kan potentieel zeer snel een hoge plasma insulinespiegel worden bereikt, maar dit levert dan weer risico op een te snelle glucose daling op.

Er is gezocht naar literatuur waarin verschillende insulinedoses met en zonder voorafgaande bolus worden vergeleken bij patiënten met een DKA met de tijd tot herstel van de DKA als uitkomstmaat. Er is gezocht vanaf 1970 op systematische reviews en RCT's, in de databases Medline, Embase en de Cochrane Library. Uit het totaal van 188 treffers werden op basis van titel en abstract, vier artikelen geselecteerd (Edwards et al., 1977; Kitabchi et al., 2008; Fort et

al., 1980; Lindsay & Bolte, 1989) voor deelvraag 1, en drie studies voor deelvraag 2 (Kitabchi et al., 2008; Fort et al., 1980; Lindsay & Bolte, 1989).

Samenvatting van de literatuur

2.1 Welke intraveneuze insulinedosis is optimaal voor herstel van DKA en HHS?

Er zijn geen meta-analyses of Cochrane studies over de vraag wat de optimale continue intraveneuze insulinedosis is. De vroege literatuur uit de jaren '70 beschrijft observaties bij patiënten met een ketoacidose die een (vaak van persoon tot persoon wisselende) hoeveelheid insuline als infuus kregen, hetzij een bolus eens per uur, hetzij als continue infuus.

Edwards et al. (1977) beschrijft observaties bij 20 patiënten (leeftijd tussen 21 maanden en 16 jaar) die werden gerandomiseerd naar twee groepen van tien patiënten; de ene groep kreeg subcutane insuline, de andere kreeg een continue infuus van 0,1 U/kg/uur. Ze concluderen dat alle patiënten herstellen van de DKA, zonder een verschil in de tijdsduur tot het verdwijnen van de acidose (gemiddelde tijdsduur [range], subcutaan versus intraveneus: 9,8 [6-16] vs 9,6 [5-16] uur). Deze studie is een soort non-inferiority trial avant la lettre waarin te weinig patiënten zijn opgenomen om meer over effectiviteit te kunnen zeggen. Op de basis van dergelijke studies kwam destijds het gebruik van continue insuline infusies met doseringen van ongeveer 0,1 U/kg/uur in zwang.

Een recente studie (Kitabchi et al., 2008) vergelijkt twee doseringen insuline (0,07 U/kg/uur en 0,14 U/kg/uur) in respectievelijk 12 en 13 volwassen patiënten met DKA. In de laagste groep bleken vijf van de twaalf patiënten "extra" bolussen insuline nodig te hebben omdat zij niet voldeden aan het criterium dat het initiële plasma glucose 10% diende te dalen per uur. De auteurs concludeerden dat alleen bij de hoogste infusie (0,14 U/kg/uur) niet een bolus insuline vooraf gegeven hoeft te worden (zie hoofdstuk 3).

Bij het beoordelen van de studies volgens GRADE is de bewijskracht zeer laag voor effecten van verschillende insulinedoseringen; er zijn twee punten afgetrokken vanwege ernstige imprecisie (één enkele studie; kleine studiegrootte), en één punt vanwege ernstige tekortkomingen in studieopzet en indirectheid (studie aan kinderen). Bij het bepalen van de bewijskracht voor de effecten van een insuline bolus zijn twee punten afgetrokken voor imprecisie (één enkele studie; kleine studiegrootte) en is de bewijskracht laag.

Conclusies

ZEER LAAG	Een continue dosering van insuline 0,1 U/kg/uur geeft een acceptabele snelheid van daling van de DKA en van het plasma glucose (studie in kinderen). <i>Edwards et al., 1977</i>
LAAG	Behandeling van DKA met een continue insuline infusie met 0,14 U /kg/uur is superieur aan behandeling met een continue insuline infusie met 0,07 U/kg/uur zonder bolus. <i>Kitabchi et al., 2008</i>
LAAG	Een behandeling met continue insuline infusie met een lage dosis insuline (0,07 U/kg/uur) inclusief een voorafgaande bolus insuline (0,07 U/kg) heeft een vergelijkbare effectiviteit als een behandeling met de dubbele dosis (0,14 U/kg/uur). <i>Kitabchi et al., 2008</i>

2.2 Is het beter eerst een intraveneuze bolus insuline-injectie te geven bij aanvang van behandeling van DKA en HHS?

De zoekactie naar de vraag of een intraveneuze bolus voor start van de continue infusie leidt tot beter resultaten leverde drie studies op (Kitabchi et al., 2008; Fort et al., 1980; Lindsay et al., 1989). In een gerandomiseerd onderzoek werden drie groepen patiënten met DKA met respectievelijk 12, 12 en 13 patiënten onderzocht. Een groep kreeg een continue infuus met een opvallend lage insuline dosering (0,07 U/kg/uur) voorafgegaan door een bolus insuline (0,07 U/kg), een tweede groep kreeg dezelfde insuline infusie (0,07 U/kg/uur) ZONDER de bolus, de derde groep kreeg de dubbele dosis insuline (0.14 u/kg/uur) zonder bolus (Kitabchi et al., 2008). Bij het vergelijken van de eerste twee groepen bleek het geven van een bolus geen verschil te maken voor de tijd tot het bereiken van een glucose < 14 mmol/L, noch voor het bereiken van pH > 7.3 noch voor het bereiken van bicarbonaat > 15 meq/l . Vijf van de 12 patiënten in de geen-bolus-groep bleken extra insuline doseringen nodig te hebben (omdat het plasma glucose

minder dan 10% was gedaald). De conclusie moet dus zijn dat bij deze vrij lage insuline dosering een bolus bij een deel van de patiënten wel nodig is (om geen tijd te verliezen).

Op te merken valt dat de gebruikte dosering insuline echter nogal laag is, en kennelijk te laag voor bijna de helft van de behandelde patiënten (tenzij een bolus insuline wordt gegeven). In de derde groep was het niet nodig om “extra” bolussen insuline te geven.

In een niet-gerandomiseerde studie bij kinderen (gemiddelde leeftijd $10,5 \pm 5,5$ jaar) werd de invloed van een bolus insuline (0,1 U/kg) onderzocht in 19 kinderen met DKA, die een insuline infuus (0.1 U/kg/uur) kregen (Fort et al., 1980). De auteurs geven zelf aan dat ze de meest zieke kinderen een bolus insuline gaven, hetgeen ook blijkt uit het feit dat in deze groep de plasma glucose het hoogste was. De glucose daling was sneller gedurende het eerste uur.

De tijd tot het bereiken van een glucose van 14 mmol/L was niet anders in de bolus groep (5.5 ± 3.2 vs 4.8 ± 3.1 uur; statistisch niet significant). In beide groepen bevond zich één patiënt die een (extra) bolus insuline toegediend kreeg wegens te trage daling van het plasma glucose gehalte. In de drie DKA patiënten zonder acidose (zogenaamde “gecompenseerde” acidose) daalde het glucose sneller indien een bolus was gegeven. In patiënten met een $\text{pH} < 7.35$ werd een dergelijke invloed van de bolus niet gezien. Conclusie: de bolus leidt niet tot het eerder bereiken van de glucose normalisatie. Bij kinderen met DKA zonder daadwerkelijke pH daling kan een bolus misschien het risico op een te snelle glucose daling met zich meebrengen.

In een quasi-gerandomiseerde studie (Lindsay et al., 1989) werd het effect van een bolus insuline in 38 kinderen (leeftijd 2 tot 17 jaar) met DKA onderzocht tijdens 56 DKA episode. Alle episoden kregen de kinderen een continu infuus met insuline (0,1 U/kg/uur); in 24 episoden werd voorafgaand een bolus insuline (0,1U/kg) gegeven. Alleen in de patiënten met een matige acidose ($\text{pH} > 7.1$) leidde de bolus tot een (mogelijk) snellere daling van het plasma glucose in het eerste uur zonder statistische significantie te bereiken (daling van 11 vs. 5,5 mmol/l) cf. boven beschreven studie van Fort et al. (1980). De tijdsduur tot het bereiken van “normalisatie” van glucose (14 mmol/L) werd niet beïnvloed door de bolus insuline (bolus 4.2 vs niet-bolus 4.8 uur). De totale tijdsduur tot het verdwijnen van acidose was niet verschillend (15.9 vs 15.3 uur). Conclusie: de bolus leidt niet tot een eerder bereiken van “normalisatie” van de glucose, noch tot kortere infusie behandeling.

Bij beoordelen van de studies volgens GRADE is de bewijskracht laag voor effecten van een insuline bolus: er zijn twee punten afgetrokken vanwege imprecisie (één enkele studie; kleine studiegrootte). Bij het bepalen van de bewijskracht voor de effecten van een insuline bolus is de

bewijskracht laag: er zijn twee punten afgetrokken voor ernstige tekortkomingen in studiekwaliteit (geen of gebrekkige randomisatie) en indirectheid (studies bij kinderen).

Conclusies

LAAG	In twee studies in kinderen is waarschijnlijk gemaakt, dat bij de meestal aanbevolen continue insulineinfusie doseringen (0,1 U/kg/uur) geen voordeel van een bolus mag worden verwacht. <i>Fort et al., 1980; Lindsay et al., 1989</i>
-------------	--

LAAG	Het is in twee studies in kinderen waarschijnlijk gemaakt dat een bolus insuline bij sommige patiënten met “slechts milde” acidose kan leiden tot het sneller dalen van het plasma glucose. <i>Fort et al., 1980; Lindsay et al., 1989</i>
-------------	---

Overwegingen

De klinische ervaring (en ook het spaarzame verrichte onderzoek) betreft in het algemeen patiënten bij wie een daadwerkelijke pH-daling onder 7.30 en/of een aanzienlijke hyperglykemie (boven de 30 mmol/L) was opgetreden. Behandeling met een continue intraveneuze insuline dosering van 0,1 U/kg/uur (meestal met voorafgaande bolus insuline) wordt al een aantal jaren in de meeste richtlijnen voorgestaan. Hiermee is dan ook grote ervaring opgedaan door de meeste clinici. Een lagere insuline dosering (0,07 U/kg/uur, zonder bolus) blijkt in een gerandomiseerde studie bij een deel van de patiënten een te langzame daling van het plasma glucose te geven. Het geven van een bolus kan daarentegen weer bij een deel van de patiënten een te snelle daling (kans op hypoglykemie) geven. Een juiste indicatiestelling en een aanpassing van de insuline dosering zijn dan ook nodig.

Een bolus insuline leidt tot een snelle hoge plasma insuline spiegel (Kitabchi et al., 2008), hetgeen theoretisch van belang zou kunnen zijn bij een zeer ernstige ketoacidose met name indien een patiënt sterk insuline resistent is. Aangezien insuline een korte halfwaardetijd heeft (ongeveer vier minuten) is op theoretische gronden te verwachten dat (bij afwezigheid van een

bolus) een continue infusie van insuline na ongeveer 20 tot 30 minuten tot een min of meer constante plasma insuline waarde leidt. In het schaarse onderzoek (bij kinderen!) met een diepe acidose leidt een bolus insuline echter niet tot een snellere daling van het glucose. Dergelijk systematisch onderzoek is voor volwassenen kennelijk niet voorhanden. In de diverse richtlijnen (ADA; Kitabchi et al., 2009), CPG (Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee 2008), DDG (Bohm et al., 2011), UK (Savage et al., 2011)) wordt alleen een bolus geadviseerd door de ADA en de DDG maar *niet* door de CPG en de UK. Kennelijk zijn ook experts niet eenduidig in hun aanbevelingen. Een tegenargument tegen het gebruik van een bolus is het optreden van een hypoglykemie door een potentieel te snelle daling van de glucose.

Bij de behandeling van DKA is het voornaamste en eerste doel de onderdrukking van de ketonenproductie. Aangezien voor dit doel een lagere insulinespiegel nodig is dan voor herstel van de hyperglycemie heeft de commissie besloten te kiezen voor een lagere insulinedosering. In de discussie hierover kwam naar voren dat bij deze hoge dosis erg vaak hypoglykemieën optreden. Dit komt mede omdat na de toediening van vocht (zout infusie), waarmee altijd wordt gestart, de glucosespiegel op het moment van starten met de insuline vaak al duidelijk lager is geworden. Om deze redenen heeft de commissie het navolgende besloten:

Advies voor insuline behandeling bij DKA:

Insulinedosering van 0,07 U/kg/uur, zonder voorafgaande bolus. Bij infectie/sepsis of pH < 7,1 kan worden gekozen voor een intraveneuze startbolus van 0,07 E/kg gevolgd door 0,07 U/kg/uur of voor een infuussnelheid van 0,1 U/kg/uur. Bij de eerste meting na starten van de insuline moet de dosis worden verhoogd (verdubbeld) wanneer er geen herstel is van pH en bicarbonaat. Bij glucose < 14 mmol/l dient de zouttoediening vervangen te worden door glucose 5% , dan wel glucose 2,5% / zout 0,45%. Sommige behandelaar zullen kiezen voor verlaging van de insulinedosering, maar indien de ketoacidose nog niet voorbij is, dient men hier voorzichtig mee te zijn. Indien pH en bicarbonaat herstel tonen kan de insulinedosering eventueel iets worden verminderd. De intraveneuze insuline mag in geen geval worden gestaakt (ook niet voor korte tijd) zolang er nog sprake is van een pH < 7,30 en bicarbonaat < 15 mmol/l.

Advies voor insuline behandeling bij HHS:

Insulinedosering van 0,07 U/kg/uur, zonder voorafgaande bolus. Voor de behandeling van HHS wordt dus dezelfde insulinedosering gebruikt als bij DKA. Wanneer de glucosespiegel < 14

mmol/l dient het zoutinfuus te worden vervangen door glucose 5%, dan wel glucose 2,5% / zout 0,45%, en kan de insulinedosering worden verminderd.

Aanbevelingen

Bij patiënten met een daadwerkelijke Diabetische Keto Acidose (DKA):

- Start insulineinfusie pas nadat het kalium bekend is. Cave hypokaliemie.
- pH < 7,30: geef continue insuline infuus 0,07 E/kg/uur.
- pH > 7,30, bicarbonaat > 15 mmol/l en glucose < 30 mmol/L: niet behandelen volgens DKA protocol.
- Bij infectie/sepsis of zeer ernstige ketoacidose (pH <7,1): geef hogere begintdosering insuline (0,1 U/kg/uur) met of zonder bolus (0,07 U/kg).
- Bij niet herstellen of verslechteren van de acidose (pH en bicarbonaat stijgen niet): verdubbel de insulinedosis.
- Staak NOOIT de insulinetoediening (ook niet kortdurend) voordat DKA hersteld is (pH >7,30, bicarbonaat >15 mmol/l).
- Bij glucose < 14 mmol/l: verlaag de insulinedosis, en vervang het zoutinfuus door glucose 5%, dan wel glucose 2,5% / zout 0,45%.

Bij patiënten met Hyperglykemische Hyperosmolaire Syndroom (HHS):

- Patiënten met een plasma glucose < 30 mmol/L dienen niet als HHS te worden behandeld.
- HHS: geef insuline 0,07 U/kg/uur, zonder bolus.
- Bij niet herstellen: verdubbel de insulinedosis (0,14 U/kg/uur).
- Bij glucose < 14 mmol/l: verlaag de insulinedosis en vervang het zoutinfuus door glucose 5%, dan wel glucose 2,5% / zout 0,45%..

Meldt elke patiënt met DKA of HHS direct bij binnenkomst in het ziekenhuis aan bij de dienstdoende internist (eventueel diabetoloog/endocrinoloog).

Overleg bij elke DKA of HHS die niet verloopt zoals verwacht met de dienstdoende internist (eventueel diabetoloog/endocrinoloog).

Literatuur

- Bohm, B.O., Dreyer, M., Fritsche, A., Fuchtenbusch, M., Golz, S., & Martin, S. Therapie des Typ-1-diabetes. http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/AktualisierungTherapieTyp1Diabetes_1_20120319_TL.pdf. Geraadpleegd op 18-01-2013.
- Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. (2008). Hyperglycemic emergencies in adults. *Can J Diabetes.*, 32, (1), S65-S70.
- Edwards, G.A., Kohaut, E.C., Wehring, B., & Hill, L.L. (1977). Effectiveness of low-dose continuous intravenous insulin infusion in diabetic ketoacidosis. A prospective comparative study. *J Pediatr.*, 91, 701-705.
- Fort, P., Waters, S.M., & Lifshitz, F. (1980). Low-dose insulin infusion in the treatment of diabetic ketoacidosis: bolus versus no bolus. *J Pediatr.*, 96, 36-40.
- Kitabchi, A.E., Murphy, M.B., Spencer, J., Matteri, R., & Karas, J. (2008). Is a priming dose of insulin necessary in a low-dose insulin protocol for the treatment of diabetic ketoacidosis? *Diabetes Care*, 31, 2081-2085.
- Kitabchi, A.E., Umpierrez, G.E., Miles, J.M., & Fisher, J.N. (2009). Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care*, 32, 1335-1343.
- Lindsay, R., & Bolte, R.G. (1989). The use of an insulin bolus in low-dose insulin infusion for pediatric diabetic ketoacidosis. *Pediatr Emerg Care.*, 5, 77-79.
- Savage, M.W., Dhatariya, K.K., Kilvert, A., Rayman, G., Rees, J.A., Courtney, C.H., Hilton, L., Dyer, P.H., & Hamersley, M.S., & for the Joint British Diabetes Societies. (2011). Joint British Diabetes Societies guideline for the management of diabetic ketoacidosis. *Diabetic Medicine*, 28, 508-515.

Uitgangsvraag 3

Zijn er voordelen aan het gebruik van subcutane analoge insuline versus intraveneuze insuline in de behandeling van volwassen type 1 diabetes patiënten met een ketoacidose?

Inleiding

Er is gezocht naar literatuur waarin subcutane toediening van insuline werd vergeleken met intraveneuze toediening. Er is gezocht vanaf 1970 op randomised controlled trials en meta-analyses, in de databases Medline, Embase en Cochrane Library. Uit het totaal van 188 treffers werden op basis van titel en abstract, acht artikelen geselecteerd (Umpierrez et al., 2004a, 2004b; Wiggam et al., 1997; Karoli et al., 2011; Mazer & Chen, 2009; Ersoz, 2006; Morris et al., 1986; Kitabchi et al., 2008). Tevens zijn de NICE en ADA guidelines geraadpleegd (ADA Kitabchi et al., 2009).

Samenvatting van de literatuur

De studie van Karoli et al. (2011) toont dat bij milde tot matige ketoacidose (ongecompliceerd en zonder ernstige comorbiditeit, criteria glucose > 14 mmol/l, pH 7-7,3, bicarbonaat 10-18 mmol/l; ketonen urine en serum positief, anion gap <12), niet comateuse patiënten net zo goed buiten de ICU behandeld kunnen worden met subcutane insuline lispro in een dosis van 0,3 u/kg bolus, gevolgd door 0,2 u/kg na één uur en vervolgens elke twee uur tot glucose < 14 mmol/l was. De duur van therapie tot herstel van bicarbonaat > 18, pH > 7,32 was vergelijkbaar, evenals hoeveelheid insuline en opnameduur. Kanttekening is wel dat patiënten in een researchafdeling behandeld werden. Ook in de studie van Ersoz (2006; patiënten met glucose < 33 mmol/l, hypotensie, pH >7, bic > 10 mmol/l) waarin behandeld werd met 0,15 u/kg sc gevolgd door uurlijks lispro 0,075 u/kg sc, de studie van Umpierrez et al. (2004a; ongecompliceerde ketoacidose, glucose > 14 mmol/l, bic < 15 mmol/l, pH < 7,3, buyraat > 3) met insuline IV vs sc 0,3 u gevolgd door uurlijkse injecties met 0.1 u/kg op medical ward of step down unit, en de tweede studie van Umpierrez et al. (2004b), was behandeling met subcutane analoge insuline equivalent aan intraveneuze toediening. Alleen in de studies van Umpierrez et al. (2004a, 2004b), vond de behandeling ook wel plaats op een gewone afdeling.

De meta-analyse van Mazer & Chen uit 2009 omvat vier andere studies en toont ook dat subcutane analoge insuline net zo goed is als IV insuline om tot resolutie van ketoacidose te

komen (pH > 7,3 en bicarbonaat > 18). Deze studies vonden ook niet allemaal plaats op een researchafdeling of intensive care.

Conclusies

MATIG	Subcutane analoge insuline heeft een met intraveneuze insuline vergelijkbare effectiviteit in de behandeling van een matige tot milde ketoacidose.
--------------	--

Overwegingen

De NICE guideline vermeldt dat intraveneuze insuline de voorkeur heeft en noemt evidence level A, waarbij onduidelijk blijft waarop de bewijskracht is gebaseerd. De ADA guideline stelt dat er genoeg bewijs is in de literatuur dat subcutane analoge insuline gegeven kan worden in de behandeling van DKA maar dat de studies bevestigd moeten worden buiten een researchsetting voordat ze hun aanbeveling aanpassen.

Ten aanzien van subcutane insuline voor de behandeling van ketoacidose of hyperosmolaire ontregeling is de werkgroep van mening dat in een researchsetting subcutane analoge insuline een even goede behandeling is als intraveneuze insuline. In de praktijk van alle dag (en nacht!) zal dit echter zoveel aandacht vergen dat het gevaar op een gevaarlijke ontregeling op de loer ligt.

Aanbevelingen

Gebruik bij voorkeur geen subcutane analoge insuline bij de behandeling van acute diabetische ontregeling.
--

Literatuur

ADA guideline (Kitabchi, 2009). <http://www.diabetes.org>

Ersoz, H.O. (2006). Subcutaneous lispro and intravenous regular insulin treatments are equally effective and safe for the treatment of mild and moderate diabetic ketoacidosis in adult patients. *Int J Clin Pract.*, 60, 429-433.

Karoli, R., Fatima, J., Salman, T., Sandhu, S., & Shankar, R. (2011). Managing diabetic ketoacidosis in non-intensive care unit setting: role of insulin analogs. *Indian J Pharmacol.*, 43, 398-401.

Kitabchi, A.E., Umpierrez, G.E., Miles, J.M., & Fisher, J.N. (2008). Hyperglycemic crisis in adult patients with diabetes? *Diab Care*, 31, 2081-2085.

Mazer, M., & Chen, E. (2009). Is subcutaneous administration of rapid-acting insulin as effective as intravenous insulin for treating diabetic ketoacidosis. *Ann Emerg Med.*, 53, 259-63.

Morris, L.R., Murphy, M.B., & Kitabchi, A.E. (1986). Bicarbonate therapy in severe diabetic ketoacidosis. *Ann Int Med.*, 105, 836-840.

NICE - Type 1 diabetes: diagnosis and management of type 1 diabetes in children, young people and adults. (2010). <http://www.nice.org.uk>

Umpierrez, G.E., Latif, K., Stoeber, J., Cuervo, R., Park, L., Freire, A.X., & Kitabchi, A. (2004a). Efficacy of subcutaneous insulin lispro versus continuous intravenous regular insulin for the treatment of patients with diabetic ketoacidosis. *Am J Med.*, 117, 291-6.

Umpierrez, G.E., Cuervo, R., Karabell, A., Latif, K., Freire, A.X., Kitabchi, A.E. (2004b). Treatment of diabetic ketoacidosis with subcutaneous insulin aspart. *Diab Care.*, 27, 1873-1878.

Wiggam, M.I., O'Kane, M.J., Harper, R., Atkinson, A.B., Hadden, D.R., Trimble, E.R., & Bell, P.M. (1997). Treatment of diabetic ketoacidosis using normalization of blood 3-hydroxybutyrate concentration as the endpoint of emergency management. *Diab Care.*, 9, 1347-1352.

Uitgangsvraag 4 Wat is de waarde van toediening van bicarbonaat bij behandeling van DKA?

Inleiding

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 (Okuda et al., 1996). Aangetoond is dat bicarbonaattoediening weliswaar de acidose verbetert, maar bijvoorbeeld 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 (Kitabchi et al., 2009).

Samenvatting van de literatuur

Voor deze uitgangsvraag is niet systematisch gezocht.

Overwegingen

Naar inschatting van de werkgroep is er geen nieuwe literatuur verschenen sinds de vorige NIV richtlijn over de toepassing van bicarbonaat bij de behandeling van acute ontregeling. Daarom zijn de overwegingen en aanbevelingen gebaseerd op de vorige richtlijn.

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 (Kitabchi et al., 2009; Morris et al., 1986). 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 wanneer na twee uur behandeling de pH nog niet is gestegen boven pH 7,0 50-100 mmol bicarbonaat toe te dienen, voldoende om de pH tot ongeveer pH 7,2 te laten stijgen. Bicarbonaat wordt bij voorkeur als isotone oplossing (1,4%; 500 ml in een uur) geïnfundeerd. Als alternatief kan een 8,4% bicarbonaatoplossing worden toegediend als zij-infuus (50-100 ml in één uur).

Aanbevelingen

Dien geen bicarbonaat toe tenzij na twee uur behandeling de pH niet gestegen is boven pH 7,0.

Dien bicarbonaat toe door middel van 500 ml van een isotone oplossing (NaHCO₃ 1,4%).

Literatuur

- Kitabchi, A.E., Umpierrez, G.E., Miles, J.M., & Fisher, J.N. (2009). Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care*, 32, 1335-1343.
- Morris, L.R., Murphy, M.B., & Kitabchi, A.E. (1986). Bicarbonate therapy in severe diabetic ketoacidosis. *Ann Intern Med.*, 105, 836-840.
- Okuda, Y., Adrogue, H.J., Field, J.B., Nohara, H., & Yamashita, K. (1996). Counterproductive effects of sodium bicarbonate in diabetic ketoacidosis. *J Clin Endocrinol Metab.*, 81, 314-320.

Uitgangsvraag 5 Wat is de waarde van toediening van fosfaat bij de behandeling van DKA en HHS?

Inleiding

Zowel bij DKA als bij het HHS treedt intracellulair verlies op van fosfaat. Toch zijn de plasmafosfaatspiegels bij diagnose vaak normaal. 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 (Kebler et al., 1985). 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 (Keller & Berger, 1980).

Toch blijkt fosfaatsuppletie geen verbetering te bewerkstelligen in het klinisch beloop van DKA of van het HHS, ook niet in twee oude gecontroleerde studies (Wilson et al., 1982; Fisher & Kitabchi, 1983). 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 fosfaatdaling 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, één tot driemaal per 24 uur. Bij een concentratie < 0,3 mmol/l kan 20-30 mmol kaliumfosfaat worden toegevoegd aan 1000 ml infusievloeistof, gedurende ongeveer vier 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.

Samenvatting van de literatuur

Voor deze uitgangsvraag is niet systematisch gezocht.

Overwegingen

Naar inschatting van de werkgroep is er geen nieuwe literatuur verschenen sinds de vorige NIV richtlijn over de toepassing van fosfaat bij de behandeling van acute ontregeling. Daarom zijn de aanbevelingen gebaseerd op de vorige richtlijn.

Aanbevelingen

Bepaal fosfaat tijdens behandeling van DKA of HHS, één tot driemaal per 24 uur.

Geef niet routinematig fosfaat bij de behandeling van diabetische ketoacidose en Hyperglykemische Hyperosmolaire Syndroom.

Overweeg fosfaattoediening tijdens behandeling van DKA of HHS, bij daling fosfaat onder 0,3 mmol/l.

Literatuur

Fisher, J.N., & Kitabchi, A.E. (1983). A randomized study of phosphate therapy on the treatment of diabetic ketoacidosis. *J Clin Endocrinol Metab.*, 57, 177-180.

Kebler, R., McDonald, F.D., & Cadnapaphornchai, P. (1985). Dynamic changes in serum phosphorus levels in diabetic ketoacidosis. *Am J Med.*, 79, 571-576.

Keller, U., & Berger, W. (1980). Prevention of hypophosphatemia by phosphate infusion during treatment of diabetic ketoacidosis and hyperosmolar coma. *Diabetes*, 29, 87-95.

Wilson, H.K., Keuer, S.P., Lea, S.A., Boyd, A.E., & Eknoyan, G. (1982). Phosphate therapy in diabetic ketoacidosis. *Arch Intern Med.*, 142, 517-520.

Uitgangsvraag 6 Wat is de optimale methode voor intraveneuze vochttoediening bij de behandeling van DKA en HHS?

Inleiding

Het doel van de behandeling middels intraveneuze vochttoediening is het verbeteren van de renale perfusie en het aanvullen van de meest essentiële tekorten: water, zout en vooral van kalium, welke (sterk) verlaagd zijn in hyperglycemische ontregelingen. De wijze waarop het tekort aan water en elektrolyten moet worden aangevuld, berust voornamelijk op expert opinion.

Samenvatting van de literatuur

Er is gezocht naar literatuur waarin verschillende soorten zoutoplossingen werden vergeleken bij patiënten met DM1 of DM2, die zich presenteerden met een diabetische ketoacidose (DKA) of een hyperosmolaire hyperglycemische syndroom (HHS). Er is gezocht vanaf 1980 op systematische reviews en RCT's, in de databases Medline, Embase en the Cochrane Library. De zoekactie met een totaal van 525 treffers leverde geen relevante studies op die de vraagstelling konden beantwoorden.

In 2003 (update 2005) bracht de Nederlandse Internisten Vereniging (NIV) een advies/richtlijn uit over de behandeling van DKA en HHS. Uit deze richtlijn kwam naar voren dat de wijze waarop het tekort aan water en NaCl moet worden aangevuld, voornamelijk op expertopinion berust. Er bestaan geen systematische reviews van vergelijkend, gerandomiseerd onderzoek.

Onze werkgroep heeft gemeend zich in algemene zin bij deze richtlijnen te kunnen aansluiten. De NIV baseert de aanbeveling omtrent de te infunderen natriumconcentratie op de in januari 2001 uitgebrachte richtlijnen in Diabetes Care van de American Diabetes Association over "Hyperglycemic crises in patients with diabetes mellitus". Verder refereert de NIV naar twee studies (Delaney et al., 2000; Kitabchi et al., 2001). Deze artikelen geven echter geen direct antwoord op de vraagstelling van dit hoofdstuk en zijn daarom niet meegenomen in de samenvatting van de literatuur.

Overwegingen

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 4L in de eerste vier uur, gevolgd door 2L in de volgende vier uur vergeleken werd met 2, resp. 1 L gedurende dezelfde tijden (Adrogué et al., 1989). 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. Voorstanders van hypotone zoutoplossingen (NaCl 0,6 % of 0,45%) beargumenteren 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 hypotone oplossingen gebruiken de bestaande hyperosmolariteit als argument (Hillman, 1987; Kitabchi et al., 2001). 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% 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. Bij toediening van grote hoeveelheden NaCl 0,9% kan een hyperchloremische acidose ontstaan. De klinische relevantie hiervan is onbekend. Er kan overwogen worden om vroegtijdig over te stappen naar Ringerlactaat.

Bij DKA en HHS kan de dehydratie dusdanig van ernst zijn dat er sprake is van hypotensie of 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 (Hillman, 1987).

Overhydratie dreigt vooral bij patiënten met tevoren bestaande nierfunctiestoornissen of hartafwijkingen. Het niet tijdig overschakelen op glucose-infusie en overhydratie kan vooral bij kinderen en adolescenten hersenoedeem veroorzaken. Dit wordt in verband gebracht met een te snelle daling van de plasma-osmolariteit, hoewel dit niet door onderzoek wordt bevestigd. Niettemin wordt geadviseerd als de osmolariteit sneller daalt dan dan 4 mOsm per uur over te gaan op glucose 2,5% / zout 0,45%.. en om bij nog relatief hoge plasma glucoseconcentraties (14 mmol/l) over te gaan op toediening van glucose 5%.

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 (Fein et al., 1982; Laggner et al., 1988).

Aanbevelingen

Start bij de behandeling van een DKA en HHS met een isotone zoutoplossing (NaCl 0,9%).
Infusiesnelheid: 1000 ml per uur in het eerste uur.
Geef daarna NaCl 0,9% met een snelheid van 500-1000 ml per uur. Ga bij een plasma glucosewaarde < 14 mmol/l over op glucose 5 %.
Pas daarbij de transfusiesnelheid aan alsmede de insulinedosering, om het plasmagluucose te handhaven tussen 12 en 15 mmol/l.
Vervang bij te snelle daling van de osmolariteit de NaCl 0,9% door glucose 2,5%/NaCl 0.45%.
Aangezien NaCl 0,6% of NaCl 0,45% niet in alle ziekenhuizen meer gebruikt worden en/ of aanwezig zijn, worden deze oplossingen buiten beschouwing gelaten.

Literatuur

- Adrogué, H.J., Barrero, J., & Eknayan, G. (1989). Salutory effects of modest fluid replacement in the treatment of adults with diabetic ketoacidosis. *JAMA*, 262, 2108-2113.
- Delaney, M.F., Zisman, A., & Kettyle, W.M. (2000). Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar nonketotic syndrome. *Endocrinol Metabol Clin North Am.*, 29, 683-705.
- Fein, I.A., Rackow, E.C., Sprung, C.L., & Grodman, R. (1982). Relation of colloid osmotic pressure to arterial hypoxia and cerebral edema during crystalloid volume loading of patients with diabetic ketoacidosis. *Ann Int Med.*, 96, 570-575.
- Hillman, K. (1987). Fluid resuscitation in diabetic emergencies – a reappraisal. *Intensive Care Med.*, 13, 4-8.
- Kitabchi, A.E., Umpierrez, G.E., Murphy, M.B., Barrett, E.J., Kreisberg, R.A., Malone, J.I., & Wall, B.M. (2001). Management of hyperglycemic crises in patients with diabetes. *Diabetes Care*, 24, 131-153.

Laggner, A.N., Lenz, K., Kleinberger, G., Sommer, G., Druml, W., & Schneeweiss, B. (1988). Influence of fluid replacement on extravascular lung water (EVLW) in patients with diabetic ketoacidosis. *Intensive Care Med.*, 14, 201-205.

BIJLAGEN

Evidence table for diagnostic test accuracy studies

Research question: Which test is optimal for measuring ketone concentration?

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Arora 2011a	Type of study: <i>Prospective, observational</i> Setting: <i>Emergency department</i> Country: <i>USA/California</i> Source of funding: <i>Abbott Laboratories donated the β-OHb test strips.</i>	Inclusion criteria: <i>Glucose ≥ 250 mg/dl</i> <i>N=616</i> Exclusion criteria: <ol style="list-style-type: none"><i>Critically ill</i><i>In police custody</i><i>Suffering from acute psychosis</i><i>Unable to give informed consent</i> <i>DKA: N=54</i> <i>No DKA: N=462</i>	Index test: <i>Point of care capillary B-OHB (Abbott)</i> Cut-off point(s): <i>>1.5 = DKA</i> <i><1.5 no DKA</i>	Reference test: <i>Urine dip stick ketones</i> Cut-off point(s): <i>Positive</i> <i>DKA was defined according to the ADA-criteria: -Glucose ≥ 250 mg/dl -Anion gap > 10 mmol/l -Bicarbonate ≤ 18 mmol/l -pH ≤ 7.30</i>	Endpoint of follow-up: -- For how many participants were no complete outcome date available? <i>N (%)</i> <i>N= 100 (16.3%)</i> Reasons for incomplete outcome data described? <i>yes</i>	Outcome measures and effect size (include 95% CI and p-value if available): <i>Urine dipstick Sensitivity 98.1% (90.1-100) Specificity 35.1% (30.7-39.6) Positive predictive value 15 % (11.5-19.2) Negative predictive value 99.4 % (96.6-100).</i> <i>β-OHb sensitivity 98.1% (90.1-100) Specificity 78.6 (74.5-82.2) Positive predictive value 34.9 % (27.3-43) Negative predictive value 99.7% (98.5-100)</i>	<i>Point-of-care capillary b-OHB testing at a cutoff of 1.5mmol/L was equally sensitive (98.1%) but markedly more specific (78.6 vs. 35.1%) than the urine dipstick for the detection of DKA.</i> <i>Test characteristics of b-OHB were stable across a wide range of potential cutoffs.</i> <i>The optimal b-OHB cutoff is >2 mmol/L, where sensitivity remains at 98.1% but specificity improves to 82.3%</i>
Arora 2011b	Type of study: <i>Prospective, observational Secondary analysis (Aurora 2011a)</i> Setting: <i>Emergency department</i> Country: <i>USA/California</i> Source of funding: <i>Abbott Laboratories donated the β-OHb test strips.</i>	Inclusion criteria: <i>As mentioned above.</i> <i>In this analysis only the DKA-group was included.</i> <i>N=54</i> <i>Age: 41 yr (30-48)</i> <i>Female: 27.8%</i> <i>pH 7.19 (7.1-7.25)</i> <i>β-OHb 4.9 (3.7-5.6)</i> <i>glucose 678 (448-955)</i> <i>anion gap 29 (26-34)</i> <i>pos ketones: 98.1%</i>	Index test: <i>Point of care capillary B-OHB (Abbott)</i> Cut-off point(s): <i>>1.5 = DKA</i> <i><1.5 no DKA</i>	Reference test: <i>DKA defined according to the ADA-criteria: -Glucose ≥ 250 mg/dl -Anion gap > 10 mmol/l -Bicarbonate ≤ 18 mmol/l -pH ≤ 7.30</i>	Endpoint of follow-up: - For how many participants were no complete outcome date available? <i>N (%)</i> <i>None</i> Reasons for incomplete outcome data described? -	Outcome measures and effect size (include 95% CI and p-value if available): <i>The correlation coefficients between β-OHb and pH, bicarbonate and anion gap were 0.33, 0.25 and 0.16, respectively.</i>	<i>POC b-OHB testing cannot be used to reliably assess DKA severity at the time of initial diagnosis</i> <i>The investigators did not conduct serial testing during therapy and thus cannot comment on its utility in monitoring resolution of disease</i>
Tantiwong 2005	Type of study: <i>Prospective observational</i>	Inclusion criteria: <i>Two groups:</i>	Index test: <i>Capillary blood β-OHb</i>	Reference test: <i>Serum ketones measured</i>	Endpoint of follow-up: -	Outcome measures and effect size (include 95% CI and p-value if available):	<i>Using the cut-off level of 3 mmol/l capillary β-OHb testing is equally effective in</i>

	<p>Setting: <i>Admission in the department of Medicine</i></p> <p>Country: <i>Thailand</i></p> <p>Source of funding: <i>Meters and β-OHB strips were provided by Abbott Laboratories Thailand</i></p>	<p><i>19 patients with DKA and 10 diabetic patients with other forms of metabolic acidosis</i></p> <p><i>DKA</i> <i>-glucose ≥ 250 mg/dl</i> <i>-bicarbonate ≤ 18 mmol/l</i> <i>-anion gap ≥ 12 mmol/l</i> <i>-ketonemia</i></p> <p>Exclusion criteria: -</p>	<p><i>(Abbott)</i></p> <p>Cut-off point(s):</p> <p><i><0,6 mmol/l = normal</i> <i>1-3 mmol/l = hyperketonemia</i> <i>>3 mmol/l = ketoacidosis</i></p>	<p>by nitroprussid reaction using a urine dipstick test(Ketostix®)</p> <p>Cut-off point(s): <i>Moderate</i></p>	<p>For how many participants were no complete outcome date available? N (%)</p> <p><i>None</i></p> <p>Reasons for incomplete outcome data described? -</p>	<p><i>Serum ketones by nitroprusside:</i> <i>Sensitivity 95%</i> <i>Specificity 100%</i></p> <p><i>Capillary β-OHB</i> <i>Sensitivity 90%</i> <i>Specificity 100%</i></p>	<p>diagnosing DKA</p> <p>Small study</p>
Wallace 2001	<p>Type of study: <i>Prospective observational</i></p> <p>Setting: <i>Diabetes clinic</i></p> <p>Country: <i>GB</i></p> <p>Source of funding: <i>Grant from Medisense/ Abbott</i></p>	<p>Inclusion criteria:</p> <p><i>14 patients admitted with diabetic ketoacidosis (DKA)</i> <i>Criteria:</i> <i>-clinical features of uncontrolled diabetes</i> <i>-pH <7,30</i> <i>-bicarbonate <15 mmol/l</i></p> <p><i>20 poorly controlled outpatients with type 1 diabetes (mean HbA1c 10,2%) measured at home β-OHB whenever they measured glucose (1090 paired measurements)</i></p>	<p>Index test: <i>Capillary β-OHB (Abbott)</i></p> <p>Cut-off point (s) -</p>	<p>Reference test: <i>Plasma B-OHB measurement (enzymatic laboratory method)</i></p> <p>Cut-off point(s): -</p>	<p>Endpoint of follow-up: -</p> <p>For how many participants were no complete outcome date available? N (%)</p> <p><i>One outpatient</i></p> <p>Reasons for incomplete outcome data described? <i>yes</i></p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95% CI and p-value if available):</p> <p><i>Intra-assay VC using 90 replicators:</i> <i>At 1,1 mmol 8,2%</i> <i>At 2,8 mmol 5.5%</i> <i>At 4.5 mmol 4.3%</i></p> <p><i>Altman Bland plot for accuracy: mean neg bias -0,2 mmol/l and neg trend slope -0.16</i></p> <p><i>1090 paired glucoses and β-OHB measurements of 19 outpatients demonstrated that without evidence of metabolic decompensation β-OHB did not exceed 1 mmol/l.</i></p>	
Voulgari 2010	<p>Type of study: <i>Prospective observational</i></p> <p>Setting: <i>ER</i></p> <p>Country: <i>Greece</i></p> <p>Source of funding: <i>No financial interest</i></p>	<p>Inclusion criteria:</p> <p><i>All type 2 diabetes patients treated with insulin who presented to the ER with glucose >13,9 mmol/l</i> <i>DKA defined as:</i> <i>-glucose > 13,9 mmol/l</i> <i>-pH <7,30</i> <i>- Bic < 18 mmol/l</i> <i>-serum or capillary B-OHB > 1,0 mmol/l</i> <i>-ketonuria</i></p>	<p>Index test: <i>Capillary β-OHB (Abbott)</i></p> <p>Cut-off point(s):</p> <p><i>Normal <0,5 mmol/l</i> <i>Ketosis >1,0 mmol/l</i> <i>Ketonemia >1.5 mmol/l</i></p>	<p>Reference test: <i>Serum measurement of B-OHB (enzymatic end-point spectrophotometric method)</i></p>	<p>Endpoint of follow-up: -</p> <p>For how many participants were no complete outcome date available? N (%)</p> <p><i>One outpatient</i></p> <p>Reasons for incomplete outcome data described?</p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95% CI and p-value if available):</p> <p><i>Correlation between serum and capillary β-OHB:</i> <i>r=0,99 p<0,001</i> <i>Mean difference was 0.49 mmol/l (0,35-0,95)</i> <i>Capillary ketonemia had the highest performance for diagnosis of DKA.</i> <i>Serum and capillary ketonemia were more frequently positive (93%) than ketonuria (58%) p<0,001</i></p>	<p><i>Type 2 diabetes</i></p>

		Patient with DKA N=50 Without DKA N=450			yes	For diagnosis DKA: cut off point 3 mmol/l Capillary β -OHB: sensitivity 99.87%, specificity 92.89% and pos predictive value 92.89% Serum ketonemia: sensitivity 90.45%, specificity 88.65% and pos predictive value 87.76% Ketonuria: sensitivity 89.89%, specificity 52.73% and pos predictive value 41.87%	
Bektas 2004	Type of study <i>Prospective observational</i> Setting: <i>Emergency department</i> Country: <i>Turkey</i> Source of funding: <i>?</i>	Inclusion criteria: <i>Patients with known or newly diagnosed diabetes presenting to the Ed with any medical complaint who had -gluc > 200 mg/dl -capillary B-OHB > 0,1 mmol/l</i> <i>Included N=171</i> <i>In analysis N=139</i> <i>81 Male 58 Female</i> <i>Mean age 57±14 yrs</i> <i>48 of these patients had</i> <i>Of these 18 had DKA</i>	Index test: <i>Capillary blood β-OHB (Abbott)</i> Cut-off point(s): <i>0.42 mmol/l</i>	Reference test: <i>Venous blood B-OHB by enzymatic assay</i> <i>Urine ketone dipstick</i> <i>Diabetic ketosis:</i> <i>- glucose > 200 mg/dl</i> <i>-β-OHB \geq 0.42</i> <i>Diabetic ketoacidosis (DKA)</i> <i>- glucose > 200 mg/dl</i> <i>-β-OHB \geq 0.42</i> <i>-pH < 7.30</i>	Endpoint of follow-up: - For how many participants were no complete outcome date available? N (%) N=32 Reasons for incomplete outcome data described? <i>yes</i>	Outcome measures and effect size (include 95% CI and p-value if available): <i>Capillary and venous B-OHB were not significantly different (p=0.824)</i> <i>Correlation between capillary and venous β-OHB: r=0.488, p<0.001</i> <i>For detecting DKA:</i> <i>Urine ketones: Sensitivity 66% and Specificity 78%</i> <i>Capillary B-OHB: Sensitivity 72% and Specificity 82%</i> <i>For detecting hyperketonemia (diabetic ketosis + DKA):</i> <i>Urine ketones: Sensitivity 82% and Specificity 54%</i> <i>Capillary B-OHB: Sensitivity 91% and Specificity 56%</i>	
Byrne 2000	Type of study: <i>Prospective observational</i> Setting: <i>Department of endocrinology</i> Country: <i>GB</i> Source of funding:	Inclusion criteria: <i>19 patients admitted with suspected DKA (group D)</i> <i>156 patients attending a weight management clinic who were treated with a very-low-calory diet</i>	Index test: <i>Capillary B-OHB (Abbott)</i> Cut-off point(s): -	Reference test: <i>Venous β-OHB</i> Cut-off point(s):	Endpoint of follow-up: - For how many participants were no complete outcome date available? N (%) - Reasons for incomplete outcome data described?	Outcome measures and effect size (include 95% CI and p-value if available): <i>Limits of agreement between the two methods:</i> <i>-0.9 to +1.0 for DKA and -0.5 to +0.58 for starvation-induced ketonemia</i> <i>CV's similar for sensor and reference method</i>	

	<i>Grant from MediSense/Abbott</i>				<i>yes</i>		
Guerci 2003	Type of study: <i>Prospective observational</i> Setting: <i>Experimental clinical setting</i> Country: <i>GB</i> Source of funding: <i>Strips were provided by Abbott France</i>	Inclusion criteria: <i>18 patients with type 1 diabetes were studied after a 5-hour pump stop.</i> <i>Age 41.1±7.1</i> <i>Sex: ratio (M/W) 9/9</i>	Index test <i>Capillary β-OHB (Abbott)</i> Cut off point(s): Positive ketosis ≥0.5 mmol/l	Reference test: Plasma B-OHB (enzymatic endpoint spectrophotometric method) Urinary ketones (Ketodiastix) Cut off point(s): Positive ketosis ≥0.5 mmol/l Ketonuria: ≥4 mmol/l	Endpoint of follow-up: - For how many participants were no complete outcome date available? N (%) - Reasons for incomplete outcome data described?	Outcome measures and effect size (include 95% CI and p-value if available): <i>Plasma and capillary b-OHB levels were highly correlated (r=0,94, p<0.0001)</i> <i>For detecting ketosis: Capillary β-OHB sensitivity is 80.4% and negative predictive value is 82.5%. Ketonuria sensitivity 63% and negative predictive value 71.8%</i> <i>Time of delay to diagnosis was higher for ketonemia than for plasma ketonemia (212 vs 140 min)</i>	
Vanelli 2003	Type of study: <i>Prospective observational</i> Setting: <i>Experimental clinical setting</i> Country: <i>It</i> Source of funding: <i>?</i>	Inclusion criteria: <i>33 consecutive newly- diagnosed diabetic children with severe (pH<7,2) or moderate (7.2<pH<7.3) DKA</i> <i>N=16 monitored by capillary B-OHB (group 1)</i> <i>N= 17 monitored by urinary ketones</i>	Index test: <i>Capillary B-OHB (MediSense)</i> Cut-off point(s):	Reference test: <i>Urinary ketone bodies</i> Cut-off point(s):	Endpoint of follow-up: - For how many participants were no complete outcome date available? N (%) - Reasons for incomplete outcome data described?	Outcome measures and effect size (include 95% CI and p-value if available): <i>Required time to achieve resolution of DKA in group 1 related to the value of β-OHB on admission r=0.84 (p<0.001)</i> <i>Determination of B-OHB showed that ketosis in group 1 patients cleared 4-9,5 hours earlier than in group 2</i>	Children <i>The finding resulted in earlier discharge from ICU and less laboratory investigations.</i>
Yu 2011	Type of study: <i>Prospective observational Quality improvement project using paired samples</i>	Inclusion criteria: <i>Samples from all confirmed or suspected DKA patients admitted to hospital. 27 patients , 54 paired</i>	Index test: <i>Capillary β -OHB (Abbott)</i>	Reference test: <i>Plasma β—OHB (using Stanbio BOH reagents on a Roche Cobas 501 analyzer)</i>	Endpoint of follow-up: - For how many participants were no complete outcome	Outcome measures and effect size (include 95% CI and p-value if available): <i>17 pairs displayed a difference of ></i>	<i>The meter may be useful in the diagnosis of DKA but it may not allow clinicians to serially follow the response to therapy in values above 5 mmol/l</i>

	Setting: <i>Children's hospital</i> Country: USA Source of funding: Materials provided by abbot	<i>samples</i>	Cut-off point(s):	Cut-off point(s):	date available? N (%) - Reasons for incomplete outcome data described?	<i>15% between the two methods. Nearly all in the range of β-BOH > 5 mmol/l</i> <i>Linearity evaluation revealed that the meter is not linear from 0-8,0 mmol/l to 8 mmol/l.</i> <i>Up to 3 mmol/l the correlation is good but it becomes discrepant above that point with a significant deviation above 5 mmol/l</i>	<i>Note: meter may be useful to check if B-OHB Spiegel < 1 (also see Vaneli 2003)</i>
Naunheim 2006	Type of study: <i>Prospective observational</i> Setting: <i>Emergency department</i> Country: Singapore Source of funding: Materials provided by Abbott	Inclusion criteria: <i>All patients presenting to ED with glucose > 14 mmol/l had simultaneous measurement capillary blood ketones and a venous bicarbonate and/or arterial blood gas</i> <i>111 patients</i> <i>Mean age: 60</i> <i>Male/Female: 61/50</i> <i>95.5% type 2 diabetes</i>	Index test: <i>Capillary βOHB (blinded results)</i> Cut-off point(s): -	Reference test: <i>DKA defined as:</i> <i>-pH < 7.30</i> <i>- bicarb < 18 mmol/l</i> <i>- glucose > 14 mmol/l</i> <i>250 mg/dl</i> <i>- urine ketones \geq 2+</i>	Endpoint of follow-up: - For how many participants were no complete outcome date available? N (%) 52.3% Reasons for incomplete outcome data described? Yes.	Outcome measures and effect size (include 95% CI and p-value if available): <i>At a cut off level of >1,5 mmol/l sensitivity is 100% and specificity 93.3%.</i> <i>Using a level of > 3.5 mmol/l sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive values is 100%</i>	<i>No comparison with other ketone measurement.</i> <i>52.3% of patients could not provide urine samples which makes a capillary β-OHB measurement more attractive.</i> <i>Most type 2 diabetes</i>

Table of quality assessment – diagnostic test accuracy studies

(The criteria used in this checklist are adapted from: Whiting P, Rutjes AW, Dinnes J et al. (2004). Development and validation of methods for assessing the quality of diagnostic accuracy studies. Health Technology Assessment 8: 1–234, following guidance from the Cochrane Collaboration only 11 items are included)

Research question: Which test is optimal for measuring ketone concentration?

Study reference (first author, year of publication)	1 Was the spectrum of patients representative of the patients who will receive the test in practice? yes/no/unclear	2 Is the reference standard likely to correctly classify the target condition? yes/no/unclear	3 Is the time period between reference standard and index test short enough to be reasonably sure that the target condition did not change between the two tests? yes/no/unclear	4 Did the whole sample or a random selection of the sample, receive verification using a reference standard? yes/no/unclear	5 Did patients receive the same reference standard irrespective of the index test result? yes/no/unclear	6 Was the reference standard independent of the index test (i.e. the index test did not form part of the reference standard)? yes/no/unclear	7+8 Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard and vice versa? yes/no/unclear	9 Were the same clinical data available when test results were interpreted as would be available when the test is used in practice? yes/no/unclear	10 Were uninterpretable/intermediate test results reported? yes/no/unclear	11 Were withdrawals from the study explained? yes/no/unclear	Level of evidence
Arora 2011	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	yes	Yes	A2
Tantiwong 2005	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	no	none	B
Wallace 2001	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Unclear	Yes	no	None	B
Voulgari 2010	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Unclear	Yes	No	none	A2
Bektas 2004	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Unclear	Yes	No	none	A2
Byrne 2000	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Unclear	Yes	No	None	A2
Guerci 2003	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Unclear	Yes	No	Yes	B
Vanelli 2003	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	NO	Yes	No	None	B
Yu 2011	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	None	A2

A1: Meta-analysis of at least 2 independent studies of level A2.

A2: Index test compared to reference test (reference standard); cut-offs were defined a priori; independent interpretation of test results; an adequate number of patients were enrolled consecutively; all patients received both tests.

B: Index test compared to reference test, but without all the features mentioned for level A2.

C: Non-comparative studies

Evidence table for intervention studies

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Kitabchi 2008	<p>RCT; double-blind</p> <p>Setting: Emergency department of the Regional Medical Center at Memphis/ Clinical research Center, University of Tennessee Bowld Hospital (random assignment)</p> <p>Country: USA</p> <p>Source of funding: non-commercial</p>	<p>Inclusion criteria for the diagnosis of DKA: plasma glucose > 250 mg/dl, HCO₃ < 15 mEq/l, pH < 7.3, moderate ketones in the urine.</p> <p>N= 37</p> <p><u>Intervention group:</u> N= 12 Mean age 28.6 Sex: 67 % male Afr.Am: 67 %</p> <p><u>Control group (1):</u> N= 12 Mean age 37.3 Sex: 25 % male Afr.Am: 100 %</p> <p><u>Control group (2):</u> N= 13 Mean age 31.8 Sex: 54 % male Afr.Am: 69 %</p> <p><u>Groups comparable at baseline?</u> No 1) None of the patients were obese. 2) majority of patients were African Americans and were receiving insulin therapy. 3) omission of insulin</p>	<p>Loading group: dose of insulin 0.07 unit/kg body weight followed by an infusion of 0.07 unit*kg body weight⁻¹ *h⁻¹</p> <p>N=12</p>	<p>1) no load group received infusion of insulin of 0.07 unit*kg body weight⁻¹ *h⁻¹</p> <p>N=12</p> <p>2) no load group received infusion of insulin of 0.14 unit*kg body weight⁻¹ *h⁻¹</p> <p>N=13</p>	<p>Endpoint of follow-up: time to achieve a glucose level of ≤ 250 mg/dl, bicarbonate rate of ≥ 15 mEq/l, pH ≥ 7.3.</p> <p>All other modes of therapy (hydrating solution, KCL, HCO₃) were similar in the three groups and followed the recommendations of the first ADA position statement.</p> <p>For how many participants were no complete outcome data available? None</p>	<p>The load group reached a peak in free insulin value (460 μU/ml) within 5 min and plateaued at 88 μU/ml in 60 min. C(1) reached a peak (60 μU/ml) in 60-120 min. C(2) reached a peak (200 μU/ml) in 45 min.</p> <p>The result suggested no significant differences in time to achieve predetermined values for glucose, HCO₃ and pH, but 5 of 12 patients in C(1) group required additional insulin for control of their blood glucose (decrease initial glucose levels by 10%).</p> <p>Although there were no differences among any of the parameters in the groups on admission, cortisol levels are lower in no load group than in the other two groups after treatment; all subjects in this group are African Americans (women 75%), and the free insulin level in this group is twice that of the other group. Cortisol levels are still twofold higher than the baseline value.</p> <p><u>Time to achieve to glucose controle</u> hours; [95%CI] I: 4.33 [3.67; 5.00] C(1): 4.67[3.84; 5.5] C(2): 3.69 [3.23; 4.15]</p>	<p>The authors concluded that the use of a bolus or priming dose of insulin is not necessary when an adequate continuous insulin infusion such as 0.14 unit*kg body weight⁻¹ *h⁻¹ is used. They suggest that a dose of 0.07 unit*kg body weight⁻¹ *h⁻¹ is not adequate to obtain desired changes in glucose without supplemental doses of insulin, because 5 of the 12 patients required additional insulin for control their blood glucose.</p> <p>Note: This study enrolled a small number of subjects (single institution) therefore the result of this study may not be generalizable to patient populations at other hospitals</p> <p>Note: In C(2) all subjects were African American and the majority were women (selection bias)</p>

		(47%) and infection (33%) were the major precipitating factors for DKA. 4) within the load group there were twice as many men as women, within no load (1) group there were three times as many women as men, within load group (2) men and women are equally distributed.				<p>P= not significant</p> <p><u>Change in serum cortisol</u> μg/dl; [95%CI]</p> <p>Baseline: I: 54 [43; 65] C(1): 72 [60; 84] C(2): 83 [71; 95] P = not significant</p> <p>Postresuscitation I: 26.9 [17.3; 36.5] C(1): 27.1 [22.4; 31.8] C(2): 33.2 [27.4; 39.0] P = not significant</p>	
Fort 1980	<p>Non-randomised, intervention study</p> <p>Setting: Pediatric Intensive Care Unit at North Shore University Hospital-Cornell University Medical College</p> <p>Country: USA</p> <p>Source of funding: non-commercial</p>	<p>Inclusion criteria: hyperglycemia (plasma glucose > 250 mg/dl), ketonemia, plasma bicarbonate < 17 mEq/l)</p> <p>N= 19 (20 episodes of DKA)</p> <p>Mean age: 10.5 ± 5.4; None of the children was obese. Nine were newly diagnosed with diabetes. In most instances a viral infection was the precipitating cause of DKA. In 6 children severe emotional stress was believed to have been the precipitating factor. Two children were overtreated with insulin prior to development of DKA; in four children the cause could not be</p>	<p>Bolus group: initial iv bolus of insulin 0.1 unit/kg of body weight, low-dose insulin infusion</p> <p>Standard fluid and electrolyte therapy (20 ml of 0.9% saline/kg of body weight over one to two hours. Depending on serum osmolality fluids were changed to 0.3% or 0.45% saline.</p> <p>In three children < 4 years of age, half of the above dose of insulin was used</p> <p>N=10</p>	<p>No bolus group: low-dose insulin infusion (0.1 unit/kg body weight/ hour) by Holter pump. Standard fluid and electrolyte therapy (20 ml of 0.9% saline/kg of body weight over one to two hours. Depending on serum osmolality fluids were changed to 0.3% or 0.45% saline.</p> <p>N=9</p>	<p>Endpoint of follow-up: Mean time required for attaining normoglycemia (250 mg/dl). Kt ratio = disappearance rate of plasma glucose.</p>	<p>Initial iv bolus of insulin prior to low-dose insulin infusion accelerated the decline of plasma glucose during the first hour of treatment. The mean decrease in plasma glucose was approximately twofold faster in the intervention group. Similar differences were observed for Kt ratio. After the first hour of therapy there were no differences observed. Two patients of the intervention group had compensated metabolic acidosis and had a drop of their plasma glucose from 736 to 326 mg/dl and from 468 to 66 mg/dl and exhibited glucopenic-like symptoms. One patient in the intervention group needed an additional bolus. One patient in the intervention group needed the insulin infusion > 10 hours before plasma glucose was < 250 mg/dl. In the control group one patient needed a bolus of insulin. Mean time required for correction of hyperglycemia was significant shorter in the intervention group whose</p>	<p>The authors suggest that DKA improved steadily in most patients regardless of the administration of the initial bolus of insulin. In certain patients the loading dose of insulin could be harmful because of a rapid drop in plasma glucose. The data suggest that an initial iv bolus of insulin may not be required nor desirable in children with diabetic ketoacidosis and that the degree of metabolic acidosis may play a role in responses of plasma glucose to insulin treatment.</p> <p>Note: This study enrolled a small number of subjects (single institution) therefore the result of this study may not be generalizable to patient populations at other hospitals</p> <p>Note: 30% of the children had “compensated” ketoacidosis” with pH ≥ 7.35.</p> <p>Note: The selection process was non-random, with the more severe ill patients placed in the bolus group initially</p>

		<p>determined.</p> <p><u>Mean plasma glucose before starting therapy (mg/dl):</u> I: 688 (536-840) C: 534 (342-726) Not statistically significant</p> <p><u>Intervention group:</u> N= 10 Median age: Sex: Diab: T1</p> <p><u>Control group:</u> N= 9 Median age: Sex: Diab: T1</p> <p>Groups comparable at baseline? The differences in mean initial blood pH, plasma electrolyte and bicarbonate levels between the two groups of patients were not statistically significant before therapy.</p>				<p>metabolic acidosis was compensated ($P < 0.05$).</p> <p>The differences in mean initial blood pH, plasma electrolyte and bicarbonate levels between the two groups of patients were not statistically significant after therapy.</p> <p>The sicker patients (with moderate to severe metabolic acidosis) took longer to recover (> 5 hours).</p> <p><u>Mean time required for achieving normo-glycemia (< 250 mg/dl)</u> Mean time in hours I: 5.5 (2.3; 8.7) C: 4.8 (1.7; 7.9) No difference</p> <p><u>Kt ratio</u> I: C: Not statistically significant</p>	<p>Note: Three younger children in the bolus group were given half the normal dose of insulin because of concerns about increased insulin sensitivity.</p> <p>Note: old study; comparability of study groups unclear; exclusion criteria?</p>
Lindsay 1989	<p>RCT: randomly assigned by date of the month; children presenting on even-numbered days received a bolus of insulin</p> <p>Setting: Primary Children's Medical Center, Department of Pediatrics, University of</p>	<p>Age 2-17 year</p> <p>Inclusion criteria for the diagnosis of DKA: combination of hyperglycaemia (plasma glucose ≥ 250 mg/dl), acetonemia (serum acetone > 20 mg/dl) and acidosis (venous pH < 7.25/ bicarbonate level \leq mEq/L).</p> <p>Precipitating cause:</p>	<p>Bolus group: An intravenous bolus of 0.1 units/kg of insulin and a continuous insulin infusion at 0.1 units/kg/h was given until acidosis had resolved (serum bicarbonate level ≥ 17 mEq/L) and acetonemia was reduced to a level of ≤ 20 mg/dl)</p> <p>20 ml/ kg intravenous bolus of 0.9% saline over 30-45 min was also given, afterwards each group</p>	<p>Non-bolus group: A continuous insulin infusion at 0.1 units/kg/h was given, until acidosis had resolved (serum bicarbonate level ≥ 17 mEq/L) and acetonemia was reduced to a level of ≤ 20 mg/dl).</p> <p>20 ml/ kg intravenous bolus of 0.9% saline over 30-45 min was also given, afterwards each group</p>	<p>Endpoint of follow-up: continuous insulin infusion was given until acidosis had resolved (serum bicarbonate level ≥ 17 mEq/L) and acetonemia was reduced to a level of ≤ 20 mg/dl).</p>	<p>Children subdivided in two groups: 1. severe acidosis (pH < 7.0); 2. mild to moderate acidosis (pH ≥ 7.1). There was no significant difference between the bolus-group and non-bolus group in initial pre-treatment values (pH, serum glucose, serum osmolality). The serum glucose levels after completion of insulin infusion therapy were not different. In the mild to moderate acidosis group the decrease in serum glucose, in first hour, was</p>	<p>The time required to achieve metabolic normalcy was similar with or without the use of an insulin bolus. Authors suggest that an insulin bolus at the beginning of the therapy is not useful. In severely acidotic children, a bolus has no appreciable effect, with the decline in serum glucose level identical to the non-bolus group. In the less severe acidotic children the bolus of insulin did cause a greater average decline in</p>

	<p>Utah Medical Center, Salt Lake City.</p> <p>Country: USA</p> <p>Source of funding: non-commercial</p>	<p>viral illness in majority cases, specific aetiology often not established. All but new-onset diabetics received varying amounts of subcutaneous insulin prior to arrival at hospital</p> <p>N= 38 (56 episodes of DKA)</p> <p><u>Intervention group:</u> N= 24 (episodes) Mean age Sex:</p> <p><u>Control group:</u> N= 32 (episodes) Mean age Sex</p> <p><u>Groups comparable at baseline?</u> Yes</p>	<p>received 0.45% saline with 20 mEq/L of potassium acetate and 20 mEq/ of potassium phosphate at 1.5 times maintenance rate. Ten percent dextrose was added to the solution when the serum glucose level was \leq 250 mg/ dl.</p> <p>5 children received 20-60 mEq of sodium bicarbonate (pH < 7.0)</p>	<p>received 0.45% saline with 20 mEq/L of potassium acetate and 20 mEq/ of potassium phosphate at 1.5 times maintenance rate. Ten percent dextrose was added to the solution when the serum glucose level was \leq 250 mg/ dl.</p> <p>6 children received 20-60 mEq of sodium bicarbonate (pH < 7.0)</p>		<p>greater in bolus group than in non-bolus group, dropping 199 mg/dl and 101 mg/dl respectively, (P >0.1). The time required to reach a serum glucose level \leq 250 mg/dl was similar in both groups (bolus 4.2 hrs; non-bolus 4.8 hrs). Duration of insulin transfusion was similar (bolus 15.9 hrs; non-bolus 15.3 hrs).</p> <p><u>Change in serum glucose in first hour:</u> mg/dl; [95%CI]</p> <p>Baseline: I: severe acidosis: 616 [419; 813] I: mild/ moderate acidosis: 569 [437; 701] C: severe acidosis: 640 [467-813] C: mild/moderate acidosis: 575 [422; 728] P = not significant</p> <p>After 1 hour I: severe acidosis: 102 [48; 138] I: mild/ moderate acidosis: 199 [101; 297] C: severe acidosis: 106 [-18; 230] C: mild/moderate acidosis: 101 [-29; -231] P = not significant</p>	<p>serum glucose level (199 vs 102) over the first hour of insulin therapy (similarly to Fort et al.), which was not statistically significant.</p> <p>Note: This study enrolled a small number of subjects (single institution) therefore the result of this study may not be generalizable to patient populations at other hospitals</p> <p>Note: old study; quasi-randomization (even/odd numbered days); comparability of study groups unclear; exclusion criteria?</p>
Edwards 1977	<p>RCT; randomly assigned by odd and even chart numbers to two groups.</p> <p>Setting: Department of Pediatrics, Baylor College of Medicine, and Texas Children's Hospital, Ben Taub General</p>	<p>Inclusion criteria for the diagnosis of DKA: ?</p> <p>N= 20: 10 males, 10 females, age from 21 months to 16 years.</p> <p><u>Low-dose continuous intravenous group:</u> N= 10 Mean age ?</p>	<p><u>Low-dose continuous intravenous group (1):</u> dose of insulin infusion of 0.1 unit*kg body weight⁻¹ *h⁻¹</p> <p>N=10</p>	<p><u>High-dose intermittent subcutaneous injections (2):</u> initial dose of 1.5 units/ kg body weight with a range of 1.0 to 2.2 units/ kg body weight. Insulin was administered every three hours, doses was determined by the size of the initial dose, the clinical response and the changes in blood chemical values.</p> <p>N=10</p>	<p>Endpoint of follow-up: ?</p> <p>All other modes of therapy (hydrating solution, KCL, K3PO4, HCO3) were similar in the two groups .</p> <p>For how many participants were no complete outcome data available? Unclear</p> <p>Intervention group: N (%): ?</p>	<p>Each of the patients (group 1 and 2) achieved a plasma insulin concentration of 49 to 140 μU/ml within the first hour following administration of insulin.</p> <p>The mean rate of fall of plasma glucose for group 1 was 31 mg/dl/hour and for group 2 22 mg/dl/hour. This difference was not statistically significant.</p>	<p>The authors concluded the delivery of insulin by low-dose continuous intravenous infusion (0.1 U/kg/hour) is effective in the treatment of diabetic ketoacidosis. Ketoacidosis was corrected at the same rate in both groups as demonstrated by a similar rise in total CO2 and fall in beta hydroxybutyrate.</p> <p>Note: This study enrolled a small number of subjects</p>

	<p>Hospital.</p> <p>Country: USA</p> <p>Source of funding: non-commercial</p>	<p>Sex: 50 % male</p> <p><u>High-dose intermittent subcutaneous injections</u> N= 10</p> <p>Mean age ? Sex: 50% male</p> <p><u>Groups comparable at baseline?</u> Yes</p>			<p>Control group: N (%): ?</p> <p>Reasons for incomplete outcome data described? No</p> <p>Significant differences between groups? Unclear</p>	<p>There were two patients whose plasma glucose dropped below 100 mg/dl (1 patient in group 1 and 1 in group 2).</p> <p>Overall, the curves of plasma glucose against time for group 1 demonstrate a more even decline than those for group 2. When the variances were compared with an F ratio, this difference was statistically significant at 0.05 level.</p> <p><u>Time to achieve to glucose controle</u> hours; [95%CI] I(1): 9.6 [5;16] I(2): 9.8[6; 16] P= not significant</p> <p><u>Change in plasma glucose</u> Mg/dl/ hour; [95%CI]</p> <p>Baseline: I(1): 533 [368; 698] I(2): 484 [283; 685] P= not significant</p> <p>Change rel. to baseline I(1): 31 [?] I(2): 22[?] P= not significant.</p> <p><u>Change in CO2 content</u> mM/1/ hour; [95%CI]</p> <p>Baseline: I(1): 5.7 [2.0; 11.0] I(2): 4.5 [2.0; 7.0] P= not significant</p> <p>Change rel. to baseline I(1): 1.18 [0.73; 1.63] I(2): 1.16[0.78; 1.54] P= not significant.</p> <p><u>Change in hydroxybutyrate</u> µg/ml/hour; [95%CI]</p>	<p>(single institution) therefore the result of this study may not be generalizable to patient populations at other hospitals.</p> <p>Note: This study was quasi-randomised.</p> <p>Note: Inclusion criteria and endpoints were described incompletely.</p>
--	---	---	--	--	--	--	---

					<p>Baseline: I(1): 754 [637; 871] I(2): 643 [523; 763] P= not significant</p> <p>Change rel. to baseline I(1): 70 [?] I(2): 60[?] P= not significant.</p> <p><u>Change in plasma osmolality</u> mOsm/kg/hour; [95%CI]</p> <p>Baseline: I(1): 311 mOsm/kg [?] I(2): 306 mOsm/kg [?] P= not significant</p> <p>Change rel to baseline I(1): 2.3 [?] I(2): 1.7[?] P= not significant</p>	
--	--	--	--	--	--	--

Table of quality assessment – intervention studies
(The criteria used in this checklist are adapted from GRADE)

study reference (first author, year of publication)	There was adequate concealment of allocation (yes/no/unclear)	Participants receiving care were kept 'blind' to treatment allocation (yes/no/unclear)	Care providers were kept 'blind' to treatment allocation (yes/no/unclear)	Outcome assessors were kept 'blind' to participants' exposure to the intervention (yes/no/unclear)	Use of unvalidated or intermediate outcomes (yes/no/unclear)	Selective outcome reporting on basis of the results (yes/no/unclear)	Loss to follow-up/incomplete outcome data described and acceptable (yes/no/unclear)	Analysis by intention to treat (yes/no/unclear)	Other limitations (yes/no/unclear)
Kitabchi et al, 2008	Yes	Yes	unclear	unclear	No	No	unclear	Unclear	Yes
Fort et al, 1980 (geen RCT)	Yes	No	No	No	No	yes	No	No	Yes*1
Lindsay et al, 1989	No*2	Unclear	Unclear	Unclear	No	No	No	No	Yes*3
Edwards et al, 1977	No*1,2	No	No	No	No	Yes	Yes	No	Yes*4

*1: not randomized; small study size

*2: quasi-randomization

*3: incomparability at baseline

*4: Inclusion criteria and endpoints were described incompletely

Karoli, 2011	<p>Type of study: rct</p> <p>Setting: Icu vs ward; teaching hospital</p> <p>Country: india</p> <p>Source of funding: unknown</p>	<p>Inclusion criteria: Mild-moderate diabetic ketoacidosis</p> <p>Exclusion criteria: Severe ketoacidosis or significant comorbidity</p> <p>N=50</p> <p>Intervention group: N=25</p> <p>Mean age \pm SD: 34+/-13</p> <p>Sex: % M / % F 14/11</p> <p>Control group: N=25</p> <p>Mean age \pm SD: 35+/-11</p> <p>Sex: % M / % F 16/9</p> <p>Groups comparable at baseline? yes</p>	<p>Insulin regular iv in icu</p> <p>Start bolus 0.1 U/kg</p> <p>Followed by 0.1 U/kg/h until glucose < 14; then 0.05 U/kg/h with glucose 5 % infusion</p>	<p>Insulin lispro sc on general ward</p> <p>Start bolus 0.3 U/kg</p> <p>After 1 h 0.2 U/kg; repeated every 2 hours until glucose < 14 mmol/l</p>	<p>Endpoint of follow-up: Discharge from hospital</p> <p>For how many participants were no complete outcome data available? 0</p> <p>Intervention group: N (%):</p> <p>Control group: N (%):</p> <p>Reasons for incomplete outcome data described?</p> <p>Significant differences between groups? no</p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. time till bicarbonate > 18 en pH > 7.32 69 vs 66 hour 2. units insuline needed for correction hyperglycemia and ketoacidosis 102 +/- 12 vs 100 +/- 14 Units 3. hypoglycaemia , 60 mg/dl 2 vs 1 ns 4. days inhospital 6.6 +/-1.5 vs 6.0+/- 1.2, ns 5. mortality 0 % in both groups 6. time till correction of hyperglycemia (<14) ketoacidosis (bic > 18, pH >7.32) the same 	<p>Ketoacidosis can be treated with sc insulin</p>
Kitabchi 2008	<p>Type of study: prosp randomized trial</p> <p>Setting: SHE + clinical research centre in university hopsital</p> <p>Country: USA</p> <p>Source of funding: ?</p>	<p>Inclusion criteria: DKA = glucose > 250 mg/dl; bic < 15 mmol/l and pH <7.3; ketonuria moderate</p> <p>Exclusion criteria:</p> <p>N= 37</p> <p>Intervention group: N= 3 groups see intervention; n = 12; 12 and 13</p> <p>Mean age \pm SD:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 28.6 =/- 2.3 2. 37.3 +/- 4.2 3. 31.8+/- 2.8 <p>Sex: % M / % F</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 8/4 	<p>Start with 1 L NaCl 0.9 %</p> <p>Different insulin regimens :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. priming dose insulin iv 0.07 U/kg, followed by 0.07 U/kg/h 2. 0.07 U/kg/h 3. 0.14 U/kg/h 		<p>Endpoint of follow-up: Recovery from DKA</p> <p>For how many participants were no complete outcome data available? none</p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Time till glucose < 250, bicarbonate > 15 and pH > 7.3 2. Insuline dose total needed 3. potassium needed <p>Group 2 and 3 needed more insuline; time to outcome was not significantly different</p> <p>Apprr 50 5 needed more insuline if no bolus was given</p>	<p>Time to recovery not different with or without bolus and with lower vs higher dose of insuline!</p>

		<p>2. 3/9 3. 7/6</p> <p>Groups comparable at baseline? No, more women in group 2</p>					
Morris, 1986	<p>Type of study: prosp rct</p> <p>Setting: ER and clinical research centre</p> <p>Country: USA</p> <p>Source of funding: unknown</p>	<p>Inclusion criteria: Severe Ketoacidosis; pH 6.9-7.14 < 7.25 elevated glucose; >250 mg/dl bicarbonate < 15 mmol/l and acetone serum positive</p> <p>Exclusion criteria: Ketoacidosis with Ph outside specified range Comorbidity : pregnancy, myocardial infarction, tr digestivus bleeding</p> <p>Intervention group: N=10</p> <p>Mean age \pm SD: 34 +/- 5 yr Sex: % M / % F ?</p> <p>Control group: N=11</p> <p>Mean age \pm SD: 28 +/- 4 yr Sex: % M / % F ?</p> <p>Groups comparable at baseline? No, serum ketones were lower in control group and 3 patients in control group were in coma with higher glucose levels</p>	<p>Bicarbonate iv administration 30 minutes iv depending on pH; repeat every 2 hours</p> <p>Measurements of CSF pH</p>	No bicarbonate	<p>Endpoint of follow-up: On oral food intake</p> <p>For how many participants were no complete outcome data available?</p> <p>Intervention group: N (%): 4 ; no CSF data</p> <p>Control group: N (%): 7</p> <p>Reasons for incomplete outcome data described? CSF punction not allowed by patient</p> <p>Significant differences between groups? no</p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <p>Changes in blood and CSF glucose, pH, bicarbonate and ketones No significant differences between groups; rate of decline ketones larger in intervention group</p> <p>Recovery rate till glucose < 250 4.9 +/- 1.3 hr intervention; 4.2 +/- 1 hr control group</p> <p>Complications : similar; hypoglycemia's, hypokaliemia</p> <p>Administered fluid and electrolytes similar</p>	
Soler,	Type of study:	Inclusion criteria:	Continuous insulin	100 u iv insuline every 2-3	Endpoint of follow-up:	Outcome measures and effect	Hypokaliemia was no

lancet 1975	prospective non randomized not controlled study Setting:ICU general hospital Country:UK Source of funding:unknown	Ketoacidosis; Glucose > 500 mg/dl bicarbonate < 150mmol/l Exclusion criteria: Values outside specified range Intervention group: N=36, 2 groups of 18 Mean age ± SD: ? Sex: % M / % F ? Control group: N=25 Mean age ± SD: ? Sex: % M / % F ? Groups comparable at baseline? unclear	Low dose versus high dose, im vs iv Group A low dose : start 20 U im, followed by 10 u im/hr Group B start 20 U im, followed by 8 U iv/hr Continued till glucose < 250, then subcutaneous insulin; in group B continue iv insulin till pH normalized	hr	Recovery of ketoacidosis, glucose < 250, bic > 20 For how many participants were no complete outcome data available? none	size (include 95%CI and p-value if available): Survival in all groups 100 % Recovery rate till glucose < 250 IA 9 +/- 5.1 hr IB 5.7 +/- 2.3 hr control group 5.7 +/- 2.3 hr p<0.01 iA vs IB and C Time till bicarbonate > 20 : NS In subgroup with bicarbonate admin IA 12.8 +/- 7 IB 13.6 +/- 7.6 C 10.7 +/- 4.4 In subgroup with no bicarb admin IA 14 +/- 7.7 IB 11.5 +/- 8.3 C 14.8 +/- 8 Time lag for correction acidosis Insulin dosis needed for correction glucose: IA 92 +/- 46 U IB 54 +/- 19 U C 207 +/- 85 U Insulin dosis needed for correction bicarbonate: IA 100 +/- 53 U IB 86 +/- 28 U C 231 +/- 79 U	problem, potassium shifts were similar in all groups and independent of bicarbonate administration
Mazer 2009	Type of study: metaanalysis Setting Country: Source of funding:unknown	Inclusion criteria: Ketoacidosis; Iv vs sc analogue insulin Exclusion criteria: 4 studies	Iv versus sc insulin (short acting analogues)		Endpoint of follow-up: Significant differences between groups? no	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Resolution of ketoacidosis mening pH > 7.3 and bic > 18 Similar for iv vs sc insulin	

Hoofdstuk Acute ontregeling

Onderwerp:	Database	Zoekstrategie	Aantal ref.
-Is het meten van capillair Beta-hydroxyboterzuur (B-OH-butyraat) superieur t.o.v. andere ketonenmetingen? -Kan de bepaling van worden gebruikt om het beloop van DKA te vervolgen?	Medline (OVID), 2000-juni 2012	<p>1 exp *Diabetes Mellitus, Type 1/ (45373)</p> <p>2 (DM1 or IDDM).ti. (1848)</p> <p>3 "insulin dependent diabetes".ti. (7617)</p> <p>4 (diabet* adj1 type adj1 "1").ti. (100)</p> <p>5 (type adj1 "1" adj1 diabet*).ti. (11607)</p> <p>6 1 or 2 or 3 or 4 or 5 (49562)</p> <p>7 *Diabetic Ketoacidosis/ (3143)</p> <p>9 6 and 8 (1372)</p> <p>12 (Diabet* adj2 (ketos?s or acidos?s or ketoacidos?s)).ti,ab. (3825)</p> <p>13 "DKA".ti,ab. (819)</p> <p>14 7 or 12 or 13 (4788)</p> <p>15 9 or 14 (5342)</p> <p>20 *Ketosis/ or ketosis.ti,ab. or ketone.ti,ab. or ketonuria.ti,ab. (15383)</p> <p>21 exp *Ketone Bodies/ (4994)</p> <p>22 "3-Hydroxybutyric Acid"/ (2702)</p> <p>23 ("Hydroxybutyric Acid" or OHB).ti,ab. (1746)</p> <p>24 Acetoacetat*.ti,ab. (2431)</p> <p>25 20 or 21 or 22 or 23 or 24 (22612)</p> <p>26 15 or (6 and 25) (5601)</p> <p>27 limit 26 to yr="2000 -Current" (2147)</p> <p>28 exp "Sensitivity and Specificity"/ (359901)</p> <p>29 (Sensitivity or Specificity).ti,ab. (636681)</p> <p>30 (predict* or ROC-curve or receiver-operator*).ti,ab. (788353)</p> <p>32 (likelihood or LR*).ti,ab. (92436)</p> <p>33 exp Diagnostic Errors/ (86511)</p> <p>34 (inter-observer or intra-observer or validity or kappa).ti,ab. (143204)</p> <p>35 reproducibility.ti,ab. (43048)</p> <p>36 "Reproducibility of Results"/ (233643)</p> <p>37 accuracy.ti,ab. (189956)</p> <p>38 Diagnosis, Differential/ (354524)</p> <p>39 or/28-30,32-38 (2270135)</p> <p>40 27 and 39 (380)</p> <p>78 (blood or urine or test*).af. (4852402)</p> <p>79 76 and 78 (211)</p> <p>80 dipstick.ti,ab. (1891)</p> <p>81 strip*.ti,ab. (45569)</p> <p>82 80 or 81 (47309)</p> <p>83 27 and 82 (16)</p> <p>85 79 or 83 (218)</p> <p>97 exp Ketone Bodies/bl, ur [Blood, Urine] (3841)</p> <p>98 exp Ketones/bl, ur [Blood, Urine] (6555)</p> <p>99 97 or 98 (6555)</p> <p>100 15 and 99 (295)</p> <p>101 limit 100 to yr="2000 -Current" (96)</p> <p>102 85 or 101 (279)</p> <p>272 uniek</p>	272
Wat is de optimale dosering	Medline (OVID),	1 exp *Diabetes Mellitus, Type 1/dt [Drug Therapy] (5435)	188

<p>insuline (voor continue infusie) bij type 1 diabetes patiënten met een ketoacidose om de tijdsduur tot het normaliseren van hydroxyboterzuur zo kort mogelijk te laten zijn zonder onacceptabele bijwerkingen?</p>	<p>1970-juni 2012 Engels, Nederlands</p> <p>Cochrane (Wiley)</p>	<p>2 (DM1 or IDDM).ti. (1847) 3 "insulin dependent diabetes".ti. (7616) 4 (diabet* adj1 type adj1 "1").ti. (99) 5 (type adj1 "1" adj1 diabet*).ti. (11505) 6 1 or 2 or 3 or 4 or 5 (24364) 7 Diabetic Ketoacidosis/ (4736) 8 (ketos?s or acidos?s or ketoacidos?s).ti,ab. (31830) 9 6 and 8 (723) 12 (Diabet* adj2 (ketos?s or acidos?s or ketoacidos?s)).ti,ab. (3797) 13 "DKA".ti,ab. (814) 14 7 or 12 or 13 (6031) 15 9 or 14 (6273) 16 (insulin adj dos*).ti,ab. (3360) 17 (bolus or "priming dos*").ti,ab. (41148) 18 16 or 17 (44295) 19 15 and 18 (217) 21 (children or adolescent? or infant?).ti. (519924) 22 exp Insulins/ad, ae, tu [Administration & Dosage, Adverse Effects, Therapeutic Use] (30543) 23 exp Insulins/ or insulin*.ti,ab. (277792) 24 Injections, Intravenous/ or Infusions, Intravenous/ (117998) 25 (iv or intravenous*).ti,ab. (493434) 26 24 or 25 (542680) 27 23 and 26 (18409) 28 15 and 27 (414) 29 15 and 22 (1580) 30 19 or 28 or 29 (1776) 31 zoekfilter SR (2) 62 limit 28 to (yr="1970 -Current" and (dutch or english)) (346) 63 zoekfilter RCT (42) 90 ((children or child or childhood or infant* or p?ediatrici or adolescent*) not adult*).ti. (658095) 91 89 not 90 (38)</p> <p>#1 MeSH descriptor Diabetes Mellitus, Type 1 explode all trees #2 (diabet* or DM1 or DM2 or IDDM):ti #3 (#1 OR #2) #4 MeSH descriptor Diabetic Ketoacidosis explode all trees #5 (ketos?s or acidos?s or ketoacidos?s):ti,ab,kw #6 (#3 AND #5) #7 (Diabet* and (ketos?s or acidos?s or ketoacidos?s)):ti,ab,kw #8 (DKA):ti,ab,kw #9 (#4 OR #6 OR #7 OR #8) #10 (insulin and dos*):ti,ab,kw #11 (bolus or "priming dos*"):ti,ab,kw #12 MeSH descriptor Insulins explode all trees with qualifiers: AD,DT,AE #13 MeSH descriptor Insulins explode all trees</p>	
---	--	--	--

		<p>OR 'diabetic ketoacidosis'/exp/mj/dm_dt OR (diabet* NEAR/2 (ketos?s OR acidos?s OR ketoacidosis?s)):ab,ti OR dka:ab,ti OR dm1:ti OR iddm:ti OR 'insulin dependent diabetes':ti OR (diabet* NEAR/3 '1'):ti OR ('1' NEAR/3 diabet*):ti OR 'insulin dependent diabetes mellitus'/exp/mj) AND ('fluid therapy':ab,ti OR 'fluid therapies':ab,ti OR rehydration:ab,ti OR (fluid NEAR/1 resuscitation*):ab,ti OR saline*:ab,ti OR nacl:ab,ti OR (sodium NEAR/1 chloride*):ab,ti OR 'fluid therapy'/exp/mj OR 'isotonic solution'/exp/mj OR 'hypotonic solution'/mj OR 'hypertonic solution'/mj OR 'sodium chloride'/exp/mj) AND [1980-2012]/py NOT ('experimental animal'/exp AND [1980-2012]) and not animal not human Filter SR 31, Filter RCT 319 – 309 uniek</p>	
<p>Zoekfilters voor systematische reviews en gerandomiseerd klinisch onderzoek zijn gebaseerd op de zoekfilters van het Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) - http://www.sign.ac.uk/</p>			