

**Koiran diabeettisen ketoasidoosin aiheuttamat
elektrolyyttimuutokset sekä hoidon vaikutus niihin -
kirjallisuuskatsaus**

Riina Pitkänen

Eläinlääketieteellinen lisensiaatin tutkielma 2025

Helsingin yliopisto

Eläinlääketieteellinen tiedekunta,

Kliinisen hevos- ja pieneläinlääketieteen osasto

Farmakologia

| | | | |
|--|---|--|--|
| Tiedekunta – Fakultet – Faculty Eläinlääketieteellinen tiedekunta | | Osasto – Avdelning – Department Kliininen hevos- ja pieneläinlääketieteen osasto | |
| Tekijä – Författare – Author Riina Pitkänen | | | |
| Työn nimi – Arbetets titel – Title Koiran diabeettisen ketoasidoosin aiheuttamat elektrolyyttimuutokset sekä hoidon vaikutus niihin – kirjallisuuskatsaus | | | |
| Oppiaine – Läroämne – Subject Farmakologia | | | |
| Työn laji – Arbetets art – Level Lisensiaatin tutkielma | Aika – Datum – Month and year 01/2025 | Sivumäärä – Sidoantal – Number of pages 35 | |
| Tiivistelmä – Referat – Abstract Diabeettinen ketoasidoosi (DKA) on diabetes mellituksen (DM) henkeä uhkaava komplikaatio, johon liittyy lukuisia muutoksia niin elimistön energiataaseissa, pH- ja vesitasapainossa kuin elektrolyyteissäänkin. DKA:n aiheuttamien muutosten lisäksi myös sairauden hoito aiheuttaa muutoksia elektrolyytteihin, ja nämä muutokset ovat pahimmillaan henkeä uhkaavia. Suomenkielistä katsausta, joka syvennyy näihin elektrolyyttimuutoksiin, ei tällä hetkellä ole saatavilla. Tässä kirjallisuuskatsauksessa käydään läpi DKA:n aiheuttamat elektrolyyttimuutokset sekä hoidon vaikutus niihin. DM on ryhmä endokrinologisia sairauksia, joissa solujen energia-aineenvaihdunta on häiriintynyt johtuen joko elimistön absoluuttisesta insuliinin puutoksesta tai insuliinin heikentyneestä toiminnasta kudoksissa. Energiataloutta säätelevien hormonien epätasapaino johtaa ketoaineiden ylenmääräiseen tuotantoon, joka puolestaan johtaa lopulta elimistön happamoitumiseen, voimakkaaseen kuivumiseen, hyperosmolaariseen tilaan sekä elektrolyyttien epätasapainoon eli diabeettiseen ketoasidoosiin. Hyponatremia kehittyy, kun natriumia menetetään ylimäärä virtsaan. Tämä tapahtuu aluksi hyperglykemian aiheuttaman osmoottisen diureesin seurauksena ja myöhemmin myös negatiivisesti varautuneet ketoaineet virtsassa vaikeuttavat positiivisesti varautuneen natriumin reabsorptiota takaisin verenkiertoon. Lisäksi veden siirtyminen solunsisäisestä osastosta solunulkoiseen laimentaa plasman natriumpitoisuutta. Insuliinin puute johtaa siihen, ettei kalium pääse normaalisti solunsisäiseen tilaan. Näin sitä jää ylimäärä suodatettavaksi virtsaan, ja osmoottinen diureesi johtaa vielä runsaampaan eritykseen. Myös fosfaatteja menetetään virtsaan diureesin seurauksena. DKA-koirat tarvitsevat aggressiivista nestehoitoa sekä elektrolyyttikorvaushoitoa insuliinihoidon lisäksi. Koska insuliinihoito vaikuttaa erityisesti plasman kaliumtasoon siirtämällä kaliumia solunsisäiseen tilaan, vaativat elektrolyyttitasot säännöllistä monitorointia sekä mahdollisuuden muuttaa käytettävää infuusiota havaittujen muutosten mukaisesti. Vaikka sairaus vaatiikin hoitoa nimenomaan sairaalaympäristössä, ensiapu aloitetaan aina hypovolemian korjaamisella hoito-olosuhteista riippumatta. | | | |
| Avainsanat – Nyckelord – Keywords diabetes mellitus, diabetic ketoacidosis, electrolytes, hyponatremia, hypokalemia, hypophosphatemia, hyperglycemia, ketoacids, insulin therapy, fluid therapy | | | |
| Säilytyspaikka – Förvaringställe – Where deposited HELDA - Helsingin yliopiston digitaalinen arkisto | | | |
| Työn johtaja (tiedekunnan professori tai dosentti) ja ohjaaja(t) – Instruktör och ledare – Director and Supervisor(s) Johtaja: Marja Raekallio. Ohjaajat: Juhana Honkavaara ja Sonja Lahti. | | | |

Sisällys

| | |
|--|----|
| 1 JOHDANTO | 1 |
| 2 ELEKTROLYYTIT NORMAALISSA ELIMISTÖSSÄ | 2 |
| 2.1 Elektrolyytit elimistössä | 2 |
| 2.2 Munuaiset elektrolyyttitasapainon säätelijänä | 2 |
| 2.3 Natrium..... | 4 |
| 2.3.1 Natriumin säätely munuaisissa..... | 4 |
| 2.3.2 Natriureettiset peptidit | 6 |
| 2.3.3 Reniini-angiotensiini-aldosteroni -systeemi | 6 |
| 2.3.4 Insuliini | 7 |
| 2.3.5 Antidiurettinen hormoni..... | 7 |
| 2.4 Kloridi..... | 8 |
| 2.5 Kalium | 8 |
| 2.6 Fosfori..... | 10 |
| 2.7 Magnesium | 11 |
| 3 DIABEETTINEN KETOASIDOOSI | 13 |
| 3.1 Koiran diabeettisen ketoasidoosin patofysiologia..... | 13 |
| 3.2 Diabeettisen ketoasidoosin diagnosointi | 14 |
| 3.3 Diabeettisen ketoasidoosin aiheuttamat muutokset elimistössä | 15 |
| 3.3.1 Glukoosi, ketoaineet sekä pH- ja vesitasapaino..... | 15 |
| 3.3.2 Natrium..... | 17 |
| 3.3.3 Kalium | 18 |
| 3.3.4 Kloridi..... | 19 |
| 3.3.5 Fosfaatti ja magnesium..... | 20 |
| 4 DIABEETTISEN KETOASIDOOSIN HOITO..... | 21 |
| 4.1 Nestehoito..... | 21 |

| | |
|--|----|
| 4.2 Insuliinihoito | 24 |
| 4.3 Hoidon vaikutukset elektrolyytteihin | 26 |
| 4.3.1 Natrium | 26 |
| 4.3.2 Kalium | 27 |
| 4.3.3 Fosfaatti ja magnesium | 29 |
| 5 POHDINTA | 31 |
| 6 LÄHTEET | 34 |

1 JOHDANTO

Diabetes mellitus (myöhemmin DM) on heterogeeninen ryhmä erilaisen etiologian omaavia sairauksia, jotka johtavat hyperglykemiaan joko insuliinin tuotannon puutteen, toimimattomuuden tai kohdekudosten insuliiniresistenssin vuoksi, tai sairaus voi olla yhdistelmä näistä (Niessen ym. 2022). DM:n esiintyvyys on Mattin ym. (2014) mukaan 0,34 % Iso-Britannian koirapopulaatiossa. Tulos on heidän mukaansa linjassa myös aiempien Yhdistyneissä Kuningaskunnissa tehtyjen prevalenssitutkimusten kanssa: aikaisemmissa tutkimuksissa prevalenssi on ollut välillä 0,32–1,33 %. Suomessa DM:n vallitsevuutta koirilla ei ole raportoitu.

Diabeettinen ketoasidoosi (DKA) on DM:n henkeä uhkaava komplikaatio (O'Brien 2017). DKA-koiran yleisimmät oireet ovat lisääntynyt juominen ja virtsaaminen, apaattisuus, ruokahaluttomuus sekä oksentelu ja ripulointi, joiden lisäksi yleistutkimuksessa todetaan usein voimakas kuivuminen, letargia sekä merkkejä hypovolemiasta (Hess 2015). Hume ym. retrospektiivisessä 127 koiran tutkimuksessa vuodelta 2006 65 % koirista sai DM-diagnoosin ensimmäistä kertaa yhtä aikaa DKA-diagnoosin kanssa – suurimmalla osalla DKA-koirista ei siis ollut edeltävää DM-diagnoosia.

DKA-koirilla on usein henkeä uhkaavia muutoksia siinä vaiheessa, kun ne tuodaan vastaanotolle: elimistön asidoosi, voimakas kuivuminen sekä voimakkaita elektrolyyttimuutoksia (O'Brien 2017). Elektrolyyttimuutokset liittyvät erityisesti nesteiden siirtymiseen solunsisäisestä tilasta solunulkoiseen tilaan, happo-emäsepätasapainoon liittyvään elektrolyyttien siirtymiin näiden tilojen välillä, insuliinin puutteesta johtuvaan elektrolyyttien solunulkoiseen tilaan jäämiseen sekä runsaan nesteen menetyksen mukana menetettyihin elektrolyytteihin (Panciera 2006).

DKA:n aikainen diagnoosi ja hoidon aloittaminen parantaa ennustetta (Hume ym). Tämän kirjallisuuskatsauksen tavoite on lisätä lukijansa ymmärrystä siitä, miksi DKA aiheuttaa muutoksia elektrolyyteissä, ja kuinka annettu hoito vaikuttaa tähän elektrolyyttiepätasapainoon. Tavoitteena on saada aikaan hyödyllinen ja ajantasainen lähdemateriaali praktikoille, jotka kamppailevat DKA-koirien hoidon kanssa, ja rohkaista praktikoita stabiloimaan koira käytössä olevilla resursseilla ennen sairaalahoitoon lähettämistä.

2 ELEKTROLYYTIT NORMAALISSA ELIMISTÖSSÄ

2.1 Elektrolyytit elimistössä

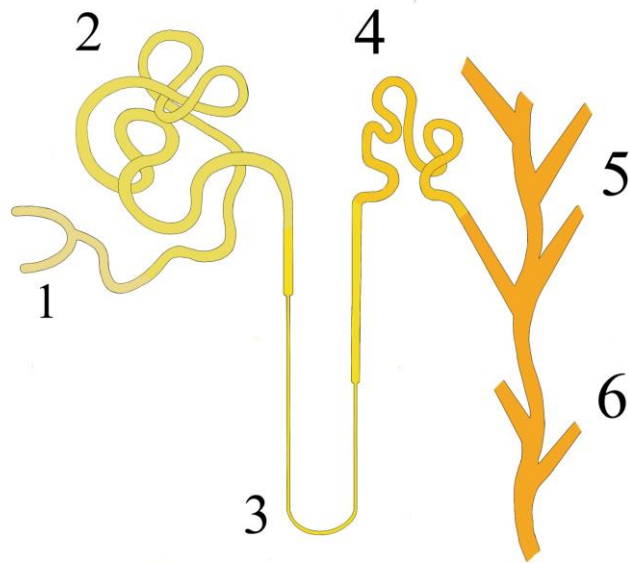
Elektrolyytit ovat solujen ja elinten toiminnalle välttämättömiä, sillä ne sekä osallistuvat viestien kulkuun soluissa että ylläpitävät solujen nestetasapainoa ja ovat avainasemassa ylläpitämässä myös koko elimistön normaalia nestetasapainoa (Wellman ym. 2006). Elimistö pyrkii pitämään elektrolyyttien konsentraatiot mahdollisimman muuttumattomina, sillä pienetkin vaihtelut niissä vaikuttavat merkittävästi esimerkiksi sähköisen viestin kulkuun, plasman osmolaalisuuteen sekä veden siirtymiseen solunsisäisten ja -ulkoisten tilojen välillä (Burkitt Creedon 2015). Tässä luvussa keskitytään niihin elektrolyytteihin, joihin DKA sekä sen hoito aiheuttavat merkittäviä muutoksia ja joiden korjaaminen on onnistuneen hoidon kannalta välttämätöntä.

2.2 Munuaiset elektrolyyttitasapainon säätelijänä

Munuaiset säätelevät elimistön elektrolyytti-, neste- sekä happoemästatasapainoa (DiBartola 2006a). Säättely tapahtuu munuaisen toiminnallisessa yksikössä, nefronissa. Nefronin alkuosan hiussuonikeräessä, glomeruluksessa, suodatettu alkuvirtsa on elektrolyyttien osalta valikoimatonta, ja sisältää samoja aineita kuin veren plasmakin proteiineja lukuun ottamatta (Sjaastad 2016). Nefronin rakenne ja elektrolyytti-, neste- ja happoemästatasapainon kannalta merkitykselliset toiminnot on tiivistetty kuvaan 1.

Munuaiset säätelevät glomerulusperfuusion painetta autoregulaation kautta, mikä mahdollistaa normaalitilassa sen, että huolimatta pienistä muutoksista verenpaineessa munuaisten filtraationopeus pysyy suunnilleen vakiona (DiBartola 2006a). Tässä säätelystä on mukana sekä myogeeninen eli suonten seinämän lihassolujen supistumiseen perustuva säätely, että hormonaalinen säätely, erityisesti distaalisen tubuluksen macula densa -solujen natriumin määrän muutoksiin reagoiva parakriinieritykseen perustuva vastusverisuonten tonuksen säätely (Sjaastad ym. 2016). Lisäksi munuaisten perfuusion – ja ylipäänsä koko elimistön neste- ja kokonaisverimäärän – säätelyyn liittyy runsaasti hormonivälitteistä säätelyä, joka käsitellään tarkemmin luvussa 2.3 Natrium.

Nefronin proksimaalisissa tubuluksissa on tubulussolujen apikaalipinnalla runsaasti mikrovilluksia sekä veden ja siihen liuenneiden aineiden kuljettamiseen sopivia kanavia, kun taas distaalisissa tubuluksissa ja kokoajatiehyissä ja -putkissa näitä rakenteita on vain vähän (Sjaastad 2016). Tämä mahdollistaa toisaalta runsaan mutta ei-valikoivan takaisinimeytymisen nefronin alkuosissa ja toisaalta valikoivan kuljetuksen nefronin loppuosassa (DiBartola 2006a).



Kuva 1. Nefronin rakenne ja toiminta siltä osin kuin se on elektrolyytti-, neste- ja happoemästäsapainon kannalta merkityksellistä. Nefronin rakenne on muutettu selkeyden vuoksi lineaarisiksi.

1. Glomerulus: filtraatio

2. Proksimaalinen tubulus: 65–70 % filtroidun veden ja NaCl:n takaisinimeytyminen, bikarbonaatin (HCO_3^-) merkittävin takaisinimeytyminen; kaliumin, magnesiumin, kalsiumin ja fosfaatin takaisinimeytyminen, orgaanisten anionien ja kationien erityys

3. Henlen linko: NaCl:n takaisinimeytyminen 15–25 %, aktiivinen magnesiumin erityys

4. Distaalinen tubulus: NaCl takaisinimeytyminen pienissä määrin, aktiivinen kalsiumin erityys

5. Kortikaalinen kokoojaputki: aldosteroniriippuvainen kaliumin erityys, vetyionien erityys, kaliumin takaisinimeytyminen, ADH-välitteinen veden takaisinimeytyminen

6. Medullaarinen kokoojaputki: kaliumin erityys tai takaisinimeytyminen, NaCl takaisinimeytyminen, ADH-välitteinen veden takaisinimeytyminen, vetyionien erittäminen

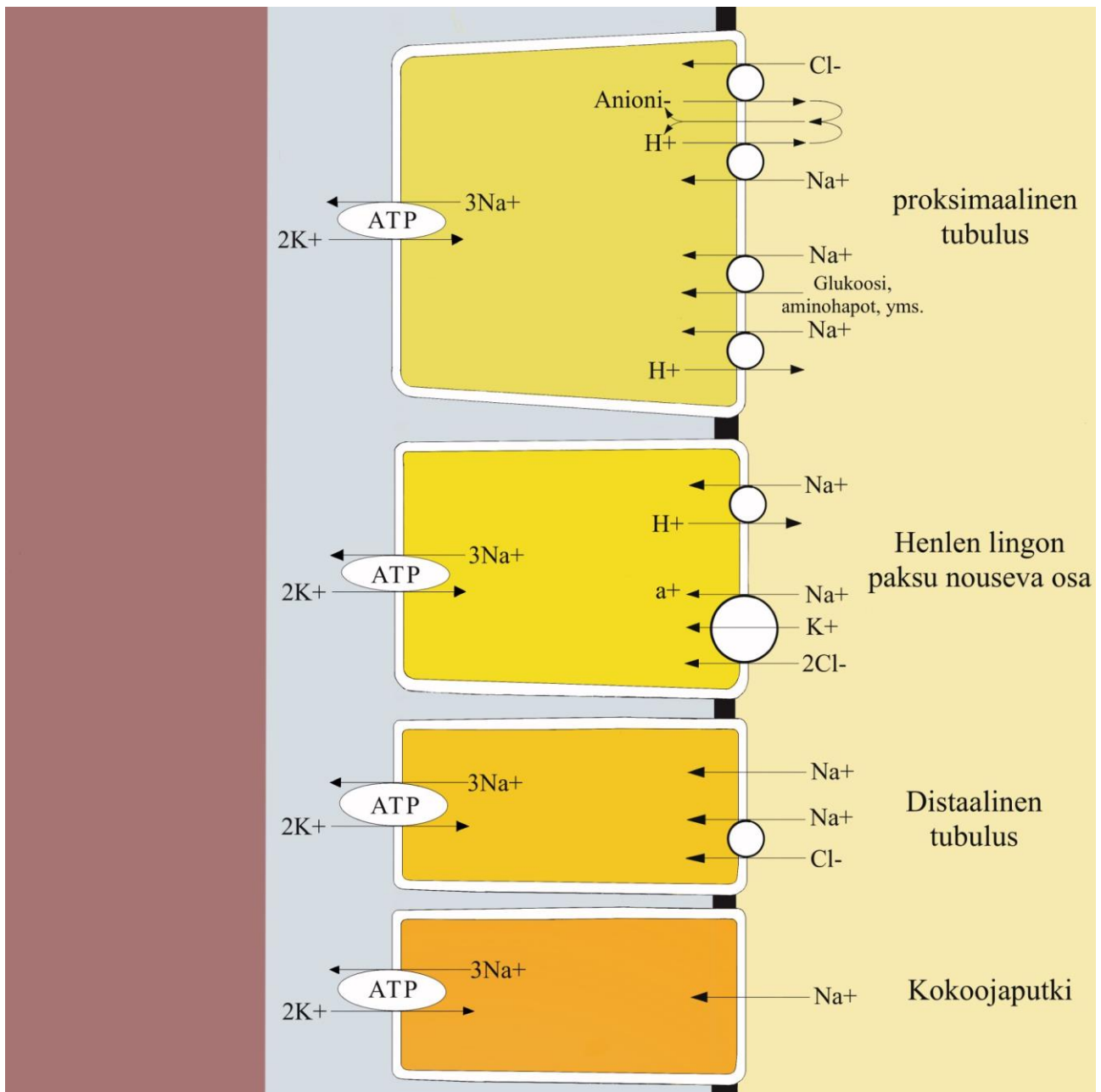
Kuva on mukailtu oppikirjoista Fluid, Electrolyte and Acid-base Disorders in Small Animal Practice (DiBartola 2006) sekä Physiology of Domestic Animals (Sjaastad 2016). Tekijänoikeudet Heta Lappalainen-Pitkänen.

2.3 Natrium

2.3.1 Natriumin säätely munuaisissa

Natrium on elimistön solunulkoisen nesteen tärkein kationi eli positiivisesti varautunut ioni, ja sen avulla säädellään plasman osmolaalisuutta (DiBartola 2006b). Suolistosta imeytyy valikoimattomasti elimistön natriumtarpeesta riippumatta melkein kaikki ravinnon sisältämä natrium, ja munuaiset ovatkin natriumin säätelyn kannalta tärkein elin (Sjaastad ym. 2006). Natriumin säätely elimistössä on erityisen tarkkaa, koska ekstrasellulaaritalan nesteen (engl. extracellular fluid, ECF) tilavuus on suoraan riippuvainen elimistön natriumin määrästä. Natriumin säätely on hyvin monitahoista ja siihen liittyy lukuisia, monesti toistensa kanssa päällekkäisiäkin järjestelmiä (DiBartola 2006b).

Munuaistubulusten solut ovat siitä poikkeuksellisia verrattuna elimistön muihin soluihin, että niillä on Na^+ , K^+ -adenosiinitrifosfataasipumppuja (myöhemmin Na^+ , K^+ -ATPaasi) lähinnä basolateraalilla solukalvolla, jolloin natriumin aktiivinen, energiaa vaativa kuljettaminen tapahtuu selektiivisesti lumenista poispäin (Sjaastad ym. 2016). Tämä natriumin aktiivinen, yksisuuntainen kuljettaminen pois tubulaarisoluista pitää yllä konsentraatiogradienttia tubulussolujen ja tubulaarisen lumenin välillä, mikä puolestaan mahdollistaa sekä natriumin passiivisen diffuusion primäärivirtasta verenkiertoon että sekundääriseen aktiiviseen kuljettamiseen erilaisten kuljetuskanavien läpi lumenista tubulussoluihin konsentraatiogradientin mukaisesti (Sjaastad ym. 2016). Syntynyt konsentraatiogradientti mahdollistaa myös useiden muiden aineiden samanaikaisen passiivisen imeytymisen natriumin kanssa erilaisten kotransportterien avulla. Tähän on olemassa erilaisia mekanismeja, jotka vaihtelevat sen mukaan, mikä osa nefronia on kyseessä (DiBartola 2006b). Nämä eri mekanismit on kuvattu kuvassa 2.



Kuva 2. Natriumin säätelyn mekanismit nefronin eri osissa. Kuva on mukailtu oppikirjoista Fluid, Electrolyte and Acid-base Disorders in Small Animal Practice (DiBartola 2006) sekä Physiology of Domestic Animals (Sjaastad ym 2016). Tekijänoikeudet Heta Lappalainen-Pitkänen.

Sjaastad ym:n (2016) mukaan noin 70 % natriumin takaisinimeytymisestä tapahtuu proksimaalisessa tubuluksessa ja 20 % Henlen lingossa – näissä rakenteissa natriumin liikkeeseen vaikuttavaa säätelyä ei ole. Plasman natriumin säätely perustuu erityisesti nefronin loppuosan, eli distaalisen tubuluksen sekä kokoojatiehyiden ja -putken, hormonaaliseen säätelyyn (Sjaastad ym 2016). Sjaastadin esittämät prosenttiluvut ovat samankaltaiset DiBartolan antamien lukujen kanssa, jotka on esitetty tarkemmin kuvassa 1.

2.3.2 Natriureettiset peptidit

Sydämen eteisten erittämä natriureettinen peptidi (engl. atrial natriuretic peptide, ANP) sekä saman proteiiniperheen aivojen natriureettinen peptidi (engl. brain natriuretic peptide, BNP) ovat peptidihormoneja, jotka vapautuvat tuottamispaikoiltaan tarvittaessa eli kun verenpaine on liian korkea (Sjaastad ym. 2016). ANP vapautuu sydämen eteisten lihassoluista, ja BNP:tä vapautuu eniten sydämen kammion soluista (DiBartola 2006b) sekä jossain määrin myös aivojen tietyistä osista (Sjaastad ym. 2016). Näiden hormonien vaikutuksesta natriumin takaisinimeytyminen kokoajaputkissa vähenee, minkä lisäksi ne lisäävät suoraan glomerulusfiltraatiota, joka taas johtaa suoraan suurempaan alkuvirtsaan suodatetun natriumin määrään (DiBartola 2006b). Nämä muutokset johtavat yhdessä suurempaan eritetyn natriumin määrään, ja koska vesi seuraa natriumin perässä osmoottisen gradienttinsa mukaan, elimistön veritilavuus pienenee (Sjaastad ym. 2016). Näiden vaikutusten lisäksi ANP inhiboi reniinin eritystä jukstaglomeruaaliroluista (Kurtz ym. 1986).

2.3.3 Reniini-angiotensiini-aldosteroni -systemi

Kun perfuusiopaine glomeruluksen jukstaglomerulaarilaitteessa laskee verenpaineen laskun seurauksena, vapautuu jukstaglomerularisoluista reniiniä (Sjaastad ym. 2016). Tämän lisäksi distaalisen tubuluksen macula densa -solut reagoivat lumenin alentuneeseen natriumkonsentraatioon ja vapauttavat lähellä glomerulusta prostaglandiineja, jotka edelleen johtavat lisääntyneeseen reniinin eritykseen jukstaglomerularisoluista (DiBartola 2006b). Reniini on entsyymi, joka muuttaa angiotensinogeeniä angiotensiini I-muotoon (DiBartola 2006b). Angiotensiini I puolestaan pilkotaan keuhkojen verisuonten endoteelisolujen angiotensiinikonvertaasientyymillä avulla angiotensiini II-muotoon ja tämä aktiivinen angiotensiini II stimuloi aldosteronin tuotantoa lisämunuaisen kuoren mineralokortikoidikerroksessa (Sjaastad ym. 2016).

Aldosteroni vaikuttaa munuaisen kortikaalisissa kokoajaputkissa lisäämällä niin solujen apikaalipinnan Na^+ -kanavien (engl. epithelial Na^+ channel, ENaC) määrää ja aktiivisuutta kuin Na^+ , K^+ -ATPaasien määrää (DiBartola 2006b). Aldosteronin vaikutukset jaetaan nopeaan ja hitaaseen. Erään tutkimuksen mukaan (Summa ym. 2001) aldosteronin nopea vaikutus lisää ENaCien määrän ja aktiivisuuden lisäksi myös Na^+ , K^+ -ATPaasien määrää basolateraalimembraanilla suoraan eikä pelkästään välillisesti ENaC-aktiivisuuden lisääntymisen aiheuttaman kasvavan natriumkonsentraation kautta – teoria on, että aldosteroni aktivoi välittäjäproteiinireitin, joka siirtää jo olemassa olevia natrium-kaliumpumpuja solun poolista basolateraalimembraanille. Na^+ , K^+ -

ATPaasien suurentunut solunsisäinen pooli geeniekspressiota lisäämällä on puolestaan aldosteronin hidas vaikutus (Summa ym. 2001).

Aldosteronin vaikutuksesta natriumia siis pumpataan tehostetusti tubulaarisoluista soluvälitilan nesteeseen, minkä lisäksi sitä otetaan tehostetusti sisään lumenista soluihin (Summa ym. 2001). Vesi seuraa natriumia osmoottisen gradienttinsa mukaan, joten aldosteroni kasvattaa veritilavuutta lisäämällä natriumin takaisinottoa (Sjaastad ym. 2016).

ENaCien aktiivisuuden lisääntyminen ja sitä kautta kasvava natriumkonsentraatio kortikaalisen kokoojaputken tubulaarisolujen sisällä johtaa myös itsenäisesti, ilman minkäänlaista hormonaalista komponenttia, lisääntyneeseen Na^+ , K^+ -pumppujen määrän lisääntymiseen tubulaarisolujen basolateraalimembraanilla (Wang ym. 2014).

2.3.4 Insuliini

De Fronzo ym. osoittivat vuonna 1975, että insuliini vähentää natriumin eritystä virtsaan. Myöhemmin todettiin, että insuliini lisää kortikaalisten kokoojaputkien tubulussolujen Na^+ , K^+ -pumppujen maksimitehoa, jolla ne voivat vaihtaa natrium- ja kaliumioneja riippumatta solun natriumkonsentraatiosta. Proksimaalisessa tubuluksessa insuliini puolestaan lisää pumpun affiniteettia natriumille vaikuttamatta sen maksimivaihtonopeuteen (Férraille ym. 1995). Tämän lisäksi insuliini stimuloi proksimaalisessa tubuluksissa natrium-vetyioni-vaihtajan toimintaa, (Gesek ja Schoolwerth 1991). Insuliinilla on siis natriumia säästävä kokonaisvaikutus.

2.3.5 Antidiureettinen hormoni

Antidiureettinen hormoni (ADH) on merkittävä vesitalouden säätelijä elimistössä (Sjaastad 2016). Sen vaikutuksesta veden takaisinotto munuaisten kokoojaputkissa kasvaa, ja se aiheuttaa myös janon tunnetta. ADH:n säätelyn kannalta plasman osmolaalisuuden aistiminen on yksi tärkeimmistä mekanismeista. Plasman hyperosmolaalisuus aistitaan hypotalamuksen osmoreseptoreissa, mikä aikaansaa ADH:n vapautumisen neurohypofyysistä (DiBartola 2006b). Natrium on yksi merkittävimmistä aineista, jotka vaikuttavat plasman osmolaalisuuteen, ja näin myös natrium on merkittävässä roolissa vesitasapainon säätelyssä. (DiBartola 2006b).

2.4 Kloridi

Kloridi on elimistön keskeisin anioni eli negatiivisesti varautunut ioni, joka osallistuu osmolaalisuuden ylläpitoon ja toisaalta osallistuu happo-emästasapainon säätelyyn (Autran de Morais ja Biondo 2006). Plasman kloridipitoisuuden säätelyssä munuaisilla on kriittinen rooli (Sjaastad ym. 2016). Tämän lisäksi suolistossa, erityisesti jejunumissa, ileumissa ja koolonissa, voidaan sekä takaisinimeyttää että erittää kloridia. Jejunumissa kloridi seuraa natriumia, ja ileumissa ja koolonissa kloridi p kulkee vastakkaiseen suuntaan bikarbonaatin kanssa (Autran de Morais ja Biondo 2006).

Kloridin takaisinimeytyy munuaisten proksimaalisissa tubuluksissa seuraten natriumin aktiivista takaisinimeytymistä. Henlen lingon paksussa nousevassa osassa kloridin takaisinimeytyminen aikaansaa lumenin puolelle positiivisen varauseron suhteessa Henlen lingon soluihin, ja natriumin parasellulaarinen eli solujen väleistä tapahtuva takaisinimeytyminen hyödyntää tätä varauseroa (Autran de Morais ja Biondo 2006).

Autran de Moraisin ja Biondon (2006) mukaan munuaiskuoren kokoojaputkissa kloridi kulkee elektrogradienttinsa mukaan – mikäli lumenin puolen positiivinen varaus suhteessa kokoojaputken soluihin kasvaa (TPD, engl. lumen-positive transepithelial potential difference), negatiivisesti varautuneen kloridin takaisinimeytyminen vähenee ja päinvastoin. Lisämunuaiskuoren erittämät gluko- ja mineralokortikoidit kasvattavat TPD:tä ja näin vaikuttavat kloridin takaisinimeytymiseen (Autran de Morais ja Biondo 2006).

Insuliini osallistuu myös kloridin säätelyyn: Kirchner (1988) osoitti rottatutkimuksessaan, että insuliini lisää kloridin takaisinimeytymistä Henlen lingossa riippumatta veden takaisinimeytymisestä, mutta tämän tarkka mekanismi jäi vielä tuntemattomaksi.

2.5 Kalium

Kalium on elimistön tärkein solunsisäinen kationi, ja se on tärkeässä roolissa solujen normaalin kalvopotentiaalin ylläpidossa (DiBartola ja Autran de Morais 2006). Elimistön kaliumin määrää säädellään munuaisissa kuten on myös natriumin ja kloridin kohdalla (Sjaastad ym. 2016) – käytännössä kaikki ravinnon kalium imeytyy elimistöön ruoansulatuskanavan kautta ja ylimäärä poistuu virtsan mukana. Kaliumia voidaan erittää myös suoleen, mikä on merkittävää lähinnä munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla yksilöillä (DiBartola ja Autran de Morais 2006). Lähes kaikki glomerulusfiltraatin kalium takaisinimeytyy proksimaalisissa tubuluksissa ja Henlen lingossa

riippumatta elimistön kaliumpitoisuudesta, ja varsinainen kaliumpitoisuuden säätely tapahtuu distaalisisissa tubuluksissa ja kokoojaputkissa (Sjaastad ym. 2016).

Elimistön kaliumtasapainoa säädellään intrasellulaari- (ICF, engl. intracellular fluid) ja ekstrasellulaarinessen (ECF) välillä. Tämä mekanismi on tärkeässä roolissa henkeä uhkaavan hyperkalemian ennaltaehkäisemiseksi ennen kuin munuaiset ovat ehtineet erittää ylimäärän kaliumia ulos (DiBartola ja Autran de Morais 2006). Insuliini lisää kaliumin siirtymistä solujen sisään lisäämällä maksan ja lihasten solujen apikaalipinnan Na^+ , K^+ -pumppujen aktiivisuutta, minkä lisäksi kaliumin siirtymistä solujen sisälle lisää myös kaliumkonsentraation kasvaminen ECF:ssä (DiBartola ja Autran de Morais 2006). Andres ym. osoittivat tutkimuksessaan jo vuonna 1962, että ihmisen käsivarren lihaksen soluihin siirtyy kaliumia insuliinin vaikutuksesta huolimatta siitä, siirtyykö glukoosia vai ei. Insuliini siis siirtää kaliumia solujen sisään myös glukoosipitoisuudesta riippumatta.

Kaliumin eritykseen munuaisten distaalisisissa tiehyeissä sekä kokoojaputkissa vaikuttavat konsentraatioero tubulussolujen ja lumenin välillä, virtausnopeus lumenissa sekä sähköinen kalvopotentiaaliero tubulussolujen apikaalisen kalvon yli (DiBartola ja Autran de Morais 2006). Distaalisten tubulussolujen basaalipuolella on Na^+ , K^+ -pumppuja, jotka siirtävät kaliumia tubulussolujen sisälle (Sjaastad ym. 2016). Näin ylläpidetään korkeaa kaliumpitoisuutta tubulussoluissa, joiden apikaalipinnalta kaliumia erittyy virtsaan konsentraatiogradienttinsa mukaisesti: spesifinä kuljetusjärjestelmänä toimii K^+ , Cl^- -kotransportteri (DiBartola ja Autran de Morais 2006).

Aldosteroni on keskeinen hormoni myös kaliumin säätelyssä. Aldosteroni vaikuttaa kokoojaputken soluihin kuten kappaleessa 2.1 käsiteltiin eli lisäämällä natriumkanavia apikaalipinnalle ja lisäämällä ja aktivoimalla Na^+ , K^+ -pumppuja basolateraali-pinnalla. Lisääntynyt natriumkanavien määrä kokoojaputken soluissa ja niiden kautta lisääntynyt natriumin sisäänotto aiheuttaa solun sisäpuolen varauksen muuttumista positiiviseen suuntaan. Tätä voidaan tasapainottaa joko erittämällä solusta ulos positiivisesti varautuneita kalium- tai vetyioneja tai ottamalla sisään kloridi-ioneja (DiBartola ja Autran de Morais 2006). Solun basolateraali-pinnalla natrium siirretään ekstrasellulaaritilaan ja samalla soluun otetaan kaliumia, mikä nostaa solunsisäistä kaliumkonsentraatiota ja näin ollen lisää kaliumin erittymistä virtsaan konsentraatiogradienttinsa suuntaisesti. Lisäksi aldosteroni lisää kaliumkanavien määrää solujen apikaalipinnalla (DiBartola ja Autran de Morais 2006).

Virtausnopeus lumenissa vaikuttaa kaliumin eritykseen siten, että kun virtaus on nopeaa ja näin ollen eritetty kalium kuljetetaan nopeasti eteenpäin, laskee kaliumin konsentraatio lumenissa ja kaliumin erittyminen lisääntyy entisestään. Päinvastoin, mikäli virtaus lumenissa on hidasta, pysyy kaliumkonsentraatio lumenissa korkeampana, mikä taas pienentää konsentraatiogradienttia eikä kalium näin ollen pääse yhtä tehokkaasti poistumaan kokoojaputkien soluista lumeniin (Sjaastad ym. 2016).

Distaalisesta tubuluksesta löytyy pumppumekanismeja, jotka pyrkivät säästämään kaliumia vaihtamalla sitä vetyioneihin. Insuliinin annostelu ihmiselle, jonka glukoositaso pidettiin normaalina, vähensi kaliumin erittymistä virtsaan (DeFronzo ym. 1975). Tämä selittyy ainakin insuliinin kaliumia solujen sisään kuljettavalla vaikutuksella ja näin sitä päätyy vähemmän suodatettavaksi virtsaan.

2.6 Fosfori

Fosfori on tärkeässä roolissa niin solujen rakenteessa kuin niiden toiminnassakin, muun muassa solukalvon fosfolipideissä ja solujen energiatalouden kannalta merkittävässä adensiinitrifosfaattissakin (ATP) (DiBartola ja Willard 2006). Fosfori esiintyy elimistössä epäorgaanisessa muodossa joko divetyfosfaattina (H_2PO_4^-) tai vetyfosfaattina (HPO_4^{2-}), joista sitä voidaan käyttää orgaanisen fosfaatin synteisiin. Epäorgaaniset muodot toimivat myös vetyioneja vastaanottavina puskureina (Sjaastad 2016). Ravinnon fosforista imeytyy noin 60–70 %, ja erityisesti runsas kalsiumin saanti samanaikaisesti ravinnosta heikentää fosforin imeytymistä (DiBartola ja Willard 2006). Fosfaattipitoisuuksien säätely tapahtuu pääosin munuaisissa: fosfaatit suodattuvat virtsaan, ja lisäkilpirauhasen erittämä parathormoni (PTH) lisää niiden erittymistä virtsan mukana, kun taas kalsitrioli edistää takaisinimeytymistä verenkiertoon (Sjaastad ym. 2016).

DiBartolan ja Willardin (2006) mukaan fosfaattien takaisinimeytyminen verenkiertoon tapahtuu suurimmalta osin proksimaalisissa tubuluksissa, joissa ne kulkevat lumenista tubulussoluihin natrium-fosfaatti-kotransportterin kautta. Tämän kuljettimen aktiivisuutta säätelee lumeniin tulevien fosfaattien määrä. Mikäli fosfaattien pitoisuus alkuvirtsassa on suuri, siirretään niitä takaisin verenkiertoon vain vähän, ja mikäli taas fosfaatteja on vähän, käytännössä ne kaikki palautuvat takaisin verenkiertoon. Myös PTH, kalsitoniini ja natriureettinen peptidi vaikuttavat näihin samoihin kanaviin vähentämällä fosfaattien takaisinottoa, kun taas kasvuhormoni, insuliini ja tyroksiini lisäävät fosfaattien takaisinimeytymistä. Tämän lisäksi krooninen metabolinen asidoosi vähentää fosfaattien

takaisinimeytymistä, mutta akuutissa metabolisessa asidoosissa näin ei tapahdu ((DiBartola ja Willard 2006).

Eräissä ihmisillä tehdyssä tutkimuksessa todettiin insuliinin vähentävän fosfaattien erittymistä virtsaan ja pienentävän myös plasman fosfaattikonsentraatiota hieman. Vaikka muutos plasmapitoisuudessa oli tilastollisesti merkitsevä (DeFronzo 1975), se ei yksin selittänyt fosfaattien vähentyntä erittymistä virtsaan. DeFronzo ym. osoittivatkin vuoden 1976 koirilla tehdyssä tutkimuksessaan, että insuliini lisää fosfaattien takaisinimeytymistä proksimaalisten tubulusten soluissa, vaikka se samaan aikaan vähentää natriumin takaisinimeytymistä. Havainto jätti avoimeksi kysymyksen, mitä muuta reittiä fosfaatti pääsee tubulussoluihin natrium-fosfaatti-kotransportterin lisäksi. Tutkimuksessa havaittiin myös kohonneen veren glukoosipitoisuuden (ilman glukosuriaa) lisäävän fosforin takaisinimeytymistä. Yhdistettynä aiempiin tutkimuksiin, joissa glukosurian oli havaittu vähentävän fosfaattien takaisinimeytymistä, ehdotettiin glukoosin ja fosfaatin kilpailevan samasta imeytymismekanismista.

2.7 Magnesium

Magnesium on solunsisäisistä kationeista pitoisuudeltaan toiseksi suurin kaliumin jälkeen, mutta suurin osa siitä on sitoutuneena erilaisiin molekyyliin (Bateman 2006). Magnesiumilla on merkittävä rooli niin energia-aineenvaihdunnassa kuin esimerkiksi DNA:n ja RNA:n rakenteen stabiloinnissa sekä toisiolähehtisynteesissä, minkä lisäksi se toimii kofaktorina yli 300 entsyymireaktiossa (Tso ja Barish 1992).

Magnesiumia imeytyy ruoansulatuskanavasta passiivisesti parasellulaarista reittiä pitkin silloin, kun ravinnon magnesiumipitoisuus on korkea. Kun ravinnon magnesiumipitoisuus on alhainen, imeytyminen tapahtuu aktiivisesti ja transsellulaarisesti (Bateman 2006). Kuten muidenkin elektrolyyttien kohdalla, myös magnesiumipitoisuuden säätely tapahtuu munuaisissa (Tso ja Barish 1992). Toisin kuin muut kationit, magnesium takaisinimeytyy erityisesti Henlen lignon paksussa nousevassa osassa (60–70 %) ja vain pieni osa siitä (10–15 %) takaisinimeytyy proksimaalisissa tubuluksissa (Bateman 2006). Tärkein magnesiumin takaisinimeytymiseen vaikuttava tekijä on lumenin sähköinen varaus suhteessa tubulussoluihin, sillä positiivisesti varautunut magnesium siirtyy negatiivisemmin varautuneeseen suuntaan eli lumenista soluun. Tätä varauseroa ylläpitää eritoten elektrolyyttien liikkuminen tubulussoluista soluvälitilan nesteeseen (Bateman 2006).

Kalsitoniini, PTH, glukagoni, antidiureettinen hormoni, aldosteroni ja insuliini kaikki lisäävät magnesiumin takaisinimeytymistä, kun taas hypokalemia, hypofosfatemia, asidoosi ja prostaglandiini E aiheuttavat tämän takaisinimeytymisen vähenemistä Henlen lingossa. Lopullinen magnesiumipitoisuus virtsassa määrittyy distaalisessa tubuluksessa, vaikka tässä osassa magnesiumin takaisinimeytyminen onkin vähäisempää kuin Henlen lingossa (Bateman 2006).

3 DIABEETTINEN KETOASIDOOSI

3.1 Koiran diabeettisen ketoasidoosin patofysiologia

DM:n taustalla on useita ja usein toistensa kanssa päällekkäisiä tekijöitä – mm. vähentynyt insuliinin tuotanto betasolujen toimimattomuuden, tuhoutumisen tai solukuoleman vuoksi, toimimattoman insuliinin tuotanto ja insuliiniresistenssi muun häiriintyneen hormonitoiminnan, ylipainon, lääkkeiden, tulehduksellisten tilojen tai solujen toimimattomien reseptoreiden sekä häiriintyneen solunisäisen signaloinnin vuoksi (Niessen ym. 2022), eikä näihin etiologioihin perehdytä syvällisemmin tässä tutkielmassa. Tavallisin DM:n muoto koiralla on pysyvä hypoinsulinemia, joka johtuu haiman betasolujen dysfunktiosta tai tuhoutumisesta, ja tämän vuoksi DM-koirat tarvitsevat jatkuvasti eksogeenistä insuliinia (Fracassi 2017).

Huolimatta alkuperäisen sairauden etiologiasta, insuliinin puutos tai toimimattomuus johtaa hyperglykemiaan kolmen päämekanismin kautta: glukoosi ei pääse verenkierrosta kudoksiin, glukoneogeneesi lisääntyy ja glykolyysi kiihtyy (O'Brien 2010). Tämä johtaa aineenvaihdunnallisiin häiriöihin: solujen glukoosinpuutteen seurauksena niiden tarvitsemaa energiaa tuotetaan ensisijaisesti rasvoista ja toissijaisesti proteiineista (Nyenwe ja Kitabchi 2016). Rasvoista pilkotaan vapaita rasvahappoja (FFA, engl. free fatty acids), joita suurin osa kudoksista pystyy käyttämään energianlähteenä, mutta tietyt kudokset ja solut (esim. aivot ja retina) eivät tähän pysty (O'Brien 2010). Maksassa FFA:ista valmistetaan ketoaineita, joita esimerkiksi aivot ja sydänlihaksen solut pystyvät käyttämään energianlähteenään. Ketoaineita syntyy kuitenkin ylimäärin kulutukseen nähden, ja ylimäärä eritetään munuaisten kautta virtsaan (Thomowsky 2017).

DKA:ssa ketogeneesiin vaikuttavat säätelyjärjestelmät eivät ole tasapainossa. Insuliinin teho on joko puutteellinen tai sitä on liian vähän tai yhdistelmä näitä molempia, minkä lisäksi sen vastavaikuttajien – esimerkiksi glukagonin, katekoliamiinien, kortisolin ja kasvuhormonien – pitoisuudet ovat kasvaneet ja elimistössä vallitsee hyperglykemia, minkä lisäksi rasvoja pilkotaan kiihtyneellä tahdilla (Nyenwe ja Kitabchi 2011). Erityisesti glukagonin kohonneet pitoisuudet on usein todettu DKA:n kehittymisen kannalta merkittäväksi tekijäksi (Hess 2015, Nyenwe ja Kitabchi 2016, O'Brien 2010, Panciera 2006). Myös Durocher ym. havaitsivat vuoden 2008 poikkileikkaustutkimuksessaan, että niillä koirilla, joilla oli ketoaineita verenkierrossa, myös glukagonitasot olivat korkeita. Lisäksi he havaitsivat vahvan korrelaation ketoaineiden esiintymisen ja kohonneiden kortisolin, noradrenaliinin, FFA:en ja triglyseridien pitoisuuksien välillä.

Glukagoni kiihdyttää glukoneogeneesiä ja glykogenolyysiä sekä edistää rasvojen pilkkomista vapaiksi rasvahapoiksi aktivoimalla rasvasolujen lipaasia (O'Brien 2010). Kun insuliini:glukagoni-suhdeluku pienenee ja vapaita rasvahappoja on runsaasti tarjolla, johtaa tämä liialliseen rasvahappojen oksidaatioon ketoaineiksi eli asetoasetaatiksi, asetoniksi ja β -hydroksibutyraatiksi (Nyenwe ja Kitabchi 2011).

FFA:en mitokondriaalinen betaoksideatio, joka on normaali vaihe ATP:n muodostamisessa rasvahapoista, johtaa asetyyli-koentyysmi A:n (myöhemmin asetyyli-CoA) syntyyn (Hess 2015). Alentunut insuliini:glukagoni-taso säättää energiantuotantoa tämän prosessin suuntaan (Nyenwe ja Kitabchi 2011). Terveessä elimistössä asetyyli-CoA siirtyy sitruunahappokiertoon muodostaen ATP:ta. Koska DKA-koiran glukosin pääsy soluihin on estynyt, hidastuu sitruunahappokierron toiminta merkittävästi (Hess 2015). Tämä johtaa kohonneisiin veren asetyyli-CoA:iden määriin, ja asetyyli-CoA:n metabolian päämekanismi siirtyy ketogeneesin puolelle (Byers 2017). Ketogeneesissä maksa valmistaa tästä ylimäärästä ketoaineita: asetoasetaattia ja β -hydroksibutyraattia sekä asetonia (O'Brien 2017).

Asetoasetaatti ja β -hydroksibutyraatti ovat fysiologisessa pH:ssa vahvoja happoja ja esiintyvät anionimuodossaan, ja niiden kertyminen edesauttaa ketoasidoosin syntymistä elimistössä (O'Brien 2017). Lisäksi ketoaineiden puhdistuminen elimistöstä on heikentynyt johtuen matalasta toimivan insuliinin tasosta, kohonneista glukokortikoidien pitoisuuksista ja perifeeristen kudosten heikentyneestä glukosin käytöstä (Nyenwe ja Kitabchi 2016). Nämä tekijät yhdessä johtavat elimistön asidoosiin ja ketonemiaan.

3.2 Diabeettisen ketoasidoosin diagnosointi

European Society of Veterinary Endocrinology (ESVE) aloitti vuonna 2016 hankkeen "Agreeing Language in Veterinary Endocrinology (ALIVE)", jonka tarkoituksena oli aikaansaada yhtenevät kriteerit eläinlääketieteellisille endokrinologisille sairauksille – diabetes mellitus käsiteltiin vuosina 2016–2018 (Niessen ym. 2022). Kyseisessä hankkeessa määriteltiin DKA-koiralle seuraavat kriteerit: DM-diagnoosi; ketonemia, joka voidaan osoittaa joko veren kohonneena beta-hydroksibutyraattipitoisuutena ja/tai joko ketonuria tai ketonemia, joka todetaan osoittamalla ketoaineita nitroprussidi -pikatestiliuskojen avulla virtsasta tai verestä; sekä laskimo- tai arteriaverikaasuista osoitettu metabolinen asidoosi, jossa pH on $<7,35$ ja bikarbonaatin määrä on alentunut. Lisäksi projektin konsensuslausunnossa mainitaan erikseen, että mikäli

verikaasuanalysointia ei ole saatavilla, ja koira täyttää kaksi ensimmäistä kriteeriä, tulee DKA:ta silti epäillä.

DM-diagnoosi koiralla edellyttää saman konsensuksen mukaan satunnaisnäytteessä veren glukoosipitoisuuden olevan >11,1 mmol/l sekä klassiset kliiniset hyperglykemian oireet (polyuria ja polydipsia), joille ei löydy muuta selitystä, tai hyperglykeemisen kriisin (DKA tai hyperglykeeminen, hyperosmolaarinen syndrooma) yhtäaikaisen esiintymisen. Toinen konsensuksen mainitsema, koirille sopiva tapa diagnosoida DM (koirilla, joilla kliiniset oireet ovat epäselvät) on dokumentoida persistoivasti kohonnut paastoglukoosi (>7 mmol/l) yli 24 tunnin aikana tai mittaamalla pitkäaikaisverensokeria kuvaavia glykoproteiineja – tämä on tärkeää, jotta saadaan erotettua stressin aiheuttama lievä veren glukoosipitoisuuden nousu DM:n aiheuttamasta veren glukoosipitoisuuden noususta (Niessen ym. 2022).

3.3 Diabeettisen ketoasidoosin aiheuttamat muutokset elimistössä

3.3.1 Glukoosi, ketoaineet sekä pH- ja vesitasapaino

Insuliinin toiminnan häiriö sekä lisääntynyt glukoneogeneesi sekä glykolyysi johtavat kohonneeseen veren glukoosipitoisuuteen. Hyperglykemia ja ketonemia johtavat nesteen siirtymiseen soluista verenkiertoon, koska veden suhteellinen osuus verenkierrossa pienenee. Tämä johtaa solujen ja elimistön dehydraatioon (O'Brien 2010). Lisäksi hyperglykemia johtaa glukosuriaan ja sen kautta osmoottiseen diureesiin, eli lisääntyneeseen veden ja useiden eri elektrolyyttien menetyksiin (Nyenwe ja Kitabchi 2016). Ketonemia johtaa ketoaineiden lisääntyneeseen määrään virtsassa, joka pahentaa osmoottista diuresiaa (O'Brien 2010). Tilan pitkittyessä osmoottinen diureesi virtsaan johtaa hypovolemiaan, joka taas puolestaan heikentää glomerulusfiltraatiota. Tässä vaiheessa hyperglykemia pahenee entisestään, kun glukoosin erittyminen virtsan mukana heikentyy (Nyenwe ja Kitabchi 2016).

Ketoaineista asetoasettaatti ja β -hydroksibutyyraatti ovat happoja. Fysiologisessa pH:ssa ne asettuvat tasapainotilaan, jossa ne kaikki ovat luovuttaneet protonin (Chiasson ym. 2003). Elimistön puskurointijärjestelmä – erityisesti bikarbonaatti ECF:ssä ja vähäisemmällä merkityksellä plasman proteiinit sekä fosfaatti ICF:ssä – neutraloivat vapautuneita protoneja niin kauan kuin puskurointikyky riittää (DiBartola 2006c). Kun puskurikapasiteetti on kulutettu loppuun, alkaa elimistö happamoitua. Elimistö pyrkii kompensoimaan syntynyttä metabolista asidoosia ventilaatiota

tehostamalla, mutta pH jää alentuneesta hiilidioksidin osapaineesta huolimatta yleensä tavanomaista alemmaksi (Chiasson ym. 2003).

Duarte ym. vuoden 2002 116 koiran tutkimuksessa DKA-koirien plasman pH vaihteli laskimoverikaasuanalyysissä välillä 6,979–7,374, ja mediaani oli 7,228. Nykyinen ESVE:n konsensus on, että DKA:n kriteeri-pH on jo alle 7,35. Hume ym. (2006) tutkimuksen pH-löydökset laskimoverikaasuissa ovat linjassa Duarten kanssa: vaihteluväli oli 6,926–7,346 ja mediaani oli 7,3. Tutkimuksen mukaan plasman pH on tekijä, joka vaikuttaa eniten sairaalahoidon kestoon, nahanalaisen insuliinihoidon aloittamiseen sekä koiran selviytymisennusteeseen.

Ketoaineet ovat plasmassa negatiivisesti varautuneina vastinemäksinään (anioneina), mikä johtaa DKA:lle tyypillisen anion gap -asidoosiin (Chiasson ym. 2003). Anion gap lasketaan kaavalla $(\text{Na}^+ + \text{K}^+) - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-)$, mutta todellisuudessa kyseistä gapiä ei ole olemassa, sillä elektroneutraaliuden lain täytyy täytyä kaikissa tilanteissa, ja laskun tulos kertookin mittaamatta jääneiden anioneiden ja kationeiden suhteen (DiBartola 2006d). Matemaattisena kaavana sama voidaan ilmaista elektroneutraaliuden säännön avulla $\text{Na}^+ + \text{K}^+ + \text{UC} = \text{Cl}^- + \text{HCO}_3^- + \text{UA}$, jossa UC = mittaamatta jääneet kationit (unmeasured cations) ja UA = mittaamatta jääneet anionit (unmeasured anions), ja josta voidaan johtaa kaava $\text{UA} - \text{UC} = (\text{Na}^+ + \text{K}^+) - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-)$ (DiBartola 2006d). Kun tässä kaavassa bikarbonaatin osuus pienenee, anion gap kasvaa – anionimuodossa kiertää bikarbonaatin sijaan ketoaineiden vastinemäksiä.

Duarte ym. (2012) 60 koiran tutkimuksessa todettiin korkea anion gap -asidoosin lisäksi monisyistä happo-emästasapainon asidoosia, joista merkittävin tyyppi oli hyperkloreminen asidoosi yhdessä ketoaineiden aiheuttaman asidoosin kanssa – tämä oli kuitenkin harvinaisempaa kuin klassinen korkea anion gap -asidoosi. Hume ym. (2006) aineistossa tutkituista DKA-koirista 85 %:lla oli korkea anion gap, ja vain 12 %:lla kloridipitoisuus oli yli viiterajan.

Ketoaineiden mittaamiseen plasmasta voidaan käyttää nitroprussidi-liuskoja tai β -hydroksibutyraattimittaria (Niessen ym 2022). Liuskatestien ongelma on, että ne reagoivat myös asetoniin, joka ei ole happo ja näin ollen ei ole osallisena DKA:an liittyvässä asidoosissa (Alberti ja Hockaday 1972). β -hydroksibutyraatti on ihmisillä merkittävin ketoaine DKA:ssa, mikä selittää näiden mittareiden käyttöä. Humaanipuolella hoidon monitoroinnissa β -hydroksibutyraattimittarit ovat osoitettu toimiviksi välineiksi veren ketoaineiden määrittämisessä (Fulop ym. 1999), ja ne ovat yleisesti käytössä osana DKA:n diagnostiikkaa ja seurantaa (Chiasson ym. 2003). Duarte ym. vuoden

2002 koiratutkimuksessa todettiin, että β -hydroksibutyaattimittarit ovat myös eläinlääketieteen puolella potentiaalinen diagnostinen väline osana DKA-koirien muuta seurantaa.

3.3.2 Natrium

DKA-koirista 54 % oli Hume ym. (2006) tutkimuksessa hyponatremisia. Hyperglykemian seurauksena plasman osmolaalisuus nousee, mikä taas johtaa veden siirtymiseen soluista verenkiertoon ja näin ollen plasman natriumkonentraatio pienenee (Chiasson ym. 2003, Panciera 2006). Jos vesi voi liikkua vapaasti, jokainen 5,6 mmol/l nousu veren glukoosipitoisuudessa laskee veren natriumpitoisuutta 1,6 mmol/l. Tämä muutossuhde pysyy ihmisillä veren glukoosipitoisuuteen 24,4 mmol/l asti. Tätä korkeammilla veren glukoosipitoisuuksilla natriuminpitoisuuden muutos on lähempänä 2,4 mmol/l jokaista 5,6 mmol/l veren glukoosipitoisuuden nousua kohden (DiBartola 2006b).

Schemerhornin ja Barrin tutkimuksen mukaan vuodelta 2006 diabeettisten ja ketoottisten koirien plasman efektiivinen osmolaalisuus oli merkittävämmiin kiinni natriumkonsentraatiosta, ei glukoosikonsentraatiosta. Heidän mukaansa erityisesti koirilla hyperglykemia johtaa hyponatremiaan, joka on ennemmin todellinen kuin veden siirtymisestä ICF-tilasta ECF-tilaan aiheuttama suhteellinen plasman natriumin laimeneminen. Kuitenkin tässä tutkimuksessa otanta oli pieni (n = 14), mikä voi vaikuttaa merkittävästi tuloksen yleistettävyyteen, eikä muuta vastaavaa tutkimusta kirjoittajan tietojen mukaan ole tehty, joten tuloksia ei myöskään ole saatu toistettua.

DKA:ssa natriumioneja joka tapauksessa todellisuudessa myös menetetään suhteellisen laimenemisen lisäksi. Nouseva ketoanionipitoisuus johtaa siihen, että virtsaan erittyy väistämättä kationeja kotransportterien kautta ketoanioneiden erityksen yhteydessä (Thomowsky 2017). DKA:ssa toimivan insuliinin määrä on vähentynyt, mikä saattaa entisestään pahentaa natriumin karkaamista virtsaan (DeFronzo ym. 1975). Ketonurian ja glukosurian aiheuttama osmoottinen diureesi niin ikään pahentaa hyponatremiaa. Kun natrium ja vesi eivät pääse takaisinimeytymään normaalisti kohonneen virtsan osmolaliteetin vuoksi, natriumia menetetään virtsaan (Nyenwe ja Kitabchi 2016).

DKA-koirat ovat usein pahoinvoivia, syömättömiä, oksentelevia ja voimattomia (Hume ym. 2006). Syömättömyys johtaa siihen, ettei ravinnosta saada korvaavaa natriumia menetetyin tilalle, ja oksentelun mukana poistuu jo elimistössä olevaa natriumia. Lisäksi hypovolemia johtaa

vähentyneeseen verenkiertoon ruoansulatuskanavan alueella, koska verenkierto keskitetään kriittisiin elimiin, mikä niin ikään heikentää ruoansulatuskanavassa olevan natriumin imeytymistä (Sjaastad ym. 2016).

Hyponatremiaa pohdittaessa huomionarvoista kuitenkin on, että hyperlipidemia johtaa pseudohyponatremiaan (Chiasson ym. 2003). Tämä johtuu mittausteknisestä syystä: natriumin määrä mitataan näytevolyymissä kuin se olisi tasaisesti jakautunut koko näytteeseen, mikä pitää melko hyvin paikkansa normaalissa näytteessä, jossa lipidien ja proteiinien suhteellinen osuus on pieni. Natrium on todellisuudessa aktiivinen ainoastaan näytteen vesifaasissa. Mikäli näyte on voimakkaan lipeeminen eli näytteen rasvaliukoinen osa on suhteessa suurentunut, kokonaisnäytevolyymin natriumpitoisuus on tällöin vesifaasia alhaisempi (DiBartola 2006b).

3.3.3 Kalium

DKA:n ensihoitovaiheessa koirien laboratoriotulokset vaikuttavat usein normo- tai hyperkalemisille (Hume ym. 2006). O'Brien (2010) ehdottaa syyksi metabolista asidoosia, jonka seurauksena vetyioneja otetaan solujen sisään vaihtamalla niitä kaliumiin. DiBartolan (2006c) mukaan tämän mekanismin aiheuttama pseudohyperkalemia on merkittävä lähinnä mineraloasidoosissa, eli korkean kloridipitoisuuden yhteydessä, eikä niinkään metabolisessa asidoosissa. Näin ollen tämä mekanismi on DKA:ssa mahdollinen, mutta tuskin ainoa selittävä tekijä usein havaittuun alkutilanteen normo- tai hyperkalemiaan. Vaikutusta on todennäköisesti myös sillä, että kaliumpitoisuus on pH-korjattu vain joissain verikaasuanalysointilaitteissa, joissa näyte säilyy anaerobisena myös elektrolyyttikennossa.

Nyenwe ja Kitabchi (2016) ehdottavat ilmiölle selitykseksi plasman lisääntyneitä osmolalisuutta, jonka seurauksena soluista siirtyy ECF:ään vettä ja kaliumia. Heidän mukaansa veren kaliumpitoisuutta nostaa myös proteiinien hajottaminen energianlähteeksi, jolloin kaliumia siirtyy ICF:stä ECF:ään. Lisäksi toimivan insuliinin vähyys vähentää edelleen kaliumin siirtymistä ECF:stä ICF:ään, kuten luvussa 2.4 on kuvattu. Koska veren kaliumpitoisuutta nostaa ensisijaisesti kaliumin siirtyminen solujen sisältä plasmaan, on elimistön kokonaiskaliumpitoisuus yleensä alhaisempi kuin mitä plasman pitoisuutta mittaava verinäyte antaa ymmärtää (Nyenwe ja Kitabchi 2016).

Koska kalium ei insuliinin puuttuessa pääse normaalisti soluihin, jää sitä enemmän plasman puolelle, jolloin sitä natrium tavoin eritetään virtsaan yhtä aikaa ketoanionien kanssa (Nyenwe ja Kitabchi

2011). Glukosuria aiheuttaa osmoottista diureesia ja näin ollen lisää virtsan tuotantoa, jolloin nopeutunut virtaus johtaa suurempaan kaliumin eritykseen virtsaan.

Hypovolemian laukaisema aldosteronin erityys lisää tubulussolujen natrium-kaliumpumppujen määrää ja näin solut pyrkivät säästämään natriumia kaliumin kustannuksella (O'Brien 2010). Kaliumia menetetään myös oksentelun seurauksena, ja toisaalta syömättömyys johtaa siihen, ettei menetettyä kaliumia saada korvattua (Panciera 2006). Nämä kaikki tekijät johtavat elimistön kokonaiskaliuminvajeeseen, kun ICF-tilassa on normaalia vähemmän kaliumia ja toisaalta sitä menetetään runsaasti virtsaan.

Mikäli tila etenee riittävän pitkälle ja munuaisten toiminta heikentyy vähentyneen glomerulusfiltraation seurauksena, alkaa myös kaliumin menettäminen virtsaan vähentyä, kun virtaus tubuluksissa hidastuu ja veren kaliumpitoisuus alkaa nousta (O'Brien 2010).

3.3.4 Kloridi

Veren kloridinpitoisuus on osalla DKA-koirista kohonnut ja osalla normaali (Duarte ym. 2012, Hume ym. 2006). Yhtenevää molemmissa tutkimuksissa oli, että ne koirat, joilla kloridin pitoisuudet olivat yli viitearvojen, olivat vähemmistössä, mutta Duarte ym. 2012 tutkimuksessa prosenttiosuus oli 40 % kun taas Hume ym. 2006 prosentti oli 10 %. Tämä voi osaltaan selittyä sillä, että Duarte ym. käyttivät laiveammin rajattua määritelmää DKA:lle, ja toisaalta heidän otantansa oli lähes puolet pienempi verrattuna Hume ym. Huomattavaa on myös se, että Hume aineistossa 59 % koirista oli hypokloremisia.

Suurin osa tähän tutkielmaan mukaan otetuista artikkeleista sekä koira- (O'Brien 2010, Hume ym. 2006, Malerba ym. 2020) että ihmispuolella (Chiasson 2003, Nyenwe ja Kitabchi 2011, Nyenwe ja Kitabchi 2016) kuvaavat koirien ja potilaiden olleen diagnoosin hetkellä hypokloremisia. Syy tälle on näiden artikkelien mukaan glukosurian aiheuttama osmolaarinen diureesi, jonka myötä myös klorideja menetetään virtsaan tavallista enemmän. Lisäksi kloridin takaisinimeytyminen proksimaalisissa tubuluksissa tapahtuu natriumia seuraamalla, joten kun natriumin takaisinimeytyminen on vähentynyt, vähenee myös kloridin takaisinimeytyminen ja näin ollen sitä menetetään virtsaan.

Kun elimistössä on ketoaineita, munuaiset erittävät ne virtsaan negatiivisesti varautuneen kloridin sijaan (Panciera 2006). Tämä saattaa osaltaan selittää sen, miksi osalla DKA-koirista havaitaan kuitenkin hyperkloremiaa. Panciera (2006) mainitsee hyperkloremian ennemminkin DKA:n hoidon jälkitilana johtuen käytetyistä neste- ja elektrolyyttikorvaushoidoista, ei DKA:n aiheuttamana muutoksena.

3.3.5 Fosfaatti ja magnesium

Noin 30 % DKA-koirista havaitaan DKA:n aikana vakava hypofosfatemia (Hume ym. 2006). Fosfaatteja menetetään virtsaan lisääntyneen osmolaarisen diureesin myötä (Panciera 2006), minkä lisäksi toimivan insuliinin puutos heikentää fosfaattien takaisinimeytymistä (DeFronzo 1975). Toimivan insuliinin puutos johtaa lisäksi siihen, etteivät fosfaatit pääse normaalisti soluihin, minkä seurauksena niitä retentoituu plasmaan tavallista enemmän. Tämän takia munuaisfiltraatioon päätyy suhteessa enemmän fosfaatteja koko elimistön fosfaattitasapainoon verrattuna (Thomovsky 2010).

Hypomagnesemia on yksi mahdollinen DKA:n aiheuttaman muutos. Tähän johtaa vähentynyt saanti ravinnosta, oksentelu ja ripulointi sekä liialliset menetykset virtsaan lisääntyneen osmoottisen diureesin myötä (Panciera 2006). Kuitenkin Hume ym. (2006) aineiston mukaan ionisoidun magnesiumin taso ei pääsääntöisesti ollut ongelma DKA-koirilla. Nyenwe ja Kitabchi 2016 mainitsee hypomagnesemian, ja antaa syyksi tälle lähinnä menetyksen virtsaan. O'Brien mainitsee hypomagnesemian osana DKA-pieneläinpotilaiden elektrolyyttimuutoksia – Hessin (2015) mukaan ionisoidun magnesiumin osalta hypomagnesemia ei ole koirilla yleinen ongelma.

Humaanilääketieteessä näiden esitettyjen elektrolyyttimuutosten lisäksi puhutaan myös hypokalsemiasta (Chiasson 2003, Nyenwe ja Kitabchi 2011, Nyenwe ja Kitabchi 2016), johon johtavat pitkälti samat tekijät kuin muidenkin kationinen osalta (osmoottinen diureesi, virtsan ketoanionien ylimäärän aiheuttama elektrogradientti). Toisin kuin humaanipuolella, koirilla ionisoidun kalsiumin pitoisuutta on tutkittu vähän tai ei ollenkaan DKA:n yhteydessä. Panciera mainitsee hypokalsemian DKA-pieneläinpotilailla, muttei ota kantaa kalsiumkorvaushoitoon ollenkaan DKA:n hoidossa.

4 DIABEETISEN KETOASIDOOSIN HOITO

4.1 Nestehoito

Perinteisesti kirjallisuudessa ja humaanilääketieteen puolella ensisijainen nestehoito suositellaan annettavaksi fysiologisella keittosuolaliuksella (NaCl 0,9 %) johtuen DKA:ssa usein tavattavasta hyponatremiasta (Panciera 2006, O'Brien 2010). Keittosuolaliuos ei kuitenkaan ole puskuroitu, ja runsas kloridin määrä johtaa herkästi hyperkloremiaan, joka pahentaa jo olemassa olevaa asidoosia entisestään (Thomovsky 2017). Sekä Hess (2015) että O'Brien (2017) suosittelevat ensisijaisesti balansoitujen kristalloidien käyttöä.

Schemerhorn ja Barr (2006) suosittelevat NaCl 0,9 % käyttöä siksi, että nopea glukoosin määrän alentaminen ilman hyponatremian samanaikaista korjaamista voi johtaa voimakkaaseen efektiivisen osmolalisuuden laskuun, mikä altistaa aivoödeemalle. Efektiivinen osmolaalisuus voidaan DKA:ssa laskea kaavalla $2(\text{Na}^+) + (\text{Glu}/18)$ (Wellman ym. 2006, O'Brien 2010, huom: veren glukoosipitoisuuden yksikkö tässä mg/dl) ja koiran normaali efektiivinen osmolalisuus on 300 mOsm/kg (Wellman ym. 2006). Natriumin kohdalla tulee käyttää korjattua, ei mitattua natriumia, ja mikäli glukoosin arvo on jo yksikössä mmol/l, sijoitetaan se suoraan kaavaan jakamalla luvulla 18.

Hyperglykemia nostaa plasman osmolaalisuutta, joka johtaa nesteen siirtymisen ICF:stä ECF:ään. Hyperglykemia näin aiheuttaa plasman natriumpitoisuuden mittauksellisen laimenemisen, vaikka todellisuudessa natriumin absoluuttinen määrä ei ole muuttunut (Chiasson ym. 2003) – tätä kutsutaan hyperosmolaariseksi hyponatremiseksi tilaksi. Korjattu natriumin määrä saadaan lisäämällä mitattuun natriumpitoisuuteen 1,6 mmol/l jokaista 5,6 mmol/l glukoosia kohti, joka ylittää veren glukoositason 5,6 mmol/l (Chiasson ym. 2003). Esimerkiksi, jos koiran verensokeri on 28 mmol/l ja natriumpitoisuus 130 mmol/l, veren glukoosipitoisuus on 22,4 mmol/l yli viiterajan. Tällöin korjattu natrium saadaan laskettua seuraavasti: $(22,4/5,6) \times 1,6 + 130 = 136,4$ mmol/l. Panciera (2006) ehdotti natriumin korjausluvuksi 1,6 tilalle arvoa 2,4, mutta kliinisessä työssä käytössä on edelleen korjauskerroin 1,6.

Kokonaisuus huomioon ottaen eläinlääketieteessä nestehoidon aloittamisessa suositellaan ensisijaisesti balansoitua, isotonista kristalloidia (O'Brien 2010, Thomovsky 2017). Huomion arvoista kuitenkin on, etteivät nämä suositukset perustu koirilla alkuperäistutkimuksiin. Horng-Ruey ym. totesivat suppeassa vuoden 2012 vertailevassa tutkimuksessaan, että ihmisten ensihoidossa hypovolemian korjaus balansoidulla Plasma-Lyte 148-kristalloidineesteellä johti potilailla

nopeampaan kotiutumiseen keittosuolaliuokseen verrattuna. Saman tutkimuksen mukaan Plasma-Lyte 148-nestettä saaneille potilaille ei kehittynyt hyperkloremista asidoosia tai muita nestevalintaan liittyviä haittavaikutuksia.

Tavanomaisten balansoitujen kristalloidien sisältämä laktaatti tai asetaatti hajoaa bikarbonaatiksi, joka auttaa korjaamaan metabolista asidoosia (Byers 2017). Tämän lisäksi nämä nesteet sisältävät kaliumia, mikä vähentää hypokalemian pahenemista nestehoidon aloituksen myötä keittosuolaliuokseen verrattuna (Hess 2015). Mikä tahansa isotoninen kristalloidi valitaankin nestehoidon ensihoitoon, on hoidon onnistumisen kannalta seuranta kriittisen tärkeässä roolissa (O'Brien 2010, Nyenwe ja Kibatchi 2016). Ensihoitovaiheessa tulee seurata erityisesti koiran mentaalitilaa, hydraatiotasoa sekä elektrolyyttejä (Byers 2017).

DKA-koirilla on usein voimakkaan dehydraation aiheuttama hypovolemisen shokki, ja nopea nestehoidon aloitus hypovolemisen shokin korjaamiseksi on hoidon onnistumisen kannalta kriittistä (O'Brien 2017). Keskikokoisen shokkisen koiran syke on tavallisesti koholla yli 140/min, mutta shokin edetessä voi esiintyä bradykardiaa, jolloin syke on matala eli alle 60/min, ja mentaalitilaa saattaa olla alentunut. Hypovolemisessä shokissa koiran limakalvojen väri on kalpea ja kapillaarien täyttymisaika on hidastunut. Shokkikoiran perifeerinen pulssi on heikko – tosin tämän toteamiseen vaikuttaa kliinistä yleistutkimusta tekevän henkilön kokemus (Donnelly ja Lewis 2016). Koiralle, jolla esiintyy näitä löydöksiä triage-tutkimuksessa ja jolla epäillään hypovolemista shokkia näiden muutosten taustalla, tulee aloittaa volyymikorjaus isotonisella kristalloidilla välittömästi. Koiralle annos on 10–30 ml/kg 10–15 minuutin aikana, boluksen suuruus tulee arvioida aina koirakohtaisesti (Balakrishnan ja Silverstein 2015). Byers (2017) antaa koiran shokkibolusvolyyminä 20–90 ml/kg, joista kerrallaan annetaan ¼ tai 1/3 ja arvioidaan tilanne uudelleen.

Shokkihoidon jälkeen koiralle suunnitellaan dehydraatiota korjaava nesteytysnopeus arvioimalla ensin dehydraation taso (Byers 2017). Nestevajaus pyritään korjaamaan 12–24 tunnin aikana, joista ensimmäisen 4–6 tunnin aikana tulisi korvata 50 % menetyksistä (Panciera 2006). Lisäksi kokonaisnesteytysnopeuteen lisätään eläimen tarvitsema ylläpito- ja nesteytys sekä mahdolliset menetykset (Silverstein ja Santoro-Beer 2015). Ylläpito- ja nesteytyksen tarve vuorokaudessa lasketaan suurimmalle osalle koirista kaavalla $\text{paino (kg)} \times 30 + 70$. Alle 2 kg tai yli 50 kg painavalle koiralle tulee ylläpito- ja nesteytyksen tarve laskea kaavalla $(\text{paino (kg)})^{0,75} \times 70$ (Silverstein ja Santoro-Beer 2015). Tuntikohtaiseen nopeuteen päästään jakamalla lopputulos 24:llä. Dehydraation vakavuutta arvioidessa voidaan hyödyntää taulukkoa 1. Huomionarvoista kuitenkin on, dehydraation

arvioiminen kliinisten parametrien perusteella ei välttämättä ole luotettavaa, ja ihmispuolella on havaittu kliinisen arvion usein yliarvioivan dehydraation tason lapsilla (Koves ym. 2004).

DKA:n hoidon alussa nestehoito on jo itsessään tehokas vähentämään hyperglykemiaa, ja tämä vaikutus saavutetaan yleensä noin kuuden tunnin nestehoidolla (Sears, Drobatz ja Hess 2012, Walsh, Drobatz ja Hess 2016). Ihmisillä tehtyjen tutkimusten perusteella mekanismeiksi tähän epäillään erityisesti glukagonin konsentraation pienenemistä sekä solujen insuliiniherkkyyden parantumista rehydraation myötä (Waldhäusl ym. 1979). Lisäksi, kun verenkierrossa kiertävää nestevolyyymia saadaan lisättyä, munuaisten perfuusio kasvaa, mikä taas lisää glukoosin erittymistä virtsaan (Hess 2015).

DKA-koirille on usein turvallisempaa tehdä dehydraation korjaus 24 tunnin kuluessa, josta 50 % ensimmäisen kuuden tunnin aikana. Näin ollen ensimmäisen kuuden tunnin nesteytystarve millilitroina tunnissa (ml/h) lasketaan kaavalla $((0,5 \times \text{paino (kg)} \times \text{dehydraation aste (desimaalikertoimena)} \times 1000 \text{ (ml)}) / 6)$ (Panciera 2006, Balakrishnan ja Silverstein 2015). Seuraavat 18 tuntia vastaavasti lasketaan $((0,5 \times \text{paino (kg)} \times \text{dehydraation aste (desimaalikertoimena)} \times 1000 \text{ (ml)}) / 18)$. Molempiin lisätään vielä koirakohtainen ylläpitonesteytys ja mahdollisten menetysten korvaaminen.

Taulukko 1: Dehydraation arvioiminen kliinisen yleistutkimuksen avulla.

Mukailtu kirjasta Hopper ja Silverstein: Small Animal Critical Care Medicine 2015 sekä Ettinger's Veterinary Internal Medicine 2017

| Dehydraatioaste prosentteina (%) | Kliiniset löydökset |
|---|---|
| < 5 % | Ei havaittavia poikkeamia |
| 5–8 | Kuivat limakalvot, hidastunut ihon turgorin palautuminen |
| 8–10 | Edelliset + silmät saattavat vaikuttaa uponneen syvemmälle silmäkuoppiin, lievä pidentyminen kapillaarien täyttymisajassa (KTA) |
| 10–12 | Iho jää nostettaessa pystyyn, selvästi pitkittynyt KTA, silmät uponneet syvälle silmäkuoppiin, mahdollisia shokkioireita, depressio |
| > 12 % | Kaikki edelliset + selkeät shokkioireet, on usein henkeä uhkaava, sturpor, kooma, kuolema |

Erityisesti ensimmäisen kuuden tunnin nesteytyksen aikana on tärkeä tarkkailla, että koira tuottaa virtsaa, ja virtsantuotannon tulisi lisääntyä 2–4 tunnin kuluttua nesteyttämisen aloituksesta (Panciera 2006). Ylipäänsä runsaassa nestehoidossa olevia koiria tulee tarkkailla säännöllisesti ylinesteytymisen varalta (Byers 2017). Ylinesteytymisen merkkejä ovat koiralla kirkas vuoto nenästä, silmän sidekalvojen turvotus, nesteen kertyminen ihonalaiskudokseen sekä *vena jugulariksen* laajentuminen (Balakrishnan ja Silverstein 2015). Lisäksi koiran painon saattaa nousta ja syke muuttua takykardiseksi (Byers 2017). Keuhkoödeemassa hengitystaajuus kasvaa ja hengityssäänissä alkaa kuulua ritinää (crackles) ja vinkunaa (wheezes), ja koiralle voi kehittyä hengitysvaikeus (Balakrishnan ja Silverstein 2015).

4.2 Insuliinihoito

Insuliinihoitoa ei tule aloittaa hypovolemiselle koiralle, koska insuliini siirtää glukoosin mukana vettä verenkierrosta soluihin (Panciera 2006). Lisäksi pelkkä nestehoito usein madaltaa veren glukoositasoa merkittävästi ensimmäisen kuuden tunnin aikana (Sears, Drobatz ja Hess 2012, Walsh, Drobatz ja Hess 2016).

Insuliinia tarvitaan kuitenkin nestehoidon madaltamasta verensokerista huolimatta mm. ketoaineiden tuotannon vähentämiseksi sekä ketoaineiden metabolian nopeuttamiseksi (O'Brien 2017). Eräässä retrospektiivisessä tutkimuksessa todettiin, että koirilla, joiden insuliinihoito aloitettiin viimeistään kuusi tuntia nestehoidon aloituksen jälkeen, DKA:n aiheuttamat metabolinen asidoosi sekä ketonuria korjaantuivat nopeammin verrattuna koiriin, joiden insuliinihoito aloitettiin myöhemmin. Kotiutusajankohtaan insuliinihoidon aloitusajankohdalla ei kuitenkaan ollut vaikutusta (DiFazio ja Flecher 2015). Ihmisillä insuliinihoito suositellaan aloitettavaksi heti kun vakava hypokalemia on poissuljettu (Kitabchi ym. 2004), jopa ensimmäisen tunnin nestehoidon jälkeen (Nyenwe ja Kitabchi 2016).

Mediaani DiFazion ja Flecherin tutkimuksessa aikaiselle aloittamiselle oli neljä tuntia nestehoidon aloittamisesta. Nopeammasta korjaantumisesta huolimatta koirien kotiutusajankohtaan aloitusajalla ei ollut merkitystä – sekä aikaisemmin että myöhemmin aloitetulla insuliinihoidon ryhmillä sairaalahoidon pituudessa ei havaittu eroa. Aikaisemmin insuliinihoidon aloituksen ajankohtaan vaikuttivat nestehoidon aikaansaaman nopean glukoosipitoisuuden pienenemisen lisäksi elektrolyyttivajeet, jotka käsitellään tarkemmin luvussa 4.3 – DiFazion ja Flecherin (2015) mukaan

elektrolyyttivajeilla ei kuitenkaan pitäisi olla vaikutusta insuliinihoidon aloittamisaikaan, koska koirilla on hypovolemian korjauksen jälkeen jo joka tapauksessa käytössä elektrolyyttikorvaushoito.

DKA-koirille insuliini annostellaan yleensä jatkuvana, laskimonsisäisenä infuusiona. Yleisimmin koirilla on käytössä regular-tyypin nopea- ja lyhytvaikutteinen luonnollinen insuliini. Myös lyhytvaikutteisia lispro- (Sears, Drobatz ja Hess 2012) ja aspartaatti-insuliineja (Walsh, Drobatz ja Hess 2012) on koirilla tutkittu. Insuliini-infuusion nopeus määräytyy veren glukoosipitoisuuden perusteella taulukon 2 mukaan. Verensokeria tulee seurata 1–2 tunnin välein ja insuliinihoitoa tulee muokata taulukon 2 mukaisesti (Macintire 1993, Sears, Drobatz ja Hess 2012, Walsh, Drobatz ja Hess 2012).

Insuliini sitoutuu tavanomaisten infuusioletkujen polyvinyylidikloridiselle muovipinnalle. Sen vuoksi koko letkusto tulee ensin huuhdella insuliiniliuoksella, jotta insuliinin määrä ei vähene ennen koiraan päätymistä (Peterson ym. 1976).

Taulukko 2: Insuliinin annostelu DKA-koirille.

Mukailtu oppikirjasta Hopper ja Silverstein: Small Animal Critical Care Medicine 2015 sekä artikkeleista Macintire 1993: Treatment of diabetic ketoacidosis in dogs by continuous low-dose intravenous infusion of insulin sekä O'Brien 2010: Diabetic Emergencies in Small Animals. Suomessa yleisemmin kliinisessä käytössä on 0,9 % NaCl 100 ml, ja oikean vahvuinen liuos saadaan lisäämällä 0,9 KY/kg insuliinia tähän volyyymiin NaClia. Kaliumlisä laitetaan insuliini-infuusionesteeseen samassa suhteessa kuin perusnesteeseenkin.

| Verensokeri (mmol/l) | Glukoosilisä perusnesteessä | Infuusion nopeus (ml/h) |
|-----------------------------|------------------------------------|--------------------------------|
| > 13,9 | Ei glukoosilisää | 10 |
| 11,1–13,9 | 2,5 % glukoosilisä | 7 |
| 8,3–11,0 | 2,5 % glukoosilisä | 5 |
| 5,6–8,2 | 5 % glukoosilisä | 3 |
| < 5,6 | 5 % glukoosilisä | Keskeytä insuliini |

4.3 Hoidon vaikutukset elektrolyytteihin

4.3.1 Natrium

Natriumin kohdalla tulee ennen kaikkea seurata, että koiran hyponatremia korjaantuu hoidon myötä. Nestehoito laskee nopeasti verensokeria, ja liian suurien efektiivisen osmolalisuuden muutosten välttämiseksi natriumpitoisuuden tulisi nousta samalla, kun glukoosipitoisuus laskee (Harris ym. 1990, Macintire 1993). Tämä saavutetaan yleensä balansoidulla kristalloidilla, ja hypo- tai hyperosmolaaristen liuosten käyttöä tulee välttää (O'Brien 2010).

Hyponatremiaa ja natriumin määrää hoidon aikana arvioitaessa on kuitenkin muistettava laskea korjattu natriumpitoisuus suhteessa verensokeriin. Erityisesti hoidon alkuvaiheessa shokkia stabiloitaessa ja voimakkaan nesteytyksen vaiheessa, mikäli koiran korjattu natrium on todella voimakkaan hyponatremian puolella (korjattu natrium <130 mmol/l), voidaan alkunestehoittoon harkita 0,9 % NaCl käyttö sen runsaan natriumkonsentraation vuoksi (O'Brien 2010). Seurannan tulee alkuvaiheessa olla riittävän tiheää, jotta voidaan varmistua natriumin riittävästä noususta suhteessa glukoosin laskemiseen (O'Brien 2010). Tyypillinen käytäntö on seurata elektrolyyttiarvoja kuuden tunnin välein. Mikäli koiralla on vakava hyponatremia, tulee natriumia, kaliumia ja efektiivistä osmolalisuutta seurata tiheämmin (Macintire 1993).

Persistoivan hyponatremian ja veren glukoosipitoisuuden laskun vakavin komplikaatio on aivoödeema (Macintire 1993). Arieffin ja Kleemanin (1973) kaneilla tehdyssä tutkimuksessa aivojen osmolaalisuus ei muutu vakavasta hyperglykemiasta huolimatta, mutta kun plasman korkea glukoosipitoisuus laskee nopeasti, pettää tämä aivojen suojamekanismi ja aivoödeema kehittyy. O'Brienin (2010) mukaan aivoödeema on koirilla harvinainen, mutta luonteeltaan niin vakava, että se kannattaa hoidossa huomioida. Ihmislääketieteen puolella aivoödeeman syntyyn vaikuttavat mekanismit ovat edelleen kiistanalaiset: osa koulukunnista uskoo ödeeman johtuvan liian nopeasta osmolaalisuuden muutoksesta, kun natrium ei nouse, vaikka glukoosi laskee (Harris ym. 1990, Hale ym. 1997), osa taas uskoo siihen ennemmin vaikuttavan muita mekanismeja, kuten hyperventilaatio ja vasogeeninen ödeema, jotka johtavat muutoksiin veriaivoesteen toiminnassa (Glaser ym. 2008).

Hypernatremiaa pidetään ihmispuolella hoidon yhtenä komplikaatioriskinä lähinnä, mikäli hyponatremiaa lähdetään korjaamaan hypertonisella nesteellä ja erityisesti, mikäli hoitoa aloitettaessa natriumin todellista pitoisuutta ei ole korjattu laskennallisesti mitatusta pitoisuudesta (Nyenwe ja Kitabchi 2011). Pieneläimillä DKA:ta hoidettaessa nesteeksi ei suositella hypertonista nestettä vaan

mieluiten balansoitua isotonista kristalloidia (O'Brien 2010, Thomovsky 2017) tai vakavassa hyponatremiassa 0,9 % NaCl-liuosta (O'Brien 2010). Näillä nesteillä hypernatremisen tilan kehittyminen on epätodennäköistä.

Koiralla hypernatremian oireita alkaa ilmetä, kun natriumpitoisuus nousee yli 170 mmol/l (DiBartola 2006b). DKA:n mahdollisena komplikaationa syntyvä hypernatreminen tila syntyy nopeasti, eikä aivoilla ole aikaa adaptoitua tilanteeseen, mikä johtaa kliinisiin oireisiin, kun vesi siirtyy aivojen soluista verenkiertoon konsentraatigradientin mukaisesti (DiBartola 2006b). Oireet ovat hyvin samantapaisia kuin itse DKA:nkin aiheuttamat oireet: letargia, oksentelu, anoreksia, lihasheikkous, ja alentunut mentaalitilanne – näiden lisäksi voi ilmentyä ataksiaa, käytösmuutoksia, kohtauksia, kooma ja pahimmillaan kuolema (DiBartola 2006b). Näiden ongelmien ennaltaehkäisemisen kulmakivi on säännöllinen elektrolyyttien seuraaminen ja mentaalitilanteen monitorointi.

4.3.2 Kalium

Kaikki DKA-koirat tarvitsevat kaliumlisää, vaikka ensimmäisessä verinäytöksessä koira vaikuttaisikin normokaleemiselle (Thomovsky 2017, O'Brien 2017). Asidoosin korjaus nestehoidon myötä johtaa kaliumin siirtymiseen plasmasta solujen sisälle, minkä lisäksi nestehoidon myötä paranevan diureesin myötä kaliumin menettäminen virtsaan voimistuu (Panciera 2006). Insuliinihoidon aloitus madaltaa plasman kaliumpitoisuutta, kun insuliini siirtää glukoosin ohella myös kaliumia sisälle soluihin (O'Brien 2010).

Normokaleemiselle koiralle käytetään perusnesteessä kaliumlisää 20 mEq/l (vastaa 20 mmol/l) viimeistään siinä vaiheessa, kun insuliinihoito aloitetaan (Thomovsky 2017). Suomessa käytössä olevaa kaliumkloridiliuoksessa (Kaliumkloridi Braun 150 mg/l, myöhemmin KCl) on 2 mmol kaliumia per 1 ml liuosta, joten 20 mmol/l vastaa 5 ml KCl:ää per 500 ml kristalloidia. Normaalitilanteessa kaliumlisää ei tule antaa yli 0,5 mmol/kg/h nopeudella (Thomovsky 2017).

Mikäli koira on jo lähtökohtaisesti hypokaleeminen, määritetään koiran tarvitsema kaliumlisän määrä taulukon 3 mukaisesti. Kaliumlisä tulee lisätä samassa suhteessa myös insuliini-infuusioon, ja insuliini-infuusion nopeus huomioida osana koiran infuusion maksiminopeutta. Panciola (2006) ei suosittele insuliinihoidon aloittamista ennen kuin koiran kalium on saatu nousemaan yli 3,5 mmol/l. Ihmispuolella ei suositella insuliinin aloitusta ennen kuin seerumin kaliumpitoisuus on > 3,3 mmol/l (Kitabchi ym. 2009).

Taulukko 3: Kaliumlisä kristalloidissa seerumin kaliumkonsentraation perusteella.

Mukailtu oppikirjasta DiBartola 2006: Fluid, Electrolyte and Acid-base Disorders in Small Animal Practice.

* Suositeltavaa antaa ainoastaan keskuslaskimokatetrin kautta, aiheuttaa kipua perifeerisessä annostelussa

| Seerumin K ⁺ konsentraatio (mmol/l) | Kaliumin tarve mmol/l | KCl ml/500 ml kristalloidia | Maksimi- infuusionopeus (ml/kg/h) vastaten 0,5 mmol/kg/h |
|--|--------------------------|--------------------------------|---|
| < 2,0 | 80 | 20* | 6 |
| 2,0–2,5 | 60 | 15 | 8 |
| 2,6–2,9 | 40 | 10 | 12 |
| 3,0–3,5 | 30 | 7,5 | 16 |
| > 3,5 | 20 | 5 | 25 |

Vakavasti hypokaleminen koira saattaa kuitenkin tarvita kaliumkorvaushoitoa tätä suuremmalla nopeudella, ja ihmisillä on käytetty jopa infuusionopeutta 0,9 mmol/kg/h (DiBartola ja Autran de Morais 2006). Mikäli koiralla on henkeä uhkaava hypokalemia (< 2,0 mmol/l), tulee tunnin ajan antaa koiralle kaliumlisää 0,9 mmol/kg/h, ja tämän jälkeen arvioida kaliumtaso uudelleen (O'Brien 2010). Tällaisen voimakkaan kaliumkorjausinfuusion aikana on suositeltavaa pitää koira EKG-monitoroinnissa mahdollisten sydänvaikutusten havaitsemiseksi (Hess 2015).

Hypokalemia aiheuttaa lihasheikkoutta, kun kaliumpitoisuus on laskenut veressä alle 3 mmol/l, kreatiinikinaasietsyymien nousua alle 2,5 mmol/l pitoisuudella ja pahimmillaan rhabdomyolyysin, mikäli kaliumarvo laskee alle 2,0 mmol/l (DiBartola ja Autran de Morais 2006). Lihashäiriö voi myös johtaa etenevään hengityslamaan (O'Brien 2010). Vakava hypokalemia voi johtaa myös sydämen rytmihäiriöihin, kun kaliumin puute viivästyttää sydänlihassolujen repolarisaatiota (DiBartola ja Autran de Morais 2006).

Hyperkalemia voi olla seurausta kaliumkorjaushoidosta ilman kaliumin säännöllistä kontrollointia. Hyperkalemia aiheuttaa lihasheikkoutta sekä johtumishäiriöitä sydämessä (DiBartola ja Autran de Morais 2006). Hyperkalemia aiheuttaa alkuun ensimmäisen ja toisen asteen eteiskammiokatkoksia (AV-blokkeja) ja lopulta täydellisen katkoksen sähköisen viestin kulussa eteisestä kammioihin (Cohen ym. 1971). Lisäksi voi esiintyä takykardiaa. Hyperkalemia voi näkyä EKG-käyrässä tyypillisenä kaksihuippuisena käyränä, josta p-aallot puuttuvat kokonaan (Cohen ym. 1971).

4.3.3 Fosfaatti ja magnesium

Kuten kaliuminkin kohdalla, insuliiniterapian aloitus siirtää fosfaatteja solujen sisään ja näin ollen laskee seerumin fosfaattipitoisuutta (Hume ym. 2003). Myös efektiivisen osmolaalisuuden lasku DKA:n hoidon myötä siirtää fosfaatteja ECF:stä solujen sisälle, ja nämä tekijät yhdessä johtavat usein DKA-koirien hypofosfatemiaan hoidon myötä (Panciera 2006).

Kuitenkin kliinisiä oireita alkaa yleensä esiintyä vasta, kun fosfaattipitoisuus on veressä alle 1,5 mmol/l. Tätä ennen hypofosfatemiaa ei kannata alkaa hoitaa (Thomovsky 2017). Panciera (2006) suosittelee fosfaattikorvaushoitoa, mikäli koiran fosfaatti on alle 1,5 mmol/l ennen DKA-hoidon aloittamista, ja muussa tapauksessa vasta, mikäli se laskee alle 1,0 mmol/l. Macintiren tutkimuksessa (1993) yksikään koira ei saanut fosfaattikorvaushoitoa. Humaanipuolella fosfaattiterapiaan suhtaudutaan niin ikään varovaisesti, koska se saattaa johtaa hypokalsemiaan (Fisher ja Kitabchi 1983).

Hypofosfatemian kliinisiä oireita ovat hemolyysi, lihasheikkous, depressio, kohtaukset sekä verihiutaleiden ja valkosolujen heikentynyt toimintakyky. DiBartolan ja Willardin (2006) mukaan koiralla on raportoitu vain sturporia ja koomaa. Macintiren tutkimuksessa hypofosfatemia ei aiheuttanut koirille kliinisiä oireita, ja Hume ym. (2003) tutkimuksen perusteella matalat fosfaattitasot eivät korreloineet huonomman hoitotuloksen kanssa, mutta heidän tutkimuksessaan melkein puolia koirista hoidettiin fosfaattikorvaushoidolla. Fosfaattikorvaushoidon tarvetta tuleekin arvioida aina kriittisesti ja tapauskohtaisesti.

Mikäli tarvetta fosfaattikorvaushoidolle on, tulee hoitoa antaa 0,01–0,06 mmol/kg/h (DiBartola ja Willard 2006). Suomessa on käytössä injektiovalmiste Addex Kalium (Fresenius Kabi AB), joka tulee laimentaa 0,9 % NaCl:iin. 1 ml tätä infuusiokonsentraattia sisältää 2 mmol/l kaliumia ja 0,4 mmol/l fosfaattia ja fosfaattikorvaushoidon nestenopeuden mukanaan tuoma kalium tulee ottaa huomioon laskiessa maksiminopeutta perusnesteelle (DiBartola ja Willard 2006). Hyperfosfatemiaan liittyvien riskien vuoksi tulee suosia mahdollisimman alhaista fosfaattikorvaushoidon nestenopeutta, ja fosfaattikorvaushoidon aikana tulee seurata seerumin fosfaatti-, ionisoitu kalsium- ja kaliumpitoisuuksia 8–12 tunnin välein (DiBartola ja Willard 2006).

Liiallinen fosfaatin antaminen voi johtaa hypokalsemiaan, pehmytkudosten mineralisaatioon, hyperfosfatemiaan, lihastonuksen lisääntymiseen sekä munuaisten vajaatoimintaan (Gibby ym.

1978). Hyperfosfatemia, kliinisesti merkittävä hypokalsemia tai hyperkalemia ovat syitä lopettaa fosfaattikorvaushoidon antaminen. Samoin näin tulee toimia, kun koira alkaa itse syödä (DiBartola ja Willard2006).

Sekä Hume ym. (2003) aineiston että Finchman ym. retrospektiivisen koirantutkimuksen (2004) mukaan hypomagnesemia ei ole DKA-koirien kohdalla samalla tavalla läsnä verrattuna ihmisiin ja kissoihin. Finchmanin ym. aineistossa suurella osalla DKA-koirista oli päinvastoin relatiivinen hypermagnesemia. Tutkimuksessa ei myöskään seurattu ionisoidun magensiumin tasoja alkuarvion jälkeen, joten mahdolliset muutokset magnesiumtasoissa jäivät huomaamatta. Panciera (2006) ei suosittele magnesiumkorvaushoitoa ollenkaan DKA-koirille, ja samaan lopputulokseen tulee Hume ym. (2003).

Hume ym. (2003) toteavat, että heidän tutkimusaineistonsa perusteella muutokset niin kaliumissa kuin fosfaatissakin ovat DKA-koirilla yleisiä, mutta aiheuttavat harvoin ongelmia tiheän seurannan vuoksi. Elektrolyyttejä tulee seurata mielellään verikaasuista 6–8 tunnin välein ja fosfaattia 12 tunnin välein (Macintire 1993).

5 POHDINTA

DKA:n onnistunut hoito edellyttää mahdollisuutta riittävän tarkkaan koiran ja veriarvojen monitorointiin – elektrolyyttimuutokset ovat odotettavissa jo itse sairauden vuoksi mutta lisäksi hoito voi pahimmillaan pahentaa jo olemassa olevia muutoksia. Tästä syystä hoito edellyttää mahdollisuutta ympärivuorokautiseen seurantaan sekä koiran äärellä tapahtuvaan diagnostiikkaan niin elektrolyyttien, veren glukoosipitoisuuden, verikaasuanalyysin ja ketoaineidenkin osalta – ulkopuoliseen laboratorioon lähetettävien näytteiden tulokset valmistuvat DKA-koiran kannalta auttamatta liian myöhään.

Koska elektrolyyttikorvaushoitoon liittyvät komplikaatiot voivat olla vakavimmillaan henkeä uhkaavia, DKA-koiran hoitoa suositellaan toteutettavan sairaalaolosuhteissa. Ensihoito näille koirille tulee kuitenkin antaa ennen lähettämistä jatkohoitoon. Hypovolemian korjaus ennen sairaalaan lähettämistä voi pelastaa koiran hengen. Tähän sopii parhaiten Ringerin laktaatti, joka on eläimille rekisteröity tasapainotettu isotoninen kristalloidi. ”Oikea” nestevalinta on kiistelty, mutta hätätapauksessa mikä tahansa hyllystä löytyvä isotoninen kristalloidi käy. Kirjoittaja itse on tämän tutkielman myötä sitä mieltä, että Ringerin laktaatti, joka on ainoa markkinoilla oleva eläimille rekisteröity tasapainotettu isotoninen kristalloidi ja jonka tulisi olla ensimmäinen valinta eläinlääkinnässä, on paras nestevaihtoehto, mikäli pitää valita sen ja NaCl 0,9 % väliltä. Kuitenkaan missään tapauksessa NaCl 0,9 % käyttäminen ei ole väärin. Hätätilanteessa hypovoleemisen shokin hoitoon voi käyttää mitä tahansa isotonista kristalloidia.

Sairaalahoitoa voi suositella myös tiheän näyteenottotarpeen vuoksi. Glukoosia tulee monitoroida vähintään 1–2 tunnin välein, elektrolyyttejä (mielellään verikaasuista) 4–6 tunnin välein (Macintire 1993) ja fosfaattia 12 tai 24 tunnin välein riippuen siitä, onko korvaushoidolle tarvetta vai ei – korvaushoidossa oleva koira edellyttää tiheämpää monitorointia hoitoon liittyvien komplikaatioriskien vuoksi (DiBartola ja Willard 2006). Lisäksi koiralle laitetaan vähintään kahta, mahdollisesti kolmea eri i.v.-infuusiota. Näistä syistä sentraalinen kanyyli olisi koiran kannalta paras vaihtoehto, sillä sen avulla pystytään merkittävästi vähentämään jatkuvaa neulalla pistämistä, minkä lisäksi se myös mahdollistaa tarvittaessa vahvankin kaliumlisällisen nesteen annon kivuttomasti (Hess 2015). Ensihoitovaiheessa alkustabilointi voidaan tehdä perifeerisen kanyylin kautta, jotta koira saadaan mahdollisimman nopeasti hoitoon, mutta tämän jälkeen koira voi hyötyä keskuslaskimokatetrin asennuksesta.

Tutkimusta siitä, onko hyperkloreminen tila mahdollisesti havaittavissa todennäköisemmin aikaisessa vaiheessa DKA:ta – kun kuivuminen ja diureesi eivät vielä ole niin voimakkaita – verrattuna pidemmälle edenneeseen DKA:han, voisi olla mielekästä toteuttaa. Hyperkloremia on tyypillistä DM-koirilla (Durocher ym. 2008) – tämä voi niin ikään selittää Duarte ym. (2012) havaitsemaa hyperkloremiaa erityisesti ottaen huomioon, että heidän kriteerinsä ottaa koira mukaan tutkimukseen DKA-koirana olivat veren pH:n osalta aikaisempia tutkimuksia väljemmät ja näin ollen voidaan pohtia, tuliko tutkimukseen mukaan koiria, jotka olivat ennemmin ketoottisia kuin ketoasidoottisia. Kloridin lisäksi lisää tutkimusta tarvitaan siitä, onko DKA-koirilla merkittävää hypokalsemiaa.

Magnesiumin osalta määrittämiseen liittyy paljon epävarmuustekijöitä, ja kirjallisuuden mukaan koirilla hypomagnesemia DKA:n komplikaationa ei ole niinkään yleinen, joten magnesiumkorvaushoitoon kannattaa suhtautua varauksella eikä aloittaa sitä ollenkaan, mikäli ei pystytä selkeästi osoittamaan merkittävää vajetta ionisoidussa magnesiumissa. Koirilla joissain tutkimuksissa esiintyvän hypermagnesemian on ajateltu johtuvan ainakin asidoosista, kun vetyionit kilpailevat plasman proteiinien sitoutumispaikoista magnesiumin kanssa ja näin ollen nostavat vapaan, ionisoidun magnesiumin määrää sekä heikentyneestä munuaisfiltraatiosta, jonka seurauksena vähemmän magnesiumia saapuu Henlen linkoon (Panciera 2006). Nämä samat mekanismit ovat varmasti läsnä myös kissoilla ja ihmisillä, jotka tästä huolimatta ovat usein hypomagnesemisia. Syy sille, miksi koirat eivät kärsi hypomagnesemiasta, jää edelleen avoimeksi.

Hypofosfatemian osalta DKA-koirilla usein havaittavaa anemiaa pidetään yhtenä mahdollisena komplikaationa punasolujen hajoamisen vuoksi, mutta huomionarvoisa lienee myös tiheän näytteenoton aiheuttama jatkuva punasolujen menetys. Tiheän näytteenottotarpeen vuoksi onkin tärkeää ottaa näytteet mahdollisimman säästävaisesti, ja esimerkiksi tiheän vaiheen glukosiseurannassa voi osittain hyödyntää myös pikaglukosimittaria sen vaatiman hyvin vähäisen näytemäärän vuoksi.

Helsingin yliopistollisessa pieneläinsairaalassa DKA-koirat ovat aina tehohoidossa olevia koiria, ja käytännössä niillä on käytössä kolme eri perusnestettä: Ringerin laktaatti, insuliini-kalium-NaCl sekä tarvittaessa Addex fosfaatti-NaCl. Perusnesteeseen lisätään tarvittaessa glukosilisiä sekä kaliumia, ja kaliumia lisätään samassa suhteessa myös insuliini-infuusioon.

Yliopistollisessa pieneläinsairaalassa koiran kotiutuksen kriteerit ovat se, että koira syö itse, ja että voidaan siirtyä nahanalaisen insuliinin annosteluun. Elektrolyyttien epätasapaino pääsääntöisesti

korjaantuu hoidon myötä ja niiden pitoisuuksien osalta näille koirille ei ole tarkkoja kotiutus kiteereitä.

Loppusanoina DKA:n hoito on monimutkaista ja vaatii niin paneutumista hoitohenkilökunnalta kuin rahaa omistajalta, mutta riittäväällä nestehoidolla ensihoidon yksikössä ennen sairaalahoitoon lähettämistä ja sairaalassa sopivalla nestehoidolla, insuliinihoidolla, monitoroimalla koira riittävän tiheästi ja reagoimalla havaittuihin muutoksiin asianmukaisella elektrolyyttikorvaushoidolla sekä insuliini-infusion ja nesteytyksen glukoosin määrällä hoitotulokset ovat usein hyviä. Elektrolyyttien osalta erityisesti kaliumin laskuun insuliinihoidon aloituksen myötä tulee varautua, ja kaikkia aloitettuja elektrolyyttihoitoja tulee kontrolloida.

6 LÄHTEET

Arieff AI, Kleeman CR, Sterns R. Studies on mechanisms of cerebral edema in diabetic comas: Effects of hyperglycemia and rapid lowering of plasma glucose in normal rabbits. *Journal of the American Society of Nephrology* 2000;11:1776-1788.

Autran de Moraes H, Biondo AW. Disorders of Chloride: Hyperchloremia and Hypochloremia. Teoksessa: DiBartola SP. *Fluid, electrolyte, and acid-base disorders in small animal practice* / [edited by] Stephen P. DiBartola. 3. p. St. Louis, MO: Saunders Elsevier, 2006.

Balakrishnan A, Silverstein DC. Shoch Fluids and Fluid Challenge. Teoksessa: Hopper K, Silverstein DC. *Small animal critical care medicine* / by Deborah C. Silverstein, DVM, DACVECC, Kate Hopper, BVSc, PhD, DACVECC. 2. p. ed. St. Louis, Mo: Elsevier/Saunders, 2015.

Bateman S. Disorders of Magnesium: Magnesium Deficit and Excess. Teoksessa: DiBartola SP. *Fluid, electrolyte, and acid-base disorders in small animal practice* / [edited by] Stephen P. DiBartola. 3. p. St. Louis, MO: Saunders Elsevier, 2006.

Burkitt Creedon JM: Sodium Disorders. Teoksessa: Hopper K, Silverstein DC. *Small animal critical care medicine* / by Deborah C. Silverstein, DVM, DACVECC, Kate Hopper, BVSc, PhD, DACVECC. 2. p. ed. St. Louis, Mo: Elsevier/Saunders, 2015.

Byers CG. Crystalloid and Colloid Fluid Therapy. Teoksessa: Côté E, Ettinger SJ, Feldman EC. *Ettinger's textbook of veterinary internal medicine. Volume 1* / Etienne Côté, Stephen J. Ettinger, Edward C. Feldman, editors. 8.p. ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2017.

Chiasson JL, Aris-Jilwan N, Bélanger R, et al. Diagnosis and treatment of diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *Cmaj* 2003;168:859-866.

Cohen HC, Gozo EG, Pick A. The nature and type of arrhythmias in acute experimental hyperkalemia in the intact dog. *American Heart Journal* 1971;82:777-785.

DeFronzo RA, Cooke CR, Andres R, et al. The effect of insulin on renal handling of sodium, potassium, calcium, and phosphate in man. *The Journal of Clinical Investigation* 1975;55:845-855.

DeFronzo RA, Goldberg M, Agus ZS. The effects of glucose and insulin on renal electrolyte transport. *The Journal of Clinical Investigation* 1976;58:83-90.

DiBartola SP. *Applied Renal Physiology*. Teoksessa: DiBartola SP. Fluid, electrolyte, and acid-base disorders in small animal practice / [edited by] Stephen P. DiBartola. 3. p. St. Louis, MO: Saunders Elsevier, 2006a.

DiBartola SP. Disorders of Sodium and Water: Hyponatremia and Hyponatremia. Teoksessa: DiBartola SP. Fluid, electrolyte, and acid-base disorders in small animal practice / [edited by] Stephen P. DiBartola. 3. p. St. Louis, MO: Saunders Elsevier, 2006b.

DiBartola SP. Metabolic Acid-Base Disorders. Teoksessa: DiBartola SP. Fluid, electrolyte, and acid-base disorders in small animal practice / [edited by] Stephen P. DiBartola. 3. p. St. Louis, MO: Saunders Elsevier, 2006c.

DiBartola SP. Introduction to Acid-Base Disorders. Teoksessa: DiBartola SP. Fluid, electrolyte, and acid-base disorders in small animal practice / [edited by] Stephen P. DiBartola. 3. p. St. Louis, MO: Saunders Elsevier, 2006d.

DiBartola SP, Autran de Morais H. Disorders of Potassium: Hyperkalemia and Hypokalemia. Teoksessa: DiBartola SP. Fluid, electrolyte, and acid-base disorders in small animal practice / [edited by] Stephen P. DiBartola. 3. p. St. Louis, MO: Saunders Elsevier, 2006.

DiBartola SP, Willard MD. Disorders of Phosphorus: Hypophosphatemia and Hyperphosphatemia. Teoksessa: DiBartola SP. Fluid, electrolyte, and acid-base disorders in small animal practice / [edited by] Stephen P. DiBartola. 3. p. St. Louis, MO: Saunders Elsevier, 2006.

Donnelly E, Lewis D. Triage of the veterinary patient. *In Practice*. 2016;38(S4):6-11.

Duarte R, Simoes DMN, Franchini ML, et al. Accuracy of Serum β -Hydroxybutyrate Measurements for the Diagnosis of Diabetic Ketoacidosis in 116 Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2002;16:411-417.

- Duarte R, Simões DMN, Kanayama KK, et al. Acid-base abnormalities in dogs with diabetic ketoacidosis: a prospective study of 60 cases. *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science* 2012;49:325-332.
- Durocher LL, Hinchcliff KW, DiBartola SP, et al. Acid-base and hormonal abnormalities in dogs with naturally occurring diabetes mellitus. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 2008;232:1310-1320.
- Férraille E, Rousselot M, Rajerison R, et al. Effect of insulin on Na⁺,K⁽⁺⁾-ATPase in rat collecting duct. *The Journal of Physiology* 1995;488:171-180.
- Fincham SC, Drobatz KJ, Gillespie TN, et al. Evaluation of Plasma-Ionized Magnesium Concentration in 122 Dogs with Diabetes Mellitus: A Retrospective Study. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2004;18:612-617.
- Fisher JN, Kitabchi AE. A Randomized Study of Phosphate Therapy in the Treatment of Diabetic Ketoacidosis*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1983;57:177-180.
- Fracassi F. Canine Diabetes Mellitus. Teoksessa: Côté E, Ettinger SJ, Feldman EC. *Ettinger's textbook of veterinary internal medicine. Volume 1 / Etienne Côté, Stephen J. Ettinger, Edward C. Feldman, editors. 8.p. ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2017.*
- Fulop M, Murthy V, Michilli A, et al. Serum β -Hydroxybutyrate Measurement in Patients With Uncontrolled Diabetes Mellitus. *Archives of Internal Medicine* 1999;159:381-384.
- Gesek FA, Schoolwerth AC. Insulin increases Na⁽⁺⁾-H⁺ exchange activity in proximal tubules from normotensive and hypertensive rats. *American Journal of Physiology-Renal Physiology* 1991;260:F695-F703.
- Gibby OM, Veale KE, Hayes TM, et al. Oxygen availability from the blood and the effect of phosphate replacement on erythrocyte 2,3-diphosphoglycerate and haemoglobin-oxygen affinity in diabetic ketoacidosis. *Diabetologia* 1978;15:381-385.

Glaser NS, Marcin JP, Wootton-Gorges SL, et al. Correlation of Clinical and Biochemical Findings with Diabetic Ketoacidosis–Related Cerebral Edema in Children Using Magnetic Resonance Diffusion-Weighted Imaging. *The Journal of Pediatrics* 2008;153:541-546.e541.

Hale P, Rezvani I, Braunstein A, et al. Factors predicting cerebral edema in young children with diabetic ketoacidosis and new onset type I diabetes. *Acta Paediatrica* 1997;86:626-631.

Harris GD, Flordalisi I, Harris WL, et al. Minimizing the risk of brain herniation during treatment of diabetic ketoacidemia: A retrospective and prospective study. *The Journal of Pediatrics* 1990;117:22-31.

Hess RS. Diabetic Ketoacidosis. Hopper K, Silverstein DC. *Small animal critical care medicine* / by Deborah C. Silverstein, DVM, DACVECC, Kate Hopper, BVSc, PhD, DACVECC. 2. p. ed. St. Louis, Mo: Elsevier/Saunders, 2015.

Hume DZ, Drobatz KJ, Hess RS. Outcome of Dogs with Diabetic Ketoacidosis: 127 Dogs (1993–2003). *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2006;20:547-555.

Kirchner KA. Insulin increases loop segment chloride reabsorption in the euglycemic rat. *American Journal of Physiology-Renal Physiology* 1988;255:F1206-F1213.

Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, et al. Hyperglycemic Crises in Adult Patients With Diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1335-1343.

Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, et al. Hyperglycemic Crises in Diabetes. *Diabetes care* / 2004;27:s94-s102.

Koves IH, Neutze J, Donath S, et al. The Accuracy of Clinical Assessment of Dehydration During Diabetic Ketoacidosis in Childhood. *Diabetes Care* 2004;27:2485-2487.

Kurtz A, Della Bruna R, Pfeilschifter J, et al. Atrial natriuretic peptide inhibits renin release from juxtaglomerular cells by a cGMP-mediated process. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1986;83:4769-4773.

Macintire DK. Treatment of diabetic ketoacidosis in dogs by continuous low-dose intravenous infusion of insulin. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1993;202:1266-1272.

Malerba E, Alessandrini F, Grossi G, Giunti M, Fracassi F. Efficacy and Safety of Intramuscular Insulin Lispro vs. Continuous Intravenous Regular Insulin for the Treatment of Dogs With Diabetic Ketoacidosis. *Front Vet Sci.* 2020;7:559008.

Mattin M, O'Neill D, Church D, et al. An epidemiological study of diabetes mellitus in dogs attending first opinion practice in the UK. *Veterinary Record* 2014;174:349-349.

Niessen SJM, Bjornvad C, Church DB, et al. Agreeing Language in Veterinary Endocrinology (ALIVE): Diabetes mellitus - a modified Delphi-method-based system to create consensus disease definitions. *The Veterinary Journal* 2022;289:105910.

Nyenwe EA, Kitabchi AE. Evidence-based management of hyperglycemic emergencies in diabetes mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2011;94:340-351.

Nyenwe EA, Kitabchi AE. The evolution of diabetic ketoacidosis: An update of its etiology, pathogenesis and management. *Metabolism* 2016;65:507-521.

O'Brien MA. Diabetic Emergencies in Small Animals. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 2010;40:317-333.

O'Brien MA. Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Hyperosmolar Syndrome. Teoksessa: Côte E, Ettinger SJ, Feldman EC. *Ettinger's textbook of veterinary internal medicine. Volume 1 / Etienne Côte, Stephen J. Ettinger, Edward C. Feldman, editors. 8.p. ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2017.*

Pancieria DL. Fluid Therapy in Endocrine and Metabolic Disorders. Teoksessa: DiBartola SP. *Fluid, electrolyte, and acid-base disorders in small animal practice / [edited by] Stephen P. DiBartola. 3. p. St. Louis, MO: Saunders Elsevier, 2006.*

Peterson L, Caldwell J, Hoffman J. Insulin Adsorbance to Polyvinylchloride Surfaces with Implications for Constant-infusion Therapy. *Diabetes* 1976;25:72-74.

Rudloff E. Assessment of Hydration. Teoksessa: Hopper K, Silverstein DC. Small animal critical care medicine / by Deborah C. Silverstein, DVM, DACVECC, Kate Hopper, BVSc, PhD, DACVECC. 2. p. ed. St. Louis, Mo: Elsevier/Saunders, 2015.

Schermerhorn T, Barr SC. Relationships between glucose, sodium and effective osmolality in diabetic dogs and cats. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 2006;16:19-24.

Sears KW, Drobatz KJ, Hess RS. Use of lispro insulin for treatment of diabetic ketoacidosis in dogs. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 2012;22:211-218.

Silverstein DC, Santoro-Ber K. Daily Intravenous Fluid Therapy. Teoksessa: Hopper K, Silverstein DC. Small animal critical care medicine / by Deborah C. Silverstein, DVM, DACVECC, Kate Hopper, BVSc, PhD, DACVECC. 2. p. ed. St. Louis, Mo: Elsevier/Saunders, 2015.

Sjaastad ØV, Sand O, Hove K. Physiology of domestic animals / Øystein V. Sjaastad, Olav Sand, Knut Hove. Third edition. ed. Oslo: Scandinavian Veterinary Press, 2016.

Summa V, Mordasini D, Roger F, et al. Short Term Effect of Aldosterone on Na,K-ATPase Cell Surface Expression in Kidney Collecting Duct Cells *. *Journal of Biological Chemistry* 2001;276:47087-47093.

Thomovsky E. Fluid and Electrolyte Therapy in Diabetic Ketoacidosis. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 2017;47:491-503.

Tso EL, Barish RA. Magnesium: Clinical considerations. *The Journal of Emergency Medicine* 1992;10:735-745.

Waldhäusl W, Kleinberger G, Korn A, et al. Severe Hyperglycemia: Effects of Rehydration on Endocrine Derangements and Blood Glucose Concentration. *Diabetes* 1979;28:577-584.

Walsh ES, Drobatz KJ, Hess RS. Use of intravenous insulin aspart for treatment of naturally occurring diabetic ketoacidosis in dogs. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 2016;26:101-107.

Wang Y-B, Leroy V, Maunsbach AB, et al. Sodium Transport Is Modulated by p38 Kinase–
Dependent Cross-Talk between ENaC and Na,K-ATPase in Collecting Duct Principal Cells. *Journal
of the American Society of Nephrology* 2014;25:250-259.

Wellman ML, DiBartola SP, Kohn CW. *Applied Physiology of Body Fluids in Dogs and Cats.*
Teoksessa: DiBartola SP. Fluid, electrolyte, and acid-base disorders in small animal practice /
[edited by] Stephen P. DiBartola. 3. p. St. Louis, MO: Saunders Elsevier, 2006.