

# Патофизиологические механизмы отека головного мозга при диабетическом кетоацидозе в детской практике

**Быков Ю. В.**<sup>1,2</sup>

*к.м.н., ассистент, кафедра анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи<sup>1</sup>, врач-анестезиолог-реаниматолог<sup>2</sup>*

**Батурин В. А.**<sup>1</sup>

*д.м.н., профессор, заведующий, кафедра клинической фармакологии с курсом ДПО*

*1 – ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет», г. Ставрополь, Российская Федерация*

*2 – Детская городская клиническая больница им. Г. К. Филиппского, г. Ставрополь, Российская Федерация*

**Автор для корреспонденции:** Быков Юрий Витальевич; **e-mail:** yubykov@gmail.com

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Диабетический кетоацидоз – частое осложнение сахарного диабета 1 типа у детей и подростков. Одной из ведущих причин смертности при данной патологии является отек головного мозга. Это осложнение чаще имеет бессимптомное течение, что затрудняет его диагностику. К основным факторам риска, которые могут вызвать отек головного мозга у детей, относят: истинные факторы (низкое парциальное давление углекислого газа, высокие показатели азота мочевины крови, сопутствующая психическая патология и др.) и ятрогенные факторы (большой объем инфузионной терапии, резкое снижение глюкозы крови, введение бикарбоната и др.). Патофизиология данного осложнения до конца не изучена. Среди основных патофизиологических звеньев отека головного мозга у детей на фоне ДКА выделяют нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера, отек астроцитов и нарушение функции клеточных мембран. Немаловажную роль также играет гиперкапния и нарушение осмотического давления. С учетом особенностей у детей и подростков выделяют вазогенный и цитотоксический отек головного мозга при ДКА. Лучшее понимание механизмов развития этого осложнения приведет к повышению качества оказываемой помощи в детской практике.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, диабетический кетоацидоз, отек головного мозга, дети и подростки

**doi:** 10.29234/2308-9113-2021-9-1-116-127

**Для цитирования:** Быков Ю. В., Батурин В. А. Патофизиологические механизмы отека головного мозга при диабетическом кетоацидозе в детской практике. *Медицина* 2021; 9(1): 116-127.

## Актуальность проблемы

Диабетический кетоацидоз (ДКА) является наиболее частым осложнением и ведущей причиной летальности, у детей и подростков с сахарным диабетом (СД) 1 типа [9]. ДКА диагностируется почти у каждого второго ребенка с данной эндокринной патологией [13]. Отек головного мозга (ОГМ) – это редкое, но потенциально смертельное осложнение ДКА у детей с СД 1 типа [11,24]. Классическое определение ОГМ было дано еще в 1967 г. как

«патологическое накопление жидкости в области паренхимы головного мозга, которое приводит к повреждению этой жидкостью ткани мозга» [1]. ОГМ, по разным оценкам, возникает примерно от 0,5% до 1% среди всех эпизодов ДКА на фоне СД 1 типа в детском возрасте [10,13,27]. ОГМ у детей и подростков с данной патологией имеет достаточно тяжелую клиническую симптоматику с высоким летальным исходом [30]. Сообщается, что уровень смертности при ОГМ у детей и подростков составляет 20-50%, а у 15-35% выживших детей остаются стойкие пожизненные неврологические нарушения [37]. Однако ОГМ, протекающий бессимптомно или связанный только с незначительными клиническими проявлениями (так называемый «субклинический» ОГМ), на практике встречается гораздо чаще [18,26], особенно во время лечения ДКА, как результат неадекватной интенсивной терапии [15,18, 30]. Зачастую «субклинический» ОГМ может быть подтвержден только данными МРТ или КТ у детей с ДКА [13]. С учетом распространенности ОГМ у детей с СД 1 типа, целью данного обзора было осветить вопросы патофизиологических механизмов, которые на данный момент изучены достаточно поверхностно.

## Риски развития ОГМ у детей с ДКА

Известно, что частота ОГМ у детей с ДКА выше в группах риска, таких как: дети <5 лет (особенно с впервые выявленными формами СД), пациенты с высокой концентрацией азота мочевины в крови и низким парциальным давлением углекислого газа ( $p\text{CO}_2$ ) на момент поступления в стационар [13,27,47]. Кроме того, более высокий риск ОГМ в детской практике при ДКА может быть связан с терапевтическими ошибками, например, в/в введение бикарбоната (что сегодня является абсолютным противопоказанием), избыточным в/в введением жидкости, особенно гипотонических растворов (более 4 л/м<sup>2</sup>/сут) или в/в введением инсулина в первый час инфузионной терапии [10,13,18,22,28,31,33]. По другим источникам [42], ОГМ при ДКА чаще всего возникает у детей в течение первых 12 часов после начала интенсивной терапии и редко возникает до начала лечения или в конце лечения. К другим факторам риска ОГМ у детей на фоне ДКА относят: исходный  $p\text{H}<7,1$ , сопутствующую психическую патологию, быструю регидратацию (>50 см<sup>2</sup> первые 4 ч), резкое снижение гликемии (более 3 ммоль/час) при в/в введении инсулина [7,35]. Однако доказательства того, что ОГМ при ДКА у детей является в первую очередь ятрогенным состоянием, не являются убедительными [13,20,27]. Например, описаны случаи возникновения ОГМ при ДКА без какого-либо лечения [1].

## Общие предпосылки для развития ОГМ на фоне ДКА у детей

Доказано, что во время ДКА возникают множественные биохимические и патофизиологические нарушения, включая гипергликемию, кетоз, ацидоз, снижение объема кровотока, гипокапнию и снижение уровня электролитов (в первую очередь калия) [2,14]. Повышенные уровни гормонов (глюкагон, катехоламины, кортизол и гормон роста), стимулируя выработку глюкозы в печени посредством гликогенолиза и глюконеогенеза, приводят к гипергликемии, и последующему осмотическому диурезу [41]. Высокий уровень катехоламинов в сочетании с низким уровнем инсулина снижает периферическое поглощение глюкозы тканями [2,41]. Развивается гипокалиемия [2,41]. Снижение объема циркулирующей крови уменьшает скорость клубочковой фильтрации, тем самым замедляя клиренс глюкозы и еще больше повышая уровень гликемии в крови [41].

## Механизм ОГМ при ДКА

Патофизиология ОГМ в ходе ДКА у детей и подростков еще не конца понятна и плохо изучена [7,13,14,25,43,45,46]. На сегодняшний день существуют три важных патофизиологических звена в развитии ОГМ на фоне ДКА [3,12,15,28,29,38,43,48]:

- 1) нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ);
- 2) отек астроцитов (клеток головного мозга);
- 3) нарушение функции клеточных мембран.

Нарушение ГЭБ представляется наиболее вероятной причиной ОГМ у детей с СД, что позволяет предположить, что ОГМ является результатом начальной внеклеточной гипоперфузии головного мозга еще до начала лечения ДКА и последующей гиперперфузии во время лечения [42]. Эта гипотеза подтверждается тем фактом, что степень обезвоживания и гипервентиляции оказывает большее влияние на ОГМ, чем исходная осмоляльность (то есть осмоль на килограмм растворителя) или изменения осмоляльности сыворотки [47]. Жидкость, окружающая клетки, гораздо более важна в формировании ОГМ, чем осмотический отек самих клеток при ДКА [47].

*Гипокапния/гипоксия.* Показано, что головной мозг ребенка требует гораздо больше энергии и кислорода, чем головной мозг взрослого человека [5], следовательно, он более склонен к гипоксии [38]. У детей с ДКА часто наблюдается гипокапния как респираторная компенсация метаболического ацидоза [14]. Гипокапния может быть достаточно выражена, с падением уровня  $pCO_2$  всего до 5-10 мм. рт.ст. [16]. Исследования,

проведенные на животных, а также у детей с другими заболеваниями, показали, что гипокания может существенно снизить мозговой кровоток, что может вызвать ишемию головного мозга [8,19,40,49]. Не являются исключением дети с СД 1 типа, у которых на фоне гипергликемии и кетоза также снижается церебральный кровоток с параллельной вазоконстрикцией, что вызывает отек клеток головного мозга и последующее церебральное повреждение [13,17,31]. Нормализация показателей  $\text{CO}_2$  после периода гипокании сопровождается уже повышением церебрального кровотока и расширением сосудов [8,34]. Гипоксия еще более усугубляется тем, что головной мозг пациентов с ДКА потребляет кислород из крови менее эффективно, чем у здоровых детей, и связь между ОГМ и низким  $\text{pCO}_2$  может являться причиной выраженной церебральной вазоконстрикции [13,31]. Именно гипокания, а не гипоксия, также считается причиной когнитивных нарушений и повреждений головного мозга на фоне СД 1 типа [23]. Показано, что рецепторы возбуждающих аминокислот, например, NMDA, принимают участие в возникновении ОГМ при ишемии (происходит токсическая активация рецепторов NMDA) [21].

*Нарушение осмотического давления.* Продемонстрирована взаимосвязь между резкими изменениями осмотического давления и ОГМ [7]. Избыточная секреция вазопрессина и наличие в головном мозге осмотически активных веществ, которые вырабатываются в ответ на повышение осмотического давления крови, являются одними из факторов, связанных с развитием ОГМ в детском возрасте на фоне ДКА [7]. ОГМ развивается, когда жидкость перемещается из внеклеточного во внутриклеточное пространство быстрее, чем клетки головного мозга могут адаптироваться к увеличенному внутриклеточному объему [25,45]. Это может произойти, например, при быстрой коррекции гипергликемии, приводящей к острому снижению осмоляльности сыворотки и повышению уровня натрия [25 45]. Другой механизм, лежащий в основе изменения осмотического давления, включает идиогенные осмолы, которые представляют собой осмотически активные вещества, вырабатываемые в клетках головного мозга в периоды внеклеточной гиперосмоляльности для противодействия осмолярному дисбалансу [25,45].

## Виды ОГМ на фоне ДКА

Выделяют два основных вида ОГМ у детей с СД 1 типа в период ДКА: вазогенный и цитотоксический.

*Вазогенный (или интерстициальный отек).* Это патологическое накопление белковых молекул и/или воды в экстрацеллюлярных областях вследствие нарушения ГЭБ [1]. В основе вазогенного отека на фоне ДКА, лежат два пусковых механизма:

1. Ацидоз и эксикоз на фоне ДКА уменьшают перфузию ЦНС и вызывают гипоксию, которая, в свою очередь, повреждает ГЭБ, с последующим высвобождением

медиаторов воспаления и усилением мозгового кровотока [6,15,19,38,46,49]. На фоне повреждения ГЭБ осмоляльность плазмы падает и происходит перемещение жидкости в головной мозг из-за разницы в значениях осмоляльности между головным мозгом ребенка и периферией (то есть жидкость смещается вдоль градиента осмотического давления) [15,38].

2. Чрезмерно быстрое введение физиологического раствора во время начального этапа интенсивной терапии увеличивает гидростатическое давление в капиллярах и вытесняет воду в интерстициальное пространство [38].

*Цитотоксический отек.* Происходит за счет избыточного поступления воды в клетки головного мозга из внеклеточного пространства [1]. В основе цитотоксического отека на фоне ДКА также лежат два пусковых механизма:

1. В клетках головного мозга присутствуют осмотически активные жидкости (или осмоилиты, ранее назывались идиогенные осмолы), предотвращающие дегидратацию этих клеток при острой гипергликемии [13,15,36,44], которые сейчас известны как таурин и миоинозитол [32]. При резком снижении содержания глюкозы в крови эти вещества остаются в клетках головного мозга, что и создает градиент осмотического давления [1]. Осмоляльность плазмы резко снижается, и происходит вытеснение воды из области низкой осмоляльности (плазма) в высокоосмоляльную область (клетки головного мозга) [38].

2. Активация  $\text{Na}^+$  и  $\text{H}^+$  обмена после введения в/в инсулина на этапе оказания неотложной помощи. Этот процесс способствует проникновению  $\text{Na}^+$  в клетку и выход  $\text{H}^+$  из клетки [21,38,39,]. Показано, что ионы  $\text{H}^+$  изначально прочно связаны с клеточными белками и не вносят существенный вклад в осмоляльность [16]. Напротив, ионы  $\text{Na}^+$ , которые перемещаются в клетку, существенно увеличивают осмоляльность [16]. Коррекция гипергликемии обычно сопровождается одновременным повышением уровня  $\text{Na}^+$  в сыворотке [45]. Было высказано предположение, что ОГМ более вероятен, когда уровень  $\text{Na}^+$  в сыворотке повышается более медленными темпами по сравнению со снижением уровня глюкозы, что может происходить, например, при быстрой инфузии гипотонических растворов [13,45].

## Заключение

ОГМ – одно из частых осложнений ДКА на фоне СД 1 типа и является специфическим осложнением именно для детского возраста. Большинство проявлений ОГМ у детей и подростков имеет бессимптомное течение. Диагностика этого осложнения возможна только при помощи нейровизуализационных методов (МРТ или КТ). Точные

патофизиологические механизмы развития ОГМ на фоне СД в детской практике остаются до конца невыясненными. К факторам риска этого осложнения можно отнести младший возраст детей, низкие показатели  $pCO_2$ , исходный  $pH < 7,1$ , избыточное в/в введение жидкости, резкое снижение показателей гипергликемии и др. В основе ОГМ у детей и подростков лежат процессы гиперкапнии/гипоксии и изменение осмотического давления, на фоне которых и происходит избыточное поступление воды в клетки головного мозга, на фоне патологических изменений при ДКА. ОГМ на фоне СД 1 тип имеет две патофизиологические разновидности: вазогенный и цитотоксический. Не исключено, что к ОГМ в детской практике могут привести терапевтические ошибки на этапе оказания неотложной помощи. В связи с этим необходимо в первую очередь обратить внимание на опасность бессимптомных вариантов ОГМ. При этом тактика проведения терапии ОГМ должна отличаться крайней внимательностью.

## Литература

1. Петрайкина Е.Е., Колтунов И.Е. Отек головного мозга при развитии неотложных и критических состояний у детей и подростков, страдающих сахарным диабетом. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2014; 1(93): 95-109.
2. Bartoli E., Bergamasco L., Sainaghi P.P., Guidetti F., Castello L. An improved method to compute the solute and water derangements of hyperglycemia. *Eur. J. Appl. Physiol* 2007; 102(1): 97-105. doi:10.1007/s00421-007-0561-1
3. Bohn D., Daneman D. Diabetic ketoacidosis and cerebral edema. *Curr. Opin. Pediatr* 2002; 14(3): 287-291. doi: 10.1097/00008480-200206000-00001
4. Brown T.B. Cerebral oedema in childhood diabetic ketoacidosis: is treatment a factor? *Emergency medicine journal: EMJ* 2004; 21(2): 141-4. doi: 10.1136/emj.2002.001578
5. Chugani H.T., Phelps M.E., Mazziotta J.C. Positron emission tomography study of human brain functional development. *Ann Neurol* 1987; 22(4): 487-97. doi: 10.1002/ana.410220408
6. Close T.E., Cepinskas G., Omatsu T., Rose K.L., Summers K., Patterson E.K. et al. Diabetic ketoacidosis elicits systemic inflammation associated with cerebrovascular endothelial cell dysfunction. *Microcirculation* 2013; 20(6): 534-43. doi: 10.1111/micc.12053.
7. Collett-Solberg P.F. Diabetic ketoacidosis in children: review of pathophysiology and treatment with the use of the "two bags system". *J Pediatr (Rio J)* 2001; 77(1): 9-16. doi: 10.2223/jped.103
8. Curley G., Kavanagh B., Laffey J. Hypocapnia and the injured brain: More harm than benefit. *Crit Care Med* 2010; 38: 1348-1359. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181d8cf2b
9. Dunger D.B., Sperling M.A., Acerini C.L., Bohn D.J., Daneman D., Danne T.P. et al. European Society for Paediatric Endocrinology/Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Pediatrics* 2004; 113(2): e133-40. doi:10.1542/peds.113.2.e133
10. Edge J.A., Hawkins M.M., Winter D.L., Dunger D.B. The risk and outcome of cerebral oedema developing during diabetic ketoacidosis. *Arch. Dis. Child* 2001; 85(1): 16-22. doi: 10.1136/ad.85.1.16
11. Glackin S., Metzger D., Hanas R., Chanoine J.P. Is Age a Risk Factor for Cerebral Edema in Children With Diabetic Ketoacidosis? A Literature Review. *Can J Diabetes* 2020; 44(1): 111-118. doi:10.1016/j.jcjd.2019.04.013



12. Glaser N. Cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. *Curr. Diab. Rep* 2001; 1(1): 41-46. doi: 10.1007/s11892-001-0009-7
13. Glaser N., Barnett P., McCaslin I., Nelson D., Trainor J., Louie J. et al. Risk Factors for Cerebral Edema in Children with Diabetic Ketoacidosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 264-269. doi:10.1056/NEJM200101253440404
14. Glaser N., Bundros A., Anderson S., Tancredi D., Lo W., Orgain M. et al., Brain cell swelling during hypocapnia increases with hyperglycemia or ketosis. *Pediatr Diabetes* 2014; 15(7): 484-93. doi:10.1111/pedi.12114
15. Glaser N., Gorges S., Marcin J., Buonocore M., DiCarlo J., Neely E. et al. Mechanism of Cerebral Edema in Children with Diabetic Ketoacidosis. *J Pediatr* 2004; 145: 164–171. doi:10.1016/j.jpeds.2004.03.045
16. Glaser N., Marcin J., Wooton-Gorges S., Buonocore M., Rewers A., Strain J. et al. Correlation of Clinical and Biochemical Findings with DKA-related Cerebral Edema in Children using Magnetic Resonance Diffusion Weighted Imaging. *J Pediatr* 2008; 153: 541-546. doi: 10.1016/j.jpeds.2008.04.048
17. Glaser N., Ngo C., Anderson S., Yuen N., Trifu A., O'Donnell M. Effects of hyperglycemia and effects of ketosis on cerebral perfusion, cerebral water distribution and cerebral metabolism. *Diabetes* 2012; 61: 1831-1837. doi: 10.2337/db11-1286
18. Glaser N., Wooton-Gorges S., Buonocore M., Marcin J., Rewers A., Strain J. et al. Frequency of Sub-Clinical Cerebral Edema in Children with Diabetic Ketoacidosis. *Pediatr Diab* 2006; 7: 75-80. doi:10.1111/j.1399-543X.2006.00156.x
19. Glaser N., Yuen N., Anderson S., Tancredi D., O'Donnell M. Cerebral Metabolic Alterations in Rats with Diabetic Ketoacidosis: Effects of Treatment with Insulin and Intravenous Fluids and Effects of Bumetanide. *Diabetes* 2010; 59: 702-709. doi: 10.2337/db09-0635
20. Hale P.M., Rezvani I., Braunstein A.W., Lipman T.H., Martinez N., Garibaldi L. Factors predicting cerebral edema in young children with diabetic ketoacidosis and new onset type I diabetes. *Acta Paediatr* 1997; 86(6): 626-31. doi: 10.1111/j.1651-2227.1997.tb08946.x
21. Hammond P., Wallis S. Cerebral oedema in diabetic ketoacidosis. *BMJ* 1992; 305(6847): 203-4. doi:10.1136/bmj.305.6847.203
22. Harris G.D., Fiordalisi I. Physiologic management of diabetic ketoacidemia. A 5-year prospective pediatric experience in 231 episodes. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994; 148(10): 1046-52. doi:10.1001/archpedi.1994.02170100044009
23. Hornbein T., Townes B., Schoene R., Sutton J., Houston C. The cost to the central nervous system of climbing to extremely high altitude. *N Engl J Med* 1989; 321: 1714-1719. doi:10.1056/NEJM198912213212505
24. Jeziorny K., Waszczykowska A., Barańska D., Szadkowska A., Młynarski W., Zmysłowska A. Can we effectively predict the occurrence of cerebral edema in children with ketoacidosis in the course of type 1 diabetes? – case report and literature review. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2020; 33(2): 319-322. doi:10.1515/jpem-2019-0440
25. Kabashneh S., Al-Sagri Z., Alkassis S., Shanah L., Ali H. Diabetic Ketoacidosis Complicated by a Brain Death. *Cureus* 2020; 12(6): e8903. doi: 10.7759/cureus.8903
26. Krane E.J., Rockoff M.A., Wallman J.K., Wolfsdorf J.I. Subclinical brain swelling in children during treatment of diabetic ketoacidosis. *N. Engl. J. Med* 1985; 312(18): 1147-1151. doi:10.1056/NEJM198505023121803
27. Lawrence S.E., Cummings E.A., Gaboury I., Daneman D. Population-based study of incidence and risk factors for cerebral edema in pediatric diabetic ketoacidosis. *J Pediatr* 2005; 146: 688-692. doi:10.1016/j.jpeds.2004.12.041
28. Levin D.L. Cerebral edema in diabetic ketoacidosis. *Pediatr Crit Care Med* 2008; 9(3): 320-9. doi:10.1097/PCC.0b013e31816c7082

29. Levitsky L.L. Symptomatic cerebral edema in diabetic ketoacidosis: the mechanism is clarified but still far from clear. *J. Pediatr* 2004; 145(2): 149-150. doi: 10.1016/j.jpeds.2004.05.030
30. Long B., Koyfman A. Emergency Medicine Myths: Cerebral Edema in Pediatric Diabetic Ketoacidosis and Intravenous Fluids. *J Emerg Med.* 2017; 53(2): 212-221. doi: 10.1016/j.jemermed.2017.03.014
31. Mahoney C., Vlcek B., Del Aguila M. Risk factors for developing brain herniation during diabetic ketoacidosis. *Pediatr Neurol* 1999; 21: 721-727. doi: 10.1016/s0887-8994(99)00079-x
32. McManus M.L., Churchwell K.B., Strange K. Regulation of cell volume in health and disease. *N Engl J Med* 1995; 333: 1260-1266.
33. Muir A.B., Quisling R.G., Yang M.C.K., Rosenbloom A.L. Cerebral edema in childhood diabetic ketoacidosis: natural history, radiographic findings, and early identification. *Diabetes Care* 2004; 27: 1541-1546. doi: 10.2337/diacare.27.7.1541
34. Muizelaar J., Marmarou A., Ward J., Kontos H., Choi S., Becker D. et al. Adverse effects of prolonged hyperventilation in patients with severe head injury: a randomized clinical trial. *J Neurosurg* 1991; 75: 731-739. doi: 10.3171/jns.1991.75.5.0731
35. Raghupathy P. Diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Indian J Endocrinol Metab* 2015; 19 (Suppl 1): S55-7. doi: 10.4103/2230-8210.155403
36. Righini A., Ramenghi L., Zirpoli S., Mosca F., Triulzi F. Brain apparent diffusion coefficient decrease during correction of severe hypernatremic dehydration. *Am J Neuroradiol* 2005; 26: 1690-1694. PMID: 16091515
37. Rosenbloom A.L. Intracerebral crises during treatment of diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care* 1990; 13(1): 22-33. doi: 10.2337/diacare.13.1.22
38. Shastry R.M., Bhatia V. Cerebral edema in diabetic ketoacidosis. *Indian Pediatr* 2006; 43(8): 701-8. PMID: 16951433
39. Soleimani M., Sing G. Physiologic and molecular aspects of the Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchangers in health and disease processes. *J Invest Med* 1995; 43: 419-430.
40. Stocchetti N., Maas A., Chiericato A., van der Plas A. Hyperventilation in head injury: a review. *Chest* 2005; 127: 1812-1827. doi: 10.1378/chest.127.5.1812
41. Stoner G.D. Hyperosmolar Hyperglycemic State. *Am Fam Physician* 2017; 96(11): 729-736. PMID: 29431405
42. Szmygel L., Kosiak W., Zorena K., Myśliwiec M. Optic Nerve and Cerebral Edema in the Course of Diabetic Ketoacidosis. *Curr Neuroparmacol* 2016; 14(8): 784-791. doi: 10.2174/1570159x14666160225155151
43. Tasker R.C., Acerini C.L. Cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis: vasogenic rather than cellular? *Pediatr Diabetes* 2014; 15: 261-270. doi: 10.1111/pedi.12153
44. Vajda Z., Pedersen M., Doczi T., Sulyok E., Stodkilde-Jorgensen H., Frokiaer J. et al. Effects of centrally administered arginine vasopressin and atrial natriuretic peptide on the development of brain edema in hyponatremic rats. *Neurosurgery* 2001; 49: 697-705. doi: 10.1097/00006123-200109000-00031
45. Varela D., Held Z.N., Linas S. Overview of Cerebral Edema During Correction of Hyperglycemic Crises. *Am J Case Rep* 2018; 19: 562-566. doi: 10.12659/AJCR.908465
46. Vavilala M.S., Richards T.L., Roberts J.S., Chiu H., Pihoker C., Bradford H. et al. Change in blood-brain barrier permeability during pediatric diabetic ketoacidosis treatment. *Pediatr Crit Care Med* 2010; 11: 332-338. doi: 10.1097/PCC.0b013e3181c013f4



47. Watts W., Edge J.A. How can cerebral edema during treatment of diabetic ketoacidosis be avoided? *Pediatr. Diabetes* 2014; 15(4): 271-276. doi: 10.1111/pedi.12155
48. Wootton-Gorges S.L., Glaser N.S. Imaging of the brain in children with type I diabetes mellitus. *Pediatr. Radiol* 2007; 37: 863-869. doi: 10.1007/s00247-007-0536-8
49. Yuen N., Anderson S.E., Glaser N., Tancredi D.J., O'Donnell M.E. Cerebral blood flow and cerebral edema in rats with diabetic ketoacidosis. *Diabetes* 2008; 57(10): 2588-94. doi: 10.2337/db07-1410

## Pathophysiological Mechanisms of Cerebral Edema in Diabetic Ketoacidosis in Pediatric Practice

**Bykov Yu. V.**<sup>1,2</sup>

MD, PhD, Assistant, Chair for Anesthesiology, Reanimatology and Emergency Medicine, Anesthesiologist-Resuscitator<sup>2</sup>

**Baturin V. A.**<sup>1</sup>

Doctor of Medicine. Professor, Head, Chair for Clinical Pharmacology

1 – Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia

2 – City Clinical Children's Hospital named after G. K. Filippov, Stavropol, Russia

**Corresponding Author:** Bykov Yuri; **e-mail:** yubykov@gmail.com

**Conflict of interest.** None declared.

**Funding.** The study had no sponsorship.

### Abstract

Diabetic ketoacidosis is a frequent complication of type 1 diabetes mellitus in children and adolescents. One of the leading causes of death in this pathology is cerebral edema. This complication is often asymptomatic, which makes it difficult to diagnose. The main risk factors for cerebral edema in children include the true factors (low partial pressure of carbon dioxide, high blood urea nitrogen, concomitant psychiatric pathology, etc.) and iatrogenic factors (large volume of infusion therapy, rapid decrease in blood glucose levels, administration of bicarbonate, etc.). The pathophysiology of this complication is not yet fully understood. The main pathophysiological elements of cerebral edema in children with DKA include the disruption of blood-brain barrier permeability, edema of brain cells, and dysfunction of cell membranes. Important roles are also played by hypercapnia and reduction of osmotic pressure. Based on the character of pathophysiologic changes, cerebral edema in children and adolescents with DKA is subdivided into vasogenic and cytotoxic. Gaining a better understanding of the pathophysiological mechanisms of this complication will increase the quality of care provided in pediatric practice.

**Keywords:** diabetes mellitus, diabetic ketoacidosis, cerebral edema, children and adolescents

### References

1. Petryaykina E.E., Koltunov I.E. Otek головного мозга при развитии неотложных и критических состояний у детей и подростков, страдающих сахарным диабетом. [Cerebral edema during the development of emergency and critical conditions in children and adolescents with diabetes mellitus]. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo* [Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky] 2014; 1(93): 95-109. (In Russ.)
2. Bartoli E., Bergamasco L., Sainaghi P.P., Guidetti F., Castello L. An improved method to compute the solute and water derangements of hyperglycemia. *Eur. J. Appl. Physiol* 2007; 102(1): 97-105. doi:10.1007/s00421-007-0561-1

3. Bohn D., Daneman D. Diabetic ketoacidosis and cerebral edema. *Curr. Opin. Pediatr* 2002; 14(3): 287–291. doi: 10.1097/00008480-200206000-00001
4. Brown T.B. Cerebral oedema in childhood diabetic ketoacidosis: is treatment a factor? *Emergency medicine journal: EMJ* 2004; 21(2): 141-4. doi: 10.1136/emj.2002.001578
5. Chugani H.T., Phelps M.E., Mazziotta J.C. Positron emission tomography study of human brain functional development. *Ann Neurol* 1987; 22(4): 487-97. doi: 10.1002/ana.410220408
6. Close T.E., Cepinskas G., Omatsu T., Rose K.L., Summers K., Patterson E.K. et al. Diabetic ketoacidosis elicits systemic inflammation associated with cerebrovascular endothelial cell dysfunction. *Microcirculation* 2013; 20(6): 534-43. doi: 10.1111/micc.12053.
7. Collett-Solberg P.F. Diabetic ketoacidosis in children: review of pathophysiology and treatment with the use of the "two bags system". *J Pediatr (Rio J)* 2001; 77(1): 9-16. doi: 10.2223/jped.103
8. Curley G., Kavanagh B., Laffey J. Hypocapnia and the injured brain: More harm than benefit. *Crit Care Med* 2010; 38: 1348-1359. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181d8cf2b
9. Dunger D.B., Sperling M.A., Acerini C.L., Bohn D.J., Daneman D., Danne T.P. et al. European Society for Paediatric Endocrinology/Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Pediatrics* 2004; 113(2): e133-40. doi:10.1542/peds.113.2.e133
10. Edge J.A., Hawkins M.M., Winter D.L., Dunger D.B. The risk and outcome of cerebral oedema developing during diabetic ketoacidosis. *Arch. Dis. Child* 2001; 85(1): 16-22. doi: 10.1136/ad.85.1.16
11. Glackin S., Metzger D., Hanas R., Chanoine J.P. Is Age a Risk Factor for Cerebral Edema in Children With Diabetic Ketoacidosis? A Literature Review. *Can J Diabetes* 2020; 44(1): 111-118. doi:10.1016/j.jcjd.2019.04.013
12. Glaser N. Cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. *Curr. Diab. Rep* 2001; 1(1): 41-46. doi: 10.1007/s11892-001-0009-7
13. Glaser N., Barnett P., McCaslin I., Nelson D., Trainor J., Louie J. et al. Risk Factors for Cerebral Edema in Children with Diabetic Ketoacidosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 264-269. doi:10.1056/NEJM200101253440404
14. Glaser N., Bundros A., Anderson S., Tancredi D., Lo W., Orgain M. et al., Brain cell swelling during hypocapnia increases with hyperglycemia or ketosis. *Pediatr Diabetes* 2014; 15(7): 484-93. doi:10.1111/pedi.12114
15. Glaser N., Gorges S., Marcin J., Buonocore M., DiCarlo J., Neely E. et al. Mechanism of Cerebral Edema in Children with Diabetic Ketoacidosis. *J Pediatr* 2004; 145: 164–171. doi:10.1016/j.jpeds.2004.03.045
16. Glaser N., Marcin J., Wootton-Gorges S., Buonocore M., Rewers A., Strain J. et al. Correlation of Clinical and Biochemical Findings with DKA-related Cerebral Edema in Children using Magnetic Resonance Diffusion Weighted Imaging. *J Pediatr* 2008; 153: 541-546. doi: 10.1016/j.jpeds.2008.04.048
17. Glaser N., Ngo C., Anderson S., Yuen N., Trifu A., O'Donnell M. Effects of hyperglycemia and effects of ketosis on cerebral perfusion, cerebral water distribution and cerebral metabolism. *Diabetes* 2012; 61: 1831-1837. doi: 10.2337/db11-1286
18. Glaser N., Wootton-Gorges S., Buonocore M., Marcin J., Rewers A., Strain J. et al. Frequency of Sub-Clinical Cerebral Edema in Children with Diabetic Ketoacidosis. *Pediatr Diab* 2006; 7: 75-80. doi:10.1111/j.1399-543X.2006.00156.x
19. Glaser N., Yuen N., Anderson S., Tancredi D., O'Donnell M. Cerebral Metabolic Alterations in Rats with Diabetic Ketoacidosis: Effects of Treatment with Insulin and Intravenous Fluids and Effects of Bumetanide. *Diabetes* 2010; 59: 702-709. doi: 10.2337/db09-0635

20. Hale P.M., Rezvani I., Braunstein A.W., Lipman T.H., Martinez N., Garibaldi L. Factors predicting cerebral edema in young children with diabetic ketoacidosis and new onset type I diabetes. *Acta Paediatr* 1997; 86(6): 626-631. doi: 10.1111/j.1651-2227.1997.tb08946.x
21. Hammond P., Wallis S. Cerebral oedema in diabetic ketoacidosis. *BMJ* 1992; 305(6847): 203-204. doi:10.1136/bmj.305.6847.203
22. Harris G.D., Fiordalisi I. Physiologic management of diabetic ketoacidemia. A 5-year prospective pediatric experience in 231 episodes. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994; 148(10): 1046-1052. doi:10.1001/archpedi.1994.02170100044009
23. Hornbein T., Townes B., Schoene R., Sutton J., Houston C. The cost to the central nervous system of climbing to extremely high altitude. *N Engl J Med* 1989; 321: 1714-1719. doi:10.1056/NEJM198912213212505
24. Jeziorny K., Waszczykowska A., Barańska D., Szadkowska A., Młynarski W., Zmysłowska A. Can we effectively predict the occurrence of cerebral edema in children with ketoacidosis in the course of type 1 diabetes? – case report and literature review. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2020; 33(2): 319-322. doi:10.1515/jpem-2019-0440
25. Kabashneh S., Al-Sagri Z., Alkassis S., Shanah L., Ali H. Diabetic Ketoacidosis Complicated by a Brain Death. *Cureus* 2020; 12(6): e8903. doi: 10.7759/cureus.8903
26. Krane E.J., Rockoff M.A., Wallman J.K., Wolfsdorf J.I. Subclinical brain swelling in children during treatment of diabetic ketoacidosis. *N. Engl. J. Med* 1985; 312(18): 1147-1151. doi:10.1056/NEJM198505023121803
27. Lawrence S.E., Cummings E.A., Gaboury I., Daneman D. Population-based study of incidence and risk factors for cerebral edema in pediatric diabetic ketoacidosis. *J Pediatr* 2005; 146: 688-692. doi:10.1016/j.jpeds.2004.12.041
28. Levin D.L. Cerebral edema in diabetic ketoacidosis. *Pediatr Crit Care Med* 2008; 9(3): 320-329. doi:10.1097/PCC.0b013e31816c7082
29. Levitsky L.L. Symptomatic cerebral edema in diabetic ketoacidosis: the mechanism is clarified but still far from clear. *J. Pediatr* 2004; 145(2): 149-150. doi: 10.1016/j.jpeds.2004.05.030
30. Long B., Koyfman A. Emergency Medicine Myths: Cerebral Edema in Pediatric Diabetic Ketoacidosis and Intravenous Fluids. *J Emerg Med.* 2017; 53(2): 212-221. doi: 10.1016/j.jemermed.2017.03.014
31. Mahoney C., Vlcek B., Del Aguila M. Risk factors for developing brain herniation during diabetic ketoacidosis. *Pediatr Neurol* 1999; 21: 721-727. doi: 10.1016/s0887-8994(99)00079-x
32. McManus M.L., Churchwell K.B., Strange K. Regulation of cell volume in health and disease. *N Engl J Med* 1995; 333: 1260-1266.
33. Muir A.B., Quisling R.G., Yang M.C.K., Rosenbloom A.L. Cerebral edema in childhood diabetic ketoacidosis: natural history, radiographic findings, and early identification. *Diabetes Care* 2004; 27: 1541-1546. doi: 10.2337/diacare.27.7.1541
34. Muizelaar J., Marmarou A., Ward J., Kontos H., Choi S., Becker D. et al. Adverse effects of prolonged hyperventilation in patients with severe head injury: a randomized clinical trial. *J Neurosurg* 1991; 75: 731-739. doi: 10.3171/jns.1991.75.5.0731
35. Raghupathy P. Diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Indian J Endocrinol Metab* 2015; 19 (Suppl 1): S55-7. doi: 10.4103/2230-8210.155403
36. Righini A., Ramenghi L., Zirpoli S., Mosca F., Triulzi F. Brain apparent diffusion coefficient decrease during correction of severe hypernatremic dehydration. *Am J Neuroradiol* 2005; 26: 1690-1694. PMID: 16091515

37. Rosenbloom A.L. Intracerebral crises during treatment of diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care* 1990; 13(1): 22-33. doi: 10.2337/diacare.13.1.22
38. Shastri R.M., Bhatia V. Cerebral edema in diabetic ketoacidosis. *Indian Pediatr* 2006; 43(8): 701-8. PMID: 16951433
39. Soleimani M., Sing G. Physiologic and molecular aspects of the Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchangers in health and disease processes. *J Invest Med* 1995; 43: 419-430.
40. Stocchetti N., Maas A., Chieregato A., van der Plas A. Hyperventilation in head injury: a review. *Chest* 2005; 127: 1812-1827. doi: 10.1378/chest.127.5.1812
41. Stoner G.D. Hyperosmolar Hyperglycemic State. *Am Fam Physician* 2017; 96(11): 729-736. PMID: 29431405
42. Szmygel L., Kosiak W., Zorena K., Myśliwiec M. Optic Nerve and Cerebral Edema in the Course of Diabetic Ketoacidosis. *Curr Neuroparmacol* 2016; 14(8): 784-791. doi:10.2174/1570159x14666160225155151
43. Tasker R.C., Acerini C.L. Cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis: vasogenic rather than cellular? *Pediatr Diabetes* 2014; 15: 261-270. doi: 10.1111/pedi.12153
44. Vajda Z., Pedersen M., Doczi T., Sulyok E., Stodkilde-Jorgensen H., Frokiaer J. et al. Effects of centrally administered arginine vasopressin and atrial natriuretic peptide on the development of brain edema in hyponatremic rats. *Neurosurgery* 2001; 49: 697-705. doi: 10.1097/00006123-200109000-00031
45. Varela D., Held Z.N., Linas S. Overview of Cerebral Edema During Correction of Hyperglycemic Crises. *Am J Case Rep* 2018; 19: 562-566. doi: 10.12659/AJCR.908465
46. Vavilala M.S., Richards T.L., Roberts J.S., Chiu H., Pihoker C., Bradford H. et al. Change in blood-brain barrier permeability during pediatric diabetic ketoacidosis treatment. *Pediatr Crit Care Med* 2010; 11: 332-338. doi: 10.1097/PCC.0b013e3181c013f4
47. Watts W., Edge J.A. How can cerebral edema during treatment of diabetic ketoacidosis be avoided? *Pediatr. Diabetes* 2014; 15(4): 271-276. doi: 10.1111/pedi.12155
48. Wootton-Gorges S.L., Glaser N.S. Imaging of the brain in children with type I diabetes mellitus. *Pediatr Radiol* 2007; 37: 863-869. doi: 10.1007/s00247-007-0536-8
49. Yuen N., Anderson S.E., Glaser N., Tancredi D.J., O'Donnell M.E. Cerebral blood flow and cerebral edema in rats with diabetic ketoacidosis. *Diabetes* 2008; 57(10): 2588-94. doi: 10.2337/db07-1410