

1

ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΚΕΤΟΞΕΩΣΗ

Κασσάρκης Δημήτριος

Παθολόγος – Ογκολόγος

Α' Παθολογική Κλινική Α.Ν.Θ. «ΘΕΑΓΕΝΕΙΟ»

Ορισμός

Η διαβητική κετοξέωση αποτελεί την τελική έκφραση του πλήρως αποδιοργανωμένου μεταβολισμού, που δημιουργείται σε συνθήκες πλήρους έλλειψης ινσουλίνης και υπερέκκρισης ανταγωνιστικών ορμονών.

Επιδημιολογία

- Η συχνότητά της δεν έχει μειωθεί με την πάροδο των ετών.
- Η θνητότητα της παραμένει σημαντική και κυμαίνεται από κέντρο σε κέντρο από 5 έως 10%.
- Η θνητότητα είναι μεγαλύτερη στους ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών.

Αίτια και προδιαθεσικοί παράγοντες

- Λοιμώξεις και οξείες καταστάσεις που προκαλούν υπερέκκριση ορμονών του stress (γλυκαγόνη, κατεχολαμίνες, κορτιζόλη, αυξητική ορμόνη).
- Διακοπή της ινσουλινοθεραπείας, για διάφορους λόγους.
- Σε 22-25% δεν ανευρίσκεται συγκεκριμένο αίτιο.

Παθοφυσιολογία

- Στην ΔΚΟ δεν υπάρχει σχεδόν καθόλου ινσουλίνη.

- Η ηπατική παραγωγή της γλυκόζης αυξάνεται πολύ (γλυκογονόλυση και γλυκονεογένεση από την επίδραση της γλυκαγόνης, της αυξητικής ορμόνης και των κατεχολαμινών).
- Ενώ η περιφερική χρησιμοποίηση της γλυκόζης είναι πολύ μειωμένη.
- Αποτέλεσμα αύξηση της γλυκόζης.
- Η λιπόλυση δεν μπορεί να ανασταλεί και επιτείνεται με αποτέλεσμα αύξηση των λιπαρών οξέων.
- Η έλλειψη ινσουλίνης έχει ως συνέπεια την αλληλαγή του μεταβολικού δρόμου της εστεροποίησης των ελευθέρων λιπαρών οξέων προς την οξείδωση αυτών στα ηπατικά μιτοχόνδρια, με αποτέλεσμα την αύξηση των κετονικών σωμάτων στο πλάσμα.
- Το πρώτο κετονικό σώμα που σχηματίζεται είναι το ακετοξικό οξύ.
- Από αυτό προέρχεται το β-υδροξυβουτυρικό οξύ και η ακετόνη που είναι πτητική, αποβάλλεται από την αναπνοή και προσδίδει την χαρακτηριστική οσμή σάπιου μήλιου.
- Το β-υδροξυβουτυρικό οξύ και η ακετόνη είναι οξέα που διασπώνται πλήρως σε φυσιολογικό pH.
- Αποτέλεσμα μεταβολική οξέωση με αυξημένο χάσμα ανιόντων.
- Το χάσμα ανιόντων = Νάτριο - (Χλώριο + διπτανθρακικά) και έχει φυσιολογικές τιμές 10-12 meq/L.
- Σε ασθενείς που είναι ικανοί να προσλαμβάνουν υγρά αναπτύσσεται συχνά υπερχλωραιμική οξέωση με φυσιολογικό χάσμα ανιόντων επειδή χάνονται (λόγω διατήρησης της διούρησης) νάτριο και κετονικά σώματα, και συμβαίνει μόνο εφόσον η νεφρική λειτουργία είναι ικανοποιητική.
- Αν συμβεί μεγάλη αφυδάτωση και μείωση της νεφρικής ροής πλάσματος έχουμε συσσώρευση κετονοξέων.
- Αν συμβεί υπόταση και περιφερική υποξία αρχίζει να συμμετέχει στην οξέωση και το γαλακτικό οξύ.
- Η έλλειψη ινσουλίνης ελαττώνει την μετακίνηση του καλίου μέσα στο κύτταρο
- Η μεταβολική οξέωση προκαλεί μετακίνηση ενδοκυττάρου καλίου εξωκυττάρως.
- Η υπεργλυκαιμία και η υπεργλυκαγοναιμία προάγουν την ενδοκυττάρια απώλεια του καλίου.
- Η τελική συγκέντρωση του καλίου στον ορό εξαρτάται από τον ρυθμό απώλειας στα ούρα.
- Σε προνεφρική азωθαιμία διαπιστώνουμε αυξημένο κάλιο, ενώ ασθενείς με καλή νεφρική λειτουργία θα έχουν φυσιολογικό ή χαμηλό κάλιο.
- Ωστόσο υπάρχει σημαντική έλλειψη του ολικού σωματικού καλίου.

- Η υπεργλυκαιμία προκαλεί αύξηση της εξωκυττάριας ωσμωτικότητας η οποία μετακινεί νερό από τον ενδοκυττάριο στον εξωκυττάριο χώρο.
- Το γεγονός αυτό οφείλεται εν μέρει για την υπονατρίαζαία.
- Η σοβαρότητα του κώματος σχετίζεται μόνο από την ωσμωτικότητα του πλάσματος, λόγω απώλειας ενδοκυττάριας ύδατος από τα νευρικά κύτταρα.
- Η υπερτριγλυκεριδαιμία που υπάρχει στη ΔΚΟ μπορεί να προκαλεί ψευδοϋπονατρίαζαία.
- Συχνά βρίσκεται υπομαγνησαιμία και υποφωσφαταιμία.
- Η υποφωσφαταιμία πιστεύεται ότι καθυστερεί την επάνοδο των επιπέδων του 2,3 διφωσφορογλυκερινικού οξέος (2,3 DPG) των ερυθρών γι' αυτό διαταράσσεται η απελευθέρωση του οξυγόνου στους ιστούς από την οξυαιμοσφαιρίνη.
- Θρομβοεμβολικά επεισόδια δεν είναι ασυνήθη, διότι πολλοί παράγοντες της πήξης είναι αυξημένοι.

Κλινική εικόνα

- Αφυδάτωση:
Ξηρό δέρμα που χαρακτηρίζεται από έλλειψη σπαργής.
Η γλώσσα είναι κατάξηρη, και ο στοματικός βλεννογόνος στεγνός, ακόμη και στην ουλοπαρειακή αύλακα.
Διαταραχές της όρασης λόγω θολερότητας του φακού του οφθαλμού, λόγω αφυδάτωσης.
Ο σφυγμός είναι συχνός και ασθενής και συνήθως υπερβαίνει τις 100 σφύξεις το λεπτό.
Η αρτηριακή πίεση είναι χαμηλή και η συστολική κυμαίνεται στα 90 mmHg σε ασθενείς που δεν είναι υπερτασικοί.
- Υπέρπνοια με απόπνοια οξόνος.
- Υπάρχει κατά κανόνα εργώδης οξεωτική αναπνοή τύπου kussmaul. Οι αναπνοές είναι βαθιές με ταχύτερη την εκπνευστική φάση.
- Η συχνότητα της αναπνοής είναι αυξημένη συνήθως περισσότερο από 30 αναπνοές το λεπτό.
- Η θερμοκρασία στη μασχάλη είναι χαμηλή ακόμη και αν υπάρχει λοίμωξη, ενώ σε μερικές περιπτώσεις παρατηρείται υποθερμία που είναι αποτέλεσμα της αγγειοδιαστολής που προκαλεί η οξέωση.
- Διαταραχή του επιπέδου συνείδησης:
Είναι ποικίλου βαθμού.
Σε 10% των περιπτώσεων παρατηρείται βαθύ κώμα.
Στο 70% έκπτωση του επιπέδου συνείδησης.

Ενώ στο 20% υπάρχει σχετική πνευματική διαύγεια.

Ο ασθενής άλλοτε είναι ήρεμος άλλοτε ιδιαίτερα ανήσυχος.

– Πολιουρία:

Είναι χαρακτηριστικό σύμπτωμα, αν συνδυασθεί με την υπάρχουσα αφυδάτωση.

Παρά την αφυδάτωση, τα ούρα έχουν υψηλό ειδικό βάρος λόγω της περιεχόμενης γλυκόζης.

Συχνά οι ασθενείς εμφανίζουν επίσχεση ούρων ή ακράτεια από υπερπλήρωση.

– Εμετοί στα 2/3 των περιπτώσεων σοβαρής κετοξέωσης. Η αιτία τους δεν είναι πλήρως διευκρινισμένη.

– Πιθανολογούνται ως αιτίες η απευθείας δράση των κετονοξέων στο κέντρο του εμετού, και η γαστρική στάση λόγω ηλεκτρολυτικών διαταραχών.

– Έντονα κοιλιακά άλγη στο 22% των ενηλίκων και στο 80% των παιδιών. Η παθογένεια του άλγους δεν είναι εξακριβωμένη.

– Κράμπες στις γαστροκνημίες στο 10% των ασθενών.

Εργαστηριακά ευρήματα στην ΔΚΟ

– Ο προσδιορισμός του ακετοξικού και του β-υδροξυβουτυρικού οξέος στο πλάσμα είναι εφικτός.

– Για συντομία μπορούμε να δούμε αν υπάρχουν κετόνες στα ούρα με ketostick ή δισκία acetest. Ένα αρνητικό δείγμα, ίχνη ή ασθενής αντίδραση αποκλείει την ΔΚΟ (με την σπάνια εξαίρεση της ουραιμίας, ή της ελαττωμένης παραγωγής από το ήπαρ λόγω αλκοολικής δηλητηρίασης ή γαλακτικής οξέωσης).

– Επίσης πρέπει να γνωρίζουμε ότι τα παραπάνω stick ανιχνεύουν μόνο το ακετοξικό οξύ, επειδή βασίζονται σε αντιδραστήριο νιτροπρουσίδης.

– Μια μέτρια ή μεγάλη αύξηση των κετονών στα ούρα είναι ένδειξη πιθανής ΔΚΟ

– Το νάτριο κατά μέσο όρο βρίσκεται 130 meq/L. Αλλά όταν διορθωθεί σύμφωνα τα επίπεδα γλυκόζης του πλάσματος είναι συνήθως σε φυσιολογικά επίπεδα.

– Το διορθωμένο νάτριο = νάτριο πλάσματος + $1,6 \times [(γλυκόζη \text{ πλάσματος σε mg/dl} - 100) / 100]$

– Ο μέσος όρος του καλίου βρίσκεται 5,2 αλλά σε μερικές περιπτώσεις μπορεί να είναι <3,5 ή >6,5 meq/L.

	Μέσος όρος	Διακύμανση
Γλυκόζη πλάσματος	600 mg/dl	200-2000 mg/dl
Κετόνες πλάσματος (Θετικές)	1:16	1:2-1:64
HCO ₃ ⁻ (meq/L)	10	4-15
pH του αίματος	7.15	6.8-7.3
PCO ₂ (mmHg)	20	14-30
Χάσμα ανιόντων	23	16-30

Θεραπεία

Αποτελείται από τέσσερα σκέλη:

- Ενυδάτωση με χορήγηση υγρών και ηλεκτρολυτών.
- Χορήγηση ινσουλίνης.
- Εντατική παρακολούθηση.
- Αντιμετώπιση πιθανών επιπλοκών.

Χορήγηση υγρών και ηλεκτρολυτών

- Χορηγούνται ορός NaCl 0,9%. Υπότονο διάλυμα 0,45% χορηγείται μόνο αν το νάτριο του ορού είναι πάνω από 150 meq/L, όπως μπορεί να συμβαίνει σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια.
- Χορηγούνται 2-4 λίτρα υγρών τις 4 πρώτες ώρες, 2 λίτρα τις επόμενες 8 ώρες, και στην συνέχεια 1 λίτρο κάθε 8 ώρες.
- Ο ρυθμός χορήγησης των υγρών μπορεί να τροποποιείται ανάλογα με την κατάσταση ενυδάτωσης και για καλύτερη ασφάλεια πρέπει να παρακολουθείται η κεντρική φλεβική πίεση.
- Αν η γλυκόζη πέσει στα 250 mg/dl χορηγείται διάλυμα γλυκόζης 5% και χορηγείται ταυτόχρονα διάλυμα NaCl 0,9% μόνο αν ο ασθενής είναι αφυδατωμένος.
- Η χορήγηση σακχαρούχων διαλυμάτων επιτρέπει τη συνεχή χορήγηση ινσουλίνης που είναι απαραίτητη για την αναστολή της κετονογένεσης και την διόρθωση της οξέωσης.
- Οι τιμές του Καλίου μειώνονται με την θεραπεία λόγω της ενυδάτωσης, της επίδρασης της ινσουλίνης που μετακινεί το κάλιο ενδοκυττάρια, της διόρθωσης της οξέωσης και την βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας.
- Η χορήγηση του καλίου πρέπει να αρχίζει με την χορήγηση της ινσουλίνης σε δόση 20-30 meq/ώρα, όταν οι τιμές είναι <6 και >3,5 meq/L (δηλαδή πρακτικά χορηγούμε 1 αμπούλα καλίου την ώρα).
- Αν το κάλιο του πλάσματος είναι <3,5 meq/L ή δοθούν διαπυρροϊκά τότε χορηγούμε 40-80 meq/h.
- Ο ρυθμός χορήγησης του προσαρμόζεται αναλόγως με τα επίπεδα του καλίου στο πλάσμα που προσδιορίζονται ανά 2 ώρες αρχικά και αργότερα ανά 4 ώρες.
- Η οξέωση προκαλεί αρνητική ινότροπη δράση στην καρδιά, περιφερική αγγειοδιαστολή, καταστολή του κεντρικού νευρικού συστήματος και αντίσταση στην δράση της ινσουλίνης.
- Η οξέωση διορθώνεται αυτόματα με την χορήγηση υγρών και ινσουλίνης.
- Η χορήγηση διπυρροϊκών προκαλεί τοπικό ερεθισμό της φλέβας, παράδοση επιδείνωση της οξέωσης του εγκεφαλονωτιαίου υγρού από την ελάττωση της

- υπέρπνοιας, αλκάλωση και ελάττωση της απελευθέρωσης του οξυγόνου από την αιμοσφαιρίνη στους ιστούς. Επίσης, προκαλεί κυρίως επιδείνωση της υποκαλιαιμίας που μπορεί να αποβεί θανατηφόρος.
- Για τους παραπάνω λόγους τα διττανθρακικά χορηγούνται μόνο όταν το pH είναι μικρότερο από 6.9 σε δόση 100 meq σε 45 λεπτά μαζί με 20 meq KCl.
 - Μια φύσιγγα διττανθρακικών 4% στα 10 ml περιέχει 4,76 meq.
 - Η δόση επαναλαμβάνεται μέχρι το αρτηριακό pH να υπερβεί το 7.
 - Στις περισσότερες περιπτώσεις δεν χρειάζεται να χορηγηθούν διττανθρακικά.
 - Συνήθως ο φώσφορος και το μαγνήσιο έχουν φυσιολογικές τιμές στο πλάσμα κατά την προσέλευση του ασθενούς (Mg φ.τ. 1,6-2 meq/L, P φ.τ. 2.7-4.5 mg/ dL).
 - Με την χορήγηση της ινσουλίνης παρατηρείται δραματική πτώση του φωσφόρου συχνά σε επίπεδα < 1.5 mg/dl, και μια μικρότερη πτώση της τιμής του μαγνησίου.
 - Οι κλινικές συνέπειες αυτής της πτώσης σπάνια παρατηρούνται και η διόρθωσή τους δεν προσθέτει κάποιο όφελος.
 - Ένδειξη χορήγησης υπάρχει μόνο όταν παράλληλα με την πτώση του φωσφόρου υπάρχει ραβδομυόλυση, χειροτέρευση των συμπτωμάτων από το ΚΝΣ, καρδιακή δυσλειτουργία, ή αιμόλυση.
 - Τότε χορηγούμε 1-2 mM φωσφορικού καλίου ανά χιλιογράμμο βάρους ενδοφλέβια σε διάστημα 6-12 ωρών.
 - Το ασβέστιο πρέπει να παρακολουθείται τακτικά λόγω του κινδύνου τετανίας με την χορήγηση του φωσφορικού καλίου.
 - Το μαγνήσιο χορηγείται μόνο όταν υπάρχουν κοιλιακές αρρυθμίες που δεν εξηγούνται από τα επίπεδα καλίου στο πλάσμα.
 - Το μαγνήσιο δίδεται σε δόση 10-20 meq σε 30-60 λεπτά επειγόντως μόνο σε αρρυθμίες διαλυμένο σε 100 ml ορού (1 αμπούλα Trofocard περιέχει 60,8 mg/ 5 ml, ή 5 meq/5 ml διότι 1 meq = 12 mg). Συνήθως 4-5 αμπούλες σε διάλυμα 1000 ml δεξτρόζης η φυσιολογικού ορού χορηγούνται σε διάστημα 24 ωρών.
 - Εναλλακτικά, χορηγείται διάλυμα 50% θειϊκού μαγνησίου το οποίο περιέχει 8 meq σε κάθε 2 ml.
 - Σε αρρυθμία χορηγούνται 2,5-5 ml αφού διαλυθούν σε 100 ml ορού σε 30- 60 λεπτά.
 - Η δόση που συνιστάται είναι 32-64 meq σε 24 ώρες.

Χορήγηση ινσουλίνης

- Χορήγηση 6-8 μονάδων ταχείας δράσης ινσουλίνης (Actrapid) στάγδην ενδοφλέβια την ώρα μέχρι να πέσουν οι τιμές της γλυκόζης στο πλάσμα στα 250 mg/dl.

- Αυτό πρακτικά επιτυγχάνεται με την διάλυση 25 μονάδων ινσουλίνης σε 250 ml φυσιολογικού ορού, και χορηγείται ο ορός σε διάστημα 3 ωρών.
- Στην παραπάνω δοσολογία σπάνια χρειάζεται χορήγηση για περισσότερο από 12 ώρες.
- Αν στις πρώτες 3 ώρες η χορήγηση δεν έχει αποτέλεσμα (περιμένουμε μια πτώση της τάξης των 75 mg/dl την ώρα) τότε η δόση της ινσουλίνης διπλασιάζεται, δηλαδή 50 μονάδες στα 250 ml φυσιολογικού ορού.
- Αναφέρονται περιπτώσεις αντίστασης στην ινσουλίνη που χρειάστηκε να χορηγηθούν από 20-100 U/h iv. Και κυρίως σε ασθενείς με πολύ βαριά κατάσταση και πάρα πολύ υψηλή γλυκόζη.
- Όταν οι τιμές γλυκόζης πέσουν στα 250 mg/dl τότε ελαττώνεται η χορήγηση της ινσουλίνης σε 4 μονάδες την ώρα (σε ορισμένους ασθενείς μπορεί να επαρκούν και 2 μονάδες την ώρα), με ταυτόχρονη χορήγηση γλυκόζης 5%, 100-150 ml ανά ώρα (δηλαδή 5-7,5 γραμμάρια την ώρα).
- Άλλο κριτήριο για την ελάττωση της δόσης της ινσουλίνης είναι η αύξηση των διττανθρακικών σε >18 meq/L και η μείωση του χάσματος των ανιόντων σε 15 meq/L, ή η αύξηση του pH σε 7,3, εφόσον και οι κετόνες στο πλάσμα και στα ούρα έχουν σχεδόν εξαφανισθεί.
- Τα παραπάνω ευρήματα είναι και κριτήριο της αποτελεσματικότητας της θεραπείας με ινσουλίνη.
- Όταν αρχίσει η χορήγηση μειωμένων δόσεων ινσουλίνης το αν θα χορηγήσουμε 2 ή 4 μονάδες ωριαία προσδιορίζεται με την ωριαία μέτρηση της γλυκόζης και ο ρυθμός χορήγησης τροποποιείται έτσι ώστε να πετυχαίνουμε τιμές σακχάρου στο πλάσμα από 150-250 mg/dl.
- Η χορήγηση συνεχίζεται έως ότου ο ασθενής είναι ικανός να λάβει τροφή από το στόμα, και δεν υπάρχει κετονουρία, οπότε και σταματά η ενδοφλέβια χορήγηση ινσουλίνης.
- Πριν την διακοπή χορηγείται ινσουλίνη Actrapid υποδόρια 4-10 U.
- Μερικοί προτιμούν την χορήγηση της Actrapid ανά 4-6 ώρες υποδόρια για 24-48 ώρες για σταθεροποίηση του ασθενούς ιδιαίτερα εάν είναι νεοδιαγνωσθείς και ακολούθως χορηγείται συνδυασμός ταχείας, μέσης, ή μακράς διάρκειας δράσης ινσουλίνης.

- Προσοχή πρέπει να δοθεί στους ασθενείς με κοιλιακό άλγος ώστε να αποκλεισθεί η ύπαρξη σκωληκοειδίτιδας, χολοκυστίτιδας, εκκοληλωματίτιδας, ή άλλης νόσου.
- Πρέπει επίσης να γίνεται ακτινογραφία θώρακος και ιγμορείων προς αποκλεισμό

- πνευμονίας ή ιγμορίτιδας, και εξέταση του φάρυγγα και των αμυγδαλών.
- Επί υπόνοιας λοίμωξης χορηγείται αντιβίωση.
 - Επίσης χορηγείται προφυλακτική αντιπηκτική αγωγή με ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους εφόσον δεν υπάρχει αντένδειξη.
 - Πάντα πρέπει να γίνεται ΗΚΓ.

Βιβλιογραφία

1. ΔΙΑΒΗΤΟΛΟΓΙΑ Θεωρία και πρακτική στην αντιμετώπιση του σακχαρώδη διαβήτη. Δημήτριος. Θ. Καραμήτσος. Σελίς 191-198.
2. Genuth S. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar coma in adults. In Lebovitz HE, Therapy For diabetes and related disorders. ADA, Alexandria Virginia 1991; 63-75.
3. Brink SJ. Diabetic ketoacidosis Acta Paediatr Suppl 1999; 88: 14-24.
4. Schade DS, Eaton RP. Diabetic ketoacidosis – Pathogenesis, prevention and therapy. Clin Endocrinol Metab 1983; 12: 321-338.
5. Alberti KG. Low dose insulin in the treatment of Diabetic ketoacidosis. Arch Intern Med 1977; 137: 1367-1376.
6. Rilley LJ jr, Cooper M, Narins RG. Alkali therapy of Diabetic ketoacidosis: biochemical, physiologic, and clinical perspectives. Diabetes Metab Rev 1989; 5: 627-636.
7. Wagner A, Risse A Brill HL, Wienhausen-Wilk V, Rottmann M, Sondern K, Angelkort B, Therapy of severe Diabetic ketoacidosis. Zero-mortality under very low dose insulin application. Diabetes care 1999; 22: 674 -677.