
Οξείες μεταβολικές διαταραχές του σακχαρώδη διαβήτη

Στρογγυλή Τράπεζα

Συντονιστής
Κ. Βολιώτης

Συμμετέχουν
Δ. Καραγιάνη, Δ. Σιμελίδης, Π. Μάρας, Ε. Μαρίνος, Ι. Γκιρτζής

Κ. Βολιώτης. Σκοποί της στρογγυλής αυτής τράπεζας είναι και οι ομιλητές να αναπτύξουν τις οξείες μεταβολικές διαταραχές, τις επείγουσες αυτές καταστάσεις του σακχαρώδη διαβήτη, αλλά και το σπουδαιότερο, να συζητήσουν μαζί σας για να υπάρξουν χρήσιμα συμπεράσματα που αφορούν ιδιαίτερα τη θεραπευτική τους αντιμετώπιση.

Κατ' αρχάς θα ήθελα να τονίσω πως οι επείγουσες αυτές καταστάσεις θα μπορούσαν να χαρακτηριστούν απρόβλεπτες, τυχαίες, σποραδικές ή συχνές, πάντα όμως πολύ σημαντικές στην καθημερινή ζωή του διαβητικού αρρώστου είτε του ινσουλινοεξαρτώμενου είτε του μη ινσουλινοεξαρτώμενου.

Ας μη ξεχνάμε πως παρ' όλη τη μεγάλη βελτίωση στη θεραπευτική τους προσέγγιση και παρ' όλη τη μεγάλη βοήθεια που δίνει το εργαστήριο στην αντιμετώπιση των καταστάσεων αυτών, δεν έχει εκλείψει η αδικαιολόγητη και χαρακτηριστικά τελείως περιττή θνητότητα των καταστάσεων αυτών.

Επομένως η γνώση των καταστάσεων αυτών, η θεραπευτική τους προσέγγιση και ιδιαίτε-

ρα η επείγουσα αντιμετώπισή τους, αφορά και τον γιατρό στο νοσοκομείο και τον γιατρό στο Κ.Υ. και γιατί όχι και τον γιατρό που ασκεί την ελεύθερη Ιατρική.

Εισηγητές στη στρογγυλή αυτή τράπεζα είναι:

η κα. Δέσποινα Καραγιάννη, Επιμελήτρια στην Παθολογική Κλινική του Νοσοκομείου Αγ. Παύλος,

ο κ. Δημήτριος Σιμελίδης, Επιμελητής στο Νοσοκομείο της Κοζάνης στην Παθολογική Κλινική,

ο κ. Περικλής Μάρας, Επιμελητής της Παθολογικής Κλινικής στο Νοσοκομείο της Νάουσας,

ο κ. Εμμανουήλ Μαρίνος Διευθυντής του Κ.Υ. Σαππών, και

ο κ. Ιωάννης Γκιρτζής, υπεύθυνος στο Διαβητολογικό Ιατρείο του ΙΚΑ στην Αλεξανδρούπολη.

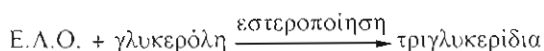
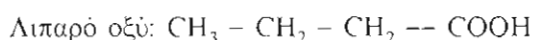
Παρακαλώ την κα. Καραγιάννη να αναπτύξει την εισήγησή της με θέμα την παραγωγή, τον μεταβολισμό των κετονικών σωμάτων και την κέτωση.

Παραγωγή - Μεταβολισμός κετονικών σωμάτων. Κέτωση

Δ. Καραγιάννη

Για να κατανοήσουμε την παραγωγή και τον μεταβολισμό των κετονικών σωμάτων, απαραίτητες είναι ορισμένες βασικές γνώσεις στοιχείων του μεταβολισμού όσον αφορά τα λιπίδια και ιδιαίτερα τα ελεύθερα λιπαρά οξέα (Ε.Λ.Ο.), από την οξειδωση των οποίων προέρχονται τα κετονικά σώματα.

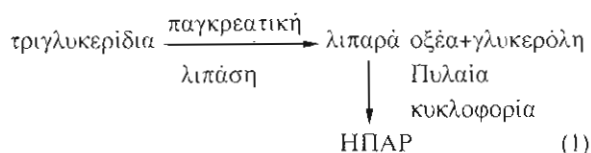
Τα λιπαρά οξέα είναι οργανικά οξέα με ποικίλο αριθμό ατόμων άνθρακα σε ευθεία αλυσίδα. Διακρίνονται σε κεκορεσμένα και ακόρεστα, ανάλογα με το αν περιέχουν ή όχι διπλούς δεσμούς άνθρακα και σε εστεροποιημένα και ελεύθερα, ανάλογα με το αν είναι συνδεδεμένα ή όχι με γλυκερόλη. Η εστεροποίησή τους με την γλυκερόλη οδηγεί στην δημιουργία των τριγλυκεριδίων¹.



Όσον αφορά τον ρόλο τους στην φυσιολογία του οργανισμού, τα λιπαρά οξέα αποτελούν σημαντικώτατα καύσιμα - μόρια, καθώς από την οξειδωσή τους, που γίνεται μέσα στα μιτοχόνδρια παρέχονται στον οργανισμό μεγάλα ποσά ενέργειας.

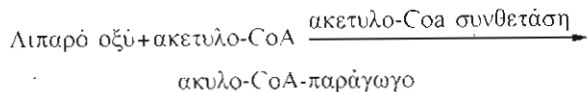
Για παράδειγμα, από 1 Μολ λιπαρού οξέος με 6 άτομα άνθρακα αποδίδονται 44 Μολs ATP μετά από πλήρη οξειδωση στον κύκλο του Krebs².

Η διαδικασία που θα έχει σαν κατάληξη την παραγωγή αυτής της ενέργειας, αρχίζει με την υδρόλυση των προσλαμβανόμενων με την τροφή τριγλυκεριδίων, τα οποία με την επίδραση της παγκρεατικής λιπάσης διασπώνται σε γλυκερόλη και λιπαρά οξέα. Τα λιπαρά οξέα που περιέχουν λιγότερα από 12 άτομα άνθρακα, εισέρχονται αμέσως μετά στην πυλαία κυκλοφορία και μεταφέρονται στο ήπαρ ως ελεύθερα λιπαρά οξέα (Ε.Λ.Ο.).

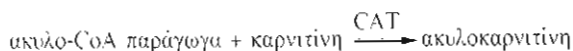


Στην εξωτερική μιτοχονδριακή μεμβράνη

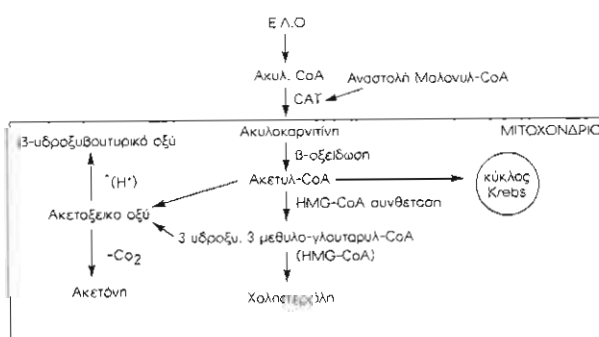
του ηπατικού κυττάρου τα Ε.Λ.Ο. ενώνονται με το ακετυλο- CoA και σχηματίζουν ακυλο- CoA παράγωγα



Τα νεοσχηματιζόμενα όμως αυτά μόρια αδυνατούν να διέλθουν στο εσωτερικό του μιτοχονδρίου, αν δεν ενωθούν μ' ένα μόριο-φορέα, την καρνιτίνη. Η καρνιτίνη, που βρίσκεται στην εσωτερική μιτοχονδριακή μεμβράνη, ενώνεται με τα ακυλο- CoA παράγωγα και σχηματίζει την ακυλο-καρνιτίνη, η οποία διέρχεται με άνεση την εσωτερική μιτοχονδριακή μεμβράνη και εισέρχεται στην μιτοχονδριακή ουσία. Για την ένωση της καρνιτίνης με τα ακυλο- CoA παράγωγα, αντίδραση η οποία ουσιαστικά σηματοδοτεί την έναρξη της οξειδωσης των λιπαρών οξέων, μεσολαβεί το ένζυμο καρνιτινο-ακυλο-τρανσφεράση (C.A.T.), του οποίου ο ρόλος είναι σημαντικώτατος στην παραγωγή των κετονικών σωμάτων^{2,3}.



Στο εσωτερικό πλέον του μιτοχονδρίου επανειλημμένες β-οξειδώσεις του λιπαρού οξέος έχουν ως τελικό προϊόν το ακετυλο- CoA , του οποίου το μεγαλύτερο μέρος εισέρχεται στον κύκλο του Krebs, ενώ ένα ποσοστό του μετατρέπεται στο ήπαρ σε κετονοσώματα^{1,2,4}.



Όπως βλέπουμε στο σχήμα, η δραστηριότητα του ενζύμου C.A.T., μέσω του οποίου ουσιαστικά προωθούνται τα λιπαρά οξέα στο εσωτερικό του μιτοχονδρίου, είναι αντιστρόφως ανάλογη των επιπέδων ενός άλλου ενζύμου, του μαλονυλ- CoA , το οποίο επίσης διαδραματίζει σημαντικώτατο ρόλο στην κετογένεση^{1,2,4,7}.

Τα κετονικά σώματα ή κετονοσώματα παρά-

γονται λοιπόν στο ήπαρ από την περίσσεια του ακετυλ- CoA και είναι το ακετοξικό οξύ, το προϊόν της αναγωγής του β-υδροξυβουτυρικού οξέως και το προϊόν της αποκαρβοξυλίωσής του, η ακετόνη.

Τα δύο πρώτα είναι ισχυρά οξέα, ενώ η ακετόνη ή οξόνη δεν συμβάλλει ουσιαστικά στην αύξηση της οξύτητας του πλάσματος και γίνεται αντιληπτή ως χαρακτηριστική μυρωδιά στην αναπνοή ενός ατόμου με κέτωση¹.

Παρ' όλα που και άλλοι ιστοί έχουν την δυνατότητα παραγωγής μικρού ποσού κετονοσωμάτων, μόνο το ήπαρ μπορεί να θεωρηθεί πρακτικά ως η περιοχή της κετογένεσης^{2,3}.

Το ακετοξικό και το β-υδροξυβουτυρικό οξύ μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την παραγωγή ενέργειας στους περισσότερους ιστούς και κυρίως στον εγκέφαλο, τους νεφρούς, τους σκελετικούς μυς και το μυοκάρδιο.

Γενικά τα κετονοσώματα χρησιμεύουν σαν πηγή ενέργειας όταν η τροφή είναι πτωχή σε υδατάνθρακες, καθώς επίσης και σε περιόδους πείνας. Έχουν το πλεονέκτημα έναντι των λιπαρών οξέων ότι είναι υδατοδιαλυτά και μπορούν εύκολα να διαχέονται από το αίμα στους ιστούς και τα κύτταρα. Ο εγκέφαλος, ο οποίος δεν μπορεί να χρησιμοποιήσει τα λιπαρά οξέα, κερδίζει σε περιόδους πείνας τα 3/4 της ενέργειάς του από τα κετονοσώματα και το 1/4 από την γλυκόζη του αίματος.

Επί πλέον, η υψηλή συγκέντρωση κετονοσωμάτων στο πλάσμα εξουδετερώνει την λιπόλυση στον λιπώδη ιστό^{3,5}. Το γεγονός αυτός υπογραμμίζει ότι η παραγωγή κετονοσωμάτων και η χρησιμοποίησή τους στους περιφερικούς ιστούς αποτελεί φυσιολογικό μηχανισμό. Η τιμή των κετονοσωμάτων υπό κανονικές συνθήκες στο αίμα είναι μέχρι $0,15 \text{ mMol/l}$.

Η ικανότητα ωστόσο των ιστών να μεταβολίζουν τα κετονικά σώματα δεν είναι απεριόριστη γι' αυτό όταν αυξηθεί σημαντικά ο ρυθμός κετογένεσης, τα κετονικά οξέα αθροίζονται στο αίμα προκαλώντας τελικά μεταβολική οξέωση. Η αύξηση των κετονοσωμάτων σε επίπεδο $>3 \text{ mMol/l}$ ονομάζεται κέτωση. Ουσιαστικά με τον όρο κέτωση υποδηλώνεται παραγωγή κετονοσωμάτων μεγαλύτερη απ' όση οι διάφοροι ιστοί μπορούν να χρησιμοποιήσουν και να καταναλώσουν.

Παρατηρείται στο Σ/Δ, την νηστεία και την κακή διατροφή. Τα κετονικά σώματα μπορούν να αυξηθούν μέχρι και 30 mMol/l , πυκνότητα που είναι 220-300 φορές υψηλότερη από την φυσιο-

λογική^{6,7}.

Όσον αφορά τον ρυθμό παραγωγής κετονοσωμάτων, αυτός εξαρτάται από δύο βασικούς παράγοντες: την απελευθέρωση των Ε.Λ.Ο. και την κετογόνο ικανότητα του ήπατος⁷.

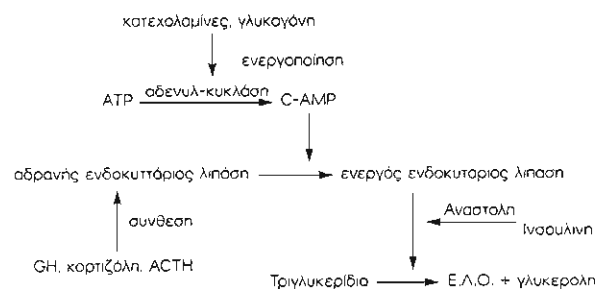
Ρύθμιση παραγωγής κετονοσωμάτων

<p>Απελευθέρωση Ε.Λ.Ο. Χαμηλά επίπεδα ινσουλίνης υψηλά επίπεδα γλυκαγόνης, κορτιζόλης, κατεχολαμινών</p>	<p>Κετογόνος ικανότητα ήπατος Εξαρτάται από την δραστηριότητα των ενζύμων C.A.T., μαλονυλ-CoA HMG-CoA-συνθετάση</p>
---	--

Η κετογόνος ικανότητα του ήπατος εξαρτάται από την δραστηριότητα των ενζύμων C.A.T., μαλονυλ- CoA και HMG- CoA συνθετάσης⁷⁻⁹ π.χ. σε περιόδους νηστείας ελαττώνεται η σύνθεση του μαλονυλ- CoA λόγω μείωσης της σύνθεσης των λιπαρών οξέων. Αποτέλεσμα της ελάττωσης του μαλονυλ- CoA είναι η αύξηση της δραστηριότητας της C.A.T. και η προαγωγή της κετογένεσης¹.

Όσον αφορά την απελευθέρωση των ελεύθερων λιπαρών οξέων, τα οποία θα προσφέρουν στο ήπαρ το υπόστρωμα της κετογένεσης, αυτή βρίσκεται υπό ορμονικό έλεγχο και προάγεται με χαμηλά επίπεδα ινσουλίνης και υψηλά επίπεδα των ανταγωνιστικών προς την ινσουλίνη ορμονών.

Αναλυτικότερα, η διάσπαση των τριγλυκεριδίων σε Ε.Λ.Ο. και γλυκερόλη γίνεται με την επίδραση ενός ενδοκυτταρίου ενζύμου, που λέγεται ενεργός ενδοκυττάρια ή ορμονοευαίσθητη λιπάση. Η λιπάση αυτή ενεργοποιείται μέσω του C-AMP, το οποίο παράγεται από το ATP, με την επίδραση της αδενυλκυκλάσης. Οι κατεχολαμίνες και η γλυκαγόνη ενεργοποιώντας την αδενυλκυκλάση, κινητοποιούν τον μηχανισμό της λιπόλυσης. Έμμεσα αυξάνουν την λιπόλυση οι ορμόνες GH, ACTH και κορτιζόλη, μέσω αύξησης



της σύνθεσης της λιπάσης. Αντίθετα η ινσουλίνη εμποδίζει την λιπόλυση, αναστέλλοντας την δράση της ενεργού ενδοκυττάριας λιπάσης¹.

Ο ρόλος επομένως των ορμονών στην κετογένεση είναι σημαντικώτατος με πρωταγωνιστές σε αντίθετους ρόλους την ινσουλίνη και την γλυκογόνη, καθώς η ινσουλίνη είναι η μοναδική αναστέλλουσα την κετογένεση ορμόνη, ενώ η γλυκογόνη η κατ' εξοχήν κετογόνος, με συνεπικουρες στην δράση της, τις υπόλοιπες ανταγωνιστικές προς την ινσουλίνη ορμόνες^{1,7}. Έτσι η κορτιζόλη αυξάνει την σύνθεση της ενδοκυττάριας λιπάσης προάγοντας έμμεσα την λιπόλυση, η αυξητική ορμόνη (GH) αυξάνει επίσης την λιπόλυση σε συνθήκες έλλειψης ινσουλίνης, ενώ οι κατεχολαμίνες δρουν προς την ίδια κατεύθυνση μέσω ενεργοποίησης της αδενυλ-κυκλάσης και μέσω διέγερσης κυρίως των β-υποδοχέων^{1,7}.

Η γλυκαγόνη, η κατ' εξοχήν κετογόνος ορμόνη, αυξάνεται σε μη ρυθμιζόμενο διαβήτη από έλλειψη ινσουλίνης. Η παθογενετική της σημασία στην δημιουργία της κετοξέωσης είναι βεβαιωμένη, προϋποθέτει όμως έλλειψη ινσουλίνης^{1,10}.

Η καταστολή της έκκρισης της ορμόνης αυτής φαρμακολογικώς, με έγχυση σωματοστατίνης, παρεμποδίζει την κετογένεση¹¹.

Η γλυκαγόνη δρα κετογόνα μέσω των εξής μηχανισμών: κατ' αρχήν, προάγοντας την διάσπαση των τριγλυκεριδίων σε γλυκερόλη και Ε.Λ.Ο. προσφέρει στο ήπαρ πρώτη ύλη για κετογένεση. Εκτός αυτού παρεμβαίνει και στο επίπεδο των μιτοχονδριακών εξεργασιών, καθώς προκαλεί αύξηση της καρνιτίνης του ήπατος με παράλληλη ενεργοποίηση του C.A.T. και αύξηση του μεταβολισμού των Ε.Λ.Ο. προς κετονικά σώματα^{1,7,12,13}.

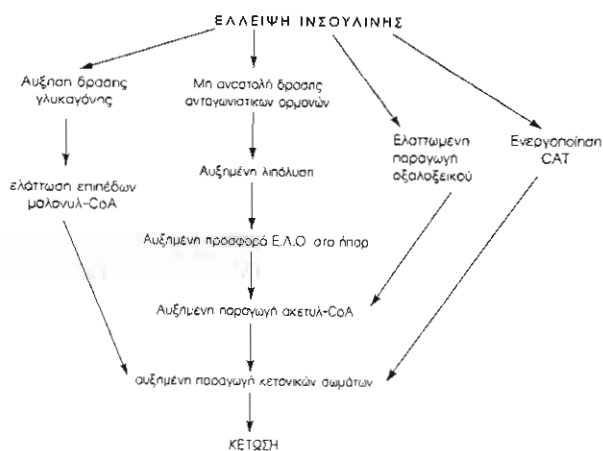
Ο άλλος πρωταγωνιστής, αλλά σε αντίθετο όπως είπαμε ρόλο στην ιστορία της κετογένεσης, η ινσουλίνη, ελαττώνει κατ' αρχήν την λιπόλυση μέσω αναστολής της δράσης της ορμονοεισθητής λιπάσης και ελάττωσης του c-AMP, μειώνοντας κατ' αυτόν τον τρόπο το προσφερόμενο για κετογένεση υπόστρωμα.

Σε κυτταρικό επίπεδο αναστέλλει την C.A.T. και έτσι μειώνει την είσοδο των Ε.Λ.Ο. στα μιτοχόνδρια και κατά συνέπεια την οξειδωτική τους αποικοδόμηση, γεγονός στο οποίο επικουρεί η παράλληλη αύξηση του μαλονυλ-CoA, την οποία επίσης η ινσουλίνη προκαλεί^{14,15}. Τέλος στην περιφέρεια η ινσουλίνη προάγει την χρησιμοποίηση των κετονοξέων⁷. Ακόμη και μικρά ποσά ιν-

σουλίνης είναι ικανά να αναστείλουν την λιπόλυση και την κετογένεση, ανεπαρκή όμως να προάγουν την χρησιμοποίηση της γλυκόζης^{1,7}.

Όταν υπάρχει έλλειψη ινσουλίνης, διαταράσσεται η εναρμονισμένη παροχή μορίων-καυσίμων στους ιστούς, λόγω υπερβολικής κινητοποίησης λιπαρών οξέων από τον λιπώδη ιστό, λόγω δηλαδή αυξημένης λιπόλυσης, η οποία οφείλεται αφ' ενός μεν στην απρόσκοπτη δράση της γλυκαγόνης, αφ' ετέρου δε στην μη αναστολή της δράσης των ανταγωνιστικών προς την ινσουλίνη ορμονών. Τα Ε.Λ.Ο. δεν μπορούν να μεταβολιστούν πλήρως στο ήπαρ σε CO₂ και H₂O και ένα μέρος τους μετατρέπεται σε ακετυλ-CoA. Η υπερβολική ποσότητα του ακετυλ-CoA που αθροίζεται, υπερβαίνει τις δυνατότητες του ήπατος να το χρησιμοποιήσει στον κύκλο του Krebs. Στον ανεπαρκή μεταβολισμό του ακετυλ-CoA στον κύκλο του Krebs συμβάλλει και η ελαττωμένη προσφορά του οξαλοξικού, το οποίο, προερχόμενο από την οξειδωση της γλυκόζης, είναι εξ ορισμού μειωμένο επί έλλειψης ινσουλίνης^{1,2,4}.

Εκτός από την μεγάλη προσφορά του ακετυλ-CoA, υπάρχει λόγω της έλλειψης της ινσουλίνης και της απρόσκοπτης πλέον δράσης της γλυκαγόνης, αύξηση της δραστηριότητας της C.A.T. και ελάττωση των επιπέδων του μαλονυλ-CoA. Αποτέλεσμα των μεταβολικών αυτών αλλαγών είναι να προάγεται η είσοδος των Ε.Λ.Ο. στα μιτοχόνδρια και η παραγωγή κετονικών σωμάτων^{1,2,4,7,15}.



Όπως αναφέρθηκε ήδη τα κετονικά σώματα πλην της ακετόνης είναι ισχυρά οξέα και ο ταχύς ρυθμός παραγωγής τους αποδίδει στο αίμα μεγάλο φορτίο υδρογονοιδόντων.

Η ικανότητα του οργανισμού να διατηρεί

την οξεοβασική ισορροπία μέσω αντιρροπιστικών μηχανισμών, ξεπερνιέται από την συνεχή παραγωγή των οξέων, με αποτέλεσμα να αναπτύσσεται μεταβολική οξέωση και κώμα.

Διαβητική κετοξέωση διαγιγνώσκεται όταν ο διαβητικός ασθενής έχει οξέωση και τα κετονικά οξέα στο πλάσμα υπερβαίνουν τα 3 mMol/l (1,2,4,7,15).

Στην κλινική πράξη όμως, ο προσδιορισμός των κετονικών οξέων δεν γίνεται και δεν απαιτείται. Η αυξημένη γλυκόζη του αίματος και ο θετικός έλεγχος για οξονουρία αρκούν για να πιστοποιηθεί η διαβητική κετοξέωση¹.

Συνοψίζοντας τέλος και απλοποιώντας τον περίπλοκο μεταβολικό δρόμο της κετογένεσης, θα αρκούσε να θυμόμαστε ότι η έλλειψη ινσουλίνης και η συνακόλουθη αύξηση της δράσης της γλυκαγόνης οδηγούν σε αυξημένη λιπόλυση και εκτροπή του μεταβολισμού των λιπαρών οξέων προς κετονικά σώματα.

Επειδή όμως η έλλειψη ινσουλίνης δεν εκτρέπει δραματικά μόνο τον μεταβολισμό των λιπών, αλλά και των υδατανθράκων και των πρωτεϊνών, στους άλλους βιοχημικούς δρόμους εκτροπής στην διαβητική κετοξέωση, αλλά και στην αντιμετώπισή της θα αναφερθεί ο επόμενος ομιλητής.

Βιβλιογραφία

1. Καραμήτσος J. Στοιχεία μεταβολισμού «Σακχαρώδης Διαβήτη». Εκδ. Σιώκη 1987: 16-20.
2. Τρακατέλλης J. Οξείδωση λιπαρών οξέων, λιπόλυση κετονοσώματα. «ΒΙΟΧΗΜΕΙΑ». 2η έκδοση 1981: 505-520.
3. Zimmet P Z. PHD Regulation of ketone body metabolism Diabetes Reviews vol 2, Numb 1994; 2: 132-154.
4. Μπακατάλλος Σ, Καραμήτσος J, Κοϊρτογιάννης Γ. Οξείες καταστάσεις στο σακχαρώδη διαβήτη. Θέματα Παθολογίας, εκδ. University Studio Press, 1996: 758-761.
5. Björntorp P. Effect of ketone bodies on lipolysis in adipose tissue in vitro J Lipid Res 1966; 7: 621-626.
6. Καραμήτσος J Διαβητικά κώματα Σακχαρώδης Διαβήτη, εκδόσεις Σιώκη 1987: 131-139.
7. Hood V, Tannen R Maintenance of acid-base homeostasis during ketoacidosis and lactic acidosis. Diabetes Reviews Vol 2, Numb 1994; 2: 177-194.
8. Ontko FJ, Johns MH. Evaluation of malonyl-CoA in the regulation of long-chain fatty acid oxidation in the liver. Biochem J 1980; 192: 959-962.
9. Casals N, Roca A, Guerrero M, et al. Regulation of the expression of the mitochondrial 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthase gene. Biochem J 1992; 283: 261-264.
10. Miles JM, Rizza RA, Hammond MW, Gerich JE. Effects

of acute insulin deficiency on glycoside and ketone body turnover in man. Diabetes 1980; 29: 926-930.

11. Gerich J, Lorenzi M, Bier D, et al. Prevention of human diabetic ketoacidosis by somatostatin: Evidence for an essential role of glucagon. N Engl J Med 1975; 292: 985-989.
12. Cook GA, Nielsen RC, Hawkins RA, et al. Effect of glucagon on hepatic malonyl coenzyme. A concentration and on lipid synthesis. J Biol Chem 1980; 49: 395-420.
13. Foster DW, McGarry JD. The regulation of ketogenesis CIBA Found Symp 1982; 87: 120-131.
14. Bieberdorf FA, Chernick SS, Show RO. Effect of insulin and acute diabetes on plasma FFA and ketone bodies in the fasting rat. J Clin Invest 1970; 49: 1685-1693.
15. Kitabchi A, Wall B. Diabetic ketoacidosis Med Clin North Am Vol 79, Numb 1995; 1: 9-18.

Κ. Βολιώτης. Ευχαριστώ την κα Καραγιάννη για την τόσο εμπειριστατωμένη όσο και περιληπτική ομιλία της και παρακαλώ τον κο Συμελιδη να μας αναπτύξει την εισήγησή του. Έχει θέμα τη διαβητική κετοξέωση που είναι η κύρια μεταβολική διαταραχή στον σακχ. διαβήτη τύπου Ι.

Διαβητική κετοξέωση (ΔΚΟ)

Δ. Συμελιδής

Η ΔΚΟ είναι μεταβολική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από υπεργλυκαιμία, κέτωση και μεταβολική οξέωση. Αποτελεί και σήμερα αιτία θανάτου διαβητικών ασθενών.

Στις ΗΠΑ αναφέρεται συχνότητα ΔΚΟ 3-8/1000 διαβητικούς ασθενείς ετησίως. Η ΔΚΟ ευθύνεται για το 1,6% στο σύνολο των εισαγωγών των διαβητικών ασθενών στα νοσοκομεία. Πιο συχνά επέρχεται σε ινσουλινοεξαρτώμενους διαβητικούς, αλλά και διαβητικοί τύποι ΙΙ είναι ευαίσθητοι στη ΔΚΟ σε ορισμένες καταστάσεις. Οι Παπάζογλου και συν. στα πλαίσια της μελέτης Eurodiab IDDM Complication Study βρήκαν σοβαρά επεισόδια κετοξέωσης στο 14,3% των ασθενών ετησίως, ενώ ο μέσος όρος των υπόλοιπων ευρωπαϊκών κέντρων ήταν 8,6%¹.

Η θνησιμότητα από 100% που ήταν, από τότε που η ΔΚΟ περιγράφηκε για πρώτη φορά (1886) μέχρι την ανακάλυψη της ινσουλίνης (1922), έχει περιοριστεί σήμερα σε λιγότερο από 5%². Διαβητικοί ασθενείς νεαρής ηλικίας σπάνια πεθαίνουν από τις μεταβολικές επιπλοκές της κετοξέωσης. Σε σχετικά πρόσφατη μελέτη η θνησιμότητα ήταν 0,8% σε ηλικίες κάτω των 50 ετών.

Ο κίνδυνος θανάτου από ΔΚΟ αυξάνεται σημαντικά με την ηλικία. Επίσης αξιολογικά συμβάλλουν η ύπαρξη κατά την εισαγωγή υπότασης, υψηλών επιπέδων γλυκόζης και ουρίας, το πολύ χαμηλό pH αίματος, το βαθύ κώμα και οι συνοδές νόσοι, κυρίως το έμφραγμα του μυοκαρδίου και οι λοιμώξεις.

Η ΔΚΟ κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σχετίζεται με 50% περίπου εμβρυική θνησιμότητα και μέχρι 5% μητρική θνησιμότητα¹.

Αίτια και προδιαθετικοί παράγοντες

Κατά σειρά συχνότητας αναφέρονται:

1. Η λοίμωξη (30-40%)
2. Ένδεια Ινσουλίνης (15-20%). Από διακοπή ή ελάττωση της ινσουλινοθεραπείας σε τύπου I διαβητικούς ή διακοπή λειτουργίας φορητών αντλιών λόγω τεχνικών προβλημάτων.

3. Πρώτη εκδήλωση Σ.Δ. κυρίως τύπου I και ιδιαίτερα στα παιδιά (20%).

4. Ψυχικό ή σωματικό stress (έμφραγμα, εγκαύματα, τραύματα, εγχειρήσεις, εγκεφαλικά επεισόδια, παγκρεατίτις, ψυχολογικά προβλήματα σε παιδιά και εφήβους). Υπεύθυνο στο 10-15% των περιπτώσεων.

5. Σε ποσοστό 20% δεν ανευρίσκεται κανένα προδιαθετικό αίτιο.

Σπανιότερα αίτια αναφέρονται η περιτοναϊκή διαπίδυση με υπέρτονα διαλύματα γλυκόζης, η εξωσωματική κυκλοφορία και η χορήγηση β2 συμποθητικομιμητικών φαρμάκων, τα οποία αυξάνουν τις ανάγκες ινσουλίνης στους διαβητικούς².

Είναι ενδιαφέρον ότι πολλοί από τους εκλυτικούς παράγοντες μπορούν να ερμηνευθούν επί ορμονικής βάσεως³.

Όπως βλέπουμε η γλυκαγόνη, οι κατεχολαμίνες και η κορτιζόλη βρίσκονται αυξημένες στη ΔΚΟ. Αυτή η κατάσταση ευθύνεται για την αντίσταση στην ινσουλίνη και εξηγεί κετοξέωση σε συνθήκες stress ή λοίμωξης με μερική ή σχετική ένδεια ινσουλίνης. Στην τελευταία περίπτωση περιλαμβάνονται διαβητικοί οι οποίοι κατά την κε-

τοξέωση διατηρούν φυσιολογικά ή αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης στο πλάσμα⁶. Εξάλλου μερικοί διαβητικοί, σε καταστάσεις stress ή λοίμωξης, αντί να αυξήσουν τις μονάδες της ινσουλίνης ελαττώνουν και το φαγητό και την ινσουλίνη, με αποτέλεσμα την επίταση της διαβητογόνου δράσης των αντιρροπιστικών ορμονών. Έτσι λόγω της έλλειψης ινσουλίνης και υπό την επίδραση των ορμονών αυτών το ήπαρ αποδίδει γλυκόζη στην κυκλοφορία, ο λιπώδης ιστός και οι μύες δεν προσλαμβάνουν γλυκόζη, οι μύες αποδίδουν αμινοξέα και ο λιπώδης ιστός ελεύθερα λιπαρά οξέα και γλυκερόλη από τη συνεχή διάσπαση ελεύθερων λιπαρών οξέων (ΕΛΟ) και τριγλυκεριδίων (TG).

Παθογένεση της ΔΚΟ

Οι βασικές βιοχημικές διαταραχές της ΔΚΟ είναι, όπως αναφέρθηκε, η υπεργλυκαιμία, η κέτωση και η μεταβολική οξέωση.

Η υπεργλυκαιμία αποδίδεται κυρίως σε αυξημένη ενδογενή παραγωγή γλυκόζης (γλυκογονόλυση και γλυκονεογένεση) αλλά και σε ελαττωμένη χρησιμοποίηση της γλυκόζης στα κύτταρα². Λόγω έλλειψης ινσουλίνης και υπό την επίδραση των ανωτέρω αντιρροπιστικών ορμονών το ήπαρ αποδίδει γλυκόζη στη κυκλοφορία. Ο μεταβολισμός των πρωτεϊνών και των λιπών αυξάνεται υπέρμετρα για την προμήθεια ενέργειας⁷. Οι μύες και ο λιπώδης ιστός δεν προσλαμβάνουν γλυκόζη, ενώ αποδίδουν στην κυκλοφορία οι μύες αμινοξέα (πρωτεόλυση), ο δε λιπώδης ιστός ελεύθερα λιπαρά οξέα (ΕΛΟ) και γλυκερόλη από τη συνεχή διάσπαση των αποθηκευμένων τριγλυκεριδίων (TG)⁸.

Κατά τη διάρκεια της ΔΚΟ η γλυκόζη περιορίζεται στον εξωκυττάριο χώρο και λόγω οσμωτικής δράσης προκαλεί μετακίνηση νερού από τον ενδο- στον εξω-κυττάριο χώρο². Η οσμωτική διούρηση προκαλεί απώλεια νερού, Na⁺, K⁺, χλωρίου, φωσφορικών, Mg, Ca, νιτρικών. Κατά την οσμωτική διούρηση η σύνθεση των ούρων είναι όμοια με υποτονικό διάλυμα NaCl 0,45%. Επειδή

Εκλυτικός παράγοντας	Στάθμες ορμονών στο αίμα			
	Ινσουλίνη	Γλυκαγόνη	Κορτιζόλη	Κατεχολαμίνες
1. Ένδεια ινσουλίνης	↓	↑	↑	-
2. Λοίμωξη	∇	↑↑↑	↑↑	-
3. Έντονο stress	∇	↑	↑↑	↑↑

	Φ.Τ.	Οξέωση με ΧΑ	Υπερχλωραιμική οξέωση	Οξέωση με ΧΑ + έμετοι
Na ⁺	140	140	140	140
Cl ⁻	105	105	115	95
CHO ₃ ⁻	25	15	15	25
ΧΑ	10	20	10	20

η νεφρική απώλεια νερού ξεπερνά αυτές των Na και Cl, η οσμωτικότητα του πλάσματος θα είναι αυξημένη. Έτσι η αυξημένη οσμωτική πίεση του πλάσματος και η οσμωτική διούρηση λόγω γλυκοζουρίας προκαλούν αφυδάτωση των κυττάρων. Τελικά όμως οι απώλειες νερού από τον ενδο- και εξωκυττάριο χώρο είναι ποσοτικά ισοδύναμες.

Η οξέωση ελαττώνει τις περιφερικές αγγειακές αντιστάσεις με αποτέλεσμα αγγειοδιαστολή και υπόταση, προκαλεί υποθερμία και ασκεί αρνητική ινóτροπη δράση στο μυοκάρδιο⁵. Επίσης προκαλεί αγγειοδιαστολή στον εγκέφαλο, αύξηση της πίεσης του εγκεφαλονωτιαίου υγρού, καταστολή του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος και κώμα. Το αίτιο του διαβητικού κώματος δύσκολα μπορεί να ερμηνευθεί. Η βαρύτητα του κώματος συσχετίζεται με την οσμωτικότητα του πλάσματος και όχι με το βαθμό της οξέωσης. Αυτό υποδηλώνει ότι η αφυδάτωση των κυττάρων του ΚΝΣ ευθύνεται κυρίως για την κωματώδη κατάσταση^{8,9}.

Εξ άλλου λόγω αλλαγής του μεταβολικού περιβάλλοντος (αυξημένα ΕΛΟ και αμινοξέα, μεταβολική οξέωση, υπερωσμωτικότητα) οι ασθενείς με ΔΚΟ παρουσιάζουν σοβαρή αντίσταση στην ινσουλίνη⁶.

Επιτυχής θεραπεία της ΔΚΟ συνδυάζεται με μείωση των ολικών κετονοσωμάτων πλάσματος και αυτό φαίνεται από τη μείωση του Χάσματος Ανιόντων (ΧΑ). $ΧΑ = Na^+ - (HCO_3^- + Cl^-)$. Φ.Τ. 12 ± 2 . Τα διττανθρακικά στη ΔΚΟ κυμαίνονται συνήθως από 5-15 mEq/L. K⁺, Ca⁺ και Mg⁺ ελάχιστα επηρεάζουν το χάσμα ανιόντων⁷. Στη ΔΚΟ το ΧΑ είναι συνήθως >22 mEq/L.

Κατά την θεραπεία της ΔΚΟ χορηγούνται μεγάλα ποσά νερού και NaCl. Σε ασθενή χωρίς έμετους το χλώριο κατακρατείται να αντικαταστήσει τα διττανθρακικά τα οποία αποβάλλονται μέσω των ούρων με τα κετονικά σώματα. Έτσι δημιουργείται οξέωση (υπερχλωραιμική) με φυσιολογικό χάσμα ανιόντων, χωρίς όμως αξιόλογες κλινικές επιπτώσεις^{6,8}.

Στην τελευταία στήλη διαπιστώνει κανείς λανθάνουσα μεταβολική αλκάλωση. Έτσι η απώλεια του υδροχλωρικού οξέος, λόγω των εμέτων, ενδέχεται, προσωρινά τουλάχιστον, να αποβεί σωτήρια για τη ζωή των ασθενών¹⁰. Διότι δημιουργείται καλό επίπεδο διττανθρακικών και το ΧΑ οφείλεται στο μειωμένο Cl⁻.

Λόγω αφυδάτωσης και αιμοσυμπύκνωσης τα επίπεδα των ηλεκτρολυτών στον ορό δεν αντικατοπτρίζουν το πραγματικό έλλειμμα, αφού μπορεί να είναι φυσιολογικά ή αυξημένα, παρά τις μεγάλες απώλειες. Τα επίπεδα K⁺ πλάσματος είναι αυξημένα ή στα ανώτερα φυσιολογικά όρια, ενώ υπάρχει σημαντική έλλειψη ολικού σωματικού καλίου. Η έλλειψη ινσουλίνης, η οξέωση και η υπεροσμωτικότητα προκαλούν μετακίνηση ιόντων K⁺ έξω από τα κύτταρα. Χαμηλό K⁺ ορού κατά την εισαγωγή του ασθενή (<3 mEq/L) σημαίνει βαρείες απώλειες καλίου. Ανεύρεση υπονατρίαιμίας, παρά την αφυδάτωση, μερικώς τουλάχιστον ερμηνεύεται από την λιπαιμία και την υπεργλυκαιμία (για κάθε 100 mg γλυκόζης πάνω από τα 100 mg% μειώνεται το Na του πλάσματος κατά 1,6 mEq/L). Δηλαδή μπορεί να είναι φαινομενική⁷. Δεν έχουν σαφή κλινική σημασία διαταραχές Mg, Ca και Φωσφόρου⁹.

Κλινική εικόνα

Τα κύρια συμπτώματα είναι τα γνωστά της μεγάλης υπεργλυκαιμίας, της μαζικής γλυκοζουρίας με απώλεια νερού και ηλεκτρολυτών. Συνοδά συμπτώματα μερικές φορές: κράμπες στις γαστροκνημίες, διαταραχές όρασης, ναυτία, έμετοι και κοιλιακό άλγος.

Δεν υπάρχει σαφής ερμηνεία των γαστρεντερικών συμπτωμάτων (ναυτίας, εμέτων, παραλυτικού ειλεού), τα οποία ενδέχεται να είναι παρόντα κατά τη βαρεία ΔΚΟ. Το οξύ κοιλιακό άλγος, με ιδιαίτερη συχνότητα στα παιδιά, θα μπορούσε να είναι αποτέλεσμα της διάτασης του εντέρου. Η διαβητική κετοξέωση υποδύεται απόλυτα οξεία χειρουργική κοιλία που μαζί με την συχνά παρα-

τηρούμενη λευκοκυττάρωση μπορεί να οδηγήσουν τον ασθενή στο χειρουργείο¹¹.

Αντικεμενικά ευρήματα: Σημεία αφυδάτωσης. Ακόμα και η ουλοπαρειική αύλακα είναι στεγνή⁹. Αναπνοή τύπου Kussmaul λόγω διέγερσης των χημειούποδοχέων σε μια προσπάθεια αντιρρόπησης. Όταν όμως το pH πέσει κάτω από το 7, ο υπερ-αερισμός εξαφανίζεται. Αυτός είναι λόγος που αναπνοή τύπου Kussmaul δεν υπάρχει πάντα σε ασθενείς με οξέωση⁷. Απόπνοια οξόνης (οσμή σάπιων μήλων). Ποικίλλου βαθμού διαταραχές της συνείδησης.

Το διαβητικό κώμα που αφορούσε το 50% των περιπτώσεων βαρέων ΔΚΟ, πριν από 50 χρόνια, εμφανίζεται σε ποσοστό <10%⁵.

Εργαστηριακές εξετάσεις κατά την εισαγωγή στο Νοσοκομείο

Γλυκόζη αίματος: 300-800 mg%. Συνήθως >400, αλλά είναι δυνατόν να υπάρχουν και χαμηλότερες τιμές, όπως 200-300 (ευγλυκαιμική κετοξέωση)⁴.

Ημιποσοτική εκτίμηση των κετονικών σωμάτων:

Τα κετονικά σώματα στο αίμα και στα ούρα είναι αυξημένα και ευθύνονται για την αύξηση του χάσματος ανιόντων που χαρακτηρίζει τη ΔΚΟ. Συνήθως κυμαίνονται μεταξύ 8-10 mMols/L. Η πυκνότητα της οξόνης στα ούρα είναι πολύ μεγάλη, ακόμη και όταν η πυκνότητά της στο αίμα είναι χαμηλή, επειδή ο νεφρικός ουδός της οξόνης είναι πολύ μικρός. Συνεπώς η ανίχνευση οξόνης στα ούρα δεν μαρτυρεί, κατ' ανάγκην, ύπαρξη σημαντικής κετοξέωσης, αλλά πιθανή μετρία εκτροπή του διαβήτη.

Δεδομένου όμως ότι οι ταινίες Gluketur. Ketostix ή τα δισκία Acetest δεν αντιδρούν με το β-υδροξυβουτυρικού οξύ, η βαρύτητα της κετοξέωσης με τις απλές αυτές ημιποσοτικές μεθόδους συχνά υποεκτιμάται¹².

Το pH του αρτηριακού αίματος είναι ελαττωμένο και αποτελεί αξιόπιστο δείκτη της οξέωσης⁴. Ο βαθμός οξέωσης δεν σχετίζεται με το βαθμό της υπεργλυκαιμίας. Τα διττανθρακικά του πλάσματος κατά κανόνα <15 mEq/L. Δεν υπάρχει πάντοτε καλή συσχέτιση διττανθρακικών και βαρύτητας της κετοξέωσης. PO₂ φυσιολογική ή αυξημένη λόγω του υπεραερισμού. PCO₂ χαμηλή ή φυσιολογική.

Η οσμωτική πίεση του πλάσματος (γλυκόζη mg%/18 + ουρία mg%/2,8 + 2 Na⁺) είναι αυξημένη λόγω αύξησης των επιπέδων της γλυκόζης και

του λίπους του αίματος². Συνήθως κυμαίνεται από 300-330 mOsm/Kg H₂O. (Φ.Τ. 258-295). Ολική οσμωτικότητα >340 mOsm/Kg H₂O παρατηρήθηκε με το μεγαλύτερο έλλειμμα υγρών και συσχετίστηκε αντίστροφα με τη διανοητική κατάσταση. Η επί τοις % αύξηση της οσμωτικότητας του πλάσματος αντιπροσωπεύει την επί τοις % μείωση του συνολικού σωματικού νερού.

Αιματοκρίτης αυξημένος λόγω αφυδάτωσης και αιμοσυμπύκνωσης. Η αρχική λευκοκυττάρωση - μέχρι και 25.000/mm³ - δεν υποδηλώνει λοίμωξη. Η λευκοκυττάρωση σχετίζεται με τη βαρύτητα της οξέωσης, όχι όμως της λοίμωξης. Μικροσκοπική εξέταση ιζήματος για πυουρία ή μικροβιουρία. Η ουρία αίματος είναι συνήθως μέτρια αυξημένη, λόγω πρωτεόλυσης και νεφρικής ισχαιμίας (εξωνεφρική азωθαιμία).

Συνήθως το Na⁺ ορού κυμαίνεται από 130-140 και το K⁺ από 5-6 mEq/L. Η αμυλάση ορού μπορεί να είναι αυξημένη με ή χωρίς παγκρεατίτιδα. Συχνό εύρημα είναι η σημαντική αύξηση των TG. Σε νεοδιαγνωσθέντες τύπου I διαβητικούς ασθενείς με κετοξέωση και παγκρεατίτιδα, σοβαρές δυσλιπιδαιμίες συσχετίστηκαν με βαθύ κώμα. Αύξηση των τρανσαμινασών αποδίδεται σε οίδημα του ήπατος, ενώ αύξηση της CPK συνηγορεί για ενδεχόμενο σιωπηλό έμφραγμα⁶. Το γαλακτικό οξύ αν είναι αυξημένο δεν υπερβαίνει τα 5 mMols/L όπως στη γαλακτική οξέωση.

Διάγνωση

Η αυξημένη γλυκόζη αίματος και ο θετικός έλεγχος για οξονουρία αρκούν για να φανεί η παρουσία ΔΚΟ. Για τη διάγνωση απαιτείται υπεργλυκαιμία >250, pH < 7,3 (οξέωση), διττανθρακικά <15 mEq/L (μεταβολική οξέωση) και για την οριστική διάγνωση κετοναιμία + σε 1:2 διάλυση και μέτρια κετονουρία².

ΔΚΟ διαγιγνώσκεται όταν ο ασθενής έχει οξέωση και τα κετονικά οξέα στο πλάσμα υπερβαίνουν τα 3 mMols/L (Φ.Τ. έως και 0,15). Στην κλινική πράξη αρκεί η ανεύρεση κετοναιμίας με δισκία νιτροπρωσσικού νατρίου τα οποία αντιδρούν κυρίως με ακετοξικό οξύ.

Κατά τη διάρκεια επιτυχούς θεραπείας της ΔΚΟ το β-υδροξυβουτυρικό οξύ μετατρέπεται σε ακετοξικό οξύ, με αποτέλεσμα τα επίπεδα κετόνης πλάσματος προσδιορισμένα με νιτροπρωσικό ή δεν μεταβάλλονται ή είναι ανυψωμένα (παράδοξη κετοναιμία)⁶. Στην τελευταία περίπτωση δίνεται η λαθεμένη εντύπωση αναποτελεσματικής θεραπείας. Γι' αυτό ο προσδιορισμός των κε-

τονοσωμάτων δεν συνιστάται για την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της ινσουλινοθεραπείας, αλλά μόνο αρχικά για την διάγνωση και ενδεχομένως στο τέλος για τον έλεγχο της ΔΚΟ.

Η επιτυχής θεραπεία της κετοξέωσης μειώνει τα επίπεδα κετόνης του πλάσματος και αυτό πάντοτε φαίνεται από τη μείωση του χάσματος ανιόντων⁶. Είναι φανερό ότι ο υπολογισμός του χάσματος ανιόντων συνιστά πολύτιμη παράμετρο για την πορεία της ΔΚΟ, όχι όμως μεγάλης αξιοπιστίας για τη διάγνωση της ΔΚΟ.

Stupor και κόμα παρατηρήθηκαν με οσμωτικότητα > 340 mOsm/Kg H_2O . Γι' αυτό απαιτείται σχολαστικός έλεγχος για ανεύρεση σοβαρού εκλυκτικού αιτίου σε περίπτωση ΔΚΟ και κόματος με οσμωτικότητα 300 mOsm/Kg H_2O ².

Δ.Δ.

Συχνές αιτίες μεταβολικής οξέωσης με χάσμα ανιόντων.

1. Γαλακτική οξέωση
2. Χρονία νεφρική ανεπάρκεια
3. Αλκοολική κετοξέωση
4. Φάρμακα.
 - α. Σαλικυλικά
 - β. Μεθανόλη
 - γ. Παραλδεύδη.

Επομένως το πρώτο βήμα σε μια οξέωση είναι ο έλεγχος των ούρων για γλυκόζη και κετονοσώματα. Αν δεν διαπιστωθεί κετονουρία, το αίτιο της οξέωσης δεν είναι ο διαβήτης. Αν υπάρχει, απαιτείται εξέταση της γλυκόζης του πλάσματος για διάκριση από την κέτωση λόγω αστίας.

Θεραπεία

Η θεραπεία της βαρείας κετοξέωσης πρέπει να στοχεύει στην διόρθωση των παθοφυσιολογικών διαταραχών.

Νερό και νάτριο. Η ενυδάτωση από μόνη της, ενώ δεν επηρεάζει την οξέωση, ελαττώνει τα επίπεδα ουρίας, γλυκόζης, K^+ , Ht και αντιρροπιστικών ορμονών λόγω διάτασης του εξωκυτταρίου χώρου και μέσω αποβολής αυτών δια των ούρων^{2,9}. Έτσι μειώνεται η οσμωτική πίεση κατά $50-60$ mOsm/L σε λίγες ώρες.

Χορηγείται ισότονο διάλυμα $NaCl$ 154 mEq/L ($0,9\%$) x 2 lit τις πρώτες 4 ώρες (το $1o$ lit σε μια ώρα και το $2o$ σε 3 ώρες). $3o$ lit χορηγείται τις επόμενες 4 ώρες και στη συνέχεια 1 lit/8ωρο. Έτσι θα χορηγηθούν 5 lit στο α' 24ωρο.

Η λογική της χορήγησης ισότονου και όχι υπότονου διαλύματος $NaCl$, παρά την παρουσία

υπεροσμωτικότητας, είναι ότι θα αυξήσει τη στάθμη του Na του ορού. Μ' αυτόν τον τρόπο προλαμβάνεται η πολύ γρήγορη ελάττωση της οσμωτικής πίεσης στον εξωκυττάριο χώρο και μειώνεται το ενδεχόμενο εγκεφαλικού οιδήματος⁵. Από μόνη της η υπεροσμωτικότητα δεν αυξάνει τη θνησιμότητα στη ΔΚΟ⁶. Είναι αξιοσημείωτο ότι το διάλυμα $NaCl$ $0,9\%$ με οσμωτικότητα 308 mOsm/Kg H_2O πάντοτε θα είναι υποτονικότερο σε σχέση με την οσμωτικότητα του πλάσματος του ασθενούς⁶. Εάν όμως Na^+ ορού > 155 mEq/L τότε χορηγούμε υπότονο διάλυμα $NaCl$ $0,45\%$ ^{4,5}. Και σε περίπτωση που το Na^+ ορού > 165 χορηγούμε διάλυμα γλυκόζης $2,5\%$.

Όταν η γλυκόζη αίματος μειωθεί σε τιμές < 250 mg% περίπου θα πρέπει να χορηγηθεί διάλυμα γλυκόζης 5% 1 lit με προσθήκη 2 gr K^+ και 20 μονάδες (U) ινσουλίνης στον ορό με διάρκεια έγχυσης $6-8$ ωρών περίπου ή εκ παραλλήλου προς το διάλυμα $NaCl$ ⁶.

Η χορήγηση γλυκόζης με συγχορήγηση ινσουλίνης αποβλέπει στην εγκαίριότερη διόρθωση της μεταβολικής οξέωσης και την πρόληψη του εγκεφαλικού οιδήματος, αφού εμποδίζει τις μεγάλες και απότομες πτώσεις της οσμωτικής πίεσης του πλάσματος⁹.

Ασφαλώς για την ποσότητα των υγρών που θα χορηγηθούν και για την ταχύτητα χορήγησης λαμβάνεται υπ' όψιν ο βαθμός αφυδάτωσης και η κεντρική φλεβική πίεση (Κ.Φ.Π.) σε ευαίσθητες ομάδες ασθενών. Εάν η Κ.Φ.Π. > 12 cm H_2O τα υγρά χορηγούνται με μειωμένο ρυθμό (αρχικά $0,25$ lit/ώρα). Κατά κανόνα το σύνολο των χορηγούμενων υγρών το α' 24ωρο δεν πρέπει να υπερβαίνει το 10% του σωματικού βάρους των ασθενών⁴. Η υπερβολική χορήγηση υγρών ενοχοποιήθηκε για εγκεφαλικό οίδημα, πνευμονικό οίδημα και σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας των ενηλίκων. Εάν όμως υπάρχει υποογκαιμία η οποία επιμένει και μετά τη χορήγηση 6 lit υγρών χορηγούμε διαλύματα που περιέχουν κολλοειδή (π.χ. αλβουμίνη) τα οποία παραμένουν αποκλειστικά στον ενδοαγγειακό χώρο.

Ινσουλίνη. Στόχος της ινσουλινοθεραπείας είναι η προαγωγή του μεταβολισμού της γλυκόζης και των κετονικών σωμάτων με παράλληλη αναστολή της λιπόλυσης και της πρωτεόλυσης. Η επιθυμητή μείωση των επιπέδων γλυκόζης είναι $50-75$ mg/ώρα.

Ινσουλίνη κατάλληλη για την κετοξέωση είναι η ταχείας δράσης σε δόση $0,1$ U/K.B.Σ. σε συνεχή ενδοφλέβια (ΕΦ) έγχυση^{2,6}. Χορηγώντας

6-8 U/ώρα, τα επίπεδα της ινσουλίνης στο πλάσμα φθάνουν τα ανώτερα φυσιολογικά, 75-200 μU/ml, επίπεδα που επιτυγχάνει κανείς μετά από πλούσιο σε υδατάνθρακες γεύμα¹. Τα επίπεδα αυτά είναι ικανά να προκαλέσουν πλήρη αναστολή της λιπόλυσης και κετογένεσης και πλήρη καταστολή της ηπατικής παραγωγής γλυκόζης, ακόμη και αν υπάρχει ηπατική αντίσταση στην ινσουλίνη λόγω κετοξέωσης⁵. Επί πλέον θα αυξήσουν την πρόσληψη γλυκόζης από τους ιστούς. Με τη χορήγηση νερού και ινσουλίνης, κατά τη θεραπεία της ΔΚΟ, η μείωση της γλυκόζης που επιτυγχάνεται αποδίδεται κατά 63% στη μείωση της ηπατικής παραγωγής γλυκόζης, κατά 22% στην αύξηση πρόσληψης από τους ιστούς και κατά 15% στη γλυκοζουρία. Γι' αυτό το λόγο το θεραπευτικό αυτό σχήμα προτείνεται να ονομάζεται «υψηλής» δόσης ινσουλινοθεραπεία και ως «μέγαν» το γνωστό σχήμα υψηλών δόσεων ινσουλίνης⁶.

Η ΕΦ χορήγηση ινσουλίνης μπορεί να γίνει με τη διάλυση 30-40 U σε 250 ml διαλύματος NaCl 0,9% με ρυθμό έγχυσης 20 σταγόνων στο λεπτό. Διάρκεια έγχυσης 4 ώρες (20 σταγόνες = 1 ml, 60 μικροσταγόνες = 1 ml).

Αν 2 ώρες μετά την έναρξη της θεραπείας η γλυκόζη αίματος δεν παρουσιάζει πτωτική πορεία (περίπου 20%), αυξάνουμε τη δόση της ινσουλίνης σε 12 U/ώρα για το ενδεχόμενο ινσουλινοαντίστασης. Αν και το τελευταίο έχει τονιστεί υπέρ το δέον⁵, εν τούτοις πρέπει να αναμένεται σ' ένα ποσοστό 10% των ασθενών με ΔΚΟ⁶. Το σχήμα των χαμηλών δόσεων ινσουλίνης λόγω της αποτελεσματικότητας του δημιούργησε την εσφαλμένη αντίληψη ότι ασθενείς με ΔΚΟ δεν είναι ανθεκτικοί στη δράση της ινσουλίνης.

Μετά 4ωρη θεραπεία αναμένεται πτώση της αρχικής τιμής κατά 40% περίπου. Συνεχίζουμε την ΕΦ χορήγηση ινσουλίνης με τον ίδιο ρυθμό μέχρι επιπέδων γλυκόζης αίματος <250 mg%. Έπειτα χορηγείται σε δόση 4 U/ώρα μέχρι συμπλήρωσης θεραπείας 24 ωρών.

Στο σχήμα πολλαπλών ενδομυϊκών (EM) ενέσεων η ανά ώρα ή ανά 2ωρο χορήγηση ινσουλίνης είναι εξίσου αποτελεσματική με τη συνεχή ΕΦ έγχυση. Χορηγούνται 0,33 U/K.B.Σ. ως δόση εφόδου (10 U ΕΦ bolus και 10 EM) και στη συνέχεια 6-10 U/ώρα ή ανά 2ωρο. Παρατηρήθηκε με το σχήμα αυτό αύξηση των κετονοσωμάτων κατά τη διάρκεια των 2 πρώτων ωρών θεραπείας.

Οι αναφερόμενες δόσεις ινσουλίνης δεν μπορούν να ισχύουν για όλους τους ασθενείς. Η

θεραπεία του κάθε ασθενούς ρυθμίζεται με βάση τους συχνούς προσδιορισμούς της γλυκόζης του αίματος.

Η διόρθωση της κετοξέωσης ακολουθεί βραδύτερο ρυθμό (10-20 ώρες) απ' ότι της υπεργλυκαιμίας (4-8 ώρες)⁶. Γιαυτό και επειδή η ημιπερίοδος ζωής της ινσουλίνης είναι μόνο 5-10 λεπτά, δεν πρέπει να διακοπεί η ινσουλίνη όταν η συγκέντρωση γλυκόζης πλησιάζει τα φυσιολογικά όρια. Αλλά συνεχίζεται η χορήγηση γλυκόζης-ινσουλίνης και μετά τον έλεγχο της υπεργλυκαιμίας μέχρι να υποχωρήσει η οξέωση. Για να διορθώσουμε την κετοξέωση πρέπει να αποφεύγουμε την υπογλυκαιμία. Δεν πρέπει να ανησυχούμε για μικρή υπεργλυκαιμία.

Μετά το α' 24ωρο και ανάλογα με την κατάσταση του αρρώστου χορηγείται ινσουλίνη ταχείας δράσης Υποδόρια (ΥΠ)/6ωρο ή μίγμα ινσουλίνης ταχείας και ενδιάμεσης δράσης/12ωρο σε δόση που καθορίζεται από το σάκχαρο του αίματος. Μετά θεραπεία 24-48 ωρών είναι δυνατόν να συμπληρωθούν όλα τα ελλείμματα και να αποκατασταθεί η οξεοβασική ισορροπία.

Η διαλείπουσα χορήγηση μεγάλων δόσεων ινσουλίνης (25-100 U/ώρα) έχει σχεδόν εγκαταλειφθεί. Και ενώ δεν υπάρχει διαφορά στο ρυθμό μείωσης των συγκεντρώσεων γλυκόζης πλάσματος (75-100 mg περίπου/ώρα) και ολικών κετονοσωμάτων μεταξύ χαμηλής και υψηλής δόσης ινσουλινοθεραπείας όμως έχουν παρατηρηθεί βαρείες υπογλυκαιμίες, βαρείες υποκαλιαιμίες, σοβαρή υποφωσφαταιμία και εγκεφαλικό οίδημα. Το πλεονέκτημα του σχήματος με τις μεγαλύτερες δόσεις είναι ότι εξασφαλίζει τον κορεσμό των υποδοχέων παρά την ύπαρξη αντισωμάτων ή άλλων παραγόντων αντίστασης¹³. Είναι δε γνωστό ότι η μεγίστη φυσιολογική απάντηση στην ινσουλίνη παρατηρείται μόλις οι ινσουλινοί υποδοχείς κορεστούν ανεξάρτητα από το ποσό ινσουλίνης που χορηγήθηκε.

Νερό, NaCl και ινσουλίνη χορηγούνται ταυτόχρονα, πλην της περίπτωσης υπότασης με υπεργλυκαιμία, όπου προηγείται η αποκατάσταση του ενδοαγγειακού όγκου. Αν προηγηθεί η χορήγηση της ινσουλίνης υπάρχει κίνδυνος βαρείας υπότασης και shock⁶.

Κάλιο: Η θεραπεία με νερό, NaCl και ινσουλίνη αναμένεται να προκαλέσει ταχύτατη αύξηση των επιπέδων του Na και ταχύτατη πτώση των επιπέδων του K στον ορό κατά τη διάρκεια των πρώτων ολίγων ωρών της θεραπείας. Γι' αυτό το λόγο και επειδή υπάρχει μεγάλου βαθμού υποκα-

λαιμία, η υποκαλιαιμία πρέπει να αντιμετωπισθεί έγκαιρα δεδομένου ότι αποτελεί την πλέον απειλητική για τη ζωή ηλεκτρολυτική διαταραχή και αιτία θανάτου των ασθενών με ΔΚΟ κατά τη διάρκεια της θεραπείας (αρρυθμίες, παράλυση των αναπνευστικών μυών)¹³.

Χορηγούμε οπωσδήποτε κάλιο 1 gr (1 amp των 10 ml 10% KCL) στο 1ο ορό⁵, 2 gr στο 2ο ορό και 3 gr σε κάθε επόμενο, ό,τι ορός και αν είναι, υπό την προϋπόθεση της φυσιολογικής νεφρικής λειτουργίας και K^+ πλάσματος <5.5 mEq/L κατά την εισαγωγή.

Η συνολική ανάγκη του a' 24ώρου σε κάλιο ανέρχεται σε 150-300 mEq. Ωστόσο ο ρυθμός χορήγησης καλίου δεν πρέπει να ξεπερνά τα 2 gr/ώρα. Στην περίπτωση αδυναμίας εργαστηριακής εκτίμησης του K^+ του ορού και της νεφρικής λειτουργίας, κάλιο θα χορηγηθεί με προσοχή κατόπιν ηλεκτροκαρδιογραφικού ελέγχου και θα συνεχίζεται εφ' όσον επιτευχθεί διούρηση του ασθενή. Για να αναπληρωθεί το συνολικό έλλειμμα καλίου θα χορηγηθεί κάλιο per os εφ' όσον και για όσο διάστημα κριθεί απαραίτητο. Προσδιορισμός ηλεκτρολυτών κρίνεται απαραίτητος κατά την εισαγωγή του ασθενή και στις 4 ώρες. Στη συνέχεια κατά την κρίση του θεράποντα ιατρού.

Διττανθρακικά: Παρ' ότι πρόκειται για οξέωση διττανθρακικά σπάνια χρειάζονται. Σύμφωνα με όσα αναφέρθηκαν είναι προφανής και επιτακτική η ανάγκη για χορήγηση Νατρίου. Από το άλλο μέρος όμως η ενδοκυττάρια οξέωση πρέπει να είναι ένας από τους κύριους στόχους της θεραπείας. Η ενδοκυττάρια οξεοβασική ισορροπία θα επιτευχθεί με την ελάττωση της PCO_2 στα ενδοκυττάρια υγρά. Για το σκοπό αυτό ο πιο σπουδαίος χειρισμός είναι η ταχεία αποκατάσταση του όγκου του εξωκυττάριου χώρου. Έτσι προωθείται απομάκρυνση του CO_2 από τους ιστούς μέσω αυξημένης διάχυσης¹⁴.

Πρέπει να έχουμε υπ' όψη μας ότι ο εγκέφαλος προστατεύεται κατά τη ΔΚΟ γιατί στο εγκέφαλονωτιαίο υγρό (ENY) το pH και τα διττανθρακικά είναι υψηλότερα απ' ό,τι στο αίμα, ενώ τα κετονοσώματα είναι χαμηλότερα και η ωσμωτικότητα η ίδια². Επειδή όμως οξέωση με pH 6,8 ενδέχεται να αναστείλει την αναπνοή, να καταστείλει το Κ.Ν.Σ.⁵ ή να προκαλέσει καρδιοαγγειακό shock χορηγούμε διττανθρακικά σε pH <7 , ή σε εξαιρετικά χαμηλά επίπεδα $HCO_3^- < 5$ mEq/L⁸.

Χορηγούμε 100 ml 4% (48 mEq) συγχρόνως με τα άλλα υγρά εάν το pH είναι 6,9-7 και 200 ml

4% (96 mEq) εάν το pH είναι $<6,9$. Η βάση της εξίσωσης: διττανθρακικά (mEq/L) = έλλειμμα βάσης \times βάρος σώματος (Kg) \times 0,4. Έλλειμμα βάσης είναι η διαφορά της τιμής των διττανθρακικών κατά την εισαγωγή από την επιθυμητή ανύψωσή τους (10-20 mEq/L).

Χορηγούνται εντός των πρώτων ωρών, σε διάστημα μιας ώρας και με συγχορήγηση καλίου. 1 gr KCL στα 100 ml εφ' όσον το κάλιο του ορού είναι <4 mEq/L. Μετά το πέρας της χορήγησης των διττανθρακικών επαναλαμβάνεται ο προσδιορισμός του pH και εάν το pH ανέλθει >7 η περαιτέρω χορήγηση διττανθρακικών είναι πιθανώς άχρηστος.

Χορηγούμενα τα διττανθρακικά έχουν ως αποτέλεσμα μείωση της αντίστασης στην ινσουλίνη και ταχεία αποκατάσταση της οξεοβασικής διαταραχής. Όμως η θεραπεία με διττανθρακικά ενδέχεται να είναι επικίνδυνος γιατί μπορεί να προκαλέσει.

1. Υποκαλιαιμία

2. Παράδοση πτώση του pH του ENY και ενδοκυττάρια και μπορεί να επιδεινώσει το κώμα ή να προκαλέσει κώμα. Τόσο η πτώση του pH στο E.N.Y. με τη χορήγηση διττανθρακικών, όσο και η τοξική επίδραση της πτώσης του pH στην εγκεφαλική λειτουργία αμφισβητούνται⁶.

3. Επιδείνωση της ενδοκυττάριας οξέωσης με αύξηση της παραγωγής CO_2 .

4. Ελάττωση της απελευθέρωσης οξυγόνου από την αιμοσφαιρίνη στους ιστούς.

5. Βαρειές κακώσεις στον υποδόριο ιστό.

Γενικά, δεν υπάρχουν απόλυτες αντενδείξεις για τη χορήγηση διττανθρακικών στη θεραπεία της ΔΚΟ, αλλά και δεν έχει αποδειχθεί ευεργετική δράση τους στο ρυθμό μείωσης των κετονοσωμάτων του αίματος.

Φωσφόρος: Υπάρχει έλλειμμα φωσφόρου, αλλά υποφωσφαταιμία διαπιστώνεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας λόγω μετακίνησης του φωσφόρου μέσα στα κύτταρα. Μερικές από τις κλινικές εκδηλώσεις είναι μυική αδυναμία, παράλυση αναπνευστικών μυών, σπασμοί. Ο μεγαλύτερος κίνδυνος είναι η εξάντληση των ενεργειακών ενδοκυττάριαρων αποθεμάτων (ATP) που επέρχεται όταν P πλάσματος <1 mg%. Παρατηρήθηκε όμως σχεδόν αποκλειστικά σε χρόνιους αλκοολικούς. Είναι δύσκολο να γενικευθεί η παρεντερική χορήγηση φωσφόρου κατά τη θεραπεία της ΔΚΟ, αν και προτείνεται από μερικούς. Από τη χορήγηση φωσφόρου αναμένεται να ωφεληθούν ασθενείς με αναιμία, πνευμονία, συμφορητική

καρδιακή ανεπάρκεια ή υποξία. Είναι δυνατόν όμως να δημιουργηθεί υποασβεστιαμία.

Εάν ο φωσφόρος του ορού είναι $<0,5$ mEq/L χορηγούνται 33-66 mEq φωσφόρου υπό τη μορφή διαλύματος ισοτονικού φωσφορικού νατρίου.

Μαγνήσιο: Εάν το μαγνήσιο του ορού είναι $<0,6$ mEq/L χορηγούνται 20-40 mEq θειικού μαγνησίου. Αναφέρεται περίπτωση ΔΚΟ ανθεκτικής στη συνήθη θεραπεία που διορθώθηκε με τη χορήγηση μαγνησίου¹⁵.

Αντιβιοτικά χορηγούνται προληπτικά μόνο σε εμπύρετους.

Τροφή από το στόμα χορηγείται μετά 24 ώρες εάν η γενική κατάσταση κριθεί ικανοποιητική από άποψη αφυδάτωσης και επαφής. Αρχικά ημίρευστη, τουλάχιστον 40 gr υδατ/βωρο μετά από κάθε ένεση ινσουλίνης.

ΡΙνογαστρικός καθετήρας τοποθετείται λόγω μεγάλης γαστρικής διάτασης και για αποφυγή εισρόφησης σε ασθενείς με κώμα ή επί εμετών με διαταραχές συνείδησης. Ουροκαθετήρας σκόπιμο είναι να αποφεύγεται εκτός ειδικών περιπτώσεων (κώμα, αδυναμία εργαστηριακών εξετάσεων).

Ηλεκτροκαρδιογράφημα τόσο για ευρήματα όπως (υψηλά κύματα T επί υπερκαλιαιμίας, κυρίως στις προκάρδιες απαγωγές V₄ και V₅) αλλά και γιατί μπορεί να συνυπάρχει ανώδυνο έμφραγμα.

Επιπλοκές

Εγκεφαλικό οίδημα. Παρατηρήθηκε ιδιαίτερα σε παιδιά με νεοδιαγνωσθέντα σακχαρώδη διαβήτη και έχει αναγνωρισθεί σαν επιπλοκή της θεραπείας. Συνήθως παρατηρείται βελτίωση των «βιοχημικών ανωμαλιών» (υπεργλυκαιμίας και κετοξέωσης) χωρίς παράλληλη αποκατάσταση του επιπέδου συνείδησης του ασθενούς.

Αν και η αιτία του εγκεφαλικού οιδήματος είναι αδιευκρίνιστη, σπάνια επέρχεται με επίπεδο γλυκόζης κατώτερα των 250 mg%¹⁵. Ενοχοποιούνται η ταχεία πτώση των επιπέδων γλυκόζης στον εξωκυττάριο χώρο, η επιθετική χορήγηση υγρών, η χορήγηση υπότονων υγρών και η υπονατρίαμία. Κατά τη θεραπεία η οσμωτικότητα στον εξωκυττάριο χώρο ελαττώνεται πιο γρήγορα απ' ό,τι στον ενδοκυττάριο χώρο και έτσι λόγω οσμωτικής διαφοράς νερό εισέρχεται στα εγκεφαλικά κύτταρα με επακόλουθο οίδημα. Στη διεργασία αυτή ενδεχόμενα συμμετέχουν τα «ιδιογενή οσμώλια», μικρομόρια οσμωτικά δρα-

στικά, τα οποία δημιουργούνται αντιροπιστικά στα εγκεφαλικά κύτταρα κατά τη φάση της εγκατάστασης της ΔΚΟ^{6,8}.

Η χορήγηση μεγάλων δόσεων κορτικοειδών και υπέρτονων διαλυμάτων μαννιτόλης (1 gr/Kg σε 30 λεπτά και στη συνέχεια δόση συντήρησης 12,5 gr σε 1 litre διαλύματος NaCl 0,45% με ρυθμό έγχυσης 200 ml/ώρα) θεωρείται ενδεδειγμένη, είναι όμως συνήθως αναποτελεσματική.

Μέτρο αποτροπής του συνδρόμου του οψίμου εγκεφαλικού οιδήματος: συγχορήγηση γλυκόζης με ινσουλίνη όταν η γλυκόζη πλάσματος ελαττωθεί στα 250 mg% περίπου¹³.

Άλλες επιπλοκές: Πνευμονικό οίδημα, σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας των ενηλίκων (μη καρδιογενές πνευμονικό οίδημα), ραβδομυόλυση (μη τραυματική)¹⁶, υποφυσιακή καταπληξία, διάχυτη ενδαγγειακή πήξη, οξεία αιμολυτική αναιμία πιθανώς λόγω υποφωσφαταιμίας, αρρυθμίες λόγω υπομαγνησισμίας, μουκορμύκωση.

Συμπεράσματα

1. Η πρόληψη της ΔΚΟ είναι εφικτή με την κατάλληλη εκπαίδευση των διαβητικών.

2. Η διάγνωση είναι εύκολη.

3. Η θεραπεία είναι αποτελεσματική. Χορηγούμε νερό, νάτριο, κάλιο, ινσουλίνη και σπάνια διττανθρακικά. Οι ταχείες μεταβολές ενδέχεται να είναι επικίνδυνες.

4. Είναι απαραίτητο να υπάρχει απλό θεραπευτικό πρωτόκολλο και κάρτα, όπου θα καταγράφονται λεπτομερώς όλοι οι χειρισμοί που αφορούν τον ασθενή.

5. Εντατική ιατρική και νοσηλευτική φροντίδα του ασθενή και συνεχής αναπροσαρμογή του θεραπευτικού σχήματος ανάλογα με την κλινική εικόνα του αρρώστου και τα εργαστηριακά ευρήματα.

Ευχαριστώ που με ακούσατε

Βιβλιογραφία

1. Παπαζογλου Ν, Μανές Α, και συν. Οξείες και χρόνιες (μικροαγγειακές) επιπλοκές σε ασθενείς με τύπου Ι σακχαρώδη διαβήτη στην Β. Ελλάδα (ευρήματα εκτης Eurodiab IDDM Complication Study). Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά 1995; 8,1: 68-72.
2. Abbas Kitabchi, Barry Wall. Diabetic ketoacidosis. Medical clinics of North America 1995; 79,1: 9-37.
3. Axford J. Diabetes mellitus and pregnancy. Special interest box 13.3 In Medicin. Blackwell Science 1996.
4. Καραμήτσος Δ. Διαβητική κετοξέωση. Στο βιβλίο «Σακχαρώδης Διαβήτης» 131-145. Θεσσαλονίκη 1987.
5. Alberti KGMM, Natras M. Συμπόσιον επί του σακχαρώ-

- δους διαβήτη. Βαρεία διαβητική οξέωση. Medical Clinics of North America. 1978; 62.4: 1135-1154.
6. DeFronzo R, Matsuda M, Barrett E. Diabetic Ketoacidosis. Diabetes Reviews, 1994; 2.2: 209-237.
 7. Goldberger E. Υγρά, Ηλεκτρολύτες και οξεοβασική ισορροπία. 5η έκδοση, ιατρικές εκδόσεις «ΜΑΧΑΩΝ» Αθήνα 1977.
 8. Καραγιάνος Β. Διαβητική κετοξέωση. Στο βιβλίο «Σακχαρώδης Διαβήτης». Θεωρία και πράξη. Χ. Τούντας 325-315. Αθήνα 1995.
 9. Μπακατσόλος Σ, Καραγιάντος Δ, Κοϊρτογιάν Γ. Οξείες καταστάσεις στο σακχαρώδη διαβήτη. Στο βιβλίο «Θέματα παθολογίας. Τιμητικός τόμος Δ. Βαλτή, Π. Μεταξάς και συν. 758-764. Θεσσαλονίκη 1996.
 10. Narins GR, Gardner BL. Συμπόσιο: Διαταραχές του ύδατος και των ηλεκτρολυτών. Μεταβολική οξέωση. Medical Clinics of North America 1981; 65.2: 515-537.
 11. Χατζελάκης Γ. Παθολογικές καταστάσεις υποδοόμενες οξεία χειρουργική κοιλία. Επιθεώρηση Υγείας 1991; 40.42: 360-362.
 12. Ελισάφ Μ, Σιαμόπουλος Κ. Διαταραχές οξεοβασικής ισορροπίας σε διαβητικούς ασθενείς. Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά 1990; 3.1: 27-31.
 13. Harrison. Σακχαρώδης Διαβήτης. Οξείες μεταβολικές επιπλοκές. Εσωτερική Παθολογία, 10η έκδοση. 1986: 893-896. Αθήνα.
 14. Schreiber M, Kamel K, et al. Ketoacidosis. Diabetes Reviews. 1994; 2.1: 98-114.
 15. Marshall S, Alberti K. Diabetic Ketoacidosis. In Diabetes annual. Alberti K, and Krall L. 1987: 498-519.
 16. Καραγιάντος Δ, Κοϊρτογιάν Γ, και συν. Πνευμοεσοπνευμόνιο και μη τραυματική ραβδομύωση σε διαβητική κετοξέωση. Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά, 1988; 1.1: 76-80.

Κ. Βολιώτης: Ευχαριστώ τον κο Σιμελίδη και παρακαλώ τον κο Μάρα να μας αναπτύξει το υπερωσμωτικό μη κετωτικό διαβητικό κώμα που είναι η κύρια μεταβολική διαταραχή στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II.

Υπερωσμωτικό μη κετωτικό διαβητικό κώμα

Π. Μάρας

Ορισμός

Με τον όρο Υπερωσμωτικό μη Κετωτικό Διαβητικό Κώμα (Υ.Μ.Κ.Δ.Κ.) περιγράφουμε την κατάσταση της απορρύθμισης του Σακχαρώδους Διαβήτη, η οποία χαρακτηρίζεται από εντωπιακά μεγάλη υπεργλυκαιμία και υπερώσμωση με μεγάλο βαθμό αφυδάτωσης και απουσία σημαντικής κετοοξέωσης¹.

Επιδημιολογία

Η ετήσια συχνότητα της νόσου είναι περί-

που το 1/6 έως 1/10 εκείνης της Διαβητικής Κετοοξέωσης (Δ.Κ.Ο.)².

Το 1980 ο Podolsky αναφέρει ότι το σύνδρομο διαγιγνώσκεται με αυξανόμενη συχνότητα, αλλά το εάν υπάρχει πραγματική αυξανόμενη συχνότητα ή η διάγνωση γίνεται πιο εύκολα σήμερα δεν είναι γνωστό³.

Η μέση ηλικία εμφάνισης του συνδρόμου είναι μεταξύ 57 και 70 ετών⁴.

Σε πολλούς ασθενείς το Υ.Μ.Κ.Δ.Κ. αποτελεί την πρώτη εμφάνιση του σακχαρώδη διαβήτη και οι περισσότεροι είναι ασθενείς με γνωστό διαβήτη τύπου II σε θεραπεία με διαίτα ή διαίτα και υπογλυκαιμικά δισκία. Το σύνδρομο μπορεί να εμφανιστεί και σε ινσουλινοθεραπευόμενους διαβητικούς. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις εμφάνισης του συνδρόμου και σε ινσουλινοεξαρτώμενους διαβητικούς⁵.

Προδιαθεσικοί παράγοντες

Οι λοιμώξεις με πιο συχνές την πνευμονία και τις λοιμώξεις του ουροποιητικού κατέχουν την πρώτη θέση. Προδιαθέτουν δε Υ.Μ.Κ.Δ.Κ. σε αναλογία 32-60%⁶⁻⁷.

Την δεύτερη θέση στους προδιαθεσικούς παράγοντες κατέχουν τα καρδιαγγειακά νοσήματα όπως: Έμφραγμα μυοκαρδίου, αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, πνευμονική εμβολή και θρόμβωση μεσεντερίου.

Ακολουθούν Υπερθυρεοειδισμός⁸, παγκρεατίτιδα¹², εγκαύματα⁹⁻¹⁰, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια¹¹ και περιτοναϊκή διύλιση με υπέρτονα διαλύματα γλυκόζης¹³. Λήψη φαρμάκων (Κορτικοστεροειδών¹⁴, Διουρητικά¹⁵, προπυρολιόλη¹⁶, διφανυλοδαντοΐνη, χλωροπρομαζόνη, ανοσοκατασταλτικά), χειρουργικά stress. Χορήγηση ενδοφλεβίως υπερτόνων διαλυμάτων γλυκόζης ή κατάχρηση φρούτων και σακχαρούχων χυμών. Θερμοπληξία ή Υποθερμία.

Παθογενετικοί μηχανισμοί - Παθοφυσιολογία

Σε οξείες νόσους όπως έμφραγμα μυοκαρδίου, εγκαύματα κλπ. καθώς και σε stress οποιασδήποτε αιτιολογίας εκκρίνονται ορμόνες με δράση αντίθετη της ινσουλίνης σε άτομα τα οποία έχουν ήδη σχετική ή απόλυτη ένδεια ινσουλίνης. Τέτοιες ορμόνες είναι οι κατεχολαμίνες, η κορτιζόλη και η αυξητική ορμόνη. Αποτελέσματα της δράσης των ορμονών αυτών είναι η αύξηση της γλυκονεογένεσης και η ελάττωση της χρησιμοποίησης της γλυκόζης στην περιφέρεια. Στο ίδιο αποτέλεσμα καταλήγει και η έλλειψη ινσουλίνης

που οφείλεται στην λήψη φαρμάκων ή σε σακχαρώδη διαβήτη.

Σαν συνέπεια όλων των ανωτέρω αποτελεί η αύξηση της γλυκόζης πλάσματος με αποτέλεσμα την ωσμωτική διούρηση με απώλεια ύδατος και ηλεκτρολυτών που καταλήγει σε αφυδάτωση του ασθενούς και υποογκαιμία. Η υποογκαιμία οδηγεί τον ασθενή σε ΚΩΜΑ αφ' ενός μεν λόγω υπότασης και επομένως ελαττωμένης μεταφοράς O_2 στον εγκέφαλο αφ' ετέρου δε λόγω οξείας νεφρικής ανεπάρκειας με συνέπεια ολιγουρία, αύξηση της γλυκόζης πλάσματος και αύξηση της ωσμωτικής πίεσης¹.

Τα κλασικά βιοχημικά χαρακτηριστικά του Υ.Μ.Κ.Δ.Κ. είναι η σημαντική υπεργλυκαιμία, η υπερωσμωτικότητα και η ασήμαντη κετοοξέωση.

α) Σημαντική υπεργλυκαιμία

Ο βαθμός της υπεργλυκαιμίας εξαρτάται από τα κυκλοφορούντα επίπεδα γλυκαγόνης¹⁷ τα οποία είναι υψηλά στο Υ.Μ.Κ.Δ.Κ. και μάλιστα υψηλότερα από ότι στην Δ.Κ.Ο.¹⁸. Αποτέλεσμα των υψηλών αυτών επιπέδων γλυκαγόνης είναι η αύξηση της γλυκονογένεσης¹⁹ και η διέγερση της γλυκογονόλυσης στο Ήπαρ²⁰ και ως εκ τούτου την έξοδο πολύ μεγάλων ποσοτήτων γλυκόζης από το Ήπαρ και την επιδείνωση της ήδη υπάρχουσας υπεργλυκαιμίας.

Ένας άλλος παράγων που επιδεινώνει την υπεργλυκαιμία είναι η ίδια η υπεργλυκαιμία, η οποία δρα τοξικά στα Β-κύτταρα του παγκρέατος και ελαττώνεται έτσι η έκκριση της ινσουλίνης. Τέλος πολλοί ασθενείς έχουν προϋπάρχουσα νεφρική νόσο.

Η αφυδάτωση λόγω της ωσμωτικής διούρησης προκαλεί περαιτέρω πτώση της σπειραματικής διήθησης και η ανεπάρκεια αυτή των νεφρών να απεκκρίνουν μεγάλα ποσά γλυκόζης επιδεινώνει την υπεργλυκαιμία²¹.

β) Υπερωσμωτικότητα

Παράγοντες που συμβάλλουν στην έντονη υπερωσμωτικότητα είναι η προϋπάρχουσα νεφρική δυσλειτουργία, η μειωμένη αίσθηση δίψας και η μειωμένη φυσική και διανοητική ικανότητα των ασθενών να προσλαμβάνουν υγρά²².

γ) Απουσία κέτωσης

Υπάρχουν διάφορες θεωρίες που προσπαθούν να εξηγήσουν το φαινόμενο της ασήμαντης κετοοξέωσης στο Υ.Μ.Κ.Δ.Κ.

Είναι γνωστό ότι η αναστολή της λιπόλυσης

πραγματοποιείται με πολύ μικρότερα ποσά ινσουλίνης από αυτά που χρειάζονται για τον μεταβολισμό και την οξείδωση της γλυκόζης στους ιστούς. Στο Υ.Μ.Κ.Δ.Κ. πιστεύεται ότι τα χαμηλά επίπεδα ινσουλίνης που υπάρχουν αναστέλλουν την λιπόλυση, ενώ αδυνατούν να αυξήσουν την χρησιμοποίηση της γλυκόζης στην περιφέρεια²³.

Μια άλλη θεωρία είναι εκείνη του «ινσουλινομένου ήπατος» και της «διαβητικής περιφέρειας». Σύμφωνα με την θεωρία αυτή το ήπαρ στρέφει τα ελεύθερα λιπαρά οξέα, τα οποία είναι αυξημένα λόγω της μη ελεγχόμενης λιπόλυσης, προς την οδό της νεογλυκογένεσης και όχι προς την οξείδωση τους σε κετονικά σώματα²⁴.

Ίσως η πιο πειστική εξήγηση της απουσίας κέτωσης είναι πως η αφυδάτωση και η περωσμωτικότητα αναστέλλουν την λιπόλυση και την κετογένεση²⁵.

Κλινική εικόνα

Ο τυπικός ασθενής με υπερωσμωτικό σύνδρομο μεταφέρεται στο νοσοκομείο σε κατάσταση υπνηλίας ή διανοητικής σύγχυσης ή σε κώμα. Από το ιστορικό του αναφέρεται η από ημέρες ή ακόμη και εβδομάδες πολουρία και έντονη δίψα.

Από την κλινική εξέταση διαπιστώνεται εντυπωσιακά βαρεία αφυδάτωση, επιλόλαιη αναπνοή. Χαρακτηριστικά έλλειψη απόπνοιας οξόνης²⁶.

Εκτός από τις διαταραχές της συνήδησης οι ασθενείς με Υ.Μ.Κ.Δ.Κ. παρουσιάζουν μια ποικιλία νευρολογικών σημείων: Επιληπτοειδείς σπασμούς, μυϊκούς ινιδισμούς, ημιπάρεση, ημιπληγία, τετραπληγία, αφασία. Ημιανομία και οπτικές ψευδεσθήσεις. Νυσταγμός ή απώλεια όρασης. Υπερπυρεξία κεντρικής αιτιολογίας.

Πολλά από τα νευρολογικά αυτά σημεία υποχωρούν πλήρως στους ασθενείς που υποβάλλονται σε επιτυχή θεραπεία.

Η παραμονή παθολογικής νευρολογικής σημειολογίας παρά την επιτυχή ανάταξη του υπερωσμωτικού κώματος, υποδηλώνει αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο που αποτέλεσε το εκλυτικό αίτιο ή που εγκαταστάθηκε στη διάρκεια του συνδρόμου λόγω της υπεργλυκότητας του αίματος²⁷.

Εργαστηριακά ευρήματα

Γλυκόζη πλάσματος: Τα επίπεδα της γλυκόζης είναι συνήθως πάνω από 600 mg/dl. Στην βιβλιογραφία αναφέρονται τιμές πάνω από 1000

mg/dl στα 2/3 των περιπτώσεων, ενώ έχει αναφερθεί περιστατικό με γλυκόζη πλάσματος 4.800 mg/dl. Στις περιπτώσεις αυτές χρησιμοποιήθηκε ο όρος «σιροπιώδες αίμα»²⁷.

Ωσμωτική πίεση: Η Ω.Π. βρίσκεται από 330 mosm/Kg H₂O έως 380 mosm/Kg H₂O. Η μέτρησή της γίνεται με ωσμόμετρο. Στην πράξη η Ω.Π. μπορεί να υπολογισθεί από την εξίσωση:

$$\text{Ω.Π. (mosm/L)} = 2 (\text{Na} + \text{KστMg/L}) + \frac{\text{γλυκόζη mg/dl}}{18} + \frac{\text{Ουρία mg/dl}}{6} \quad (27)$$

Νάτριο: Ανάλογα με την χρονική εξέλιξη του Υ.Μ.Κ.Δ.Κ. το Na μπορεί να βρεθεί χαμηλό, φυσιολογικά ή αυξημένο. Στην αρχή υπάρχει γενικό έλλειμμα Na⁺ λόγω των απωλειών που προκαλεί η ωσμωτική διούρηση. Η μεγάλη υπεργλυκαιμία δημιουργεί επίσης στην αρχή υπονατρίαemia από αραιώση, λόγω της μετακίνησης του ύδατος από τον ενδοκυττάριο στον εξωκυττάριο χώρο. Στην συνέχεια όμως και καθώς η αφυδάτωση γίνεται εντονότερη η υπερνατρίαemia είναι ο κανόνας²⁷.

Κάλιο: Συνήθως είναι φυσιολογικό ή χαμηλό. Αν ο ασθενής πάσχει από ΧΝΑ ή έχει εμφανίσει ΟΝΑ προνεφρικού τύπου λόγω αφυδάτωσης ή ακόμα αν ο ασθενής βρίσκεται σε καταπληξία και υπάρχει συσσώρευση γαλακτικού οξέος τότε το κάλιο θα είναι αυξημένο²⁷.

Ουρία-κρεατινίνη: Οι τιμές τους είναι συνήθως αυξημένες λόγω αφυδάτωσης ή λόγω ΧΝΑ²⁷.

H⁺: Είναι αυξημένος λόγω αφυδάτωσης και αιμοσυμπύκνωσης. Ανακοινώθηκαν περιπτώσεις δύο ασθενών με H⁺: 90%²⁷.

Οξεοβασική ισορροπία: Κατά κανόνα δεν υπάρχει μεγάλος βαθμός οξέωσης. Το pH αίματος είναι συνήθως $\geq 7,3$.

Σε παραμελημένα περιστατικά σε κατάσταση καταπληξίας δημιουργείται μεταβολική γαλακτική οξέωση που δεν έχει σχέση με τα κετοοξέα²⁷.

Κετονουρία: Εάν υπάρχει είναι της τάξης του ενός σταυρού οξόνος στα ούρα²⁷.

Οι παρακάτω εργαστηριακοί παράμετροι δεν θεωρούνται εξετάσεις ρουτίνας²⁸.

Αυξητική ορμόνη $\approx 1,1$ ng/ml	Γαλακτικό οξύ $\approx 0,6$ mM
Κορτιζόλη ≈ 22 mg/dl	Β-υδροξυβουτυρικό $\approx 0,6$ mM
F.F.A. $\approx 0,73-0,96$ mm	Κατεχολαμίνες $\approx 6,4 \pm 2,6$ ng/ml
	Γλυκαγόνη ≈ 689 Pg/ml

Θεραπεία

Χορήγηση υγρών: Το μέσο έλλειμα υγρών είναι περίπου 9 λίτρα. Τα υγρά που χορηγούνται είναι ισότονα (NaCl 9‰) και μόνο αν το Na είναι > 155 mEq/L ή η Ω.Π. > 350 mosm/Kg H₂O χορηγούνται υγρά ημισότονα (NaCl 4,5‰). Χορηγούνται 2 lit υγρών τις πρώτες 4 ώρες, 2 lit τις επόμενες 8 ώρες και στην συνέχεια 1 lit κάθε 8 ώρες. Ο ρυθμός χορήγησης των υγρών τροποποιείται ανάλογα με τον βαθμό της ενυδάτωσης του ασθενή και σωστότερα πρέπει να καθοδηγείται από τις τιμές της κεντρικής φλεβικής πίεσης².

Χορήγηση ινσουλίνης: Η ινσουλίνη θα πρέπει να χορηγείται σε συνεχή στάγδην έγχυση IV σε δόσεις 6-8 IU/h και κατ' άλλους συγγραφείς 2-4 IU/h. Γενικά όμως το σύνολο της ινσουλίνης που χορηγείται σε ασθενείς με Υ.Μ.Κ.Δ.Κ. είναι μικρότερο από αυτό που χορηγείται σε ασθενείς με διαβητική κετοοξέωση αφού είναι γνωστό ότι το σάκχαρο του αίματος στις καταστάσεις αυτές ελαττώνεται και μόνο με την ενυδάτωση του αρρώστου².

Στην πράξη 25 IU κρυσταλλικής ινσουλίνης σε 250 ml φυσιολογικού ορού και με ρυθμό έγχυσης 20 σταγόνων το λεπτό θεωρείται δόση αποτελεσματική. Η έγχυση διαρκεί περίπου 4 ώρες με ρυθμό χορήγησης ινσουλίνης 6 IU/h²⁷. Ο στόχος μας θα πρέπει να είναι η σταδιακή πτώση της γλυκόζης προς αποφυγή εγκεφαλικού οιδήματος ή κυκλοφοριακής καταπληξίας. Όταν η γλυκόζη στο πλάσμα φτάσει τα 250 mg/dl περίπου, η δόση της ινσουλίνης ελαττώνεται κατά 50% και ταυτόχρονα χορηγείται διάλυμα γλυκόζης 5%. Μετά την κλινική αποκατάσταση του αρρώστου η θεραπευτική αντιμετώπισή του θα εξαρτηθεί από τον ειδικό θεραπευτικό ιατρό.

Κάλιο: Επειδή υπάρχει μεγάλο έλλειμμα καλίου βάζουμε στους ορούς από την αρχή 1-2 αμπούλες KCl (13,5-5,27 meq/L). Εφόσον υπάρχει ικανοποιητική διούρηση και ο άρρωστος δεν είναι οξεωτικός. Συνήθως χρειάζονται 200-300 Meg Καλίου στις πρώτες 36 ώρες²⁹.

Ηπαρίνη: Για την πρόληψη θρομβοεμβολικών επεισοδίων θεωρείται σωστή και ακίνδυνη τακτική η χορήγηση μικρών δόσεων Ηπαρίνης της τάξεως των 5000 μονάδων ανά δωρο για τις πρώτες μέρες νοσηλείας και μέχρι την κινητοποίηση του ασθενή¹⁻³⁰.

Επιπλοκές της θεραπείας

Εγκεφαλικό οίδημα: Έχει αναπτυχθεί λεπτομερώς από τον προηγούμενο συνάδελφο.

Υπερυδάτωση: Η γρήγορη επανυδάτωση με μεγάλες ποσότητες ορού μπορεί να οδηγήσει σε πνευμονικό οίδημα, επιπλοκή πιο συχνή σε ασθενείς με Υ.Μ.Κ.Δ.Κ. από ότι σε ασθενείς με Δ.Κ.Ο. λόγω της μεγάλης ηλικίας³¹.

Σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας: Εμφανίζεται σπανιότερα σε ασθενείς με Υ.Μ.Κ.Δ.Κ. από ότι σε ασθενείς με Δ.Κ.Ο.³².

Πρόγνωση

Το Υ.Μ.Κ.Δ.Κ. έχει μεγάλη θνητότητα που φθάνει το 40%, ενώ μερικοί συγγραφείς ανεβάζουν το ποσοστό στο 60%³³. Η μεγάλη θνητότητα αποδίδεται στις συνοδές παθολογικές καταστάσεις, στην καθυστέρηση της διάγνωσης και στην λαθεμένη αρχική θεραπεία. Σε ανεπίπλεκτες περιπτώσεις η θνητότητα είναι περίπου 10%²⁷.

Παράγοντες που επιβαρύνουν την πρόγνωση

Είναι η μεγάλη ηλικία (> 70 ετών) όπως επίσης και η μεγάλη αφυδάτωση που εκφράζεται με πολύ υψηλές τιμές Ω.Π., ουρίας και Νατρίου²⁸.

Βιβλιογραφία

1. *Matz R.* Hyperosmolar nonacidotic diabetes (HNAD). In *Diabetes Mellitus. Theory and Practice* 4th ed Ritzkin H, Parte D, Eds New York, Elsevier, 1990: 604-616.
2. *Μεταξάς Η. και συν.* Θέματα Παθολογίας σελ. 765.
3. *Podolsky S.* Hyperosmolar non ketotic coma: underdiagnosed and undertreated In *Q Podolsky Clinical Diabetes* 1980: 209.
4. *Keller U, Berger W, Ritz R, Truog P.* Course and prognosis of 86 episodes of diabetic coma. A five year experience with a uniform schedule of treatment. *diabetologia*, 1975; 11: 93.
5. *Khardori R, Soler NG.* Hyperosmolar hyperglycemic nonketotic syndrome. *Am J Med* 1984; 77: 899.
6. *Gerich JE, Martin MM, Recant L.* Clinical and metabolic characteristics of hyperosmolar nonketotic coma. *Diabetes* 1971; 20: 228.
7. *Wachtel TJ, Silliman RA, Lamberton P.* Predisposing factor for the diabetic hyperosmolar state. *Arch Intern Med* 1987; 147: 499.
8. *Jacobson R, Hoenstein M, Kassel L.* Hyperglycemia and hyperosmolarity in a brittle diabetic with thyrotoxicosis. *Diabetes* 1970; 19: 70.
9. *Rosenberg SA, Biigf DK, Kinney JM, et al.* The syndrome of dehydration, coma and severe hyperglycemia without ketosis in patients convalescing from burns. *N Engl J Med* 1965; 272: 931.
10. *Oakes DD, Schreibman PH, Hoffman RS, Arky RA.* Hyperglycemic, nonketotic coma in the patient with burns: factors in pathogenesis. *Metabolism* 1969; 18: 103.
11. *Ryder REJ, Hayes TM.* Normo-osmolar, nonketotic, hyponatremic diabetic syndrome associated with impaired renal function. *Diabetes Care*, 1983; 6: 402.
12. *Halmos PB.* Hyposmolar non-Ketoacidotic diabetic coma in a patient with necrotizing pancreatitis. *Br Med J* 1966; 2: 685.
13. *Boyer J, Gill NG, Epstein FH.* Hyperglycemia and hyperosmolality complicating peritoneal dialysis. *Ann Intern Med* 1967; 67: 568.
14. *Boyer MJ.* Hyperosmolar anacidotic coma in association with glucocorticoid therapy. *J Am Med Assoc* 1967; 202: 95.
15. *Fonseca V, Phear DN.* Hyperosmolar non-ketotic syndrome precipitated by treatment with diuretics. *Br Med J* 1982; 284: 36.
16. *Podolsky S, Pattavina CG.* Hyperosmolar nonketotic diabetic coma: a complication of propranolol therapy. *Metabolism* 1973; 22: 685.
17. *Malchoff CD, Pohl SL, Kaiser DL, Carey RM.* Determinants of glucose and ketoacid concentration in acutely hyperglycemic diabetic patients. *Am J Med* 1984; 77: 275.
18. *Lindsey CA, Faloona GR, Unger RH.* Plasma glucagon in nonketotic hyperosmolar coma. *J Am Med Assoc* 1974; 229: 1771.
19. *Neely P, El Maghrabi MR, Pilakis SJ, et al.* Effect of diabetes, insulin, starvation and refeeding on the level of rat hepatic fructose 2, 5-biphosphatase. *Diabetes* 1981; 30: 1062.
20. *Exton JH.* The effects of glucagon on hepatic glycogen metabolism and glycogenolysis. In: *Unger RH, Orci L (Eds), Glucagon: Physiology, Pathophysiology and Morphology of Pancreatic A. Cells*, p. 195. Elsevier/North-Holland, Amsterdam.
21. *Arieff AI, Carroll HJ.* Nonketotic hyperosmolar coma with hyperglycemia: clinical features, pathophysiology, renal function, acid-base balance, plasmacerebrospinal fluid equilibria and the effects of therapy in 37 cases. *Medicine (Baltimore)*, 1972; 51: 73.
22. *Phillips PA, Rolls BJ, Ledingham JGG, et al.* Reduced thirst after water deprivation in healthy elderly men. *N Engl J Med* 1984; 311: 753.
23. *Schade DS, Eaton RP.* DOse response to insulin in man: differential effects on glucose and ketone body regulation. *J Clin Endocrinol Metab* 1977; 44: 1038, 1977.
24. *Joffe BI, Goldberg RB, Kurt LH, Seftel HC.* Pathogenesis of nonketotic hyperosmolarity on glucose, free fatty acid and ketone body metabolism in the rat. *Diabetes*, 1975; 22: 264.
25. *Gordon EE, Duga J.* Experimental hyperosmolar diabetic syndrome. Ketogenic response to medium-chain triglycerides. *Diabetes* 1975; 24: 301.
26. *Medical clinics of north America.* Τόμος 62 τεύχος 4, Ιούλιος 1978. Stefan Pololsky MD: Υ.Μ.Κ.Α.Κ. στους ηλικιωμένους ασθενείς, 1978: 1156.

27. Καραμήτσος Δ. Σακχαρώδης Διαβήτης 146.
 28. *Diabetes Reviews*, Volume 2, Number 1, Winter 1994: the hyperosmolar hyperglycemic syndrome, p. 115.
 29. Podolsky S. Hyperosmolar nonketotic coma: underdiagnosed and undertreated. In: Pololsky S. (Ed). *Clinical Diabetes: Modern Management*, 1980: 209. Appleton-Century-Crofts, New York.
 30. Podolsky S. Hyperosmolar nonketotic diabetic coma in the elderly diabetic. *Med Clin North Am* 1978; 62: 815.

Κ. Βολιώτης: Ευχαριστώ τον κο Μάρα για την περιεκτική ομιλία του και παρακαλώ τον κο Μαρίνο να μας μιλήσει για την γαλακτική και αλκοολική κετοξέωση.

Δεν θα πρέπει να ξεχνάμε πως παρ' ότι στην Ελλάδα το κοινωνικό πρόβλημα του αλκοολισμού δεν απαντάται σε τόσο μεγάλο βαθμό όπως σε ορισμένα άλλα κράτη, Ευρώπης κυρίως, τίποτα δεν αποκλείει στο μέλλον να έχουμε και εδώ την ίδια έξαρση του κοινωνικού αυτού φαινομένου. Κανείς φυσικά δεν μπορεί να αποκλείσει το ενδεχόμενο πως μια κοινωνική ομάδα, όπως είναι οι διαβητικοί θα αποτελεί εξαίρεση στην κατανάλωση του αλκοόλ.

Γαλακτική οξέωση

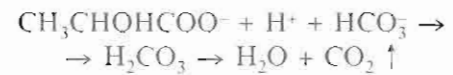
Ε. Μαρίνος

Η γαλακτική οξέωση θεωρείται η συχνότερη μορφή μεταβολικής οξέωσης¹⁸. Με τον υπολογισμό του χάσματος ανιόντων (X.A.), που καθορίζεται σαν η διαφορά μεταξύ της συγκέντρωσης Na^+ και της συγκέντρωσης Cl^- και διττανθρακικών ορού (Φ.Τ. = 9-14 mM), οι μεταβολικές οξέώσεις ταξινομούνται σε αυτές με φυσιολογικό, χαμηλό ή υψηλό X.A.^{1,2,18}. Το X.A. μας διευκολύνει στον καθαρισμό της αιτίας της μεταβολικής οξέωσης.

Παράγοντες που ελαττώνουν το X.A. είναι η αύξηση της συγκέντρωσης των εκτός του Na^+ κατιόντων (υπερκαλιαιμία, υπερασβεστιαίμια, υπερμαγνησιαιμία), η κατακράτηση μη φυσιολογικού κατιόντος (ανοσφαιρίνη G), όπως και η ελάττωση μη μετρούμενων ανιόντων (υπολευκωματιναιμία), καταστάσεις που δεν συνδυάζονται αναγκαστικά με οξέωση^{1,22}. Η αδυναμία των νεφρών να επαναρροφήσουν ή να αναγεννήσουν διττανθρακικά λόγω ανωμαλιών των νεφρικών σωληναρίων (νεφρικές σωλην. Οξέώσεις), η απώλεια διττανθρακικών από διάρροιες, συρίγγια λεπτού εντέρου, παγκρέατος, ουρητηροεντεροστο-

μίες όπως και η χορήγηση μεγάλων ποσοτήτων ουσιών που διασπόμενες αποδίδουν HCl (χλωριούχο αμμώνιο, υδροχλ. λυσίνη-αργινίνη), αντιπροσωπεύουν υπερχλωραιμικές ή οξέώσεις φυσιολογικού X.A.^{1,2,22}. Η πρόσληψη φαρμάκων ή τοξικών ουσιών (σαλικυλικά, παραλδεύδη, μεθανόλη, αιθυλενογλυκόλη), η αυξημένη παραγωγή ενδογενών οξέων (κετοξέα, γαλακτικό οξύ) και η κατακράτηση φωσφορικών ή θειικών ανιόντων λόγω X.N.A., αντιπροσωπεύουν νορμοχλωραιμικές ή οξέώσεις υψηλού X.A.^{1,2,22}. Ψευδομεταβολική οξέωση υψηλού X.A. μπορεί να εμφανισθεί λόγω ανεπαρκούς γεμίσματος σωληναρίων κατά την αιμοληψία (Vacutainer), από διαπίδυση του CO_2 προς τον αέρα του σωλήνα και πτώσης των διττανθρακικών του ορού² (Πίν. 1).

Η γαλακτική και η αλκοολική κετοξέωση κατατάσσονται στις οξέώσεις υψηλού X.A. Το γαλακτικό οξύ που υπάρχει στο ενδο- και εξωκυττάριο υγρό είναι διεσπαρμένο σε γαλακτικά ιόντα ($\text{CH}_3\text{CHOHCOO}^-$) και πρωτόνια^{9,18}. Τα διττανθρακικά (HCO_3^-) που αποτελούν το κυριότερο εξωκυττάριο ρυθμιστικό διάλυμα και συνδέεται λειτουργικά με τα υπόλοιπα ενδοκυττάρια και εξωκυττάρια, κινητοποιούνται όταν τα τελευταία έχουν εξαντληθεί προκειμένου να δεσμεύσουν την περίσσεια πρωτονίων και να σχηματίσουν ανθρακικό οξύ, το οποίο στη συνέχεια αφυδατώνεται και αποβάλλεται από τους πνεύμονες σαν CO_2 .^{2,18} σύμφωνα με την αντίδραση:



Όταν μειωθούν τα διττανθρακικά που αποτελούν την αρχική μεταβολή στην μεταβολική οξέωση, προκαλείται αντισταθμιστικός υπερασπισμός προκειμένου να μειωθεί η μ.π. του CO_2

Πίνακας 1. Οξέώσεις υψηλού χάσματος ανιόντων (νορμοχλωραιμικές)

1. Πρόσληψη φαρμάκων-τοξικών ουσιών
Σαλικυλικά παραλδεύδη
μεθανόλη αιθυλενογλυκόλη
2. Αύξηση παραγωγής ενδογενών οξέων
Κετοξέα → διαβητική, αλκοολ. Κετοξέωση
οξέωση νηστείας
Γαλακτικό οξύ → Γαλακτική οξέωση
3. Κατακράτηση φωσφορικών-θειικών ανιόντων
Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια
4. Ψευδομεταβολική οξέωση

του αρτηριακού αίματος (PCO_2) και να ομαλοποιηθεί το pH^2 . Σε συνθήκες αμιγούς μεταβολικής οξέωσης πλήρης αντιρρόπηση δεν επιτυγχάνεται με αποτέλεσμα μείωση του pH^2 . Τα όρια της αντιρρόπησης σε αμιγή μεταβολική οξέωση μπορούν να υπολογιστούν από τον τύπο: $PCO_2 = 1,5 \times [HCO_3^-] + 8 \pm 2^{2,10}$ όπου $[HCO_3^-]$ = η συγκέντρωση διττανθρακικών ορού. Όταν η αντιρρόπηση παρεκκλίνει από τα προβλεπόμενα όρια σημαίνει μικτή οξεοβασική διαταραχή με αποτέλεσμα το διαμορφούμενο pH να είναι φυσιολογικό ή και ηυξημένο². Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων μεταβολικής οξέωσης υψηλού Χ.Α. η PCO_2 αρτηριακού αίματος είναι χαμηλή. Ωστόσο υπάρχουν αταξινόμητες ακόμη μορφές μεταβολικής οξέωσης (υπερκαλνικές) όπως στην περίπτωση της καρδιακής ανακοπής ή της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας όπου η PCO_2 αρτηριακού αίματος είναι φυσιολογική έως ηυξημένη¹⁸. Για την διάγνωσή τους απαιτείται ταυτόχρονη μέτρηση της PCO_2 και στο φλεβικό αίμα, όπου διαπιστώνεται αύξησή της πολύ μεταλύτερη από αυτήν του αρτηριακού αίματος¹⁸.

Αν και παραδοσιακά η γαλακτική οξέωση καθορίζεται σαν μεταβολική οξέωση με επίπεδα γαλακτικού οξέος φλεβικού αίματος ≥ 5 mM και pH αρτηριακού αίματος $< 7,35^9$ ή $< 7,25^{18}$, πολλές φορές η υπεργαλακταιμία και μόνο είναι συνώνυμη της γαλακτικής οξέωσης⁹. Παράγοντες που μπορούν να επηρεάσουν το pH είναι ο βαθμός της υπεργαλακταιμίας, η ικανότητα των ρυθμιστικών διαλυμάτων του σώματος, όπως επί διαρροϊκού συνδρόμου όπου και μικρότερο φορτίο γαλακτικού μπορεί να προκαλέσει οξυαιμία, όπως και η συνύπαρξη καταστάσεων που προδιαθέτουν σε αναπνευστική ή μεταβολική αλκάλωση όπως κοιλιακά, άλγη, σηψαιμία, ηπατική ανεπάρκεια ή εμετοί^{9,10,12,20}.

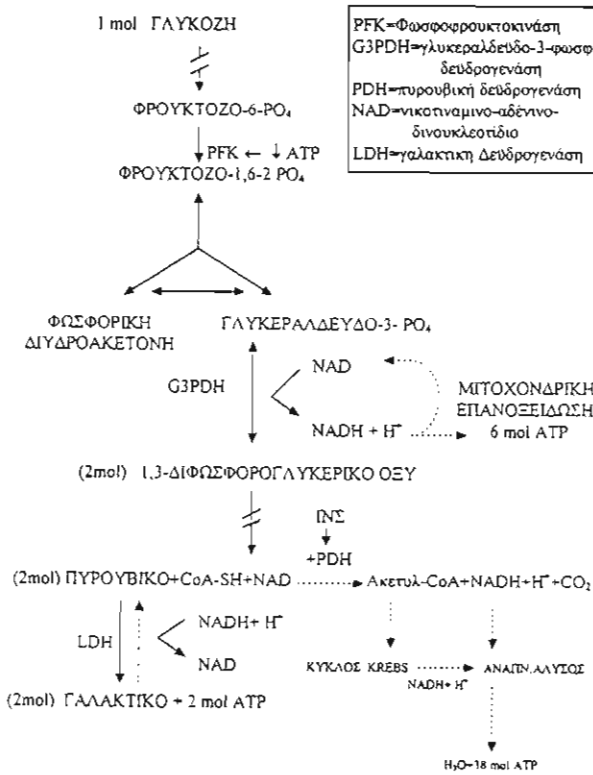
Σε διάφορους βαθμούς όλα τα κύτταρα είναι ικανά να παράγουν γαλακτικά ιόντα μέσω του πυρουβικού και πρωτόνια σε ισοδύναμη ποσότητα μέσω υδρόλυσης του $ATP^{9,19}$ που παράγεται κατά την διαδικασία της γλυκόλυσης όμως οι μείζονες θέσεις παραγωγής του είναι οι σκελετικοί μύες, ο εγκέφαλος, το δέρμα, τα ερυθροκύτταρα, και ο βλεννογόνος του εντέρου⁹ (Πίν. 2).

Ποσοτικά η πιο σημαντική οδός σχηματισμού πυρουβικού και κατ' επέκταση του γαλακτικού είναι η γλυκόλυση^{3,6,7,9}. Όταν η τροφοδοσία των ιστών σε οξυγόνο είναι επαρκής τότε το πυρουβικό μεταφέρεται στα μιτοχόνδρια όπου οξειδώνεται και αποκαρβοξυλιώνεται με την παρου-

Πίνακας 2. Μείζονες θέσεις παραγωγής γαλακτικού οξέως

Σκελετικοί μύες
Εγκέφαλος
Δέρμα
Ερυθροκύτταρα
Βλεννογόνος εντέρου

σία του νικοτινάμινο-αδένινο δινουκλεοτιδίου (NAD) και αναχθέντος συνενζύμου A (COA-SH) σε Ακέτυλο-CoA από την πυρουβική δενδρογενέση (PDH) και με τη βοήθεια της ινσουλίνης. Περαιτέρω καταβολισμός του Ακετυλ-CoA γεννά αναγωγικά ισοδύναμα που εισερχόμενα στην αναπνευστική άλυσσο αποδίδουν 38 mol ATP από την πλήρη αερόβια οξείδωση 1 mol γλυκόζης. Το NAD επίσης είναι απαραίτητο και στην διαδικασία της γλυκόλυσης, δρώντας στο επίπεδο του γλυκεραλδευδο-3- PO_4 με αποτέλεσμα να ανάγεται. Η αναχθείσα μορφή του NAD προκειμένου να διατηρηθεί η γλυκόλυση πρέπει να επανοξειδωθεί στα μιτοχόνδρια. Όταν η προσφορά οξυγόνου είναι επαρκής η επανοξειδωση γίνεται έμμεσα μέσω διαμιτοχονδριακής ροής αναγωγικών ισοδυνάμων υπό την μορφή γλυκεροφωσφορικού και μηλικού οξέος, ενώ παράλληλα στην αναπν. άλυσσο αποδίδονται 6 mol ATP από το σύνολο των 38 με την μεσολάβηση του κύκλου του Krebs. Όταν η προσφορά οξυγόνου είναι περιορισμένη ή υπάρχει κάποια διαταραχή στη λειτουργία των μιτοχονδρίων, η μεταφερομένη στα μιτοχόνδρια αναγωγική ικανότητα του NAD για παραγωγή ATP δεν αξιοποιείται, το NADH και τα πρωτόνια αθροίζονται στο κυτταρόπλασμα, ενώ το πυρουβικό με τη βοήθεια του ενζύμου γαλακτική δενδρογενάση (LDH) του κυτοπλάσματος ανάγεται σε γαλακτικό με σύγχρονη αναγέννηση NAD που ξαναχρησιμοποιείται στη γλυκόλυση. Στην περίπτωση όμως αυτή η τελική απόδοση σε ενέργεια είναι 2 mol ATP, αντί των 38 σε συνθήκες οξυγόνωσης. Έτσι τα κύτταρα προκειμένου να διατηρήσουν το ενεργειακό τους δυναμικό ακόμη και ελάχιστη μείωση του ATP ενεργοποιεί κυρίως το ένζυμο φωσφοφρουκτοκινάση (PFK) με στόχο την αύξηση του ρυθμού γλυκόλυσης για παραγωγή νέου ATP, ενώ παράλληλα η διαδικασία αυτή έχει σαν τίμημα την υπερπαραγωγή γαλακτικού οξέος έναντι του πυρουβικού η σχέση των οποίων ξεπερνά κατά πολύ τη φυσιολογική αναλογία 10:1^{3,4,6,7,9} (Σχ. 1).

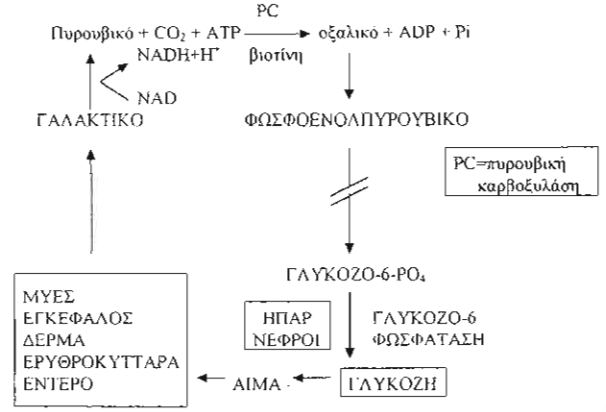


Σχ. 1. Παθογένεια γαλακτικής οξέωσης (P. Stacpoolle 1993 τροποποιηθέν).

Εκτός από την οξειδωτική πορεία κατανάλωσης του γαλακτικού μέσω του κύκλου του Krebs, υπάρχει και η νεογλυκογενετική οδός ή ο κύκλος του Cori, όσον αφορά το γαλακτικό, κυρίως στο ήπαρ και κατά μικρότερο βαθμό στους νεφρούς όπου το πυρουβικό μετατρέπεται στα μιτοχόνδρια απ' ευθείας σε οξαλοξικό από το ένζυμο πυρουβική καρβοξυλάση (PC) και τελικά σε γλυκόζη ακολουθώντας μια περίπου αντίστροφη της γλυκόλυσης πορεία^{7,9} (Σχ. 2).

Από τα ήδη εκτεθέντα γίνεται σαφές γιατί ενώ κάτω από φυσιολογικές συνθήκες η 24ωρη παραγωγή γαλακτικού οξέως είναι περίπου 1300 mol σε άνδρα 70 Kgr (≅ 0.8 mmol/Kg/hr), τελικά η στάθμη του στο αίμα σπάνια ξεπερνά το 1 mmol/L μετά από ολονύκτια νηστεία⁹. Όταν διαταραχθεί η ισορροπία παραγωγής και απομάκρυνσης του γαλακτικού οξέος έχουμε ηυξημένες συγκεντρώσεις γαλακτικού οξέος και πρωτονίων στο αίμα^{4,6-9}.

Αξίζει να σημειωθεί ότι το ήπαρ αποτελεί ένα δυναμικό σημείο ελέγχου της οξεοβασικής ισορροπίας διότι κάθε ελαφρά τάση για οξέωση (π.χ. μετά μέτρια άσκηση ή νηστεία) αυξάνει την εισοδο γαλακτικών ιόντων για νεογλυκογένεση



Σχ. 2. Κύκλος Cori.

με σύγχρονη ενδοκυττάρια γένεση διττανθρακικών, τα οποία και αντισταθμίζουν τα απολεσθέντα στην περιφέρεια¹⁹.

Η γαλακτική οξέωση, ανάλογα με το αν συμμετέχει η ιστική υποξία στην εμφάνιση της ταξινομείται στον τύπο Α, που συνδέεται πρωταρχικά με ιστική υποξία, και τον τύπου Β, όπου η ιστική υποξία, αρχικά τουλάχιστον δεν συνδέεται με την εμφάνισή της, ενώ με την επιδείνωση της οξέωσης και τις επιπτώσεις της στην κυκλοφορία μπορεί να προστεθεί^{3,4,9,18,19}. Ο τύπος Α περιλαμβάνει τις διάφορες μορφές του shock, την καρδιακή ανεπάρκεια, την σοβαρή υποξαιμία (PO₂ < 35 mmHg), ασφυξία, δηλητηρίαση με CO και την απειλητική για την ζωή αναιμία^{3,9}. Ο τύπος Β περιλαμβάνει την σηψαιμία, σακχαρώδη διαβήτη, ηπατική και νεφρική ανεπάρκεια, καρκίνο, ελονοσία, χολέρα και Aids. Επίσης μια πληθώρα φαρμάκων ή τοξικών ουσιών όπως διγουανιδες, κατεχολαμίνες παρακεταμόλη, χορήγηση σολβιτόλης και φρουκτόζης σε παρεντερική σίτιση και συγγενείς ενζυμικές διαταραχές⁹. Η έντονη μυϊκή άσκηση και η παρατεταμένη επιληπτική κρίση προκαλούν απότομη και αναστρέψιμη υπεργαλακταιμία⁹. Η τύπου Α γαλακτική οξέωση είναι η πιο συχνή και η θνητότητά της εγγίζει το 80%^{9,18}, ενώ η τύπου Β στις περιπτώσεις που σχετίζεται με φαινορμίνη φθάνει το 50%⁴ (Πίν. 3).

Η D-γαλακτική οξέωση, είναι ασυνήθης και μπορεί να εμφανισθεί σε ασθενείς με σύνδρομο βραχέως εντέρου λόγω εντερικής υπερπαραγωγής λακτοβακίλλων που αυξάνουν το D-ισομερές του γαλακτικού οξέος. Επειδή ο συνήθης εργαστηριακός έλεγχος, προσδιορίζει μόνο το L-ισομερές του γαλακτικού οξέος, η διαταραχή αυτή μπορεί να διαφύγει^{9,22}.

Η εισβολή του συνδρόμου της γαλακτικής

Πίνακας 3. Τύπος Β' γαλακτικής οξέωσης (Δεν συνδέεται αρχικά με ιστική υποξία)

1. Νοσήματα
Σηψαιμία, Σακχ. διαβήτης, Ηπατ. και νεφρική ανεπάρκεια
Ελονοσία, Χολέρα, Καρκίνος, Aids
2. Φάρμακα και τοξικές ουσίες
Διγουνίδες, Κατεσολαμίνες, Παρακεταμόλη, Ισωνιαζιδή, Νιτροπρωσικό Na, Παπαβερίνη, Ναλιξιδικό Οξύ, Λακτουλόζη, Σαλικυλικά, Σορβιτόλη-φρουκτόζη παρεντερικά, Θεοφυλλίνη, Αιθανόλη, Μεθανόλη, Αιθυλενογλυκόλη, Παραλδεϋδη
3. Συγγενείς ενζυμικές διαταραχές
Γλυκο-6-φωσφατάση, Πυρουβική καρβοξυλάση, Φρουκτοζο-1,6-διφωσφατάση, Πυρουβική δεϋδρογενάση
4. Άλλες καταστάσεις
Έντονη μυϊκή άσκηση, παρατεταμένη επιληπτική κρίση, D-γαλακτική οξέωση

οξέωσης είναι απότομη⁴. Σε λίγες ώρες ή το πολύ σε 1-2 ημέρες αναπτύσσεται η οξέωση. Στην αρχή ο ασθενής εμφανίζει ανορεξία, υπνηλία, καταβολή δυνάμεων και ταχυκαρδία^{4,18}. Αργότερα ναυτία, εμετούς, κοιλιακά άλγη, θόλωση διάνοιας που μπορεί να καταλήξουν σε stupor και κώμα και οξεωτική αναπνοή^{4,9}. Η αρτηριακή πίεση μπορεί να είναι φυσιολογική ή χαμηλή^{3,4}. Σπάνια παρατηρείται υποθερμία⁴, ενώ η βραδυκαρδία, η μείωση της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου και του όγκου παλμού που ακολουθούν μπορεί να καταλήξουν σε shock^{4,18}. Η αφυδάτωση οφείλεται στον εμετό, την νηστεία και την υπέρπνοια⁴. Οι κλινικές εκδηλώσεις της γαλακτικής οξέωσης συνδυάζονται με τις εκδηλώσεις των παθήσεων που την προκαλούν^{3,18}.

Η βάση της θεραπείας της γαλακτικής οξέωσης είναι η άμεση αναγνώριση και αντιμετώπιση της υποκείμενης αιτίας^{3,4,9,18}. Όσον αφορά την χορήγηση διττανθρακικών για την διόρθωση της οξέωσης υπάρχουν αντιφατικές γνώμες^{3,9,18,19}. Το Ευρωπαϊκό Συμβούλιο Ανάνηψης σε περιπτώσεις γαλακτικής οξέωσης τύπου Α, ιδίως μετά καρδιακή ανακοπή ή Shock, θεωρεί την χορήγηση διττανθρακικών ακατάλληλη και επιβλαβή διότι μπορεί να επιδεινώσει την υποξία των ιστών, την υπεργαλακταϊμία και να ελαττώσει την συσταλτικότητα του μυοκαρδίου¹⁸. Τα ίδια αποτελέσματα υπήρξαν και σε πειράματα ζώων με διαβήτη και γαλακτική οξέωση από φαινφορμίνη⁹. Ωστόσο από μερικούς συνιστάται η i.v. χορήγηση διτταν-

θρακικών^{2,4,22} σε pH κάτω του 7,2^{2,4} σε ισότονο διάλυμα^{3,4} και με βάση τον υπολογισμό του ελλείμματος διττανθρακικών^{3,22}, μέχρις ότου το pH φθάσει το 7,2^{3,4}. Αντί των διττανθρακικών έχουν χρησιμοποιηθεί πειραματικά οι ουσίες DCA, CARBICARB και THAM^{3,4,9,18,19}. Το DCA είναι ένας ενεργοποιητής της πυρουβικής δεδρογενάσης, το CARBICARB ένα ισομοριακό μίγμα οξίνου ανθρακικού και ανθρακικού Νατρίου και το THAM ή τρομεθαμίνη ένα συνδυαστικό ρυθμιστικό διάλυμα με το πλεονέκτημα να γίνεται και ενδοκυττάριο¹⁸. Και τα τρία υπερέρχουν των διττανθρακικών διότι δεν προκαλούν υπερχαπνοία, ενδοκυττάρια οξέωση και υπεργαλακταϊμία^{9,18}, ενώ το DCA και το THAM επιπλέον βελτιώνουν και την καρδιακή συσταλτικότητα^{9,18}. Για το CARBICARB και THAM δεν υπάρχει εμπειρία σε ασθενείς με γαλακτική οξέωση¹⁸, ενώ όσον αφορά το DCA χορήγησή του σε 252 ασθενείς με γαλακτική οξέωση είχε ασημαντό αποτέλεσμα στην επιβίωση των ασθενών¹⁵. Προτεραιότητα στην θεραπεία δίνεται στην πρόκληση υπεραερισμού με μηχανικά μέσα διότι γρήγορα εμφανίζεται κόπωση των αναπνευστικών μυών από την ταχύπνοια^{2,9}. Επίσης αντιμετώπιση της αφυδάτωσης^{2,4,9} και των ηλεκτρολυτικών διαταραχών⁴ με σύγχρονη παρακολούθηση της κεντρικής φλεβικής πίεσης³, όπως και χορήγηση ινοτρόπων και αγγειοδιασταλτικών φαρμάκων^{3,9,18} για να εξασφαλισθεί επαρκής όγκος παλμού και περιφερειακή αιμάτωση. Αιμοκάθαρση επιχειρείται όταν το καρδιαγγειακό σύστημα και η νεφρική λειτουργία δεν επιτρέπουν τη χορήγηση διττανθρακικών και υγρών⁴. Τέλος ινσουλίνη χορηγείται σε μικρές δόσεις όταν η γλυκόζη αίματος υπερβαίνει τα 250 mg%.

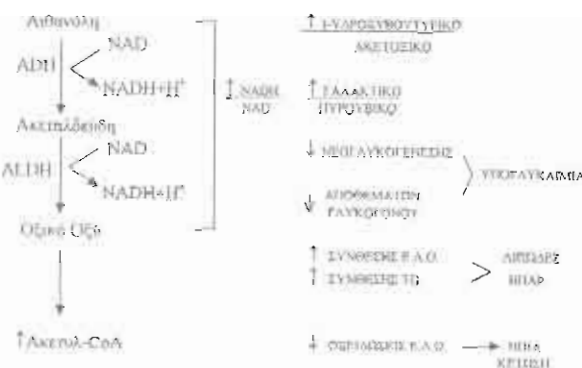
Αλκοολική κετοξέωση

Η κατάχρηση αιθανόλης είναι συνδεδεμένη με σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από μεγάλη αύξηση συγκέντρωσης στο πλάσμα του 3-υδροξυβουτυρικού οξέος (3-OHB) και μικρότερη του ακετοξικού οξέος (AcAc)^{4,8,10,12,16,17,20,21} και αύξηση του X.A.^{10,20}. Επίσης από αυξημένες συγκεντρώσεις γαλακτικού οξέος^{8,10,12,16,17,20} που σπάνια μπορεί να οδηγήσουν σε γαλακτική οξέωση, εφ' όσον συνυπάρχουν καταστάσεις που προδιαθέτουν στην πρόκλησή της όπως υποογκαιμικό ή σηπτικό shock ή καταστάσεις που συνδέονται με αλκοολισμό όπως κίρρωση, καρδιομυοπάθεια ή έλλειψη θειαμίνης ή βιοτίνης^{10,12,20}. Τέλος μέχρις ενός ποσοστού 16%²⁰ μπορεί να συνυπάρχει αλ-

κοολική κετοξέωση και γαλακτική οξέωση.

Τα αποτελέσματα αυτά προκύπτουν από την άμεση οξείδωση της αιθανόλης στο ήπαρ μέσω της οδού της αλκοολικής δεϋδρογενάσης (ADH) του κυτοπλάσματος σε ακεταλδεΐδη και εν συνεχεία σε οξικό οξύ μέσω της δεϋδρογενάσης της ακεταλδεΐδης των μιτοχονδρίων (ALDH) με σύγχρονη κατανάλωση NAD, το οποίο ανάγεται και έτσι αυξάνει η αναλογία NADH/NAD^{8,10,12,20,21}. Η αλλαγή της αναλογίας αυτής ευθύνεται για την αύξηση της σχέσης γαλακτικού προς πυρουβικό την υπεροχή του 3-OHB έναντι του AcAc, τη μείωση τη νεογλυκογένεσης από την πτώση του πυρουβικού, η οποία εάν συνδυαστεί με την εξάντληση των αποθεμάτων γλυκογόνου λόγω μεσολαβούσης νηστείας, μπορεί να οδηγήσουν σε υπογλυκαιμία^{8,10,11,16,20}. Επίσης την σύνθεση λιπαρών οξέων στο ήπαρ μέσω καρβοξυλίωσης του πλεονάζοντος Ακετυλ-CoA προμυ μαλονυλ-CoA^{7,8,16,20}, τα οποία παγιδώνονται στο ήπαρ σαν τριγλυκερίδια λόγω αύξησης του α-γλυκεροφωσφορικού οξέος, πράγμα που μπορεί να οδηγήσει σε λιπώδες ήπαρ^{8,16,20,21}. Περαιτέρω μεταβολισμός του οξικού οξέος αυξάνει την παραγωγή Ακετυλ-CoA που αποτελεί υπόστρωμα για την παραγωγή κετοξέων λόγω έκπτωσης της λειτουργίας του κύκλου του Krebs από την κατανάλωση NAD^{16,20}. Η παρουσία όμως αιθανόλης μειώνει την β-οξείδωση των λιπαρών οξέων και έτσι αρχικά αποτρέπεται σημαντική κετογένεση, παρά την ηξημένη παραγωγή τους στο ήπαρ^{16,20,21}. Η ηξημένη σχέση NADH/NAD αναστέλλει τη δράση 2 ενζύμων που συμμετέχουν στην β-οξείδωση²¹. Παράλληλα το οξικό οξύ που παράγεται και εκτός ήπατος²¹, αναστέλλει τη λιπόλυση στα λιποκύτταρα^{20,21}, οδηγώντας σε μια ελάττωση των ελευθέρων λιπαρών οξέων (Ε.Α.Ο.) στο πλάσμα^{13,20,21}, πράγμα που μπορεί να μη συμβεί όταν το αλκοόλ συνδυάζεται με ένα διαιτολόγιο πλούσιο σε λιπαρά^{16,20,21}, ή όταν οι συγκεντρώσεις της αιθανόλης αίματος φθάνουν τα 200 mg/dl²¹ (Σχ. 3).

Όταν η νηστεία πυριτυθεί περισσότερο από 24 έως 48 ώρες λόγω ηκατάσχετων εμετών από γαστρίτιδα ή παγκρεατίτιδα, απόρροια σινηθας χρόνιου αλκοολισμού, πράγμα το οποίο συνδυάζεται και με τη διακοπή πρόσληψης αιθανόλης^{8,10,20}, τότε αίρεται το αναστάλτικό αποτέλεσμα της αιθανόλης στη λιπόλυση και την κετογένεση. Η εξάντληση του ηπατικού γλυκογόνου δεν μπορεί να αντιμετωπισθεί με αύξηση της νεογλυκογένεσης²⁰. Η μείωση των επιπέδων ινσουλίνης λόγω νηστείας^{5,10,20} και η μείωση της ευαισθη-



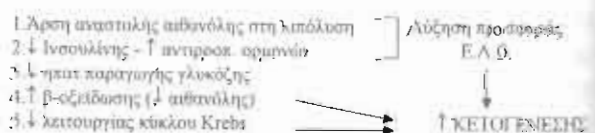
Σχ. 3. Μεταβολισμός αιθανόλης στο ήπαρ και επιπτώσεις αυξημένης σχέσης NADH/NAD.

σίας των ιστών στη δράση της λόγω χρόνιου αλκοολισμού^{8,20} ή παρουσίας αιθανόλης¹¹, όπως και η αύξηση των αντιπροοιστικών ορμονών λόγω νηστείας και αφυδάτωσης^{5,10,20}, αυξάνουν την προσφορά Ε.Α.Ο. στο ήπαρ^{5,14,20}, ενώ η σύνθεση κετονών γίνεται με τέτοιο ρυθμό που υπερβαίνει την κατανάλωσή τους σαν πηγή ενέργειας στους μυς και εγκέφαλο^{5,20} (Σχ. 4).

Τα κυριότερα συμπτώματα και κλινικά ευρήματα της αλκοολικής κετοξέωσης είναι ναυτία, εμετοί, κοιλιακά άλγη, ταχυκαρδία και οξεωτική αναπνοή¹⁹. Πρέπει να τονισθεί ότι τα κοιλιακά άλγη συχνά οφείλονται σε γαστρίτιδα, παγκρεατίτιδα ή αλκοολική ηπατίτιδα^{8,10,20}, ενώ η διανοητική έκπτωση, το κόμα, όπως και τα συμπτώματα αποχής από το αλκοόλ πρέπει να διαφοροδιαγνωσθούν από την υπογλυκαιμία^{8,10,20}.

Η πρόγνωση της αλκοολικής κετοξέωσης είναι καλή εφ' όσον γίνει έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία^{10,12,20}. Η θνητότητά της που δεν υπερβαίνει το 5%²⁰ συνδυάζεται με συνυπάρχουσες καταστάσεις, όπως παγκρεατίτιδα, αιμορραγία ανώτερου πεπτικού, μυοπάθεια ή συμπτώματα αποχής από το αλκοόλ^{10,20}. Η αλκοολική κετοξέωση μπορεί να ξαναεμφανισθεί στον ίδιο ασθενή, διότι λίγοι μόνο αλκοολικοί κατορθώνουν να διακόψουν τη λήψη αιθανόλης^{10,11,20}.

Στους περισσότερους ασθενείς η γλυκόζη αίματος είναι φυσιολογική ή μέτρια αυξημένη²⁰.



Σχ. 4. Αποτελέσματα διακοπής πρόσληψης αιθανόλης και παράτασης νηστείας.

Υπογλυκαιμία κυμαίνεται από 12-25% ενώ γλυκόζη αίματος πάνω από 250 mg% σε ποσοστό ~10%^{10,20}. Το χάσμα των ανιόντων είναι υψηλό (υψηλότερο επί γαλακτικής οξέωσης). Σε ποσοστό 15% περιγράφηκε συνδυασμός νόρμο και υπερχλωραιμικής οξέωσης¹⁰. Το pH, τα διττανθρακικά και η PCO₂ είναι συνήθως χαμηλά ή ποικίλουν ανάλογα με την επικρατούσα οξεοβασική διαταραχή²⁰. Μικτές οξεοβασικές διαταραχές έχουν περιγραφεί σε ποσοστό 77%¹⁰. Το 3-OHB είναι πάντα υψηλό και η αναλογία του με το AcAc συνήθως 7-10:1 έναντι της αναλογίας 3:1 στην διαβητική κετοξέωση^{4,8,10,12,20}. Για τον λόγο αυτό και ο ποιοτικός προσδιορισμός κετοξέων με την αντίδραση του νιτροπρωσσικού οξέος μπορεί να αποβεί αρνητικός ή ελαφρά θετικός επειδή μετράται κυρίως το Ακετοξικό^{4,8,12,20}. Το γαλακτικό οξύ είναι συνήθως υψηλό και σε μικρό ποσοστό >5mM^{8,10,12,20}. Τα ελεύθερα λιπαρά οξέα είναι μέχρι τριπλάσια του φυσιολογικού με την παράταση της νηστείας και την πτώση αιθανόλης αίματος^{8,14,20}. Σε αλκοολικούς NIDDM ασθενείς παρατηρούνται μεγαλύτερες αυξήσεις του 3-OHB και των Ε.Α.Ο.¹⁴. Τα επίπεδα ινσουλίνης είναι φυσιολογικά ή ελαττωμένα με την παράταση της νηστείας, ενώ οι αντιρροπιστικές ορμόνες υψηλές^{8,20}. Υπονατρίαμια, υποκαλιαιμία, ή υπό ή υπερχλωραιμία παρατηρούνται ανάλογα με τον βαθμό αφυδάτωσης και την επικρατούσα οξεοβασική διαταραχή^{10,20}. Υπέρ ή υποφωσφαταιμία, υπομαγνησιαιμία και υπασβεστιαίμια έχουν περιγραφεί σε ποσοστό περίπου 20%¹⁰, καταστάσεις που ενδεχομένως να οφείλονται στον χρόνιο αλκοολισμό²⁰.

Η θεραπεία της αλκοολικής κετοξέωσης είναι σχετικά εύκολη υπό την προϋπόθεση ότι θα διαγνωσθεί έγκαιρα^{10,20}. Βάση της θεραπείας είναι η διάγνωση της απώλειας υγρών με διαλύματα φυσιολογικού ορού και δεξτρόζης 5%^{8,10,12,20}. Η χορήγηση υγρών βελτιώνει την κυκλοφορία και νεφρική λειτουργία με αποτέλεσμα αύξηση αποβολής κετοξέων και αναστολή απελευθέρωσης αντιρροπιστικών ορμονών^{10,20}. Παράλληλα τα διαλύματα δεξτρόζης αναπληρώνουν τα αποθέματα γλυκογόνου, διεγείρουν τη έκκριση ινσουλίνης και βελτιώνουν την λειτουργία του κύκλου του Krebs²⁰. Τα υγρά μπορούν να χορηγηθούν με ρυθμό 500 ml την ώρα για 4 ώρες, ή και να διπλασιαστεί η δόση εφ' όσον είναι αναγκαίο¹². Χορήγηση διττανθρακικών δεν συνιστάται^{10,20}. Κάλιο χορηγείται με την έναρξη της θεραπείας στάγδην στα χορηγούμενα υγρά με ρυθ-

μό 10 mmol την ώρα σε υποκαλιαιμικούς και νορμοκαλιαιμικούς ασθενείς με την προϋπόθεση καλής διούρησης και συχνό έλεγχο του^{10,20}. Μαγνήσιο χορηγείται απουσία νεφρικής ανεπάρκειας για τη διατήρηση ομοιόστασης ασβεστίου και καλίου με ρυθμό 1 gr την ώρα¹⁰, όπως και φώσφορος επί υποφωσφαταιμία με ρυθμό 0,08 έως 0,16 mmol/Kgr για διάστημα τουλάχιστον 6 ωρών και με στενή παρακολούθηση των επιπέδων του^{10,20}. Η χορήγηση θειαμίνης είναι απαραίτητη σε χρόνιους αλκοολικούς με κακή θρέψη, διότι αυξάνει τη δράση της πυρουβικής δενδρογενέσεως και προφυλάσσει από την εξέλιξη εγκεφαλοπάθειας Wernicke^{10,20}. Χορηγείται ενδοφλεβίως σε εφ' άπαξ δόση 100 mg. Τέλος ινσουλίνη σε μικρές δόσεις (5 I.U./ώρα) ενδείκνυται μόνον όταν η γλυκόζη αίματος υπερβαίνει τα 250 mg%¹⁰.

Βιβλιογραφία

1. *Cecil Pathology*: 1991, Τόμος Α' Σελ. 320-323.
2. Nairns RG. Acid-base disorders: definitions and introductory Concepts. In Maxwell MH, Kleeman CR, Nairns RG (eds): *Clinical Disorders of Fluid and Electrolyte Metabolism*. 4th Ed. New York Mc Graw-Hill, 1987.
3. Αβραμίδης Α. Έκκος Ι. Επείγουσες ενδοκρινικές καταστάσεις. Θεσσαλονίκη University Studio Press 1983: 123-131.
4. Καραμύτσος ΑΘ. Σακχαρώδης διαβήτης από τη θεωρία στην πράξη. Θεσσαλονίκη Σιώκης 1987: 151-153.
5. Μπακατσόλος Σ. Μεταβολικοί προσαρμοστικοί μηχανισμοί στη νηστεία. Διαβητολογικά θέματα. Έκδοση Ελληνικών Διαβητολογικών Χρονικών. Θεσσαλονίκη University Studio Press 1992.
6. Τρακατέλλη Α. Βιοχημεία. 2η Έκδοση. Τόμος Α' Μέρος 2, Μέρος 3α. Θεσσαλονίκη. Αφοί Κυριακίδη 1988.
7. Τσίοντας Χ.Ι. Σακχαρώδης Διαβήτης. Θεωρία Πράξη 1995: 23-44.
8. Παπαεζήου Γ.Α. Οινόπνευμα και σακχ. διαβήτης. Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά 1988; 1,2: 88-95.
9. Peter W, Staepoole PhD, MD. Lactic acidosis. *Endocrinology and Metabolism clinics of north America*. Volume 22, Number 2, 1993: 221-245.
10. Wynn KD, Slovis CM, Minion GE, Rutkowski R. The syndrome of alcoholic ketoacidosis. *Am J Med* 1991; 91: 119-128.
11. Singh SP, Kumar Y, Snyder AK, Ellgin FE, Gilden JL. Effect of alcohol on glucose tolerance in normal and noninsulin-dependent diabetic subjects. *Alcohol Clin Exp Res* 1988; 12: 727-730.
12. Fulop M. Alcoholism. Ketoacidosis and lactic acidosis. *Diabetes Metab Rev* 1989; 5: 365-378.
13. Arogaro A, Beltramello P, Gnudi L, Maran A, Valerio A, Miola M, Marin N, Grepaldi C, Confortin L, Costa F,

- Macdonald IA, Tiengo A. Alcohol intake impairs glucose counterregulation during acute insulin-induced hypoglycemia in IDDM patients: evidence for a critical role of free fatty acids. *Diabetes* 1993; 42: 1626-1634.
14. Ben GP, Gnudi L, Maran A, Gigante A, Duner E, Jori E, Tiengo A, Avorago A. Effects of chronic alcohol intake on carbohydrate and lipid metabolism in type II non insulin dependent diabetic subjects. *Am J Med* 1991; 90: 70-76.
 15. Staerpoole PW, Wright EC, Baumgartner TG. *Dichloroacetate-Lactic Acidosis Study Group*. A controlled trial of dichloroacetate for treatment of lactic acidosis in adults. *N Engl J Med* 1992; 327: 1564-1569.
 16. Marian J, Franz MS, RD, CDE. Alcohol and diabetes. *Diabetes Spectrum* 1990; Volume 3 Number 3: 126-144.
 17. Marian J, Franz MS, RD, CDE. Alcohol and diabetes. *Diabetes Spectrum* 1990; Volume 3 Number 4: 210-216.
 18. Allen J, Wrieff, FACP. Pathogenesis of lactic acidosis. *Diabetes reviews*. 1994; Volume 2, Number 2: 168-176.
 19. Robert D. Cohen. Lactic acidosis. *Diabetes reviews*, 1994; Volume 2, Number 1: 86-97.
 20. Kenneth Cusi, Agostino Consoli. Alcoholic ketoacidosis and lactic acidosis. *Diabetes reviews*. 1994; 2: 195-208.
 21. Nosadini R, Avogaro A, Scognamiglio R. Alcohol and KB Metabolism. *Diabetes reviews*. 1994; 2: 156-167.
 22. *Massachusetts General Hospital* Εντατική μετεγχειρητική αγωγή. Λίτσα 1990: 435-451.

Κ. Βολιώτης: Ευχαριστώ τον κο Μαρίνο και παρακαλώ τον τελευταίο από τους ομιλητές τον κ. Γκιρτζή να μας μιλήσει για την υπογλυκαιμία, την πιο κοινή επείγουσα μεταβολική διαταραχή στον διαβητικό τύπου I, χωρίς όμως να εξαιρούνται οι διαβητικοί τύπου II σε θεραπεία με σουλφονουρίες. Όπως γνωρίζετε η υπογλυκαιμία είναι μια κλινική κατάσταση που χαρακτηρίζεται από σημεία και συμπτώματα που οφείλονται σε αδρενεργική εκφόρτιση και σε νευρογλυκοπενία.

Υπογλυκαιμία

1. Γκιρτζής

Αν ο σακχαρώδης διαβήτης καθορίζεται σαν μια διαταραχή στον ομοιοστατικό μηχανισμό, ο οποίος ρυθμίζει τη σχέση μεταξύ γλυκόζης και ινσουλίνης, η υπογλυκαιμία μπορεί να θεωρηθεί σαν η άλλη όψη του νομίσματος αυτής της διαταραχής.

Ο όρος «υπογλυκαιμία» αυστηρά ετυμολογικά σημαίνει χαμηλή τιμή γλυκόζης αίματος, είναι βιοχημικός όρος, αλλά κατ' επέκταση χρησιμοποιείται στην κλινική, για να χαρακτηρίσει ένα μεγάλο εύρος καταστάσεων όπως την:

1. *Υπογλυκαιμική κρίση ή αντίδραση:* η εμφάνιση κλινικής συμπτωματολογίας υπογλυκαιμίας κατά την θεραπευτική αγωγή.

2. *Κλινική υπογλυκαιμία* υποδηλώνει την κλινική εκδήλωση της υπογλυκαιμίας (εμφάνιση συμπτωμάτων και σημείων)

3. *Βιοχημική υπογλυκαιμία:* όρος που καθορίζει τη βιοχημική τεκμηρίωση χαμηλής τιμής γλυκόζης αίματος, άσχετα με την εμφάνιση ή μη κλινικών συμπτωμάτων. Το όριο της χαμηλής τιμής γλυκόζης αίματος δεν είναι καθοριστικό, γιατί επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες (ηλικία, κατάσταση διατροφής, είδος δείγματος αιματοληψίας). Γι' αυτό πολλοί δέχονται ως αποδεκτό όριο, το επίπεδο γλυκόζης αίματος σε ενήλικα, τις τιμές των 40-50 mg%.

Οι όροι κλινική και βιοχημική υπογλυκαιμία δεν είναι ταυτόσημοι. Σε ποσοστό περίπου 40% είναι δυνατό να διαπιστωθεί βιοχημική υπογλυκαιμία χωρίς συνοδό εμφάνιση κλινικής υπογλυκαιμίας, «ασυμπτωματική υπογλυκαιμία». Το ανάστροφο είναι επίσης δυνατό να συμβεί «Κλινική υπογλυκαιμία χωρίς βιοχημική υπογλυκαιμία». Αρκετά συχνή είναι η νυκτερινή ασυμπτωματική υπογλυκαιμία. Σε ένα ποσοστό 56% μελετηθέντων ασθενών με διαβήτη τύπου I, βρέθηκαν τιμές γλυκόζης κάτω των 36 mg% και το 1/3 αυτών των μελετηθέντων ασθενών είχαν ασυμπτωματική υπογλυκαιμία.

4. *Νευρογενή υπογλυκαιμία* (του αυτονόμου νευρικού συστήματος, ή περιφερική υπογλυκαιμία). Το σύνολο των συμπτωμάτων και σημείων που οφείλονται στη διέγερση του αυτονόμου νευρικού συστήματος (ΑΝΣ).

5. *Νευρογλυκοπενία* (κεντρική υπογλυκαιμία). Ορισμός που δόθηκε για να υποδηλωθούν τα συμπτώματα και σημεία της υπογλυκαιμίας που εμφανίζονται από μειωμένη παροχή γλυκόζης στους νευρώνες του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) η οποία είναι ανεπαρκής για τη φυσιολογική τους λειτουργία.

6. *Ψευδο-νευρογλυκοπενία* (νορμογλυκαιμική υπογλυκαιμία). Η κλινική κατάσταση, κατά την οποία εμφανίζονται συμπτώματα και σημεία που θυμίζουν εκδηλώσεις νευρογλυκοπενίας, χωρίς να τεκμηριώνεται βιοχημική υπογλυκαιμία. Έτσι στα *σύνδρομα ψευδοϋπογλυκαιμίας*, όπως στην επι-

ληψία, στη γαστρορραγία ή άλλη εσωτερική αιμορραγία, στο έμφραγμα μυοκαρδίου, στον υποθυρεοειδισμό μπορεί να εμφανισθεί χαρακτηριστική εικόνα υπογλυκαιμίας, με επίπεδα γλυκόζης αίματος όμως υψηλά.

7. *Υπογλυκοραχία*: Μορφή υπογλυκαιμίας με φυσιολογικά επίπεδα γλυκόζης αίματος, κατά την οποία οι τιμές γλυκόζης του εγκεφαλονωτιαίου υγρού είναι χαμηλότερες του φυσιολογικού, με αποτέλεσμα τη δημιουργία συμπτωμάτων νευρογλυκοπενίας. Αποδίδεται σε δυσλειτουργία των ειδικών μεταφορέων γλυκόζης του αίματο-εγκεφαλικού φραγμού.

8. α. *Βαριά υπογλυκαιμία* → υπογλυκαιμικό κώμα. β. *Μέτρια υπογλυκαιμία*. Όροι που χρησιμοποιούνται για να καθορίσουν τη βαρύτητα της κλινικής εκδήλωσης της υπογλυκαιμίας.

9. *Ανεπίγνωστη υπογλυκαιμία*. Έτσι ορίζεται η κατάσταση, κατά την οποία ο διαβητικός υπό θεραπεία με ινσουλίνη παρουσιάζει απώλεια της ικανότητας να έχει επίγνωση (ενσυνείδητη αντίληψη) της έναρξης της οξείας υπογλυκαιμίας.

Ομοιοστάση γλυκόζης

Η συγκέντρωση της γλυκόζης στο αίμα (η πυκνότητα, η περιεκτικότητα, το επίπεδο) διατηρείται μέσα σε στενά όρια διακύμανσης, παρά τα μεγάλα ποσά γλυκόζης, που προσάγονται ή απάγονται από το σύστημα της κυκλοφορίας, είτε με την διατροφή είτε με την αφομοίωση ή κάθαρση γλυκόζης.

Η μικρή διακύμανση της γλυκόζης είναι ένα φαινόμενο, που εκλεκτικά αφορά στη γλυκόζη, και όχι σε άλλους μεταβολίτες όπως τα κετονικά σώματα, τη γλυκερόλη, το γαλακτικό, τα ελεύθερα λιπαρά. Αυτή η λεπτή μέσα σε στενά όρια ρύθμιση της γλυκόζης του αίματος (ομοιοστάση της γλυκόζης αίματος) αποτελεί ένα μηχανισμό προάσπισης από τις επιβλαβείς επιπτώσεις, που μπορεί να έχει η έξαρση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα, της υπεργλυκαιμίας ή της υπογλυκαιμίας στον ανθρώπινο οργανισμό.

Η γλυκόζη είναι η βασική καύσιμη ύλη του ανθρώπινου οργανισμού από την οποία προσλαμβάνεται η απαιτούμενη ενέργεια για την εκτέλεση διαφόρων λειτουργιών του ανθρώπινου σώματος. Ιδιαίτερα για τη λειτουργία του εγκεφάλου είναι το κύριο καύσιμο. Ο εγκεφαλος δεν συνθέτει γλυκόζη και δεν αποθηκεύει γλυκόζη, επομένως είναι ένα εξαρτώμενο προς τη γλυκόζη όργανο. Οι ενεργειακές ανάγκες του εγκεφάλου σε γλυκόζη υπολογίζονταν σε 100 gr στο 24/ωρο και

η οξείδωση της γλυκόζης καλύπτει το 90% της ενέργειας που απαιτεί η φυσιολογική λειτουργία του εγκεφάλου.

Η νευροφυσιολογική απόδοση του εγκεφάλου αρχίζει να εκπίπτει σε τιμές γλυκόζης πλάσματος μεταξύ 55-65 mg%. Η επίταση και η παράταση της υπογλυκαιμίας προκαλεί εγκεφαλική ιστική βλάβη και θάνατο.

Ρυθμιστικοί μηχανισμοί ομοιοστάσης γλυκόζης

Η ομοιοστατική ρύθμιση των επιπέδων της γλυκόζης στο αίμα είναι εφικτή με τη λειτουργική ισορροπία δύο επιμέρους μηχανισμών. Ο ένας ελέγχει τη διαδικασία προσαρμογής γλυκόζης στην κυκλοφορία (παροχή γλυκόζης) και ο άλλος τη διαδικασία απαγωγής γλυκόζης (αφομοίωση γλυκόζης).

Παροχή γλυκόζης

Τα μόνα όργανα, που είναι δυνατό να προσφέρουν σημαντικά ποσά γλυκόζης στην κυκλοφορία είναι το ήπαρ και τα νεφρά και αυτό γιατί περιέχουν το ειδικό ένζυμο, τη γλυκόζη 6-φωσφατάση, υπεύθυνο για τη διάσπαση του γλυκογόνου του ήπατος και των νεφρών σε γλυκόζη.

Η παροχή γλυκόζης από το ήπαρ γίνεται με δύο διαδικασίες, τη γλυκογονόλυση (στο μηχανισμό αυτόν αποδίδεται το 50% της ολικής παροχής γλυκόζης) και τη νεογλυκογένεση.

Αφομοίωση γλυκόζης

Παράγοντες που καθορίζουν την αφομοίωση γλυκόζης *in vivo* είναι:

1. Η συμπίκνωση γλυκόζης στην κυκλοφορία
2. Οι ανάγκες των ιστών σε γλυκόζη
3. Η συγκέντρωση της ινσουλίνης πλάσματος
4. Η ευαισθησία των ιστών στην ινσουλίνη
5. Η παρουσία ορισμένων αντιρροπιστικών ορμονών στην κυκλοφορία (κορτιζόλη, αυξητική ορμόνη, κατεχολαμίνες)
6. Η παρουσία άλλων μεταβολιτών (όπως των ΕΛΟ).

Η πρόσληψη με τη διαδικασία της διάχυσης (βοηθητική διάχυση) υποδηλώνει αύξηση πρόσληψης από τα περιφερικά κύτταρα σε συσχέτιση με το επίπεδο συμπίκνωσης γλυκόζης. Ο ρυθμός διάχυσης μειώνεται καθώς επέρχεται κορεσμός. Η κινητική διαδικασία της μεταφοράς γλυκόζης εξαρτάται από τα χαρακτηριστικά των «μεταφορέων γλυκόζης» (GLUT 1,2,3,4,5). Η διασπορά

των μεταφορέων γλυκόζης ποικίλλει ανάλογα με τους ιστούς μερικοί δε απ' αυτούς επηρεάζονται από την ινσουλίνη.

Η πρόσληψη της γλυκόζης από τα κύτταρα έχει στη συνέχεια μια τριπλή εξέλιξη:

1. Την οξειδωση σε CO_2 και H_2O και την παροχή ενέργειας (1 mole γλυκόζης 38 mole ATP).
2. Την αποθήκευση σε γλυκογόνο ή λίπος.
3. Τη μετατροπή σε γαλακτικό ή αλανίνη.

Αντιρροπιστικοί μηχανισμοί

Στην αποκατάσταση της μείωσης της γλυκόζης αίματος υπάρχει ένα πολυπαραγοντικό σύστημα ασφαλείας που φέρεται σαν αντιρροπιστικό σύστημα υπογλυκαιμίας και το οποίο συνίσταται από:

- α. Ορμονικούς παράγοντες
- β. Νευρικούς παράγοντες και την
- γ. Ειδική λειτουργία του ήπατος

A. Ορμονικοί παράγοντες

α) *Ινσουλίνη*. Κατά τη μείωση της γλυκόζης αίματος παρατηρείται ένας πρώτος αντισταθμιστικός παράγοντας, η μείωση των επιπέδων της ινσουλίνης αίματος.

Η μείωση αυτή της ινσουλίνης έχει δύο λειτουργικές επιπτώσεις:

1. *στο ήπαρ*, η πυλαία υποϊνσουλιναιμία προκαλεί μια αύξηση της παροχής από το ήπαρ γλυκόζης.
2. *στην περιφέρεια* η περιφερική υποϊνσουλιναιμία έχει σαν συνέπεια την ενεργοποίηση του καταβολισμού του περιφερικού λίπους και των πρωτεϊνικών αποθηκών με αποτέλεσμα την αυξημένη παροχή στο ήπαρ, προϊόντων υποδομής (αλανίνη) και ενέργειας (λιπαρά οξέα) για τη διεργασία της νεογλυκογένεσης.

Με τη μείωση της γλυκόζης, αντίθετα με την ινσουλίνη, τα επίπεδα γλυκαγόνης αυξάνονται και έτσι στο επίπεδο του ηπατικού κυττάρου δημιουργείται μια αλλαγή της ανταγωνιστικής ισορροπίας μεταξύ ινσουλίνης/γλυκαγόνης, που αποτελεί το τελικό σήμα για την ενεργοποίηση της διάσπασης του γλυκογόνου (γλυκογονόλυση) και τη σύνθεση νέας γλυκόζης (νεογλυκογένεση). Η μείωση της ινσουλίνης αναστέλλει επιπλέον την περιφερική αφομοίωση γλυκόζης ώστε κάθε περίσσειμα γλυκόζης να είναι δυνατό να διατεθεί στο ΚΝΣ.

β) *Αντιρροπιστικές ορμόνες*. Η υπογλυκαιμία διεγείρει την έκκριση βασικών ορμονών (κατεχο-

λαμινών, γλυκαγόνης, αυξητικής, κορτιζόλης), που συμβάλλουν κυρίως στην αντιρρόπηση της μείωσης της γλυκόζης αίματος.

Η ενεργοποίηση στην έκκριση των ορμονών αυτών γίνεται σε διάφορα υπογλυκαιμικά επίπεδα (ουδοί έκκρισης ορμονών) τα οποία είναι υψηλότερα των επιπέδων εκδήλωσης συμπτωμάτων.

Κατά την πρόκληση υπογλυκαιμίας (η υπογλυκαιμία θεωρείται ένα από τα ισχυρότερα βιολογικά stress) εκτός των παραπάνω ορμονών εκκρίνονται και άλλες, όπως η CRH (εκλυτική ορμόνη της ACTH), η ACTH, η PRL (προλακτίνη), ADH (βαζοπρεσίνη), η οξυτοκίνη, παγκρεατικό πολυπεπτίδιο (P.P.), η ρενίνη, η αλδόστερόνη, η γαστρίνη, η παραθυρεοειδική ορμόνη και άλλα νευροπεπτίδια χωρίς να είναι γνωστό αν όλες αυτές οι ορμόνες συμβάλλουν στον αντιρροπιστικό ορμονικό μηχανισμό και ποιός ο βαθμός της συμβολής τους.

Ενδεχομένως να υφίσταται βαθμός συνέργειας ή βαθμός λειτουργικής ενίσχυσης π.χ. η έκκριση της β-ενδορφίνης διεγείρει την επινεφριδιακή λειτουργία.

Ο κύριος λόγος αντιρρόπησης αποδίδεται στη *γλυκαγόνη* η οποία έχει πρωτογενή ρόλο στη διόρθωση της υπογλυκαιμίας. Η έκκρισή της είναι ταχεία, η δράση της ταχύτερη αλλά παροδική. Προάγει τη γλυκογονόλυση και τη νεογλυκογένεση.

Η *επινεφρίνη* στο μηχανισμό αντιρρόπησης φαίνεται ότι δεν είναι κριτική. Αποκτά σημασία σε καταστάσεις ανεπάρκειας στην έκκριση γλυκαγόνης. Η δράση της επινεφρίνης είναι πρώιμη και όψιμη. Η πρώιμη δράση της οφείλεται στη διάσπαση του γλυκογόνου και η όψιμη στην ανασταλτική δράση της έκκρισης της ινσουλίνης. Καθολικά η δράση της είναι: α) η διέγερση της γλυκογονόλυσης και της νεογλυκογένεσης, β) η αναστολή της περιφερικής αφομοίωσης γλυκόζης, γ) η αναστολή της έκκρισης ινσουλίνης, δ) η αύξηση της έκκρισης γλυκαγόνης, ε) η συνέργεια γλυκαγόνης και επινεφρίνης στην αποκατάσταση φυσιολογικών επιπέδων γλυκόζης αίματος.

Η έκκριση της *κορτιζόλης* καθυστερεί, η δράση της είναι βραδεία και παρατεταμένη, καθολικά δε είναι: α) η αύξηση της παραγωγής γλυκόζης από το ήπαρ λόγω διέγερσης της δράσεως της γλυκοξο-6-φωσφατάσης, β) η αύξηση του γλυκογόνου του ήπατος, γ) η αναστολή της περιφερικής αφομοίωσης γλυκόζης.

Η έκκριση της *αυξητικής ορμόνης* επίσης καθυστερεί, η δράση της δε είναι: α) η αναστολή

της περιφερικής αφομοίωσης γλυκόζης, β) η πιθανή αύξηση της γλυκονεογένεσης.

Οι ορμόνες αυξάνουν τη διάσπαση του γλυκογόνου άμεσα. Η ενέργειά τους γίνεται με την ενεργοποίηση των υποδοχέων. Συγχρόνως ανταγωνίζονται τη δράση της ινσουλίνης εντός του κυττάρου με την παρεμβολή τους σε μεταυποδοχειακά σημεία δράσης της ινσουλίνης αυξάνοντας το επίπεδο της μονοφωσφορικής κυκλικής αδενοσίνης.

B. Νευρικοί παράγοντες

Η υπογλυκαιμία γίνεται αντιληπτή τόσο από τον εγκέφαλο όσο και από τους περιφερικούς ιστούς (ήπαρ). Κατά την υπογλυκαιμία παρατηρείται ενεργοποίηση του ΑΝΣ, δια μέσου του οποίου διεγείρεται η έκλυση ορμονών. Ο μυελός των επινεφριδίων και το νευρικό σκέλος του συμπαθητικού συστήματος αλλά και το παρασυμπαθητικό έχουν συμμετοχή.

Ο σημαντικός ρόλος του ΚΝΣ στην αναγνώριση της υπογλυκαιμίας και ο συντονιστικός του ρόλος στην ενεργοποίηση των διαφόρων ορμονών, έθεσε την πιθανότητα της ύπαρξης ενός «γλυκοστάτη». Πρόκειται για ένα σύμπλεγμα νευρώνων ευαισθητών στις μεταβολές της γλυκόζης (ευαισθητών υποδοχέων), οι οποίοι διεγείρομενοι δίνουν σήματα νευρικής φύσεως για την έκκριση ορμονών. Ενδείξεις από πειραματόζωα (η ακριβής ανατομική θέση στον άνθρωπο είναι άγνωστη), υποδηλώνουν ότι περιοχές του υποθαλάμου περιέχουν γλυκοευαίσθητα κύτταρα.

Γ. Ειδική λειτουργία του ήπατος

Βασικός είναι ο λειτουργικός ρόλος του ήπατος στην ομοιοστάση της γλυκόζης του αίματος. Τα χαρακτηριστικά τα οποία δίνουν τη λειτουργική ικανότητα στο ήπαρ να έχει αυτόν τον κεντρικό ρυθμιστικό ρόλο είναι:

1. Η ικανότητα παροχής ή κατακράτησης γλυκόζης. Το ερέθισμα για την άμεση αυτή λειτουργική δράση (της παροχής γλυκόζης) είναι η μείωση των επιπέδων ινσουλίνης στο πλάσμα. Αυτή η πυλαία υποϊνσουλιναιμία εμφανίζεται πολύ προ της εμφάνισης των αντιρροπιστικών ορμονών.

2. Η αποδοχή αφ' ενός υψηλότερων επιπέδων ινσουλίνης (πυλαία υπερινσουλιναιμία) σε σύγκριση με τα επίπεδα ινσουλίνης στην περιφερική κυκλοφορία και αφ' ετέρου η ταυτόχρονη εξ απορροφήσεως από το γαστρεντερικό σύστημα σακχάρων πολύ προ της διασποράς τους στους περιφερικούς ιστούς αποτελούν για το ήπαρ και

ισχυρό ορμονικό μήνυμα και πυκνότητα υλικών υποδομής για άμεσο μεταβολισμό.

3. Είναι το κύριο όργανο στόχος για τη δράση της γλυκαγόνης (γλυκορυθμιστική δράση - παροχή γλυκόζης) που επηρεάζεται και από σειρά άλλων αντι-ινσουλινικών ορμονών.

4. Επηρεάζεται άμεσα από τα επίπεδα της γλυκόζης αίματος (γλυκορυθμιστική αυτορρύθμιση) ανεξάρτητα από κάθε νευρογενή ή ορμονική επιρροή.

Η αυτορρυθμιστική επεξεργασία ενεργοποιείται στον άνθρωπο σε χαμηλά επίπεδα γλυκόζης και οφείλεται στην άμεση επιρροή της επί των ενζύμων του ήπατος (δραστηριοποίηση της συνθετάσης του γλυκαγόνου και της φωσφορυλάσης).

Κλινικές εκδηλώσεις

Τα συμπτώματα και τα σημεία της υπογλυκαιμίας διακρίνονται σε:

Νευρογενή συμπτώματα και σημεία

Οφείλονται στην ενεργοποίηση του ΑΝΣ, του συμπαθητικού νευρώνος και του μυελού των επινεφριδίων - αδρενεργικά, του παρασυμπαθητικού συστήματος - χολινεργικά, ενδεχομένως δε μερικά απ' αυτά στην έκλυση πεπτιδίων - πεπτιδινεργικά.

Υποκειμενικά συμπτώματα	Αντικειμενικά σημεία
νευρικότητα	ωχρότητα
άγχος	διαταραχή συμπεριφοράς
αδυναμία	τρόμος
αίσθημα πείνας	ταχυκαρδία
αίσθημα παλμών	Α.Π. φυσιολογική
εφίδρωση	ή αυξημένη
περιστοματική αιμωδία	μυδρίαση
κεφαλαλγία	

Νευρογλυκοπενικά συμπτώματα και σημεία

Οφείλονται σε μειωμένη παροχή γλυκόζης στο ΚΝΣ

Ψυχιατρική σημειολογία	Νευρολογική σημειολογία
ανησυχία	κεφαλαλγία
διανοητική έκπτωση	διπλωπία
ευερεθιστότητα	αφασία ή δυσφασία
εμμονή	τρόμος
διέγερση	αστάθεια βαδίσεως
διανοητική σύγχυση	μύση
αρνητισμός	αύξηση τενοντίων
	αντανακλάσεως

ψυχοπαθητική συμπεριφορά
ασυνάρτητη ομιλία
ανάδρομη αμνησία
παραλήρημα

σημείο BABINSKI
μονοπληγία ή ημιπληγία
επιληπτοειδείς σπασμοί
απώλεια συνειδήσεως
ηλεκτροεγκεφαλογραφικά
σημεία

Ο διαχωρισμός αυτός είναι σχηματικός, αλλά κλινικά χρήσιμος καθώς όπως είναι γνωστό και η ενεργοποίηση του ΑΝΣ σε τελική ανάλυση είναι απότοκος της νευρογλυκοπενίας.

Στις περισσότερες περιπτώσεις υπογλυκαιμίας η εμφάνιση συμπτωμάτων νευρογλυκοπενίας αποτρέπεται γιατί η υπογλυκαιμία αντιμετωπίζεται είτε αυτόματα από τον οργανισμό με γλυκογονόλυση του ηπατικού γλυκογόνου είτε από τον ασθενή με λήψη γλυκόζης. Σκόπιμο είναι να δοθεί έμφαση στο ότι τα συμπτώματα της υπογλυκαιμίας έχουν ένα ιδιосуγκρασιακό χαρακτήρα.

Η εμφάνιση και η βαρύτητα των συμπτωμάτων της υπογλυκαιμίας εξαρτώνται από:

α) τη βαρύτητα της υπογλυκαιμίας η οποία έχει σαφή σχέση με το βαθμό πτώσης των επιπέδων γλυκόζης του αίματος και με τη χρονική διάρκεια της υπογλυκαιμίας.

β) την ταχύτητα αναπτύξεως της υπογλυκαιμίας η οποία έχει σχέση με το είδος του σκεύασματος της ινσουλίνης, την οδό χορήγησης και την ενδεχόμενη άσκηση του διαβητικού,

γ) τον εθισμό στην υπογλυκαιμία, φαινόμενο συχνό σε διαβητικούς που κάνουν θεραπεία με ινσουλίνη για πολλά χρόνια.

δ) την κατάσταση της εγκεφαλικής κυκλοφορίας.

Είναι γνωστό ότι οι ηλικιωμένοι ασθενείς είναι πιο ευαίσθητοι στην υπογλυκαιμία, εμφανίζουν νευρογλυκοπενικά συμπτώματα σε υψηλότερα επίπεδα γλυκόζης αίματος απ' ότι οι υπόλοιποι ασθενείς λόγω αρτηριοσκληρύνσεως.

Έχουν γίνει διάφορες προσπάθειες κατάταξης των συμπτωμάτων, για να ερμηνευθεί αντικειμενικότερα η παθογένειά τους, αλλά το θέμα βρίσκεται ακόμη υπό μελέτη.

Διάγνωση

Η χρησιμοποίηση των μεθόδων προσδιορισμού της γλυκόζης αίματος με τη βοήθεια των ειδικών συσκευών με ταινίες, έχει σημαντικά συμβάλει στη διαγνωστική και θεραπευτική αντιμετώπιση (προληπτική) της ιατρογενούς υπογλυκαιμίας στον ινσουλινοεξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη.

Τη διαγνωστική της αξία έχει για τη διάγνωση της υπογλυκαιμίας η αναφερόμενη ως τριάδα του Whipple δηλαδή:

1. Χαρακτηριστική κλινική συμπτωματολογία υπογλυκαιμίας.

2. Εργαστηριακή επιβεβαίωση με χαμηλές τιμές γλυκόζης αίματος.

3. Αποκατάσταση και εξάλειψη συμπτωμάτων με την πρόσληψη υδατανθράκων.

Στο ερώτημα αν υπάρχουν «παθολογικά σημεία» πρόβλεψης βαριάς υπογλυκαιμίας, η απάντηση είναι αρνητική. Υπάρχουν «πιθανές ενδείξεις» τις οποίες μπορεί να διαχωρίσει κανείς σε κλινικές και εργαστηριακές.

α) Κλινικά πιθανά σημεία

1. Μακρά διάρκεια ινσουλινοεξαρτώμενου διαβήτη.

2. Ιστορικό με προηγθέντα επεισόδια βαριάς υπογλυκαιμίας.

3. Ανεπίγνωστη υπογλυκαιμία.

4. Η παρουσία διαβητικής νευροπάθειας.

5. Η χρησιμοποίηση μεγάλων δόσεων ινσουλίνης.

β. Εργαστηριακά πιθανά σημεία

1. Διαπίστωση χαμηλών τιμών γλυκόζης (κατ' επανάληψη).

2. Χαμηλές πρόσφατες τιμές HbA_{1c}.

3. Ειδικές προκλητές δοκιμασίες (δεν είναι σε χρήση στην κλινική πράξη).

Κατάταξη της υπογλυκαιμίας

A) Ανάλογα με την ηλικία

1. Βρεφική ή παιδική υπογλυκαιμία. Χαρακτηρίζεται από - τονικοκλονικούς σπασμούς, υποτονία, ταχύπνοια, ωχρότητα και ανορεξία.

2. Υπογλυκαιμία των ενηλίκων. Χαρακτηρίζεται από διαταραχές του κεντρικού και του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Στα εργαστηριακά ευρήματα δεν έχουν σημαντικές διαφορές μεταξύ τους.

B) Αιτιολογική κατάταξη

Τα υπογλυκαιμικά σύνδρομα πολλές φορές είναι δύσκολο να διαγνωσθούν, είτε γιατί τα συμπτώματα είναι ήπια και δε συνοδεύονται από αντικειμενικά ευρήματα ή όταν τα συμπτώματα είναι σοβαρά δεν είναι παθολογικά. Το ιστορικό είναι συχνά με ασάφειες και ελλείψεις, γιατί ο ασθενής δε μπορεί να δώσει σωστές πληροφορίες για τη φύση, τη βαρύτητα και τη διάρκεια των συμπτωμάτων εξαιτίας της αμνησίας που συ-

νοδεύει συνήθως βαριές υπογλυκαιμίες. Αξιολογώντας τις πληροφορίες από το περιβάλλον του ασθενούς και τα στοιχεία του ιστορικού, διακρίνουμε τις υπογλυκαιμίες αιτιολογικά σε τρεις κατηγορίες.

1. Αντιδραστική υπογλυκαιμία

Διακρίνουμε τρεις τύπους: α. *Σιτιογενή ή τροφική υπογλυκαιμία (όψιμο Dumping)*. Τη συναντούμε σε ποσοστό 5-10% σε άτομα που έχουν υποστεί μερική ή υφολική γαστρεκτομή. Η ταχεία δίοδος της τροφής στο λεπτό έντερο, η υπερέκκριση γαστρεντερικού πεπτιδίου, οδηγούν σε υψηλές πυκνότητες γλυκόζης στο αίμα, που ευθύνονται για αύξηση της έκκρισης ινσουλίνης. Αποτέλεσμα, υπογλυκαιμία 2-3 ώρες μετά το γεύμα.

β. *Αντιδραστική υπογλυκαιμία που συνοδεύεται από διαταραχή στην ανοχή γλυκόζης ή από ήπιο διαβήτη*. Τα επίπεδα γλυκόζης αυξάνουν αρχικά, μετά από 4-5 ώρες ελαττώνονται σημαντικά με αποτέλεσμα την εκδήλωση υπογλυκαιμίας.

γ. *Ιδιοπαθής ή λειτουργική υπογλυκαιμία*. Εμφανίζεται 4-5 ώρες μετά από λήψη πλούσιου σε υδατάνθρακες γεύματος, ιδιαίτερα απλών υδατανθράκων και λειτουργεί όπως περίπου και η προηγούμενη υπογλυκαιμία. Η αντιμετώπισή της, με μικρά και συχνά γεύματα πλούσια σε φυτικές ίνες, με φάρμακα (Probanthine, Propanolol) ακόμη και χειρουργικά με αντικατάσταση και αναστροφή τμήματος του λεπτού εντέρου.

2. Υπογλυκαιμία νηστείας

Τα αίτια που ευθύνονται για τον τύπο αυτό της υπογλυκαιμίας είναι:

α. *Εξωπαγκρεατικοί όγκοι*. Οι μηχανισμοί που προκαλούν την υπογλυκαιμία είναι ασαφείς. Επικρατούσα άποψη είναι ότι εκκρίνονται από τους όγκους πολυπεπτιδία που έχουν δράση όμοια με την ινσουλίνη. Υποστηρίζεται ακόμη ότι, η υπερκατανάλωση γλυκόζης από τους όγκους ίσως είναι υπεύθυνη για την εμφάνιση υπογλυκαιμίας.

β. *Ινσουλινώματα*

γ. *Οινόπνευμα και πλημελής διατροφή*

δ. *Ηπατική ανεπάρκεια*. Παρά το γεγονός ότι η ηπατική ανεπάρκεια είναι συχνή, η συνοδεύουσα υπογλυκαιμία είναι σπάνια. Αυτό συμβαίνει γιατί η δυνατότητα του ήπατος για παραγωγή γλυκόζης είναι πολύ μεγάλη. Έτσι η υπογλυκαιμία σε αυτές τις καταστάσεις είναι βαρύ προγνωστικό στοιχείο.

ε. *Υπογλυκαιμία που σχετίζεται με ανεπάρκεια των ηπατικών ενζύμων*.

3. Εξωγενής υπογλυκαιμία

Ιατρογενής υπογλυκαιμία

Με τη χρησιμοποίηση της νέας τεχνολογίας δόθηκε η δυνατότητα να μελετηθούν ορισμένοι παθολογοφυσιολογικοί μηχανισμοί, οι οποίοι έχουν παρατηρηθεί σε υπογλυκαιμικές καταστάσεις, κατά τη θεραπευτική αγωγή με ινσουλίνη σε ινσουλινοεξαρτώμενους διαβητικούς.

Έτσι έχουν διερευνηθεί:

Το «σύνδρομο της ανεπίγνωστης υπογλυκαιμίας»,

η «δυσλειτουργία των αντιρροπιστικών ορμονών»,

η «μεταλλαγή των γλυκαιμικών ουδών ανταπόκρισης σε υπογλυκαιμικά επεισόδια»,

η «υποτροπιάζουσα υπογλυκαιμία»

η «υπογλυκαιμία της εντατικής θεραπείας με ινσουλίνη» και άλλα φαινόμενα τα οποία έχουν σχέση με την ιατρογενή υπογλυκαιμία όπως:

- Το φαινόμενο Somogyi

- Το φαινόμενο Dawn (φαινόμενο της αυγής)

- Η «νυκτερινή υπογλυκαιμία»

- Η «υπογλυκαιμία της φυσικής άσκησης».

Τα ιατρογενή αυτά φαινόμενα, απότοκα της θεραπευτικής αγωγής με ινσουλίνη, έχουν και βιολογικό ενδιαφέρον και πρακτικό, στην προσπάθεια εξατομίκευσης της ινσουλινοθεραπείας.

Το σύνδρομο της ανεπίγνωστης υπογλυκαιμίας

Έτσι ορίζεται η κατάσταση κατά την οποία ο υπό θεραπεία με ινσουλίνη διαβητικός παρουσιάζει απώλεια της φυσιολογικής ενσυνείδητης αντίληψης της έναρξης της οξείας υπογλυκαιμίας. Χαρακτηρίζεται από την απουσία ή την αδυναμία αναγνώρισης των προειδοποιητικών συμπτωμάτων του ΑΝΣ και την απότομη εμφάνιση των νευρογλυκοπενικών συμπτωμάτων. Η συχνότητα του συνδρόμου ανάγεται σε 23% περίπου. Διακρίνεται από πλήρη έλλειψη αντίληψης συμπτωμάτων, ουδεμία επίγνωση (6%) και από μερική έλλειψη αντίληψης συμπτωμάτων (17%).

Από κλινικής πλευράς μπορεί κανείς να διακρίνει:

α. Την *οξεία μορφή*: Περιγράφεται σε διαβητικούς με βραχεία διάρκεια διαβήτη, υπό θεραπεία με ινσουλίνη που στοχεύει σε «αυστηρή

ρύθμιση». Φαινόμενο παροδικό και ανατάξιμο.

β. τη χρόνια μορφή: Τη χαρακτηρίζει βαθμιαία, προϊούσα αλλαγή των χαρακτηριστικών συμπτωμάτων της υπογλυκαιμίας (μορφής και έντασης). Έχει παρατηρηθεί μείωση των νευρογενών συμπτωμάτων και κατ' εξοχήν εμφάνιση νευρογλυκοπενικών (αναστροφή ιεράρχησης της συμπτωματολογίας).

Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί του συνδρόμου της ανεπίγνωστης υπογλυκαιμίας

Διακρίνονται σε: 1. Μηχανισμούς περιφερικούς
2. Μηχανισμούς κεντρικούς.

1. Μηχανισμοί περιφερικοί

α. Περιφερική αυτόνομη διαβητική νευροπάθεια. Αποτέλεσε τη πρώτη υπόθεση ερμηνείας του συνδρόμου. Η δυσλειτουργία της νέρωσης του περιφερικού συμπαθητικού συστήματος στα διάφορα όργανα, θα ήταν δυνατό θεωρητικά να είναι η αιτία της μη ανταπόκρισης στο υπογλυκαιμικό ερέθισμα. Σε κλινικές μελέτες όμως δεν έχει διαπιστωθεί συσχέτιση αυτόνομης νευροπάθειας και ανεπίγνωστης υπογλυκαιμίας ώστε να δοθεί αιτιολογική ερμηνεία.

β. Περιφερική μειωμένη ευαισθησία β' αδρενεργικών υποδοχέων. Δε θεωρήθηκε ως κύριος παράγοντας ερμηνείας του φαινομένου, αλλά επιβοηθητικός.

2. Μηχανισμοί κεντρικοί

α. Ανεπάρκεια γλυκορυθμιστική του ΚΝΣ. Σε δυσλειτουργία του αντιρροπιστικού ορμονικού μηχανισμού έχει αποδοθεί «το σύνδρομο της ανεπίγνωστης υπογλυκαιμίας». Δυσλειτουργία του γλυκοστάτη του Κ.Ν.Σ. εξαιτίας της οποίας δεν αντιλαμβάνεται την προϊούσα μείωση παροχής γλυκόζης στον εγκέφαλο, δεν ενεργοποιούνται τα υποθαλαμικά αντιρροπιστικά κέντρα με αποτέλεσμα την ανεπαρκή έκκριση των αντιρροπιστικών ορμονών.

Πρώτα απ' όλα διαπιστώθηκε δυσλειτουργία στην έκκριση γλυκαγόνης η οποία είναι επίκτητη και εκλεκτική για το ερέθισμα της γλυκόζης. Έχει προταθεί το ενδεχόμενο ότι μια τοπική ενδονησιδιακή διάσπαση του αδρενεργικού συστήματος, είναι η αιτία της ανεπάρκειας έκκρισης γλυκαγόνης. Κατ' άλλους υφίσταται κάποια ενδογενής δράση των προσταγλανδινών οι οποίες αναστέλλουν την έκκριση γλυκαγόνης. Σε πρόσφατες μελέτες σε διαβητικούς ευγλυκαιμικούς σκύλους διαπιστώθηκε διαταραγμένη σχέση σωματοστατίνης/γλυκαγόνης στο επίπεδο των νησι-

δίων και σ' αυτό αποδόθηκε το φαινόμενο αναστολής στην έκκριση της γλυκαγόνης κατά την υπογλυκαιμία.

Έχει διαπιστωθεί δυσλειτουργία στην έκκριση της επινεφρίνης μετά από υπογλυκαιμικό ερέθισμα. Την ανεπάρκεια έκκρισης της επινεφρίνης μερικοί την απέδωσαν σε εκτεταμένη ίνωση του μυελού των επινεφριδίων.

Επίσης έχει παρατηρηθεί δυσλειτουργία και του παρασυμπαθητικού σε προκλητή πειραματική υπογλυκαιμία με ανεπαρκή έκκριση του παγκρεατικού πολυπεπτιδίου.

β. Φαινόμενο προσαρμογής στην υπογλυκαιμία του ΚΝΣ. Έχει παρατηρηθεί ότι η παρατεταμένη ασυμπτωματική βιοχημική υπογλυκαιμία είναι δυνατό να προκαλεί «εγκεφαλική προσαρμογή στην υπογλυκαιμία», με αποτέλεσμα τη μη εμφάνιση νευροενδοκρινικής ορμονικής έκκρισης. Το φαινόμενο έχει παρατηρηθεί σε διαβητικούς υπό αυστηρά γλυκαιμική ρύθμιση με ινσουλίνη. Πειραματικά δεδομένα έχουν αποδείξει ότι μετά από μια προκλητή υπογλυκαιμία με ινσουλίνη, δημιουργείται μια ανενεργής περίοδος (τουλάχιστον 18 ωρών), κατά την οποία νέα προκλητή υπογλυκαιμία εκδηλώνεται χωρίς συμπτώματα και με μειωμένη νευροενδοκρινική ενεργοποίηση. Αυτή η ανενεργής περίοδος με μειωμένη φυσιολογική αντίδραση στο νέο υπογλυκαιμικό επεισόδιο, ενδεχομένως μπορεί να ερμηνεύσει το σύνδρομο της ανεπίγνωστης υπογλυκαιμίας.

Ανάλογο φαινόμενο «προσαρμογής» του ΚΝΣ στην υπογλυκαιμία έχει αποδοθεί (στον τύπο I διαβήτη) στη συνοδό υπερινσουλιναμία, άσχετα με τα επίπεδα γλυκόζης αίματος, οπότε είναι ενδεχόμενο η χρόνια υπερινσουλιναμία να δημιουργεί μια μείωση ευαισθησίας του υποθαλαμικού γλυκοστάτη και τη δημιουργία μιας μειωμένης υπογλυκαιμικής ανταπόκρισης, με αποτέλεσμα την εμφάνιση της ανεπίγνωστης υπογλυκαιμίας.

γ. Μεταλλαγή ευαισθησίας γλυκαιμικών ουδών. Σε ορισμένες καταστάσεις ιατρογενούς υπογλυκαιμίας, έχει παρατηρηθεί μια μεταλλαγή της ευαισθησίας των γλυκαιμικών ουδών και συγκεκριμένα αύξηση της γλυκαιμικής ουδού (χαμηλότερα επίπεδα γλυκόζης αίματος) για την πρόκληση και των συμπτωμάτων της υπογλυκαιμίας και της έκκρισης των αντιρροπιστικών ορμονών. Αύξηση των γλυκαιμικών ουδών έχει βρεθεί στο σύνδρομο της ανεπίγνωστης υπογλυκαιμίας τόσο για τη διέγερση του ΑΝΣ όσο και για την έκκριση επινεφρίνης.

Ο μηχανισμός της δυναμικής μεταλλαγής των γλυκαιμικών ουδών δεν είναι γνωστός. Είναι ενδεχόμενο, σε καταστάσεις παρατεταμένης υπογλυκαιμίας να επέρχεται μια εγκεφαλική προσαρμογή και αύξηση των μεταφορέων γλυκόζης του αιματοεγκεφαλικού φραγμού που έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της εκχύλισης γλυκόζης προς τον εγκέφαλο παρά την παρουσία περιφερικής υπογλυκαιμίας. Μεταλλαγή των γλυκαιμικών ουδών έχει παρατηρηθεί επίσης κατά την αναστολή των β-αδρενεργικών υποδοχέων. Από μελέτες και παρατηρήσεις μπορεί να συμπεράνει κανείς ότι η γλυκαιμική ουδός δεν είναι «κατάσταση στατική» αλλά «κατάσταση δυναμική» που επηρεάζεται ταχύτατα από προηγηθείσα υπογλυκαιμία και έχει αντίκτυπο άμεσο στους αντιρροπιστικούς μηχανισμούς τόσο της γλυκαγόνης όσο και της επινεφρίνης και το φαινόμενο αυτό παρατηρείται στον άνθρωπο (φυσιολογικά και διαβητικά άτομα) όπως επίσης και σε πειραματόζωα.

Αιτίες πρόκλησης υπογλυκαιμίας από ινσουλίνη

1. Λάθη στην τεχνική της ένεσης.
2. Αλλαγή σκευάσματος ινσουλίνης.
3. Αλλαγή θέσεων ενέσεων ινσουλίνης.
4. Μυϊκή άσκηση. Η αιτία της υπογλυκαιμίας μετά από άσκηση είναι πολυπαραγοντική. Παράγοντες που συμβάλλουν στην πρόκληση υπογλυκαιμίας στην κατά περίπτωση μυϊκή άσκηση είναι: ο τύπος της ινσουλίνης, ο χρόνος της ένεσης, η ένταση και η διάρκεια της άσκησης, ο χρόνος κατά τον οποίο θα γίνει η άσκηση, η προ της άσκησης μεταβολική κατάσταση και η ποιότητα ρύθμισης του διαβήτη.
5. Μείωση αναγκών σε ινσουλίνη, με παράλληλη συνέχιση χορήγησης μεγάλων δόσεων.
6. Ανεπαρκής πρόσληψη τροφής. Καθυστερήση λήψεως γεύματος.
7. Παρουσία ενδοκρινολογικών όπως: Ν. ADDISON, υποφυσιακή ανεπάρκεια, υποθυρεοειδισμός. Χαρακτηριστικό των συνοδών αυτών ενδοκρινολογικών είναι, αφ' ενός η μείωση των αναγκών σε ινσουλίνη και αφ' ετέρου η αύξηση των υπογλυκαιμικών επεισοδίων.
8. Διακοπή κυήσεως ή τοκετός σε διαβητική γυναίκα χωρίς άμεση μείωση του δοσολογικού σχήματος της ινσουλίνης.
9. Τερματισμός καταστάσεων Stress.
10. Νεφρική ανεπάρκεια. Σε διαβητικούς ασθενείς με προϊούσα εμφάνιση νεφρικής ανεπάρκειας εμφανίζονται μειωμένες ανάγκες ινσουλίνης και παρατηρούνται συχνές και βαριές υπο-

γλυκαιμίες. Αποδίδονται στην παράταση της δράσης της ινσουλίνης λόγω μειωμένης κάθαρσης εκ της νεφρικής ανεπάρκειας. Πιθανόν να συμβάλλει και η μείωση της νεφρικής νεογλυκογένεσης στην προδιάθεση για υπογλυκαιμία.

Είναι ενδεχόμενο να συμβάλλουν και άλλοι παράγοντες όπως, μείωση πρόσληψης τροφής (ανορεξία λόγω ουραιμίας), η γαστροπάρεση, διαταραχές στην όραση (λάθη στη δόση ινσουλίνης) και η χρήση β-αναστολέων στη θεραπευτική αγωγή της συνοδού υπέρτασης.

Φαρμακευτική υπογλυκαιμία

Ιατρογενή υπογλυκαιμία δεν προκαλεί μόνο η ινσουλίνη, αλλά και τα αντιδιαβητικά δισκία, όπως επίσης και άλλα φαρμακευτικά προϊόντα χορηγούμενα αυτοτελώς ή σε συνδυασμό.

Αιτίες πρόκλησης υπογλυκαιμίας από αντιδιαβητικά δισκία

1. Πρόωρη έναρξη θεραπείας με σουλφονουλουρίες.
2. Υπερβολική δοσολογία
3. Συνέργεια με φάρμακα που λαμβάνονται παράλληλα και τα οποία ενισχύουν τη δράση των σουλφονουλουριών όπως: (φαινορμίνη, σαλικυλικά, οινόπνευμα, φαινυλβουταζόνη, άλλες σουλφαμίδες, παράγωγα της κουμαρίνης και άλλα).
4. Διαταραχή της ηπατικής ή νεφρικής λειτουργίας που επηρεάζουν το μεταβολισμό ή τον τρόπο απέκκρισης των σουλφονουλουριών.
5. Σωματική άσκηση ή έντονη χειρωνακτική εργασία.
6. Ανεπαρκής διατροφή. Καθυστερήση λήψεως γεύματος.
7. Η ηλικία του διαβητικού με προϊούσα αύξηση της συχνότητας στη μεγαλύτερη ηλικία.

Παρά το γεγονός ότι η παθοφυσιολογία της υπογλυκαιμίας από ινσουλίνη και αντιδιαβητικά δισκία είναι ίδια, κρίνεται σκόπιμο να τονισθεί ιδιαίτερα ότι:

1. Η υπογλυκαιμία από δισκία πολλές φορές δεν λαμβάνεται σοβαρά υπ' όψιν από το γιατρό και αυτό είναι λάθος.
2. Η υπογλυκαιμία από ινσουλίνη μπορεί να υπολογισθεί τότε περίπου θα εμφανισθεί, ενώ αυτό είναι δύσκολο στην υπογλυκαιμία από αντιδιαβητικά δισκία.
3. Σε αντίθεση με την υπογλυκαιμία που οφείλεται σε ινσουλίνη, τα σημεία από το ΑΝΣ απουσιάζουν ή εμφανίζονται πολύ ήπια στην υπογλυκαιμία από δισκία.

Συχνότητα της ιατρογενούς υπογλυκαιμίας

Ο καθορισμός της συχνότητας της ιατρογενούς υπογλυκαιμίας, της μεν ασυμπτωματικής είναι δυσχερής, της μέτριας ευκολότερος, όπου αναφέρεται ένα εύρος υπογλυκαιμικών επεισοδίων στον ινσουλινοεξαρτώμενο διαβήτη που κυμαίνεται από ένα επεισόδιο το μήνα (58%) έως δέκα επεισόδια (10%) και της βαριάς υπογλυκαιμίας σχετικά ακριβής.

Στη βαριά υπογλυκαιμία και κατά τη DCCT μελέτη όπου έγινε σύγκριση μεταξύ συμβατικής και εντατικής θεραπείας διαπιστώθηκε ότι στο πρώτο έτος η συχνότητα των υπογλυκαιμικών επεισοδίων ήταν 10% για τη συμβατική και 26% για την εντατική θεραπεία.

Επιπτώσεις της ιατρογενούς υπογλυκαιμίας

Η αναφερόμενη συχνότητα θανάτων στη βιβλιογραφία από επεισόδια ιατρογενούς υπογλυκαιμίας σε ινσουλινοεξαρτώμενους διαβητικούς, είναι της τάξης του 4%. Από διάφορες μελέτες το αναφερόμενο εύρος είναι μεταξύ 2-13%. Αναφέρεται ότι από βαριά υπογλυκαιμικά επεισόδια είναι ενδεχόμενο να παραμείνουν μόνιμες γενικές ή εστιακές νευρολογικές βλάβες. Η ένταση και η διάρκεια της υπογλυκαιμίας είναι παράγοντες που συμβάλλουν. Έχουν αναφερθεί διαταραχές αντίληψης σε συσχέτιση με υποτροπιάζουσα υπογλυκαιμία, όπως και διαταραχές κινητικότητας, μνήμης και ικανότητας επίλυσης προβλημάτων.

Θεραπευτική αντιμετώπιση ιατρογενούς υπογλυκαιμίας

Οι βασικοί στόχοι της θεραπευτικής αγωγής είναι:

α. Η επιτυχής αντιμετώπιση του υπογλυκαιμικού επεισοδίου,

β. η προφύλαξη από νέο υπογλυκαιμικό επεισόδιο.

Εξαρτάται από την αιτία, τη διάρκεια και τη βαρύτητα του υπογλυκαιμικού επεισοδίου.

A. Θεραπεία μέτριας υπογλυκαιμίας

Τα περισσότερα των υπογλυκαιμικών επεισοδίων μπορούν να αντιμετωπισθούν αποτελεσματικά με πρόσληψη:

- γλυκόζης (20 γρ. ή 0,3 γρ./χλγρ. βάρους σώματος σε παιδιά)

- υδατανθρακούχων χυμών (πορτοκαλάδα, coca-cola) ή

- στερεών τροφίμων (κύβοι ζάχαρης, καραμέλες ή γεύμα).

Υπολογίζεται ότι η αύξηση της γλυκόζης αί-

ματος μετά από λήψη 20 γρ. γλυκόζης, είναι της τάξης των 60-65 mg% σε χρόνο 15 λεπτών, διάρκειας 45 λεπτών και με έναρξη μείωσης μετά τα 60 λεπτά. Παρατεταμένη υπογλυκαιμία έχει ανάγκη συμπληρωματικής χορήγησης υδατανθράκων. Χρησιμοποιούμενα σακχαρούχα διαλύματα ή σκευάσματα (περιέχουν περίπου 15 γρ. γλυκόζης).

χυμοί: πορτοκαλάδα 125 ml, χυμός σταφυλιού 90 ml, κλπ.

ζάχαρη σε νερό: 4 κουταλάκια τσαγιού ζάχαρη σε νερό

δισκία γλυκόζης: (B-D) Τρία δισκία γλυκόζης των 5 γρ.

Gel γλυκόζης (δεξτρόζη 40%): Ένα σωληνάριο περιέχει 12 γρ. δεξτρόζης.

B. Θεραπεία βαριάς υπογλυκαιμίας

Σε περίπτωση που ο διαβητικός είναι ανήμπορος να λάβει μόνος του μέτρα αποκατάστασης, τότε κάποιος από το περιβάλλον θα πρέπει να βοηθήσει στην ανάνηψη του ασθενή με τη:

α. *Χορήγηση γλυκαγόνης* υποδόρια ή ενδομυϊκά. Η συνήθης δόση είναι 1,0 mg, η δράση της είναι παροδική, διάρκειας 1½ ώρας περίπου. Έχει χρησιμοποιηθεί ενδορινική έγχυση γλυκαγόνης, αλλά δεν είναι σε ευρεία χρήση.

β. *Χορήγηση γλυκόζης ενδοφλέβια*. Η συνήθης χορηγούμενη δόση είναι 25 γρ. γλυκόζης (σε διάλυμα 50%), η δράση της είναι ταχεία (4 λεπτά) αλλά παροδική και γι' αυτό προϋποθέτει συμπληρωματική θεραπεία με συνεχή χορήγηση διαλύματος γλυκόζης (δεξτρόζη 5%).

Σε παρατεταμένη υπογλυκαιμία (μετα-υπογλυκαιμικό κώμα), όταν το επίπεδο συνείδησης δεν έχει αποκατασταθεί μετά παρέλευση 30 λεπτών, και παρά την αποκατάσταση των επιπέδων της γλυκόζης αίματος, χορηγείται ενδοφλέβια κορτιζόλη (100 mg σε bolus) ή δεξαμεθαζόνη (10 mg) ή μαννιτόλη (40 mg διαλύματος 20%).

Σε πειραματικό στάδιο βρίσκονται διάφορες θεραπευτικές προσεγγίσεις όπως είναι:

- η χορήγηση από του στόματος του αμινοξέος αλανίνη (διεγείρει την ενδογενή έκκριση γλυκαγόνης).

- η χορήγηση από του στόματος ή παρεντερικά, β2-αδρενεργικού αγωνιστού της τερβουταλίνης (η οποία εμφανίζει μια δράση όμοια της επινεφρίνης).

Το ενδιαφέρον των παραγώγων αυτών είναι η διατήρηση παρατεταμένης υπεργλυκαιμίας.

Γ. Πρόληψη της ιατρογενούς υπογλυκαιμίας

Το κλειδί της θεραπευτικής προσέγγισης είναι η εκπαίδευση του διαβητικού και του άμεσου περιβάλλοντός του. Είναι ευκολότερη η πρόληψη από τη θεραπευτική αγωγή του υπογλυκαιμικού επεισοδίου.

Η εκπαίδευση του διαβητικού μπορεί να διακριθεί σε δύο φάσεις:

α. την πρώτη φάση (προ της εμφάνισης ενός υπογλυκαιμικού επεισοδίου). Κάθε διαβητικός που ξεκινά θεραπευτική αγωγή με ινσουλίνη πρέπει να καθοδηγείται στα χαρακτηριστικά συμπτώματα της υπογλυκαιμίας και τον τρόπο πρόφυλαξης. Σκόπιμο είναι η ενημέρωση του διαβητικού να στοχεύει στα συνήθη αίτια του υπογλυκαιμικού επεισοδίου (λάθη διαβητικών). Συνήθη αίτια έχουν άμεση σχέση:

1. με τη λήψη γευμάτων (το 30% των λαθών)
2. με την απρόβλεπτη μυϊκή άσκηση (25%)
3. με την τεχνική της χορήγησης της ινσουλίνης (15%)
4. με την πρόσληψη οιοπνεύματος (2%).

Είναι γεγονός ότι σε μεγάλο ποσοστό (25%) η αιτία του υπογλυκαιμικού επεισοδίου δεν είναι εύκολο να προσδιορισθεί.

β. Τη δεύτερη φάση (μετά την εμφάνιση ενός υπογλυκαιμικού επεισοδίου). Σκόπιμο να συζητήσει κανείς με το διαβητικό τις πιθανές αιτίες του υπογλυκαιμικού επεισοδίου, το πιθανό λάθος στο οποίο υπέπεσε και τον τρόπο πρόφυλαξης. Η όλη εκπαιδευτική διαδικασία θα πρέπει να συμπεριλάβει και τα άτομα εκείνα που ζουν κοντά στο διαβητικό.

Θα πρέπει να εκπαιδευτούν στα συμπτώματα της υπογλυκαιμίας, στον τρόπο αντιμετώπισής της, στη χρήση της γλυκαγόνης και το βασικότερο, προσέγγιση στο πρόβλημα «με ηρεμία, χωρίς πανικό, αλλά και με γρήγορη δράση».

Βιβλιογραφία

1. Αλιβιζάτος Γ.Ι. Επείγοντα προβλήματα της υπογλυκαιμίας του σακχαρώδους διαβήτη. *Ιατρική* 20, 1971; No 3: 242-254.
2. Boli GB, Gale E.A.M. Hypoglycemia. *International Textbook of diabetes Mellitus*. 1992: 1132-1149.
3. Geyer PF, Fisher JN, Shamoon H. Hypoglycemia. *Diabetes Care* 1994; 17: 734-754.
4. Καραμήτσος Δ. Σακχαρώδης Διαβήτης. Θεσσαλονίκη. Εκδ. Α. Σιώκη 1987: 118-123.
5. Καραμήτσος Δ. Σύγχρονα σχήματα και μέθοδοι ινσουλinoθεραπείας. *Ελλ Διαβ Χρον* 1988; 1,1: 9-23.
6. Καραμήτσος Δ. Ανθρώπινη ινσουλίνη και υπογλυκαιμία. *Ελλ Διαβ Χρον* 1990; 3: 20-30.

7. Καραμήτσος Δ. Εντατικοποιημένη ινσουλinoθεραπεία. *Ελλ Διαβ Χρον* 1991; 4,2: 71-76.
8. Leichter SB, Permut MA. Effect of adrenergic agents on postgastrectomy hypoglycemia. *Diabetes* 1975; 21-4: 1005.
9. Πίτκαλος Εμ. Ανεπιθύμητες ενέργειες υπογλυκαιμικών δισκίων. *Ελλ Διαβ Χρον* 1993; 6,2: 81-86.
10. Πίτκαλος Εμ. Έλλειψη αντίληψης στην υπογλυκαιμία. *Ελλ Διαβ Χρον*. 1996; 9,1: 17-23.
11. Permut MA. Postprandial hypoglycemia. *Diabetes* 1976; 25: 28.
12. Ronald A Arky, Daniel L. Aron. Hypoglycemia in Diabetes Mellitus. *Med Cl of North Amer* 1971; 55,4: 919-930.
13. Στρογγυλή Τράπεζα. Ινσουλinoθεραπεία στο Σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. *Ελλ Διαβ Χρον* 1993. 6,1: 18-30.
14. Τούντας Χρ. Σακχαρώδης Διαβήτης. Θεωρία. Πράξη. Αθήνα. Εκδ. Επτάλοφος 1995: 326-351.

Κ. Βολιώτης: Οι κοι ομιλητές, τους οποίους ευχαριστώ, σας ανέπτυξαν τις οξείες μεταβολικές διαταραχές του σακχαρώδους διαβήτη, επείγουσες κλινικές καταστάσεις που απαιτούν άμεση αντιμετώπιση.

Ορισμένες από αυτές όπως η υπογλυκαιμία και σε πολύ μικρότερο βαθμό η διαβητική κετοξέωση και το υπερωσμωτικό μη κετωτικό διαβητικό κώμα είναι καταστάσεις, και αυτό πρέπει να το θυμόμαστε πάντα, στενά συνδεδεμένες με την καθημερινή ζωή του αρρώστου.

Οι λοιμώξεις είναι ο πιο κοινός αιτιολογικός παράγων για τη δημιουργία διαβητικής κετοξέωσης και υπερωσμωτικού διαβητικού κώματος και ευθύνονται για περισσότερο από το 50% των περιστατικών.

Αν θεωρήσουμε ότι το ιατρικό όπως και το νοσηλευτικό σώμα είναι ικανά στην αντιμετώπιση των επειγουσών αυτών καταστάσεων, φαίνεται η μεγάλη σημασία που έχει η εκπαίδευση του ίδιου του διαβητικού όπως και του στενού του οικογενειακού του περιβάλλοντος. Μόνο η σωστή εκπαίδευση θα τον καταστήσει ικανό στην αντιμετώπιση της πάθησής του, στην αντιμετώπιση όλων αυτών των προβλημάτων στην έναρξή τους και όχι όταν θα εμφανιστούν με όλη την κλινική τους βαρεία συμπτωματολογία όπου η θεραπευτική παρέμβαση πλέον από τον ίδιο τον διαβητικό είναι αδύνατη.

Να δώσουμε λοιπόν στον διαβητικό τις γνώσεις για να μπορεί ο ίδιος να αντιμετωπίζει την πάθησή του.

Ευχαριστώ άλλη μια φορά τους ομιλητές που μπόρεσαν σε τόσο σύντομο χρονικό διάστημα να

αναπτύξουν τόσο καλά τα θέματά τους.

Αν θέλει κάποιος από το ακροατήριο να κάνει κάποια ερώτηση ή να σχολιάσει έχουμε λίγο χρόνο στη διάθεσή μας.

Παπάζογλου: Κατ' αρχάς είμαι υποχρεωμένος να συγχαρώ για την πολύ καλή ενασχόληση τους ομιλητές και τον συντονιστή.

Είναι πάρα πολύ δύσκολο να αναπτυχθούν πέντε θέματα σε μια ώρα και 15'. Εκείνο όμως που ήθελα να πω, γιατί αλλιώς κάπως το περίμενα αλλά δεν μπορούσε ίσως να γίνει διαφορετικά, περίμενα οι ομιλητές να ασχοληθούν περισσότερο με την θεραπεία και όχι με τη θεωρία. Μίλησαν για εγκεφαλικό οίδημα. Το εγκεφαλικό οίδημα είναι αποτέλεσμα της ταχύτερης και όχι της υπερβολικής χορήγησης υγρών, (η υπερβολική θα επιρρεάσει την καρδιακή λειτουργία), που μπορεί να προκαλέσει εγκεφαλικό οίδημα που θα πρέπει επίσης να θεωρείται ιατρογενής εξέλιξη ή σφάλμα.

Η σκέψη αρχίζει πάλι με το δεδομένο ότι ο άρρωστος με ΔΚΟ είναι αφυδατωμένος και το γεγονός επίσης ότι τ εγκεφαλικά κύτταρα είναι τα μόνα που δεν χάνουν νερό (ή χάνουν πολύ λίγο) και διατηρούν τον όγκο τους παρά την αφυδάτωση. Από πρόνοια της φύσης, για να πεθαινει ο εγκέφαλος τελευταίος, τα εγκεφαλικά κύτταρα διαθέτουν πρωτεϊνικά μόρια από τα οποία προ του κινδύνου να χάσουν νερό κατά την εξέλιξη της αφυδάτωσης, έχουν την ενζυματική παραγωγή των ενδοκυτταρικών ιδιογενών οσμολίων (διασπώνται το καθένα μόριο σε ένα, σε δύο, σε τέσσερα κλπ, ανάλογα με τις ανάγκες, αυξάνοντας την ενδοκυττάρια κολλοειδοσμοτική πίεση για να υπερνικήσουν την εξωκυττάρια υπερωσμωση. Όταν τώρα εμείς παρεμβαίνοντας θεραπευτικά χορηγούμε υγρά με πολύ ταχείς ρυθμούς, ελαττώνουμε γρήγορα την εξωκυττάρια οσμωτικότητα καθ' ον χρόνο τα ενδοκυτταρικά ιδιογενή οσμολία δεν προλαβαίνουν να ανασυνταχθούν (ανασύνταξη των οσμολίων κατ' αντίστροφη φορά σε λιγότερα μόρια), διατηρούν ακόμη την αυξημένη ενδοκυττάρια κολλοειδοσμοτική πίεση, προσλαμβάνουν νερό, εξοιδαίνονται με αποτέλεσμα το εγκεφαλικό οίδημα και το θάνατο του αρρώστου.

Η ινσουλίνη που έδωσε ο κος Συμελίδης ήταν 6-8 U/ώρα. Ίσως είναι προτιμότερο να χορηγούνται μικρότερες δόσεις.

Βολιώτης: Αναφέρονται και οι πολύ μικρότερες δόσεις.

Παπάζογλου: Βεβαίως. Αναφέρθηκαν τα διτ-

τανθρακικά. Τονίστηκε κάποιος λόγος. Υπάρχει κάποια οξέωση που με τα διττανθρακικά αποκαθίσταται. Όμως το 2-3 δεσοξυφωσφογλυκερινικό οξύ δεν αποκαθίσταται με την ταχύτητα που υποχωρεί η οξέωση μετά τη χορήγηση διττανθρακικών και επιπλέον το O₂ αποδίδεται από την αιμοσφαιρίνη πολύ ταχύτερα σε περιβάλλον οξέωσης. Υπάρχει επομένως πρόβλημα πιθανής ιστικής υποξίας και γιαυτό χρειάζεται προσοχή ως προς την ένδειξή τους.

Τα υγρά που χάνονται συνήθως ως προς το NaCl είναι υπότονα. Έτσι για ενυδάτωση συνήθως στην αρχή δίνουμε 2 Kgr 0,9% και μετά συνιστάται η χορήγηση διαλύματος NaCl 0,45%.

Κάτι ακόμα που είναι πολύ σημαντικό. Όταν έχουμε έναν άρρωστο με διαβητικό κώμα πρέπει να γίνεται μια γενική εκτίμηση του αρρώστου. Χρειάζεται π.χ. ρινικό καθετήρα για να μην προκληθεί πνευμονία από εμέσματα. Θα πρέπει να τοποθετηθεί καθετήρας για μέτρηση των ουρών. Τα γενικά μέτρα είναι πολύ ουσιώδη.

Μπακατσέλος: Θα ήθελα να σας συγχαρώ όλους για την παρά πολύ καλή παρουσίαση της στρογγυλής τράπεζας. Θέλω να συμφωνήσω με αυτά που ειπε ο κος Παπάζογλου και να τονίσω τα εξής. Ένας άρρωστος με διαβητική κετοξέωση δεν έχει τόσο ανάγκη την ινσουλίνη όσο έχει όλα τα υπόλοιπα. Ο άρρωστος με τη διαβητική κετοξέωση δεν θα πεθάνει από την έλλειψη ινσουλίνης αλλά από αφυδάτωση, υπερενυδάτωση ή και από ηλεκτρολυτικές διαταραχές. Κάτι ακόμα. Η διόρθωση της αφυδάτωσης και των ηλεκτρολυτικών διαταραχών έχει για αποτέλεσμα την πτώση του σακχάρου χωρίς χορήγηση ινσουλίνης κατά 35%.

Βολιώτης: Αυτή η πτώση του σακχάρου με τη χορήγηση υγρών φαίνεται περισσότερο στο υπερωσμωτικό κώμα όπου πολλές φορές δεν χρειάζεται καν χορήγηση ινσουλίνης.

Μπακατσέλος: Σωστά. Θα ήθελα επίσης να κάνω την εξής παρατήρηση όσον αφορά την υπογλυκαιμία. Οι όροι μπορούν να προκαλέσουν σύγχυση. Για τα αίτια της μη αντίληψης της υπογλυκαιμίας. Η μη καλή αντιδραστικότητα των β-υποδοχέων στην περιφέρεια είναι υπεύθυνη.

Βολιώτης: Είναι τεράστιο το θέμα. Δεν νομίζω ότι ο χρόνος επιτρέπει την περαιτέρω συζήτηση γιατί το ακροατήριο έχει ήδη κουραστεί αρκετά. Νομίζω πως πρέπει να κλείσουμε τη στρογγυλή αυτή τράπεζα και να ευχαριστήσω το ακροατήριο για την υπομονή του. Σας ευχαριστώ όλους.