

# **Ημερίδα νέων ομιλητών της Διαβητολογικής Εταιρείας Βορείου Ελλάδος**

**Θεσσαλονίκη, 30 Μαρτίου 2007**

**Τέσσερις από τις δέκα ομιλίες της ημερίδας δημοσιεύονται  
με τη μορφή ανασκόπησης στις επόμενες σελίδες**

## Διαβητική κετοξέωση

Δ.Ι. Αγαπάκης

### Περίληψη

Η διαβητική κετοξέωση (ΔΚΟ) αποτελεί μια επείγουσα διαταραχή του μεταβολισμού που εκδηλώνεται σε συνθήκες πλήρους απορρύθμισης του σακχαρώδους διαβήτη (ΣΔ). Οφείλεται στη μεγάλη έλλειψη ινσουλίνης και αύξηση των αντιρροπιστικών ορμονών, που έχουν ως αποτέλεσμα την υπερπαραγωγή γλυκόζης και κετονικών οξέων στο ήπαρ, την οξέωση, την ωσμωτική διούρηση, την αφυδάτωση και την απώλεια ηλεκτρολυτών. Αφορά ασθενείς με ΣΔ και των δύο τύπων, η συχνότητά της κυμαίνεται σε 8,5-14/100.000 γενικού πληθυσμού κατ' έτος, η δε θνητότητα παραμένει υψηλή, κυμαινόμενη μεταξύ 4%-10%. Τα συχνότερα εκλυτικά αίτια αποτελούν οι λοιμώξεις και οι περιπτώσεις της κακής συμμόρφωσης των ασθενών στην ακολουθούμενη ινσουλινοθεραπεία. Κλινικά διαπιστώνεται αφυδάτωση, υπόταση, ταχυκαρδία, υποθερμία, οξεωτική αναπνοή τύπου Kussmaul. Η εργαστηριακή διερεύνηση περιλαμβάνει τη μέτρηση γλυκόζης στο αίμα, τον ποιοτικό προσδιορισμό των κετονικών σωμάτων στο πλάσμα και τα ούρα, τη μέτρηση των ηλεκτρολυτών, του αρτηριακού pH και των  $\text{HCO}_3^-$ . Η διαφορική διάγνωση γίνεται από άλλες καταστάσεις που εμφανίζουν επιμέρους υπεργλυκαιμία, κέτωση ή οξέωση. Η θεραπευτική αντιμετώπιση βασίζεται στην ενδοφλέβια επαρκή ενυδάτωση, αρχικά με φυσιολογικό ορό, 1 lt την πρώτη ώρα, 1 lt σε δύο ώρες και ακολούθως 1 lt στις επόμενες τέσσερις ώρες. Παράλληλα γίνεται χορήγηση ινσουλίνης ταχείας δράσης, 6 μονάδες εφάπαξ, καθώς και σε συνεχή έγχυση με ρυθμό 6-8 μονάδες ανά ώρα. Στη συνέχεια, ο ρυθμός και το είδος των χορηγούμενων υγρών καθώς και ο αριθμός των απαιτούμενων μονάδων ινσουλίνης αναπροσαρμόζονται συνεχώς, με βάση την κλινική ανταπόκριση του ασθενούς, και συνεχίζονται μέχρι την πλήρη υποχώρηση της οξεωτικής κατάστασης. Χορήγηση KCl θα απαιτηθεί ανάλογα με τα επίπεδα καλίου του ορού, ενώ διπτανθρακικά δίνονται μόνο όταν  $\text{pH} < 7,0$ . Κυριότερες επιπλοκές της θεραπείας αποτελούν η υπερφόρτωση υγρών, το εγκεφαλικό οίδημα και το σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας των ενηλίκων. Η δε θνητότητα της ΔΚΟ εξαρτάται κυρίως από την ηλικία και τους προδιαθεσικούς παράγοντες.

### Εισαγωγή

Η διαβητική κετοξέωση (ΔΚΟ) αποτελεί μια από τις σοβαρότερες οξείες μεταβολικές επιπλοκές του σακχαρώδους διαβήτη (ΣΔ), γιατί, κι αν ακόμη αντιμετωπιστεί με τον καλύτερο τρόπο, παρουσιάζει αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα<sup>1</sup>.

Οφείλεται στη συνδυασμένη επίδραση της ανεπάρκειας ινσουλίνης και της υπερέκκρισης των ανταγωνιστικών της ορμονών, δηλαδή της γλυκαγόνης, των κατεχολαμινών, της κορτιζόλης και της αυξητικής ορμόνης, που δρουν συνεργικά και επαυξάνουν τις μεταβολικές επιπλοκές του ελ-

Α' Προπαιδευτική  
Παθολογική Κλινική, ΑΠΘ,  
Π.Γ.Ν.Θ. «ΑΧΕΠΑ»,  
Θεσσαλονίκη

λείμματος της ινσουλίνης<sup>2</sup>.

Η ΔΚΟ αφορά πρωτίστως ινσουλινοεξαρτώμενους ασθενείς αλλά δεν είναι σπάνια η εμφάνισή της και σε περιπτώσεις ασθενών με ΣΔ τύπου 2, όταν αυτοί εκτεθούν στο έντονο καταβολικό stress μιας οξείας νόσου ή κάκωσης<sup>3-4</sup>. Επίσης, μπορεί οι εκδηλώσεις ΔΚΟ να συνυπάρχουν με εκείνες του υπεργλυκαιμικού υπερωσμωτικού συνδρόμου σε μια μικτή κατάσταση<sup>5</sup>.

### Ορισμός

Ως ΔΚΟ ορίζεται εκείνη η μεταβολική διαταραχή που προκύπτει από τη σχετική ή απόλυτη έλλειψη ινσουλίνης στον οργανισμό και χαρακτηρίζεται από υπεργλυκαιμία, κέτωση και μεταβολική οξέωση με αυξημένο χάσμα ανιόντων (ΧΑ). Ενώ η ανεύρεση στο αίμα των υπεύθυνων κετονικών σωμάτων (β-υδροξυβουτυρικού οξέος και ακετοξικού οξέος) αποτελεί εξ ορισμού το κύριο χαρακτηριστικό της ΔΚΟ, η κλινική εικόνα ποικίλλει, από τις ήπιες σε βαρύτητα αιμοδυναμικές και ηλεκτρολυτικές διαταραχές μέχρι το διαβητικό κώμα.

### Επιδημιολογικά δεδομένα

Η συχνότητα της ΔΚΟ εμφανίζει διακυμάνσεις στις διάφορες στατιστικές μελέτες, ανάλογα με τα κριτήρια που χρησιμοποιούνται για τη διάγνωσή της και τη σύνθεση του γενικού πληθυσμού στον οποίο αναφέρονται. Η επίπτωσή της γενικά υπολογίζεται σε 8,5-14 περιπτώσεις ανά 100.000 άτομα κατ' έτος και δεν φαίνεται να έχει μεταβληθεί αξιολογικά τις τελευταίες δεκαετίες<sup>6-7</sup>. Ο επιπολασμός της ΔΚΟ υπολογίζεται σε 4,6-8 επεισόδια ανά 1.000 διαβητικούς ασθενείς τον χρόνο<sup>8</sup> και η συχνότητα ανάπτυξής της στις γυναίκες είναι διπλάσια από εκείνη των ανδρών<sup>9</sup>. Αντίστοιχα, η ΔΚΟ ευθύνεται για το 4%-9% του συνόλου των εισαγωγών σε νοσοκομείο που πραγματοποιούν οι διαβητικοί ασθενείς κατ' έτος<sup>10</sup>. Επίσης η ΔΚΟ ευθύνεται για το 1,6% των ημερών νοσηλείας τους για κάθε αιτία<sup>11</sup>.

Σε ό,τι αφορά τη θνητότητα της ΔΚΟ και παρά τις προόδους που έγιναν την τελευταία δεκαετία στην κατανόηση του υπεύθυνου παθοφυσιολογικού μηχανισμού και την καλύτερη αντιμετώπιση που έχει επιτευχθεί, αυτή εξακολουθεί να παραμένει αρκετά υψηλή ακόμα και σε οργανωμένα κέντρα, κυμαινόμενη σε ποσοστό 4%-10% στις ανεπτυγμένες χώρες<sup>6,8</sup>. Η πρόγνωση γενικά χειροτερεύει με την αύξηση της ηλικίας<sup>12</sup>. Έτσι, ασθενείς

μεγαλύτεροι των 65 ετών παρουσιάζουν περίπου 20% θνητότητα<sup>13</sup>, ενώ όταν η ηλικία των ασθενών υπερβαίνει τα 80 έτη η θνητότητα ανέρχεται στο 50%<sup>9</sup>. Σε παιδιά και εφήβους με ΣΔ τύπου 1, αν και η θνητότητα κυμαίνεται σε μικρότερα ποσοστά (1%-2%)<sup>14</sup>, η ΔΚΟ εξακολουθεί και σήμερα να αποτελεί την πρώτη αιτία θανάτου και σχετίζεται κυρίως με τη συχνότερη ανάπτυξη σοβαρών επιπλοκών<sup>15</sup>. Επίσης η παρουσία κώματος ή υπότασης επιβαρύνει την πρόγνωση<sup>16</sup>. Άλλες συχνές αιτίες θανάτου αποτελούν οι λοιμώξεις και τα καρδιαγγειακά συμβάματα.

### Εκλυτικοί και προδιαθεσικοί παράγοντες της ΔΚΟ

Ο συχνότερος και σημαντικότερος εκλυτικός παράγοντας σε ποσοστό 30%-50% είναι οι λοιμώξεις οποιασδήποτε αιτιολογίας, που προκαλούν υπερέκκριση των ορμονών του stress<sup>2</sup>. Οι πνευμονίες και οι ουρολοιμώξεις αποτελούν τις μισές περίπου από τις περιπτώσεις αυτές<sup>1</sup>.

Λάθη στην ακολουθούμενη ινσουλινοθεραπεία, που προκύπτουν από κακή συμμόρφωση των ασθενών και αφορούν διακοπή της αγωγής, μείωση της δόσης ινσουλίνης ή και παράλειψή της, ευθύνονται για το 13%-45% των περιπτώσεων ΔΚΟ<sup>17</sup>. Αφορούν κυρίως περιπτώσεις που συνυπάρχει λοίμωξη με συνοδό ανορεξία ή εμέτους, προκαλώντας στους ασθενείς φόβο για την ανάπτυξη πιθανών υπογλυκαιμιών, τροποποιώντας έτσι αφ' εαυτών λαθεμένα την αγωγή τους.

Ως πρώτη εκδήλωση εμφάνισης του διαβήτη, η ΔΚΟ συμβαίνει στο 20% των περιπτώσεων των ενηλίκων ασθενών<sup>17</sup>. Όμως, στα παιδιά και τους εφήβους με ΣΔ τύπου 1 το αντίστοιχο ποσοστό είναι μεγαλύτερο και ανέρχεται σε 30%-40%<sup>18</sup>. Στις περιπτώσεις αυτές, η χρονική διάρκεια των συμπτωμάτων απορρύθμισης του σακχάρου είναι σημαντικά μικρότερη από εκείνη όσων δεν εμφανίζουν ΔΚΟ. Το γεγονός αυτό αποδίδεται στην πιθανή ύπαρξη επιθετικότερης μορφής του διαβήτη στους παιδιατρικούς αυτούς ασθενείς (π.χ., ταχύτερη καταστροφή των β-κυττάρων)<sup>19</sup>. Αντίθετα, στο υπόλοιπο ποσοστό των ασθενών με ΣΔ τύπου 1 η αντίστοιχη συμπτωματολογία διαρκεί για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα οδηγώντας στη διάγνωση της νόσου πριν την ανάπτυξη ΔΚΟ.

Άλλες στρεσογόνες καταστάσεις, όπως αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου, πνευμονική εμβολή, παγκρεατίτιδα, κατάχρηση αλκοόλ, σοβαρός τραυματισμός, εγκαύ-

ματα, εγχειρήσεις, είναι συνολικά υπεύθυνες για το 10% περίπου των περιπτώσεων ΔΚΟ.

Ψυχολογικά και κοινωνικά προβλήματα αποτελούν αίτιο ΔΚΟ σε άτομα που παραλείπουν τη δόση της ινσουλίνης<sup>2</sup>. Αναφέρονται μελέτες που δείχνουν ότι περίπου το 20% των επαναλαμβανόμενων επεισοδίων κετοξέωσης συμβαίνει σε νέες γυναίκες με ΣΔ 1 που εμφανίζουν ψυχολογικά προβλήματα που συνδυάζονται επίσης με διαταραχές της όρεξης. Ως αιτία προβάλλεται ο φόβος πρόσληψης βάρους ή ο φόβος ανάπτυξης υπογλυκαιμίας, στο πλαίσιο ανάπτυξης μιας προβληματικής συμπεριφοράς, λόγω γενικότερης δυσκολίας αποδοχής της νόσου τους<sup>20</sup>.

Τα τελευταία χρόνια έχει αυξηθεί και στη χώρα μας ο αριθμός των ασθενών που χρησιμοποιούν φορητή αντλία συνεχούς έγχυσης ινσουλίνης. Αναφορές από παλαιότερες μελέτες, που αφορούσαν την πρώτη περίοδο εφαρμογής των αντλιών ινσουλίνης, εμφάνιζαν περίπου επταπλάσια συχνότητα ανάπτυξης ΔΚΟ στους ασθενείς αυτούς, σε σχέση με άτομα που βρίσκονται υπό κλασική ινσουλινοθεραπεία (1/78 μήνες/ασθενών σε αντλία έναντι 1/425 μήνες/ασθενών σε συμβατική θεραπεία)<sup>21</sup>. Ωστόσο, μια δεκαετία αργότερα στη μελέτη DCCT παρατηρήθηκε μείωση της διαφοράς αυτής<sup>22</sup>. Τα αίτια αφορούν κυρίως την κακή λειτουργία της αντλίας είτε λόγω τεχνικής βλάβης είτε λόγω απόφραξης του καθετήρα τροφοδοσίας της ινσουλίνης από ίνωση, με αποτέλεσμα τη διακοπή της λειτουργίας της αντλίας<sup>23</sup>. Από τελευταίες μελέτες φαίνεται μια επιπλέον σταθερή μείωση των επιπλοκών από αυτό το είδος ινσουλινοθεραπείας τόσο λόγω της τεχνικής εξέλιξης των αντλιών ινσουλίνης όσο και κυρίως λόγω της καλύτερης εκπαίδευσης και στενότερης παρακολούθησης των ασθενών<sup>24</sup>. Τούτο επιβεβαιώνεται από την παρατήρηση ότι η ΔΚΟ εμφανίζεται ιδίως κατά τους πρώτους μήνες θεραπείας με αντλία ινσουλίνης<sup>24-25</sup>. Παρά ταύτα, εξακολουθεί να αποτελεί αίτιο αυξημένου κινδύνου για ΔΚΟ.

Φάρμακα που αυξάνουν τις ανάγκες των διαβητικών σε ινσουλίνη, όπως β<sub>2</sub>-συμπαθητικομιμητικές αμίνες, φαινυτοΐνη, διαζοξειδή, σωματοστατίνη, σισπλατίνη, ασπαραγινάση, θειαζίδες, μπορεί να προκαλέσουν ΔΚΟ. Τα γλυκοκορτικοειδή προκαλούν αντίσταση στην ινσουλίνη στο ήπαρ και στους μυς. Τα άτυπα αντιψυχωσικά φάρμακα δεύτερης γενιάς (ρισπεριδόνη, clozapine, olanzapine) συνδυάζονται με αυξημένο κίνδυνο για ΔΚΟ. Επίσης, σχετίζονται με ανάπτυξη ορθοστατικής υπότασης με συνοδό έκκριση κατεχολα-

μινών και στο 60% περίπου των περιπτώσεων αυτών η κετοξέωση εμφανίζεται στο πρώτο τρίμηνο της λήψης τους<sup>26</sup>. Επίσης, οι διαβητικοί χρήστες κοκαΐνης εμφανίζουν συχνά επεισόδια ΔΚΟ κυρίως λόγω παράλειψης της δόσης ινσουλίνης<sup>27</sup>.

Μερικοί αναστολείς πρωτεάσης που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία των λοιμώξεων HIV, όπως η ινδιναβίρη και η ριτοναβίρη, προκαλούν αντίσταση στην ινσουλίνη και απορρύθμιση του διαβήτη, αυξάνοντας τον κίνδυνο για μεταβολικές επιπλοκές.

Η ορλιστάτη αναφέρεται σε κάποιες περιπτώσεις ως αίτιο κετοξέωσης, πιθανώς λόγω των πολλών υδαρών κενώσεων που επιφέρει και της συνακόλουθης αφυδάτωσης που προκαλείται, αν δεν αναπληρωθεί επαρκώς το έλλειμμα των υγρών του οργανισμού<sup>28</sup>.

Εξάλλου, δίαιτες τύπου Atkins σχετίζονται με τάση για κέτωση που μπορεί να εξελιχθεί σε κετοξέωση αν δεν προσλαμβάνονται τα κατάλληλα ποσά νερού.

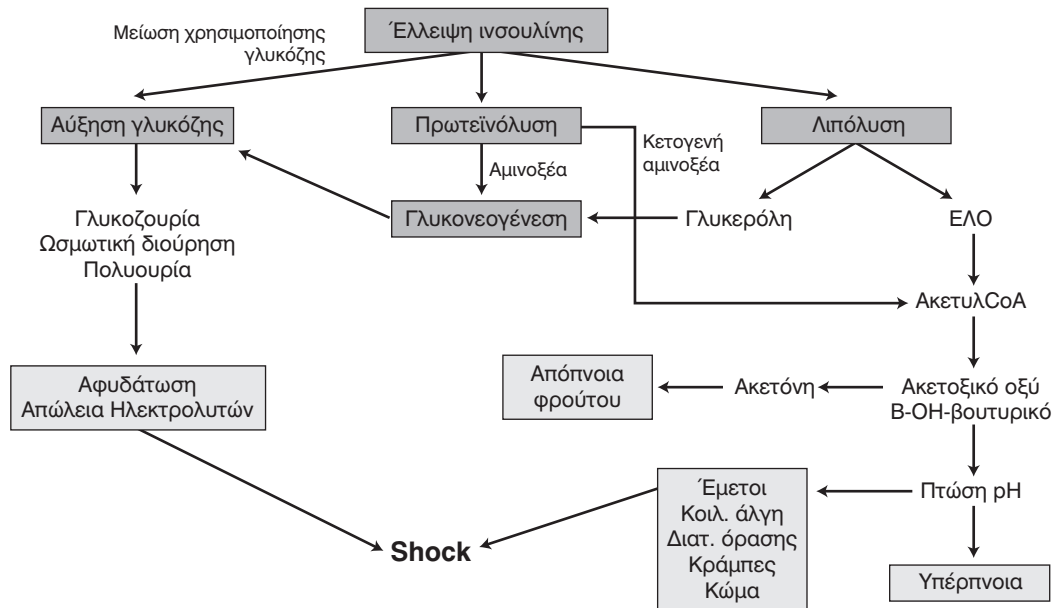
Τέλος, σε ποσοστό περίπου 10% των περιπτώσεων ΔΚΟ δεν ανευρίσκεται εμφανής αιτία<sup>29</sup>.

## Παθοφυσιολογία

Η παθογένεια της ΔΚΟ, αν και πολυσύνθετη, είναι σήμερα σχετικά σαφής και χαρακτηρίζεται από σημαντικές διαταραχές του μεταβολισμού των υδατανθράκων, των λιπών και των πρωτεϊνών.

Η μεγάλη ή απόλυτη έλλειψη ινσουλίνης αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο των διαταραχών αυτών (έχουν καταγραφεί επίπεδα ινσουλίνης ~5 μU/ml). Η επακόλουθη αδυναμία του οργανισμού να αντιρροπίσει τις έντονες καταβολικές δράσεις των ανταγωνιστικών ορμονών της ινσουλίνης, δηλαδή της γλυκαγόνης, της κορτιζόλης, της αυξητικής ορμόνης και των κατεχολαμινών, έχει ως αποτέλεσμα να προκληθούν σημαντικές μεταβολές στη λειτουργία των διαφόρων ιστών και κυρίως του ήπατος και του λιπώδους ιστού. Διαταράσσεται έτσι η φυσιολογική μεταβολική ομοιοστάση με τελική συνέπεια την εμφάνιση υπεργλυκαιμίας, κέτωσης, οξέωσης και αφυδάτωσης<sup>30</sup>. Η μείωση του κυκλοφορούντος όγκου πλάσματος προκαλεί δευτερογενώς την αύξηση της ρενίνης, της αλδοστερόνης και της αργινίνης-βαζοπρεσίνης, που συντείνουν στην αύξηση της αντίστασης των ιστών στην ινσουλίνη<sup>31</sup>. Με παρόμοιο τρόπο δρουν και άλλα βιοδραστικά μόρια, όπως, π.χ., η ιντερλευκίνη-1, που τα επίπεδά τους αυξάνουν στις λοιμώξεις<sup>32</sup>.

Η υπερπαραγωγή των ορμονών του stress κα-



Σχ. 1. Παθογένεια ΔΚΟ.

τά τη διάρκεια μιας λοίμωξης ή κάκωσης αυξάνει επίσης σημαντικά την αντίσταση των ιστών στην ινσουλίνη και μπορεί έτσι να συμβάλλει ουσιαστικά στη δημιουργία κέτωσης, σε συνθήκες όχι πλήρους έλλειψης ινσουλίνης. Σε αυτή την κατηγορία περιλαμβάνονται διαβητικοί ασθενείς που κατά την κετοξέωση διατηρούν φυσιολογικά επίπεδα ινσουλίνης στο πλάσμα, που όμως είναι ανεπαρκή για τις ιδιαίτερες αυτές μεταβολικές συνθήκες και απαιτήσεις.

Οι ορμονικές αυτές μεταβολές έχουν πολλές επιδράσεις αλλά δύο από αυτές είναι θεμελιώδεις (Σχ. 1).

### I. Υπεργλυκαιμία

Τα χαμηλά επίπεδα ινσουλίνης στο πλάσμα έχουν ως αποτέλεσμα την αδυναμία χρησιμοποίησης της γλυκόζης στους ινσουλινοευσίθητους ιστούς και την πρόκληση σχετικής υπεργλυκαιμίας. Η μεταβολική απάντηση του οργανισμού σ' αυτή την κατάσταση ένδειας γλυκόζης των κυττάρων, που μιμείται συνθήκες αντίστοιχες της νηστείας, είναι η υπερέκκριση των ανταγωνιστικών ορμονών της ινσουλίνης και κυρίως της γλυκαγόνης, που προκαλεί αυξημένη ηπατική παραγωγή γλυκόζης μέσω της γλυκογονόλυσης και κυρίως της γλυκονεογένεσης, ενεργοποιώντας τα υπεύθυνα ένζυμα των αντίστοιχων μεταβολικών οδών (φωσφορύλαση του γλυκογόνου, ένζυμα μετατροπής της αλανίνης, άλλων γλυκογενετικών αμινοξέ-

ων, της γλυκερόλης και του γαλακτικού οξέος σε γλυκόζη). Η απελευθερωμένη γλυκόζη διέρχεται ελεύθερα την κυτταρική μεμβράνη του ηπατοκυττάρου και εισέρχεται στην κυκλοφορία.

Οι κατεχολαμίνες αυξάνουν την ηπατική και μυϊκή γλυκογονόλυση και προάγουν τη λιπόλυση από τον λιπώδη ιστό.

Η αυξητική ορμόνη προάγει επίσης τη γλυκονεογένεση και ελαττώνει έμμεσα την πρόσληψη γλυκόζης από τους ιστούς καθόσον κινητοποιεί ελεύθερα λιπαρά οξέα (ΕΛΟ) από τον λιπώδη ιστό, τα οποία καλύπτουν τις ενεργειακές ανάγκες των μυϊκών κυττάρων και αναστέλλουν την πρόσληψη της γλυκόζης από το αίμα.

Η κορτιζόλη αυξάνει την πρωτεόλυση στους περιφερικούς ιστούς, παρέχοντας αμινοξέα ως υπόστρωμα για ηπατική γλυκονεογένεση, ενώ αναστέλλει τη χρησιμοποίηση γλυκόζης στους εξωηπατικούς ιστούς.

Έτσι, από κοινού οι ανταγωνιστικές της ινσουλίνης ορμόνες προάγουν τη διάσπαση των δομικών πρωτεϊνών του κυττάρου αποδίδοντας αμινοξέα και κυρίως αλανίνη στην κυκλοφορία, που θα χρησιμοποιηθούν ως υπόστρωμα στη γλυκονεογένεση.

Τα μειωμένα έως μηδενικά επίπεδα ινσουλίνης δεν μπορούν να αναστείλουν την ηπατική δράση των ορμονών του stress, με τελικό αποτέλεσμα την πρόκληση μέγιστης ενδογενούς παραγωγής γλυκόζης. Η προκύπτουσα υπεργλυκαιμία αποτε-

**Πίνακας 1.** Συνολικό έλλειμμα ύδατος και ηλεκτρολυτών στη ΔΚΟ

Ολικό νερό (L)	6
Νερό (ml/kg/ΒΣ)	100
Na <sup>+</sup> (mEq/kg/ΒΣ)	7-10
Cl <sup>-</sup> (mEq/kg/ΒΣ)	3-5
K <sup>+</sup> (mEq/kg/ΒΣ)	3-5
PO <sub>4</sub> (mmol/kg/ΒΣ)	5-7
Mg <sup>2+</sup> (mEq/kg/ΒΣ)	1-2
Ca <sup>2+</sup> (mEq/kg/ΒΣ)	1-2

Ennis et al. Diabetes Rev 1994; 2: 115.

λεί το κύριο βιοχημικό χαρακτηριστικό της όλης μεταβολικής διαταραχής. Στη ΔΚΟ, η βασική ηπατική παραγωγή γλυκόζης είναι περίπου διπλάσια εκείνης των ρυθμισμένων διαβητικών ασθενών. Αντίθετα, η περιφερική χρησιμοποίηση της γλυκόζης είναι λίγο μικρότερη, γεγονός που επιβεβαιώνει τον πρωταρχικό ρόλο του ήπατος στην παθογένεια της σοβαρής υπεργλυκαιμίας<sup>30</sup>. Παρόλα αυτά, αναφέρεται ότι σε σοβαρή ΔΚΟ σημαντικό ρόλο στην αύξηση της ενδογενούς παραγωγής γλυκόζης επιτελεί και ο νεφρός, όπου σε περιβάλλον οξείωσης αυξάνει περαιτέρω την ικανότητά του για νεογλυκογένεση με κύριο υπόστρωμα τη γλουταμίνη<sup>1,33</sup>.

Παράλληλα η αύξηση της ωσμωτικότητας του ορού, που προκαλείται από την υπεργλυκαιμία, οδηγεί τόσο σε ενδοκυττάρια αφυδάτωση όσο και σε ωσμωτική διούρηση με σημαντικές απώλειες ύδατος και ηλεκτρολυτών. Τα συνήθη ελλείμματα απεικονίζονται στον πίνακα 1. Η υποογκαιμία και αφυδάτωση έχουν ως αποτέλεσμα την ελάττωση της RBF και GFR, γεγονός που προκαλεί μείωση του όγκου των αποβαλλόμενων ούρων και επιδείνωση της υπεργλυκαιμίας.

## II. Κετογένεση

Η δεύτερη σπουδαία μεταβολή που επέρχεται είναι η ενεργοποίηση της διαδικασίας παραγωγής κετονοσωμάτων, δηλαδή του ακετοξικού οξέος, του β-υδροξυβουτυρικού οξέος και της ακετόνης. Κύριο υπόστρωμα της διαδικασίας αυτής είναι τα ΕΛΟ των αποθεμάτων σωματικού λίπους.

Η έλλειψη ινσουλίνης, καθώς και η αυξημένη δράση των ανταγωνιστικών της ορμονών, έχει ως αποτέλεσμα τη διέγερση της ιστικής λιπάσης, την πρόκληση συνεχούς λιπόλυσης και την απελευθέρωση μεγάλων ποσοτήτων ΕΛΟ στην κυκλοφορία<sup>34</sup>.

Η άφθονη αυτή προσφορά ΕΛΟ στο ήπαρ συ-

μπίπτει χρονικά με την άμεση ενεργοποίηση ενός ειδικού ενζυμικού συστήματος, της ακύλ-CoA τρανσφεράσης I της καρνιτίνης, η οποία προκαλείται από την έλλειψη ινσουλίνης που φυσιολογικά επιδρά ανασταλτικά σ' αυτό και παραμένει αδρανές κατά τη σίτιση. Επίσης, τα αυξημένα επίπεδα γλυκαγόνης αναστέλλουν τον σχηματισμό του μαλονυλ-CoA που είναι υπεύθυνο για την αδρανοποίηση της τρανσφεράσης I.

Η αυξημένη παραγωγή του ειδικού αυτού ενζύμου είναι υπεύθυνη για την κινητοποίηση του μηχανισμού που διευκολύνει τη σύνδεση των ΕΛΟ στην εσωτερική μεμβράνη των ηπατικών μιτοχονδρίων, που σε φυσιολογικές συνθήκες είναι αδιάπεραστη στα μεγαλομοριακά λιπαρά οξέα και την εν συνεχεία β-οξειδωσή τους. Εκτρέπεται έτσι ο μεταβολισμός τους από τη φυσιολογική οδό που είναι η επανεστεροποίηση σε λιπίδια στο ήπαρ<sup>35-36</sup>. Επανειλημμένες β-οξειδώσεις των ΕΛΟ δίνουν ως τελικό προϊόν το ακέτυλο-CoA του οποίου όμως το μεγαλύτερο μέρος δεν μπορεί να εισέλθει στον κύκλο του Krebs για περαιτέρω οξειδωση, λόγω μειωμένης παραγωγής του απαραίτητου για τον σκοπό αυτό οξαλοξικού οξέος. Μείωση που με τη σειρά της προκαλείται από την οξειδωση των λιπαρών οξέων και την επιτεινόμενη γλυκονογένεση<sup>37</sup>. Τελικά η υπερπαραγωγή και συσσώρευση του ακέτυλο-CoA θα οδηγήσει στον σχηματισμό του ακετοξικού οξέος που είναι το πρώτο κετονικό σώμα και το οποίο ανάγεται σε β-υδροξυβουτυρικό οξύ με μια αμφίδρομη αντίδραση που εξαρτάται από την οξειδοαναγωγική κατάσταση του ήπατος<sup>38</sup>. Η ακετόνη σχηματίζεται από την αποκαρβοξυλίωση του ακετοξικού οξέος, αποτελεί μια πτητική ουσία που αποβάλλεται με την αναπνοή και προσδίδει τη χαρακτηριστική απόπνοια σάπιου μήλου που παρατηρείται στη ΔΚΟ, χωρίς να έχει οξεωτικές ιδιότητες<sup>35</sup>. Παρόλο που και άλλοι ιστοί έχουν τη δυνατότητα παραγωγής μικρού ποσού κετονοσωμάτων, μόνο το ήπαρ μπορεί να θεωρηθεί πρακτικά ως η περιοχή της κετογένεσης. Γενικά τα κετονοσώματα χρησιμεύουν ως πηγή ενέργειας στους περισσότερους ιστούς όταν η τροφή είναι πτωχή σε υδατάνθρακες καθώς και σε περιόδους νηστείας, αποτελώντας φυσιολογικό μηχανισμό στις αναφερόμενες συνθήκες. Η ικανότητα ωστόσο των ιστών να μεταβολίζουν τα κετονικά σώματα δεν είναι απεριόριστη. Γι' αυτό όταν αυξηθεί η παραγωγή τους, όπως αυτό συμβαίνει στη ΔΚΟ, τα δύο αυτά οξέα αθροίζονται στο αίμα προκαλώντας τελικά μεταβολική οξείωση με αυξημένο χάρσα

ανιόντων<sup>30,35-36</sup>. Η οξέωση ελαττώνει τις περιφερικές αγγειακές αντιστάσεις με αποτέλεσμα αγγειοδιαστολή και υπόταση, προκαλεί υποθερμία και ασκεί αρνητική ινότροπη δράση στο μυοκάρδιο. Επίσης προκαλεί αγγειοδιαστολή στον εγκέφαλο, αύξηση της πίεσης του ΕΝΥ, καταστολή του ΚΝΣ και κόμα. Στη ΔΚΟ τα κετονοσώματα αυξάνονται σε επίπεδα μέχρι και 300 mMol/L που είναι 200-300 φορές ψηλότερα του φυσιολογικού ορίου<sup>37</sup> και ενοχοποιούνται επίσης για την πρόκληση εμέτων που επιδεινώνουν τις ηλεκτρολυτικές διαταραχές και την αφυδάτωση.

Καθοριστικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της κετογένεσης παίζει η αυξημένη έκκριση της γλυκαγόνης γιατί είναι η πιο σημαντική καταβολική ορμόνη, αυξάνεται νωρίς στην έναρξη της απορρύθμισης, διατηρεί σταθερά επίπεδα γλυκόζης διεγείροντας την ηπατική γλυκονεογένεση και γλυκογονόλυση, έχει απευθείας λιπολυτική δράση και συμβάλλει στα αυξημένα επίπεδα των κετονικών σωμάτων<sup>30,39</sup>.

## Διάγνωση ΔΚΟ

### – Κλινικές εκδηλώσεις και φυσική εξέταση

Η κλινική σημειολογία των ασθενών με ΔΚΟ ποικίλλει. Στο ένα άκρο του κλινικού φάσματος βρίσκονται οι ασθενείς που εμφανίζουν ραγδαία επιδείνωση έως και κωματώδη κατάσταση στο πρώτο 24ωρο –κυρίως όσοι ρυθμίζονταν με ινσουλίνη βραχείας δράσης, ανάλογα ινσουλίνης υπεртаχείας δράσης, αντλία ινσουλίνης– και στο άλλο άκρο οι περιπτώσεις ασθενών με αδιάγνωστο διαβήτη, με βραδύτερη εισβολή ΔΚΟ που συνοδεύεται από σημαντική μείωση του σωματικού βάρους λόγω απώλειας λίπους και μυϊκής μάζας<sup>1-3,40</sup>.

Τα κλασικά συμπτώματα είναι πολουρία-νυχτουρία και πολυδιψία από αρκετές ημέρες, που συνδυάζονται με την υπάρχουσα αφυδάτωση λόγω ωσμωτικής διούρησης<sup>40</sup>. Ολιγουρία θα εμφανισθεί στις περιπτώσεις εκδήλωσης οξείας νεφρικής ανεπάρκειας.

Χαρακτηριστικό κλινικό σημείο αποτελεί η υπέρπνοια, με αυξημένη συχνότητα αναπνοών (συνήθως >30/λ). Πρόκειται για την οξεωτική αναπνοή τύπου Kussmaul με βαθιές αναπνοές και ταχύτερη την εκπνευστική φάση. Ωστόσο σε βαριά οξέωση (pH<6,9) καταστέλλεται το αναπνευστικό κέντρο, με αποτέλεσμα την απώλεια του χαρακτηριστικού αυτού σημείου. Συνυπάρχει επίσης ερυθρότητα προσώπου, λόγω της αγγειοδιαστολής

που προκαλεί το CO<sub>2</sub>. Επίσης αναγνωρίζεται η χαρακτηριστική απόπνοια οξόνης (σάπιου μήλου).

Κακουχία, αδυναμία, εύκολη κόπωση αποτελούν συχνά συμπτώματα.

Ναυτία και έμετοι παρουσιάζονται στα 2/3 των περιπτώσεων σοβαρής κετοξέωσης και οφείλονται στην απευθείας δράση των κετονικών σωμάτων στο κέντρο του εμέτου καθώς και στη γαστρική στάση λόγω ηλεκτρολυτικών διαταραχών τις οποίες και επιτείνουν. Στις περιπτώσεις αυτές, τα εμέσματα μπορεί να περιέχουν ψήγματα αίματος (καφεοειδείς έμετοι) λόγω αιμορραγικής γαστρίτιδας<sup>40</sup>.

Έντονα κοιλιακά άλγη παρατηρούνται σε ποσοστό 80% περίπου στα παιδιά και σε 22% σε ενηλίκους διαβητικούς<sup>41</sup>. Είναι συνήθως περιομφαλικά και μπορούν να μιμούνται την εικόνα οξείας κοιλίας που σε συνδυασμό με την παρατηρούμενη λευκοκυττάρωση της ΔΚΟ αυξάνουν τον κίνδυνο τυχόν χειρουργικής παρέμβασης, ιδίως στα παιδιά. Αποδίδονται στις συσπάσεις του μυϊκού χιτώνα του εντέρου λόγω της αφυδάτωσης, στην παράταση του χρόνου γαστρικής κένωσης και στη συνύπαρξη ειλεού από τις ηλεκτρολυτικές διαταραχές. Παρατηρήσεις δείχνουν ότι συσχετίζονται περισσότερο με τη σοβαρότητα της μεταβολικής οξέωσης. Υφίσταται δε με την άρση της μεταβολικής διαταραχής<sup>2</sup>. Μπορεί ωστόσο να αποτελούν και εκδήλωση της αιτίας που προκάλεσε ΔΚΟ (π.χ., χολοκυστίτιδα).

Κράμπες στις γαστροκνημίες αναφέρονται σε ποσοστό 10% και οφείλονται στις ηλεκτρολυτικές διαταραχές<sup>42</sup>.

Διαταραχές της όρασης μπορεί να εμφανισθούν σε 10% των ασθενών, οφείλονται στη θολερότητα των φακών των οφθαλμών λόγω αφυδάτωσης και είναι πλήρως αναστρέψιμες<sup>43</sup>.

Έκπωση του επιπέδου συνείδησης, όπως υπνηλία, σύγχυση, εμφανίζει περίπου το 70% των ασθενών με ΔΚΟ, ενώ κόμα εγκαθίσταται στο 10% των περιπτώσεων<sup>1</sup>. Η βαρύτητα του κόματος εξαρτάται περισσότερο από την ωσμωτικότητα του πλάσματος και τη συννοδό αφυδάτωση των κυττάρων του ΚΝΣ και όχι από τον βαθμό της οξέωσης<sup>44</sup>.

Κατά την αντικειμενική εξέταση διαπιστώνονται τα φυσικά ευρήματα της αφυδάτωσης και οξέωσης όπως ξηρό δέρμα, εξερυθρο πρόσωπο, ξηρή γλώσσα, μειωμένη σπαργή δέρματος. Ο σφυγμός είναι συχνός και ασθενής, η αρτηριακή πίεση είναι χαμηλή και συνυπάρχει ταχυκαρδία (λόγω αγγειοδιαστολής, απότοξη της οξέωσης). Η θερμοκρασία

παραμένει φυσιολογική ή ανευρίσκεται σε υποθερμικά επίπεδα λόγω αγγειοδιαστολής, ακόμα κι αν υπάρχει λοίμωξη<sup>45</sup>. Αλλά η σοβαρή υποθερμία θεωρείται αρνητικός προγνωστικός παράγοντας<sup>4,40</sup>. Αν υπάρχει πυρετός κατά κανόνα συνοδεύει λοίμωξη.

### Εργαστηριακά ευρήματα

Αν και η υπόνοια της ΔΚΟ μπορεί να τεθεί από την αναφερόμενη κλινική σημειολογία, η τεκμηρίωση της διάγνωσης θα βασιστεί στις εργαστηριακές εξετάσεις<sup>2</sup>. Η τριάδα της υπεργλυκαιμίας, κετοναϊμίας και μεταβολικής οξέωσης με αυξημένο Χ.Α. είναι πάντα από κοινού παρούσα στη ΔΚΟ<sup>2,4</sup>. Τα βιοχημικά κριτήρια της ΔΚΟ συνοψίζονται στον πίνακα 2, σε μια προσπάθεια ταξινόμησης της βαρύτητας της διαταραχής, που μπορεί να βοηθήσει τον κλινικό ιατρό στην απόφαση του τρόπου διαχείρισης του ασθενούς με ΔΚΟ.

– Η γλυκόζη του αίματος είναι μέτρια έως εξαιρετικά αυξημένη (300-800 mg/dl) και μπορεί να προσδιοριστεί εύκολα όπως και η συνοδός γλυκοζουρία, εξαιτίας της οποίας το ειδικό βάρος των ούρων είναι επίσης υψηλό. Η βαρύτητα όμως της ΔΚΟ δεν συσχετίζεται πάντα με το ύψος της υπεργλυκαιμίας αφού έχουν παρατηρηθεί και περιπτώσεις με χαμηλότερες τιμές σακχάρου (200-300 mg/dl). Αυτή η ευγλυκαιμική κετοξέωση εμφανίζεται στις περιπτώσεις εκείνων των διαβητικών ασθενών που, αν και δεν σιτίζονται επαρκώς (λόγω εμέτων), εξακολουθούν να λαμβάνουν μικρές δόσεις ινσουλίνης<sup>46</sup>. Εμφανίζεται στο 10% περίπου των εγκύων γυναικών που αναπτύσσουν ΔΚΟ<sup>47</sup>. Όπως επίσης και σε αλκοολικούς με ινσουλινοε-

ξαρτώμενο διαβήτη<sup>48</sup>.

– Ο προσδιορισμός των κετονικών οξέων στην κλινική πράξη γίνεται με δοκιμαστικές ταινίες αντίχνευσης κετόνης στο πλάσμα ή συνηθέστερα στα ούρα των ασθενών (Ketostix), όπου θετικό για ΔΚΟ θεωρείται το αποτέλεσμα (3+) που αντιστοιχεί σε συγκέντρωση κετονοσωμάτων >15 mmol/l (φ.τ.: <5 mmol/L). Η αντίχνευση αυτή γίνεται με την αντίδραση του νιτροπρωσσικού, η οποία σπριζείται στην ύπαρξη κετονικού δεσμού που υπάρχει μόνο στο μόριο του ακετοξικού οξέος και της ακετόνης. Ωστόσο το επικρατούν οξύ της ΔΚΟ αποτελεί το β-υδροξυβουτυρικό οξύ (η σχέση β-υδροξυβουτυρικού/ακετοξικού οξέος ποικίλλει από 3:1 στην ελαφρά διαταραχή έως 15:1 στις βαρύτερες περιπτώσεις). Κατά συνέπεια ασθενής θετική αντίδραση δεν αποκλείει τη διάγνωση της ΔΚΟ παρά μόνο η πλήρης απουσία της κετονουρίας<sup>49</sup>. Ψευδώς θετική δοκιμασία οξόνης (ακετόνης) στα ούρα δίνουν τα φάρμακα: μεθορμίνη, PSP, ινοσιτόλη και ψευδώς αρνητική προκαλείται από την ακετυλκυστεΐνη που χρησιμοποιείται ευρέως, λόγω των αντιοξειδωτικών ιδιοτήτων της (Parvolex, Trebon)<sup>50</sup>.

– Ως προς τον τύπο της διαταραχής της οξεοβασικής ισορροπίας στη ΔΚΟ, μπορεί να παρατηρηθεί σχεδόν όλο το δυνατό φάσμα. Ο κανόνας είναι η μεταβολική οξέωση με pH <7,30, η μείωση της αλκαλικής παρακαταθήκης (HCO<sub>3</sub><15 mEq/l) και η χαρακτηριστικά μεγάλη αύξηση του χάσματος ανιόντων (Χ.Α.) λόγω των κετονοσωμάτων [Χ.Α.=(Na<sup>+</sup> + K<sup>+</sup>)-(Cl<sup>-</sup> + HCO<sub>3</sub>), με φ.τ.=12 ± 4 mEq/l]. Αν όμως οι ασθενείς εξακολουθούν να είναι ικανοί να λαμβάνουν υγρά και διατηρείται

**Πίνακας 2.** Διαγνωστικά κριτήρια βαρύτητας της ΔΚΟ

Παράμετρος	Ήπια	Μέτρια	Σοβαρή
Γλυκόζη (mg/dl)	300-400	400-600	>600
pH	7,25-7,30	7,00-7,24	<7,00
HCO <sub>3</sub>	15-18	10-15	<10
Na <sup>+</sup>	Κφ	Κφ	Κφ ή αύξηση
BUN (mg/dl)	<20	20-25	>25
Κετονικά σώματα ούρων	Θετικό	Θετικό	Θετικό
Κετονικά σώματα ορού	Θετικό	Θετικό	Θετικό
Ενεργός οσμωτική πίεση	<320	<320	<320
Χάσμα ανιόντων	>10	>12	>12
Έλλειμμα όγκου	3-5	6-10	10-15
Σφυγμός	Φυσιολογικός	Αυξημένος	Αυξημένος
Αρτηριακή πίεση	Φυσιολογική	Κφ ή χαμηλή	Κφ ή χαμηλή
Διαταραχές επιπέδου συνείδησης	Πλήρης συνείδηση	Υπνηλία	Κατατονία, κόμα

ADA. Diabetes Care 2004; 27(Suppl): S94.



επαρκώς η νεφρική λειτουργία, μπορεί να ανταλλάσσονται τα κετονοσώματα (που χάνονται με τη διούρηση) με κατακράτηση  $\text{Cl}^-$  και να προκύπτει έτσι υπερχλωραιμική οξέωση με φυσιολογικό Χ.Α.

Γαλακτική οξέωση (Γ.Ο.) μπορεί να επιπλέξει ακόμα περισσότερο την οξέωση και παρατηρείται σε ασθενείς με υπόταση και απώλεια συνείδησης<sup>30,51</sup>. Η υπόνοια συνύπαρξης Γ.Ο. θα τεθεί επίσης όταν το pH και το Χ.Α. δεν ανταποκρίνονται στην εφαρμοζόμενη θεραπεία με ινσουλίνη.

Τέλος, επιπλέκουσα μεταβολική αλκάλωση μπορεί να συγκαλύψει την πρωταρχική διαταραχή όταν υπάρχουν έντονοι έμετοι ή/και χρήση διουρητικών και η σχετική υπόνοια θα τεθεί όταν η αύξηση του Χ.Α. είναι μεγαλύτερη από την αναμενόμενη για το παρατηρούμενο έλλειμμα των  $\text{HCO}_3^-$ <sup>51</sup>.

Από τα παραπάνω προκύπτει ότι δεν υπάρχει πάντα καλή συσχέτιση μεταξύ της βαρύτητας της κετοξέωσης και του επιπέδου των  $\text{HCO}_3^-$ .

Η  $\text{pO}_2$  είναι φυσιολογική ή αυξημένη και η  $\text{pCO}_2$  είναι φυσιολογική ή μειωμένη αντίστοιχα, ανάλογα με τον βαθμό υπεραερισμού και την προκαλούμενη αναπνευστική αλκάλωση.

– Διαταραχές ύδατος και ηλεκτρολυτών: Το απόλυτο ποσό ύδατος και ηλεκτρολυτών είναι μειωμένο στη ΔΚΟ, λόγω απωλειών τους με την ωσμωτική διούρηση που προκαλεί η γλυκοζουρία και η κετονουρία. Μπορεί ωστόσο να ανευρίσκονται οι ηλεκτρολύτες εντός φυσιολογικών ορίων ή και σε αυξημένες τιμές, εξαιτίας της αφυδάτωσης και της συνυπάρχουσας αιμοσυμπύκνωσης.

Τα επίπεδα καλίου στον ορό ασθενούς με ΔΚΟ παρουσιάζουν ποικιλία, αλλά συνήθως παρατηρείται τάση για αυξημένο  $\text{K}^+$  παρά τη σημαντική έλλειψη του ολικού σωματικού καλίου. Σ' αυτό συμβάλλει η εξωκυττάρια μετακίνησή του, τόσο λόγω έλλειψης ινσουλίνης και συνοδού ελάττωσης της δραστηριότητας της  $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPάσης}$ , όσο και λόγω της οξέωσης και της υπερωσμωτικότητας του ορού<sup>16,52</sup>. Επίσης ο εκτεταμένος καταβολισμός του μυϊκού συστήματος προκαλεί υπερχλωραιμία. Η τελική συγκέντρωση  $\text{K}^+$  στον ορό εξαρτάται και από τον ρυθμό απώλειάς του στα ούρα<sup>30</sup>.

Το  $\text{Na}^+$  μπορεί να ανευρεθεί αυξημένο λόγω υπεραλδοστερονικής απόκρισης στη συνυπάρχουσα υποογκαιμία και της επακόλουθης νεφρικής επαναρρόφησης του ή λόγω της μεγάλης αφυδάτωσης. Συνήθως όμως είναι χαμηλό, λόγω μετακίνησης νερού από τον ενδοκυττάριο χώρο που προκαλεί η υπεργλυκαιμία και επακόλουθης αραιώσης της συγκέντρωσής του. Αύξηση της γλυκόζης

κατά 100 mg/dl προκαλεί πτώση της συγκέντρωσης  $\text{Na}^+$  κατά 1,6 mEq/l<sup>53</sup>. Επίσης, η υπεργλυκαιμική αιμία, που συνυπάρχει στη ΔΚΟ, μπορεί να προκαλεί ψευδοϋπονατριαιμία καθώς και ψευδονορμογλυκαιμία<sup>54-55</sup>.

Η  $[\text{PO}_4^-]$  παρουσιάζει συνολικά έλλειμμα, λόγω των νεφρικών απωλειών<sup>1,3-4</sup>. Τις περισσότερες φορές όμως, κατά την αρχική αντιμετώπιση του ασθενούς, τα επίπεδα φωσφόρου είναι φυσιολογικά ή και αυξημένα λόγω της επίδρασης της οξέωσης. Επίσης παρατηρείται υπομαγνησαιμία αν και η κλινική της σημασία δεν είναι σαφής<sup>30</sup>.

– Η ωσμωτική πίεση (Ω.Π.) στη ΔΚΟ είναι αυξημένη, εξαρτάται από τις υψηλές τιμές της γλυκόζης και του νατρίου και συμβαδίζει γενικά με τη σοβαρότητα του κώματος (Ω.Π. > 320 σε κώμα)<sup>56</sup>. Ωστόσο η υπερώσμωση αυτή δεν φτάνει στα επίπεδα του μη-κετωπικού υπερωσμωτικού κώματος. Ειδικότερα, αν υπάρχει υπονατριαιμία θα πρέπει να αναζητηθούν άλλα αίτια για το κώμα, αφού είναι σχετικά απίθανο να φθάσει η Ω.Π. πάνω από τα 330 mOsm/Kg  $\text{H}_2\text{O}$ <sup>30</sup>.

– Η ουρία, η κρεατινίνη και το ουρικό οξύ βρίσκονται αυξημένα λόγω αφυδάτωσης, προνεφρικής αζωθαιμίας και πρωτεϊνικού καταβολισμού. Αλλά η υπεργλυκαιμία και η κέτωση μπορεί να προκαλούν ψευδώς αυξημένες τιμές κρεατινίνης λόγω τεχνικού λάθους<sup>57</sup>. Λευκοκυττάρωση εμφανίζεται στις περισσότερες περιπτώσεις ΔΚΟ, συνοδεύεται από λεμφοπενία-ηωσινοπενία και συσχετίζεται με τη συγκέντρωση των κετονικών σωμάτων και την οξέωση<sup>16</sup>. Ωστόσο, τιμές > 25.000 πρέπει να εγείρουν την υπόνοια συνυπάρχουσας λοίμωξης<sup>58</sup>. Παρουσιάζεται επίσης αύξηση του αιματοκρίτη, των λευκωμάτων και των παραγόντων πήξης λόγω αιμοσυμπύκνωσης, με αυξημένο κίνδυνο πιθανών θρομβοεμβολικών επεισοδίων.

Η αμυλάση του ορού βρίσκεται αυξημένη στην πλειοψηφία των περιπτώσεων ΔΚΟ και συνήθως προέρχεται από τον σίελο<sup>59</sup>. Η αύξηση αυτή συσχετίστηκε όχι με την υπερώσμωση αλλά με τον βαθμό της οξέωσης και μειώνεται με τη διόρθωσή της<sup>30</sup>. Στη διαφοροδιάγνωση με την παγκρεατίτιδα χρησιμοποιείται η λιπάση ορού που όμως και αυτή μπορεί να είναι επηρεασμένη<sup>4</sup>. Τελικά η πιθανότητα παγκρεατίτιδας θα τεθεί όταν τα κοιλιακά άλγη δεν υποχωρούν και η τιμή της αμυλάσης δεν μειώνεται, παρά τη θεραπεία με ινσουλίνη και ενυδάτωση<sup>30</sup>.

– Αύξηση των τρανσαμινασών, LDH, CPK, μπορεί να παρουσιαστεί στο 20%-65% των περι-

πτώσεων λόγω συνυπάρχουσας ραβδομυόλυσης ή παρεμβολής του ακετοξικού οξέος στη μέθοδο προσδιορισμού τους<sup>59</sup>.

– Οι εξετάσεις T<sub>4</sub>, TSH είναι αναξιόπιστες λόγω του συνδρόμου της ευθυρεοειδικής νόσου (παθολογικού ευθυρεοειδισμού).

– Τέλος, στη ΔΚΟ έχουν μετρηθεί αυξημένα επίπεδα δεικτών οξειδωτικού stress, προφλεγμονωδών κυτταροκινών, PAI-1, CRP, τα οποία και επανέρχονται στα φυσιολογικά επίπεδα με την κατάλληλη θεραπεία της ΔΚΟ. Το γεγονός αυτό δεικνύει την ισχυρή αντιφλεγμονώδη δράση της ινσουλίνης<sup>60</sup>.

### ΔΚΟ και κύηση

Αφορά το 1%-3% των διαβητικών γυναικών, εμφανίζεται συνήθως σε αδιάγνωστες περιπτώσεις ΣΔ, συνδέεται κατά 4% περίπου με μητρική θνησιμότητα και 9% με αποβολές, ενώ η εμβρυϊκή θνησιμότητα μπορεί να φθάσει το 35%<sup>61</sup>. Οι αιτίες είναι οι λοιμώξεις, η αφυδάτωση (έμετοι), η αναπνευστική αλκάλωση της κύησης και η αυξημένη παραγωγή των ανταγωνιστικών ορμονών της ινσουλίνης. Η θεραπεία δεν διαφέρει από τις άλλες περιπτώσεις ΔΚΟ, ενώ έμφαση δίνεται στην πρόληψη.

### Διαφορική διάγνωση

Η διαφορική διάγνωση της ΔΚΟ θα γίνει από άλλες καταστάσεις που εκδηλώνονται με κάθε ένα από τα τρία κύρια μεταβολικά χαρακτηριστικά της, δηλαδή την υπεργλυκαιμία, την οξέωση και την κέτωση<sup>62</sup> (Σχ. 2). Για να διαγνωσθεί η ΔΚΟ πρέπει και οι τρεις αναφερόμενες συνθήκες να οφείλονται στον σακχαρώδη διαβήτη.

Η κετοξέωση από κατάχρηση αλκοόλης και

μετά από νηστεία μεγάλης χρονικής διάρκειας διακρίνεται εύκολα από το ιστορικό και τη συγκέντρωση γλυκόζης στο αίμα, που κυμαίνεται από ελαφρώς αυξημένα επίπεδα έως την υπογλυκαιμία. Στην κετοξέωση νηστείας η [HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>] σπάνια είναι <18 mEq/L.

Η μέτρηση του γαλακτικού οξέος μπορεί να βοηθήσει στη διαφοροδιάγνωση της ΔΚΟ από άλλα αίτια μεταβολικής οξέωσης με αυξημένο Χ.Α.

Η δηλητηρίαση από σαλικυλικά χαρακτηρίζεται από αναπνευστική αλκάλωση και μεταβολική οξέωση χωρίς όμως την παρουσία κετονικών σωμάτων.

Η πολύ μεγάλη αύξηση της γλυκόζης στο αίμα (>600-800 mg/dl) είναι ένδειξη μη κετωτικής υπερωσμωτικής υπεργλυκαιμίας γιατί οι συγκεντρώσεις της γλυκόζης αυξάνονται πολύ μόνο όταν ο όγκος του εξωκυττάριου υγρού ελαττωθεί σημαντικά<sup>48</sup>. Στον πίνακα 3 περιγράφονται χαρακτηριστικές περιπτώσεις διαφοροδιάγνωσης της ΔΚΟ.

### Θεραπεία

Η θεραπευτική αντιμετώπιση ασθενούς με ΔΚΟ είναι επείγουσα και απαιτεί κατά βάση νοσοκομειακή υποστήριξη<sup>63</sup>. Ο ασθενής πρέπει να αντιμετωπίζεται ως βαριά πάσχων, ανεξάρτητα από τη βαρύτητα της κλινικής του εικόνας. Απαιτήτητα είναι η εφαρμογή των γενικών μέτρων που λαμβάνονται για την παρακολούθηση κάθε ασθενή που βρίσκεται σε σοβαρή κατάσταση, με συχνό έλεγχο των ζωτικών σημείων, της κεντρικής φλεβικής πίεσης, του επιπέδου συνείδησης κ.λπ. Τα γενικά μέτρα υποστήριξης περιλαμβάνουν την εξασφάλιση φλεβικής γραμμής για την ασφαλή χορήγηση υγρών, την τοποθέτηση Levin για την απο-



Σχ. 2. Διαφορική διάγνωση ΔΚΟ

Πίνακας 3. Διαφορική διάγνωση ΔΚΟ

Κατάσταση	Γλυκόζη ορού	Κετονικά σώματα	pH	Ω.Π. ορού	Γαλακτικό οξύ	Ινσουλίνη πλάσματος
ΔΚΟ	300-1000	++++	E	300-500	2-3 mmol/l	O-E
Γαλακτική οξέωση	100-200	0	E	Φ-300	>7	E
Αλκοολική κετοξέωση	40-200	++++	E	Φ-310	2-6	E
ΥΜΚΚ	500-2000	0/+	Φ	320-400	1-2	Κάποια ποσότητα
Υπογλυκαιμία	10-40	0	Φ	Φ	E	A

Kitabchi AE, Wall BM: Diabetic ketoacidosis. Med Clin North Am 1995; 79: 9-37.

συμφόρηση της γαστρικής διάτασης ή την αποφυγή εισρόφησης, την εφαρμογή Foley, την εξασφάλιση της βατότητας των αεραγωγών (στις κωματώδεις καταστάσεις). Γίνεται άμεση εκτίμηση των επιπέδων της γλυκόζης αίματος, των κετονικών σωμάτων, των ηλεκτρολυτών, της οξεοβασικής ισορροπίας, γίνεται ηλεκτροκαρδιογράφημα του ασθενούς καθώς και ακτινογραφία θώρακα, ενώ λαμβάνονται και καλλιέργειες αίματος ή ούρων επί πυρετού.

Ο στόχος της θεραπείας είναι η αντιστροφή των μεταβολικών διαταραχών που συμβαίνουν στη ΔΚΟ μέσω: α) της αποκατάστασης της αφυδάτωσης και βελτίωσης της κυκλοφορίας, β) της αποκατάστασης του ισοζυγίου των ηλεκτρολυτών, γ) της μείωσης των επιπέδων γλυκόζης και της άρσης της παραγωγής κετονικών σωμάτων, δ) της πρόληψης επιπλοκών και ε) της αντιμετώπισης των υποκείμενων εκλυτικών αιτιών<sup>1-3</sup>.

Για την επίτευξη του στόχου αυτού έχουν αναπτυχθεί διάφορα αυστηρά πρωτόκολλα με αλγόριθμους και προτεινόμενες δοσολογίες, τόσο για τη νοσηλεία ασθενών με ΔΚΟ σε κοινούς θαλάμους όσο και σε ΜΕΘ, με διάφορα ποσοστά επιτυχίας. Στην πραγματικότητα όμως, η θεραπεία απαιτεί εξατομίκευση και προσαρμογή των γενικών οδηγιών στη συγκεκριμένη κάθε φορά κλινική κατάσταση του ασθενούς.

### 1. Ενυδάτωση

Πρωταρχικός στόχος είναι η αιμοδυναμική σταθεροποίηση του ασθενούς με ενδοφλέβια χορήγηση υγρών, επιδιώκοντας τη γρήγορη έκπτωση του εξωκυττάριου και ενδαγγειακού χώρου, τη διόρθωση της υποάρδευσης των ιστών και την αποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας<sup>1,40</sup>. Το πιο σοβαρό λάθος σ' αυτή τη φάση της θεραπείας είναι η αποτυχία αποκατάστασης του όγκου κυ-

κλοφορίας, που προέχει πάντα έναντι της έναρξης ινσουλινοθεραπείας. Κι αυτό γιατί αν υπάρξει πρόωρη και υπερβολική χορήγηση ινσουλίνης πριν την αποτελεσματική ενυδάτωση, τότε το ενδεχόμενο κυτταρικής πρόσληψης της γλυκόζης και απότομης πτώσης της ωσμωτικότητας του εξωκυττάριου χώρου θα οδηγήσει σε ενδοκυττάρια μετακίνηση του νερού, με συνέπεια την εμφάνιση υπότασης και πραγματικό κίνδυνο για τη ζωή του ασθενούς<sup>64</sup>. Υπολογίζεται ότι σε μέτρια ΔΚΟ με διαταραχή της συνείδησης, οι απώλειες των υγρών φθάνουν τα 100 ml/kg ή περίπου το 10% του σωματικού βάρους, που πρέπει να αναπληρωθούν συν τις ημερήσιες απώλειες (συνολικά 6-10 L)<sup>65</sup>. Στην εκτίμηση της απώλειας υγρών μπορούν να χρησιμοποιηθούν και κλινικά κριτήρια όπως: α) αύξηση του αριθμού των σφύξεων σε όρθια θέση χωρίς μεταβολή της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) αντιστοιχεί σε μείωση κατά 10% του εξωκυττάριου όγκου (E.O.) (~ 2lt), β) πτώση της ΑΠ σε όρθια θέση περισσότερο από 15/10 mmHg αντιστοιχεί σε μείωση του E.O. κατά 15%-20% (3-4lt), γ) υπόταση σε όρθια θέση αντιστοιχεί σε μείωση >20% του E.O. (>4 lt)<sup>1</sup>. Σημειώνεται ότι τα κριτήρια αυτά δεν είναι αξιόπιστα σε περίπτωση νευροπάθειας ή μειωμένων καρδιαγγειακών αντανακλαστικών.

Η σύγχρονη τάση είναι να αναπληρωθεί περίπου το μισό έλλειμμα υγρών τις πρώτες 8-12 ώρες και το υπόλοιπο σε 24-36 ώρες<sup>66</sup>. Πρέπει μόλις τεθεί η διάγνωση, άμεσα να αρχίζει η χορήγηση πάντα ισότονου διαλύματος NaCl 0,9% με ρυθμό 1L την πρώτη ώρα, 1L τις επόμενες 2 ώρες, 1L τις επόμενες 4 ώρες. Στη συνέχεια, το είδος των χορηγούμενων υγρών (ισότονα, υπότονα), η ακριβής ποσότητα και ο ρυθμός έγχυσης τους θα εξαρτηθούν από τον βαθμό διόρθωσης της αφυδάτωσης, με βάση την κλινική κατάσταση του ασθενούς, τη βελτίωση της νεφρικής (ρυθμός διούρησης) και καρδιακής λειτουργίας, την αρτηριακή πίεση, την κε-

ντρική φλεβική πίεση (ΚΦΠ), τον προσδιορισμό της ωσμωτικότητας του πλάσματος και της συγκέντρωσης του νατρίου του ορού. Έτσι αν η υπολογιζόμενη δραστική ωσμωτική πίεση του ορού (Ω.Π.) είναι  $>320$  mOsm/l, προτείνεται η χορήγηση υπότονου ορού NaCl 0,45% από το δεύτερο λίτρο χορηγούμενων υγρών [ $\Omega.Π.=2 \times Na^+ + \text{Γλυκόζη}/18$ ]<sup>1</sup>. Ενδεικτικός τρόπος υπολογισμού του ρυθμού χορήγησης των υγρών με βάση τη μέτρηση της κεντρικής φλεβικής πίεσης (ΚΦΠ) είναι ο εξής: α) αν ΚΦΠ  $<5$  cm: 1000 ml/h, β) ΚΦΠ: 5-7 cm: 500 ml/h, γ) ΚΦΠ  $>10$  cm: 100 ml/h. Συνήθως όμως χορηγούμε 250 ml υγρών/h για κάθε 4 h μετά τα πρώτα 3 L<sup>2</sup>. Η χορήγηση υγρών με αυτόν τον τρόπο οδηγεί σε έναν ελεγχόμενο ρυθμό μείωσης της ωσμωτικότητας του πλάσματος. Έχει παρατηρηθεί ότι η ταχύτερη μείωση της Ω.Π., με ρυθμό  $>3$  mOsm/kgH<sub>2</sub>O/h (χορήγηση 5-6 L υγρών το 12ωρο, μεγάλος αριθμός υπότονων υγρών), συσχετίζεται σε μερικές περιπτώσεις με ανάπτυξη εγκεφαλικού οιδήματος<sup>67-68</sup>.

Υπότονο διάλυμα NaCl 0,45% θα χορηγηθεί από την αρχή μόνο σε περιπτώσεις βαριάς υπερνατρίαμίας ( $Na^+ >150-155$  mEq/l) ή συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας (4-14 ml/kg/h ανάλογα με τον βαθμό ενυδάτωσης που επιτυγχάνεται)<sup>1,3,40</sup>. Αν έχουμε ενδείξεις υποογκαιμικού shock, μπορεί να δοθούν κολλοειδή διαλύματα (5% λευκωματίνη, πλάσμα, Hemacel), σε ποσότητα 1/3 του όγκου των αναφερόμενων κρυσταλλοειδών διαλυμάτων<sup>69</sup>.

Η επαρκής ενυδάτωση, ενώ δεν επηρεάζει ουσιαστικά την οξείωση, ελαττώνει τα επίπεδα της γλυκόζης μέχρι και 23% διαμέσου της επανόδου της νεφρικής λειτουργίας και της συνοδού γλυκοζουρίας, αλλά και λόγω μείωσης της έκκρισης των ανταγωνιστικών ορμονών της ινσουλίνης (μείωση stress, αφυδάτωσης)<sup>30</sup>. Για τον ίδιο λόγο αυξάνει επίσης η ευαισθησία του οργανισμού στην ακολουθούμενη θεραπεία με χαμηλή δόση ινσουλίνης<sup>70</sup>. Όταν τα επίπεδα γλυκόζης φθάσουν περίπου στα 250 mg/dl, θα πρέπει να αρχίσει χορήγηση διαλύματος D/W 5% + ινσουλίνη, σε ρυθμό 100-150 ml/h, που θα επιτρέψει τη συνέχιση της ινσουλινοθεραπείας χωρίς τον κίνδυνο ανάπτυξης υπογλυκαιμίας, ώσπου να ανασταλεί πλήρως η μεταβολική διαταραχή, αφού η κετοξέωση υποχωρεί με βραδύτερο ρυθμό (απαιτούνται 10-20 h για την οξείδωση των κετονοσωμάτων) από ό,τι η υπεργλυκαιμία (4-8 h)<sup>1</sup>. Παράλληλα διατηρείται το απαιτούμενο επίπεδο σακχάρου ορού για την εστε-

ροποίηση των ΕΛΟ στο ήπαρ. Διάλυμα NaCl θα χορηγείται ταυτόχρονα, αν ο ασθενής εξακολουθεί να είναι αφυδατωμένος ή εμφανισθεί υπονατρίαμια<sup>47</sup>. Η διάρκεια χορήγησης των υγρών iv είναι 48 ώρες και εξαρτάται από την κλινική απόκριση στη θεραπεία<sup>1,3-4</sup>.

## 2. Ινσουλίνη

Η έναρξη χορήγησης ινσουλίνης γίνεται από τα πρώτα στάδια των θεραπευτικών χειρισμών παράλληλα με την ενυδάτωση. Στόχος είναι η αναστολή της γλυκονεογένεσης και της λιπόλυσης καθώς και η προαγωγή του μεταβολισμού της γλυκόζης και των κετονοσωμάτων στους ιστούς. Αυτό επιτυγχάνεται με τη χορήγηση ενδοφλεβίως ινσουλίνης, πάντα ταχείας δράσης, σε μικρές δόσεις 0,1 IU/kg/h (6-8 IU/h), που έχει αποδείξει ότι είναι εξίσου αποτελεσματική έναντι των παλαιότερων σχημάτων υψηλότερης δοσολογίας (20-30 IU/h), που εγκυμονούσαν τον κίνδυνο της ανεπιθύμητης ταχείας μείωσης της υπερώσμωσης και πιθανής ανάπτυξης εγκεφαλικού οιδήματος ή της ανάπτυξης υποκαλιαιμίας και υπογλυκαιμίας<sup>71-72</sup>. Η δοσολογία αυτή δημιουργεί συγκεντρώσεις περίπου 100 mU/L σε μία ώρα που θεωρούνται ικανοποιητικές για την αναστολή της διαδικασίας της κετογένεσης<sup>73</sup>. Πολλοί προτείνουν μια bolus αρχική χορήγηση 6 iu ινσουλίνης ταχείας δράσης για την ταχύτερη επίτευξη των στόχων. Η τακτική αυτή, ωστόσο, αποφεύγεται στα παιδιά<sup>3</sup>.

Από τα πολλά προτεινόμενα σχήματα χορήγησης, προτιμάται η ενδοφλέβια συνεχής έγχυση με αντλία, γιατί είναι προβλέψιμος τρόπος παροχής ινσουλίνης στους ιστούς, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις υποογκαιμίας με μειωμένη αιματική ροή. Άλλωστε ο χρόνος ημίσειας ζωής της ινσουλίνης ταχείας δράσης στο πλάσμα είναι 5-8 λεπτά. Αν δεν υπάρχει διαθέσιμη αντλία, επιλέγεται η χορήγηση με ανεξάρτητο σύστημα iv έγχυσης με τη διάλυση 25 iu ινσουλίνης ταχείας δράσης σε 250 ml φυσιολογικού ορού και χορηγούμε 25 σταγόνες/λεπτό (20 σταγ.=1 ml)<sup>30</sup>. Επιθυμητός ρυθμός πτώσης της γλυκόζης είναι περίπου 50-70 mg/dl/h<sup>1</sup>. Όταν οι τιμές της γλυκόζης πλάσματος πέσουν κάτω από 250 mg/dl, μειώνεται η δόση της ινσουλίνης στο μισό (4 iu/h). Αν δεν επιτευχθεί ο επιδιωκόμενος στόχος μετά από δύο ώρες θεραπείας, διπλασιάζεται η αρχική δόση. Αν και στη συνέχεια δεν προκύπτει το αναμενόμενο αποτέλεσμα, πρέπει: α) να ελεγχθεί ο μηχανισμός χορήγησης ινσουλίνης για τυχόν τεχνικό πρόβλημα, β) να επανεκτιμηθεί ο απαιτού-

μενος προς αναπλήρωση όγκος υγρών, γ) να αντιμετωπιστεί καλύτερα ο εκλυτικός παράγοντας απορρύθμισης του σακχάρου, δ) να θεωρηθεί ότι υπάρχει βαριά αντίσταση στην ινσουλίνη με ή χωρίς την παρουσία αντι-ινσουλινικών αντισωμάτων και να διπλασιασθεί η δόση bolus και ο ρυθμός έγχυσης ινσουλίνης μέχρι να επιτευχθούν τελικά τα επιθυμητά επίπεδα γλυκόζης<sup>1,4</sup>.

Με τον παραπάνω τρόπο, τα επίπεδα γλυκόζης μειώνονται ελεγχόμενα και ομαλά για την αποφυγή υπογλυκαιμίας, υποκαλιαιμίας και ταχείας πτώσης της Ω.Π. του πλάσματος, ώστε να φθάσουμε προοδευτικά στο επίπεδο των 250 mg/dl γλυκόζης και να συνεχίσουμε τους χειρισμούς που έχουν αναφερθεί. Καθώς η γλυκόζη εξακολουθεί να ελαττώνεται, ο ρυθμός έγχυσης της ινσουλίνης προσαρμόζεται με βάση τον εμπειρικό τύπο: Γλυκόζη πλάσματος/150 = μονάδες/h.

Φυσικά, οι αναφερόμενες δόσεις ινσουλίνης είναι ενδεικτικές και η θεραπεία του κάθε ασθενή πρέπει να εξατομικεύεται πλήρως και να ρυθμίζεται με βάση τους συχνούς προσδιορισμούς της γλυκόζης αίματος. Για παράδειγμα, παχύσαρκοι ασθενείς ή σηπτική κατάσταση του ασθενούς θα απαιτήσουν μεγαλύτερες δόσεις ινσουλίνης από την αρχή.

Από τους υπόλοιπους δυνατούς τρόπους χορήγησης ινσουλίνης, η *ie* αποφεύγεται γιατί έχει καθυστερημένη έναρξη δράσης, αυξημένο χρόνο ημίσειας ζωής και υπολείπεται σταθερής απόδοσης στους ιστούς.

Η ενδομυϊκή χορήγηση αποτελεί εναλλακτική επιλογή, θεωρείται εξίσου αποτελεσματική (επίπεδα ινσουλίνης πλάσματος: 60-80 mU/h) και προτείνεται σε περιπτώσεις αδυναμίας χορήγησης *iv* ινσουλίνης ή στην αντιμετώπιση πολύ ήπιας διαταραχής (pH > 7,3), σε χώρο εξωτερικών ιατρείων εξειδικευμένων κέντρων. Αποφεύγεται όμως σε κάθε περίπτωση υπότασης. Προτείνεται η αρχική χορήγηση 20 iu ως δόση εφόδου και ακολουθούν 6-10 iu κάθε ώρα<sup>73</sup>.

Υπάρχει ακόμα η δυνατότητα της διακοπτόμενης κατά ώσεις (bolus) *iv*, *im* ή *ie* χορήγησης ινσουλίνης, αλλά δεν προτιμώνται. Η συχνότητα χορήγησης της *iv* πρέπει να είναι ανά 30 min για να διατηρηθούν ικανοποιητικά επίπεδα ινσουλίνης πλάσματος. Η αναφερόμενη δοσολογία είναι 0,5-2 iu/kg και προκαλεί υπογλυκαιμία συχνότερα από κάθε άλλη μέθοδο. Επίσης το σχήμα της *im* ή *ie* χορήγησης με 25-100 iu κάθε 2 h είναι δύσχορηστο και με πολλά προβλήματα.

Τα νέα ανάλογα της ινσουλίνης (Aspart, Lispro), σε υποδόρια χορήγηση κάθε 1 ή 2 ώρες, έχουν δοκιμασθεί στην αντιμετώπιση της ανεπείλεκτης ΔΚΟ με εξίσου καλά αποτελέσματα με την *iv* στάγδην έγχυση κρυσταλλικής ινσουλίνης. Η έναρξη δράσης τους είναι 10-20 min, φθάνουν στη μέγιστη δράση σε 30-90 min και έχουν μια διάρκεια 3-4 ώρες<sup>74</sup>. Μερικοί ερευνητές αναφέρουν ενθαρρυντικά αποτελέσματα της θεραπείας της ΔΚΟ με χορήγηση πολύ μικρών δόσεων ινσουλίνης (1 iu/h) και βραδύτερη χορήγηση υγρών και ηλεκτρολυτών, τονίζοντας όμως τη σημασία της πολύ στενής και συχνής κλινικοεργαστηριακής εκτίμησης του ασθενούς και των συνεχών διορθωτικών παρεμβάσεων<sup>75</sup>. Η *iv* ή *im* χορήγηση ινσουλίνης συνεχίζεται μέχρι να υποχωρήσει πλήρως η οξέωση και ο ασθενής γίνει ικανός να σιτίζεται, οπότε μπορεί να αρχίσει η χορήγησή της υποδόρια. Για ένα 24ωρο δίνεται ανά 4 ώρες σε δόσεις εξατομικευμένες (15-25 iu) και έπειτα για ένα ή δύο 24ωρα ανά 6ωρο. Στη συνέχεια θα χορηγηθεί το κατάλληλο σχήμα υποκατάστασης που θα επιλεγεί<sup>30</sup>. Οι βασικές ανάγκες σε ινσουλίνη υπολογίζονται σε 0,6 μονάδες/kg ΒΣ. Σε κάθε περίπτωση αναστέλλεται η χορήγηση ινσουλίνης όταν το  $K^+ < 3,5$  mEq/l, έως ότου διορθωθεί μερικώς τουλάχιστον το έλλειμμα.

Ως κριτήριο διόρθωσης της κετοξέωσης θεωρείται η μείωση της γλυκόζης του ορού < 200 mg/dl, η αύξηση των  $HCO_3^- > 18$  mMol/L, του pH > 7,3 και η μείωση του Χ.Α. < 15<sup>1,3,30</sup>. Πρέπει να τονιστεί ότι η παρακολούθηση κατά τη θεραπεία της ανταπόκρισης του οργανισμού με τεστ κετονών πρέπει να αποφεύγεται, γιατί στη φάση αυτή το β-υδροξυβουτυρικό οξειδώνεται προς ακετοξικό και φαίνεται να επιδεινώνεται η κετοναίμια, ενώ στην πραγματικότητα τα κετονικά σώματα απομακρύνονται από τον ορό<sup>76</sup>.

### 3. Χορήγηση ηλεκτρολυτών

Η αναπλήρωση του  $K^+$  είναι πάντα απαραίτητη κατά τη θεραπεία της ΔΚΟ, αλλά ο χρόνος της χορήγησής του ποικίλλει. Παρά το σημαντικό ολικό έλλειμμα, το  $K^+$  του ορού κατά την αρχική προσέγγιση μπορεί να είναι φυσιολογικό ή και αυξημένο. Αιτίες είναι η μεγάλη οξέωση, η ινσουλινοπενία και η συνυπάρχουσα έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας<sup>51</sup>. Η βελτίωση των παραμέτρων αυτών με την έναρξη της θεραπείας, ο δευτεροπαθής υπεραλδοστερονισμός λόγω οσμωτικής διούρησης και η νεφρική έκκριση των κετονοσωμάτων ως

άλατα καλίου θα οδηγήσουν σε ταχύτατη μείωση του  $K^+$  εντός 3-4 ωρών<sup>2</sup>. Επομένως η θεραπεία υποκατάστασης με κάλιο θα πρέπει να αρχίζει όσο το δυνατόν νωρίτερα. Αν το αρχικό  $K^+$  είναι χαμηλό ( $<3,5$  mEq/L), χορηγείται άμεσα  $K^+$ : 30-40 mEq/h και αναστέλλεται η έναρξη της χορήγησης ινσουλίνης μέχρι να ανέβει  $>3,3$  mEq/l<sup>77</sup>. Αν είναι φυσιολογικό ( $<5,5$  mEq/l), προτείνεται η προσεκτική χορήγησή του από την αρχή, με προσθήκη 20-30 mEq σε κάθε χορηγούμενο ισότονο ορό, για την πρόληψη θανατηφόρων αρρυθμιών, αρκεί να έχει εξασφαλισθεί επαρκής διούρηση<sup>77</sup>. Συνιστάται η χορήγηση του 1/3 της συνολικής δόσης να είναι φωσφορικό κάλιο για την αποφυγή τόσο της φόρτισης με χλώριο όσο και για την πρόληψη της ανάπτυξης υποφωσφαταιμίας<sup>1,62</sup>.

Αν το  $K^+ >5,5$  mEq/l, τότε συνήθως χορηγείται κάλιο μετά τη δεύτερη ώρα θεραπείας και μετά από τον αναγκαίο επαναπροσδιορισμό των επιπέδων του<sup>4</sup>. Γενικά απαιτείται ο συχνός προσδιορισμός του στον ορό ανά 1-2 ώρες κατά τις πρώτες 5 ώρες θεραπείας και στη συνέχεια ανά 4-6 ώρες. Το ΗΚΓ αποτελεί επίσης σημαντικό βοήθημα. Επειδή το ενδοκυττάριο έλλειμμα του καλίου στα νεφρικά σωληνάκια δεν διορθώνεται άμεσα, αυξημένες απώλειες του  $K^+$  συνεχίζονται και μετά τις πρώτες 48 ώρες θεραπείας και θα χρειασθεί αναπλήρωση από το στόματος.

Ο φώσφορος ακολουθεί γενικά τις μεταβολές του καλίου. Παρόλο που στη ΔΚΟ παρατηρείται επίσης έλλειψη φωσφορικών, προοπτικές και τυχαιοποιημένες μελέτες απέτυχαν να δείξουν όφελος από την προφυλακτική χορήγησή του, ενώ αντίθετα μπορεί να επιπλακεί από υπασβεσταιμική τετανία<sup>62</sup>. Θεωρητικά η αναπλήρωσή του θα προλάμβανε επιπλοκές όπως: αναπνευστική δυσχέρεια, μυϊκή αδυναμία-ραβδομύωση, αιμολυτικά επεισόδια, ιστική ανοξία λόγω βραδείας αναγέννησης του 2-3 DPG. Στην πράξη, όμως, σπάνια συμβαίνουν. Για τους λόγους αυτούς δεν συστήνεται η σταθερή χορήγησή του. Η μέτρια έλλειψη μπορεί να αναπληρωθεί με την πρόσληψή του με τις τροφές κατά την αποδρομή της οξέωσης. Εξαιρέση αποτελεί ίσως η πολύ βαριά ανεπάρκεια ( $<1$  mg/dl) που χορηγείται σε δοσολογία 15-45 mEq σε 500 cc Normal με επιθυμητή υποκατάσταση 7,7 mg/kg σε 4 ώρες<sup>1,4</sup>.

Τα ίδια ισχύουν και για τους υπόλοιπους ηλεκτρολύτες (αν  $Mg^{++} <0,6$  mg/dl, αναπλήρωση με 20-40 mEq ως θειικό μαγνήσιο).

#### 4. Χορήγηση διττανθρακικών

Η χορήγηση  $HCO_3$  στη ΔΚΟ παραμένει ένα από τα πιο πολυσυζητημένα θέματα. Αν και προκειται για οξέωση, διττανθρακικά σπάνια χρειάζονται γιατί με την κατάλληλη θεραπεία (ινσουλίνη σε περιβάλλον  $pH >7,0$ ) διακόπτεται η παραγωγή κετοξέων στο ήπαρ, ενώ όσα έχουν ήδη παραχθεί, οξειδώνονται στους περιφερικούς ιστούς με αποτέλεσμα την αναγέννηση των  $HCO_3$  λίγες ώρες από την έναρξη της θεραπείας<sup>5</sup>.

Η βαριά μεταβολική οξέωση έχει βέβαια σημαντικές αρνητικές επιδράσεις, όπως ότι προκαλεί ενδοκυττάρια οξέωση που οδηγεί σε δυσλειτουργία οργάνων (καρδιά, ήπαρ, εγκέφαλος), αυξάνοντας τη νοσηρότητα και τη θνητότητα. Αλλά και η επιθετική χορήγηση των  $HCO_3$  ενδέχεται να είναι επικίνδυνη γιατί προκαλεί:

α) Επιδείνωση της υπο $K^+$  λόγω αλκάλωσης.

β) Παράδοξη οξέωση στο ΚΝΣ, με επιδείνωση του επιπέδου συνείδησης λόγω της αύξησης του  $pCO_2$  συνεπεία της αλκαλοποίησης του αρτηριακού αίματος και συνακόλουθης πτώσης του κατά λεπτό αναπνεόμενου αερισμού. Το  $CO_2$  διαχέεται ευκολότερα στο ΕΝΥ σε αντίθεση με τα  $HCO_3$ .

γ) Ιστική υποξία λόγω μετατόπισης της καμπύλης αποδέσμευσης του οξυγόνου προς τα αριστερά, που μπορεί να οδηγήσει σε γαλακτική οξέωση.

δ) Πρόκληση υπε $Na^+$ , αύξηση του ενδαγγειακού κυκλοφορούμενου όγκου πλάσματος που ενέχει κίνδυνο για πνευμονικό οίδημα.

ε) Μείωση του ιονισμένου  $Ca^{++}$  λόγω δέσμευσής του, με επακόλουθο τη μείωση της συστατικότητας του μυοκαρδίου και υπόταση.

στ) Μείωση του μεταβολισμού των κετονοσωμάτων<sup>1,4,78</sup>.

Εξάλλου κλινικές και πειραματικές εργασίες δεν έδειξαν πλεονεκτήματα από τη χορήγηση  $HCO_3$  στη ΔΚΟ, όταν  $pH >7$ , γι' αυτό και δεν συνιστώνται στην περίπτωση αυτή<sup>1,3</sup>. Οι περισσότεροι μελετητές συγκλίνουν ότι πρέπει να χορηγούνται όταν  $pH <6,9$  σε αργή ή έγχυση 100 mEq  $HCO_3$  σε 400 ml D/W (1-2 mEq/kg) + 20 mEq KCL (αν  $K^+ <5,5$ ) σε 1-2 ώρες. Ενώ αν  $6,9 < pH < 7$ , τότε χορηγούμε με βάση κλινικά κριτήρια και κυρίως την καρδιαγγειακή κατάσταση του ασθενούς. Χορηγούμε 50 mEq  $HCO_3$  + 10 mEq KCL. Στόχος είναι η επίτευξη  $pH >7,1$  και  $HCO_3^- >8-10$  mmol/l<sup>1,3-4</sup>.

## Κλινική παρακολούθηση

Ο συχνός κλινικός έλεγχος και η εντατική παρακολούθηση του ασθενούς με ΔΚΟ είναι ουσιώδους σημασίας. Η μέτρηση των ζωτικών σημείων πρέπει να γίνεται ανά 30 λεπτά τις πρώτες 4 ώρες, κάθε ώρα τις επόμενες 4 ώρες και στη συνέχεια ανά 2-4 ώρες<sup>30</sup>. Επίσης, κρίνεται απαραίτητη η ωριαία καταμέτρηση των ούρων καθώς και η μέτρηση της ΚΦΠ. Ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους δίνεται για την αποφυγή θρομβοεμβολικών επεισοδίων, ιδίως σε ηλικιωμένους ασθενείς ή σε ασθενείς που βρίσκονται σε βαρύ κώμα. Αναγκαίος είναι εξάλλου ο ενδεδειγμένος έλεγχος για εστία λοίμωξης και χορήγηση αντιβίωσης ευρέος φάσματος.

## Επιπλοκές

– *Υπογλυκαιμία-υποκαλιαιμία*: Προκύπτουν ως αποτέλεσμα της επιθετικής θεραπείας με ινσουλίνη και έχουν μειωθεί μετά την εισαγωγή του πρωτοκόλλου της μικρής δοσολογίας ινσουλίνης, με τους συχνούς εργαστηριακούς προσδιορισμούς, καθώς και με την έγκαιρη προσθήκη καλίου.

– *Η υπερυδάτωση* λόγω της πολύ γρήγορης αναπλήρωσης των υγρών μπορεί να οδηγήσει σε υπερφόρτωση της κυκλοφορίας και πνευμονικό οίδημα σε άτομα με επιβαρυσμένη καρδιακή λειτουργία. Η στενή παρακολούθηση του ασθενούς και η μέτρηση της ΚΦΠ βοηθούν στην αποφυγή αυτού του κινδύνου.

– *Υπερχλωραιμική μεταβολική οξέωση* αναπτύσσεται στις περιπτώσεις ταχείας χορήγησης υγρών. Είναι παροδική διαταραχή που δεν πρέπει να ανησυχεί (εκτός κι αν υπάρχει νεφρική ανεπάρκεια) και γίνεται αυτόματη διόρθωση εντός 24-36 ωρών με την αυξημένη νεφρική απέκκριση οξέος.

– *Το εγκεφαλικό οίδημα* αποτελεί μια σπάνια αλλά βαρύτερη επιπλοκή που συμβαίνει κυρίως στα παιδιά με ΔΚΟ σε ποσοστό περίπου 1% και αποτελεί τη συχνότερη αιτία θανάτου τους. Είναι περισσότερο συχνό στις πρωτοδιαγνωσθείσες περιπτώσεις διαβητικών παιδιών αλλά αναφέρεται και σε περιπτώσεις γνωστού ΣΔ<sup>72,79</sup>. Η υποκλινική του μορφή υπάρχει από την αρχή της εμφάνισης της ΔΚΟ, αφορά όλες τις ηλικίες, συσχετίζεται πιθανώς με την επίδραση των κυτταροκινών στο ΚΝΣ και μπορεί να επιδεινωθεί με τη θεραπεία<sup>62,80</sup>. Πρόκειται συνήθως για μια ξαφνική ταχύτατη επιδείνωση της κλινικής εικόνας του ασθενούς που βελτιωνόταν και, ενώ η υπεργλυκαιμία

και η οξέωση υποχωρούν, εμφανίζεται λήθαργος, κεφαλαλγία, έμετοι καθώς και σοβαρά νευρολογικά σημεία όπως επιληπτικοί σπασμοί, κινητικά ελλείμματα, διαταραχές της όρασης, ακράτεια, μυδρίαση, βραδυκαρδία και αναπνευστική ανακοπή ή εγκατάσταση κώματος<sup>4,81</sup>. Η εγκατάστασή τους είναι τόσο ταχεία, ώστε μπορεί να μην βρεθεί οίδημα της οπτικής θηλής<sup>4</sup>. Όταν αναπτύχθει η κλινική σημειολογία, η θνητότητα φθάνει >70% (40%-90%)<sup>82</sup>, ενώ το 86%-93% περίπου από τους επιζήσαντες θα παρουσιάσει μόνιμες βλάβες<sup>2</sup>.

Διάφοροι μηχανισμοί έχουν προταθεί για την ερμηνεία της πρόκλησης του εγκεφαλικού οιδήματος. Μια πρώτη θεωρία ενοχοποιεί την ανάπτυξη ενδοκυττάρων ενδογενών ωσμωλίων (ταυρίνη σορβιτόλη), τα οποία δημιουργούνται κατά την κετοξέωση ως αντιροποιστικός μηχανισμός διατήρησης του ενδοκυττάρου όγκου των νευρικών κυττάρων. Όμως, αργούν να αποδομηθούν κατά τη φάση της επανυδάτωσης και συνοδού μείωσης της ωσμωτικότητας του εξωκυττάρου χώρου, έτσι ώστε συμβάλλουν ουσιαστικά στην πρόκληση ενδοκυττάρου οιδήματος<sup>62,72,83</sup>.

Δεύτερη θεωρία ενοχοποιεί την άμεση επίδραση της ινσουλίνης πάνω στο σύστημα διαμεμβρανικής μεταφοράς  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  το οποίο ρυθμίζει το ενδοκυττάριο pH. Η κετοξέωση προκαλεί ήδη μερική ενεργοποίηση του συστήματος αυτού, με συνέπεια τη μικρή είσοδο  $\text{Na}^+$  ενδοκυττάρως. Ενώ η ινσουλίνη (bolus και στάγδην) ενεργοποιεί περαιτέρω αυτήν την ιοντική αντλία και προκαλεί μεγάλη συσσώρευση κατιόντων στα εγκεφαλικά κύτταρα, τη στιγμή που η οξέωση και η υπερώσμωση διορθώνονται πιο γρήγορα στον εξωκυττάριο χώρο. Έτσι προκαλείται μετακίνηση νερού ενδοκυττάρια, με επακόλουθο το σχηματισμό οιδήματος<sup>72</sup>.

Η τρίτη θεωρία αφορά τη γρήγορη αναπλήρωση του ελλείμματος υγρών<sup>72,84</sup>. Τέλος, μια τέταρτη θεωρία συσχετίζει το εγκεφαλικό οίδημα με τη μείωση της συγκέντρωσης του 2,3 DPG των ερυθροκυττάρων, γεγονός που προκαλεί υποξία των εγκεφαλικών κυττάρων<sup>72</sup>.

Για την πρόληψη του εγκεφαλικού οιδήματος συνιστάται η βαθμιαία διόρθωση της υπερώσμωσης (μέγιστη διόρθωση  $\Omega.Π.=3 \text{ mOsm/L/h}$ )<sup>2</sup>, η προσεκτική χορήγηση υγρών με τη σύσταση να μην ξεπερνούν τα 50 ml/kg τις 4 πρώτες ώρες<sup>84</sup>, η αποφυγή ταχείας πώσης του σακχάρου αίματος (όχι μεγαλύτερη από 70 mg/dl/h)<sup>1</sup>, η μείωση της χορήγησης ινσουλίνης και η προσθήκη D/W όταν τα επίπεδα γλυκόζης <250 mg/dl<sup>1</sup>, καθώς και η απο-

φυγή χορήγησης bolus ινσουλίνης στα παιδιά<sup>1,76</sup>. Για την αντιμετώπισή του, συστήνεται μεταφορά του ασθενούς σε ΜΕΘ, χορήγηση μανιτόλης (0,25-1 g/kg) και εφαρμογή μηχανικού αερισμού<sup>85</sup>. Η χρησιμότητα της χορήγησης κορτικοειδών δεν έχει αποδειχθεί<sup>82</sup>.

– *Σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας των ενηλίκων*: Πρόκειται για σπάνια επιπλοκή αλλά με υψηλή θνητότητα<sup>62</sup>. Χαρακτηρίζεται από οξεία δύσπνοια, υποξυγοναιμία, ελαττωμένη ευενδοτικότητα των πνευμόνων και διάχυτες πνευμονικές διηθήσεις στην ακτινογραφία. Όπως συμβαίνει και στο εγκεφαλικό οίδημα, η χορήγηση μεγάλης ποσότητας υγρών προδιαθέτει στην ανάπτυξη του συνδρόμου λόγω μείωσης της ενδαγγειακής ωσμωτικής πίεσης που αυξάνει τη συγκέντρωση νερού και μειώνει τη διατασιμότητα του πνεύμονα<sup>1,62,66</sup>. Επίσης η οξείωση και η υπέρπνοια συμβάλλουν στην εμφάνιση ARDS προκαλώντας βλάβη στον τριχοειδοκυψελιδικό φραγμό<sup>30</sup>.

– *Θρομβοεμβολικά επεισόδια*: Προάγονται από την αφυδάτωση, την υπεργλοιότητα του αίματος καθώς και από μεταβολές στον μηχανισμό αιμόστασης και αποτελούν συχνή αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας<sup>66</sup>. Η χορήγηση ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους φαντάζει λογική επιλογή στις περιπτώσεις ασθενών που βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο<sup>63,71</sup>.

– *Ραβδομύολυση*: Επίσης σπάνια επιπλοκή που συνδυάζεται με οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Εκδηλώνεται μετά το πρώτο 24ωρο της θεραπείας με υπερχαιμιαία και μυοσφαιρινουρία. Θεωρείται ότι οφείλεται στην υποφωσφαταιμία που εμφανίζεται κατά την πτώση της γλυκόζης του αίματος λόγω της χορηγούμενης ινσουλίνης<sup>84</sup>.

– *Πνευμομεσοπνευμόνιο*, είτε από αυτόματη ρήξη κυψελίδων είτε στα πλαίσια ρήξης του οισοφάγου, αποτελεί σπάνια επιπλοκή της ΔΚΟ<sup>30</sup>.

– *Αθηροσκλήρυνση* προκαλείται από επανειλημμένα επεισόδια ΔΚΟ, λόγω της λιπόλυσης και της γλυκοζυλίωσης των αντιοξειδωτικών ενζύμων. Προκύπτει έτσι αυξημένο οξειδωτικό stress, οξείδωση των λιπών και απελευθέρωση H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, που προκαλεί αλλοιώσεις στα ενδοθηλιακά κύτταρα, τα μονοκύτταρα, τα λεμφοκύτταρα και τα αιμοπετάλια, αυξάνοντας τη συγκολλητικότητά τους<sup>86</sup>.

## Πρόληψη

Οι περισσότερες περιπτώσεις υπεργλυκαιμίας και ΔΚΟ μπορεί να προληφθούν. Σε κάθε περίπτωση λοίμωξης ή οξείας νόσου σε ασθενή με

ΣΔ θα πρέπει να ελέγχεται η επάρκεια της χορηγούμενης δόσης ινσουλίνης. Η πρόληψη της αφυδάτωσης και η αποφυγή νηστείας συμβάλλουν στην αποφυγή εγκατάστασης ΔΚΟ. Για τον λόγο αυτό θα πρέπει να υπάρχουν εκπαιδευτικά προγράμματα τόσο για τους ασθενείς όσο και για το οικογενειακό τους περιβάλλον, με κατάλληλες οδηγίες για την τροποποίηση των δόσεων ινσουλίνης στις περιπτώσεις αυτές, την ανάγκη χρήσης ινσουλίνης ταχείας δράσης, τη συχνότητα που πρέπει να χορηγείται, την αντιμετώπιση του πυρετού και των λοιμώξεων, τον τακτικό γλυκαιμικό έλεγχο, την ανάγκη για άφθονη λήψη υγρών καθώς και λήψη υδρικής δίαιτας με υδατάνθρακες και νάτριο, ενώ ποτέ δεν θα πρέπει να διακοπεί η θεραπεία με ινσουλίνη. Ενδείξεις εισαγωγής στο νοσοκομείο αποτελούν: η απώλεια βάρους >5% του σωματικού βάρους, η αύξηση των αναπνοών >36/λ, η δυσκολία ικανοποιητικής ρύθμισης του σακχάρου στις συνθήκες που περιγράφηκαν, η εμμένουσα ναυτία και έμετοι, οι διαταραχές του επιπέδου συνείδησης<sup>1</sup>.

## Συμπερασματικά

Η ΔΚΟ αποτελεί μια επείγουσα κατάσταση και απαιτείται έγκαιρη διάγνωση και εφαρμογή κατάλληλης θεραπείας. Η διάγνωση μπορεί να γίνεται εύκολα με τη χρήση απλών εργαστηριακών εξετάσεων. Η θεραπεία πρέπει να είναι άμεση με τη χορήγηση επαρκών ποσοτήτων ύδατος, ινσουλίνης και ηλεκτρολυτών. Απαραίτητη κρίνεται η συνεχής κλινική και εργαστηριακή παρακολούθηση του ασθενούς και η αντίστοιχη αναπροσαρμογή του θεραπευτικού σχήματος. Η πρόγνωση της ΔΚΟ είναι καλή εφόσον δεν γίνουν σφάλματα στην αντιμετώπιση του ασθενούς και δεν συμβούν σοβαρές επιπλοκές.

## Abstract

**Agapakis D.I. Diabetic ketoacidosis. Hellen Diabetol Chron 2007; 4: 289-306.**

Diabetic ketoacidosis (DKA) is an acute metabolic complication caused by completely decompressed diabetes mellitus. It is due to deficiency of insulin and elevation of counter-regulatory hormones, leading to hepatic overproduction of glucose and ketone bodies, acidosis, osmotic diuresis, dehydration and loss of electrolytes. DKA is the presenting symptom of both two types diabetes and the incidence is 8,5-14/100.000 in the general population while the mortality is still high, ranging from 4-10%. The most common precipi-



tating factors are serious infections and omission of insulin or undertreatment with insulin. Clinical features are the dehydration, hypotension, tachycardia, hypothermia, acidotic respiration. Laboratory investigation comprises measurement of blood glucose, qualitative determination of ketone bodies in the plasma and the urine, measurement of electrolytes, arterial pH and bicarbonate. Differential diagnosis is required from other conditions with the individual components of hyperglycaemia, ketonemia, acidemia. Therapy of ketoacidosis requires intravenous fluids. Rehydration is started with isotonic saline, 1 liter the first hour, 1 liter the two subsequent hours and 1 liter the four subsequent hours. Bolus intravenous administration of 6 units of soluble insulin is followed by continuous intravenous infusion of 6-8 units of soluble insulin per hour. Additional amounts of fluids and insulin are determined by clinical state of the patient. Therapy must be continued as long as acidosis persists. Potassium chloride iv infusion is given according to serum potassium concentration. Bicarbonate administration is required only when pH is less than 7.0. Serious acute complications of ketoacidosis include overhydration due to infusion of large amounts of saline, cerebral edema and the adult respiratory distress syndrome. Mortality increases with aging and the presence of concomitant life-threatening illness.

## Βιβλιογραφία

1. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, Barrett EJ, Kreisberg RA, Malone JJ, et al. Management of hyperglycaemic crises in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 131-153.
2. Umpierrez GE, Murphy MB, Kitabchi AE. Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycaemic Hyperosmolar Syndrome. *Diabetes Spectrum* 2002; 15: 28-36.
3. American Diabetes Association. Hyperglycaemic Crises in Diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: S94-S102.
4. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, Kreisberg RA. Hyperglycaemic Crises in Adult Patients With Diabetes: A consensus statement from the American Diabetes Association *Diabetes Care* 2006; 29: 2739-2748.
5. Zouvanis M, Pieterse AC, Seftel HC, et al. Clinical characteristics and outcome of hyperglycaemic emergencies in Johannesburg Africans. *Diab Med* 1997; 14: 603-606.
6. Henriksen OM, Roder ME, Prahl JB, Svendsen OL. Diabetic ketoacidosis in Denmark Incidence and mortality estimated from public health registries. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 76(1): 51-6.
7. Wachtel TJ, Tetu-Mouradjian LM, Goldman DL, et al. Hyperosmolarity and acidosis in diabetes mellitus: a three year experience in Rhode Island. *J Gen Intern Med* 1991; 6: 495-502.
8. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, Barrett EJ, Kreisberg RA, Malone JJ, et al. Management of hyperglycaemic crises in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24(1): 131-53.
9. Krentz AJ, Nattrass M. Acute metabolic complications of diabetes: diabetic ketoacidosis, hyperosmolar nonketotic hyperglycaemia and lactic acidosis. In: Pickup JC, Williams G, eds. *Textbook of diabetes*. 3rd Ed. Oxford: Blackwell Science Ltd, 2003: 32.1-32.24.
10. Graves EJ, Gillium BS. Detailed diagnosis and procedures: National Discharge Survey, 1995. National Center for Health Statistics. *Vital Health Stat* 13 (no. 133), 1997.
11. Williams DR. Hospital admissions of diabetic patients: information from hospital activity analysis. *Diabet Med* 1985; 2: 27-32.
12. Bagg W, Sathu A, Streat S, et al. Diabetic ketoacidosis in adults at Auckland Hospital, 1988-1996. *Aust N Z J Med* 1998; 28: 604-8.
13. Delaney MF, Zisman A, Kettyle W. Diabetic ketoacidosis and hyperglycaemic Hyperosmolar nonketotic syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000; 29: 683-705.
14. Krikovszky D, Luczay A, Korner A, Madacsy L. Gyermekekori diabeteses ketoacidosis [Diabetic ketoacidosis in childhood]. *Orv Hetil* 2000; 141: 173-177.
15. Dunger DB, Sperling MA, Acerini CL, Bohn DJ, Daneman D, Danne TP, et al. European Society for Paediatric Endocrinology/Lawson Wilkins Pediatric Society consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Pediatrics* 2004; 113: e133-e140.
16. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB. Diabetic ketoacidosis and hyperglycaemic hyperosmolar state. In *International Textbook of Diabetes Mellitus*. 3rd ed. De Fronzo RA, Ferrannini E, Keen H and Zimmet P, Eds. John Wiley & Sons, Chichester, U.K., 2004: 1101-1119.
17. Dissanayake AM, Gamble G, Baker JR, Reed L. Diagnostic delays of adult patients admitted to hospital with diabetic ketoacidosis. *Diabet Med* 2004; 21: 290-1.
18. Levy-Marchal L, Patterson CC, Green A, the EURODIAB ACE Study Group, Europe and Diabetes: Geographical variation of presentation of diagnosis of type 1 diabetes in children. *Diabetologia* 44(Suppl. 3):B75-B80, 2001.
19. Neu A, Ekehalt S, Willasch A, et al. Varying clinical presentations at onset of type 1 diabetes mellitus in children – epidemiological evidence for different subtypes of the disease? *Pediatr Diabetes* 2001; 2: 147-153.
20. Rydall AC, Rodin GM, Olmsted MP, Devenyi RG, Daneman RG. Disordered eating behavior and microvascular complications in young women with insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1997; 336: 1849-1854.
21. Mecklenburg RS, Benson EA, Benson JN, et al. Acute complications associated with insulin infusion pump therapy. Report of experience with 161 patients. *JAMA* 1984; 252: 3265-3269.
22. The DCCT Research Group. Implementation of treatment protocols in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 1995; 18: 361-376.

23. *Καραμήτσος ΔΘ*. Σύγκριση αντλιών και πολλαπλών ενέσεων ινσουλίνης. Στο: Η.Ν. Μυγδάλης (Συντ). Στρατηγικές στον Σακχαρώδη Διαβήτη. Ιατρικές εκδόσεις «Ζήτα». Αθήνα, 2002: 141-148.
24. *Bruno Guerci*. Acute complications of insulin pump therapy Diabetes Research and Clinical Practice. Volume 74, Supplement 2, December 2006, Pages S104-S107.
25. *Boole BW, Tamborlane WV, Davidson PC*. Insulin pump therapy in the 21st century: strategies for successful use in adults, adolescents, and children with diabetes. Postgrad. Med 2002; 111(5): 69-77.
26. *Jin H, Meyer JM, Jeste DV*. Phenomenology of and risk factors for new-onset diabetes mellitus and diabetic ketoacidosis associated with atypical antipsychotics: an analysis of 45 published cases. Ann Clin Psychiatry. 2002; 14(1): 59-64.
27. *Warner EA, Greene GS, Buchsbaum MS, et al*. Diabetic ketoacidosis associated with cocaine use. Arch Intern Med 1998; 158: 1799-1802.
28. *Azar ST, Zantout MS*. Diabetic Ketoacidosis Associated With Orlistat Treatment. Diabetes Care 2001; 24: 602.
29. *Umpierrez GE, Khajavi M, Kitabchi AE*. Review: diabetic ketoacidosis and hyperglycaemic hyperosmolar non-ketotic syndrome. Am J Med Sci 1996; 311: 225-33.
30. *Καραμήτσος Δ*. Επείγουσες διαταραχές μεταβολισμού. Από: Καραμήτσος ΔΘ (επιστ. εκδ) Διαβητολογία. Ιατρικές εκδόσεις Σιώκης. Θεσσαλονίκη, 2000: 191-198.
31. *Inward CD, Chambers TL*. Fluid management in diabetic ketoacidosis. Arch Dis Child, 2002; 86: 443-445.
32. *Silink M*. Practical management of diabetic ketoacidosis in childhood and adolescence. Acta Paediatr Suppl, 1998; 425: 63-66.
33. *Gerich JE, Meyer Ch, Woerle HJ, Stumvoll M*. Renal Gluconeogenesis Diabetes Care 2001, 24: 382-391.
34. *Ferrannini E, DeFronzo RA*. Insulin action in vivo. In: Alberti KGMM, DeFronzo RA, Keen H, Zimmer P (eds) International Textbook of Diabetes Mellitus, 1992: 409-479.
35. *Zammit VA*. Regulation of ketone body metabolism, a cellular perspective. Diabetes Rev 1994, 2: 132-155.
36. *Nosadini R, Avogaro A*. Ketone body metabolism in diabetes mellitus. In: Alberti KGMM, Krall LP(eds) The Diabetes Annual/6. Elsevier Science Publ 1991; 29: 611-633.
37. *Καραμήτσος Δ*. Φυσιολογία-Μεταβολισμός-Ιστολογία. Από: Καραμήτσος ΔΘ (επιστ. εκδ) Διαβητολογία. Ιατρικές εκδόσεις Σιώκης. Θεσσαλονίκη, 2000: 1-4.
38. *Williamson DH, Lund P, Krebs HA*. The redox state of free nicotinamide-adenine dinucleotide in the cytoplasm and mitochondria of rat liver. Biochem 1967; 103: 514-527.
39. *Carlson MG, Snead WL, Campbell PJ*. Regulation of free acid metabolism by glucagons. J Clin Endocrinol Metab 1993; 77: 11-15.
40. *American Diabetes Association*. Hyperglycaemic crises in patients with diabetes mellitus. Diabetes Care 2001; 24: 154-161.
41. *Campbell IW, Duncan LJ, Innes JA, MacCuish AC, Munro JF*. Abdominal pain in diabetic metabolic decompensation: clinical significance. JAMA 1975; 233: 166-168.
42. *Alberti KGMM, Hockaday TDR*. Diabetic Coma: a reappraisal after five years. Clinics Endocrinol Metab 1977; 6: 421-455.
43. *Marshall SM, Walker M, Alberti KGMM*. Diabetic ketoacidosis and Hyperglycaemic Non-ketotic Coma. In: Alberti KGMM, DeFronzo RA, Keen H, Zimmet P (eds) International Textbook of Diabetes Mellitus, 1992: 1151-1164.
44. *Καραμάνος Β*. Διαβητική κετοξέωσις και υπερωσμωτικό μη-κετωτικό διαβητικό κώμα. Ιατρική 2002; 82(Συμπλήρωμα): 165-176.
45. *Gale EAM, Tattersall RB*. Hypothermia: a complication of diabetic ketoacidosis BMJ 1978; 2: 1387-1389.
46. *Burge MR, Hardy KJ, Schade DS*. Short-term fasting is a mechanism for the development of euglycemic ketoacidosis during periods of insulin deficiency. J Clin Endocrinol Metab 1993; 76: 1192-1198.
47. *Wallace TM, Matthews DR*. Recent advances in the monitoring and management of diabetic ketoacidosis QJM 2004; 97(12): 773-780.
48. *Wallace Jacques*. Ενδοκρινολογία. Από: Jacques Wallace (επιστ. εκδ.): Ερμηνεία διαγνωστικών εξετάσεων και δοκιμασιών. Εκδ. Λίτσας, Αθήνα, 1999: 718-720.
49. *Umpierrez GE, Kitabchi AE*. A rational approach to diagnosing diabetic ketoacidosis. J Crit Illness 1996; 11: 428-432.
50. *Holcombe BJ, Messick CR*. Drug: lub interactions: implications for nutrition support. Nutr Clin Pract 1994; 9: 196-198.
51. *Paulson WD, Gadallah MF*. Diagnosis of mixed acid-base disorders in diabetic ketoacidosis. Am J Med Sci 1993; 306: 295-300.
52. *DeFronzo RA, Matzuda M, Barret E*. Diabetic ketoacidosis: a combined metabolic-nephrologic approach to therapy. Diabetes Rev 1994; 2: 209-238.
53. *Katz MA*. Hyperglycaemia-induced hyponatremia: calculation of expected sodium depression. N Engl J Med 1973; 289: 843-844.
54. *Kaminska ES, Pourmotabbed G*. Spurious laboratory values in diabetic ketoacidosis and hyperlipidaemia. Am J Emerg Med 11 1993: 77-80
55. *Rumbak MJ, Hughes TA, Kitabchi AE*. Pseudonormoglycaemia in diabetic ketoacidosis with elevated triglycerides. Am J Emerg Med 1991; 9: 61-63.
56. *Kitabchi AE, Fisher JN*. Insulin therapy of diabetic ketoacidosis: physiologic versus pharmacologic doses of insulin and their routes of administration. In Handbook of Diabetes Mellitus. Brownlee M, Ed. New York, Garland APM, 1981: 95-149.
57. *Kemperman FA, Weber JA, Gorgels J, van Zanten AP, Krediet RT, Arisz L*. The influence of ketoacids on plasma creatinine assays in diabetic ketoacidosis. J Intern Med 2000; 248: 511-17.

58. Slovis CM, Mark VG, Slovis RJ, Bain RP. Diabetic ketoacidosis & infection leukocyte count and differential as early predictors of infection. *Am J Emerg Med* 1987; 5: 1-5.
59. Yadav D, Nair S, Norkus EP, Pitchumoni CS. Nonspecific hyperamylasemia and hyperlipasemia in diabetic ketoacidosis: incidence and correlation with biochemical abnormalities. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3123-8.
60. Stentz FB, Umpierrez GE, Cuervo R, Kitabchi AE. Pro-inflammatory cytokines, markers of cardiovascular risks, oxidative stress, and lipid peroxidation in patients with hyperglycaemic crises. *Diabetes* 2004; 53: 2079-2086.
61. Montoro MN, Myers VP, Mestman JH, Xu Y, Anderson BG, Golde SH. Outcome of pregnancy in diabetic ketoacidosis. *Am J Perinatol* 1993; 10: 17-20.
62. Kitabchi AE, Wall BM. Diabetic ketoacidosis. *Med Clin North Am* 1995; 79: 9-37.
63. Chiasson JL, Jilwan NA, Bélanger R, et al. Diagnosis and treatment of diabetic ketoacidosis and the hyperglycaemic hyperosmolar state *CMAJ*, 2003; 168 (7).
64. Παπάζογλου Ν. Οξείες μεταβολικές καταστάσεις στον Σακχαρώδη Διαβήτη. Από: Εσωτερική Παθολογία, τόμος ΙΙ, Τμήμα Ιατρικής-Τομέας Παθολογίας, ΑΠΘ. (επιστ. εκδ.). Ιατρικές Εκδόσεις: University Studio Press, Θεσσαλονίκη, 1998: 1065-1070.
65. Ennis ED, Stahl EJV, Kreisberg RA. The hyperosmolar hyperglycaemic syndrome. *Diabetes Rev* 1994; 2: 115-126.
66. Magee MF, Bhatt BA. Management of decompensated diabetes. *Crit Care Clin* 2001; 17: 75-106.
67. Marshall SM, Walker M, Alberti KGMM. Diabetic ketoacidosis and hyperglycaemic non-ketotic coma. In *International Textbook of Diabetes Mellitus*. 2nd ed. Alberti KGMM, Zimmet P, DeFronzo RA, Eds. New York, John Wiley, 1997: 1215-1229.
68. Ennis ED, Stahl EJ, Kreisberg RA. Diabetic ketoacidosis. In *Diabetes Mellitus: Theory and Practice*. 5th ed. Porte D Jr, Sherwin RS, Eds. Amsterdam, Elsevier, 1997: 827-844.
69. Adroque HJ, Barrero J, Eknayan G. Salutary effects of modest fluid replacement in the treatment of adults with diabetic ketoacidosis. Use in patients without extreme volume deficit. *JAMA* 1989; 262: 2108-2113.
70. Bratusch-Marrain PR, Komajati M, Waldhausal W. The effect of hyperosmolarity on glucose metabolism. *Pract Cardiol* 1985; 11: 153-163.
71. Quinn L. Diabetes emergencies in the patient with type 2 Diabetes. *Nurs Clin North Am* 2001; 36: 341-360.
72. Bohn D, Daneman D. Diabetic ketoacidosis and cerebral edema. *Curr opinion Pediatr* 2002; 14: 287-291.
73. Albert KG. Low-dose insulin in the treatment of diabetic ketoacidosis. *Arch Intern Med* 1977; 137: 1367-1376.
74. Umpierrez GE, Cuervo R, Karabell A, Latif K, et al. Treatment of Diabetic Ketoacidosis With Subcutaneous Insulin Aspart *Diabetes Care* 2004; 27: 1873-1878.
75. Wagner A, Risse A, Brill HL, et al. Therapy of severe diabetic ketoacidosis. Zero mortality under low dose insulin application. *Diabetes Care* 1999; 22: 674-677.
76. Kitabchi AE, Fisher JN, Murphy MB, et al. Diabetic ketoacidosis and hyperglycaemic, hyperosmolar nonketotic state. In: Kahn CR, Weir GC, editors. *Joslin's diabetes mellitus textbook*. Philadelphia: Lea & Febiger 1993: 753-60.
77. American Diabetes Association. Hyperglycaemic crises in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26(Suppl 1): S109-17.
78. Barnes HV, Cohen RD, Kitabchi AE, et al. When is bicarbonate appropriate in treating metabolic acidosis including diabetic ketoacidosis? In *Debates in Medicine*. Gitnick G, Barnes HV, Duffy TP, Gitnick G, Barnes HV, Duffy TP, Lewis RP, Winterbauer RH, Eds. Chicago, Yearbook, 1990: 172.
79. Glaser N, Barnett P, McCaslin I, et al. Risk factors for cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis: the Pediatric Emergency Medicine Collaborative Research Committee of the American Academy of Pediatrics. *N Engl J Med* 2001; 344: 264-269.
80. Hoffman WH, Burek CL, Waller JL, Fisher LA, Khichi M, Mellick LB. Cytokine response to diabetic ketoacidosis and its treatment *Clin Immunol* 2003; 108(3): 175-81.
81. Chan NN, Darko D, O'Shea. Meningeal syndrome in diabetic ketoacidosis. Consider cerebral edema. *Diabetes Care* 1999; 22: 370-371.
82. Rosenbloom AL. Intracerebral crises during treatment of diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care* 1990; 13: 22-33.
83. Cameron FJ, Kean MJ, Wellard RM, Werther GA, Neil JJ, Inder TE. Insights into the acute cerebral metabolic changes associated with childhood diabetes. *Diabet Med* 2005; 22(5): 648-53.
84. Mahoney CP, Vlcek BW, DelAgula M. Risk factors for developing brain herniation during diabetic ketoacidosis. *Pediatr Neurol* 1999; 21: 721 -727.
85. Roberts MD, Slover RH, Chase HP. Diabetic ketoacidosis with intracerebral complications. *Pediatr Diabetes* 2001; 2: 109-114.
86. Sushil K. Jain, Krishnaswamay Kannan. Ketosis and the generation of oxygen radicals in diabetes mellitus. *Adv Exp Med Biol* 2001; 498: 221-227.

**Λέξεις-κλειδιά:**

Αφυδάτωση  
Κετοξέωση  
Διαβήτης

**Key-words:**

Dehydration  
Ketoacidosis  
Diabetes