

Διαβητική κετοξέωση

A. Νικοπούλου

Περίληψη

Η διαβητική κετοξέωση (ΔΚΟ) αποτελεί μια οξεία μεταβολική διαταραχή που δημιουργείται σε συνθήκες μεγάλης έλλειψης ινσουλίνης και υπερέκκρισης των ανταγωνιστικών της ορμονών. Η ΔΚΟ χαρακτηρίζεται από υπεργλυκαιμία, κέτωση και μεταβολική οξέωση. Η επίπτωση και η θνητότητα της ΔΚΟ παραμένουν σημαντικές. Οι κυριότεροι προδιαθεσικοί παράγοντες είναι οι λοιμώξεις και τα λάθη ή οι παραλείψεις κατά την ινσουλινοθεραπεία. Κύριο ρόλο στην παθογένεια της νόσου επιτελεί το ήπαρ με την αυξημένη παραγωγή γλυκόζης και κετονοσωμάτων. Η κλινική εικόνα της ΔΚΟ ποικίλλει. Στο ένα άκρο βρίσκονται ασθενείς με ήπιες αιμοδυναμικές και βιοχημικές διαταραχές και στο άλλο άκρο ασθενείς με διαβητικό κώμα. Τα εργαστηριακά ευρήματα θα επιβεβαιώσουν τη διάγνωση της νόσου. Η τριάδα των εργαστηριακών ευρημάτων είναι οι αυξημένες τιμές της γλυκόζης, η παρουσία κετονικών σωμάτων και η διαπίστωση μεταβολικής οξέωσης κατά την αξιολόγηση των αερίων του αίματος. Η θεραπεία των ασθενών με ΔΚΟ πρέπει να είναι άμεση και εξατομικευμένη. Τα κύρια σκέλη της θεραπείας είναι η ενυδάτωση με χορήγηση υγρών και ηλεκτρολυτών, η χορήγηση ινσουλίνης και η εντατική παρακολούθηση.

Εισαγωγή

Η διαβητική κετοξέωση (ΔΚΟ) αποτελεί μια οξεία μεταβολική διαταραχή που δημιουργείται σε συνθήκες μεγάλης έλλειψης ινσουλίνης και υπερέκκρισης των ανταγωνιστικών της ορμονών, δηλαδή της γλυκαγόνης, της αυξητικής ορμόνης, της κορτιζόλης και των κατεχολαμινών. Χαρακτηρίζεται από υπεργλυκαιμία, κέτωση και μεταβολική οξέωση με αυξημένο χάσμα ανιόντων. Η ΔΚΟ είναι η σοβαρότερη οξεία επιπλοκή του σακχαρώδους διαβήτη (ΣΔ), η οποία ενέχει τον μεγαλύτερο κίνδυνο για θάνατο¹. Η ΔΚΟ συνηθέστερα απαντά σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ) τύπου 1. Είναι όμως δυνατό να συμβεί σπανιότερα και σε άτομα με ΣΔ τύπου 2, όταν αυτά βιώνουν συνθήκες έντονου σωματικού stress, όπως π.χ. οξεία νόσο, μεγάλη χειρουργική επέμβαση ή σοβαρή κάκωση².

Επιδημιολογία

Η ετήσια επίπτωση της ΔΚΟ υπολογίστηκε σε 12,9 περιπτώσεις ανά 100.000 κατοίκους σε σχετικά πρόσφατη μελέτη, η οποία περιελάμβανε 4.807 ασθενείς και διενεργήθηκε στη Δανία³. Η ίδια

**A' Προπαιδευτική Παθολογική
Κλινική, ΑΠΘ, ΠΓΝΘ «ΑΧΕΠΑ»,
Θεσσαλονίκη**

μελέτη αναφέρει ότι η επίπτωση της νόσου δεν παρουσιάζει σημαντική μεταβολή τα τελευταία 25 χρόνια. Σύμφωνα με το Κέντρο ελέγχου Νοσημάτων των ΗΠΑ (Centers for Disease Control and Prevention) η διαβητική κετοξέωση ως διάγνωση εξόδου αφορούσε 2,8 περιπτώσεις ανά 10.000 κατοίκους το 1980, ενώ παρατηρείται μια σταδιακή αύξηση τα τελευταία χρόνια με 4 περιπτώσεις ανά 10.000 κατοίκους το 2003. Οι ασθενείς που είχαν ως διάγνωση εξόδου διαβητική κετοξέωση αυξήθηκαν από 62.000 το 1980 στις 115.000 το 2003. Ο αριθμός των θανάτων ελαττώθηκε κατά 20% κατά το χρονικό διάστημα από το 1980 (3.012 θάνατοι) έως το 2005 (2.385 θάνατοι).

Ο επιπολασμός της ΔΚΟ στις ΗΠΑ υπολογίζεται σε 4,6-8 περιπτώσεις ανά 1.000 διαβητικούς ασθενείς το έτος⁴. Η ΔΚΟ μπορεί να είναι η πρώτη εκδήλωση της νόσου σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 1, σε συχνότητα η οποία παρουσιάζει μεγάλη ανομοιογένεια στις διάφορες περιοχές και η οποία κυμαίνεται από 15%-70% στην Ευρώπη και τη Βόρειο Αμερική⁵⁻⁸. Σε πρόσφατη πολυκεντρική μελέτη⁹, η οποία περιελάμβανε σχεδόν 15.000 ασθενείς, η ΔΚΟ αποτέλεσε την πρώτη εκδήλωση του ΣΔ τύπου 1 σε ποσοστό 21,1%. Το ποσοστό αυτό φαίνεται να παραμένει αμετάβλητο από το 1997 έως το 2007. Η εμφάνιση ΔΚΟ με την έναρξη του ΣΔ τύπου 1 είναι πιο συχνή στα παιδιά ηλικίας μικρότερης των 5 ετών και ιδιαίτερα σε παιδιά που προέρχονται από χαμηλότερα κοινωνικοοικονομικά στρώματα^{8,10-12}.

Σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 η ΔΚΟ εμφανίζεται με μεγαλύτερη συχνότητα στις γυναίκες. Αντίθετα, οι άντρες με ΣΔ τύπου 2 είναι πιο επιρρεπείς στην εμφάνιση της ΔΚΟ¹.

Η ΔΚΟ μπορεί να παρατηρηθεί επίσης και σε εγκύους, είτε στα πλαίσια προϋπάρχοντος ΣΔ, είτε στα πλαίσια διαβήτη της κύησης. Οι αλλαγές που συμβαίνουν στον μεταβολισμό κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης προδιαθέτουν για την ανάπτυξη ΔΚΟ. Η ΔΚΟ κατά τη διάρκεια της κύησης αποτελεί επείγουσα κατάσταση που συνοδεύεται από μεγάλη θνητότητα, τόσο για τη μητέρα όσο και για το έμβρυο.

Σε ό,τι αφορά τη θνητότητα των ασθενών με ΔΚΟ, αυτή κυμαίνεται περίπου στο 4%^{3,13}, ενώ πιο πρόσφατες μελέτες αναφέρουν μικρότερα ποσοστά θνητότητας τα τελευταία χρόνια¹⁴. Η θνητότητα σχετίζεται με την αρτιότητα των νοσοκομειακών εγκαταστάσεων και την εμπειρία του κέντρου σε ό,τι αφορά την αντιμετώπιση της ΔΚΟ. Η πρόγνωση

της ΔΚΟ είναι δυσμενέστερη σε ηλικιωμένους ασθενείς καθώς και σε ασθενείς που η κλινική τους εικόνα επιπλέκεται με υπόταση ή κόμμα^{15,16}.

Παθογένεια

Η κύρια μεταβολή που παρατηρείται στη ΔΚΟ είναι η αύξηση της γλυκόζης στο αίμα. Η υπεργλυκαιμία στη ΔΚΟ οφείλεται στην αύξηση της γλυκονογένεσης και της γλυκογονόλυσης, καθώς και στην ελαττωμένη χρησιμοποίηση της γλυκόζης από τους περιφερειακούς ιστούς^{17,18}. Συγκεκριμένα, στη ΔΚΟ η μεγάλη έλλειψη ινσουλίνης έχει ως αποτέλεσμα να μην μπορεί να χρησιμοποιηθεί η γλυκόζη στους ινσουλινοευσταθιστούς ιστούς. Στην κατάσταση αυτή της ένδειας των κυττάρων σε γλυκόζη, η οποία μιμείται συνθήκες νηστείας, ο οργανισμός αντιδρά με υπερέκκριση των ανταγωνιστικών της ινσουλίνης ορμονών. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την αυξημένη παραγωγή γλυκόζης από το ήπαρ μέσω της γλυκογονόλυσης και της γλυκονογένεσης. Τα μηδαμικά επίπεδα της ινσουλίνης δεν μπορούν να αναστείλουν τη δράση των ορμονών του stress στο ήπαρ με αποτέλεσμα να αυξάνει η γλυκόζη στο αίμα. Όταν η αύξηση της γλυκόζης στο αίμα ξεπεράσει τον νεφρικό ουδό (180 mg/dl) προκαλείται γλυκοζουρία, ωσμωτική διούρηση και πολυουρία με αποτέλεσμα την απώλεια ύδατος και ηλεκτρολυτών. Η απώλεια ύδατος οδηγεί σε αφυδάτωση, υποάρδευση των ιστών, άρα υποξία, και σε σοβαρές καταστάσεις σε γαλακτική οξέωση. Το τυπικό έλλειμμα σ' έναν άρρωστο με ΔΚΟ υπολογίζεται κατά μέσο όρο στα 6 lt.

Παράλληλα, με την υπεργλυκαιμία στη ΔΚΟ συμβαίνει και μία ακόμη σπουδαία μεταβολή που αφορά τον σχηματισμό κετονικών σωμάτων. Και σε αυτή τη μεταβολή κεντρικό ρόλο παίζει το ήπαρ. Τα χαμηλά επίπεδα ινσουλίνης σε συνδυασμό με τα αυξημένα επίπεδα των ανταγωνιστικών της ορμονών οδηγούν σε διέγερση της ιστικής λιπάσης, πρόκληση λιπόλυσης και απελευθέρωση μεγάλων ποσοτήτων ελεύθερων λιπαρών οξέων (ΕΛΟ) στην κυκλοφορία¹⁹. Επίσης, οι ορμονικές αυτές μεταβολές και ιδιαίτερα τα αυξημένα επίπεδα γλυκαγόνης και τα ελαττωμένα επίπεδα ινσουλίνης οδηγούν σε κινητοποίηση ενός ενζυμικού μηχανισμού που προάγει τη σύνδεση των ΕΛΟ στην εσωτερική μεμβράνη των μιτοχονδρίων και στη συνέχεια στη β-οξειδωσή τους²⁰. Ο ηπατικός μεταβολισμός των ΕΛΟ ως εναλλακτική πηγή ενέργειας (κετογένεση) έχει ως αποτέλεσμα την

παραγωγή κετονικών σωμάτων. Τα κετονικά σώματα είναι το ακετοξικό οξύ, το β-OH-βουτυρικό οξύ και η ακετόνη. Η ακετόνη δεν είναι οξύ, αλλά πτητική ουσία που προσδίδει τη χαρακτηριστική απόπνοια σάπιου μήλου, η οποία γίνεται αντιληπτή από τον εξετάζοντα ιατρό με την όσφρηση. Η προοδευτική αύξηση των κετονικών σωμάτων οδηγεί σε κετοναιμία. Στα αρχικά στάδια τα ρυθμιστικά συστήματα του οργανισμού μπορούν να ρυθμίσουν την οξεοβασική ισορροπία. Όταν όμως η αυξημένη παραγωγή των κετονικών σωμάτων ξεπεράσει την ικανότητα των διάφορων ιστών να τα μεταβολίσουν, προκαλείται αύξηση των επιπέδων τους στο αίμα (κετοναιμία)²¹. Η κέτωση οδηγεί σε μεταβολική οξέωση. Η οξέωση προκαλεί υπεραερισμό, ελαττώνει τις περιφερικές αντιστάσεις με αποτέλεσμα την αγγειοδιαστολή που οδηγεί σε υπόταση και υποθερμία. Επίσης, προκαλεί αγγειοδιαστολή στον εγκέφαλο, καταστολή του ΚΝΣ και κώμα. Τα κετονοσώματα και ιδίως το β-υδροξυβουτυρικό δρουν απευθείας στο κέντρο του εμέτου και προκαλούν έμετο²⁰ με αποτέλεσμα να επιδεινώνεται η αφυδάτωση που υπάρχει στους ασθενείς με ΔΚΟ. Επιπλέον, η μεταβολική οξέωση έχει θετική συσχέτιση με την εμφάνιση κοιλιακού άλγους²².

Τέλος, στη βιβλιογραφία αναφέρεται ότι παρατηρούνται αυξημένα επίπεδα αυξητικής ορμόνης (GH), κορτιζόλης, κυτταροκινών, δεικτών καρδιαγγειακού κινδύνου (CRP, ομοκυστεΐνη, PAI-1) και προϊόντων οξειδωτικού stress τόσο σε παχύσαρκους, όσο και σε χαμηλού σωματικού βάρους ασθενείς με ΔΚΟ^{23,24}. Στους ασθενείς αυτούς απουσιάζουν από το ιστορικό και την κλινική εξέταση ενδείξεις ενεργού καρδιαγγειακής νόσου, τραύματος ή φλεγμονής. Αυτά τα αυξημένα επίπεδα επιστρέφουν στο φυσιολογικό μετά τη θεραπεία της ΔΚΟ με ενδοφλέβια ινσουλίνη σε διάστημα 24 ωρών. Οι ερευνητές πιθανολογούν ότι το φαινόμενο αυτό οφείλεται είτε στις αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες της ινσουλίνης, είτε ότι η υπεργλυκαιμία και η υπερχοληστερόλαια αποτελούν ένα είδος stress για τον οργανισμό.

Αιτιολογία και προδιαθεσικοί παράγοντες

Σε ένα ποσοστό περίπου 22-25% δεν ανευρίσκεται συγκεκριμένος παράγοντας που να ενοχοποιείται για την εμφάνιση της ΔΚΟ. Οι κυριότεροι εκλυτικοί παράγοντες της νόσου είναι οι λοιμώξεις που αφορούν συχνότερα το κατώτερο αναπνευστι-

κό και το ουροποιητικό σύστημα, καθώς και η ανεπαρκής θεραπεία με ινσουλίνη^{16,25-27}. Οποιοδήποτε σωματικό stress όπως το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, οξείες καταστάσεις από την κοιλιά, τραύματα, εγκαύματα, εγχειρήσεις, μπορεί να αποτελέσουν προδιαθεσικό παράγοντα εμφάνισης ΔΚΟ. Για τον λόγο αυτό κατά την αντιμετώπιση ενός ασθενούς με ΔΚΟ είναι απαραίτητο να αναγνωρίζεται και να θεραπεύεται τυχόν υποκείμενο νόσημα. Μάλιστα στις παραπάνω περιπτώσεις ο θάνατος προκαλείται κατά κύριο λόγο από το υποκείμενο νόσημα, παρά από την οξεία μεταβολική διαταραχή που αυτό προκαλεί.

Φάρμακα τα οποία παρεμβάλλονται στον μεταβολισμό των υδατανθράκων, όπως τα κορτικοστεροειδή, τα θειαζιδικά διουρητικά, οι συμπαθητικομιμητικές αμίνες και τα δεύτερης γενιάς αντιψυχωσικά είναι δυνατό να οδηγήσουν στην εμφάνιση ΔΚΟ²⁸.

Επανελημμένα επεισόδια ΔΚΟ παρατηρούνται σε σημαντικό ποσοστό νεαρών ασθενών με ΣΔ τύπου 1, οι οποίοι εμφανίζουν ψυχολογικές διαταραχές που συνοδεύονται και από διαταραχές στη λήψη τροφής²⁹. Παράγοντες που οδηγούν σε λάθη κατά την εφαρμοζόμενη ινσουλινοθεραπεία (παράληψη δόσεων ινσουλίνης) είναι ο φόβος αύξησης του σωματικού βάρους με την αποκατάσταση του μεταβολικού ελέγχου, ο φόβος της υπογλυκαιμίας, η ανάγκη για προσωπική «επανάσταση» και το ψυχικό stress που απορρέει από τη χρονιότητα της νόσου.

Αυξημένη συχνότητα επεισοδίων ΔΚΟ λόγω παράλειψης λήψης ινσουλίνης αναφέρεται σε χρήστες κοκαΐνης. Τα αυξημένα επίπεδα των ανταγωνιστικών της ινσουλίνης ορμονών και ιδιαίτερα των κατεχολαμινών που παρατηρούνται μετά τη χρήση κοκαΐνης, σε συνδυασμό με την παράληψη της ινσουλινοθεραπείας έχουν ως αποτέλεσμα την εμφάνιση ΔΚΟ σε αυτούς τους ασθενείς³⁰.

Επίσης, η κακή συμμόρφωση στην αγωγή και η εκούσια παράλειψη της ινσουλινοθεραπείας φαίνεται να σχετίζεται και με κοινωνικοοικονομικούς παράγοντες, όπως το χαμηλό μορφωτικό επίπεδο, το χαμηλό εισόδημα και η δύσκολη πρόσβαση σε υπηρεσίες υγείας³¹⁻³³.

Ακούσια παράληψη δόσεων ινσουλίνης μπορεί να συμβεί σε ασθενείς που φέρουν αντλία συνεχούς έγχυσης ινσουλίνης. Γι' αυτή την κατάσταση ευθύνονται κυρίως τεχνικά προβλήματα της αντλίας, καθώς και η απόφραξη του καθετήρα τροφοδοσίας

της ινσουλίνης από ίνωση³⁴. Ιδιαίτερα, σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 η διακοπή της ινσουλινοθεραπείας μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση ΔΚΟ μέσα σε λίγες ώρες³⁵. Τα τελευταία χρόνια με τη βελτίωση της τεχνολογίας και την καλύτερη εκπαίδευση των ασθενών που φέρουν αντλία έχει παρατηρηθεί ελάττωση των επεισοδίων ΔΚΟ στους ασθενείς αυτών. Για να επιβεβαιωθεί όμως αυτή η παρατήρηση είναι απαραίτητες και άλλες μελέτες³⁶.

Κατά τη διάρκεια της προηγούμενης δεκαετίας αναφέρθηκε σημαντικός αριθμός περιπτώσεων εμφάνισης ΔΚΟ χωρίς εμφανή εκλυτικό παράγοντα σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2. Προοπτικές μελέτες και μελέτες παρατήρησης έδειξαν ότι περισσότερο από το 50% των νεοδιαγνωσμένων ασθενών αφρικανικής ή ισπανικής καταγωγής με ΔΚΟ χωρίς εμφανή εκλυτικό παράγοντα είχαν ΣΔ τύπου 2³⁷⁻⁴⁰. Οι ασθενείς αυτοί είχαν τα κλασικά χαρακτηριστικά των ασθενών με ΣΔ τύπου 2, όπως κληρονομικότητα, παχυσαρκία, μέτρια ελάττωση της μάζας των β-κυττάρων, αρνητικά αντιησιδιακά αντισώματα και δυνατότητα να διακόψουν την ινσουλινοθεραπεία. Ο τύπος αυτός του ΣΔ ονομάζεται ΣΔ τύπου 2 με τάση για κέτωση³⁷⁻⁴². Οι ασθενείς με αυτόν τον τύπο ΣΔ κατά τη διάγνωση παρουσιάζουν αξιοσημείωτη διαταραχή στην έκκριση και δράση της ινσουλίνης^{38,39,41}. Μετά όμως από εντατική ινσουλινοθεραπεία βελτιώνεται η λειτουργικότητα των β-κυττάρων σε σημαντικό βαθμό και οι ασθενείς αυτοί μπορούν ακόμη και να διακόψουν την ινσουλίνη³⁸⁻⁴⁰. Αξίζει να σημειωθεί ότι στους ασθενείς αυτούς βρέθηκε σε υψηλή συχνότητα ανεπάρκεια της γλυκοζο-6 φωσφορικής δεϋδρογονάσης⁴³.

Κλινική εικόνα

Η κλινική εικόνα των ασθενών με ΔΚΟ ποικίλλει ανάλογα με τη σοβαρότητα του επεισοδίου. Γενικά οι ασθενείς με ΔΚΟ αποτελούν μια ετερογενή ομάδα. Στο ένα άκρο βρίσκονται ασθενείς με ήπιες αιμοδυναμικές και ηλεκτρολυτικές διαταραχές και στο άλλο άκρο ασθενείς με διαβητικό κώμα. Η χρονική διάρκεια των συμπτωμάτων που υποδεικνύουν ΔΚΟ είναι συνήθως μικρότερη από 24 ώρες. Η τυπική κλινική εικόνα ενός ασθενούς με ΔΚΟ περιλαμβάνει πολυουρία, πολυδιψία, απώλεια βάρους, ναυτία, εμέτους, κοιλιακό άλγος, αφυδάτωση, αδυναμία, καταβολή και διαταραχές της συνείδησης μέχρι κώμα. Η συνδυασμένη επίδραση της υπερωσμωπικότητας του πλάσματος, της αφυδάτωσης και της οξέωσης οδηγούν σε αυξημένη ωσμωπικότητα των εγκεφαλικών κυττάρων, γε-

γονός που προκαλεί αλλαγές στο επίπεδο συνείδησης του ασθενούς με ΔΚΟ που μπορεί να φτάσουν μέχρι την εμφάνιση κώματος.

Ασθενείς με ήπιας ή μέτριας σοβαρότητας ΔΚΟ συνήθως αναφέρουν ακαθόριστα συμπτώματα που περιλαμβάνουν αδυναμία, καταβολή, λήθαργο, ανορεξία και κεφαλαλγία. Επίσης, οι ασθενείς με ΔΚΟ αναφέρουν συχνά ναυτία, εμέτους και κοιλιακό άλγος. Τα παραπάνω συμπτώματα φαίνεται ότι έχουν σχέση με τη συνδυασμένη επίδραση της αφυδάτωσης, της υποκαλιαιμίας, της κετοναϊμίας και της καθυστερημένης γαστρικής κένωσης¹. Επιπρόσθετα, το κοιλιακό άλγος ενίοτε μιμείται την εικόνα οξείας κοιλίας, γεγονός που σε συνδυασμό με την παρατηρούμενη στη ΔΚΟ λευκοκυττάρωση μπορεί να οδηγήσει εσφαλμένα κάποιους ασθενείς στο χειρουργείο. Αντιστρόφως, οξείες καταστάσεις από το γαστρεντερικό μπορεί να αποτελέσουν τον προδιαθεσικό παράγοντα του επεισοδίου της ΔΚΟ. Στη ΔΚΟ το κοιλιακό άλγος φαίνεται ότι σχετίζεται με τη σοβαρότητα της μεταβολικής οξέωσης και πάντοτε πρέπει να διερευνάται, όταν δεν υπάρχει σοβαρή μεταβολική οξέωση ή όταν αυτό επιμένει μετά την αποκατάσταση της κέτωσης²².

Οι ασθενείς με ΔΚΟ αναφέρουν κράμπες στις γαστροκνημίες σε ποσοστό περίπου 10%, οι οποίες οφείλονται σε ηλεκτρολυτικές διαταραχές. Επίσης, σε ποσοστό 10% οι ασθενείς με ΔΚΟ αναφέρουν διαταραχές οράσεως, που οφείλονται στην αφυδάτωση, η οποία προκαλεί θολερότητα των φακών των οφθαλμών⁴⁴.

Ο κλινικός ιατρός που θα εξετάσει έναν ασθενή με ΔΚΟ θα διαπιστώσει σημεία αφυδάτωσης και συγκεκριμένα ελαττωμένη σπαργή δέρματος, ξηρότητα του δέρματος και των βλεννογόνων, απουσία εφίδρωσης και ορθοστατική υπόταση. Επίσης, θα διαπιστώσει ότι όλα τα ζωτικά σημεία του ασθενούς είναι επηρεασμένα. Ο ασθενής με ΔΚΟ παρουσιάζει υποθερμία, ταχυκαρδία, υπόταση και ταχύπνοια, ενώ συχνά παρατηρείται και η οξεωπική αναπνοή Kussmaul. Χαρακτηριστική είναι και η απόπνοια σάπιου μήλου που οφείλεται στην πτητική ουσία ακετόνη. Η ανεύρεση αυτού του σημείου εξαρτάται από την οσφρητική ικανότητα του εξετάζοντος και σε καμία περίπτωση η απουσία του δεν αποκλείει τη διάγνωση της ΔΚΟ. Σε ό,τι αφορά το επίπεδο συνείδησης, αυτό είναι επηρεασμένο στην πλειονότητα των περιπτώσεων, ενώ σε ένα ποσοστό 10% περίπου παρατηρείται κώμα. Η κλινική εικόνα του ασθενούς συχνά έχει

στοιχεία από την υποκειμένη νόσο, η οποία αποτέλεσε τον προδιαθεσικό παράγοντα της ΔΚΟ. Αξιίζει όμως να σημειωθεί ότι ο πυρετός συχνά απουσιάζει σε ασθενείς με ΔΚΟ και λοίμωξη. Αντίθετα, παρατηρείται υποθερμία εξαιτίας της αγγειοδιαστολής⁴⁵. Η σοβαρού βαθμού υποθερμία αποτελεί δυσμενή προγνωστικό παράγοντα.

Εργαστηριακά ευρήματα

Η υπόνοια της ΔΚΟ τίθεται με την κλινική εικόνα του ασθενούς. Η εργαστηριακή διερεύνηση είναι απαραίτητη έτσι ώστε να τεκμηριωθεί η διάγνωση της νόσου. Η κλασική τριάδα των εργαστηριακών ευρημάτων στη ΔΚΟ περιλαμβάνει υψηλές τιμές γλυκόζης (γλυκόζη ορού >250 mg/dl), παρουσία κετόνης στο αίμα και τα ούρα και μεταβολικής οξέωσης με αυξημένο χάσμα ανιόντων (pH αρτηριακού αίματος <7,3 ή /και $\text{HCO}_3^- < 18 \text{ mEq/L}$)^{2,46,47}. Η ΔΚΟ ταξινομείται σε τρεις κατηγορίες ανάλογα με τον βαθμό της οξέωσης και της κατάστασης του επιπέδου συνείδησης²⁵ και συγκεκριμένα σε:

α) ήπια ΔΚΟ (pH αρτηριακού αίματος 7,25-7,3, HCO_3^- 15-18 mEq/L, χάσμα ανιόντων >10 mEq/L, φυσιολογικό επίπεδο συνείδησης),

β) μέτρια ΔΚΟ (pH αρτηριακού αίματος 7,00-7,25, HCO_3^- 10-15 mEq/L, χάσμα ανιόντων >12 mEq/L, επηρεασμένο επίπεδο συνείδησης),

γ) σοβαρού βαθμού ΔΚΟ (pH αρτηριακού αίματος <7,00, $\text{HCO}_3^- < 10 \text{ mEq/L}$, χάσμα ανιόντων > 12 mEq/L, stupor ή κώμα).

Ο προσδιορισμός των κετονικών σωμάτων στην καθ' ημέρα ιατρική πράξη γίνεται στα ούρα με ειδικές ταινίες ανίχνευσης κετόνης (Ketostic). Αυτές οι ταινίες μετρούν το ακετοξικό οξύ και όχι το β-υδροξυβουτυρικό οξύ, το οποίο είναι και το κυρίαρχο κετονικό σώμα στη ΔΚΟ. Το ακετοξικό οξύ είναι δυνατό να μην είναι αυξημένο από την αρχή της ΔΚΟ, αλλά να αυξηθεί αργότερα κατά την εξέλιξή της. Για τον λόγο αυτό η απουσία οξόνης στα ούρα δεν θα πρέπει να αποκλείει τη διάγνωση της ΔΚΟ, εφόσον υπάρχει ισχυρή κλινική υποψία⁴⁸. Σχετικά πρόσφατη προοπτική μελέτη⁴⁹ υποστηρίζει ότι ο προσδιορισμός της κετόνης με stick στο τριχοειδικό αίμα έχει μεγαλύτερη χρησιμότητα από τον προσδιορισμό της κετόνης στα ούρα. Σύμφωνα με τη μελέτη αυτή η ευαισθησία και η ειδικότητα του stick ανίχνευσης κετόνης στα ούρα και του stick ανίχνευσης κετόνης στο τριχοειδικό αίμα ήταν 66% και 78% και 72% και 82% αντίστοιχα, με σαφή υπεροχή του stick ανίχνευσης κετόνης στο τριχοειδικό αίμα για τη διάγνωση της

υπερκετοναϊμίας.

Η κλασική διαταραχή της οξεοβασικής ισορροπίας που παρατηρείται στη ΔΚΟ είναι μεταβολική οξέωση με αυξημένο χάσμα ανιόντων. Σε ορισμένους όμως ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία και ικανοποιητική πρόσληψη υγρών και διούρηση είναι δυνατό να εμφανιστεί υπερχλωραιμική οξέωση, επειδή παρουσιάζουν απώλεια κετονικών σωμάτων και νατρίου με τα ούρα. Σε κάποιους άλλους ασθενείς με βαριά κλινική εικόνα, υπόταση και περιφερική υποξία είναι δυνατό να συνυπάρχει και γαλακτική οξέωση που επιπλέκει περισσότερο την κλινική τους εικόνα^{20,50}. Τέλος, σε ορισμένες περιπτώσεις συνυπάρχει μεικτή μεταβολική διαταραχή, μεταβολική οξέωση με μεταβολική αλκάλωση. Η διαταραχή αυτή παρατηρείται συνήθως σε ασθενείς με πολλαπλά επεισόδια εμέτων και αναγνωρίζεται όταν η αύξηση του χάσματος ανιόντων είναι μεγαλύτερη από την αναμενόμενη για το παρατηρούμενο έλλειμμα των διττανθρακικών⁵⁰.

Σε ό,τι αφορά τις αιματολογικές παραμέτρους, ο αιματοκρίτης είναι αυξημένος λόγω της αιμοσυμπύκνωσης. Επίσης, η πλειονότητα των ασθενών με ΔΚΟ παρουσιάζει λευκοκυττάρωση, η οποία βρίσκεται σε αναλογία με τη συγκέντρωση των κετονικών σωμάτων³¹. Η αύξηση των λευκών αιμοσφαιρίων στη ΔΚΟ δεν σημαίνει απαραίτητα ότι υποφώσκει κάποια λοίμωξη. Παρόλα αυτά όταν ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων ξεπερνά τις 25.000, το ενδεχόμενο της υποκειμένης λοίμωξης πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη και να γίνεται διερεύνηση προς αυτή την κατεύθυνση⁵¹. Στη ΔΚΟ οι παράγοντες της πήξης είναι αυξημένοι. Αυξημένη είναι επίσης και η εκκριτική δραστηριότητα των αιμοπεταλίων με αποτέλεσμα να παρατηρείται αύξηση των θρομβοεμβολικών επεισοδίων.

Στη ΔΚΟ παρατηρείται μεγάλο έλλειμμα ύδατος και ηλεκτρολυτών εξαιτίας της οσμωτικής διούρησης, λόγω της γλυκοζουρίας και της κετονουρίας. Οι ασθενείς με ΔΚΟ εμφανίζουν συνήθως χαμηλά επίπεδα νατρίου του ορού, λόγω της οσμωτικής μετακίνησης ύδατος από τον ενδοκυττάριο στον εξωκυττάριο χώρο λόγω της υπεργλυκαιμίας. Η αύξηση της γλυκόζης κατά 100 mg/dl προκαλεί πώση της συγκέντρωσης του Na^+ του ορού κατά 1,6 mEq. Για τον λόγο αυτό θα πρέπει το Na^+ του ορού να διορθώνεται και συγκεκριμένα να προστίθεται 1,6 mEq στην αρχική τιμή Na^+ για κάθε 100 mg/dl αύξηση της γλυκόζης πάνω από το επίπεδο των 100 mg/dl⁵². Επίσης, αξίζει να

σημειωθεί ότι τα επίπεδα του Na^+ του ορού εμφανίζονται ψευδώς χαμηλά όταν συνυπάρχει σοβαρή υπερλιπιδαιμία. Σε ορισμένες περιπτώσεις ΔΚΟ παρατηρούνται αυξημένα επίπεδα νατρίου, γεγονός που υποδεικνύει μεγάλη απώλεια ύδατος².

Τα επίπεδα του καλίου του ορού είναι συνήθως αυξημένα στους ασθενείς με ΔΚΟ, λόγω της μετακίνησης του καλίου στον εξωκυττάριο χώρο, η οποία προκαλείται από τα χαμηλά επίπεδα ινσουλίνης, την οξέωση, την υπεργλυκαιμία και την υπεργλυκαγοναιμία⁵³. Από την άλλη μεριά, υπάρχουν και ασθενείς που κατά την εισαγωγή έχουν φυσιολογικά ή ελαττωμένα επίπεδα καλίου. Οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν μεγάλο έλλειμμα καλίου και απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή κατά την έναρξη της θεραπείας με ινσουλίνη ώστε να αποφευχθεί περαιτέρω ελάττωση των επιπέδων του καλίου με αποτέλεσμα την πρόκληση σοβαρής καρδιακής αρρυθμίας. Από την εργασία του Atchley και των συνεργατών του διαπιστώθηκε ότι το συνολικό έλλειμμα καλίου σε ασθενείς με ΔΚΟ μπορεί να φτάσει τα 500-700 mEq².

Τα επίπεδα του ασβεστίου, του φωσφόρου και του μαγνησίου του ορού είναι ελαττωμένα εξαιτίας της ωσμωτικής διούρησης.

Η ωσμωτική πίεση του πλάσματος είναι αυξημένη στη ΔΚΟ. Έχει διαπιστωθεί θετική γραμμική συσχέτιση μεταξύ της ωσμωτικότητας του πλάσματος και του επιπέδου συνείδησης². Η παρουσία κώματος ή stupor σε ασθενή με ΔΚΟ που δεν συνοδεύεται από αυξημένη ωσμωτικότητα πλάσματος υπαγορεύει την αναζήτηση άλλης αιτίας που προκάλεσε το κώμα.

Τα επίπεδα της αμυλάσης του ορού είναι συνήθως αυξημένα στους ασθενείς με ΔΚΟ. Πρόκειται για αμυλάση μη παγκρεατικής προέλευσης η οποία συνήθως προέρχεται από την παρωτίδα⁵⁴. Αντίθετα, τα επίπεδα της λιπάσης είναι φυσιολογικά, γεγονός που βοηθά στη διαφορική διάγνωση της από την παγκρεατίτιδα.

Τα επίπεδα της κρεατινίνης του ορού μπορεί να είναι αυξημένα εξαιτίας της αφυδάτωσης και της προνεφρικής αζωθαιμίας. Πρέπει όμως να σημειωθεί ότι ορισμένες μέθοδοι προσδιορισμού της κρεατινίνης επηρεάζονται από την κετοναιμία με αποτέλεσμα να ανευρίσκονται ψευδώς αυξημένες τιμές κρεατινίνης⁵⁵.

Τέλος, ο υπολογισμός της HbA1c μπορεί να βοηθήσει να κατανοήσουμε αν το επεισόδιο της

ΔΚΟ είναι ένα οξύ επεισόδιο σε έναν ασθενή με καλό έλεγχο του ΣΔ ή αν αποτελεί την τελική εκδήλωση ενός αδιάγνωστου ή ανεπαρκώς ρυθμισμένου ΣΔ².

Διαφορική διάγνωση

Η διαφορική διάγνωση της ΔΚΟ θα γίνει κατ' αρχήν από το υπεργλυκαιμικό μη κετονικό υπερωσμωτικό κώμα (ΥΜΚΥΚ) ή βαριά υπερωσμωτική κατάσταση. Οι ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες να αναπτύξουν ΔΚΟ, ενώ οι ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 εμφανίζουν συνήθως ΥΜΚΥΚ. Στη ΔΚΟ τα επίπεδα της γλυκόζης είναι συνήθως >250 mg/dl, σπάνια όμως ξεπερνούν τα 600 mg/dl, το pH του αρτηριακού αίματος είναι μικρότερο από 7,3, η συγκέντρωση των διτανθρακικών είναι μικρότερη από 18 mmol/L και συνυπάρχει κετοναιμία και κετονουρία. Στο ΥΜΚΥΚ τα επίπεδα της γλυκόζης είναι πολύ υψηλά και συχνά ξεπερνούν τα 1,000 mg/dl. Όμως, σε αντίθεση με τη ΔΚΟ υπάρχει μικρή αύξηση των κετονικών σωμάτων και ελάχιστη πτώση του pH.

Άλλες καταστάσεις οι οποίες περιλαμβάνονται στη διαφορική διάγνωση της ΔΚΟ είναι η αστία και η αλκοολική κετοξέωση. Η διαφορική διάγνωση θα γίνει από το ιστορικό και τα επίπεδα της γλυκόζης που στις δύο παραπάνω καταστάσεις κυμαίνονται από επίπεδα υπογλυκαιμίας μέχρι το πολύ 200 mg/dl. Επιπλέον, η αστία δεν συνοδεύεται από οξέωση εκτός αν δεν προσλαμβάνεται καθόλου νερό.

Η ΔΚΟ πρέπει να διακριθεί ακόμη και από τις καταστάσεις εκείνες οι οποίες προκαλούν μεταβολική οξέωση με αυξημένο χάσμα ανιόντων, όπως η γαλακτική οξέωση, η δηλητηρίαση με σαλικυλικά, η δηλητηρίαση από μεθανόλη, αιθυλική γλυκόλη και παραλδεύδη και η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. Η διάκριση από τις παραπάνω καταστάσεις θα γίνει με τη βοήθεια του ιστορικού, τη μέτρηση του γαλακτικού οξέως στον ορό, τον υπολογισμό του ωσμωτικού χάσματος του πλάσματος καθώς και με τον προσδιορισμό των επιπέδων των σαλικυλικών και της μεθανόλης στο αίμα του πάσχοντος. Επιπρόσθετα, στη δηλητηρίαση από αιθυλική γλυκόλη ανευρίσκονται κρύσταλλοι οξαλικού ασβεστίου στα ούρα, ενώ η δηλητηρίαση με παραλδεύδη αναγνωρίζεται από τη χαρακτηριστική απόπνοια της ουσίας αυτής. Σχετικά πρόσφατη μελέτη⁵⁶ υποστηρίζει ότι υπάρχει σχέση μεταξύ της δίαιτας χαμηλής περιεκτικότητας σε υδατάνθρακες και της μεταβολικής οξέωσης. Τέ-

λος, στη βιβλιογραφία έχουν αναφερθεί περιπτώσεις αδιάγνωστης μεγαλακρίας οι οποίες πρωτοεμφανίστηκαν με τη μορφή ΔΚΟ⁵⁷⁻⁵⁹.

Θεραπεία

Η ΔΚΟ αποτελεί μια σοβαρή οξεία επιπλοκή του ΣΔ, η οποία συνοδεύεται από σημαντική θνητότητα. Είναι απαραίτητο όλοι οι ασθενείς με ΣΔ να λάβουν την απαραίτητη εκπαίδευση ώστε να είναι σε θέση να αναγνωρίζουν έγκαιρα τα συμπτώματα της ΔΚΟ και να αναζητούν ιατρική βοήθεια πριν την εγκατάσταση σοβαρής ΔΚΟ. Οι ασθενείς πρέπει να διαθέτουν stick ανίχνευσης κετόνης στα ούρα και να τα χρησιμοποιούν όταν οι τιμές της γλυκόζης του αυτοελέγχου είναι ασυνήθιστα υψηλές. Σε περίπτωση κετονουρίας ο ασθενής πρέπει να συμβουλευτεί τον θεράποντα ιατρό του. Επαναλαμβανόμενα επεισόδια ΔΚΟ ιδίως σε νεαρά άτομα υποδεικνύουν ασυνέπεια στην τήρηση των ιατρικών οδηγιών και στις περιπτώσεις αυτές είναι απαραίτητη η εκπαίδευση τόσο του ασθενούς, όσο και του περιβάλλοντός του.

Όταν εγκατασταθεί η ΔΚΟ, τότε πρόκειται για επείγουσα κατάσταση η οποία χρήζει έγκαιρης διάγνωσης, άμεσης και εξατομικευμένης θεραπείας και εντατικής παρακολούθησης. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων η θεραπεία γίνεται στο νοσοκομείο και περιλαμβάνει την ενυδάτωση του ασθενούς, τη χορήγηση ινσουλίνης, την αποκατάσταση των ηλεκτρολυτικών διαταραχών και προσπάθεια για την ανεύρεση και θεραπεία του παράγοντα που οδήγησε στη ΔΚΟ.

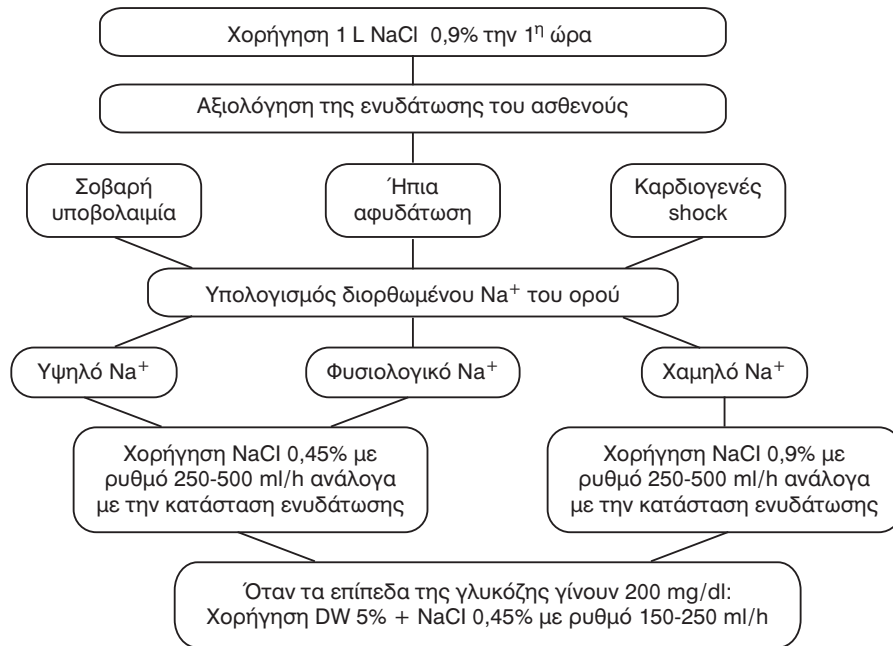
1. Ενυδάτωση

Οι ασθενείς με ΔΚΟ παρουσιάζουν σοβαρό έλλειμμα ύδατος που κυμαίνεται από 5-8 L. Η επαρκής ενυδάτωση του ασθενούς αναπληρώνει το έλλειμμα του ύδατος, ελαττώνει τα επίπεδα γλυκόζης μέχρι και 23%²⁰ και βελτιώνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη και τη νεφρική λειτουργία. Η χορήγηση υγρών πρέπει να ξεκινά άμεσα με τη διάγνωση της ΔΚΟ. Η ενυδάτωση είναι απαραίτητη για την έκπτυξη του εξωκυττάρου χώρου και τη διαφύλαξη της νεφρικής λειτουργίας. Αρχικά, συνιστάται η χορήγηση ισότονου διαλύματος NaCl 0,9% με ρυθμό 15-20 ml/kg/h ή 1-1,5 L/h την 1^η ώρα με εξαίρεση τους ασθενείς με καρδιαγγειακά προβλήματα². Στη συνέχεια ο ρυθμός χορήγησης των υγρών θα εξαρτηθεί από την κατάσταση της ενυδάτωσης του ασθενούς, τα επίπεδα των ηλεκτρο-

λυτών στον ορό, τη διούρηση και την Κεντρική Φλεβική Πίεση (ΚΦΠ) του ασθενούς. Σε γενικές γραμμές χορηγείται NaCl 0,45% με ρυθμό 4-14 ml/kg/h εάν το διορθωμένο Na⁺ του ορού είναι φυσιολογικό ή αυξημένο. (Όπου διορθωμένο Na⁺ = Na⁺ του ορού + 1,6 mEq για κάθε 100 mg/dl αύξηση της γλυκόζης πάνω από το επίπεδο των 100 mg/dl). Αντίθετα, εάν το διορθωμένο Na⁺ του ορού είναι ελαττωμένο τότε χορηγείται NaCl 0,9% με τον ίδιο ρυθμό. Κατά τη διάρκεια χορήγησης των υγρών είναι απαραίτητο να παρακολουθείται στενά η αιμοδυναμική κατάσταση του ασθενούς (μέτρηση αρτηριακής πίεσης, υπολογισμός ισοζυγίου ύδατος, παρακολούθηση της διούρησης και της ΚΦΠ). Το υπολογιζόμενο έλλειμμα των υγρών θα πρέπει να διορθώνεται κατά τη διάρκεια του 1^{ου} 24ώρου. Η επαρκής ενυδάτωση είναι απαραίτητη για την ανάκαμψη του ασθενούς και η αδυναμία να επιτευχθεί αποτελεί ιατρικό σφάλμα. Από την άλλη μεριά, ο θεράπων ιατρός πρέπει να είναι ιδιαίτερα προσεκτικός με τους ηλικιωμένους ασθενείς καθώς και με τους ασθενείς με συνυπάρχοντα νοσήματα από την καρδιά και τους νεφρούς, έτσι ώστε να αποφευχθεί η υπερφόρτωση με υγρά^{4,25,27,60}. Ιδιαίτερη προσοχή επίσης απαιτείται κατά την αναπλήρωση του ελλείμματος του ύδατος σε παιδιά με ΔΚΟ, στα οποία εμφανίζεται συχνότερα η επιπλοκή του εγκεφαλικού οιδήματος. Προκειμένου να αποφευχθούν οι επιπλοκές κατά την αναπλήρωση των υγρών είναι απαραίτητο οι μεταβολές της ωσμωτικότητας να μην είναι μεγαλύτερες από 3 mOsm/L/h και οι μεταβολές του Na⁺ του ορού να μην ξεπερνούν το 1 mmol/L/h. Στο σχήμα 1 φαίνεται η αναπλήρωση υγρών με βάση το πρωτόκολλο της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρείας.

2. Χορήγηση ινσουλίνης

Η χορήγηση ινσουλίνης στη ΔΚΟ γίνεται παράλληλα με την ενυδάτωση του ασθενούς. Η ινσουλίνη που χορηγείται στη ΔΚΟ είναι ινσουλίνη ταχείας δράσης και έχει δείχθει από τυχαιοποιημένες μελέτες ότι είναι αποτελεσματική ανεξάρτητα από την οδό χορήγησης⁶¹. Παρόλα αυτά, η συνεχής ενδοφλέβια έγχυση φαίνεται να είναι ο περισσότερο αποδεκτός τρόπος χορήγησης εξαιτίας του μικρού χρόνου ημιζωής και της εύκολης τιτλοποίησης, σε αντίθεση με την καθυστερημένη έναρξη και τον παρατεταμένο χρόνο ημιζωής που έχει η υποδόρια έγχυση ινσουλίνης^{24,61}. Ένας μεγάλος αριθμός τυχαιοποιημένων μελετών έχει δείξει ότι η χορήγηση χαμηλών δόσεων κρυσταλλικής ινσου-



ADA. Diabetes care. 2009;32:1335-43

Σχ. 1. Αναπλήρωση υγρών με βάση το πρωτόκολλο της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρείας για τη θεραπεία της ΔΚΟ. ADA. Diabetes care. 2009; 32: 1335-43.

λίνης με ενδοφλέβια έγχυση είναι επαρκής για την αποτελεσματική ανάνηψη των ασθενών με ΔΚΟ. Μέχρι πρόσφατα οι θεραπευτικοί αλγόριθμοι συνιστούσαν την αρχική εφάπαξ ενδοφλέβια χορήγηση κρυσταλλικής ινσουλίνης σε δόση 0,1 IU/kg, την οποία ακολουθούσε ενδοφλέβια έγχυση με ρυθμό 0,1 IU/kg/h. Πρόσφατη τυχαίοποιημένη μελέτη⁶² αναφέρει ότι η αρχική εφάπαξ δόση δεν είναι απαραίτητη όταν οι ασθενείς με ΔΚΟ λαμβάνουν ενδοφλέβια έγχυση ινσουλίνης με ρυθμό 0,14 IU/kg/h. Όταν η ινσουλίνη χορηγείται με αυτό τον τρόπο επιτυγχάνεται πτώση της συγκέντρωσης της γλυκόζης με ρυθμό περίπου 50-75 mg/dl/h. Εάν η συγκέντρωση της γλυκόζης του πλάσματος δεν ελαττωθεί κατά 50-75 mg/dl την 1^η ώρα, τότε ο ρυθμός έγχυσης της ινσουλίνης πρέπει να αυξηθεί έτσι ώστε να επιτευχθεί σταθερός ρυθμός ελάττωσης της γλυκόζης. Όταν τα επίπεδα της γλυκόζης φτάσουν στα 200 mg/dl συνιστάται ελάττωση του ρυθμού έγχυσης σε 0,02-0,05 IU/kg/h και παράλληλα προστίθεται και διάλυμα γλυκόζης. Στη συνέχεια ο ρυθμός έγχυσης ρυθμίζεται με τέτοιο τρόπο ώστε να επιτυγχάνονται τιμές γλυκόζης από 150-200 mg/dl μέχρι να αποκατασταθεί η κετοξέωση. Στο σχήμα 2 φαίνεται η χορήγηση ινσουλίνης με βάση το πρωτόκολλο της Αμερικανικής Διαβητο-

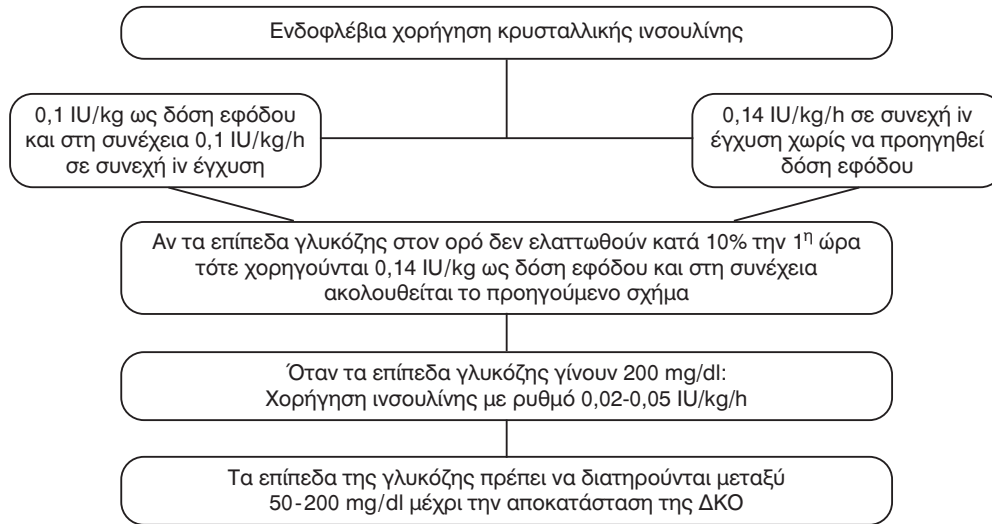
λογικής Εταιρείας για τη θεραπεία της ΔΚΟ.

Στη ΔΚΟ η υπεργλυκαιμία διορθώνεται ταχύτερα συγκριτικά με την κέτωση. Για τον λόγο αυτό συνιστάται η ενδοφλέβια χορήγηση ινσουλίνης με ταυτόχρονη χορήγηση γλυκοζούχων ορών μέχρι να αποκατασταθεί η κετοξέωση. Τα κριτήρια της διόρθωσης της ΔΚΟ είναι: Glu ορού <200 mg/dl, HCO₃ >15 mEq/L, pH >7,3, υπολογιζόμενο χάσμα ανιόντων <12 mEq/L. Με την αποκατάσταση της οξέωσης ξεκινά η σίτιση του ασθενούς και η χορήγηση της κρυσταλλικής ινσουλίνης γίνεται υποδορίως. Τις πρώτες 24 ώρες η ινσουλίνη χορηγείται ανά 4 ώρες σε εξατομικευμένες δόσεις και για τα δύο επόμενα εικοσιτετράωρα ανά 6 ώρες. Στη συνέχεια θα επιλεγεί το καταλληλότερο σχήμα για τον ασθενή.

3. Χορήγηση ηλεκτρολυτών

3.1. Κάλιο

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας της ΔΚΟ είναι απαραίτητος ο έλεγχος των επιπέδων του καλίου στον ορό του ασθενούς. Ο προσδιορισμός του καλίου είναι σωστό να γίνεται με την εισαγωγή του ασθενούς, την 1^η ώρα και στη συνέχεια κάθε 2 ώρες. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων τα επί-



ADA. Diabetes care. 2009;32:1335-43

Σχ. 2. Χορήγηση ινσουλίνης με βάση το πρωτόκολλο της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρείας για τη θεραπεία της ΔΚΟ. DA. Diabetes care. 2009; 32: 1335-43.

πεδα του καλίου στον ορό είναι αρχικά αυξημένα, παρά το συνολικό έλλειμμα του καλίου στον οργανισμό. Στο γεγονός αυτό συντελούν η αφυδάτωση, η έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, η έλλειψη ινσουλίνης και η οξέωση. Η βελτίωση των παραπάνω παραμέτρων με την έναρξη της θεραπείας στη ΔΚΟ προκαλεί πτώση και των επιπέδων του καλίου. Προκειμένου να προληφθεί η υποκαλιαιμία, ξεκινά η αναπλήρωση του καλίου όταν τα επίπεδά του στον ορό ελαττωθούν κάτω από τα φυσιολογικά όρια. Στόχος της θεραπείας είναι η διατήρηση των επιπέδων του καλίου του ορού στα επίπεδα 4-5 mEq/L, που συνήθως επιτυγχάνεται με τη χορήγηση 20-30 mEq καλίου σε κάθε λίτρο ορού. Αρκετά σπάνια κατά την εισαγωγή του ασθενούς το κάλιο του ορού είναι <3,3 mEq/L. Στην περίπτωση αυτή η έναρξη της ινσουλινοθεραπείας πρέπει να καθυστερήσει, προκειμένου να αποφευχθούν οι απειλητικές για τη ζωή του ασθενούς αρρυθμίες και η αδυναμία των αναπνευστικών μυών^{2, 25}. Στον

πίνακα 1 φαίνεται η αναπλήρωση του καλίου με βάση το πρωτόκολλο της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρείας για τη θεραπεία της ΔΚΟ.

3.2. Φώσφορος

Στη ΔΚΟ υπάρχει συνήθως έλλειμμα φωσφόρου παρά τα φυσιολογικά ή και αυξημένα επίπεδά του στον ορό του ασθενούς κατά την εισαγωγή. Επίσης, τα επίπεδα του φωσφόρου ελαττώνονται με την έναρξη της ινσουλινοθεραπείας. Παρόλα αυτά, προοπτικές και τυχαίοποιημένες μελέτες^{63, 64} απέτυχαν να δείξουν ότι υπάρχει όφελος με την αναπλήρωση του φωσφόρου στη ΔΚΟ και ότι η επιθετική αναπλήρωση μπορεί να προκαλέσει σοβαρή υπασβεστιαϊμία^{63, 65}. Προσεκτική αναπλήρωση του φωσφόρου συνιστάται μόνο σε ασθενείς με καρδιακή δυσλειτουργία, αναιμία ή αναπνευστική δυσχέρεια καθώς και σε ασθενείς με πολύ χαμηλά επίπεδα φωσφόρου του ορού <1 mg/dl²⁵. Η αναπλήρωση γίνεται με χορήγηση φωσφορικού καλίου

Πίνακας 1. Αναπλήρωση του καλίου με βάση το πρωτόκολλο της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρείας για τη θεραπεία της ΔΚΟ

Κάλιο ορού	Συστάσεις
<3,3 mEq/L	Αναστέλλεται η χορήγηση ινσουλίνης. Χορηγείται K ⁺ με ρυθμό 20-30 mEq/h
>3,3- <5,2 mEq/L	Χορηγείται K ⁺ με ρυθμό 20-30 mEq/h, ώστε το K ⁺ του ορού να διατηρείται μεταξύ 4-5 mEq/L
>5,2 mEq/L	Δεν χρειάζεται αναπλήρωση K ⁺ . Έλεγχος K ⁺ του ορού κάθε 2 ώρες

ADA. Diabetes care. 2009; 32: 1335-43

Πίνακας 2. Αναπλήρωση των διττανθρακικών με βάση το πρωτόκολλο της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρείας για τη θεραπεία της ΔΚΟ

pH αρτηριακού αίματος	Συστάσεις
> 6,9	Δεν χορηγούνται διττανθρακικά
< 6,9	Χορηγείται water for injection με 100 mmol HCO ₃ + 20 mEq KCl σε χρονικό διάστημα 2 ωρών. Επαναλαμβάνεται η παραπάνω διαδικασία μέχρι pH>7. Έλεγχος K ⁺ κάθε 2 ώρες.

ADA. Diabetes care. 2009; 32: 1335-43

στους χορηγούμενους ορούς με μέγιστο επιτρεπτό ρυθμό χορήγησης τα 4,5 mmol/h και με παρακολούθηση των επιπέδων του ασβεστίου του ορού προς αποφυγή της υπασβεστιαιμίας.

4. Χορήγηση διττανθρακικών

Η χορήγηση διττανθρακικών στη ΔΚΟ αποτελεί σημείο αντιπαράθεσης. Η σοβαρή μεταβολική οξέωση μπορεί να προκαλέσει δυσλειτουργία του καρδιακού μυός (αρνητική ινóτροπη δράση), αγγειοδιαστολή των αγγείων του εγκεφάλου και κώμα καθώς και γαστρεντερικές διαταραχές. Από την άλλη μεριά, η χορήγηση διττανθρακικών συνοδεύεται από πολλές ανεπιθύμητες ενέργειες και συγκεκριμένα μπορεί να προκαλέσει υποκαλιαιμία⁶⁶⁻⁶⁸, ελαττωμένη πρόσληψη οξυγόνου από τους ιστούς, εγκεφαλικό οίδημα⁶⁹, παράδοξη οξέωση στο ΚΝΣ, υπερνατριαιμία και αύξηση του κυκλοφορούμενου όγκου πλάσματος και επιβράδυνση του καταβολισμού των κετονικών σωμάτων. Ελεγχόμενες μελέτες⁷⁰⁻⁷³ απέτυχαν να δείξουν κλινικό όφελος από τη χορήγηση διττανθρακικών στη ΔΚΟ. Σήμερα είναι αποδεκτή η χορήγηση διττανθρακικών στη ΔΚΟ σε ασθενείς με pH αρτηριακού αίματος <6,9. Σύμφωνα με το πρωτόκολλο της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρείας για τη θεραπεία της ΔΚΟ σε ασθενείς με pH αρτηριακού αίματος <6,9 συνιστάται η χορήγηση 100 mmol HCO₃ σε 400 ml water for injection μαζί με 20 mEq KCl με ρυθμό έγχυσης 200ml/h μέχρι το pH του αρτηριακού αίματος να ξεπεράσει το 7. Αν με την έγχυση του παραπάνω διαλύματος το pH του αρτηριακού αίματος εξακολουθεί να είναι χαμηλό, η ίδια διαδικασία επαναλαμβάνεται μέχρι το pH να γίνει πάνω από 7.

Στον πίνακα 2 φαίνεται η αναπλήρωση των διττανθρακικών με βάση το πρωτόκολλο της Αμε-

ρικανικής Διαβητολογικής Εταιρείας για τη θεραπεία της ΔΚΟ.

Κλινική παρακολούθηση

Ακρογωνιαίο λίθο στη θεραπεία της ΔΚΟ αποτελεί η κλινική παρακολούθηση του ασθενούς. Τα ζωτικά σημεία πρέπει να ελέγχονται κάθε μισή ώρα την 1^η ώρα, κάθε ώρα τις επόμενες 4 ώρες και στη συνέχεια κάθε 2-4 ώρες μέχρι την αποκατάσταση της ΔΚΟ⁵². Επίσης, είναι απαραίτητο να παρακολουθείται η διούρηση του ασθενούς με ωριαία μέτρηση των ούρων. Σε ασθενείς με διαταραχές του επιπέδου συνείδησης κρίνεται απαραίτητη η τοποθέτηση ουροκαθετήρα και ρινογαστρικού σωλήνα. Με την εισαγωγή του ασθενούς είναι απαραίτητος ο προσδιορισμός των αερίων του αρτηριακού αίματος, της γλυκόζης, της ουρίας, της κρεατινίνης και των ηλεκτρολυτών στον ορό, καθώς και των κετονικών σωμάτων στα ούρα. Στη συνέχεια συνιστάται ωριαία μέτρηση της γλυκόζης, προσδιορισμός των ηλεκτρολυτών κάθε 1-2 ώρες αρχικά και στη συνέχεια κάθε 4 ώρες και έλεγχος των αερίων του αρτηριακού αίματος κάθε 4 ώρες. Επιπρόσθετα, είναι απαραίτητο να γίνεται έρευνα για ύπαρξη προδιαθεσικών παραγόντων και όταν πρόκειται για λοίμωξη να χορηγείται η κατάλληλη αντιβιοτική θεραπεία. Στους ηλικιωμένους ασθενείς ή σε ασθενείς με κώμα κρίνεται σκόπιμη η χορήγηση ηπαρίνης μικρού μοριακού βάρους προς αποφυγή θρομβοεμβολικών επεισοδίων²⁰.

Επιπλοκές της θεραπείας της ΔΚΟ

Υπογλυκαιμία και υποκαλιαιμία

Οι συχνότερες επιπλοκές της θεραπείας της ΔΚΟ είναι η υπογλυκαιμία και η υποκαλιαιμία. Η πρώτη οφείλεται στην επιθετική χορήγηση ινσουλίνης, ενώ στη δεύτερη συμμετέχει και η αλόγιστη χρήση των διττανθρακικών. Σε ό,τι αφορά την υπογλυκαιμία αυτή παρατηρείται λιγότερο συχνά όταν εφαρμόζεται ινσουλινοθεραπεία με χαμηλές δόσεις κρυσταλλικής ινσουλίνης^{25,74-76} και γίνεται συχνός προσδιορισμός (κάθε 1-2 ώρες) της γλυκόζης στο τριχοειδικό αίμα. Ο συχνός προσδιορισμός της γλυκόζης είναι απαραίτητος δεδομένου ότι ένας σημαντικός αριθμός ασθενών δεν αντιλαμβάνεται τα αδρενεργικά συμπτώματα της υπογλυκαιμίας που είναι η εφίδρωση, η νευρική κατάσταση, η καταβολή, το αίσθημα πείνας και η ταχυκαρδία. Εξίσου σημαντικός είναι και ο συχνός προσδιορισμός του

καλίου του ορού και έγκαιρη αποκατάσταση του ελλείμματός του.

Υπερχλωραμική μεταβολική οξέωση

Κατά τη θεραπεία της ΔΚΟ είναι δυνατό να παρατηρηθεί υπερχλωραμική μεταβολική οξέωση η οποία είναι αυτοπεριοριζόμενη και με μικρή κλινική σημασία. Ως αιτίες της κατάστασης αυτής θεωρούνται η απώλεια των κετονικών σωμάτων με τα ούρα κατά την αποκατάσταση της ΔΚΟ, τα οποία είναι απαραίτητα για την αναγέννηση των διττανθρακικών^{77,78}, καθώς και η χορήγηση σημαντικών ποσοτήτων υγρών που περιέχουν χλώριο Cl⁻.

Υπερφόρτωση με υγρά

Η αναπλήρωση του ελλείμματος των υγρών πρέπει να γίνεται με ιδιαίτερη προσοχή σε ηλικιωμένους ασθενείς και σε ασθενείς με νοσήματα της καρδιάς και των νεφρών. Η επιθετική χορήγηση υγρών είναι δυνατόν να οδηγήσει σε πνευμονικό οίδημα. Προκειμένου να προληφθεί αυτή η επιπλοκή συνιστάται σταδιακή αναπλήρωση των υγρών με παρακολούθηση της διούρησης και της κεντρικής φλεβικής πίεσης.

Εγκεφαλικό οίδημα

Το εγκεφαλικό οίδημα ως επιπλοκή της θεραπείας της ΔΚΟ παρατηρείται κυρίως στα παιδιά σε ποσοστό 0,3-1%, ενώ είναι εξαιρετικά σπάνιο στους ενήλικες ασθενείς με ΔΚΟ. Παρόλα αυτά, ευρήματα από εγκεφαλογραφήματα και αξονικές τομογραφίες υποδεικνύουν την ύπαρξη υποκλινικού εγκεφαλικού οιδήματος σε μεγάλο αριθμό ασθενών με ΔΚΟ τις 24 πρώτες ώρες της θεραπείας⁷⁹. Η θνητότητα του εγκεφαλικού οιδήματος είναι πολύ υψηλή⁷⁴, ενώ η πλειονότητα των ασθενών που επιβιώνουν παρουσιάζει μόνιμες νευρολογικές διαταραχές⁸⁰. Υπόνοια εγκεφαλικού οιδήματος τίθεται σε ασθενή ο οποίος παρουσιάζει αιφνίδια επιδείνωση της κλινικής του εικόνας, ενώ αρχικά ανταποκρινόταν στη θεραπευτική αγωγή σε ό,τι αφορά την υπεργλυκαιμία και την οξέωση. Τα συμπτώματα και σημεία του εγκεφαλικού οιδήματος είναι ποικίλα και περιλαμβάνουν κεφαλαλγία, διαταραχές του επιπέδου συνείδησης, επιληπτικούς σπασμούς, κινητικά ελλείμματα, ακράτεια ούρων και κοπράνων, μυδρίαση, οίδημα οπτικής θηλής, εμέτους, βραδυκαρδία, αύξηση της αρτηριακής πίεσης, αναπνευστική ανεπάρκεια και κόμα⁸¹. Σε ορισμένες περιπτώσεις η εγκατάσταση

του εγκεφαλικού οιδήματος είναι ταχύτατη με αποτέλεσμα να μην παρατηρείται οίδημα οπτικής θηλής. Για την ερμηνεία του εγκεφαλικού οιδήματος έχουν διατυπωθεί διάφορες θεωρίες. Επικρατούσα θεωρία είναι αυτή που ενοχοποιεί τα ιδιογενή ωσμόλια. Τα ιδιογενή ωσμόλια αναπτύσσονται κατά τη ΔΚΟ στα νευρικά κύτταρα με σκοπό να διατηρήσουν τον ενδοκυττάριο όγκο των εγκεφαλικών κυττάρων. Όταν η διόρθωση της υπεργλυκαιμίας γίνει με ταχύ ρυθμό, τα ιδιογενή ωσμόλια δεν αποδομούνται με αποτέλεσμα η ωσμωτική πίεση στον εξωκυττάριο χώρο να είναι χαμηλότερη συγκριτικά με την ωσμωτική πίεση στον ενδοκυττάριο χώρο, γεγονός που οδηγεί σε μετακίνηση ύδατος εντός των εγκεφαλικών κυττάρων. Μια άλλη θεωρία υποστηρίζει ότι για τη δημιουργία του εγκεφαλικού οιδήματος παίζει ρόλο η διάσπαση του ενδοθηλιακού αιματοεγκεφαλικού φραγμού που οδηγεί σε οίδημα του διάμεσου χώρου (αγγειογενές οίδημα)⁸². Άλλοι μηχανισμοί που έχουν διατυπωθεί για την παθογένεια του εγκεφαλικού οιδήματος περιλαμβάνουν την εγκεφαλική υποξία-ισχαιμία, τη δημιουργία μεσολαβητών της φλεγμονής⁸³, την αυξημένη ροή αίματος στα αγγεία του εγκεφάλου και τη διαταραχή της λειτουργίας του διαμεμβρανικού συστήματος μεταφοράς Na⁺/H⁺, το οποίο ρυθμίζει το ενδοκυττάριο pH. Η θεραπεία του εγκεφαλικού οιδήματος περιλαμβάνει τη μεταφορά του ασθενούς σε μονάδα εντατικής θεραπείας, την εφαρμογή μηχανικού αερισμού και τη χορήγηση μαννιτόλης ή υπέρτονου ορού⁸⁴. Προκειμένου να προληφθεί αυτή η επιπλοκή συνιστάται σταδιακή διόρθωση της ωσμωτικότητας του ορού με βαθμιαία αναπλήρωση του ελλείμματος των υγρών.

Σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας των ενηλίκων

Το σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας των ενηλίκων ή μη καρδιογενές πνευμονικό οίδημα αποτελεί μια σπάνια, αλλά σοβαρότατη επιπλοκή της θεραπείας της ΔΚΟ, η οποία συμβαίνει με παρόμοιο παθοφυσιολογικό μηχανισμό με αυτόν του εγκεφαλικού οιδήματος. Επίσης, η οξέωση και η υπέρπνοια θεωρείται ότι προκαλούν βλάβη στον τριχοκυψελιδικό φραγμό με αποτέλεσμα να αυξάνεται η διαπερατότητά του²⁰. Κατά την εγκατάσταση του συνδρόμου παρατηρείται προοδευτική ελάττωση της μερικής πίεσης του οξυγόνου και ο ασθενής εμφανίζει δύσπνοια, υποξυγοναιμία, ελαττωμένη ευενδοτότητα των πνευμόνων, ενώ στην ακτινογραφία θώρακος απεικονίζονται διάχυτες πνευμονικές διηθήσεις.

Θρομβοεμβολικά επεισόδια

Οι ασθενείς με ΔΚΟ εμφανίζουν προδιάθεση για θρομβοεμβολικά επεισόδια, εξαιτίας της αφυδάτωσης, της ελαττωμένης έκπτυξης του ενδαγγειακού όγκου, της χαμηλής καρδιακής παροχής, της αυξημένης γλοιότητας του αίματος και της υποκείμενης αθηροσκλήρωσης, η οποία συνυπάρχει συχνά^{85,86}. Η επιπλοκή αυτή είναι πιθανότερο να συμβεί όταν η ωσμωτικότητα είναι υψηλή και μπορεί να αποφευχθεί με χορήγηση ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους.

Πρόληψη

Η ΔΚΟ έχει καλή πρόγνωση, εφόσον ο ασθενής δεχθεί εγκαίρως ιατρική βοήθεια και λάβει την κατάλληλη θεραπεία. Η ΔΚΟ είναι δυνατό να προληφθεί όταν πληρούνται κάποιες προϋποθέσεις. Είναι σημαντικό να υπάρχει ικανοποιητική εκπαίδευση του ασθενούς με ΣΔ ώστε να αντιλαμβάνεται εγκαίρως και να αντιμετωπίζει τα πρώτα συμπτώματα της ΔΚΟ, δυνατότητα επικοινωνίας και καλή συνεργασία με τον θεράποντα ιατρό και δυνατότητα άμεσης πρόσβασης του ασθενούς σε μονάδες υγείας. Επίσης, είναι σημαντικό να μπορεί ο ασθενής να διαχειριστεί καταστάσεις που προαναγγέλλουν την εμφάνιση της ΔΚΟ. Συγκεκριμένα, έχει ιδιαίτερη σημασία τις ημέρες που ο ασθενής με ΣΔ αισθάνεται αδιαθεσία να ελέγχει τακτικά τη γλυκόζη του αίματός του και την ύπαρξη κετόνης στα ούρα⁸⁷, να καταναλώνει ελαφριά και εύπεπτη τροφή και να μην διακόπτει την ινσουλινοθεραπεία αλλά να τροποποιεί κατάλληλα τις δόσεις της ινσουλίνης. Η εκπαίδευση τόσο των διαβητικών ασθενών, όσο και του περιβάλλοντός τους έχει καθοριστική σημασία στην πρόληψη της ΔΚΟ⁸⁸ και πρέπει να επιδιώκεται.

Abstract

Nikopoulou A. Diabetic ketoacidosis. Hellen Diabetol Chron 2011; 4: 220-234.

Diabetic ketoacidosis (DKO) is an acute metabolic disorder that is created under conditions of severe lack of insulin and hyper secretion of counter-regulatory hormones. This type of hormonal imbalance enhances hepatic gluconeogenesis, glucogenolysis and lipolysis. The DKO is characterized by hyperglycemia, ketosis and metabolic acidosis. The incidence and mortality of the DKO are significant. The main predisposing factors are infections and errors or omissions in insulin therapy. The clinical picture of DKO varies.

At one extreme are patients with mild hemodynamic and biochemical disturbances and at the other patients with diabetic coma. The laboratory findings confirm the diagnosis. The triad of laboratory findings is elevated values of plasma glucose, the presence of ketones in blood and urine and metabolic acidosis observed in arterial blood gases. Treatment of patients with DKO should be individualized. The main components of treatment are hydration with administration of fluids and electrolytes, insulin therapy and intensive monitoring.

Βιβλιογραφία

1. Wilson JF. In clinic. Diabetic ketoacidosis. *Ann Intern Med* 5; 152: ITC1-16.
2. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, Kreisberg RA. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes: a consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2006; 29: 2739-48.
3. 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: 51-6.
4. Delaney MF, Zisman A, Ketytle WM. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar nonketotic syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000; 29: 683-705.
5. Levy-Marchal C, Papoz L, de Beaufort C, et al. Clinical and laboratory features of type 1 diabetic children at the time of diagnosis. *Diabet Med* 1992; 9: 279-84.
6. Komulainen J, Lounamaa R, Knip M, Kaprio EA, Akerman HK. Ketoacidosis at the diagnosis of type 1 (insulin dependent) diabetes mellitus is related to poor residual beta cell function. Childhood Diabetes in Finland Study Group. *Arch Dis Child* 1996; 75: 410-5.
7. Hanas R, Lindgren F, Lindblad B. Diabetic ketoacidosis and cerebral oedema in Sweden—a 2-year paediatric population study. *Diabet Med* 2007; 24: 1080-5.
8. Rodacki M, Pereira JR, Nabuco de Oliveira AM, et al. Ethnicity and young age influence the frequency of diabetic ketoacidosis at the onset of type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 78: 259-62.
9. Neu A, Hofer SE, Karges B, Oeverink R, Rosenbauer J, Holl RW. Ketoacidosis at diabetes onset is still frequent in children and adolescents: a multicenter analysis of 14,664 patients from 106 institutions. *Diabetes Care* 2009; 32: 1647-8.
10. Komulainen J, Kulmala P, Savola K, et al. Clinical, autoimmune, and genetic characteristics of very young children with type 1 diabetes. Childhood Diabetes in Finland (DiMe) Study Group. *Diabetes Care* 1999; 22: 1950-5.
11. Quinn M, Fleischman A, Rosner B, Nigrin DJ, Wolfsdorf JJ. Characteristics at diagnosis of type 1 diabetes in children younger than 6 years. *J Pediatr* 2006; 148: 366-71.
12. Rewers A, Klingensmith G, Davis C, et al. Presence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of diabetes mellitus in youth: the Search for Diabetes in Youth Study. *Pediatrics* 2008; 121: e1258-66.

13. Freire AX, Umpierrez GE, Afessa B, Latif KA, Bridges L, Kitabchi AE. Predictors of intensive care unit and hospital length of stay in diabetic ketoacidosis. *J Crit Care* 2002; 17: 207-11.
14. Lin SF, Lin JD, Huang YY. Diabetic ketoacidosis: comparisons of patient characteristics, clinical presentations and outcomes today and 20 years ago. *Chang Gung Med J* 2005; 28: 24-30.
15. Kreisberg RA. Diabetic ketoacidosis: an update. *Crit Care Clin* 1987; 3: 817-34.
16. Malone ML, Gennis V, Goodwin JS. Characteristics of diabetic ketoacidosis in older versus younger adults. *J Am Geriatr Soc* 1992; 40: 1100-4.
17. Luzzi L, Barrett EJ, Groop LC, Ferrannini E, DeFronzo RA. Metabolic effects of low-dose insulin therapy on glucose metabolism in diabetic ketoacidosis. *Diabetes* 1988; 37: 1470-7.
18. van de Werve G, Jeanrenaud B. Liver glycogen metabolism: an overview. *Diabetes Metab Rev* 1987; 3: 47-78.
19. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 1335-43.
20. Καραμήτσος Δ. Υπεργλυκαιμικές καταστάσεις. Στο: Διαβητολογία. 2η έκδοση. Θεσσαλονίκη: Ιατρικές Εκδόσεις Σιώκης; 2009: 390-408.
21. Mrozik LT, Yung M. Hyperchloraemic metabolic acidosis slows recovery in children with diabetic ketoacidosis: a retrospective audit. *Aust Crit Care* 2009; 22: 172-7.
22. Umpierrez G, Freire AX. Abdominal pain in patients with hyperglycemic crises. *J Crit Care* 2002; 17: 63-7.
23. Stentz FB, Umpierrez GE, Cuervo R, Kitabchi AE. Proinflammatory cytokines, markers of cardiovascular risks, oxidative stress, and lipid peroxidation in patients with hyperglycemic crises. *Diabetes* 2004; 53: 2079-86.
24. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Fisher JN, Murphy MB, Stentz FB. Thirty years of personal experience in hyperglycemic crises: diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1541-52.
25. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, et al. Management of hyperglycemic crises in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 131-53.
26. Wachtel TJ, Tetu-Mouradjian LM, Goldman DL, Ellis SE, O'Sullivan PS. Hyperosmolarity and acidosis in diabetes mellitus: a three-year experience in Rhode Island. *J Gen Intern Med* 1991; 6: 495-502.
27. Wachtel TJ. The diabetic hyperosmolar state. *Clin Geriatr Med* 1990; 6: 797-806.
28. Newcomer JW. Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects: a comprehensive literature review. *CNS Drugs*. 2005; 19 Suppl 1: 1-93.
29. Polonsky WH, Anderson BJ, Lohrer PA, Aponte JE, Jacobson AM, Cole CF. Insulin omission in women with IDDM. *Diabetes Care* 1994; 17: 1178-85.
30. Warner EA, Greene GS, Buchsbaum MS, Cooper DS, Robinson BE. Diabetic ketoacidosis associated with cocaine use. *Arch Intern Med* 14 1998; 158: 1799-802.
31. Umpierrez GE, Kelly JP, Navarrete JE, Casals MM, Kitabchi AE. Hyperglycemic crises in urban blacks. *Arch Intern Med* 24 1997; 157: 669-75.
32. Musey VC, Lee JK, Crawford R, Klaska MA, McAdams D, Phillips LS. Diabetes in urban African-Americans. I. Cessation of insulin therapy is the major precipitating cause of diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care* 1995; 18: 483-9.
33. Maldonado MR, Chong ER, Oehl MA, Balasubramanyam A. Economic impact of diabetic ketoacidosis in a multiethnic indigent population: analysis of costs based on the precipitating cause. *Diabetes Care* 2003; 26: 1265-9.
34. Καραμήτσος Δ. Σύγκριση αντλιών και πολλαπλών ενέσεων ινσουλίνης. Στο: Μυγδάλης Η (Συντ.) Στρατηγικές στον Σακχαρώδη Διαβήτη. Αθήνα: Ιατρικές Εκδόσεις Ζήτα 2002: 141-8.
35. Reichel A, Rietzsch H, Kohler HJ, Pftzner A, Gudat U, Schulze J. Cessation of insulin infusion at night-time during CSII-therapy: comparison of regular human insulin and insulin lispro. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1998; 106: 168-72.
36. Weissberg-Benchell J, Antisdel-Lomaglio J, Seshadri R. Insulin pump therapy: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2003; 26: 1079-87.
37. Umpierrez GE, Smiley D, Kitabchi AE. Narrative review: ketosis-prone type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2006; 144: 350-7.
38. Maldonado M, Hampe CS, Gaur LK, et al. Ketosis-prone diabetes: dissection of a heterogeneous syndrome using an immunogenetic and beta-cell functional classification, prospective analysis, and clinical outcomes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5090-8.
39. Mauvais-Jarvis F, Sobngwi E, Porcher R, et al. Ketosis-prone type 2 diabetes in patients of sub-Saharan African origin: clinical pathophysiology and natural history of beta-cell dysfunction and insulin resistance. *Diabetes* 2004; 53: 645-53.
40. Umpierrez GE, Casals MM, Gebhart SP, Mixon PS, Clark WS, Phillips LS. Diabetic ketoacidosis in obese African-Americans. *Diabetes* 1995; 44: 790-5.
41. Umpierrez GE, Woo W, Hagopian WA, et al. Immunogenetic analysis suggests different pathogenesis for obese and lean African-Americans with diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care* 1999; 22: 1517-23.
42. Kitabchi AE. Ketosis-prone diabetes—a new subgroup of patients with atypical type 1 and type 2 diabetes? *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5087-9.
43. Sobngwi E, Gautier JF, Kevorkian JP, et al. High prevalence of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency without gene mutation suggests a novel genetic mechanism predisposing to ketosis-prone diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4446-51.
44. Alberti KG, Hockaday TD. Diabetic coma: a reappraisal after five years. *Clin Endocrinol Metab* 1977; 6: 421-55.
45. Matz R. Hypothermia in diabetic acidosis. *Hormones*. 1972; 3: 36-41.
46. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, et al. Hyperglycemic crises in diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27 Suppl 1: S94-102.
47. Kitabchi AE, Wall BM. Management of diabetic keto-

- cidosis. *Am Fam Physician* 1999; 60: 455-64.
48. *Koul PB*. Diabetic ketoacidosis: a current appraisal of pathophysiology and management. *Clin Pediatr (Phila)* 2009; 48: 135-44.
 49. *Bektas F, Eray O, Sari R, Akbas H*. Point of care blood ketone testing of diabetic patients in the emergency department. *Endocr Res* 2004; 30: 395-402.
 50. *Paulson WD, Gadallah MF*. Diagnosis of mixed acid-base disorders in diabetic ketoacidosis. *Am J Med Sci* 1993; 306: 295-300.
 51. *Slovic CM, Mork VG, Slovic RJ, Bain RP*. Diabetic ketoacidosis and infection: leukocyte count and differential as early predictors of serious infection. *Am J Emerg Med* 1987; 5: 1-5.
 52. *Chiasson JL, Aris-Jilwan N, Belanger R, et al*. Diagnosis and treatment of diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *CMAJ* 2003; 168: 859-66.
 53. *Adrogue HJ, Lederer ED, Suki WN, Eknoyan G*. Determinants of plasma potassium levels in diabetic ketoacidosis. *Medicine (Baltimore)* 1986; 65: 163-72.
 54. *Vinacor F, Lehrner LM, Karn RC, Merritt AD*. Hyperamylasemia in diabetic ketoacidosis: sources and significance. *Ann Intern Med* 1979; 91: 200-4.
 55. *Gerard SK, Khayam-Bashi H*. Characterization of creatinine error in ketotic patients. A prospective comparison of alkaline picrate methods with an enzymatic method. *Am J Clin Pathol* 1985; 84: 659-64.
 56. *Shah P, Isley WL*. Ketoacidosis during a low-carbohydrate diet. *N Engl J Med* 2006; 354: 97-8.
 57. *Szeto CC, Li KY, Ko GT, et al*. Acromegaly in a woman presenting with diabetic ketoacidosis and insulin resistance. *Int J Clin Prac* 1997; 51: 476-7.
 58. *Vidal Cortada J, Conget Donlo JI, Navarro Tellez MP, Halperin Rabinovic I, Vilardell Latorre E*. [Diabetic ketoacidosis as the first manifestation of acromegaly]. *An Med Interna* 1995; 12: 76-8.
 59. *Katz JR, Edwards R, Khan M, Conway GS*. Acromegaly presenting with diabetic ketoacidosis. *Postgrad Med J* 1996; 72: 682-3.
 60. *Hillman K*. Fluid resuscitation in diabetic emergencies – a reappraisal. *Intensive Care Med* 1987; 13: 4-8.
 61. *Fisher JN, Shahshahani MN, Kitabchi AE*. Diabetic ketoacidosis: low-dose insulin therapy by various routes. *N Engl J Med* 1977; 297: 238-41.
 62. *Kitabchi AE, Murphy MB, Spencer J, Matteri R, Karas J*. Is a priming dose of insulin necessary in a low-dose insulin protocol for the treatment of diabetic ketoacidosis? *Diabetes Care* 2008; 31: 2081-5.
 63. *Fisher JN, Kitabchi AE*. A randomized study of phosphate therapy in the treatment of diabetic ketoacidosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57: 177-80.
 64. *Winter RJ, Harris CJ, Phillips LS, Green OC*. Diabetic ketoacidosis. Induction of hypocalcemia and hypomagnesemia by phosphate therapy. *Am J Med* 1979; 67: 897-900.
 65. *Kreisberg RA*. Phosphorus deficiency and hypophosphatemia. *Hosp Pract* 1977; 12: 121-8.
 66. *Assal JP, Aoki TT, Manzano FM, Kozak GP*. Metabolic effects of sodium bicarbonate in management of diabetic ketoacidosis. *Diabetes* 1974; 23: 405-11.
 67. *Soler NG, Bennett MA, Dixon K, FitzGerald MG, Malins JM*. Potassium balance during treatment of diabetic ketoacidosis with special reference to the use of bicarbonate. *Lancet* 30 1972; 2: 665-7.
 68. *Lever E, Jaspan JB*. Sodium bicarbonate therapy in severe diabetic ketoacidosis. *Am J Med* 1983; 75: 263-8.
 69. *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* 25 2001; 344: 264-9.
 70. *Hale PJ, Crase J, Natrass M*. Metabolic effects of bicarbonate in the treatment of diabetic ketoacidosis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 20 1984; 289: 1035-8.
 71. *Morris LR, Murphy MB, Kitabchi AE*. Bicarbonate therapy in severe diabetic ketoacidosis. *Ann Intern Med* 1986; 105: 836-40.
 72. *Okuda Y, Adrogue HJ, Field JB, Nohara H, Yamashita K*. Counterproductive effects of sodium bicarbonate in diabetic ketoacidosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 314-20.
 73. *Green SM, Rothrock SG, Ho JD, et al*. Failure of adjunctive bicarbonate to improve outcome in severe pediatric diabetic ketoacidosis. *Ann Emerg Med* 1998; 31: 41-8.
 74. *Wolfsdorf J, Glaser N, Sperling MA*. Diabetic ketoacidosis in infants, children, and adolescents: A consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2006; 29: 1150-9.
 75. *White NH*. Diabetic ketoacidosis in children. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000; 29: 657-82.
 76. *Kitabchi AE, Ayyagari V, Guerra SM*. The efficacy of low-dose versus conventional therapy of insulin for treatment of diabetic ketoacidosis. *Ann Intern Med* 1976; 84: 633-8.
 77. *Oh MS, Carroll HJ, Uribarri J*. Mechanism of normochloremic and hyperchloremic acidosis in diabetic ketoacidosis. *Nephron* 1990; 54: 1-6.
 78. *Adrogue HJ, Wilson H, Boyd AE, 3rd, Suki WN, Eknoyan G*. Plasma acid-base patterns in diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med* 1982; 307: 1603-10.
 79. *Kitabchi AE, Wall BM*. Diabetic ketoacidosis. *Med Clin North Am* 1995; 79: 9-37.
 80. *Shastri RM, Bhatia V*. Cerebral edema in diabetic ketoacidosis. *Indian Pediatr* 2006; 43: 701-8.
 81. *Marcin JP, Glaser N, Barnett P, et al*. Factors associated with adverse outcomes in children with diabetic ketoacidosis-related cerebral edema. *J Pediatr* 2002; 141: 793-7.
 82. *Glaser NS, Wootton-Gorges SL, Marcin JP, et al*. Mechanism of cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. *J Pediatr* 2004; 145: 164-71.
 83. *Abbott NJ*. Inflammatory mediators and modulation of blood-brain barrier permeability. *Cell Mol Neurobiol* 2000; 20: 131-47.
 84. *Kamat P, Vats A, Gross M, Checchia PA*. Use of hypertonic saline for the treatment of altered mental status associated with diabetic ketoacidosis. *Pediatr Crit Ca-*

- re Med 2003; 4: 239-42.
85. *Lorber D*. Nonketotic hypertonicity in diabetes mellitus. *Med Clin North Am* 1995; 79: 39-52.
86. *Foster DW, McGarry JD*. The metabolic derangements and treatment of diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med* 1983; 309: 159-69.
87. *Weber C, Kocher S, Neeser K, Joshi SR*. Prevention of diabetic ketoacidosis and self-monitoring of ketone bodies: an overview. *Curr Med Res Opin* 2009; 25: 1197-207.
88. *Funnell MM, Brown TL, Childs BP, et al*. National standards for diabetes self-management education. *Diabetes Care* 2009; 32 Suppl 1: S87-94.

Λέξεις-κλειδιά:

Διαβητική κετοξέωση
Σακχαρώδης διαβήτης
Υπεργλυκαιμικές καταστάσεις

Key-words:

Diabetic ketoacidosis
Diabetes mellitus
Hyperglycemic crises