

Διαταραχές οξεοβασικής ισορροπίας σε διαβητικούς ασθενείς

Περίληψη

Μ. Ελισάφ
Κ.Χ. Σιαμόπουλος

Συχνά ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη εμφανίζουν διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας. Η πιο χαρακτηριστική διαταραχή είναι η διαβητική κετοξέωση. Ωστόσο, συχνά συνυπάρχουν γαλακτική οξέωση, μεταβολική ή αναπνευστική αλκάλωση και υπερχλωραιμική οξέωση. Στην παρούσα μελέτη συζητούνται οι αιτιοπαθογενετικοί μηχανισμοί των διαταραχών της οξεοβασικής ισορροπίας.

Πολύ συχνά οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη παρουσιάζουν διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας (Πίν. 1). Στην παρούσα μελέτη συζητούνται οι πιο συχνές διαταραχές που εμφανίζονται στην κλινική πράξη και αναλύονται οι μηχανισμοί που συμμετέχουν στην παθογένεσή τους.

1. Διαβητική κετοξέωση

Η πιο συχνή διαταραχή είναι η διαβητική κετοξέωση. Αν και η διαταραχή αυτή μπορεί μερικές φορές να αποτελέσει την πρώτη εκδήλωση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου Ι στις περισσότερες περιπτώσεις είναι εκδήλωση απορρυθμισής του.

Οι καταστάσεις που προκαλούν απορρύθμιση του σακχαρώδη διαβήτη και προδιαθέτουν στην ανάπτυξη διαβητικής κετοξέωσης φαίνονται στον πίνακα 2. Σ' αυτές τις περιπτώσεις η έλλειψη ινσουλίνης αποτελεί τον πρωταρχικό και απαραίτητο παράγοντα που οδηγεί στην κετοξέωση*. Παράλληλα συμβάλλει και η αύξηση της γλυκαγόνης και των άλλων ορμονών του stress. Έτσι δημιουργείται αυξημένη παραγωγή λιπαρών οξέων με αποτέλεσμα αυξημένη παραγωγή κετονοσωμάτων. Τα παραγόμενα κετονοσώματα (ακετοξικό οξύ, β-υδροξυβουτυρικό οξύ) μαζί με τα παραγόμενα από την ατελή καύση των ελεύθερων λιπαρών οξέων H⁺, προκαλούν μεταβολική οξέωση με αυξημένο χάσμα ανιόντων¹. Η οξέωση προκαλεί διέγερση των χημειο-

*Για να γίνει κετοξέωση πρέπει να υπάρχει σημαντική έλλειψη ινσουλίνης. Σε ΣΔ τύπου II που υπάρχει έκκριση ινσουλίνης, η κετοξέωση είναι πολύ σπάνια και για να συμβεί απαιτείται συνήθως βαριά λοίμωξη (αύξηση ορμονών, stress).

Πίνακας 1. Διαταραχές οξεοβασικής ισορροπίας σε διαβητικούς ασθενείς

1. Διαβητική κατοξέωση
2. Διαβητική κετοξέωση και γαλακτική οξέωση
3. Διαβητική κετοαλκάλωση
 - α. Διαβητική κετοξέωση και μεταβολική αλκάλωση
 - β. Διαβητική κετοξέωση και αναπνευστική αλκάλωση
4. Διαβητική κετοξέωση και υπερχλωραιμική οξέωση
5. Υπερχλωραιμική οξέωση (υπορενιναϊμικός υποαλδοστερονισμός)
6. Γαλακτική οξέωση από διγουανιδία
7. Μεταβολική οξέωση σε υπερωσμωτικό μη κετωσικό κόμμα

Πίνακας 2. Προδιαθεσικοί παράγοντες για την ανάπτυξη διαβητικής κετοξέωσης

- α. Διακοπή ινσουλινοθεραπείας σε ΣΔ τύπου I
- β. Λοιμώξεις
- γ. Έντονο Stress (έμφραγμα, εγκαύματα, τραύματα, εγχειρήσεις)
- δ. Άνευ σαφούς αιτίας
- ε. Πρώτη εκδήλωση ΣΔ τύπου I (ιδίως στα παιδιά)
- στ. Κύηση

ΣΔ = Σακχαρώδης Διαβήτης

υποδοξέων με αποτέλεσμα αντιρροπιστικό υπεραερισμό (αναπνοή Kussmaul) και πτώση της μερικής πίεσης του διοξειδίου του άνθρακα (PCO_2) του αρτηριακού αίματος. Έχει υπολογιστεί ότι για κάθε μείωση της HCO_3^- του πλάσματος κατά 1 mmol/L μειώνεται η PCO_2 κατά 1-1.5 mmHg².

Για τη διάγνωση της διαβητικής κετοξέωσης απαιτείται η ανεύρεση της κετοναϊμίας με δισκία νιτροπρωσσικού τα οποία αντιδρούν κυρίως με ακετοξικό οξύ³.

Στις περισσότερες περιπτώσεις διαβητικής κετοξέωσης το παραγόμενο ακετοξικό οξύ μετατρέπεται σε άλλοτε άλλο βαθμό σε β-υδροξυβουτυρικό οξύ. Στις περισσότερες περιπτώσεις και ιδίως στην αλκοολική κετοξέωση το β-υδροξυβουτυρικό οξύ είναι πολύ περισσότερο αυξημένο από το ακετοξικό. Δεδομένου μάλιστα ότι τα δισκία Acciesi και οι ταινίες Ketostix, Keturtest δεν αντιδρούν με το β-υδροξυβουτυρικό οξύ, η βαρύτητα της κετοξέωσης με τις απλές αυτές ημι-

ποσοτικές μεθόδους συχνά υποεκτιμάται. Ωστόσο, το ιστορικό του ασθενή, η κλινική εξέταση, η παρουσία μεταβολικής οξέωσης με αυξημένο χάσμα ανιόντων καθώς και ο προσδιορισμός του γαλακτικού οξέος στον ορό μπορεί να βοηθήσουν στη διάγνωσή της³.

2. Διαβητική κετοξέωση και γαλακτική οξέωση

Αν και στις περισσότερες περιπτώσεις διαβητικής κετοξέωσης υπάρχει μικρή αύξηση των επιπέδων γαλακτικού οξέος στον ορό αυτή δεν φαίνεται να έχει ιδιαίτερη κλινική σημασία. Αντίθετα, όταν υπάρχουν καταστάσεις που προκαλούν διαταραχή του μεταβολισμού του γαλακτικού οξέος όπως: υπόταση, καταπληξία, σηψαιμία, κατανάλωση οινοπνεύματος, ηπατική ανεπάρκεια ή πρόσληψη διγουανιδίων, συνυπάρχει και βαριά γαλακτική οξέωση⁴ η οποία συμβάλλει στη βαρύτητα της οξέωσης.

3. Διαβητική κετοαλκάλωση

Διαβητική κετοαλκάλωση είναι ένας όρος που χρησιμοποιείται για να περιγράψει την κατάσταση εκείνη στην οποία ασθενείς με κετοξέωση μπορεί να παρουσιάσουν αλκαλαιμία και όχι οξυαιμία⁵. Με άλλα λόγια, πρόκειται για ασθενείς με μικτές διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας και συγκεκριμένα, συνδυασμό μεταβολικής ή αναπνευστικής αλκάλωσης και μεταβολικής οξέωσης. Τα κυριότερα αίτια συνύπαρξης μεταβολικής αλκάλωσης και διαβητικής κετοξέωσης είναι οι έμετοι, η χορήγηση αλκαλικών (π.χ. αντιοξίνων) και η προηγηθείσα χορήγηση διουρητικών. Η συνύπαρξη σημαντικής υποοσμωτικής, υποκαλιαιμίας και υποχλωραιμίας συνεισφέρουν στη δημιουργία και διαιώνιση της μεταβολικής αλκάλωσης^{3,5}.

Τα κυριότερα αίτια συνύπαρξης αναπνευστικής αλκάλωσης και διαβητικής κετοξέωσης είναι η σηψαιμία και η λοίμωξη του αναπνευστικού.

Συχνά κατά τη φάση διόρθωσης της διαβητικής κετοξέωσης, παρατηρείται παροδική μεταβολική αλκάλωση ή αναπνευστική αλκάλωση. Η μεταβολική αλκάλωση οφείλεται στην αύξηση των HCO_3^- του πλάσματος από την οξείδωση των κετοανιόντων, την εξωγενή χορήγηση $NaHCO_3$ και την νεφρική απέκκριση NH_4^+ .

Η αναπνευστική αλκάλωση οφείλεται στον υπεραερισμό, ο οποίος σε ορισμένες περιπτώσεις

επιμένει κατά τη διάρκεια της διόρθωσης της οξυαιμίας³.

Για τη διάγνωση μικτών διαταραχών της οξεοβασικής ισορροπίας όπως οι προαναφερθείσες, απαιτείται ο προσδιορισμός της σχέσης: Διαφορά χάσματος ανιόντων (ΔXA^-)/Διαφορά διττανθρακικών (ΔHCO_3^-)*.

Όπως φαίνεται από την εξίσωση $\text{H}^+ + \text{A}^- + \text{HCO}_3^- \rightarrow \text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} + \text{A}^-$ για κάθε μείωση των HCO_3^- κατά 1 mmol/ αυξάνονται τα κετονοσώματα (A^-) κατά 1 mmol/L. Έτσι ο λόγος $\Delta\text{XA}^-/\Delta\text{HCO}_3^-$ που μετρά τη σχέση της αύξησης του χάσματος ανιόντων (ΔXA^-) (φυσιολογικές τιμές 9-14 mmol/L) προς την μείωση των HCO_3^- (φυσιολογικές τιμές 24 mmol/L) είναι ίσος με 1. Μικρές αποκλίσεις από την τιμή αυτή παρατηρούνται σε ασθενείς με βαριά υποογκαιμία λόγω αύξησης του XA^- από την κατακράτηση των κετονοσωμάτων και την αυξημένη συγκέντρωση των πρωτεϊνών του πλάσματος⁶. Σημαντικές αποκλίσεις από την τιμή αυτή είναι ενδεικτικές για την ύπαρξη μικτών διαταραχών της οξεοβασικής ισορροπίας. Έτσι, όταν συνυπάρχει μεταβολική αλκάλωση, η αύξηση του XA^- θα είναι μεγαλύτερη από την μείωση των HCO_3^- και η σχέση: $\frac{\Delta\text{XA}^-}{\Delta\text{HCO}_3^-}$ αυξάνεται σημαντικά³.

(Παράδειγμα): Γυναίκα ηλικίας 48 ετών με σακχαρώδη διαβήτη παρουσίασε έμετους για 5 ημέρες. Ο εργαστηριακός έλεγχος έδειξε: pH αρτηριακού αίματος = 7.30, $\text{PCO}_2 = 30$ ή mmHg, Na^+ ορού = 140 mmol/L, K^+ ορού = 3.4 mmol/L, $\text{Cl}^- = 82$ mmol/L, και HCO_3^- ορού = 12 mmol/L. Η εξέταση των ούρων έδειξε κετονουρία. Το χάσμα ανιόντων του ορού είναι: $\text{XA}^- = \text{Na}^+ - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-) = 46$ mmol/L. Εκ πρώτης όψεως πρόκειται περί μεταβολικής οξέωσης με αυξημένο χάσμα ανιόντων. Η σχέση: $\frac{\Delta\text{XA}^-}{\Delta\text{HCO}_3^-} = 34/12 = 2.8$ σημαίνει μικτή διαταραχή της οξεοβασικής ισορροπίας, δηλαδή συνύπαρξη μιας διαταραχής που προκαλεί αύξηση των επιπέδων των HCO_3^- του ορού όπως μεταβολική αλκάλωση εξ αιτίας των εμέτων.

4. Διαβητική κετοξέωση και υπερχλωραιμική οξέωση

Σε ορισμένες περιπτώσεις διαβητικής κετοξέωσης και ιδιαίτερα στη φάση διόρθωσης της υπάρχει και υπερχλωραιμική οξέωση με φυσιολογικό χάσμα ανιόντων. Η διαταραχή αυτή οφείλεται στην αυξημένη απέκκριση των οργανικών ανιόντων (κύρια του β-υδροξυβουτυρικού οξέος) σαν άλας Na^+ και K^+ . Τα οργανικά αυτά ανιόντα υπό φυσιολογικές συνθήκες μεταβολίζονται σε HCO_3^- και επομένως αποτελούν πηγή HCO_3^- . Η αποβολή τους στα ούρα αποτελεί δυνητική απώλεια βάσης, με αποτέλεσμα αφ' ενός μεν τη διαιώνιση της προϋπάρχουσας μεταβολικής οξέωσης, αφ' ετέρου δε την μετάπτωση σε υπερχλωραιμικού τύπου οξέωση με φυσιολογικό χάσμα ανιόντων επειδή το αντίστοιχο οργανικό ανιόν δεν κατακρατείται⁷. Σε μια μελέτη τους οι Adrogue⁸ και συνεργάτες το 1982 χρησιμοποίησαν τη σχέση: $\frac{\Delta\text{XA}^-}{\Delta\text{HCO}_3^-} \times 100$ σαν διαγνωστική δοκιμασία του τύπου της μεταβολικής οξέωσης των ασθενών τους. Έτσι, σε αμιγή μεταβολική οξέωση με αυξημένο χάσμα ανιόντων η σχέση: $\frac{\Delta\text{XA}^-}{\Delta\text{HCO}_3^-} \times 100$ ήταν ίση με 100% ενώ σε αμιγή υπερχλωραιμική οξέωση η σχέση ήταν ίση, με 0%. Οι ίδιοι συγγραφείς προτείνουν ότι, όταν η σχέση $\frac{\Delta\text{XA}^-}{\Delta\text{HCO}_3^-} \times 100$ είναι μικρότερη του 80% τότε συνυπάρχει και υπερχλωραιμική οξέωση. Για την εκτίμηση του τύπου της μεταβολικής οξέωσης σημαντικό ρόλο παίζει επίσης η κατάσταση του όγκου του εξωκυττάρου χώρου και η νεφρική λειτουργία. Έτσι, ασθενείς με υποογκαιμία (αυξημένη σχέση ουρίας/κρεατινίνη) έχουν μειωμένη απέκκριση των κετονοσωμάτων στα ούρα και μεταβολική οξέωση με αυξημένο χάσμα ανιόντων, ενώ ασθενείς χωρίς σημαντική υποογκαιμία, έχουν αυξημένη απέκκριση κετονοσωμάτων και υπερχλωραιμική οξέωση. Επιπλέον, και άλλοι παράγοντες, όπως τα αυξημένα επίπεδα γαλακτικού οξέος και φάρμακα (ασπιρίνη) αυξάνουν την απέκκριση των κετονοσωμάτων στα ούρα και κατ' αυτό τον τρόπο τροποποιούν τον τύπο της μεταβολικής οξέωσης⁸.

5. Υπερχλωραιμική οξέωση (Υπορενιναιμικός υποαλδοστερονισμός)

Οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου I

* Διαφορά των μετρούμενων διττανθρακικών από την φυσική λογική τιμή διττανθρακικών

ή Η οι οποίοι παρουσιάζουν προσβολή του νεφρού με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, μπορεί να εκδηλώνουν υπερχλωραιμική οξέωση με φυσιολογικό χάσμα ανιόντων και υπερκαλιαιμία. Οι ασθενείς αυτοί έχουν το σύνδρομο του υπορενιναιμικού υποαλδοστερονισμού⁹. Η παθογένεια του συνδρόμου δεν έχει διευκρινιστεί. Υποστηρίζεται ότι σε διαβητικούς ασθενείς με μικροαγγειοπάθεια υπάρχει μείωση της μετατροπής της αδρανούς προρενίνης σε ρενίνη, πιθανώς λόγω ανεπάρκειας προσταγλανδινών¹⁰. Επίσης, η χαμηλή δραστηριότητα ρενίνης συσχετίζεται με την διαβητική νευροπάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος¹¹ ή και με την άμεση αναστολή της επαναρόφησης του NaCl από την πυκνή κηλίδα της παρασπειραματικής συσκευής των νεφρών¹². Ανεξάρτητα από τους υπεύθυνους παθογενετικούς μηχανισμούς το σύνδρομο είναι αρκετά συχνό στους διαβητικούς ασθενείς. Ωστόσο, η εμφάνιση βαριάς υπερκαλιαιμίας απαιτεί συνήθως την ύπαρξη νεφρικής ανεπάρκειας ή αυξημένης πρόσληψης καλίου.

6. Γαλακτική οξέωση από διγουανίδια

Σπάνια, ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη που παίρνουν διγουανίδια παρουσιάζουν βαριά γαλακτική οξέωση¹³. Ωστόσο, η παρενέργεια αυτή είναι πολύ σοβαρή, αφού η αναφερόμενη θνητότητα ξεπερνάει το 30%. Φαίνεται πως οι μεταβολικές δράσεις των διγουανιδίων προκαλούν αυξημένη παραγωγή γαλακτικού οξέος από τους μύς και μειωμένη χρησιμοποίησή του από το ήπαρ. Η χρήση των διγουανιδίων αντενδείκνυται σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια στους οποίους μειώνεται η απέκκριση του φαρμάκου με αποτέλεσμα την εμφάνιση τοξικών επιπέδων στο αίμα. Επίσης αντενδείκνυται σε έγκυες γυναίκες, ασθενείς με ηπατική νόσο, αλκοολικούς ή ασθενείς με καρδιοαναπνευστική ανεπάρκεια στους οποίους η ανοξία των ιστών και η διαταραχή του κυτταρικού μεταβολισμού προάγουν την παραγωγή του γαλακτικού οξέος. Κλινικά, οι ασθενείς παρουσιάζουν υποθερμία, υπέρπνοια, γαστρεντερικές διαταραχές και διαταραχές του επιπέδου συνείδησης. Ο εργαστηριακός έλεγχος αποκαλύπτει υπογλυκαιμία, λευκοκυττάρωση, βαριά μεταβολική οξέωση με αυξημένο χάσμα ανιόντων στον ορό και αυξημένα επίπεδα γαλακτικού οξέως^{14,15}.

7. Μεταβολική οξέωση σε υπερωσμωτικό και κετωσικό κώμα

Ασθενείς με υπερωσμωτικό μη κετωσικό κώμα, συνήθως δεν έχουν κετοξέωση. Ωστόσο, συχνά παρουσιάζουν ήπια μεταβολική οξέωση με αυξημένο χάσμα ανιόντων. Η οξέωση αυτή οφείλεται στην αυξημένη παραγωγή β-υδροξυβουτυρικού οξέος και γαλακτικού οξέος. Επί πλέον, η υπερωσμωτικότητα έχει ενοχοποιηθεί σαν ένα αίτιο της μεταβολικής οξέωσης λόγω μετακίνησης H⁺ που προέρχονται από την αιμοσφαιρίνη στον εξωκυττάριο χώρο. Η απουσία σημαντικής κετοξέωσης πιθανώς να οφείλεται στα χαμηλά επίπεδα των ελεύθερων λιπαρών οξέων αυτών των ασθενών¹⁶.

Summary

Elisaf M, Siamopoulos K. Acid-base abnormalities in diabetic mellitus. Hellen Diabetol Chron 1990; 1: 27-31.

Acid-base abnormalities are very common in diabetic patients. Diabetic ketoacidosis is the most frequent. Lactic acidosis, metabolic and respiratory alkalosis and hyperchloremic acidosis are also common and may coexist with diabetic ketoacidosis. In this paper the etiopathogenetic mechanism of the above acid-base abnormalities are discussed.

Ευχαριστίες

Επιθυμούμε να ευχαριστήσουμε θερμότατα τον κ. Γ.Ε. Παπανικολάου για την έξοχη γραμματειακή υποστήριξη που μας προσέφερε.

Βιβλιογραφία

1. Kreisberg RA. Diabetic ketoacidosis: New concepts and trends in pathogenesis and treatment. *An Intern Med* 1978; 88: 681-695.
2. Ekers SM, Petzel RA, Brown DC, Mulhausen RO. Ventilatory response in lactic acidosis and diabetic ketoacidosis. Effect of coexistent shock, respiratory disease and severe acidosis. *Mineral Electrolyte Metab.* 1980; 3: 200-206.
3. Oster JR, Epstein M. Acid-base aspects of ketoacidosis. *Am J Nephrol* 1984; 4: 137-151.
4. Fulop M, Hoberman HD, Rascoff JII, Bonheim NA, Dreyer NP, Tannenbaum H. Lactic acidosis in diabetic patients. *Archs Intern Med* 1976; 136: 987-990.

5. *Lim KC, Walsh CII.* Diabetic ketoalkalosis: a readily misdiagnosed entity. *Br Med J* 1976; ii: 19-20.
6. *Paulson WD.* Anion gap-bicarbonate relation in diabetic ketoacidosis. *Am J Med* 1986; 81: 995-1000.
7. *Oh MS, Carroll III, Goldstein DA, Fein IA.* Hyperchloremic acidosis during the recovery phase of diabetic ketosis. *Ann Intern Med* 1978; 89: 925-927.
8. *Adroque IJ, Wilson II, Boyd AE, Suki WN, Eknoyan G.* Plasma acid-base patterns in diabetic ketocidosis. *N Engl J Med* 1982; 307: 1603-1610.
9. *De Fronzo RA.* Hyperkalemia and hyporeninemic hypoaldosteronism. *Kidney Int* 1980; 17: 118-134.
10. *Leutscher JA, Kraemer FB, Wilson DM, Schwartz HC, Bryer-Ash M.* Increased plasma inactive renin in diabetes mellitus. A marker of microvascular complications. *N Engl J Med* 1985; 312: 1412-1417.
11. *Turk ML, Sambhi MP, Levin L.* Hyporeninemic hypoaldosteronism in diabetes mellitus. Studies of the autonomic nervous systemic control of renin release. *Diabetes* 1979; 28: 237-241.
12. *Blantz RC, Peterson OW, Gushina L, et al.* Effect of modest hyperglycemia on tubuloglomerular feedback activity. *Kidney Int* 1982; 22: 5206-5209.
13. *Ball S, Woods HF, Alberti KGMM.* Lactic acidosis, ketoacidosis and hyperalaninaemia in a phenformin-treated diabetic patient. *Br Med J* 1974; iv: 699-700.
14. *Gerich JE.* Oral hypoglycemic agents 1989; 321: 1231-1245.
15. *Narins RG, Kopyt NP, Kleeman CR.* Diabetic acidosis and coma. In: Maxwell MH, Kleeman CR, Narins RC. (Eds). *Clinical disorders of fluid and electrolyte metabolism*. New York: McGraw Hill 1987: 643-674.
16. *Arieff AI, Carroll HJ.* Nonketotic hyperosmolar coma with hyperglycemia: clinical features, pathophysiology, renal function, acid-base balance, plasma-cerebrospinal fluid equilibria and the effects of therapy in 37 cases. *Medicine* 1972; 51: 73-94.

Πρόσθετοι όροι ευρητηρίου

Διαβητική κετοξέωση

Γαλακτική οξέωση

Διαβητική κετοαλκάλωση

Υπερχλωραιμική οξέωση

Υπορενιναιμικός υποαλδοστερονισμός

Σακχαρώδης διαβήτης

Key words

Diabetic Ketoacidosis

Lactic acidosis

Diabetic Ketoalkalosis

Hyperchloraemic acidosis

Hyporenin-hypoaldosteronism

Diabetes mellitus