

Διαβητική Κετοξέωση*

Π.Γ. Μαμακής

Περίληψη

Η διαβητική κετοξέωση (ΔΚΟ) αποτελεί μια οξεία, δυνητικά θανατηφόρο μεν, αναστρέψιμη δε, διαταραχή του μεταβολισμού των υδρατανθράκων, των λιπών και των πρωτεϊνών που δημιουργείται σε συνθήκες μεγάλης έλλειψης ινσουλίνης και υπερέκκρισης των αντιρροπιστικών της ορμονών (γλυκαγόνη, κατεχολαμίνες, κορτιζόλη, αυξητική ορμόνη). Η χαρακτηριστική τριάδα της ΔΚΟ περιλαμβάνει την υπεργλυκαιμία, την κέτωση και τη μεταβολική οξέωση. Αφορά ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη (ΣΔ) και των δύο τύπων και η επίπτωσή της υπολογίζεται σε 8,5-14 περιπτώσεις/100.000 γενικού πληθυσμού/έτος ενώ η θνητότητά της έχει ελαττωθεί τα τελευταία χρόνια και υπολογίζεται κοντά στο 1%^{5,6}. Οι συχνότεροι προδιαθεσικοί παράγοντες είναι οι λοιμώξεις και τα λάθη-παραλείψεις κατά την ινσουλινοθεραπεία. Η κλινική της εικόνα ποικίλλει και κυμαίνεται από ήπιες αιμοδυναμικές και βιοχημικές διαταραχές έως και διαβητικό κώμα. Τα κύρια εργαστηριακά ευρήματα είναι η υπεργλυκαιμία, η μεταβολική οξέωση, η κετονουρία και η κετοναίμια. Οι κύριοι πυλώνες της θεραπείας περιλαμβάνουν την ενδοφλέβια χορήγηση υγρών, την αναπλήρωση των ηλεκτρολυτών, τη χορήγηση ινσουλίνης και την εντατική παρακολούθηση του ασθενούς με σκοπό την αποφυγή εμφάνισης επιπλοκών.

Εισαγωγή

Η διαβητική κετοξέωση αποτελεί μια σοβαρή μεταβολική επιπλοκή, η οποία, αν δεν αντιμετωπιστεί γρήγορα και σωστά, μπορεί να οδηγήσει ακόμα και στον θάνατο του ασθενούς. Εμφανίζεται κατά κύριο λόγο σε ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη (ΣΔ) τύπου 1· ωστόσο, δύναται να εμφανισθεί και σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2, ιδίως όταν οι ασθενείς αυτοί εκτεθούν σε καταβολικό stress που προκαλεί μια οξεία νόσος όπως μια σοβαρή κάκωση, μια χειρουργική επέμβαση ή μια λοίμωξη⁴⁰.

Επιδημιολογία

Η συχνότητα της διαβητικής κετοξέωσης παρουσιάζει 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 υπολογίζεται σε 8,5-14 περιπτώσεις/100.000 άτομα/έτος και δεν φαίνεται να εμφανίζει ουσιαστική μεταβολή τις τελευταίες δεκαετίες.

Στις ΗΠΑ ο επιπολασμός της ΔΚΟ διαφέρει στις διάφορες ηλικίες και ο ετήσιος επιπολασμός στον διαβητικό πληθυσμό κυμαίνεται από 4-8 περιπτώσεις/1.000 διαβητικούς ασθενείς⁹ ενώ υπολογίζεται σε 13,4 περιπτώσεις/1.000 διαβητικούς ηλικίας <30 ετών. Ο αριθμός των εισαγωγών στα νοσοκομεία των ΗΠΑ λόγω ΔΚΟ κατά τις δύο τελευταίες δεκαετίες (1988-2009) εμφανίζει μια αξιοσημείωτη άνοδο της τάξης του 75%, γεγονός το οποίο αποδίδεται στην ολοένα και αυξανόμενη συχνότητα του Σακχαρώδους Διαβήτη⁴. Από ευρωπαϊκά στατιστικά δεδομένα για τη Σουηδία³ και το Ηνωμένο Βασίλειο² ο ετήσιος επιπολασμός της ΔΚΟ υπολογίζεται σε 14,9 και 13,6 περιπτώσεις/1.000 διαβητικούς τύπου 1 αντίστοιχα.

Η ΔΚΟ εμφανίζεται και στους δύο τύπους του ΣΔ και μάλιστα υπολογίζεται ότι το 33% των ασθενών είναι διαβητικοί τύπου 2, ενώ το υπόλοιπο 67% είναι διαβητικοί τύπου 1. Η πλειονότητα των ασθενών ανήκει στο ηλικιακό φάσμα 18-44 (56%) και 45-64 (24%), με μόνο το 18% των ασθενών να είναι <20 ετών.¹ Είναι ελαφρώς συχνότερη στις γυναίκες, ενώ συμβαίνει συχνότερα σε άτομα της λευκής φυλής (55%) εξαιτίας και της μεγαλύτερης συχνότητας του ΣΔ στη φυλή αυτή.

Όσον αφορά στη θνητότητα της ΔΚΟ, αυτή έχει παρουσιάσει σημαντική ελάττωση τις τελευταίες δεκαετίες, λόγω της καλύτερης κατανόησης των παθοφυσιολογικών μηχανισμών και της αποτελεσματικότερης αντιμετώπισής της, και κυμαίνεται κοντά στο 1%^{5,6}. Ωστόσο, σε ηλικιωμένους ασθενείς και άτομα με συννοσηρότητες η θνητότητα υπολογίζεται σε >5%^{10,11}. Από την άλλη, η ΔΚΟ αποτελεί τη συχνότερη αιτία θανάτου σε παιδιά και εφήβους με ΣΔ τύπου 1 και εκτιμάται ότι ευθύνεται για τους μισούς θανάτους που εμφανίζονται σε διαβητικούς ασθενείς <24 ετών^{8,18}.

Η θνητότητα είναι κατά κύριο λόγο συνυφασμένη με τον υποκείμενο προδιαθεσικό παράγοντα που προκαλεί τη ΔΚΟ, ενώ σχετίζεται λιγότερο συχνά με τις μεταβολικές επιπλοκές που εμφανίζονται στην πορεία της ΔΚΟ^{7,9}. Η πρόγνωσή της είναι πτωχή σε ηλικιωμένους ασθενείς, σε ασθενείς με υπόταση, κόμα ή σοβαρές συννοσηρότητες.

Παθογένεια-Παθοφυσιολογία

Κεντρικό ρόλο στην παθογένεση της ΔΚΟ διαδραματίζει το ήπαρ. Ο κύριος παθογενετικός παράγοντας που συμβάλλει στην ανάπτυξη της ΔΚΟ είναι η μεγάλη ή απόλυτη έλλειψη ινσουλίνης που οδηγεί σε αδυναμία του οργανισμού να αναστείλει τις καταβολικές δράσεις των αντιρροποτικών ορμονών (γλυκαγόνη, κατεχολαμίνες, κορτιζόλη, αυξητική ορμόνη), με αποτέλεσμα διαταραχές στη λειτουργία διαφόρων ιστών, ιδίως του ήπατος και του λιπώδους ιστού, που οδηγούν σε υπεργλυκαιμία, κέτωση και μεταβολική οξέωση.

Η υπεργλυκαιμία στη ΔΚΟ οφείλεται στην αύξηση της γλυκονεογένεσης και της γλυκογονόλυσης καθώς και στην ελαττωμένη χρησιμοποίηση της γλυκόζης από τους ινσουλινοευσίσθητους ιστούς. Η βασική ηπατική παραγωγή γλυκόζης είναι περίπου διπλάσια εκείνης των ρυθμισμένων διαβητικών ασθενών, ενώ αντίθετα η περιφερική χρησιμοποίησή της είναι λίγο μόνο μικρότερη, γεγονός που επιβεβαιώνει τον πρωταρχικό ρόλο του ήπατος στην παθογένεια της ΔΚΟ¹⁵. Όταν τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα ξεπεράσουν τον νεφρικό ουδό αποβολής της εμφανίζεται γλυκοζουρία, ωσμωτική διούρηση και πολυουρία με αποτέλεσμα μεγάλη απώλεια ύδατος και ηλεκτρολυτών, γεγονός που οδηγεί σε αφυδάτωση και σε σοβαρές καταστάσεις μπορεί να εμφανιστεί υπόταση, οξεία νεφρική ανεπάρκεια, υποξία και γαλακτική οξέωση, ενώ αν η απώλεια ύδατος και ηλεκτρολυτών συνδυαστεί με αδυναμία αναπλήρωσης αυτών, όπως συμβαίνει στα ηλικιωμένα άτομα, αναπτύσσεται υπερωσμωτικότητα. Το σύνθητες έλλειμμα υγρών και ηλεκτρολυτών απεικονίζεται στον πίνακα 1.

Παράλληλα με την υπεργλυκαιμία, στη ΔΚΟ παρατηρείται και γένεση κετονικών σωμάτων (β-υδροξυβουτυρικό οξύ, ακετοξεϊκό οξύ, ακετόνη).

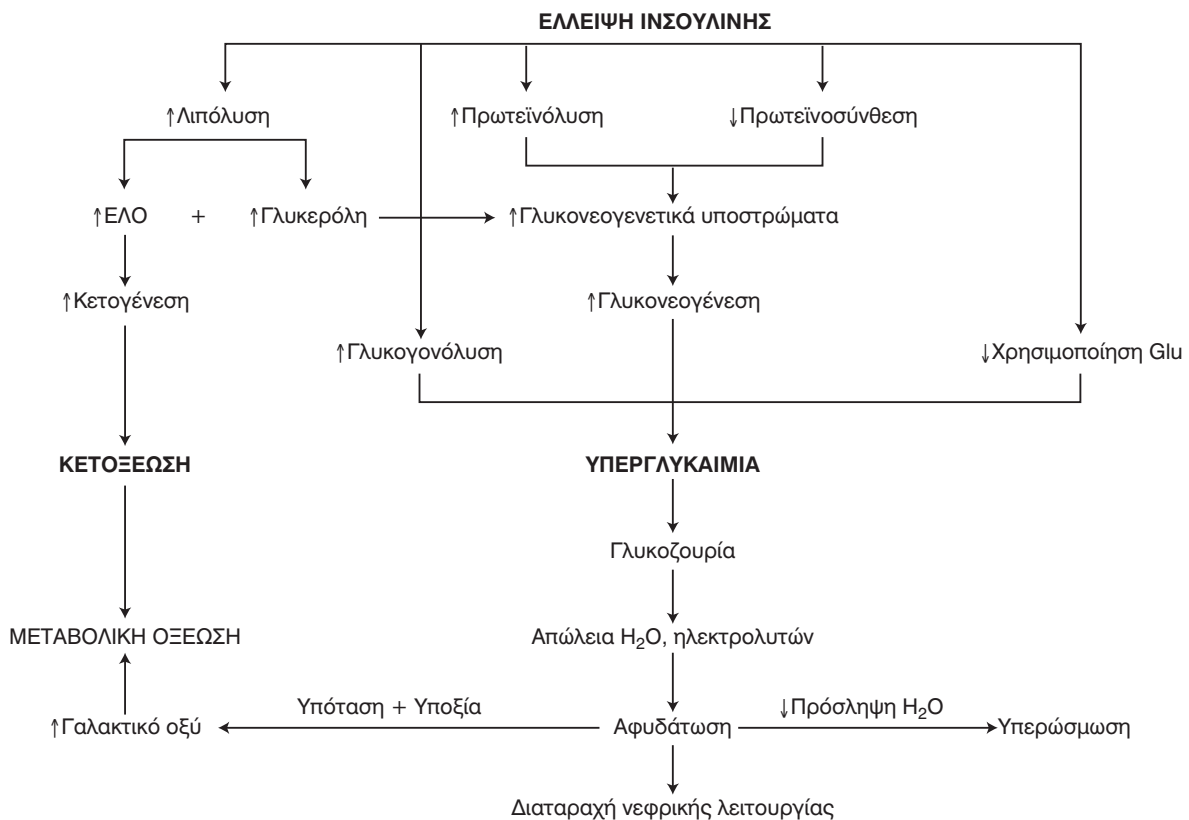
Πίνακας 1. Έλλειμμα ύδατος και ηλεκτρολυτών στη ΔΚΟ.

	ΜΕΣΟ ΕΛΛΕΙΜΜΑ	ΟΛΙΚΟ ΕΛΛΕΙΜΜΑ
H ⁺ O	100 ml/kg ΒΣ	6-8 lt
Na	7-10 mEq/kg ΒΣ	500-800 mEq
Cl	3-5 mEq/kg ΒΣ	200-350 mEq
K	3-5 mEq/kg ΒΣ	200-350 mEq
PO	5-7 mEq/kg ΒΣ	350-500 mEq
Mg ²⁺	1-2 mEq/kg ΒΣ	100-200 mEq
Ca ²⁺	1-2 mEq/kg ΒΣ	100-200 mEq

Ennis et al. Diabetes Rev 1994; 2: 115

Τα πολύ χαμηλά επίπεδα ινσουλίνης σε συνδυασμό με τα αυξημένα επίπεδα των ανταγωνιστικών της ορμονών οδηγούν σε ενεργοποίηση της ιστικής λιπάσης, η οποία οδηγεί σε εκσεσημασμένη λιπόλυση, με αποτέλεσμα απελευθέρωση μεγάλων ποσοτήτων Ελεύθερων Λιπαρών Οξέων (ΕΛΟ) και γλυκερόλης στην κυκλοφορία και κατά συνέπεια υπερπροσφορά ΕΛΟ στο ήπαρ. Η έλλειψη ινσουλίνης προκαλεί άμεση ενεργοποίηση της καρνιτινο-πάλμιτοϋλοτρανσφεράσης 1 (CPT1) και τα αυξημένα επίπεδα γλυκαγόνης αναστέλλουν τον σχηματισμό του μαλονύλCoA, το οποίο αναστέλλει φυσιολογικά την CPT1. Το ένζυμο αυτό είναι απαραίτητο για την ενεργοποίηση του συστήματος μεταφοράς καρνιτίνης με το οποίο επιτυγχάνεται η είσοδος των ΕΛΟ εντός των ηπατικών μιτοχόνδριων. Αυτό έχει ως συνέπεια την αλλαγή του μεταβολικού δρόμου της ενεργοποίησης των ΕΛΟ προς την οξείδωση αυτών μέσα στα ηπατικά μιτοχόνδρια. Επανειλημμένες β-οξειδώσεις των ΕΛΟ έχουν ως αποτέλεσμα τον σχηματισμό ακετυλοCoA, του οποίου το μεγαλύτερο μέρος δεν έχει τη δυνατότητα να εισέλθει στον κύκλο του Krebs λόγω της ελαττωμένης, γι' αυτό τον σκοπό, παραγωγής οξαλοξικού οξέος. Τε-

λικά, η υπερπαραγωγή του ακετυλοCoA δίνει γένεση στον σχηματισμό του ακετοξικού οξέος από το οποίο παράγεται το β-υδροξυβουτυρικό οξύ με μια αμφίδρομη αντίδραση, η οποία εξαρτάται από την οξειδοαναγωγική κατάσταση του ήπατος. Από το ακετοξικό οξύ παράγεται και η ακετόνη, η οποία δεν είναι οξύ αλλά πτητική ουσία και αποβάλλεται με την αναπνοή, δίνοντάς της τη χαρακτηριστική οσμή σάπιου μήλου. Τα κετονοσώματα χρησιμοποιούνται ως εναλλακτική πηγή ενέργειας από τους περισσότερους ιστούς σε περιόδους νηστείας και όταν η δίαιτα ενός ατόμου είναι πτωχή σε υδατάνθρακες. Ωστόσο, η ικανότητα των ιστών να μεταβολίζουν τα κετονοσώματα δεν είναι απεριόριστη και έτσι, όταν αυξηθεί η παραγωγή τους, π.χ. στη ΔΚΟ, προκαλείται κετοναίμια και μεταβολική οξέωση. Η οξέωση προκαλεί υπεραερισμό και ελαττώνει τις περιφερικές αντιστάσεις, με αποτέλεσμα αγγειοδιαστολή που οδηγεί σε υπόταση και υποθερμία ενώ, παράλληλα, προκαλεί καταστολή του ΚΝΣ και όταν είναι βαριά μπορεί να οδηγήσει και σε κώμα⁴³. Η βαρύτητα της μεταβολικής οξέωσης (επίπεδα HCO_3^-) εμφανίζει θετική συσχέτιση με την εμφάνιση του κοιλιακού άλγους^{22,24}.



Σχήμα 1. Παθογένεια διαβητικής κετοξέωσης.

Τέλος, βιβλιογραφικά δεδομένα υποστηρίζουν ότι η υπεργλυκαιμία σε ασθενείς με ΔΚΟ αποτελεί μια σοβαρή φλεγμονώδη κατάσταση, η οποία χαρακτηρίζεται από αυξημένα επίπεδα προφλεγμονωδών κυτταροκινών (TNFα, IL-1β, IL-6, IL-8), CRP, ελευθέρων ριζών οξυγόνου καθώς και PAI-1 και ΕΛΟ, εν τη απουσία εμφανούς λοίμωξης ή καρδιαγγειακής νόσου. Όλες οι παραπάνω παράμετροι επιστρέφουν στο φυσιολογικό με τη διόρθωση της ΔΚΟ σε περίπου 24 ώρες. Αυτό πιθανολογείται ότι οφείλεται στο γεγονός ότι η υπεργλυκαιμία αποτελεί ένα είδος μη ειδικού stress για τον οργανισμό⁵⁰.

Συνοπτικά, η παθογένεια της ΔΚΟ παρουσιάζεται στο σχήμα 1.

Προδιαθεσικοί-Εκλυτικοί Παράγοντες

Ο συχνότερος εκλυτικός παράγοντας της ΔΚΟ είναι οι λοιμώξεις με συχνότερες εξ αυτών την πνευμονία, τη λοίμωξη ουροποιητικού και τη γαστρεντερίτιδα και ευθύνονται για το 30-50% των περιπτώσεων^{9,12}. Ο δεύτερος συχνότερος προδιαθεσικός παράγοντας είναι τα λάθη στην ακολουθούμενη ινσουλινοθεραπεία και περιλαμβάνουν ελάττωση της δοσολογίας, παράλειψη αυτής ή και διακοπή της. Αφορούν κυρίως περιπτώσεις όπου συνυπάρχει λοίμωξη που προκαλεί στον ασθενή ανορεξία ή και εμέτους και έτσι με τον φόβο της πιθανής υπογλυκαιμίας οδηγείται σε λάθη στην ινσουλινοθεραπεία. Στρεσογόνες καταστάσεις όπως ΑΕΕ, ΟΕΜ, πνευμονική εμβολή, οξεία παγκρεατίτιδα, εγκαύματα, σοβαρή κάκωση, μεγάλη χειρουργική επέμβαση μπορούν να οδηγήσουν στην εμφάνιση ΔΚΟ σε διαβητικούς ασθενείς^{9,40}.

Πριν το 1993, η χρήση των αντλιών συνεχούς υποδόριας έγχυσης ινσουλίνης είχε συσχετισθεί με αυξημένη συχνότητα ΔΚΟ και για την εμφάνισή της είχαν ενοχοποιηθεί τεχνικά προβλήματα της αντλίας καθώς και η απόφραξη του καθετήρα τροφοδοσίας ινσουλίνης λόγω ίνωσης¹³. ωστόσο, με την εξέλιξη της τεχνολογίας και την καλύτερη εκπαίδευση των ασθενών η συχνότητα των επεισοδίων ΔΚΟ σε ασθενείς που φέρουν αντλία έχει ελαττωθεί σημαντικά¹⁴.

Επανελημμένα επεισόδια ΔΚΟ παρατηρούνται σε σημαντικό ποσοστό ασθενών με ΣΔ τύπου 1, ιδίως γυναικών, οι οποίοι πάσχουν από ψυχολογικά προβλήματα τα οποία επιπλέκονται από διαταραχές που αφορούν στην πρόσληψη τροφής (ψυ-

χογενής ασταθής διαβήτη)¹⁵. Οι ασθενείς αυτοί αιτιώνται ότι παραλείπουν κάποια δόση ινσουλίνης λόγω του φόβου της πρόσληψης βάρους και της πιθανής υπογλυκαιμίας. Ακόμη, επαναλαμβανόμενα επεισόδια ΔΚΟ έχουν περιγραφεί σε διαβητικούς χρήστες κοκαΐνης¹⁶.

Φάρμακα τα οποία παρεμβάλλονται στον μεταβολισμό των υδατανθράκων, όπως τα κορτικοστεροειδή, τα θειαζιδικά διουρητικά, οι συμπαθητικομμητικοί παράγοντες (δοβουταμίνη, τερβουταλίνη), η πενταμιδίνη καθώς και τα άτυπα αντιψυχωσικά¹⁷, μπορούν να αποτελέσουν τους εκλυτικούς παράγοντες για την εμφάνιση ΔΚΟ.

Τέλος, όπως υποστηρίζεται από βιβλιογραφικά δεδομένα, η ΔΚΟ μπορεί να αποτελεί το αρχικό σύμπτωμα διαφόρων ενδοκρινικών διαταραχών, όπως το φαιοχρωμοκύτωμα, η μεγαλακρία^{19,20} και το σύνδρομο Cushing.

Κλινική εικόνα

Η κλινική εικόνα της ΔΚΟ περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα κλινικών εκδηλώσεων, από τις ήπιες αιμοδυναμικές διαταραχές έως και την εμφάνιση διαβητικού κώματος. Κατά κανόνα η ΔΚΟ εγκαθίσταται οξείως (<24 ώρες), με εξαίρεση τις περιπτώσεις ασθενών με αδιάγνωστο ΣΔ, όπου η εισβολή της είναι βραδύτερη.

Κλινικά Σημεία

Κατά την κλινική εξέταση του ασθενούς με ΔΚΟ διαπιστώνονται τα φυσικά ευρήματα της αφυδάτωσης που περιλαμβάνουν την ελαττωμένη σπαργή του δέρματος καθώς και την ξηρότητα του στοματικού βλεννογόνου, ακόμη και της ουλοπαρειακής αύλακας. Επίσης παρατηρείται εξέυρωτο δέρμα, ιδίως στο πρόσωπο, λόγω της οξέωσης.

Παράλληλα, ο ασθενής εμφανίζει ταχυκαρδία, υπόταση και φυσιολογική θερμοκρασία σώματος ή ακόμη και υποθερμία, με εξαίρεση την περίπτωση της συνυπάρχουσας λοίμωξης όπου ο ασθενής θα εμφανίζει εμπύρετο. Τα παραπάνω σημεία της πτωχής περιφερικής κυκλοφορίας οφείλονται στην αφυδάτωση και στην αγγειοδιαστολή που προκαλείται από την οξέωση.

Χαρακτηριστικό κλινικό σημείο της ΔΚΟ είναι η υπέρπνοια με συνοδό ταχύπνοια. Πρόκειται για την εργώδη οξεωτική αναπνοή Kussmaul, η οποία συνίσταται σε βαθιές αναπνοές, με ταχύτερη

την εκπνευστική φάση και είναι αποτέλεσμα της προ-σπάθειας του οργανισμού να αντιρροπήσει τη μεταβολική οξέωση. Εμφανίζεται όταν το pH < 7,20²¹, αλλά σε περιπτώσεις βαριάς οξέωσης (pH < 6,90) καταστέλλεται το αναπνευστικό κέντρο, με συνέπεια την απώλεια αυτού του σημείου. Συγχρόνως, η αναπνοή του ασθενούς παρουσιάζει τη χαρακτηριστική απόπνοια οξόνης (οσμύ σάπιου μήλου), την οποία της προσδίδει η ακετόνη.

Κλινικές Εκδηλώσεις

Η τυπική κλινική εικόνα των ασθενών με ΔΚΟ περιλαμβάνει πολυουρία-πολυδιψία, απώλεια βάρους, ναυτία, εμέτους, κοιλιακό άλγος, αδυναμία-καταβολή δυνάμεων, διαταραχές όρασης και άλλοτε άλλη διαταραχή επιπέδου συνείδησης.

Η απώλεια βάρους εμφανίζεται σε ασθενείς με αδιάγνωστο ΣΔ και οφείλεται σε απώλεια λίπους και μυϊκής μάζας καθώς και σε απώλεια θερμίδων λόγω της παρατηρούμενης γλυκοζουρίας.

Η πολυουρία και η πολυδιψία είναι σταθερά συμπτώματα σε όλους τους ασθενείς με ΔΚΟ και οφείλονται στην ωσμωτική διούρηση και στην επακόλουθη αφυδάτωση· ολιγουρία μπορεί να εμφανισθεί αν εγκατασταθεί οξεία νεφρική ανεπάρκεια.

Έμετοι παρατηρούνται στο 70% των ασθενών και πιθανολογείται ότι προκαλούνται από την απευθείας δράση των κετονοσωμάτων στο κέντρο του εμέτου καθώς και από την υπεργλυκαιμία και τις συνυπάρχουσες ηλεκτρολυτικές διαταραχές που μπορεί να οδηγήσουν σε γαστρική στάση· η γαστροπληγία και ο ατελής παραλυτικός ειλεός ορισμένες φορές προέχουν, με αποτέλεσμα να εμφανίζονται καφεοειδείς έμετοι¹⁵.

Κοιλιακό άλγος παρατηρείται στο 20% των ενήλικων διαβητικών και στο 80% των παιδιών με ΔΚΟ. Το κοιλιακό άλγος μιμείται εικόνα οξείας κοιλίας και σε συνδυασμό με την παρατηρούμενη, στη ΔΚΟ, λευκοκυττάρωση μπορεί να οδηγήσει εσφαλμένα ασθενείς στο χειρουργείο. Αντιθέτως, οξεία κοιλιακά προβλήματα μπορούν να αποτελέσουν τον γενεσιουργό παράγοντα της ΔΚΟ (π.χ. οξεία γαστρεντερίτιδα, οξεία σκωληκοειδίτιδα). Αποδίδεται στις συσπάσεις του μυϊκού χιτώνα του εντέρου λόγω της αφυδάτωσης, στην παράταση του χρόνου γαστρικής κένωσης και στη συνύπαρξη παραλυτικού ειλεού στα πλαίσια ηλεκτρολυτικών διαταραχών. Η ύπαρξη κοιλιακού άλγους στη ΔΚΟ εμφανίζει θετική συσχέτιση με τη βαρύτητα της

οξέωσης (επίπεδα HCO_3^-) και θα πρέπει πάντοτε να διερευνάται επί απουσίας σοβαρής μεταβολικής οξέωσης^{22,24}.

Η διαταραχή του επιπέδου συνείδησης είναι ποικίλου βαθμού. Έκπτωση του επιπέδου συνείδησης παρατηρείται στο 70% των ασθενών, πνευματική διαύγεια στο 20% των ασθενών, ενώ στο υπόλοιπο 10% των ασθενών παρατηρείται διαβητικό κώμα⁵¹. Η βαρύτητα των διαταραχών του επιπέδου συνείδησης εξαρτάται από το μέγεθος της παρατηρούμενης υπερωσμωτικότητας και μάλιστα εμφανίζει θετική γραμμική συσχέτιση. Κατά συνέπεια, αν η ωσμωτικότητα του πλάσματος ενός ασθενούς με ΔΚΟ είναι < 320 mOsm/kg H_2O και ο ασθενής εμφανίζει έκπτωση του επιπέδου συνείδησης θα πρέπει ο γιατρός να αναζητήσει άλλη αιτία, πέραν της ΔΚΟ²³.

Διαταραχές της όρασης λόγω της παρατηρούμενης υπερωσμωτικότητας των φακών των οφθαλμών εμφανίζονται στο 10% των ασθενών· οφείλονται στην αφυδάτωση και την υπεργλυκαιμία και διορθώνονται σταδιακά με την ενυδάτωση του ασθενούς και τη διόρθωση της υπεργλυκαιμίας.

Τέλος, στα πλαίσια των ηλεκτρολυτικών διαταραχών (ιδίως λόγω υποκαλιαιμίας) παρατηρούνται κράμπες στις γαστροκνημίες σε ποσοστό 10% των ασθενών.

Εργαστηριακά Ευρήματα

Η υπόνοια της ΔΚΟ τίθεται από την κλινική εικόνα του ασθενούς· ωστόσο, ο εργαστηριακός έλεγχος είναι απαραίτητος έτσι ώστε να τεκμηριωθεί η διάγνωση και να προσδιοριστεί η βαρύτητα της ΔΚΟ. Ο αρχικός εργαστηριακός έλεγχος ενός ασθενούς πρέπει να περιλαμβάνει τη λήψη Αερίων Αρτηριακού Αίματος (AAA), τη διενέργεια γενικής αίματος και γενικής ούρων, τον προσδιορισμό των επιπέδων της γλυκόζης και των ηλεκτρολυτών (Na^+ , K^+ , PO_4^-) και τη μέτρηση της ουρίας και της κρεατινίνης για την εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας. Παράλληλα σε κάθε ασθενή με ΔΚΟ θα πρέπει να γίνεται Ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) και ακτινογραφία θώρακος, ενώ αν ο ασθενής εμφανίζει εμπύρετο θα πρέπει να λαμβάνονται καλλιέργειες αίματος και ούρων.

Τα χαρακτηριστικά εργαστηριακά ευρήματα της ΔΚΟ περιλαμβάνουν την υπεργλυκαιμία ($\text{Glu} > 250 \text{ mg/dl}$), την παρουσία κετονών στο αίμα και στα ούρα και την ύπαρξη μεταβολικής οξέωσης με αυξημένο Χάσμα Ανιόντων (ΧΑ).

Πίνακας 2. Διαγνωστικά κριτήρια και κριτήρια βαρύτητας ΔΚΟ.

	Ήπια	Μέτρια	Σοβαρή
Γλυκόζη πλάσματος (mg/dl)	>250	>250	>250
Αρτηριακό pH	7,25-7,30	7,00-7,24	<7,00
HCO ₃ ⁻ (mEq/l)	15-18	10- <15	<10
Κετόνες αίματος	θετικές	θετικές	θετικές
Κετόνες ούρων	θετικές	θετικές	θετικές
Δραστική Ωσμωτικότητα (mOsm/kg H ₂ O)	ποικίλη	ποικίλη	ποικίλη
Χάσμα Ανιόντων (mEq/l)	≤14	>14	>14
Επίπεδο Συνείδησης	Εύπνιος	Εύπνιος/Ληθαργικός	Κατατονία/Κώμα

[Χάσμα Ανιόντων = (Na⁺) - (HCO₃⁻ + Cl⁻)] με φ.τ. = 12±2 mEq/l

Τα διαγνωστικά κριτήρια της ΔΚΟ¹ αλλά και η κατάταξή της ανάλογα με τη βαρύτητα παρουσιάζονται στον πίνακα 2.

Η γλυκόζη του αίματος μπορεί να είναι μέτρια έως και πολύ αυξημένη (616 ± 36mg/dl)¹, αν και έχουν περιγραφεί και περιπτώσεις ευγλυκαιμικής κετοξέωσης σε άτομα τα οποία εμφανίζουν εμέτους και συνεχίζουν κανονικά την ινσουλινοθεραπεία^{24,28}.

Ο προσδιορισμός των κετονοσωμάτων στην καθ' ημέρα κλινική πράξη γίνεται με δοκιμαστικές ταινίες ανίχνευσης κετόνης στα ούρα και στο αίμα (Ketostix). Η ανίχνευση των κετονών στηρίζεται στην αντίδραση του νιτροπρωσσικού οξέος, που ανιχνεύει την ύπαρξη κετονικού δεσμού που υπάρχει μόνο στο ακετοξεϊκό οξύ και στην ακετόνη. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα οι ταινίες αυτές να μην μετρούν το β-υδροξυβουτυρικό οξύ, το οποίο αποτελεί και το κυρίαρχο κετονικό σώμα στη ΔΚΟ. Κατά τη ΔΚΟ, η οποία δεν έχει αντιμετωπιστεί ακόμη θεραπευτικώς, η εκσεσημασμένη οξειδωση των λιπαρών οξέων οδηγεί στην παραγωγή μεγάλων ποσοτήτων NADH στο ήπαρ, με αποτέλεσμα να ευνοείται ο σχηματισμός β-υδροξυβουτυρικού οξέος αντί για ακετοξεϊκό. Με την ινσουλινοθεραπεία, η οξείδωση των λιπαρών οξέων μειώνεται και η οξειδοαναγωγική κατάσταση του ήπατος αντιστρέφεται, ώστε να ευνοείται ο σχηματισμός ακετοξεϊκού οξέος. Για τον λόγο αυτό, αν και με τη θεραπευτική αντιμετώπιση της ΔΚΟ η απόλυτη τιμή των παραγόμενων στο ήπαρ κετονικών σωμάτων μειώνεται, η σχετική ποσότητα του ακετοξεϊκού οξέος αυξάνεται, οδηγώντας σε παροδική αύξηση των μετρούμενων με τη δοκιμασία νιτροπρωσσικού οξέος κετονοσωμάτων του ορού και αυτό θα πρέπει να το έχει υπόψη του κάθε κλινικός γιατρός²¹. Ωστόσο, στις μέρες μας σε κάποια νοσοκομεία (δυστυχώς

σε ελάχιστα στη χώρα μας) είναι δυνατός ο προσδιορισμός των επιπέδων του β-υδροξυβουτυρικού οξέος στο αίμα²⁶, γεγονός πολύ χρήσιμο για την εργαστηριακή τεκμηρίωση της κετοναϊμίας.

Η βασική διαταραχή της οξεοβασικής ισορροπίας που παρατηρείται στη ΔΚΟ είναι η μεταβολική οξέωση με αυξημένο ΧΑ, λόγω της περίσσειας των κετονικών οξέων. Σε ορισμένους ασθενείς, οι οποίοι διατηρούν την ικανότητα για πρόσληψη υγρών και παρουσιάζουν φυσιολογική διούρηση και νεφρική λειτουργία, δύναται να εμφανιστεί υπερχλωραιμική οξέωση με φυσιολογικό ΧΑ, καθώς αποβάλλουν τα κετοξέα και το νάτριο με τα ούρα. Σε ορισμένους άλλους ασθενείς, οι οποίοι εμφανίζουν βαριά αφυδάτωση, υπόταση και περιφερική υποξία είναι δυνατό να συνυπάρχει και γαλακτική οξέωση, γεγονός που μπορεί να επιβεβαιωθεί με τα αυξημένα επίπεδα του γαλακτικού οξέος στα ΑΑΑ. Τέλος, σε ασθενείς που εμφανίζουν πολλαπλούς εμέτους μπορεί να συνυπάρχει διπλή διαταραχή της οξεοβασικής ισορροπίας, δηλαδή μεταβολική οξέωση με συνοδό μεταβολική αλκάλωση.

Όσον αφορά στις αιματολογικές παραμέτρους, ο αιματοκρίτης (Ht) στην πλειονότητα των ασθενών είναι αυξημένος εξαιτίας της αφυδάτωσης και της επακόλουθης αιμοσυμπύκνωσης. Ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων είναι αυξημένος, ακόμη και εν τη απουσία λοίμωξης, και κυμαίνεται από 10.000-15.000/mm². Το γεγονός αυτό αποδίδεται στο συνυπάρχον stress και σχετίζεται με τα αυξημένα επίπεδα κορτιζόλης και κατεχολαμινών²⁹. Ωστόσο, όταν ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων είναι >25.000/mm², θα πρέπει να τίθεται ισχυρή υπόνοια για τη συνύπαρξη λοίμωξης και να γίνεται διερεύνηση προς την κατεύθυνση αυτή²⁷. Στη ΔΚΟ, τα αιμοπετάλια εμφανίζουν αυξημένη εκκριτική δραστηριότητα και πολλοί παράγοντες

της πήξης είναι αυξημένοι με αποτέλεσμα να υπάρχει κίνδυνος θρομβοεμβολικών επεισοδίων.

Στη ΔΚΟ παρατηρείται μεγάλο έλλειμμα υγρών και ηλεκτρολυτών λόγω της αφυδάτωσης που προκαλείται από τη γλυκοζουρία και την επακόλουθη ωσμωτική διούρηση. Το μέσο και ολικό έλλειμμα ύδατος και ηλεκτρολυτών παρουσιάζεται στον πίνακα 1.

Το Na^+ του ορού μπορεί να είναι φυσιολογικό ή συχνότερα ελαττωμένο λόγω της ωσμωτικής μετακίνησης H_2O από τον ενδοκυττάριο στον εξωκυττάριο χώρο που προκαλεί η υπεργλυκαιμία. Η αύξηση της γλυκόζης κατά 100 mg/dl προκαλεί ελάττωση των επιπέδων του Na^+ κατά 1,6 mEq/l και για τον λόγο αυτό θα πρέπει να υπολογίζεται τον διορθωμένο Na^+ ορού σύμφωνα με τον εξής τύπο: Διορθωμένο $\text{AA}^+ = \text{AA}^+ \text{ ορού} + [1,6 \times (\text{Glu}-100)]/100^9,30$. Τα χαμηλά επίπεδα νατρίου μπορεί ακόμη να οφείλονται στη συνυπάρχουσα υπερτριγλυκεριδαίμια (ψευδοϋπονατριάμια)³¹. Σε περίπτωση που ο ασθενής εμφανίζει μεγάλη αφυδάτωση, τα επίπεδα του νατρίου θα είναι αυξημένα.

Λόγω της ωσμωτικής διούρησης και των εμέτων, η ολική ποσότητα K^+ στον οργανισμό είναι ελαττωμένη. Ωστόσο, η έλλειψη ινσουλίνης που προκαλεί ελαττωμένη δραστηριότητα της αντλίας Na^+/K^+ , η υπεργλυκαιμία, η υπεργλυκαγοναιμία και η οξέωση προκαλούν έξοδο καλίου από τα κύτταρα με αποτέλεσμα τα επίπεδα του K^+ στον ορό να διατηρούνται φυσιολογικά ή αυξημένα μέχρι να διορθωθούν η υπεργλυκαιμία και η οξέωση³². Με τη χορήγηση ινσουλίνης και τη διόρθωση της οξέωσης η συγκέντρωση του καλίου ελαττώνεται, καθώς αυτό επανεισέρχεται στα κύτταρα: γι' αυτό τον λόγο θα πρέπει πριν από την έναρξη της χορήγησης ινσουλίνης, να προσδιορίζεται και να διορθώνεται το έλλειμμα του καλίου καθώς υπάρχει κίνδυνος να προκληθούν δυνητικά θανατηφόρες αρρυθμίες αν ελαττωθεί σε υπερβολικά χαμηλά επίπεδα.

Παρομοίως, στη ΔΚΟ παρατηρείται μείωση του ολικού φωσφόρου του οργανισμού εξαιτίας της ωσμωτικής διούρησης, αν και λόγω της οξέωσης και της έλλειψης ινσουλίνης τα επίπεδα του φωσφόρου στον ορό μπορεί να διατηρηθούν φυσιολογικά μέχρι την έναρξη της θεραπευτικής αγωγής²¹.

Η ουρία και η κρεατινίνη ανευρίσκονται κατά κανόνα αυξημένες λόγω της αφυδάτωσης, του πρωτεϊνικού καταβολισμού και της προνεφρικής αζωθαιμίας. Ωστόσο, υπάρχουν ορισμένες μέθοδοι

προσδιορισμού της κρεατινίνης (χρωματομετρικές) που επηρεάζονται από την κετοναιμία, με αποτέλεσμα ψευδώς αυξημένες τιμές κρεατινίνης³³.

Υπεραμυλασαιμία έχει παρατηρηθεί στο 21-79% των ασθενών με ΔΚΟ και συνήθως πρόκειται για σιαλικής προέλευσης αμυλάση³⁴. Τα αυξημένα επίπεδά της έχουν συσχετισθεί με την υπερωσμωτικότητα και την οξέωση, που παρατηρούνται σε ασθενείς με ΔΚΟ και ελαττώνονται όταν οι παραπάνω διαταραχές διορθωθούν. Στη διαφορική διάγνωση με την οξεία παγκρεατίτιδα μπορεί να βοηθήσει ο προσδιορισμός της λιπάσης ορού, αν και ανευρίσκεται αυξημένη σε ορισμένες περιπτώσεις ΔΚΟ χωρίς να συνυπάρχει παγκρεατίτιδα³⁴. Επί ισχυρής υπόνοιας παγκρεατίτιδας κρίνεται απαραίτητη η διενέργεια απεικονιστικού ελέγχου.

Διαφορική Διάγνωση

Η διαφορική διάγνωση της ΔΚΟ¹ θα πρέπει να γίνει από τις εξής καταστάσεις:

- Υπεργλυκαιμική Υπερωσμωτική Κατάσταση (ΥΥΚ): στην ΥΥΚ τα επίπεδα της γλυκόζης είναι πολύ αυξημένα (>600 mg/dl), τα $\text{HCO}_3^- > 18$ mEq/l, $\text{pH} > 7,30$ και υπάρχει ελάχιστη ή καθόλου κέτωση.
- Άλλα αίτια κετοξέωσης (ο αλκοολισμός και η αστία που συνοδεύεται από μη πρόσληψη νερού): τα επίπεδα της γλυκόζης είναι συνήθως <200 mg/dl και μπορεί να παρατηρηθεί και υπογλυκαιμία, ενώ τα επίπεδα των $\text{HCO}_3^- > 18$ mEq/l.
- Άλλα αίτια μεταβολικής οξέωσης με αυξημένο ΧΑ όπως:
 1. Γαλακτική οξέωση: αυξημένα επίπεδα γαλακτικού οξέος στα Αέρια Αρτηριακού Αίματος
 2. Δηλητηρίαση με σαλικυλικά: αυξημένα επίπεδα σαλικυλικών στο αίμα
 3. Δηλητηρίαση με μεθανόλη: αυξημένα επίπεδα μεθανόλης στο αίμα
 4. Δηλητηρίαση με αιθυλενική γλυκόλη: ανεύρεση κρυστάλλων οξαλοξικού ασβεστίου στα ούρα
 5. Δηλητηρίαση με παραλδεϋδη: χαρακτηριστική βαριά απόπνοια παραλδεϋδης
 6. Νεφρική ανεπάρκεια (ουραιμικό κώμα)

Θεραπεία

Η θεραπευτική αντιμετώπιση της ΔΚΟ πρέπει να είναι άμεση και κατά βάση απαιτεί νοσοκομειακή υποστήριξη. Απαραίτητη προϋπόθεση για την

επιτυχή έκβαση των θεραπευτικών χειρισμών είναι η στενή κλινική παρακολούθηση του ασθενούς με σκοπό την αποτροπή εμφάνισης επιπλοκών. Έτσι, ο γιατρός θα πρέπει να εκτιμά τα ζωτικά σημεία και την κατάσταση του επιπέδου συνείδησης του ασθενούς κάθε μισή ώρα την 1^η ώρα, κάθε ώρα τις επόμενες 4 ώρες και κάθε 2-4 ώρες μέχρι την αποκατάσταση της ΔΚΟ, ενώ θα πρέπει να τοποθετείται ουροκαθετήρας Folley και να γίνεται ωριαία μέτρηση των ούρων³⁵. Παράλληλα, θα πρέπει να προσδιορίζει τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα κάθε ώρα και να προσαρμόζει κατάλληλα τη δοσολογία της ινσουλίνης, καθώς και να μετρά το επίπεδο του pH αίματος (εκτός από τα πρώτα αέρια αίματος τα οποία πρέπει να προέρχονται από αρτηριακό αίμα, τα υπόλοιπα μπορούν να προέρχονται από φλεβικό αίμα) και να ελέγχει τα επίπεδα της ουρίας, της κρεατινίνης και των ηλεκτρολυτών κάθε 1-2 ώρες αρχικά και έπειτα κάθε 4 ώρες. Σε ασθενείς που παρουσιάζουν πολλαπλούς εμέτους ή βρίσκονται σε κωματώδη κατάσταση θα πρέπει να τοποθετείται ρινογαστρικός σωλήνας (Levin) με σκοπό την αποφυγή της εισρόφησης, ενώ σε ασθενείς που πάσχουν από καρδιακή ανεπάρκεια ή εμφανίζουν καταπληξία θα πρέπει να τοποθετείται Κεντρικός Φλεβικός Καθετήρας (ΚΦΚ) για την άμεση εκτίμηση της Κεντρικής Φλεβικής Πίεσης με σκοπό τον κατάλληλο ρυθμό χορήγησης των υγρών.

Οι θεραπευτικοί στόχοι στη ΔΚΟ περιλαμβάνουν την αποκατάσταση του ενδαγγειακού όγκου και της αιμάτωσης των ιστών, τη μείωση των επιπέδων της γλυκόζης και της ωσμωτικότητας του πλάσματος, την εξαφάνιση των κετονών από το αίμα και τα ούρα, τη διόρθωση των ηλεκτρολυτικών διαταραχών και την ανεύρεση του γενεσιουργού παράγοντα της ΔΚΟ με σκοπό την εφαρμογή της κατάλληλης θεραπείας.

Οι κύριοι άξονες της θεραπείας περιλαμβάνουν την ενδοφλέβια χορήγηση υγρών, την αναπλήρωση των ηλεκτρολυτών και τη χορήγηση ινσουλίνης.

1. Ενδοφλέβια Ενυδάτωση

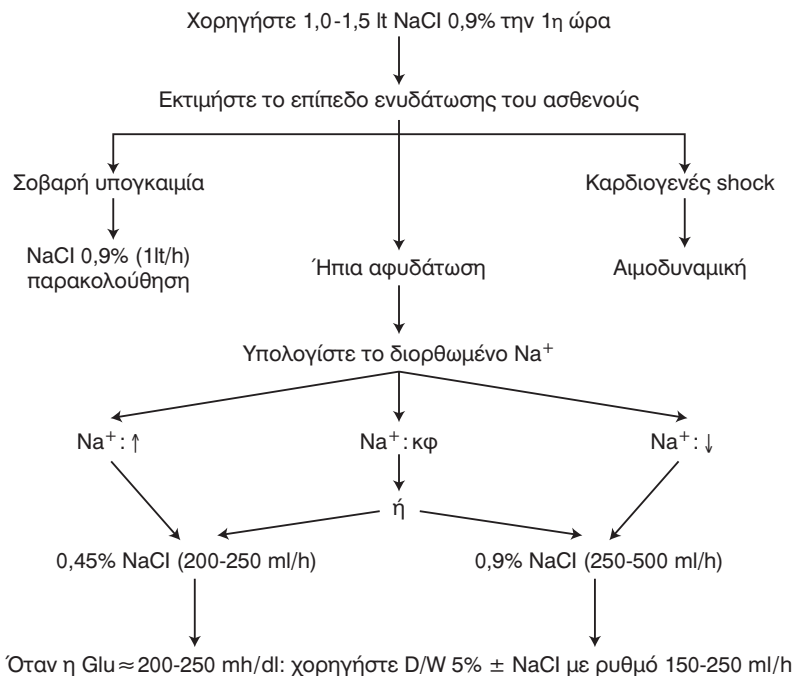
Ο ακρογωνιαίος λίθος της θεραπείας της ΔΚΟ είναι η ενδοφλέβια χορήγηση υγρών. Η επαρκής ενυδάτωση διορθώνει το έλλειμμα όγκου σε ασθενείς με ΔΚΟ, η αναπλήρωση του οποίου είναι ουσιώδης για τη διόρθωση της υποάρδευσης των ιστών καθώς και για την αποκατάσταση των παρατηρούμενων μεταβολικών διαταραχών. Προοπτικές μελέτες σε

ασθενείς με σοβαρή ΔΚΟ έχουν καταδείξει ότι η ενδοφλέβια ενυδάτωση από μόνη της βελτιώνει την υπεργλυκαιμία (έως και 23%)⁵¹ και την αντίσταση των ιστών στην ινσουλίνη, ενώ προκαλεί και ελάττωση των επιπέδων των αντιρροπιστικών ορμονών. Ακόμη, αποτελεί το πιο σημαντικό θεραπευτικό μέτρο για την αντιμετώπιση της υπερωσμωτικότητας³⁶.

Αρχικά συνιστάται η χορήγηση ισότονου διαλύματος NaCl 0,9% με ρυθμό 15-20 ml/kg ΒΣ/h ή 1,0-1,5 lt την 1^η ώρα, με εξαίρεση τους ασθενείς που πάσχουν από καρδιακή ανεπάρκεια, στους οποίους η χορήγηση των υγρών γίνεται με χαμηλότερο ρυθμό και βάσει των τιμών της ΚΦΠ. Στη συνέχεια, ο ρυθμός και το είδος των χορηγούμενων υγρών θα εξαρτηθούν από την αιμοδυναμική κατάσταση του ασθενούς, τον βαθμό ενυδάτωσης, το επίπεδο της διούρησης και τις τιμές του διορθωμένου Na⁺. Σε άτομα με σοβαρή υπογλυκαιμία, συνιστάται η χορήγηση N/S 0,9% με ρυθμό 1 lt/h. Σε αιμοδυναμικά σταθερούς ασθενείς, η επιλογή του είδους των υγρών μπορεί να γίνει αφού υπολογιστούν τα επίπεδα του διορθωμένου Na⁺ με βάση τον τύπο: Διορθωμένο AA⁺ = AA⁺ ορού + [1,6 × (Glu-100)]/100 · αν το διορθωμένο Na⁺ βρεθεί φυσιολογικό ή αυξημένο, συστήνεται η χορήγηση ημισότονου διαλύματος NaCl 0,45% με ρυθμό 250-500 ml/h, ενώ αν βρεθεί ελαττωμένο, συστήνεται η χορήγηση ισότονου διαλύματος NaCl 0,9% με ρυθμό 250-500 ml/h. Κατά τη διάρκεια της χορήγησης των υγρών θα πρέπει να ελέγχεται τακτικά η αιμοδυναμική κατάσταση του ασθενούς. Προσοχή στη χορήγηση υγρών απαιτείται σε ηλικιωμένους ασθενείς, άτομα με νεφρική και καρδιακή ανεπάρκεια, σε εγκύους και σε παιδιά γιατί ελοχεύει ο κίνδυνος υπερφόρτωσης με υγρά και ανάπτυξης εγκεφαλικού οιδήματος. Όταν τα επίπεδα της γλυκόζης φθάσουν τα 200-250 mg/dl, χορηγείται διάλυμα D/W 5% ± NaCl, ανάλογα με την κατάσταση ενυδάτωσης του ασθενούς¹.

Στο σχήμα 2 παρουσιάζεται ο αλγόριθμος χορήγησης υγρών στη ΔΚΟ, σύμφωνα με το πρωτόκολλο της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρείας (ADA).

Σε αντίθεση με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρείας, οι βρετανικές οδηγίες για την αντιμετώπιση της ΔΚΟ³⁷ συστήνουν τη χορήγηση αποκλειστικά και μόνο ισότονων διαλυμάτων NaCl 0,9%, όπως φαίνεται στον πίνακα 3.



Σχήμα 2. Αλγόριθμος χορήγησης υγρών στη ΔΚΟ.

Πίνακας 3. Αλγόριθμος χορήγησης υγρών στη ΔΚΟ σύμφωνα με τις βρετανικές οδηγίες για την αντιμετώπιση της ΔΚΟ.

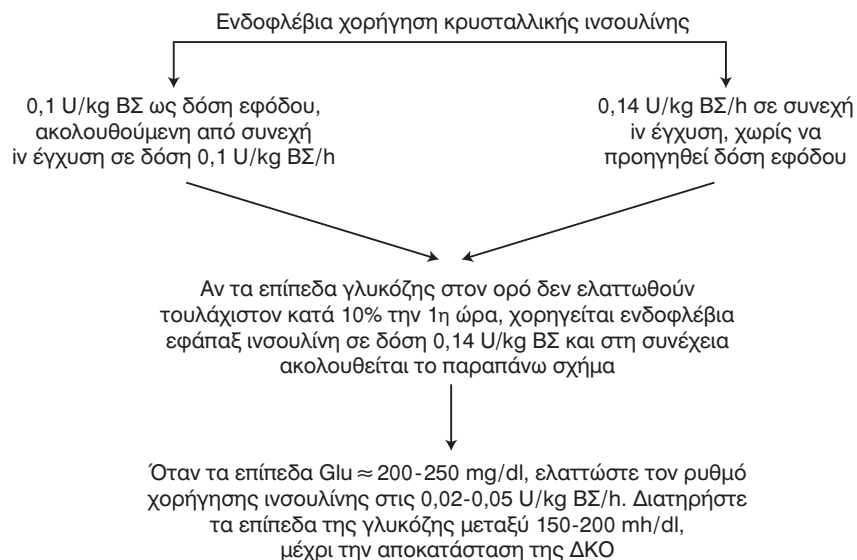
Είδος χορηγούμενων υγρών	Όγκος χορηγούμενων υγρών
1 lt N/S 0,9%	1000 ml εντός της 1ης ώρας
1 lt N/S 0,9% + KCl	1000 ml μέσα στις επόμενες 2 ώρες
1 lt N/S 0,9% + KCl	1000 ml μέσα στις επόμενες 2 ώρες
1 lt N/S 0,9% + KCl	1000 ml μέσα στις επόμενες 4 ώρες
1 lt N/S 0,9% + KCl	1000 ml μέσα στις επόμενες 4 ώρες
1 lt N/S 0,9% + KCl	1000 ml μέσα στις επόμενες 6 ώρες

2. Χορήγηση Ινσουλίνης

Με τη χορήγηση ινσουλίνης επιτυγχάνεται η αναστολή της γλυκονεογένεσης και της λιπόλυσης, ενώ προάγεται και ο μεταβολισμός των κετονοσωμάτων. Η χορήγησή της θα πρέπει να ξεκινάει μετά την έναρξη της ενδοφλέβιας ενυδάτωσης και της διόρθωσης του ελλείμματος K^+ , με σκοπό την αποφυγή της εμφάνισης, επικίνδυνων για τη ζωή, επιπλοκών. Αν η χορήγηση ινσουλίνης προηγηθεί της ενδοφλέβιας ενυδάτωσης, τότε κατά τη διόρθωση της υπεργλυκαιμίας το ύδωρ θα μετακινηθεί από τον εξωκυττάριο στον ενδοκυττάριο χώρο με αποτέλεσμα κατέρρευση των αγγείων και πρόκληση

καταπληξίας²¹, ενώ αν η χορήγησή της ξεκινήσει πριν τη διόρθωση του ελλείμματος K^+ , είναι υπαρκτός ο κίνδυνος πρόκλησης θανατηφόρων αρρυθμιών λόγω της βαριάς υποκαλιαιμίας.

Ένας μεγάλος αριθμός προοπτικών τυχαιοποιημένων μελετών έχει δείξει ότι η χορήγηση χαμηλών δόσεων κρυσταλλικής ινσουλίνης με ενδοφλέβια έγχυση είναι επαρκής για την επιτυχή ανάνηψη των ασθενών με ΔΚΟ³⁸. Η ενδοφλέβια οδός αποτελεί την καλύτερη οδό χορήγησης της ινσουλίνης λόγω του βραχέος χρόνου ημίσειας ζωής της και της ευκολότερης τιτλοποίησης σε σχέση με τον παρατεταμένο χρόνο ημιζωής και την καθυστερημένη έναρξη που έχει η υποδόρια χορήγησή της²³. Μέχρι πρόσφατα, τα θεραπευτικά πρωτόκολλα για την αντιμετώπιση της ΔΚΟ συνιστούσαν την αρχική bolus ενδοφλέβια χορήγηση κρυσταλλικής ινσουλίνης σε δόση 0,1 U/kg ΒΣ, η οποία ακολουθούνταν από ενδοφλέβια έγχυση με ρυθμό 0,1 U/kg ΒΣ/h. Πρόσφατη τυχαιοποιημένη μελέτη έδειξε ότι η αρχική bolus δόση δεν είναι απαραίτητη αν η ινσουλίνη χορηγηθεί εξαρχής με ρυθμό 0,14 U/kg ΒΣ/h³⁹. Η επιθυμητή πτώση των επιπέδων γλυκόζης είναι τα 50-75 mg/dl/h. Αν η συγκέντρωση της γλυκόζης του πλάσματος δεν ελαττωθεί κατά 50-75 U/kg ΒΣ/h την 1^η ώρα, διπλασιάζουμε τη δόση της ινσουλίνης ή χορηγούμε στον ασθενή ενδοφλέβια εφάπαξ



Σχήμα 3. Αλγόριθμος χορήγησης ινσουλίνης στη ΔΚΟ.

ινσουλίνη σε δόση 0,14 U/kg ΒΣ. Όταν τα επίπεδα της γλυκόζης του πλάσματος φθάσουν τα 200-250 mg/dl, ο ρυθμός χορήγησης ινσουλίνης ελαττώνεται περίπου στο μισό (0,02-0,05 U/kg ΒΣ/h)⁵¹, ενώ παράλληλα προστίθεται και δεξτροζούχος ορός. Στη συνέχεια, ο ρυθμός έγχυσης της ινσουλίνης προσαρμόζεται με τέτοιο τρόπο ώστε να επιτυγχάνονται επίπεδα γλυκόζης από 150-200 mg/dl, ωστόσο αποκατασταθεί η ΔΚΟ. Τα κριτήρια αποκατάστασης της ΔΚΟ είναι: 1. Glu ορού < 200 mg/dl και δύο από τα ακόλουθα: 2. HCO₃⁻ ≥ 15 mEq/l, 3. X.A. < 12 mEq/l και 4. Φλεβικό pH > 7,30. Πρέπει να σημειωθεί πως η οξέωση και η κέτωση υποχωρούν με βραδύτερο ρυθμό απ' ό,τι η υπεργλυκαιμία: για τον λόγο αυτό είναι σημαντικό να συνεχίζεται η χορήγηση της ινσουλίνης-γλυκόζης και μετά τον έλεγχο της υπεργλυκαιμίας.

Στο σχήμα 3 παρουσιάζεται ο αλγόριθμος χορήγησης ινσουλίνης με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρείας.

Σε αντιδιαστολή με τις οδηγίες της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρείας, οι βρετανικές οδηγίες για την αντιμετώπιση της ΔΚΟ συστήνουν τη χορήγηση ινσουλίνης σε συνεχή ενδοφλέβια έγχυση με ρυθμό 0,1 U/kg ΒΣ/h, με ταυτόχρονη υποδόρια χορήγηση της μακράς δράσης ινσουλίνης στη συνήθη δοσολογία που λαμβάνει ο ασθενής³⁷.

Μετά την αποκατάσταση της ΔΚΟ και με την

προϋπόθεση πως ο ασθενής δύναται να σιτισθεί, η χορήγηση της ινσουλίνης γίνεται υποδορίως σε δόση 0,5-0,8 U/kg ΒΣ/24h σε ασθενείς που δεν λάμβαναν προηγουμένως ινσουλίνη. Στους ήδη ινσουλινοθεραπευόμενους ασθενείς με καλή ρύθμιση του διαβήτη, διατηρείται το προηγούμενο σχήμα που έπαιρναν. Θα πρέπει να τονισθεί ότι η ενδοφλέβια χορήγηση ινσουλίνης πρέπει να διακόπτεται 1,5-2 ώρες μετά την έναρξη της 1^{ης} υποδόριας δόσης, διότι υπάρχει ο κίνδυνος της rebound υπεργλυκαιμίας και κέτωσης^{1,40,41}.

3. Χορήγηση ηλεκτρολυτών

3.1 Χορήγηση καλίου

Παρ' όλο που το ολικό έλλειμμα K⁺ στον οργανισμό είναι περίπου 200-350 mEq, κατά τον αρχικό εργαστηριακό έλεγχο η τιμή του ανευρίσκεται συνήθως αυξημένη λόγω της ινσουλινοπενίας, της πρωτεόλυσης και της οξέωσης.

Η χορήγηση του K⁺ θα πρέπει να ξεκινά σε όλους τους ασθενείς που εμφανίζουν επίπεδα K⁺ στο πλάσμα από 3,3-5,2 mEq/l, με την προϋπόθεση ότι δεν παρουσιάζουν διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας και εμφανίζουν φυσιολογική διούρηση. Στόχος της θεραπείας είναι η διατήρηση των επιπέδων του καλίου στα 4-5 mEq/l, που συνήθως επιτυγχάνεται με τη χορήγηση 20-30 mEq K⁺/lt υγρών. Σε υποκαλιαιμικούς ασθενείς, θα πρέπει να καθυστερεί η έναρξη της ινσουλινοθεραπείας έως

Πίνακας 4. Αλγόριθμος χορήγησης K^+ στη ΔΚΟ.

Επίπεδα K^+ στον ορό	Συστάσεις
<3,3 mEq/l	Αναστέλλεται η χορήγηση ινσουλίνης μέχρι $K^+ > 3,3$ mEq/l. Χορηγήστε K^+ με ρυθμό 20-30 mEq/l υγρών
>3,3 - <5,2 mEq/l	Χορηγήστε K^+ με ρυθμό 20-30 mEq/l υγρών, με στόχο το K^+ ορού να διατηρείται στα 4,0-5,0 mEq/l
>5,3 mEq/l	Δεν απαιτείται αναπλήρωση K^+ . Ελέγξτε τα επίπεδα του K^+ στον ορό κάθε 2 ώρες

όπου αναπληρωθεί το έλλειμμα του K^+ και η συγκέντρωσή του στο πλάσμα γίνει $> 3,3$ mEq/l· παράλληλα, οι ασθενείς αυτοί θα πρέπει να τίθενται σε συνεχή ηλεκτροκαρδιογραφική παρακολούθηση, λόγω της πιθανής ανάπτυξης αρρυθμιών^{9,40,41}.

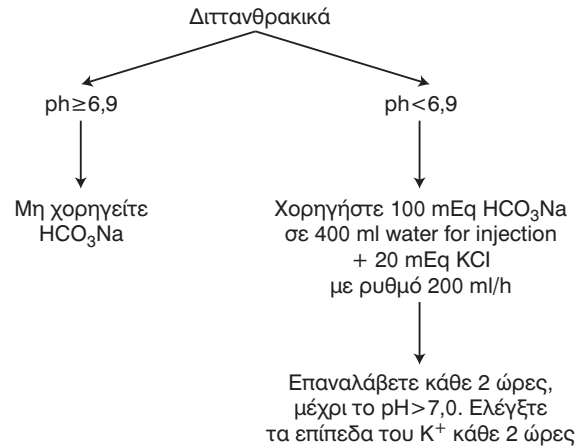
Στον πίνακα 4 παρουσιάζεται ο αλγόριθμος χορήγησης K^+ στη ΔΚΟ σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρείας.

3.2 Χορήγηση φωσφόρου

Το ολικό έλλειμμα φωσφόρου στον οργανισμό υπολογίζεται στα 350-500 mEq. Ωστόσο, όπως συμβαίνει και με το κάλιο, τα επίπεδα του φωσφόρου κατά τον αρχικό εργαστηριακό έλεγχο ανευρίσκονται φυσιολογικά ή και αυξημένα, αλλά ελαττώνονται ταχέως με την ενυδάτωση και την ινσουλινοθεραπεία²¹. Τυχαίοποιημένες μελέτες σε ασθενείς με ΔΚΟ, δεν έδειξαν κανένα όφελος από την αναπλήρωση του ελλείμματός του⁴². Ωστόσο, σε ασθενείς με καρδιακή δυσλειτουργία, βαριά αναιμία, αναπνευστική ανεπάρκεια ή σοβαρή υποφωσφαταιμία ($<1,0$ mEq/l) θα πρέπει να γίνεται προσεκτική αναπλήρωση του φωσφόρου προκειμένου να αποφευχθεί ενδεχόμενη αναπνευστική καταστολή ή μυϊκός κάματος, ακόμα και του καρδιακού μυός¹. Η αναπλήρωση του ελλείμματος φωσφόρου γίνεται με τη χορήγηση 20-30 mEq K_2PO_4 /lt υγρών.

4. Χορήγηση διττανθρακικών

Η χορήγηση διττανθρακικών στη ΔΚΟ παραμένει ένα αμφιλεγόμενο ζήτημα⁴⁴. Η σοβαρή οξέωση προκαλεί σημαντικές παθοφυσιολογικές διαταραχές στον οργανισμό, όπως αρνητική ινότροπη δράση, περιφερική αγγειοδιαστολή και καταστολή

**Σχήμα 4.** Αλγόριθμος χορήγησης διττανθρακικών στη ΔΚΟ.

του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ)⁴³. Στην πλειονότητα όμως των περιπτώσεων, η μεταβολική οξέωση που παρατηρείται στη ΔΚΟ διορθώνεται με την ενδοφλέβια ενυδάτωση και τη χορήγηση ινσουλίνης. Επιπροσθέτως, η χορήγηση διττανθρακικών συνοδεύεται από πολλές ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως υποκαλιαιμία, μειωμένη ιστική αιμάτωση, παράδοξη οξέωση του ΚΝΣ και εγκεφαλικό οίδημα⁴⁴.

Σήμερα, συνιστάται η χορήγηση διττανθρακικών στη ΔΚΟ σε ασθενείς με $pH < 6,9$. Συγκεκριμένα, προτείνεται η χορήγηση 100 mEq HCO_3Na σε 400 ml Water for Injection μαζί με 20 mEq KCl με ρυθμό χορήγησης τα 200 ml/h, μέχρι το αρτηριακό $pH > 7,0$. Αν με την έγχυση του παραπάνω διαλύματος δεν επιτευχθεί $pH > 7,0$, επαναλαμβάνεται η χορήγηση του ίδιου διαλύματος μέχρι το $pH > 7,0$.

Στο σχήμα 4 παρουσιάζεται ο αλγόριθμος χορήγησης διττανθρακικών σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρείας.

Επιπλοκές της θεραπείας

Υπογλυκαιμία: είναι από τις συχνότερες επιπλοκές της θεραπείας της ΔΚΟ. Η υπογλυκαιμία οφείλεται στην επιθετική ινσουλινοθεραπεία· ωστόσο, με τη χρήση της χαμηλής δόσης (low-dose) ινσουλίνης και των συχνών προσδιορισμών των επιπέδων της γλυκόζης κατά τη διάρκεια της θεραπείας της ΔΚΟ, η συχνότητά της έχει περιοριστεί σημαντικά.

Υποκαλιαιμία: αποτελεί αρκετά συχνή επιπλοκή της ΔΚΟ. Για την αποφυγή της συνιστάται ο

προσδιορισμός των επιπέδων του καλίου κάθε 1-2 ώρες αρχικά και έπειτα κάθε 4 ώρες μέχρι την αποκατάσταση της ΔΚΟ.

Υπερφόρτωση με υγρά: η αναπλήρωση του ελλείμματος των υγρών θα πρέπει να γίνεται με ιδιαίτερη προσοχή σε ηλικιωμένα άτομα, καθώς και σε ασθενείς με νεφρική και καρδιακή ανεπάρκεια με σκοπό την αποφυγή εμφάνισης πνευμονικού οιδήματος. Στους ασθενείς αυτούς συνιστάται η τοποθέτηση ΚΦΚ και ουροκαθετήρα, με σκοπό τη σταδιακή αναπλήρωση των υγρών βάσει της ΚΦΠ και της διούρησης. Η αναπλήρωση του ολικού ελλείμματος των υγρών θα πρέπει να γίνεται σε τουλάχιστον 24 ώρες¹⁵.

Εγκεφαλικό Οίδημα: αποτελεί μια σοβαρή επιπλοκή της ΔΚΟ με συχνότητα 0,3-1% και θνητότητα 20-40%. Εμφανίζεται κατά κύριο λόγο στα παιδιά, χωρίς ωστόσο να αποκλείεται και η εμφάνισή του σε ενήλικες ασθενείς με ΔΚΟ^{45,46}. Για την εμφάνιση του εγκεφαλικού οιδήματος έχουν ενοχοποιηθεί η ταχεία διόρθωση της υπερωσμωτικότητας και της υπεργλυκαιμίας καθώς και ο γρήγορος ρυθμός χορήγησης υγρών, ενώ έχουν προταθεί διάφοροι μηχανισμοί δημιουργίας του με επικρατέστερους τη θεωρία των ενδοκυττάρων ιδιογενών ωσμωλίων και τη δυσλειτουργία διαφόρων ιοντικών αντλιών⁴⁸.

Η θεωρία των ενδοκυττάρων ωσμωλίων υποστηρίζει πως τα «ιδιογενή ωσμώλια» δημιουργούνται κατά τη διάρκεια ανάπτυξης της ΔΚΟ σε μια προσπάθεια να διατηρήσουν τον ενδοκυττάριο όγκο των νευρικών κυττάρων. Αν συμβεί ταχεία διόρθωση της υπεργλυκαιμίας, επειδή τα ιδιογενή ωσμώλια δεν προλαβαίνουν να αποδομηθούν, η ωσμωτική πίεση στον εξωκυττάριο χώρο θα ελαττωθεί ταχύτερα από ό,τι στον ενδοκυττάριο χώρο, με αποτέλεσμα τη μετακίνηση ύδατος εντός των εγκεφαλικών κυττάρων και την εμφάνιση εγκεφαλικού οιδήματος. Μια δεύτερη θεωρία ενοχοποιεί το σύστημα διαμεμβρανικής μεταφοράς Na^+/H^+ , το οποίο ρυθμίζει το ενδοκυττάριο pH. Η οξέωση προκαλεί μερική ενεργοποίηση του συστήματος αυτού, με αποτέλεσμα την είσοδο Na^+ ενδοκυττάρως και την επακόλουθη δημιουργία περιορισμένου εγκεφαλικού οιδήματος¹⁵.

Υπόνοια εγκεφαλικού οιδήματος θα πρέπει να τίθεται σε κάθε ασθενή που παρουσιάζει ταχεία επιδείνωση της κλινικής του εικόνας, παρά τη βελ-

τίωση των επιπέδων της γλυκόζης και τη διόρθωση της οξέωσης. Τα συμπτώματα και σημεία του εγκεφαλικού οιδήματος είναι ποικίλα: το συνηθέστερο σύμπτωμα είναι η κεφαλαλγία, ενώ ο ασθενής μπορεί να εμφανίσει επιπλέον εμέτους, επιληπτικούς σπασμούς, κινητικά ελλείμματα, οίδημα της οπτικής θηλής, βραδυκαρδία, αύξηση της αρτηριακής πίεσης, αναπνευστική ανεπάρκεια και κόμα⁴⁷. Σε ορισμένες περιπτώσεις, η εγκατάσταση του εγκεφαλικού οιδήματος είναι τόσο ταχεία, που δεν παρατηρείται οίδημα της οπτικής θηλής.

Για την πρόληψη εμφάνισης του εγκεφαλικού οιδήματος συνιστάται η βαθμιαία διόρθωση της ωσμωτικότητας ($<3 \text{ mOsm/kg B\text{Σ}/h}$) και της υπεργλυκαιμίας ($<75 \text{ mg/dl/h}$), καθώς και η προσεκτική χορήγηση υγρών, ενώ για την αντιμετώπισή του έχουν προταθεί η χορήγηση μαννιτόλης και η εφαρμογή μηχανικού αερισμού⁴⁹.

Σύνδρομο της αναπνευστικής δυσχέρειας των ενηλίκων: πρόκειται για μια σπάνια επιπλοκή, αλλά με υψηλή θνητότητα. Χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση οξείας δύσπνοιας και υποξυγοναιμίας, ενώ στην ακτινογραφία θώρακος διαπιστώνονται αμφοτερόπλευρες πνευμονικές διηθήσεις. Για την εμφάνισή του έχει ενοχοποιηθεί η χορήγηση μεγάλης ποσότητας υγρών η οποία προκαλεί ελάττωση της ενδαγγειακής ωσμωτικής πίεσης. Δεν υπάρχει ειδική θεραπεία.

Θρομβοεμβολικά επεισόδια: οι ασθενείς με ΔΚΟ εμφανίζουν αυξημένη προδιάθεση για θρομβοεμβολικά επεισόδια λόγω της αφυδάτωσης, της υπεργλυκαιμίας και των διαταραχών του αιμοστατικού μηχανισμού. Για την αποφυγή εμφάνισής τους, συστήνεται η χορήγηση ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους σε προφυλακτική δόση σε όλους τους ασθενείς με ΔΚΟ¹⁵.

Σπανιότερες επιπλοκές της ΔΚΟ αποτελούν η ραβδομυόλυση και το πνευμομεσοπνευμόνιο.

Πρόληψη

Η ΔΚΟ εμφανίζει καλή πρόγνωση, εφόσον αντιμετωπισθεί εγκαίρως, σωστά και αποφευχθεί η εμφάνιση επιπλοκών. Για την πρόληψή της, είναι ουσιώδους σημασίας να υπάρχει αποτελεσματική εκπαίδευση των ασθενών και των οικείων τους από τους ιατρούς με σκοπό να αντιλαμβάνονται εγκαίρως και να αντιμετωπίζουν τα πρώτα συμπτώματα της ΔΚΟ καθώς και να αποφεύγουν λάθη/παραλεί-

ψεις στην εφαρμοζόμενη ινσουλινοθεραπεία. Παράλληλα, είναι σημαντικό να υπάρχει δυνατότητα επικοινωνίας με τον θεράποντα ιατρό ανά πάσα στιγμή και δυνατότητα πρόσβασης των ασθενών σε μονάδες υγείας¹.

Abstract

Mamakias PG. Diabetic ketoacidosis. Hellenic Diabetol Chron 2015; 2: 106-120.

Diabetic ketoacidosis (DKA) is an acute, life-threatening metabolic disorder that is created under conditions of severe lack of insulin and hypersecretion of counter-regulatory hormones. It is characterized by hyperglycemia, ketosis and metabolic acidosis. It happens predominantly in those with type 1 diabetes, but it can occur in those with type 2 diabetes under certain circumstances. The incidence of DKA is 8,5-14/100.000 in the general population, while the mortality rate has been decreased through the last years and is estimated nearly 1%. The most common precipitating factors are infections and errors or omissions in insulin therapy. The clinical symptoms vary from the mild hemodynamic disturbances to diabetic coma. The main laboratory findings include elevated levels of plasma glucose, the presence of ketones in urine and blood and metabolic acidosis with elevated levels of anion gap. The principal axes of treatment are hydration with administration of fluids and electrolytes, insulin therapy and intensive monitoring in order to avoid complications.

Βιβλιογραφία

1. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 1335-43.
2. Dave J, Chatterjee S, Davies M, Higgins K, Morjaria H, McNally P, et al. *Pract Diabetes Int* 2004; 21: 149-53.
3. Wang ZH, Kihl-Selstam E, Eriksson JW. Ketoacidosis occurs in both Type 1 and Type-2 diabetes – a population based study from Northern Sweden. *Diabet Med* 2008; 25: 867-70.
4. National Center for Health Statistics, CDC, Agency for Healthcare Research and Quality. Databases and related tools from the healthcare cost and utilization project (HCUP). Number (in Thousands) of Hospital Discharges with Diabetes as Any-Listed Diagnosis, United States, 1988-2009.
5. 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.
6. Wang J, Williams DE, Narayan KM, Geiss LS. Declining death rates from hyperglycemic crisis among adults with diabetes, U.S., 1985-2002. *Diabetes Care* 2006; 29: 2018-22.
7. Umpierrez GE, Kelly JP, Navarrete JE, Casals MM, Kitabchi AE. Hyperglycemic crises in urban blacks. *Arch Intern Med* 1997; 157: 669-75.
8. 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.
9. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, Barrett EJ, Kreisberg RA, Malone JJ, Wall BM. Management of hyperglycemic crises in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 131-53.
10. Malone ML, Gennis V, Goodwin JS. Characteristics of diabetic ketoacidosis in older versus younger adults. *J Am Geriatr Soc* 1992; 40: 1100-4.
11. Graves EJ, Gillium BS. Detailed diagnoses and procedures: National Hospital Discharge Survey, 1995. *Vital Health Stat* 13 1997: 1-146.
12. DeFronzo RA, Matzuda M, Barret E. Diabetic ketoacidosis: a combined metabolic-nephrologic approach to therapy. *Diabetes Rev* 1994; 2: 209-38.
13. Peden NR, Broatan JT, McKenry JB. Diabetic ketoacidosis during long-term treatment with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Care* 1984; 7: 1-5.
14. Weissberg-Benchell J, Antisdel-Lomaglio J, Seshadri R. Insulin pump therapy: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2003; 26: 1079-87.
15. Καραμήτσος Δ. Υπεργλυκαιμικές καταστάσεις. Στο: Διαβητολογία. 2η έκδοση. Θεσσαλονίκη: Ιατρικές Εκδόσεις Σιώκης 2009: 390-408.
16. Nyenwe E, Loganathan R, Blüm S, Ezuteh D, Erani D, Wan J, Palace MR, Kitabchi AE. Active use of cocaine: an independent risk factor for recurrent diabetic ketoacidosis in a city hospital. *Endocr Pract* 2007; 13: 22-9.
17. Avella J, Wetli CV, Wilson JC, Katz M, Hahn T. Fatal olanzapine-induced hyperglycemic ketoacidosis. *Am J Forensic Med Pathol* 2004; 25: 172-5.
18. White NH. Diabetic ketoacidosis in children. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000; 29: 657-82.
19. Soveid M, Ranjbar-Omrani G. Ketoacidosis as the primary manifestation of acromegaly. *Arch Iranian Med* 2005; 8: 326-8.
20. Kuzuya T, Matsuda A, Sakemoto Y, Yamamoto K, Saito T, Yoshida S. A case of pituitary gigantism who had two episodes of diabetic ketoacidosis followed by complete recovery of diabetes. *Endocrinol Jpn* 1983; 30: 323334.
21. McPhee S, Μουτσόπουλος Χ. Διαβητική Κετοξέωση. Στο: Παθολογική Φυσιολογία. Αθήνα: Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας 2009: 662-64.

22. *Umpierrez G, Freire AX.* Abdominal pain in patients with hyperglycemic crises. *J Crit Care* 2002; 17: 63-7.
23. *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.
24. *Campbell IW, Duncan LJ, Innes JA, MacCuish AC, Munro JF.* Abdominal pain in diabetic metabolic decompensation: clinical significance. *JAMA* 1975; 233: 166-8.
25. *Munro JF, Campbell IW, McCuish AC, Duncan LJ.* Euglycaemic diabetic ketoacidosis. *Br Med J* 1973; 2: 578-80.
26. *Sheikh-Ali M, Karon BS, Basu A, Kudva YC, Muller LA, Xu J, Schwenk WF, Miles JM.* Can serum β -hydroxybutyrate be used to diagnose diabetic ketoacidosis? *Diabetes Care* 2008; 31: 643-7.
27. *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.
28. *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: 1192-8.
29. *Razavi L, Kitabchi AE, Stentz FB, Wan JY, Larijani BA, Tehrani M, Gozashti M, Midfar K, Taheri E.* Proinflammatory cytokines in response to insulin-induced hypoglycemic stress in healthy subjects. *Metab Clin Exp* 2009; 58: 443-8.
30. *Kitabchi AE, Fisher JN, Murphy MB, Rumbak MJ.* Diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar nonketotic state. In: Kahn CR, Weir GC. *Joslin's Diabetes Mellitus*. 13th ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1994: 738-70.
31. *Kaminska ES, Pourmotabbed G.* Spurious laboratory values in diabetic ketoacidosis and hyperlipidemia. *Am J Emerg Med* 1993; 11: 77-80.
32. *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.
33. *Gerard SK, Khayman-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.
34. *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.
35. *Chiasson JL, Aris-Jiwlan N, Belanger R, et al.* Diagnosis and treatment of diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *CMAJ* 1 2003; 168: 859-66.
36. *Hillman K.* Fluid resuscitation in diabetic emergencies: a reappraisal. *Intensive Care Med* 1987; 13: 4-8.
37. Joint British Diabetes Societies Inpatient Care Group The Management of Diabetic Ketoacidosis in Adults Second Edition Update: September 2013 http://www.diabetologists-abcd.org.uk/JBDS/JBDS_IP_DKA_Adults_Revised.pdf
38. *Kitabchi AE, Ayyagari V, Guerra SNO.* Medical House Staff Efficacy of low dose vs conventional therapy of insulin for treatment of diabetic ketoacidosis. *Ann Intern Med* 1976; 84: 633-8.
39. *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.
40. *Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, Kreisberg RA.* Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 2739-48.
41. *Nyenwe EAI, Kitabchi AE.* Evidence-based management of hyperglycemic emergencies in diabetes mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2011; 94: 340-51.
42. *Fisher JN, Kitabchi AE.* A randomized study of phosphate therapy in the treatment of diabetic ketoacidosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57: 177-80.
43. *Mitchell JH, Wildenthal K, Johnson RL, Jr.* The effects of acid-base disturbances on cardiovascular and pulmonary function. *Kidney Int* 1972; 1: 375-89.
44. *Viallon A, Zeni F, Lafond P, Venet C, Tardy B, Page Y, Bertrand JC.* Does bicarbonate therapy improve the management of severe diabetic ketoacidosis? *Crit Care Med* 1999; 27: 2690-3.
45. *Glaser N, Barnett P, McCaslin I, Nelson D, Trainor J, Louie J, Kaufman F, Quayle K, Roback M, Malley R, Kuppermann N.* The Pediatric Emergency Medicine Collaborative Research Committee of the American Academy of Pediatrics Risk factors for cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 264-9.
46. *Rosenbloom AL.* Intracerebral crises during treatment of diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care* 1990; 13: 22-33.
47. *Marcin JP, Glaser N, Barnett P, McCaslin I, Nelson D, Trainor J, Louie J, Kaufman F, Quayle K, Roback M, Malley R, Kuppermann N.* Factors associated with adverse outcomes in children with diabetic ketoacidosis-related cerebral edema. *J Pediatr* 2002; 141: 793-7.
48. *Abbott NJ.* Inflammatory mediators and modulation of blood-brain barrier permeability. *Cell Mol Neurobiol* 2000; 20: 131-47.
49. *Roberts MD, Slover RH, Chase HP.* Diabetic ketoacidosis with intracerebral complications. *Pediatr Diabetes* 2001; 2: 109-14.

50. 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.

51. Μπακατσέλος Σ, Καραμήτσος Δ, Κούρτογλου Γ. Οξείες καταστάσεις στο Σακχαρώδη Διαβήτη Στο: Θέματα Παθολογίας. Τιμητικός τόμος Δ.Ι. Βαλπί. Θεσσαλονίκη: Ιατρικές Εκδόσεις University Studio Press 1996: 758-71.

Λέξεις-κλειδιά:

Διαβητική Κετοξέωση
Υπεργλυκαιμία
Σακχαρώδης Διαβήτης

Key-words:

Diabetic Ketoacidosis
Hyperglycemia
Diabetes Mellitus