

Διαβητική κετοξέωση

Ν. Παπάζογλου

Η διαβητική κετοξέωση (ΔΚΟ) είναι μία από τις σοβαρότερες και συχνότερες οξείες μεταβολικές επιπλοκές του σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ). Παρά το γεγονός ότι συνήθως παρατηρείται σε άτομα με ινσουλινοεξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη (ΙΕΣΔ) δεν είναι σπάνια και σε μη ινσουλινοεξαρτώμενους (ΜΙΕ) διαβητικούς αρρώστους (ΔΑ).

Υπάρχει δυσκολία ως προς τον ορισμό της ΔΚΟ σήμερα. Ενώ πριν από λίγα χρόνια ως ΔΚΟ οριζόταν ο μη ελεγχόμενος ΣΔ που απαιτεί επείγουσα θεραπεία με ινσουλίνη και παρεντερική ενυδάτωση και στην οποία η συνολική πυκνότητα των κετονικών σωμάτων του αίματος υπερβαίνει τα 3-5 mmol/L, σήμερα πάνω από το 50% των περιπτώσεων ΔΚΟ δεν έχουν ανάγκη παρεντερικής ενυδάτωσης. Ενώ η παρουσία των κετονικών σωμάτων, εξ ορισμού, αποτελεί το κύριο χαρακτηριστικό της ΔΚΟ, η κλινική εικόνα ποικίλει: από τις πιο ήπιες σε βαρύτητα ΔΚΟ που οι αιμοδυναμικές και ηλεκτρολυτικές διαταραχές μπορούν να αποκατασταθούν και $pef os$ (εκτός της ινσουλίνης) μέχρι διαβητικού κώματος, το οποίο όμως παρατηρείται όλο και πιο σπάνια (τρεις περιπτώσεις την τελευταία εικοσαετία στο Διαβητολογικό Κέντρο του Νοσοκομείου μας).

Από την πρώτη ιστορικά περιγραφή της ΔΚΟ από τον Dreschfeld το 1886¹ μέχρι την ανακάλυψη της ινσουλίνης η θνητότητα της ΔΚΟ έφθανε σχεδόν το 100%. Έκτοτε βαίνει μειουμένη, κατά την τελευταία δε πενταετία και παρά τις υπάρχουσες διαφορετικές εκτιμήσεις είναι σε επίπεδα χαμηλότερα του 5%. Στις μέρες μας, ιδιαίτερα, θάνατος ΔΑ με ΔΚΟ που αντιμετωπίζεται σε ειδική κλινική ή μονάδα θα πρέπει να θεωρείται ατυχές γεγονός, όταν η ΔΚΟ αποτελεί το σοβαρότερο πρόβλημα του ΔΑ.

Προδιαθεσικοί παράγοντες

Τα συνηθέστερα αίτια εκδήλωσης ΔΚΟ αποτελούν, σύμφωνα με εκτιμήσεις στις ΗΠΑ και άλλες χώρες⁴, κατά σειρά συχνότητας, η λοίμωξη και η πλημμελής ρύθμιση του ΙΕΣΔ. Εάν εξαιρέσουμε το 20% των περιπτώσεων ΔΚΟ που αποτελεί την πρώτη εκδήλωση του διαβήτη, στους γνωστούς διαβητικούς σαν

προδιαθεσικοί παράγοντες αναφέρονται επίσης το έμφραγμα του μυοκαρδίου, οι τραυματισμοί και διάφορες άλλες καταστάσεις stress και φάρμακα που αυξάνουν ανταγωνιστικά τις απαιτήσεις σε ινσουλίνη και προκαλούν ΔΚΟ. Η χρησιμοποίηση των αντλιών ινσουλίνης και τα πρακτικά προβλήματα που προκύπτουν, συνοδεύθηκε επίσης με αυξημένο αριθμό επεισοδίων ΔΚΟ. Εκτός από τις αναφερθείσες περιπτώσεις σε ένα ποσοστό 20% δεν διαπιστώνεται με βεβαιότητα το προδιαθεσικό αίτιο.

Είναι αξιοσημείωτο όμως, όπως διαπιστώθηκε από μεγάλες μελέτες πρόσφατα, το γεγονός της καθολικής μείωσης τόσο του αριθμού όσο και της βαρύτητας των επεισοδίων ΔΚΟ οφειλόμενο στην καλή εκπαίδευση των διαβητικών αρρώστων.

Παθογένεια

Η ΔΚΟ χαρακτηρίζεται από σημαντικές διαταραχές του μεταβολισμού των υδατανθράκων, των πρωτεϊνών και των λιπών σαν αποτέλεσμα έλλειψης ή αναποτελεσματικής δράσης της ινσουλίνης με συνακόλουθη αύξηση ανταγωνιστικών ορμονών (γλυκαγόνου, κατεχολαμινών και κορτικοειδών). Υπό αυτές τις συνθήκες η υπεργλυκαιμία και η λιπόλυση παίζουν πρωταρχικό ρόλο στην εξέλιξη της μεταβολικής αυτής διαταραχής.

Η υπεργλυκαιμία οφείλεται κατ' αρχήν στην ελαττωμένη χρησιμοποίησή της, λόγω έλλειψης ινσουλίνης, από τους ινσουλινοεαίσθητους ιστούς (λίπος, ήπαρ, μυς) ενώ είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι τα κύτταρα του εγκεφάλου, ως μη ινσουλινοεξαρτώμενα, εξακολουθούν να χρησιμοποιούν την γλυκόζη, στοιχείο απαραίτητο για την λειτουργία του εγκεφάλου κατά την διάρκεια της ΔΚΟ και σε αντίθεση με ότι συμβαίνει στην υπογλυκαιμία. Άλλη πηγή γλυκόζης κατά την εξέλιξη της ΔΚΟ, λόγω της αυξημένης απώλειας της, αποτελεί η διάσπαση του γλυκογόνου (γλυκογονόλυση), που είναι αποθηκευμένο στο ηπατικό κύτταρο και το οποίο παραμένει εκεί μόνο με την παρουσία της ινσουλίνης. Παράλληλα η έλλειψη ινσουλίνης και η μεγάλη απώλεια γλυκόζης οδηγεί στην ανάγκη παραγωγής της τόσο από τις πρωτεΐνες (πρωτεϊνόλυση) όσο και τα λίπη (λιπόλυση). Από την πρωτεϊνόλυση απελευθερώνονται αμινοξέα τα οποία παραλαμβάνονται από το ήπαρ χρησιμοποιούνται για την νεογλυκογένεση που αποτελεί και την μεγαλύτερη πηγή γλυκό-

ζης στην πορεία της ΔΚΟ. Η λιπόλυση εξ άλλου έχει σαν αποτέλεσμα την απελευθέρωση τριγλυκεριδίων από τον λιπώδη ιστό και την εισόδο τους στην κυκλοφορία του αίματος σε μεγάλες ποσότητες. Τα λιπαρά οξέα των τριγλυκεριδίων προσλαμβάνονται από τα μιτοχόνδρια των ηπατικών κυττάρων και υφίστανται β-οξειδωση, την διεργασία δε αυτή ευνοεί η μεταβολή της σχέσης γλυκαγόνου-ινσουλίνης (υπέρ της γλυκαγόνου). Αποτέλεσμα της β-οξειδωσης των λιπαρών οξέων είναι η παραγωγή των κετονικών σωμάτων, οξειοξικού και β-υδροξυβουτυρικού οξέος.

Τα κετονικά σώματα χρησιμοποιούνται από τους μυς, όταν όμως η παραγωγή τους είναι μεγάλη οδηγεί στην οξέωση με αποτέλεσμα σημαντική μείωση της αλκαλικής παρακαταθήκης. Τα επίπεδα του Na του πλάσματος είναι χαμηλότερα ενώ το κάλιο μπορεί να είναι αυξημένο, η συνολική όμως ποσότητα καλίου στον οργανισμό είναι ελαττωμένη πράγμα που ιδιαίτερα λαμβάνεται υπόψη στην θεραπεία της οξέωσης.

Συμπληρωματικό ρόλο στο νεογλυκογενετικό μηχανισμό παίζουν τα κορτικοειδή, η αυξητική ορμόνη και οι κατεχολαμίνες που εμφανίζονται ιδιαίτερα αυξημένες όταν πρόκειται για stress.

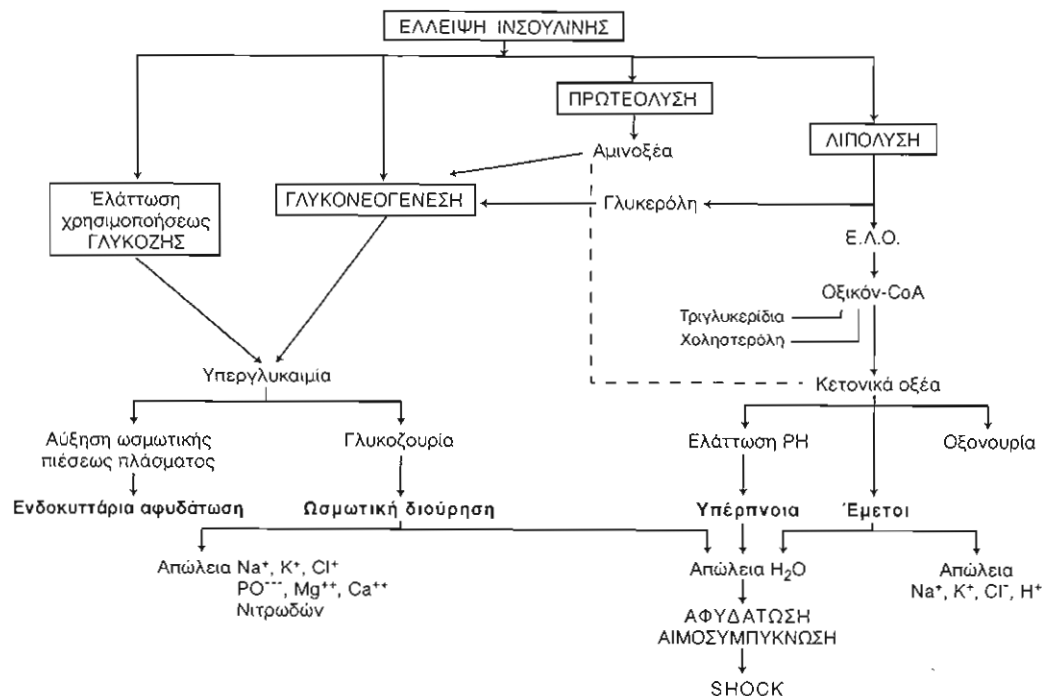
Η αύξηση της γλυκόζης στο αίμα, με τους μηχανισμούς που αναφέρθηκαν (γλυκογονόλυση, γλυκονεογένεση, λιπόλυση) προκαλεί αύξηση της ωσμωτικότητας του αίματος και μετακίνηση ύδατος και ηλεκτρολυτών από τα κύτταρα προς τον μεσοκυττάριο χώρο και την κυκλοφορία του αίματος. Επακόλουθο η αυξημένη διήθηση γλυκόζης από το σπείραμα, πολυουρία και αφυδάτωση (Σχ. 1).

Κλινική εικόνα

Ενώ η παρουσία των κετονικών σωμάτων αποτελεί το κύριο εργαστηριακό εύρημα της ΔΚΟ, η κλινική της εικόνα ποικίλει^{5,6}. Η συμπτωματολογία οφείλεται στις μεταβολικές διαταραχές που αναφέρθηκαν και καταγράφονται στο σχήμα 1 και είναι ανάλογη αυτών τόσο ως προς την εμφάνιση όσο και ως προς την βαρύτητα των συμπτωμάτων.

Ιδιαίτερα τα κλινικά σημεία της ΔΚΟ είναι:

1) Σημεία αφυδάτωσης. Δέρμα ξηρό με έλλειψη φυσιολογικής σπαργής. Βλεννογόνοι στόματος και γλώσσα στεγνή, ενώ ο τόνος των βολβών είναι ελαττωμένος και μπορεί να παρατηρηθεί ακόμη και θόλωση των φακών του οφθαλμού.



Σχ. 1. Σχηματική παράσταση των μεταβολών κατά την εξέλιξη της ΔΚΟ. (από Δ. Καραμήτσος: Σακχαρώδης Διαβήτης. Β' έκδοση, 1987: 133).

2) Σημεία ελαττωμένης περιφερικής κυκλοφορίας με μικρό, συχνό και ασθενή σφυγμό και πτώση σχετική ή μεγάλη της αρτηριακής πίεσης.

3) Θερμοκρασία της μασχάλης συνήθως χαμηλή ακόμη και σε λοίμωξη, δυνατόν δε να παρατηρηθεί και υποθερμία.

4) Υπέρπνοια και απόπνοια οξόνης (απόπνοια σάπιου μήλου) λόγω της οξέωσης (αναπνοή Kussmaul).

5) Διαταραχή της συνείδησης από απλή θόλωση της διάνοιας μέχρι συγχυτική κατάσταση και κώμα. Σαν αίτια των διαταραχών της συνείδησης θεωρούνται η αφυδάτωση και η οξέωση.

6) Έμετοι, γαστροπληγία και παραλυτικός ειλεός είναι δυνατόν να παρατηρηθούν λόγω της δράσης των κετονοξέων στο κέντρο του εμέτου και των ηλεκτρολυτικών διαταραχών.

7) Κοιλιακά άλγη που δυνατόν να υποδιούνται οξεία κοιλία (λόγω της συνυπάρχουσας λευκοκυττάρωσης έχουν οδηγήσει ασθενείς, εσφαλμένως, στο χειρουργείο).

8) Πολυουρία λόγω της αυξημένης ωσμωτικής διούρησης.

9) Διαταραχές όρασης λόγω της αφυδάτωσης και της θόλωσης των φακών.

10) Κράμπες (μυϊκός σπασμός και πόνος) λόγω των ηλεκτρολυτικών διαταραχών.

Διαφορική διάγνωση

Στην εποχή μας ποσοστό χαμηλότερο του 10% των διαβητικών ασθενών εμφανίζονται με την μορφή της βαρείας ΔΚΟ και του γνησίου διαβητικού κώματος σε σύγκριση προς το 50% και πλέον των περιπτώσεων, προ 30-40 ετών. Στο 70% υπάρχει κάποιου βαθμού διαταραχή της συνείδησης ενώ στο υπόλοιπο 30% ούτε απλή θόλωση της διάνοιας διαπιστώνουμε. Υπό αυτές τις συνθήκες η διαφορική διάγνωση θα στηριχθεί κατά το πλείστον στο ιστορικό και κυρίως, ιδιαίτερα στις περιπτώσεις που δεν υπάρχει ιστορικό ΣΔ, στον παρακλινικό έλεγχο των ούρων (οξόνη, γλυκόζη). Σε κάθε περίπτωση η διάγνωση της ΔΚΟ στο περιβάλλον του Νοσοκομείου αλλά και του απλού Ιατρείου είναι εύκολη αλλά και υποχρεωτική για τον ιατρό εντός των πρώτων 5' από της άφιξης του αρρώστου και για τον επιπρόσθετο λόγο ότι οι απαιτούμενες εργαστηριακές εξετάσεις είναι κοινές και εύκολες στην εκτέλεση.

Στις ίδιες προϋποθέσεις και μεθοδολογία θα στηριχθεί η διάγνωση ακόμη και στις βαρύτερες περιπτώσεις με την χαρακτηριστική κλινική εικόνα της βαριάς αφυδάτωσης με υπέρπνοια και απόπνοια οξόνης. Γενικότερα ο αποκλεισμός άλλων καταστάσεων με αφυδάτωση και υπέρπνοια

όπως η γαλακτική οξέωση, η δηλητηρίαση με σαλικυλικά, το ουραιμικό κώμα κλπ. είναι εύκολος λόγω κυρίως των εργαστηριακών ευρημάτων αλλά και του ιστορικού. Εξίσου εύκολη είναι η διαγνωστική διαφοροποίηση από το υπερωσμωτικό μη κετονικό διαβητικό κώμα και την υπογλυκαιμία. Η επιβεβαίωση για την ορθή θεραπευτική παρέμβασή μας θα στηριχθεί στις απλές εξετάσεις για γλυκόζη αίματος και οξόνη ούρων.

Εργαστηριακά ευρήματα²

- Αύξηση της γλυκόζης του αίματος 200-400 mg/dl συνήθως.
- Κετονικά οξέα υπερβαίνουν τα 3-5 mMols/L.
- Τα διττανθρακικά του πλάσματος συνήθως κάτω των 15 mMols/L.
- Το pH του αρτηριακού αίματος συνήθως μεταξύ 7,36-6,80.
- Το Na συνήθως είναι φυσιολογικό και το K αυξημένο στην πρώτη μέτρηση και οι δύο τιμές όμως είναι ψευδείς γιατί υπάρχει έλλειμμα τόσο του Na όσο και του K. Λόγω της μεταβολικής οξέωσης έχουμε αύξηση του χάσματος ανιόντων [(Na+K)-(Cl+HCO)].
- Η ουρία και το ουρικό οξύ είναι αυξημένα λόγω της αφυδάτωσης και της ελάττωσης της πειραματικής διήθησης.
- Τα λευκώματα του πλάσματος, ο αιματοκρίτης και η αιμοσφαιρίνη είναι αυξημένα λόγω της αιμοσυμπύκνωσης.
- Παρατηρείται λευκοκυττάρωση λόγω του stress και της αιμοσυμπύκνωσης.
- Η PO₂ του αρτηριακού αίματος είναι ελαττωμένη.

Θεραπεία της διαβητικής κετοξέωσης

Εξαιρετική σημασία για την μέλλουσα να ακολουθήσει θεραπευτική αντιμετώπιση έχουν τα ακόλουθα:

- η εκτίμηση της γενικής κατάστασης του αρρώστου κατά την υποδοχή
- η άμεση εφαρμογή των πρώτων θεραπευτικών μέτρων που κρίνονται απαραίτητα μετά την πρώτη εκτίμηση και
- η ταχύτητα διάγνωσης της ΔΚΟ.

Με έμφαση επιμένουμε ότι η σειρά αναγραφής των προηγούμενων τριών παραγράφων αποτελεί και σειρά αξιολόγησης των ενεργειών που πρόκειται να κάνουμε στην επικείμενη θεραπευ-

τική μας παρέμβαση. Γιατί ανεξάρτητα από την αιτία για την οποία μας διακομίζουν ένα άρρωστο με διαταραχές συνείδησης και αφυδάτωση θα πρέπει, με την απλή ακόμη επισκόπηση να διαπιστώσουμε τυχαία προβλήματα στη θέση, την αναπνοή, την όψη, εμποδία από τα ενδύματα, τραύματα κλπ. και να τα αντιμετωπίσουμε. Ο έλεγχος του κυκλοφορικού συστήματος (αρτηριακή πίεση και καρδιακή λειτουργία), η ύπαρξη ή όχι εμέτων και η απόφαση για τοποθέτηση καθετήρα ουροδόχου κύστης συμπληρώνεται με την εφαρμογή συσκευής παρεντερικής χορήγησης υγρών.

Η διάγνωση της ΔΚΟ καθιστά, εν συνεχεία, απαραίτητη την άμεση παραγγελία για εξέταση K-Na ορού (αποκάλυψη πιθανής αρχικής υποκαλιαιμίας) και pH αίματος. Αναφέρουμε ενδεικτικά τις δύο προηγούμενες εξετάσεις γιατί είναι καθοριστικές στη θεραπεία που θα ακολουθήσει (πρέπει να ζητήσουμε τα αποτελέσματα σε 15'). Είναι φυσικό ότι θα ζητηθεί επίσης ο πλήρης εργαστηριακός έλεγχος όπως αυτός θα καθορισθεί από το ιστορικό και την κλινική εξέταση συμπληρωμένος με ειδικές εξετάσεις κατά περίπτωση π.χ. επί εμπυρέτων πιθανή καλλιέργεια ούρων ή αίματος κλπ.

Η θεραπεία περιλαμβάνει τους ακόλουθους στόχους κατά σειράν εξαιρετικής και υποχρεωτικής προτεραιότητας, όπως θα φανεί παρακάτω.

- α) την αποκατάσταση της αφυδάτωσης και την βελτίωση της κυκλοφορίας.
- β) την αποκατάσταση των ηλεκτρολυτών.
- γ) την μείωση των επιπέδων της γλυκόζης και την άρση της παραγωγής των κετονικών σωμάτων.

Το πιο σοβαρό λάθος στην προσπάθεια ενυδάτωσης είναι να αποτύχουμε στην αποκατάσταση φυσιολογικού όγκου κυκλοφορίας σε σχέση πάντοτε με την δοσολογία χορήγησης της ινσουλίνης. Η επαρκής αποκατάσταση των υγρών και ηλεκτρολυτών είναι βασικός παράγοντας όχι μόνο για την αποτελεσματικότητα των σχημάτων ινσουλινοθεραπείας αλλά και για την ζωή των ασθενών με ΔΚΟ.

Η εις την βιβλιογραφία αναφερόμενη αρτηριακή υπόταση³ κατά την θεραπεία της ΔΚΟ οφείλεται, κατά το μεγαλύτερο ποσοστό, σε πρόωρη και υπερβολική χορήγηση ινσουλίνης πριν από την αποτελεσματική ενυδάτωση και ηλεκτρολυτική αποκατάσταση, θα πρέπει κατά το ίδιο ποσοστό να θεωρείται ιατρογενής εξέλιξη και οφείλεται στο εξής: Εξ ορισμού ο διαβητικός

με ΔΚΟ είναι αφυδατωμένος η δε υπογλυκαιμία του, που βρίσκεται σε ισορροπία σε όλα τα διαμερίσματα και χώρους του σώματος (κύτταρα, μεσοκυττάριος και ενδαγγειακός χώρος) λειτουργεί προστατευτικά κατά ένα ποσοστό για την διατήρηση ικανού και αποτελεσματικού για την λειτουργία της καρδίας ενδαγγειακού όγκου υγρών. Η αλήθεια αυτής της σκέψης φαίνεται καθαρά από το αποτέλεσμα της πρόωρης κα σε μεγαλύτερη της απαραίτητης, χορήγησης ινσουλίνης (πριν από την επαρκή ενυδάτωση). Η χορήγηση υπερβολικής δόσης ινσουλίνης στην περίπτωση αυτή καθιστά τα κύτταρα ικανά να χρησιμοποιήσουν γλυκόζη. Ελαττώνεται έτσι η εξωκυττάριος ωσμωτικότητα, τα κύτταρα χρησιμοποιούν και νερό, σε ρυθμό ταχύτερο της ενυδάτωσης, με πιο φανερή και οδυνηρή για τον άρρωστο συνέπεια την ελάττωση του ενδοαγγειακού χώρου, την υπόταση, την ταχυκαρδία, την καρδιακή κάμψη, το shock και τον θάνατο.

Για καθαρά διδακτικούς λόγους θα εκθέσω σ' αυτή την θέση γιατί αντίθετα η ταχύτερη και όχι η υπερβολική, χορήγηση υγρών, (η υπερβολική θα επηρεάσει την καρδιακή λειτουργία), μπορεί να προκαλέσει εγκεφαλικό οίδημα που θα πρέπει επίσης να θεωρείται ιατρογενής εξέλιξη ή σφάλμα και όχι πεπρωμένο φυγείν αδύνατον.

Η σκέψη αρχίζει πάλι με το δεδομένο ότι ο άρρωστος με ΔΚΟ είναι αφυδατωμένος και το γεγονός επίσης ότι τα εγκεφαλικά κύτταρα είναι τα μόνα που δεν χάνουν νερό (ή χάνουν πολύ λίγο) και διατηρούν τον όγκο τους παρά την αφυδάτωση. Από πρόνοια της φύσης, για να πεθάνει ο εγκέφαλος τελευταίος, τα εγκεφαλικά κύτταρα διαθέτουν πρωτεϊνικά μόρια από τα οποία προκύπτει κίνδυνος να χάσουν νερό κατά την εξέλιξη της αφυδάτωσης, έχουμε την ενζυματική παραγωγή των ενδοκυτταρικών ιδιογενών οσμολίων διασπώνται το καθένα μόριο σε ένα, σε δύο, σε τρία κλπ., ανάλογα με τις ανάγκες, αυξάνοντας την ενδοκυττάριο κολλοειδοσμωτική πίεση για να υπερνικήσουν την εξωκυττάριο υπέρταση. Όταν τώρα εμείς παρεμβαίνοντας θεραπευτικά χορηγούμε υγρά με πολύ ταχείς ρυθμούς, ελαττώνουμε γρήγορα την εξωκυττάριο ωσμωτικότητα καθ' όσον χρόνο τα ενδοκυτταρικά ιδιογενή οσμολία δεν προλαβαίνουν να ανασυνταχθούν ανασπύραξη των οσμολίων καθ' αντίστροφη φορά σε λιγότερα μόρια, διατηρούν ακόμη την αυξημένη ενδοκυττάρια κολλοειδοσμωτική πίεση, προσλαμβάνουν νερό, εξοιδαίνονται με αποτέλεσμα το εγκεφαλικό οίδημα και το θάνατο του αρ-

ρώστου.

1. Θεραπεία ΔΚΟ: ενυδάτωση

Υπολογίζεται ότι στην ΔΚΟ με διαταραχές συνείδησης η απώλεια υγρών φθάνει τουλάχιστον τα 100 ml ανά κιλό σωματικού βάρους ή το 10% του σωματικού βάρους. Έτσι άτομο βάρους 70 κιλών (προ της ΔΚΟ) θεωρείται ότι έχασε επτά περίπου κιλά υγρών. Με βάση αυτό το δεδομένο η πλήρης ενυδάτωση του αρρώστου στην περιπτώσή μας συνεπάεται την χορήγηση 7 L υγρών συν τις απώλειες (ούρα, ιδρώτες, κλπ) κατά την διάρκεια της ενυδάτωσης που υπολογίζονται σαν επί πλέον ημερήσιες ανάγκες. Αν π.χ. στον άρρωστο που χρησιμοποιούμε σαν παράδειγμα, οι ημερήσιες ανάγκες υπολογισθούν σε 1500 ml και η πλήρης ενυδάτωση, εκτός απροόπτου, διαρκέσει 48 ώρες θα πρέπει να χορηγήσουμε συνολικά 10 L υγρών, ενώ αν διαρκέσει 36 ώρες θα χορηγηθούν μόνο 9,25 L.

Το πρώτο L υγρών είναι πάντα φυσιολογικό διάλυμα NaCl 0,9%, συνήθως και το δεύτερο, ενώ το τρίτο και μέχρι πέρας της παρεντερικής ενυδάτωσης το NaCl χορηγείται υπό αραίωση 0,45% εκτός εάν η εξέταση δείξει σοβαρή αρχική υπονατριαιμία.

Ως προς το ρυθμό χορήγησης το πρώτο L χορηγείται σε μια ώρα (200-250 σταγόνες/1' της ώρας), το δεύτερο εντός 1-3 ωρών, ενώ η ενυδάτωση θα συνεχισθεί με ρυθμό που θα υπαγορεύει η συνεχής, επιμελής εξέταση και παρακολούθηση του αρρώστου και η απόφαση για κάθε μεταβολή στον ρυθμό χορήγησης των υγρών και ηλεκτρολυτών θα εξαρτάται από τον βαθμό της αφυδάτωσης, την βαρύτητα της ΔΚΟ, την έναρξη και το επίπεδο της ανά ώρα διούρησης, την ηλικία του αρρώστου, το συμπέρασμα από την ανά 30' κλινικής εξέτασης και της ανά ώρα εξέτασης της γλυκόζης αίματος και οξόνης ούρων. Θα πρέπει συνεχώς να πλανάται στην σκέψη του θεράποντος ιατρού ότι η ΔΚΟ που προσπαθεί να αντιμετωπίσει, εγκαταστάθηκε σε διάστημα ημερών και όχι ωρών και οφείλει να δράσει θεραπευτικά δίνοντας τα χρονικά περιθώρια για τις αντίστροφες παθολογοφυσιολογικές μεταβολές για να αποφύγει τις μείζονες ιατρογενείς επιπλοκές που ήδη αναφέραμε. Κατά κανόνα η ταχεία αντιμετώπιση ή έξοδος του αρρώστου από βαρεία ΔΚΟ δεν δικαιολογεί απονομή συγχαρητηρίων προς τον θεράποντα. Η βαθειά γνώση του θέματος και η σωστή, βήμα προς βήμα, εκτίμηση της κατάστασης του αρρώστου βοηθούν στην ορθή ιατρική σκέψη

με ΔΚΟ είναι αφυδατωμένος η δε υπογλυκαιμία του, που βρίσκεται σε ισορροπία σε όλα τα διαμερίσματα και χώρους του σώματος (κύτταρα, μεσοκυττάρια και ενδαγγειακός χώρος) λειτουργεί προστατευτικά κατά ένα ποσοστό για την διατήρηση ικανού και αποτελεσματικού για την λειτουργία της καρδιάς ενδαγγειακού όγκου υγρών. Η αλήθεια αυτής της σκέψης φαίνεται καθαρά από το αποτέλεσμα της πρόωρης κα σε μεγαλύτερη της απαραίτητης, χορήγησης ινσουλίνης (πριν από την επαρκή ενυδάτωση). Η χορήγηση υπερβολικής δόσης ινσουλίνης στην περίπτωση αυτή καθιστά τα κύτταρα ικανά να χρησιμοποιήσουν γλυκόζη. Ελαττώνεται έτσι η εξωκυττάρια ωσμωτικότητα, τα κύτταρα χρησιμοποιούν και νερό, σε ρυθμό ταχύτερο της ενυδάτωσης, με πιο φανερή και οδυνηρή για τον άρρωστο συνέπεια την ελάττωση του ενδοαγγειακού χώρου, την υπόταση, την ταχυκαρδία, την καρδιακή κάμψη, το shock και τον θάνατο.

Για καθαρά διδακτικούς λόγους θα εκθέσω σ' αυτή την θέση γιατί αντίθετα η ταχύτερη και όχι η υπερβολική, χορήγηση υγρών, (η υπερβολική θα επηρεάσει την καρδιακή λειτουργία), μπορεί να προκαλέσει εγκεφαλικό οίδημα που θα πρέπει επίσης να θεωρείται ιατρογενής εξέλιξη ή σφάλμα και όχι πεπρωμένο φυγείν αδύνατον.

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

ρώστου.

1. Θεραπεία ΔΚΟ: ενυδάτωση

Υπολογίζεται ότι στην ΔΚΟ με διαταραχές συνείδησης η απώλεια υγρών φθάνει τουλάχιστον τα 100 ml ανά κιλό σωματικού βάρους ή το 10% του σωματικού βάρους. Έτσι άτομο βάρους 70 κιλών (προ της ΔΚΟ) θεωρείται ότι έχασε επτά περίπου κιλά υγρών. Με βάση αυτό το δεδομένο η πλήρης ενυδάτωση του αρρώστου στην περίπτωσή μας συνεπάεται την χορήγηση 7 L υγρών συν τις απώλειες (ούρα, ιδρώτες, κλπ) κατά την διάρκεια της ενυδάτωσης που υπολογίζονται σαν επί πλέον ημερήσιες ανάγκες. Αν π.χ. στον άρρωστο που χρησιμοποιούμε σαν παράδειγμα, οι ημερήσιες ανάγκες υπολογισθούν σε 1500 ml και η πλήρης ενυδάτωση, εκτός απροόπτου, διαρκέσει 48 ώρες θα πρέπει να χορηγήσουμε συνολικά 10 L υγρών, ενώ αν διαρκέσει 36 ώρες θα χορηγηθούν μόνο 9,25 L.

Το πρώτο L υγρών είναι πάντα φυσιολογικό διάλυμα NaCl 0,9%, συνήθως και το δεύτερο, ενώ το τρίτο και μέχρι πέρας της παρεντερικής ενυδάτωσης το NaCl χορηγείται υπό αραιώση 0,45% εκτός εάν η εξέταση δείξει σοβαρή αρχική υπονατριαιμία.

Ως προς το ρυθμό χορήγησης το πρώτο L χορηγείται σε μια ώρα (200-250 σταγόνες/1' της ώρας), το δεύτερο εντός 1-3 ωρών, ενώ η ενυδάτωση θα συνεχισθεί με ρυθμό που θα υπαγορεύει η συνεχής, επιμελής εξέταση και παρακολούθηση του αρρώστου και η απόφαση για κάθε μεταβολή στον ρυθμό χορήγησης των υγρών και ηλεκτρολυτών θα εξαρτάται από τον βαθμό της αφυδάτωσης, την βαρύτητα της ΔΚΟ, την έναρξη και το επίπεδο της ανά ώρα διούρησης, την ηλικία του αρρώστου, το συμπέρασμα από την ανά 30' κλινικής εξέτασης και της ανά ώρα εξέτασης της γλυκόζης αίματος και οξόνης ούρων. Θα πρέπει συνεχώς να πλανάται στην σκέψη του θεράποντος ιατρού ότι η ΔΚΟ που προσπαθεί να αντιμετωπίσει, εγκαταστάθηκε σε διάστημα ημερών και όχι ωρών και οφείλει να δράσει θεραπευτικά δίνοντας τα χρονικά περιθώρια για τις αντιστροφές παθολογοφυσιολογικές μεταβολές για να αποφυγει τις μείζονες ιατρογενείς επιπλοκές που ήδη αναφέραμε. Κατά κανόνα η ταχεία αντιμετώπιση ή έξοδος του αρρώστου από βαρεία ΔΚΟ δεν δικαιολογεί απονομή συγχαρητηρίων προς τον θεράποντα. Η βαθειά γνώση του θέματος και η σωστή, βήμα προς βήμα, εκτίμηση της κατάστασης του αρρώστου βοηθούν στην ορθή ιατρική σκέψη

και πράξη.

2. Θεραπεία ΔΚΟ: Νάτριο και Κάλιο

Ως προς την χορήγηση του νατρίου αναφέραμε ήδη στην προηγούμενη παράγραφο τόσο την μορφή όσο και το ρυθμό χορήγησης. Υπάρχουν διαφορετικές απόψεις που υποστηρίζουν την εξαρχής χορήγηση υποτόνων διαλυμάτων NaCl 0.45% λόγω της διαπιστωμένης αρχικής ολικής υπερτονίας στους αρρώστους με ΔΚΟ (από Na, K και γλυκόζη). Επεκράτησε όμως η ανάγκη ταχύτερης αύξησης του όγκου κυκλοφορίας και γι' αυτό χορηγείται υπό την μορφή ισότονου διαλύματος στην αρχή και όπως περιγράφηκε.

Κάλιο δεν χορηγείται με τον πρώτο ισότονο ορό NaCl, τουλάχιστον μέχρι της άφιξης της τιμής του εργαστηρίου. Σ' αυτή την φάση συνήθως είναι αυξημένο στον εξωκυττάριο χώρο και προσθήκη του, πριν από την δράση της ινσουλίνης, θα μπορούσε να προκαλέσει σοβαρές και συχνά θανατηφόρες αρρυθμίες. Αν η εξέταση δείξει τιμές K στα επίπεδα των ανωτέρων φυσιολογικών και μέχρι λίγο υψηλότερες των 5,5 mEq/L, η χορήγησή του θα αρχίσει με την έναρξη της τρίτης ώρας θεραπείας με υγρά και ινσουλίνη. Ο συνήθης ρυθμός χορήγησης σε αυτές τις περιπτώσεις είναι 2 gr KCl ανά 1.000 ml υγρών και σε κάθε περίπτωση όχι πάνω από 3 gr (27-40 mEq/L). Τα άτομα με ΔΚΟ που κατά την εισαγωγή τους έχουν φυσιολογικά ή μειωμένα επίπεδα K κινδυνεύουν με την έναρξη της θεραπείας με ινσουλίνη να εμφανίσουν βαρεία υποκαλιαιμία. Εδώ χορηγούμε K με τον πρώτο ορό NaCl και δεν υπερβαίνουμε τα 40 mEq/L. Τονίζεται ιδιαίτερα ότι, το πρώτο εξάωρο της θεραπείας, θα πρέπει να έχουμε, εκτός της αμέσου αρχικής, άλλες τρεις τουλάχιστον εργαστηριακές τιμές Na και K.

Επειδή οι συνολικές απώλειες του K υπερβαίνουν τα 300 mEq, είναι προφανές ότι η χορήγησή του θα πρέπει να συνεχισθεί, σε πολλές περιπτώσεις και μετά την πλήρη ανάνηψη του αρρώστου από την άποψη της παρεντερικής χορήγησης υγρών, επί μερικές ημέρες *per os*.

Πίνακας 1. Απώλεια ύδατος, Na, Cl και K επί ΔΟΚ

Υδρωρ	100 ml	ανά χιλ/μο	σωμ/κού	βάρους
Νάτριο	7-10 mEq	=	=	=
Χλώριο	5-7 mEq	=	=	=
κάλιο	5-10 mEq	=	=	=

3. Θεραπεία ΔΚΟ: Φωσφορικό κάλιο

Ο P είναι ενδοκυττάριο συστατικό στοιχείο και η απώλειά του είναι ανάλογος του K. Η πτώση των φωσφορικών υπολογίζεται στη ΔΚΟ σε ένα mmol/Kg σώματος. Η αναδρομική όμως ανασκόπηση του προβλήματος της πιθανής υποφωσφαταιμίας δεν έδειξε ότι υπάρχουν κλινικά πλεονεκτήματα από την χρησιμοποίηση σε σταθερή βάση των φωσφορικών στη θεραπεία της ΔΚΟ. Σε μερικές εργασίες υποστηρίζεται ότι η αποκατάσταση των φωσφορικών στη θεραπεία της ΔΚΟ συνοδεύεται από βελτίωση της πνευματικής κατάστασης του αρρώστου (mental status) και μείωση της θνησιμότητας.

Θεωρητικά η αποκατάσταση των φωσφορικών θα προλάμβανε την εμφάνιση επιπλοκών όπως:

- αναπνευστικές διαταραχές
- μυϊκή αδυναμία
- αιμολυτικά επεισόδια

- ταχύτερη παραγωγή του 2,3 DPG (διφωσφορογλυκερινικού οξέος). Τα χαμηλότερα επίπεδα του 2,3 DPG οφείλονται εκτός από την απώλεια των φωσφορικών δια των ούρων και στην αύξηση της αναερόβιας γλυκόλυσης. Σε περιβάλλον οξείωσης η οξυαιμοσφαιρίνη διασπάται ταχύτερα, ενώ η ελάττωση του 2,3 DPG επιβραδύνει αυτή την διάσπαση. Η ταχεία αποκατάσταση της οξείωσης με διττανθρακικά μειώνει την απελευθέρωση οξυγόνου προς τους ιστούς όπως και η βραδεία αποκατάσταση (3-4 ημέρες) των επιπέδων του 2,3 DPG. Το γεγονός αυτό αποτελεί ένα από τους λόγους της αποφυγής τόσο της πολύ ταχείας ανάταξης της οξείωσης όσο και της χρήσης των διττανθρακικών.

Υποστηρίζεται επομένως ότι σε μερικούς αρρώστους με ΔΚΟ και αναιμία, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, πνευμονία και άλλα αίτια ιστικής υποξίας, θα πρέπει να υπολογίζεται η υποφωσφαταιμία και τα χαμηλά επίπεδα 2,3 DPG των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Σε ασθενείς με P ορού <1 mg/dl και ΔΚΟ θα πρέπει να χορηγούνται φωσφορικά κατά το ένα τρίτο της ολικής ποσότητας K υπό την μορφή του φωσφορικού K.

4. Θεραπεία ΔΚΟ: Διττανθρακικά

Τα διττανθρακικά εξακολουθούν να έχουν θέση στη θεραπεία της ΔΚΟ αν και όλο και σπάνια και με μεγάλη προσοχή στις περιορισμένες έστω ενδείξεις για χορήγησή τους. Λόγω των μειονεκτημάτων ή ανεπιθυμητών αποτελεσμάτων από την γενικευμένη παλαιότερα χρήση

τους, όπως η εμφάνιση παραδόξου οξέωσης του ΚΝΣ, η επιδείνωση της ενδοκυττάριας οξέωσης οφειλομένης σε αυξημένη παραγωγή CO₂, η παράταση του μεταβολισμού των κετοανιόντων, η επιδείνωση πιθανής υπογλυκαιμίας (περισσότερα στοιχεία στη συνημμένη βιβλιογραφία) η επικρατούσα σήμερα άποψη για την χορήγησή τους είναι:

- επί αρτηριακού pH > 7: δεν χορηγούμε
- επί αρτηριακού pH = 6,9-7,0: 44 mEq
- επί αρτηριακού pH < 6,9: 88 mEq.

Λόγω της υπερώσμωσης σε ασθενείς με ΔΚΟ συνιστάται τα διττανθρακικά να δίνονται σε ισότονα και όχι υπέρτονα διαλύματα.

5. Θεραπεία ΔΚΟ: Πλάσμα

Οι άρρωστοι που κατά την υποδοχή ακόμη (πριν από την έναρξη της θεραπείας) εμφανίζουν σημεία καταπληξίας-shock (πτώση της αρτηριακής πίεσης, ταχυκαρδία κτλ) εκτός από την χορήγηση των υγρών, όπως ήδη αναφέρθηκε έχουν απόλυτη ανάγκη και άμεσης χορήγησης πλάσματος για την ταχύτερη και διαρκέστερη αύξηση του ενδοαγγειακού όγκου και την βελτίωση της κυκλοφορίας.

Άρρωστοι σε stupor ή κώμα συνήθως βρίσκονται σε υπερωσμωτική κατάσταση (>340 mOsm/Kg H₂O). Η υπερτονική αυτή κατάσταση συνοδεύεται συχνά από shock και παρά την υπερώσμωση θα δώσουμε από την αρχή εκτός από το ισότονο NaCl και πλάσμα και θα συνεχίσουμε με 0,45% NaCl.

Πλάσμα, τέλος, θα χορηγήσουμε σε κάθε περίπτωση πτώσης της πίεσης, μετά την έναρξη της θεραπείας με υγρά και ινσουλίνη, από αυτές που χαρακτηρίσαμε σαν ιατρογενείς εξελίξεις.

6. Θεραπεία ΔΚΟ: Ινσουλίνη

Θα επαναλάβουμε και σε αυτή την θέση, για έμφαση, ότι η επαρκής αποκατάσταση των υγρών και ηλεκτρολυτών στη ΔΚΟ αποτελεί βασικό παράγοντα για την αποτελεσματικότητα, αλλά και ιδιαίτερα την ασφάλεια της ζωής του αρρώστου, των σχημάτων της ινσουλινοθεραπείας.

Όλα τα σχήματα ινσουλινοθεραπείας τα οποία υποστηρίζουν την χορήγηση μικρών δόσεων (με σχολαστική επιμονή και για τους λόγους που τονίζουμε στην εισαγωγή της θεραπείας) ινσουλίνης είναι αποδεκτά. Το δεύτερο επίσης σημαντικό στοιχείο της ινσουλινοθεραπείας είναι η συνεχής ενδοφλέβια χορήγηση ή σε επαναλαμβανόμενες ανά ώρα υποδόριες ή ενδομυϊκές ενέ-

σεις. Το δεύτερο αυτό στοιχείο δεν μπορεί να αποτελέσει θέμα αρχής ή σταθερού πρωτοκόλλου υπέρ της μιας ή της άλλης οδού ή τρόπου χορήγησης για πολλούς λόγους.

- αν πρόκειται περί αρρώστου ο οποίος διατηρεί τις αισθήσεις του, ο υπολογισμός της ινσουλίνης θα γίνει με βάση το βάρος του σώματος σε δόση 0,3 μονάδες ανά Kg*. Έτσι άτομο 70 Kg* θα λάβει αρχική συνολική δόση 20 μονάδων εκ των οποίων τις 10 μονάδες εφ' άπαξ ενδοφλεβίως (bolus) και τις 10 υποδορίως. Στη συνέχεια θα χορηγούνται ανά ώρα 8 μονάδες υποδορίως. Η άνω ώρα υποδόρια χορήγηση της ινσουλίνης πρέπει να αυξηθεί αν η πτώση των επιπέδων της γλυκόζης είναι <10%.

- σε βαρύτερες καταστάσεις και όταν υπάρχει θάλαμος εντατικής θεραπείας προτιμούμε την συνεχή στάγδην χορήγηση 6-8 μονάδων ανά ώρα με τις ίδιες επιφυλάξεις για τροποποίηση της δόσης που αναφέραμε προηγουμένως. Για τον σκοπό αυτό σε 500 ml NaCl 0,9% προσθέτουμε 40 μονάδες κρυσταλλικής ινσουλίνης και χορηγούμε με ρυθμό 25 σταγόνων ανά 1' (πρώτο λεπτό της ώρας) που σύμφωνα με τον κανόνα θα χορηγηθούν 100 ml του διαλύματος σε μια ώρα με 8 μονάδες ινσουλίνης (αριθμός σταγόνων ανά λεπτό επί 4 = ml ορού ανά ώρα).

- στα παιδιά χορηγούμε 0,1 units/Kg* bolus (μια φορά στην αρχή) και 0,1 units/Kg*/ώρα σε συνεχή στάγδην έγχυση.

- γλυκόζη θα αρχίσουμε να δίνουμε όταν τα επίπεδα της φθάσουν <200 mg/dl στους ενήλικες και <300 mg/dl στα παιδιά.

- σε όλες τις περιπτώσεις με ελλείψεις ή ανεπαρκές νοσηλευτικό προσωπικό, έλλειψης εντατικής μονάδας νοσηλείας και σε κάθε περίπτωση που ο θεράπων ιατρός έχει και την ευθύνη της νοσηλείας προτιμάται η υποδόρια χορήγηση κατά τον ίδιο ρυθμό και δοσολογία.

- αποφεύγεται (δεν χορηγείται) η εφ' άπαξ (bolus) ενδοφλέβια χορήγηση της ινσουλίνης ανά ώρα γιατί είναι αναποτελεσματική (μικρή ημικυκλοζωής <3').

- η ανά ώρα κλινική εκτίμηση και εξέταση γλυκόζης αίματος είναι υποχρεωτική για προληπτικούς λόγους στην πορεία του αρρώστου γενικότερα και πιθανή ανάγκη τροποποίησης της δόσης, ειδικότερα.

- μετά την έξοδο από την κετοξέωση και την διακοπή της παρεντερικής θεραπείας μπορούν να επιχειρηθούν διάφορα σχήματα ινσουλινοθεραπείας ή διακοπής της ανάλογα με τον άρ-

ρωστο και τις θεραπευτικές ενδείξεις κατά περίπτωση. Ένας καλός τρόπος μετάβασης στην τελική θεραπεία του αρρώστου είναι η συνέχιση της ίδιας ινσουλίνης (κρυσταλλικής) επί μερικές ημέρες σε υποδόριες ενέσεις ανά 6ωρα ή 4ωρα διαστήματα με ανάλογη λήψη τροφής μέχρις άρσης του αιτίου που προκάλεσε την ΔΚΟ.

7. Θεραπεία ΔΚΟ: Γενικά μέτρα

Όπως ήδη τονίσαμε με τα απαραίτητα γενικά μέτρα αρχίζει η θεραπεία της ΔΚΟ παρά την εισ το τέλος του κεφαλαίου αναγραφή τους.

- Ουροκαθετήρας θα χρειασθεί σε αρρώστους με διαταραχές συνείδησης και σε περιπτώσεις που η διούρηση καθυστερεί ή δεν είναι δυνατή για διαφόρους λόγους η εκτίμησή της.

- Ρινογαστρικός καθετήρας (Levine) για την αναρρόφηση του περιεχομένου του στομάχου σε περιπτώσεις κώματος ή συνεχών εμετών για να αποφύγουμε εισρόφηση.

- Ηπαρίνη υποδόρια υπό τις νέες μορφές της, μια ένεση το 24ωρο, σε ειδικές περιπτώσεις όπου διαπιστώνεται προδιάθεση για φλεβοθρόμβωση (μακρά προηγούμενη ακινησία, κίρσοι κτλ).

- Αντιβίωση όπου υπάρχει ένδειξη και χωρίς την ύπαρξη της ΔΚΟ.

- Συσκευή φλεβικής πίεσης θα πρέπει να εφαρμόζεται τουλάχιστον σε ειδικές περιπτώσεις με shock, ισχαιμική καρδιοπάθεια ή χρόνια νεφροπάθεια.

Summary

Papazoglou N. Diabetic ketoacidosis. Hellen Dia-

betol Chron 1999, 1: 23-30.

An educational article concerning epidemiology, pathogenesis, diagnosis and therapy of diabetic ketoacidosis.

Βιβλιογραφία

1. *Dreschfeld J.* The Bradshaw lecture on diabetic coma. *Brit Med J* 1886; 2: 358-363.
2. *Παπαζογλου Ν.* Διαβητική κετοξέωση-Διαβητικό κώμα. Στο: Επείγουσα Ιατρική στην Παθολογία (βοήθημα για φοιτητές). ΑΠΘ-έκδοση Υπηρεσίας Δημοσιευμάτων. Θεσσαλονίκη, 1991: 175-179.
3. *Καραμύτσος J.* 11 Διαβητικά κώματα. Στο: Σακχαρώδης διαβήτης. Από την θεωρία στην πράξη. Β' έκδοση. Εκδόσεις Α. Σιώκη. Θεσσαλονίκη, 1987: 131-145.
4. *Kitabchi A, Wall B.* Diabetic ketoacidosis. *Med Clin N Amer* 1995; 79:1: 9-37.
5. *Μπακατσέλος Σ, Καραμύτσος Δ, Κούρτογλου Γ.* 62 Οξείες καταστάσεις στο σακχαρώδη διαβήτη. Στο: Θέματα Παθολογίας. Τμητικός Τόμος Δ.Ι. Βαλτή. Εκδότης: Π. Μεταξάς και Συνεργάτες. Θεσσαλονίκη, 1996: 758-771.
6. *Καραμύτσος Β.* Διαβητική κετοξέωση. Στο: Σακχαρώδης διαβήτης. Θεωρία-πράξη. Επιμέλεια: Χ. Τούντα. Εκδ. Επτάλοφος-Αθήνα, 1995: 315-325.
7. *Chan N, Manchanda S, Feher M, Morgan D.* Fatal cerebral oedema associated with hyponatremia in adult diabetic ketoacidosis. *Practical Diab Intern.* 1998; 15:7: 209-211.
8. *Παπαζογλου Ν.* Διαβητική κετοξέωση. Στο: Εσωτερική Παθολογία. Έκδοση: Τομέας Παθολογίας - Τμήματος Ιατρικής ΑΠΘ. University Studio Press. Θεσσαλονίκη 1998; 2: 1065-1070.