

Υπερωσμωτικό μη κετονικό υπεργλυκαιμικό κώμα

Ν. Παπάζογλου

Σύμφωνα με την ADA² (Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρεία-1998) με την διάγνωση της υπερωσμωτικής μη κετοτικής κατάστασης (ΥΜΚΚ) χαρακτηρίζεται ένας άρρωστος με διαταραχές συνείδησης, υπεργλυκαιμία [= ≥ 400 mg/dl (= ή > 22,2 mmol/L-διεθνείς μονάδες ωσμωτικότητας)] και αυξημένη ωσμωτικότητα πλάσματος [= \geq ή > 315 mOsm/kg (= ή > 315 mmol/kg-συνήθεις μονάδες)]. Ο νέος όρος, που από άλλους χαρακτηρίζεται σαν πρόδρομη κατάσταση του ΥΜΚΥΚ, διαφέρει από τον κλασικό ορισμό σε δύο κύρια χαρακτηριστικά: ότι δεν απαιτεί την υψηλή υπεργλυκαιμία = ή > 600 mg/dl και δυνητικά μόνο περιλαμβάνει το κώμα στον ορισμό της οξείας αυτής επιπλοκής. Σε κώμα εξελίσσεται η επιπλοκή όταν η δραστική ωσμωτικότητα είναι > 350 mOsm/L ή μεγαλύτερη (Πίν. 1). Στις πλείστες των περιπτώσεων υπάρχουν πολύ υψηλά επίπεδα Na από ότι γλυκόζης (διαφορά από ΔΚΟ). Εμείς παρά το ότι θεωρούμε τον νέο ορισμό ορθότερο, αφού καλύπτει το μέγιστο ποσοστό των περιπτώσεων που αντιμετωπίζονται καθημερινά (οι διαταραχές της συνείδησης φθάνουν στο 15% μόνο των περιπτώσεων σε κώμα) θα χρησιμοποιούμε τον παλιό ορό όπως στον τίτλο του θέματος προς αποφυγή σύγχυσης, επί του παρόντος τουλάχιστον.

Το ΥΜΚΥΚ αποτελεί την συνήθη επιπλοκή των μέσης και μεγάλης ηλικίας διαβητικών αρρώστων (ΔΑ), με αιχμή στην ομάδα 57-69 ετών. Σε ποσοστό 33-60% αποτελεί την πρώτη εκδήλωση του σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ). Η μεγάλη αυτή διακύμανση, όπως αναφέρεται σε διάφορες μελέτες, οφείλεται στο γεγονός ότι ένα ποσοστό 17% των ατόμων ηλικίας > 65 ετών δεν γνωρίζουν ότι είναι διαβητικοί. Παρατηρείται πιο συχνά στις γυναίκες και στις μεγάλες ηλικίες αφού > 50% των γνωστών διαβητικών είναι άτομα > 65 ετών, στη χώρα μας τουλάχιστον, ενώ αν συμπεριλάβουμε και τους ΔΑ που δεν γνωρίζουν ότι έχουν ΣΔ, ο συνολικός αριθμός των ΔΑ αυτής της ομάδας ξεπερνά τις 300.000³. Υπερωσμωτική κατάσταση χωρίς οξέωση είναι σπάνια σε νέους ΔΑ τύπου I, ιδιαίτερα δε, με καλή νεφρική λειτουργία⁷.

Πίνακας 1. Παράσταση ολικής και δραστηκής ωσμωτικότητας (osmolality)⁷. Φυσιολογικές τιμές δραστηκής ωσμωτικότητας 275-285 mOsm/L, περίπου 5 mOsm/L, χαμηλότερη της ολικής. Το άζωτο της ουρίας κυμαίνεται από 8-23 mg/dl και επηρεάζει την ολική ωσμωτικότητα κατά 2,9-8,2 mOsm/l

$$\begin{aligned} \text{Ολική ωσμωτικότητα} &= 2 \times (\text{Na} + \text{K}) + \\ &\frac{\text{Γλυκόζη (mg/dl)}}{18} + \frac{\text{Άζωτο ουρίας (mg/dl)}}{2,8} \\ \text{Δραστηκή ωσμωτικότητα} &= 2 \times (\text{Na} + \text{K}) + \\ &+ \frac{\text{Γλυκόζη (mg/dl)}}{18} \end{aligned}$$

Επιδημιολογία

Σαν οξεία μεταβολική διαταραχή είναι πιο συχνή από την ΔΚΟ κατά 20% (σε αναλογία 4:5 περιπτώσεις) και σε αντίθεση προς ότι πιστευόταν, φθάνοντας τις 17,5/100.000 ΔΑ το χρόνο σε σύγκριση προς τις 14/100.000 ΔΑ της ΔΚΟ. Η υψηλή συχνότητα της επιπλοκής οφείλεται στον μεγάλο αριθμό των ΔΑ στις μεγάλες ηλικίες, όπως αναφέρθηκε, ενώ η υπεροχή στις γυναίκες στην μακροβιότητα αυτών.

Προδιαθεσικοί παράγοντες

Οι λοιμώξεις αποτελούν τον συχνότερο προδιαθεσικό παράγοντα (πνευμονία 40-60%, ουρολοιμώξεις 5-6%). Από τους μη λοιμώδεις παράγοντες ιδιαίτερη σημασία έχουν τα καρδιαγγειακά προβλήματα, η παγκρεατίτιδα, η ουραιμία, η ναυτία, οι έμετοι κτλ.

Η επιπλοκή δύσκολα εξελίσσεται σε άτομα που λαμβάνουν επαρκή ποσότητα υγρών. Ανεπαρκής επομένως λήψη υγρών (στέρηση, αδυναμία λήψης ύδατος λόγω αναπηρίας, έλλειψη δίψας). Πρόβλημα επίσης δημιουργείται από την υπερβολική λήψη σακχαρούχων υγρών λόγω πολυδιψίας.

Δεν πρέπει επίσης να αγνοούνται τα ιατρογενή αίτια για την εμφάνιση της επιπλοκής. Η εντερική (με Levine) και παρεντερική διατροφή με υπέρτονα διαλύματα μπορούν να την προκαλέσουν, όπως και οι θειαζίδες και η περιτοναϊκή διύλιση. Στους παράγοντες που διευκολύνουν την εμφάνιση του ΥΜΚΥΚ θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη και τα φάρμακα που μειώνουν την έκκριση ή την δράση της ινσουλίνης όπως τα κορτι-

κοειδή, η διαζοξίδη, οι b-blockers, η σιμετιδίνη κ.ά., που η χρήση τους είναι σχετικά συχνή.

Παθοφυσιολογία

Η πλειονότητα των αρρώστων με ΥΜΚΥΚ διέρχεται από μια πρόδρομη περίοδο με σημεία υπεργλυκαιμίας διάρκειας μερικών ημερών. Στη φάση αυτή έχουμε ελαττωμένη πρόσληψη της γλυκόζης από τους περιφερικούς ιστούς, αυξημένη ηπατική παραγωγή και μειωμένη αποβολή της από τους νεφρούς. Η επίταση της ανεπάρκειας της ινσουλίνης, από διάφορες αιτίες, και τα αυξημένα επίπεδα των ανταγωνιστών των ορμονών (γλουκαγόνη, κατεχολαμίνες, κορτικοειδή και αυξητική ορμόνη), συμπληρώνουν τα αίτια της υπεργλυκαιμίας. Η έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, τέλος και η πλημμελής λήψη υγρών επιδεινώνουν την αφυδάτωση.

Στους ενήλικες που προσλαμβάνουν επαρκή ποσότητα υγρών η γλυκόζη επανααρροφάται πλήρως. Όταν τα επίπεδα της γλυκόζης ξεπεράσουν τον νεφρικό της ουδό των 180 mg/dl αρχίζει η αδυναμία του νεφρικού σωληναρίου και η αποβολή της γλυκόζης ως υπότονη ωσμωτική διούρηση. Τα αποβαλλόμενα ούρα είναι υπότονα ως προς την γλυκόζη, περιέχοντα 50-70 mEq/L νάτριο και αυξημένα ποσά ασβεστίου, μαγνησίου ουρίας και ουρικού οξέος. Η συνεχιζόμενη απώλεια νατρίου και ύδατος μειώνει τον όγκο του τελουταίου προκαλώντας ελάττωση της σπειραματικής διήθησης, μεγαλύτερη υπεργλυκαιμία, καταλήγοντας τελικά σε ΥΜΚΥΜ. Η υπερωσμωτική κατάσταση και αφυδάτωση θα μπορούσε να προληφθεί αν αναπληρώνονταν οι απώλειες του ύδατος. Σε ένα νέο διαβητικό που ευκολότερα, για διάφορους λόγους, αντικαθιστά τις απώλειές του σε υγρά, πίνοντας νερό, διατηρούνται τόσο ο όγκος αίματος και η σπειραματική διήθηση όσο φυσικά, λόγω της καλής GFR και η γλυκοζουρία ώστε η γλυκόζη του αίματος λίγες φορές ξεπερνάει τα 300 mg/dl. Στα ηλικιωμένα άτομα η GFR πίπτει, ο νεφρικός ουδός γλυκόζης αυξάνει με αποτέλεσμα η ωσμωτική διούρηση να αρχίζει σε υψηλότερα επίπεδα γλυκόζης αίματος. Συνέπεια των μεταβολών αυτών είναι η δυνατότητα μεγάλης αύξησης της γλυκόζης μέχρι >600 mg/dl στο ΥΜΚΥΚ, λόγω της μικρότερης συνολικά απώλειας γλυκόζης, σε αντίθεση με το παράδειγμα του νέου όπου επειδή η απώλεια γλυκόζης είναι μεγαλύτερη (λόγω της λήψης ύδατος και καλής GFR), φθάνει στην κετοξέωση λόγω της σε

μεγαλύτερο βαθμό συμμετοχής της λιπόλυσης προς αναπλήρωση των απωλειών γλυκόζης.

Η φαινομενικά απλοϊκή αυτή προσπάθεια ερμηνείας της παθοφυσιολογίας ανάπτυξης του ΥΜΚΥΚ καλύπτει μερικές από τις ατέλειες και αντιφάσεις πλέον συνθέτων απόψεων για το ίδιο θέμα, όπως στην αρχή αυτής της παραγράφου αναφέραμε περιληπτικά, δικαιολογεί την έλλειψη κέτωσης, τα υψηλότερα επίπεδα υπεργλυκαιμίας, αλλά και καθοδηγεί προς ασφαλέστερη θεραπευτική προσέγγιση για τον άρρωστο και τον θεράποντα, όταν εμφανιστεί η επιπλοκή, διευκολύνοντας ακόμη και την προσπάθεια πρόληψής της.

Κλινική εικόνα

Κατά την πρώτη εξέταση αρρώστων με ΥΜΚΥΚ διαπιστώνονται κυρίως τα σημεία της έντονης αφυδάτωσης (ξηρό δέρμα και βλεννογόνοι, μαλακός σφυγμός και σημεία ορθοστατικής υπότασης ή πτώσης αρτηριακής πίεσης). Οι διαταραχές της συνείδησης κυμαίνονται από την θόλωση της διανοίας ή λήθαργο και την συγχυτική κατάσταση και το κώμα που παρατηρείται στο 15% περίπου των περιπτώσεων. Η πολουρία συμπληρώνει τα κύρια συμπτώματα παρά την μεγάλη αφυδάτωση. Ευρήματα από την καρδιά και τα πνευμόνια συνήθως δεν διαπιστώνονται. Από το γαστρεντερικό είναι πιθανή η παρουσία ναυτίας, εμέτων ή μετεωρισμού και κοιλιακού πόνου. Τα σημεία γαστροπάρεσης, που οφείλονται στην υπερτονία και όχι στην νευροπάθεια, υποχωρούν με την θεραπεία.

Ανάλογα με την διάρκεια και την ένταση των μεταβολών που αναφέραμε στην παθοφυσιολογία της επιπλοκής μπορεί να επιδεινωθεί με προεξάρχουσες τις νευρολογικές εκδηλώσεις που αντανακλούν σε όλα τα επίπεδα του ΚΝΣ (μυελό μέχρι φλοιό, Πίν. 2). Οφείλονται στην αφυδάτωση

(διαταραχή των νευρομεταβιβάσεων και στην μικροαγγειακή ισχαιμία). Η απειλή θρομβοεμβολικών επεισοδίων είναι πολύ συχνή δημιουργώντας προβλήματα, μεταξύ των άλλων και στην διάγνωση.

Εργαστηριακά ευρήματα

Τα υψηλά επίπεδα της γλυκόζης (>600 mg/dl) και η υπερωσμωτικότητα (>350 mOsm/L, όταν υπάρχει κώμα) είναι τα πλέον χαρακτηριστικά εργαστηριακά ευρήματα. Παρά την ύπαρξη σημαντικού ελλείμματος Na, οι τιμές του μπορεί να είναι υψηλές, φυσιολογικές ή χαμηλές. Οι τιμές του K σπάνια είναι υψηλότερες των φυσιολογικών δυνατόν όμως να βρεθούν χαμηλότερες αυτών. Η ουρία και ο αιματοκρίτης είναι αυξημένος λόγω της αφυδάτωσης ενώ η οξεοβασική ισορροπία δεν εμφανίζει ιδιαίτερα σημαντικές μεταβολές.

Θνησιμότητα

Η θνησιμότητα από το ΥΜΚΥΚ ανέρχεται σήμερα στο 10% περίπου των περιπτώσεων και έχει άμεση και παράλληλη σχέση με το επίπεδο ωσμωτικότητας. Διακρίνεται σε πρώιμη και όψιμη θνησιμότητα. Η πρώιμη (εντός των πρώτων 72 ωρών από της υποδοχής του αρρώστου) οφείλεται συνήθως σε υποκείμενη νόσο όπως σήψη, shock κτλ. Η όψιμη θνησιμότητα (μετά από 72 ώρες) οφείλεται σε θρομβοεμβολικά επεισόδια ή σε θεραπευτικά σφάλματα.

Θεραπεία

Είναι σημαντικό να θυμόμαστε, όπως τονίσαμε και στη ΔΚΟ^{5,9}, ότι οι μεταβολικές διαταραχές στο ΥΜΚΥΚ επήλθαν σε διάστημα ημερών και επομένως δε θα πρέπει να προσπαθήσουμε να τις αποκαταστήσουμε σε λίγες ώρες.

Πρώτο μέλημά μας θα είναι η αποκατάσταση δραστικού αρτηριακού όγκου αίματος. Μόνη η ενυδάτωση, ελαττώνει την γλυκόζη αίματος, αυξάνοντας την δια των ούρων αποβολή της και ελαττώνοντας τα επίπεδα των ανταγωνιστικών ορμονών.

Η χορήγηση των υγρών γίνεται όπως περιπου και στη ΔΚΟ με μεγαλύτερη όμως προσοχή γιατί εδώ πρόκειται περί ηλικιωμένων ατόμων με πιθανά προβλήματα εκ των νεφρών και της καρδιάς. Τα δύο πρώτα L 0,9% NaCl χορηγούνται σε

Πίνακας 2. Νευρολογική συμπτωματολογία αρρώστων με ΥΜΚΥΚ

- διαταραχές συνείδησης	- οπτικές ψευδαισθήσεις
- επιληπτοειδείς σπασμοί	- Babinski +
- ημιπάρεση, τετραπληγία	- νυσταγμός
- αφασία	- απώλεια όρασης
- ημιανοψία	- υπερπυρεξία κεντρικής αιτιολογίας
- υπέρπνοια και υπέρταση σαν διαταραχές του αυτόνομου ΝΣ	

διάστημα 2-4 ωρών, μέχρις αποκατάστασης αρτηριακής πίεσης και ροής ούρων. Συνεχίζουμε με 0,45% NaCl συμπληρώνοντας 5-6 L το πρώτο 24ωρο και άλλα τόσα το δεύτερο, εφόσον η γενική κατάσταση του αρρώστου το επιτρέπει.

Πλάσμα δεν χορηγείται εκτός εάν έχουμε shock είτε από την αρχή είτε μετά την έναρξη της θεραπείας λόγω εσφαλμένης ινσουλινοθεραπείας.

Θα πρέπει να επισημάνουμε ότι πολύ ταχεία πτώση της υπερνατριαιμίας είναι επικίνδυνη και ταχεία διόρθωση της υπονατριαιμίας έχει συνδυασθεί με διάχυτη μυελίνωση και θάνατο. Οι υποστηρικτές της χορήγησης ισοτόνου NaCl το προτιμούν στην αρχή γιατί αποκαθιστά ταχύτερα τον αποτελεσματικό αρτηριακό όγκο αίματος και αποφεύγονται οι κίνδυνοι της υποογκοναιμίας από την δράση της ινσουλίνης, ενώ οι οπαδοί της χορήγησης υποτόνου NaCl τονίζουν τα πλεονεκτήματα της ταχύτερης αποκατάστασης της ισοτονίας (άρση υπερτονίας) και τους λιγότερους κινδύνους υπερφόρτωσης ή υπερνατριαιμίας. Εμείς ταχθήκαμε ήδη υπέρ του ισοτόνου NaCl γιατί όπως φαίνεται από προσωπική εμπειρία και από την βιβλιογραφία οι κίνδυνοι είναι λιγότεροι όταν τηρούνται οι γενικοί κανόνες θεραπείας (συχνή-συνεχής εξέταση και παρακολούθηση του αρρώστου, ηλικία, διούρηση κτλ).

Παρά την ινσουλινοσοαντίσταση δεν χορηγούμε μεγάλες δόσεις ινσουλίνης. Η ινσουλίνη είναι επιπρόσθετο στοιχείο στη θεραπεία και όχι το πρωταρχικό που είναι τα υγρά και οι ηλεκτρολύτες. Η χορήγηση ινσουλίνης σε μεγαλύτερη δόση ή πριν από την επαρκή χορήγηση υγρών μπορεί να προκαλέσει shock (vascular collapse) όπως ιδιαίτερα τονίσαμε και εξηγήσαμε στην θεραπεία της ΔΚΟ^{5,9}.

Η δοσολογία της ινσουλίνης στο ΥΜΚΥΚ είναι ίση ή χαμηλότερη του 50% των μονάδων της ΔΚΟ. Αρχίζουμε με 10 μονάδες εφάπαξ, ενώ συγχρόνως χορηγούμε σε ορό 0,1-0,15 Units/Kg/ώρα. Με επαρκή ενυδάτωση και μικρές δόσεις ινσουλίνης υπολογίζουμε σε πτώση της γλυκόζης κατά 80-200 mg/dl/hour. Όταν η γλυκόζη πλησιάζει τα 250 mg/dl προσθέτουμε γλυκόζη 5% σε συνεχή ελεγχόμενο ρυθμό.

Η συνολική απώλεια Κ υπολογίζεται σε 5-10 mEq/Kg βάρους σώματος. Η χορήγησή του αρχίζει μόλις αποκατασταθεί στοιχειώδης διούρηση, σε ρυθμό 20-40 mEq/L με συχνή μέτρηση Κ ορού και ηλεκτροκαρδιογραφικό έλεγχο. Η πλή-

ρης αποκατάσταση των ελλειμμάτων του Κ θα γίνει σε μερικές ημέρες.

Τα ελλείμματα Mg, Ρ και Ca δεν θεωρείται απαραίτητο να αναπληρωθούν σε ασυμπτωματικούς αρρώστους.

Αντιβιοτικά θα χορηγηθούν και επί υποψίας ακόμη λοίμωξης.

Ηπαρίνη μπορεί να χορηγηθεί από την αρχή ή μετά από 1-2 ημέρες σε περιπτώσεις που ο άρρωστος προβλέπεται να μείνει περισσότερο στο κρεβάτι με προσοχή λόγω κινδύνου αιμορραγίας από γαστροπάρεση.

Οι σπάνιες περιπτώσεις εγκεφαλικού οιδήματος συνέβησαν κατά την θεραπεία του ΥΜΚΥΚ όταν η γλυκόζη έφθασε σε επίπεδα <250 mg/dl και με ιδιαίτερα ταχύ ρυθμό χορήγησης υγρών όπως ήδη τονίσθηκε για την εμφάνιση της επιπλοκής στη θεραπεία της ΔΚΟ⁹.

Είναι πολύ σημαντικό να τονίσουμε ότι πολύ μεγάλος αριθμός ΥΜΚΥΚ θα είχε αποφευχθεί αν δινόταν μεγαλύτερη προσοχή στην για διαφόρους λόγους νοσηλεία των ηλικιωμένων ΔΑ και ιδιαίτερα στην λήψη των απαραίτητων υγρών κατά την διατροφή τους και στην επιλογή των φαρμάκων.

Summary

Papazoglou N. Hyperglycaemic non-ketotic coma.
Hellen Diabetol Chron 1999; 1: 31-35.

An educational article concerning epidemiology, pathogenesis, diagnosis and treatment of hyperglycaemic non-ketotic coma in diabetics.

Βιβλιογραφία

1. *Dreschfeld J.* The Bradshaw lecture on diabetic coma. *Brit Med J* 1886; 2: 358-363.
2. *American Diabetes Association.* Clinical practice recommendations: Acute metabolic complications of diabetes. *Diabetes Care*, 1998; 21: Suppl 1: S77-S78.
3. *Εθνική Στατιστική Υπηρεσία της Ελλάδος.* Στατιστική ετησίδα της Ελλάδος 1992-1993. Αθήνα 1995.
4. *Papazoglou N, Manes Ch, et al.* Epidemiology of diabetes mellitus in the elderly in Northern Greece: a population study. *Diab Medicine*, 1995; 12: 397-400.
5. *Παπάζογλου Ν.* Οξείες μεταβολικές καταστάσεις στο σακχαρώδη διαβήτη. Διαβητική κετοξέωση. Στο: *Εσωτερική Παθολογία. Έκδοση Τομέα Παθολογίας - Τμήματος Ιατρικής ΑΠΘ.* University Studio Press. Θεσσαλονίκη 1998: 1065-1070.
6. *Καραμήτσος Δ.* 11 Διαβητικά κόματα. Υπερωσμωτικό μη κετοτικό υπεργλυκαιμικό κόμα. Στο: *Σακχαρώδης*

διαβήτης. Από την θεωρία στην πράξη. Β' έκδοση. Εκδόσεις Α. Σιώκη. Θεσσαλονίκη 1987: 146-151.

7. Larber D. Nonketotic hypertonicity in diabetes mellitus. *Med Clin N Amer.* 1995; 79:1: 39-52.
8. Μπακατσέλος Σ, Καριμήςτσος Δ, Κούρτογλου Γ. 62 Οξείες καταστάσεις στο σακχαρώδη διαβήτη. 2 Υπερωσμωτικό μη κετονικό υπεργλυκαιμικό κώμα. Στο: Θέματα Παθολογίας. Τιμητικός Τόμος Δ.Ι. Βαλτή. Εκδότης: Π. Μεταξάς και Συνεργάτες. Θεσσαλονίκη. 1996: 764-

766.

9. Παπάζογλου Ν. Διαβητική κετοξέωση. *Ελλην Διαβητολ Χρονικά.* 1999; 12: 00.
10. Παπάζογλου Ν. Υπερωσμωτικό μη κετονικό υπεργλυκαιμικό κώμα. Στο: Εσωτερική Παθολογία. Έκδοση Τομέα Παθολογίας - Τμήματος Ιατρικής - ΑΠΘ University Studio Press. Θεσσαλονίκη 1998. Τόμος 2ος: 1070-1073.