

بخش چهارم

عوارض متابولیک حاد

- هیپوگلیسمی
- کتواسیدوز دیابتی
- سندرم هیپر اسمولار غیر کتون دیابتی
- اسیدوز لاکتیک

هیپوگلیسمی

هیپوگلیسمی ایاتروژنیک، جدی‌ترین و ترسناک‌ترین آسیب ناشی از درمان است. بخش عمده حملات در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ اتفاق می‌افتد که بطور متوسط تقریباً ۱۰ درصد آنها یک دوره حمله شدید را در سال تجربه خواهند کرد (یعنی حمله‌ای که باعث کوما یا تشنج شود).

هیپوگلیسمی، ترسناکترین عارضه درمان در بیماران درمان شده با انسولین می‌باشد.

با بیشتر شدن کنترل قند خون، خطر هیپوگلیسمی شدید افزایش می‌یابد؛ این فاکتور اساسی است که رسیدن به قند خون هدف را در انسولین درمانی شدید (intensive) محدود می‌سازد.

در بیماران مبتلا به دیابت ۱ خطر هیپوگلیسمی شدید با کنترل قند خون رابطه معکوس دارد.

هیپوگلیسمی در بیماران مبتلا به دیابت تایپ ۱، بویژه در طی شب شایع بوده و اغلب ناشناخته باقی می‌ماند (به ص ۱۶۲ نگاه کنید). همچنین هیپوگلیسمی ناشی از انسولین در مرگ‌های ناگهانی اتفاقی در بیماران جوان نقش دارد (به ص ۱۶۲ نگاه کنید). خطر هیپوگلیسمی، دیابتی‌های تحت درمان با انسولین را از مشاغل خاصی محروم می‌کند (به ص ۲۸۸ نگاه کنید).

هیپوگلیسمی شبانه غالباً در بیماران درمان‌شونده با انسولین بی‌علامت می‌باشد.

هیپوگلیسمی ایاتروژنیک از یکی از حالات زیر ناشی می‌شود:

- عدم همخوانی بین تأمین گلوکز برای نیازهای متابولیک (مثلاً در اثر یک وعده غذای فراموش شده) و میزان استفاده و برداشت (مثل افزایش ناشی از فعالیت بدنی).
 - افزایش نسبی انسولین (اگزوزن یا اندوزن، یعنی تحریک‌شده بوسیله یک سولفونیل اوره) منجر به افت غلظت گلوکز در گردش خون می‌گردد.
- دیگر علل هیپوگلیسمی در بیماران درمان‌شده با انسولین در جدول ۴/۱ نشان داده شده‌اند. تأثیر آنها در هر بیمار متغیر می‌باشد.

دانستن پاتوفیزیولوژی هیپوگلیسمی، استراتژی‌های مربوط به پیشگیری و درمان را پایه‌ریزی می‌کند. عملکرد مغزی شدیداً به تأمین کافی گلوکز از طریق گردش خون وابسته است. گلوکز بوسیله یک پروتئین تسهیل‌کننده ناقل گلوکز یعنی GLUT 1 (به ص ۶ نگاه کنید) از سد خونی - مغزی به داخل مغز منتقل می‌شود. مطالعات در انسان نشان می‌دهند که میزان گلوکز منتقل شده به مغز را می‌توان با تغییر در سطوح گلوکز پلاسما تغییر داده و اصلاح کرد. بویژه، هیپوگلیسمی قبلی باعث تنظیم افزایشی^۱ انتقال گلوکز می‌شود - یعنی گلوکز بیشتری طی دوره‌های بعدی هیپوگلیسمی از سد خونی مغزی منتقل می‌گردد. این پاسخ سازشی، کاربردها و تأثیرات بالینی مهمی دارد (به ادامه توجه کنید). جدی‌ترین پیامد هیپوگلیسمی حاد، اختلال عملکرد مغزی است که با خطرات زیر همراه است:

^۱ up-regulation

• آسیب (به خود فرد یا دیگران).

• حملات تشنج ژنرالیزه.

• کوما.

با افت گلوکز پلاسما، اختلال شناختی نهایتاً تا از دست رفتن هوشیاری پیشرفت می‌کند. ممکن است تشنج و نقایص عصبی کانونی گذرا ایجاد شود. هیپوگلیسمی شدید طولانی مدت که غالباً با مصرف بیش از حد الکل تشدید می‌شود می‌تواند باعث ایجاد ادم مغزی و آسیب دائمی مغز شود. هیپوگلیسمی شدید راجعه می‌تواند باعث اختلال هوشی در خردسالان شود (به ص ۲۶۵ نگاه کنید). از لحاظ بالینی می‌توان بطرز مفیدی، هیپوگلیسمی را بدین صورت درجه‌بندی کرد:

Grade 1: هیپوگلیسمی بیوشیمیایی در غیاب علائم.

Grade 2: مختصراً علامت‌دار - که با موفقیت توسط بیمار درمان شده است.

Grade 3: شدید - به کمک فرد دیگری نیاز داشته است.

Grade 4: بسیار شدید - باعث کوما یا تشنج می‌شود.

جدول ۴/۱. علل هیپوگلیسمی راجعه در بیماران درمان‌شده با انسولین

تغییر در فارماکوکینتیک انسولین

- تغییر در گونه‌های انسولین؛ مثلاً نوع گاوی به انسانی.
- تغییر محل آناتومیک تزریق.
- بوجود آوردن اختلال کلیوی.
- تاثیر حرارت محیطی.
- تاثیر ورزش روی جذب انسولین.

تغییر حساسیت به انسولین

- برطرف شدن ناگهانی مقاومت به انسولین پس از زایمان.
- هیپوپیتوئیتاریسم یا بیماری آدیسون.
- هیپوتیروئیدیسم.
- کاهش وزن یا محدودیت کالری.
- برطرف شدن مقاومت به انسولین ناشی از دارو مثل withdrawal درمان با استروئید.

سایر علل:

- برگشت نسبی ترشح انسولین آندوژن (دوره ماه غسل).
- سندرم سوءجذب مثل بیماری سلپاک.
- گاستروپارزی مربوط به نوروپاتی اتونوم.
- بیماری کبدی شدید.
- اختلالات خوردن (بی اشتهاپی / پرخوری).

پاتوفیزیولوژی هیپوگلیسمی

پاسخ فیزیولوژیک به هیپوگلیسمی حاد متضمن:

- سرکوب ترشح آندوژن انسولین (شکل ۴/۱)
- فعال شدن یک سلسله پاسخ‌های تنظیم‌کننده معکوس، (شکل ۴/۱، به بخش ۱ نگاه کنید) می‌باشد.

Blood glucose (mmol/l)	Response
4.5	
4.0	
3.5	↓ Insulin ↑ Glucagon ↑ Adrenaline ↑ Growth hormone ↑ Cortisol
3.0	
2.5	Warning symptoms ↓ Cognitive function ↑ Brain blood flow
2.0	EEG changes Coma/convulsions

شکل ۴/۱. سلسله پاسخ‌های هورمونی به هیپوگلیسمی حاد. در نظر داشته باشید که آستانه‌های تعیین شده می‌توانند تحت تأثیر فاکتورهایی نظیر هیپوگلیسمی قبلی تغییر کنند.

پاسخ‌های هورمون تنظیم‌کننده معکوس

با افت پیش‌رونده غلظت گلوکز پلاسما، هورمون‌هایی که با عملکردهای انسولین مقابله می‌کنند به ترتیب زیر ترشح می‌شوند:

- گلوکاگون
- کاتکول آمین‌ها - آدرنالین و نورآدرنالین
- کورتیزول
- هورمون رشد

ترشح کاتکول آمین‌ها در زمینه فعال‌شدن عمومی سیستم سمپاتیک اتفاق می‌افتد. گلوکاگون و کاتکول آمین‌ها، هورمون‌های اصلی محافظت‌کننده در مقابل هیپوگلیسمی حاد می‌باشند. این هورمون‌ها، گلیکونولیز و گلوکونئوژنز را تحریک کرده و بنابراین تولید نسبی گلوکز را افزایش می‌دهند (به ص ۶ نگاه کنید)؛ افزایش لیپولیز ناشی از هورمون نیز می‌تواند با اثرات تحریکی روی گلوکونئوژنز در برگشت و خارج شدن از هیپوگلیسمی نقش داشته باشد (به صفحات ۶ و ۷ نگاه کنید). اگر به اشخاص سالم، دوزهای دقیقاً کنترل‌شده انسولین داده‌شود، ترشح این هورمون‌ها تقریباً در حدود سطوح گلوکز پلاسمای شریانی $3/8 \text{ mmol/L}$ اتفاق می‌افتد، ترشح کورتیزول در سطوح پایین‌تری اتفاق می‌افتد. چنان‌چه پاسخ گلوکاگون یا کاتکول آمین‌ها ناکافی باشد، دیگری جبران خواهد کرد. اما نبود هر دو باعث هیپوگلیسمی شدید خواهد شد.

✎ نارسایی پاسخ‌های هورمونی تنظیم‌کننده معکوس، زمینه‌ساز ایجاد هیپوگلیسمی شدید و راجعه می‌گردد.

کورتیزول و هورمون رشد نقش کم‌اهمیت‌تری طی هیپوگلیسمی حاد داشته و نقش مهم‌تری در برگشت بعدی (دیررس) سطوح گلوکز دارند. اما کمبود این هورمون‌ها - مثل کمبود کورتیزول در بیماری اتوایمیون آدیسون (به ص ۲۴ نگاه کنید) که در بیماران دچار دیابت تیپ ۱ شایع‌تر است - می‌تواند مستقیماً باعث هیپوگلیسمی شده یا آن را تشدید کند. هیپوپیتوئیتاریسم می‌تواند تأثیر مشابهی داشته‌باشد (به ص ۲۵ نگاه کنید). مثلاً قبل از معرفی فتوکواگولاسیون برای رتینوپاتی دیابتی پرولیفراتیو (به ص ۱۹۴ نگاه کنید)؛ گاهی هیپوفیزکتومی در بیماران انتخاب‌شده مبتلا به دیابت تیپ ۱ انجام می‌گرفت. پیگیری این بیماران نشان‌دهنده آن بود که آنها در معرض خطر بالایی از نظر هیپوگلیسمی هستند که اغلب کشنده می‌باشند.

نشانه‌های هشداردهنده (Warning symptoms)

نشانه‌ها و علائم هیپوگلیسمی حاد را می‌توان به دو گروه عمده تقسیم کرد:

- اتونومیک (آدرنژیک) - که از فعالیت سیستم سمپاتو - آدرنال ناشی می‌شود (جدول ۴/۲).
 - نوروگلیکوپنیک^۱ که از ناکافی بودن رسیدن گلوکز به مغز ناشی می‌شود (جدول ۴/۲).
- خصوصیات دیگر را متعلق به هیچ گروهی نمی‌دانند (جدول ۴/۲). تحت شرایط آزمایشی (تجربی)؛ فعالیت آدرنژیک در غلظت‌هایی که در آن عملکرد مغزی مختل می‌شود (2.7 m mol/L) اتفاق می‌افتد. بنابراین، بیمار با فعالیت آدرنژیک از افت غلظت گلوکز پلاسما آگاه می‌شود و معمولاً قادر به انجام عمل اصلاح‌کننده [قند خون] می‌باشد.

عدم آگاهی از هیپوگلیسمی^۲

چنانچه نشانه‌های هشداردهنده وجود نداشته یا درک آن‌ها مختل باشد، مثلاً در اثر داروهای خاص یا الکل (به صفحات ۹۷ و ۱۶۶ نگاه کنید)؛ بیمار ممکن است بخاطر نوروگلیکوپنی، تحریک‌پذیر و مهاجم شود. در این حالت به کمک فوری یک دستیار برای برگرداندن کاهش هوشیاری و پیامدهای جدی بیشتر نیاز می‌باشد.

تأثیر انسولین. درمان طولانی‌مدت با انسولین (یعنی ۵ سال یا بیشتر) اغلب با نقص پاسخ گلوکاگون به هیپوگلیسمی همراه است. بعلاوه، انسولین‌تراپی شدید (به منظور حفظ قند خون تا سرحد امکان در حد نرمال) می‌تواند با از دست رفتن نشانه‌های اخطاردهنده اتونومیک هیپوگلیسمی همراه شده و باعث ریسک زیاد هیپوگلیسمی شدید شود.

در DCCT (به ص ۶۰ نگاه کنید) خطر کلی هیپوگلیسمی شدید تقریباً به میزان ۳ برابر در گروهی که بطور شدید درمان شده بودند افزایش می‌یافت. این امر علی‌رغم تلاش‌های فراوان برای حذف (استثناء کردن) بیمارانی بود که فکر می‌کردند در بالاترین میزان خطر از نظر هیپوگلیسمی قرار دارند. ارتباط

^۱ Neuroglycopenic

^۲ Hypoglycemia unawareness

بین میزان هیپوگلیسمی شدید و متوسط HbA1C معکوس و حالت منحنی داشت. (شکل ۲/۳، ص ۶۳). فاکتورهای مستعدکننده هیپوگلیسمی شدید در جدول ۴/۳ آورده شده‌اند. اما در بخش قابل‌ملاحظه‌ای از موارد، نمی‌توان حتی با تجویز و تحلیل دقیق و موشکافانه شرایط توسط محققین مجرب، فاکتور مستعدکننده مشخص و واضح بدست آورد.

هیپوگلیسمی شدید، خطر کوما، تشنج، آسیب وحتی ندرتاً مرگ را در بر دارد.

جدول ۴/۲. علائم و نشانه‌های اتونومیک، نوروگلیکوپنیک و غیراختصاصی هیپوگلیسمی حاد

اتونومیک (آدرنرژیک)

- لرزش
- تعریق
- اضطراب
- رنگ پریدگی
- تهوع
- تکیکاردی
- طپش قلب
- لرز
- افزایش فشار نبض

نوروگلیکوپنیک

- اختلال تمرکز
- گیجی
- رفتار تحریک‌پذیرانه، نامشخص یا نامتناسب
- اشکال در صحبت کردن
- عدم همکاری یا پرخاشگری (تهاجم)
- خواب‌آلودگی که به سمت کوما پیشرفت می‌کند.
- علائم عصبی کانونی شامل همی‌پلژی گذرا - تشنج‌های کانونی یا ژنرالیزه.
- آسیب دائمی عصبی در صورت هیپوگلیسمی شدید طول کشیده.

غیراختصاصی

- گرسنگی.
- ضعف.
- تاری دید.

جدول ۴/۳: ریسک فاکتورهای هیپوگلیسمی شدید.

- سابقه هیپوگلیسمی شدید.
- سابقه ناآگاهی علامت‌دار از هیپوگلیسمی.
- اختلال پاسخ هورمون‌های تنظیم‌کننده معکوس
- انسولین‌تراپی شدید (intensive).
- هموگلوبین گلیکته در محدوده غیردیابتی.
- دیابت تیپ ۱ طولانی‌مدت.
- مصرف الکل.

هیپوگلیسمی قبلی می‌تواند آستانه قند خون برای ترشح هورمون‌های تنظیم‌کننده معکوس را تغییر دهد؛ اجتناب و سواس‌گونه دقیق از هیپوگلیسمی می‌تواند نشانه‌ها را برطرف کند. مطالعات بالینی نشان داده‌اند که انسولین‌درمانی شدید منجر به نشانه‌هایی می‌شود که در سطوح پایین‌تر گلوکز پلاسمایی وجود می‌آیند. بنابراین بیمار بین شروع نشانه‌ها تا ایجاد نوروگلیکوپنی زمان کمی دارد. بنابراین در بیماران دچار دیابت تیپ ۱ هیپوگلیسمی راجعه، حتی بی‌علامت، کنترااندیکاسیونی برای انسولین‌درمانی شدید است (به ص ۱۳۱ نگاه کنید). جالب اینکه، بیماران غیردیابتی که هیپوگلیسمی راجعه مزمن بخاطر انسولینوما دارند نیز نشانه‌ها و علائم تیپیک هیپوگلیسمی را از دست می‌دهند.

⚠ هیپوگلیسمی بی‌علامت، کنترااندیکاسیونی برای انسولین‌درمانی شدید می‌باشد.

توصیه در مورد رانندگی. بیمارانی که فاقد علائم هشداردهنده هیپوگلیسمی هستند نباید به رانندگی با وسایل نقلیه موتوری ادامه دهند. از آنجا که هیپوگلیسمی حین رانندگی می‌تواند پیامدهای جدی داشته باشد باید آنرا ترجیحاً با نوشتن (بصورت کتبی) به بیمار گوشزد کرد؛ این توصیه باید در پرونده بیمار نیز ثبت شود. در این وضعیت کشتارهایی اتفاق افتاده که تماشاجی بی‌گناه را هم درگیر خود کرده است. در انگلستان، بیماران باید بخاطر داشته باشند که مسئولیت قانونی آنها هست که به بخش صدور گواهینامه (به ص ۲۸۸ نگاه کنید) اطلاع دهند.

معمولاً یک گزارش از متخصص بیمارستان توسط این اداره درخواست می‌شود. گواهینامه بیمار تا وقتی مدرک قانع‌کننده دال بر عدم وجود هیچ‌گونه خطری پیدا نشود پس‌داده نمی‌شود. اجتناب دقیق از سطوح گلوکز با هدف این‌که زیر 4 mmol/l یابد می‌تواند نشانه‌های هشداردهنده را برگرداند؛ اگر مراقبت صورت گیرد این کار لزوماً کنترل کلی قند خون را به‌هم نخواهد زد. اما با قضاوت بر مبنای غلظت هموگلوبین گلیکته، بسیاری از بیماران دچار عدم آگاهی از هیپوگلیسمی تنها کنترل متوسط قند خون دارند. استفاده از آنالوگ‌های سریع‌الاث‌ر انسولین (به قسمت پایین و ص ۱۳۸ نگاه کنید) مورد بررسی قرار گرفته است. اما این امر می‌تواند دشواری تفکیک بهبودهای منتسب به تغییر فارماکوکینتیک را از افزایش آموزش و اطلاعات از تیم مراقبت دیابت ثابت کند. خصوصاً، شکستن

سیکل معیوب به نظارت ماهرانه کافی نیازمند است. گرچه فقدان نشانه‌های هشداردهنده بعنوان فرمی از اختلال عملکرد اتونومیک اکتسابی توصیف شده‌است، عموماً پذیرفته شده که نوروپاتی دیابتی کلاسیک، فی‌نفسه، معمولاً مسئول آن نیست (به ص ۲۰۹ نگاه کنید).

بیماران فاقد علائم هشدار دهنده هیپوگلیسمی نباید موتورسواری کنند.

هیپوگلیسمی شبانه

هیپوگلیسمی شبانه در مرگ ناگهانی بعضی از بیماران جوان دخیل دانسته شده است (سندرم مرگ در بستر). افت غلظت پتاسیم پلاسما که منجر به آریتمی‌های قلبی می‌شود را در این امر دخیل دانسته‌اند اما ثابت شده نیست. وقوع عملکرد هیپوگلیسمی شبانه - که می‌تواند بیش از ۵۰٪ بیماران را مبتلا کند و اغلب ناشناخته می‌ماند - می‌تواند یک عامل مهم عدم آگاهی از هیپوگلیسمی باشد. استراتژی‌های مرسوم برای به حداقل رساندن هیپوگلیسمی شبانه مشتمل اند بر:

- کاهش دادن دوز انسولین intermediate عصر.

- جابجا کردن زمان تزریق انسولین intermediate عصر به ساعت ۲۲:۰۰ (ده شب).

- خوردن یک خوراک مختصر محتوی ۲۰-۱۰ گرم کربوهیدرات قبل از خوابیدن.

- اجتناب از مصرف بیش از حد الکل.

شواهدی پدیدار شده که نشان می‌دهد سهم‌بودن دوز عصر انسولین کوتاه‌اثر در مسئله هیپوگلیسمی ساعت سه صبح تاکنون کم‌تر از حد واقعی تخمین زده می‌شده است. شواهد اخیر نشان‌دهنده میزان پایین‌تر هیپوگلیسمی شبانه در هنگام استفاده از آنالوگ‌های انسولین lispro یا انسولین اسپارت (به ص ۱۳۵ نگاه کنید) بجای انسولین انسانی می‌باشند. از آنجا که lispro و Aspart مدت اثر کوتاه‌تری دارند، اثر آن‌ها در عصر زودتر از بین خواهد رفت و نتیجتاً باعث غلظت‌های پلاسمایی انسولین پایین‌تر در ساعات اولیه شب خواهد شد.

دوزهای عصرگاهی انسولین‌های کوتاه‌اثر رایج می‌توانند در هیپوگلیسمی در طی شب دخیل باشند.

بعلاوه، پاسخ‌های فیزیولوژیک به هیپوگلیسمی ناشی از انسولین، طی مراحل ۳-۴ (امواج آهسته) خواب مختل می‌شوند.

انواع انسولین و خطر هیپوگلیسمی

در انگلستان در مورد اثر انواع انسولین در رابطه با نشانه‌های هشداردهنده هیپوگلیسمی بحث زیادی وجود دارد. این بحث ناشی از شکایات تعداد کمی از بیماران است که با تغییر انسولین حیوانی به انسانی شدت نشانه‌ها در آنها کاهش پیدا کرده و مستعد هیپوگلیسمی راجعه می‌شود بخصوص مشخص شده که تغییر انواع انسولین می‌تواند منجر به تغییرات اجباری در دوزاژ انسولین شود (به ص ۱۴۵ نگاه کنید). گاهی اوقات اختلاف در فارماکوکینتیک و در برخی بیماران با دیابت طولانی‌مدت وجود تیرهای بالای آنتی‌بادی‌های ضدانسولین مسئول این کار می‌باشد (به ص ۱۴۸ نگاه کنید). این

حالت بویژه برای بیمارانی که از نوع گاوی به انسولین با ایمن‌زایی کمتر (خوکی یا انسانی) تغییر می‌یابند صادق می‌باشد. این‌که آیا فی‌نفسه گونه‌ها تأثیری روی مجموعه نشانه‌های هیپوگلیسمی دارند یا خیر نامشخص است. دیگر علل هیپوگلیسمی همیشه باید رد شود. گرچه مطالعات تجربی به طور کلی هیچ‌گونه شواهدی مبنی بر تأثیر یک گونه بر نشانه‌های اختلالت‌دهنده بدست نیاورده‌اند اما ممکن است اختلافات فارماکوکینتیک جزئی بین گونه‌ها در برخی شرایط از اهمیت بالینی برخوردار باشد. در واقع اختلافات جزئی در پاسخ‌های هورمون تنظیم‌کننده معکوس بین گونه‌های انسولین گزارش شده است طول مدت دیابت و کنترل قبلی قند خون تأثیرات مخدوش‌کننده مهمی دارند. بحث در انگلستان در مورد انسولین انسانی دیدگاه‌ها را از هر دو سمت جانب‌گرایانه کرده است. اما پذیرفته شده است که به دیدگاه‌های مریض باید احترام گذاشت در مورد درخواست برای تغییر نوع انسولین باید موافق‌گرایانه عمل کرد. با اطمینان خاطر هیچ‌گونه شواهدی از افزایش میزان مورتالیتی با انسولین انسانی وجود نداشته است. در حال حاضر اکثریت بیماران در انگلستان و جاهای دیگر با انسولین انسانی درمان می‌شوند (به ص ۱۳۵ نگاه کنید)

درمان هیپوگلیسمی ناشی از انسولین

هیپوگلیسمی درجه ۱-۲

به بیماران تحت درمان با انسولین توصیه می‌شود همیشه قرص‌های دکستروز با خود داشته باشند. اما تحقیقات نشان می‌دهند که بخش زیادی از بیماران همکاری نمی‌کنند و به تکرار این توصیه نیاز است. بیماران باید در هنگام شروع نشانه‌ها یکی از این‌ها را مصرف کنند:

- ۲-۴ قرص دکستروز
 - ۲ قاشق چای‌خوری شکر (۱۰ g)، عسل یا مربا (بهتر است در آب ریخته شده باشد).
 - یک لیوان کوچک نوشیدنی غیرالکلی کربناته محتوی شکر.
- اگر طی ۱۰-۵ دقیقه بهبود حاصل نشد درمان باید تکرار شود. اگر وعده بعدی نزدیک نباشد باید برای حفظ گلوکز خون، یک غذای مختصر (مثل بیسکویت، ساندویچ، تکه میوه) خورده شود. در صورت امکان باید از درمان بیش از حد پرهیز کرد.

هیپوگلیسمی درجه ۳-۴

ممکن است دوستان، همکاران یا خویشان زودتر از خود بیماران متوجه ایجاد هیپوگلیسمی شوند. با یک تغییر آرام در چهره ظاهری یا رفتار باید فوراً تشویق بیمار به مصرف کربوهیدرات خوراکی توسط شخص ثالث صورت گیرد. متأسفانه، اختلال عملکرد شناختی می‌تواند منجر به یک رفتار منفی یا حتی خصمانه شود. چنانچه افت سطح هوشیاری پدید آید، تلاش برای تجویز کربوهیدرات از طریق دهان با بکاربردن نیرو، آسیب‌رسان و خطرناک است. بجای آن می‌توان از این‌ها استفاده کرد:

- ژل بوکال (Buccal) گلوکز. ژل‌های گلوکز ضخیم مخصوص (مثل Hypostop) یا عسل را می‌توان روی مخاط گونه‌ای دهان پخش کرد. تأثیرات آن متغیر است.
- گلوکز داخل وریدی. ۲۵ میلی لیتر از دکستروز ۵۰٪ یا (۱۰۰ میلی لیتر از دکستروز ۲۰٪) را بطور ایده‌آل پس از رگ‌گیری - بداخل یک ورید بزرگ تزریق کنید، به مهارت پاراکلینیکی احتیاج است. این امر معمولاً ظرف چند دقیقه منجر به بازگشت هوشیاری خواهد شد. خروج دکستروز هیپرتونیک ۵۰٪

از عروق می‌تواند ایجاد نكروز بافتی کند و تروموفلیت می‌تواند تزریق داخل وریدی را با مشکل مواجه کند.

۳۰ دکستروز هیپرتونیک ۵۰٪ باید برای جلوگیری از خروج از رگ، در یک ورید بزرگ تزریق شود.

• گلوکاگون. گلوکاگون غیرخوراکی (یک میلی گرم = یک واحد) را می‌توان بصورت داخل وریدی، زیرجلدی، یا بصورت قابل اعتمادتر و مطمئن‌تر بصورت داخل عضلانی تجویز کرد. گلوکاگون، گلوکز را از ذخایر کبدی گلیکوژن بحرکت درمی‌آورد و همین‌طور در بیمارانی که گرسنگی کشیده‌اند بی‌تأثیر است؛ بنابراین برای الکلی‌ها مناسب نمی‌باشد.

خویشان یا دوستان می‌توانند نحوه آماده‌سازی و تجویز گلوکاگون را که به صورت لیست تهیه‌شده را بیاموزند. این کار در مواجهه با بیمار مستعد به هیپوگلیسمی راجعه و شدید باعث تقویت اطمینان می‌شود. چنانچه گلوکاگون ظرف ۱۵-۱۰ دقیقه اثر نکند باید دکستروز داخل وریدی تجویز شود.

گلوکاگون داخل‌عضلانی می‌تواند توسط خویشاوندان یا دوستان به بیماران هیپوگلیسمیک تجویز شود.

برگشت و بهبود هیپوگلیسمی می‌تواند به تأخیر بیفتد چنانچه:

- هیپوگلیسمی خیلی طول کشیده یا شدید باشد.
 - علل دیگری بطور همزمان برای اختلال هوشیاری وجود داشته باشد. (مثل سکتة مغزی، مسمومیت دارویی).
 - بیمار در فاز پست‌ایکتال است (تشنج ناشی از هیپوگلیسمی).
- چنانچه به ایجاد ادم مغزی مشکوک باشیم، معمولاً درمان تکمیلی، یعنی دگزامتازون داخل وریدی (۴ تا ۶ میلی‌گرم هر ۶ ساعت) یا مانیتول در یک مرکز مراقبت ویژه تجویز می‌شود. اما در مورد مؤثر بودن این داروها یا وسایل دیگر مثل هیپرونتیلاسیون کنترل‌شده شواهد اندکی وجود دارد. CT کرانیال باید گرفته شود.

مصرف بیش از حد انسولین^۱

گاهی بیماری مراجعه می‌کند که با هدف آسیب به خود، تعمداً دوز بیش از حدی از انسولین زده است. معمولاً امکان درمان هیپوگلیسمی حاصله با انفوزیون مداوم دکستروز ۵٪ یا ۱۰٪ وجود دارد. کارهای خیلی زیاد از حد مثل برش جراحی محل تزریق بندرت - یا هیچوقت - اندیکاسیون پیدا می‌کند. ممکن است بعد از بهبودی به ارزیابی روانی نیاز باشد. گه‌گاه هیپوگلیسمی شدید و طول‌کشیده می‌تواند باعث آسیب‌شناختی دائمی، تغییر شخصیت یا اشکالات رفتاری مزمن که گاهی یادآور سندرم لوب فرونتال هستند بشود. پتانسیل آسیب نوروئی ناشی از هیپوگلیسمی راجعه شدید، یک نگرانی خاص در بچه‌های کم سن و سال است (به ص ۲۶۵ نگاه کنید).

^۱ Insulin overdose

مشکلات رفتاری مخصوص دیابت ۱

(به صفحات ۵۶ و ۲۶۶ نیز برای بحث بیشتر در مورد مسائل روانی مرتبط با دیابت نگاه کنید).

دیابت شکننده ایدیوپاتیک^۱

این واژه برای بیشتر پزشکانی که با امر مراقبت از دیابت سروکار دارند بخوبی شناخته شده است. دوره‌های ناگهانی هیپوگلیسمی می‌تواند با کتواسیدوز مکرر جان‌نشین شود که منجر به بستری مکرر و تمرکز توجه زیاد روی این عامل نگران‌کننده خاص می‌شود. بیماران بطور تیبیک، زنان دچار اضافه وزن در سنین Teenage یا اوایل دهه ۲۰ با مشکلات روانی اجتماعی مشخصاً نیازمند مقادیر نسبتاً بالایی از انسولین می‌باشند. بی‌نظمی در قاعدگی شایع است. هیچ‌گونه مدرک متقاعدکننده به نفع یک اختلاف داخلی در متابولیسم این افراد پیدا نشده‌است. مشخص شده که اعتماد به شواهد روانی در زمان‌هایی که درجات مبهم و گیج‌کننده ای از دستکاری عمدی وجود دارد، بسیاری از افراد حرفه‌ای بالا و مجرب را گمراه می‌کند.

چشم‌انداز طولانی‌مدت چنین بیمارانی خوب نیست، بعضی از آنها در اثر اورژانس‌های حاد متابولیک یا خودکشی می‌میرند. می‌توان برای تغییر الگوی رفتار خود تخریب اقداماتی کرد؛ اما غالباً این مسئله به حمایت منطقی مقاوم باقی می‌ماند.

پسرفت (Remission) ساختگی دیابت تیپ ۱

وقوع نادر Remission غیرواقعی (کاذب) دیابت تیپ ۱ در صفحه ۱۵ آورده شده است. در این حالت، بیماران ادعان می‌دارند که نیاز انسولین بطور قابل توجه و کاملاً خودبخودی کاهش یافته است. علل ارگانیک غیرشایع افزایش حساسیت به انسولین را باید رد کرد (به بخش ۱ مراجعه کنید).

Hypoglycemia by proxy (هیپوگلیسمی ناشی از مراقبین بیمار)

این یک حالت ویژه مخرب اما نادر است که در آن یک بیمار (معمولاً یک بچه) توسط والدین یا مراقبین در معرض هیپوگلیسمی عمدی قرار می‌گیرد؛ گزارش‌هایی از مرگ ثبت شده است.

دیابت نوع ۲

در بیماران دچار دیابت نوع ۲ حتی وقتی با انسولین درمان شوند به میزان کمتری با هیپوگلیسمی روبرو می‌شویم (به ص ۱۳۱ نگاه کنید). هیپوگلیسمی شدید که عارضه درمان با سولفونیل‌اوره باشد نسبتاً غیرشایع است اما از آنجا که معمولاً در افراد مسن اتفاق می‌افتد و خطر نسبتاً بالایی از لحاظ ایجاد مرگ دارد حایز اهمیت است. نه متفورمین و نه آکاربوز هنگامی که بصورت منوتراپی استفاده شوند هیچ‌یک خطر هیپوگلیسمی ندارند (به صفحات ۱۲۴ و ۱۲۶ نگاه کنید). اما این داروها می‌توانند هیپوگلیسمی ایجادشده توسط داروهای دیگر را بدتر کنند.

^۱ Idiopathic Brittle Diabetes

سولفونیل اوره‌ها و هیپوگلیسمی

اطلاعات قابل اعتماد اندکی در مورد بروز هیپوگلیسمی ناشی از سولفونیل اوره‌ها وجود دارد، اگرچه نسبتاً به آنچه عموماً ذکر می‌شود شیوع بیشتری دارد. طی سال اول UKPDS (به ص ۶۵ نگاه کنید) نشانه‌های هیپوگلیسمی خفیف در اثر گلی‌بنکلامید، کلرپروپامید یا انسولین در بیمارانی که با رژیم غذایی کنترل نشده بودند به ترتیب ۳۱٪، ۷٪ و ۸٪ گزارش شد. خطر عمده شناخته شده مربوط به سولفونیل اوره‌ها، هیپوگلیسمی شدید حاد با خطر مرگ یا پیامدهای عصبی جدی مزمن است.

هیپوگلیسمی شدید ناشی از سولفونیل اوره، یک فوریت پزشکی است.

پیامدهای بالینی هیپوگلیسمی راجعه با شدت کمتر که ناشی از سولفونیل اوره باشد ناشناخته است اما در افراد مسن اهمیت ویژه‌ای دارد. هیپوگلیسمی شدید، بدترین اثر ناخواسته سولفونیل اوره‌هاست. گرچه این امر، یک عارضه ناشایع درمان است اما با مرگ و میر بالایی همراه می‌باشد (تقریباً ۱۰٪).

هیپوگلیسمی شدید ناشی از سولفونیل اوره، میزان بالایی از لحاظ مرگ و میر دارد.

درحالی که میزان مرگ و میر در میان بیماران درمان شده با انسولین که به علت هیپوگلیسمی در بیمارستان بستری شده بودند معمولاً پایین است. در بیشتر گزارشات در مورد هیپوگلیسمی شدید در بیماران درمان شده با انسولین، مورتالیتی متوسط بمیزان ۳-۴٪ گزارش شده است.

ریسک فاکتورهای هیپوگلیسمی شدید ناشی از سولفونیل اوره

احتمال اینکه داروهای هیپوگلیسمی طولانی‌اثرتر (مثل کلرپروپامید، گلی‌بنکلامید) مسئول آن باشند بیشتر است اما همه سولفونیل اوره‌ها پتانسیل ایجاد هیپوگلیسمی شدید را دارند (به ص ۱۱۵ نگاه کنید). در افراد مسن بایستی از داروهای طولانی‌اثر اجتناب کرد.

✎ سولفونیل اوره‌های طولانی‌اثر مثل کلرپروپامید و گلی‌بنکلامید از نظر ایجاد هیپوگلیسمی شدید حساست و ویژه‌ای دارند.

در مورد تالبوتامید خطری که گزارش شده است یک چهارم خطر مربوط به کلرپروپامید و گلیبن کلامید بوده و گلی‌پیزید خطر متوسطی دارد. درآسیب کلیوی باید از داروهایی که بطور عمده از طریق کلیه دفع می‌شوند (مثل گلیبن کلامید) اجتناب کرد (به ص ۱۱۴ نگاه کنید).

تمام سولفونیل اوره‌ها پتانسیل ایجاد هیپوگلیسمی شدید را دارند.

سرکوب تولید گلوکز کبدی ناشی از سولفونیل اوره می‌تواند بویژه در بیماران مسن، افراد با بیماری مداخله‌کننده دیگر و کاهش دریافت کالری یا در مصرف همزمان با دیگر ترکیبات با پتانسیل ایجاد

هیپوگلیسمی مثل الکل ایجاد هیپوگلیسمی شدید و طول کشیده بنماید. اهمیت فاکتور اخیر ممکن است در افراد مسن مورد کم توجهی قرار گیرد. پتانسیل ایجاد تداخلات دارویی باید در ذهن باشد (به بخش ۳ نگاه کنید). تظاهر بیمار با تغییر سطح هوشیاری یا علائم فوکال عصبی ممکن است منجر به تشخیص غلط یک واقعه حاد عروق مغزی (CVA) شود و همیشه بایستی احتمال هیپوگلیسمی در بیمارانی که با این خصوصیات مراجعه می کنند رد شود.

درمان

بلافاصله پس از وقوع نشانه‌های مکرر که نشان‌دهنده هیپوگلیسمی هستند بایستی دوز دارویی مربوط را کاهش داده یا آنرا قطع کرد. بیماران مبتلا به هیپوگلیسمی شدید ناشی از سولفونیل‌اوره بایستی فوراً در بیمارستان بستری شوند، در صورت عود بدنبال احیاء اولیه با گلوکز خوراکی یا داخل وریدی ممکن است به انفوزیون طولانی مدت دکستروز نیاز باشد. دادن یک دوز بولوس داخل وریدی دکستروز - یک محرک قوی ترشح انسولین - باعث آزادسازی بیشتر انسولین به خصوص در بیماران با عملکرد نسبتاً خوب سلول های B می شود. این پیامد قابل پیش‌بینی درمان همراه با مدت طولانی عملکرد داروهایی مثل کلرپروپامید تمایل هیپوگلیسمی برای عود را توضیح می دهد.

عود پس از احیاء در هیپوگلیسمی شدید ناشی از سولفونیل‌اوره شایع است.

داروی ضد فشارخون ديازوكسايد (به ص ۲۳ نگاه کنید) و آنالوگ سوماتواستاتین (اکتروتاید) (به ص ۱۶۸ نگاه کنید) با مهار ترشح انسولین آندوژن در اثر تحریک تاثیر مستقیم‌تری دارند. از این داروها با موفقیت به صورت ادجوانت با دکستروز داخل‌وریدی استفاده شده است. اما در این مورد اجازه استفاده از هیچ کدام از این داروها در انگلستان داده نشده است.

- دکستروز داخل‌وریدی. اساس درمان را تشکیل می‌دهد. به خوبی مشخص شده که ممکن است به انفوزیون مداوم دکستروز ۵٪ یا ۱۵٪ به مدت چند روز نیاز باشد.
- ديازوكسايد. این دارو با عملکردهای سولفونیل‌اوره بوسیله بازکردن کانال‌های پتاسیم حساس به ATP در غشاء سلوله‌ای B جزایر لانگرهانس مقابله می‌کند. اما دارو با عوارض قلبی عروقی شامل تاکی‌کاردی و ارتوستاتیک هیپوتانسیون همراه است. بویژه این عوارض ممکن است در افراد پیر با عروق ناکارآمد یا اختلال رفلکس‌های بارورسپتور خطرناک باشد.
- هیدروکورتیزون. از این دارو حمایت شده است؛ اما شواهد کمی برای تاثیر آن وجود دارد. در دوزهای بالا ایجاد هیپوکالمی می‌کند.
- گلوکاگون. این دارو نیز باعث رهایش انسولین آندوژن می‌شود بنابراین نمی‌توان آنرا توصیه کرد.
- مانیتول. این دارو برای ادم مغزی توصیه می‌شود؛ از دگزامتازون نیز می‌توان به جای آن استفاده کرد (به ص ۱۶۴ نگاه کنید).

• اکتروتاید. نشان داده شده که این دارو تحت شرایط کنترل شده تجربی، یک داروی موثر و بخوبی قابل تحمل برای پیشگیری از هیپوگلیسمی ناشی از سولفونیل‌اوره می‌باشد. اما، تجربه بالینی برای این اندیکاسیون خیلی محدود است.

باید پتاسیم سرم را پایش کرد و در صورت ایجاد هیپوکالمی بایستی مکمل‌های داخل‌وریدی تجویز گردد - سطوح بالای انسولین پلاسما باعث افزایش انتقال پتاسیم به‌داخل سلول‌ها می‌شود (به بخش ۱ نگاه کنید). حذف کلیوی کلرپروپامید به میزان زیادی با دیورز شدید قلیایی افزایش می‌یابد.

کتواسیدوز دیابتی

DKA همچنان یک علت مهم ناخوشی و مرگ و میر در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ می‌باشد. در یک بررسی اخیر در انگلستان روی بیمارانی که دیابت آنها در زیر سن ۳۰ سالگی تشخیص داده شده بود مشخص شد که DKA علت مرگ در ۵۴٪ از افراد مذکر بود؛ فقط ۶٪ مرگ‌ها مربوط به هیپوگلیسمی بود (به قسمت بالا مراجعه کنید). اگرچه DKA عمدتاً بیماران جوان‌تر را مبتلا می‌کند اما ممکن است گه‌گاهی بیماران دچار دیابت تیپ ۲ در طی یک بیماری شدید دیگر مستعد آن شوند. به علاوه DKA می‌تواند بیماران را در هر گروه سنی مبتلا کند. در برخی از گزارشات منتشرشده بیماران مونث غالب بوده‌اند. یک زیرگروه کوچک که اکثراً زیر سن ۲۰ سالگی هستند ممکن است با حملات مکرر مراجعه کنند. به نظر می‌رسد بسیاری از حملات DKA با اقدام سریع و مناسب قابل پیشگیری باشد.

تعریف:

خصوصیات بیوشیمیایی اصل DKA عبارتند از:

- هیپرکتونمی
- اسیدوز متابولیک
- هیپرگلیسمی

گرچه هیچ کرایتریای مورد توافق جهانی برای تشخیص وجود ندارد تعریف کاربردی زیر پیشنهاد می‌شود:

۱. دیابت کنترل‌نشده شدید که به درمان فوری با انسولین و مایعات داخل‌وریدی دارد.
۲. واکنش کتواسیتیکس (= Ketostix) ادراری ۲+ یا بالاتر، یا کتواسیتیکس پلاسمایی + یا بیشتر
۳. غلظت پلاسمایی بی‌کربنات خون شریانی (یا مویرگی) کمتر از ۱۵ میلی‌مول در لیتر.

نکات

- این تعریف قراردادی است.
- هیپرگلیسمی، گرچه غالباً مشخص است، راهنمای قابل اعتمادی برای شدت اسیدوز نمی‌باشد.
- روش‌های نیمه‌کمی مثل Acetest یا Ketostix برای تست ادرار بوسیله بیمار مورد استفاده قرار می‌گیرند. در موارد اتفاقی که نمی‌توان ادرار از بیمار گرفت می‌توان از آزمایشگاه شیمی بالینی برای تست کردن سرم یا پلاسما از لحاظ کتون‌ها استفاده کرد.

درجه هیپرگلیسمی، راهنمای قابل اعتمادی برای شدت اختلال متابولیک در DKA نمی‌باشد.

مرگ و میر

قبل از ورود انسولین به حیطه کاربالینی، DKA همیشه کشنده بود. میزان مرگ و میر متوسط DKA امروزه تقریباً ۵٪ است گرچه میزان‌های گزارش شده بین مراکز متفاوت است؛ اگرچه تعاریف DKA و انتخاب بیمار، بخشی از این اختلاف را تشکیل می‌دهند اما میزان مرگ و میر در واحدهای کمتر تخصصی و گروه‌های خاص از بیماران مثل افراد مسن بالاتر است. گرچه تعدادی از مرگ‌های مرتبط با DKA، پیامدهای اجتناب‌ناپذیر شرایط همراه مثل عفونت شدید یا MI می‌باشند اما بقیه علل هنوز بصورت بالقوه قابل پیشگیری می‌باشند؛ فاکتورهای مهم، تاخیر در مراجعه یا تشخیص و اشتباهات درمانی می‌باشند.

فاکتورهای مستعدکننده

- عفونت. شایع‌ترین عامل مساعدکننده قابل تعیین برای ایجاد DKA در کشورهای غربی است.
- موارد جدید دیابت: این موارد ۱۰٪ حملات یا بیشتر را تشکیل می‌دهند.
- اشتباهات درمانی: این مورد سهمی مشابه عفونت دارد. این معمولاً بدین معنی است که درمان با انسولین بطور نامناسبی قطع شده است.

اغلب نمی‌توان هیچ عاملی را بصورت ویژه و قطعی معین کرد. در گروه آخر تغییرات نامناسب در دوزاژ انسولین توسط بیمار یا بدنال دستور پزشک قرار می‌گیرد؛ بنابراین فهم خطر عدم جبران متابولیک که می‌تواند طی یک بیماری مداخله‌کننده ایجاد شود (به ص ۲۸۳ نگاه کنید) برای بیماران (و شاغلین مراقبت بهداشتی) بطور قطع بااهمیت می‌باشد.

مهم‌تر از همه این‌که انسولین نباید قطع شود؛ بعلاوه در طی بیماری غالباً به دوزهای بالاتری از انسولین نیاز است. شاید جالب باشد که MI تنها مسئول ۱٪ حملات بوده و شرایط متفرقه، مسئول باقیمانده حملات می‌باشند. در ۴۰-۳۰٪ حملات هیچ‌گونه علت مساعدکننده مشخصی را نمی‌توان معین کرد. این امر به ذخیره زیرجلدی کمتر انسولین نسبت داده شده که محافظت کمتری در مقابل عدم جبران متابولیک ایجاد می‌کند. ممکن است استفاده از آنالوگ‌های سریع‌الاث‌ر انسولین برای بیمارانی که همکاری ندارند مناسب نباشد؛ درصورت حذف‌شدن دوزها، هرچه طول مدت عمل کوتاه‌تر باشد ممکن است آسانتر به علت عدم جبران متابولیک برود (به ص ۱۳۶ نگاه کنید). عدم رعایت نکات لازم در موارد عدم همکاری و اطلاعات بیمار، یک فاکتور عمده در کنترل ضعیف طولانی مدت قند خون و DKA در بیماران جوانتر دچار دیابت نوع ۱ می‌باشد.

پاتوژنز

DKA از لحاظ هورمونی مشخص می‌شود با:

- افزایش غلظت‌های هورمون تنظیم‌کننده معکوس (کاتابولیک) (به ص ۳ نگاه کنید).
 - کمبود مطلق یا، به طور شایع‌تر، نسبی انسولین.
- اگرچه باقی‌مانده ترشح انسولین آندوژن ممکن است در بعضی بیماران در مقابل DKA اثر محافظتی داشته باشد اما سرکوب ترشح سلول‌های بتا توسط کاتکول آمین‌ها در طی بیماری مداخله‌کننده ممکن است گاهی زمینه‌ساز DKA در بیماران دچار دیابت تیپ ۲ شود.

DKA معمولا نشان‌دهنده کمبود «نسبی» انسولین است تا کمبود مطلق آن.

کمبود انسولین منجر به افزایش اولیه در غلظت گلوکاگون پلازما می‌شود. با پیشرفت هیپرگلیسمی و DKA، دهیدراسیون و اسیدوز، رهایی کاتکول آمین‌ها (آدرنالین و نورآدرنالین) و کورتیزول را تحریک می‌کنند. سیکل معیوبی پدید می‌آید که در آن بدتر شدن عدم جبران متابولیک باعث ترشح بیشتر هورمون‌های کاتابولیک می‌شود. تولید بیش از حد گلوکز و اجسام کتون‌ی توسط کبد همراه با اختلال مصرف این سوبستراها بوسیله دیگر بافت‌ها، باعث باقی ماندن اختلال متابولیک می‌شود.

هیپرگلیسمی

کمبود انسولین و سطوح بالای هورمون‌های کاتابولیک در پلازما (بویژه گلوکاگون و کاتکول آمین‌ها) باعث افزایش سرعت گلیکوژنولیز و گلوکونئوژنز کبدی می‌شود. در حضور اسیدوز، گلوکونئوژنز کلیوی نیز افزایش می‌یابد. کمبود انسولین باعث کاهش مصرف گلوکز بوسیله بافت‌های محیطی مثل عضله و بافت چربی می‌شود و در همین حال سطوح بالای هورمون‌های کاتابولیک و سطوح بالای هورمون‌های کاتابولیک ناشی از عفونت، آهسته‌تر افت می‌کند. اما باید تأکید کرد که با رژیم‌های مدرن انسولین بندرت با مقاومت به انسولین به درجاتی که از لحاظ بالینی بااهمیت باشد در طی درمان روبرو می‌شویم؛ معمولا ۱۰-۵ واحد انسولین در هر ساعت در بالغین کفایت می‌کند.

هیپرکتونمی

اغلب غلظت‌های پلاسمایی کتون بالای بمیزان ۳۰۰-۲۰۰ برابر مقادیر نرمال ناشتا بالا می‌رود. کتون‌بادی‌ها اسیدهای آلی قوی هستند که در PH فیزیولوژیک کاملا تجزیه شده و باعث ایجاد یون‌های هیدروژن با همان تعداد مول^۱ می‌گردند. افزایش سریع غلظت یون هیدروژن پلازما در DKA از ظرفیت بافری مایعات و بافت‌های بدن تجاوز می‌کند. اسیدوز متابولیک موجود، اثرات فیزیولوژیک آسیب‌رسان جدی دارد که مسئول بیماری از خصوصیات اصلی DKA می‌باشد (جدول ۴/۴).

اسیدوز همچنین ممکن است:

- اثر اینوتروپیک منفی روی عضله قلب داشته باشد.
- هیپوتانسیون سیستمیک را از طریق وازودیلاتاسیون محیطی تشدید کند.
- خطر آریتمی‌های بطنی را افزایش دهد.
- در $PH < 7.0$ باعث دپرسیون تنفسی شود.
- مقاومت به انسولین را تشدید کند.

کتوژنز

در DKA، کمبود انسولین و زیادی هورمون کاتابولیک، شکسته شدن تری‌گلیسیرید آدیپوسیت (لیپولیز) را به پیش می‌برند. همزمان، استریفیه شدن مختل می‌شود؛ مجموع این دو حالت باعث آزادسازی اسیدهای چرب اشباع‌نشده به گردش خون می‌شود (به ص ۶ نگاه کنید). اسیدهای چرب، سوبستراهای اصلی برای کتوژنز کبدی بوده و قبل از انتقال به داخل میتوکندری‌ها با یک سیستم فعال (سیستم رفت

^۱ equimolar

جدول ۴/۴. خصوصیات بالینی اصلی DKA

توضیحات	خصوصیات بالینی
معمولاً مشخص و غالب است.	پلی اورمی، شب ادراری، تشنگی
مربوط به هیپرکتونمی است.	تهوع و استفراغ
تنفس اسیدوتیک یا کوسمال کوما.	عطش به هوا
با پروگنوز بدتر همراه است.	گیجی، خواب آلودگی، کوما
مربوط به دهیدراسیون و کاتابولیسم بافتی است.	کاهش وزن ناگهانی (حاد)
مربوط به دهیدراسیون و هیپوکالمی است.	ضعف عضلانی ژنرالیزه
تاری دید بخاطر تغییرات سریع اسموتیک در عدسی است.	اختلال بینایی
مربوط به اسیدوز است؛ بندرت شدید است.	درد شکم
معمولاً نشانه خفیفی است.	کرامپ‌های عضلانی

و برگشتی کارنیتین) به مشتقات کوآنزیم A تبدیل می‌شود. در DKA، عدم تعادل هومونی قویاً ورود اسیدهای چرب به داخل میتوکندری‌ها و تشکیل ترجیحی کتون بادی‌ها را تسهیل می‌سازد:

• استواستات.

• ۳- هیدروکسی بوتیرات

در میتوکندری، Fatty acyl-CoA تحت عمل بتااکسیداسیون تشکیل استیل کوآنزیم A می‌دهد که به نوبه خود در چرخه اسیدتری کربوکسیلیک بطور کامل اکسیده شده و در سنتز چربی بکار می‌رود یا بطور نسبی اکسید شده و تبدیل به کتون بادی (اجسام کتونی) می‌شود. اگر چه غلظت استون در کتواسیدوز بالا می‌رود اما در اسیدوز متابولیک نقش مهمی ندارد. استون به شدت محلول در چربی بوده و از طریق ریه‌ها به آرامی دفع می‌شود.

مصرف کتون بادی:

بیشتر بافت‌ها به استثناء کبد، ظرفیت استفاده از اجسام کتونی را دارند. اکسیداسیون آنیون‌های کتون در طی درمان از طریق تولید مقادیر معادل مولار از یون‌های بی‌کربنات باعث خنثی شدن اسیدوز می‌شود. دفع اجسام کتونی از طریق کلیه و ریه نیز مهم است. اما، دفع ادراری کتون باعث تشدید از دست دادن کاتیون‌هایی مثل سدیم و پتاسیم می‌شود.

از دست دادن مایع و الکترولیت: هنگامی که آستانه کلیوی برای گلوکز بالا رود، هیپرگلیسمی باعث دیورزاسموتیکی می‌شود که منجر به دهیدراسیون و از دست دادن ثانویه الکترولیت‌ها می‌گردد (جدول ۴/۵)؛ کتونوری باعث از دست رفتن بیشتر آب می‌شود.

عدم تعادل هومونی، از دست دادن سدیم توسط کلیه را تشدید می‌کند. اسیدوز متابولیک منجر به جابجایی پتاسیم داخل سلول‌ها با یون‌های هیدروژن می‌شود که نتیجتاً در استفراغ یا ادرار دفع می‌شود. هیپرونتیلیاسیون، تب و تعریق ناشی از عفونت می‌تواند باعث کاهش بیشتر مایع و از دست

رفتن الکترولیت‌ها شده و منجر به از دست رفتن تقریباً ۵ لیتر آب بدن بطور متوسط در بالغین شود. کاهش جریان خون کلیوی، حذف (دفع) گلوکز و کتون بادی‌ها را مختل می‌کند.

جدول ۴/۵: میانگین کاهش الکترولیت‌ها در بالغین دچار DKA

سدیم	۵۰۰ میلی مول
کلر	۳۵۰ میلی مول
پتاسیم	۱۰۰۰-۳۰۰ میلی مول
کلسیم	۱۰۰-۵۰ میلی مول
فسفات	۱۰۰-۵۰ میلی مول
منیزیم	۵۰-۲۵ میلی مول

کاهش پتاسیم

علی‌رغم کمبود قابل توجه پتاسیم کل بدن، سطوح پلاسمایی پتاسیم معمولاً در هنگام مراجعه، طبیعی یا بالا می‌باشد. اسیدوز، کمبود انسولین و اختلال کلیوی مسئول هیپرکالمی می‌باشند. هیپوکالمی در هنگام مراجعه نشان‌دهنده کمبود قابل ملاحظه و شدید پتاسیم بدن است که می‌تواند با درمان قبلی با دیورتیک افزایش یابد.

⚠ غلظت پتاسیم پلاسما نشانگر قابل اعتمادی از وضعیت پتاسیم کل بدن نمی‌باشد.

فسفات

کمبود فسفات کل بدن یک خصوصیت شاخص DKA می‌باشد. فواید جایگزینی فسفات مشخص نشده است و بنابراین بعنوان یک اندازه‌گیری روتین توصیه نمی‌شود. در موارد نادری که بنظر می‌رسد کاهش شدید فسفات از لحاظ بالینی ارتباطی داشته باشد رعایت احتیاط از لحاظ جلوگیری از هیپوگلیسمی ایاتروژنیک لازم است.

⚠ اگر جایگزینی فسفات انجام می‌شود باید مراقب بود که هیپوگلیسمی ایاتروژنیک ایجاد نشود.

خصوصیات بالینی

نشانه‌های اصلی DKA (جدول ۴/۴) معمولاً طی چندین روز پیشرفت می‌کنند؛ غالباً شروع استفراغ است که نهایتاً پذیرش فوری در بیمارستان را اجباری می‌سازد.

- هیدراسیون: علائم دهیدراسیون یعنی کاهش تورگور پوستی، هیپوتانسیون وضعیتی و تاکیکاردی سینوسی معمولاً برجسته و مشخص هستند.

• اسیدوز متابولیک: مرکز تنفس بصل النخاع را تحریک کرده، باعث تنفس‌های عمیق و سریع می‌شود (تنفس کوسمال). بوی استون ممکن است برای کسانی که حس بویائی‌شان اجازه مشخص کردن آن را می‌دهد آشکار باشد. وازودیلاتاسیون محیطی ناشی از اسیدوز، هیپوتانسیون را تشدید کرده منجر به هیپوترمی می‌شود؛ در صورت شک به هیپوترمی باید درجه حرارت مقعدی با یک ترمومتر Low-Reading گرفته شود.

• اختلال سطح هوشیاری: اختلال سطح هوشیاری به درجاتی شایع است؛ اگرچه کوماى واضح تنها در حدود ۱۰٪ بیماران اتفاق می‌افتد. مکانیسمی که توسط آن کتواسیدوز باعث ایجاد کوما می‌شود نامشخص است؛ اختلال هوشیاری با غلظت گلوکز پلاسما و اسمولاریته (پلاسما) مرتبط است. وجود کوما در هنگام مراجعه با پروگنوز بدتر همراه است و همیشه باید علل همراه با کوما مثل سکتة مغزی، ضربه به سر یا مصرف بیش از حد دارو را در نظر داشته و به نحو مناسب آنها را رد کرد (جدول ۴/۶).

جدول ۴/۶: علل کوما یا اختلال هوشیاری در بیماران دیابتی

- DKA
- کوماى هیپیراسمولار غیرکتوتیک
- هیپوگلیسمی
- اسیدوز لاکتیک
- علل دیگر:
- سکتة مغزی (در بیماران دیابتی شایع‌تر است).
- پست ایکتال (شامل هیپوگلیسمی - تشنج‌ها ممکن است باعث یک اسیدوز لاکتیک خود اصلاح‌شونده گردند).
- ترومای مغزی (ممکن است بدنبال هیپوگلیسمی ایجاد شود).
- مسمومیت با اتانول (ممکن است هیپوگلیسمی را در بیماران دیابتی ایجاد یا آنرا تشدید کند).
- مصرف بیش از حد داروها (مثل بنزودیازپین‌ها، سه حلقه‌ای‌ها).
- لکوسیتوز: در DKA شایع می‌باشد و لزوماً نشان‌دهنده عفونت نیست.
- استاز معده: ممکن است در معاینه شکم صدای Succussion splash شنیده شود.
- درد ژنرالیزه شکم: این علامت ممکن است در بیماران جوان‌تر دچار اسیدوز شدید ایجاد شود. چنانچه در عرض چند ساعت از درمان، درد برطرف نشود باید به علت دیگری مشکوک شد. چون سطوح پلاسمایی آمیلاز ممکن است بطور غیراختصاصی در DKA بالا رود، می‌تواند کمک‌کننده نباشد.

تشخیص

تأخیر در شروع درمان می‌تواند بسیار خطرناک باشد و در هر بیمار با عدم هوشیاری یا هیپروتیلیاسیون بایستی این تشخیص را در نظر داشت. یک معاینه بالینی سریع و تست‌های خون و ادرار در کنار بالین بیمار توسط پزشک عمومی امکان یک تشخیص غیرقطعی تا رسیدن به بیمارستان یا حتی در خانه را فراهم می‌آورد.

در هر بیمار دچار عدم هوشیاری یا هیپرونتیلیسیون بایستی DKA را در نظر داشت.

آنگاه باید درمان را بدون تأخیر شروع کرد. ارزیابی اولیه بالینی و بیوشیمیایی بیمار مشکوک به DKA در جدول ۴/۷ آورده شده است.

انجام بررسی‌های روتین نباید شروع درمان و انتقال بیمار به یک واحد با امکانات مراقبتی بالا یا مراقبت ویژه را به تأخیر بیندازد.

وجود هیپرگلیسمی را می‌توان به سرعت بر بالین بیمار با استفاده از یک نوار واکنش‌دهنده با glucose - oxidase تأیید کرد.

DKA که در غیاب هیپرگلیسمی برجسته و مشخص تظاهر می‌کند تشخیص داده می‌شود. ممکن است کم‌مصرف کردن کربوهیدرات با افزایش نسبتاً کم در غلظت گلوکز خون زمینه ایجاد DKA را فراهم کند. اما DKA با قند خون طبیعی (Euglycemic DKA) بسیار ناشایع است.

• ادرار. در صورت دردسترس بودن، باید ادرار را از نظر وجود گلوکز و، مهم تر از آن از نظر کتونها آزمایش کرد.

• خون وریدی. خون وریدی برای اندازه‌گیری آزمایشگاهی گلوکز، اوره (BUN)، الکترولیت‌ها و شمارش خونی (CBC) گرفته می‌شود. غلظت کراتینین پلاسما ممکن است بطور کاذب در DKA بال ورود که به علت تداخل در این روش توسط استواسمات بوده و این امر ممکن است به غلط منجر به تشخیص نارسایی کلیوی شود. علی‌رغم از دست رفتن نسبی بیشتر آب بدن، غلظت‌های سدیم پلاسما معمولاً طبیعی یا پایین می‌باشند اگرچه ممکن است غلظت‌های الکترولیت پلاسما بطور کاذب بخاطر غلظت‌های خیلی بالای چربی پلاسما در DKA افت کند. بنابراین باید پلاسما را از لحاظ کدورت (Turbidity) مورد مشاهده قرار داد.

Lipemia Retinalis Eruptive Xanthomata عوارض شناخته شده‌ای هستند که به درمان کتواسیدوز پاسخ می‌دهند. ترانس‌آمین‌ها و کراتین فسفوکیناز سرم ممکن است بصورت غیراختصاصی در DKA بالا روند و امکان دارد به اشتباه بعنوان شاهدهی برای MI حاد تلقی شود. می‌توان غلظت کتون بادی پلاسما را (به صورت نیمه‌کمی) با یک واکنش بر پایه نیتروپروساید اندازه‌گیری کرد. این تست‌ها اساساً برای استواسمات اختصاصی بوده و با ۳-هیدوکسی بوتیرات واکنش نمی‌دهند. استون تنها بصورت ضعیفی بانیتروپروساید واکنش می‌دهد.

• خون شریانی: اسیدوز با اندازه‌گیری PH و pcO_2 و غلظت بی‌کربنات شریانی سنجیده می‌شود. در بیمارانی که در شوک شدید هستند باید PO_2 شریانی اندازه‌گیری شود.

اسیدوز متابولیک شدید در غیاب هیپرگلیسمی (یا علت مشخص دیگر برای اسیدوز مثل نارسایی کلیوی) احتمال وجود یکی از موارد زیر را بالا می‌برد.

• اسیدوز لاکتیک (به ص ۱۸۸ نگاه کنید).

جدول ۴/۷. درمان اولیه بیمار مشکوک به DKA

تاریخچه

در ابتدا، به صورت خلاصه و مرتبط، شامل:

- حملات قبلی DKA
- علل بالقوه مستعد کننده
- شرایط ناخوشی همراه

معاینه فیزیکی

ارزیابی سریع اما کامل از نظر:

- نشانه‌های دهیدراتاسیون
- سطح هوشیاری
- اسیدوز متابولیک (تنفس kussmaul)
- هیپوتانسیون سیستمیک
- هیپوترمی
- استاز معده
- شرایط مستعد کننده (تسریع کننده) (مثل پنومونی، پیلونفریت)

ارزیابی بیوشیمیایی

تشخیص را با اندازه‌گیری موارد زیر در کنار بالین بیمار تاکید کنید:

- گلوکز خون (بوسیله نوار تست واکنش oxidase-glucose)
- کتون‌های ادراری (ketostix)

خون وریدی جهت اندازه‌گیری آزمایشگاهی موارد زیر گرفته می‌شود:

- گلوکز
- اوره (BUN)
- الکترولیت‌ها (سدیم، پتاسیم، \pm کلرید)
- شمارش کامل گلبول‌های خون (CBC)
- کشت‌های خون
- یک نمونه خون شریانی (اصلاح شده از نظر هیپوترمی) گرفته می‌شود از جهت:

• PH

• بی‌کربنات

• PCO₂

• PO₂ (در صورت شوک)

اندازه‌گیری آزمایشگاهی گلوکز، الکترولیت‌ها، اوره و گازهای خونی را در ساعت ۲ و ۶ تکرار کنید.

بررسی‌های دیگر:

در صورت فراهم‌بودن شرایط

• CXR

- کشت میکروبی از ادرار، خلط
- ECG
- Sickle cell test
- خون مویرگی.

BUN= Blood Urea Nitrogen

• کتواسیدوز الکلی. این حالت به دنبال افراط در مشروب‌خواری در الکلی‌ها اتفاق می‌افتد. کاهش مصرف کربوهیدرات بخاطر استفراغ (ناشی از گاستریت یا پانکراتیت) همراه با فعالیت سمپاتیک ثانویه به قطع الکل باعث تحریک لیپولیز و بنابراین کتوزن می‌شود. متابولیسم الکل باعث القای کاهش وضعیت اکسیداسیون و احیای میتوکندری کبدی به میزان بیشتر می‌شود؛ ممکن است میزان ۳- هیدروکسی بوتیرات به استواستات در خون بطور بارزی افزایش یابد (تا ۱۰ به ۱). تحت این شرایط امکان دارد به غلط واکنش ketostix یک نتیجه منفی یا trace بدهد. گه‌گاه ممکن است هنگامی که اسیدوز لاکتیک قابل توجه همراه با کتواسیدوز وجود دارد با خطای تشخیص مشابهی مواجه شویم (به قسمت پایین نگاه کنید). در غیاب هیپرگلیسمی قابل ملاحظه، درمان کتواسیدوز الکلی مشتمل است بر دهیدراسیون با گلوکز داخل وریدی و جایگزینی الکترولیت.

ممکن است درجه کتونمی در کتواسیدوز الکلی کمتر از حد واقعی برآورده شود.

• اسیدوز با شکاف آنیونی (Anion gap Acidosis). بعضی از علل اسیدوز با شکاف آنیونی (در جدول ۴/۸ نشان داده شده‌اند). شکاف آنیونی هنگامی افزایش یافته تلقی می‌شود که در پلاسما $> 10 \text{ mmol/L}$ ([بی‌کربنات] + [کلرید]) - [سدیم] باشد.

جدول ۴/۸. علل یک اسیدوز با شکاف آنیونی

- کتواسیدوز
- DKA
- کتواسیدوز الکلی
- اسیدوز لاکتیک
- نارسایی مزمن کلیه
- مسمومیت دارویی
- متانول (به اسید فرمیک متابولیزه می‌شود)
- اتیلن گلیکول (به اسید اگزالیک متابولیزه می‌شود)
- مسمومیت با سالیسیلات (شدید)

از آنجا که سطح پلاسمایی یون پتاسیم ممکن است بطور قابل توجهی با اختلالات اسید - باز تغییر کند پتاسیم در فرمول دخالت داده نشده است. شکاف آنیونی طبیعی حدود ۱۵-۱۰ میلی مول در لیتر به حساب پروتئین‌ها، یون‌های فسفات، سولفات و لاکتات گذاشته می‌شود. هنگامی که شکاف آنیونی افزایش می‌یابد، اندازه‌گیری غلظت پلاسمایی آنیون‌های خاص (مثل اجسام کتون، لاکتات) می‌تواند اتیولوژی اسیدوز را تایید کند. اگرچه معمولاً DKA بصورت یک اسیدوز با شکاف آنیونی تظاهر می‌یابد (بصورت تیپیک شکاف آنیونی ۲۵-۳۵ mmol/L) گونه‌های وسیعی از اختلالات اسید - باز گزارش شده‌اند.

- کشت باکتریولوژیک. گرفتن نمونه‌های ادرار و خون (قبل از آنتی‌بیوتیک) در تمام موارد الزامی بوده و در صورت شک به عفونت، باید آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف داده شود.
- در تمام بیماران باید فعالانه بدن‌بال یک علت زمینه‌ای برای DKA گشت؛ گرچه بررسی‌ها نباید شروع درمان (انتقال بیمار به یک واحد با امکانات مراقبتی بالا یا ICU) را به تاخیر اندازند.

DKA را باید در یک واحد با امکانات مراقبتی بالا یا ICU درمان کرد.

بعضی از نکات گمراه کننده بالقوه در تشخیص و درمان DKA در جدول ۴/۹ خلاصه شده‌اند.

جدول ۴/۹. نکات گمراه کننده تشخیص و درمان DKA

- استون در تنفس. یک علامت معمول؛ به‌خاطر داشته باشید که بسیاری از اشخاص قادر به تعیین و شناخت استون نیستند.
- تب. ممکن است با وجود عفونت، وجود نداشته باشد (واژودیلاتاسیون محیطی باعث خنک شدن می‌شود).
- لکوستیوز خون. ممکن است شمارش نوتروفیل بطور غیراختصاصی بالا رفته باشد.
- غلظت سدیم پلاسما. در ابتدا ممکن است بخاطر سطوح بالای لیپید و گلوکز بطور کاذب پایین آورده شود و امکان دارد بطور ناگهانی پس از این که درمان با انسولین، سطوح گلوکز و لیپید پلاسمایی را پایین آورد شروع به افزایش کند.
- غلظت پتاسیم پلاسما. علی‌رغم کاهش شدید کل پتاسیم بدن ممکن است بطور گذرا (بخاطر اسیدوز) افزایش یابد.
- غلظت کراتینین پلاسما. ممکن است بطور کاذب بالا رود (بخاطر تداخل با کتون بادی‌ها در اندازه‌گیری)
- تست Ketostix: هنگامی که اسیدوز لاکتیک یا کتواسیدوز الکلی همزمان با DKA وجود داشته باشد ممکن است نتیجه منفی یا Trace بدهد. (غالب شدن ۳-هیدروکسی بوتیرات بر استواسات). واکنش ketostix ممکن است طی درمان موفق DKA بطور گذرا قوی‌تر شود. تبدیل ۳-هیدروکسی بوتیرات به استواسات).
- ترانس آمینازها و کراتینین کیناز پلاسما. ممکن است بطور غیراختصاصی افزایش یابند؛ ممکن است به حدس اشتباه MI منجر شود.

درمان DKA در بالغین

در مورد درمان DKA در بچه‌ها به ص ۲۶۴ نگاه کنید.
علاوه بر مراقبت حمایتی عمومی و توجه به شرایط زمینه‌ای یا همراه، درمان اختصاصی تشکیل می‌شود از:

- دهیدراسیون با مایعات داخل وریدی

- جایگزین الکترولیت‌ها

- تجویز انسولین

مراقبت پزشکی عمومی و نظارت دقیق بیمار مبتلا به کتواسیدوز توسط پرسنل پزشکی و پرستاری آموزش دیده در یک واحد با نسبت بالای پرسنل به بیمار اهمیت حیاتی دارد. همیشه باید از یک فلوجارت درمانی استفاده شود و بطور دقیق روزآمد شود. اگر در چهار ساعت اول هیچ‌گونه ادراری وجود نداشته باشد برای ثبت دقیق تعادل مایع ممکن است به سوند ادراری نیاز شود. یک برنامه درمانی اولیه برای DKA در بالغین در جدول ۴/۱۰ نشان داده شده است.

جدول ۴/۱۰. خطوط راهنما برای درمان DKA شدید در بالغین

مایعات و الکترولیت‌ها

حجم‌ها

- یک لیتر/ ساعت ۳×، پس از آن بر حسب نیازمندی‌ها تنظیم می‌شود.

مایعات

- سالین ایزوتونیک (نرمال) (۱۵۰ mmol/l) معمول است.
- سالین هیپوتونیک (نیم نرمال) (۷۵ mmol/l) در صورتی که سدیم سرم بالاتر از ۱۵۰ mmol/l باشد (بیش از ۲-۱ لیتر) داده نشود - در صورت هیپرناترمی مشخص و زیاد از دکستروز ۵٪ با انسولین بیشتر استفاده شود).
- هنگامی که گلوکز خون به ۱۵ mmol/l افت می‌کند از دکستروز ۵٪ بمیزان ۱ L هر ۶-۴ ساعت استفاده کنید (بیماران شدیداً دهیدره ممکن است همزمان به انفوزیون انسولین نیاز داشته باشند).
- بی‌کربنات سدیم (۱۰۰ mmol/l) بصورت محلول ۱/۲۶٪ (یا اگر ورید بزرگی در دسترس باشد محلول ۸/۴٪). اگر $\text{PH} < ۷/۰$ باشد (با پتاسیم اضافی - به متن نگاه کنید).

پتاسیم

- در ۱ لیتر اول به پتاسیم نیاز نیست مگر این که پتاسیم اولیه پلاسما $> ۳/۵ \text{ m mol}$ باشد.
- بعد از آن دوزهای زیر را به هر ۱ L مایع اضافه کنید:
- اگر پتاسیم پلاسما:
- کمتر از ۴ mol/l است: ۴۰ mmol/l از KCL اضافه کنید (هیپوکالمی شدید ممکن است نیازمند جایگزینی شدیدتر KCl باشد).
- ۳/۵-۵/۵ mol/l است: ۲۰ mmol/l از KCl اضافه کنید.

- بالای ۵/۵ mmol/l است: KCl اضافه نکنید.

- انسولین
- با انفوزیون مداوم داخل وریدی:
- می‌توان از یک دوز بولوس ۲۰ واحدی داخل وریدی تا آماده شدن انسولین جهت انفوزیون استفاده کرد.

ادامه جدول ۴/۱۰. خطوط راهنما برای درمان DKA شدید در بالغین

• در آغاز تا افت گلوکز خون به ۱۵mmol/L به میزان ۶ واحد در ساعت انسولین بدهید. سپس، در طی انفوزیون دکستروز برای حفظ گلوکز خون در حد ۵-۱۰mmol/L تا وقتی بیمار دوباره شروع به خوردن کند، سرعت را تنظیم کنید (معمولاً ۴-۱ واحد در ساعت).

- نکات دیگر:
- به دنبال علت مستعدکننده بگردید و آنرا درمان کنید (مثل عفونت، MI).
- معمولاً هیپوتانسیون به جایگزینی کافی و مناسب مایع پاسخ می‌دهد.
- مونیتورینگ فشار ورید مرکزی (CVP) در بیماران مسن یا اگر بیماری قلبی وجود دارد.
- در صورت اختلال سطح هوشیاری جهت جلوگیری از آسپیراسیون محتویات معده لوله بینی - معدی (NG Tube) بگذارید.
- در صورت اختلال سطح هوشیاری یا در صورت عدم وجود ادرار طی ۴ ساعت اول شروع درمان سوند ادراری بگذارید.
- مونیتورینگ مداوم ECG می‌تواند هیپر - یا هیپوکالمی را هشدار دهد (باید پتاسیم پلاسما در ساعت های صفر، ۲ و ۶ و هر وقت اندیکاسیون داشت اندازه‌گیری شود).
- سندرم زجر تنفسی بالغین (ARDS) - تهویه مکانیکی (اکسیژن صد در صد، IPPV)، از overload مایع پرهیز کنید.
- در صورت شک به ادم مغزی از مانیتول (تا ۱g/kg داخل وریدی) استفاده کنید. بجای آن می‌توان از دگزامتازون استفاده کرد (باعث مقاومت به انسولین می‌شود). برای رد کردن پاتولوژی‌های دیگر از CT کرانیال استفاده کنید (مثلاً خونریزی مغزی، ترومبوز سینوس وریدی).
- در صورت ایجاد عوارض ترومبوآمبولیک خاص، آنها را درمان کنید.
- ثبت دقیق روز آمد بالینی و بیوشیمیایی با استفاده از فلوجارت (نمودار) طرح‌ریزی شده بر اساس هدف

رهیدراسیون (Rehydration)

- درمان اولیه: رهیدراسیون مناسب یک جنبه حیاتی درمان است که مستقیماً در کاهش هیپرگلیسمی و سطوح هورمون تنظیم‌کننده معکوس نقش دارد.

رهایدراسیون کافی در درمان DKA حیاتی است.

تفاوت‌های قابل ملاحظه‌ای در بین بیماران از لحاظ اختلالات مایع و الکترولیت مشاهده می‌شود و توصیه‌های زیر تنها راهنمایی برای درمان ارائه می‌دهد. رهایدراسیون با سالین ایزوتونیک (150 mmol/L) که محتوی مکمل پتاسیم مناسب باشد شروع می‌شود (به پائین نگاه کنید). استفاده از سالین ایزوتونیک نسبت به سالین هیپوتونیک (مگر این که اسمولاریته پلاسما بطور قابل توجهی بالا رفته باشد) برای به حداقل رساندن حرکت سریع مایع خارج سلولی به داخل سلولها با افت گلوکز و اسمولاریته خون در موقع درمان ارجحیت دارد، چنین انتقالی در پاتوژنز عارضه جدی «ادم مغزی» دخیل است (به ص ۱۸۴ نگاه کنید).

رهایدراسیون بیمار بایستی با محاسبه پلی‌اوری مداوم انجام گیرد و ممکن است به حدود $10-6$ لیتر مایع در طی 24 ساعت اول نیاز باشد. در یک فرد بالغ متوسط، در سه ساعت اول یک لیتر سالین در ساعت انفوزیون می‌شود. سپس میزان انفوزیون بر حسب وضعیت بالینی بیمار تنظیم می‌شود. بیماران مسن‌تر یا آن‌هایی که بیماری قلبی دارند به مراقبت قابل ملاحظه‌ای احتیاج دارند؛ در این شرایط مونیترینگ CVP یا فشار گوه‌ای ریوی (Pulmonary wedge pressure) شدیداً توصیه می‌شود.

۳۳ در افراد مسن، خصوصاً در حضور بیماری قلبی عروقی، Overload مایع طی درمان یک آسیب و خطر بالقوه می‌باشد.

گاه، بیمارانی که در موقع پذیرش غلظت نسبتاً پائینی از گلوکز دارند ممکن است نیازمند یک انفوزیون همزمان دکستروز باشند تا بتوان برای ساپرس لیپولیز و کتوزنز بدون ایجاد هیپوگلیسمی، انسولین کافی تجویز کرد. در صورت بالا رفتن سدیم (بالای 150 mmol/L) ممکن است نیاز به جایگزین کردن موقت سالین هیپوتونیک (75 mmol/L) یا دکستروز 5% (با افزایش متناسب در دوز انسولین) باشد.

• درمان. به محض این که گلوکز پلاسما به 150 mmol/L یا کمتر افت می‌کند، سالین قطع می‌شود و انفوزیون دکستروز 5% با سرعتی حدود 250 mmol/L شروع می‌شود؛ این کار از هیپوگلیسمی تا شروع تغذیه بیمار، زمانی که انفوزیون انسولین باید ادامه یابد، هر چند معمولاً با سرعت پائین‌تر، جلوگیری می‌کند. اگر چه استفاده از دکستروز هیپرتونیک (10%) افت نسبتاً سریع‌تری در کل اجسام کتونی خون ایجاد می‌کند اما بصورت برگشت سریع‌تر اسیدوز خود را نشان نمی‌دهد. در این مرحله باید از انفوزیون متناوب سالین و دکستروز بر طبق غلظت گلوکز خون اجتناب کرد. فقط از دکستروز 5% استفاده کنید، سرعت انفوزیون انسولین را برای تحت کنترل نگه داشتن سطح گلوکز خون تغییر دهید.

جایگزینی الکترولیت

آریتمی‌های قلبی ناشی از هیپوکالمی ایاتروژنیک یک علت مهم و قابل اجتناب مرگ است. هیپوکالمی می‌تواند باعث ایجاد ضعف عضلات تنفسی که تهدیدکننده حیات است نیز بشود.

✎ هیپوکالمی شدید که درمان DKA را دچار مشکل می‌کند بالقوه کشنده بوده و معمولاً قابل پیشگیری است.

پتاسیم. پتاسیم بطور عمده (۹۸٪) یک یون داخل سلولی است، و درمان با انسولین با یک PH بالا باعث تحریک ورود پتاسیم خارج سلولی به داخل سلول‌ها می‌شود. بطور متوسط به ۲۵ mmol پتاسیم (به صورت کلرید پتاسیم) در هر لیتر مایع به دنبال شروع درمان با انسولین نیاز خواهد بود. پایش مداوم ECG ممکن است علائم هیپوکالمی یا هیپوکالمی را نشان دهد، اما این کار نمی‌تواند جایگزین پایش غلظت پتاسیم پلاسما شود؛ این کار باید بطور منظم (در مراحل اولیه هر دو ساعت) انجام شده و مکمل‌های پتاسیم بطور متناسب تنظیم گردد. در بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی، آنوری یا لیگوری (کمتر از ۴۰ ml/h) باید مراقبت ویژه بعمل آورد. چنانچه هیپوکالمی وجود دارد (پتاسیم پلاسما $> 3/5$ میلی‌مول در لیتر) باید مکمل‌های پتاسیم دو برابر شده و به ۴۰ mmol/h رسانده شود؛ در صورت ایجاد هیپوکالمی باید پتاسیم تا مشخص شدن نتیجه اندازه‌گیری‌های بعدی بطور موقت قطع شود.

✎ در بیماران مبتلا به اختلال کلیوی یا لیگوری برای اجتناب از هیپوکالمی باید مراقبت بعمل آورد.

انسولین درمانی

اهداف درمان با انسولین در DKA عبارتند از:

- مهار لیپولیز (و بنابراین مهار کتوژنز).
- مهار تولید گلوکز توسط کبد.
- افزایش برداشت (مصرف) گلوکز و اجسام کتونی توسط بافت‌های محیطی.

• *انفوزیون انسولین*. انسولین محلول فقط نیمه‌عمر پلاسمایی حدود ۵ دقیقه دارد؛ بنابراین تزریقات داخل وریدی متناوب منجر به غلظت‌های غیرقابل پیش‌بینی و موج (نوسان‌دار) انسولین پلاسما می‌شود. حداکثر تحریک انتقال پتاسیم بداخل سلول‌ها با غلظت‌های فارماکولوژیک انسولین پلاسما ایجاد می‌شود و لذا خطر هیپوکالمی با دوزهای بالای انسولین بیشتر می‌باشد.

• عوارض درمان مثل هیپوکالمی و هیپوگلیسمی دیررس با رژیم‌های مدرن انسولین نسبت به رژیم‌های منسوخ‌شده بولوس متناوب شیوع کمتری دارد. انسولین محلول مثل Actrapid انسانی (Novo- Nordisk) یا Humulin S (Lilly) را می‌توان به بهترین صورت به شکل انفوزیون مداوم داخل وریدی به میزان ۱۰-۵ (معمولاً ۶) واحد در ساعت در بالین تجویز کرد. این کار غلظت یکنواختی از انسولین پلاسمایی ایجاد می‌کند که بطور مناسب باید لیپولیز، کتوژنز و تولید گلوکز کبدی راحتی در حضور سطوح بالای هورمون‌های کاتابولیک ساپرس کند (به بخش ۱ نگاه کنید). انسولین برای رسیدن به غلظت مناسب (معمولاً ۱ واحد در میلی‌لیتر) باسالین ایزوتونیک در یک سرنگ ۵۰ ml رقیق می‌شود و با یک پمپ انفوزیونی Syringe-Driver که از طریق یک اتصال‌دهنده Y (Y-Connector) متصل شده است داده می‌شود. باید دستگاه انفوزیون را قبل از وصل کردن به بیمار، به منظور جلوگیری از جذب انسولین به پلاستیک کاملاً شستشو داد. بجای آن می‌توان انسولین را به

۵۰ میلی لیتر سالیین ایزوتونیک اضافه کرد؛ باید انسولین با استفاده از سرسوزنی که بحد کافی برای پاک کردن راه تزریق بلند است تزریق شود.

• مونیتورینگ پاسخ. با رژیم‌های داخل‌وریدی، گلوکز خون در کنار بالین بیمار با فواصل یک ساعته چک می‌شود و هنگامی که گلوکز خون به $10-15 \text{ mmol/l}$ افت کرد میزان انفوزیون به $4-1$ واحد در ساعت تقلیل داده می‌شود. تا وقتی بیمار مجدداً غذا بخورد و انسولین زیرجلدی تجویز گردد باید سرعت انفوزیون برای حفظ غلظت گلوکز خون بین $5-10 \text{ mmol/l}$ تنظیم گردد. میزان مورد نیاز در این مرحله بر حسب درجه مقاومت به انسولین (به قسمت بالا مراجعه کنید) و میزان انفوزیون همزمان دکستروز تفاوت می‌کند. هم رژیم‌های داخل‌وریدی و هم داخل عضلانی ایجاد یک افت یکنواخت و قابل پیش‌بینی در غلظت‌های گلوکز پلاسما می‌کنند که بطور متوسط $6-4 \text{ mmol/h}$ است.

• شایع‌ترین علل ناتوانی (شکست) در پاسخ‌دهی، مشکلات مکانیکی هستند مثل خاموش بودن پمپ یا تنظیم آن در یک سرعت غلط و انسداد مسیر تزریق. درست این است که میزان انسولین داده شده را با حجم انفوزیون شده در هر ساعت در طی درمان را با روشی دیگر کنترل کنیم و روی نمودار ثبت کنیم.

• طی درمان DKA تبدیل ۳-هیدروکسی بوتیرات به استوئات افزایش می‌یابد، بنابراین تست‌های بر مبنای نیتروپروساید ممکن است نگرانی بوجود بیاورند که کتوز بهتر نمی‌شود یا حتی بدتر می‌شود. بالارفتن غلظت بی‌کربنات پلاسما، چنین ترس‌هایی را کاهش می‌دهد.

طی درمان موفق DKA ممکن است بطور گذرا کتونوری افزایش یابد.

• تبدیل به انسولین زیرجلدی. اولین تزریق زیرجلدی باید مشتمل بر دوز مناسبی از انسولین کوتاه‌اثر باشد. انجام توصیه دقیق سخت است اما در ابتدا بسیاری از بیماران بالغ به تزریق $12-8$ واحد انسولین محلول ممکن است نیازمند باشند که در بعضی دیگر از بیماران بطور قابل توجهی این نیاز بیشتر است (دوزهای قبلی انسولین، راهنمای مفیدی است). باید $60-30$ دقیقه قبل از خاتمه انفوزیون داخل‌وریدی، انسولین زیرجلدی تجویز شود تا فرصت جذب انسولین از ذخایر زیرجلدی وجود داشته باشد و لذا از کمبود گذرای انسولین جلوگیری شود.

• انسولین داخل عضلانی. اگر تجویز انسولین داخل‌وریدی به هر دلیل عملی نباشد، می‌توان از رژیم داخل عضلانی بعنوان یک جایگزین سالم و بی‌خطر استفاده کرد. این کار با یک دوز بولوس 20 واحد انسولین کوتاه‌اثر شروع و بدنال آن 6 واحد در ساعت به داخل عضله دلتوئید تا رسیدن گلوکز خون به 15 mmol/h داده می‌شود. رهیدراسیون ناکافی می‌تواند باعث جذب نامنظم تزریقات داخل عضلانی و در نتیجه مقاومت آشکار به انسولین شود.

چنانچه غلظت گلوکز پلاسما پس از 2 ساعت از درمان پایین نیاید، باید تعادل مایع بیمار را مجدداً ارزیابی کرد و انسولین داخل‌وریدی را شروع کرد. ممکن است بعد از آن انسولین زیرجلدی با شروع انفوزیون دکستروز 5% بادوز $10-8$ واحد هر 4 ساعت شروع شده و حدود 24 ساعت یعنی زمانی که رژیم معمول انسولین بیمار داده می‌شود ادامه یابد.

بی‌کربنات

• *اندیکاسیون‌ها.* نقش بی‌کربنات در درمان DKA هنوز مورد بحث است و کارآزمایی‌های بالینی بزرگتر در بیماران شدیداً اسیدوتیک مبتلا به DKA انجام نشده‌است. اما، سطوح PH خون ۷٪ یا پایین‌تر از آن ممکن است منجر به دپرسیون تنفسی و هیپوتانسیون تهدیدکننده حیات شود. اگر بیمار به شدت اسیدوتیک بوده یا کلاپس قلبی - تنفسی قریب‌الوقوع باشد دوزهای کم بی‌کربنات (تقریباً ۱۰۰ میلی‌مول) می‌تواند مفید باشد. باید به فکر انتقال به واحد مراقبت ویژه بود.

• *اثرات متابولیک منفی.* درحقیقت تجویز بی‌کربنات بداخل فضای خارج‌سلولی می‌تواند اسیدوز داخل سلولی را بدتر کند. یون‌های بی‌کربنات (که نمی‌توانند از غشاهای سلولی انتشار یابند) بایون‌های H خارج‌سلولی ترکیب شده و ایجاد اسیدکربنیک کرده که به آب و CO₂ تجزیه می‌شود. CO₂ به آسانی وارد سلول‌ها می‌شود که در آنجا واکنش معکوس شده و ایجاد H (ویون‌های بی‌کربنات) در داخل سلول می‌کند.

تجویز قلیا با تعدادی از عوارض بالقوه جدی، خصوصاً هیپوکالمی همراه است. اسیدوز متناقض (پارادوکسیکال) مایع مغزی نخاعی (که اهمیت بالینی آن مورد اختلاف نظر است)، اثرات منفی بر منحنی تجزیه اکسی‌هموگلوبین و آلکالوز زیاده از حد، عوارض ناخواسته دیگر می‌باشند. در مورد پتانسیل تشدید کتوزن (و تولید لاکتات) با بالا بردن PH بوسیله بی‌کربنات ابراز نگرانی شده است. با انفوزیون بی‌کربنات سدیم، افت غلظت‌های کتون بادی و لاکتات خون به تاخیر می‌افتد.

• *دوزاژ و تجویز.* بی‌کربنات (۱۰۰ mmol) به صورت محلول ۱/۲۶٪ (یا محلول ۸/۴٪) طی ۳۰ دقیقه بایستی انفوزیون شود و در صورت نیاز تکرار شود تا PH به ۷/۲ - ۷/۰ برسد. نباید برای اصلاح کامل اسیدوز تلاش کرد زیرا متابولیسم هم‌زمان آنیون‌های کتون می‌تواند منجر به آلکالیزه‌شدن بیش از حد (over - alkalinization) شود.

هنگامی که بی‌کربنات انفوزیون می‌شود همیشه باید پتاسیم اضافی (۲۰ میلی‌مول پتاسیم به‌ازای هر ۱۰۰ میلی‌مول بی‌کربنات تجویز شود و پس از آن بایستی غلظت پتاسیم پلاسما مجدداً چک شود. محلول ۸/۴٪ بی‌کربنات سدیم فوق‌العاده تحریک‌کننده است و بخاطر خارج‌شدن از رگ اغلب باعث نکروز وسیع موضعی می‌شود.

✍️ درمان با بی‌کربنات بندرت اندیکاسیون می‌یابد و خطرات بالقوه‌ای دارد.

سایر اقدامات

• استاز معدی. معده بیمار مبتلا به DKA ممکن است محتوی ۲-۱ لیتر مایع باشد و چنانچه سطح هوشیاری پایین افتاده باشد خطر استنشاق مواد استفراغی وجود دارد. عبور دادن یک لوله بینی - معدی خطر مستعدشدن به استفراغ در یک بیمار با عدم همکاری را در بردارد مگر این‌که راه‌هوایی با انتوباسیون اندوتراکئال محافظت شود.

• هیپوتانسیون. اغلب گفته می‌شود که هیپوتانسیون سیستمیک دائمی سیستولیک > ۸۰ میلی‌مترجیوه) باید با افزایش‌دهنده‌های پلاسما (plasma Expanders) درمان شود. در عمل بندرت به این‌کار احتیاج می‌شود؛ رهیدراسیون کافی معمولاً نیاز به چنین کارهایی را مرتفع می‌سازد.

عوارض حاد

ادم مغزی

ادم مغزی یک علت نادر و خوب شناخته نشده مورتالیتی در DKA است که بنظر می‌رسد بطور ناخوشایندی تمایل به مبتلا کردن بچه‌ها دارد (به ص ۲۶۴ نگاه کنید).

سندرم زجر تنفسی بالغین (ARDS)

در بیماران مبتلا به DKA، معمولا در بیماران زیر ۵۰ سال گزارش شده است. خصوصیات بالینی مشتمل اند بر: تنگی نفس، تاکی پنه، سیانوز مرکزی و علائم سینه‌ای غیراختصاصی. هیپوکسی شریانی شاخص است و CXR، انفلیتراسیون‌های ریوی دوطرفه را نشان می‌دهد (تصویر ۴). درمان شامل حمایت تنفسی با ونتیلاسیون متناوب با فشار مثبت و اجتناب از overload می‌باشد.

ترومبوآمبولی

عوارض ترومبوآمبولیک می‌توانند در DKA باعث مورتالیتی شوند بصورت پیامدی از:

- دهیدراسیون
- افزایش ویسکوزیته خون.
- افزایش انعقادپذیری.

انعقاد داخل عروقی منتشر (DIC) نیز بعنوان یک عارضه نادر گزارش شده است. نقش داروهای ضدانعقاد معمولی در DKA کاملا مشخص نشده و در غیاب ریسک فاکتورهای دیگر عموما توصیه نمی‌شود، اما اغلب هپارین زیرجلدی با دوز پایین (۵۰۰۰ واحد دو بار در روز) با هدف پیشگیری از ترومبوآمبولی وریدی تجویز می‌شود. موکورومایکوزیز رینوسربرال بندرت بصورت یک عفونت مهاجم قارچی فرصت طلب در بیماران دچار DKA یا دیگر اسیدوزهای متابولیک بوجود می‌آید. ضایعه در سینوس‌های پاراناژال بوجود می‌آید و سریعا به بافت‌های مجاور (بینی، سینوس‌ها، اربیت و مغز) تهاجم می‌یابد. درمان شامل اصلاح اسیدوز، برداشت بافت‌های مبتلا با جراحی و داروهای ضدقارچ تزریقی می‌باشد. دوره آن غالبا برق‌آسا می‌باشد و این وضعیت اغلب مرگ و میر بالایی دارد.

رابدومیولیز

در DKA ممکن است بالارفتن غلظت میوگلوبین و کراتین کیناز پلاسما اتفاق بیفتد. اما عوارض کلیوی مربوط به رابدومیولیز که از لحاظ بالینی مهم باشند ناشایع هستند. نارسایی حاد کلیوی ایجاد شده توسط رابدومیولیز ممکن است تا حدودی در سندرم دیابتیک هیپراسمولار غیرکتوتیک (به ص ۱۸۵ نگاه کنید) شایع‌تر باشد اما با این وجود یک عارضه نادر است.

مشاوره و پیگیری

از آن‌جا که DKA یک وضعیت تهدیدکننده حیات است نیازمند بررسی کامل شرایطی است که منجر به بستری شدن بیمار شده است. اغلب نیاز به آموزش مجدد بیمار (و گاهی دست اندرکاران مراقبت بهداشتی) است. تاکید مجدد بر قوانین روزانه بیمار بخصوص اهمیت ادامه‌دادن انسولین ممکن است مورد نیاز باشد (به ص ۲۸۳ نگاه کنید). مسئله DKA راجعه در زنان جوان با مشکلات بیشتری همراه

است. بیمار مسن دچار دیابت تیپ ۱ بخصوص اگر از لحاظ ذهنی اختلال داشته باشد یا ضعف از هر لحاظ یا ایزوله از لحاظ اجتماعی، نیز در معرض خطر حملات راجعه می‌باشند (به بخش ۶ نگاه کنید).

بدنبال یک بار حمله DKA باید فوراً مرور کامل حوادث مستعدکننده انجام گیرد؛ ممکن است به بازآموزی نیاز باشد.

DKA معمولاً بیانگر نیاز واضح به درمان مداوم (و بدون انقطاع) با انسولین است. اما ممکن است بعضی بیماران، خصوصاً اگر سیاه‌پوست باشند، با DKA مراجعه کنند و نیاز به درمان طولانی‌مدت‌تر با انسولین نداشته باشند.

سندرم هیپراسمولار غیرکتونی، دیابتی (Diabetic Hyperosmolar Non-ketotic Syndrome)

پاتوفیزیولوژی

سندرم هیپراسمولار غیرکتونی دیابتی مشخص می‌شود با:

- هیپرگلیسمی شدید (گلوکز پلاسما معمولاً بالاتر از ۵۰ mmol/l).
- دهیدراسیون شدید با اورمی پره‌رنال.
- افت سطح هوشیاری؛ کوما به خوبی شناخته شده است.

توجه کنید که هیپرکتونمی، کتونوری و اسیدوز قابل ملاحظه معمولاً وجود ندارد (گرچه بین سندرم‌های DKA و وضعیت هیپراسمولار غیرکتوتیک تا حدودی هم‌پوشانی وجود دارد). غلظت‌های انسولین در خون محیطی همانند آنچه در بیماران دچار DKA وجود دارد و فقدان کتوز قابل ملاحظه شرح داده نشده است. مهار لیپولیز (به ص ۶ نگاه کنید) توسط وضعیت هیپراسمولار پیشنهاد شده و جنبه‌های پاسخ هورمون کاتابولیک ممکن است نسبت به بیماران دچار DKA کمتر مشخص باشد.

طبق تعریف، سندرم هیپراسمولار با کتوز قابل ملاحظه همراه نمی‌باشد.

شیوع مرگ و میر

میزان مرگ و میر گرچه نسبت به DKA ناشایع‌تر است (نسبت در انگلستان حدوداً ۱ به ۱۰ می‌باشد) بطور قابل ملاحظه‌ای بالاتر بوده - ۳۰٪ یا بیشتر در هر حمله می‌باشد. مرگ و میر بالا تا حدودی نشان‌دهنده شیوع بالای اختلالات و عوارض جدی همراه می‌باشد.

سندرم هیپراسمولار بسیار کشنده است.

خصوصیات بالینی

بیماران دچار عدم جبران هیپراسمولار غیرکتونی اغلب میان‌سال یا مسن هستند. بیماران سیاه‌پوست غالباً به صورت عدم جبران هیپراسمولار غیرکتونی تظاهر می‌یابند. DKA تا ۲/۴ موارد در بیماران با

دیابت نوع ۲ تشخیص داده شده قبلی اتفاق می‌افتد. هیپرتانسیون و درمان با دیورتیک‌ها خصوصیات شناخته شده‌ای هستند که می‌توانند با پاتوفیزیولوژی مرتبط باشد (به بخش ۱ نگاه کنید). نشانه‌های شاخص عبارتند از:

- پلی‌اوری
- تشنگی شدید
- تیرگی تدریجی هوشیاری

در غیاب استفراغ که نشانه برجسته DKA است، بسیاری از بیماران حجم‌های زیادی از نوشابه‌های کربنات محتوی گلوکز می‌نوشند که تنها باعث تشدید تشنگی و هیپرگلیسمی می‌شود. نشانه‌ها ممکن است طی چند هفته پیشرفت کنند. کوما و دهیدراسیون شدید با هیپرتانسیون شریانی شایع می‌باشند و علائم عصبی کانونی قابل برگشت یا تشنج‌های حرکتی برگشت اتفاق می‌افتد. تا هنگامی که اسیدوز خفیف است یا وجود ندارد تنفس کوسمال (به ۱۷۳ نگاه کنید) از خصوصیات بیماری نیست. بسیاری از بیماران در موقع پذیرش در بیمارستان در وضعیت احتضار به سر می‌برند.

فاکتورهای مساعدکننده

وضعیت هیپراسمولار غیرکتونی علل مستعدکننده زیادی دارد که در یک بیمار ممکن است همراه هم وجود داشته باشند. عفونت غالباً وجود دارد و عدم جبران هیپراسمولار بدنبال درمان با داروهای ضد فشارخون مثل دیورتیک‌ها و بتابلوکرها گزارش شده است. داروهای زیاد دیگری در ایجاد سندرم دخیل دانسته شده‌اند اما در حالی که بعضی از این داروها (مثل کورتیکواستروئیدها، بتابلوکرها، غیراختصاصی) اثرات قابل اندازه‌گیری روی تحمل گلوکز و حساسیت به انسولین دارند، ارتباط داروهای دیگر مثل کلرومازین قطعی نیست.

تشخیص

طبیعت مرموز این وضعیت اغلب منجر به تأخیر در تشخیص می‌شود؛ تشخیص سکتة مغزی به غلط به صورت پیش‌بینانه ناشایع نیست. بنابراین سندرم هیپراسمولار غیرکتونی در هر بیماری که با اختلال هوشیاری یا علائم عصبی فوکال که به نحو دیگری قابل توجه نیست، دهیدراسیون یا شوک در تشخیص افتراقی قرار می‌گیرد.

سندرم هیپراسمولار غیرکتونی ممکن است به صورت اختلال هوشیاری، علائم عصبی کانونی، دهیدراسیون یا شوک تظاهر کند.

- آنالیز ادراری: این آزمون، گلیکوزوری شدید و یک واکنش منفی یا شاید؛ Trace؛ باکتوستیک را نشان خواهد داد.
- شیمی خون: تشخیص با بالا رفتن شدید غلظت گلوکز پلاسما تأیید می‌شود. اورمی پره‌رنال، افزایش هماتوکریت و لکوسیتوز خفیف شایع است. کاهش هوشیاری عموماً هنگامی اتفاق می‌افتد که اسمولالیتة پلاسما از حدود ۴۰ میلی‌مول در لیتر تجاوز کند. اگرچه تفاوت قابل ملاحظه‌ای بین

اشخاص وجود دارد، سایر علل اختلال سطح هوشیاری باید در بیمارانی که اسمولالیت آنها خیلی برجسته نیست در نظر گرفته شود.

اسمولالیت پلاسما

اسمولالیت پلاسما (فشار اسموتیک اعمال شده توسط یک مایع از عرض یک غشاء) را می‌توان در آزمایشگاه (مثلاً با پایین آوردن نقطه انجماد)، اندازه‌گیری کرده و با استفاده از فرمول زیر آن را تخمین زد:

(K پلاسما + Na پلاسما) $\times 2$ = اسمولالیت پلاسما (میلی اسمول برلیتر)

+ گلوکز پلاسما

+ اوره پلاسما

(که در آن سدیم، پتاسیم و گلوکز به mmol/l هستند)

مقادیر مربوط به سدیم و پتاسیم به خاطر آنیون‌های کلر همراه با آنها دو برابر شده‌اند.

گرچه سدیم کل بدن کاهش یافته است غلظت سدیم پلاسما ممکن است در موقع مراجعه بسته به درجه کاهش آب همراه پایین، طبیعی یا بالا باشد. درجه دهیدراسیون اغلب نسبت به DKA بالاتر است. مثل DKA، هیپرتری‌گلیسریدمی و هیپرگلیسمی ممکن است به طور کاذب سدیم را پایین نشان دهد.

غلظت‌های سدیم پلاسما ممکن است توسط هیپرتری‌گلیسریدمی و هیپرگلیسمی پایین آورده شود.

بی‌کربنات پلاسما اغلب بالای ۱۵ mmol/l است اگر چه اختلال کلیوی منجر به احتباس نسبی یون‌های H شده و هیپرتانسیون ممکن است ایجاد درجاتی از اسیدمی لاکتیک کند. ممکن است گاهی رابدومیولیز به حد کافی شدید باشد که زمینه‌ساز ایجاد نارسایی حاد کلیوی شود (به ص ۱۸۴ نگاه کنید).

درمان

درمان موفق کومای هیپرسمولار غیرکتونی بستگی به مراقبت عمومی خوب از بیمار دچار عدم هوشیاری و تشخیص فوری و درمان علل زمینه‌ای دارد.

• درمان اولیه. رهایدراسیون داخل وریدی، جایگزینی الکترولیت و درمان با انسولین معمولاً مشابه آن است که برای DKA توصیه می‌شود.

در مورد انتخاب سالی‌ن ایزوتونیک یا هیپرتونیک برای رهایدراسیون اولیه اختلاف نظر وجود دارد و هیچ‌گونه RCT انجام نشده است. توصیه می‌شود که سالی‌ن ایزوتونیک (۱۵۰ mmol/l) نسبت به سالی‌ن هیپوتونیک (۷۵ mmol/l) ارجح است مگر این‌که سدیم پلاسما از ۱۵۰ mmol/l بالاتر باشد. افزایش سدیم پلاسما غالباً با افت گلوکز خون بدنبال درمان و برگشت آب بداخل بخش داخل سلولی

دیده می‌شود. افزایش سدیم پلاسما را تا حدودی می‌توان با ارتباط معکوسی که بین غلظت گلوکز و سدیم پلاسما وجود دارد توجیه کرد.

• عوارض ترومبوآمبولیک. علی‌رغم شیوع بالای عوارض ترومبوآمبولیک در بیماران مبتلا به کوما هیپراسمولار کتوتیک نقش ضدانعقادی معمول همچنان غیرقطعی است. معمولاً با کنترل هیپرگلیسمی، نشانه‌های عصبی برگشت کرده و برطرف می‌شود؛ صرع (تشنج) نیز به انسولین و ریه‌دراسیون پاسخ می‌دهد اما غالباً در حضور هیپراسمولاریتی به داروهای اختصاصی ضدصرع پاسخ نمی‌دهد.

• درمان بعدی ضددیابت. گرچه معمولاً انسولین درمانی برای چند ماه اول توصیه می‌شود، معمولاً این بیماران مقادیر کافی انسولین آندوژن ترشح می‌کنند که اجازه درمان طولانی‌مدت موفق با داروهای هیپوگلیسمیک خوراکی را می‌دهد. در آینده باید از فاکتورهای احتمالی زمینه‌ساز (مثل دیورتیک‌های تیازیدی، نوشیدنی‌های گلوکزدار) با دقت اجتناب کرد.

اسیدوز لاکتیک

متابولیسم لاکتات

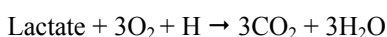
لاکتات و یون‌های هیدروژن (H^+)، محصولات گلیکولیز بی‌هوازی هستند که واکنش آن‌را می‌توان بصورت زیر خلاصه کرد:



ارگان‌های اصلی تولیدکننده اسید لاکتیک عبارتند از:

- عضله اسکلتی
- مغز
- اریتروسیت‌ها
- مدولای کلیه

کبد، کلیه و قلب بطور طبیعی لاکتات را برداشت می‌کنند اما تحت شرایط ایسکمی شدید ممکن است تولیدکننده‌های خالص اسیدلاکتیک شوند. اسید لاکتیک (pK_a ۳/۸) در PH بدن تقریباً بطور کامل تجزیه می‌شود. لاکتات تولید شده بوسیله گلیکولیز می‌تواند بطور کامل در چرخه اسید تری‌کربوکسیلیک به CO_2 و آب اکسیده شود، و لذا به مقدار هم‌مول با خود (equimolar) یون‌های هیدروژن مصرف می‌کند:



به‌جای آن، لاکتات می‌تواند وارد مسیر گلوکزئوژنز در کبد و کلیه شود تا گلوکز تولید کند (چرخه کوری)؛ پروسه‌ای که باز هم یون‌های H^+ را مصرف می‌کند:



اسیدوز لاکتیک

درجات پاتولوژیک هیپرلاکتاتیسمی همراه با اسیدوز می‌تواند در نتیجه تولید زیاد لاکتات و یون‌های هیدروژن (مثلاً با هیپوکسی بافتی)، کاهش کلیرانس آنها (مثلاً کاهش کلیرانس کبدی لاکتات در شوک شدید، اختلال گلوکزئوژنز در اسیدوز شدید) با ترکیبی از هر دوی این روندها ایجاد شود. غلظت‌های

طبیعی ناشتای لاکتات خون تقریباً در محدوده $1/5 - 0/5$ میلی مول در لیتر تغییر می کند. با اسیدوز لاکتیک شدید (بصورت قراردادی بصورت اسیدوز متابولیک همراه با غلظت لاکتات خون بالاتر از 5 mmol/l تعریف می شود) بصورت دو شکل مهم بالینی روبرو می شویم (جدول ۴/۱۱).

- نوع A. این نوع اساساً با حالت های هیپوکسی بافتی مثل شوک یا نارسایی قلبی همراه است.
- نوع B. این نوع شیوع خیلی کمتری دارد؛ این نوع با چندین بیماری سیستمیک شامل دیابت شیرین، داروها و توکسین ها با خطاهای مادرزادی متابولیسم همراه است.

جدول ۴/۱۱. طبقه بندی و علل اسیدوز لاکتیک

نوع A (عمدتاً با هیپوکسی بافتی همراه است)

- شوک
- - کاردیوژنیک
- - اندوتوکسیک
- - هیپوولمیک
- نارسایی قلبی
- آسفیکسی
- مسمومیت با مونوکسید کربن

نوع B

۱- اختلالات سیستمیک

- دیابت شیرین
- نئوپلازی
- بیماری کبدی
- تشنج ها

۲- داروها و سموم

- بی گوآنیدها (خصوصیات فن فورمین)
- اتانول
- متانول
- فروکتوز / سوربیتول / گزلیتول (در تغذیه وریدی)
- زیدوودین

۳- خطاهای مادرزادی متابولیسم

- بیماری ذخیره گلیکوژن تیپ ۱
- کمبود فروکتوز ۱و۶ - دی فسفاتاز

۴- اسیدوز لاکتیک مربوط به فلور روده ای غیرطبیعی؛ نادر

هیپوکسی بافتی یک خصوصیت آشکار اسیدوز لاکتیک تیپ B نمی‌باشد؛ گرچه هیپوتانسیون و هیپوکسی می‌توانند بعنوان حوادث ماقبل‌نهایی مداخله‌کنند. خصوصیات بالینی اسیدوز لاکتیک مشابه خصوصیات اسیدوز متابولیک شدید به علل دیگر می‌باشند؛ ممکن است خصوصیات اضافی مربوط به شرایط مساعدکننده یا همراه نیز دیده شوند.

اسیدوز لاکتیک مربوط به دیابت شیرین

علیرغم اینکه غالباً عوارض میکروواسکولر و ماکروواسکولر که شرایط را برای هیپوکسی بافتی مطلوب می‌سازند وجود دارند، اسیدوز لاکتیک شدید تنها بندرت با دیابت شیرین همراه می‌شوند. اسیدوز لاکتیک تایپ B عارضه کاملاً شناخته شده درمان با بی‌گوآنید (به ص ۱۲۰ نگاه کنید) در دیابت تایپ ۲ است و درجاتی از هیپرلاکتاتیسمی در DKA نسبتاً شایع است.

بی‌گوآنیدها و اسیدوز لاکتیک

شیوع اسیدوز لاکتیک در بیماران دیابتی از زمان قطع مصرف بی‌گوآنید فن‌فورمین در بسیاری از کشورها شامل انگلستان و ایالات متحده طی دهه ۱۹۷۰ بطور چشمگیری کاهش یافته است. بروز اسیدوز لاکتیک همراه با فن‌فورمین نسبت به آنچه با مت‌فورمین دیده می‌شد بخاطر تفاوت ساختمان شیمیایی که باعث اتصال به غشاء داخلی میتوکندری و تداخل با متابولیسم اکسیداتیو می‌شود (۱۰-۱۵ برابر است) (به ص ۱۲۲ نگاه کنید) بعلاوه، بعضی بیماران بطور ارثی قادر به غیرفعال کردن دارو در کبد بوسیله هیدروکسیلاسیون نمی‌باشند.

اسیدوز لاکتیک مربوط به درمان با فن‌فورمین پیش‌آگهی ضعیفی داشته و تقریباً ۵۰٪ مرگ و میر دارد. اما، اسیدوز لاکتیک که بعنوان عارضه درمانی مت‌فورمین پیش‌بیاید نادر بوده و تقریباً منحصرراً در بیماران بوجود می‌آید که در آنها درمان با بی‌گوآنید کنترااندیکه است مثل بیماران دچار اختلال کلیوی. بسیاری از بیماران دیابتیک که با انسولین یا فن‌فورمین درمان می‌شوند افزایش‌های روزانه بی‌علامت لاکتات خون را نشان می‌دهند.

هیپرلاکتاتیسمی در DKA

هیپرلاکتاتیسمی قابل ملاحظه و بااهمیت در ۱۵ - ۱۰٪ موارد DKA ایجاد می‌شود و معمولاً به درمان معمول کتواسیدوز پاسخ می‌دهد. این حالت ممکنست نشان‌دهنده تأثیر یونهای هیدروژن تولید شده بر وضعیت اکسیداسیون واحیاء سلولی در DKA باشد. افزایش قابل پیش‌بینی در غلظت لاکتات خون هنگامی اتفاق می‌افتد که درمان آغاز شود. انسولین باعث سرکوب گلوکونئوزنز شده و لذا برداشت لاکتات از خون توسط کبد را کاهش و برداشت و متابولیسم گلوکز محیطی همراه با تولید لاکتات را افزایش می‌دهد. این افزایش لاکتات عموماً گذرا بوده و بی‌اهمیت است؛ اگرچه افزایش‌های بیشتر در مورد رژیم‌های منسوخ شده انسولین با دوز بالا مشاهده شده‌اند.

درمان و پیش‌آگهی

پروگنوز عمومی ضعیف مربوط به اسیدوز لاکتیک شدید عمدتاً با شدت وضعیت زمینه‌ای مشخص می‌شود. یک استثناء اسیدوز لاکتیک ثانویه به تشنج‌های صرعی ژنرالیزه است؛ این حالت خودمحدود بوده و به هیچ درمان خاصی نیاز ندارد.

اسیدوز لاکتیک گذرای متعاقب تشنج به درمان با بیکربنات نیاز ندارد.

علیرغم اختلاف نظر راجع به فواید تئوریک و بالینی درمان با قلیا، بیکربنات داخل وریدی همچنان از ارکان درمان حمایتی برای موارد اسیدوز لاکتیک شدید می‌باشد.

• بیکربنات داخل وریدی. برای بالا بردن PH شریانی ممکنست به مقادیر زیاد نیاز باشد؛ برای جلوگیری از اضافه بار سدیم توصیه به دیالیز همزمان شده‌است. هنگامی که تجمع مت فورمین همراه با اسیدوز لاکتیک وجود داشته باشد همودیالیز نیز می‌تواند برای برداشتن این دارو سودمند باشد. غلظت این دارو را می‌توان در پلاسما سنجید اما معمولاً نتیجه آن پس از درمان حاضرمی‌شود. توصیه‌های ما هرانه را بدست آورید.

• دی کلرواستات سدیم. به این دارو بعنوان یک مکمل قوی در درمان اسیدوز لاکتیک توجه شده است. دی کلرواستات با تحریک فعالیت پیروات دهیدروژناز، سطوح لاکتات خون را در بیماران مبتلا به اسیدوز لاکتیک همراه با تعداد زیادی از شرایط پایین می‌آورد. وضعیت اسید-باز ممکنست بهبود یابد اما هیچگونه کاهش در مورتالیتی بیماران دچار اسیدوز لاکتیک نوع A بوجود نمی‌آید.