

CURS 3

COMPLICAȚIILE ACUTE ALE DIABETULUI ZAHARAT

I. Comele hiperglicemice

1. Cetoacidoza și coma diabetică cetoacidozică.

Coma diabetică cetoacidozică este cauzată de deficitul relativ sau absolut de insulină, ce determină modificări profunde în metabolismul intermediar, urmate de apariția corpiilor cetonici și a acidozei metabolice (2).

Ea poate fi inaugurală, ca modalitate de debut a DZ, sau poate apărea la un pacient cunoscut.

Tabelul 2. Cauzele apariției cetoacidozei diabetice

CAUZELE APARIȚIEI CETOACIDOZEI
● întreruperea tratamentului insulinic ● infecții acute virale sau bacteriene ● intervenții chirurgicale ● infarctul de miocard ● accidentele vasculare ● abdomenul acut ● sarcina

Tabelul 3. Corprii cetonici

CORPII CETONICI	● acidul acetil acetic ● acidul beta-hidroxibutiric ● acetona (produs rezultat prin decarboxilarea spontană a acidului acetil acetic, ce se elimină prin plămân)	Sunt acizi puternici, ionizabili în totalitate la pH-ul plasmatic
------------------------	--	---

Cetoacidoza diabetică prezintă 4 stadii evolutive, clasificarea lor făcându-se în funcție de: pH-ul sanguin, $p_a\text{CO}_2$ =presiunea parțială a CO_2 ($n=40\pm 2$), BE=baze exces, CO_2 total=rezerva alcalină

Tabelul 4. Criteriile de diagnostic ale cetoacidozei

(conform Consensului Asociației Americane de Diabet din 2009, disponibil pe

<http://care.diabetesjournals.org/content/32/7/1335.full.pdf>)

	Normal	CAD ușoară	CAD moderată	CAD severă
pH arterial	7,35-7,45	7,25-7,30	7-7,24	< 7
Bicarbonat seric (mEq/l)	22-28	15-18	10-14	< 10
Corpi cetonici serici/urinari	negativi	pozitivi	pozitivi	pozitivi
Glicemia (mg/dl)	70-110	> 250	> 250	> 250
Osmolaritate serică efectivă (mOsm/kg)	275-295	variabilă	variabilă	variabilă
Gaura anionică	<11	>10	>12	>12
Status mental	conștient	vigil	vigil/somnolent	stupoare/comă

Gaura anionică = Deficit anionic = $\text{Na} - [\text{Cl} + \text{HCO}_3(\text{mEq/l})]$

Osmolaritate efectivă = $2 \times [\text{Na} (\text{mEq/l})] + \text{glicemie} (\text{mg/dl})$

Deshidratarea este cu atât mai severă, cu cât gradul acidozei este mai mare.

Cauzele deshidratării:

- poliuria osmotică
- polipneea - se pierde 3ml/Kg c/oră
- vărsăturile
- atonia gastrică - reține o parte din lichidele organismului

Tablou clinic

Stadiu prodromal de zile sau săptămâni: poliurie, polidipsie, scădere ponderală, grețuri, vărsături, astenie fizică progresivă.

Bolnavii au aspect flasc, hipoton, se deplasează cu dificultate, pot prezenta perioade de obnubilare, întretăiate de agitație.

Semnele de deshidratare intra și/sau extracelulară:

- uscarea tegumentelor
- escavarea globilor ocular
- hipotensiunea arterială
- diminuarea desenului venos tegumentar
- -sete intensă, uscarea limbii, persistența pliului cutanat.

-hipotermie; febra sugerează o stare septicemică, în cursul tratamentului, pe măsură ce dezechilibrele sunt corectate, în cazul asocierii unei infecții, febra începe să crească.

-respirația este amplă și zgomotoasă, în 4 timpi (respirația Kūsmaul) și reprezintă mecanismul de compensare respiratorie a acidozei, susține oxigenarea tisulară precară; emană un puternic miros de acetonă

-grețuri sau vărsături, inițial alimentare apoi biliare, în final putând avea aspect de “zaț de cafea”

- dureri abdominale, care împreună cu oprirea tranzitului intestinal pot ridica suspiciunea abdomenului acut.

-tensiunea arterială se menține mult timp la valori apropiate de normal datorită efectului osmotoc al glicemiei

-tahicardie, ce contribuie la menținerea unui debit cardiac eficace

-oligoanurie

În stadiul terminal, globii oculari devin moi și depresibili, dând senzația la palpare a unei “mingi de ping-pong sparte” - semnul Krause - apare antemortem

-coma vigiă inițial, dar netratată poate evolua spre comă profundă.

- ROT sunt abolite.

-reflexul de deglutiție și reflexul corneean sunt păstrate inițial

-pupila miotică inițial, devine midriatică în coma depășită

-semnele de focar -dacă coma diabetică cetoacidozică are ca factor precipitant un accident vascular cerebral

- manifestări nervoase se explică prin afectarea metabolismului celulei cerebrale prin acidoza metabolică și prin scăderea consumului de oxigen și glucoză la nivel cerebral.

Diagnostic de laborator

- **glicemie** > **400mg%**; apare prin producția hepatică de glucoză (neoglucogeneză), mai ales pe seama aminoacizilor glucoformatori (proces cu atât mai intens cu cât nivelul hormonilor de contrareglare este mai mare) și prin reducerea utilizării periferice a glucozei de către mușchi și țesutul adipos datorită insulinopeniei. În stadiul terminal de evoluție al comei diabetice cetoacidozice, datorită perturbării funcției hepatocitelor, în urma încărcării lor grase (steatoză hepatică), neoglucogeneza se prăbușește și glicemia scade.
- **potasemie** de obicei crescută; apariția unei valori normale sau scăzute a K⁺-ului înainte de începerea tratamentului cu insulină are o semnificație gravă, arătând un deficit major de K.
- **cloremia** are valori normale, deși cantitatea totală din organism este scăzută (prin poliurie și vărsături);
- **hiperlipemie, hipercolesterolemie, hipertrigliceridemie** - prin intensificarea lipolizei;
- **uree** crescută până la 160mg%;
- **leucocitoză** cu neutrofilie, eozinopenie și limfopenie datorate deshidratării și hipercorticismului;
- **acidul lactic** și **acidul piruvic** pot fi ușor crescute;
- **osmolaritate plasmatică** crescută;
- **examenul de urină**: glicozurie prezentă, cetonurie intens prezentă,
- **EKG** prezintă modificări secundare tulburărilor hidroelectrolitice sau prezența unui infarct miocardic declanșator al stresului acut;
- **FO** - poate arăta prezența edemului cerebral.

Diagnostic diferențial

- coma hipoglicemică: Babinski bilateral, absența respirației Kūsmaul, a deshidratării, a cetonuriei, glicemia scăzută, ameliorare după administrarea de glucoză;
- coma diabetică hiperosmolară fără cetoacidoză: hiperosmolaritate fără acidoză;

➤ acidoza lactică: acid lactic mai mare de 5mEq/l, colaps vascular sever cu instalare bruscă, absența cetonuriei, a respirației Kūsmaul, la un bolnav denutrit, tarat (boli hepatice și renale severe, hipoxie marcată – de obicei pacienți tratați cu biguanide).

Evoluție. Complicații. Prognostic

În absența tratamentului rapid și eficient evoluția și prognosticul cetoacidozei diabetice sunt nefavorabile. Netratată, coma diabetică cetoacidozică se poate complica cu colaps cardiovascular, injurie renală acută (scăderea perfuziei renale datorită deshidratării), insuficiența cardiacă dismetabolică, sindrom hemoragipar prin coagulopatie de consum.

2. Coma diabetică hiperosmolară

Definiție: este o comă fără cetoacidoză, caracterizată prin osmolaritate > 350mOsm/l, dată fie de o hiperglicemie severă izolată, fie de asocierea hiperglicemiei cu hipernatremie.

Coma diabetică hiperosmolară apare în general la vârstnici, cu DZ tip 2 neglijat sau caz nou.

Factori declanșatori:

- infecții severe
- accident vascular cerebral
- infarct miocardic
- intervenții chirurgicale
- accidente
- vărsături

Se caracterizează prin:

- niveluri crescute ale hormonilor de contrareglare, nivelul insulinei endogene este relativ crescut, insulina fiind suficientă pentru inhibarea lipolizei, dar insuficientă pentru blocarea producției hepatice de glucoză sau/și utilizarea periferică a glucozei.

- hiperosmolaritate plasmatică (inhibă la rândul ei lipoliza), trăsătură dominantă și obligatorie a comei diabetice hiperosmolare, responsabilă de aproape majoritatea manifestărilor clinice este dată de creșterea: glicemiei, a natremiei, azotemiei, lactacidemiei.

Valoarea ei poate fi calculată după formula:

$$\text{Osmolaritate} = (\text{Na}+10) \times 2 + \text{glicemie} \times 5,5 + \text{uree}/6, \text{ unde:}$$

Na+ = natremia în mEq/l, glicemia este exprimată în g/l și ureea în mg/100ml.

Tabelul 5. Cauzele hiperglicemiei și a hipernatremiei în coma diabetică hiperosmolară

HIPERGLICEMIA	HIPERNATREMIA
◆ Scăderea secreției de insulină (pancreatită acută, întreruperea medicației antidiabetice, utilizarea unor substanțe medicamentoase ce inhibă secreția de insulină și cresc rezistența la acțiunea insulinei (propranolol, diazoxid, tiazide, difenilhidantoină, clorpromazină). ◆ Creșterea producției hepatice de glucoză (neoglucogeneza) în hipercorticismul endogen și exogen. ◆ Scăderea consumului periferic de glucoză în: anestezie, hipotermie, hipoxie acută. ◆ Creșterea aportului de glucide-perfuzii cu soluție de glucoză necorectată la pacienții necunoscuți cu DZ; dializă peritoneală sau hemodializă cu soluții glucozate.	◆ Deprivare de apă, la pacienții vârstnici, cu alterarea mecanismului setei, la comatoși, la bolnavii imobilizați la pat. ◆ Pierderea de apă în exces față de electroliți, prin: - perspirație - în polipnee se pierd 250ml/oră; - arsuri-prin pierdere de lichide hipotone; - vărsături se pierd lichide cu osmolaritate 180mOsm/l - diaree se pierd lichide cu osmolaritate 200mOsm/l) - diureză osmotică la pacienți cu DZ dezechilibrat;

Hiperglicemia antrenează o poliurie osmotică, cu pierderea de apă în exces față de electroliți. Se produce o deshidratare globală a organismului, predominând deshidratarea celulară.

La nivel cerebral, se secretă “osmoli idiogeni”, ca mecanism protector în condiții de deshidratare, păstrându-se astfel apa la nivel intracelular. Dacă hipertonicitatea se dezvoltă rapid, celulele nervoase nu mai au timpul necesar pentru producerea osmolilor idiogeni și se instalează deshidratarea celulelor nervoase. Pe de altă parte dacă hidratarea în cursul tratamentului este foarte rapidă poate să apară edemul cerebral, întrucât degradarea osmolilor idiogeni se face lent.

Pierderile de potasiu se datorează poliuriei osmotice și hiperaldosteronismului secundar deshidratării.

Ureea sanguină poate crește datorită hemoconcentrației și hipercatabolismului proteic.

Acidoza metabolică întâlnită se datorează retenției de sulfat și fosfat (injurie renală funcțională), creșterii lactacidemiei (anoxie secundară colapsului), eliberării celulare de radicali acizi (datorită fenomenului de deshidratare indus de hiperosmolaritatea plasmatică). Rezerva alcalină poate scădea sub 20mEq/l dar niciodată sub 10mEq/l ca în coma diabetică cetoacidotică.

Tablou clinic

Debut lent, insidios, în zile sau săptămâni. Bolnavul prezintă în această perioadă poliurie (fără senzație de sete), astenie fizică progresivă, pierdere ponderală.

-semnele de deshidratare: mucoasa bucală și limba uscate, pliul cutanat persistent, globii oculari hipotoni, tulburări senzoriale (de la obnubilare până la comă profundă).

-semne neurologice de focar, crize convulsive, tremurături musculare cu aspect de “flapping tremor”

-tensiunea arterială se menține, datorită hiperosmolarității; când deficitul hidric este mai mare de 10% din greutatea organismului, se instalează colapsul vascular

- pulsul este mic, filiform

- pot apărea tulburări de ritm și chiar stop cardiac, explicate de hipopotasemie

- greață, vărsături, uneori în “zăț de cafea”, dureri abdominale

Cea mai mare parte a bolnavilor sunt hipotermici, o temperatură crescută semnificând o infecție severă sau o dereglare a centrilor vegetativi hipotalamici. Respirația bolnavilor este superficială, fără miros de acetonă.

Tablou paraclinic

- Glicemia > 600mg%;
- Natremia este crescută, putând atinge valori până la 180mEq/l și chiar mai mult;
- Potasemia este normală, crescută sau scăzută, pierderile de K se ridică la 9mEq/Kg corp. Valorile scăzute ale K înainte de începerea tratamentului denotă o pierdere severă de K;
- Azotemie, reversibilă prin tratament;
- Hemoconcentrație – creșterea hematocritului, leucocitoză;
- Rezerva alcalină poate fi ușor sau moderat scăzută;
- Natriuria redusă sub 20mEq/l, indică un deficit de Na;
- EKG-tulburări de ritm cardiac, modificări ischemice sau lezionale.

Diagnostic diferențial

- Coma diabetică cetoacidotică, unde rezerva alcalină este sub 10mEq/l, respirație Kussmaul, halenă acetonemică, prezența cetonemiei și a cetonuriei marcate;
- Coma hipoglicemică-valoare scăzută a glicemiei, Babinski bilateral, absența deshidratării;
- Acidoza lactică diabetică-acidoză metabolică marcată, cu gaură anionică mare, colaps precoce și sever, glicemie moderat crescută, hiper-lactacidemie;
- Come neurologice-valori normale sau moderat crescute ale glicemiei, absența deshidratării.

Evoluție. Prognostic. Complicații

Prognostic rezervat, grefat de o mortalitate crescută.

Complicații frecvent apărute: colapsul vascular, necroza tubulară renală și injurie renală acută; tulburări de ritm cardiac; tromboze vasculare venoase/arteriale; coagularea intravasculară diseminată; tulburări nervoase.

3. Acidoza lactică

Definiție: Acidoza lactică este o entitate clinică și biologică caracterizată prin acidoză metabolică (pH-ului sanguin $< 7,3$) indusă prin creșterea nivelului sanguin al acidului lactic peste valorile normale (2mEq/l).

Este o complicație metabolică acută a DZ ce poate să apară și în alt context etiopatogenic și este un exemplu tipic de acidoză cu gaură anionică mare. Gaura anionică (anion gap) este de 16mEq/l în mod normal și reprezintă diferența dintre suma principalilor cationi din plasmă ($\text{Na}^+ + \text{K}^+$) și a principalilor anioni ($\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-$).

Factori favorizanți

- pacienții cu DZ tip 2, tratați cu biguanide
- țarați
- consumatori de alcool
- boli hepatice (încetinirea metabolizării biguanidelor) și/sau renale severe (acumularea biguanidelor),
- tulburare hemodinamică secundară șocului traumatic, infarctului de miocard, hemoragiei gastro-intestinale, unei deshidratări acute etc.
- acidoza lactică poate complica o comă diabetică cetoacidozică.

Tablou clinic

Acidoza lactică este o acidoză metabolică severă, cu evoluție rapidă și prognostic rezervat.

Debutul este de obicei brutal, cu instalare în câteva ore, poate fi precedat de un stadiu prodromal cu astenie rapid progresivă, dureri difuze la nivelul musculaturii membrelor, crampe musculare, dureri violente la nivelul toracelui și abdomenului. Ele pot fi însoțite de senzație de vomă. Bolnavii sunt hipotermici, palizi, oligurici, cu un anumit grad de deshidratare. Valorile

tensionale sunt scăzute, se reduce diferențiala dintre presiunea sistolică și cea diastolică. Colapsul este frecvent întâlnit.

Bolnavii prezintă respirație de tip acidotic, amplă, rapidă (polipneea reprezintă un mijloc de compensare a scăderii pH-ului sanguin prin scăderea $p\text{aCO}_2$).

Conștiența variază de la obnubilare până la comă profundă.

Tablou paraclinic

- Parametrii Astrup:
 - pH-ul sanguin scăzut $< 7,38$;
 - Rezerva alcalină $< 10\text{mEq/l}$;
 - Scăderea compensatorie a $p\text{aCO}_2 < 35\text{mmHg}$.
- Acidul lactic ($N = 1,5\text{mEq/l}$) este crescut la valori $> 5\text{mmol/l}$.
- Raportul acid lactic/acid piruvic ($N = 10/1$) crește foarte mult.
- Deficitul anionic ($N = 16\text{mEq/l}$) este mult crescut.
- Glicemia poate fi normală, crescută sau scăzută.
- Corpuri cetonici plasmatici pot fi moderat crescuți (prin lipoliză indusă de hipercatecolaminemia din șoc).
- Azotemia - moderat crescută datorită deshidratării, injuriei renale funcționale, catabolismului endogen intens.
- Examenul sumar de urină: scăderea pH-ului urinar, glicozurie.

Diagnostic diferențial

- Cu alte acidoze metabolice: prezența lactacidemiei, absența cetonuriei, deficit anionic peste 20mEq/l , frecvența ridicată a colapsului vascular greu reductibil, coma profundă, pledează pentru acidoza lactică.
- Acidoza respiratorie – prezența hipoventilației cu creșterea $p\text{aCO}_2$ și compensator a rezervei alcaline pledează pentru acidoza respiratorie.

Evoluție și prognostic

Evoluția și prognosticul acidozei lactice sunt favorabile când valorile lactacidemiei nu sunt foarte ridicate, când raportul acid lactic/acid piruvic rămâne apropiat de 10, când terapia este aplicată precoce și reușește să înlăture cauza declanșatoare, rezervat când raportul acid lactic/acid piruvic este peste 10.

Acidoza și tulburările hidroelectrolitice sunt responsabile de apariția colapsului ireversibil, a insuficienței cardiace, a tulburărilor de ritm cardiac, coagulopatiei de consum, a morții subite.

II. Hipoglicemia și Coma hipoglicemică

Definiție

Hipoglicemia este un sindrom clinic caracterizat prin scăderea concentrației plasmatică a glucozei la un nivel care poate induce semne și simptome simpato-adrenergice și/sau neuroglicopenice (3).

Conform American Diabetes Association (ADA) hipoglicemia, la persoanele cu diabet, se raportează ca valori ale glicemiei $\leq 70\text{mg/dl}$ însoțite (hipoglicemie simptomatică documentată) sau nu de simptome (hipoglicemie asimptomatică).

Sindromul clinic de hipoglicemie este cel mai bine documentat prin triada Whipple (4,5) reprezentată de:

- Concentrație plasmatică a glucozei scăzută;
- Simptome și semne specifice hipoglicemiei;
- Remisia simptomatologiei după corectarea hipoglicemiei prin aport glucidic.

Etapile contrareglării neurohormonale declanșată de hipoglicemie sunt reprezentate de:

- inhibarea secreției de insulină de la nivelul celulelor beta pancreatice;
- stimularea secreției de glucagon de la nivelul celulelor alfa pancreatice;
- stimularea eliberării de catecolamine (epinefrină și norepinefrină) de la nivelul medulosuprarenalei și terminațiilor sistemului nervos simpatic;
- stimularea secreției hormonului de creștere de la nivelul adenohipofizei;
- stimularea secreției de cortizol de la nivelul corticosuprarenalei.

Clasificarea clinică a hipoglicemiei la pacienții cu DZ

La pacienții cu DZ clasificarea hipoglicemiei se poate face în funcție de severitatea hipoglicemiei și de cauza acesteia.

Clasificarea hipoglicemiei în funcție de severitate, conform ADA 2018 (6):

Hipoglicemie ușoară (nivel 1) ≤ 70 mg/dl este însoțită simptome ce pot fi corectate de către pacient și nu au un impact negativ asupra confortului pacientului

Hipoglicemie moderată (nivel 2) ≤ 54 mg/dl este însoțită simptome ce pot fi corectate de către pacient, însă au un impact negativ asupra confortului pacientului

Hipoglicemie severă (nivel 3) se definește prin incapacitatea pacientului de a acționa coerent pentru corectarea hipoglicemiei, fiind necesară intervenția altei persoane pentru administrarea HC, glucagonului sau a altor măsuri de corecție a hipoglicemiei. Datorită neuroglicopeniei semnificative pot apărea convulsii sau comă.

Cauzele hipoglicemiei la pacienții cu DZ:

1. *Exces de insulină* prin erori de administrare:

- inversarea insulinelor prandiale cu cele bazale,
- doze prea mari de insulină

2. *Erori alimentare:*

- aport de HC inadecvat cantitativ (cantitate insuficientă de HC ingerați la o masă) și calitativ (ingerarea la o masă numai a HC cu absorbție lentă, în acest caz, hipoglicemia apare imediat postprandial sau numai HC cu absorbție rapidă, hipoglicemia apărând tardiv postprandial);

- interval prea mare între ingestia de HC și administrarea insulinei sau insulino-secretagogelor cu durată scurtă de acțiune;

- omiterea gustărilor în cazul tratamentului cu insulină rapidă sau lentă sau cu insulino-secretagoge cu durată lungă de acțiune.

3. *Expunerea la temperaturi ridicate* ce determină creșterea vitezei de absorbție a insulinei.

4. *Injectare accidentală a insulinei într-un vas de sânge* ce poate fi suspectată dacă după extragerea acului din piele apare o picătură de sânge

5. *Lipsa ajustării dozelor de insulină în perioada de recuperare după un stress acut (infecții, afecțiuni acute).*

6. *Tratamentul cu ADO* poate induce hipoglicemie în cazul insulino-secretagogelor cu durată lungă de acțiune (sulfonilureice) și mai rar a celor cu durată scurtă (glinide). *Glibenclamidul, glipizidul și glimepiridul* au un risc crescut de hipoglicemie, riscul fiind mai redus în cazul gliclazidului.

Inhibitorii de α -glucozidază nu determină hipoglicemie în monoterapie, aceasta putând apărea în cazul asocierii la SU sau insulină, hipoglicemia, în acest caz, se corectează cu glucoză (nu cu zahăr!).

Biguanidele, tiazolidindionele, agoniștii de receptor GLP-1, inhibitorii de DPP4 și inhibitorii SGLT-2 nu prezintă risc de hipoglicemie în monoterapie.

7. Efortul fizic neprevăzut asociat cu administrarea insulinei într-o zonă supusă efortului. Riscul de hipoglicemie poate fi:

- *imediat* - exerciții fizice intense, cu durată scurtă (datorită consumului crescut de glucoză la nivel muscular)
- *întârziat* - exercițiului fizic prelungit (prin depleția glicogenului muscular și hepatic)

Măsurile preventive: - ingestia de HC sau ajustarea dozelor terapiei hipoglicemiante înaintea efortului atunci când acesta poate fi prevăzut (10, 11).

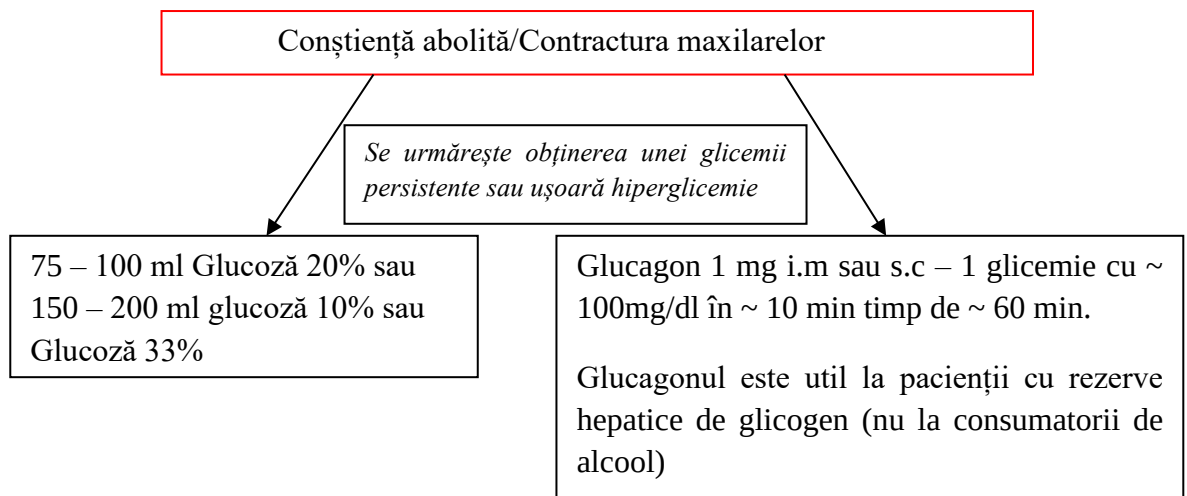
8. Ingestie de alcool prin inhibarea gluconeogenezei hepatice.

9. Medicamente asociate la tratamentul cu insulină și SU ce potențează efectul hipoglicemiant al acestora (aspirina, fibratii, alopurinol, AINS, etc). β -blocanții neselectivi pot diminua aprecierea simptomelor de hipoglicemie.

Tratamentul hipoglicemiei la pacientul conștient

- Hipoglicemia este o situație în care ZAHĂRUL este nu doar permis, ci chiar obligatoriu pentru persoanele cu diabet.
- Ciocolata trebuie evitată datorită conținutului ei de lipide care pot întârzia absorbția glucozei.
- Administrarea parenterală a glucozei trebuie evitată dacă pacientul este conștient și poate înghiți

Figura 1. Tratamentul hipoglicemiei severe



La bolnavii agitați sau cu convulsii se administrează Fenobarbital 2ml/zi !!!

După revenirea stării de conștiență se va administra oral zahăr și glucide cu absorbție lentă (pâine, măr)