

Σακχαρώδης διαβήτης-οξείες επιπλοκές



N. Τεντολούρης

Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική και
Ειδική Νοσολογία Πανεπιστημίου Αθηνών

Γ. Ν. Α. Λαϊκό

Οξείες επιπλοκές

- Διαβητική κετοξέωση
- Υπεργλυκαιμικό υπερωσμωτικό μη κετωτικό κώμα
- Υπογλυκαιμία

Διαβητική κετοξέωση

- **Χαρακτηρίζεται από**
 - υπεργλυκαιμία
 - μεταβολική οξέωση
 - κέτωση (αύξηση των κετοοξέων)
- **Κυρίως σε άτομα με ΣΔ τύπου 1 (χωρίς να αποκλείονται και άτομα με ΣΔ2)**
- **Πιο συχνή στους ενήλικες (παρά στα παιδιά)**

Συχνότητα: 30-80/10.000 διαβητικά άτομα

Θνητότητα: 2-10%

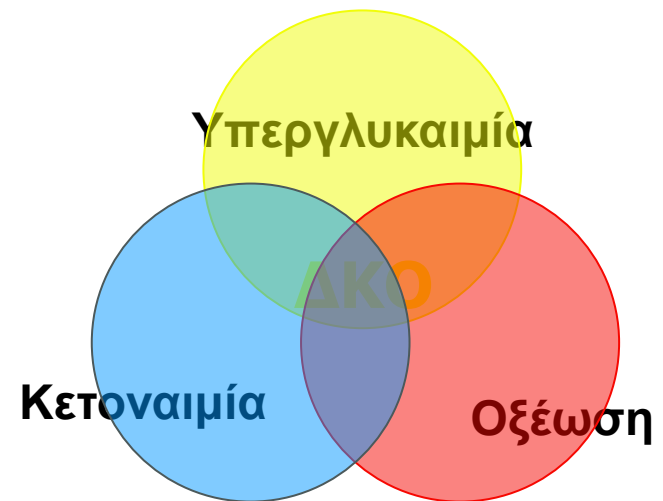
Εκλυτικοί παράγοντες ΔΚΟ

- Πρωτοδιάγνωση ΣΔΤ1

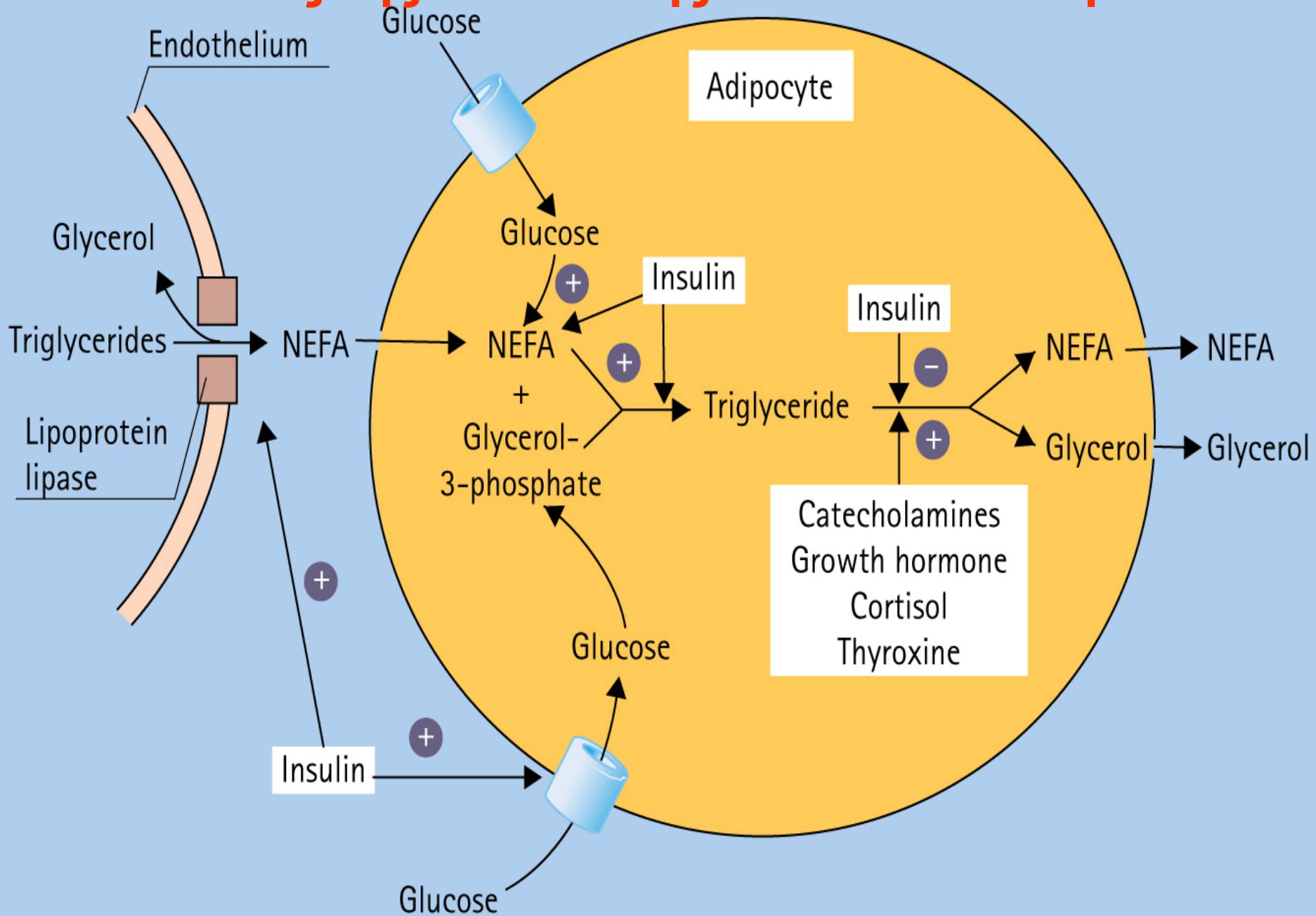
- Λοιμώξεις (κυρίως του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος και λοιμώξεις του ανώτερου ουροποιητικού συστήματος)
- Ακατάλληλη και λανθασμένη δοσολογία ινσουλίνης ή σκόπιμη παράλειψη της αγωγής με ινσουλίνη
 - Μη συμμόρφωση
 - Ψυχιατρικές διαταραχές
 - Φόβος αύξησης του σωματικού βάρους
 - Φόβος πρόκλησης υπογλυκαιμίας
- Καρδιαγγειακή νόσος
- Σοβαρός τραυματισμός
- Υπερθυρεοειδισμός
- Εγκυμοσύνη
- Κατάχρηση οινοπνεύματος
- Άλλες συνοσηρότητες (π.χ. παγκρεατίτιδα)
- Φάρμακα
 - Πενταμιδίνη
 - Συμπαθομιμητικά φάρμακα
 - Υψηλές δόσεις διουρητικών
 - Μερικά αντιψυχωσικά φάρμακα

Παθογένεια ΔΚΟ

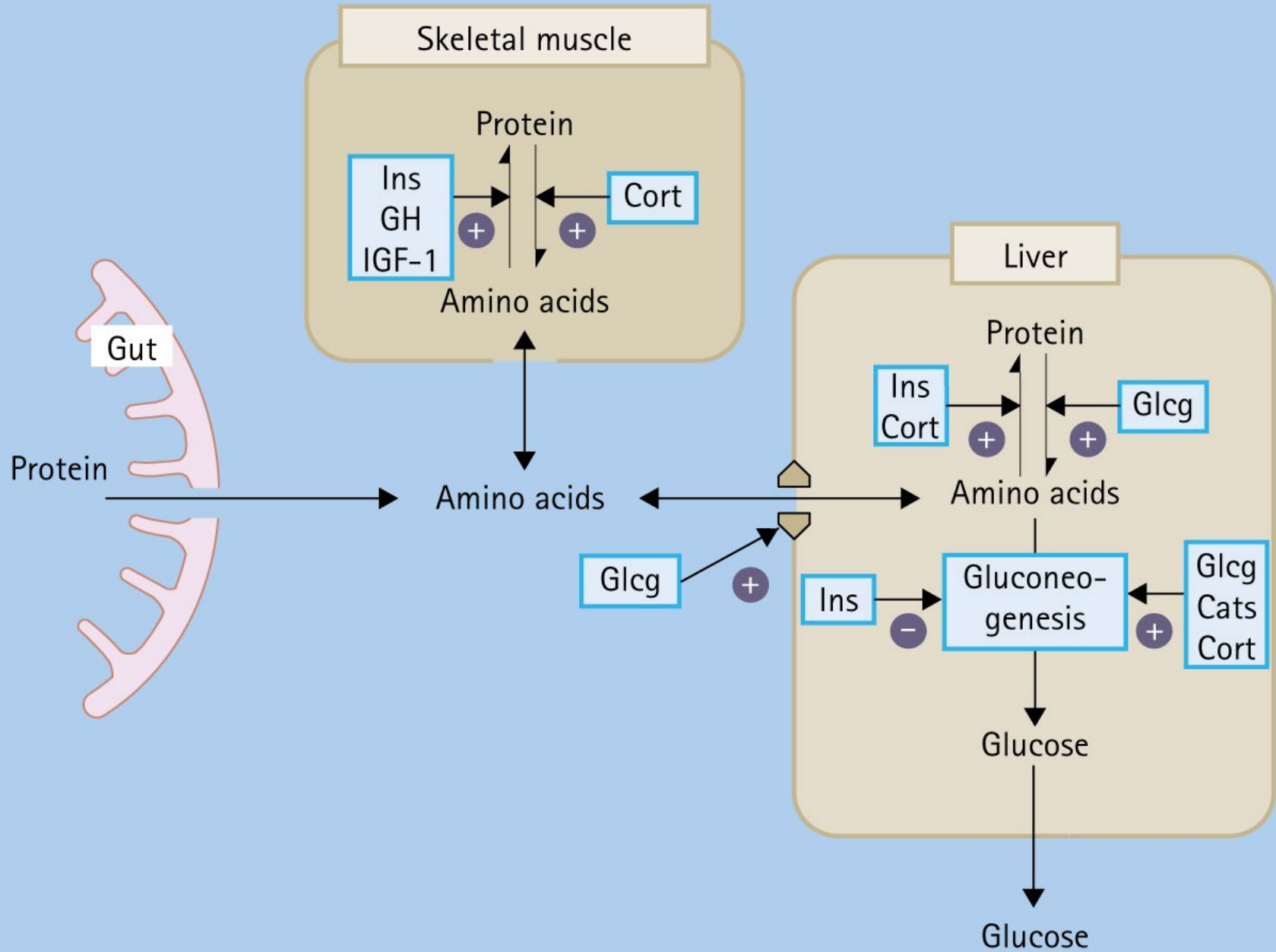
- Έλλειψη ινσουλίνης (απόλυτη ή σχετική)
- Αύξηση αντιρροπιστικών ορμονών: γλυκαγόνης αδρεναλίνης αυξητικής ορμόνης κορτιζόλης



Ρόλος της Ινσουλίνης στο Λιποκύτταρο



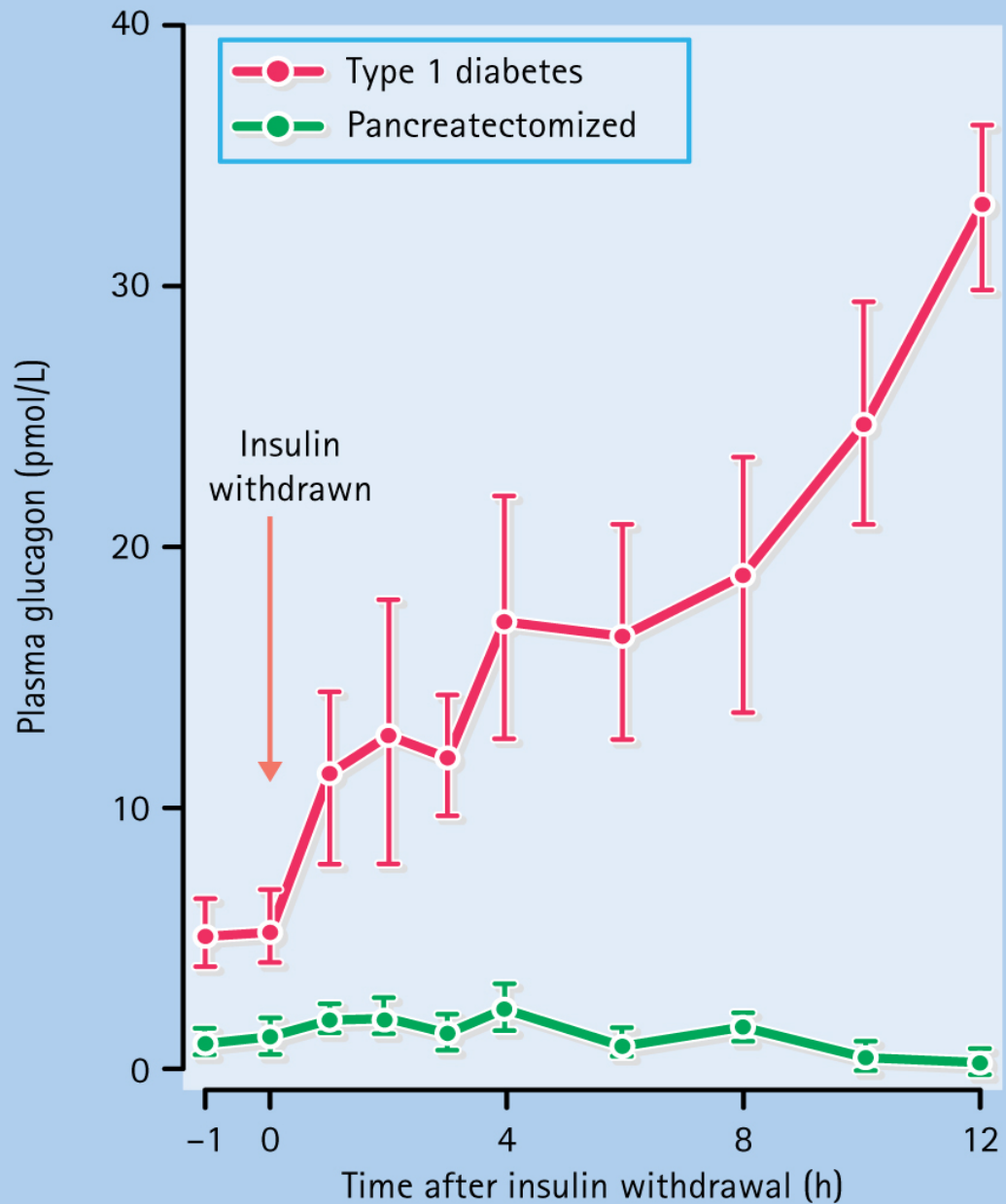
ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΑΜΙΝΟΞΕΩΝ



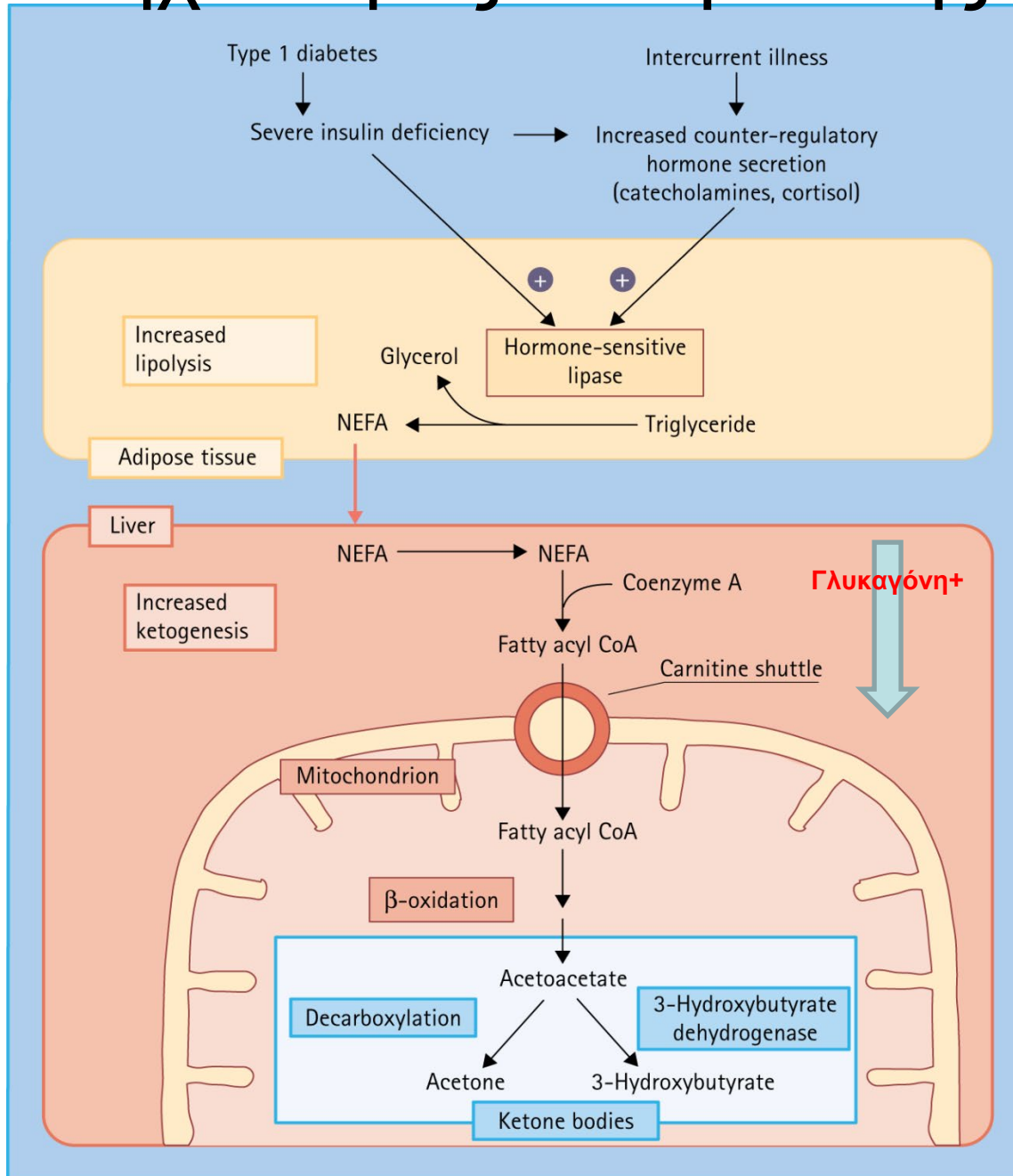
Νεφροί

- Απουσία ινσουλίνης: ↑ νεογλυκογένεση
- Υπεργλυκαιμία, ωσμωτική διούρηση
 - Απώλεια γλυκόζης, νερού, Na, Cl, Ca, Mg, P
- Έλλειψη ινσουλίνης
 - ↓ απορρόφηση Na
- Περίσσεια γλυκαγόνης
 - ↑ αποβολή Na
- ↑ αποβολή κετονικών σωμάτων (αρνητικά φορτισμένα ιόντα)
 - Απώλεια νερού και θετικά φορτισμένων ιόντων όπως Na, K, Ca, Mg
- ↑ αποβολή H⁺

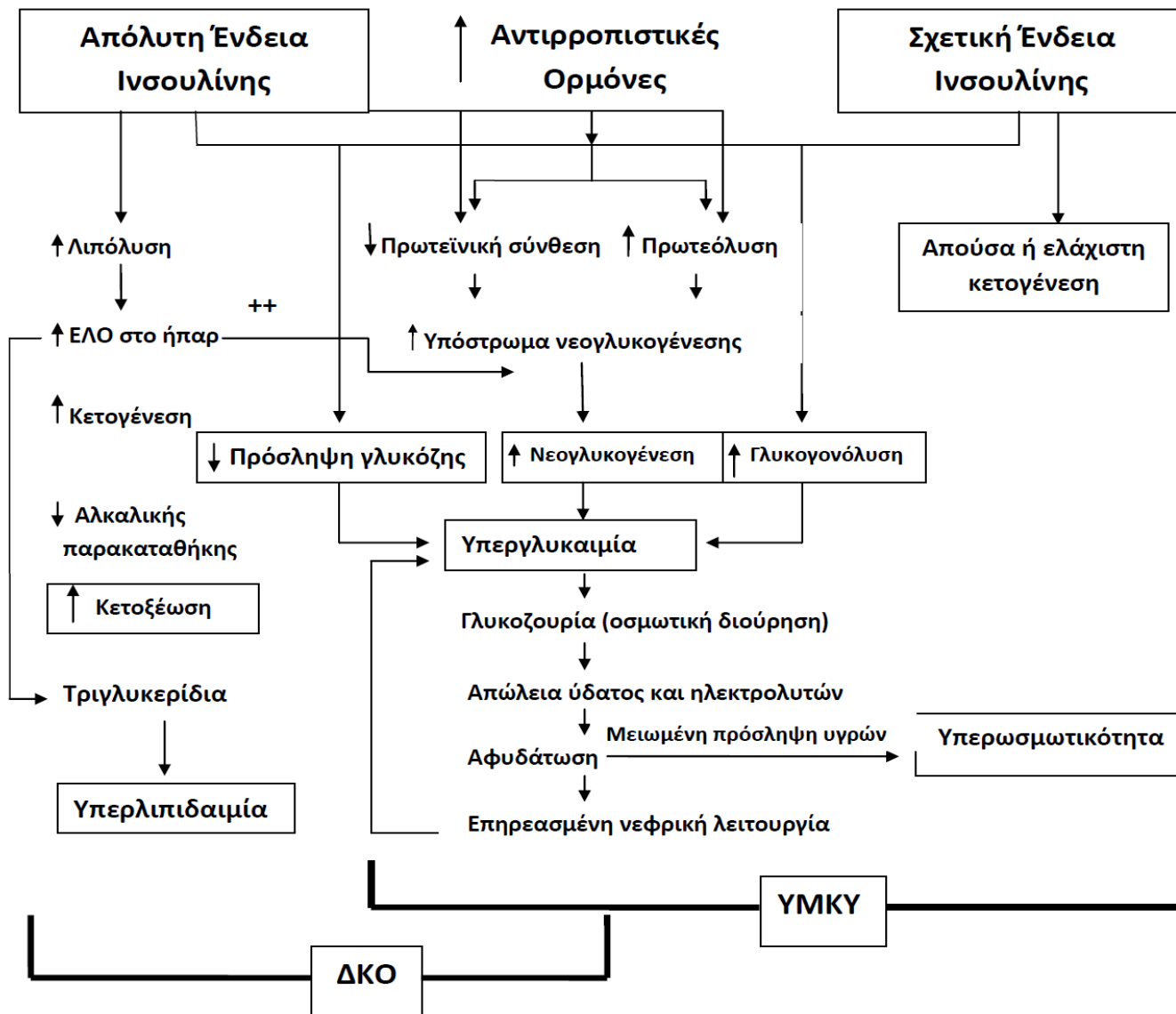
Γλυκαγόνη αίματος μετά από απόσυρση ινσουλίνης



Μηχανισμός κετογένεσης



Παθογένεια της ΔΚΟ και ΥΜΚΥ



Συμπτώματα ΔΚΟ

- Πολυουρία, πολυδιψία
- Απώλεια βάρους
- Κοιλιακό άλγος (*pseudoperitonitis diabetica*)
- Ναυτία, έμετος
- Αδυναμία, εύκολη κόπωση
- Διαταραχές όρασης
- Διαταραχές επιπέδου συνείδησης (σύγχυση, κώμα)

Αντικειμενικά ευρήματα ΔΚΟ

Σημεία μεγάλης αφυδάτωσης

- Δέρμα ξηρό με μειωμένη σπαργή
- Γλώσσα στεγνή
- Απόπνοια οξόνης - Αναπνοή Kussmaul
- Πρόσωπο εξέρυθρο
- Μικρός και συχνός σφυγμός
- Υπόταση
- Θόλωση διάνοιας – Κώμα (10%)

Διαγνωστικά κριτήρια και ταξινόμηση της ΔΚΟ

Πίνακας 1.1. Διαγνωστικά κριτήρια της διαβητικής κετοξέωσης (ΔΚΟ) και της υπερωσμωτικής μη-κετωτικής υπεργλυκαιμίας (ΥΜΚΥ)

Διαγνωστικά κριτήρια και ταξινόμηση	ΔΚΟ			ΥΜΚΥ
	Ήπια	Μέσης βαρύτητας	Βαριά	
Γλυκόζη Πλάσματος	>250 mg/dL (>13,9 mmol/L)	>250 mg/dL (>13,9 mmol/L)	>250 mg/dL (>13,9 mmol/L)	>600 mg/dL (>33 mmol/L)
Αρτηριακό pH	7,25-7,30	7.00-7,24	<7,00	>7,30
Διττανθρακικά ορού (mEq/L)	15-18	10-14	<10	>15
Κετονικά σώματα αίματος*	Θετικά	Θετικά	Θετικά	Ελάχιστα ή αρνητικά
Κετονικά σώματα ούρων*	Θετικά	Θετικά	Θετικά	Ελάχιστα ή αρνητικά
Δραστική ωσμωτικότητα ορού **	Μεταβλητή	Μεταβλητή	Μεταβλητή	>320 mOsm/Kg
Χάσμα ανιόντων (mEq/L)***	>10	>12	>12	<12
Επίπεδο συνειδήσεως	Φυσιολογικός Ξύπνιος	Ξύπνιος Υπνηλικός	Ληθαργικός Κώμα	Ληθαργικός Κώμα

*Ο προσδιορισμός των κετονικών σωμάτων αίματος συνήθως πραγματοποιείται μέσω αντιδρασης που βασίζεται στο νιτροπρωσσικό νάτριο.

** Υπολογισμός: δραστική ωσμωτικότητα ορού: $2 \times [\text{μετρημένο Na}^+ (\text{mEq/L}) + \text{γλυκόζη} (\text{mg/dL})/18 = \text{mOsm/Kg}$ ή δραστική ωσμωτικότητα ορού: $2 \times [\text{μετρημένο Na}^+ (\text{mmol/L})] + \text{γλυκόζη} (\text{mmol/L}) = \text{mOsm/Kg}$. Φυσιολογικές τιμές = 285-295 mOsm/Kg.

*** Υπολογισμός: χάσμα ανιόντων = $(\text{Na}^+) - [(\text{Cl}^-) + (\text{HCO}_3^-)] \text{ mEq/L}$. Φυσιολογικές τιμές = 12 (\pm 3) mEq/L.

Αρχική εργαστηριακή διερεύνηση σε πιθανή ΔΚΟ

- Αέρια αρτηριακού αίματος
- Ουρία ορού
- Κρεατινίνη ορού
- Ηλεκτρολύτες ορού (K^+ , Na^+ , Mg^{2+} , P^{3+} , Cl^- , Ca^{2+})
- Λευκώματα ορού
- Πλήρης γενική αίματος με τύπο λευκών αιμοσφαιρίων
- Ωσμωτικότητα ορού
- Γενική ούρων
- Κετόνες ορού ή ούρων
- Καλλιέργειες αίματος και ούρων, όταν υπάρχει υποψία λοίμωξης
- Τεστ κυήσεως σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας
- Ηλεκτροκαρδιογράφημα
- HbA_{1c}

Εργαστηριακά ευρήματα στη ΔΚΟ

- Μεγάλη αύξηση σακχάρου αίματος
- Θετική αντίδραση κετονών πλάσματος
- **Αυξημένο χάσμα ανιόντων**
- Διττανθρακικά <15 mEq/L
- Οξέωση ($\text{pH} < 7,30$)
- Ηλεκτρολυτικές διαταραχές
 - καλιοπενία παρά φυσιολογικό K^+ ορού
- Αύξηση ουρίας, κρεατινίνης (αντίδραση με ακετοοξικό)
- Γαλακτώδης όψη ορού (αύξηση τριγλυκεριδίων)
- Αύξηση αμυλάσης ορού
- Αύξηση Ht, λευκών (λόγω αιμοσυμπύκνωσης)

ΑΙΤΙΑ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΗΣ ΟΞΕΩΣΗΣ ΜΕ ΑΥΞΗΜΕΝΟ ΧΑΣΜΑ ΑΝΙΟΝΤΩΝ

- ΔΚΟ
- ΧΝΑ
- Αλκοολική κετοξέωση
- Γαλακτική οξέωση
- Υποσιτισμός
- Τοξικότητα φαρμάκων
 - Μεθανόλη
 - Ethylene glycol
 - Σαλικυλικά

KUSSMAL:

- DKO, UREA, SALICYLATES, STARVATION, METHYLENE GLYCOL, ALCOHOL, LACTIC ACIDOSIS

Κετονικά σώματα

- Ακετοξικό — το πιο συχνά μετρούμενο
- Ακετόνη
- β-υδροξυβουτυρικό κετονικό σώμα που σχετίζεται με ΔΚΟ

Μέθοδοι μέτρησης κετονικών σωμάτων

- Ούρα
 - Ακετοξεϊκό ή ακετόνη
- Αίμα
 - β-υδροξυβουτυρικό

Μέτρηση κετονικών σωμάτων ούρων

- Ούρα τοποθετούνται σε ειδική ταινία ή δισκίο
- Η μεταβολή του χρώματος καταδεικνύει την ύπαρξη κετονικών σωμάτων στα ούρα

Μειονεκτήματα της μέτρησης κετονικών σωμάτων στα ούρα

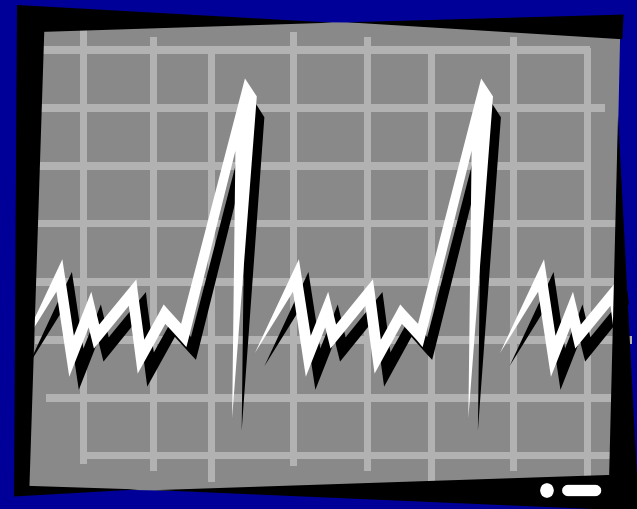
- Τα αποτελέσματα δεν είναι real time
- Η μέτρηση είναι ποιοτική — η αλλαγή του χρώματος υπονοεί υψηλά, μέτρια ή χαμηλά επίπεδα
- Σουλφυδρυλικές ομάδες σε φάρμακα (καπτοπρίλη) μπορεί να προκαλέσουν ψευδώς θετικά αποτελέσματα
- Υψηλές δόσεις βιταμίνης C μπορεί να προκαλέσουν ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα
- Δεν ανιχνεύει το β-υδροξυβουτυρικό

Μέτρηση κετονών αίματος

- Μετράει το β-υδροξυβουτυρικό
- Πλεονεκτήματα: real-time, αξιόπιστη ακρίβεια, ποσοτική μέτρηση

ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΚΕΤΟΟΞΕΩΣΗ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

- **Ολικές ελλείψεις:**
 - H_2O : 5-9 L
 - K^+ : 200-1000 mEq
 - Na^+ : 500 mEq
 - Cl : 300 mEq
 - HCO_3 : 300 mEq
 - Mg : 25-50 mEq
 - Ca : 50-100 mEq
 - P : 50-100 mEq



Διαφορική Διάγνωση ΔΚΟ

- Υπογλυκαιμία
- Μηνιγγίτιδα
- Οξεία κοιλία
- Γαστρεντερίτιδα
- Λοίμωξη αναπνευστικού
- Τοξικότητας φαρμάκων
- ΑΕΕ
- Αιμορραγία στελέχους εγκεφάλου
- Ουραιμία
- Αλκοολική κετοοξέωση
- Κέτωση νηστείας

**ΔΙΑΒΗΤΙΚΟΣ ΑΣΘΕΝΗΣ ΣΕ
ΚΩΜΑ ΕΧΕΙ ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΚΟ
ΚΩΜΑ ΜΕΧΡΙΣ ΑΠΟΔΕΙΞΕΩΣ
ΤΟΥ ΕΝΑΝΤΙΟΝ**

ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΔΚΟ-ΥΚΚ ΑΠΌ ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΚΟ ΚΩΜΑ

ΔΚΟ-ΥΚΚ

- Εκδήλωση μέσα σε αρκετές ώρες ή ημέρες
- Ξηρό στόμα
- Δέρμα ξηρό
- Αναπνοή Kussmaul
- Έλλειψη μυδρίασης
- Ελάττωση ή εξάλειψη τενοντίων αντανακλαστικών
- Όχι σημείο Babinski
- Όχι σπασμοί

ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΚΟ

- Κατά κανόνα απότομη ή σχετικώς ταχεία εκδήλωση
- Όχι ξηρό στόμα
- Εφιδρώσεις
- Φυσιολογική αναπνοή ή ταχύπνοια
- Μυδρίαση
- Κανονικά ή αυξημένα τενόντια αντανακλαστικά
- Ενδεχομένως σημείο Babinski
- Συχνά σπασμοί

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΔΚΟ

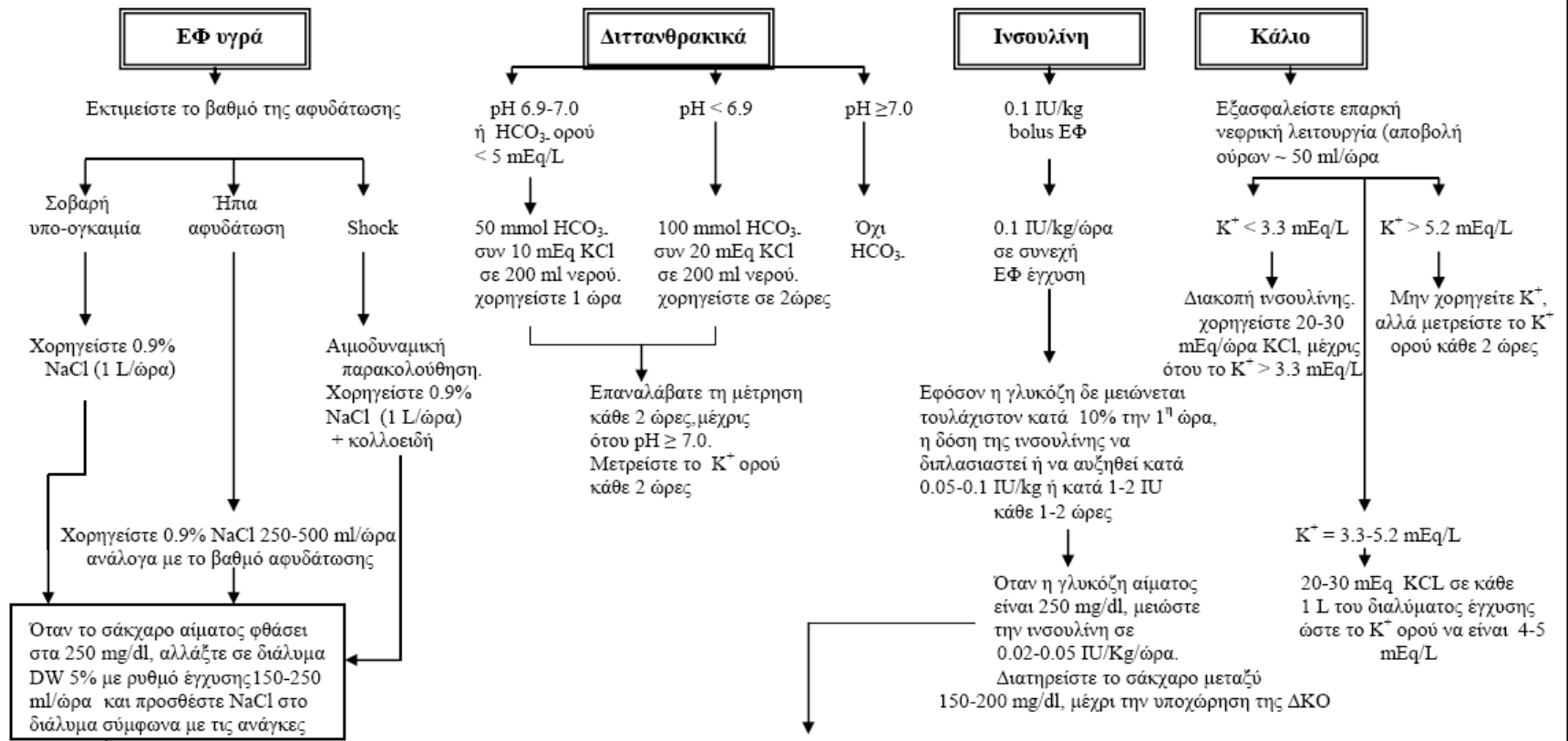
Στόχοι:

- Διόρθωση ελλείματος υγρών-ηλεκτρολυτών
- Χορήγηση ινσουλίνης
- Διόρθωση μεταβολικής οξέωσης
- Αναγνώριση εκλυτικών παραγόντων



Αντιμετώπιση της διαβητικής κετοξέωσης

Πλήρης αρχική εκτίμηση. Προσδιορισμός του σακχάρου στο τριχοειδικό αίμα και της ύπαρξης κετονών στο αίμα ή στα ούρα για την επιβεβαίωση ύπαρξης υπεργλυκαιμίας και κέτωσης. Προσδιορισμός αερίων αρτηριακού αίματος και λήψη φλεβικού αίματος για βιοχημικές μετρήσεις. Ξεκινήστε ΕΦ χορήγηση υγρών: 1L of 0.9% NaCl την ώρα



Μετρείστε τους ηλεκτρολύτες, την ουρία, την κρεατινίνη και το σάκχαρο κάθε 2-4 ώρες μέχρις ότου η κατάσταση του ασθενούς σταθεροποιηθεί. Μετά την υποχώρηση της ΔΚΟ και όταν ο ασθενής μπορεί να σιτισθεί, αρχίστε την ΥΔ χορήγηση ινσουλίνης. Συνεχίστε την ΕΦ χορήγηση ινσουλίνης για 1-2 ώρες μετά την πρώτη δόση της ΥΔ χορηγούμενης ινσουλίνης. Σε πρωτοδιαγνωσθέντες ασθενείς, χορηγείστε 0.5-0.8 IU ινσουλίνης/Kg την ημέρα και προσαρμόστε τη δοσολογία σύμφωνα με τις ανάγκες. Πάντοτε να εξετάζεται η αιτία της ΔΚΟ και να λαμβάνονται τα κατάλληλα μέτρα για να προλαμβάνονται οι υποτροπές.

Αναγνώριση εκλυτικών παραγόντων

- Ιστορικό
- Α/α θώρακα
- ΗΚΓ
- Μέτρηση καρδιακών ενζύμων
- Κ/α αίματος κ ούρων επί πυρετού

ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΔΚΟ

- Εγκεφαλικό οίδημα (κυρίως στα παιδιά, 1%-2%)
- ARDS
- Θρομβοεμβολικά φαινόμενα
- Ρινοεγκεφαλική μουκορρύκωση

Υπερωσμωτική μη-κετωτική υπεργλυκαιμία



- Οξεία επιπλοκή του διαβήτη
- Σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα

Ορισμός



- γλυκόζη ορού > 600 mg/dL
- ωσμωτικότητα ορού > 320 mOsm/kg
- αρτηριακό pH > 7.30
- HCO_3^- > 15 mEq/L
- ΧΑ < 12 mEq/L
- χωρίς κετονικά σώματα σε ορό και ούρα
- επίπεδο συνείδησης: λήθαργος ή κώμα

Διαφορές διαβητικής κετοξέωσης και υπερωσμωτικής μη-κετωτικής υπεργλυκαιμίας



	Διαβητική κετοξέωση			Υπερωσμωτική μη-κετωτική υπεργλυκαιμία
	Ήπια	Μέτρια	Σοβαρή	
Γλυκόζη ορού (mg/dL)	> 250	> 250	> 250	> 600
Αρτηριακό pH	7.25 – 7.30	7.00 – 7.24	< 7.00	> 7.30
HCO₃⁻ (mEq/L)	15 - 18	10 - 14	<10	> 15
Κετονικά σώματα ορού ή ούρων	Παρουσία	Παρουσία	Παρουσία	Ελάχιστα ή απόντα
Δραστική ωσμωτικότητα ορού (mOsm/kg)	Ποικίλει	Ποικίλει	Ποικίλει	> 320
ΧΑ	> 10	> 12	> 12	< 12
Διανοητική κατάσταση	Εγρήγορση	Υπνηλία, νωθρότητα	Λήθαργος, κώμα	Λήθαργος, κώμα

Επιδημιολογία



Πιο συχνή σε:

- ηλικιωμένους (>65 ετών)
με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2
- συνυπάρχουσες νόσους
- μειωμένη πρόσληψη υγρών

Επιδημιολογία



Σε σύγκριση με τη διαβητική κετοξέωση:

- λιγότερο συχνή
- μεγαλύτερη θνησιμότητα (5-20%)

Εκλυτικοί παράγοντες



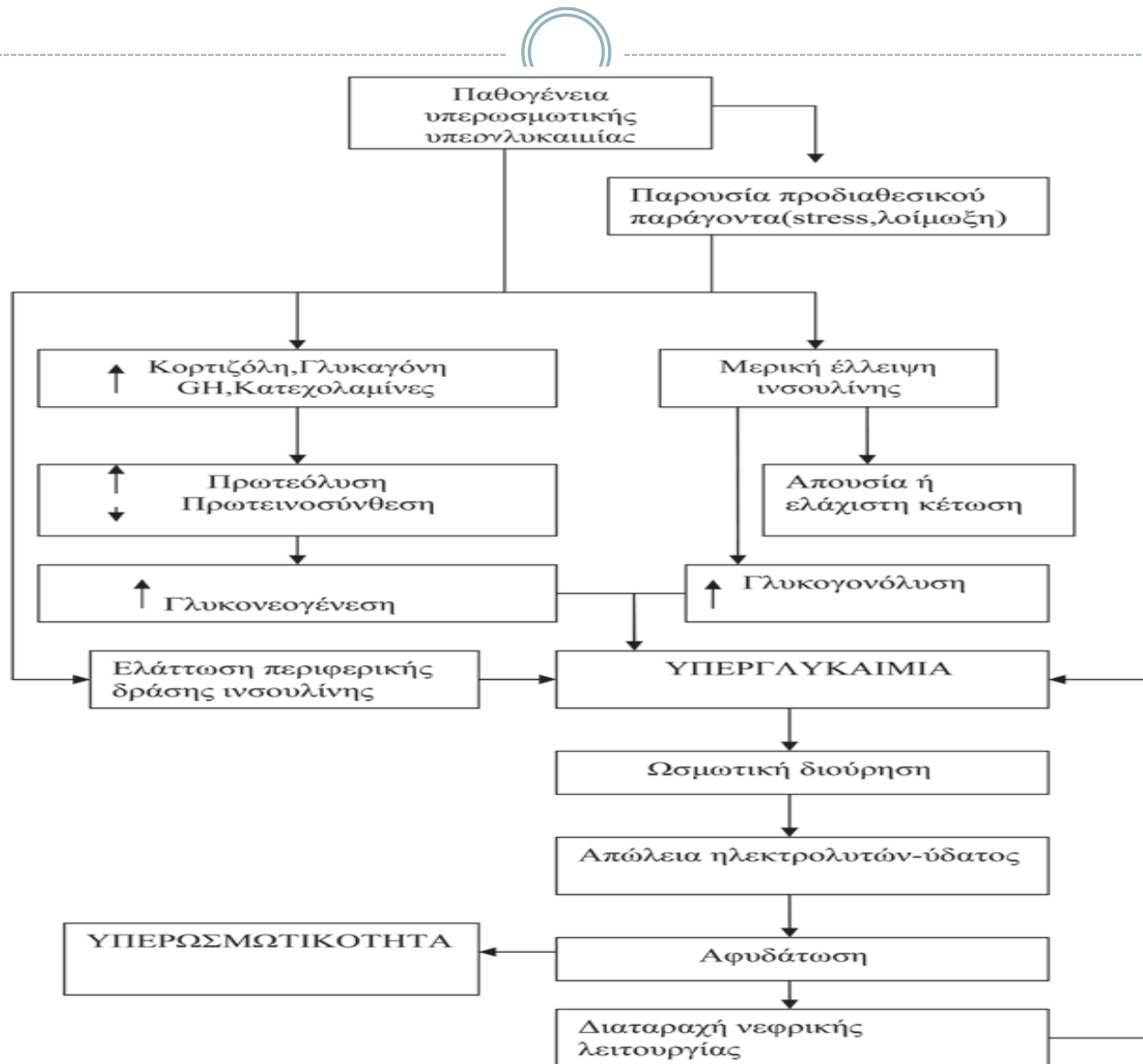
1. οξεία νόσος:	4. φάρμακα:
λοίμωξη (30-60%) ΑΕΕ ΟΣΣ οξεία παγκρεατίτιδα πνευμονική εμβολή εντερική απόφραξη οξεία νεφρική βλάβη εξωνεφρική κάθαρση	στεροειδή θειαζιδικά διουρητικά β-αδρενεργικοί αποκλειστές ολανζαπίνη, κλοζαπίνη φαινυτοΐνη ανοσοκατασταλτικά
2. μη επαρκής θεραπεία με ινσουλίνη (20-40%)	5. ενδοκρινολογικές παθήσεις:
3. αδιάγνωστος σακχαρώδης διαβήτης	θυρεοτοξίκωση σύνδρομο Cushing μεγαλακρία

Παθογενετικός μηχανισμός



- Μειωμένες συγκεντρώσεις ινσουλίνης και αυξημένες συγκεντρώσεις αντιρροπιστικών ορμονών (γλυκαγόνη, κατεχολαμίνες, κορτιζόλη, αυξητική ορμόνη)
- Η ύπαρξη μικρών υπολειμματικών ποσοτήτων ινσουλίνης αποτρέπουν την εμφάνιση σημαντικού βαθμού κέτωσης και επομένως οξέωσης

Παθογενετικός μηχανισμός



Επίπεδα υπεργλυκαιμίας



Μεγαλύτερη υπεργλυκαιμία σε σύγκριση με τη διαβητική κετοξέωση:

- απουσία συμπτωμάτων κετοξέωσης και καθυστερημένη αναζήτηση ιατρικής φροντίδας
- μεγαλύτερης ηλικίας ασθενείς με πιο επιβαρυσμένη νεφρική λειτουργία και μικρότερη ικανότητα αποβολής γλυκόζης μέσω των ούρων

Κλινική εικόνα



- Πρόδρομα συμπτώματα: πολουρία, πολυδιψία, απώλεια βάρους
- Συμπτώματα αφυδάτωσης – υποογκαιμίας: μείωση σπαργής δέρματος, ξηρότητα βλενογόννων, ταχυκαρδία, υπόταση
- Νευρολογικά συμπτώματα: διαταραχή επιπέδου συνείδησης, εστιακά νευρολογικά σημεία αναλόγως της βαρύτητας της υπερωσμωτικότητας

Εργαστηριακός έλεγχος



- σάκχαρο ορού
- ηλεκτρολύτες ορού
- ουρία – κρεατινίνη ορού
- γενική αίματος
- γενική ούρων
- κετόνες ούρων – ορού
- αέρια αρτηριακού αίματος (pH, ΧΑ)
- ΗΚΓ
- υπολογισμός δραστηκής ωσμωτικότητας πλάσματος:
 $2 \times \text{Na (mEq/L)} + \text{γλυκόζη (mg/dL)} / 18$
- παρακλινικός έλεγχος ανάλογα με ενδείξεις

Εργαστηριακά ευρήματα



[Na⁺]: αντανακλά την ισορροπία μεταξύ:

- αιμοαραίωσης του Na⁺ λόγω της ωσμωτικής μετακίνησης ύδατος εκτός των κυττάρων
- αύξησης της [Na⁺] λόγω ωσμωτικής διούρησης που προκαλεί μεγαλύτερη απώλεια ύδατος σε μεγαλύτερο βαθμό από την απώλεια Na⁺
- Διόρθωση Na⁺: για κάθε 100 mg/dL αύξηση του σακχάρου ορού πάνω από 100 mg/dL προσθέτουμε 1.6 mEq/L στο μετρούμενο Na⁺ ορού

Εργαστηριακά ευρήματα



[K⁺]: αντανακλά την ισορροπία μεταξύ:

- αύξησης της [K⁺] λόγω έλλειψης ινσουλίνης, που φυσιολογικά προάγει την πρόσληψη K⁺ από τα κύτταρα
- αυξημένων απωλειών K⁺ στα ούρα λόγω της ωσμωτικής διούρησης

Αντιμετώπιση



Αποτελεί επείγουσα κατάσταση:

- βατότητα αναπνευστικών οδών
- επαρκής αερισμός
- ικανοποιητική καρδιακή λειτουργία

Αντιμετώπιση



Παρόμοια με την αντιμετώπιση της διαβητικής κετοξέωσης:

- διόρθωση αφυδάτωσης
- διόρθωση υπεργλυκαιμίας – υπερωσμωτικότητας
- διόρθωση ηλεκτρολυτικών διαταραχών

- αντιμετώπιση εκλυτικού παράγοντα

Πλήρης αρχική εκτίμηση. Ξεκινήστε τη χορήγηση ΕΦ υγρών: Αρχικά, 1.0 L NaCl 0.9% ανά ώρα

ΕΦ υγρά

Εκτιμήστε το βαθμό αφυδάτωσης

Υποογκαιμική καταπληξία

Ήπιος βαρύτητας υπόταση

Καρδιογενής καταπληξία

Χορηγήστε 0.9% NaCl (1.0 L/ώρα) και/ή υποκατάστατα πλάσματος

Αιμοδυναμική παρακολούθηση

Εκτιμήστε το διορθωμένο Na⁺ ορού

Na ορού υψηλό

Na ορού φυσιολογικό

Na ορού χαμηλό

0.45% NaCl (4-14 ml/kg/h) ανάλογα με το βαθμό αφυδάτωσης

0.9% NaCl (4-14 ml/kg/h) ανάλογα με το βαθμό αφυδάτωσης

Όταν η γλυκόζη ορού φθάσει τα 300 mg/dl

Αλλάξτε σε διάλυμα 5% γλυκόζης με 0.45% NaCl και μειώστε την ινσουλίνη σε 0.05-0.1 U/kg/h ώστε τα επίπεδα γλυκόζης να διατηρούνται μεταξύ 250-300 mg/dl μέχρι η ωσμωτικότητα πλάσματος να είναι ≥ 315 mOsm/kg και ο ασθενής να είναι σε εγρήγορη

Ινσουλίνη

Ινσουλίνη 0.15 U/kg ως εφάπαξ ΕΦ

Ινσουλίνη 0.1 U/kg/h ΕΦ έγχυση

Ελέγξτε τη γλυκόζη ορού ανά ώρα, αν η γλυκόζη δεν μειώνεται τουλάχιστον κατά 50-70 mg/dl την πρώτη ώρα, διπλασιάστε τη δόση ινσουλίνης ανά ώρα μέχρι η γλυκόζη να μειώνεται σταθερά κατά 50-70 mg/dl ανά ώρα

Μετά την υποχώρηση της ΥΜΚΥ, παρακολουθήστε την γλυκόζη τριχοειδικού αίματος κάθε 4 ώρες και εφαρμόστε κλίμακα για την υποδόρια χορήγηση ινσουλίνης Regular, χορηγώντας από 5 μονάδες για κάθε αύξηση κατά 50 mg/dl πάνω από τα 150 mg/dl, ως 20 μονάδες για επίπεδα γλυκόζης ≥ 300 mg/dl

Κάλιο

Αν το K⁺ είναι < 3.3 mEq/L, διατηρήστε την ινσουλίνη και χορηγήστε 40 mEq K⁺ (2/3 ως KCl και 1/3 KPO₄) μέχρι K⁺ ≥ 3.3 mEq/L

Αν το K⁺ ≥ 5.5 mEq/L, μην χορηγήσετε K⁺, αλλά ελέγξτε το κάλιο κάθε 2 ώρες

Αν το K⁺ ≥ 3.3 αλλά < 5.5 mEq/L, χορηγήστε 20-30 mEq K⁺ σε κάθε λίτρο ΕΦ υγρού (2/3 ως KCl και 1/3 ως KPO₄) για να διατηρήσετε το K⁺ στα 4-5 mEq/L

Βιοχημικός έλεγχος κάθε 2-4 ώρες, μέχρι να σταθεροποιηθεί. Διερευνήστε για προδιαθεσικές αιτίες

Χορήγηση υγρών



Ρυθμός χορήγησης εξαρτάται από:

- καρδιακή λειτουργία
- νεφρική λειτουργία
- Προτεινόμενη αναπλήρωση υγρών

Ώρες	Όγκος
1 ^η μισή με 1 ^η ώρα	1 L
2 ^η ώρα	1 L
3 ^η ώρα	500 ml – 1 L
4 ^η ώρα	500 ml – 1 L
Συνολικά 1 ^η – 5 ^η ώρα	3.5 – 5 L
6 ^η – 12 ^η ώρα	250 – 500 ml/h

Χορήγηση ινσουλίνης



- Εφάπαξ iv χορήγηση ινσουλίνης 0.1 iu/kg ΣΒ
- Συνεχής έγχυση με ροή 0.1 iu/kg ΣΒ ανά ώρα
- Παρασκευή δλμ έγχυσης:
50 iu κρυσταλλικής ινσουλίνης σε 500 ml δλμ NaCl 0.9%

Επιπλοκές



- Υπογλυκαιμία
- Υποκαλιαιμία
- Εγκεφαλικό οίδημα
- Θρομβοεμβολικά επεισόδια
- ΔΕΠ
- Ραβδομυόλυση

Υπογλυκαιμίες

Ορισμός υπογλυκαιμίας

Τριάδα Whipple:

- Σάκχαρο αίματος $< 50-60$ mg/dl
- Συμπτώματα υπογλυκαιμίας
- Υποχώρηση των συμπτωμάτων με την αύξηση του σακχάρου αίματος

Ταξινόμηση της υπογλυκαιμίας

Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία Ταξινόμηση της Υπογλυκαιμίας

	ΔΕΝ ΕΠΙΒΑΛΛΕΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΑ ΤΗ ΛΗΨΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ Επίπεδο 1	ΣΕ ΑΤΟΜΑ ΠΟΥ ΔΙΑΤΗΡΟΥΝ ΤΙΣ ΑΙΣΘΗΣΕΙΣ ΛΗΨΗ ΑΠΟ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ 15-20g ΓΛΥΚΟΖΗΣ Ή ΥΔΑΤΑΝΘΡΑΚΑ ΑΝΤΙΣΤΟΙΧΗΣ ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ Επίπεδο 2	ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΜΕ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΓΛΥΚΑΓΟΝΗΣ ΑΠΟ ΤΟΥΣ ΟΙΚΕΙΟΥΣ Επίπεδο 3
Τιμή γλυκόζης	≤70 mg/dL	<54 mg/dL	Χωρίς συγκεκριμένο όριο τιμής γλυκόζης Σοβαρή υπογλυκαιμία
	Επαρκώς χαμηλή τιμή γλυκόζης, ώστε ενδεχομένως να χρειάζεται διόρθωση με ταχείας απορρόφησης υδατάνθρακες & αναπροσαρμογή αντιδιαβητικής αγωγής	Επαρκώς χαμηλή τιμή γλυκόζης, ενδεικτική κλινικά σημαντικής υπογλυκαιμίας που χρήζει άμεσης διόρθωσης με ταχείας απορρόφησης υδατάνθρακες, για να μην εξελιχθεί σε σοβαρή υπογλυκαιμία	Σοβαρή έκπτωση της νοητικής λειτουργίας και ο ασθενής χρειάζεται εξωτερική βοήθεια για να διορθώσει την υπογλυκαιμία και να αποκαταστήσει πλήρως την επαφή του με το περιβάλλον

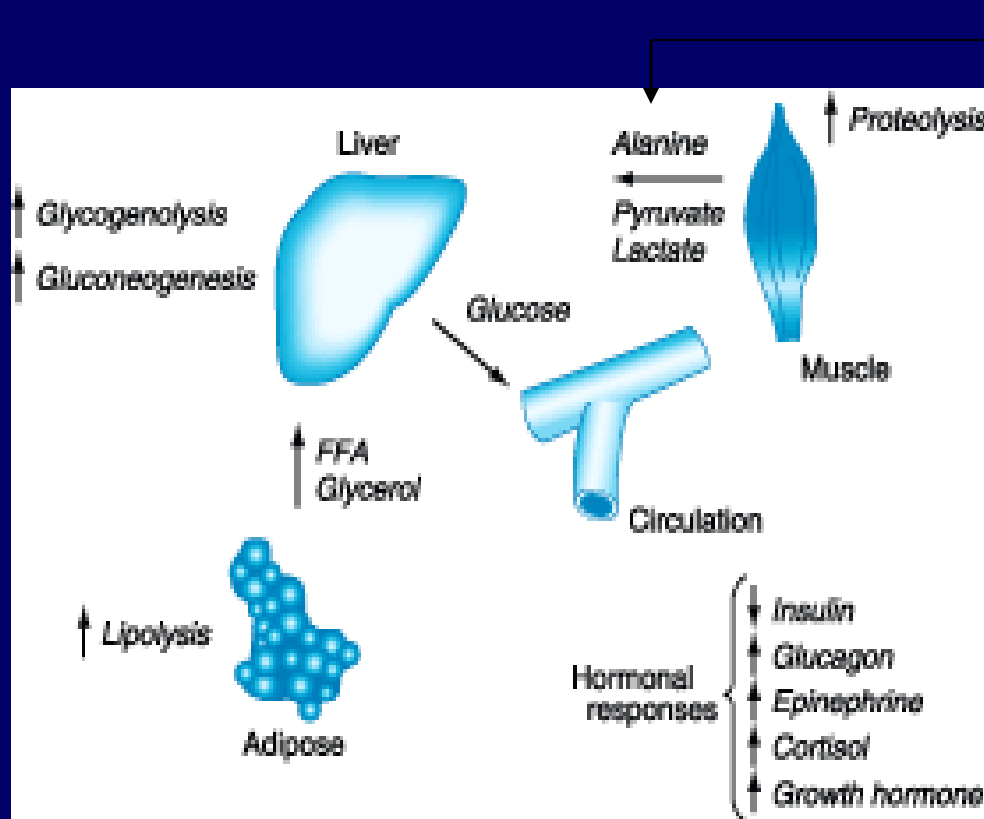
Κατευθυντήριες οδηγίες Ελληνικής Διαβητολογικής Εταιρείας 2020

https://drive.google.com/file/d/1L-zjpv1cYIWlItTDvIW_ljZR4q7esZkx/view

Παθοφυσιολογία

- Κεντρικό νευρικό σύστημα: αποκλειστικά γλυκόζη και κετονικά σώματα ως πηγή ενέργειας
- Μεταβολισμός της γλυκόζης στο νευρικό ιστό: δεν απαιτείται ινσουλίνη
- Ο νευρικός ιστός αδυνατεί να χρησιμοποιήσει ΕΛΟ
- Προϊόντα μεταβολισμού των ΕΛΟ (ακετοξεϊκό και β-υδροξυ-βουτυρικό οξύ) μπορεί να αποτελέσουν πηγή ενέργειας για το νευρικό ιστό
- ↑ κετονικών σωμάτων:
 - ώρες
 - ένδεια ινσουλίνης

Προσαρμογή του οργανισμού στη διάρκεια της νηστείας και στην υπογλυκαιμία



Glutamine ← Kidney

Liver's glycogen: 70 g, 8-10 h

FFA: 120 g/d, immediate oxidation

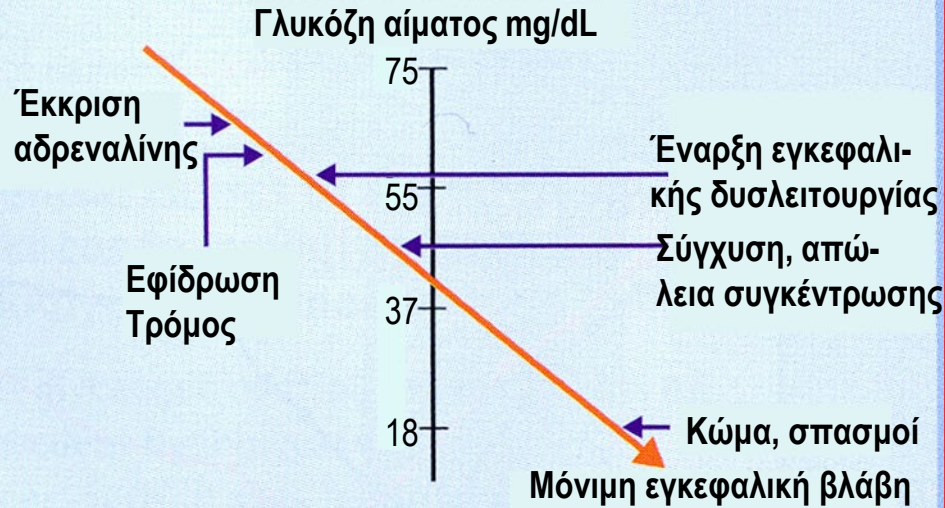
40 g/d for ketone bodies production

Table 334-2. Physiologic Responses to Decreasing Plasma Glucose Concentrations

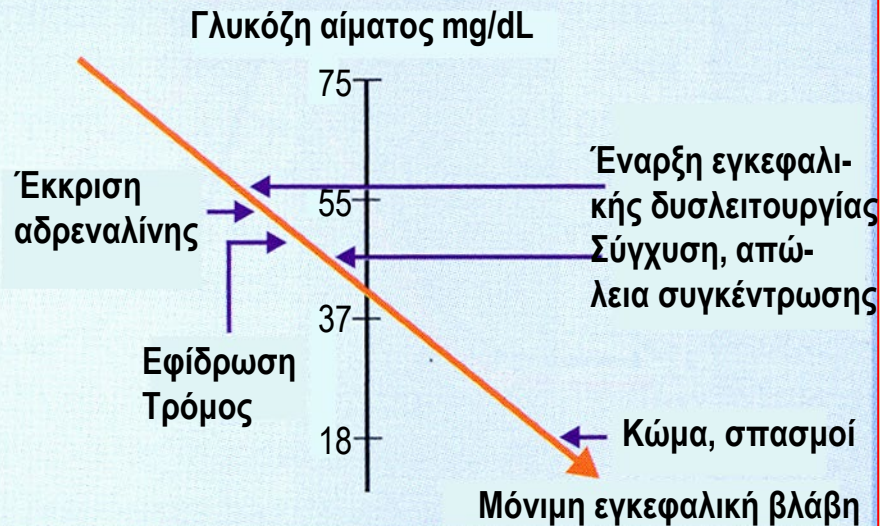
Response	Glycemic Threshold, mmol/L (mg/dL)	Physiologic Effects	Role in the Prevention or Correction of Hypoglycemia (Glucose Counterregulation)
↓ Insulin	4.4-4.7 (80-85)	↑ Ra (↓Rd)	Primary glucose regulatory factor/first defense against hypoglycemia
↑ Glucagon	3.6-3.9 (65-70)	↑ Ra	Primary glucose counterregulatory factor
↑ Epinephrine	3.6-3.9 (65-70)	↑ Ra, ↓ Rd	Involved, critical when glucagon is deficient
↑ Cortisol and growth hormone	3.6-3.9 (65-70)	↑ Ra, ↓ Rd	Involved, not critical
Symptoms	2.8-3.1 (50-55)	↑ Exogenous glucose	Prompt behavioral defense (food ingestion)
↓ Cognition	< 2.8 (< 50)	—	(Compromises behavioral defense)

NOTE: Ra, rate of glucose appearance, glucose production by the liver and kidneys; Rd, Rate of glucose disappearance, glucose utilization by insulin-sensitive tissues such as skeletal muscle, and by the central nervous system (where glucoregulatory hormones have no direct effect on glucose utilization).

Επίγνωση υπογλυκαιμίας



Μη επίγνωση υπογλυκαιμίας



ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΑΣ

```
graph TD; A[ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΑΣ] --> B[Εκδηλώσεις από το ΑΝΣ]; A --> C[Νευρογλυκοπενία]
```

Εκδηλώσεις
από το ΑΝΣ

Νευρογλυκοπενία

ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΑΠΟ ΤΟ ΑΝΣ

- ❑ ταχυκαρδία, αίσθημα παλμών
- ❑ αύξηση συστολικής ΑΤΠ
- ❑ εφίδρωση
- ❑ μυϊκός τρόμος
- ❑ πείνα
- ❑ ναυτία
- ❑ κεφαλαγία
- ❑ διαταραχές όρασης

ΝΕΥΡΟΓΛΥΚΟΠΕΝΙΚΑ

- πτώση διανοητικής λειτουργίας , αδυναμία συγκέντρωσης, βραδύτητα στις αντιδράσεις
- διαταραχή γνωστικής λειτουργίας
- μονότονη ομιλία
- υπνηλία
- σύγχυση
- διέγερση, ερεϊστική ή και ανώμαλη συμπεριφορά
- άρνηση, επιθετικότητα
- απώλεια συνείδησης, σπασμοί
- σπάνια: διαταραχές όρασης-διπλωπία, παραισθησίες, ζάλη

Ιδιαιτερότητες:

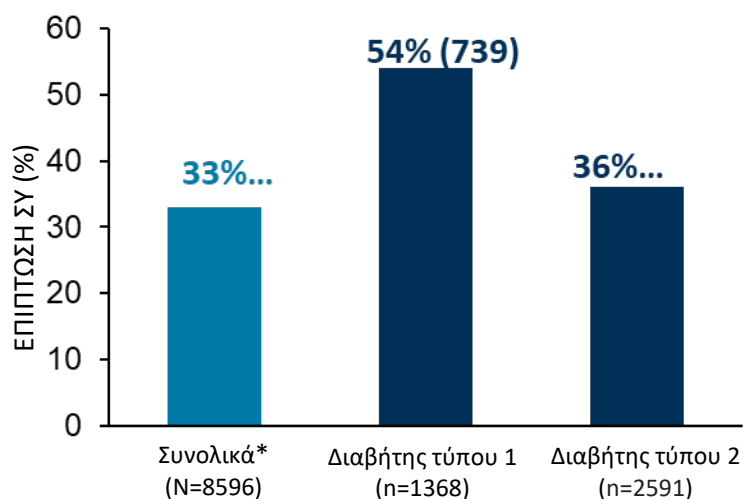
- ✎ **παιδιά:** ευερεθιστότητα
ανώμαλη συμπεριφορά
ενοούρηση
- ✎ **γέροντες:** ομοιότητα προς ισχαιμικά
αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια
- ✎ **σημείωση:** ενδεχομένως συμπτώματα
υπογλυκαιμίας και με χαμηλές τιμές
γλυκαιμίας (συνήθως σε άτομα με πτωχό
μεταβολικό έλεγχο)

Υπογλυκαιμία

- Υπογλυκαιμία στο σακχαρώδη διαβήτη
- Αυτόματες υπογλυκαιμίες

Η μελέτη DAWN 2

Ενήλικες με ΣΔτ1 ή ΣΔτ2 υπό αγωγή με ινσουλίνη με ≥ 1 αυτό-αναφερόμενα, σοβαρά υπογλυκαιμικά επεισόδια κατά τη διάρκεια του προηγούμενου έτους^{1,2}

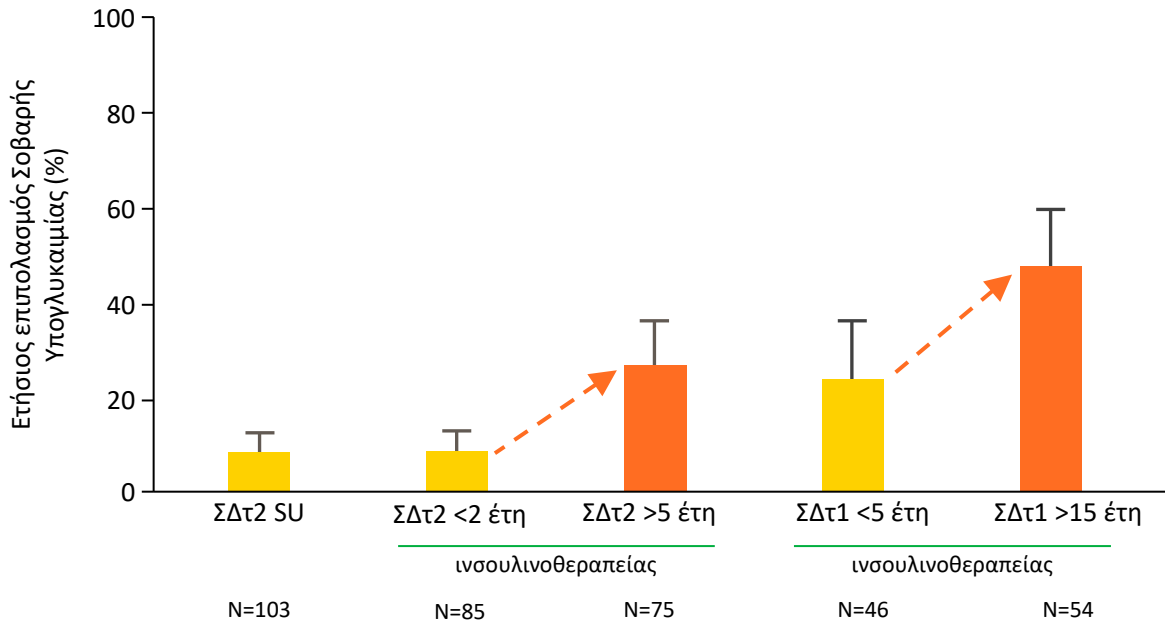


- Πολυεθνική έρευνα που διεξήχθη σε 17 χώρες ανάμεσα σε 4 ηπείρους με στόχο να αναλύσει την παγκόσμια επίπτωση της σοβαρής υπογλυκαιμίας και την ψυχοκοινωνική της επίπτωση, σε ενήλικες ασθενείς με ΣΔτ1 και ΣΔτ2¹
- Οι συμμετέχοντες απάντησαν μέσω online, τηλεφωνικών και φυσικής παρουσίας ερωτηματολογίων που εξέτασαν τον αριθμό των σοβαρών υπογλυκαιμικών επεισοδίων που υπέστησαν τους τελευταίους 12 μήνες¹

*Ο συνολικός αριθμός των συμμετεχόντων στη μελέτη περιλάμβανε χρήστες και μη χρήστες ινσουλίνης. DAWN2=Diabetes Attitudes, Wishes, and Needs second study.

1. Hermanns N, et al. Presented at: 49th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes (EASD); September 23-27, 2013; Barcelona, Spain. Abstract 592. 2. Nicolucci A, et al. *Diabet Med*. 2013;30(7):767-777.

Σοβαρή Υπογλυκαιμία Επιπολασμός Και Προγνωστικοί Παράγοντες Κίνδυνου^{1,2}



SU=σοουλφουλουρία.

Τα επεισόδια είναι πιο συχνά μεταξύ των ατόμων με ιστορικό υπογλυκαιμίας και μεταξύ εκείνων με μεγαλύτερη διάρκεια ινσουλινοθεραπείας¹

1. Frier BM. *Nat Rev Endocrinol.* 2014;10(12):711-722.

2. UK Hypoglycemia Study Group. *Diabetologia.* 2007;50(6):1140-1147.

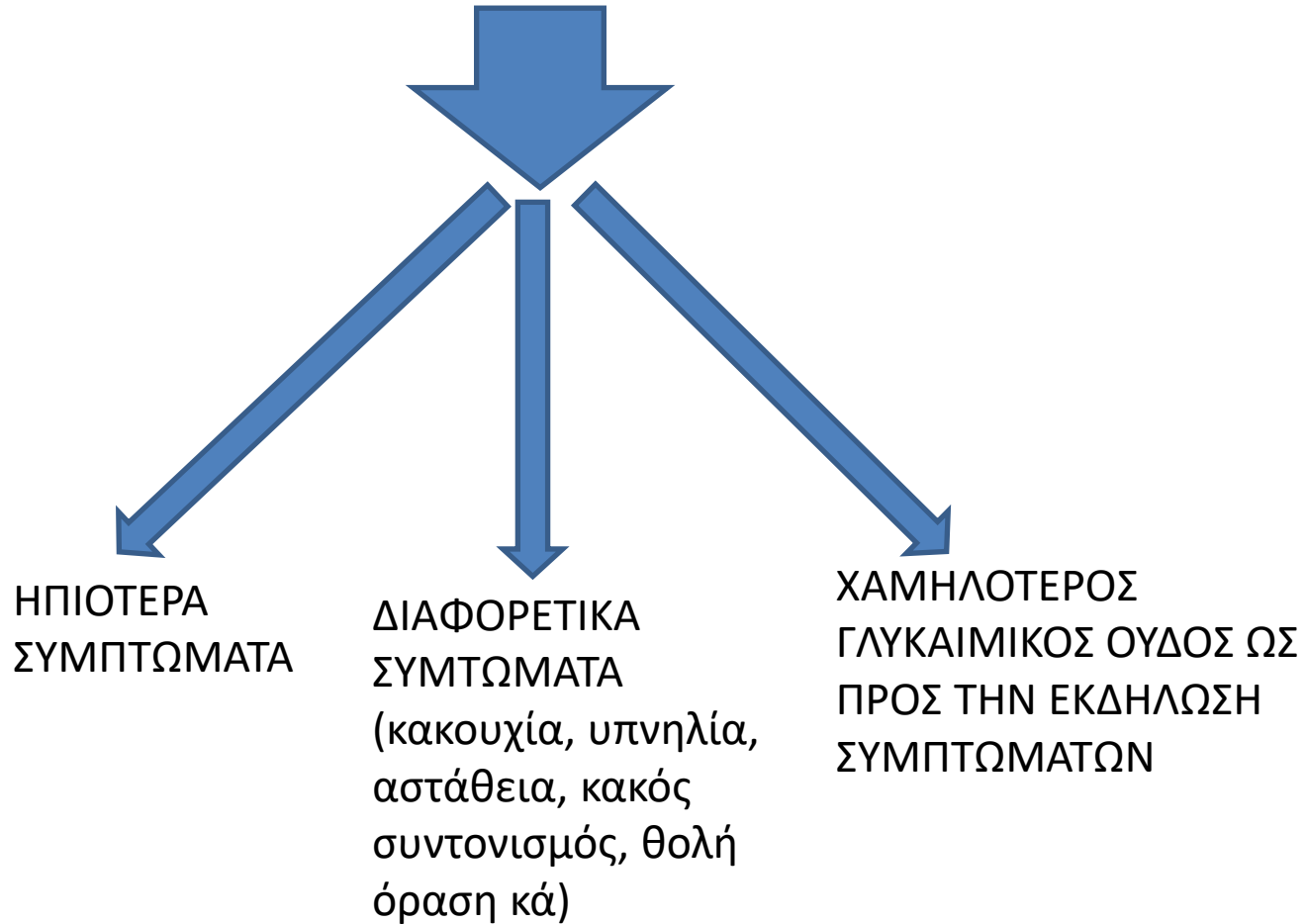
Hypoglycaemia requiring medical assistance in patients with diabetes: A prospective multicentre survey in tertiary hospitals in Hellas

- Total in-hospital mortality: 3.4% (all patients with T2D).
- OR for severe hypoglycemia:
 - use of **sulphonylureas**: 4.0
 - use of **insulin**: 2.35
 - **comorbidities**: 1.74 (number of)
 - advanced **age**: 1.3 (for 5-year increase)
 - **Lower eGFR**: 1.15 (for 10 mL/min decline)

Αντιδιαβητικά φάρμακα και υπογλυκαιμία

- Προκαλούν υπογλυκαιμία
 - Ινσουλίνη
 - Σουλφονουλουρίες-μεγλιτινίδες
- Δεν προκαλούν από μόνα τους υπογλυκαιμία
 - Μετφορμίνη
 - Ακαρβόζη
 - Γλιταζόνες
 - DPP-4 αναστολείς
 - GLP-1 ανάλογα
 - SGLT2-i

ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΑ ΑΤΟΜΑ ΜΕ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 2 ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΝΕΟΤΕΡΑ ΑΤΟΜΑ



Κατά συνέπεια ενδεχόμενη προδιάθεση για σοβαρές υπογλυκαιμίες

ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΑΣ ΑΠΟ ΣΟΥΛΦΟΝΥΛΟΥΡΙΕΣ

- ☞ συχνά παρατεταμένη
- ☞ συχνά υποτροπιάζει

Θεραπεία υπογλυκαιμιών από σουλφονουλουρίες

- ➡ Εφάπαξ bolus iv γλυκόζη 35%, 5 amp 10 cc
- ➡ συνέχιση iv στάγδην έγχυση διαλύματος 10-20% (ΣΑ 100-200mg/dl)
- ➡ συχνή μέτρηση ΣΑ και K⁺ (μέχρι να σταθεροποιηθούν)
- ➡ τακτικός έλεγχος για 3 ημέρες
- ➡ αν αδύνατη η συγκράτηση του σακχάρου προσθήκη υδροκορτιζόνης -100 mg/6ωρο-στην έγχυση. Ενδεχομένως γλυκαγόνη ή διαζοξειίδη (75-100 mg iv κάθε 6h- συνεχής έγχυση)
- ➡ η αποβολή χλωροπροπαμίδης -αλλά όχι των άλλων σουλφονουλουριών- αυξάνει με την αλκαλική διούρηση

Φάρμακα και υπογλυκαιμίες

- ↑ σαλικυλικά και σουλφοναμίδες:
ενέργειας σουλφονουλουριών
- ☞ μη εκλεκτικοί β-αποκλειστές:
παρεμποδίζουν την αντιρροπιστική
ρύθμιση
- ☞ πενταμιδίνη: ↑ έκκρισης ινσουλίνης

ΑΥΤΟΜΑΤΕΣ ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΕΣ

```
graph TD; A[ΑΥΤΟΜΑΤΕΣ ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΕΣ] --> B[Υπογλυκαιμίες νηστείας]; A --> C[Αντιδραστικές υπογλυκαιμίες]; B --> D[Συμβαίνουν σε κατάσταση νηστείας, αλλά και σε οποιαδήποτε ώρα της ημέρας]; C --> E[Συμβαίνουν μόνο μεταγευματικά (μέχρι και 5 ώρες)];
```

Υπογλυκαιμίες
νηστείας

Συμβαίνουν σε κατάσταση
νηστείας, αλλά και σε
οποιαδήποτε ώρα της ημέρας

Αντιδραστικές
υπογλυκαιμίες

Συμβαίνουν μόνο
μεταγευματικά
(μέχρι και 5 ώρες)

Αίτια αντιδραστικής υπογλυκαιμίας

- Διατροφική υπερινσουλιναίμια
 - Πρόσληψη επεξεργασμένων υδατανθράκων
 - Σύνδρομο μετά γαστρεκτομή, βαγοτομή
- Πρώιμα στάδια του διαβήτη τύπου 2
- Κληρονομική δυσανεξία στη φρουκτόζη
- Γαλακτοζαιμία
- Ευαισθησία στη λευκίνη
- Ιδιοπαθής

ΑΝΤΙΔΡΑΣΤΙΚΕΣ ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΕΣ

- Αποτελούν το 75% των περιπτώσεων αυτόματης υπογλυκαιμίας
- Σάκχαρο αίματος νηστείας κατά κανόνα φυσιολογικό
- Συμπτώματα μέσα σε 5 ώρες από τη λήψη φαγητού
- Συμπτώματα κατ'εξοχήν αδρενεργικά και συνήθως παροδικά

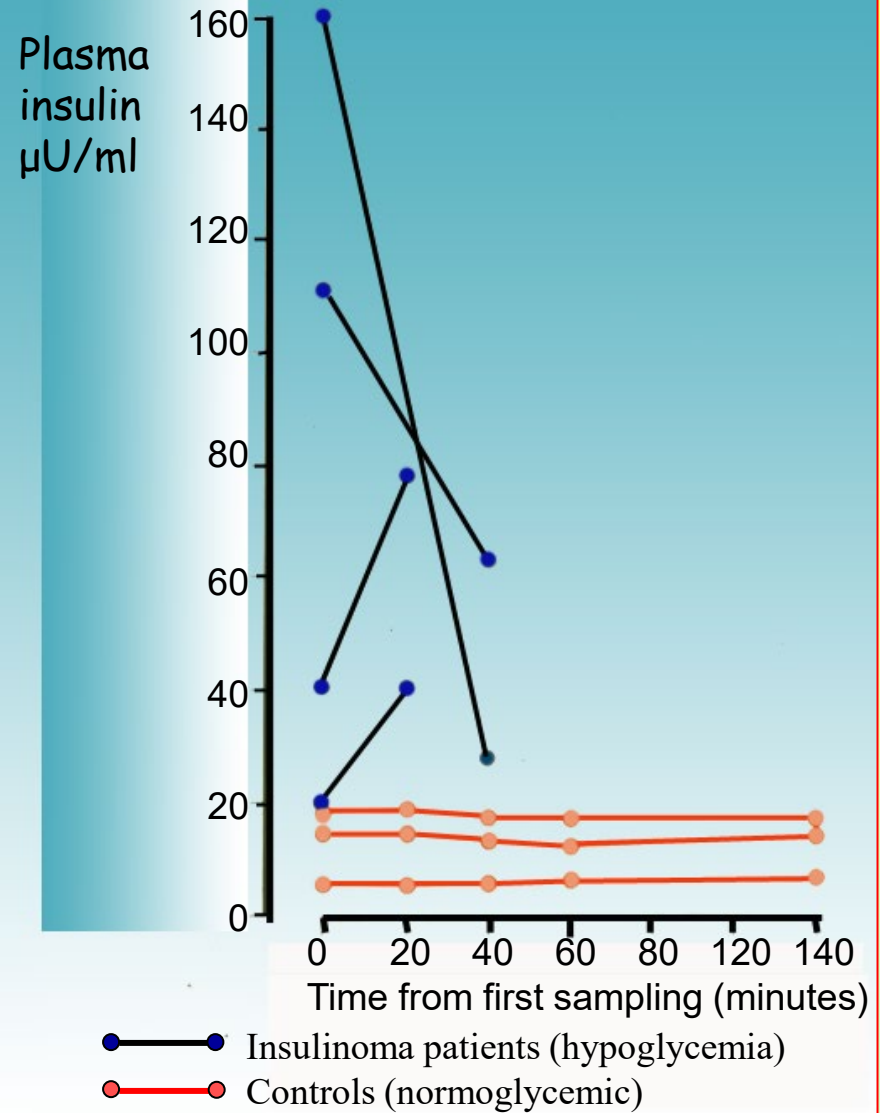
TABLE 320-3 Major causes of fasting hypoglycemia

- I Conditions primarily due to underproduction of glucose
 - A Hormone deficiencies
 - 1 Hypopituitarism
 - 2 Adrenal insufficiency
 - 3 Catecholamine deficiency
 - 4 Glucagon deficiency
 - B Enzyme defects
 - 1 Glucose-6-phosphatase
 - 2 Liver phosphorylase
 - 3 Pyruvate carboxylase
 - 4 Phosphoenolpyruvate carboxykinase
 - 5 Fructose-1,6-diphosphatase
 - 6 Glycogen synthetase
 - C Substrate deficiency
 - 1 Ketotic hypoglycemia of infancy
 - 2 Severe malnutrition, muscle wasting
 - 3 Late pregnancy
 - D Acquired liver disease
 - 1 Hepatic congestion
 - 2 Severe hepatitis
 - 3 Cirrhosis
 - 4 Uremia (probably multiple mechanisms)
 - 5 Hypothermia
 - E Drugs
 - 1 Alcohol
 - 2 Propranolol
 - 3 Salicylates
- II Conditions primarily due to overutilization of glucose
 - A Hyperinsulinism
 - 1 Insulinoma
 - 2 Exogenous insulin
 - 3 Sulfonylureas
 - 4 Immune disease with insulin or insulin receptor antibodies
 - 5 Drugs: quinine in falciparum malaria, disopyramide, pentamidine
 - 6 Endotoxic shock
 - B Appropriate insulin levels
 - 1 Extrapaneacretic tumors
 - 2 Systemic carnitine deficiency
 - 3 Deficiency in enzymes of fat oxidation
 - 4 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-CoA lyase deficiency
 - 5 Cachexia with fat depletion

Ιστορικό

- Γυναίκα ηλικίας 32 ετών αναφέρει συμπτώματα υπογλυκαιμίας από 2-μήνου
- Τα συμπτώματα της υπογλυκαιμίας εμφανίζονται τόσο κατά τη διάρκεια της ημέρας όσο και τη νύκτα καθώς και τις πρωινές ώρες
- Το σάκχαρο αίματος στη διάρκεια των συμπτωμάτων ήταν 45 mg/dl

Αυτόματες διακυμάνσεις ινσουλίνης πλάσματος νηστείας επί ινσουλινώματος



Spontaneous fluctuations of fasting plasma insulin concentrations in four patients with insulinomas compared with three healthy controls

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΠΕΛΑΣΗ ΙΝΣΟΥΛΙΝΩΜΑΤΩΝ

- 👍 Δοκιμασία νηστείας 72 ωρών
- 👍 ΕCHO παγκρέατος
- 👍 CT παγκρέατος
- 👍 MRI παγκρέατος
- 👍 Αγγειογραφία Αλληρείου τρίποδα
- 👍 Έγχυση διαλύματος γλυκονικού Ca 5% σε κάθε αρτηρία του Αλληρείου τρίποδα εκλεκτικά (εγγύς γαστροδωδεκαδακτυλική, εγγύς σπληνική, ιδίως ηπατική, κάτω παγκρεατοδωδεκαδακτυλική) και συλλογή δειγμάτων αίματος για μέτρηση ινσουλίνης από τη δεξιά ηπατική αρτηρία

ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΝΗΣΤΕΙΑΣ

- ✎ Επιβεβαίωση υπογλυκαιμίας (Τριάδα Whipple)
- ✎ Μέτρηση επιπέδων γλυκόζης, ινσουλίνης, C-πεπτιδίου, προΐνσουλίνης (στα δείγματα αίματος που το ΣΑ είναι $< 60 \text{ mg/dl}$)
- ✎ Επί οριακών τιμών C-πεπτιδίου και ινσουλίνης, μέτρηση στο τέλος της δοκιμασίας νηστείας επιπέδων β-υδροξυβουτυρικού και γλυκόζης αίματος μετά από έγχυση 1 mg γλυκαγόνης iv
- ✎ Μέτρηση επιπέδων σουλφονυλουρίας στο αίμα στο τέλος της νηστείας

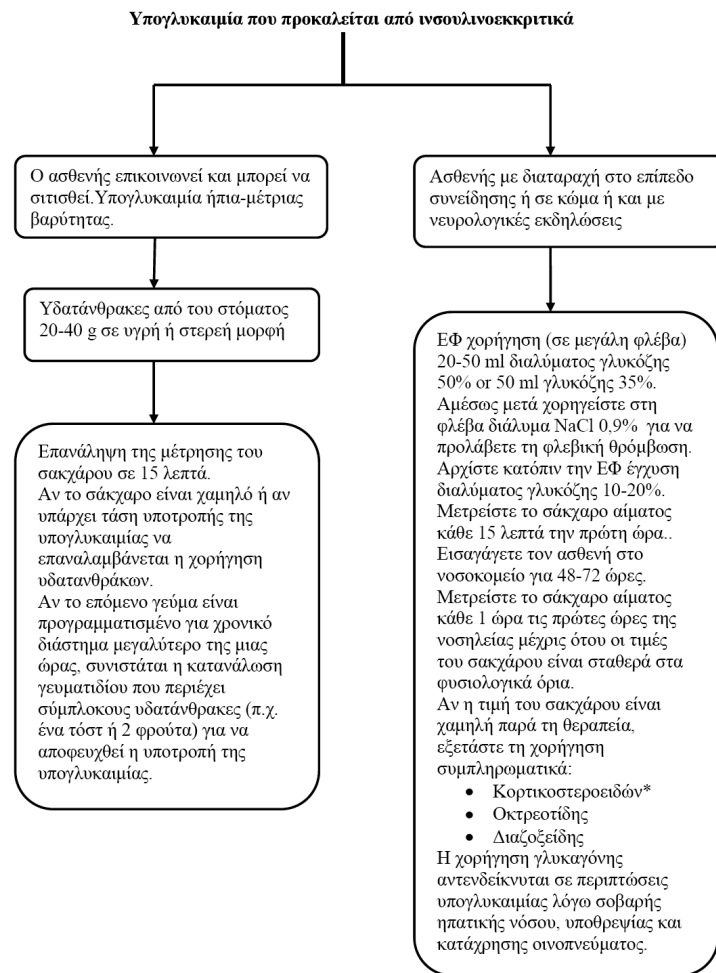
ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΙΝΣΟΥΛΙΝΩΜΑΤΟΣ

- Ινσουλίνη πλάσματος $\geq 6 \mu\text{U/ml}$ (όταν το ΣΑ $< 45 \text{ mg/ml}$)
- C-πεπτίδιο $\geq 200 \text{ pmol/L}$ (χρήσιμο στη διάκριση ενδογενούς από εξωγενή υπερινσουλιναίμια)
- Προϊνσουλίνη $\geq 5 \text{ pmol/L}$
- β -υδροξυβουτυρικό $\leq 2.7 \text{ mmol/L}$
- Αύξηση επιπέδων γλυκόζης πλάσματος κατά $\geq 25 \text{ mg/dl}$, 20-30 min μετά την έγχυση γλυκαγόνης

Πιθανοί μηχανισμοί πρόκλησης υπογλυκαιμίας από μη ινσουλινοεκκριντικούς όγκους

- Υπερβολική και ανεξέλεγκτη κατανάλωση της γλυκόζης από τον όγκο
- Παραγωγή ουσίας που μοιάζει με την ινσουλίνη
- Παραγωγή υπερβολικής ποσότητας σωματομεδίνης-C (IGF-1)
- IGF-II: Ca ορθού, στομάχου, μεσοθηλίωμα υπεζωκότα με ηπατικές μεταστάσεις, ινώδης όγκος υπεζωκότος, Ca μαστού διάσπαρτο με πνευμονικές μεταστάσεις, ηπάτωμα επί αλκοολικού ήπατος, υπερνέφρωμα, λειομυοσάρκωμα κοιλιάς, ινοσάρκωμα μηρού
- Παραγωγή ουσίας παρόμοιας με τη σωματοστατίνη η οποία αναστέλλει την έκκριση αντιρροπιστικών ορμονών
- Αναστολή της γλυκογονόλυσης
- Αναστολή της νεογλυκογένεσης

Αντιμετώπιση της υπογλυκαιμίας που προκαλείται από ινσουλινοεκκριτικά



Διάγραμμα 5.1 Προτεινόμενος αλγόριθμος αντιμετώπισης της υπογλυκαιμίας που προκαλείται από ινσουλινοεκκριτικά φάρμακα.

*Σε περιπτώσεις εγκεφαλικού οιδήματος λόγω σοβαρής υπογλυκαιμίας (συνήθως προκαλούμενης από ινσουλίνη) συνιστάται η χορήγηση μεγάλων δόσεων δεξαμεθαζόνης (με ή χωρίς μαννιτόλη).

Εναλλακτική λύση: σε ημικωματώδεις ασθενείς
αδυναμία χορήγησης γλυκόζης iv

☞ μαρμελάδα ή μέλι ή gel γλυκόζης μέσα στο
στόμα και μάλαξη παρειάς



Απορρόφηση μέσω βλεννογόνου στόματος

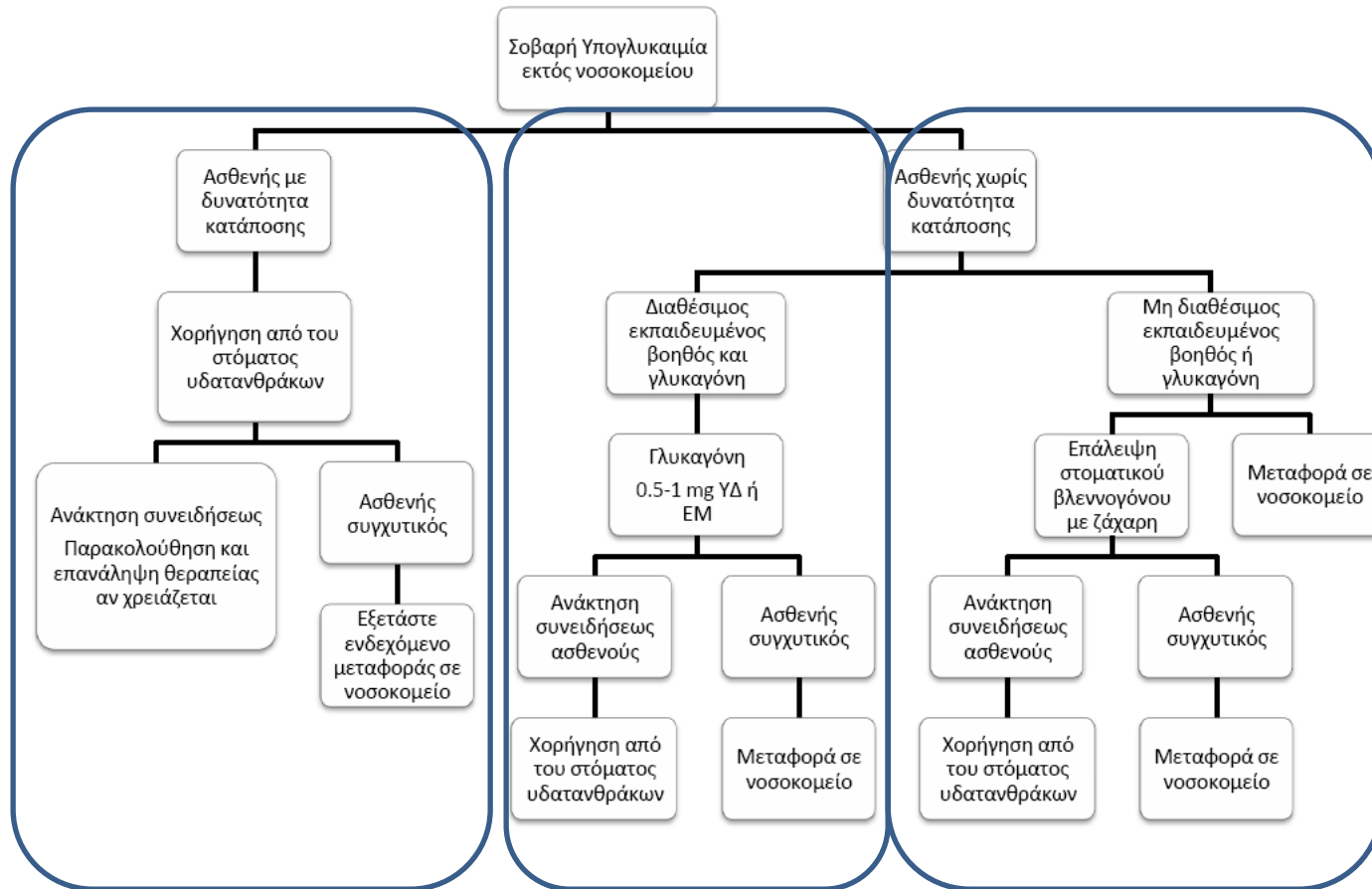


Πιθανή αποκατάσταση

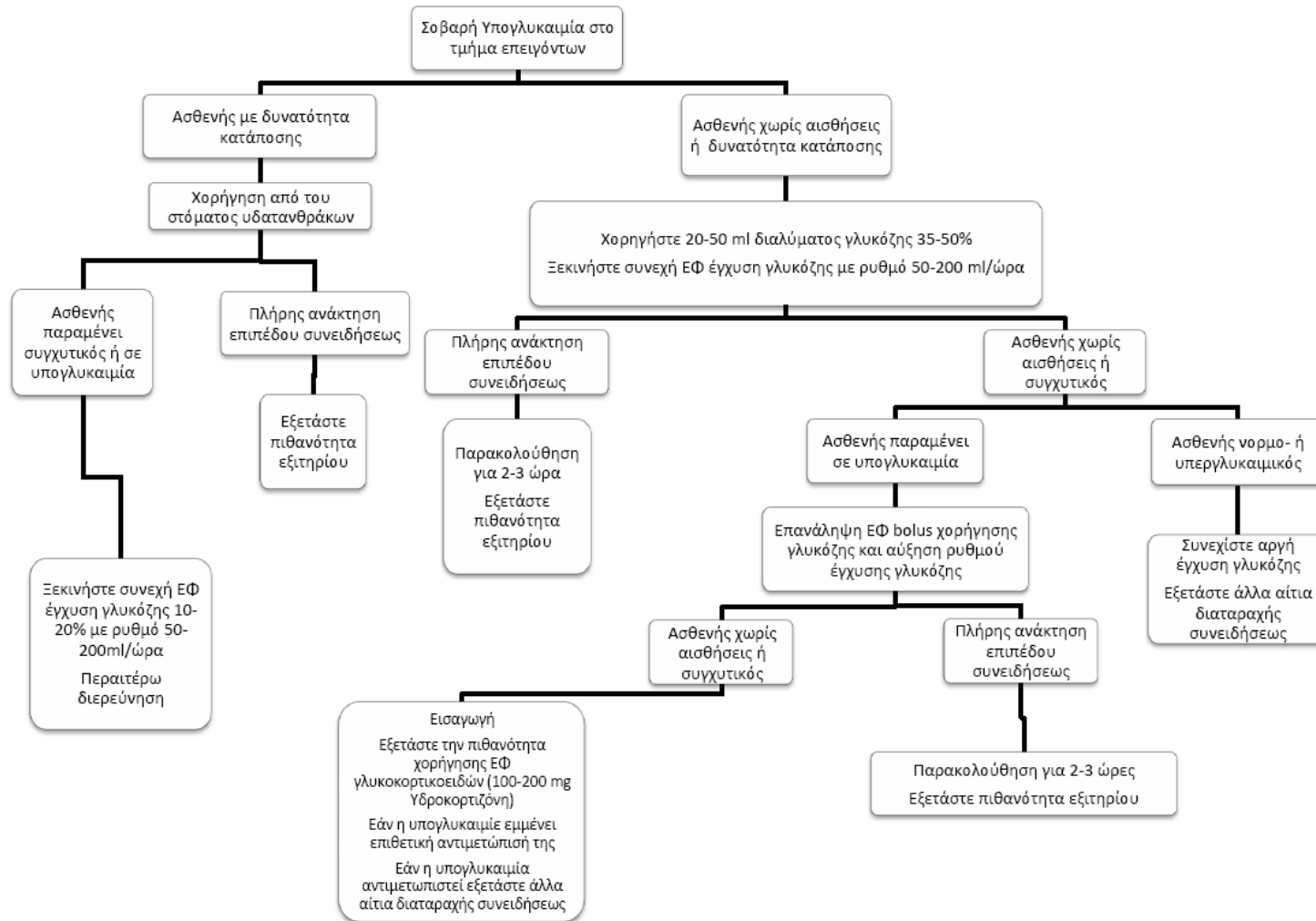


απαραίτητη η χορήγηση γλυκόζης per
os ή λήψη τροφής

Αντιμετώπιση της σοβαρής υπογλυκαιμίας εκτός νοσοκομείου



Αντιμετώπιση της σοβαρής υπογλυκαιμίας στο νοσοκομείο



Κλινικές συνέπειες της υπογλυκαιμίας από το καρδιαγγειακό

- Αυξημένος κίνδυνος για αρρυθμίες
 - Αιφνίδιος θάνατος
- Υπερπηκτικότητα
 - Οξέα στεφανιαία σύνδρομα
 - Αιφνίδιος θάνατος
- Φλεγμονή
- Αθηροσκλήρωση

Risk of Cardiac Arrhythmias During Hypoglycemia in Patients With Type 2 Diabetes and Cardiovascular Risk

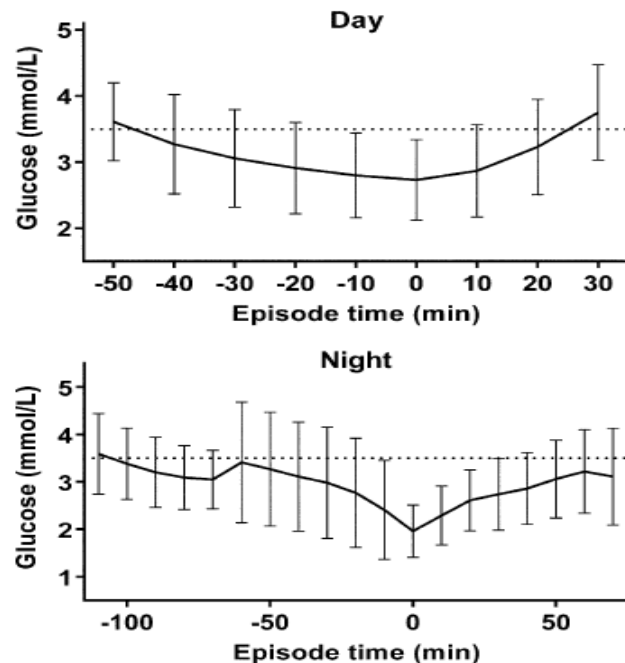
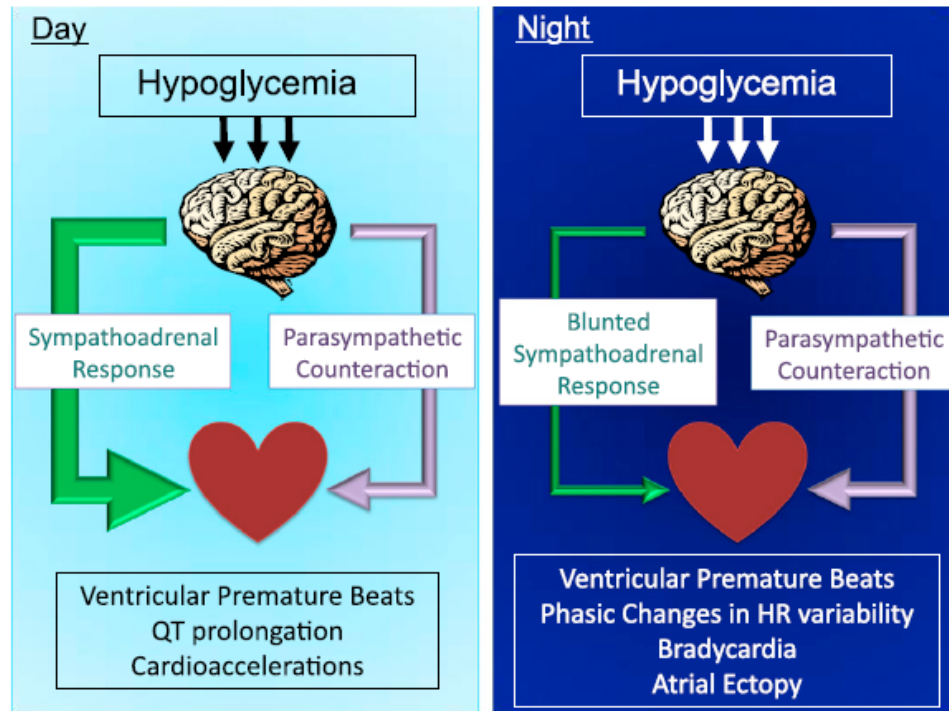


Figure 1 — Mean IG values during day versus nocturnal hypoglycemic episodes. Mean IG profiles are shown for 20 daytime episodes from 11 participants and 14 nocturnal episodes from 10 participants. The mean duration of daytime hypoglycemia was 62 ± 42 min with mean IG at the nadir 2.8 ± 0.5 mmol/L. The mean duration of nocturnal hypoglycemia was 170 ± 112 min with mean IG at the nadir 1.9 ± 0.7 mmol/L. The hypoglycemic nadir is shown as episode time 0, with negative time values indicating change from the beginning of the hypoglycemic episode and positive values from the nadir to recovery from hypoglycemia. Data are means \pm SD.

Mean IG profiles 20 daytime episodes from 11 participants and 14 nocturnal episodes from 10 participants.

The mean duration of daytime hypoglycemia was 62 ± 42 min with mean IG at the nadir 2.8 ± 0.5 mmol/L. The mean duration of nocturnal hypoglycemia was 170 ± 112 min with mean IG at the nadir 1.9 ± 0.7 mmol/L. The hypoglycemic nadir is shown as episode time 0, with negative time values indicating change from the beginning of the hypoglycemic episode and positive values from the nadir to recovery from hypoglycemia

Διαφορές στις αρρυθμίες την ημέρα και το βράδυ



Βραδυκαρδία: 8X
Έκτοπες κοιλικές: 4X

Figure 1—Proposed mechanisms of spontaneous hypoglycemia-induced arrhythmias both during the day (*left*) and night (*right*) in patients with type 2 diabetes either with cardiovascular disease or with two cardiovascular risk factors. Hypoglycemia was associated with increased ventricular premature beats during the day and night, but they were more frequent during nocturnal hypoglycemia. During the day, the dominant sympathoadrenal response to hypoglycemia was associated with QT segment prolongation and cardioaccelerations. During nocturnal hypoglycemia, different phases of heart rate (HR) variability indicated that the initial sympathetic response to hypoglycemia was followed by a parasympathetic (vagal) response. Bradycardia and atrial ectopic arrhythmias were (eightfold and fourfold, respectively) more common during nighttime hypoglycemia, likely due to blunted nocturnal sympathoadrenal response and relatively increased parasympathetic activity. Thus hypoglycemia, though frequently asymptomatic, increases the risk of arrhythmias in patients with type 2 diabetes.

Hypoglycemic Episodes and Risk of Dementia in Older Patients With Type 2 Diabetes Mellitus

Rachel A. Whitmer; Andrew J. Karter;
Kristine Yaffe; et al

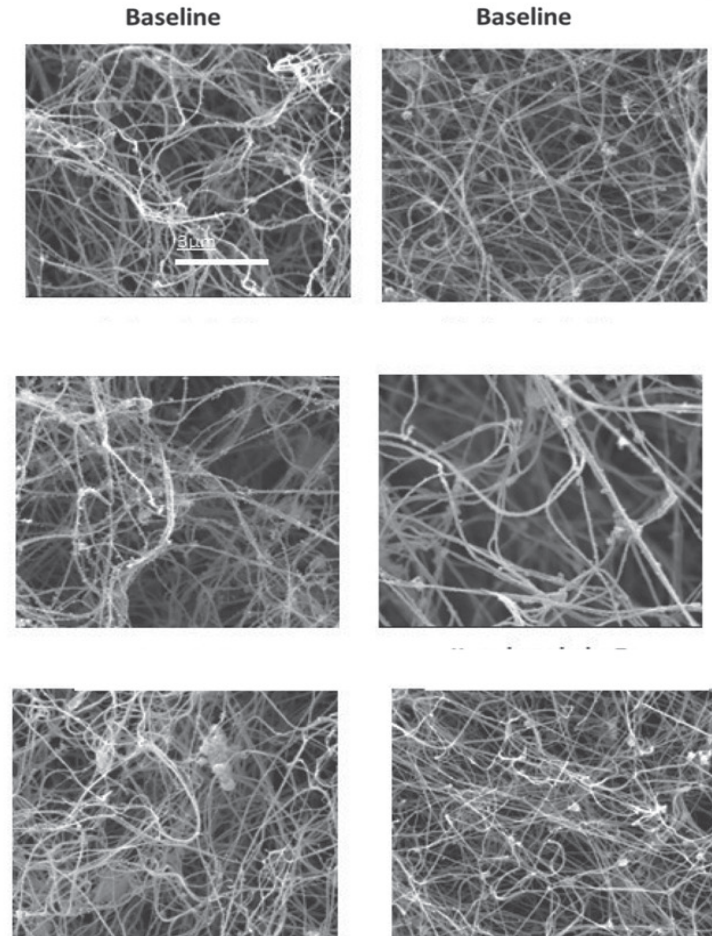
JAMA. 2009;301(15):1565-1572
(doi:10.1001/jama.2009.460)

A longitudinal cohort study from 1980-2007 of **16 667 patients with a mean age of 65 years and type 2 diabetes** who are members of an integrated health care delivery system in northern California.

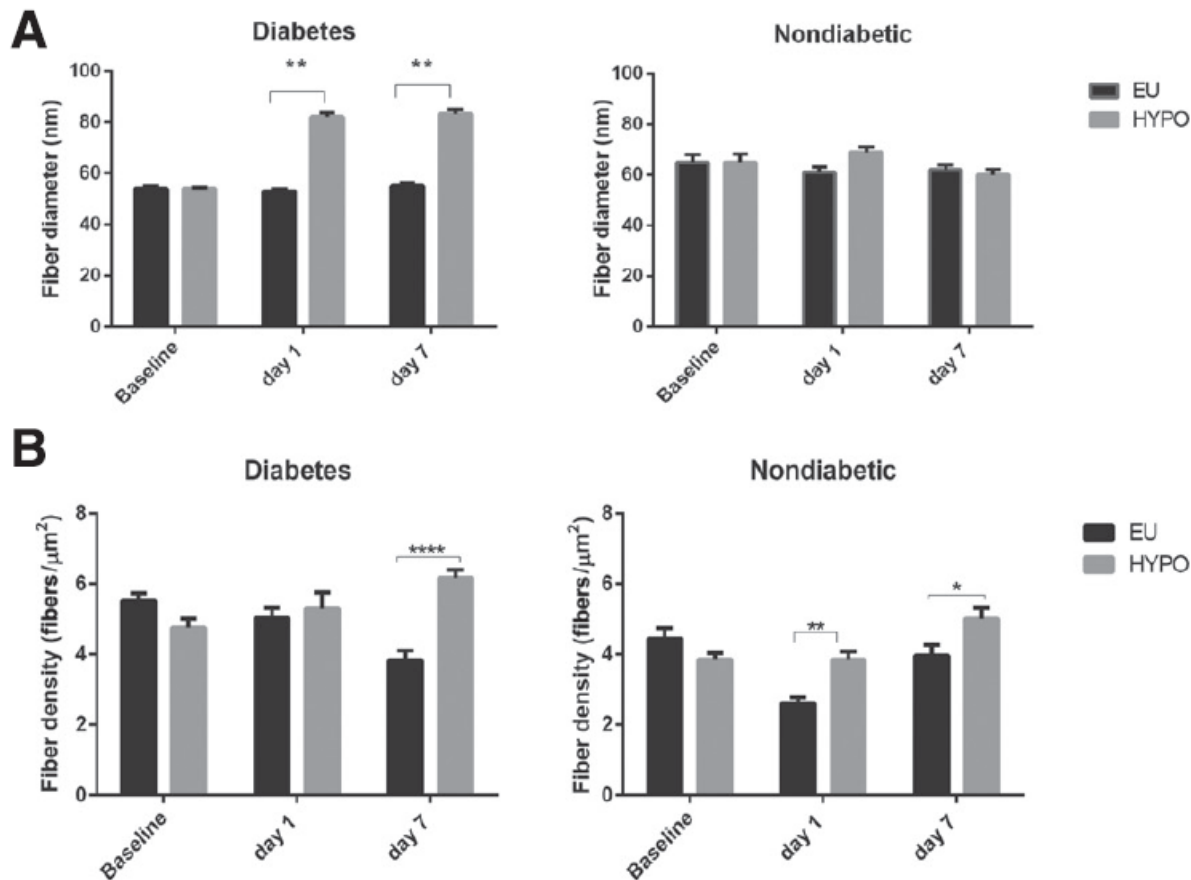
Compared with patients with no hypoglycemia, patients with single or multiple episodes had a graded increase in risk with fully adjusted hazard ratios (HRs): **for 1 episode (HR, 1.26; 95% confidence interval [CI], 1.10-1.49); 2 episodes (HR, 1.80; 95% CI, 1.37-2.36); and 3 or more episodes (HR, 1.94; 95% CI, 1.42-2.64).**

Prolonged Prothrombotic Effects of Antecedent Hypoglycemia in Individuals With Type 2 Diabetes

Twelve individuals with type 2 diabetes with no history of CV disease and 11 age- and BMI-matched volunteers without diabetes underwent paired hyperinsulinemic-euglycemic (glucose 120 mg/dl for two 60-min periods) and hypoglycemic (glucose 45 mg/dl for two 60-min periods) clamps on separate occasions on day 0. **Fibrin clot properties, platelet reactivity, and inflammatory markers** were measured at baseline, end of and after recovery from the initial clamp, **day 1, and day 7** using validated assays and electron microscopy.



Prolonged Prothrombotic Effects of Antecedent Hypoglycemia in Individuals With Type 2 Diabetes



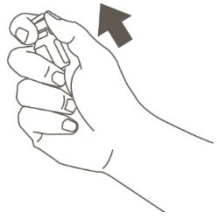
Πρόληψη

1. Σωστή διαίτα (και ενδιάμεσα snacks)
2. Συγχρονισμός ινσουλίνης με διαίτα
3. ΑΥΤΟΕΛΕΓΧΟΣ
4. Ζάχαρη ή γλυκόζη στην τσέπη
5. Διαθέσιμη γλυκαγόνη στο σπίτι
6. Εκπαίδευση ιδιαίτερα επιρρεπών ατόμων (λήθαργος, αδυναμία συγκέντρωσης, αίσθημα ευφορίας)
7. ταυτότητα

Ενέσιμη γλυκαγόνη (EM, υποδόρια)

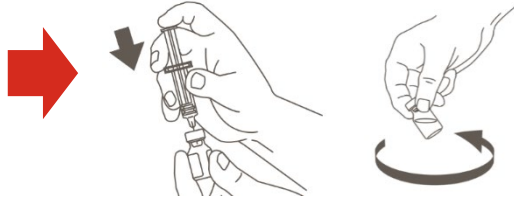


Χορήγηση Ενέσιμης Γλυκαγόνης¹



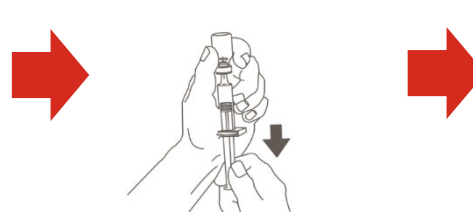
Προετοιμασία

- ▶ Αφαιρέστε το πώμα από το φιαλίδιο
- ▶ Τραβήξτε το κάλυμμα της βελόνας από τη σύριγγα



Ανασύσταση

- ▶ Μεταγγίστε ολόκληρο το περιεχόμενο της σύριγγας στο φιαλίδιο
- ▶ Ανακινήστε ελαφρά έως ότου διαλυθεί όλη η σκόνη



Δοσολογία

- ▶ Επιθεωρήστε οπτικά για να διασφαλίσετε ότι το διάλυμα είναι διαυγές και άχρωμο
- ▶ Αναρροφήστε τη γλυκαγόνη στη σύριγγα (και διασφαλίστε ότι δεν υπάρχει παρουσία φυσαλίδων)



Χορήγηση της ένεσης

- ▶ Καθαρίστε το σημείο με ένα μάκτρο με οινόπνευμα, εάν είναι διαθέσιμο
- ▶ Χορηγήστε την ένεση σε γωνία 90° στον ιστό κάτω από την περιοχή που καθαρίσατε

Η χορήγηση ενέσιμης γλυκαγόνης είναι μία διαδικασία πολλών βημάτων, η οποία απαιτεί **προσοχή** και **εκπαίδευση** από την πλευρά του φροντιστή.

Ρινική Γλυκαγόνη: Σχεδιασμένη για την αντιμετώπιση της σοβαρής υπογλυκαιμίας

Χαρακτηριστικά προϊόντος:¹



- Ξηρή σκόνη γλυκαγόνης για ενδορινική χορήγηση (3mg)
- **Δεν απαιτείται εισπνοή**, απορροφάται παθητικά από το ρινικό βλεννογόνο. Το κοινό κρυολόγημα με ρινική συμφόρηση δεν έχει αντίκτυπο στην απορρόφηση της ρινικής γλυκαγόνης
- **Έτοιμη προς χρήση** δεν απαιτείται ανασύσταση ή καθορισμός της δόσης
- Φυλάσσεται **εκτός ψυγείου, σε θερμοκρασία έως 30°C μέσα στο σφραγισμένο σωληνάριο**



Η Ρινική Γλυκαγόνη ενδείκνυται για τη θεραπεία της **σοβαρής υπογλυκαιμίας** σε ενήλικες, εφήβους και παιδιά ηλικίας 4 ετών και άνω με σακχαρώδη διαβήτη.

Η μελέτη προσομοίωσης καταδεικνύει την ευκολία χρήσης της Ρινικής Γλυκαγόνης

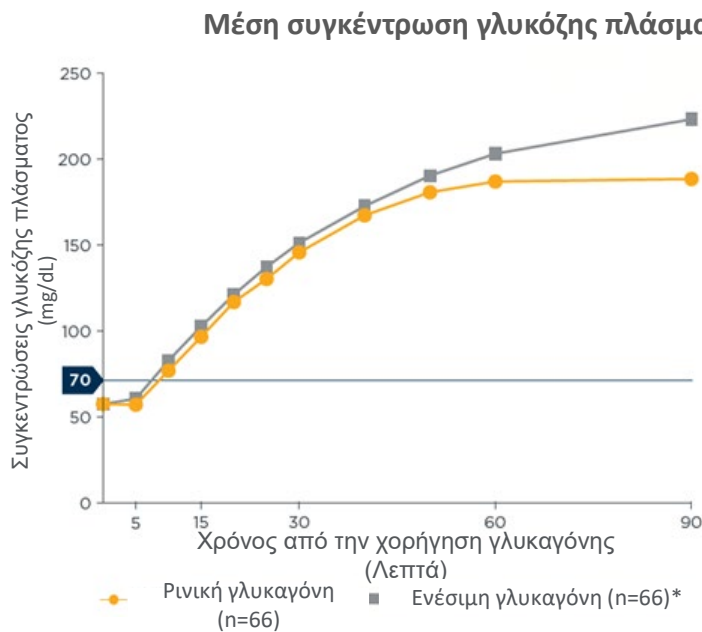
Πετυχημένη χορήγηση* (%)

	Ρινική γλυκαγόνη	Ενέσιμη γλυκαγόνη
Εκπαιδευμένοι φροντιστές (n=16)	 94%	 13%
Μη εκπαιδευμένα οικεία άτομα (n=15)	93%	0%

*Χορήγηση πλήρους δόσης της υπό μελέτη γλυκαγόνης. Η πλήρης δόση για την ΕΜ γλυκαγόνη αντιστοιχεί σε χορήγηση $\geq 90\%$ της στοχευμένης δόσης του 1 mg. Η πλήρης δόση της Ρινικής Γλυκαγόνης χορηγείται όταν το έμβολο πιέζεται έως το τέλος της διαδρομής του.

Yale JF, et al. Diabetes Technol Ther. 2017;19(7):423-432.

Η Ρινική γλυκαγόνη κατέδειξε ισάξια αποτελεσματικότητα με την ενέσιμη γλυκαγόνη σε ενήλικες^{1,2}



Δεδομένα από: Suico J, et al. *Diabetologia*. 2018;61(suppl 1):S77-S78.

Με τη ρινική γλυκαγόνη
επετεύχθη μέση αιχμή
γλυκόζης πλάσματος σε
15 λεπτά.¹

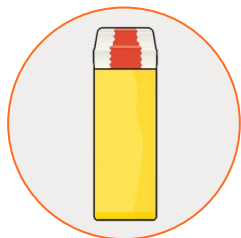
*Ο πληθυσμός ανάλυσης αποτελεσματικότητας (n=66) αποτελούνταν από όλους τους ασθενείς που έλαβαν και τις 2 δόσεις του φαρμακευτικού προϊόντος της μελέτης και είχαν αξιολογήσιμη κύρια έκβαση.¹

1. Π.Χ.Π. Baqsimi .

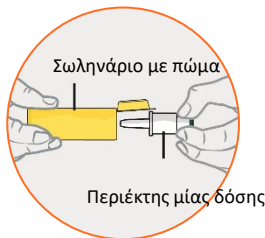
2. Suico J, et al. *Diabetologia*. 2018;61(suppl 1):S77-S78.

Ρινική Γλυκαγόνη: Εύκολη στη χορήγηση

Προετοιμασία της δόσης



Αφαιρέστε το πλαστικό περιτύλιγμα, τραβώντας την κόκκινη ταινία.

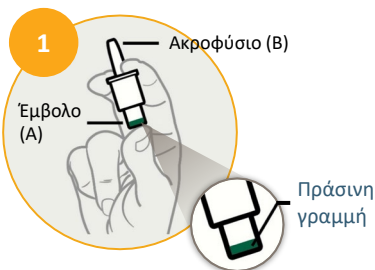


Ανοίξτε το καπάκι και αφαιρέστε τον περιέκτη μίας δόσης από το σωληνάριο με πώμα.

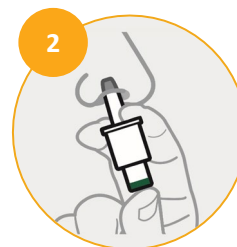
Προσοχή: Μην πιέσετε το έμβολο πριν από την εισαγωγή στη μύτη.

Σε διαφορετική περίπτωση, θα υπάρξει απώλεια της μίας δόσης που περιέχεται στον περιέκτη μίας δόσης.

Χορήγηση της δόσης



Κρατήστε τον περιέκτη μίας δόσης ανάμεσα στα δάκτυλά σας. Μην πιέσετε το έμβολο (A) και μη δοκιμάσετε τον περιέκτη μίας δόσης.



Εισάγετε το ακροφύσιο (B) απαλά σε ένα ρουθούνι έως ότου το δάκτυλο αγγίζει την εξωτερική επιφάνεια της μύτης.



Πιέστε το έμβολο (A) μέχρι το τέρμα με τον αντίχειρά σας. Η δόση έχει χορηγηθεί όταν δεν φαίνεται πλέον καθόλου η πράσινη γραμμή στο έμβολο.

Διαβάστε τις οδηγίες χρήσης πριν χρησιμοποιήσετε τη Ρινική Γλυκαγόνη. **Μη δοκιμάζετε τη συσκευή πριν τη χρήση**, καθώς περιέχει μόνο μία δόση γλυκαγόνης και δεν επαναχρησιμοποιείται. **Διατηρείτε το σωληνάριο σφραγισμένο έως ότου χρειαστεί να το χρησιμοποιήσετε.**

Ευχαριστώ για την προσοχή σας



Γαλακτική οξέωση



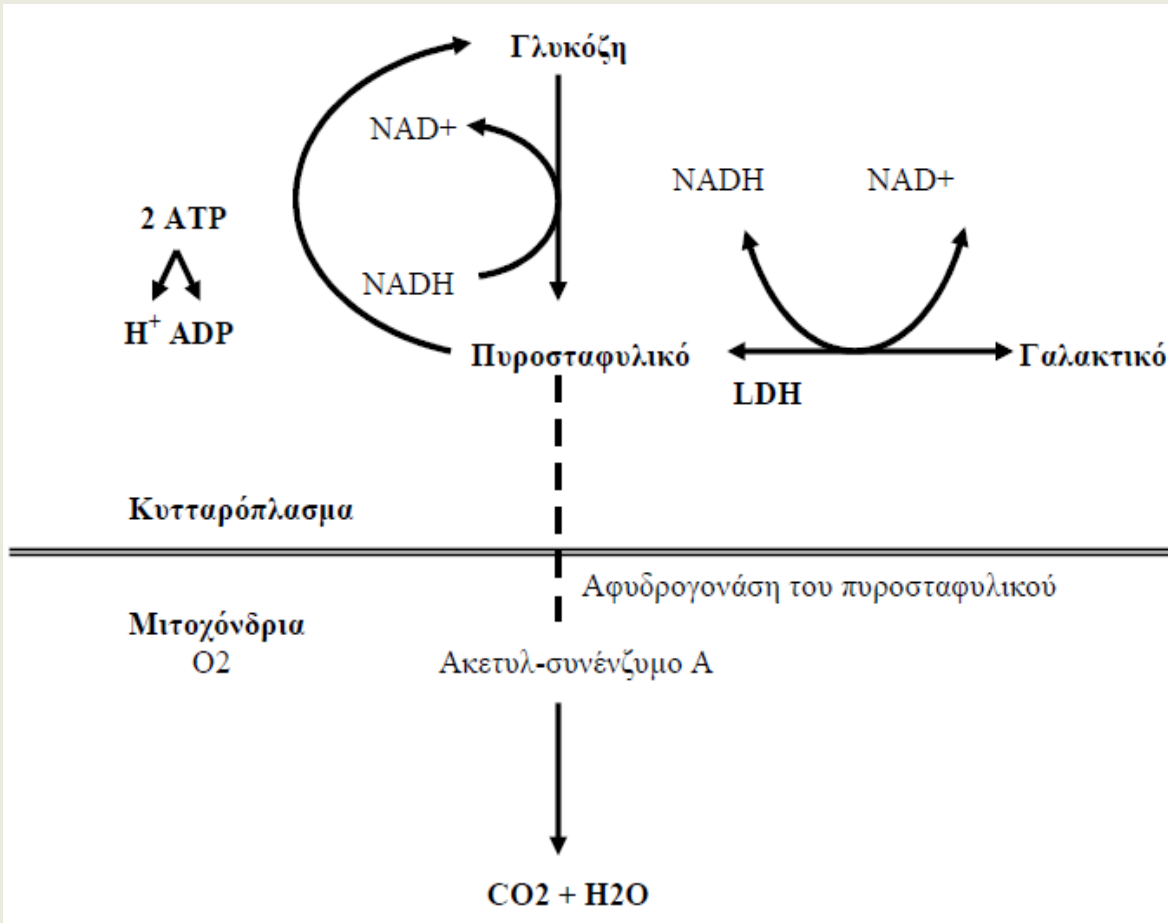
- Οξεία επιπλοκή του διαβήτη, αλλά και άλλων καταστάσεων
- Σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα

Ορισμός



- γαλακτικό οξύ > 5 mmol/L
- αρτηριακό pH < 7.30
- $\text{HCO}_3^- < 15$ mEq/L
- ΧΑ > 15 mEq/L
- χωρίς κετονικά σώματα σε ορό και ούρα

Παθογενετικός μηχανισμός

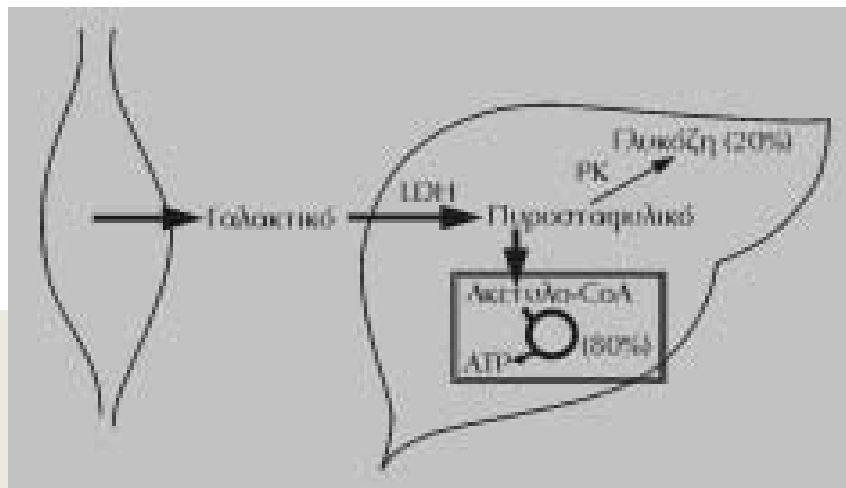
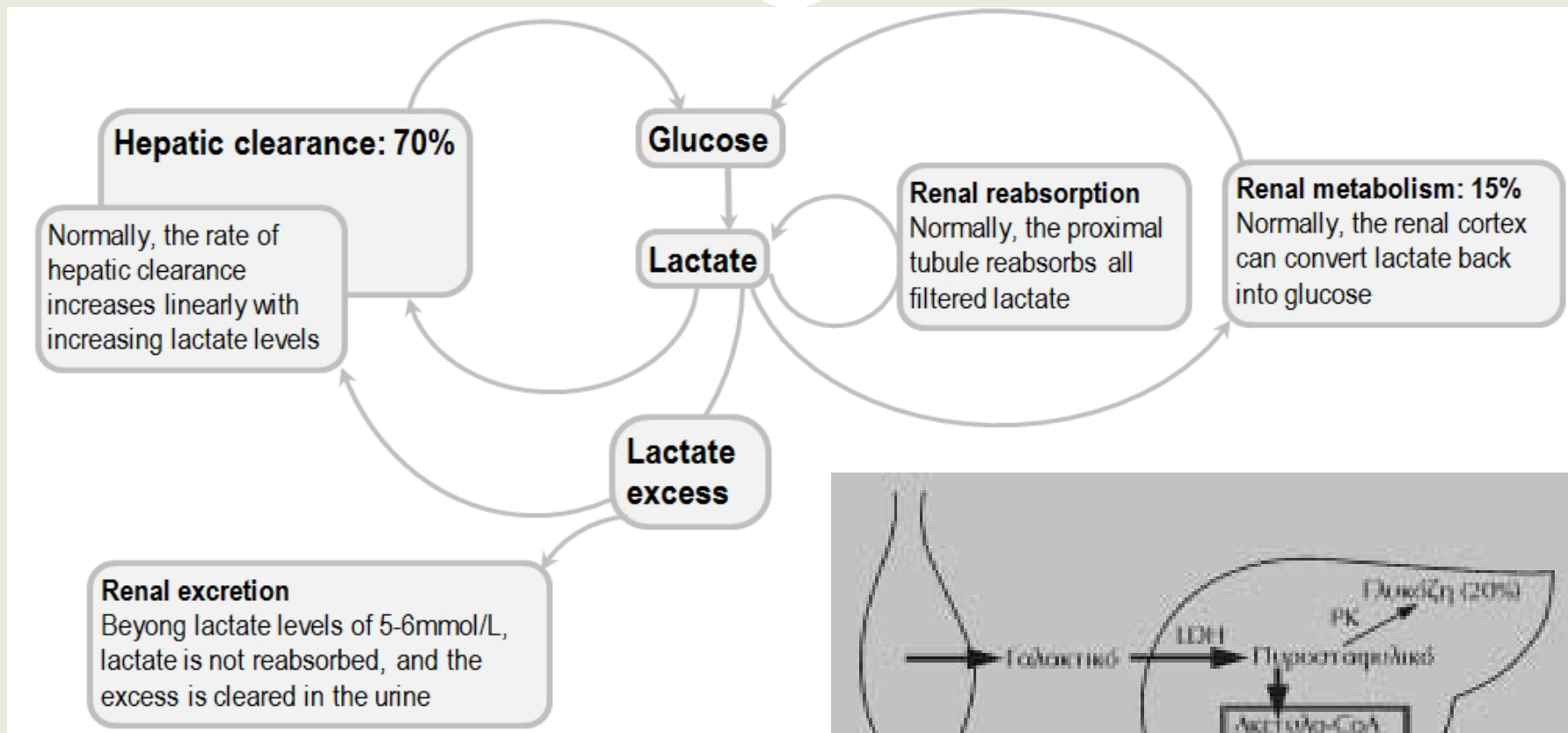


Αναερόβιος μεταβολισμός της γλυκόζης

Φυσιολογική καθημερινή παραγωγή γαλακτικού οξέος σε ένα άτομο 70 kg είναι περίπου 1300 mmol.

Φυσιολογικά επίπεδα γαλακτικού οξέος στο αρτηριακό αίμα είναι $<1-2 \text{ mmol/L}$

Παθογενετικός μηχανισμός



Κατηγοριοποίηση



Τύπου A	Τύπου B
1. Μειωμένη παροχή O ₂ – υποξία	1. Ανεπαρκής χρησιμοποίηση O ₂
υπόταση καταπληξία (σηπτική, καρδιογενής, υποογκαιμική) σοβαρή αναιμία σοβαρή υποξαιμία δηλητηρίαση από CO	SIRS σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 σοβαρή υπογλυκαιμία διαβητική κετοξέωση σοβαρή ηπατική νόσος σοβαρή νεφρική νόσος κακοήθεια ανεπάρκεια θειαμίνης φάρμακα-τοξίνες: διγουανίδια, σαλικυλικά, αιθανόλη, προποφόλη, NRTIs, κυανιούχα, λινεζολίδη συγγενείς ενζυμικές διαταραχές: διαταραχές νεογλυκογένεσης, διαταραχές οξειδωσης πυροσταφυλικού
2. Αύξηση των απαιτήσεων σε O ₂	
άσκηση σπασμοί ρίγος	
	2. D-γαλακτική οξέωση

Γαλακτική οξέωση και διαβήτης



- Η οξείδωση του γαλακτικού προς πυροσταφυλικό οξύ μειώνεται κατά 75% στους σκελετικούς μύες διαβητικών πειραματοζώων
- Τα επίπεδα γαλακτικού οξέος είναι υψηλότερα σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη

Γαλακτική οξέωση και διγουανίδια



- Η γαλακτική οξέωση αποτελεί εξαιρετικά σπάνια επιπλοκή (<1 περιστατικό ανά 100.000)
- Συνήθως υπάρχουν προδιαθεσικοί παράγοντες και αντένδειξη χορήγησης μετφορμίνης:
 - σοβαρή νεφρική νόσος (αντενδείκνυται σε GFR <30ml/min/1.73m²)
 - σοβαρή ηπατική νόσος
 - σοβαρή καρδιακή νόσος

Κλινική εικόνα



- Μη ειδική: ναυτία, έμετοι, διάχυτο κοιλιακό άλγος, αδυναμία
- Συμπτώματα μεταβολικής οξέωσης: συχνή και βαθιά αναπνοή, υπόταση, ταχυκαρδία, διαταραχή επιπέδου συνείδησης
- Συμπτώματα υποκείμενης νόσου

Αντιμετώπιση



- Δεν υπάρχουν κατευθυντήριες οδηγίες βασισμένες σε αποδείξεις
- Θεραπευτική αντιμετώπιση υποκείμενης νόσου
- Διατήρηση καρδιακής παροχής, αρτηριακής πίεσης, οξυγόνωσης, νεφρικής αιμάτωσης
- Η συστηματική χορήγηση NaHCO_3 είναι αμφιλεγόμενη και δεν συνίσταται
- Διακοπή μετφορμίνης και αιμοδιάλυση (πιθανώς επωφελής)