

CETOACIDOZA DIABETICĂ SEVERĂ CA MANIFESTARE DE DEBUT ÎNTR-UN CAZ DE DIABET ZAHARAT DE TIP 1 – APORTUL FIZIOPATOLOGIEI CLINICE ÎN DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT

SEVERE DIABETIC KETOACIDOSIS AS AN ONSET MANIFESTATION OF A PATIENT WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS – CONTRIBUTION OF CLINICAL PATHOPHYSIOLOGY IN DIAGNOSIS AND TREATMENT

Dr. *Adrian Bărăcan*¹, conf.univ.dr. *Alina Mihaela Pascu*², Dr. *Călin Cobelschi*¹, Drd. *Mircea Hoge*^{1,2},

¹Spitalul Clinic Județean de Urgență Brașov

²Facultatea de Medicină, Universitatea „Transilvania” din Brașov

Autor corespondent: *Alina Mihaela Pascu*, e-mail: *alina.pascu@unitbv.ro*

Abstract:

Ketoacidosis is a severe metabolic complication of diabetes mellitus that occurs mainly in type 1 diabetes, although it is not unusual even for some patients with type 2 diabetes. Ketoacidosis may represent the onset manifestation of type 1 diabetes, a situation in which the patient's condition is serious and requires prompt diagnosis and sustained treatment.

We present the case of a patient with severe ketoacidosis as a primary manifestation of type 1 diabetes, in whom the integration of clinical, biochemical and functional data and their interpretation in the context of the pathophysiological events, and also a specific application of treatment guidelines led to a favorable clinical outcome.

Key-words: type 1 diabetes mellitus, diabetic ketoacidosis, anionic gap, hypovolemia and dehydration

Prezentarea cazului:

Prezentăm cazul unui pacient de gen masculin în vârstă de 32 ani, care s-a prezentat la unitatea de primire a urgențelor (UPU) acuzând: stare generală alterată, durere epigastrică, pirozis retrosternal, vărsătură cu caracter de suc gastric, simptomatologie cu debut în urmă cu aproximativ 18 ore. Pacientul nu prezenta antecedente personale patologice semnificative. Antecedente heredo-colaterale: bunica paternă cunoscută cu diabet zaharat.

La examenul obiectiv: pacient letargic, cașectic [greutatea (G) = 48 kg, înălțimea (Î) = 1,70 m, indicele de masa corporala (IMC) = 16,6 kg/m²] afebril, tahipneic (aproximativ 33 de respirații pe minut) cu respirații ample, tahicardic (136 bătăi/minut, puls ritmic), tegumente și mucoase uscate, reumplere capilară întârziată.

Anamneza a relevat un mod de viață dezechilibrat, regim alimentar dezordonat, mare

fumător (60 țigări/zi), consum ocazional de alcool. Pacientul a prezentat scădere ponderală accelerată și nemotivată – aproximativ 10 kg în cursul ultimelor două săptămâni, fără a se prezenta la medic. Tensiunea arterială (TA) = 95/68 mmHg, SpO₂ = 93% / FIO₂ = 0,21%; temperatura axilară = 36,2°C.

Electrocardiograma (ECG): ritm sinusal, ax QRS 60°, fără modificări ischemice. Radiografia pulmonară: condensare pulmonară bazală stângă.

Investigațiile de laborator efectuate în UPU au indicat: glicemie = 775 mg/dL, uree = 7,6 mg/dL, creatinină = 1,72 mg/dL, TGO = 26,91 U/L, TGP = 14,9 U/L, amilazemie = 264,5 U/L, proteina C reactivă (PCR) = 35 mg/dL, fibrinogenemie = 364 mg/dL, hemoglobina glicată (izoforma A1c) = 15,6%; hemoleucograma: hemoglobină = 16,4 g/dL, hematocrit = 53%, leucocite = 10.780/L⁻⁶, neutrofile = 9.360/L⁻⁶, limfocite = 0,72/L⁻⁶,

plăcuțe sanguine = $536.000/L^{-6}$; analiza gazelor arteriale: pH = 6,8, presiunea parțială a CO_2 în sângele arterial ($PaCO_2$) = 10 mmHg, presiunea parțială a O_2 în sângele arterial (PaO_2) = 189 mmHg (O_2 pe mască facială 6 L/minut), saturația în oxigen a sângelui arterial (SaO_2) = 96,7%, HCO_3^- = 3,9 mmol/L, excesul de baze (EB) = - 32,5 mmol/L, lactat = 1,5 mmol/L; examenul fizico-chimic urinar: glucozurie 3+, corpi cetonici 2+; VDRL negativ, HIV negativ.

S-a formulat diagnosticul: cetoacidoză diabetică severă; diabet zaharat tip 1 la debut; pneumonie bazală stângă.

Conduita terapeutică: oxigen pe mască facială (6 L/minut), abord vascular periferic, monitorizarea continuă a funcțiilor vitale: ECG, TA neinvazivă, frecvență cardiacă, pulsoximetrie. S-a inserat sondă nazo-gastrică și sondă vezicală. S-a inițiat resuscitarea volemică cu soluție salină 0,9%, bolus inițial 20 ml/kgc în 30 minute, continuat cu un al doilea bolus de 20 ml/kgc, ulterior TA = 104/65 mmHg, FC = 108 bătăi/minut. S-a inițiat administrarea intravenoasă de insulină cu un bolus inițial de 0,1 U/kgc, ulterior continuată cu 5 U/h. S-au administrat inițial 100 mmoli bicarbonat de

sodiu, deficitul de bicarbonat calculat fiind de aproximativ 600 mmoli.

Pacientul a fost spitalizat la terapie intensivă, unde s-a mai administrat antiseptor gastric și s-a inițiat tratamentul antibiotic. S-a continuat monitorizarea funcțiilor vitale, a diurezei, resuscitarea volemică și corectarea deshidratării, adaptarea dozelor de insulină în funcție de evoluția valorilor glicemice, compensarea deficitului de potasiu. Glicemia s-a determinat orar, scăderea medie fiind aproximativ 75 – 90 mg/dL / oră. În momentul în care glicemia a atins valoarea de 250 mg/dL s-a început administrarea de soluție de glucoză 5% 100 ml/h, continuarea administrării de insulină (1 U/h → 0,5 U/h) până la normalizarea deficitului anionic.

Evoluția parametrilor acido – bazici este redată în Tabelul 1. După 48 de ore de la internare, gaura anionică (GA) = 12 mmoli/L, deficitul de baze (EB) = - 4 mmoli/L, glicemia = 108 mg/dL, K^+ = 4 mmoli/L, pacient conștient, cooperant, afebril, stabil hemodinamic și respirator, diureză eficientă, urină limpede.

Tabelul 1. Evoluția parametrilor acido – bazici

Parametrul	Inițial (sânge arterial)	După 8 ore (sânge arterial)	După 12 ore (sânge arterial)	După 30 de ore (sânge venos)	După 42 de ore (sânge arterial)
pH	6,8	7,09	7,3	7,31	7,43
$PaCO_2$ (mmHg)	10	11	21	-	28
PaO_2 (mmHg)	149/ FIO ₂ 0,35	109/ FIO ₂ 0,30	65/ FIO ₂ 0,21	-	81,7/ FIO ₂ 0,21
SaO_2 / SpO_2 (%)	96,7	96,2	92	95	95%
HCO_3^- (mmoli/L)	3,9	8	15	16	21
EB (mmoli/L)	- 32,5	- 23	- 13	- 12	- 4,2
Na^+ (mmoli/L)	131	141	136	136	138
K^+ (mmoli/L)	5,8	5,04	4,17	4,14	3,04
Cl^- (mmoli/L)	107	107	101	103	106
GA (mmoli/L)	25,9	31	22,17	21,14	14
Ca^{2+} (mmoli/L)	1,35	1,32	1,3	1,28	1,2
lactat (mmoli /L)	1,5	-	-	-	-

Discuții:

Cetoacidoza diabetică este definită prin: hiperglicemie, cetoză și acidoză metabolică cu deficit anionic mare (glicemie > 250 mg/dL, pH < 7,3, HCO_3^- < 15 mmoli/L / GA > 15 mmoli/L)

[5, 7]. Mecanismul fiziopatologic subiacent este reprezentat de insulinodeficiență, asociată cu creșterea hormonilor de contrareglare glicemică (glucagon, catecolamine, cortizol, somatotrop). Hiperglicemia este rezultatul amplificării

gluconeogenezei, glicogenolizei și scăderii utilizării tisulare a glucozei [7]. Precursorii gluconeogenetici: aminoacizii glucoformatori, glicerolul și lactatul rezultă în urma proceselor de degradare proteică, lipoliză adipocitară și glicogenoliză musculară [5]. Scăderea disponibilului de insulină conduce la activarea lipazei adipocitare hormon – sensibile, efectul fiind intensificarea lipolizei trigliceridelor stocate în adipocite și creșterea eliberării de acizi grași liberi. La nivel hepatocitar, acizii grași liberi sunt degradați prin beta – oxidare la acetil – CoA, substratul sintezei corpilor cetonic: aceto-acetat, beta-hidroxi-butirat și acetonă [10].

Creșterea concentrațiilor serice ale aceto-acetatului și beta-hidroxi-butiratului conduce la instalarea cetoacidozei diabetice. Hiperglicemia și corpii cetonic, fiind substanțe osmotice active, prin pierderea urinară produc diureză osmotică. Consecințele fiziopatologice sunt: poliuria, hipovolemia, deshidratarea globală și diselectrolitemia (hiposodemia, hipopotasemia, hipofosfatemia și hipomagnezemia) [12].

Etiologia frecventă a cetoacidozei diabetice este reprezentată de: diabet zaharat tip 1 de novo, infecție, întreruperea administrării de insulină, tratamentul cu corticosteroizi și diuretice tiazidice, consumul de alcool și substanțe de abuz, infarct miocardic, pancreatită, traumă la pacienții cunoscuți cu diabet zaharat [2, 7].

Pacientul al cărui caz este descris prezintă tabloul clinic clasic al cetoacidozei diabetice: scădere în greutate, greață, vărsătură, durere abdominală, semne de hipovolemie și deshidratare, respirație Kussmaul, letargie, alterarea stării de conștiență [6].

Investigațiile paraclinice sanguine: glicemie, echilibrul acido – bazic, ionogramă, probe hepatice și renale, hemoleucogramă, examenul fizico – chimic al urinei, permit formularea diagnosticului de cetoacidoză diabetică și cuantifică nivelul hiperglicemiei, severitatea acidozei metabolice și a diselectrolitemiilor.

Stabilirea cauzei precipitante necesită teste inflamatorii (proteina C reactivă, procalcitonina, fibrinogen), evaluări bacteriologice (hemocultură, urocultură, secreție traheală) și imagistice [6, 12]. Glicemia nu este un indicator bun al severității, fiind posibile

cazuri de cetoacidoză normoglicemică în situația pacienților cu stoc hepatic de glicogen redus anterior declanșării cetoacidozei [5].

Pe baza parametrilor de acidoză metabolică, cetoacidoza diabetică se clasifică astfel: ușoară (pH < 7,3 sau bicarbonat < 15 mmoli/L), moderată (pH < 7,2 sau bicarbonat < 10 mmoli/L) și severă (pH < 7,1 sau bicarbonat < 5 mmoli/L) [13].

Leucocitoza și creșterea activității amilazei serice sunt prezente în absența infecției și a pancreatitei acute, dar acestea trebuie excluse sau confirmate, fiind cauze declanșatoare ale cetoacidozei diabetice. Prezența febrei la un pacient cu cetoacidoză diabetică este indicator de infecție [5, 13].

Fiind o urgență medicală, potențial amenințătoare de viață, abordarea clinică a pacientului se face conform algoritmului ABCDE (permeabilitatea căii respiratorii, eficiența respirației, stabilitate hemodinamică, stare de conștiență, expunerea completă a suprafeței tegumentare).

Abordarea diagnostică va fi făcută în paralel cu aplicarea măsurilor terapeutice de stabilizare a funcțiilor vitale. Conduita terapeutică, monitorizarea evoluției procesului fiziopatologic și a eficacității terapiei în cetoacidoza diabetică presupune: reechilibrarea volemică și refacerea capitalului hidric, corectarea diselectrolitemiilor, corectarea hiperglicemiei și a hiperosmolalității serice, întreruperea cetogenezei, clearance-ul corpilor cetonic și corectarea cetoacidozei, diagnosticul și tratamentul cauzei precipitante și a complicațiilor [3, 7, 12].

Deficitele hidro – electrolitice estimate pentru un bărbat de 70 kg sunt: apă = 100 ml/kg, Na^+ = 7 – 10 moli/kg, K^+ = 3 – 5 mmoli/kg, Cl^- = 3 – 5 mmoli/kg, Mg^{2+} = 0,5 – 1 mmol/kg, Ca^{2+} = 0,5 – 1 mmol/kg, PO_4^{3-} = 0,5 – 1 mmol/kg [5, 9].

Refacerea volemiei și stabilizarea hemodinamică este prima etapă terapeutică. Abordul vascular periferic sau central și monitorizarea hemodinamică invazivă sau neinvazivă sunt dictate de gradul de hipovolemie, statusul cardiovascular și patologia coasociată a pacientului. La adulți, inițial se administrează soluție salină 0,9%, rata orientativă de administrare fiind: 1 – 2 litri în prima oră, continuând cu soluție salină 0,9% sau

0,45%, 250 – 500 ml/h, în funcție de gradul de deshidratare, evoluția concentrațiilor serice ale electroliților, evoluția hemodinamică și toleranța cardiacă la umplerea volemică. După stabilizarea hemodinamică, jumătate din deficitul lichidian este corectat în primele 12 ore, restul în următoarele 12 – 24 de ore [11]. Corectarea prea rapidă a deficitului lichidian conduce la complicații: persistența acidozei metabolice și riscul de instalare a edemului cerebral [6].

Din cauza efectului osmotic diluțional al hiperglicemiei, valoarea sodemiei raportată de laborator trebuie corectată astfel: sodemia scade cu 1,6 mmoli/L pentru fiecare 100 mg/dL creștere a valorii glicemiei peste 100 mg/dL [8]. Aportul excesiv de Na⁺ și Cl⁻ prin resuscitarea volemică cu soluție salină 0,9% conduce la hipersodemie și hipercloremie.

Corectarea hipopotasemiei este obligatorie înainte de începerea infuziei de insulină. În condițiile acidozei, insulinodeficienței și hiperosmolalității, care conduc la migrarea potasiului din compartimentul intracelular în cel extracelular, frecvent pacienții prezintă hiperpotasemie [6, 7].

Administrarea bicarbonatului pentru corectarea acidozei este contraindicată în cetoacidoza diabetică, cu excepția următoarelor situații: pH < 7,0, hiperpotasemie severă, instabilitate hemodinamică. Administrarea de bicarbonat conduce la agravarea hipopotasemiei, acidoză paradoxală intracelulară, întârzierea clearance-ului corpurilor cetonice, alcaloză metabolică după remisiunea cetoacidozei [4].

Administrarea continuă intravenoasă de insulină este obligatorie, întrerupând lanțul patogenetic al hiperglicemiei și cetoacidozei diabetice. Dozele administrate se ajustează astfel încât glicemia să scadă cu 75 – 100 mg/dL/ oră. Un protocol practic, ușor de aplicat în practica clinică recomandă inițial un bolus de 0,1 U/kgc, urmată de infuzia unui număr de unități egal cu glicemia (mg/dL)/ 150 [1]. Când glicemia scade sub 250 mg/dL se începe administrarea intravenoasă continuă de glucoză 5%, cu menținerea infuziei de insulină și menținerea glicemiei la aproximativ 200 mg/dL până la normalizarea găurii anionice [8, 13].

Urmărirea în dinamică a corpurilor cetonice nu este recomandată, deoarece testul uzual cu

nitroprusiat evaluează numai aceto-acetatul. În cursul tratamentului cu insulină, deși producția corpurilor cetonice scade, prin transformarea beta-hidroxi-butiratului circulant în acetoacetat, concentrația acestei substanțe crește, laboratorul raportând creșterea „paradoxală” a concentrației corpurilor cetonice. Ținta terapeutică este normalizarea găurii anionice [8]. Oprirea administrării intravenoase și conversia la scheme de administrare subcutanată a insulinei se va face în momentul în care pacientul este stabil biochimic și hemodinamic și are toleranța alimentară reluată [11].

Urmând principiile discutate, evoluția pacientului a fost favorabilă, demonstrând importanța înțelegerii și aplicării principiilor fiziopatologice în abordarea diagnostică și tratamentul intensiv al cetoacidozei diabetice.

Particularitățile cazului sunt: acidoza metabolică foarte severă (pH 6,8), statusul nutrițional sever alterat susținut pe criterii clinice, antropometrice și scăderea numărului de limfocite, impunând excluderea unei imunodeficiențe, stilul de viață dezordonat.

Bibliografie:

- [1] Butterworth J.F., Mackey D.C., Wasnick J.D. Diabetes mellitus – anesthetic considerations. În: J.F. Butterworth, D.C. Mackey, J.D. Wasnick, Morgan and Mikhail's Clinical Anesthesiology, 5th Edition. McGraw-Hill Education Lange, 2013, 731 – 732.
- [2] Gama M.P.R., Souza B.V, Ossowski A.C, Perraro R.C. Diabetic ketoacidosis complicated by the use of ecstasy: a case report. Journal of Medical Case Reports. 2010; 4: 240.
- [3] Glaser N., Wooton-Gorges S.L., Buonocore M.H., Tancredi D.J. Cerebral injury and cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis: could cerebral ischemia and reperfusion injury be involved? *Pediatr Diabetes*. 2009; 10: 534 – 541.
- [4] Guneyssel O., Guralp I., Onur O. Bicarbonate therapy in diabetic ketoacidosis. *Bratisl Lek Listy*. 2008; 109(10): 453 – 454.
- [5] Keays R. Diabetic emergencies. În: Bersten A.D., Soni N. Oh's Intensive Care Manual, Seventh Edition. Butterworth-Heinemann Elsevier, 2014, 629 – 636.
- [6] Kirwan C., Philips B. Diabetic ketoacidosis. În: Waldmann C., Soni N., Rhodes A. Oxford Desk Reference Critical Care.

- Oxford University Press, 2008, 428 – 429.
- [7] Kitabachi A.E., Umipierrez G.E., Miles J.M., Fisher J.N. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2009; 32(7): 1335 – 1343.
- [8] Malkani S., Mordes J.P. Diabetic comas: ketoacidosis and hyperosmolar syndrome. În: *Irwin & Rippe's Manual of Intensive Care Medicine*. Wolters Kluwer LWW, 2014, 590 – 599.
- [9] Philips B. Diabetic hyperglycemic crises. În: Hall M., Hunter J.M., Cooper M.S. *Core Topics in Endocrinology in Anaesthesia and Critical Care*. Cambridge, 2010, 155 – 167.
- [10] Reed S. Diabetes mellitus. În: Reed S. *Essential Physiological Biochemistry – an organ – based approach*. Wiley – Blackwell, 2009, 119 – 122.
- [11] Talekar S., Shelgaonkar J. Diabetic emergencies. În: Chwala R., Todi S. *ICU Protocols: a stepwise approach*. Springer India, 2012, 463 – 470.
- [12] Toy E.C., Patlan J.T. Diabetic ketoacidosis. În: Toy E.C., Patlan J.T. *Case Files Internal Medicine, Fourth Edition*. McGraw Hill Lange, 2013, 373 – 381.
- [13] Wolfsdorf J., Craig M.E., Daneman D., Dunger D., Edge J., et.al. Diabetic ketoacidosis in children and adolescents with diabetes. *Pediatric Diabetes*. 2009; 10(12): 118 – 133.