

Acute diabetes complicaties

Anne Caistermans
Analis De Landtsheer
Anne-Marie Vandenberghe

Hypoglycemie

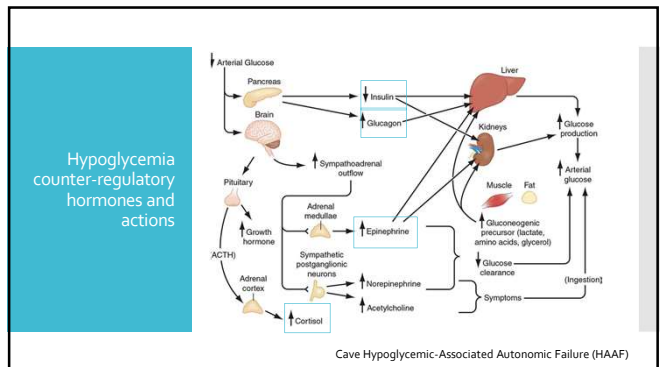


HYPO

Triade van Whipple

- Symptomatologie
 - Neuroglycopene: gedragsveranderingen, vermoeidheid, verwardheid, convulsies, bewustzijnsverlies
 - Autonome:
 - Adrenerg: palpitations, tremor, angst
 - Cholinerg: zweten, honger, tintelingen
- Plasma glucose < 70mg/dl
 - cave pseudohypoglycemie
- Resolutie van symptomatologie na verhoging van plasma glucose

≡ individueel
≡ hypoglycemic awareness vs hypoglycemic unawareness



HYPOGLYCEMIE BIJ DIABETES MELLITUS

- Etiologie** bij diabetespatiënten
 - Te hoge dosis insuline, sulfonylurea, gliniden
 - Gedaalde intake van glucose
 - Verhoogd verbruik van glucose
 - Daling van endogene glucose productie (ethyl I)
 - Verhoogde gevoeligheid voor insuline
 - Gedaalde afbraak van insuline (nierinsufficiëntie)

Sulfonylurea

Langwerkend	Glibenclamide	Daonil®, Euglucon®
	Glimepiride	Amaryll®
	Gliclazide met gereguleerde afgifte	Uni-Diamicon®, Uni-Gliclazide®
Kortwerkend	Gliclazide	
	Glipizide	Glibenese®, Minidiab®
	Gliquidon	Glurenorm®

- Substraat van CYP2C9
 - CAVE gelijktijdige toediening CYP2C9 inhibitoren: Amiodaron, capercitabine, ceritinib, co-trimoxazol, efavirenz, fluconazol, fluorouracil, fluoxetine, fluvastatine, fluvoxamine, metronidazol, miconazol, stiripentol, sulfamethoxazol, tegafur, voriconazol, zafirlucast
- Hypoglycemie bij inname van langwerkende sulfonylurea
 - Accumulatie bij nierinsufficiëntie
 - Risico op langdurige hypoglycemie

HYPOGLYCEMIE ZONDER DIABETES MELLITUS

- Symptomatologie zal meestal ontstaan op glycemie <55mg/dl
- Capillaire metingen zijn niet betrouwbaar, steeds op veneus/arterieel staal te controleren

Differentieel diagnose

- Medicatie
 - Insuline, sulfonyleurea, gliniden
 - Ethyl
 - Ander (cibenzoline, pentamidine, indomethacine, ...)
- Critical illness
 - Lever, nier –en/of hartfalen
 - Sepsis (ook malaria), brandwonden
 - Ondervoeding
- Hormoondeficiëntie
 - Addison (cortisol)
 - Glucagon
 - Epinefrine
- Nonislet tumor (= IGF-II secreterend)
 - Endogeen insuline excess
 - Insulinoma
 - Functionele β -cel aandoeningen
 - Noninsulinoma pancreatogene hypoglycemie (NIPHS)
 - Post gastric bypass hypoglycemie (PGBH)
 - Auto-immuun
 - As tegen insuline
 - As tegen insuline receptor

Diagnostiek

- Anamnese:** symptomatologie, wanneer, relatie met voeding, comorbiditeiten en medicatie
- Routine biochemie tijdens hypoglycemie:**
 - plasma glucose, insuline, c-peptide, pro-insuline en β -hydroxybutyraat
 - Sulfonyleurea en glinide dosage (voor toediening van glucose)
- Hormoon deficiëntie:**
 - Cortisol: 8u cortisol (\pm ACTH) <5mcg/dl, ACTH stimulatie test
- Non-islet cel tumors**
 - Ratio pro-IGF-2/IGF-2 en ratio IGF-2/IGF-1 zijn gestegen
- Auto-immuniteit**
 - Antistoffen tegen insuline en tegen insuline-receptor
 - Vaak zeer hoog insuline en onderdrukt C-peptide

Diagnostiek

72 uur vastenproef \rightarrow hypoglycemie tijdens vasten
Mixed meal test \rightarrow hypoglycemie postprandiaal (tot 5u)

Insuline (μ U/mL)	C-peptide (nmol/L)	Pro-insuline (pmol/L)	β -hydroxybutyraat (mmol/L)	As tegen insuline	*Glycemie <55mg/dl *Negatief voor sulfonyleurea / gliptinen
<3	<0,2	<5	>2,7	Nee	Normale respons
>>3	<0,2	<5	<2,7	Ja/nee	Exogeen insuline
>3	>0,2	>5	<2,7	Nee	Insulinoom, NIPHS, PGBH
>>3	>>0,2	>>5	>2,7	Ja	Auto-immuun
<3	<0,2	<5	<2,7	Nee	IGF

Diagnostiek

- Endogeen insuline (DD insulinoom DD niet-insulinoma pancreatische hypoglycemie)**
 - Imaging via CT, MRI of transabdominale/endoscopische echo
 - 18 F-DOPA-PET/CT
 - Selectieve stimulatie van pancreas met calcium met hepatische veneuze sampling

Behandeling

- Zo bewust: 15g glucose PO
 - 150cc frisdrank (geen light producten) of 3 klonaties suiker of 4 druivensuikers (Dextro- energie) of 2 à 3 soeplepels GLUCOPUR (op te lossen in koude of warme drank of bij slikproblemen: 1 soeplepel gewone confituur (sublinguaal))
 - Trage suikers toedienen indien de patiënt niet gaat eten binnen het uur. Hoeveelheid: 1 koolhydraatportie = 12,5g.
- Zo onbewust: bolus glucose 50% van 50ml of 1 ampulle van 10g glucose
- Zo sulfonyleurea (langwerkende) geïnduceerd
 - Bolus glucose (PO of IV)
 - Glucose 10% of 20% infuus aan 150ml/u
 - 24-48u observatie
- Glucagon 1mg IV/IM
 - Cave effect van 40min
 - Niet bij ethyl geïnduceerde hypoglycemie
- Octreotide zo sulfonyleurea/insuline intoxicatie

Behandeling

- Insulinoom:
 - Chirurgische resectie
- Niet-insulinoma pancreatische hypoglycemie
 - Partiele pancreatectomie
- Post-gastric bypass hypoglycemie
 - Dieet aanpassingen: frequente maaltijden, weinig snelle koolhydraten
 - α -glucosidase inhibitoren: acarbose (Glucobay®)
- Inhibitie endogene insuline secretie:
 - Hoge dosis somatostatine analogen
 - Calcium kanaal blokkers
 - Diazoxide
- Auto-immune
 - Glucocorticoiden
 - Immunosuppressiva

Casus 1

- Man, 27 jaar, blanco voorgeschiedenis, geen thuismedicatie
- Toevallige waarneming van hypoglycemie tijdens gastroscopie
- Laatste maanden klachten van zwakte, onstabiel gevoel en 'nood aan suikers tijdens de nacht'

→ bloedwaarden na 1 nacht vasten:

Glucose	36 mg/dl
Insuline	140 μ U/mL
C-peptide	<0,033 pmol/L
Pro-insuline	0,9 pmol/L

⇒ Exogeen insuline (gebruik van insuline van zijn dochter met T1DM):

1. Insuline > 100 μ U/mL
2. Insuline/Pro-insuline > 1

Casus 2

- Vrouw, 41 jaar, blanco voorgeschiedenis, geen thuismedicatie
 - Sinds 9 maanden episodes van zweten, moeilijke spraak, tremor en verwardheid, beter na ingestie van voeding
 - Op spoed na nachtelijke episode van sufheid en dwalen: glycemie 32 mg/dl, beter na iv glucose
- Vastenproef, na 24uur zweten en verwardheid:

Glucose	32 mg/dl
Insuline	19 μ U/mL
C-peptide	0,86 nmol/L
Pro-insuline	160 pmol/L
B-hydroxybutyraat	0,1 mmol/L
Sulfonylurea	negatief

⇒ Endogeen insuline

- CT: massa van 1,5cm in pancreaskop
- R/ chirurgische resectie

Diabetische keto-acidose

Man, 26 jaar

Medische voorgeschiedenis:
Blanco

Medicatie

- Geen

Spoedgevallen

- Sinds 3 weken malaise en vermagering 10 kg. Polyurie, polydipsie.
- Sinds 2 dagen braken, abdominale klachten, tachypnee
- Hyperglycemie: 700 mg/dl
- Ketonen 6,5 mmol/l

29

Klinisch onderzoek

Vitale Parameters	
Bloeddruk	128/65 mmHg
Pols	101/min
SatO ₂	100%
Temp	36,6°C

- Algemeen: bleek, ziek
- Normale cor- en longauscultatie, tachypnee
- Abdomen: soepel, geen drukpijn

30

Spoedgevallen

- Labo:
 - Acute nierinsufficiëntie: creatinine 1,71 mg/dl
- Arterieel bloedgas:
 - Ph 6,9
 - PO₂ 127
 - PCO₂ 5,9
 - HCO₃ 1,2 mmol/l
 - K 4,5 mmol/l
 - Na 131 mmol/l

31

Spoedgevallen : eerste uur

- Toediening 7^E Novorapid iv in shot
- NaCl 0,9% 1l over 1u
- NaCl 0,9% met 30 meq KCl over 12u

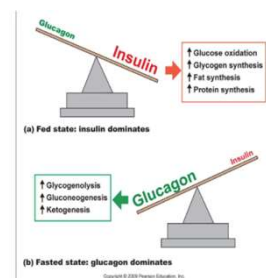
32

1U-6U

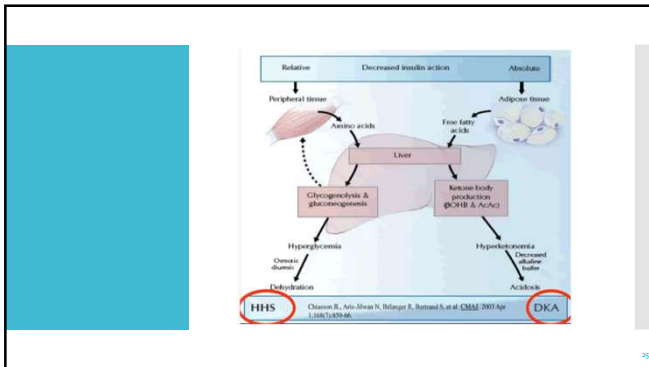
- NaCl 0,9% 1l/2u, daarna 1l/4u. Vanaf glycemie 250 mg/dl overschakeling naar glucose-infuus.
- Insulinedrip 7^E/uur
- 1x/uur:
 - Controle bloedgas met elektrolyten
 - Controle glycemie en ketonen, doel:
 - Glycemiedaling 50 mg/dl per uur
 - Ketonendaling 0,5 mmol/l per uur
 - Bicarbonaatstijging 3 mmol/u
 - indien niet: verhogen insuline ratio met 1^E/uur

33

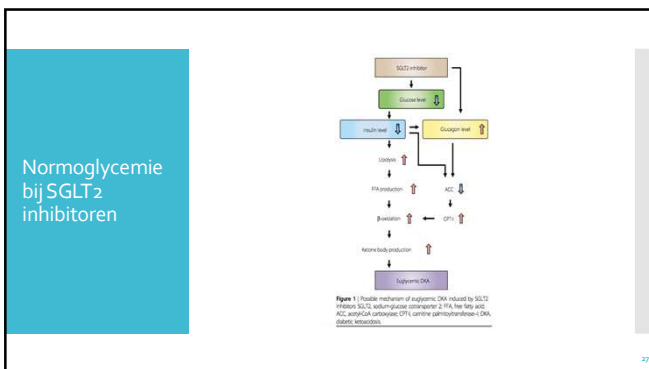
Diabetische keto-acidose



34



- ### Diabetische keto-acidose
- Vooral type 1 diabetes, maar kan ook bij type 2
 - Metabole acidose, high anion gap
 - Glycemie meestal 350-500 mg/dl (< 800 mg/dl).
 - Soms normoglycemisch:
 - Weinig orale intake (lage glycogeenvoorraad)
 - Reeds insulinebehandeling gestart voor aankomst op spoedgevallendienst
 - Zwangeren
 - SGLT2-inhibitoren **
 - Ketonen in plasma en urine
 - Deshydratie: gestegen osmolaliteit (variabel), hoog ureum, acute nierinsufficiëntie
 - Elektrolytenstoornissen: hyponatriëmie, 'hyperkaliëmie'
 - Abdominale pijn, braken, fruitgeur



- ### EERSTE 1-2 UUR
- #### STAP 1: vullen: NaCl 0,9%
- Hypovolemische shock:
 - NaCl 0,9% zo snel mogelijk laten inlopen tot hemodynamisch stabiel
 - Hypovolemisch zonder shock:
 - NaCl 0,9% aan 15-20 ml/kg/uur. (dus ongeveer 1l/u bij normaal gebouwde patiënt gedurende eerste uren)
 - Maximum 50 ml/kg in de eerste 2-3 u (dus maximum 2,5-3 l bij normaal gebouwde patiënt)
 - Normoglycemisch: Glucose 10% en geen insuline bolus, enkel drip

- ### NA 2-3 UUR
- Verdere vulling met NaCl 0,9% -0,45% aan 4-14 ml/kg/u volgens:
 - Vullingsstatus
 - Elektrolyten en osmolaliteit
 - Na > 150 of osmol > 320 => NaCl 0,45%
 - Na < 150 => NaCl 0,9%
 - Urinedebiet
 - OPM: Bijna altijd hyperchloremie bij goede nierfunctie, NaCl verder
 - Vanaf glycemie < 200 mg/dl overschakeling naar glucose 10% iv, vanaf verdwijnen ketonen naar glucose 5%.

- ### STAP 2: Correctie kaliumdeficit
- Als kalium < 3,3 mmol/l
 - Start 30-40 meq KCl in 1l NaCl 0,9% over 1 uur (voor normaal gewicht)
 - Insuline pas te starten als kalium > 3,3 mmol/l!!!
 - Kalium 3,3-5,3 mmol/l
 - 20-30 meq KCl aan elke liter toevoegen tot K tussen 4-5 mmol/l zit tijdens insulinetherapie
 - Kalium > 5,3 mmol/l
 - Geen kalium tot kalium < 5,3 mmol/l

- Oppassen met kaliumsubstitutie bij slechte nierfunctie of urinedebiet < 50 ml/u.
- Strikte opvolging kalium!!

33

STAP 3: Iv insuline

- Pas starten als kalium > 3,3 mmol/l!!!
- Eerst éénmalig lage dosis iv (Actrapid, regular insulin): **0,1 E/kg in bolus**

33

Insuline drip

- 5 min na bolus start continue infusie insuline aan **0,1^fkg/u**.
 - Streven naar glycemiedaling rond 50 mg/dl na 1 uur
- Vanaf glycemie < 200 mg/dl overschakeling naar glc 10% + insuline verlagen naar **0,05 E/kg/u**.
 - Insuline nooit stoppen! (insuline voorkomt verdere ketogenese).
 - Streven naar glyc 150-200 mg/dl (verhoogd risico op cerebraal oedeem bij lagere glycemies)
 - Bij hypoglycemie glc infuus opdrijven, niet insuline verminderen

33

Correctie metabole acidose

- HCO₃ 8,4% + 20 meq KCl iv bij ph < 6,9
- Niet bij K < 5,3 mmol/l
- Herhalen tot PH > 7

34

(Correctie fosfaat)

- Alleen bij ernstige hypofosfatemie (< 0,32 mmol/l) en cardiale dysfunctie, hemolytische anemie, ademhalingsdepressie overwegen om te corrigeren
- Geen bewezen nut

35

STAP 4: monitoring

- Glycemie: 1x/u
- Kalium: 1x/u gedurende 3u, daarna 1x/2u
- Na, Ca, fosfaat, creatinine en anion gap 1x/2-4u
- Osmolaliteit 1x/4-6u
- Ketonen urine 1x/4-6u (! Stijgen in begin *)
- Monitoring (+ urinedebiet!)

35

STAP 5. Overschakeling insuline subcutaan

- Glucose < 200 mg/dl
- Anion gap < 12 meq/l
- Bicarbonaat > 15 meq/l
- PH > 7,3
- Orale voedingsintake

Complicaties

- Cerebraal oedeem
 - Vooral bij kinderen
 - Hoofdpijn, neurologische achteruitgang
- Preventie:
 - NaCl 0,9% eerste uren max 50 ml/kg/2-3u
 - Glc 10% starten vanaf glycemie < 200
- Longoedeem

Hyperglycemisch hyperosmolair coma

Inleiding

Nieuwe benaming **Hyperglycemische Hyperosmolaire Status HHS**

- Slechts 20% presenteert met werkelijk coma
- Meest frequent andere symptomen van veranderde mentale status

Oudere patiënten met type 2 DM

- Setting van onvoldoende hydratatie
- Secundair aan precipiterende factoren
 - Infectie
 - Insuline omissie
 - Acuut ischemisch event
 - Medicatie: corticosteroiden, diuretica, diphantoïne, beta-blokkers

Jongere patiënten met nieuwe diagnose type 2 DM

CAVE vermeld in literatuur doch in praktijk uiterst zeldzaam

Pathofysiologie

Symptomen

- Hyperglycemische symptomen zonder symptomen van ketogenese
 - Polyurie met evolutie naar anurie
 - Geen kussmaulde ademhaling
- Pathogenetisch symptoom is veranderde mentale status
 - Secundair aan hogere effectieve plasma osmolaliteit
 - Lethargie, focale uitval, epilepsie
 - evolutie naar coma (20%)

CAVE Belangrijke mortaliteit en morbiditeit!

- Mortality rate 5-20%
- Vaak secundair aan comorbiditeiten
- > DKA

Diagnose

1. Hyperglycemie > 600 mg/dL
 - Meten op veneus staaf!
2. Hyperosmolariteit > 320 mOsm/L
 - Rechtstreekse meting op labo
 - Formule: $2 \times (\text{Na}) + \text{Glucose} / 18 + \text{ureum}$
3. Veranderde mentale status!
 - Geen zuivere biochemische diagnose
 - Soms moeilijke vergelijking met premorbide status
4. Afwezigheid van acidose
 - pH > 7.3
 - Bicarbonaat > 15 mmol/L

Diagnose

Consensus in de guidelines

UK vs USA diagnostic criteria for HHS

	UK	USA
Hyperglycemia	>50 mmol/L (900 mg/dL)	>53.3 mmol/L (960 mg/dL)
Hyperosmolality	>320 mOsm/kg	>320 mOsm/kg
Calculation	$2 \times (\text{Na} + \text{mmol/L}) + \text{glucose} (\text{mmol/L}) + \text{urea} (\text{mmol/L})$	$2 \times (\text{Na} + \text{mg/dL}) + \text{glucose} (\text{mg/dL}) + 14 \times \text{blood urea nitrogen} (\text{mg/dL}) / 2.8$
Lack of acetone	Ketones Low	Low
pH	>7.3	>7.3
Bicarbonate	>15 mmol/L	>10 mmol/L
Mental status changes	Present	Present

Differentieel Diagnose

	Transiënte Hyperglycemie	DKA	HHS
Ontstaan	Uren - transiënt	Uren-dagen	Dagen-weeken
Symptomen	/	Nausea en braken + Polyurie + Mentaal +	Nausea en braken + Polyurie ++ Mentaal ++
Urine	Glucosurie Ketonen -	Glucosurie Ketonen +	Glucosurie Ketonen -
Glycemie	>200	>300	> 600
Bicarbonaat	normaal	< 15	> 15
pH	normaal	< 7.3	> 7.3
Osmolariteit	Licht verhoogd		> 320

Behandeling

Doel van behandeling:

1. Uitlokkende factor opsporen en behandelen
2. Trage correctie osmolariteit, ondervulling en ionenstoornissen
3. Vermijden van complicaties
 - Arteriële / Veneuze trombose
 - Cerebraal oedeem door te snelle correctie
 - Ontwikkelen voet ulcera

NOTA
Weinig evidence based data
Guidelines: ADA, JBDS, MIG-klapper

Behandeling

- 1) IV vocht: NaCl 0.9%
 - 1L NaCl / 1u, nadien ifv daling osmolariteit
 - Na eerste uur is doel: 90mg/dL per uur glycemie doen dalen
 - Na eerste uur is doel: 3-8mOsm/kg per uur osmolariteit doen dalen
 - Indien osmolariteit niet snel genoeg daalt/verhoogd Na: NaCl 0.45%
 - Klinisch vullingsstatus te volgen!
 - Indien glycemie < 250-300mg/dL: glucose 5%

→ Tragere correctie dan DKA
→ meestal over 72u alvorens volledige normalisatie osmolariteit en glycemie

Behandeling

- 1) Insuline
 - Bolus 0.1-0.2^{U/kg} nadien continu infuus 0.1^{U/kg/u}
 - Doel: < 50 mg/dL/u dalen!
 - Glycemie rond 250-300mg/dL houden tot correcte mentale status en osmolariteit
- 2) Kalium
 - Minder depletie dan DKA gezien geen acidose
 - Start suppletie indien Kalium < 3.3
- 3) Fosfaat
 - Geen bewezen verbetering van clinical outcome
 - Cfr DKA: bij cardiale dysfunctie en fosfaat < 0.3mmol/L

Behandeling

Nood aan upgradung van zorg en plaatsen DVC:

1. Osmolaliteit > 350
2. Na > 160
3. pH < 7,1
4. Glasgow Coma Scale score < 12
5. saturatie < 92%
6. Systolische bloeddruk < 90 mmHg
7. Puls > 100 or < 60 bpm
8. urinaire output < 0.5 ml/kg/h
9. serum creatinine level > 2.0
10. Hypothermie
11. macrovasculair event (STEMI, CVA)

Complicaties

Hypercoagulabiliteit:

- Vergelijkbaar risico aan CKD, acute systeemziekte, sepsis
- Starten profylactische therapie LMWH meteen bij opname!

Casus 3

Man, 72 jaar - concomittante chemoradiotherapie

- VG: DM type 2, glioblastoom WHO graad 4
- Thuismedicatie: metformine 850mg 3x1
- Toenemend krachtsverlies en verwardheid, progressief over afgelopen weken.

DD Tumorprogressie met toenemende compressie cerebraal

- Nieuwe CT hersenen gepland
- Medrol 32mg + 16mg

Casus 3

Man, 72 jaar - concomittante chemoradiotherapie

- A: moeilijk wekbaar, voert geen bevelen uit
- PM: BD 90/65 mmHg, puls 102/min, saturatie 92%
- Glycemie: onmeetbaar

Glucose	1162 mg/dl
Osmolaliteit	362 mOsm/kg
pH	7.32
ketonurie	negatief
Bicarbonaat	18 mg/dl

Casus 3

Man, 72 jaar - concomittante chemoradiotherapie

- Diagnose?
- Uitlokkende factor?
- Transfer Intensieve Zorgen?

Glucose	1162 mg/dl
Osmolaliteit	362 mOsm/kg
pH	7.32
Ketonurie	negatief
Bicarbonaat	18 mg/dl

Casus 4

Vrouw, 93 jaar - AAT spoedgevallen

- VG: DM type 2, dementie
- Thuismedicatie: bedtime insuline Insuman Rapid 14E
- A: gedraagt zich anders volgens echtgenoot, thuisverpleegster op vakantie.
- PM: BD 95/64, puls 95, sat 89%
- KO: wekbaar, niet adequaat (gekend), onverstaanbare spraak

Glucose	754 mg/dl
Osmolaliteit	342 mOsm/kg
pH	7.31
CRP	190mg/dL
bicarbonaat	19 mg/dl

Casus 4

Vrouw, 93 jaar – AAT spoedgevallen

- Diagnose?
- Uitlokkende factor?
- Transfer Intensieve Zorgen?

Vragen?

Referenties

- Ogawa, Sakaguchi. 2016. Euglycemic diabetic ketoacidosis induced by SGLT2 inhibitors: possible mechanism and contributing factors. *J Diabetes Investig* Vol. 7 No. 3 March 2016, 335-338.
- Chiasson JL, Aris-Jilwan, Belanger R, Bertrand S, et al. CMAJ. 2003 apr 1;168(7):859-66.
- Nyenwe EA, Kitabchi AE. Evidence-based management of hyperglycemic emergencies in diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2011; 94: 340.
- Barnes AJ, Bloom SR, Goerge K, et al. Ketoacidosis in pancreatectomized man. *N Engl J Med* 1977; 296:1250
- Kitabchi AE, Umpierrez GE, Fisher JN, et al. Thirty years of personal experience in hyperglycemic crises: diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:1541.
- Ketan K, Priyathama V. Treatment of Diabetic Ketoacidosis/Hyperglycemic hyperosmolar state: novel advances in the treatment of hyperglycemic crises. *Curr diab rep* 2017; 17-33.
- Scott A, on behalf of B.J.D.S. Diabetes UK position statement. Management of HHS in adults with diabetes. *Diabetic Medicine* 32, 2015; 714-724.
- Umpierrez G, Korytkowski M. Diabetic Emergencies. *Nature Endo* 2016; 15.