

ENDOCRIENE URGENTIES

D.C. Knockaert
Algemene interne geneeskunde
Uz Leuven
April 2005

Diabetische keto-acidose

- **definitie:**

- ernstige diabetesonregeling met deshydratie en acidose

glycemie > 250 mg %

pH < 7,2

HCO₃ < 15 meq/L

ketonurie > 5 mmol/L

- coma < 10 %; 20 % hebben een volledig normaal bewustzijn!

- **oorzaken:** infectie (50 %), onvoldoende insulinetoediening (10 %), CVA, myocardinfarct (5 %), trauma (2 %),
geen duidelijke oorzaak (30 %),

- **mortaliteit** < 5 % (door de uitlokkende ziekte of door hersenoedeem)
kinderen hebben een duidelijk hoger risico!!!

Diabetische keto-acidose

Fysiopathologie

- Het ernstig (absoluut of relatief) insulinetekort en de overmaat contra-regulerende hormonen (glucagon, cortisol, catecholamines, groeihormoon) leidt tot
 - 1) *verminderde glucoseopname* (spier en vetcel)
 - 2) *verhoogde glucose output* uit de lever (door glycogenolysis en gluconeogenesis)
 - osmotische diurese → deshydratatie
 - verhoogde - catecholamineproductie
 - cortisolproductie
 - 3) verhoogde lipolyse en ketogenesis
 - acidose

Diabetische keto-acidose

Symptomen

- polyurie, polydipsie, (vermagering, anorexie)
 - deshydratatie, tachycardie, hypotensie
 - nausea, braken, buikpijn
 - Kussmaulse ademhaling ($\text{pH} \leq 7,2$)
 - bewustzijn: varieert van normaal (20 %) tot coma (10 %) en correleert best met osmolaliteit
 - soms hypothermie
 - tekens van uitlokkende factor
- NB: - meestal verloop over dagen tot weken bij nieuwe diabeticus
- verloop over enkele uren bij behandelde diabeticus

Diabetische keto-acidose

Laboratoriumbevindingen

- glycemie ↑↑
- pH ↓, pCO₂ ↓, HCO₃ ↓
- Na: nl ↓ of ↑ Δ glucose 100 mg/dl ~ Δ Na 2,4 meq/l (niet 1,6 meq/l)
- K: nl ↓ of ↑ : vaak ↑: (daalt snel tijdens therapie)
- P: ↑ (daalt snel tijdens therapie)
- anion gap ↑
- osmolaliteit ↑
- lactaat licht ↑ (forse stijging bij alcoholabusus)
- Mg ↓
- amylasen vaak ↑
- ketonemie en ketonurie

Diabetische keto-acidose: therapie

1. Volumeexpansie en correctie waterdeficit

- volumedeficit meestal ± 100 ml/kg (6 l);
- berekening deficit: $1 - \frac{290}{\text{osmol pt}} \times \text{TBW}$
- snelheid van volumecorrectie is afhankelijk van BD (hartdebiet), deshydratatie graad, cardiale toestand, leeftijd
- keuze van de vloeistof (NaCl 0,9 %, NaCl 0,45 %) is functie van BD (hartdebiet) maar colloïden liefst niet gebruiken
(dus cristalloïden en geen colloïden in deze setting; colloïden verergeren de reeds aanwezige hyperosmolaliteit)

Diabetische keto-acidose: therapie

1) Volumeexpansie en correctie waterdeficit

- a) initieel NaCl 0,9 % tot bloeddruk normaal is en diurese > 30 ml/h
1e liter over een half uur à 2 uur (15-20ml/kg/u), 2e en 3e liter over de
volgende 1 - 4 u
- b) NaCl 0,45 % of 0,9 % na correctie hypotensie en op gang komen
van diurese, 125 à 200 ml/u of meer (4-14ml/kg/u)
- c) glucose 5 % of zelfs 10 % als glycemie < 250 mg %: 150 à 200
ml/u tot ketosis verdwenen is en patiënt kan eten
ter preventie van hypoglycemie en voor correctie van het waterdeficiet

Diabetische keto-acidose: therapie

2) Insuline: Lage dosis insuliner therapie:

- voordelen lage dosis:

minder risico voor hypoglycemie en hypokaliëmie

- nadelen lage dosis:

- geen insulinereserve
 - bij technische fout in pompsysteem
 - bij overschakelen naar s.c. toediening
 - bij insulineresistentie
- adsorptie aan de leidingen en reservoir
(weinig belangrijk bij geconcentreerde oplossingen)

Diabetische keto-acidose: therapie

2) **Insuline:** in principe intraveneus

- IV *bolus* 0,1 E/kg is standaard
- *continu infuus* : 0,1 E/kg/u (geconcentreerde oplossing 50 E in 50 ml, infuusleiding flushen met 10 cc; **geen albumine toevoegen**)
 - dosis verdubbelen indien glycemie na 1 tot 2 u niet daalt, dosis verhogen indien glycemie daling < 10 %/u, verlagen zo te snelle daling
 - als glycemie daalt tot 250 mg %:
 - insulinedosis aanpassen (2 à 3 E/u) en glucose 5 % of 10 % toevoegen tot de acidose gecorrigeerd is (bij ernstige acidose insulinedosis hoog houden en glucose 10 % toevoegen)
- ***bij overschakelen naar s.c. toediening, infuus nog een half uur laten lopen na de s.c. injectie***
- **idealiter daalt de glycemie met 10%/uur (50-100mg/u)**

Diabetische keto-acidose: therapie

3) **Kalium:**

- deficit bedraagt ongeveer 5 à 8 meq/kg
- 70 % van de toegediende dosis gaat urinair verloren
- steeds sterke daling bij behandeling door shift naar intracellulair (nog meer uitgesproken bij bicarbonaattoediening)
- indien geen nierinsufficiëntie onmiddellijk starten met substitutie van zodra insuline gegeven wordt
- 20 à 40 meq/u in functie van kaliëmie

K:	> 5	meq/l	:	0 meq/u
	4-5	meq/l	:	20 meq/l
	3-4	meq/l	:	30 meq/u
	< 3	meq/l	:	40 meq/u
- bij nierinsufficiëntie geen kalium tenzij K < 3, dan 10 meq/u

Diabetische keto-acidose: therapie

4) Bicarbonaat:

- enkel te overwegen bij pH < 6.9
- 80 à 100 meq over 1/2 u (0,5 L NaHCO₃ 1/6 m, liefst geen hypertoon 0,8 molair NaHCO₃); eventueel te herhalen

Nadelen bicarbonaat:

- meer uitgesproken hypokaliemie (meer shift)
- paradoxale cerebrale en intracellulaire respiratoire acidose omdat CO₂ veel sneller dan bicarbonaat diffundeert

5) Fosfaat

- nut niet bewezen (hersel 2,3 DPG gehalte ?)
- te overwegen bij fosfaat < 1 mg %
- maximum 40-60 mmol/24 u (= 2-3 amp. Na of KPO₄ 500)
- nadeel: risico voor hypocalcemie

Diabetische keto-acidose: therapie

6) Mg ?

3 g MgSO₄ IV over 15 tot 30 min meerdere keren per dag bij ritmestoornissen

cave accumulatie bij nierinsufficiëntie

7) supportieve maatregelen: te overwegen

- zuurstof
- maagsonde
- blaassonde
- CVD monitoring bij cardiale patiënt
- anti-infectieuze therapie
- LMWH profylactisch

Diabetische keto-acidose: complicaties

- Shock: hypovolemisch (septisch, cardiaal)
 - Infectie: sepsis, pneumonie (aspiratie), urinair
 - Longoedeem
 - Thrombose: veneus, arterieel (CVA, hartinfarct)
 - Hersenoedeem:
 - vooral bij kinderen en jonge volwassenen met nieuw ontdekte diabetes
 - meestal fataal
 - ontstaat klassiek enkele uren na start behandeling
- R/ Mannitol 1,5 g/kg over 30 tot 60 minuten te herhalen
(dexamethasone): verlaten
(hyperventileren): verlaten

Diabetische keto-acidose

Laboratorium controleschema:

(in functie van de ernst en de ervaring van de behandelaar)

- glycemie om het uur of 2 uur
- K om het uur eerste 3 uur nadien om de 2 à 4 uur
- ione, Ca, P, creatinine, anionengap om de 2 à 4 u
- bloedgaswaarden om het uur eerste 2-3 u, nadien om de 2 à 6 u
- osmolaliteit om de 6 u
- ketonen urine om de 6 u
- bloeddruk, puls, temperatuur, ademfrequentie, urinedebiet/u
- ECG monitoring

Hyperosmolair non-ketotisch hyperglycemisch coma

- vooral bij ouderen
- meestal met een duidelijke stressfactor
 - infectie, infarct, CVA
- soms door medicatie uitgelokt:
 - diphantoïne
 - steroïden
 - diuretica, ...
- hogere mortaliteit (o.a. door thrombose) dan bij ketoacidose
± 10 - 20 %

Hyperosmolair non-ketotisch hyperglycemisch coma: fysiopathologie

Er is slechts een ***relatief*** insulinedeficit met daardoor een verschillend effect op suiker en vetmetabolisme

- verminderde opname van glucose in de weefsels
- verhoogde glucoseproductie in de lever
 - osmotische diurese → deshydratie → toenemende prerenale nierinsufficiëntie, (nierinsufficiëntie versterkt de hyperglycemie door verminderd renaal suikerverlies)
- de lipolyse in vetweefsel blijft beperkt (relatief insulinetekort)
- de hepatische ketogenese is geremd (relatief insulinetekort)

→ ***geen keto-acidose***

Hyperosmolair non-ketotisch hyperglycemisch coma: symptomen

vaak over dagen tot weken evoluerend

- polyurie → anurie
- deshydratatie
- hypotensie
- bewustzijnsvermindering
- soms focale neurologische symptomen (epilepsie,
hemiparese)

Hyperosmolair non-ketotisch hyperglycemisch coma

Laboratoriumgegevens

glycemie ↑↑ (600 mg/dl en hoger) maar $\text{HCO}_3^- > 15$ meq/l en pH > 7,2

Na (laag) - nl - ↑ (bereken de factor pseudohyponatremie!)

K: laag – nl – hoog

creatinine ↑

osmolaliteit ↑↑ (>350)

Hyperosmolair non-ketotisch hyperglycemisch coma: therapie

- ♦ correctie van volume- **en** waterdeficit
 - NaCl 0,9 % tot bloeddruk normaal is en diurese > 30 ml/u
(meerdere liters in de eerste uren ook bij bejaarden!), geen colloïden
 - NaCl 0,45 %
cave hartdecompensatie → CVD monitoring
- ♦ insuline: cfr. keto-acidose maar daarmee meestal te snelle glycemiedaling (→ insulinedosis reduceren tot 0,05 E/kg ipv 0,1 E/kg en bij glycemie < 250 mg/dl insuline eventueel stoppen, of maximaal maar 1 - 2 E/h)
- ♦ kalium: langduriger maar minder intense correctie
vaak is er nierinsufficiëntie, er is minder shift (geen acidose)
- ♦ fosfaat: indien lager < 1 mg %
- ♦ LMWH obliagaat (preventieve dosis of zelfs enkele dagen full dosis)
- ♦ behandeling onderliggende factoren

Hyperosmolair non-ketotisch hyperglycemisch coma: complicaties

- CVA - myocardinfarct
- flebothrombose - longembool
- ritmestoornissen
- aspiratiepneumonie
 - routinematig thrombosepreventie en zelfs full therapie overwegen
overweeg antibiotica

Hypoglycemie: oorzaken

- Insuline in onaangepaste dosis
- Sulfonylureum derivaten
 - accumulatie bij leverlijden, bij nierlijden
 - na vermagering
 - interferentie met eiwitbinding door geneesmiddelen zoals sulfamiden, salicylaten, coumarine, probenicid
- Meglinides (repaglinide, novonorm®)
- Alcohol
- Salicylaatintoxicatie
Ic antiaritmica (flecainide) intoxicatie (sulfonylureum-like effect)
- Insulinoma
- Paraneoplastisch
- Addison, hypofysaire insufficiëntie, hypothyroïdie, ernstig leverlijden, nierinsufficiëntie (plus insuline of orale antidiabetica), erfelijke vetzuuroxidatie stoornissen, malaria (quininetherapie)

Hypoglycemie: symptomen

zeer variabel

- **neuroglucopene** symptomen:- aberrant gedrag
 - bewustzijnsvermindering
 - epilepsie
 - hemibeeld (pseudo-CVA beeld)

* afhankelijk van de graad van hypoglycemie
- **adrenerge** symptomen: - beven
 - zweten
 - palpitaties
 - angst

* afhankelijk van de snelheid van de glycemiedaling
ze kunnen gemaskeerd worden door beta-blockers
- hypothermie

Hypoglycemie: diagnose

Glycemie

Bij onduidelijke etiologie: bepaling van

- insuline
- C peptide
- cortisol
- groeihormoon
- sulfonyleureumdosering

Hypoglycemie: Behandeling

- bolus glucose 50 % 50 ml (25 g glucose)
- glucose 10 % 500 ml over 1 uur of sneller
- (glucagon 1 mg) IV effect binnen 1 minuut
IM effect na 8 - 10 minuten
werkingsduur 15-30 minuten
- **observatie tot patiënt normaal gegeten heeft; ontslag mits mogelijkheid van toezicht; instructies voor preventie recidief**
- * bij sulfonyleureum geïnduceerde hypoglycemie:
glucose 10 à 20 % infuus (150 ml/u) i.p.v. 5 à 10 %; eventueel hydrocortisone,
uitzonderlijk diazoxide (hyperstat[®]) of octreotide (sandostatine)
24 tot 48 uur observatie
- * bij alcohol geïnduceerde hypoglycemie:
, glucose 10 à 20 % , (glucagon is ineffectief omdat er weinig
glycogeenreserve is)
zeker 24 u observatie

Addisoncrisis: oorzaak

Meestal stress geïnduceerd (infectie, chirurgie, trauma, ...)

- klassieke primaire Addison
(auto-immuun, tbc, CMV en andere infecties, bijniermeta's, bijnierbloeding o.a. bij sepsis en anticoagulantia, medicatie zoals aminogluthetamide,... , adrenoleukodystrofie,)
- onvoldoende substitutie
- plots stoppen steroïdenbehandeling
- laattijdig (tot 1 jaar!) na stop langdurige corticoidtherapie
- medicamenteuze interferentie met het metabolisme van cortisol
(rifampicine, ketoconazole, etomidaat ...) of de cortisolreceptor (megestrol)
- hypofysaire Addison (postpartum, hypofysetumor,)
- congenitale synthesesstoornis (kinderen)

Addisoncrisis

Kliniek

- moeheid, spierzwakte, vermagering
- apathie, verwardheid
- nausea, **braken, buikpijn**
- **koorts**
- orthostatisme, deshydratatie: *enkel bij primaire Addison*
- shock
- (pigmentatie): enkel bij lang evoluerende primaire Addison

Addisoncrisis

Laboratoriumbevindingen

- hyponatremie (inappropriate ADH secretie door wegvallen van de inhibitie van cortisol)
- hyperkaliemie (*niet bij secundaire Addison*)
- hypoglycemie
- (hypercalcemie)
- lichte nierfunctiebeperking
- lichte acidose
- (eosinofilie en lymfocytosis)

Addisoncrisis

Diagnose

- plasmacortisol ↓ (bij stress >25-35µg/dl)
- plasma ACTH ↑
- korte ACTH test (250µg synacthen en cortisol na 0, 30 & 60 min.)
- aldosterone
plasma renine-activiteit
- (24 u cortisol excretie urinair)

Addisoncrisis: Therapie

- * **hormoonsubstitutie**
hydrocortisone (Solucortef[®]) en niet een predniso(lo)ne preparaat !
 - 100 - 200 mg bolus
 - 100 mg/8 u gedurende 24-48 u
 - reduceren tot 50 à 25 mg/8 u op dag 2 à 4
 - p.o.: hydrocortisone of cortisone-acetaat (20 mg-10 mg)
+ eventueel 9 alpha fluorhydrocortisone 50 à 100 µg/d
- * **volumeëxpansie**
0,9 % NaCl: 500 à 1000 ml/u, tot BD nl
- * glucose 5 % gezien de neiging tot hypoglycemie
→ gluc 5 %, NaCl 0,9 % oplossing
- * behandeling van de uitlokkende factor
- * monitoring van Na, K, Ca, glycemie

Thyreotoxische storm

- Zeer zeldzaam.
- “Hyperthyroidie” gedecompenseerd door uitlokkende factor
 - chirurgie
 - bevalling
 - na radioactief jodium
 - intercurrerende ziekte (infectie, thrombose, ...)
 - jodiumtoediening (IV contrast; geneesmiddelen; cordarone)
 - thyroïditis
 - onbekend

Thyreotoxische storm

Symptomen

- **hyperthyroïdie:**
 - vermagering, eetlust ↑, diarree, zweten, beven, palpitaties (vaak VKF)
 - oogsymptomen
 - schildklier
- steeds **hyperthermie** (tot 41° C en meer)
- **centraal neurologische afwijkingen:**
 - agitatie - delirium
 - stupor - coma
- cardiaal: ritmestoornissen - hartdecompensatie - shock
- vaak leverafwijkingen

Thyreotoxische storm

Diagnose: bepaling van T4, T3, TSH

D.D.: serotonine syndroom

feochromocytoma

amfetamine intoxicatie

cocaïne intoxicatie

B1 deficiëntie (beri-beri hart met alcohol ontweningsverschijnselen)

(maligne neuroleptica syndroom)

Thyreotoxische storm: Behandeling

- Supportief

A. Afkoelen (ijszakken, maagspoeling met ijswater, koelmatras,.....)

- geen salicylaten, wel paracetamol
- (steroiden)
- (eventueel centrale thermoregulatie inhibitie)
 - largactil 25 à 50 mg/4 à 6 u
 - dolantine 25 à 50 mg/4 à 6 u
 - barbituraten
 - curariseren

Thyreotoxische storm: Behandeling

B. Cardiovasculair

- volumeëxpansie onder CVD monitoring (tot 4 à 5 l/24 u)
- β blockers: **zeker** bij jongeren en bij duidelijke stressfactor (o.a. postoperatief), **cavé** bij ouderen
 - Inderal®: 1 mg Iv te herhalen om de 5 min tot pols \uparrow , daarna infuus 5 à 10 mg/u
oraal 40 mg/6 u verdubbelen om de 3 à 6 u tot effect (300 à 400 mg/d)
 - Seloken® of Tenormin® 2 à 5 mg IV te herhalen
- geen diuretica !

C. O₂

D. Antibiotica: meestal empirisch breed spectrum

E. Anticoaguleren ? risico embolen arterieel (VKF), veneus

Thyreotoxische storm: Behandeling

Endocrien: 1)remmen van de hormoon synthese, 2) de hormoon secretie en 3) van de “perifere” conversie van T4 naar het actieve T3

- **PTU:** 600 mg oplaaddosis (= 12 co!), nadien 200 à 300 mg/6 u via maagsonde, *eventueel strumazol* 60 mg oplaaddosis, nadien 3 x 20 mg/24u:
remming van de hormoon synthese en igv PTU ook de conversie van T4 naar T3
- **jodium** (1 u na PTU) p.o.(lugol druppels (1 dr =8 mg) 10 dr/6 u
of I.V.(Na of Kl 1 g om de 8 à 12 u):
remt de hormoonsecretie
- **kalium of natrium perchloraat** (1 g/d in meerdere giften weken lang):
remt I uptake en zo de hormoonsynthese
- **Na ipodate** (biloptine® caps 500 mg) 0,5 tot 2 g (weken lang):
remt I uptake en de perifere conversie (niet meer op de markt)
- **corticoiden: hydrocortisone** 100 mg/8 u:
remt de perifere conversie
- (lithium): lithiumcarbonaat 500 mg gevolgd door 250 mg/6 u(plasmaspiegel 0,5 à 1 meq/L)
- (cholestyramine, cholestipol, plasmaferese, resin hemoperfusie ??)

Cordarone hyperthyroidie

- **type 1:** door I₂ excess
(meestal bij onderliggende multinodulaire goiter)
behandeling: klassiek
- **type 2:** door thyroiditis: (lekken van T4 & T3)
klassieke therapie is ineffectief
R/ prednisone 0,5 mg/kg; eventueel chirurgie

Myxoedeem coma

- zeldzaam
- extreme vorm van hypothyroidie uitgelokt door
infectie, infarct, CVA, medicatie, chirurgie
- de thermoregulatie is gestoord door het verminderd
metabolisme
 - gedaalde lichaamstemperatuur
 - vasoconstrictie → plasmavolume ↓
 - hartfrequentie ↓
 - cardiac output ↓
- er is steeds bewustzijnsvermindering

Myxoedeem coma

Symptomen

- hypothermie
- bewustzijnsdaling
- bradycardie
- hypotensie

Myxoedeem coma

- * Laboratoriumbevindingen
 - hyponatremie
 - hypoglycemie
 - hypoventilatie
- * ECG: lage voltages en bradycardie

Myxoedeem coma

Diagnose

T4 ↓, T3 ↓, TSH ↑
steeds cortisol bepalen

Myxoedeem coma: behandeling

- Supportief
 - meestal intubatie en vaak beademing
 - cardiovasculair
 - * voorzichtige volumeëxpansie
 - * liefst geen vasopressoren
 - passieve externe opwarming + infuusverwarmer
 - glucose
 - hyponatremie: spontaan laten corrigeren!
 - antibiotica: vaak
 - geen diuretica (bij oedeem)
 - lavementen (megacolon)
 - thrombosepreventie

Myxoedeem coma: behandeling

- Endocrien
 - a) schildklier
 - T4: 300 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ (500 μg); liefst IV
nadien 50-100 $\mu\text{g}/\text{d}$ IV tot orale therapie mogelijk wordt
 - T3 ? (de noodzaak dit te gebruiken of toe te voegen aan T4 wordt niet als standaard beschouwd)
 - monotherapie: 30 - 100 μg IV dag 1 nadien 30 - 50 $\mu\text{g}/\text{d}$
 - associëren aan T4 bij blijvend coma ? 5 - 30 μg
 - b) preventie van bijnierfalen
 - hydrocortisone 100 mg/8 u tot bijnierinsufficiëntie uitgesloten is

Feochromocytoma

- Voorkomen
 - zeer zeldzaam
 - frequente bevinding bij MEN2 syndroom, Von Recklinghausen type 1 en Von Hippel-Lindau
- Kliniek
 - pallor, palpitations, (high blood) pressure, perspiration, pain (headache) (**de 5 p's !**)
 - contraststof of medicatie geïnduceerde hypertensie opstoten!

Feochromocytoma

- Therapie
 - regitine[®] (fentolamine) 1 à 10 mg IV nadien 0,25 tot 1 mg/minuut
 - + eventueel β blocker: Seloken 5 - 10 mg IV
 Tenormin 5 - 10 mg IV
 - trandate[®] (labetolol) - 20 mg bolus over 1 tot 5 min te herhalen tot effect,
 nadien onderhoudsdosis 10 - 100 mg/h
 - (dibenyline[®] , minipress[®] , Ca entry blockers en ACE inhibitoren)