

# 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

HCO<sub>3</sub> < 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 ↓, pCO<sub>2</sub> ↓, HCO<sub>3</sub> ↓
- Na: nl ↓ of ↑  $\Delta$  glucose 100 mg/dl ~  $\Delta$  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 colloïeden liefst niet gebruiken  
(dus cristalloïeden en geen colloïeden in deze setting; colloïeden 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 NaHCO<sub>3</sub> 1/6 m, liefst geen hypertoon 0,8 molair NaHCO<sub>3</sub>); eventueel te herhalen

#### *Nadelen bicarbonaat:*

- meer uitgesproken hypokaliemie (meer shift)
- paradoxale cerebrale en intracellulaire respiratoire acidose omdat CO<sub>2</sub> 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 KPO<sub>4</sub> 500)
- nadeel: risico voor hypocalcemie

## Diabetische keto-acidose: therapie

### 6) Mg ?

3 g MgSO<sub>4</sub> 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
  - steroiden
  - diuretica, ...
- hogere mortaliteit (o.a. door thrombose) dan bij ketoacidose  
 $\pm 10 - 20 \%$

## 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
- sulfonylureumdosering

## 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 sulfonylureum geïnduceerde hypoglycemie:  
glucose 10 à 20 % infuus (150 ml/u) i.p.v. 5 à 10 %; eventueel hydrocortisone,  
uitzonderlijk diazoxide (hyperstat<sup>®</sup>) 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<sup>®</sup>) 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 fluorohydrocortisone 50 à 100 µg/d
- \* **volumexpansie**  
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)
- $\beta$  blockers: **zeker** bij jongeren en bij duidelijke stressfactor (o.a. postoperatief), **cavé** bij ouderen
  - Inderal<sup>®</sup>: 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<sup>®</sup> of Tenormin<sup>®</sup> 2 à 5 mg IV te herhalen
- geen diuretica !

C. O<sub>2</sub>

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 I<sub>2</sub> excess  
(meestal bij onderliggende multinodulaire goiter)  
behandeling: klassiek
- **type 2:** door thyroiditis: (leken 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  $\mu\text{g}$ ); 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  $\mu\text{g}$  IV dag 1 nadien 30 - 50  $\mu\text{g}/\text{d}$
      - associëren aan T4 bij blijvend coma ? 5 - 30  $\mu\text{g}$
  - 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  $\beta$  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)