

Het hyperglykisch dehydratiesyndroom

P.H.G.J. MELIEF, P.H.E.M. DE MEIJER EN A.E. MEINDERS

Dames en Heren,

De patiënt met diabetes mellitus wordt bij onvoldoende regulering van het koolhydraatmetabolisme niet alleen bedreigd door de langetermijncomplicaties van de ziekte. Op korte termijn bestaat het gevaar van acute ontregelingen. De hypoglykemie en de diabetische ketoacidose zijn voldoende bekend en worden doorgaans snel herkend. Veel minder bekend is een andere vorm van ontregeling: het hyperglykisch dehydratiesyndroom ofwel de hyperglykemische hyperosmolaire niet-ketoacidotische ontregeling (HHNKO). Het kan de eerste presentatie zijn van een nog niet bekende diabetes mellitus. Herkenning is daardoor moeilijk. HHNKO treedt op bij type-2-diabetes (niet van insuline afhankelijke vorm). De jaarlijkse incidentie is 2 à 3 per 100.000 in de algemene populatie.¹ Bekendheid met dit syndroom is van belang vanwege de hoge morbiditeit en sterfte. Deze klinische les gaat dieper in op dit ziektebeeld aan de hand van 2 ziektegeschiedenissen.

Patiënt A, een 47-jarige onderwijzer, had sedert een jaar last van vermoeidheid, geduid als een 'griepje'. Twee maanden vóór opname kreeg hij dorst, ging hij meer drinken en plassen en viel hij enkele kilo's af. Hij dronk vooral frisdranken en 'energiedrankjes', tot meer dan 10 l per dag. Hij was niet bekend wegens diabetes mellitus; een oom en een nichtje wel. Kort vóór opname ontstonden sufheid, algemene malaise, visusklachten en duizeligheid. Hij werd onrustig, had spierzwakte, hoofdpijn en een verlaagd bewustzijn en dronk daardoor minder. Uiteindelijk werd hij comateus aangetroffen.

Bij lichamelijk onderzoek zagen wij een comateuze man (Glasgow-comaschaal: E2-M4-V2). De bloeddruk was 130/80 mmHg, de polsfrequentie 100 per min. De centraal-veneuze druk was verlaagd en de temperatuur was 38,9°C. De slijmvliezen waren droog en de huidturgor was verlaagd. Er was geen Kussmaul-ademhaling en er werd geen acetongeur waargenomen.

Uitslagen van het laboratoriumonderzoek: glucose: 91,2 mmol/l (referentiewaarden: 3,3-6,1); natrium: 156 mmol/l (136-144); kalium: 3,8 mmol/l (3,6-4,8); chloor: 108 mmol/l (96-107); ureum: 19,4 mmol/l (2,5-7,5). Creatinine: 186 µmol/l (70-133); pH: 7,28 (7,35-7,45); bicarbonaat: 19 mmol/l (22-29); lactaat: 4,9 mmol/l (0,5-2,2); en creatinekinase (CK): 879 U/l (25-200). De bere-

kende plasma-osmolaliteit ($2 \times \text{natrium} + \text{glucose} + \text{ureum}$) was 422 mosmol/kg (referentiewaarden: 275-295). De urinedipstick was 4+ voor glucose en 1+ voor ketonen. Het ECG toonde diffuse ST-depressies, de thoraxfoto liet geen afwijkingen zien.

De diagnose luidde 'hyperglykemische hyperosmolaire niet-ketoacidotische ontregeling bij niet bekende diabetes mellitus type 2, met acute neurologische afwijkingen en rhabdomyolyse'. Een oorzaak voor de temperatuurverhoging werd niet gevonden. De glucose- en ureumconcentraties daalden na rehydratie door infusie van NaCl 0,65%. De cumulatieve vochtbalans was na 3 dagen ruim 6 l positief. Aanvankelijk steeg de serumnatriumconcentratie tijdens de behandeling tot 179 mmol/l, de serumchloorconcentratie tot 140 mmol/l; na verdere dehydratie werden normale waarden verkregen (figuur 1). De uiteindelijke kaliumsuppletie bedroeg meer dan 400 mmol. Het CK steeg tot 12.730 U/l. Door infusie van glucose 2,5% werd verder stijgen van Na⁺ en Cl⁻ voorkomen; door toediening van insuline werd verdere osmotische diurese tegengegaan. Na 9 dagen werd de insuline vervangen door tolbutamide 500 mg 2 dd. Binnen 48 h was het coma verdwenen en na 11 dagen kon patiënt het ziekenhuis in goede conditie verlaten.

Patiënt B, een 64-jarige man, was in dagbehandeling vanwege depressie. Hij was niet bekend wegens diabetes mellitus. Hij voelde zich al langere tijd moe. In de dagen vóór opname had hij veel geplast en geklaagd over dorst, waarbij hij grote hoeveelheden frisdrank innam. Een psychiatrisch verpleegkundige trof hem thuis comateus aan. Hij kreeg een gegeraliseerd tonisch-clonisch insult, gevolgd door een ademhalings- en circulatiestilstand. Na succesvolle reanimatie werd hij op de intensive care opgenomen.

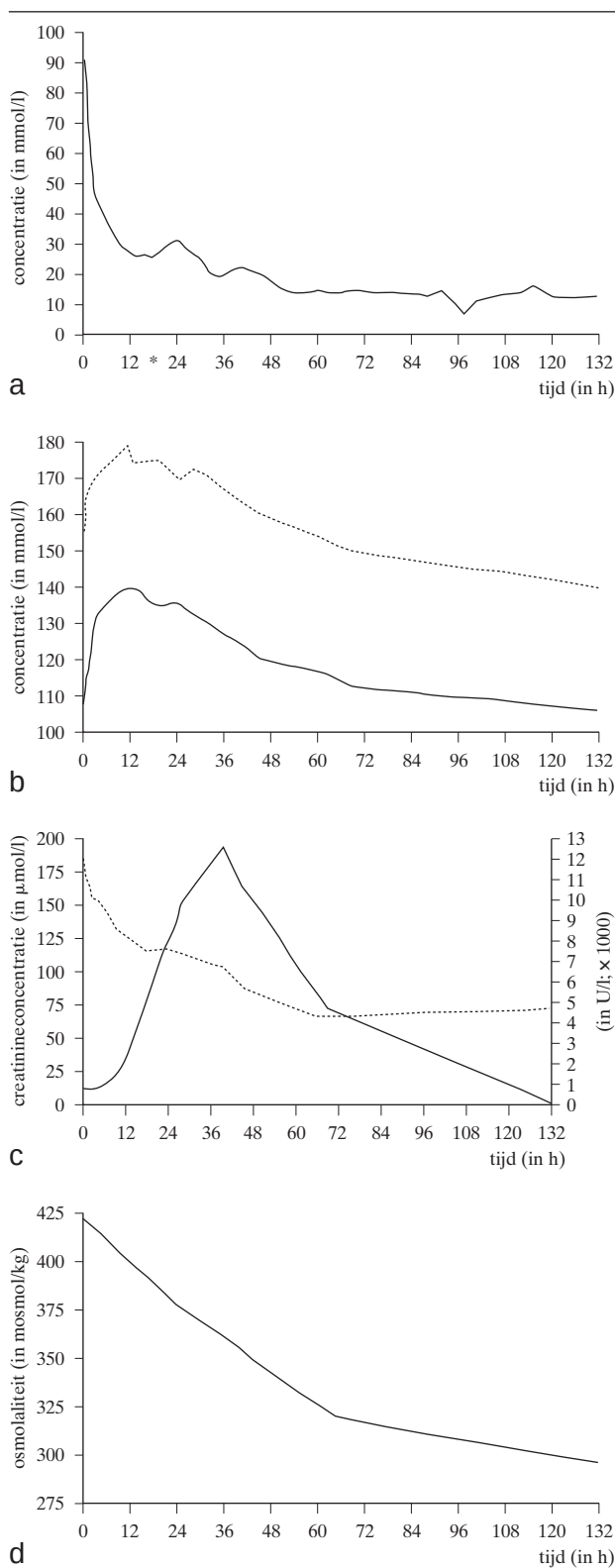
Bij lichamelijk onderzoek werd een beademde, gedehydrateerde en comateuze patiënt gezien (E1-M5-Vtube). De bloeddruk was 35/20 mmHg, de pols 76 per min. De temperatuur bedroeg 34°C.

Laboratoriumuitslagen: glucose: 74,4 mmol/l; natrium: 158 mmol/l; kalium: 4,4 mmol/l; chloor: 99 mmol/l; ureum: 34,6 mmol/l; lactaat: 13,2 mmol/l; creatinine: 467 µmol/l; CK: 1323 U/l. De urinedipstick toonde glucose 3+ en een spoor ketonen aan. Bloedgasanalyse bij volledige beademing: pH: 6,92; PCO₂: 2,3 kPa; PO₂: 49,6 kPa; en bicarbonaat: 4 mmol/l. Het berekende watertekort bij opname ($0,5 \times \text{vetvrij lichaamsgewicht in kg} \times [\text{Na}^+/140-1]$) was groter dan 15 l. Het ECG toonde intraventriculaire geleidingsstoornissen; de thoraxfoto en CT van de schedel lieten geen relevante afwijkingen zien. Er was sprake van type-2-diabetes met hyperos-

Leids Universitair Medisch Centrum, afd. Algemene Interne Geneeskunde, Postbus 9600, 2300 RC Leiden.

P.H.G.J. Melief, co-assistent; dr. P.H.E.M. de Meijer en prof. dr. A.E. Meinders, internisten.

Correspondentieadres: dr. P.H.E.M. de Meijer.

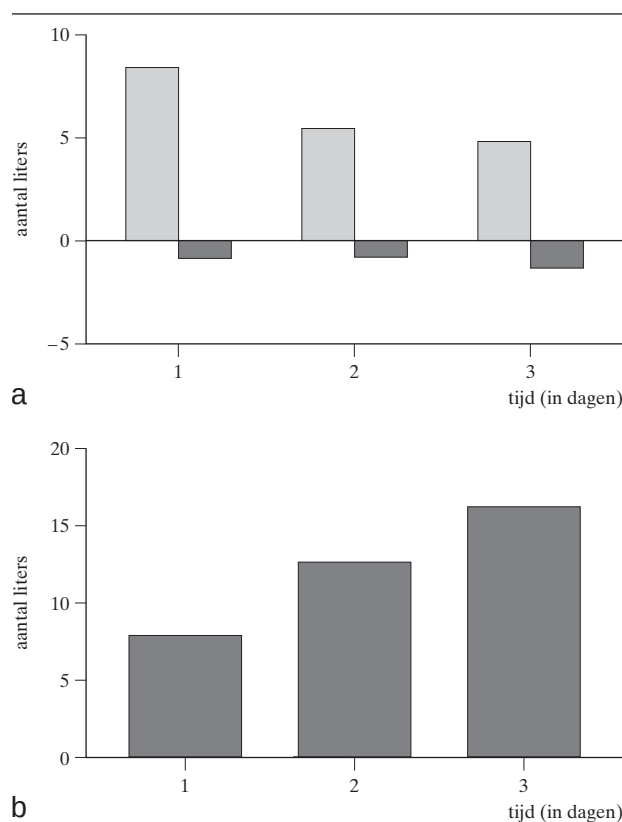


FIGUUR 1. Patiënt A. Serumconcentraties gedurende de eerste 132 h na opname van (a) glucose (*: start van insulinetoediening); (b) natrium (---) en chloor (—); (c) creatinine (---) en creatinekinase (—); (d) geeft de plasma-osmolaliteit (—).

molaire ontregeling, die gecompliceerd werd door circulatorische insufficiëntie met ernstige lactaatacidose, alsmede acute nierinsufficiëntie, neurologische stoornissen en rabdomyolyse. De ernstige ondervulling werd gecorrigeerd met plasmavervangingsmiddelen, NaCl 0,65% en glucose 2,5% (figuur 2), de bloeddruk door antihypotensiva (dopaminergica en sympathicomimetica). De hyperglykemie werd behandeld met insuline. Kalium werd gesuppleerd. De serumconcentraties van elektrolyten en glucose werden weer normaal. De metabole acidose die niet bij de HHNKO op zich hoort, werd verklaard door de hoge concentratie serumlactaat (ten gevolge van shock). De door hypovolemie en rabdomyolyse (maximaal CK: 5399 U/l) gestoorde nierfunctie herstelde zich volledig.

Een intercurrente pneumonie werd met antibiotica behandeld. Patiënt werd 12 dagen na opname geëxteubeerd, waarna hij een tetraplegie bleek te hebben (op basis van 'critical illness neuropathy'), die spontaan verdween. De diabetes werd ingesteld met metformine (500 mg 3 dd). Na 28 dagen werd hij in goede lichamelijke conditie overgeplaatst naar de afdeling Psychiatrie.

Zoals uit beide ziektegeschiedenissen blijkt, neemt bij HHNKO dehydratie een centrale plaats in. De prodromen zijn vermoeidheid, algemene malaise, misselijk-



FIGUUR 2. Patiënt B. Vochtbalans gedurende de eerste 3 dagen na opname; (a) inname per infuus en per os (□) en uitscheiding door diurese en perspiratio insensibilis (■); (b) cumulatieve vochtbalans.

heid, braken, polyurie en polydipsie. De patiënten zijn vaak niet bekend met diabetes mellitus. Door koolhydraatbevattende dranken nemen ontregeling en dehydratie toe. Dat blijkt uit gewichtsverlies en orthostatische hypotensie. Later ontstaan spierzwakte en visusklachten. Men vindt droge slijmvliezen, verminderde huidturgor, hypotensie, zwakke en snelle pols, verlaagde oogboldruk en verwardheid (mogelijk coma). Soms worden pleura- en pericardwrijven gehoord. Over het algemeen is er een hypothermie. Vanwege het ontbreken van ernstige acidose is er geen Kussmaul-ademhaling.

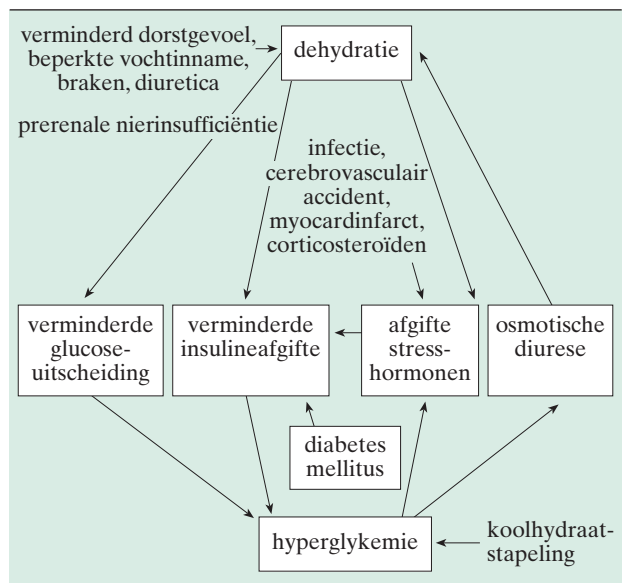
De HHNKO onderscheidt zich van diabetische ketoacidose door uitgesproken hyperglykemie (> 30 mmol/l), hoge osmolaliteit (> 350 mosmol/kg), nagenoeg ontbreken van ketonen in de urine (urinedipstick maximaal 1+) en geringe acidose (pH $> 7,25$) (patiënt A). Vaak zijn er elektrolytstoornissen, hypertriglyceridemie, hypercholesterolemie en in geval van rhabdomyolyse een CK-stijging. Op het ECG kunnen (reversibele) ST-depressies gezien worden, die mogelijk berusten op intracellulair kaliumgebrek.

Pathofysiologie (figuur 3). Door de relatieve insuline-deficiëntie stijgt de serumglucoseconcentratie. Zodra de nierdrempel voor glucose overschreden wordt, komt de osmotische diurese op gang. Door verminderd effectief circulerend volume ontstaat nu vermindering van de nierfunctie met als gevolg een verdere stijging van de serumglucoseconcentratie.² De serumosmolaliteit neemt toe door de hoge concentraties van glucose en natrium. In tegenstelling tot bij diabetische ketoacidose vindt geen ketonvorming plaats. Waar de ketoacidotische patiënt al eerder in de problemen komt door de acidose, kan hier de dehydratie doorgaan. De patiënt komt in een vicieuze cirkel terecht: door de dehydratie neemt de hyperglykemie (en de hyperosmolaliteit) toe met als resultaat een verdere osmotische diurese en dehydratie.

Een aantal factoren lijkt een rol te spelen bij het ontbreken van ketonvorming bij HHNKO. Het blijkt dat de insulineconcentratie in de V. portae (i.t.t. bij diabetische ketoacidose) zich nog op een redelijk niveau bevindt.³ De lever wordt dus beter van insuline voorzien dan andere weefsels.⁴ De hoeveelheid insuline die nodig is om ketonvorming te voorkomen is ongeveer 10% van de hoeveelheid die nodig is om het transport van glucose over het celmembraan mogelijk te maken. Vermoedelijk is er wel genoeg insuline in de lever om ketonvorming tegen te gaan, maar niet om hyperglykemie te voorkomen.

Bij patiënten met HHNKO circuleren minder vrije vetzuren dan bij patiënten met diabetische ketoacidose.⁵ Gesuggereerd is dat de lipolyse geremd wordt door een hoge serumosmolaliteit, tezamen met de antilipolytische werking van insuline. Anderen veronderstellen dat de vetzuren in de lever veresterd worden tot triglyceriden.⁶ Ook wordt een belangrijke rol toebedacht aan de stresshormonen, catecholaminen (remming insulineafgifte en glucoseopname) en glucagon (verhoging glucoseproductie). De ontregeling kan op diverse wijzen in gang worden gezet (zie figuur 3).

Complicaties. De klinische presentatie kan worden vertekend door de complicaties. Bij een patiënt met on-



FIGUUR 3. Pathofysiologisch schema van hyperglykemische hyperosmolaire niet-ketoacidotische ontregeling van diabetes mellitus.

begrepen coma zal doorgaans diabetes mellitus worden overwogen. Bij een epileptisch insult, een hemibeeld of trombo-embolie zal echter niet dadelijk aan HHNKO worden gedacht.

Tot de belangrijkste complicaties behoren neurologische afwijkingen, zoals bewustzijnsstoornissen, epileptische insulsten en uitvalsverschijnselen (patiënt B). Het cerebrum is zeer gevoelig voor dehydratie. Een geringe stijging van de extracellulaire osmolaliteit leidt tot intracellulair vochtverlies. Na enige uren gaan de hersenen ideogene osmolen (osmotisch actieve deeltjes) produceren om het verloren volume terug te resorberen.⁷ Toch doen zich neurologische complicaties voor. Die worden vaak ten onrechte aangezien voor een cerebrovasculair accident.

Ten gevolge van de hyperviscositeit kunnen trombo-embolische complicaties optreden. Door verminderde perifere circulatie kan een lactatacidose ontstaan (patiënt B). Rhabdomyolyse door hyperosmolaliteit en elektrolytstoornissen komt voor bij $> 25\%$ van alle gevallen.^{8,9} Dit is prognostisch ongunstig vanwege nierfalen door myoglobininurie.¹⁰ Genoemde complicaties leiden tot een hoge sterfte: oudere onderzoeken spreken van meer dan 40%, recente publicaties van 10-20%.¹¹

Therapie. Het gemiddelde vochttekort bedraagt ruim 10 l. Rehydratie moet zo spoedig mogelijk begonnen worden en voldoende lang worden volgehouden.¹² Beide beschikbare infuusvloeistoffen, NaCl- en glucoseoplossingen, hebben nadelen.

Zou men rehydreren met een glucoseoplossing, dan moet natuurlijk insuline worden toegevoegd. Daling van de serumglucoseconcentratie vermindert dan de osmotische diurese en maakt rehydratie mogelijk. Geleidelijke daling geniet de voorkeur; een te snelle daling van hyperglykemie en osmolaliteit levert het gevaar van hersenoedeem op. Logischer is uiteraard infusie van NaCl

0,65% of eventueel 0,9%. Meestal wordt dan eveneens insuline gegeven, hoewel dit niet strikt noodzakelijk is.^{2,13} Door de osmotische diurese en de verplaatsing van water naar intracellulair is een stijging van de Na⁺- en Cl⁻-concentraties onvermijdelijk. De eerste casus illustreert dit. De belangrijkste graadmeter voor de toestand van de patiënt is echter de totale serumosmolaliteit.¹⁴ Indien deze blijft dalen, is enigszins oplopen van Na⁺ en Cl⁻ acceptabel. Bij patiënt A had eerder overgegaan kunnen worden op infusie van glucose met insuline.

Het is van belang het laboratoriumonderzoek frequent (eenmaal per 1 à 2 uur) te herhalen en een vochtbalans bij te houden. Wanneer de osmotische diurese aanhoudt, verloopt de rehydratie niet zo snel als verwacht: ondanks infusie van ruim 6 l was de vochtbalans bij patiënt A na 24 h maar 1 l positief. Speciale aandacht verdient de serumkaliumconcentratie.¹⁵ Meestal bestaat een groot absoluut (intracellulair) kaliumtekort, wat niet tot uiting hoeft te komen in de serumconcentratie. Hoewel bij patiënt A de serumkaliumconcentratie bij opname normaal was, bleek er uiteindelijk een aanzienlijk tekort te zijn. Frequentie controle is belangrijk en suppletie dient tijdig (bij waarden < 5 mmol/l) begonnen te worden. Na herstel van de hyperosmolaire ontregeling kan vaak snel overgegaan worden op een dieet en orale bloedsuikerverlagende middelen voor de instelling van de diabetes mellitus.

Dames en Heren, aan de hand van 2 ernstig verlopen ziektegeschiedenissen hebben wij u nader kennis willen laten maken met hyperglykemische hyperosmolaire niet-ketoacidotische ontregeling van diabetes mellitus. Hoewel alle patiënten gemeen hebben dat zij ernstig gehydrateerd zijn, kan het symptomenbeeld bij dit hyperglykemisch dehydratiesyndroom zeer verschillen. Vroegtijdige herkenning en prompt begonnen, adequate therapie kunnen morbiditeit en sterfte gunstig beïnvloeden.

ABSTRACT

The hyperglycaemic dehydration syndrome. – Two patients, men aged 47 and 64 years, were found in a comatose condition in their homes, after a period of fatigue, polyuria and polydipsia. They had not been known to suffer from diabetes mellitus, but now displayed a hyperglycaemic hyperosmolar non-keto-

acidotic disorder as the first manifestation of diabetes mellitus type 2. In that condition, just sufficient insulin is present to counteract ketone production, but not enough to prevent hyperglycaemia. Neurological and thromboembolic manifestations, possibly fatal, may result from severe dehydration brought about by a vicious circle in which osmotic diuresis reduces the effective circulating volume, causing renal function to decrease and hyperglycaemia to increase even more. Both patients recovered fully after adequate treatment with solutions of NaCl and glucose.

LITERATUUR

- Wachtel TJ, Tetu-Mouradjian LM, Goldman DL, Ellis SE, O'Sullivan PS. Hyperosmolarity and acidosis in diabetes mellitus: a three-year experience in Rhode Island. *J Gen Intern Med* 1991;6:495-502.
- Cahill jr GF. Hyperglycemic hyperosmolar coma: a syndrome almost unique to the elderly. *J Am Geriatr Soc* 1983;31:103-5.
- Joffe BI, Seftel HC, Goldberg R, As M van, Krut LH, Bersohn I. Factors in the pathogenesis of experimental nonketotic and ketoacidotic diabetic stupor. *Diabetes* 1973;22:653-7.
- Malchoff CD, Pohl SL, Kaiser DL, Carey RM. Determinants of glucose and ketoacid concentrations in acutely hyperglycemic diabetic patients. *Am J Med* 1984;77:275-85.
- Gerich J, Penhos JC, Gutman RA, Recant L. Effect of dehydration and hyperosmolarity on glucose, free fatty acid and ketone body metabolism in the rat. *Diabetes* 1973;22:264-71.
- Joffe BI, Goldberg RB, Krut LH, Seftel HC. Pathogenesis of nonketotic hyperosmolar diabetic coma. *Lancet* 1975;i:1069-71.
- Kleeman CR. Metabolic coma. *Kidney Int* 1989;36:1142-58.
- Wang LM, Tsai ST, Ho LT, Hu SC, Lee CH. Rhabdomyolysis in diabetic emergencies. *Diabetes Res Clin Pract* 1994;26:209-14.
- Singhal PC, Abramovici M, Venkatesan J. Rhabdomyolysis in the hyperosmolar state. *Am J Med* 1990;88:9-12.
- Lustman CC, Guérin JM, Barbotin-Larrieu FE. Hyperosmolar nonketotic syndrome associated with rhabdomyolysis and acute kidney failure [letter]. *Diabetes Care* 1991;14:146-7.
- Piniés JA, Cairo G, Gaztambide S, Vazquez JA. Course and prognosis of 132 patients with diabetic non ketotic hyperosmolar state. *Diabetes Metab* 1994;20:43-8.
- Carroll P, Matz R. Uncontrolled diabetes mellitus in adults: experience in treating diabetic ketoacidosis and hyperosmolar nonketotic coma with low-dose insulin and a uniform treatment regimen. *Diabetes Care* 1983;6:579-85.
- Levine SN, Sanson TH. Treatment of hyperglycaemic hyperosmolar non-ketotic syndrome. *Drugs* 1989;38:462-72.
- Wachtel TJ, Silliman RA, Lamberton P. Prognostic factors in the diabetic hyperosmolar state. *J Am Geriatr Soc* 1987;35:737-41.
- West ML, Marsden PA, Singer GG, Halperin ML. Quantitative analysis of glucose loss during acute therapy for hyperglycemic hyperosmolar syndrome. *Diabetes Care* 1986;9:465-71.

Aanvaard op 14 november 1997

Commentaren

Hoe psychisch ziek is Nederland?

M.W.HENGEVELD

Eind vorig jaar werden in dit tijdschrift opzienbarende gegevens gepubliceerd uit het NEMESIS-onderzoek naar de prevalentie van psychiatrische stoornissen onder

de volwassen bevolking van Nederland.^{1,2} Per jaar zou bijna eenkwart van de Nederlanders van 18-65 jaar een periode van psychische ziekte doormaken. Ruim 41% van de volwassenen zou ooit ('lifetime'-prevalentie) tenminste één psychiatrische aandoening hebben gehad. Vooral angststoornissen, stoornissen in het gebruik van verslavende middelen en depressieve stoornissen zou-

Academisch Ziekenhuis, afd. Psychiatrie, Postbus 9600, 2300 RC Leiden.
Prof.dr.M.W.Hengeveld, psychiater.