

## CHETOACIDOSI DIABETICA GESTIONE CLINICA

### INTRODUZIONE

La chetoacidosi diabetica (DKA) è un'alterazione metabolica causata **da deficienza relativa o assoluta di insulina**; insieme alla sua complicità maggiore, l'edema cerebrale, è la principale causa di morte o di severa morbilità nei giovani diabetici, in particolare all'esordio della malattia (1,2).

La DKA si verifica **prevalentemente** nei pazienti con **diabete tipo 1**, ma può manifestarsi, meno frequentemente, nei pazienti con diabete tipo 2. È la più frequente emergenza endocrino-metabolica. Nonostante l'educazione del paziente diabetico ne abbia notevolmente ridotto l'insorgenza, è comunque diagnosticata nel 50% dei giovani diabetici ospedalizzati. La **mortalità** per complicanze della DKA è stimata intorno al 2% nei Paesi Occidentali (3).

Cause e fattori precipitanti	Frequenza
Infezioni	40%
Interruzione della somministrazione di insulina <ul style="list-style-type: none"> <li>· volontaria: rifiuto della malattia e della terapia (4,5)</li> <li>· imprevista: guasti nel corso della infusione sottocutanea continua di insulina mediante microinfusori, maldestro utilizzo di penne o siringhe</li> </ul>	25%
Esordio della malattia diabetica	15%
Altre: infarto del miocardio, ictus, trauma, stress, cocaina, gravidanza, chirurgia, ecc. (3)	20%

### FISIOPATOLOGIA (fig. 1)

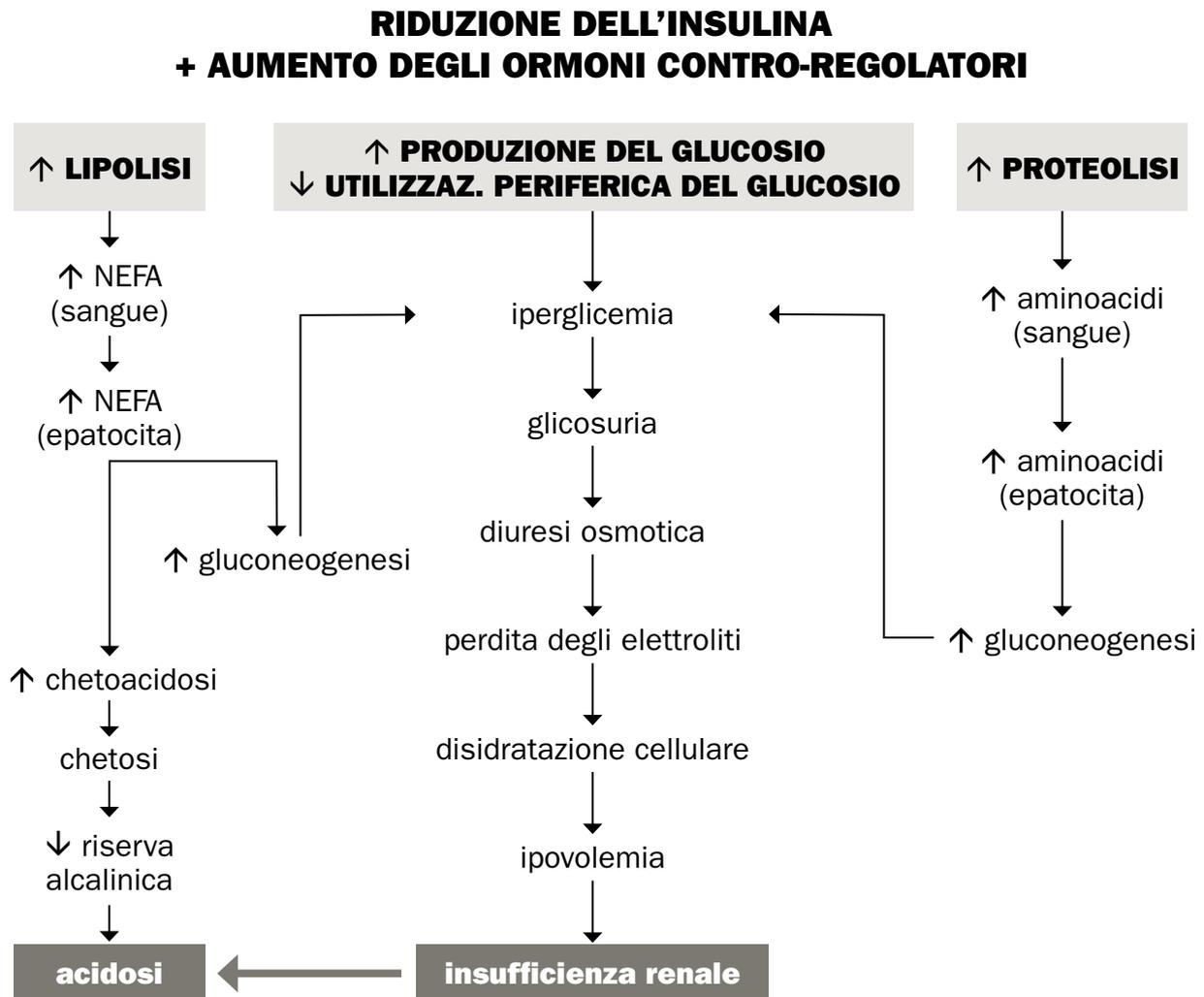
La **deficienza**, relativa o assoluta, **di insulina** induce ridotta utilizzazione di glucosio da parte dei tessuti insulino-sensibili (muscolo, tessuto adiposo, fegato), aumentata glicogenolisi, gluconeogenesi e severa iperglicemia.

Il contemporaneo **aumento dell'azione degli ormoni contro-regolatori** (glucagone, cortisolo, GH, adrenalina) esalta ulteriormente tali alterazioni e favorisce l'eccesso degli acidi grassi liberi sierici derivanti dalla marcata lipolisi.

La  $\beta$ -ossidazione epatica degli acidi grassi liberi in circolo determina accumulo ematico di acetone,  $\beta$ -idrossibutirrato, aceto-acetato e, quindi, **acidosi ad elevato gap anionico**, seguita da chetonuria.

Iperglicemia e chetonuria causano, mediante **diuresi osmotica**, grave disidratazione e perdita di potassio, sodio, fosfati e magnesio.

**Figura 1. Fisiopatologia della chetoacidosi diabetica**



## SINTOMATOLOGIA

Può instaurarsi **gradualmente** (giorni o settimane) o svilupparsi **acutamente** (nel giro di poche ore).

Alla marcata iperglicemia fanno seguito poliuria, polidipsia, nicturia e dimagrimento. La disidratazione determina ipovolemia con secchezza delle fauci, ridotto turgore della cute, infossamento dei bulbi oculari e talvolta ipotensione ortostatica fino allo shock ipovolemico. Acidosi e ipopotassiemia favoriscono la comparsa del respiro di Kussmaul (inspirazione profonda, seguita da una breve pausa in inspirazione forzata ed espirazione breve e gemente, alla quale segue un'altra pausa), alito fruttato, nausea, vomito, ileo paralitico e dolore addominale fino a mimare una condizione di addome acuto. Possono essere presenti alterazioni dello stato di coscienza di varia entità, dall'obnubilamento al sopore fino al coma.

## DIAGNOSI

L'approccio diagnostico si avvale dell'esame clinico, strumentale e di laboratorio.

Devono essere controllati idratazione, temperatura, ventilazione, pressione arteriosa e frequenza cardiaca.

L'**ECG** può evidenziare i segni dell'infarto miocardico (spesso silente nei diabetici), o più frequentemente di ipo o iperpotassiemia.

I **parametri ematici** da monitorare sono glicemia, elettroliti (sodio, potassio, cloro, magnesio, calcio e fosfati), pH, bicarbonati, chetoni (mediante sangue capillare), azotemia, creatininemia ed emocromo. L'emogasanalisi può essere determinata su sangue venoso e non necessariamente arterioso (6,7).

La maggiore o minore gravità dello stato di acidosi determina una compromissione più o meno importante dello stato di coscienza.

L'esame delle urine rivela alla diagnosi marcata glicosuria e chetonuria. L'esame colturale delle urine è necessario per evidenziare eventuali infezioni.

Con le seguenti formule possono essere calcolate:

- osmolarità plasmatica efficace (sodiemia in mEq/L e glicemia in mg/dL;

$$vn \ 280-300 \ mOsm/L) = 2 \times \text{sodiemia} + \left( \frac{\text{glicemia}}{18} \right)$$

- anion gap (tutte le unità di misura in mEq/L; vn  $12 \pm 2$ ) =

$$\text{sodiemia} - (\text{cloremia} + \text{bicarbonatemia})$$

- sodio corretto (utile sia per la diagnosi sia per il monitoraggio della terapia, ricordare che il sodio diminuisce di 1.6 mEq/L per ogni 100 mg/dL di glicemia oltre i 100 mg/dL; sodiemia in mEq/L e glicemia in mg/dL; vn 135-145 mEq/L) =

$$\text{sodiemia} + \left[ \left( 1.6 \times \frac{\text{glicemia} - 100}{18} \right) \right]$$

I **criteri biochimici per la diagnosi di DKA** sono:

- iperglicemia (glicemia > 300 mg/dL);
- acidosi metabolica (pH < 7.3 e bicarbonati < 15 mEq/L), definita (3):
  - moderata per pH 7.1 ÷ 7.2 e bicarbonati 5 ÷ 10 mEq/L;
  - severa per pH < 7.1 e bicarbonati < 5 mEq/L;
- chetonemia e chetonuria.

## TERAPIA

Una volta formulata la diagnosi di DKA, riconosciuta la causa scatenante ed avviate le priorità stabilite dai protocolli di emergenza, gli **obiettivi terapeutici** sono:

- correggere disidratazione e acidosi;
- ripristinare la normoglicemia in tempi opportuni;
- correggere il deficit di elettroliti;
- evitare le complicanze che potrebbero derivare dalla terapia;
- identificare e trattare i fattori precipitanti.

La terapia della DKA si basa su **tre pilastri** (fig. 2): reidratazione, somministrazione endovena di insulina, correzione endovena del deficit di potassio.

### Idratazione

Una corretta idratazione deve esser attuata **immediatamente**, senza attendere i risultati di laboratorio: dovrà correggere l'ipotensione ed evitare un calo troppo rapido dell'osmolarità plasmatica, che potrebbe provocare edema cerebrale.

Quantità e tipo di liquidi da infondere dipendono da entità della disidratazione e patologie concomitanti. Per tali motivi vengono utilizzate **preferibilmente soluzioni isotoniche** (fisiologica 0.9%). L'utilizzo delle soluzioni ipotoniche (0.45%) è opportuno solo in caso di ipersodiemia (> 155 mEq/L).

In pratica **negli adulti** si infonderà 1 L di soluzione fisiologica durante la 1° ora (500 mL nei cardiopatici ed anziani), per continuare successivamente con 500 mL/h, in modo da somministrare circa 5 L nelle prime 8 ore. Anche se una notevole quantità dei liquidi somministrati (più del 50%) può andare perduta inizialmente per la diuresi osmotica, la quantità di liquidi da infondere nelle prime 24 ore non dovrà superare il 10% del peso corporeo. Il deficit totale dei liquidi potrà esser corretto nei successivi 2 giorni.

Per i pazienti in **età pediatrica** si potranno utilizzare i suggerimenti dell'ISPAD (Clinical Practice Consensus Guidelines 2009 Compendium)(2).

### Insulina

Sebbene la sola idratazione causi una riduzione della glicemia di circa il 20%, è essenziale la terapia insulinica per normalizzare la glicemia e sopprimere lipolisi e chetogenesi (8). La terapia insulinica, **esclusivamente con insulina rapida o ultrarapida**, dovrà iniziare dopo almeno 1-2 ore dall'inizio dell'idratazione (9), cominciando con 0.1-0.3 U/kg in **bolo** e proseguendo con 0.1-0.2 U/kg/h in **infusione continua**. Il bolo non è necessario in età pediatrica, perché potrebbe aumentare il rischio di edema cerebrale (2,10).

Secondo alcuni l'ideale è ridurre la glicemia di 50-70 mg/dL/ora (3), per altri di 100 mg/dL/ora (9). La glicemia deve esser riportata ai valori normali con cautela e **quando raggiunge 250 mg/dL** è opportuno infondere **glucosata al 5%** alla velocità di 100 mL/h in **doppia via** con fisiologica più insulina, allo scopo di mantenere i livelli glicemici intorno ai 200-250 mg/dL.

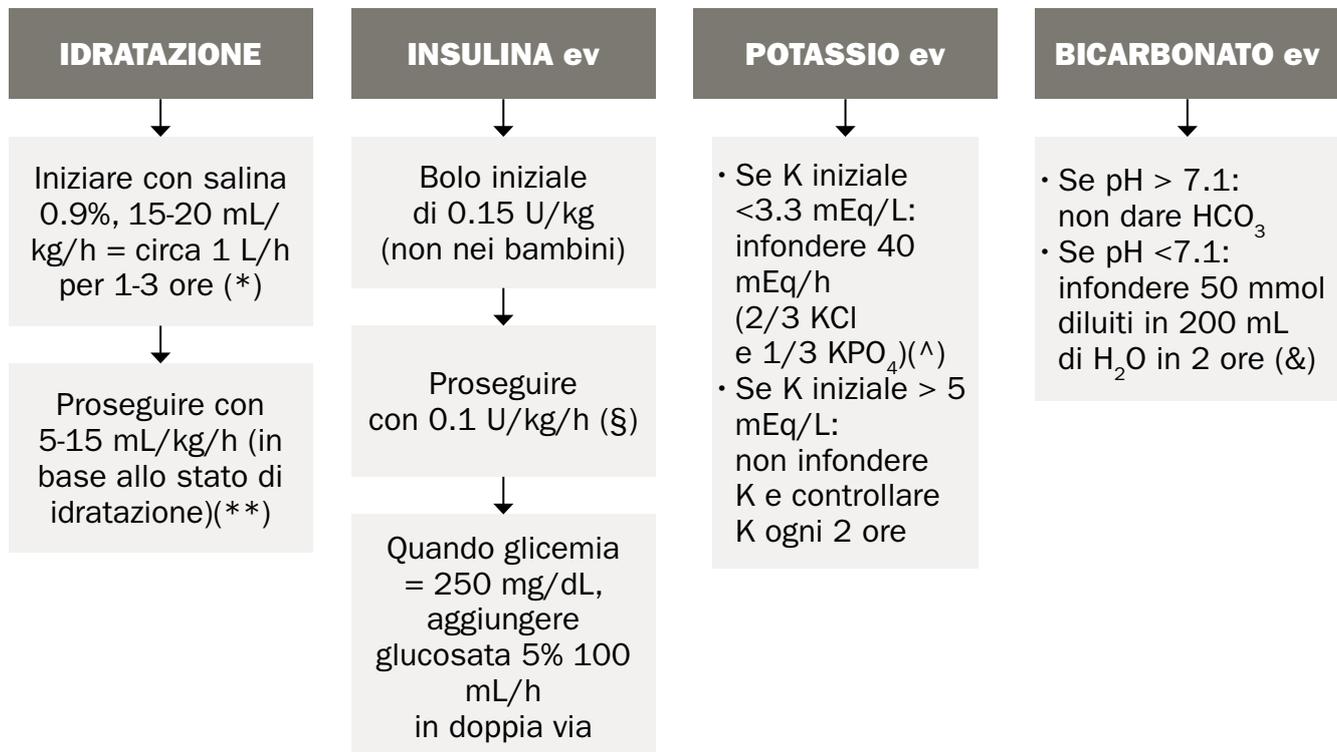
### Elettroliti

Altro atto terapeutico fondamentale è la **reintegrazione del deficit di potassio**, che dovrà iniziare contemporaneamente alla reidratazione e prima dell'inizio (1-2 h) della terapia insulinica, allo scopo di evitare possibili gravi aritmie cardiache (9).

Ovviamente la quantità di potassio da infondere sarà differente in relazione alla gravità dell'ipopotassiemia. Solitamente se ne somministrano 2/3 come cloruro e 1/3 come fosfato.

Poiché i livelli di bicarbonati rientrano solitamente nella norma con idratazione e terapia insulinica, **l'uso dei bicarbonati** deve essere preso in considerazione solo quando il pH è < 7.1, per le possibili complicanze (alcalosi tardiva da rimbalzo, spostamento a sinistra della curva di dissociazione dell'emoglobina con peggioramento dell'ossigenazione tissutale, riduzione del pH liquorale con acidosi paradossa cerebrale).

**Figura 2: Flow-chart per la terapia della chetoacidosi diabetica nell'adulto**



\* 500 mL/h in anziani, cardiopatici e insufficienza renale

\*\* Salina 0.45% se sodiemia corretta >155 mEq/L

§ Raddoppiare infusione di insulina se calo glicemia < 50-70 mg/dL/h

^ Se K = 3.3 ÷ 5.0 mEq/L, ridurre infusione a 20 mEq/h

& Ripetere se pH ancora < 7.1

## MONITORAGGIO

Dopo l'inizio della terapia, bisogna controllare:

- glicemia ed elettroliti ogni ora per 12 ore, fino a quando non si raggiunge la stabilità, poi ogni 4-6 ore;
- equilibrio acido-base in funzione dello stato clinico (il monitoraggio della chetonuria non è utile).

## COMPLICANZE E CONCLUSIONI

La terapia della DKA può essere complicata da infezioni, tromboembolie, aritmie cardiache, edema polmonare e, soprattutto, da **edema cerebrale**, frequente nei giovani diabetici (incidenza 0.5-0.9%, tasso di mortalità 21-24%, esiti neurologici nel 35% dei sopravvissuti) (2,10,11). È pertanto necessario **non essere troppo rapidi nel ripristinare la normoglicemia** e reidratare con cautela i soggetti con scompenso cardiaco, ipertensione, cirrosi epatica o insufficienza renale.

La **prognosi** è eccellente se idratazione, terapia insulinica e correzione del deficit elettrolitico sono effettuati con l'opportuna cautela, considerando le peculiarità di ciascun paziente.

**BIBLIOGRAFIA**

1. Lamb WH. Diabetic ketoacidosis. Updated: Mar 30, 2010 <http://emedicine.medscape.com/article/907111-overview>
2. Wolfsdorf J, Craig ME, Daneman D, et al. Diabetic ketoacidosis in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2009, 10 Suppl 12: 118-33.
3. Rucker DW. Diabetic ketoacidosis. Updated Jul 1 2009. <http://emedicine.medscape.com/article/766275-overview>
4. Peyrot M, Rubin RR, Travis LB. Correlates of insulin injection omission. *Diabetes Care* 2010, 33: 240-5.
5. Weinger K, Beverly EA. Barriers to achieving glycemic targets: who omits insulin and why? *Diabetes Care* 2010, 33: 450-2.
6. Ma OJ, Rush MD, Godfrey MM, Gaddis G. Arterial blood gas results rarely influence emergency physician management of patients with suspected diabetic ketoacidosis. *Acad Emerg Med* 2003, 10: 836-41.
7. Glaser NS, Wootton-Gorges SL, Buonocore MH, et al. Frequency of sub-clinical cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. *Pediatr Diabetes* 2006, 7: 75-80.
8. Luzi L, Barrett EJ, Groop LC, et al. Metabolic effects of low-dose insulin therapy on glucose metabolism in diabetic ketoacidosis. *Diabetes* 1988, 37: 1470-7.
9. Hamdy O. Diabetic ketoacidosis. Updated Sep 1 2009. <http://emedicine.medscape.com/article/118361-overview>
10. Hom J, Sinert R. Evidence-based emergency medicine/critically appraised topic. Is fluid therapy associated with cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis? *Ann Emerg Med* 2008, 52: 69-75.e1.
11. Grace M Young. Pediatrics, Diabetic Ketoacidosis. Updated: Dec 14, 2009. <http://emedicine.medscape.com/article/801117-overview>