

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"> · volontaria: rifiuto della malattia e della terapia (4,5) · imprevista: guasti nel corso della infusione sottocutanea continua di insulina mediante microinfusori, maldestro utilizzo di penne o siringhe | 25% |
| Esordio della malattia diabetica | 15% |
| Altre: infarto del miocardio, ictus, trauma, stress, cocaina, gravidanza, chirurgia, ecc. (3) | 20% |

FISIOPATOLOGIA (fig. 1)

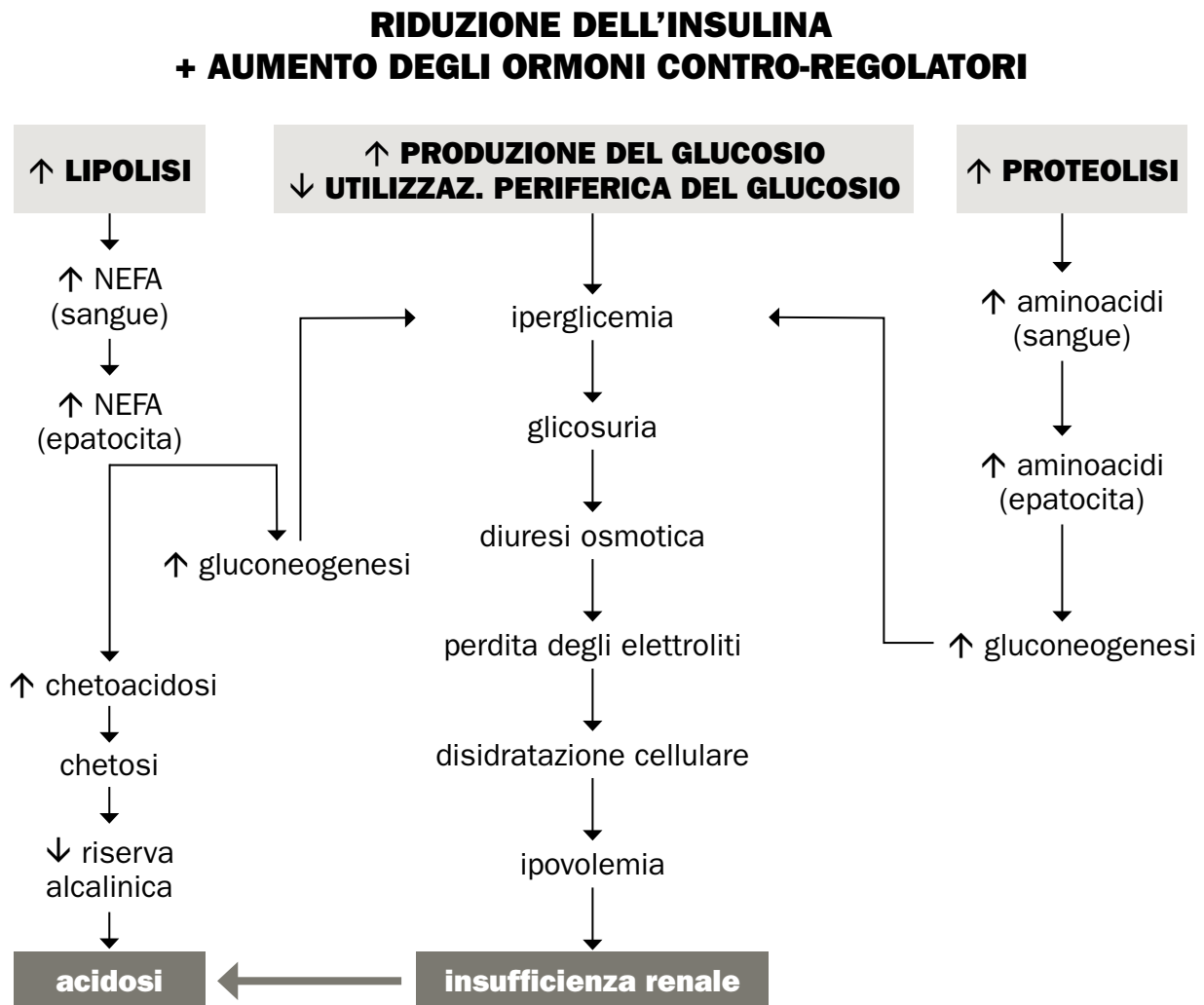
La **deficienza**, relativa o assoluta, **di insulina** induce ridotta utilizzazione di glucosio da parte dei tessuti insulino-sensibili (muscolo, tessuto adiposo, fegato), aumentata glicogenolisi, gluconeogenesi e severa iperglicemia.

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 β -ossidazione epatica degli acidi grassi liberi in circolo determina accumulo ematico di acetone, β -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 ± 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.

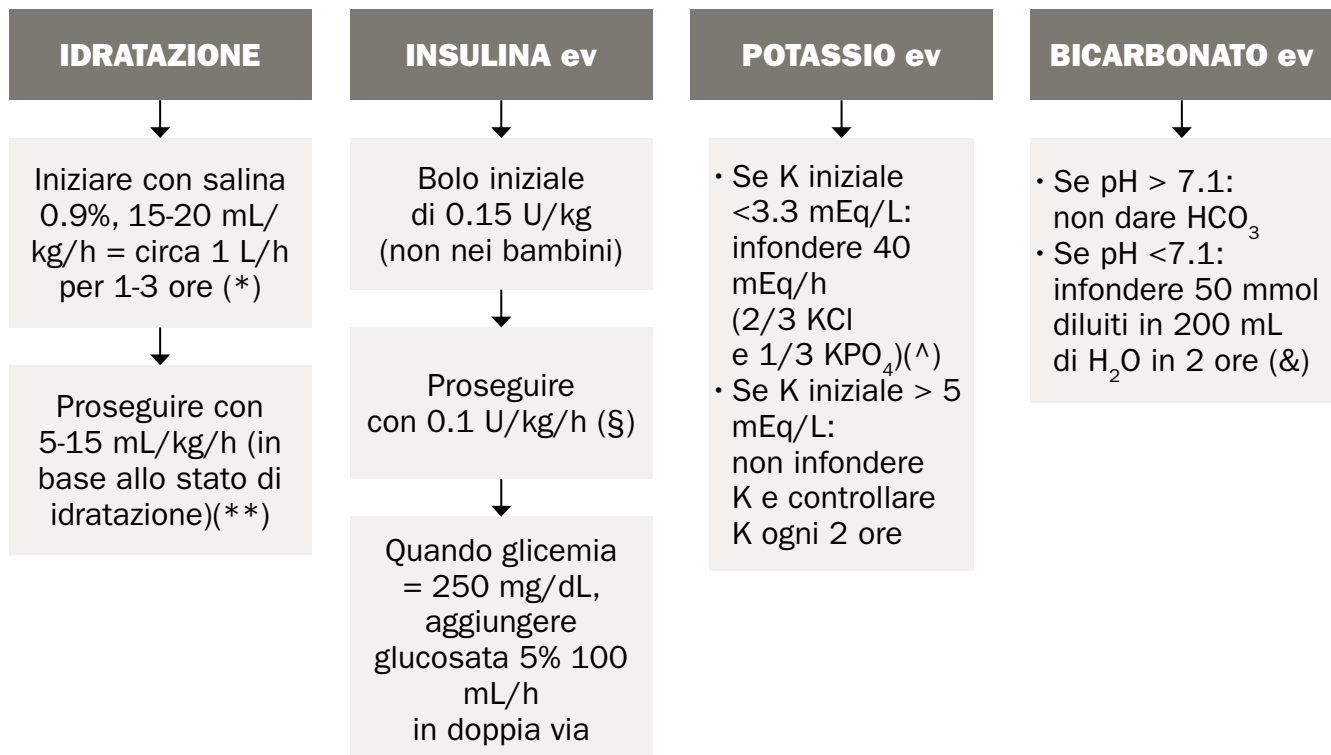
Elettroliti

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>