

Chetoacidosi diabetica 97

C. Barletta

Obiettivi

- Definire il percorso diagnostico-terapeutico dello scompenso diabetico acuto chetoacidotico in emergenza-urgenza.
- Individuare gli effetti avversi del trattamento della chetoacidosi diabetica.
- Riconoscere i fattori scatenanti dello scompenso diabetico acuto chetoacidotico.

Caso clinico

C.M., maschio di 43 anni, giunge in Pronto soccorso (PS) alle 21.50 condotto dal servizio di emergenza 118 per piroisi e vomito persistente. È lievemente rallentato, presenta cute e mucose asciutte, muscolatura ipotonica, azione cardiaca ritmica e tachicardica (110 bpm), PA 110/80 mmHg. In triage viene assegnato un codice giallo. Da circa 2 settimane erano comparsi inappetenza, disfagia, polidipsia, poliuria; viene riferito calo ponderale di circa 8 kg in 2 mesi. L'HGT rileva iperglicemia, > 400 mg/dL, l'esame delle urine con strisce reattive dimostra chetonuria e glicosuria (1 g/dL). All'emogasanalisi il pH risulta 7,32, l'HCO₃ 15 mmol/L, la PCO₂ 36 mmHg. Gli esami ematochimici rilevano glicemia pari a 530 mg/dL, kaliemia pari a

2,9 mmol/L, natriemia 140 mmol/L, cloremia 105 mmol/L, globuli bianchi 15.500/mm³. L'ECG registra tachicardia sinusale. Il paziente è apiretico. Viene iniziata terapia reidratante con soluzione salina 1000 mL/ora nelle prime 2 ore, 250 cc/ora nelle successive 8 ore e contemporaneamente infusione ev di insulina rapida alla velocità di 5 UI/ora e potassio cloruro 20 mEq/ora. Viene effettuato il monitoraggio della glicemia e degli elettroliti in Osservazione breve intensiva (OBI) e il paziente viene ricoverato in medicina d'urgenza alle 10 del mattino successivo, con discreti valori glicemici (HGT pari a 180 mg/dL). In medicina d'urgenza l'HbA1c (emoglobina glicata) è risultata pari a 14,5% e il dosaggio del "peptide C" 0,1 ng/mL.

La chetoacidosi diabetica (*Diabetic KetoAcidosis*, DKA) è una complicanza acuta del diabete mellito, minacciosa per la vita. Si può presentare nel diabete di tipo 1, insulino-dipendente (IDDM), e nel diabete di tipo 2, non insulino-dipendente (NIDDM) (Kitabchi et al, 2004; Malone et al, 1992; Westphal, 1996); nel diabete di tipo 2 è sovente associata a una malattia grave (ictus, IMA) come fattore scatenante lo scompenso metabolico.

La DKA rappresenta l'8-28% delle cause di ricovero dei pazienti diabetici e ha un'incidenza annuale dell'1-5% nel diabete di tipo 1. La mortalità è in media del 5-8%, ma diviene più elevata in rapporto all'età avanzata e in presenza di malattie concomitanti (nefropatia, infezioni, malattie cerebro-cardiovascolari) (Kitabchi e Wall, 1995; Libovitz, 1995).

Il più comune fattore precipitante della DKA è l'omissione della dose giornaliera di insulina, spesso associata a situazioni favorevoli come le infezioni, l'ictus, l'infarto

miocardico, il trauma, la gravidanza, la malattia venosa tromboembolica, la chirurgia, il trattamento corticosteroidico, l'ipertiroidismo. Nel 15-20% dei casi rappresenta la modalità di esordio clinico del diabete. In circa il 25% dei pazienti non si rinviene una causa scatenante. I problemi psicologici che portano alla mancata assunzione o al sottodosaggio dell'insulina per evitare un aumento ponderale o l'ipoglicemia possono comportare lo sviluppo di DKA nei soggetti affetti da diabete mellito di tipo 1 (English e Williams, 2004; Kitabchi et al, 2003; Kuzuya et al, 2002).

Le manifestazioni cliniche della DKA sono direttamente correlate alle tre principali alterazioni metaboliche: iperglicemia (< 250 mg/dL), deplezione di volume, acidosi (pH < 7,30; HCO₃ < 18 mmol/L). I segni clinici sono strettamente connessi alle alterazioni fisiopatologiche (Figura 1) Nelle fasi iniziali il paziente lamenta astenia e adinamia intensa, polidipsia, poliuria, dimagrimento.

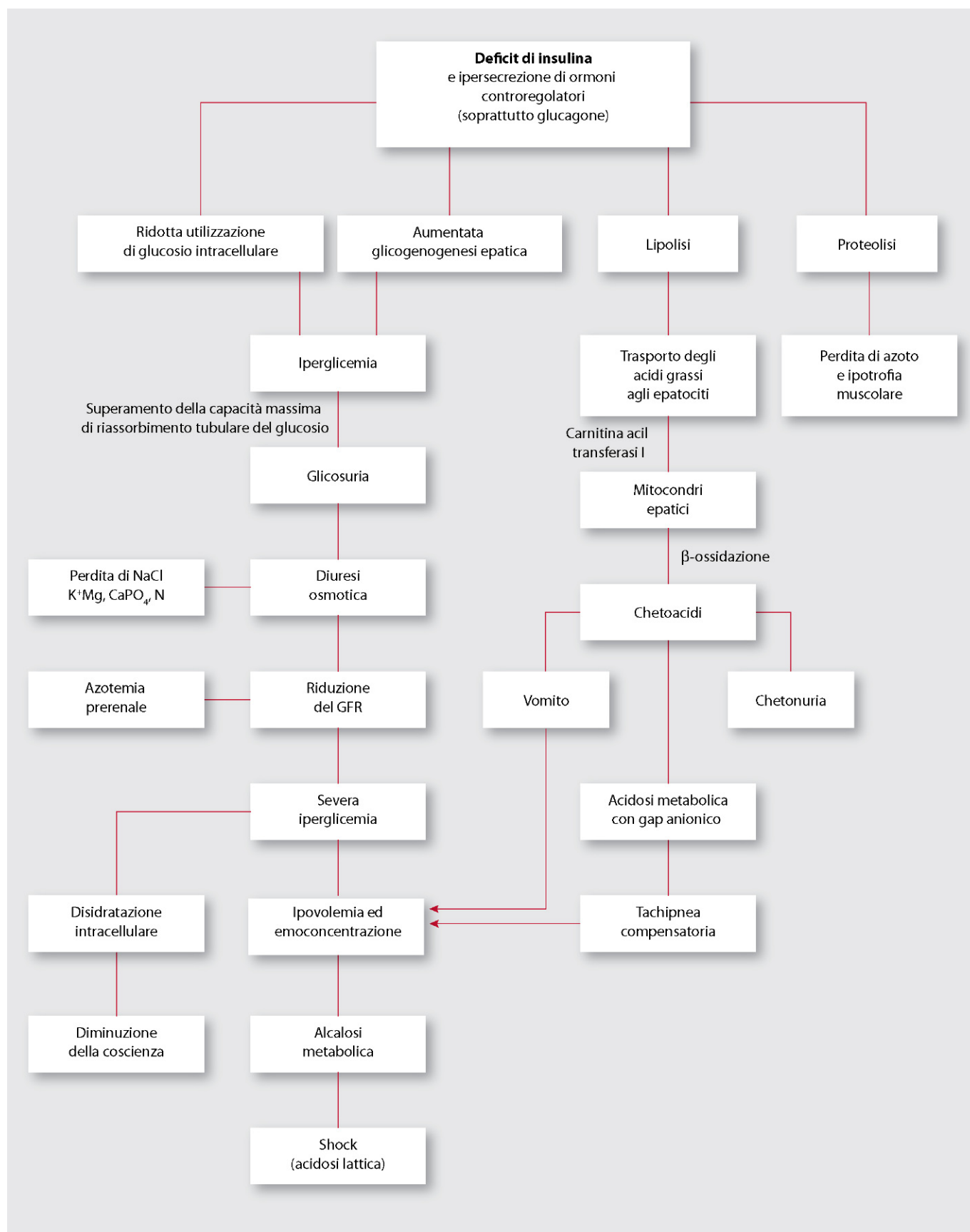


FIGURA 1 Fisiopatologia della DKA, secondaria alla carenza assoluta/relativa di insulina e all'ipersecrezione di ormoni controregolatori.

PERCORSO PREOSPEDALIERO

Il primo approccio al paziente con sospetta DKA consiste in una rapida, ma accurata anamnesi e nell'esame obiettivo, con particolare attenzione allo stato di coscienza, alla pervietà delle vie aeree, alle condizioni cardiovascolari e renali, alle possibili cause di infezioni e allo stato di idratazione. Queste valutazioni consentono di definire il grado di severità clinica e di iniziare tempestivamente il trattamento. Il quadro clinico di presentazione può essere caratterizzato da nausea, vomito e dolori addominali che possono simulare un addome acuto. Si rilevano tachipnea, polipnea, cute e mucose asciutte. Nei casi più gravi compaiono rallentamento ideomotorio, confusione mentale, sopore e coma. In genere sono presenti tachicardia e ipotensione, ipotonia dei bulbi oculari, lingua asciutta e respiro profondo e frequente (di Kussmaul), fino al quadro dello shock ipovolemico. L'alito possiede il caratteristico odore fruttato (acetone).

Di fronte al sospetto clinico di DKA è necessario effettuare la valutazione rapida della glicemia su sangue capillare tramite strisce reattive HGT e reperire almeno un accesso venoso con ago di grosso calibro. Il trattamento deve iniziare il più precocemente possibile con il reintegro volêmico (500 mL nei primi 30 min nelle forme di severa disidratazione), il monitoraggio della PA, che tende ad essere bassa, della FC, della FR e dello stato di coscienza attraverso la scala del coma di Glasgow.

PERCORSO OSPEDALIERO

In triage sarà assegnato codice giallo o rosso in presenza di compromissione dello stato di coscienza e grave compromissione emodinamica. Dovrà essere rivalutato il valore glicemico con HGT e raccolta un'attenta anamnesi con l'aiuto eventuale dei familiari; inoltre si dovranno rivalutare i parametri vitali (compresa la temperatura corporea) e sarà necessario proseguire l'infusione di soluzione salina alla velocità di 1 L/ora.

In definitiva la DKA è una triade costituita da iperglicemia, chetonuria e acidosi metabolica (Kitabchi, 2005).

La valutazione iniziale di laboratorio comprende glicemia, azotemia, creatininemia, elettroliti (sodio, potassio, cloro e bicarbonati per il calcolo del gap anionico), osmolalità, emocromo, esame delle urine per chetonuria, emogasanalisi arteriosa. La conta leucocitaria può essere elevata anche in assenza di infezione.

Azotemia e creatininemia in genere aumentano per insufficienza prerenale. Poiché i chetoni interferiscono con il dosaggio della creatininemia, la funzione renale deve essere monitorata correttamente attraverso i valori dell'azotemia. L'iperazotemia, pur contribuendo all'aumento dell'osmolalità plasmatica, non determina ipertonicità poiché l'azoto attraversa liberamente la membrana plasmatica.

L'ECG può documentare tachicardia sinusale, aritmie ipo-/ipercinetiche o rilevare la possibile presenza di segni di iper- o ipokaliemia, ischemia miocardica acuta. I parametri vitali e bilancio idrico devono essere monitorati; la glicemia deve essere controllata ogni ora e gli elettroliti ogni 4 ore. La gestione del paziente in ospedale inizia nella sala di emergenza e prosegue nell'area subintensiva della medicina d'urgenza per almeno 24-48 ore.

Deve essere effettuata la ricerca dei fattori scatenanti attraverso un attento esame obiettivo (flemmoni, ascessi) e l'esecuzione di Rx del torace (Libovitz, 1995). Nel paziente incosciente o soporoso deve essere inserito un sondino nasogastrico per evitare la polmonite da aspirazione.

La determinazione dell'HbA1c sarà utile nell'area di degenza per stabilire se la DKA è l'acme di un processo evolutivo in un diabete in scarso controllo o neodiagnosticato oppure rappresenta un effettivo episodio acuto in un paziente peraltro ben compensato. Per la ricerca delle possibili fonti di infezione e scatenanti la DKA è utile eseguire l'esame delle urine per sedimento e coltura e, in presenza di febbre, l'emocoltura.

TRATTAMENTO IN EMERGENZA

Gli obiettivi terapeutici del trattamento in emergenza sono:

- reintegrare la deplezione di liquidi;
- trattare l'iperglicemia;
- trattare i disordini elettrolitici;
- correggere l'acidosi metabolica;
- trattare la causa precipitante.

REINTEGRARE LA DEPLEZIONE DI LIQUIDI ATTRAVERSO L'IDRATAZIONE

La reidratazione rappresenta il primo e fondamentale trattamento della DKA, in quanto ristabilisce il volume intravascolare, migliora la perfusione degli organi vitali, aumenta il filtrato glomerulare, diminuisce i livelli di glicemia e chetonemia. Il deficit medio di un adulto è calcolabile in circa 100 mL/kg (5-10 L) e il deficit di sodio in 7-10 mEq/kg. La presenza di iperventilazione, febbre, vomito e sudorazione può accrescere ulteriormente il deficit di liquidi. Disidratazione, tachicardia, ridotto turgore della cute, ipotensione, shock e una riduzione del sensorio o il coma indicano il grado di perdita di liquidi e di alterazione elettrolitica (Thompson et al, 1995).

La soluzione salina rappresenta il fluido di scelta, in quanto impedisce l'eccessiva riduzione dell'osmolalità extracellulare e l'eccessivo trasferimento di acqua nel sistema nervoso centrale (SNC). In generale i primi 2 L sono somministrati rapidamente nelle prime 2 ore, i successivi 2 L da 2 a 6 ore e gli altri 2 L nelle successive 6-12 ore. Questo consente l'integrazione del 50% del volume nelle prime 12 ore. I pazienti con una disidratazione di grado lieve devono ricevere una moderata reidratazione (500 mL/ora per 4 ore). Si deve procedere con cautela nei pazienti anziani e cardiopatici, poiché un eccesso di liquidi può favorire l'edema cerebrale e la sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS).

L'iperglicemia causa uno spostamento osmotico di acqua dalle cellule e una riduzione diluzionale della natriemia (pseudoiponatriemia). Per una stima dei valori di sodio attesi dopo la normalizzazione della glicemia si può usare la seguente formula:

$$\text{Na corretto (mEq/L)} = \text{Na} + (1,6 \times [\text{glicemia} - 100] / 100)$$

La natriemia è pertanto tendenzialmente bassa o nella norma. Il dosaggio del cloro plasmatico è necessario per il calcolo del gap anionico e, nella fase tardiva del recupero

dell'acidosi, per diagnosticare un'eventuale acidosi ipercloremica.

La magnesemia può essere ridotta per perdita renale e redistribuzione del magnesio da carenza insulinica.

È quasi sempre presente un deficit di fosfato per diuresi osmotica e alterato riassorbimento renale del fosforo.

I valori teorici dell'osmolarità sono in genere elevati e compresi tra 310 e 350 mOsm/L (v.n. 285 ± 5). Si calcolano con la seguente formula:

$$\text{Osmolarità efficace (mOsm/L)} = 2\text{Na} + (\text{glicemia}/18) + (\text{azotemia}/2,8)$$

L'iperglicemia, per valori superiori a 500 mg/dL, limita l'entità dell'aumento dell'osmolarità plasmatica di circa il 5% per l'effetto diluzionale del sodio. L'iperosmolarità plasmatica diventa clinicamente significativa per valori superiori a circa 320 mOsm/L. Si raccomanda di somministrare soluzione ipotonica 0,45% anziché soluzione fisiologica 0,9% se i livelli di sodio sono > 155 mmol/L (Kitabchi et al, 2004). Controllare lo stato di idratazione attraverso la valutazione dello stato di coscienza, la PA e la diuresi per regolare la velocità dell'infusione di liquidi (250-1000 mL/ora per le prime 4 ore) (Kitabchi, 2005).

TRATTARE L'IPERGLICEMIA ATTRAVERSO LA TERAPIA INSULINICA IN INFUSIONE ENDOVENOSA

Il trattamento di elezione della DKA consiste nell'infusione endovenosa continua di insulina, avendo cura di evitare la correzione troppo rapida della glicemia (velocità raccomandata 50-90 mg/dL/ora) (Skinner, 2002; Thompson et al, 1995).

La modalità più sicura ed efficace di somministrazione di insulina è per infusione continua di piccole dosi di insulina ad azione rapida; ciò determina una diminuzione lineare dei livelli glicemici e chetonemici, e una ridotta possibilità di insorgenza di complicanze metaboliche (ipoglicemia, ipokaliemia, ipofosfatemia, ipo-osmolalità ed edema cerebrale). La dose iniziale è di 0,1 UI/kg/ora, preceduta da un eventuale bolo ev di 0,15 UI/kg. La somministrazione di insulina per via sottocutanea o intramuscolare deve essere evitata a causa dell'assorbimento irregolare e non prevedibile. La modalità raccomandata, per la semplicità e sicurezza è l'infusione di insulina attraverso una pompa siringa: 49,5 mL di soluzione fisio-

logica, e 0,5 mL di insulina rapida pari a 50 UI, per una concentrazione di insulina pari a 1 UI/mL. Per valori di glicemia superiori a 500 mg/dL la velocità di infusione è 5 UI/ora associata a bolo ev di insulina (10 UI); per valori tra 400 mg/dL e 500 mg/dL è di 4 UI/ora associata a bolo ev di insulina di 8 UI. L'adeguamento della velocità di infusione si basa sul monitoraggio orario della glicemia.

In assenza di pompa siringa si utilizza una pompa da infusione, si diluiscono 50 UI di insulina rapida in 500 mL di soluzione fisiologica e si infondono alla velocità di 50 mL/ora, monitorando la glicemia ogni ora. Quando la glicemia è pari a 250 mg/dL, si deve infondere glucosio al 5% e ridurre la velocità di infusione dell'insulina a 0,05 UI/kg/ora. Si deve mantenere la glicemia tra 140 e 180 mg/dL regolando le velocità di infusione di insulina e glucosio fino alla correzione dell'acidosi. La somministrazione ev di insulina deve continuare fino alla risoluzione dell'acidosi ($\text{pH} > 7,35$; $\text{HCO}_3^- > 18$ mmol/L). Non interrompere in modo improvviso la somministrazione di insulina ev (Kitabchi et al, 2003; Kuzuza et al, 2002; Westphal, 1996). L'insulina somministrata per via sottocutanea (sc) ha spesso un'azione a inizio ritardato, che può portare a un peggioramento nel controllo del diabete o alla recidiva della DKA. Continuare la terapia con insulina ev per 1 ora dopo l'avvio del regime di somministrazione sc di insulina per garantire un livello adeguato di insulina nel plasma. Quando la glicemia è pari a 140 mg/dL per tre volte consecutive embricare l'insulina sc ai pasti (analogo rapido) e sospendere l'infusione alla prima dose di insulina basale serale (analogo lento) (Kitabchi, 2005). Se la glicemia è inferiore a 110 mg/dL, interrompere l'infusione ev di insulina; per glicemie inferiori a 70 mg/dL, infondere glucosio al 10% monitorando la glicemia ogni ora.

L'incidenza di *non responder* al trattamento è dell'1-2%; l'infezione è la prima causa di mancata risposta alla terapia. In caso di mancata risposta alla terapia con basse dosi di insulina e adeguata idratazione dopo la prima ora è indicato un bolo ev (0,2-0,4 UI/kg).

L'infusione di insulina deve essere protratta per almeno 12 ore o fino alla scomparsa dell'acidosi metabolica. Quando la glicemia raggiunge i valori di 250 mg/dL l'insulina deve essere aggiunta alla soluzione glucosata al 5% (insulina R 0,33 UI/g di glucosio) (Tabella 1).

L'azione dell'insulina e l'espansione del volume plasmatico consentono in genere una velocità di diminuzione della glicemia di circa 100 mg/dL/ora.

TABELLA 1 Velocità di infusione di soluzione glucosata e insulina in base ai valori glicemici

Glicemia (mg/dL)	Glucosata 5% (mL/ora)	Fisiologica 500 mL + insulina 50 UI	
		mL/ora	UI insulina/ora
200-250	100	20	2
> 300	–	30	3
> 400	–	40	4
> 500	–	50	5
> 600	–	60	6
> 800	–	80	8

La terapia insulinica in infusione continua ev è sempre la terapia di scelta nel paziente critico e/o che non si alimenta, applicando algoritmi basati su frequenti controlli dei valori glicemici, ogni 2 ore di giorno e ogni 4 ore di notte (livello di prova VI, forza della raccomandazione B) (Thompson et al, 1995). I valori glicemici devono essere mantenuti inferiori a 180 mg/dL (livello di prova II, forza della raccomandazione B) (Viener et al, 2008).

TRATTARE I DISORDINI ELETTROLITICI ATTRAVERSO L'INFUSIONE DI POTASSIO

Contestualmente alla terapia insulinica deve essere iniziata la somministrazione di potassio (10 mEq/ora) in attesa dei risultati di laboratorio. I pazienti in DKA usualmente presentano un deficit di potassio pari a 3-5 mEq/kg. Un'iniziale ipokaliemia indica una severa deplezione di potassio ed è necessaria la somministrazione di grandi quantità di potassio (30 mEq/ora) per le prime 24-36 ore. L'obiettivo è la reintegrazione del potassio intracellulare nel volgere di alcuni giorni (Tabella 2).

È presente una condizione di deplezione di potassio con deficit di circa 300-400 mEq/L, tuttavia i livelli plasmatici di potassio sono inizialmente, in genere, nella norma o lievemente elevati (4 e 5,5 mEq/L). Questo fenomeno può essere spiegato da diversi fattori: 1) la carenza di insulina che non permette l'ingresso di potassio nella cellula e favorisce la perdita di potassio incorporato nel glicogeno; 2) lo scambio di H^+ e K^+ tra ambiente intra- ed extracellulare; 3) la presenza di forze fra solvente e soluto che fanno perdere

potassio attraverso i canali dell'acqua (trascinamento da parte del solvente, *solvent drag*); 4) la disidratazione cellulare che causa aumento della concentrazione del potassio intracellulare e trasporto passivo attraverso i canali del K^+ . Se i valori sono compresi tra 3,3 e 5,5 mmol/L, è necessario somministrare 20 mEq di potassio per ogni litro di liquido infuso. Valori di kaliemia di circa 3 mEq/L sono invece indice di grave deficit di potassio (anche > 800 mEq/L).

CORREGGERE L'ACIDOSI METABOLICA

L'acidosi metabolica e quindi la produzione di idrogenioni si corregge generalmente con la terapia insulinica (blocco della chetogenesi) e lo smaltimento dei corpi chetonici per via renale (adeguate riperfusione e idratazione).

Si rileva acidosi metabolica ($pH < 7,3$; $HCO_3^- < 15$ mEq/L) a elevato gap anionico (> 20 mEq/L; v.n. 7-10). Un gap anionico > 40 mEq/L è indice di iperlattacidemia. Il calcolo del gap anionico necessario per un accurato monitoraggio della terapia si effettua con la seguente formula:

$$\text{Gap anionico mEq/L} = (Na^+ + K^+) - (Cl^- + HCO_3^-)$$

L'infusione di bicarbonato è indicata *solo* nei pazienti affetti da DKA grave, ovvero con $pH < 7$ o con concentrazione venosa di bicarbonato < 10 mmol/L, fino al raggiungimento di un $pH \geq 7,2$. La quantità di bicarbonato da infondere lentamente in circa 3 ore può essere calcolata mediante la seguente formula:

$$\text{Dose di } HCO_3^- \text{ da infondere (mEq)} = EB \times \text{peso corporeo} \times 0,3$$

TABELLA 2 Trattamento della DKA e delle sue complicanze

Obiettivo del trattamento	Terapia
Trattamento della DKA	
Idratazione	Soluzione fisiologica (6 L nelle prime 12 ore; 500 mL/30 min, per 2 ore; 500 mL/ora, per 4-6 ore; 250 mL/ora per 6-8 ore)
Correzione dell'iperglicemia	Idratazione Insulina ad azione rapida (0,1 UI/kg in bolo ev e infusione 0,1 kg/ora-50 UI in soluzione salina 500 cc + 5 cc soluzione colloidale, alla velocità di 50-70 mL/ora) Mantenimento con soluzione glucosata al 5% + insulina R (0,33 UI/g glucosio) quando glicemia < 250 mg/dL
Correzione del deficit di elettroliti	Potassio fosfato (contestualmente alla terapia idratante 10 mEq/ora, proseguire in base ai valori della kaliemia fino a 30 mEq/ora se $K^+ < 3,0$ mEq/L; interrompere infusione se $K^+ > 5,5$ mEq/L Mg 800 mg ev/24 ore (se Mg $< 0,8$ mEq/L)
Correzione dell'acidosi	Terapia insulinica (blocco della chetogenesi) Espansione volemica (eliminazione dei corpi chetonici per via renale) Se acidosi grave ($pH < 7,1$), infusione lenta (3 ore) di bicarbonato in piccole dosi fino al raggiungimento di un pH di circa 7,2
Trattamento delle complicanze della DKA	
Edema cerebrale	Mannitolo 18%, 250 cc/30 min ogni 4 ore
Infezioni	Antibioticoterapia ad ampio spettro in relazione al quadro clinico
Malattia venosa tromboembolica	Profilassi con eparina a basso peso molecolare
Gastropatia erosiva da stress	Ranitidina 50 mg ev/12 ore o IPP
Acidosi ipercloremica con gap anionico normale	Si corregge spontaneamente in 24-48 ore
ARDS	Terapia di supporto ventilatoria (NIMV-IMV)
Nella soluzione di sodio bicarbonato all'8,4% 50 mL contengono 50 mEq di sodio bicarbonato. IPP: inibitori di pompa protonica; NIMV: ventilazione meccanica non invasiva; IMV: ventilazione meccanica invasiva.	

La quota totale di bicarbonato necessaria può essere spesso meno della metà del fabbisogno calcolato sul deficit di basi (EB) e su un volume di distribuzione pari allo 0,3 del peso corporeo. Si raccomanda pertanto di somministrare boli di 50 mEq di bicarbonato in 10 min, da ripetere sotto monitoraggio del pH fino a raggiungere i valori di 7,2.

I rischi legati a un uso improprio del bicarbonato sono l'alcalosi tardiva di rimbalzo (per blocco della chetogenesi e metabolizzazione dei chetoni in HCO_3 ed iperventilazione per 36 ore); lo spostamento a sinistra della curva di dissociazione dell'Hb con peggioramento dell'ossigenazione tissutale; la riduzione del pH nel liquor per passaggio di CO_2 ($\text{HCO}_3 + \text{H} = \text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2$) con acidosi paradossa nell'SNC e possibile peggioramento del livello di coscienza (Hiller e Wolf, 2005; Latif et al, 2002; Viallon et al, 1999).

TRATTARE LA CAUSA PRECIPITANTE

I fattori precipitanti vanno attentamente ricercati e trattati (ictus, sindrome coronarica acuta, sepsi).

Particolare attenzione deve essere posta alla prescrizione precoce della terapia antibiotica ad ampio spettro in caso di febbre e/o documentazione di foci infettivi.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

La diagnosi differenziale deve essere posta con le seguenti condizioni.

- **Chetoacidosi alcolica.** In presenza di anamnesi di etilismo documentata da alcolemia elevata, chetonuria e acidosi metabolica si deve pensare alla chetoacidosi alcolica. In tal caso la glicemia è peraltro solo lievemente aumentata (per effetto della glicogenolisi e neoglicogenesi promossa dagli ormoni controregolatori in risposta al digiuno), normale, o inferiore alla norma.
- **Acidosi lattica.** Nell'acidosi lattica la chetosi è assente, l'iperglicemia modesta. Sono spesso associate condizioni come la sepsi, l'infarto miocardico, lo scompenso cardiaco, l'ictus (English e Williams, 2004).
- **Acidosi tubulare renale prossimale.** Nell'acidosi tubulare renale prossimale la glicemia è normale, non è presente chetonuria, il pH urinario è $> 5,5$ il gap anionico è normale (7-9 nmol/L).

L'acidosi metabolica con un gap anionico elevato è presente nell'acidosi lattica, nella chetoacidosi alcolica e diabetica, nell'insufficienza renale, nell'ingestione di sostanze tossiche (per esempio, salicilati, metanolo, formaldeide, glicoletilene, paraldeide o metformina), nell'acidemia piroglutamica e nella grave rabdomiolisi.

L'acidosi metabolica con un gap anionico normale (acidosi ipercloremica) è presente nella diarrea, nella fistola pancreatica, nell'acidosi tubulare renale di tipo 2 (prossimale) e nell'ipoaldosteronismo (acidosi tubulare renale di tipo 4). Può inoltre essere causata da alcuni farmaci, per esempio il cloruro di ammonio.

Altre condizioni di cui tenere conto nella diagnosi differenziale del coma sono: encefalopatia epatica, uremia, intossicazioni, ictus, processi espansivi endocranici, meningoencefaliti, disonie, carbonarcosi, sindrome da inappropriata secrezione di ADH (SIADH). In tali casi è fondamentale la valutazione della glicemia, del pH, dell'osmolarità e dell'esame delle urine. In tal modo è

possibile porre la diagnosi differenziale tra coma ipoglicemico (glicemia < 50 mg/dL), coma chetoacidotico (pH $< 7,30$; chetonuria), coma diabetico non chetosico (iperosmolarità > 320 mOsm/L), acidosi lattica (assenza di chetonuria), coma non diabetico.

COMPLICANZE E MORTALITÀ

La mortalità è elevata quanto più elevati sono i valori di azotemia, glicemia e osmolarità, e se il livello di bicarbonati sierici è < 10 mEq/L. Fattori che contribuiscono ad aumentare la mortalità sono l'infarto miocardico e le infezioni quali fattori precipitanti la DKA, l'età avanzata, le malattie renali e cardiovascolari associate, il coma prolungato. La disidratazione e l'immobilizzazione favoriscono il rischio di malattia venosa tromboembolica, per cui è utile istituire terapia profilattica con eparina a basso peso molecolare (HLMW 4000 UI 1 fl sc).

Le maggiori complicanze precoci legate al trattamento sono l'ipokaliemia, l'ipoglicemia, l'ARDS e l'edema cerebrale.

L'ipokaliemia e l'ipoglicemia si evitano raggiungendo l'equilibrio metabolico in maniera graduale attraverso l'impiego di soluzioni saline isotoniche, l'infusione lenta di insulina rapida a basse dosi, la precoce somministrazione di potassio per ricostituire il patrimonio cellulare. Essenziali sono la comprensione della fisiopatologia della DKA e il monitoraggio costante del paziente in medicina d'urgenza, preferibilmente nell'area subintensiva.

L'ARDS è una complicanza rara legata a un'aggressiva fluidoterapia, riduzione della pressione oncotica, aumento della pressione telediastolica in atrio sinistro. I pazienti anziani sono a rischio elevato e devono essere attentamente monitorati attraverso la pulsossimetria; in questa categoria di pazienti è utile diminuire la velocità di infusione dei fluidi.

L'edema cerebrale insorge, nello 0,7-1% dei giovani (< 28 anni) con DKA nelle prime 24 ore di terapia, quando le condizioni cliniche e i parametri di laboratorio sembrano migliorare. La mortalità è del 70% (Libovitz, 1995). La patogenesi è legata al rapido ingresso di acqua nella cellula nervosa con rigonfiamento per non altrettanto rapido passaggio di soluti nello spazio extracellulare durante il trattamento con fluidi e insulina. Circa il 50% dei pazienti presenta cefalea, alterazioni dello stato di coscienza, convulsioni, turbe della termoregolazione. Il trattamento prevede infusione di mannitolo 1-2 g/kg e successivo esame TC cerebrale per la conferma diagnostica. Altre misure comprendono la restrizione di fluidi, l'iperventilazione, l'intubazione orotracheale.

Tra le complicanze tardive della DKA le infezioni sono le più importanti e devono essere sospettate in presenza di acidosi refrattaria (acidosi lattica). Lo stato di shock resistente alla fluidoterapia può essere legato a una infezione da Gram- o a infarto miocardico silente. L'acidosi metabolica ipercloremica senza gap anionico si può sviluppare nel corso del trattamento e si corregge con l'escrezione del cloro in eccesso e la sintesi di bicarbonato. Si rende pertanto necessario il monitoraggio del gap anionico anziché la concentrazione di bicarbonati. Nell'anziano l'iperviscosità ematica, la riduzione della gittata cardiaca e l'aterosclerosi possono predisporre a sindromi ischemiche, soprattutto nel distretto cerebrale.

La maggior parte dei pazienti con DKA richiede l'ospedalizzazione e un assiduo monitoraggio dei parametri vitali e di laboratorio; pertanto è indicato il ricovero nell'area subintensiva della medicina d'urgenza per almeno 48-72 ore.

I pazienti che si presentano precocemente in DEA ai primi segni e sintomi in assenza di complicanze possono essere gestiti nell'area di OBI del PS e dimessi dopo 12-16 ore di trattamento (ADA, 2007; ADA, 2009; AMD-SID, 2010).

Ricorda

- Idratare il paziente è il primo trattamento della DKA, utilizzando soluzione salina alla velocità di infusione ev di 1 L/ora nelle prime 2 ore.
- Somministrare insulina rapida in infusione ev continua a piccole dosi (5 UI ev/ora) fino alla risoluzione dell'acidosi e fino a 1 ora dopo la prima somministrazione sc.
- Iniziare contemporaneamente all'infusione insulinica ev l'infusione ev di potassio.
- Monitorare la glicemia ogni ora nelle prime 6 ore.
- Monitorare gli elettroliti ogni 4 ore nelle prime 12 ore.
- Eseguire sempre ECG in PS.

Errori da evitare

- Somministrare insulina per via sottocutanea nella DKA.
- Sospendere bruscamente l'infusione ev di insulina rapida.
- Attendere l'ipokaliemia per iniziare l'infusione di potassio.
- Correggere l'acidosi metabolica con soluzioni di bicarbonato per valori di pH > 7,1 < 7,3.
- Ritardare l'inizio della terapia antibiotica.
- Non inserire il sondino nasogastrico nei pazienti incoscienti.

BIBLIOGRAFIA

- ADA (American Diabetes Association): Standards of Medical Care in Diabetes 2007, *Diab Care* 30(1):4-41, 2007.
- ADA (American Diabetes Association): Standards of Medical Care in Diabetes 2009, *Diab Care* 32(1):13-61, 2009.
- Rappresenta il position statement della Società Scientifica Americana di Diabetologia sugli standard di cura del diabete mellito e rappresenta il documento internazionale di riferimento per il trattamento del diabete mellito basato sulle migliori evidenze disponibili. Le raccomandazioni includono lo screening, la diagnosi e il trattamento della malattia diabetica.
- AMD-SID - Diabete Italia: Standard italiani per la cura del diabete mellito 2009-2010, Torino, 2010, Infomedica.
- Il documento, alla seconda edizione, definisce gli standard di cura italiani per la malattia diabetica partendo dall'analisi della letteratura e integrandola con le raccomandazioni considerate più vicine e utili alla realtà del nostro Paese. Rappresenta il documento scientifico di riferimento in Italia per la cura del diabete. Di particolare interesse la cura del diabete in ospedale, in condizioni critiche nelle Unità di terapia intensiva coronarica e medica nelle stroke unit.
- English P, Williams G: Hyperglycaemic crises and lactic acidosis in diabetes mellitus, *Postgrad Med J* 80:253-261, 2004.
- Hiller KM, Wolf SJ: Cerebral edema in an adult patient with diabetic ketoacidosis, *Am J Emerg Med* 23:399-400, 2005.
- Kitabchi AE: Hyperglycaemic crises: improving prevention and management, *Am Fam Physician* 71:1659-1660, 2005.
- Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB et al: Hyperglycaemic crises in patients with diabetes mellitus, *Diab Care* 26(Suppl 1):S109-S117, 2003.
- L'articolo definisce le linee guida per la valutazione, la diagnosi, il trattamento, la prevenzione e la gestione della chetoacidosi diabetica e dello stato iperosmolare non chetotico, e sottolinea particolarmente i fattori precipitanti. La forza delle raccomandazioni basate sulle migliori evidenze scientifiche disponibili è distinta in A, B e C. L'opinione di esperti è indicata come E. Viene riportata anche una valutazione dei costi legati all'ospedalizzazione dei pazienti: valutati in circa 13.000 \$ a paziente per una media annua di ricoveri negli Stati Uniti pari a 100.000 pazienti.
- Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB et al: American Diabetes Association: Hyperglycaemic crises in diabetes, *Diab Care* 27(Suppl 1):S94-S102, 2004.
- Kitabchi AE, Wall BM: Diabetic ketoacidosis, *Med Clin North Am* 79(1):9, 1995.
- Kuzuya T, Ngawa S, Satoh J et al: Committee of the Japan Diabetes Society on the diagnostic criteria of diabetes mellitus: Report of the Committee on the classification and diagnostic criteria of diabetes mellitus, *Diab Res Clin Pract* 55:65-85, 2002.
- Latif KA, Freire AX, Kitabchi AE et al: The use of alkali therapy in severe diabetic ketoacidosis, *Diab Care* 25:2113-2114, 2002.
- Libovitz HE: Diabetic ketoacidosis, *Lancet* 345:767, 1995.
- Malone ML, Gennis V, Goodwin JS: Characteristics of diabetic ketoacidosis in older versus younger adults, *J Am Geriatr Soc* 40(11):1100, 1992.
- Skinner TC: Recurrent diabetic ketoacidosis: causes, prevention and management, *Horm Res* 57(Suppl 1):S78-S80, 2002.
- Thompson CJ, Cumming F, Chalmers J: Abnormal insulin treatment behavior: a major cause of the ketoacidosis in the young adult, *Diab Med* 12:429, 1995.
- Viallon A, Zeni F, Lafond P et al: Does bicarbonate therapy improve the management of severe diabetic ketoacidosis?, *Crit Care Med* 27:2690-2693, 1999.
- Viener RS, Viener DC, Larson RJ: Benefit and risk of tight glucose control in critically adults: A meta-analysis, *JAMA* 300(8):933-944, 2008.
- In questo studio sono stati analizzati 29 trial randomizzati controllati per un totale di 8432 pazienti critici suddivisi in due gruppi: uno sottoposto a controllo intensivo con target 80-110 mg/dL e un altro a controllo standard con target glicemico 180-200 mg/dL. La mortalità è risultata la medesima nei due gruppi, ma il rischio di ipoglicemie era cinque volte superiore nel gruppo a controllo intensivo.
- Westphal SA: The occurrence of diabetic ketoacidosis in non insulin-dependent diabetes and newly diagnosed diabetes and newly diagnosed diabetic adult, *Am J Med* 101:19, 1996.