

Consensus Statement sulla chetoacidosi diabetica nei bambini e negli adolescenti

SILVIA DI MICHELE, FRANCESCO CHIARELLI*

Clinica Pediatrica, Università di Chieti

*Segretario Generale, Società Europea di Endocrinologia Pediatrica (ESPE)

Un consensus è un consensus.

La chetoacidosi diabetica (DKA) è la principale causa di mortalità e morbilità nei bambini e negli adolescenti con diabete mellito di tipo 1 (T1DM). La mortalità è legata soprattutto allo sviluppo di edema cerebrale, che si verifica nello 0,3-1% di tutti gli episodi di DKA. Purtroppo, l'eziologia, la fisiopatologia e il trattamento ideale dell'edema cerebrale sono ancora poco conosciuti, e si discute molto se i medici trattando la DKA possano prevenire o, almeno, predire lo sviluppo di edema cerebrale. Vi è invece accordo sul fatto che la prevenzione della DKA e la riduzione della sua incidenza dovrebbero essere obiettivi primari nella gestione dei bambini con T1DM.

Considerata l'importanza di questa condizione, è stato realizzato un Consenso condiviso da esperti afferenti alle tre più importanti Società che si occupano di Diabetologia pediatrica: *European Society for Pediatric Endocrinology (ESPE)*, *Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society (LWPES)* e *International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD)*. I risultati di questo lavoro sono stati riportati nello "ESPE/LWPES Consensus Statement sulla Chetoacidosi diabetica in bambini e adolescenti", pubblicato sia da *Archives of Disease in Childhood*¹ che da *Pediatrics*², da cui sono tratte gran parte

CONSENSUS STATEMENT ON DIABETIC KETOACIDOSIS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

(*Medico e Bambino* 2007;26:19-25)

Key words

Diabetic ketoacidosis, Type 1 Diabetes Mellitus, Consensus, Cerebral oedema

Summary

Background. Diabetic Ketoacidosis (DKA) is the leading cause of morbidity and mortality in children with Type 1 Diabetes Mellitus (T1DM). Mortality is predominantly related to the occurrence of cerebral oedema; only a minority of deaths in DKA are attributed to other causes. Cerebral oedema occurs in about 0.3-1% of all episodes of DKA, and its aetiology, pathophysiology, and ideal method of treatment are poorly understood. There is debate as to whether physicians treating DKA can prevent or predict the occurrence of cerebral oedema, and the appropriate site for children with DKA to be managed. There is agreement that prevention of DKA and reduction of its incidence should be a goal in managing children with diabetes.

Aims and Methods. To explore these issues, the European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE) and the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society (LWPES) convened a panel of expert physicians for a Consensus Conference. The Consensus Statement was developed with close partnership between ESPE, LWPES and the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD), all three organisations being represented by members who participated in the writing process. Each of the major topics had a presenter and recorder, responsible for review of the literature and for providing evidence based recommendations according to criteria used by the American Diabetes Association (ADA).

Conclusion. This document summarises the final consensus reached and represents the current "state of the art".

delle linee guida riportate, che vengono supportate dal grado di evidenza (Tabella I).

L'attualità dell'argomento è data dal fatto che la chetoacidosi è una condizione estremamente pericolosa per i bambini che, però, potrebbe essere

prevenuta con una diagnosi precoce di T1DM all'esordio o con l'attento follow-up del bambino durante gli episodi infettivi. Anche l'evoluzione della chetoacidosi è strettamente legata alla tempestività e all'adeguatezza delle cure.

Obiettivo dei pediatri e dei pediatri

GRADO DI EVIDENZA DELLE AFFERMAZIONI RIPORTATE NELLE LINEE GUIDA

- A** Chiare evidenze da trials ben condotti, randomizzati e controllati
- B** Evidenze supportate da studi di coorte ben condotti
Evidenze supportate da studi caso-controlli ben condotti
- C** Evidenze supportate da studi poco controllati o non controllati
- D** Evidenze conflittuali che supportano le raccomandazioni
- E** Consenso di esperti

Tabella I

FREQUENZA DEI SINTOMI E SEGNI ALL'ESORDIO DI T1DM IN DUE CENTRI ITALIANI

Poliuria, nicturia	88%
Sete, polidipsia	84%
Segni di disidratazione	78%
Dolore addominale, vomito	14%
Respiro di Kussmaul	6%
Alterazioni della coscienza	6%
Coma	2%

Dipartimento di Pediatria delle Università di Parma e Chieti (1990-2000)

Tabella II

diabetologi è di aumentare la sensibilità verso una condizione estremamente grave che deve essere trattata secondo linee guida precise, ma anche stimolare la consapevolezza di poterla prevenire. Nella maggioranza dei bambini e degli adolescenti la diagnosi di diabete dovrebbe essere posta senza difficoltà: un dato anamnestico recente di poliuria (spesso anche di pollachiuria e nicturia), sete intensa e polidipsia, polifagia e dimagrimento è una indicazione inequivocabile a richiedere semplicemente un esame urine per glicosuria e chetonuria e una glicemia (Tabella II). La presenza di glicosuria e chetonuria e di glicemia a digiuno superiore, in genere, a 150-200 mg/dl pone pochi dubbi sulla diagnosi di T1DM. Nonostante ciò, è sempre utile ricordare che alcuni bambini ancora si

presentano alla diagnosi con chetoacidosi grave o, comunque, con sintomi che talvolta datano da alcune settimane o mesi.

Più recentemente anche l'*American Diabetes Association (ADA)* ha pubblicato un Consensus Statement sulla DKA³, ribadendo l'importanza di una appropriata gestione di questa condizione e sottolineando come il bambino si discosti dall'essere (come noi pediatri sappiamo bene) "una miniatura dell'adulto". In particolare, l'ADA raccomanda di ricordare alcune peculiarità dell'età pediatrica:

- più piccolo è il bambino, più difficile sarà ottenere la classica storia di poliuria, polidipsia e perdita di peso. Per esempio, talvolta, i più piccoli potrebbero manifestare sintomi durante una polmonite o una bronchiolite, il cui trattamento con glucocorticoidi o simpaticomimetici può addirittura peggiorare le condizioni metaboliche;
- il più elevato metabolismo basale e la maggiore area di superficie rispetto alle dimensioni corporee complessive rendono necessario un calcolo più accurato dei fluidi e degli elettroliti da somministrare per la reidratazione;
- i bambini sarebbero più predisposti a sviluppare edema cerebrale per l'imaturità di alcuni meccanismi autoregolatori del sistema nervoso centrale;
- l'importanza della gestione del diabete negli adolescenti: il 5% di questo particolare gruppo di pazienti sarebbe responsabile di più di un quarto di tutti i ricoveri per DKA e, in questi casi, la causa più importante di DKA risulterebbe l'omissione di insulina³.

DEFINIZIONE DI DKA

La DKA è causata dalla riduzione dell'insulina circolante associata al contemporaneo aumento dei livelli degli ormoni controregolatori, quali glucagone, catecolamine, cortisolo e ormoni della crescita (Figura 1). Questa anomalia determina un aumento della produzione epatica e renale di glucosio

e la ridotta utilizzazione periferica inducendo iperglicemia e iperosmolalità. L'aumentata lipolisi, con produzione di corpi chetonici (beta-idrossi-butilirato e acetoacetato), determina chetonemia e acidosi metabolica. L'iperglicemia e l'acidosi inducono diuresi osmotica, disidratazione e diselettrolitiemia.

I criteri biochimici per la diagnosi di DKA sono:

- iperglicemia > 200 mg/dl (> 10 mmol/l)
- pH < 7,30
- bicarbonatemia < 15 mmol/l

La DKA viene generalmente classificata in base alla gravità dell'acidosi, variando da *lieve* (pH < 7,3 con bicarbonatemia < 15 mmol/l), *moderata* (pH < 7,2 con bicarbonatemia < 10 mmol/l) e *grave* (pH < 7,1 con bicarbonatemia < 5 mmol/l) (Tabella III).

La Figura 2 riassume le possibili cause di DKA.

FREQUENZA DELLA DKA

All'esordio del T1DM

Esiste una certa variabilità geografica nella frequenza di DKA all'esordio del T1DM e sembrerebbe inversamente proporzionale all'incidenza del T1DM. La frequenza riportata varia dal 15% al 67% in Europa e nel Nord America, e potrebbe essere più alta nei Paesi in via di sviluppo (grado di evidenza A). In Canada e in Europa l'ospedalizzazione per DKA, in pazienti all'esordio o in pazienti già diagnosti-

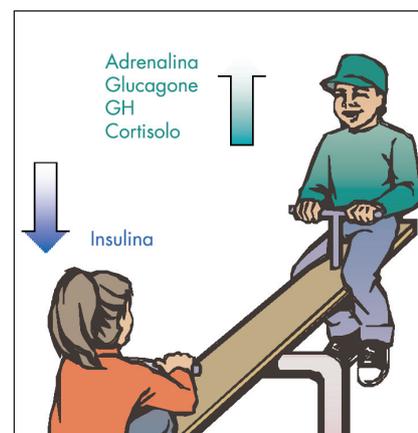


Figura 1. Meccanismi ormonali della DKA.

Consensus Statement sulla chetoacidosi diabetica nei bambini e negli adolescenti

CRITERI DIAGNOSTICI E GRAVITÀ DELLA DKA

Iperglicemia	> 200 mg/dl (> 10 mmol/l)	
Acidosi	pH arterioso < 7,3	Bicarbonati < 15 mEq/l
Chetonuria		
Lieve	pH arterioso < 7,3	Bicarbonati < 15 mmol/l
Moderata	pH arterioso < 7,2	Bicarbonati < 10 mmol/l
Grave	pH arterioso < 7,1	Bicarbonati < 5 mmol/l

Tabella III

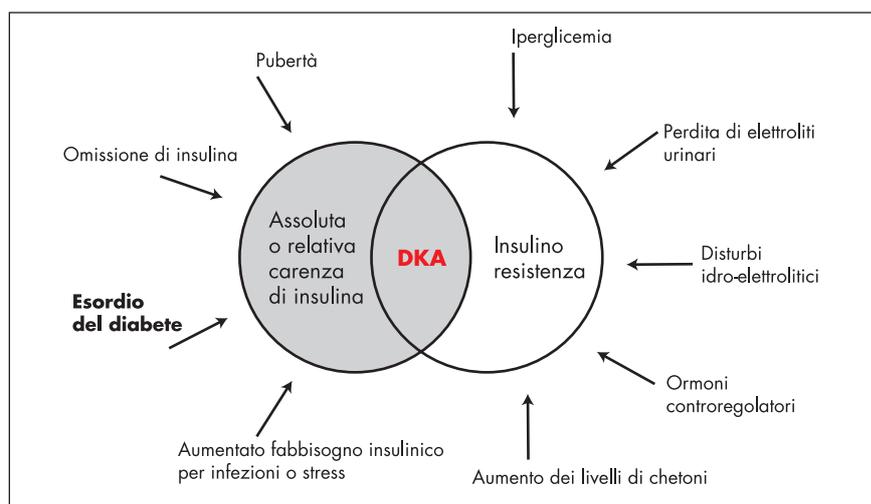


Figura 2. Cause di chetoacidosi diabetica.

cati per T1DM, è rimasta piuttosto stabile negli ultimi 20 anni (circa 10/100.000 bambini), anche se è diminuita la gravità (grado di evidenza B).

La DKA all'esordio è più comune: nei bambini più piccoli (< 4 anni), in pazienti che non hanno un familiare affetto da T1DM e nei bambini di ceto socio-economico basso (A). È stato descritto che la chetoacidosi all'esordio può essere precipitata dall'assunzione di alte dosi di glucocorticoidi, antipsicotici atipici, diazossido e altri farmaci immunosoppressori (B).

In bambini con T1DM già diagnosticato

Il rischio di DKA nei pazienti con T1DM va dall'1% al 10% per paziente per anno (grado di evidenza A). Il rischio è aumentato nei pazienti con scarso controllo metabolico o con precedenti episodi di DKA, nella fase di attivazione puberale, nei pazienti con problemi psichiatrici e nei bambini e adolescenti con problematiche fami-

liari (basso stato socio-economico ecc.).

Quando la terapia insulinica è controllata direttamente da un adulto, raramente vi sono episodi di DKA (C). L'inappropriata sospensione del microinfusore, dosi di insulina inadeguate durante stati infiammatori intercorrenti, l'assunzione di farmaci o l'omissione volontaria delle dosi di insulina sono altre cause (B). La Tabella IV riassume i fattori di rischio e i fattori precipitanti.

MORBILITÀ E MORTALITÀ DELLA DKA NELL'ETÀ PEDIATRICA

La mortalità riportata per DKA varia da 0,15% (USA) (C) a 0,31% (UK) (B). Ovviamente nei Paesi in via di sviluppo è più alta, e spesso i bambini, purtroppo, muoiono prima di iniziare il trattamento.

L'edema cerebrale è responsabile del 57-87% di tutte le morti per DKA.

FATTORI DI RISCHIO E FATTORI PRECIPITANTI DELLA DKA

Alla presentazione

- Età inferiore < 5 anni
- Basso livello socio-economico

In pazienti con T1DM

- HbA1c elevata
- Adolescenti soprattutto di sesso femminile
- Disturbi psichiatrici
- Lunga durata del diabete

Fattori precipitanti

- Scarso controllo metabolico e frequenti omissioni di insulina
- Infezioni
- Farmaci

Prevenzione

- Educazione dei medici, pazienti e famiglie

Tabella IV

La sua incidenza varia negli studi di popolazione tra 0,46% (Canada) (C) e 0,87% (USA) (B), e risulterebbe più alta negli studi dei singoli centri (fino al 4,6%) probabilmente per un errore di selezione.

La mortalità riportata nei pazienti con edema cerebrale è di circa il 21-25% (C) e la morbilità nel 10-26% dei sopravvissuti.

Altre possibili cause di mortalità e morbilità includono l'ipokaliemia, l'iperkaliemia, l'ipoglicemia, l'ematoma, la trombosi, la sepsi e le infezioni, l'edema polmonare, la sindrome da distress respiratorio dell'adulto (ARDS), il pneumomediastino e l'enfisema sottocutaneo (C).

Le sequele a lungo termine, sia dell'edema cerebrale che di altre complicanze del SNC, includono l'ipopituitarismo, il deficit isolato di GH e il deficit combinato di GH e TSH.

EDEMA CEREBRALE

Presentazione

L'edema cerebrale si manifesta più tipicamente 4-12 ore dopo l'inizio del trattamento, ma non esclusivamente, potendosi sviluppare anche prima del suo inizio (B). I sintomi e i segni sono

rappresentati da cefalea, ulteriore deterioramento dello stato di coscienza, bradicardia e aumento della pressione arteriosa (C).

Fisiopatologia

Numerosi meccanismi sono stati proposti: ischemia/ipossia cerebrale con produzione di mediatori della flogosi, aumento del flusso cerebrale e distruzione delle cellule di trasporto ionico e dei canali di trasporto fino alla produzione di mioinositolo e taurina con effetto di sbilanciamento dell'equilibrio osmotico della cellula.

Alcuni studi di imaging in fase precoce hanno suggerito che la DKA può svilupparsi anche in assenza di un evidente aumento della pressione intracranica.

Caratteristiche demografiche

Molti studi hanno suggerito un'aumentata incidenza e una maggiore gravità dell'edema cerebrale in pazienti all'esordio (B), più piccoli di età (C) e con sintomi di più lunga durata (C).

Fattori di rischio

Gli studi epidemiologici hanno evidenziato numerosi fattori di rischio per lo sviluppo di DKA sia all'esordio che durante il trattamento:

- diselettrolitiemia, soprattutto alterazioni del sodio (C)
- gravità dell'acidosi (C)
- ipocapnia grave (C)
- aumento dell'azotemia (C), che probabilmente riflette la gravità della disidratazione.

GESTIONE DELLA DKA

Considerazioni generali

I bambini con chetosi e iperglicemia in assenza di vomito e grave disidratazione non dovrebbero essere necessariamente ricoverati, ma hanno necessità di essere rivalutati frequentemente e supervisionati da un team diabetologico (C, E), composto almeno da un pediatra esperto nella gestione della chetoacidosi e da personale infermieristico con esperienza diabetologica, che utilizzino chiare linee guida scritte e possano accedere frequentemente al

laboratorio per il controllo dei parametri biochimici.

I bambini con segni di grave DKA (lunga durata dei sintomi, circolo compromesso o alterazione dello stato di coscienza) o quelli ad alto rischio di edema cerebrale (età inferiore a 5 anni, esordio) devono essere ricoverati immediatamente in una Unità di Terapia Intensiva o almeno in Reparti con esperti diabetologi (C, E). Se il trasferimento avviene in ambulanza, occorre estrema cautela nell'utilizzo di sedativi e antiemetici.

Monitorizzazione del paziente

La gestione della chetoacidosi comporta la registrazione, ora per ora, dei seguenti parametri clinico-laboratoristici (E):

- frequenza cardiaca, frequenza respiratoria, pressione arteriosa
- bilancio idrico (introito/output); in presenza di alterazione della coscienza, occorre la cateterizzazione vescicale
- glicemia capillare
- controllo laboratoristico: elettroliti, azotemia, ematocrito, glicemia, emogasanalisi (andrebbero valutati ogni 2-4 ore), creatininemia, beta-idrossibutirrato ematico
- in casi gravi con evidente iperkaliemia/ipokaliemia può essere utile il monitoraggio elettrocardiografico
- valutazione neurologica per escludere segni e sintomi di edema cerebrale: cefalea, bradicardia, vomito ricorrente, alterazioni dello stato di coscienza (sonnolenza, agitazione, stato soporoso, incontinenza) o segni neurologici specifici (paralisi dei nervi cranici, riflessi pupillari), ipertensione, desaturazione.

La *Figura 3* riassume gli "steps" della valutazione clinico-laboratoristica in corso di DKA.

Liquidi ed elettroliti

L'alta osmolalità dei liquidi extracellulari comporta un trasporto dei fluidi dal compartimento intracellulare (ICF) a quello extracellulare (ECF). Pertanto, al momento della presentazione, i pazienti hanno un ECF con-

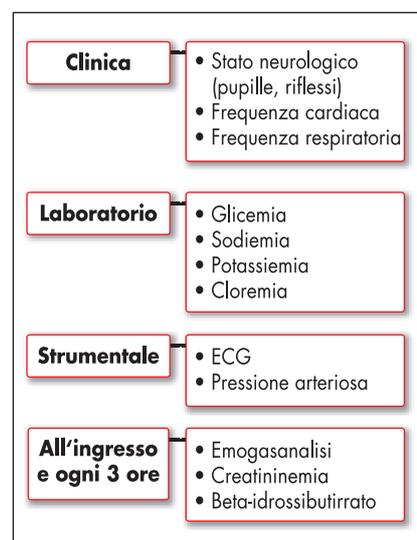


Figura 3. Monitorizzazione della DKA.

tratto, e la stima del deficit di solito si aggira intorno al 7-10%. Uno schema per un rapido calcolo del grado di disidratazione è proposto nella *Tabella V*.

Lo shock emodinamico è una evenienza molto rara. La valutazione della sodiemia è in genere inattendibile per la contrazione del liquido extracellulare dovuta all'effetto di diluizione dello shift dei liquidi da un compartimento all'altro.

L'aumento dell'azotemia e dell'ematocrito può essere un utile marker della gravità della contrazione del liquido extracellulare.

L'inizio della disidratazione è associato alla riduzione della filtrazione glomerulare che determina una ridotta clearance del glucosio e dei chetoni in circolo.

Gli scopi della correzione idro-elettrolitica della DKA sono:

- normalizzare la volemia
- ripristinare la sodiemia e ri-equilibrare il contenuto idrico nel liquido intra- ed extra-cellulare
- normalizzare la velocità di filtrazione glomerulare
- evitare l'edema cerebrale

Gestione dei fluidi

Volume dei liquidi:

- Calcolare le richieste di fluidi sommando al fabbisogno il presunto deficit (A) (*Tabella VI*).
- Usare inizialmente una soluzione

Consensus Statement sulla chetoacidosi diabetica nei bambini e negli adolescenti

COME VALUTARE IL GRADO DI DISIDRATAZIONE

	Lieve	Moderata	Grave
% peso	3 - 5	5 - 9	10
mg/kg	30 - 50	50 - 90	100
Frequenza cardiaca	N	↑	↑ ↑
Pressione arteriosa	N	↓	↓ ↓
Comportamento	N	Irritabile	Letargico
Mucose	N	Asciutte	Molto asciutte
Lacrime	Presenti	↓	
Cute	N	↓	Fredda, cianotica

Tabella V

FABBISOGNO IDRO-ELETTROLITICO

Peso	0 - 10 kg	10,1 - 20 kg	> 20 kg
Fluidi	100 ml/kg	1000 ml - 50 ml/kg per ogni kg > 10	1500 ml - 20 ml/kg per ogni kg > 20
Sodio	3 mEq/kg	3 mEq/kg	3 mEq/kg
Potassio	2 mEq/kg	2 mEq/kg	2 mEq/kg
Cloro	5 mEq/kg	5 mEq/kg	5 mEq/kg

Tabella VI

salina allo 0,9% o una soluzione bilanciata come la *Ringer's lactate*. Il volume e la velocità di infusione dipendono dallo stato circolatorio ma, laddove sia clinicamente indicato, si può arrivare a 10-20 ml/kg nella prima e nella seconda ora, ripetibile se necessario (E).

- Usare cristalloidi non colloidali (C).
- Successivamente continuare la reidratazione con una soluzione con tonicità uguale o superiore allo 0,45%:
 - a) somministrando soluzione salina allo 0,9% o una soluzione bilanciata (*Ringer's lactate*, soluzione salina allo 0,45% con aggiunta di potassio) (E);
 - b) la velocità di infusione va calcolata per reidratare il paziente in 48 ore (E).
- Oltre al controllo clinico del grado di disidratazione, potrebbe essere utile calcolare l'osmolalità effettiva per valutare la reidratazione idroelettrolitica (E).
- Poiché potrebbe essere difficile calcolare il grado di disidratazione o

potrebbe essere sovrastimato, è bene ricordarsi che raramente occorre infondere più di 1,5-2 volte il fabbisogno per età, peso o superficie corporea; inoltre in genere l'escrezione urinaria non va aggiunta al calcolo dei liquidi (E).

Insulina

Nonostante la disidratazione causi una certa riduzione del glucosio in circolo, la terapia con insulina è fondamentale per normalizzare la glicemia e sopprimere lipolisi e chetogenesi.

Inoltre, sebbene molte vie (subcutanea, intramuscolare ed endovenosa) e diverse dosi siano state utilizzate, vi sono consistenti evidenze che la somministrazione di insulina a basse dosi (0,1 U/kg/ora) (A) per via endovenosa dovrebbe essere il trattamento standard.

Come intraprendere il trattamento insulinico:

- Preparare una soluzione di 1 U/ml di insulina solubile umana, aggiungendo 50 U di insulina a 50 ml di so-

luzione salina allo 0,9% nel dispositivo a pompa. Inserire questo dispositivo usando un connettore a Y direttamente nel sistema di erogazione del fluido. Non aggiungere insulina direttamente nel flacone del liquido.

- La soluzione va somministrata per via endovenosa a una dose di 0,1 U/kg/ora [velocità 0,1 ml/kg/ora] (A).
- La dose di insulina rimane tale fino almeno alla risoluzione della DKA (pH > 7,30, HCO₃ > 15 mmol e/o scomparsa dell'anion gap). Per prevenire la rapida riduzione della glicemia e il possibile sviluppo di iperglicemia, il glucosio va aggiunto ai fluidi quando la glicemia raggiunge i 250-300 mg/dl (14-17 mmol/l) (B).
- Vi sono diverse condizioni in cui sarebbe opportuno ridurre la dose di insulina, ma non sono ben stabiliti i criteri (E). Per esempio, se la velocità di riduzione della glicemia supera i 90 mg/dl per ora, si può ridurre la velocità di infusione dell'insulina a 0,05 (U/kg)/ora.
- Se i parametri biochimici non migliorano (pH, anion gap), rivalutare il paziente, ri-calcolare la dose di insulina e considerare altre possibili cause di insuccesso terapeutico (errori nella preparazione dell'insulina, malfunzionamento della pompa ecc.).
- Alcune evidenze suggeriscono che il bolo di insulina non è necessario (C). Tuttavia all'inizio un bolo può essere utilizzato soprattutto se il trattamento è tardivo (E).
- In circostanze inusuali, ove sia impossibile la somministrazione endovenosa, l'insulina deve essere somministrata per via intramuscolare o sottocutanea (C). Comunque la scarsa perfusione può ridurre l'assorbimento di insulina.

Correzione della diselettrolitiemia e dell'acidosi

Potassio. La maggior perdita di potassio si verifica dal compartimento intracellulare determinando ipertonicità, insulino-deficienza e spostamento di ioni idrogeno dentro la cellula. Alla presen-

tazione del paziente i livelli di potassio possono essere normali, aumentati o ridotti: l'ipokaliemia è legata in genere a una più lunga durata di malattia; l'iperkaliemia primariamente è dovuta alla ridotta funzione renale.

La somministrazione di insulina comporta la correzione dell'acidosi che re-indirizza il potassio dentro le cellule, con progressiva riduzione dei livelli sierici (Figura 4).

Pertanto:

- La somministrazione di potassio è necessaria (A) e va stabilita in base alla potassiemia sierica (E).
- Iniziare la somministrazione di potassio immediatamente se il paziente è ipokaliemico (o se esistono dei picchi di onde T nel tracciato ECG-grafico); altrimenti iniziandola assieme alla terapia insulinica. Se il paziente presenta iperkaliemia, non infondere potassio fino a che non c'è una ripresa della diuresi.
- La quantità di potassio da aggiungere inizialmente all'infusione è di 40 mmol/l (E).
- La somministrazione di potassio va continuata per tutta la reidratazione parenterale (E).
- Controllare gli elettroliti plasmatici 3 ore dopo l'inizio della rianimazione, quindi almeno ogni 4 ore e in funzione della sostituzione del potassio. Monitorare la funzione cardiaca e osservare con frequenza eventuali anomalie dell'onda T.

Sodio. In caso di disidratazione si ha una deplezione di sodio in seguito alla natriuresi aumentata, al vomito e alla perdita di chetoni nelle urine sotto forma di sali di sodio. Poiché l'iperglicemia e l'ipertrigliceridemia realizzano una situazione di pseudoiponatriemia, per conoscere il vero valore della sodiemia, bisogna correggere il valore del laboratorio mediante la seguente formula:

$$[\text{Na vero}] = [\text{Na laboratorio}] + 2.75 \text{ mEq per ogni } 100 \text{ mg/dl di glucosio sopra i } 100 \text{ mg/dl}$$

L'infusione di soluzioni idro-elettrolitiche deve tener conto della sodiemia così corretta; pertanto:

- se $\text{Na} < 140 \text{ mEq/l}$ bisogna utilizzare per la reidratazione una soluzione di NaCl 0,9%;
- se invece $\text{Na} > 140 \text{ mEq/l}$ va utilizzata una soluzione di NaCl 0,45%.

Fosfati. La DKA è associata a una grave deplezione di fosfati dovuta alle eccessive perdite urinarie e, come il potassio, i livelli di fosfato scendono dopo che il trattamento di insulina è iniziato perché i fosfati ritornano nel liquido intracellulare. Comunque, nei bambini non è stata riportata alcuna complicanza da deficit di fosfati e, inoltre, diversi studi randomizzati sull'effetto dell'aggiunta di fosfati al regime per la DKA non hanno mostrato alcun bene-

ficio clinico (A). Ovviamente l'ipofosfemia severa va trattata (C). I sali di potassio fosfato potrebbero essere usati come alternativa o combinati con il potassio cloruro/acetato. Un'attenta monitoraggio può essere utile per evitare l'ipocalcemia, che può essere indotta dalla somministrazione di fosfati (C).

Acidosi

Anche l'acidosi grave è reversibile con la reidratazione e la somministrazione di insulina. Quest'ultima interrompe la chetogenesi e permette ai chetoni in circolo di essere metabolizzati. Il metabolismo dei chetoni risulta nella rigenerazione del bicarbonato (HCO_3^-) e nella spontanea correzione dell'acidemia. Inoltre, il trattamento dell'ipovolemia migliora la scarsa perfusione tissutale e la funzione renale con aumento dell'escrezione di acidi organici.

Nella DKA c'è un aumento dell'anion gap:

$$\text{Anion gap} = [\text{Na}^+] - ([\text{Cl}^-] + [\text{HCO}_3^-])$$

(normalmente $12 \pm 2 \text{ mmol/l}$)

I maggiori anioni trattenuti sono il beta-idrossibutirrato e l'aceto-acetato.

Le indicazioni per il trattamento con **bicarbonato** sono poco chiare. Studi controllati sull'utilizzo di bicarbonati nella DKA di bambini e adulti (B, C) non hanno mostrato benefici. In teoria esistono alcuni rilevanti rischi nell'utilizzare i bicarbonati, in particolare potrebbero dare un effetto paradosso sul sistema nervoso centrale così come la rapida correzione dell'acidosi potrebbe determinare ipokaliemia e altri effetti collaterali. Ciò, tuttavia, non vuol dire che non debbano essere **mai** usati. La loro somministrazione va presa in considerazione **esclusivamente** nei bambini con *grave acidosi* ($\text{pH} < 6,9$), con *shock* e *insufficienza circolatoria*. Il volume massimo, in millilitri di bicarbonato di sodio all'8,4% per una correzione della metà dell'acidosi, viene calcolato nel seguente modo:

$$[0,6 \times \text{peso corporeo (kg)}] \times [\text{HCO}_3^- \text{ desiderato} - \text{HCO}_3^- \text{ attuale}]$$

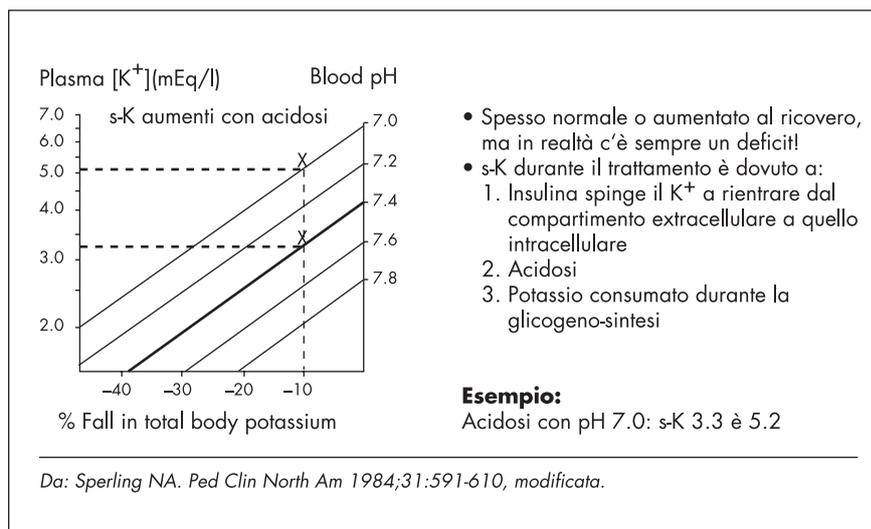


Figura 4. Management del potassio nella DKA.

Consensus Statement sulla chetoacidosi diabetica nei bambini e negli adolescenti

Trattamento dell'edema cerebrale

Dovrebbe essere il più tempestivo possibile e intrapreso appena tale complicità venga sospettata. La velocità di infusione dei fluidi andrebbe ridotta. Sebbene il mannitolo abbia mostrato possibili effetti benefici in vari casi, non è possibile determinare un effetto benefico negli studi epidemiologici. La risposta potrebbe essere alterata dalla tempestività di somministrazione. Quindi il trattamento con mannitolo per via endovenosa, alla dose di 0,25-1,0 g/kg in 20 minuti, dovrebbe essere iniziato il più precocemente possibile. La soluzione ipertonica, a 5-10 ml/kg per 30 minuti, potrebbe essere un'alternativa al mannitolo (C).

Non ci sono dati riguardanti l'uso dei glucocorticoidi nell'edema cerebrale da DKA.

Predisporre l'intubazione e, se necessario, iperventilare il bambino al fine di ridurre la pCO₂. È utile eseguire una TC dell'encefalo per escludere altre cause (trombosi, emorragie, infarti).

PREVENZIONE DELLA DKA

All'esordio

La diagnosi precoce mediante screening genetici e immunologici in bambini ad alto rischio (come nel caso del DPT-1 o dell'ENDIT) diminuisce l'incidenza della chetoacidosi all'esordio del diabete (A). Una corretta informazione deve essere riservata ai familiari di un paziente affetto da T1DM; una campagna di informazione svolta da medici nelle scuole ha comportato una riduzione delle DKA dal 78% allo 0% in un periodo di 6 anni (B).

Devono essere incoraggiate campagne pubbliche e programmi d'informazione sui sintomi precoci del diabete che potrebbero impedire la diagnosi tardiva istruendo, per esempio, all'utilizzo di un semplice stick urinario per glicosuria in casi sospetti (E).

Dopo la diagnosi di T1DM

L'effetto di programmi completi e un "call center" di riferimento possono ridurre l'incidenza di chetoacidosi da 15-60 a 5-5,9 casi/100 pazienti/anno

(B). Nei ragazzi con microinfusore episodi di DKA possono essere evitati utilizzando algoritmi educativi.

L'utilizzo a domicilio del controllo del beta-idrossibutirrato potrebbe essere di grande utilità per una diagnosi precoce della DKA e anche per decidere quando sia necessaria l'ospedalizzazione.

Episodi ricorrenti di DKA pongono particolari problemi: in uno studio inglese il 4,8% dei pazienti era coinvolto nel 22,5% degli episodi dei 3 anni precedenti. Il maggior fattore di rischio è l'omissione di insulina e può essere dimostrato valutando i livelli di insulina libera circolante all'ingresso in ospedale.

Non c'è evidenza che interventi di salute mentale possano avere un impatto sulla frequenza di DKA in questo tipo di pazienti, ma l'omissione di insulina può essere evitata con supporto psico-sociale e la supervisione degli adulti durante la somministrazione: quando sono gli adulti a somministrare l'insulina, il numero di episodi di DKA si riduce di 10 volte.

CONCLUSIONI

La prevenzione della DKA, la riduzione della sua incidenza e la migliore gestione clinica e di laboratorio saranno obiettivi primari nella gestione dei bambini con T1DM.

Metanalisi di studi epidemiologici serviranno a spiegare ulteriormente i fattori di rischio per lo sviluppo dell'edema cerebrale e il trattamento più adeguato. Si dovrà anche valutare l'incidenza di questa condizione nel diabete mellito di tipo 2 (T2DM), che sempre più interessa anche la popolazione pediatrica a causa del marcato aumento dell'obesità infantile.

In *Tabella VII* sono riassunti i messaggi chiave da ricordare di fronte al bambino che si presenti con questa sintomatologia, ma ben più importante è l'azione preventiva che solo il filtro dei pediatri di famiglia nel territorio possono realizzare inviando in Centri di Diabetologia pediatrica il più precocemente possibile i bambini con sintomi di sospetto.

DKA TAKE HOME MESSAGES

- Pochi fluidi! (preoccuparsi più di fluidi ed elettroliti che di glicemia e insulina)
- Poca insulina e non subito! (ridurre la glicemia lentamente)
- Attenti al potassio!
- Non usare il bicarbonato
- Sorvegliare attentamente il bambino
- Attenti all'edema cerebrale!

Tabella VII

MESSAGGI CHIAVE

- La chetoacidosi diabetica (DKA) è ormai una forma di presentazione rara del diabete tipo 1, e ciononostante la principale causa di morte per questa malattia.
- La causa principale della morte è l'edema cerebrale.
- L'unico modo per prevenirla è sospettare tempestivamente la diagnosi di diabete.
- Normalmente la bicarbonatemia è bassa, la potassiemia può essere alta, normale o bassa, ma in tutti i casi c'è una perdita assoluta di K⁺ che va compensata. La sodiemia è spesso "falsamente bassa" e il suo valore "reale" va ricalcolato sul dato della glicemia.
- Il trattamento standard all'inizio, valido per qualunque condizione, consiste nell'infusione di soluzione fisiologica, 10-20 ml/kg nella prima e nella seconda ora, con insulina 0,1 U/kg/ora.
- L'aggiunta di bicarbonato non è indicata se non per valori estremamente bassi di pH (<6,9).

Indirizzo per corrispondenza:

Francesco Chiarelli
e-mail: chiarelli@unich.it

Bibliografia

1. Dunger DB, Sperling MA, Acerini CL, et al. Consensus Statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents. Arch Dis Childh 2004;89:188-94.
2. Dunger DB, Sperling MA, Acerini CL, et al. ESPE/LWPES Consensus Statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents. Pediatrics 2004;113:e133-9.
3. Wolfsdorf J, Glaser N, Sperling MA. Diabetic ketoacidosis in infants, children and adolescents. A Consensus Statement from the American Diabetes Association. Diabetes Care 2006;29:1150-9.