

## Chetoacidosi diabetica Il problema edema cerebrale

**Franco Meschi**

Unità funzionale di Diabetologia Pediatrica  
Ospedale Universitario S. Raffaele Milano

## Problema

La chetoacidosi diabetica (DKA) è  
la principale causa di morte nei  
giovani affetti da DM1  
(mortalità totale pari a 0.20-0.25%)

## DKA come causa di morte

- **Pennsylvania:** 85% su 20 decessi all'esordio  
54% su 35 decessi fino a 11 anni di  
malattia
- **Gran Bretagna:** 83% su 69 decessi correlati al diabete  
fino ai 20 anni
- **Svezia:** 21% su 33 decessi in bambini diabetici

Blood ketone bodies in patients with recent  
onset type 1 diabetes (a multicenter study)  
Pediatric Diabetes 2006

- 118 pazienti consecutivi con diabete  
neodiagnostico presso 6 centri italiani
- Età media 8,5aa (1.3-18.3)
- **Chetoacidosi presente in 38  
bambini pari al 32%**

## Prevenzione della DKA all'esordio

|  | Origine dei pazienti |           |
|--|----------------------|-----------|
|  | Provincia di Parma   | Altrove   |
| <b>Frequenza sintomatologia (%)</b>          |                      |           |
| nicturia                                     | 88.8                 | 37.0      |
| poliuria                                     | 91.0                 | 90.2      |
| polidipsia                                   | 94.1                 | 92.0      |
| calo ponderale recente (>10%)                | 32.6                 | 89.7      |
| <b>Durata sintomi (giorni)</b>               |                      |           |
| Meda   | 5.0±6.0              | 28.0±10.0 |
| DKA %  | 12.5                 | 83        |
| <b>Segni clinici e valori di laboratorio</b> |                      |           |
| Livello di coscienza (%)                     | 0                    | 10        |
| Glicemia (mg/dl)                             | 424±84               | 654±98    |
| pH ematico                                   | 7.35±0.05            | 7.29±0.04 |
| Bicarbonati sierici (mEq/l)                  | 18.5±0.02            | 11.6±3.2  |
| HbA1c (%)                                    | 9.4±1.1              | 14.5±2.6  |
| C-peptide (pmol/ml)                          | 0.15±0.06            | 0.12±0.02 |

Diabetes Care 1999

## Rilevanza clinica dell'edema cerebrale

- L'EC causa da 57 all'87 % di tutti i decessi  
per DKA
- L'incidenza dell'EC è simile in diversi studi  
di popolazione : 0.46% (Canada), 0.68%  
( Regno Unito) e 0.87 % ( USA) con tasso di  
mortalità pari al 21, 25, 24 % ed esiti  
patologici nel 10, 21, 26 %

## Incidenza di edema cerebrale

(6977 bambini con DKA; 2 decessi per arresto cardiaco con ipocalcemia e ipokaliemia)

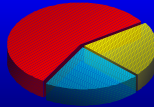
### 61 Diagnosi di edema cerebrale (0,9%):

- 32 dx radiologiche (52%)
- 26 dx in base a miglioramento sensorio dopo tp antiedemigena (43%)
- 3 dx autoptiche (5%)



### Esiti:

- 35 senza sequele neurologiche (58%)
- 13 danni neurologici permanenti (21%)
- 13 decessi (21%)



N Engl J Med 2001

## Teoria citotossica

- I gradienti osmotici indotti dal trattamento con soluzioni ipotoniche e insulina riducono rapidamente osmolarità nel liquido extra cellulare
- Le cellule cerebrali rimangono ipertoniche e richiamano acqua a livello intracellulare
- Attenzione alla somministrazione di liquidi ed insulina quindi

## Teoria vasogenica

J. Pediatr 2004

- Alterazione della permeabilità vascolare nella BEE come principale meccanismo
- A supporto della teoria il riscontro di EC in alcuni pazienti prima del trattamento
- Studi nell'animale suggeriscono che l'attivazione di ioni trasportatori a livello della BEE sia responsabile dell'aumentato flusso di liquidi nel cervello

## Teoria vasogenica

J. Pediatr 2004

- L'attivazione di questi ioni trasportatori può derivare da ipoperfusione cerebrale e/o dall'effetto diretto della chetosi e delle citochine infiammatorie sulle cellule endoteliali della BEE

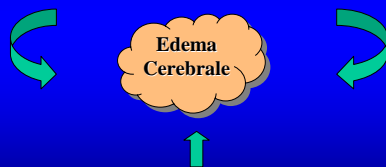
## Patogenesi edema cerebrale

### Fattori Osmotici

Nelle cellule cerebrali esposte a iperosmolarità si accumulano osmoli. La rapida riduzione dell'osmolarità extracellulare durante terapia determina...

### Insulto Ischemico

L'ipocapnia e la disidratazione riducono la perfusione cerebrale. Nel cervello dei bambini, che ha un più elevato fabbisogno di O<sub>2</sub>, si determina una disfunzione della barriera ematoencefalica con conseguente...



Iatrogeno /Idiosincrasico?

(Edema cerebrale è presente in circa il 5% dei soggetti con DKA prima della terapia)

## The UK case-control study of cerebral edema complicating DKA in children

Diabetologia 2006

- Studio retrospettivo su 43 casi di C.E. e 169 controlli paragonabili per età, sesso, numero di soggetti neodiagnosticati o già noti e data di ricovero
- I dati biochimici e le variabili legate al trattamento sono stati ricavati dalle cartelle cliniche

*The UK case-control study of cerebral edema complicating DKA in children*  
*Diabetologia 2006*

- La gravità dell'acidosi e elevati livelli di azotemia e potassio alla diagnosi sono importanti fattori di rischio
- La terapia insulinica precoce (nella prima ora) e la reidratazione con volumi elevati e basse concentrazioni di sodio possono aumentare il rischio

*The UK case-control study of cerebral edema complicating DKA in children*  
*Diabetologia 2006*

- I soggetti con grave acidosi e evidenza di insufficienza prerenale sono a particolare rischio in quanto anche la reidratazione orale può determinare accumulo di liquidi a livello cerebrale prima dell'inizio della terapia infusioneale
- Questi soggetti devono essere strettamente monitorati per identificare precocemente i sintomi premonitori dell'edema cerebrale

*Frequency of subclinical cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis*  
*Pediatric Diabetes 2006*

- 41 soggetti studiati durante DKA e dopo 10 giorni con RMN per valutare dimensioni ventricolari come segno di EC.
- Assottigliamento dei ventricoli laterali (AVL) è presente nel 54% dei bambini.
- I bambini con AVL presentano minori livelli di Ph, bicarbonati e PCO<sub>2</sub>
- Lievi alterazioni dello stato mentale sono più frequenti nei soggetti con AVL

*Ruolo dell'ipocapnia*

- L'ipocapnia induce costrizione dei vasi cerebrali e può determinare ipoperfusione cerebrale durante DKA
- All'aumento della PCO<sub>2</sub> si può determinare iperemia cerebrale con aumento del flusso e del volume ematico cerebrale

*Continuous non-invasive end-tidal CO<sub>2</sub> monitoring in pediatric inpatients with DKA*  
*Pediatric Diabetes 2006*

- PCO<sub>2</sub> è stata identificata come un fattore indipendente di rischio per C.E.
- 78 episodi di DKA in pazienti da 1 a 21 anni monitorati durante il trattamento con capnografia continua non invasiva (EtCO<sub>2</sub>) tramite cannule nasali
- Nell'acidosi metabolica l'escrezione del carico acido avviene a livello di reni e polmoni. Il monitoraggio EtCO<sub>2</sub> si correla con il grado di acidosi nella DKA

*Continuous non-invasive end-tidal CO<sub>2</sub> monitoring in pediatric inpatients with DKA*  
*Pediatric Diabetes 2006*

- Il monitoraggio EtCO<sub>2</sub> è poco costoso e ben tollerato e meno invasivo dell'EGA e può affiancare ma non può sostituire la determinazione dei parametri di laboratorio

*Preventing a drop in effective plasma osmolality to minimize the likelihood of CE during treatment of children with DKA*

*Journal of Pediatrics 2007*

- Studio retrospettivo su pz con EC (12), pz senza EC con ipernatremia (44) e senza ipernatremia (13)
- La comparsa di EC è associata a calo dell'osmolarità plasmatica effettiva a 4 ore: 9 +/- vs 1+/-2 e 2 +/-2 mOsm/kg
- I pz con EC hanno ricevuto più liquidi quasi isotonici : 69 +/- 8 vs 35+/-2 e 27+/-3 ml/kg
- I pz con EC hanno avuto una più elevata mortalità (3/12 vs 0/57) e maggior frequenza di esiti neurologici (5/12 vs 1/57)

*Fattori di rischio all'esordio della DKA*

- **Giovane età**
- **Acidosi grave**
- **Ipocapnia**
- **Elevati livelli di glicemia, azotemia, creatininemia**

*Fattori associati a edema cerebrale durante terapia della DKA*

- Ridotto aumento della concentrazione di sodio durante il trattamento con riduzione della glicemia
- Terapia con bicarbonati
- Velocità/volume liquidi infusi
- Osmolarità liquidi infusi

*Fattori di rischio*

- **I bambini che presentano questi fattori di rischio e quelli più piccoli in cui è difficile valutare lo stato mentale devono essere monitorati intensivamente da personale specializzato**

*Diagnosi di edema cerebrale*

- **Peggioramento del sensorio**
- **Cefalea grave ed improvvisa**
- **Vomito ed incontinenza**
- **Oftalmoplegia, alterazioni pupillari, papilledema**
- **Alterazioni dei parametri vitali: ipotermia, ipo o ipertensione, tachi o bradicardia, apnee**

*Trattamento*

- **Esistono solo dati limitati sull'efficacia del trattamento**
- **Terapia pronta con mannitolo : 0.25-1g/kg in 20min**
- **Soluzione fisiologica ipertonica (3%) : 5-10 ml/kg in 30min**
- **E' opportuno eseguire imaging del SNC ma il trattamento può essere iniziato prima che i risultati siano disponibili**

### Principali aspetti terapeutici della DKA

- Terapia insulinica con basse dosi (0,1 U/kg) ev continua somministrata tramite infusione separata (pompa siringa)
- Reidratazione con soluzione isotonica in 48 ore a dose pari 1.5-2 volte il mantenimento basato su peso, s.c., età.
- Evitare rapido calo osmolarità
- Utilizzo glucosata al 10% per glicemia < 250 mg% (non ridurre dose insulina)
- Adeguata supplementazione di K (mantenere K > 4 meq/l)
- Limitato uso di bicarbonati (pH < 6.9, compromissione contrattilità miocardica)

### Punti controversi nella terapia della DKA

- Terapia insulinica a dosi basse o molto basse (0,05 U/kg)
- Somministrazione di bicarbonati mai o solo in condizioni critiche
- Reidratazione in base a fabbisogno standard o in base a valutazione dell'entità di disidratazione

### Raccomandazioni

- Stimare entità disidratazione
- Monitorare stato di coscienza (scala Glasgow)
- Monitoraggio cardiorespiratorio
- Monitorare parametri ematochimici
- Monitorare volume e composizione liquidi infusi
- Essere pronti alla terapia antiedemigena

### Valutazione disidratazione

- La perdita di peso non corrisponde solo a perdita di liquidi, ma anche di massa grassa e muscolare
- L'osservazione della cute e delle mucose può essere confondente per la presenza di vasocostrizione e di respiro di Kussmaul che determina secchezza delle mucose
- Considerare grave la disidratazione solo in presenza di segni di shock: ipotensione, ridotti polsi periferici, anuria

*Strategies to diminish the danger of cerebral edema in a pediatric patient presenting with DKA*

*Pediatric Diabetes 2006*

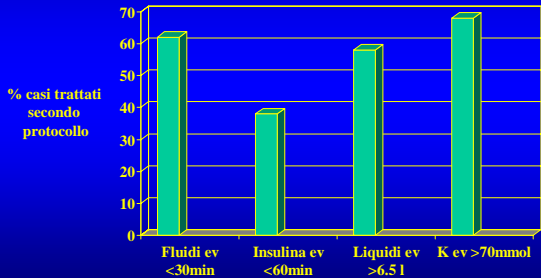
- **Primo emendamento:** è necessaria una valutazione quantitativa del grado di concentrazione del liquido extracellulare per definire il deficit di Na<sup>+</sup> e Hco<sub>3</sub><sup>-</sup>.
- Questa informazione deve guidare la terapia e può essere ottenuta monitorando l'ematocrito

*Strategies to diminish the danger of cerebral edema in a pediatric patient presenting with DKA*

*Pediatric Diabetes 2006*

- **Secondo emendamento:** La PO<sub>2</sub> venosa brachiale deve essere misurata all'ingresso per valutare la capacità tampone dei bicarbonati nelle cellule dei muscoli scheletrici e rappresenta una guida per il volume di liquidi da infondere

## Aderenza alle linee guida nella terapia della DKA



Diabetic medicine 1997

## Problema

- L'edema cerebrale è la principale causa di mortalità e morbilità in corso di DKA nell'infanzia
- Nonostante l'adeguamento dei protocolli, in base alle recenti acquisizioni, non si è avuta riduzione della frequenza di edema cerebrale

## Caratteristiche pazienti pediatrici con DKA

| Caratteristiche                     | N° episodi DKA |      |      | P Value |
|-------------------------------------|----------------|------|------|---------|
|                                     | 0              | 1    | ≥2   |         |
| Numero di Pazienti                  | 1048           | 134  | 61   |         |
| Età, aa                             | 13.0           | 13.0 | 14.0 | .07     |
| Femmine, %                          | 45.5           | 53.7 | 55.7 | .03     |
| Durata del diabete, aa              | 3.0            | 3.9  | 4.6  | <.001   |
| Ermoglobina A <sub>1c</sub> mediana | 8.8            | 9.5  | 10.3 | <.001   |
| Dose insulinica                     | 0.85           | 0.89 | 1.10 | <.001   |
| Disordini psichiatrici, %           | 9.6            | 18.7 | 34.4 | <.001   |
| Scarsa copertura assicurativa, %    | 19             | 28   | 44   | <.001   |
| Educazione alla diagnosi, %         | 60.9           | 56.0 | 52.5 | .10     |
| Visite ambulatoriali per anno, %    |                |      |      |         |
| < 2                                 | 16.2           | 15.0 | 4.8  | .99     |
| 2-5                                 | 54.5           | 52.6 | 55.7 |         |
| > 5                                 | 29.3           | 32.3 | 29.5 |         |

JAMA 2002

## Incidenza DKA in differenti nazioni prima e dopo DCCT

| Paese              | Età (anni) | N° pazienti | Durata studio | Incidenza DKA/100.000/anno               | Predittori  |
|--------------------|------------|-------------|---------------|--|---|
| DCCT ('94)         | 13-17      | 195         | 7.4 anni      | 4.7 tp convenzionale<br>2.8 tp intensiva | ...   |
| Svezia ('99)       | 0-18       | 139         | 3 anni        | 1.5                                      | ...   |
| Stati Uniti (2001) | 7-16       | 300         | 1 anno        | 15                                       | HbA <sub>1c</sub> elevata   |
| Regno Unito ('98)  | 1-17       | 135         | 6 anni        | 10                                       | Sesso femminile, famiglia e problemi scolastici   |
| Australia ('99)    | 1-19       | 268         | 3 mesi        | 12                                       | ...   |
| Stati Uniti (2002) | 0-19       | 1243        | 3.5 anni      | 8  | Sesso femminile, età, HbA <sub>1c</sub> elevata, dose insulinica elevata, sottostimolazione, disordini psichiatrici |

JAMA 2002

## Manifestazioni cliniche all'esordio

### CLASSICO

- poliuria con nicturia
- polidipsia
- disidratazione
- calo ponderale
- polifagia
- astenia

### CHETOACIDOSI

- respiro di Kussmaul
- alito acetone
- tachicardia
- ipotensione
- cute sollevabile in pliche

## Emogas all'esordio

- <7 = 4%
- 7-7,1 = 6%
- 7,1-7,2 = 9%
- 7,2-7,3 = 13%
- >7,3 = 68%

## **Chetoacidosi diabetica**

### **Sintomi**

- **Poliuria, polidipsia, enuresi, disidratazione**
- **Polifagia, calo ponderale, astenia**
- **Vulvovaginite da Candida, dolori addominali**
- **Respiro di Kussmaul, letargia, coma**

## **Chetoacidosi diabetica**

più frequenti 'diagnosi' di accettazione

- **Asma**
- **Appendicite**
- **Vomito acetonemico**
- **Infezione delle vie urinarie**

## **Chetoacidosi diabetica**

### **management**

- All'ingresso: **Glicemia, Emogasanalisi venosa, Elettroliti, Amilasi, Osmolalità, Emocromo, Creatinina, Test urine, ECG, Fundus oculi**
- Ogni ora: **Glicemia**
- Ogni 2 ore: **Emogasanalisi venosa, Elettroliti**

## **Chetoacidosi diabetica**

### **diagnosi differenziale**

- **Coma iperosmolare non chetotico**
- **Sindrome di Reye**
- **Intossicazione da salicilati**

## **Chetoacidosi diabetica**

### **errori di interpretazione dei dati**

- **Leucocitosi (disidratazione e stress)**
- **Incremento creatininemia (disidratazione)**
- **Iperamilasemia (acidosi)**
- **Iperlipidemia (ipoinsulinemia)**
- **Ipertransaminasemia (lipidi)**
- **Iponatremia (lipidi)**

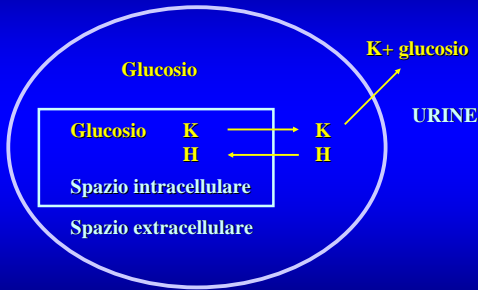
## **Chetoacidosi diabetica**

### **Potassio**

| Valore ematico                    | Infusione                                      |
|-----------------------------------|--|
| <b>Normale</b>                    | <b>50 mEq/L</b>                                |
| <b>Basso (&lt;4m Eq/L)</b>        | <b>60-80 mEq/L</b>                             |
| <b>Alto (&gt;6 mEq/L+ anuria)</b> | <b>suppl. solo dopo 1<sup>^</sup> minzione</b> |

Mai supplementazione superiore a 80 mEq/L  
o > 5 mEq/Kg/die

## Chetoacidosi diabetica



## Chetoacidosi diabetica

### Insulina

- Velocità decremento glicemico:  $< 220$  mg/h
- Target glicemico:  $> 250$  mg/dl

Se glicemia  $< 150$  mg/dl e infusione insulinica  $0,05$  U/kg/h, passare a glucosata 10%

## Chetoacidosi diabetica

### Insulina

- Infusione endovenosa di insulina rapida
- Velocità:  $0,1$  U/kg/h  
 $0,05$  U/kg/h, se glicemia  $< 200$  mg/dl

## Chetoacidosi diabetica

### Bicarbonati

- Criteri per iniziare la terapia:

pH ven  $< 7,00$   
 $HCO_3^- < 5$  mEq/L  
Shock

## Chetoacidosi diabetica

### Scopi della terapia

- Espansione volume intravascolare (fluidi)
- Correzione elettroliti depleti (potassio, fosfati, sodio)
- Arresto dello scompenso metabolico (insulina)

## Chetoacidosi diabetica

### Liquidi 1<sup>^</sup> ora

- NaCl: 154 mEq/L
- Velocità: 10-15 ml/kg
- Shock: plasma expanders

### **Chetoacidosi diabetica** **Liquidi 2<sup>^</sup>-8<sup>^</sup> ora**

- Glicemia > 250 mg/dl  
NaCl: 75 mEq/L  
K: 50 mEq/L (50% KCl+ 50% KPO4)
- Glicemia < 250 mg/dl  
Glucosio: 5%  
NaCl: 75 mEq/L  
K: 50 mEq/L (50% KCl+ 50% KPO4)

Velocità: 50 ml/kg

### **Chetoacidosi diabetica** **Liquidi 9<sup>^</sup>-24<sup>^</sup> ora**

- Glucosio: 5%
- NaCl: 40 mEq/L
- K: 50 mEq/L (50% KCl+ 50% KPO4)

Velocità: 45 ml/kg

### **Chetoacidosi diabetica** **Bicarbonati**

Terapia:

NaHCO<sub>3</sub>:- 1 ml/kg in circa 2-3 ore  
stop quando pH venoso > 7,2

### **Chetoacidosi diabetica** **Complicanze**

- Ipoglicemia
- Ipotassiemia
- Ipocalcemia
- Edema cerebrale

### **Chetoacidosi diabetica** **Edema cerebrale**

- Esordio: in corso di reidratazione
- Evoluzione: danni permanenti o exitus (50%)
- Fattori di rischio: età < 5 anni; grave acidosi; pOsm > 320 mOsm/L; decremento sodio durante reidratazione; velocità infusione liquidi > 4 L/mq/die

### **Chetoacidosi diabetica** **Edema cerebrale**

- Terapia: Mannitolo 1 g/kg

• Na corretto:  
100 mg/dl (glucosio) = 1,6 mEq/L (Na)