

## 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)

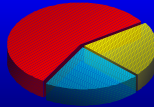
### 61 Diagnosi di edema cerebrale (0,9%):

- 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

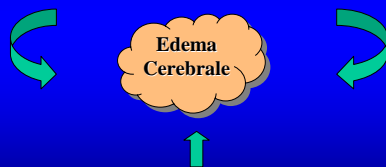
## Patogenesi edema cerebrale

### 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...



(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*

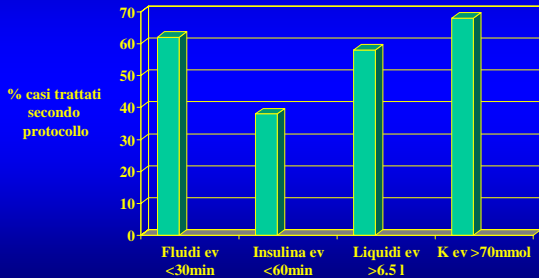
- **Primo emendamento:** è necessaria una valutazione quantitativa del grado di concentrazione del liquido extracellulare per definire il deficit di Na<sup>+</sup> e Hco<sub>3</sub><sup>-</sup>.
- Questa informazione deve guidare la terapia e può essere ottenuta monitorando l'ematocrito

*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 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, sottosaturazione, 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)**

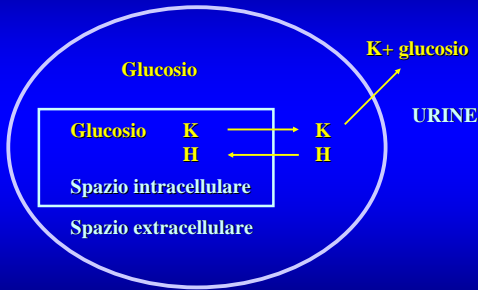
## **Chetoacidosi diabetica**

### **Potassio**

<b>Valore ematico</b>	<b>Infusione</b>
<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:  $< 220 \text{ mg/h}$
- Target glicemico:  $> 250 \text{ mg/dl}$

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

## Chetoacidosi diabetica

### Insulina

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

## Chetoacidosi diabetica

### Bicarbonati

- Criteri per iniziare la terapia:

pH ven  $< 7,00$   
 $\text{HCO}_3^- < 5 \text{ mEq/L}$   
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:  $154 \text{ mEq/L}$
- Velocità:  $10-15 \text{ ml/kg}$
- 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)