

# Un paziente... poco vigile

Sebastiano Squatrito

Dipartimento di Medicina Interna e Medicina Specialistica e Divisione Clinicizzata di Endocrinologia, Ospedale Garibaldi, Università degli Studi di Catania

**U**n uomo di 70 anni viene ricoverato perché, nel corso di un episodio febbrile, ha manifestato uno stato soporoso.

## Anamnesi patologica prossima

I familiari riferiscono che il paziente è affetto da diabete mellito, ipertensione arteriosa e ha presentato un pregresso episodio di cardiopatia ischemica. Pratica in maniera irregolare terapia con ipoglicemizzanti orali e ACE inibitori.

Il paziente nell'ultima settimana ha presentato tosse, astenia, mialgie e da alcuni giorni è comparsa febbre (38-39°C). Per questo motivo il medico curante ha iniziato terapia antibiotica. Le condizioni generali sono, però, progressivamente peggiorate e si è manifestato lo stato soporoso.

## Esame obiettivo

Al momento del ricovero il paziente presenta sensorio obnubilato, cute e mucose asciutte, occhi infossati, PA 95/70 mmHg, frequenza cardiaca (FC) 130 battiti/min, frequenza respiratoria 30 atti/min. Si riscontra anche una ottusità alla percussione della base del polmone destro.

## Laboratorio

La glicemia eseguita in urgenza al P.S. con il riflettometro documenta un valore >400 mg/dL.

## 1° Quesito

*Quali esami di laboratorio richiedereste in urgenza?*

La storia di diabete, la presenza di malattie intercorrenti, l'elevato livello di glicemia riscontrato, le condizio-

ni generali del paziente possono far sospettare una condizione di coma iperglicemico. Per questo motivo sono stati richiesti i seguenti esami:

- **Emogasanalisi**
  - pH arterioso 7,28 (v.n. 7,36-7,44)
  - pO<sub>2</sub> arteriosa 78 mmHg (v.n. 80-105 mmHg)
  - pCO<sub>2</sub> arteriosa 40 mmHg (v.n. 38-42 mmHg)
- **Elettroliti**
  - sodiemia 144 mEq/L (v.n. 135-145 mEq/L)
  - potassiemia 4,7 mEq/L (v.n. 3,5-5,1 mEq/L)
  - cloremia 108 mEq/L (v.n. 95-105 mEq/L)
- **Bicarbonati** 17 mEq/L (v.n. 23-27 mEq/L)
- **Glicemia** 844 mg/dL (v.n. 70-110 mg/dL)
- **Chetonuria** assente
- **Azotemia** 65 mg/dL (v.n. 30-50 mg/dL)
- **Creatinina** 1,5 mg/dL (v.n. 0,6-1,4 mg/dL)

## 2° Quesito

*Attraverso questi esami di laboratorio quali altri parametri devono essere calcolati?*

Dagli esami eseguiti si evidenzia una condizione di acidosi metabolica in presenza di una marcata iperglicemia e in assenza di un aumento dei corpi chetonici. Questi dati potrebbero orientare verso un coma iperosmolare. Per confermare questa diagnosi bisogna procedere alla valutazione dell'osmolarità plasmatica e del "gap anionico".

## Osmolarità

Nell'adulto l'acqua totale corporea (ATC) è distribuita per il 67% all'interno delle cellule ove costituisce il liquido intra-cellulare (LIC) che, in condizioni fisiologiche, è un indice della massa cellulare corporea. In effetti, la quantità di acqua intra-cellulare è strettamente collegata con la massa cellulare metabolicamente attiva

di un organismo e, pertanto, tale parametro rispecchia lo sviluppo e l'accrescimento della massa cellulare corporea. Il rimanente 33% è esterno alle cellule e costituisce il liquido extra-cellulare (LEC) che comprende il liquido interstiziale (23%), il plasma (7%), la linfa (2%) e il liquido transcellulare (1%). Il sodio rappresenta il principale ione del LEC, il potassio del LIC.

L'osmolarità è determinata dal numero di particelle in soluzione. Ogni mOsm/L esercita una pressione di 19 mmHg. Le pressioni osmotiche del LEC sono pressoché simili a quelle del LIC e ogni loro modificazione è accompagnata da uno spostamento di acqua da un settore all'altro. Il termine osmolarità si riferisce al numero di particelle in un litro di soluzione, il termine osmolarità indica invece il numero di particelle in un kg di soluzione.

L'osmolarità plasmatica può essere calcolata mediante la formula seguente:

$$\text{osmolarità plasmatica} = [\text{Na}^+] + \frac{\text{glicemia}}{18} + \frac{\text{azotemia}}{28}$$

L'osmolarità del plasma è pari a circa 300 mOsm/L.

Le osmole possono essere attive (ovvero non possono diffondere attraverso le membrane come il  $\text{Na}^+$  o il glucosio) perché esercitano una forza osmotica per il movimento dell'acqua attraverso le membrane e determinare quindi anche la tonicità, oppure possono essere inattive (particelle diffusibili come potassio, azoto e altri soluti) e queste non generano una forza osmotica tra le due facce della membrana cellulare e non producono trasferimento di acqua. La tonicità o "osmolarità effettiva" si calcola utilizzando solo i soluti osmoticamente attivi che regolano la distribuzione dell'acqua nei due compartimenti:  $2 \times \text{Na} + \text{glicemia}/18$  (v.n. 275–290 mOsm/kg).

La regolazione del volume del LIC è in parte dipendente dalla regolazione dell'osmolarità plasmatica e coinvolge direttamente il bilancio dell'acqua. La regolazione del volume di acqua del plasma, essenziale per la perfusione cellulare, è invece strettamente correlata al bilancio del sodio.

L'iperglicemia può produrre ipertonicità sia direttamente per la sua presenza nel LEC, sia indirettamente causando perdita renale di liquidi ipotonici a causa della diuresi osmotica prodotta dal glucosio. Quest'ultimo, che aumenta nel LEC, in assenza di insulina non può diffondere e provoca, pertanto, un aumento effettivo della concentrazione dei soluti in questo compartimen-

to, richiamo di acqua dal LIC che si riduce di volume con conseguente ipertonicità ed espansione del LEC. Il sodio presente nel LEC rimane uguale ma, aumentando il volume di questo compartimento, la sua concentrazione diminuisce con conseguente iponatriemia. Pertanto, l'iperglicemia si associa a ipertonicità con iponatriemia. Il glucosio è responsabile anche di una diuresi osmotica che causa una perdita di sali, glucosio stesso e acqua dal LEC che in questo modo si riduce, ma contemporaneamente si ha un ulteriore richiamo di acqua dal LIC che si contrae ulteriormente. In questa situazione si può instaurare una perdita di sodio che viene mascherata dalla disidratazione. Per questo motivo, per correggere l'effetto dell'iperglicemia, si deve calcolare la sodiemia corretta.

Sodiemia corretta =  $\text{Na}^+$  misurato +  $(\text{glicemia}-100) \times 1,6/100$

Nel nostro paziente si ha:

$$144 + \frac{(844-100) \times 1,6}{100} = 156 \text{ mEq/L}$$

#### Gap anionico

Il gap o deficit anionico rappresenta la differenza tra i cationi e gli anioni normalmente misurati nel siero. Nel siero le cariche positive devono essere bilanciate in egual misura da quelle negative. Nella routine di laboratorio vengono dosati in quantità maggiore i cationi ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ) rispetto agli anioni ( $\text{HCO}_3^-$ ,  $\text{Cl}^-$ ). Questo gap sussiste non perché non ci sia nell'organismo neutralità elettrica, ma perché non vengono misurate grandi quantità di anioni (solfati, fosfati, globuline). Il gap anionico può essere misurato con una formula:

$$\text{gap anionico} = \text{Na}^+ - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-) \text{ (v.n. } 10-12 \text{ mEq/L)}$$

Se ai liquidi del corpo aggiungiamo acidi, il gap anionico aumenta a spese dei bicarbonati che devono tamponare l'eccesso di acidi, mentre la concentrazione del cloro rimane pressoché invariata. Questa situazione rappresenta il quadro di acidosi metabolica ad elevato gap anionico o normocloremica (da introduzione di acidi).

Se vi è perdita di bicarbonati (acidosi tubulare, diarrea, ecc.) vengono trattenuti gli ioni cloro in scambio e pertanto il gap anionico rimane invariato, mentre il cloro è aumentato.

Questa situazione è caratteristica dell'acidosi metaboli-

ca ipercloremica o a normale gap anionico.

Alla luce di quanto sopra, si evince quanto siano importanti il dosaggio del cloro e il calcolo del gap anionico per la corretta diagnosi differenziale tra i due tipi di acidosi e per la valutazione di eventuali forme miste e del grado di compenso.

Nel nostro paziente, sulla base dei dati di laboratorio, possiamo calcolare:

**osmolarità plasmatica**

$$144 \times 2 + \frac{844}{18} + \frac{65}{2,8} = 288 + 47 + 23 = 358 \text{ mOsm/kg}$$

**osmolarità efficace o tonicità**

$$144 \times 2 + \frac{844}{18} = 288 + 47 = 335 \text{ mOsm/kg}$$

**significato prognostico**

> 330 mOsm/kg	associazione con sopore
> 350 mOsm/kg	associazione con coma

**gap anionico**

$$144 - (108 + 17) = 19 \text{ mEq/L}$$

(verosimile acidosi metabolica)

### 3° Quesito

*Quale diagnosi formulereste in questo paziente?*

Il nostro paziente presenta iperosmolarità, assenza di corpi chetonici, riduzione del pH, riduzione dei bicarbonati, aumento del gap anionico. Si può quindi formulare una diagnosi di sindrome iperglicemica iperosmolare (HHS).

Si preferisce questa definizione a quella di “coma iperosmolare” perché si può accompagnare a compromissione del sensorio senza coma e lo stato iperglicemico iperosmolare si può associare a vari livelli di chetosi, anche se questa non è mai marcata. La HHS rappresenta il 10% delle emergenze iperglicemiche e si verifica, in genere, in pazienti anziani con diabete tipo 2. Fattori iatrogeni che possono contribuire alla comparsa della HHS sono:

- un aumentato carico osmotico (nutrizione enterale o parenterale, uso prolungato di bevande contenenti glucosio)

- perdita di acqua (diuretici tiazidici o dell'ansa)
- farmaci che inibiscono la secrezione o l'azione dell'insulina (beta-bloccanti, corticosteroidi).

La sintomatologia è caratterizzata da:

- sintomi da scompenso glicemico
- sintomi da deplezione di volume (disidratazione grave, lingua e mucose asciutte, shock ipovolemico)
- sintomi e segni neurologici (afasia, emiparesi, convulsioni, Babinski positivo, obnubilamento del sensorio, coma).

### 4° Quesito

*Come si giustifica in questo paziente la condizione di acidosi?*

La condizione di acidosi metabolica, in assenza di corpi chetonici, potrebbe essere legata a una acidosi lattica e si dovrebbe accompagnare a un decremento della PCO<sub>2</sub>. Tale decremento nel nostro paziente non risulta appropriato (la PCO<sub>2</sub> dosata è di 40 mmHg a fronte di un valore atteso di 32–35 mmHg) verosimilmente per un inefficace compenso respiratorio. Per questo motivo vengono effettuati una radiografia del torace che documenta un “processo broncopneumonico acuto in campo medio e basale del polmone destro” e una lattacidemia che evidenzia valori di 6,5 mM (v.n. 0,5–2,0). L'acidosi lattica che si riscontra in questo paziente è legata quindi a una condizione di ipossiemia e ipoperfusione periferica e si associa alla sindrome iperosmolare.

### 5° Quesito

*Quali sono, in ordine di importanza, gli obiettivi di trattamento?*

- Ricostituire il volume circolatorio e del compartimento extra-cellulare
- Ridurre la glicemia e l'osmolarità plasmatica
- Correggere il deficit elettrolitico
- Identificare e trattare gli eventi precipitanti.

### Reidratazione

Lo scopo più immediato del trattamento è quello di correggere la riduzione del volume intravascolare. La gravità del deficit di liquidi e di elettroliti dipende fondamentalmente dalla durata dell'iperglicemia, dal livello di funzione renale e dalla quantità di liquidi che il

paziente introduce. La stima del deficit idrico si può valutare attraverso semplici rilevazioni cliniche:

- una variazione della frequenza in ortostatismo senza variazione di pressione indica una perdita di circa il 10% del LEC
- una caduta della pressione in ortostatismo (>15/10 mmHg) indica una perdita del 15–20% del LEC (circa 3–4 litri)
- una ipotensione nel paziente supino indica una riduzione >20% del LEC (circa 4 litri)

oppure attraverso un calcolo che prende in considerazione il peso corporeo e la osmolarità efficace (peso corporeo x 0,5 x osmolarità efficace/285 - 1)

$$78 \times 0,5 \times \frac{335}{285} - 1 = 6,8 \text{ L}$$

Nelle prime 24 ore bisognerebbe correggere circa il 50% delle perdite. Nei pazienti anziani o con concomitanti malattie renali o cardiovascolari si deve procedere con molta cautela.

Per quel che riguarda la scelta del tipo di liquidi da utilizzare, bisogna considerare che inizialmente si dovrebbe ristabilire il volume e non lo stato di iperosmolarità. Pertanto, anche in presenza di marcata ipertonicità, bisogna iniziare con soluzione salina isotonica. Se l'iperosmolarità è corretta rapidamente con la somministrazione di soluzioni ipotoniche, l'aumentato ingresso di acqua nelle cellule cerebrali potrebbe provocare edema cerebrale. Questo perché, essendo le cellule cerebrali particolarmente vulnerabili alla perdita di acqua, si proteggono generando soluti intra-cellulari, definiti "osmoli idiogene", che aumentano l'osmolarità intracellulare riducendo la perdita di acqua e mantenendo il volume cellulare quasi normale rispetto agli altri distretti. L'aumentato ingresso di acqua in queste cellule, associato a queste osmoli, può essere la causa dell'edema.

Il passaggio da soluzioni isotoniche a soluzioni ipotoniche può avvenire quando la diuresi raggiunge circa 100 mL/h in assenza di glicosuria, indice di una ristabilita perfusione adeguata.

### Terapia insulinica

La somministrazione di insulina produce un passaggio di glucosio dal compartimento extra-cellulare a quello intra-cellulare. Tale passaggio si associa a un movimento di acqua nella stessa direzione. Come conseguenza, il compartimento intra-cellulare si riespande,

mentre quello extra-cellulare si riduce in maniera marcata con il rischio di shock. È opportuno, quindi, dopo un primo bolo ev di circa 0,15 U/kg, infondere insulina (0,1 U/kg/h) in soluzione fisiologica fino a quando la glicemia non scenderà al di sotto di 300 mg/dL. A questo punto, la soluzione salina va sostituita con una glucosata al 5%. Dovrebbero essere mantenuti valori intorno a 250–300 mg/dL per le prime 48 ore.

### Deficit elettrolitico

Bisogna ripristinare subito le scorte di potassio tenendo presente che, non appena si iniziano la terapia reidratante e quella insulinica, il potassio si sposta nel compartimento intra-cellulare e quindi si riducono i livelli circolanti. La supplementazione va fatta sulla base dei livelli circolanti: se la potassiemia è >5 mEq/L non bisogna somministrare potassio, per valori tra 3,3 e 5,0 mEq/L bisogna somministrarne 20–30 mEq/h, per valori <3,3 mEq/L bisogna somministrarne 40 mEq/h.

L'ipernatriemia si corregge con la reidratazione. La rapida correzione dell'ipernatriemia potrebbe causare edema cerebrale.

Per quel che riguarda i bicarbonati ( $\text{HCO}_3^-$ ), questi vanno somministrati sotto forma di  $\text{NaHCO}_3^-$  (50–100 mEq in soluzione ipotonica in un'ora) solo in caso di shock, acidosi lattica o grave disfunzione cardio-respiratoria.

### Eventi precipitanti

Data l'elevata frequenza delle infezioni come fattore precipitante, la terapia antibiotica ad ampio spettro va iniziata immediatamente.

Bisogna trattare il paziente con eparina a basso peso molecolare come terapia profilattica per le tromboembolie poiché questi pazienti per l'età spesso avanzata, la disidratazione, l'aumento della viscosità ematica presentano un aumentato rischio di tromboembolie.

Si devono monitorare ogni ora la glicemia e ogni 2–4 ore la frequenza cardiaca e respiratoria, la pressione arteriosa, la temperatura corporea, l'azotemia, la sodiemia, la potassiemia, l'emogasanalisi, la lattacidemia e la diuresi.

### Decorso clinico

A distanza di 12 ore il paziente ritornava vigile ed orientato con FC 110 battiti/min, PA 140/70 mmHg, temperatura corporea 37,5°C e i valori di laboratorio si

modificavano come segue:

- **Emogasanalisi**
  - pH arterioso 7,38 (v.n. 7,36-7,44)
  - pO<sub>2</sub> arteriosa 91 mmHg (v.n. 80-105 mmHg)
  - pCO<sub>2</sub> arteriosa 40 mmHg (v.n. 38-42 mmHg)
- **Elettroliti**
  - sodiemia 139 mEq/L (v.n. 135-145 mEq/L)
  - potassiemia 4,5 mEq/L (v.n. 3,5-5,1 mEq/L)
  - cloremia 114 mEq/L (v.n. 95-105 mEq/L)
- **Bicarbonati** 22 mEq/L (v.n. 23-27 mEq/L)
- **Glicemia** 284 mg/dL (v.n. 70-110 mg/dL)
- **Chetonuria** assente
- **Azotemia** 45 mg/dL (v.n. 30-50 mg/dL)
- **Creatinina** 1,1 mg/dL (v.n. 0,6-1,4 mg/dL)

## 6° Quesito

*Quali sono le principali complicanze della sindrome iperglicemica iperosmolare?*

La sindrome iperglicemica iperosmolare costituisce una grave emergenza metabolica che presenta una mortalità elevata, specie nelle prime 72 ore, dovuta spesso a complicanze legate alla patologia e al trattamento, oltre che alla gravità dei fattori precipitanti (infezioni del tratto genito-urinario o polmonari, patologie cerebrovascolari, insufficienza renale, traumi).

Tra le complicanze legate alla patologia vanno ricordate:

- morte o deficit neurologici permanenti da disidratazione
- *stroke* o infarto del miocardio da ipotensione o shock
- tromboembolia da emoconcentrazione
- coagulazione intravasale diffusa
- rabdomiolisi.

Tra le complicanze legate al trattamento ricordiamo:

- edema cerebrale da troppo rapida riduzione della glicemia e/o osmolarità
- ipotensione da inadeguata o inappropriata somministrazione di liquidi
- scompenso cardiaco da eccessiva o troppo rapida somministrazione di liquidi
- ipoglicemia da non corretta terapia insulinica o inadeguata somministrazione di glucosio
- ipokaliemia da inadeguata somministrazione di potassio.

## Conclusioni

La sindrome iperglicemica iperosmolare rappresenta una complicanza metabolica molto grave che si accompagna a un'elevata mortalità (circa 15%) anche in strutture specializzate, specie in soggetti molto anziani. La maggior parte di questi casi potrebbe però essere evitata con un'adeguata informazione ed educazione dei pazienti diabetici e dei loro familiari all'autocontrollo e alla gestione del diabete in caso di malattie intercorrenti. I pazienti devono essere informati che la terapia insulinica non va mai interrotta e che devono contattare rapidamente il medico curante nel caso insorga un evento acuto.

## Lettere consigliate

1. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, et al. Management of hyperglycemic crises in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 24: 131-153, 2001.
2. Umpierrez GE, Murphy MB, Kitabchi AE. Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Hyperosmolar Syndrome. *Diabetes Spectrum* 15: 28-36, 2002.
3. American Diabetes Association. Position Statement Hyperglycemic Crises in Diabetes. *Diabetes Care* 27 (suppl.1): S94-S102, 2004.

