

LA CHETOACIDOSI DIABETICA DOCUMENTO DI CONSENSO

A cura di:

Gruppo Interassociativo AMD¹, SID², SIEDP³

¹Paolo Di Bartolo, ¹Giorgio Grassi; ²Daniela Bruttomesso, ²Annunziata Lapolla (Coordinatore); ³Stefano Tumini

Secondo la definizione ISPAD (1-2) la chetoacidosi diabetica (DKA) è uno stato patologico caratterizzato da iperglicemia, acidosi metabolica, chetonuria e chetonemia (BOX 1). La DKA insieme allo stato iperglicemico iperosmolare, rappresenta la complicanza metabolica più seria ed impegnativa del diabete mellito. Un'attenta valutazione dell'epidemiologia, della fisiopatologia, delle cause scatenanti e del trattamento della DKA, specie nelle donne in gravidanza che possono presentare quadri di DKA in assenza di spiccata iperglicemia e nei pazienti in età pediatrica in cui le complicanze possono essere più severe, diventa quanto mai opportuna e utile per la pratica clinica quotidiana di ogni diabetologo. È inoltre molto importante sottolineare il possibile prezioso aiuto rappresentato dai nuovi sistemi di determinazione della chetonemia capillare, nella diagnosi e nella prevenzione della DKA.

1. INCIDENZA E TASSO DI OSPEDALIZZAZIONE

L'incidenza stimata della DKA è di 13.6 e 14.9 episodi ogni anno per 1000 soggetti con diabete di tipo 1 in UK e Svezia rispettivamente (3). Negli Stati Uniti l'incidenza varia in funzione dell'età del paziente da 4 a 8 episodi per 1000 pazienti/anno, in ogni classe di età, mentre quando si analizzano i dati relativi alla popolazione con età inferiore ai 30 anni, l'incidenza della DKA risulta aumentare fino a 13.4 episodi anno/1000 pazienti (3). In Inghilterra fra il 2004 e il 2009, l'11% della popolazione con diabete di tipo 1 ha avuto almeno un episodio di DKA in un anno (4). Nei paesi sviluppati la prevalenza di DKA in età pediatrica varia dal 15 al 70% dei casi di diabete all'esordio (5-6). Dati relativi all'incidenza e/o prevalenza in Italia della DKA purtroppo non sono reperibili in letteratura.

L'ospedalizzazione per DKA negli ultimi 10 anni risulta cresciuta del 30% negli USA (3). La DKA risultava responsabile nel 2009 di oltre 500.000 giorni di ospedalizzazione con un costo annuo, costi diretti più costi indiretti, pari a 2.4 miliardi di dollari (7). Questi numeri diventano ancora più impressionanti quando vengono valutati nei paesi in via di sviluppo, in Africa ad esempio 80 su 1000 pazienti con diabete di tipo 1 vengono ricoverati ogni anno per DKA con una mortalità superiore al 30%.

L'analisi delle ospedalizzazioni per DKA ci permette di osservare come la DKA non debba più essere considerata come una complicanza metabolica acuta esclusiva del diabete di tipo 1. Infatti, circa un terzo delle ospedalizzazioni per DKA negli USA ed in Svezia viene segnalata in pazienti con diabete di tipo 2 (8-9).

L'ospedalizzazione nei bambini è stata analizzata in una revisione sistematica del 2007 nella quale sono stati considerati complessivamente 32 studi con dati relativi al Nord America, all'Europa e all'Australia (10). La percentuale di ricoveri per DKA come diagnosi principale, variava molto risultando compresa fra 0.01 e 0.18 ospedalizzazioni paziente per anno. Questa ampia variabilità, registrata peraltro anche per i ricoveri per tutte le altre complicanze del diabete, secondo gli autori rende molto difficile una chiara interpretazione delle informazioni.

BOX 1: Definizione DKA

Definizione ISPAD 2009

- Iperglicemia >200mg/dl (11,1mmol/L)
- Acidosi metabolica (pH venoso <7.3, bicarbonato <15mmol/L)
- Chetonuria, chetonemia

Proposta ISPAD 2014 di nuova definizione di DKA

- Iperglicemia >200mg/dl (>11mmol/L)
- Acidosi metabolica (pH venoso <7.3)
- BOHB >3mmol/L

2. FISIOPATOLOGIA

Nel paziente diabetico il deficit relativo o assoluto di insulina determina una ridotta captazione di glucosio a livello dei tessuti insulino dipendenti (muscolo, fegato, tessuto adiposo), con conseguente attivazione della risposta contro-insulare che può essere accentuata dalla produzione di citochine con effetto pro-infiammatorio (11-12).

Nel diabete di tipo 1 il deficit insulinico è assoluto. Il deficit di insulina determina proteolisi, lipolisi e aumento della produzione epatica e renale di glucosio. La produzione di chetoni deriva dall'ossidazione epatica degli acidi grassi ed il loro accumulo è dovuto alla mancata attivazione del ciclo dell'acido citrico (13). L'elevato catabolismo (proteolisi e lipolisi) associato all'aumentata produzione di glucosio (glicogenolisi e gluconeogenesi) determinano iperglicemia ed iperosmolarità, aumento dei corpi chetonici e conseguente acidosi metabolica (14). L'iperglicemia ($>180\text{mg/dL}$) si associa a diuresi osmotica con conseguente perdita di liquidi ed elettroliti. In caso di sepsi e scarsa perfusione periferica l'acidosi può essere aggravata dall'aumento delle concentrazioni di acido lattico (15).

La DKA si caratterizza per la presenza di elevate quantità di acetoacetato ed acido β -idrossibutirrico (BOHB) (16). Quest'ultimo rappresenta il maggiore prodotto metabolico della DKA, mentre l'acetone è prodotto in minime quantità ed, essendo volatile, viene eliminato col respiro. La clearance respiratoria dell'acetone rimuove il 25% degli ioni idrogeno generati dalla chetogenesi epatica.

La latticoacidosi secondaria all'ipossia derivante dall'ipoperfusione tissutale devia il metabolismo dell'acetoacetato verso il BOHB riducendo la capacità di eliminare i chetoacidi attraverso il respiro. Normalmente BOHB e acetoacetato sono presenti in quantità equimolari. In corso di DKA il rapporto aumenta fino a 1,5-5,4:1 ed in presenza di marcata lattico acidosi fino a 7:1 (17). La sola determinazione dell'acetoacetato urinario può portare a sottostimare la gravità della DKA ed il livello di BOHB dovrebbe essere incluso, secondo Wolfdorf (11), nella definizione di DKA.

Il deficit insulinico e la chetoacidosi sono responsabili di uno stato iperosmolare, condizione che si ritrova in alcuni casi di DKA, come rappresentato dalla formula in Tabella 1.

La disidratazione è dovuta alla diuresi osmotica. La stima della disidratazione è più precisa se si conosce un peso precedente. È frequente una sottostima della disidratazione totale. Quando la perdita di liquidi attraverso la diuresi osmotica è severa e l'apporto di liquidi inadeguato la filtrazione glomerulare si riduce con conseguente peggioramento dell'iperglicemia e dell'iperosmolarità. L'iperosmolarità è correlata alla compromissione dello stato di vigilanza e ai rallentamenti elettroencefalografici. Lo shock può complicare l'evoluzione della DKA anche quando la funzione cardiaca rimane valida per gradi estremi di pH ed iperosmolarità. L'iperglicemia determina osmosi di acqua dal compartimento intracellulare diluendo la concentrazione di sodio e causando quindi iponatriemia.

L'iponatremia è spesso presente all'esordio e frequentemente è almeno in parte legata all'ipertrigliceridemia che causa una riduzione della fase acquosa del siero in cui è presente il Na^+ . Il sodio vero può essere calcolato con la formula rappresentata in Tabella 1.

L'iperkaliemia è di comune riscontro all'esordio della DKA. Il potassio intracellulare viene richiamato nel compartimento extracellulare per l'acidosi metabolica e l'iperglicemia e perso a causa della diuresi osmotica. Questo determina una riduzione del pool totale di potassio corporeo. Un segno indiretto di iperkaliemia è la presenza all'ECG di onde T a tenda, accorciamento del QT(1).

La somministrazione di insulina e glucosio riduce l'iperkaliemia e può rivelare un'ipokaliemia severa dovuta alla deplezione del pool totale di potassio che è sempre presente nella DKA. Il potassio dev'essere fornito precocemente durante la correzione della DKA.

Tab. 1. Formule utili per la valutazione e il trattamento della chetoacidosi*Calcolo dell'anion gap (AG):*

$$AG = [Na^+] - [Cl^- + HOC_3]$$

Calcolo della osmolarità plasmatica effettiva:

$$\text{Osmolarità plasmatica effettiva} = \text{Osmolarità plasmatica misurata} - (\text{azotemia}/28)$$

$$\text{Osmolarità plasmatica effettiva} = 2x([Na^+] + [K^+] + \text{glicemia in mg/dl}/18)$$

Correzione del sodio sierico:

$$[Na^+] \text{ corretto} = [Na^+] + 2x ([\text{glicemia in mg/dl}] - 100)/100$$

3. CAUSE

Nonostante le infezioni siano state ripetutamente dimostrate come le più frequenti condizioni precipitanti un evento di DKA, altre cause o fattori devono essere considerati quali, eventi cardiovascolari, cerebrovascolari, o altre malattie intercorrenti o concomitanti (ipertiroidismo), traumatismi maggiori, gastroenterite (18), alcune terapie farmacologiche (i corticosteroidi, gli antipsicotici di seconda generazione ma anche i diuretici tiazidici ed i simpatico mimetici), la completa sospensione del trattamento insulinico, condizioni quest'ultime che, soprattutto nelle popolazioni più fragili o in condizioni socio economiche di disagio, diventano i fattori precipitanti di DKA più importanti (Tabella 2) (19). Nei pazienti in Continuous Subcutaneous Insulin Infusion (CSII) non adeguatamente istruiti, eventi che portano ad interruzione della erogazione di insulina (es. ostruzione del catetere, dislocazione della cannula dal sottocute, ecc.) possono determinare la comparsa della DKA nell'arco di poche ore a causa del piccolo deposito sottocutaneo di insulina caratteristico di una infusione continua (13, 20). La mancata aderenza alla terapia insulinica e più in generale stress psicologici associati a disturbi del comportamento alimentare o disturbi comportamentali (timore di aumento di peso, paura dell'ipoglicemia, rifiuto e ribellione), sono condizioni da considerare con attenzione tra le cause di DKA. Una situazione da prendere in considerazione per una prevenzione è anche la tecnica iniettiva e la presenza di lipodistrofia che possono essere all'origine di non adeguata insulinizzazione con rischio di chetosi.

In termini di tipo di strategia terapeutica adottata per la somministrazione dell'insulina, un documento della Cochrane che ha valutato le varie modalità di somministrazione dell'insulina, ha dimostrato che non vi è nessuna differenza, in termini di frequenza di episodi di DKA, fra una terapia insulinica intensiva rispetto ad un approccio "convenzionale", evidenziando comunque un più alto rischio nei pazienti in terapia insulinica sottocutanea continua con microinfusore rispetto a quelli in terapia multiiniettiva (21).

Una revisione sistematica pubblicata nel 2011 (22) ha sottolineato come sia possibile identificare alcuni fattori associati con un aumentato rischio di DKA in ambito pediatrico, tra i quali ricordiamo: età al di sotto dei 2 e 5 anni (odds ratio di 3.41 e 1.59 rispettivamente), la presenza di errori diagnostici (odds ratio 3.35), l'appartenenza a gruppi etnici minoritari (odds ratio 3.2), un'infezione pregressa e il ritardo nell'inizio della terapia insulinica (odds ratio 3.14 e 1.74 rispettivamente). In questa revisione sono stati identificati, inoltre, i fattori protettivi rispetto alla DKA: presenza di un genitore con diabete di tipo 1, alto livello di scolarità dei genitori ed elevata prevalenza del diabete di tipo 1 nella area di residenza.

La Tabella 2 mostra come il diabete di tipo 1 all'esordio non sia la causa più frequentemente associata alla DKA, in altre parole ciò significa che solo il 20% dei pazienti ricoverati non hanno una storia pre-esistente di diabete.

In ambito pediatrico sono disponibili informazioni robuste che dimostrano come nel mondo circa 65.000 bambini, al di sotto dei 15 anni, ogni anno sviluppino il diabete di tipo 1. La variazione della prevalenza del diabete di tipo 1 è stata ben caratterizzata nel progetto della Organizzazione Mondiale della Sanità DiaMond. Utilizzando dati standardizzati da 57 nazioni dal 1990, la prevalenza annuale varia moltissimo, più di 350 volte, da 0.1/100.000 in Cina a 40.9/100.000

in Finlandia (22). Come dimostrano i dati presentati in una revisione del 2012 (10) anche la frequenza della DKA all'esordio di malattia varia notevolmente, fino a 6 volte, passando dal 12.8% della Svezia all'80% degli Emirati Arabi, o dal 16% al 67% se vengono considerati solo gli studi ove la DKA veniva definita per pH <7.3. Il ranking delle nazioni per la frequenza della DKA come modalità di esordio del diabete vede nelle prime posizioni gli Emirati Arabi (80%), la Romania (67%), Taiwan (65%), l'Arabia Saudita (59%), mentre le nazioni con la più bassa frequenza della DKA all'esordio sono Svezia (14%), Canada (18.6%), Finlandia (22%) e Ungheria (23%). La prevalenza della DKA all'esordio in Italia sembra compresa fra il 32 ed il 41.1% sulla base di 3 segnalazioni, la più recente del 2006 (23-25).

Queste informazioni sono di estrema importanza perché consentono di caratterizzare e identificare le aree d'intervento per diminuire la frequenza della DKA al momento dell'esordio. Dobbiamo infatti ricordare come la DKA all'esordio di malattia si associ ad una frequenza più bassa di remissione e ad una più bassa riserva funzionale residua beta-cellulare (26). Inoltre, è interessante notare come esistano segnalazioni su un più alto numero di disordini psichiatrici, di più bassa stima di se stessi, di più basse competenze sociali ed infine, di peggiori relazioni con i genitori, nei bambini ricoverati tardivamente e in DKA all'esordio (27).

Tab. 2. Frequenza delle principali cause di DKA. I dati sono rappresentati come %. + = la percentuale esatta non è stata riportata perché la percentuali totali non raggiungevano il 100%

Studi	N° episodi	Infezioni	Concomitante malattia cardiovascolare	Trattamento insulinico non adeguato	Nuova diagnosi	Patologie correlate	Non nota
Petzold et al.	472	19	6	38	+	+	+
Soler et al. (1968-1972)	258	28	3	23	+	+	+
Panzram (1970-1971)	133	35	4	21	+	+	+
Berger et al. (1968-1978)	163	56	5	31	+	+	+
Faich et al. (1975-1979)	152	43	-	26	+	+	+
Kitabchi et al. (1974-1985)	202	38	-	28	22	10	4
Umpierrez et al. (1993-1994)	144	28	-	41	17	10	4

4. LA CHETOACIDOSI IN ETÀ PEDIATRICA ED ADOLESCENZIALE

I meccanismi fisiopatologici della DKA in età pediatrica sono simili a quelli dell'adulto, tuttavia una serie di caratteristiche cliniche possono rendere difficile la diagnosi tempestiva di tale patologia nel bambino (BOX 2) (28).

BOX 2: Fattori di rischio di DKA nel bambino con diabete di tipo 1 all'esordio (28)

(Livello di evidenza 2 ++)

- Età prescolare
- Basso livello socio-economico
- Bassa incidenza di diabete nella popolazione
- Errori diagnostici che inducono alla somministrazione di farmaci iperglicemizzanti (cortisonici, simpaticomimetici ecc.)

Segni quali la poliuria e l'enuresi notturna possono essere difficilmente individuabili nei primi anni di vita. Quando la diagnosi di diabete non viene sospettata, il respiro di Kussmaul può essere scambiato con dispnea associata a bronchite asmatica o bronchiolite nei più piccoli ed indurre la somministrazione di cortisonici. In generale il sospetto di DKA è più tempestivo nei paesi in cui quest'ultima ha una prevalenza maggiore (29). Meno frequentemente la DKA viene sospettata nei bambini in età prescolare in cui la prevalenza di T1DM è inferiore rispetto alle epoche successive (22, 28-29). La produzione di acidi in condizioni fisiologiche è di 1mmol/Kg/die nell'adulto, mentre nel bambino è di 1-3 mmol/kg/die. In condizione di acidosi organica (latticoacidosi, chetoacidosi, ingestione di sostanze metabolizzate ad acidi organici) la produzione di acidi aumenta in maniera marcata.

I bambini presentano un elevato metabolismo basale ed una superficie corporea elevata rispetto al loro peso. È pertanto necessaria una particolare attenzione nella stima della disidratazione e nel calcolo dei liquidi da infondere. Inoltre al crescere dell'età del bambino i quantitativi proKg di liquidi ed elettroliti decrescono.

Oltre alla frequente gravità di esordio, specie nei bambini più piccoli, molti sistemi omeostatici (renale, acido-base, respiratorio) sono immaturi in età pediatrica. Questa situazione predispone i bambini alle complicanze della DKA. In particolare l'edema cerebrale è la principale causa di morte in corso di DKA: in generale la DKA è gravata da un tasso di mortalità dello 0.15-0.30% e, quando compare l'edema cerebrale, la mortalità è di circa il 25% (28, 84).

BOX 3: Peculiarità della DKA in età pediatrica (28) (Livello di evidenza 2 ++)

- Maggiore propensione alla produzione di acidi
- Difficoltà nella stima della disidratazione e nel calcolo dei liquidi da infondere
- Fabbisogni decrescenti di liquidi ed elettroliti proKg in funzione o inversamente proporzionale all'età
- Generale immaturità dei sistemi omeostatici

È inoltre da ricordare che nei lattanti il livello di disidratazione ed iperosmolarità sono spesso severi per l'incapacità di assumere autonomamente liquidi e la difficoltà ad interpretare il pianto del piccolo come sintomo di sete e o addirittura per la sua interpretazione come sintomo di fame e la somministrazione di latte che aggrava l'iperglicemia e l'iperosmolarità. L'entità della disidratazione ed iperosmolarità è inversamente correlata al tempo per il quale è stato mantenuto un adeguato apporto di liquidi (28, 84). La sindrome iperglicemica iperosmotica, frequente soprattutto nell'anziano con diabete tipo 2, può manifestarsi anche in età pediatrica generalmente in pazienti con poliuria e polidipsia di lunga durata, sia con T1DM che con T2DM e si caratterizza per concentrazioni di glucosio >600mg/dl, HCO₃ >15mmol/L, pH arterioso >7,30, osmolarità >320mOsm/kg, stupore o coma. Tale quadro è gravato da elevati tassi di complicanze (insufficienza renale, rabdomiolisi, sindrome da sofferenza multiorgano) e mortalità (28, 30).

5. LA CHETOACIDOSI IN GRAVIDANZA

La gravidanza è caratterizzata da insulino-resistenza, digiuno accelerato ed alcalosi respiratoria, soprattutto nel secondo e terzo trimestre. È stato dimostrato che la sensibilità all'insulina diminuisce in gravidanza, raggiungendo il nadir nel 3° trimestre e ritorna a livelli (31) pre-gravidanza dopo il parto (31-33). Questo è considerato un meccanismo fisiologico per facilitare il rifornimento di glucosio al feto e coincide con un parallelo graduale aumento della secrezione insulinica volta a mantenere la normotolleranza glucidica (31-32). Durante il digiuno, l'incrementata resistenza insulinica promuove il rilascio di acidi grassi liberi che la madre può utilizzare come substrato energetico alternativo, mantenendo le riserve di glucosio per il feto, e questo spiega le condizioni di digiuno accelerato e di anabolismo facilitato. La nausea e il vomito, possono determinare disidratazione, acidosi ed attivazione di ormoni legati allo stress (34). D'altra parte il progesterone riduce la motilità gastrointestinale e aumenta l'assorbimento dei carboidrati, aumentando così i livelli di glucosio nel plasma. Ciò spiega in parte la difficoltà di mantenere i livelli glicemici nel range di normalità, inoltre, l'aumento della lipolisi indotta dalla gravidanza, rende le pazienti più suscettibili alla chetoacidosi. Infine, la maggiore ventilazione alveolare nelle donne gravide determina uno stato di alcalosi respiratoria che viene

compensata da un'aumentata escrezione renale di bicarbonati, che porta ad una ridotta capacità tampone del rene stesso. Questi cambiamenti possono scatenare l'insorgenza di DKA a livelli glicemici inferiori a quelli osservati nelle donne diabetiche non in gravidanza (35).

In gravidanza è da sottolineare che oltre ai fattori coinvolti nell'insorgenza della DKA già segnalati (scarsa compliance alla terapia, malfunzionamento del microinfusore, terapia cronica con corticosteroidi...), altre cause correlate di per sé alla gravidanza possono determinare comparsa di DKA quali l'uso di agenti beta-simpatomimetici per la tocolisi (35-36), la gastroparesi diabetica, quando associata a nausea, vomito e disidratazione, il diabete non diagnosticato (36) (BOX 4).

BOX 4. Fattori scatenanti la DKA in gravidanza

- Diggiuno
 - Vomito protratto
 - Infezioni
 - Malfunzionamento microinfusore
 - Diabete non diagnosticato
 - Diabete mal controllato e/o scarsa compliance
 - Uso di farmaci beta-simpatomimetici per la tocolisi
 - Uso di farmaci steroidei per la maturazione polmonare fetale
 - Gastroparesi diabetica
-

5.1. La chetoacidosi senza spiccata iperglicemia

La chetoacidosi senza spiccata iperglicemia è una grave forma di chetoacidosi, con livelli di bicarbonati sierici di 10 mEq/L o lievemente inferiori in assenza di iperglicemia (livelli glicemici <10 mmol/l). Tale condizione, descritta per la prima volta da Munro et al. nel 1973 (37), è stata successivamente riportata da vari autori (38-39), sia in donne con gravidanza complicata da diabete pre-gestazionale (tipo 1 e tipo 2) che in donne con diabete gestazionale. La vera chetoacidosi senza spiccata iperglicemia è comunque rara, rappresentando lo 0,8-1,1% di tutti gli episodi di chetoacidosi (40). Il fabbisogno fetale e placentare di glucosio (circa 150 g/die), l'aumentata escrezione renale di glucosio, il maggior consumo di glucosio della madre, e l'emodiluizione fisiologica (tutte condizioni che si verificano in gravidanza) contribuiscono a spiegare perché nelle donne diabetiche in gravidanza la chetoacidosi può occorrere più rapidamente e con livelli glicemici più bassi rispetto alle donne diabetiche non in gravidanza (Box 5).

BOX 5. La chetoacidosi senza spiccata iperglicemia

- Grave chetoacidosi
 - Bicarbonati sierici 10 mEq/L o lievemente inferiori
 - Livelliglicemici <10 mmol/l
-

6. DIAGNOSI

La chetoacidosi diabetica è un'emergenza clinica che richiede una rapida diagnosi ed un trattamento immediato (Box 6).

6.1. Valutazione iniziale del paziente

La valutazione iniziale del paziente comprende:

1. frequenza cardiaca e respiratoria, polso e pressione, temperatura
2. stato di coscienza (ricordando che osmolarità plasmatiche >330 mOsm/L si associano a stato soporoso, osmolarità >350 mOsm/L si associano a coma e che un coma che presenta osmolarità più bassa ha verosimilmente cause organiche); Glasgow Coma Scale (GCS) (41)

4. ventilazione (l'acidosi si accompagna a iperventilazione e ipocapnia)
5. stato del compenso cardiocircolatorio
6. bilancio dei liquidi
7. presenza di eventi precipitanti (es. infezioni, infarto miocardico, malfunzionamento del microinfusore)

Le variabili ematochimiche e strumentali da controllare, ove si sospetti una chetoacidosi, includono:

- glicemia
- elettroliti (con calcolo dell'Anion Gap)
- azotemia e creatininemia
- emocromo con formula
- esame urine con chetonuria
- osmolarità plasmatica
- chetonemia /chetonuria
- pH arterioso e bicarbonati
- ECG
- Rx Torace

Altre analisi come esami colturali su urine, sangue, analisi dell'escreato, dosaggio di amilasi, lipasi, Rx grafia del torace andranno considerati caso per caso (4) (Livello di evidenza 1+).

6.2. Monitoraggio biochimico

La **glicemia** va inizialmente misurata ogni ora fino al raggiungimento di un valore accettabile stabile; gli elettroliti, l'azotemia e la creatininemia vanno misurati ogni 2-4 ore a seconda della gravità e delle risposte clinica. Non serve ripetere il PH arterioso. Il pH venoso, che è 0.02-0.15 unità inferiore rispetto all'arterioso, è adeguato per valutare la risposta alla terapia, così come la misura dei bicarbonati venosi, che sono di 1.88 mmoli/L superiori a quelli arteriosi (42). Una via arteriosa permanente è riservata ai pazienti che necessitino di misure frequenti della PaO₂ e della pressione arteriosa.

La misura del BOHB nel sangue è il metodo preferito per valutare la chetonemia ed è diventato molto conveniente da quando sono stati sviluppati dei glucometri capaci di misurarlo.

La misura dell'anion gap sierico, che fornisce una stima degli anioni plasmatici non misurati, si ottiene sottraendo dai cationi maggiori misurati (sodio) gli anioni maggiori misurati (cloro e bicarbonato):

anion gap sierico = sodio - (cloro + bicarbonati) (valore normale 8+/-2).

In caso di DKA il monitoraggio dell'anion gap fornisce una buona stima degli anioni chetoacidi presenti. La normalizzazione dell'anion gap riflette la correzione della DKA. D'altro canto, chetonemia e chetonuria possono persistere per più di 36 ore a causa della più lenta rimozione dell'acetone (chimicamente neutro) che in parte avviene attraverso i polmoni. (Livello di evidenza 1+).

BOX 6. Valutazione e monitoraggio del paziente con DKA

- Sondino naso gastrico e catetere urinario in caso di compromissione dello stato di vigilanza
- Posizionamento monitor ECG
- Chetonemia (ove non disponibile misurare chetonuria)
- Peso all'ingresso e ogni 12 ore (indispensabile in età pediatrica)

Ogni ora:

- Glicemia
- Pressione arteriosa

- Frequenza cardiaca
- Livello di coscienza
- Comparsa di cefalea
- Segni di orientamento
- Bilancio idrico

Ogni 2 ore:

- Controllo della via d'infusione
- Chetonomia (la mancata riduzione o l'aumento dei livelli di BOHB può indicare la perdita dell'accesso venoso)

6.2.1. Peculiarità nel bambino

Nei bambini, specie di età <5 anni con lunga durata dei sintomi ed a rischio di edema cerebrale, le cure devono essere erogate in un reparto di terapia subintensiva pediatrica specializzato e, se necessario, in terapia intensiva pediatrica o in struttura equivalente (43) (Livello di evidenza 2+).

Il team dev'essere guidato da un pediatra diabetologo esperto nella terapia della DKA.

Nei bambini di età inferiore a 36 mesi, si utilizza la Pediatric GlasgowComa Scale (44) in funzione del minore grado di sviluppo del linguaggio (Tabella 3).

Tab. 3. Scala di Glasgow Pediatrica

GlasgowComaScale

	1	2	3	4	5	6
Apertura occhi	Nessuna	Allo stimolo doloroso	Allo stimolo verbale	Spontanea	N/A	N/A
Risposta verbale	Nessun suono emesso	Suoni incomprensibili	Parla e pronuncia parole, ma incoerenti	Confusione, frasi sconnesse	Paziente orientato, conversazione appropriata	N/A
Risposta motoria	Nessuna risposta	Estensione allo stimolo doloroso	Anormale flessione allo stimolo doloroso	Flessione/Ritrazione allo stimolo doloroso	Localizzazione dello stimolo doloroso	Obbedisce ai comandi

Grave con GCS≤8; Moderata con GCS 9-13; Minore con GCS≥14

6.2.2. Peculiarità in gravidanza

I sintomi di DKA in gravidanza non sono diversi da quelli osservati nelle donne non in gravidanza, salvo la maggior rapidità di insorgenza. Da sottolineare comunque che il dolore addominale, causato da una ridotta perfusione periferica, può essere intenso ed accompagnato da contrazioni uterine; inoltre, quando un'infezione è il fattore precipitante, le pazienti, in alcuni casi, a causa degli effetti vasodilatatori degli idrogenioni in eccesso, possono andare incontro ad ipotermia (45). Gli esami ematochimici da eseguire in caso di DKA in gravidanza non sono diversi da quelli da eseguirsi in generale nei casi di DKA. Il monitoraggio intensivo delle condizioni materne e fetali è indispensabile in corso di DKA. La chetoacidosi in gravidanza può determinare ipossiemia fetale e acidosi. Il monitoraggio della frequenza cardiaca fetale è consigliato dalle 24 settimane di gestazione in poi. Durante gli episodi di DKA, il monitoraggio della frequenza cardiaca fetale mostra una minima variabilità, accelerazioni assenti e rallentamenti tardivi. Il profilo biofisico fetale può essere anormale ed il flusso di sangue redistribuito. La frequenza e la gravità di tali anomalie dipendono comunque dalla gravità e dalla durata della DKA. Per quanto riguarda l'espletamento del parto, questo dipenderà dall'epoca gestazionale del feto, dalla condizione della madre e del bambino e dalla loro risposta al trattamento medico (45) (Livello di evidenza 2+).

7. STRUMENTI A DISPOSIZIONE PER VALUTARE LA CHETOACIDOSI

È importante sottolineare che il principale corpo chetonico aumentato nella chetoacidosi è il BOHB; né l'acetone né il BOHB reagiscono fortemente col nitroprussiato (reagente necessario per determinare la chetosi urinaria) come l'acetacetato, pertanto i livelli di chetonemia possono essere sottovalutati se viene effettuato solo l'esame su urine, mentre è essenziale indagare anche la presenza chetonemia plasmatica. Dopo l'infusione di insulina, il BOHB viene rapidamente convertito in acetacetato, così i livelli di corpi chetonici nelle urine aumentano – anche se la chetoacidosi sta regredendo. Il dosaggio seriale del BOHB capillare rappresenta un metodo efficace per il monitoraggio della terapia della DKA (46-47). Gli attuali metodi di misurazione del BOHB capillare sono ritenuti accurati e precisi per valori fino a 3,0-4,0 mmol/l (48) per cui in presenza di chetosi significativa (>1,5 mmol/L) il loro uso risulta utile nel monitoraggio della DKA (Livello di evidenza 2+).

7.1. Gli strumenti per la misura della chetonemia capillare

7.1.1. Perché uno strumento per la misurazione della chetonemia?

Come visto nei capitoli precedenti, in ogni forma di diabete la presenza di corpi chetonici è indicatore di uno stato di importante scompenso metabolico che richiede una correzione tempestiva e, nel T1DM, di una possibile DKA imminente.

La diagnosi di DKA in qualche caso è difficile e si deve ricordare come un aumentato livello di corpi chetonici, possa, in alcuni casi, non essere associato ad iperglicemia.

Il metodo più comune utilizzato in clinica, dapprima a causa della non disponibilità sul mercato di strumenti per la valutazione quantitativa ed immediata di corpi chetonici ematici (Tabella 4), poi per la mancata implementazione dell'utilizzo di tali sistemi, è la determinazione semi-quantitativa dei corpi chetonici nelle urine. Dobbiamo, inoltre, considerare come, rispetto agli esami nell'urina, il test ematico debba essere preferito perché al momento dell'esame l'urina potrebbe essere rimasta in vescica per ore, e ancora, come l'analisi dell'urina possa essere impraticabile in determinate condizioni (incapacità/impossibilità di urinare, disidratazione profonda, ecc). A ciò si deve aggiungere la riluttanza e la difficoltà del paziente, o del caregiver, a raccogliere e maneggiare campioni di urina rispetto alla semplicità ed immediatezza della raccolta ed utilizzo di una goccia di sangue capillare, operazione questa già compiuta più e più volte nell'arco della giornata per l'analisi della glicemia capillare. Ancora si deve considerare come la presenza di corpi chetonici nel sangue possa essere rilevata prima della presenza di questi nelle urine, e come quindi un test su sangue capillare possa consentire una diagnosi più rapida dello stato di chetosi o della DKA (50).

In relazione a quanto sopra riportato nel 2011 l'American Diabetes Association (ADA) e l'American Association for Clinical Chemistry (AACC) hanno raccomandato: "La misura dei chetoni urinari non deve essere utilizzata per far diagnosi o per monitorare l'andamento della DKA" e "Le metodiche di misura dei corpi chetonici che specificatamente valutano il BOHB sono utili per la diagnosi e la valutazione dell'andamento della DKA" (4) (49) (Livello di evidenza 2+). Nello stesso anno la Diabetes UK association ha pubblicato raccomandazioni in linea con quelle dell'ADA e della AACC, definendo come metodica di prima scelta, per il monitoraggio della DKA, la valutazione bed-side su sangue capillare del BOHB, riservando la valutazione del pH e dei bicarbonati su sangue venoso solo in caso di non disponibilità di sistemi per la misura della chetonemia (4) (Livello di evidenza 2+).

7.1.2. Appropriatezza ed efficacia della misura del BOHB su sangue capillare

Appare quindi logico immaginare come la disponibilità di un sensore che produca una corrente elettrica proporzionale al BOHB per consentire una rapida e semplice misurazione possa avere importanti applicazioni in clinica diabetologica. Già nel 2006, in un reparto di emergenza pediatrico le performances, in termini di precisione ed accuratezza, di un sistema di misura su sangue capillare del BOHB sono state confrontate con sistemi di misura su plasma in 68 pazienti (51). Gli autori hanno dimostrato in questa esperienza come la misura bed-side della concentrazione capillare

di BOHB fosse significativamente correlata con i livelli di pH e bicarbonati e come l'accuratezza della metodica di stima su sangue capillare della chetonemia fosse adeguata con un agreement con il golden standard molto stretto ($r=0.92$, $p<0.0001$). Pochi anni prima, in un gruppo di 18 pazienti con diabete di tipo 1 in trattamento con microinfusore, l'accuratezza dei sistemi capillari per la misura capillare del BOHB sono stati confrontati con i dati ottenuti dalla valutazione plasmatica del BOHB dopo la sospensione della infusione di insulina. Gli autori dimostrarono come la concentrazione plasmatica e capillare fossero altamente correlate e come per la diagnosi di chetosi la misura sul sangue capillare del BOHB presentasse una superiore sensibilità e valore predittivo negativo rispetto alla stima della chetonuria (52). I valori di riferimento della concentrazione dei corpi chetonici su sangue capillare oggi adottati e proposti nel 2004 da Peter Chase sono riportati nella Tabella 4 (53).

Tab. 4. Valori di riferimento concentrazione capillare di BOHB (53)

Livelli BOHB	Interpretazione ed azione
<0.6 mmol/L	Normale
0.6-1.0 mmol/L	Chetosi, sono consigliati aggiustamenti terapia insulinica
1.0-3 mmol/L	Rischio di DKA necessità intervento medico
>3 mmol/L	DKA emergenza medica rivolgersi PS

Nel 2013 è apparsa una revisione sistematica allo scopo di confrontare l'efficacia della valutazione del BOHB vs la ricerca nelle urine dell'AcAc nella prevenzione e nella gestione della DKA (50). Gli outcomes considerati sono stati la prevenzione della DKA, il tempo per la risoluzione, i costi della assistenza/ricovero, il livello di soddisfazione dei caregivers e dei pazienti. Nei quattro studi considerati, 299 pazienti per 11 centri, la valutazione su sangue capillare del BOHB ha dimostrato in uno studio la diminuzione della frequenza di ospedalizzazione (24), in tre distinti reports la diminuzione del tempo di risoluzione della DKA (24, 46, 54), un migliore costo beneficio e, ancora, una migliore soddisfazione dei pazienti, rispettivamente in due distinti ulteriori osservazioni (46, 54) (Livello di evidenza 1+).

In conclusione sia a livello ambulatoriale, sia nei reparti di degenza ed emergenza, i sistemi per la misura della concentrazione capillare della chetonemia dovrebbero essere disponibili ed il loro uso comunemente implementato. Tali sistemi dovrebbero, inoltre, essere resi disponibili, in associazione ad un congruo percorso educativo, nei pazienti con storia pregressa, o con un maggior rischio di DKA.

8. TERAPIA

La terapia della DKA si basa sostanzialmente su 4 cardini:

- 1) la correzione del deficit idrico,
- 2) la terapia insulinica,
- 3) l'infusione di glucosio,
- 4) la supplementazione di potassio e la correzione delle altre turbe elettrolitiche (acidosi metabolica, ipofosfatemia ecc.) (Box 7).

BOX 7. Obiettivi della terapia

- 1) Ripristino graduale di una normalità clinica e biochimica
- 2) Reidratazione
- 3) Correzione del deficit insulinico
- 4) Prevenzione delle complicanze
 - a. Edema cerebrale

- b. Ipopotassiemia
- c. Ipoglicemia
- d. Iponatremia/ipoosmolarità
- e. Variazioni brusche delle concentrazioni di glucosio, sodio, osmolarità plasmatica

8.1. Correzione del deficit idrico

L'iniziale terapia con fluidi ha lo scopo di espandere il volume e ripristinare la perfusione renale. La reidratazione aumenta la perfusione tissutale e l'escrezione urinaria di glucosio e di chetoni, e, da sola, è in grado di migliorare sia l'iperglicemia che l'acidosi. Nella chetoacidosi vi può essere un deficit di liquidi pari a circa 3-6 litri secondario alla diuresi osmotica indotta dall'iperglicemia. Inoltre, visto che il glucosio presente nelle urine determina una perdita di circa 70 mEq di Na⁺ e K⁺ per ogni litro di fluidi perso, il deficit idrico è in eccesso rispetto al deficit di sodio. Il paziente va quindi reidratato, evitando, però una troppo rapida riduzione della osmolarità plasmatica, che potrebbe portare all'edema cerebrale.

L'idratazione inizia in genere con soluzione salina isotonica (NaCl 0.9%) che corregge la deplezione del volume extracellulare più velocemente di una emitonica, abbassa l'osmolarità plasmatica (perché è ipo-osmotica rispetto al plasma del paziente) e riduce la glicemia sia per diluizione che per l'aumentata perdita con le urine secondaria alla migliorata perfusione renale.

La velocità di infusione iniziale della soluzione salina dipende dallo stato clinico del paziente. Al paziente senza problemi cardiaci si somministrano 1000 cc nella prima ora; negli anziani o cardiopatici 500 cc, monitorando la pressione venosa centrale. Nel paziente ipoteso due litri in due ore sono in genere sufficienti a normalizzare i valori pressori. L'uso di colloidali non è raccomandato. Successivamente si continua con mezzo litro all'ora di fisiologica o emitonica. L'emitonica è preferita se la sodiemia è superiore a 155 mEq/L e se è necessario somministrare contemporaneamente del potassio (Livello di evidenza 1+) (2, 3, 7).

Secondo alcuni autori (2, 7) la velocità di infusione può essere di 10-20 mL/Kg di peso corporeo (massa magra)/per ora (circa 1000 mL/h in una persona di peso medio) durante le prime ore con un massimo di 50 mL/Kg nelle prime 4 ore. Il successo dell'idratazione è valutabile con il monitoraggio delle condizioni emodinamiche del paziente e con il controllo dei parametri di laboratorio. Il rimpiazzo di liquidi dovrebbe correggere il deficit di liquidi stimato entro le prime 24 ore. Nei pazienti con compromissione renale o cardiaca, il monitoraggio deve essere più frequente per evitare un sovraccarico di liquidi (Livello di evidenza 1+) (2, 7).

Un rimpiazzo di volume efficace aumenterà la velocità di filtrazione glomerulare che a sua volta determinerà una riduzione della azotemia e della creatininemia. Inizialmente la creatinina sierica sarà molto più alta di quanto atteso sulla base della riduzione della velocità di filtrazione glomerulare perché l'acetoacetato aumenta artificialmente il valore di creatinina misurato.

Categorie che richiedono un atteggiamento particolare sono gli anziani, le donne gravide, giovani di 18-25 anni, pazienti con insufficienza cardiaca o renale, e/o altre comorbidità gravi.

I liquidi somministrati in altre strutture (in caso di accesso precedente presso altre sedi) e durante il trasporto (in caso di trasferimento da altra sede) devono essere detratti dai liquidi totali da infondere. Sovrastimare il grado di disidratazione può essere pericoloso; raramente la disidratazione supera l'8% (55). Segni più comunemente associati ad una disidratazione del 5% (56) sono la cute secca, anelastica, l'iperpnea, il refill capillare >1,5-2 secondi. Una disidratazione del 10% è suggerita dalla presenza di polsi periferici deboli o non palpabili, oliguria, ipotensione. La presenza di mucose secche, occhi infossati, assenza di lacrimazione, polsi deboli, estremità fredde denota uno stato di grave disidratazione (56). D'altra parte vanno evitate le modificazioni rapide dell'osmolarità plasmatica e l'eccessiva somministrazione di liquidi poiché sono state associate allo sviluppo di edema cerebrale (57). Da sottolineare come nel bambino la valutazione del grado di disidratazione può essere difficoltosa (Box 8) (28). Il calcolo dei liquidi da infondere deve tener conto, in età pediatrica, dell'età, del peso (o della superficie corporea) e delle perdite. La somministrazione di eccessive quantità di liquidi, soprattutto se soluzioni ipoosmotiche, è ritenuta essere un fattore

di rischio per lo sviluppo di edema cerebrale nel bambino (Livello di evidenza 1) (28). Si rimanda alle linee guida SIEDP per una trattazione più approfondita dell'argomento (28).

BOX 8. Cause di errata valutazione del grado di disidratazione nel bambino (28)

La valutazione del grado di disidratazione è difficile nel bambino:

1. in presenza di elevata frequenza respiratoria la lingua può apparire eccessivamente asciutta
2. la diuresi osmotica rende inattendibile l'iniziale valutazione della diuresi
3. il richiamo di liquidi dal comparto intracellulare a causa dell'iperglicemia può far apparire la cute normoidratata
4. l'acidosi riduce la perfusione periferica

8.2. Terapia insulinica

La terapia insulinica riduce la glicemia (riducendo la produzione epatica piuttosto che aumentando l'utilizzazione periferica), diminuisce la produzione di chetoni (riducendo sia la lipolisi che la secrezione di glucagone) e può aumentare l'utilizzazione di chetoni. L'azione antilipolitica dell'insulina si esplica a dosaggi molto inferiori di quelli necessari per ridurre la glicemia. Quindi qualsiasi dose di insulina in grado di correggere l'iperglicemia correggerà indirettamente anche il metabolismo dei chetoni.

Un corretto trattamento insulinico dovrebbe ridurre la concentrazione ematica dei corpi chetonici di 0,5 mmoli/L/ora, oppure, aumentare la bicarbonatemia di 3 mmoli/L/ora e ridurre i livelli di glucosio nel sangue capillare di 3 mmoli/L/ora (58). La somministrazione di insulina si basa solitamente sulla via endovenosa, soprattutto se il paziente è in stato di shock. Se il paziente non è in shock, possono essere utilizzate anche la via intramuscolare o sottocutanea. La via intramuscolare, comparabile per efficacia alla via sottocutanea, è più traumatica per cui non è consigliabile; la via sottocutanea andrebbe peraltro utilizzata solo nei casi di chetoacidosi lieve, non complicata, solo in ambiente ospedaliero, controllando la glicemia ogni ora (Livello di evidenza 1+) (5-6, 59-60). Un possibile schema di somministrazione insulinica sottocute prevede la somministrazione di una dose di attacco di 0,3 U/Kg di peso corporeo, seguita da 0,1 U/kg ogni ora fino a raggiungere una glicemia inferiore a 200 mg/dl e quindi somministrare 0,1 U/Kg ogni 2 ore o 0,05 U/kg ogni ora fino a risoluzione della chetoacidosi.

Insulina per via endovenosa

Dopo una iniziale infusione di salina che, abbassando l'osmolarità, aumenta la responsività dell'insulina, la sola indicazione per tardare l'infusione di insulina è un livello di potassio <3,3 mEq/L per il rischio che l'insulina faccia entrare potassio nelle cellule, abbassando quindi ulteriormente la potassiemia (Livello di evidenza 1++) (7-8, 61-62). La chetoacidosi può essere trattata sia con un bolo ev (0,1 U/Kg peso corporeo) seguito da una infusione continua di insulina rapida regolare alla velocità di 0,1 U/kg/ora o semplicemente, con una infusione continua di almeno 0,14 U/kg/ora, evitando la "priming dose" (Livello di evidenza 1++) (9, 63). L'infusione di insulina alle dosi raccomandate diminuisce la glicemia di almeno 50-70 mg/dl/ora. Dosi più elevate non producono un effetto ipoglicemizzante maggiore, probabilmente perché i recettori insulinici sono già saturati.

Se la glicemia non si riduce di almeno il 10% nella prima ora, va somministrato un bolo di 0,14U/Kg ev e poi proseguita l'infusione con la velocità precedente, o in alternativa, la velocità di infusione insulinica va raddoppiata ogni ora finché non si ottiene una riduzione stabile della glicemia (2-3, 7). Se la glicemia non cala va controllato l'accesso venoso. Per azione combinata della reidratazione e della somministrazione di insulina, la riduzione effettiva della glicemia è maggiore di quella indotta dalla sola infusione di insulina. L'idratazione, infatti, può di per sé ridurre la glicemia di 35-70 mg/dl per ora sia per l'emodiluizione che per la perdita urinaria di glucosio secondaria all'aumentata perfusione renale.

In età pediatrica l'utilizzo di boli di insulina ev è controindicato in quanto associato ad aumentato rischio di edema cerebrale e viene utilizzata la via ev continua con dosi d'insulina comprese tra 0,05 e 0,1 U/Kg/ora. (28)

8.3. Infusione di glucosio

Quando la glicemia scende sotto i 200-250 mg/dl, si sostituisce la soluzione salina con soluzione glucosata (al 5 o al 10%), mantenendo la stessa velocità di infusione insulinica o riducendola a 0,02-0,05U/kg/ora (Livello di evidenza 1+) (2, 3, 7). La velocità di somministrazione di insulina e glucosata vanno aggiustate in modo tale da mantenere la glicemia tra 150-200 mg/dl fino a risoluzione della DKA (2, 3, 7). Ridurre troppo rapidamente la glicemia nella fase iniziale potrebbe favorire la comparsa di edema cerebrale. La somministrazione di glucosio deve continuare finché il paziente non sia in grado di assumere cibo e/o liquidi per os. L'infusione di soluzione salina va continuata nonostante l'infusione di soluzione glucosata se il deficit idrico non è stato corretto.

BOX 9. Utilizzo della soluzione glucosata

- Quando la glicemia raggiunge valori di 200-250mg/dl
- Se la glicemia si riduce >100mg/ora
- All'inizio utilizzare soluzioni al 5%
- Ricorrere a concentrazioni del 10%, se necessario, per prevenire l'ipoglicemia e la rapida discesa dei livelli di glucosio plasmatici
- Supplementazione di potassio e correzione di altre turbe elettrolitiche (acidosi metabolica, ipofosfatemia)

Supplementazione di potassio

Quasi tutti i pazienti con chetoacidosi hanno un deficit globale di potassio (solitamente pari a 2-5 mmol/kg), per perdita urinaria e/o gastrointestinale. D'altronde, a causa di uno shift del potassio al di fuori delle cellule per deficit di insulina e per l'iperosmolarità, il potassio sierico inizialmente tende ad essere elevato (64). Tuttavia, con l'inizio della terapia, la potassiemia tende a scendere, anche a livelli pericolosi, per la ripresa della diuresi, il calo della chetonemia e lo shift del potassio all'interno delle cellule per azione dell'insulina. Per il rischio di concomitante insufficienza pre-renale acuta causata dalla disidratazione è raccomandato di non somministrare potassio se i livelli sierici sono >5,2 mEq/L, ma di iniziare la supplementazione di potassio non appena il livello sierico scenda sotto il limite superiore di normalità (5-5,2 mEq/L a seconda dei laboratori) e la diuresi sia pari almeno a 50 ml/h (Livello di evidenza 1++) (3). Lo scopo della supplementazione è di mantenere il potassio entro il range di 4-5 mEq/L. In genere 20-30 mEq di potassio per litro di liquidi infusi sono sufficienti a questo fine.

In rari casi in cui i pazienti si presentano con chetoacidosi ed ipopotassiemia severa (<3,3 mEq/L) possono essere necessari 20-30 mEq/h fino a che la potassiemia non risale oltre i 3,3 mEq/L. L'infusione di insulina va, in questo caso, ritardata fino a che non si raggiungono valori di potassio pari a 3,3 mEq/l (7). Per la correzione del deficit di potassio in età pediatrica si rimanda alle linee guida SIEDP (28). Molti clinici somministrano il potassio per 2/3 come cloruro e 1/3 come fosfato, in modo da ripristinare le perdite di fosfati causate dalla chetoacidosi (vedi di seguito), (Box 10).

BOX 10: Supplementazione del potassio

- La DKA si associa ad una deplezione del K⁺ totale corporeo
- La somministrazione di K⁺ è necessaria anche in caso di normali valori di K⁺ all'esordio
- La somministrazione va iniziata dopo aver accertato la presenza di diuresi efficace
- Se K⁺ >5,2 non somministrare K ma controllare potassiemia dopo 2 ore
- Se K è compreso tra 3,3-5,2 mEq/l: somministrare 20-30 mEq/di K in ciascun litro di infusione EV al fine di mantenere K tra 4-5 mEq /L
- Se K <3,3 mEq/L: ritardare l'infusione di insulina e somministrare 20-30 mEq/h di K fino a raggiungere valori plasmatici >3,3 mEq/L

8.4 Bilancio del sodio

Nel diabete scompensato l'iperglicemia ha un effetto complesso sulla concentrazione di sodio:

- aumentando l'osmolarità sierica l'iperglicemia provoca una fuoriuscita di acqua dalle cellule abbassando quindi, per diluizione, la concentrazione plasmatica di sodio.
- tale effetto è antagonizzato dalla diuresi osmotica (indotta dalla glicosuria) che risulta in una perdita d'acqua in eccesso rispetto a sodio e potassio con conseguente tendenza ad un aumento della osmolarità plasmatica e della sodiemia a meno che non ci sia un consensuale aumento di introduzione di acqua.

La concentrazione di sodio al momento della diagnosi di chetoacidosi dipenderà dall'effetto combinato di questi due meccanismi. Riducendo l'iperglicemia con l'insulina, l'osmolarità plasmatica si riduce e questo può causare lo spostamento dell'acqua allo spazio intracellulare, aumentando quindi la sodiemia.

Così un paziente con iniziale normale concentrazione di sodio, solitamente diventa ipersodiemico durante terapia con insulina e soluzione salina isotonica. La probabilità che questo accada può essere stimata nelle fasi iniziali della chetoacidosi calcolando la concentrazione corretta di sodio sierico, cioè la concentrazione di sodio sierico attesa se la glicemia fosse normalizzata solo con insulina. (Livello di evidenza 1+).

8.5. Bicarbonati e acidosi metabolica

Le indicazioni per la terapia con bicarbonati restano controverse e vi è consenso che la risoluzione della DKA si ottiene nella maggioranza dei casi con la semplice somministrazione di liquidi e insulina.

Un eccesso di bicarbonati può causare un aumento nella pressione parziale di CO₂ nel liquido cerebrospinale (LCS) e può causare un aumento paradossale dell'acidosi centrale. Inoltre l'uso di bicarbonato nel trattamento della DKA può ritardare la riduzione del rapporto lattato/piruvato e dei chetoni rispetto alla somministrazione di semplice soluzione fisiologica. Vi sono inoltre alcune evidenze che suggeriscono che il trattamento con bicarbonati può favorire lo sviluppo di edema cerebrale nei bambini e giovani adulti (4, 70).

Ci sono però dei pazienti che possono beneficiare di una cauta terapia con alcali. Questi includono:

- pazienti con pH arterioso <7 in cui la ridotta contrattilità cardiaca e la vasodilatazione possono ulteriormente compromettere la perfusione tissutale. A pH arterioso >7, la maggior parte degli esperti ritiene che la terapia con bicarbonati non sia necessaria, poiché la terapia insulinica da sola risolve in genere lo stato di acidosi (Livello di evidenza 1++) (2, 3, 7).
- Pazienti con iperpotassiemia potenzialmente mortale, poiché la somministrazione di bicarbonati nei pazienti in acidosi fa entrare il potassio nelle cellule con conseguente riduzione della potassiemia.

La somministrazione di bicarbonato è consigliata se il pH arterioso è <6,9, dando 100 mEq di bicarbonato di sodio in 400 ml d'acqua in due ore, con l'aggiunta di 20 mEq di potassio cloruro se la potassiemia è inferiore ai limiti superiori di normalità. Il pH venoso dovrebbe essere monitorato ogni 2 ore ed i bicarbonati somministrati come sopra finché il pH sale oltre 7 (livello di evidenza 4) (2, 3, 7).

8.6. Deplezione di fosfato

La deplezione del patrimonio totale di fosfato è comune nel diabete scompensato, anche se all'inizio la concentrazione di fosfato sierico può essere normale o elevata a causa dello spostamento del fosfato al di fuori delle cellule. Così come per il potassio, con l'inizio della terapia insulinica può evidenziarsi una ipofosfatemia, solitamente lieve ed asintomatica. La riduzione del fosfato sierico durante il trattamento della DKA è autolimitante ed usualmente non associata ad eventi avversi. L'emolisi clinicamente evidente o la rabdomiolisi con mioglobulinuria sono complicanze rare.

Alcuni autori consigliano di misurare la fosfatemia ed eventualmente di fare una supplementazione se le concentrazioni sieriche sono <1mg/dl (0.32 mmol/L), se i pazienti hanno anemia o ipossiemia, poiché il fosfato è necessario per aumentare il 2-3 difosfoglicerato intra-eritrocitario o se insorgono debolezza muscolare (inclusi i muscoli respiratori). Quando necessario, 20-30 mEq/L possono essere aggiunti ai liquidi somministrati (Livello di evidenza 2++) (2, 3, 7). In

caso di somministrazione di fosfato è necessario un attento monitoraggio della concentrazione di calcio per evitare l'ipocalcemia e il rischio di tetania.

8.7. Ossigenazione

L'ottimizzazione dell'ossigenazione dei tessuti materni, placentari e fetali sono aspetti essenziali della gestione acuta della chetoacidosi nella donna diabetica gravida. L'ipossia fetale può verificarsi durante l'acidosi materna. L'ossigeno somministrato attraverso la mascherina, l'idratazione e il decubito laterale sinistro della madre possono contribuire a massimizzare la perfusione utero-placentare e l'ossigenazione fetale (34) (Livello di evidenza 2++).

8.8. Gestione dei fattori precipitanti

I potenziali fattori precipitanti per l'insorgenza della DKA sono le infezioni e gli agenti beta- simpaticomimetici. Le possibili fonti di infezione sono il tratto urinario, le vie aeree superiori, la colecisti, l'orecchio, gli ascessi dentali, la cellulite e le sovra infezioni dopo interventi chirurgici. È imperativo identificare e trattare queste condizioni con antibiotici e/o interventi chirurgici appropriati.

8.9. Terapia anticoagulante

La DKA predispone ad uno stato infiammatorio e procoagulante e questo potrebbe spiegare l'aumentata incidenza di eventi trombotici durante chetoacidosi (65). Condizioni trombotiche, come la coagulazione intravascolare disseminata, contribuiscono alla morbidità e mortalità nelle emergenze iperglicemiche (66). L'uso profilattico di eparina può essere benefico nella chetoacidosi se non vi sono associati disordini emocoagulativi (Livello di evidenza 2+).

8.10. Risoluzione della chetoacidosi

La DKA si può considerare risolta quando (Livello di evidenza 2++):

- l'anion gap è <12 meq/L. La chetonuria può restare elevata per più di 36 ore a causa della più lenta rimozione dell'acetone, che in parte avviene attraverso i polmoni. Poiché l'acetone è biochimicamente neutro, questi pazienti non hanno una chetoacidosi persistente. Peraltro, dal momento che la risoluzione della DKA dipende dalla soppressione della chetonemia, la miglior pratica per monitorare la risposta al trattamento è la misura della chetonemia con i metodi specifici.

Il paziente può alimentarsi per os.

Secondo le raccomandazioni ADA l'infusione di insulina può essere ridotta gradualmente ed iniziata una terapia multi iniettiva per via sottocutanea quando:

1. la glicemia è <200 g/dl
2. l'anion gap è <12 meq (o comunque inferiore al limite superiore previsto dal laboratorio locale)
3. i bicarbonati sierici sono ≥ 18 meq/L
4. il pH venoso risulta >7.3 .

Indipendentemente dal momento in cui inizia la terapia insulinica per via sc, l'infusione endovenosa deve essere continuata per le successive 1-2 ore. L'interruzione brusca della infusione endovenosa può portare ad una riduzione acuta dei livelli di insulina con il rischio di iperglicemia e/o chetoacidosi ricorrente. Se il paziente è incapace di alimentarsi per os, è preferibile continuare l'infusione di insulina per via ev.

Ai pazienti con diabete riconosciuto e precedentemente trattati con insulina, si può somministrare la dose di insulina precedente la comparsa di chetoacidosi. I pazienti "naive" all'insulina devono iniziare una terapia multiiniettiva alla dose di 0,5-0,8 U/Kg/die, includendo boli e basale, aggiustando successivamente fino a determinare la dose ottimale. In questa fase sono molto importanti i controlli glicemici.

Per quanto riguarda il trattamento della DKA in età pediatrica, questa risulta simile al trattamento in età adulta, ma si distingue per alcuni punti chiave come illustrato nel Box 11.

BOX 11. Punti cardine del trattamento della chetoacidosi in età pediatrica (28) (Livello di evidenza 2++)

1. Il calcolo dei liquidi da somministrare deve tener conto di: età, peso, perdite, liquidi precedentemente somministrati (ad esempio al primo accesso presso un centro di I livello e/o durante il trasporto presso un centro di riferimento)
 2. La fase di reidratazione iniziale deve protrarsi per 90-120 minuti (5-10 ml/Kg di soluzione fisiologica - max 300 ml/h)
 3. Dopo la reidratazione iniziale l'infusione di insulina per via endovenosa continua va intrapresa alla velocità di 0,05-0,1 U/Kg/h utilizzando insulina regolare
 4. La soluzione glucosata (5-10%) va inserita quando la glicemia raggiunge i valori di 250-300 mg/dl aggiungendo sodio e potassio al fine di ottenere un tonicità almeno uguale all'emifisiologica 0,45%
 5. Accertata la presenza di diuresi efficace il potassio va somministrato ad una concentrazione di 20-40 mEq/L. (50%: potassio cloruro; 50%: potassio fosfato). Non superare 0,5 mEq/Kg/h
-

9. COMPLICANZE
9.1. Edema cerebrale

L'edema cerebrale è la complicanza più temibile della DKA, compare nello 0,5-0,9% dei casi di DKA ed è responsabile del 60-90% delle morti in corso di DKA (67). Fino al 54% dei pazienti in DKA manifesta segni subclinici di edema cerebrale evidenziato con la diagnostica neuroradiologica (TAC o RMN) o è totalmente asintomatica (85, 66). Il rischio di morte in corso di edema cerebrale è del 25% e quello di lesioni permanenti gravi è del 10-25% (68).

L'eziologia è ancora parzialmente ignota. In passato la comparsa di edema cerebrale veniva associata ad infusione eccessiva di liquidi (6). Studi più recenti dimostrano che l'ipoperfusione cerebrale causerebbe un danno vascolare simile a quello presente nella sindrome ipossico-ischemica con compromissione della barriera emato-encefalica e passaggio di fluidi nell'interstizio cerebrale (70). Inoltre, l'attivazione dei cotrasportatori Na-K-Cl per azione dei corpi chetonici (81) contribuisce allo sviluppo di questa complicanza (71). Le modificazioni dell'osmolarità plasmatica e delle concentrazioni di sodio, glucosio e urea sono risultate correlate alla comparsa di edema cerebrale (68-69), perciò è importante correggere i disordini elettrolitici con tempistiche adeguate. Sulla base di studi osservazionali sono state proposte dosi di insulina inferiori allo standard attuale (0,1U/Kg/die) per rallentare e minimizzare le variazioni biochimiche plasmatiche e ridurre il rischio di edema cerebrale (46). D'altro canto, una riperfusione troppo lenta, anziché proteggere il SNC dall'edema, potrebbe protrarre il danno ischemico vascolare e l'uso di soluzioni ipotoniche aumenterebbe la propensione all'edema cerebrale in corso di riperfusione (72).

BOX 12. Fattori associati all'insorgenza di Edema Cerebrale

1. Diabete all'esordio, lunga durata dei sintomi e acidosi marcata all'esordio (73-75)
 2. Età prescolare (73)
 3. Inizio somministrazione dell'insulina entro la prima ora di reidratazione (76)
 4. Dosi elevate di insulina entro le prime 2 ore (76)
 5. Uso del bicarbonato (77)
 6. Rapida diminuzione dei livelli glicemici (100)
 7. Rapido decremento dell'osmolarità plasmatica (56, 78)
 8. Uso di soluzioni ipotoniche (79)
 9. Eccessivo apporto di liquidi nelle prime 3-4 ore (56, 76, 80)
-

BOX 13. Fattori di rischio per l'edema cerebrale in età pediatrica

1. Ipocapnia
2. Iponatremia
3. Chetoacidosi protratta
4. pH iniziale <7.1
5. Alterazioni iniziali dello stato di coscienza
6. Esordio in bambini di età <5 anni
7. Reidratazione rapida e/o eccessiva (>50cc/kg nelle prime 4 ore)
8. Uso di bicarbonato
9. Uso di soluzioni ipotoniche
10. Ipernatremia/iponatremia persistente
11. Aumento azotemia
12. Somministrazione di insulina nella prima ora di terapia

9.2. Edema polmonare non cardiogeno

È una complicanza molto rara. Questa complicanza si verifica nelle prime ore dall'inizio del trattamento della DKA e ciò ha portato alla speculazione che si tratti di una complicanza iatrogena legata alla rapida infusione di cristalloidi. Pazienti anziani o con insufficienza cardiaca sono particolarmente a rischio; per essi andrebbe considerato un monitoraggio della pressione venosa centrale.

9.3. Ipoglicemia

Una correzione eccessiva dell'iperglicemia può indurre ipoglicemia con stimolo alla chetogenesi da parte degli ormoni controregolatori e conseguente ripresa della acidosi, aritmie, danno cerebrale acuto. Per evitare questa eventualità, quando la glicemia scende sotto i 200 mg/dl, deve essere iniziata la somministrazione di soluzione glucosata (al 5 o al 10%).

9.4. Complicanze materne e fetali

La DKA è un evento fortunatamente raro in gravidanza, ma può portare a gravi complicanze materne come l'insufficienza renale acuta, la sindrome da distress respiratorio, l'ischemia miocardica, l'edema cerebrale e la morte (81). Dati recenti indicano un tasso di mortalità materna correlata alla DKA inferiore all'1% e un tasso di mortalità fetale del 9-36% (36). La frequenza di alcune complicanze fetali quali la perdita fetale, il parto pretermine, l'ipossia e l'acidosi è ancora elevata tra i neonati di madri diabetiche con DKA.

Nei neonati nati da madri con elevati livelli di chetoni durante l'intera gravidanza sono stati segnalati inoltre livelli di QI più basso ed uno sviluppo cognitivo non ottimale durante il secondo anno di vita (34). Il cervello del feto, infatti, è particolarmente suscettibile a livelli superiori al normale di BOHB e di lattato, che limitano l'assorbimento di glucosio (82-83). Queste sostanze tendono poi ad accumularsi nei gangli della base dei bambini durante gli episodi di DKA (83).

10. OUTCOMES E MORTALITÀ DELLA CHETOACIDOSI DIABETICA

La DKA viene considerata la causa più comune e frequente di morte nei bambini e negli adolescenti con diabete di tipo 1 ed è, infatti, responsabile della morte di oltre il 50% di tutti i soggetti con età inferiore ai 24 anni (7). Negli adulti la mortalità è stata stimata essere dell'1%, dato che però si incrementa fino al 5% se si considera la popolazione anziana (7).

Nel Novembre del 2014 sono stati pubblicati dati relativi all'eccesso di mortalità nella popolazione svedese con diabete di tipo 1 raccolti dal 1996 al 2011 (84). Lo studio è stato realizzato associando a ogni paziente presente nel registro nazionale del diabete di tipo 1, cinque controlli sani di pari sesso, età e nazionalità. L'età media della popolazione presente nello studio era di 35.8 e 35.7 anni rispettivamente nei soggetti con diabete e nei controlli. Il periodo medio di follow-up

è stato di 8.0 e 8.3 anni. La mortalità complessiva nel gruppo con Diabete di tipo 1 è risultata essere dell'8% vs 2.9%, 2701 decessi su una popolazione con diabete di 33.915 pazienti, Hazard ratio pari a 3.52. Il rischio di morte per ogni causa risultava in relazione ai livelli di HbA1c passando da 2.38 per valori di HbA1c <6.9, a 8.51 per HbA1c >9.7%. Fra le cause di morte correlate al diabete (in totale 912 decessi), la causa primaria risultava essere la DKA o l'ipoglicemia (132 decessi, 14.5%). Più specificatamente la DKA è risultata essere la causa di morte nei pazienti con età inferiore ai 30 anni nel 31.4%, fra i 30 e i 40 anni nel 16.5% e nei soggetti con età superiore ai 40 anni nel 3.3% dei casi.

Un recente studio retrospettivo caso controllo Canadese (85), finalizzato all'identificazione di fattori prognostici per mortalità e nuova ospedalizzazione ad un anno, in pazienti adulti ricoverati in Terapia Intensiva (ICU) per DKA, ha evidenziato come una severa DKA fosse associata con più alti score dell'Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) e del Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) nei primi 3 giorni di ricovero. La ventilazione meccanica era risultata necessaria nel 39%, l'utilizzo di vasopressori nel 17% e la dialisi nel 12% dei pazienti ricoverati in ICU per DKA. Nello stesso studio il rate di mortalità e di re-ammissione al reparto sono risultati essere del 9 e 36% rispettivamente. Nello stesso studio sia l'essere in terapia insulinica, sia la non compliance alla terapia risultavano essere fattori associati indipendenti per rischio di morte e nuovo ricovero. In età pediatrica, analizzando le cause di morte nei soggetti con Diabete di tipo 1, dati raccolti fra il 1990 e il 1996 in UK (74), evidenziano che la DKA è causa di morte di 69 delle 83 morti registrate da diabete, mentre "solo" 7 decessi venivano riferiti ad ipoglicemia. In particolare, nei soggetti di età inferiore ai 12 anni, l'edema cerebrale risultava essere la più frequente causa di morte essendo coinvolta in 25 su 36 morti. Importante segnalare come 34 di questi decessi erano avvenuti a casa ed anche in questo sottogruppo di pazienti la DKA è stata segnalata come causa di decesso nel 70% dei soggetti.

I dati sopra riportati evidenziano come, soprattutto in età pediatrica e nei soggetti più giovani, la DKA sia ancora la complicanza acuta del diabete mellito più temibile in relazione all'elevata mortalità e morbidità. La conoscenza dei molteplici fattori di rischio per lo sviluppo della DKA, ormai ben definiti, rappresenta una condizione facilitante lo sviluppo di strategie e l'adozione di tecnologie che consentano un intervento il più tempestivo possibile.

11. PREVENZIONE

11.1. Prevenzione della DKA nel Diabete tipo 1 all'esordio (Livello di evidenza 1++)

Metodi atti a promuovere il precoce riconoscimento del diabete fanno parte di una strategia efficace nel prevenire l'insorgenza di questa complicanza acuta. Questi metodi si possono sostanzialmente sintetizzare in due aspetti:

- 1) educazione sanitaria per aumentare la consapevolezza dei familiari e sensibilizzazione della medicina sul territorio (86);
- 2) identificazione degli individui ad alto rischio attraverso la storia familiare, genetica e lo screening immunologico.

L'identificazione dei soggetti a rischio presenta diverse criticità: per quanto riguarda i bambini, l'incidenza di DKA all'esordio è più frequente nei soggetti senza storia familiare di diabete tipo 1 (60% vs 29%) e questo rende necessaria l'informazione delle famiglie sui sintomi suggestivi di iperglicemia. L'elevata sensibilità al manifestarsi della malattia diabetica nei genitori di bambini con diabete concorre generalmente ad una diagnosi precoce che limita il rischio di una DKA d'esordio, tipicamente attraverso il precoce riconoscimento di sintomi legati alla iperglicemia come la poliuria con enuresi.

Sotto il profilo strettamente clinico diversi elementi possono orientare verso una diagnosi precoce nei parenti di primo grado come la presenza di glicemia a digiuno superiore ai 100 mg/dl, valori di HbA1c in aumento (87), ma non sono utilizzabili in modo estensivo per campagne di screening. È però difficile immaginare una campagna di prevenzione della DKA basata solo sull'iperglicemia occasionale, per il basso valore prognostico (2,1%) (88). L'approccio informativo delle famiglie e nelle scuole è stato utilizzato con risultati positivi nella "Parma Campaign" (88).

11.2. Prevenzione della chetoacidosi nel corso della malattia

Sebbene limitata in frequenza e con prognosi sicuramente migliorata, la DKA rappresenta una condizione da prevenire in modo efficace e tempestivo. Premessa ad ogni strategia di prevenzione è la definizione della miglior modalità di riconoscimento della chetosi e a questo riguardo il dosaggio dei corpi chetonici nel sangue capillare è sicuramente più precoce e preciso. In questo contesto i pazienti a rischio di DKA dovrebbero essere educati al riconoscimento delle situazioni di rischio ed al corretto utilizzo degli strumenti per un intervento terapeutico tempestivo ed efficace. Il livello di chetoni ematici rappresenta una guida per l'algoritmo decisionale:

- Chetoni ematici <0,6 mmol/L: ambito di normalità, considerare comunque a scopo preventivo il controllo per valori di glicemia persistentemente superiori a 250 mg/dl;
- Chetoni ematici tra 0,6 e 1,5 mmol/L: intervento correttivo come suggerito dal team curante, opportuno integrare la terapia con dose supplementare di insulina;
- Chetoni ematici >1,5: rischio elevato di sviluppare DKA, necessario contattare il servizio di Diabetologia.

Al fine di prevenire la DKA è necessario inoltre verificare regolarmente la tecnica iniettiva insulinica e l'eventuale presenza di lipodistrofia che possono essere all'origine di un'insulinizzazione non adeguata con rischio di chetosi.

Il peggioramento del controllo glicemico spesso precede l'insorgenza di DKA. Così, il paziente o il caregiver dovrebbero essere educati ad aumentare la frequenza dei test del glucosio nel sangue e la misurazione della chetonemia, quando il glucosio nel sangue del paziente è superiore a 250 mg/dl o superiore a 200 mg/dl in pazienti in gravidanza.

11.3. Prevenzione per categorie speciali di pazienti

11.3.1. Pazienti in età pediatrica

Nei pazienti in età pediatrica la diagnosi di DKA viene ritardata frequentemente per errore nella diagnosi, in quanto spesso questa condizione viene diagnosticata in prima battuta come polmonite, bronchiolite o asma (89). Inoltre la DKA risulta più frequente e severa quando la diagnosi iniziale non è sospettata (90-91).

In età pediatrica la prevenzione della DKA si basa sull'educazione strutturata dei pazienti, ma soprattutto delle famiglie. Come già detto, le campagne di sensibilizzazione dei pediatri e dei medici di medicina generale, nelle scuole, la disponibilità di linee telefoniche dedicate risultano efficaci nella prevenzione della DKA. Gli adolescenti con DKA ricorrenti spesso manifestano la tendenza ad omettere la somministrazione di insulina o presentano altri fattori di rischio quali abuso di sostanze, disturbi del comportamento alimentare, manipolazioni intenzionali della terapia insulinica. Il ricorso quindi ad un supporto psicosociale, la supervisione di un adulto competente, un rinforzo educativo multidisciplinare spesso risolvono il problema. In caso contrario, in presenza di nuclei familiari disfunzionali si è fatto ricorso anche all'allontanamento dal nucleo familiare. L'uso della CSII non determina una maggiore incidenza di DKA se associato a programmi educazionali adeguati.

BOX 14. Comportamento in caso di malattia intercorrente nel bambino

1. Non sospendere mai l'insulina
2. Effettuare controlli ravvicinati (1-2 ore) della glicemia se necessario
3. Effettuare supplementi di insulina (10-20% della dose totale giornaliera) ogni 2 ore (analogo rapido) o 4 (insulina rapida)
4. Garantire un adeguato apporto di liquidi: acqua (o liquidi zuccherati solo se glicemia <180 mg/dl)

Le famiglie dei bambini di recente diagnosi, in corso di malattie intercorrenti potrebbero richiedere un comportamento proattivo da parte del team (attraverso contatti telefonici) in quanto non sufficientemente esperte anche se adeguatamente istruite.

Alcuni farmaci come i cortisonici per via sistemica richiedono una capacità di gestione della terapia elevata che solo famiglie molto esperte potrebbero possedere. In questi casi è raccomandato un supporto telefonico intensivo. L'utilizzo della determinazione dei livelli di chetoni ematici deve far parte integrante del programma di educazione che le famiglie ricevono alla diagnosi.

BOX 15. BOHB e prevenzione della DKA nel bambino in corso di malattia intercorrente/ iperglicemia persistente. (92) (Livello di evidenza 2++)

<0,6 mmol/L	ricontrollare dopo 1-2 ore
0,6-1,5 mmol/L	somministrare insulina e contattare il team somministrare fluidi per evitare la disidratazione
>1,5 mmol/L	contattare urgentemente il team
>3,0 mmol/L	raggiungere i servizi di emergenza

11.3.2. Pazienti in terapia con Microinfusore per insulina

La diffusione dell'utilizzo dei microinfusori per la terapia insulinica continua sottocutanea (CSII) rappresenta una strategia terapeutica ottimale in pazienti selezionati, ma la chetosi può insorgere rapidamente per diversi motivi:

1. Deposito insulinico sottocutaneo di piccole dimensioni;
2. Problemi concernenti la modalità di erogazione:
 - ostruzione del catetere/cannula (es. per precipitazione di insulina, angolatura del set ecc.)
 - dislocazione della cannula dal sottocutaneo.

Il riconoscimento precoce della presenza di BHOH nel sangue capillare è quindi indispensabile e parte integrante del programma di monitoraggio dei pazienti in CSII. In merito ai livelli considerati normali di BHOH, bisogna però sottolineare che questi appaiono di norma più bassi in questi pazienti per le caratteristiche ottimali dell'insulinizzazione ottenuta con l'utilizzo del microinfusore.

Il monitoraggio dei chetoni ematici dovrebbe quindi essere routinario in corso di CSII (93) (Livello di evidenza 2+). Inoltre, i pazienti devono essere istruiti all'utilizzo di procedure che prevedano non solo il controllo della chetonemia in caso di iperglicemia ma anche la conseguente strategia di intervento correttivo:

1. Verifica visiva del sito di infusione;
2. Verifica del catetere e del microinfusore;
3. Sostituzione del set per l'infusione dell'insulina;
4. Somministrazione di dosi correttive di insulina con penna o siringa.

11.3.3. Chetoacidosi in ospedale

Il ricovero ospedaliero rappresenta una situazione che richiede particolare attenzione per la prevenzione della DKA. In particolare, il paziente con diabete tipo 1 critico è particolarmente a rischio di sviluppare DKA, sia in regime di trattamento insulinico sottocutaneo che endovenoso. Inoltre, molte condizioni a rischio elevato di iperglicemia devono essere tenute nella dovuta attenzione, quali uso di corticosteroidi ad alte dosi, la nutrizione enterale o parenterale, la somministrazione di farmaci come octreotide o immunosoppressori. L'attento monitoraggio glicemico rappresenta la via maestra per la prevenzione in associazione ad un algoritmo insulinico che prevenga ogni rischio di insufficiente insulinizzazione (4) (Livello di evidenza 2+).

11.3.4. Diabete in gravidanza

Il counseling pre-gravidanza per le donne diabetiche dovrebbe fornire informazioni sul rischio di sviluppare DKA. Le donne con diabete pre-gestazionale devono essere accuratamente informate dell'importanza del rispetto delle indicazioni dietetiche, dell'esercizio fisico e della terapia insulinica.

Tutte le donne devono essere istruite inoltre a testare i livelli plasmatici e urinari di corpi chetonici, in caso di riscontro di livelli glicemici >200 mg/dl e a contattare il loro medico se il risultato del test è positivo. Infezioni, nausea e vomito,

diarrea e poliuria sono tutte condizioni che comportano un elevato rischio di DKA e impongono la valutazione di una eventuale ospedalizzazione (34) (Livello di evidenza 2+)

BOX 16. Prevenzione della DKA: messaggi chiave

- Impegnarsi attivamente nella cura nel diabete. Assumere i farmaci per la cura come prescritto
- Controllare regolarmente la glicemia. Controllare e registrare la glicemia capillare almeno 4 volte al giorno o più frequentemente in condizione di malattia, durante l'utilizzo di farmaci potenzialmente iperglicemizzanti o sotto stress. Questo permette di cogliere variazioni significative al di fuori dei limiti consigliati
- Regolare la dose di insulina. Ottenere e seguire le indicazioni fornite dal team curante per regolare la dose di insulina sulla base della glicemia, cibo, attività fisica ed ogni altro fattore che possa intervenire sul controllo glicemico
- Controllare il livello dei chetoni nel sangue o nelle urine in presenza di valori di glicemia elevati (superiori a 250 mg/dl o superiori a 200 mg/dl in pazienti in gravidanza) in due determinazioni. Per livelli aumentati contattare il medico curante, il centro diabetologico o recarsi presso centro per le cure di emergenza
- Essere pronti ad agire rapidamente. Nel sospetto di chetoacidosi: tasso di chetoni ematici o urinari elevato e iperglicemia

12. BIBLIOGRAFIA

1. Wolfsdorf J, Craig ME, Daneman D, Dunger D, Edge J, Lee W, et al. Diabetic ketoacidosis in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* [Internet] 2009 Sep; 10(Suppl 1): 118-133. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19754623>.
2. Youssef OI, Farid SM. QTc and QTd in Children with Type 1 Diabetes Mellitus during Diabetic Ketoacidosis. *ISRN Pediatr* [Internet] 2012 Jan; 619107.
3. Nyenwe EA, Kitabchi AE. Evidence-based management of hyperglycemic emergencies in diabetes mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2011, pp. 340-51.
4. Savage MW, Dhatriya KK, Kilvert A, Rayman G, Rees J a E, Courtney CH, et al. Joint British Diabetes Societies guideline for the management of diabetic ketoacidosis. *Diabet Med* 2011 May; 28(5): 508-515.
5. Usher-Smith J a, Thompson M, Ercole a, Walter FM. Variation between countries in the frequency of diabetic ketoacidosis at first presentation of type 1 diabetes in children: a systematic review. *Diabetologia* 2012 Nov; 55(11): 2878-2894.
6. Dabelea D, Rewers A, Stafford JM, Standiford DA, Lawrence JM, Saydah S, et al. Trends in the Prevalence of Ketoacidosis at Diabetes Diagnosis: The SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Pediatrics* 2014 Apr; 133(4):e938-45.
7. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care* 2009 Jul; 32(7): 1335-1343.
8. Dave J, Chatterjee S, Davies MJ, Higgins KS, Morjaria H, McNally PG, et al. Evaluation of admissions and management of diabetic ketoacidosis in a large teaching hospital. *Pract Diabetes Int* 2004; 21: 149-153.
9. Wang ZH, Kihl-Selstam E, Eriksson JW. Ketoacidosis occurs in both Type 1 and Type 2 diabetes – a population-based study from Northern Sweden. *Diabet Med* 25: 867-870, 2008.
10. Angus VC, Waugh N. Hospital admission patterns subsequent to diagnosis of type 1 diabetes in children: a systematic review. *BMC Health Serv Res* [Internet] 2007 Jan; 7(Iddm): 199. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2233617&tool=pmcentrez&rendertype=a_bstract.
11. Wolfsdorf JI. The International Society of Pediatric and Adolescent Diabetes guidelines for management of diabetic ketoacidosis: do the guidelines need to be modified? *Pediatr Diabetes* [Internet] 2014 Jun; 15(4): 277-286. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24866064>.

12. Goldman MH, Kashani M. Spurious hyponatremia in diabetic ketoacidosis with massive lipid elevations. *J Med Soc N J* [Internet] 1982 Jul; 79(7): 591-592. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6811750>.
13. Foster DW, McGarry JD. The metabolic derangements and treatment of diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med* [Internet] 1983 Jul 21; 309(3): 159-169. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6408476>.
14. Miles JM, Gerich JE. Glucose and ketone body kinetics in diabetic ketoacidosis. *Clin Endocrinol Metab* [Internet] 1983 Jul; 12(2): 303-319. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6409465>.
15. Cox K, Cocchi MMN, Saliccioli JJD, Carney E, Howell M, Donnino MW. Prevalence and significance of lactic acidosis in diabetic ketoacidosis. *J Crit Care* [Internet] 2012 Apr; 27(2): 132-137. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3610316&tool=pmcentrez&rendertype=a_bstract.
16. Halperin ML, Bear RA, Hannaford MC, Goldstein MB. Selected aspects of the pathophysiology of metabolic acidosis in diabetes mellitus. *Diabetes* [Internet] 1981 Sep; 30(9): 781-787. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6790325>.
17. Marliss EB, Ohman JL, Aoki TT, Kozak GP. Altered redox state obscuring ketoacidosis in diabetic patients with lactic acidosis. *N Engl J Med* [Internet]. 1970 Oct 29; 283(18): 978-980. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4990419>.
18. Bird S. Failure to diagnose: diabetic ketoacidosis. *Aust Fam Physician* [Internet] 2010 Nov; 39(11): 867-868. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21301662>.
19. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, Barrett EJ, Kreisberg RA, Malone JI, et al. Management of hyperglycemic crises in patients with diabetes. *Diabetes Care* [Internet] 2001 Jan; 24(1): 131-153. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11194218>.
20. Hanas R, Lindgren F, Lindblad B. A 2-yr national population study of pediatric ketoacidosis in Sweden: predisposing conditions and insulin pump use. *Pediatr Diabetes* [Internet] 2009 Feb; 10(1): 33-37. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18761647>.
21. Fullerton B, Jeitler K, Seitz M, Horvath K, Berghold A, Siebenhofer A. Intensive glucose control versus conventional glucose control for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane database Syst Rev* [Internet] 2014 Jan; 2: CD009122. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24526393>.
22. Usher-Smith J a., Thompson MJ, Sharp SJ, Walter FM. Factors associated with the presence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of diabetes in children and young adults: a systematic review. *Bmj* [Internet] 2011 Jul 7; 343(jul07 1): d4092-d4092. Available from: <http://www.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.d4092>.
23. Pocecco M, Nassimbeni G. [Distribution of new cases of insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) by age, sex, seasonality, and clinical characteristics at onset in youngsters from the Friuli Venezia Giulia region from 1987 to 1990]. *Pediatr Med Chir* [Internet]; 15(5): 489-492. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8159583>.
24. Prisco F, Picardi A, Iafusco D, Lorini R, Minicucci L, Martinucci ME, et al. Blood ketone bodies in patients with recent-onset type 1 diabetes (a multicenter study). *Pediatr Diabetes* [Internet] 2006 Aug; 7(4): 223-228. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16911010>.
25. Sebastiani Annicchiarico L, Guglielmi A. The EURODIAB experience in Lazio. *Ann Ig* [Internet]; 4(3): 173-178. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1284517>.
26. Fernandez Castañer M, Montaña E, Camps I, Biarnes J, Merino JF, Escriba JM, et al. Ketoacidosis at diagnosis is predictive of lower residual beta-cell function and poor metabolic control in type 1 diabetes. *Diabetes Metab* 22: 349-355, 1996.
27. Liss DS, Waller DA, Kennard BD, McIntire D, Capra P, Stephens J. Psychiatric illness and family support in children and adolescents with diabetic ketoacidosis: a controlled study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 37: 536-544, 1998.
28. Riccardo Bonfanti PB, Francesca Cardella VC, Valentino Cherubini GC, Giuseppe D'Annunzio APF, Dario Iafusco PP, Ivana Rabbone AS, et al. Raccomandazioni per la gestione della chetoacidosi diabetica in età pediatrica - Gruppo di Studio di Diabetologia Pediatrica S.I.E.D.P. *Acta Biomed* 86(1): 4-25, 2015.
29. Rewers A, Klingensmith G, Davis C, Petitti DB, Pihoker C, Rodriguez B, et al. Presence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of diabetes mellitus in youth: the Search for Diabetes in Youth Study. *Pediatrics* [Internet] 2008 May; 121(5): e1258-66. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18450868>.

30. Rosenbloom AL. Hyperglycemic hyperosmolar state: an emerging pediatric problem. *J Pediatr* [Internet]. Mosby, Inc.; 2010 Feb 2014 May 31; 156(2): 180-184. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20105637>.
31. Di Cianni G, Miccoli R, Volpe L, Lencioni C, Del Prato S. Intermediate metabolism in normal pregnancy and in gestational diabetes. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* 2003, pp. 259-270.
32. Lain KY, Catalano PM. Metabolic changes in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 50: 938-948, 2007.
33. Catalano PM, Tyzbir ED, Wolfe RR, Calles J, Roman NM, Amini SB, et al. Carbohydrate metabolism during pregnancy in control subjects and women with gestational diabetes. *Am J Physiol* 264: E60-7, 1993.
34. Kitzmiller JL, Block JM, Brown FM et al. Managing preexisting diabetes for pregnancy: summary of evidence and consensus recommendations for care. *Diabetes Care* 31: 1060-1079, 2008.
35. Rodgers BD, Rodgers DE. Clinical variables associated with diabetic ketoacidosis during pregnancy. *J Reprod Med* 36: 797-800, 1991.
36. Hawthorne G. Maternal complications in diabetic pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 25: 77-90, 2011.
37. Munro J, Campbell I, McCuish A, Duncan L. Euglycaemic diabetic ketoacidosis. *Br Med J* 9(2): 578-580, 1973.
38. Guo R-X, Yang L-Z, Li L-X, Zhao X-P. Diabetic ketoacidosis in pregnancy tends to occur at lower blood glucose levels: case-control study and a case report of euglycemic diabetic ketoacidosis in pregnancy. *The journal of obstetrics and gynaecology research* 2008, pp. 324-330.
39. Tarif N, Al Badr W. Euglycemic diabetic ketoacidosis in pregnancy. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 18: 590-593, 2007.
40. Chauhan SP, Perry KG, McLaughlin BN, Roberts WE, Sullivan CA, Morrison JC. Diabetic ketoacidosis complicating pregnancy. *J Perinatol* 16: 173-175, 1996.
41. Quinn M, Fleischman A, Rosner B, Nigrin DJ, Wolfsdorf JL. Characteristics at diagnosis of type 1 diabetes in children younger than 6 years. *J Pediatr* [Internet]. 2006 Mar; 148(3): 366-371. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16615969>.
42. Ma OJ, Rush MD, Godfrey MM, Gaddis G. Arterial blood gas results rarely influence emergency physician management of patients with suspected diabetic ketoacidosis. *Acad Emerg Med* 10: 836-841, 2003.
43. IDF/ISPAD. Global IDF/ISPAD guideline for diabetes in childhood and adolescence. [Internet]. ISPAD/IDF, editor. The American Journal of the Medical Sciences. 2011. Available from: <http://www.idf.org/sites/default/files/Diabetes-in-Childhood-and-Adolescence-Guidelines.pdf>.
44. Holmes JF, Palchak MJ, MacFarlane T, Kuppermann N. Performance of the pediatric glasgow coma scale in children with blunt head trauma. *Acad Emerg Med* [Internet] 2005 Sep; 12(9): 814-819. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16141014>.
45. Johnston DG, Alberti KG. Diabetic emergencies: practical aspects of the management of diabetic ketoacidosis and diabetes during surgery. *Clin Endocrinol Metab* 9: 437-460, 1980.
46. Noyes KJ, Crofton P, Bath LE, Holmes A, Stark L, Oxley CD, et al. Hydroxybutyrate near-patient testing to evaluate a new end-point for intravenous insulin therapy in the treatment of diabetic ketoacidosis in children. *Pediatr Diabetes* [Internet] 2007 Jun; 8(3): 150-156. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17550425>.
47. Ham MR, Okada P, White PC. Bedside ketone determination in diabetic children with hyperglycemia and ketosis in the acute care setting. *Pediatr Diabetes* [Internet] 2004 Mar; 5(1): 39-43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15043689>.
48. Yu H-YE, Agus M, Kellogg MD. Clinical utility of Abbott Precision Xceed Pro® ketone meter in diabetic patients. *Pediatr Diabetes* [Internet] 2011 Nov; 12(7): 649-655. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22034832>.
49. Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, Bruns DE, Horvath AR, Kirkman MS, et al. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clin Chem* [Internet] 2011 Jun; 57(6): e1-47. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21617152>.
50. Klocker AA, Phelan H, Twigg SM, Craig ME. Blood β -hydroxybutyrate vs. urine acetoacetate testing for the prevention and management of ketoacidosis in Type 1 diabetes: a systematic review. *Diabet Med* [Internet] 2013 Jul; 30(7): 818-824. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23330615>.

51. Rewers A, McFann K, Chase HP. Bedside monitoring of blood beta-hydroxybutyrate levels in the management of diabetic ketoacidosis in children. *Diabetes Technol Ther* [Internet] 2006 Dec; 8(6): 671-676. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17109599>.
52. Guerci B, Benichou M, Floriot M, Bohme P, Fougnot S, Franck P, et al. Accuracy of an electrochemical sensor for measuring capillary blood ketones by fingerstick samples during metabolic deterioration after continuous subcutaneous insulin infusion interruption in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* [Internet]. AD - Service de Diabetologie, Maladies Métaboliques & Maladies de la Nutrition, CIC- INSERM, Hopital Jeanne d'Arc, Nancy, France. b.guerci@chu-nancy.fr; 2003 Apr; 26(4): 1137-1141. Available from: <http://diabetes.publicaciones.saludcastillayleon.es/content/26/4/1137.short>.
53. Chase HP. Detection of ketosis and monitoring of diabetic ketoacidosis. *Manag Care* 13: 5-6; discussion 19-21, 2004.
54. Vanelli M, Chiari G, Capuano C. Cost effectiveness of the direct measurement of 3-beta- hydroxybutyrate in the management of diabetic ketoacidosis in children. *Diabetes Care* [Internet] 2003 Mar; 26(3): 959. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12610078>.
55. Diabetes A, Allgrove E, Publishing B, Group D, BSPED. Recommended DKA Guidelines 2009. Minor review 2013. 2013; 2009 (November): 188-194.
56. Durward A, Ferguson LP, Taylor D, Murdoch IA, Tibby SM. The temporal relationship between glucose- corrected serum sodium and neurological status in severe diabetic ketoacidosis. *Arch Dis Child* [Internet] 2011 Jan; 96(1): 50-57. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20921241>.
57. Katz MA. Hyperglycemia-induced hyponatremia--calculation of expected serum sodium depression. *N Engl J Med* [Internet] 1973 Oct; 289(16): 843-844. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4763428>.
58. Wallace TM, Matthews DR. Recent advances in the monitoring and management of diabetic ketoacidosis. *QJM* 97: 773-780, 2004.
59. Umpierrez GE, Jones S, Smiley D, Mulligan P, Keyler T, Temponi A, et al. Insulin analogs versus human insulin in the treatment of patients with diabetic ketoacidosis: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* [Internet]. 2009 Jul; 32(7): 1164-1169. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2699711&tool=pmcentrez&rendertype=a bstract>.
60. Ersöz HÖ, Ukinc K, Köse M, Erem C, Gunduz A, Hacıhasanoglu AB, et al. Subcutaneous lispro and intravenous regular insulin treatments are equally effective and safe for the treatment of mild and moderate diabetic ketoacidosis in adult patients. *Int J Clin Pract* 60: 429-433, 2006.
61. Beigelman PM. Potassium in severe diabetic ketoacidosis. *Am J Med* 54: 419-420, 1973.
62. Abramson E, Arky R. Diabetic acidosis with initial hypokalemia. Therapeutic implications. *JAMA: the journal of the American Medical Association* pp. 401-403, 1966.
63. Kitabchi AE, Murphy MB, Spencer J, Matteri R, Karas J. Is a priming dose of insulin necessary in a low-dose insulin protocol for the treatment of diabetic ketoacidosis? *Diabetes Care* 31: 2081-2085, 2008.
64. Adrogué HJ, Lederer ED, Suki WN, Eknayan G. Determinants of plasma potassium levels in diabetic ketoacidosis. *Medicine (Baltimore)* 65: 163-172, 1986.
65. Kitabchi AE, Nyenwe EA. Hyperglycemic crises in diabetes mellitus: diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Endocrinol Metab Clin North Am* [Internet] 2006 Dec; 35(4): 725-751, viii. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17127143>.
66. Razavi Nematollahi L, Kitabchi AE, Kitabchi AE, Stentz FB, Wan JY, Larijani BA, et al. Proinflammatory cytokines in response to insulin-induced hypoglycemic stress in healthy subjects. *Metabolism* [Internet] 2009 Apr; 58(4): 443-448. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19303962>.
67. Rosenbloom AL. The management of diabetic ketoacidosis in children. *Diabetes Ther* [Internet] 2010 Dec; 1(2): 103-120. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3138479&tool=pmcentrez&rendertype=a bstract>.

68. Lawrence SE, Cummings EA, Gaboury I, Daneman D. Population-based study of incidence and risk factors for cerebral edema in pediatric diabetic ketoacidosis. *J Pediatr* [Internet]. 2005 May; 146(5): 688-692. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15870676>.
69. Duck SC, Wyatt DT. Factors associated with brain herniation in the treatment of diabetic ketoacidosis. *J Pediatr* [Internet] 1988 Jul; 113(1 Pt 1): 10-14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3133455>.
70. Glaser NS, Wootton-Gorges SL, Marcin JP, Buonocore MH, Dicarlo J, Neely EK, et al. Mechanism of cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. *J Pediatr* [Internet] 2004 Au; 145(2): 164-171. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15289761>.
71. Lam TI, Anderson SE, Glaser N, O'Donnell ME. Bumetanide Reduces Cerebral Edema Formation in Rats With Diabetic Ketoacidosis. *Diabetes* [Internet] 2005 Jan 27; 54(2): 510-516. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15677509>.
72. Glaser NS, Ghatti S, Casper TC, Dean JM, Kuppermann N. Pediatric diabetic ketoacidosis, fluid therapy, and cerebral injury: the design of a factorial randomized controlled trial. *Pediatr Diabetes* [Internet] 2013 Sep; 14(6): 435-446. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23490311>.
73. Rosenbloom AL. Intracerebral crises during treatment of diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care* [Internet]. 1990 Jan; 13(1): 22-33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2105195>.
74. Edge JA, Ford-Adams ME, Dunger DB. Causes of death in children with insulin dependent diabetes 1990-96. *Arch Dis Child* [Internet]. 1999 Oct; 81(4): 318-323. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1718106&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
75. Bello FA, Sotos JF. Cerebral oedema in diabetic ketoacidosis in children. *Lancet* [Internet] 1990 Jul 7; 336(8706): 64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1973254>.
76. Edge JA, Jakes RW, Roy Y, Hawkins M, Winter D, Ford-Adams ME, et al. The UK case-control study of cerebral oedema complicating diabetic ketoacidosis in children. *Diabetologia* [Internet]. 2006 Sep; 49(9): 2002-2009. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16847700>.
77. Glaser N, Barnett P, McCaslin I, Nelson D, Trainor J, Louie J, et al. Risk factors for cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. The Pediatric Emergency Medicine Collaborative Research Committee of the American Academy of Pediatrics. *N Engl J Med* [Internet] 2001 Jan 25; 344(4): 264-269. Available from: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM200101253440404>.
78. Hoorn EJ, Carlotti APCP, Costa LAA, MacMahon B, Bohn G, Zietse R, et al. Preventing a drop in effective plasma osmolality to minimize the likelihood of cerebral edema during treatment of children with diabetic ketoacidosis. *J Pediatr* [Internet] 2007 May; 150(5): 467-473. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17452217>.
79. Rhodes ET, Gong C, Edge J a, Wolfsdorf JL, Hanas R. Management of children and adolescents with diabetes requiring surgery. *Pediatr Diabetes* [Internet] 2014 Sep; 15(Suppl 2): 224-231. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25182316>.
80. Mahoney CP, Vlcek BW, DelAguila M. Risk factors for developing brain herniation during diabetic ketoacidosis. *Pediatr Neurol* [Internet] 1999 Oct; 21(4): 721-727. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10580884>.
81. Parker JA, Conway DL. Diabetic ketoacidosis in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* [Internet] 2007 Sep; 34(3): 533-543, xii. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17921013>.
82. Miodovnik M, Lavin JP, Harrington DJ, Leung L, Seeds AE, Clark KE. Cardiovascular and biochemical effects of infusion of beta hydroxybutyrate into the fetal lamb. *Am J Obstet Gynecol* 144: 594-600, 1982.
83. Wootton-Gorges SL, Buonocore MH, Kuppermann N, Marcin JP, Barnes PD, Neely EK, et al. Cerebral proton magnetic resonance spectroscopy in children with diabetic ketoacidosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 28: 895-899, 2007.
84. Lind M, Svensson A-M, Kosiborod M, Gudbjornsdottir S, Pivodic A, Wedel H, et al. Glycemic control and excess mortality in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 371: 1972-1982, 2014.
85. Azevedo LCP, Choi H, Simmonds K, Davidow J, Bagshaw SM. Incidence and long-term outcomes of critically ill adult patients with moderate-to-severe diabetic ketoacidosis: Retrospective matched cohort study. *J Crit Care* [Internet] 2014; 29: 971-977. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0883944114003335>.

86. Vanelli M, Chiari G, Ghizzoni L, Costi G, Giacalone T, Chiarelli F. Effectiveness of a prevention program for diabetic ketoacidosis in children. An 8-year study in schools and private practices. *Diabetes Care* [Internet] 1999 Jan 1; 22(1): 7-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10333896>.
87. Lorini R, Alibrandi A, Vitali L, Klersy C, Martinetti M, Betterle C, et al. Risk of type 1 diabetes development in children with incidental hyperglycemia: A multicenter Italian study. *Diabetes* [Internet]. 2001 Jul; 24(7): 1210-1216. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11423504>.
88. Vanelli M, Scarabello C, Fainardi V. Available tools for primary ketoacidosis prevention at diabetes
89. diagnosis in children and adolescents. "The Parma campaign". *Acta Biomed* [Internet] 2008 Apr; 79(1): 73-78. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18551826>.
90. Bui H, To T, Stein R, Fung K, Daneman D. Is Diabetic Ketoacidosis at Disease Onset a Result of Missed Diagnosis? *J Pediatr* 156: 472-477, 2010.
91. Mallare JT, Cordice CC, Ryan BA, Carey DE, Kreitzer PM, Frank GR. Identifying risk factors for the development of diabetic ketoacidosis in new onset type 1 diabetes mellitus. *Clin Pediatr (Phila)* 42: 591-597, 2003.
92. Blanc N, Lucidarme N, Tubiana-Rufi N. Factors associated with childhood diabetes manifesting as ketoacidosis and its severity. *Arch Pediatr* 10: 320-325, 2003.
93. Bismuth E, Laffel L. Can we prevent diabetic ketoacidosis in children? *Pediatr Diabetes* [Internet] 2007 Oct; 8 Suppl 6: 24-33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17727382>.
94. Guerri B, Tubiana-Rufi N, Bauduceau B, Bresson R, Cuperlier A, Delcroix C, et al. Advantages to using capillary blood beta-hydroxybutyrate determination for the detection and treatment of diabetic ketosis. *Diabetes Metab* [Internet] 2005 Sep; 31(4 Pt 1): 401-406. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16369204>.

13. SISTEMA DI GRADING

Appendice: livelli di evidenza. Il grado di evidenza è basato sul Sistema usato dall'International Diabetes Federation ed usato ove applicabile

- | | |
|-----|--|
| 1++ | Metanalisi di alta qualità, reviews sistematiche di trials randomizzati controllati (RCTs) o RCT con basso rischio di bias. |
| 1+ | Metanalisi ben condotte, reviews sistematiche di RCTs o RCT con un basso rischio di bias. |
| 1- | Metanalisi, reviews sistematiche di RCTs o RCTs con alto rischio di bias. |
| 2++ | Reviews sistematiche di alta qualità di studi caso-controllo o di studi di coorte. Studi caso-controllo o di coorte di alta qualità con rischio molto basso di bias confondente e una alta probabilità che la relazione sia causale. |
| 2+ | Studi caso-controllo o di coorte ben condotti con rischio basso di bias confondente o di casualità o probabilità moderata che la relazione sia causale. Studi di scienza di base ben condotti con basso rischio di bias. |
| 2- | Studi caso-controllo o di coorte con un alto rischio di bias confondente e un rischio significativo che la relazione non sia causale. |
| 3 | Studi non analitici (per es. case report e serie di casi). |
| 4 | Opinione di esperti. |