

ACTA BIOMEDICA QUADERNI

ATENEI PARMENSIS | FOUNDED 1887



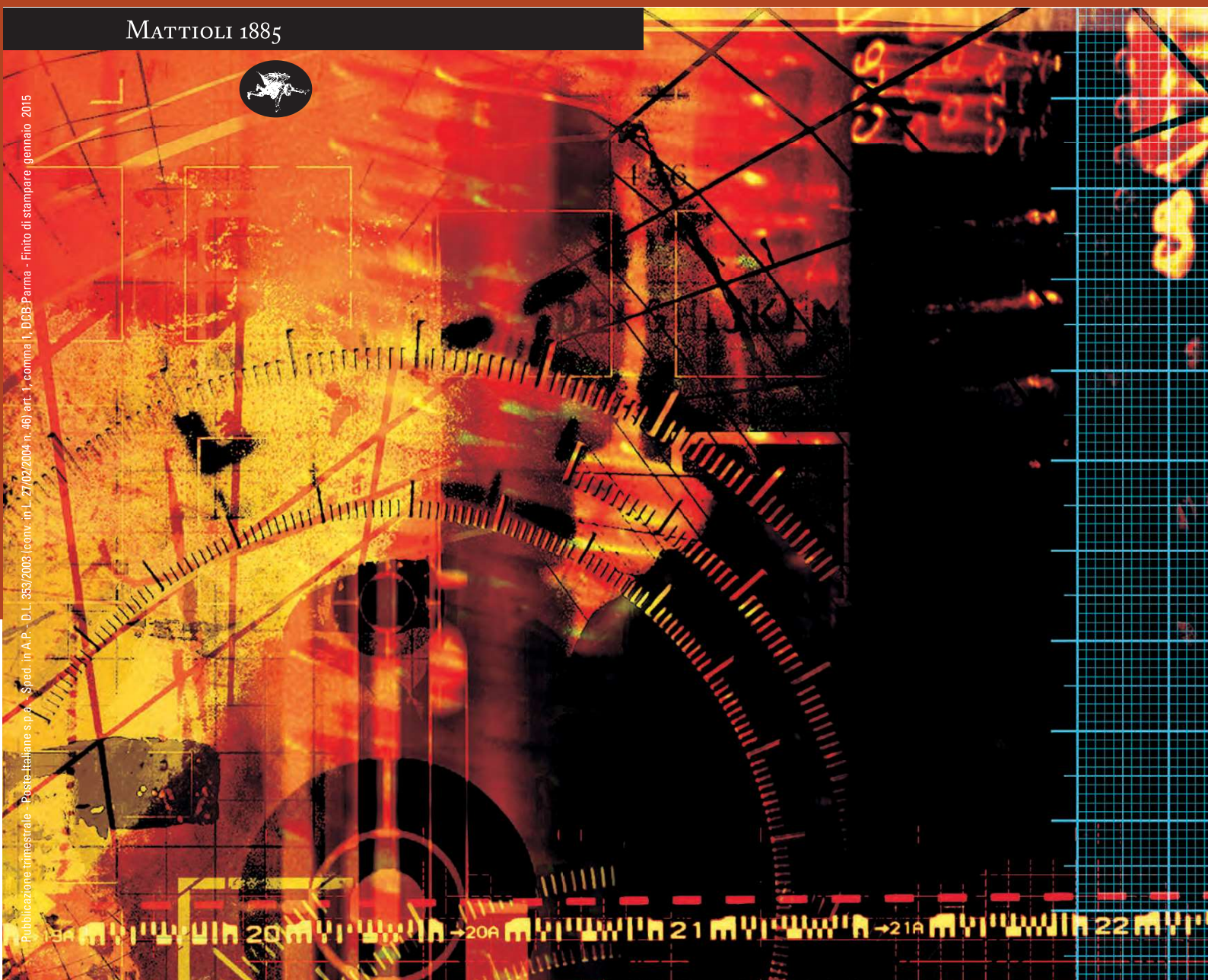
Official Journal of the Society of Medicine and Natural Sciences of Parma

The Acta Biomedica is indexed by Index Medicus / Medline Excerpta Medica (EMBASE),
the Elsevier BioBASE

**RACCOMANDAZIONI PER LA GESTIONE DELLA CHETOACIDOSI
DIABETICA IN ETÀ PEDIATRICA**
GRUPPO DI STUDIO DI DIABETOLOGIA PEDIATRICA S.I.E.D.P.



MATTIOLI 1885



ACTA BIO MEDICA

ATENEI PARMENSIS

FOUNDED 1887

OFFICIAL JOURNAL OF THE SOCIETY OF MEDICINE AND NATURAL SCIENCES OF PARMA

free on-line: www.actabiomedica.it

EDITOR IN CHIEF

Maurizio Vanelli - Parma, Italy

DEPUTY EDITORS

Loris Borghi - Parma, Italy

Marco Vitale - Parma, Italy

HONORARY EDITORS

Carlo Chezzi - Parma, Italy

Roberto Delsignore - Parma, Italy

Almerico Novarini - Parma, Italy

Giacomo Rizzolatti - Parma, Italy

EDITORIAL BOARD

Fernando Arevalo - Caracas, Venezuela

Judy Aschner - Nashville, TN, USA

Michael Aschner - Nashville, TN, USA

Franco Aversa - Parma, Italy

Alberto Bacchi Modena - Parma, Italy

Salvatore Bacciu - Parma, Italy

Cesare Beghi - Varese, Italy

Stefano Bettati - Parma, Italy

Corrado Betterle - Padova, Italy

Saverio Bettuzzi - Parma, Italy

Mauro Bonanini - Parma, Italy

Antonio Bonati - Parma, Italy

Antonio Bonetti - Parma, Italy

Loris Borghi - Parma, Italy

David A. Bushinsky - Rochester, NY, USA

Ovidio Bussolati - Parma, Italy

Carlo Buzio - Parma, Italy

Ardeville Cabassi - Parma, Italy

Paolo Caffarra - Parma, Italy

Anthony Capone Jr. - Detroit, MI, USA

Francesco Ceccarelli - Parma, Italy

Gian Paolo Ceda - Parma, Italy

Marco Colonna - St. Louis, MO, USA

Paolo Coruzzi - Parma, Italy

Lucio Guido Maria Costa - Parma, Italy

Cosimo Costantino - Parma, Italy

Alessandro De Fanti - Reggio Emilia, Italy

Massimo De Filippo - Parma, Italy

Filippo De Luca - Messina, Italy

Giuseppe Fabrizi - Parma, Italy

Guido Fanelli - Parma, Italy

Vittorio Gallese - Parma, Italy

Livio Garattini - Milano, Italy

Mario J. Garcia - New York, NY, USA

Donald J. Hagler - Rochester, MINN, USA

Rick Hippakka - Chicago, IL, USA

Andrew R. Hoffman - Stanford, CA, USA

Joachim Klosterkoetter - Colonia, Germany

Ingrid Kreissig - Heidelberg, Germany

Ronald M. Lechan - Boston, MA, USA

Annarosa Leri - Harvard, Boston, MA, USA

Nicola Longo - Salt Lake City, UT, USA

Wanyun Ma - Beijing, China

Marcello Giuseppe Maggio - Parma, Italy

Norman Maitland - York, United Kingdom

Gian Camillo Manzoni - Parma, Italy

Emilio Marangio - Parma, Italy

James A. McCubrey - Greenville, NC, USA

Tiziana Meschi - Parma, Italy

Mark Molitch - Chicago, IL, USA

Antonio Mutti - Parma, Italy

Giuseppe Nuzzi - Parma, Italy

Jose Luis Navia - Cleveland, OH, USA

Donald Orlic - Bethesda, MD, USA

Marc S. Penn - Cleveland, OH, USA

Silvia Pizzi - Parma, Italy

Federico Quaini - Parma, Italy

Stephen M. Rao - Cleveland, OH, USA

Luigi Roncoroni - Parma, Italy

Shaukat Sadikot - Mumbai, India

Simone Cherchi Sanna - New York, NY, USA

Leopoldo Sarli - Parma, Italy

Francesco Pogliacomini - Parma, Italy

Robert S. Schwartz - Denver, Colorado, USA

Anthony Seaton - Edinburgh,

United Kingdom

Mario Sianesi - Parma, Italy

Carlo Signorelli - Parma, Italy

Mario Strazzabosco - New Haven, CT, USA

Nicola Sverzellati - Parma, Italy

Maria Luisa Tanzi - Parma, Italy

Roberto Toni - Parma, Italy

Frederik H. Van Der Veen - Maastricht,

The Netherlands

Vincenzo Violi - Parma, Italy

Richard Wallensten - Solna, Sweden

Ivana Zavaroni - Parma, Italy

Francesco Ziglioli - Reggio Emilia, Italy

LINGUISTIC ADVISOR

Rossana Di Marzio
Parma, Italy

EDITORIAL OFFICE MANAGER

Anna Scotti
Mattioli 1885 srl - Casa Editrice
Strada di Lodesana 649/sx, Loc. Vaio
43036 Fidenza (PR), Italy
Tel. ++39 0524 530383
Fax ++39 0524 82537
contact@actabiomedica.it

Francesco Covino
Società di Medicina e
Scienze Naturali
Office of the Faculty of Medicine
Via Gramsci, 14 - Parma, Italy
Tel./Fax ++39 0521 033730

PUBLISHER

Mattioli 1885 srl Casa Editrice
Strada di Lodesana, 649/sx, Loc. Vaio
43036 Fidenza (PR), Italy
Tel. ++39 0524 530383
Fax ++39 0524 82537
E-mail: edit@mattioli1885.com



MATTIOLI 1885

srl- Strada di Lodesana 649/sx
43036 Fidenza (Parma)
tel 0524/530383
fax 0524/82537
www.mattioli1885.com

Direttore Generale
Paolo Cioni
Direttore Scientifico
Federico Cioni

Direttore Marketing
Luca Ranzato
Direttore Commerciale
Marco Spina
Formazione/ECM
Simone Agnello
Project Manager
Natalie Cerioli
Massimo Radaelli
Editing Manager
Anna Scotti
Editing
Valeria Ceci
Foreign Rights
Nausicaa Cerioli
Segreteria
Manuela Piccinu
Distribuzione
Massimiliano Franzoni



EXECUTIVE COMMITTEE OF
THE SOCIETY OF MEDICINE
AND NATURAL SCIENCES
OF PARMA

Honorary President

Loris Borghi

President

Maurizio Vanelli

Past-President

Almerico Novarini

General Secretary

Maria Luisa Tanzi

Treasurer

Riccardo Volpi

Members

O. Bussolati

G. Ceda

G. Cervellin

G. Ceresini

N. Florindo

G. Luppino

A. Melpignano

A. Mutti

P. Muzzetto

P. Salcuni

L. Sarli

V. Vincenti

V. Violi

M. Vitale

INDEX

Volume 86 / Quaderno 1-2015

Raccomandazioni per la gestione della chetoacidosi diabetica in età pediatrica - Gruppo di Studio di Diabetologia Pediatrica S.I.E.D.P.

Linee Guida

- 5 Lista delle abbreviazioni
- 6 Introduzione
- 6 Sintesi
- 7 Criteri diagnostici
- 7 Eziopatogenesi
- 8 Epidemiologia
 - 8 Incidenza di DKA all'esordio del diabete tipo 1
 - 9 Incidenza di DKA secondaria
- 10 Prevenzione
- 11 Gestione della chetoacidosi diabetica: dove, chi, come
- 11 Valutazione iniziale e monitoraggio
- 12 Principi di trattamento
 - 12 Obiettivi terapeutici
 - 13 Terapia reidratante
 - 14 Elettroliti
 - 14 Insulina
 - 16 Bicarbonati
- 16 Complicanze della DKA
 - 16 Edema cerebrale
- 17 Appendice
 - 18 Scheda di trasferimento paziente a centro di riferimento
 - 20 Elenco delle soluzioni
 - 22 Prospetto riassuntivo
- 23 Bibliografia

Raccomandazioni per la gestione della chetoacidosi diabetica in età pediatrica

S.I.E.D.P.

Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica

Presidente:

MOHAMAD MAGHNIÉ

Gruppo di Studio di Diabetologia Pediatrica

Coordinatrice:

IVANA RABBONE

Componenti:

RICCARDO BONFANTI, PIETRO BUONO,
FRANCESCA CARDELLA, VITTORIA CAUVIN,
VALENTINO CHERUBINI, GIOVANNI CHIARI,
GIUSEPPE D'ANNUNZIO, ANNA PAOLA FRONGIA,
DARIO IAFUSCO, PATRIZIA PATERA,
IVANA RABBONE, ANDREA SCARAMUZZA,
SONIA TONI, STEFANO TUMINI, STEFANO ZUCCHINI
E GRUPPO DI STUDIO SUL DIABETE DELLA SIEDP

Condivise da SIMEUP
Società Italiana di Medicina di Emergenza e
Urgenza Pediatrica

ABBREVIAZIONI

Ca = Calcio

Cl = Cloro

DKA = Chetoacidosi diabetica (Diabetic
KetoAcidosis)

ECG = Elettrocardiogramma

EGA = Emogasanalisi

FC = Frequenza Cardiaca

FR = Frequenza respiratoria

GCS = Glasgow Coma Scale

K = Potassio

ISPAD = International Society for Pediatric
and Adolescent Diabetes

Mg = Magnesio

Na = Sodio

P = Fosforo

PA = Pressione Arteriosa

POCT = Point Of Care Test

RM = Risonanza Magnetica

SIEDP = Società Italiana di Endocrinologia e
Diabetologia Pediatrica

SIMEUP = Società Italiana di Medicina
dell'Emergenza e Urgenza Pediatrica

SNLG = Piano Nazionale Linee Guida

TAC = Tomografia Assiale Computerizzata

Introduzione

La chetoacidosi diabetica (DKA), all'esordio clinico della malattia o nel corso della stessa è un'emergenza clinica per il pediatra.

Esistono a livello internazionale linee guida o raccomandazioni stilate dalle principali società di diabetologia, prima fra tutte l'ISPAD (International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes), relative al trattamento della DKA in età pediatrica, ma nessuna ha a tutt'oggi un livello di evidenza A (il massimo livello, secondo il sistema di gradazione della Forza delle Raccomandazioni sulle indicazioni date dal Piano Nazionale Linee Guida) (SNLG, <http://www.snlg-iss.it/>).

Per questo motivo il Gruppo di Studio sul Diabete della SIEDP (Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica) ha incaricato un gruppo di esperti di redigere le presenti raccomandazioni.

Dopo una lettura attenta e critica della letteratura sull'argomento, è stata stilata una prima bozza delle raccomandazioni successivamente discussa da tutto il gruppo di studio in occasione della riunione tenutasi a Torino nel maggio del 2014 e, infine, condivisa dalla SIMEUP.

I punti cardine del trattamento di seguito esplicitati e sintetizzati nel riquadro rappresentano il frutto del consenso di esperti (**grado di evidenza E**) e delle evidenze presenti in letteratura.

Sintesi

In corso di DKA, il grado di disidratazione viene stimato considerando una perdita di circa il 7-10% (C). L'unico livello di evidenza di grado A riguarda la necessità di ripristinare lo scompenso idrosalino prima di iniziare la terapia insulinica, utilizzando soluzione fisiologica (A). Tuttavia, a quale concentrazione (0.45% vs 0.9%) resta ancora dibattuto. La nostra conclusione è stata quella di iniziare con soluzione fisiologica 0.9% (E).

La reidratazione precoce è fondamentale, soprattutto nel caso di disidratazione severa. Il volume e la velocità di infusione dipendono dallo stato circolatorio e, laddove clinicamente indicato, il volume somministrato è tipicamente 5-10 ml/kg/h in 1,5-2 ore (massimo 300 ml/ora) (E). Solo in caso di shock sono autorizzati volumi maggiori (E), utilizzando cristalloidi e non colloidali (E). Un eccesso prolungato di infusione di liquidi è invece un possibile fattore di rischio per edema cerebrale (C) e deve quindi essere evitato. A meno che il paziente non sia emodinamicamente instabile, la somministrazione di un apporto relativamente moderato di fluidi è considerato sicuro (B).

Dopo la seconda ora, la successiva somministrazione di liquidi deve essere effettuata con soluzione fisiologica finché la glicemia non scenderà a 250-300 mg/dl (E); il reintegro delle perdite dovrà allora av-

Punti cardine della Gestione della Chetoacidosi Diabetica

- Iniziare con soluzione fisiologica alla velocità di 5-10 ml/kg/h per 90-120 min (massimo 300 ml/h).
- Proseguire dopo la seconda ora con soluzione fisiologica fino ad una discesa della glicemia a 250-300 mg/dl o superiore a 100 mg/dl/h.
- Aggiungere quindi glucosata al 5-10 % a seconda del calo della glicemia ma mantenendo una tonicità della soluzione almeno pari alla salina 0,45%.
- Integrare fin dall'inizio dell'idratazione, ma soprattutto con l'inizio dell'infusione di insulina, il potassio a 20-40 mEq/l, somministrato per il 50% in forma di cloruro di potassio e per il 50% in forma di potassio fosfato senza superare 0.5 mEq/kg/h.
- Porre attenzione alla risalita della sodiemia che se non adeguata espone al rischio di edema cerebrale.
- Iniziare l'infusione di insulina non prima di 90-120 min dall'inizio dell'idratazione, utilizzando sempre insulina umana regolare, in infusione con pompa siringa e mai in bolo. Il dosaggio raccomandato è quello di 0,1-0,05 U/kg/h a seconda dell'età ma dosaggi inferiori di 0.05-0.025 U/kg/h sono sicuri ed efficaci.
- Non usare il bicarbonato.

venire con una soluzione con glucosio al 5-10% la cui concentrazione sia almeno uguale o superiore a 77mEq/l di NaCl (soluzione salina 0.45%) (C). Infatti, un ripristino troppo veloce dei liquidi con soluzioni ipotoniche favorirebbe la comparsa di edema cerebrale (C). Al contrario, una correzione meno rapida utilizzando soluzioni isotoniche o semi-isotoniche determina una correzione dell'acidosi più precoce (B,C).

La soluzione glucosata va utilizzata anche ogniqualvolta la glicemia si abbassi troppo rapidamente (più di 100 mg/d/h) (E), sempre cercando di mantenere l'infusione con soluzioni isotoniche o almeno semi-isotoniche.

Un capitolo estremamente importante è quello rappresentato dalla correzione degli elettroliti, specie il potassio (K), il cui deficit è molto frequente. Si suggerisce un'integrazione di 20-40 mEq/l di K, somministrato per il 50% in forma di KCl (cloruro di potassio) e per il 50% in forma di K fosfato (E). La velocità di infusione del K non deve superare 0.5 mEq/kg/h (E).

Una particolare attenzione va riservata all'andamento della sodiemia, in quanto un aumento dei valori del sodio non adeguato alla discesa della glicemia, espone al rischio di sviluppare un edema cerebrale.

L'insulina va iniziata non prima di 90-120 min dall'inizio della terapia di correzione della DKA (E), utilizzando sempre insulina regolare (Actrapid, Humulin R, Insuman Rapid), e non gli analoghi rapidi (D), e sempre in infusione. La somministrazione di insulina in bolo va evitata (E). Il dosaggio raccomandato è di 0.05-0.1 U/kg/h a seconda dell'età, anche se le ultime linee guida ISPAD suggeriscono dosaggi inferiori, 0.025-0.05 U/kg/h per favorire una riduzione della glicemia e dell'osmolarità plasmatiche più graduale (E).

Infine, l'uso dei bicarbonati in corso di DKA in età pediatrica non trova alcun sostegno nella letteratura scientifica a nostra disposizione (B,C) e andrebbe quindi evitata (E).

Criteri diagnostici

La DKA è caratterizzata da iperglicemia (>200 mg/dl), acidosi (pH <7.30, bicarbonati < 15 mmol/l), chetosi (β -idrossibutirrato >3 mmol/l), glicosuria e chetonuria.

Tali segni sono la conseguenza di una carenza di insulina (assoluta o relativa) e l'effetto dell'aumento degli ormoni contro-regolatori, tra cui catecolamine, glucagone, cortisolo e ormone della crescita. La DKA si può manifestare all'esordio del diabete tipo 1 in soggetti in cui non era stata fatta una diagnosi di diabete, oppure in soggetti con diabete già noto per l'interruzione (volontaria o accidentale) della somministrazione di insulina (1,2). Anche situazioni di stress (malattie acute intercorrenti, traumi) possono essere alla base di episodi di DKA (3), così come un esordio di diabete tipo 2 in età adolescenziale (4).

La DKA rappresenta un'emergenza medica e se non prontamente diagnosticata e trattata è tutt'ora causa di mortalità (5,6) e morbidità (7), oltre che di costi elevati per il sistema sanitario (8).

La perdita di acqua dal compartimento extra- e intra-cellulare, e quella di elettroliti (K e Na principalmente) sono le conseguenze principali della DKA.

In base al grado di acidosi è possibile definire diversi livelli di gravità: a) DKA lieve se pH è <7.30, e bicarbonati <15 mmol/l; b) DKA moderata se pH è <7.20, e bicarbonati <10 mmol/l; b) DKA severa (o grave) se pH è <7.10, e bicarbonati <5 mmol/l.

Da alcuni anni, inoltre, è possibile misurare direttamente la concentrazione di β -OH-butirrato su sangue capillare, con la possibilità di monitorare nel tempo l'efficacia del trattamento nella risoluzione della DKA (9,10).

Oltre alla DKA esiste un'altra emergenza iperglicemica, assolutamente rara in età pediatrica, caratterizzata da iperglicemia (>600 mg/dl), solo lieve acidosi (pH >7.25, bicarbonati >15 mmol/l), chetonemia e/o chetonuria lievi o assenti, elevata osmolarità (>320 mOsm/kg), e da grave alterazione dello stato di coscienza e/o convulsioni, definito coma iperglicemico iperosmolare (o hyperglycemic hyperosmolar syndrome, nella letteratura anglosassone).

Eziopatogenesi

I meccanismi fisiopatologici della DKA risiedono nel deficit, assoluto o relativo, di insulina che determina una ridotta captazione di glucosio a livello dei tessuti insulino-dipendenti (muscolo, fegato, tessuto

adiposo) con conseguente attivazione della risposta contro-regolatoria, a sua volta accentuata dalla produzione di citochine pro-infiammatorie (1).

Il deficit di insulina determina inoltre 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 di Krebs(11). Tale condizione di elevato catabolismo (proteolisi e lipolisi) associata ad un aumento della produzione di glucosio (glicogenolisi e gluconeogenesi) e ad una sua ridotta utilizzazione periferica sono alla base dell'aumento della glicemia e dell'osmolarità, mentre l'aumento della lipolisi e della chetogenesi determinano acidosi metabolica (12–14).

Un valore di glicemia elevato (superiore a 180 mg/dl) si associa abitualmente a diuresi osmotica, con conseguente perdita di liquidi ed elettroliti.

La DKA può essere ulteriormente aggravata in caso di sepsi e scarsa perfusione periferica per l'aumentata produzione di acido lattico.

La DKA è caratterizzata da presenza di corpi chetonici circolanti, in particolare aceto-acetato e acido β -OH-butyrico, in un rapporto molare 1 a 10. La decarbossilazione non enzimatica dell'aceto-acetato produce quantità elevate di acetone, eliminato prevalentemente con il respiro, e in parte attraverso le urine. La clearance respiratoria dell'acetone rimuove il 25% degli ioni idrogeno generati dalla chetogenesi epatica. In corso di DKA sono proprio i corpi chetonici a rappresentare un'importante fonte energetica per il cervello (12–16).

L'acidosi lattica, secondaria all'ipossia dovuta ad una ridotta perfusione tissutale, fa deviare il metabolismo dell'aceto-acetato verso l'acido β -OH-butyrico, riducendo così la capacità dell'organismo di eliminare i chetoacidi attraverso il respiro.

Un eccessivo apporto di cloro durante la reidratazione può essere alla base dell'acidosi ipercloremica a volte osservata in corso di DKA (17).

Il deficit insulinico, la DKA e la disidratazione dovuta alla diuresi osmotica sono responsabili di uno stato iperosmolare, che se aggravato da un inadeguato apporto di liquidi può indurre una riduzione della filtrazione glomerulare. L'iperosmolarità correla con la compromissione dello stato di vigilanza e i rallenta-

menti elettroencefalografici. In casi estremi, la DKA è complicata da uno stato di shock, conseguenza di un'acidosi particolarmente severa e disidratazione.

Il basso livello di Na talvolta presente all'esordio del diabete, è una pseudo iponatremia, dovuta all'iper-glicemia che determina osmosi di acqua dal compartimento intracellulare diluendo la concentrazione di sodio ed in parte all'eventuale ipertrigliceridemia che causa una riduzione della fase acquosa del siero in cui il Na è presente. È quindi sempre necessario 'correggere' il valore del Na in base a quello della glicemia.

Al contrario, una pseudo normo/iperkaliemia è di comune riscontro all'esordio della DKA. In realtà, a differenza di quanto avviene per il Na, il *pool* totale di K corporeo è ridotto in quanto il K intracellulare viene richiamato nel compartimento extracellulare per l'acidosi metabolica e perso a causa della diuresi osmotica. La somministrazione di insulina e glucosio favoriscono il ritorno del K nelle cellule, riducendone i valori circolanti fino ad una ipokaliemia anche severa.

Epidemiologia

Si stima che circa 80.000 bambini di età inferiore ai 15 anni sviluppino il diabete tipo 1 ogni anno nel mondo (18) e, a seconda dei vari studi pubblicati, fino all'80% di loro possono esordire con una DKA.

Incidenza di DKA all'esordio del diabete tipo 1

In Italia, negli anni compresi tra il 1987 e il 2012, l'incidenza di DKA all'esordio era compresa tra il 12,5% e l'83% (Tabella 1).

I limiti di tali informazioni sono legati ai pochi studi pubblicati (19–24), alla quasi sempre ridotta numerosità del campione esaminato, al fatto che si tratta prevalentemente di studi retrospettivi. Solo lo studio di coorte di Vanelli et al. (21,23) in cui è stato fatto un intervento di prevenzione, offre informazioni dettagliate sull'incidenza in tre province dell'Emilia Romagna (21,23).

Il limite più importante di queste analisi è legato alla carenza di metodologia epidemiologica, come ad

Tabella 1. Incidenza di DKA nei bambini italiani desunta dagli studi ad oggi pubblicati

Studio	Periodo / Rilevanza	Metodo identificazione	Num pazienti / Età	Definizione DKA	Incidenza DKA(%)
Sebastiani 1992 (19)	1989-1990 Nazionale	Studio coorte	1170-14	pH<7.3	36.6
Pocecco 1993 (20)	1987-1990 Regionale	Cartella clinica / Registri esenzione	730-16	pH<7.3	41.1
Vanelli 1999 (21)	1991-1997 Provinciale	Studio prospettico	546-13	pH<7.3	51.8 (totale) 12.5 (Parma) 83.0 (Piacenza, Reggio Emilia)
Prisco 2006 (22)	2003 Regionale	Cartella clinica	1180-18	pH<7.3	32.2
Vanelli 2007 (23)	1999-2006 Provinciale	Studio prospettico	730-16	pH<7.3	52.7 (totale)15.6 (Parma) 80.9 (Piacenza, Reggio Emilia)
Marigliano 2012 (24)	2000-2011 Multicentrico	Studio coorte	5100-16	pH<7.3	34.7

esempio la mancanza di limiti di confidenza, che rende impossibili i confronti.

Nessuna informazione, poi, è reperibile su eventuali conseguenze associate alla DKA, quali ad esempio la presenza di edema cerebrale e/o la presenza di esiti e il suo impatto economico.

In uno studio molto recente (25) è stata analizzata la distribuzione dell'incidenza di DKA in 2355 bambini neo-diagnosticati provenienti da 19 Centri italiani, nel periodo 2005-2012. Sui 2026 casi sottoposti ad analisi (86%), la percentuale di quelli con DKA (pH <7.30) era il 30% (IC 95%: 28-32), severa (pH<7.10) nel 12% (I.C 95% 11-14%), dei casi.

L'analisi logistica multipla polinomiale ha evidenziato una riduzione delle forme lievi nel corso degli anni. I bambini più piccoli, di età 0-4 anni, mostravano, invece, un rischio di DKA più alto. Confermando, infine, i dati di una meta-analisi pubblicata alcuni anni fa (5), si è dimostrato che nelle regioni a più alta incidenza di diabete tipo 1, l'incidenza di DKA era inferiore (come osservato in Sardegna rispetto all'Italia peninsulare).

In uno studio retrospettivo del Gruppo di Studio sul Diabete della SIEDP, condotto in 68 centri di Diabetologia Pediatrica su tutto il territorio nazionale, dove sono state analizzate le cartelle di ricovero di tutti i pazienti con diabete tipo 1 all'esordio, tra gennaio 2012 e dicembre 2013, sono stati raccolti dati relativi a 2453 bambini e adolescenti con età inferiore a 18 anni. L'incidenza di DKA è stata pari a 38.5%, di cui 10.3% con DKA severa (pH <7.1). Tali dati sono sovrappo-

nibili a quelli fino ad ora pubblicati. Ancora una volta si è osservata un'estrema variabilità fra le varie regioni d'Italia, con centri in cui l'incidenza di DKA sfiorava il 70%. Interessante anche notare come nei bambini con meno di 6 anni l'incidenza di DKA sia ancora molto elevata (DKA totale 72%, di cui il 16.6% con DKA severa) (26).

Il rischio di DKA è ancora alto nel nostro Paese e non sembra diminuito con il passare degli anni nonostante la presenza in Italia di una fitta rete di Pediatri di libera scelta e di pediatri diabetologi della SIEDP.

Incidenza di DKA secondaria

Una recente indagine condotta sul territorio nazionale, che ha raccolto 2015 soggetti di età inferiore a 18 anni, seguiti in 28 centri italiani, dimostra che l'incidenza media di DKA in pazienti in età pediatrica, con diabete tipo 1 già noto, è 2.4 per 100 episodi/anno (IC 95%: 1.8-3.1) (27).

Pur non essendo rilevabili differenze significative in rapporto alla fascia d'età, gli adolescenti hanno la tendenza ad avere tassi d'incidenza più elevati rispetto ai pazienti in età prepubere. Un'analisi multivariata dei dati ha mostrato che i principali fattori di rischio per DKA restano un'età della madre più giovane, valori elevati di emoglobina glicata, un elevato fabbisogno insulinico, l'uso di analoghi rapidi dell'insulina rispetto alla regolare.

Prevenzione

La DKA è una delle principali cause di morte e disabilità nei bambini con diabete tipo 1. L'esito infausto è generalmente imputabile ad un ritardo della diagnosi per il mancato o ritardato riconoscimento dei sintomi correlati all'iperglicemia e al conseguente ritardo nell'inizio della terapia reidratante e insulinica.

Accorciare il periodo di latenza tra la comparsa dei primi sintomi e la diagnosi è una strategia vincente nel prevenire l'insorgenza di questa complicanza acuta del diabete.

I dati che la letteratura ci fornisce si riferiscono soprattutto a soggetti a rischio di sviluppare diabete tipo 1 in quanto i familiari di persone con diabete conoscono i sintomi del diabete e sono in grado di misurare glicemia e/o glicosuria a domicilio (28). Un dato utile, presente nel 89% dei pazienti, è il rilievo, da parte dei genitori, di un'enuresi secondaria nei loro bambini, spesso ben prima della comparsa degli altri classici sintomi correlati all'iperglicemia (21). Sulla base di questo segno ripetutamente registrato, è stato possibile programmare una strategia per cambiare il corso del diabete all'esordio. Questo intervento, comunemente noto come "*Parma Campaign*" si basa sull'ipotesi che sia possibile prevenire l'insorgenza della DKA, abbreviando il periodo che precede la diagnosi diabete di tipo 1 (21).

Parma campaign

La campagna venne promossa nelle scuole e negli ambulatori dei Pediatri di famiglia della provincia di Parma, facendo cadere l'attenzione sulla necessità di indagare tutti quei bambini con enuresi secondaria.

Le informazioni vennero fornite attraverso un poster che mostrava un bambino che dorme e che potrebbe bagnare il letto. Venivano forniti messaggi pratici: "*Il tuo bambino beve e urina più del solito? Ha ripreso a fare la pipì a letto? Accertati che non abbia lo zucchero alto nel sangue. Consulta oggi stesso il tuo pediatra. Anche i bambini possono avere il diabete*" (21).

Il poster venne affisso nelle scuole primarie e secondarie e consegnato ai Pediatri di famiglia della provincia di Parma. Gli operatori sanitari del Centro di Diabetologia Pediatrica, medici, infermieri e specia-

lizzandi, tutti con esperienza nella gestione del diabete, spiegavano gli obiettivi della nostra campagna al personale docente delle scuole. Gli insegnanti, a loro volta, vennero invitati a mostrare il poster ai genitori nel corso di riunioni di routine. Venne anche distribuita ai Pediatri di famiglia una scheda che illustrava le linee guida per la diagnosi di diabete di tipo 1, elencando i primi sintomi del diabete incipiente (enuresi, sete eccessiva) ed i criteri dell'Organizzazione Mondiale della Sanità per la diagnosi, unitamente alle istruzioni sull'uso di un glucometro loro affidato con le relative strisce reattive, permettendo la misurazione della glicemia capillare direttamente in ambulatorio.

I Pediatri vennero anche invitati a segnalare tempestivamente i bambini con caratteristiche cliniche sospette per diabete tipo 1 al Centro di Diabetologia Pediatrica.

Durante i successivi 8 anni venne monitorata la frequenza cumulativa di DKA in provincia di Parma, che si abbassò dal 78% al 12,5%. Dopo i primi due anni della campagna, nessuno dei bambini con nuova diagnosi di diabete proveniente dalla provincia di Parma venne ricoverato per DKA severa.

Viceversa, nelle province confinanti usate come controllo in quanto in esse la campagna non era stata condotta, l'incidenza di bambini con diabete di tipo 1 con DKA moderata o grave era ben più alta (83%), del tutto simile a quella osservata nella provincia di Parma prima dell'inizio della campagna. Considerati i benefici ottenuti, la campagna si è dimostrata vantaggiosa anche sul piano economico (29).

Uno studio, condotto a distanza di otto anni dalla fine della campagna, ne ha confermato l'efficacia sul lungo periodo (23), anche se il tasso di incidenza è andato progressivamente aumentando. Questa evidenza, associata al fatto che quasi tutti i manifesti esposti nelle scuole erano nel frattempo scomparsi, indica che per essere efficace una campagna simile ha bisogno di essere periodicamente rinnovata per mantenere la sua efficacia (21,30).

Prendendo spunto dalla *Parma Campaign*, anche il gruppo di Pediatri australiani ha condotto una campagna di prevenzione simile della durata più breve di 2 anni ottenendo una riduzione del tasso di incidenza di DKA all'esordio del 64% passando dal 37,5% a 13,8% (31). Il gruppo degli austriaci invece ha condotto in tut-

ta la nazione una campagna di prevenzione più lunga della durata di 12 anni (1989-2011), non ottenendo però gli stessi brillanti risultati: sia l'incidenza della DKA lieve o moderata, infatti, che di quella severa non si sono modificate significativamente (DKA lieve/moderata dal 26% al 27%, DKA severa dal 12% al 9,5%) (32).

Gestione della chetoacidosi diabetica: dove, chi, come

La DKA è una complicanza acuta che, se non trattata adeguatamente, può comportare un rischio aumentato di mortalità e morbilità. Per questi motivi si rende necessario un inquadramento attento, un corretto trattamento e il monitoraggio del quadro clinico e/o delle sue complicanze. Da ciò deriva la necessità di gestire la DKA, specie se severa, in strutture che abbiano competenza sufficiente nel trattamento, con team esperti, sotto la supervisione di un pediatra diabetologo (33).

In considerazione dell'eterogeneità della tipologia dei servizi di diabetologia pediatrica sul territorio nazionale, della disomogenea esperienza nella gestione della DKA e del quadro clinico e gravità differenti di presentazione, può richiedersi un tempestivo trasferimento in strutture idonee e qualificate alla gestione della DKA con team diabetologico esperto (Centro di riferimento regionale secondo il Piano Nazionale del Diabete) (34, 35). Questo deve avvenire per tutti gli episodi di DKA severa, e per episodi di DKA in bambini con età inferiore a 6 anni possibilmente entro le 2 ore durante le quali va iniziata infusione di soluzione fisiologica alla velocità di 5-10 ml/kg/h (non superare 300 ml/h).

In tale periodo possono anche essere eseguiti gli accertamenti di base, ma l'esecuzione degli esami ematochimici non deve ritardare l'invio del bambino al centro pediatrico qualificato.

Si raccomanda, altresì, un frequente monitoraggio dello stato neurologico e dei parametri metabolici (36, 37). Utile compilare e allegare al momento del trasferimento l'apposita scheda presente in Appendice.

Valutazione iniziale e monitoraggio

Alle manifestazioni tipiche del diabete tipo 1, i pazienti affetti da DKA associano un quadro clinico

iniziale che varia a seconda della gravità, della sua durata, dell'età del bambino e della contemporanea presenza di patologia infettiva acuta.

La gravità del quadro clinico dipende dallo stato di disidratazione e dalla chetoacidosi (11,16).

Il bambino con età superiore a 6 anni, con un pH >7.2, in assenza di eventi acuti associati e con una lieve disidratazione, presenta in genere un quadro clinico benigno, in cui prevalgono i sintomi classici di diabete. Negli altri casi, ad essi si associano i segni e sintomi tipici della DKA:

1. disidratazione iperosmolare;
2. segni neurologici iniziali come obnubilamento del sensorio, perdita di coscienza, fino al coma;
3. respiro di Kussmaul, caratterizzato da atti respiratori molto lenti, ed in particolare da una inspirazione profonda e rumorosa, a cui segue una breve apnea inspiratoria, quindi una espirazione breve e gemente, infine una pausa post-espiratoria decisamente prolungata;
4. nausea, vomito e dolore addominale (il 2-3% dei pazienti giunge all'attenzione del chirurgo per sospetto addome acuto), sintomatologia da imputare all'aumento dei corpi chetonici circolanti;
5. oligo-anuria (se la disidratazione è >10%);
6. astenia, crampi ed ipotonia muscolare, la cui causa è spesso da ricercare nella ipokaliemia intracellulare.

Si distinguono 3 diversi livelli di disidratazione e di alterazione dei parametri vitali (Tabella 2).

Poichè spesso la stima clinica del deficit di liquidi è soggettiva ed inaccurata, in caso di DKA moderata si considera un deficit del 5-7% e in caso di DKA severa del 7-10% (33).

Dopo la valutazione dei segni vitali e clinici e dello stato neurologico (Glasgow Coma Scale e Pediatric Glasgow Coma Scale applicabile a bambini di età inferiore a 36 mesi) (38, 39), eseguire gli esami di laboratorio iniziali:

1. glicemia e (se possibile) β -OH-butirrato;
2. emogasanalisi (EGA) venosa;
3. elettroliti (Na, K, Ca, Cl, Mg, P);
4. azotemia e creatininemia;
5. osmolarità plasmatica;
6. emocromo con formula leucocitaria (in corso di DKA un rialzo dei globuli bianchi e dei neutrofilii è spesso dovuto alla disidratazione in sé e al quadro

Tabella 2. Stima del livello di disidratazione e dei parametri vitali (da ref.(38), modificata)

Stato clinico	Sveglia	Sonnolento, irritabile	Letargico, comatoso
Pressione arteriosa	Normale	Normale	Bassa
Frequenza cardiaca	Normale	Aumentata /polso debole	Aumentata / polso flebile
Refill capillare	Normale	=2 sec	>3 sec
Turgore della cute	Normale	Flaccido*	Assente
Occhi	Normali	Leggermente affossati	Affossati
Mucosa orale / labbra	Umide	Secchezza	Molto secche / disidratate
Escrezione urinaria	Normale	Ridotta	Anuria

*nota che in caso di iperosmolarità severa, cute e sottocute appaiono di consistenza aumentata piuttosto che ipo-elastici

di stress e non ad un'infezione; è comunque utile dosare anche gli indici infiammatori; il persistere dell'iperglicemia e la presenza di insulino-resistenza periferica richiedono l'esecuzione di indagini specifiche per escludere una sepsi);

7. esame urine.

In attesa degli esami del sangue, l'esecuzione di un ECG può aiutare a capire se ci sono alterazioni nei livelli di K circolante. Inoltre l'esecuzione di glicemia e chetonemia con gli appositi strumenti (POCT) garantisce un rapido orientamento verso la diagnosi corretta. Molti strumenti per il dosaggio dell'equilibrio acido-base, infine, calcolano anche gli elettroliti plasmatici, aiutando ad impostare la terapia più adeguata.

Va garantita la pervietà delle vie aeree; può essere utile posizionare un sondino naso-gastrico, mantenere una postura semi-ortopnoica e procedere al reperimento di un secondo accesso venoso per i frequenti prelievi ematici necessari.

Dopo la valutazione iniziale, il monitoraggio del bambino con DKA dovrebbe includere i seguenti parametri:

1. segni vitali (FC, FR, PA), anche ogni ora nelle forme severe;
2. GCS sia per valutare la ripresa dello stato di coscienza nei casi più gravi, sia per identificare precocemente segni e sintomi di un eventuale edema cerebrale che può insorgere in corso di trattamento;
3. glicemia capillare ogni ora;
4. glicemia, Na, K, EGA ogni 2-4 ore fino a normalizzazione, o più frequentemente in caso di necessità (DKA particolarmente severa);

5. β -OH-butirrato ogni 2 ore, fino a risoluzione del quadro clinico;

6. Ca, P, Cl, ematocrito, azotemia ogni 4-6 ore.

Principi di trattamento

Obiettivi terapeutici:

1. correggere la disidratazione e gli squilibri elettrolitici;
2. correggere l'acidosi e la chetosi;
3. riportare la glicemia gradualmente in un range accettabile;
4. evitare le possibili complicanze del trattamento;
5. identificare e trattare eventuali cause precipitanti.

Correzione della disidratazione

Gli obiettivi della terapia reidratante sono (40):

1. ripristino di un adeguato volume circolante, di sodio e liquidi intra ed extracellulari;
2. normalizzazione della filtrazione glomerulare con aumentata clearance di glucosio e chetoni dal sangue;
3. mantenimento della stabilità emodinamica evitando però di eccedere nella quantità di fluidi somministrati.

Correzione dell'acidosi, della chetosi e della glicemia

Benché la reidratazione da sola riduca la concentrazione di glucosio ematico per diluizione (41), l'inizio di una terapia insulinica risulta essenziale per

normalizzare la glicemia e sopprimere lipolisi e chetogenesi (42,43). Le due strategie terapeutiche agiscono in sinergia: da una parte, infatti, l'insulina inibisce la produzione di chetoacidi e ne favorisce la metabolizzazione, dall'altra la correzione dell'ipovolemia, migliorando la perfusione e la funzionalità glomerulare, aumenta l'escrezione renale di acidi organici. E' fondamentale che, soprattutto nelle prime ore, la glicemia scenda gradualmente (non dovrebbe diminuire più di 90-100 mg/dl ogni ora), portandosi e mantenendosi poco sotto la soglia renale.

Anche se sono state proposte diverse vie di somministrazione dell'insulina (sottocutanea, intramuscolare ed endovenosa) e diversi dosaggi, significative evidenze indicano come la somministrazione di insulina a basse dosi endovena sia da considerarsi l'indicazione raccomandata nella pratica clinica (44).

La correzione dell'acidemia e la normalizzazione dell'equilibrio acido base richiedono comunque più tempo rispetto alla normalizzazione dei livelli glicemici (45).

Terapia reidratante

Non ci sono evidenze di grado A sul tipo e sulle modalità d'impiego della terapia reidratante nel bambino con chetoacidosi, essendo riportate ampie variazioni a livello internazionale sul tipo di soluzioni reidratanti utilizzate e sulle modalità di infusione.

La correzione del deficit idrosalino deve iniziare prima della somministrazione dell'insulina (33, 37). La reidratazione precoce è fondamentale nel caso di disidratazione severa; d'altro canto un'infusione eccessiva, soprattutto di soluzioni ipotoniche, è un noto fattore di rischio di edema cerebrale e deve essere assolutamente evitata. Per questo motivo i liquidi somministrati fin dall'inizio del trattamento della DKA vanno sempre conteggiati.

La somministrazione di liquidi deve iniziare con soluzione salina 0,9% (33). Il volume e la velocità di infusione dipendono dallo stato circolatorio e, laddove clinicamente indicato, si consigliano 5-10 ml/kg/h per 1-2 ore (massimo 300 ml/ora). Solo in caso di shock sono autorizzati volumi maggiori, comunque per breve periodi. Non è indicato l'utilizzo dei colloidali (33).

Tabella 3. Calcolo del fabbisogno in base al peso + le perdite (modificata da ref. 33)

Peso (kg)	Fabbisogno (ml/24 h)	+5% perdite (ml/24 h)	+10% perdite (ml/24 h)
4	325	425	525
5	405	530	655
6	485	635	785
7	570	745	920
8	640	840	1040
9	710	935	1160
10	780	1030	1280
11	840	1065	1390
12	890	1190	1490
13	940	1265	1590
14	990	1340	1690
15	1030	1405	1780
16	1070	1470	1870
17	1120	1545	1970
18	1150	1600	2050
19	1190	1665	2140
20	1230	1730	2230
22	1300	1850	2400
24	1360	1960	2560
26	1430	2080	2730
28	1490	2190	2890
30	1560	2310	3060
32	1620	2420	3220

Dopo le prime due ore, la quantità totale dei liquidi da infondere nelle restanti 22 ore può essere calcolata in due modi:

1. Fabbisogno per età e peso aggiungendo il 5-10% delle perdite a seconda del grado di disidratazione sulle 48 ore fino ad un massimo di 2.5-3 l/m²/24 h (Tabella 3).
2. Calcolando 2.5-3l/m²/24.

Per il calcolo della superficie corporea è necessario disporre di peso e altezza del bambino. In assenza del dato della statura una formula empirica per il calcolo della superficie corporea è la seguente:

$$m^2 = \frac{7 + (\text{peso in kg} \times 4)}{\text{peso in kg} + 90}$$

Alla quantità di liquidi da infondere nelle 24 ore va sottratta la quota somministrata nelle prime 2 ore, suddividendo la restante quantità nelle 22 ore rimanenti.

Elettroliti

La disidratazione conseguente alla diuresi osmotica comporta una notevole perdita sia di liquidi che di sali minerali, in particolare Na (5-10 mEq/kg) e K (3-5 mEq/kg). La perdita di potassio è altresì collegata alla condizione di acidosi metabolica che comporta uno spostamento del K dal compartimento intracellulare a quello extracellulare (11,33,46).

Nella valutazione degli elettroliti all'esordio, bisogna tener conto del fatto che questi possono risentire sia della osmolarità plasmatica che delle condizioni di acidosi metabolica e disidratazione (33,46).

Utili possono in tal senso essere le formule che ci aiutano nella valutazione della osmolarità e del gap anionico:

Osmolarità plasmatica: $2 \times [\text{Na}^+] \text{ (mEq/l)} + \text{glicemia (mmol/l)}$ (in alternativa si può usare la glicemia in mg/dl dividendo il valore per 18)

Gap anionico: $[(\text{Na}^+) - (\text{Cl}^-) + (\text{HCO}_3^-)]$
espresso in mEq/l

Anche il Na e il K vanno 'corretti' per essere interpretati correttamente:

Na corretto: $[\text{Na}] \text{ (mEq/l)} + \frac{\text{glicemia (mg/dl)} - 100}{36}$

K corretto: sottrarre 0.6 per ogni 0.1 di pH (se pH < 7.2) dal valore di K dosato in laboratorio

L'inizio del trattamento insulinico ev determina il miglioramento della DKA e lo spostamento del K all'interno delle cellule, con il rischio di una ipokaliemia, che deve essere opportunamente supplementata

(33, 46, 49). Se il paziente fosse già ipokaliemico, la supplementazione va iniziata fin dall'inizio della terapia reidratante. Al contrario, se il paziente fosse iperkaliemico è necessario posticipare l'infusione di potassio fino a quando non è documentata una diuresi efficace.

L'accorta gestione della terapia impedisce brusche variazioni osmotiche che aumentano il rischio di edema cerebrale. Se al momento della terapia reidratante il paziente ha una kaliemia normale, vanno infusi 20 mEq/l di K; se, invece il paziente è in ipokaliemia la supplementazione dovrà essere di 40 mEq/l. Alcuni autori suggeriscono di somministrare il K sia come KCl (50%) che come KPO₄ (50%). La velocità massima di infusione del K non deve superare i 0.5 mEq/kg/h (33,45,47). In caso di ipokaliemia persistente può essere necessario ridurre l'infusione di insulina.

Per quanto non sia necessario supplementare il fosforo, l'utilizzo di K fosfato in associazione a KCl può condizionare favorevolmente anche la fosforemia, evitando l'acidosi ipercloremica e facilitando il rilascio periferico di O₂, attraverso una adeguato spostamento della curva di dissociazione dell'O₂ dall'emoglobina.

Un indice di rischio per l'edema cerebrale è rappresentato dalla non adeguata risalita del Na (50,51), parametro da valutare molto attentamente. Per tale motivo è necessario mantenere un'adeguata tonicità della soluzione infusa (almeno uguale o superiore allo 0,45% delle soluzioni idratanti).

Il monitoraggio clinico frequente e la valutazione ECG sono consigliati per evitare le ben note conseguenze cardiologiche dovute alla eventuale ipo- o iperkaliemia: alterazioni del tratto QT, sottoslivellamento del tratto ST, insorgenza di onde U, o al contrario T a tenda, segno di iperkaliemia (33,46,49).

Insulina

Dopo che la reidratazione di per sé ha indotto un effetto ipoglicemizzante, con riduzione della glicemia, è comunque necessario iniziare la terapia insulinica ev. L'insulina, infatti, non va mai somministrata in bolo, perché la riduzione della glicemia rischia di essere troppo rapida, con conseguente riduzione dell'osmolarità plasmatica e rischio di edema cerebrale (33,46,52,53).

L'insulina comunemente usata è l'insulina umana regolare; esistono limitatissime esperienze sull'uso degli analoghi rapidi per via venosa in corso di DKA. Umpierrez et al. (54) hanno confrontato in giovani adulti glulisina vs insulina regolare non trovando alcuna differenza ai fini della correzione della DKA, se non un lieve aumento, non significativo, delle ipoglicemie (6 vs 4 episodi).

Tuttavia, in considerazione del fatto che non c'è esperienza sull'uso degli analoghi rapidi per via endovenosa in età pediatrica, che i risultati nei soggetti adulti non mostrano vantaggi rispetto all'insulina regolare e del maggior costo degli analoghi rapidi, si raccomanda l'uso dell'insulina regolare per la correzione della chetoacidosi.

Dalla metà degli anni '70 si è affermato l'utilizzo di basse dosi d'insulina per correggere la DKA (44). Attualmente c'è una sostanziale unanimità da parte delle linee guida internazionali (46) ad indicare l'uso di insulina regolare per via endovenosa alla dose di 0,1 U/kg/h, ulteriormente ridotta a 0,05 U/kg/h nelle ultime revisioni delle linee guida stesse (33), in quanto favorirebbe una riduzione più lenta sia della glicemia che dell'osmolarità plasmatica, come osservato in alcuni studi retrospettivi (55,56).

Un recente studio randomizzato (57) ha dimostrato la non inferiorità dell'utilizzo di insulina a 0,05 U/kg rispetto a 0,1 U/kg nel trattamento della chetoacidosi diabetica in età pediatrica, pur sottolineando la necessità di controllare ancora tale dato con trial randomizzati controllati su ampie casistiche.

La preparazione dell'insulina da infondere si ottiene miscelando 50 unità d'insulina rapida in 49,5 ml di soluzione fisiologica, in modo che ogni ml contenga 1 unità d'insulina. L'infusione deve essere fatta rigorosamente con pompa siringa o pompa d'infusione.

Un aspetto importante è la saturazione del set d'infusione, per evitare che l'insulina rimanga adesa al tubo stesso, rendendo poco prevedibile la sua erogazione; 20 ml di soluzione con insulina rapida in bolo si sono dimostrati sufficienti a saturare le superfici (58,59).

Durante l'infusione d'insulina la diminuzione della glicemia non deve essere maggiore di 90-100 mg/dl ora. Quando la glicemia arriva a 250-300 mg/dl, non diminuire la velocità d'infusione dell'insulina, ma

aggiungere all'infusione di soluzione fisiologica una glucosata al 5-10% più potassio di correzione, utilizzando eventualmente il sistema a rubinetti (48) e mantenendo sempre una concentrazione almeno uguale o superiore alla soluzione salina 0,45% (77mEq/l di NaCl- 33). Qualora anche questo aggiustamento non riuscisse a frenare la caduta della glicemia, ridurre la dose d'insulina portandola a 0,03-0,025 U/kg/h soprattutto nei bambini più piccoli.

Un altro motivo di riduzione della velocità d'infusione dell'insulina, pur in presenza di DKA ricorre nel caso si verifichi un'ipokaliemia, che persista nonostante il corretto trattamento. L'inefficacia delle dosi massime consigliate di potassio, rende indispensabile una riduzione della dose insulinica e un controllato aumento dei valori glicemici, che rallentano il rientro del potassio all'interno delle cellule con un miglioramento dei valori di potassio circolante.

Le indicazioni che le linee guida internazionali danno per l'interruzione della terapia insulinica endovena e l'inizio della terapia sottocute sono abbastanza univoche: pH >7.30, HCO_3^- >15-18 mEq/l e glicemia <200 mg/dl. Da quando è possibile dosare al letto del paziente il livello di β -OH-butirrato, ed è stata dimostrata la sua correlazione stretta con il pH venoso, si è proposto, quale riferimento per iniziare la terapia sottocute, un suo valore inferiore ad 1 mmol/l, eventualmente ripetuto dopo un'ora (60, 61).

Condizione indispensabile per iniziare la terapia insulinica sottocute, oltre i parametri biochimici, è la capacità del bambino/ragazzo di alimentarsi e di non vomitare. Si raccomanda quindi, prima d'interrompere l'infusione, di farlo alimentare con piccole quantità di cibi leggeri.

Nel momento in cui s'inizia la terapia insulinica sottocute bisognerà continuare l'infusione d'insulina per via venosa per 15-30 min, a seconda se si è scelta per la terapia sottocute una insulina regolare o un analogo rapido. Bisognerà comunque tenere conto anche della rapidità con cui il bambino è solito mangiare.

Qualora, nonostante il corretto trattamento della chetoacidosi, non si avessero i miglioramenti attesi, prendere in considerazione fattori concomitanti quali infezioni, uso di alcolici, uso di sostanze stupefacenti, soprattutto se si tratta di adolescenti e di chetoacidosi in pazienti con diabete tipo 1 già diagnosticato. Non

dimenticare di considerare anche errori nella preparazione o nell'infusione dell'insulina.

L'utilizzo degli analoghi rapidi sottocute per correggere la chetoacidosi è consigliabile solo nel caso in cui le condizioni ambientali non permettano l'uso dell'insulina per via venosa. Questo perché l'ipoperfusione tissutale produce un assorbimento dell'insulina nel sottocutaneo molto irregolare e la frequenza delle somministrazioni porta a un overlapping di difficile gestione. Lo schema terapeutico proposto prevede una dose iniziale di 0,3U/kg di analogo rapido, seguita da una dose pari a 0,1 U/kg da ripetere ogni ora, oppure 0,15-0,20 ogni due ore (33,46).

L'utilizzo degli analoghi rapidi sottocute è invece consigliato per prevenire la chetoacidosi secondaria nei pazienti già trattati in corso di scompenso e chetosi (46).

Bicarbonato

L'impiego del bicarbonato nel trattamento della DKA severa è stato oggetto di dibattito serrato e ha visto diminuire progressivamente, negli ultimi decenni, l'indicazione al suo utilizzo in età pediatrica ed adolescenziale, essendo stato documentato un maggior rischio di complicanze gravi associate al suo utilizzo, in primis l'edema cerebrale, nei pazienti trattati (61,62).

I possibili vantaggi relativi all'aggiunta di bicarbonato nella terapia della DKA grave consistono in:

1. miglioramento della funzionalità cardiaca;
2. diminuzione del rischio di fibrillazione ventricolare;
3. maggiore perfusione tissutale;
4. maggiore sensibilità del tessuto adiposo e del muscolo all'azione dell'insulina;
5. riduzione dell'iperventilazione.

Tuttavia, gli studi che ne hanno decretato i benefici sono tutti studi piuttosto 'datati' (63,63). Infatti, accanto a questi 'vantaggi', sono stati riportati anche eventi negativi, potenzialmente molto gravi, quali (65):

1. acidosi paradossa a livello del sistema nervoso centrale;
2. acidosi paradossa intracellulare;
3. spostamento a sinistra della curva di legame emoglobina-O₂, con ridotta ossigenazione tissutale;
4. rapido ingresso del potassio all'interno delle cellule con conseguente aggravamento dell'ipokaliemia;

5. alcalosi compensatoria;
6. rallentata remissione della chetosi;
7. aumento dei lattati;
8. sovraccarico di volume;
9. edema cerebrale.

Le indicazioni più recenti e condivise (33) sconsigliano l'impiego routinario del bicarbonato nei pazienti pediatrici con DKA, in quanto lo stato acidotico può venire corretto solo dal ripristino dei liquidi e dall'insulina correttamente infusi, e la instabilità emodinamica derivante dall'acidosi è nel complesso infrequente (66). Inoltre, numerosi studi hanno dimostrato che la somministrazione di bicarbonato non influisce sui tempi di risoluzione della DKA (65). Inoltre, la somministrazione di bicarbonato può determinare una acidosi paradossa a livello del liquido cefalorachidiano per un aumento della pressione parziale della CO₂. La barriera ematoencefalica è impermeabile al bicarbonato, ma non alla CO₂ che la attraversa generando acido carbonico e conseguente acidosi a livello del liquor (67).

Una recente meta-analisi sull'utilizzo dei bicarbonati nella chetoacidosi diabetica, ma con pH mai <6.85, ha esaminato 508 articoli in merito, di cui solo 44 condotti in maniera tale da poter essere presi in considerazione (68). Di questi, solo due studi randomizzati controllati hanno dimostrato un transitorio miglioramento dell'acidosi metabolica nelle prime 2 ore di trattamento. Non vi è, quindi, alcuna evidenza dell'utilità dell'uso dei bicarbonati nella DKA, specie in età pediatrica.

Qualora tuttavia fosse proprio necessario somministrare bicarbonati, questi vanno infusi alla dose di 1-2 mEq/kg in 60-120 minuti, mai in bolo.

Complicanze della DKA

Il tasso di mortalità nei bambini con DKA varia dallo 0.15% allo 0.30%, ed è fortunatamente in costante riduzione. Le lesioni cerebrali sono la causa maggiore di mortalità e morbilità, mentre l'edema cerebrale è alla base del 60-90% dei casi di morte per DKA (69).

L'edema cerebrale, quando non infausto, è comunque la causa di frequenti sequele neurologiche (circa un terzo dei casi); inoltre, anche i bambini senza evidenti sequele neurologiche possono avere minime

alterazioni neurosensoriali, in particolare in termini di deficit di memoria e/o attenzione.

Attre cause più rare di morbilità e mortalità durante DKA e il suo trattamento sono rappresentate da:

1. alterazioni degli elettroliti (ipo- e iperpotassiemia; grave ipofosfatemia; ipokaliemia);
2. ipoglicemia;
3. gravi complicazioni del sistema nervoso centrale (coagulazione intravascolare disseminata, trombosi venose o arteriose cerebrali);
4. trombosi venose periferiche;
5. infezioni (sepsi, mucormicosi rinocerebrale o polmonare);
6. polmonite *ab ingestis*;
7. edema polmonare;
8. sindrome da distress respiratorio;
9. pneumotorace;
10. pneumomediastino;
11. insufficienza renale acuta;
12. pancreatite acuta.

Edema cerebrale

L'incidenza di edema cerebrale clinicamente significativo durante un episodio di DKA varia dallo 0.3% allo 0.5%, con una mortalità del 21-24%.

Alterazioni minime dello stato mentale sono, invece, molto più frequenti (fino al 25-30%), con possibili alterazioni visibili alla RM encefalo, anche se non si tratta di edema cerebrale conclamato. Studi radiologici dell'encefalo, infatti, hanno evidenziato quanto le alterazioni compatibili con vari gradi di edema cerebrale siano piuttosto frequenti in età pediatrica (70,71).

L'edema cerebrale associato a DKA si sviluppa solitamente dalle 4 alle 12 ore dopo l'inizio del trattamento, anche se può presentarsi già all'esordio e fino a 24-48 ore dopo l'inizio del trattamento.

Le cause di edema cerebrale non sono state chiarite, d'altro canto è evidentemente difficile studiare un evento di questo tipo, così raro e grave. L'edema cerebrale può essere definito come(72):

1. edema cerebrale vasogenico, quando le giunzioni della barriera emato-encefalica vengono distrutte portando a extravaso di proteine intravascolari e fluidi nello spazio interstiziale del cervello; la maggior parte dei fluidi in questo caso si accumulano

nella sostanza bianca a causa della sua elevata compliance;

2. edema cerebrale citotossico, causato dal rigonfiamento cellulare in presenza di barriera emato-encefalica intatta (associato a squilibri elettrolitici ed in particolare a ritenzione di sodio e acqua in presenza di alterazione della pompa Na/K ATPasi cellulare).

La barriera emato-encefalica impedisce lo spostamento dei soluti, ma permette il movimento di acqua libera attraverso le giunzioni serrate. A causa di condizioni iperosmolari, come iperglicemia, ipernatremia e DKA, le cellule nervose del sistema nervoso centrale si adattano all'ambiente iperosmolare attraverso la generazione di ioni intracellulari che prevengono la perdita di acqua dal pool intracellulare.

Una rapida riduzione dell'osmolarità effettiva potrebbe causare in questo caso, un movimento di acqua attraverso la barriera emato-encefalica causando rigonfiamento cellulare.

Inoltre, nel caso in cui avvenga una distruzione epiteliale o endoteliale della barriera emato-encefalica i fluidi intravascolari possono attraversarla e accumularsi nel parenchima cerebrale (edema vasogenico). Tutti questi processi portano ad un aumento del volume cerebrale.

Possiamo utilizzare una serie di parametri per evidenziare le situazioni a maggior rischio di sviluppare questa insidiosa complicanza della DKA:

1. la giovane età del paziente;
2. DKA all'esordio di diabete tipo 1;
3. lunga durata dei sintomi;
4. ipocapnia severa;
5. aumento dell'azotemia alla diagnosi;
6. DKA severa;
7. trattamento con bicarbonati;
8. ridotto incremento del Na durante il trattamento;
9. aumento eccessivo dei liquidi somministrati nelle prime 4 ore;
10. somministrazione di insulina durante la prima ora (51).

I segni e i sintomi per sospetto edema cerebrale sono:

1. cefalea e bradicardia;
2. modificazioni dello stato neurologico (agitazione, irritabilità, sonnolenza, incontinenza);

3. segni neurologici specifici (ad es. paralisi dei nervi cranici);
4. aumento pressione arteriosa;
5. desaturazione.

Non è stata riscontrata alcuna associazione tra la DKA con edema cerebrale e fattori di rischio connessi al trattamento. La presenza di edema cerebrale prima del trattamento della DKA e l'associazione con la gravità delle condizioni cliniche suggeriscono che la prevenzione della DKA è un fattore chiave per evitare complicanze devastanti (73).

I seguenti criteri diagnostici aiutano nel porre diagnosi di edema cerebrale:

1. risposta motoria o verbale anomala al dolore
2. postura decerebrata o decorticata
3. paralisi di un nervo cranico (specialmente il III, IV e VI);
4. *pattern* respiratorio neurogenico (tachipnea, respiro di Cheyne-Stokes, apnea).

Si considerano criteri maggiori per la diagnosi di edema cerebrale: livello di conoscenza fluttuante, riduzione persistente della frequenza cardiaca (più di 20 battiti al minuto) non attribuibile al miglioramento del volume circolante o al sonno, incontinenza inappropriata all'età del bambino.

Si considerano criteri minori: vomito, mal di testa, letargia o difficoltà al risveglio, pressione diastolica >90 mmHg, età <5 anni.

La diagnosi di edema cerebrale viene effettuata con una sensibilità del 92% ed una specificità del 96% (32) quando sono presenti anche un solo criterio diagnostico oppure 2 criteri maggiori oppure ancora un criterio maggiore e 2 minori.

I criteri per la diagnosi devono comparire nel corso del trattamento, mentre non devono essere considerati quelli già presenti alla diagnosi

Nel sospetto di edema cerebrale iniziare immediatamente il trattamento(72,73):

1. mannitolo 0,5-1 g/kg ev in 10-15 minuti e ripetere la somministrazione in caso di mancata risposta;
2. ridurre di 1/3 la quantità di liquidi somministrata;
3. l'uso di una soluzione salina ipertonica (3%) 2.5-5 ml/kg in 10-15 minuti può essere un'alternativa al mannitolo, soprattutto in caso di mancata risposta;
4. elevare la testa del paziente dal letto;
5. l'intubazione può essere necessaria per i pazienti che sono a rischio d'insufficienza respiratoria (si ricordi che un'iperventilazione troppo aggressiva, $pCO_2 < 22$ mmHg, o 2.9 kPa, si associa a una maggiore frequenza di complicanze).

Una volta che il trattamento è iniziato, dovrebbe essere eseguita una TAC encefalo per escludere altre possibili cause intracraniche di peggioramento neurologico (circa 10% dei casi), in particolare trombosi o emorragie che richiedano terapia specifica.

Appendice

1. Scheda di trasferimento paziente a Centro di riferimento.
2. Elenco soluzioni.
3. Prospetto riassuntivo.

S.I.E.D.P.
GRUPPO DI STUDIO DI DIABETOLOGIA PEDIATRICA

SCHEDA DI TRASFERIMENTO PER PAZIENTE CON DKA

Cognome

Nome

Data di nascita

Peso

Stima della perdita di peso

Durata dei sintomi

Arrivo presso pronto soccorso:

Data

Ora

Esami ematochimici effettuati:

Data

Ora

Glicemia

Ph

HCO₃

Na

K

Es urine: glicosura acetonuria

Osmolarita

Eventuali altri esami

Glasgow Coma Scale

Kussmaul

Liquidi totali effettuati in pronto soccorso =

Liquidi totali effettuati/kg peso =

Tipo di infusione

Velocità

Ora di inizio

Ora di fine

Tipo di infusione

Velocità

Ora di inizio

Ora di fine

Medico responsabile del paziente in pronto soccorso

Trasferimento protetto: si no

Principali soluzioni da utilizzare per via endovenosa ad uso ospedaliero

Nome	Composizione
Soluzione Fisiologica	- 1000 ml di soluzione contengono: -Sodio cloruro (NaCl) 9 g; Na ⁺ 154 mEq/l, Cl ⁻ 154 mEq/l; Osmolarità: 308 mOsm/l; pH 4,5 – 5,5 -Acqua per soluzione iniettabili, Eccipienti: Acido cloridrico (HCl), Sodio idrossido (NaOH)
Soluzione Glucosata 5%	1000 ml di soluzione contengono: -Glucosio monoidrato 55 g; Acqua per soluzione iniettabili glucosio (C ₆ H ₁₂ O ₆ - H ₂ O) 277,5 mMoli/l; pH 3,5-6,5
Soluzione Glucosata 10%	1000 ml di soluzione contengono: -Glucosio monoidrato 110 g; Acqua per soluzione iniettabili glucosio (C ₆ H ₁₂ O ₆ - H ₂ O) 555 mMoli/l; pH 3,5-6,5
SEEP	1000 ml di soluzione contengono: Soluzione glucosata al 5% (Glucosio monoidrato 55 g), Na 23 mEq/l, K 20 mEq/l, Mg 3 mEq/l, Cl 20 mEq/l, fosfati 3 mEq/l, acetato come HCO ₃ 23 mEq/l; HPO ₄ 3 mEq/l Acqua per soluzione iniettabili Osmolarità: 369 mOsm/l.
Potassio cloruro (KCl) 2mEq/ml (fiale da 10 ml): Soluzione n 4 (<i>Angelini</i>)	10 ml di soluzione contengono: Potassio cloruro (KCl) 1,49 g: K ⁺ 20 mEq/10 ml; Cl ⁻ 20 mEq/10 ml Acqua per soluzione iniettabili Eccipienti: Acido cloridrico (HCl), Potassio idrossido (KOH) pH 5,5-6,5
- Potassio fosfato (K ₃ PO ₄) 2 mEq/ml (fiale da 10 ml): Soluzione n 6 (<i>Angelini</i>)	10 ml di soluzione contengono: Potassio fosfato monobasico 0,30 g, Potassio fosfato bibasico 1,55 g, Acqua per soluzione iniettabili K ⁺ 20 mEq/10 ml; Fosfati come HPO ₄ ⁻ 20 mEq/10 ml pH 7,0-7,8.
- Sodio Cloruro (NaCl) 2 mEq/ml (fiale da 10 ml): Soluzione n 7 (<i>Angelini</i>)	10 ml di soluzione contengono: Sodio Cloruro g 1168,9 Acqua per soluzione iniettabili 8,5 ml di soluzione n 6 in 500 ml di soluzione glucosata determinano una soluzione di NaCl allo 0,2% pH 7,0-7,8.

<p>- Sodio bicarbonato 1 mEq/ml (fiale da 10 ml): Soluzione n 9 (<i>Angelini</i>)</p>	<p>10 ml di soluzione contengono: Sodio bicarbonato 840 mg: Acqua per soluzione iniettabili Na⁺ 10 mEq/10 ml, HCO³⁻ 10 mEq/10 ml Eccipienti: sodio edetato biidrato 1 mg, Osmolarità teorica: 2000 mOsm/l Ph 7,0-8,5.</p>
<p>Potassio aspartato (KAsp) 1mEq/ml (fiale da 10 ml): Soluzione K Flebo <i>Pharmatex</i></p>	<p>10 ml di soluzione contengono: Potassio aspartato (KAsp) 5,133 g: K⁺ 1,170 g pari a 30 mEq/10 ml; Acido Aspartico: 3,993 g/10 ml Acqua per soluzione iniettabili</p>
<p>Potassio Cloruro 0,3% con Sodio Cloruro 0,9% <i>Baxter</i></p>	<p>- 1000 ml di soluzione contengono: NaCl g 9,0, KCl g 3,0, K 40 mMol/l; Na 154 mMol/l; Cl 194 mMol/l Acqua per soluzione iniettabili Osmolarità: 388 mOsm/l</p>
<p>Potassio Cloruro 0,3% con Glucosata 5% <i>Baxter</i></p>	<p>- 1000 ml di soluzione contengono: Glucosio monoidrato 55 g, KCl g 3,0, K 40 mMol/l; Cl 40 mMol/l; glucosio 277,5 mMol/l Acqua per soluzione iniettabili Osmolarità: 357,5 mOsm/l</p>
<p>Soluzione Glucosata 33% <i>Glucosio Galenica Senese</i> <i>Glucosio BIEFFE MEDITAL 33%</i></p>	<p>- 1000 ml di soluzione contengono: -Glucosio monoidrato 363 g; Acqua per soluzione iniettabili Eccipienti Sodio metabisolfito < 0,015 g/l 1832 mMoli/l; pH 3,5-6,5</p>
<p>Soluzione Glucosata 20%-30% <i>Glucosio Galenica Senese</i></p>	<p>- 1000 ml di soluzione contengono: -Glucosio monoidrato 220 g / 330; Acqua per soluzione iniettabili Eccipienti Sodio metabisolfito < 0,01 g/l 1110 mMoli/l / 1665 m/Moli/l pH 3,5-6,5</p>
<p><i>Soluzione Fisiologica + Glucosio 5%</i> <i>Bioindustria L.I.M. Spa</i></p>	<p>-1000 ml di soluzione contengono: - glucosio monoidrato 55 g, corrispondente a glucosio anidro 50 g - sodio cloruro 9,0 g mEq/litro: Na⁺ 154; Cl⁻ 154. mMol/litro: glucosio monoidrato 277 Osmolarità teorica (mOsm/litro) 585 pH: 3,5 – 6,5</p>

Prospetto di trattamento della chetoacidosi diabetica in età pediatrica

Tempo dall'ingresso	0-2 ORE	3-24 ORE	
	<p>Soluzione Fisiologica (SF)</p> <p>- fatti salvi i casi con shock ipovolemico in atto</p> <p>iniziare con:</p> <p>SF 5-7 ml/kg/h (max 300 ml/h)</p>		

LIQUIDI					

NON PRIMA DI 90-120 MINUTI					

POTASSIO					

BICARBONATO					

*Volume (ml) da infondere nelle 24 ore in base al peso (kg) e comprensivo del 5% -10% delle perdite calcolate sulle 48 ore a seconda del grado di disidratazione;

- dalla terza alla ventiquattresima ora sottrarre il volume infuso nelle prime 2 ore e dividere per 22 per ottenere la velocità oraria;
- dalla ventiquattresima alla quarantottesima ora dividere per 24

	Peso(kg)	Febbisogno (ml/24h)	+ 5% perdite (ml/24h)	+ 10% perdite (ml/24h)
4	325	425	525	
5	405	530	655	
6	485	635	785	
7	570	745	920	
8	640	840	1040	
9	710	935	1160	
10	780	1030	1280	
11	840	1065	1390	
12	890	1190	1490	
13	940	1265	1590	
14	990	1340	1690	
15	1030	1405	1780	
16	1070	1470	1870	
17	1120	1545	1970	
18	1150	1600	2050	
19	1190	1665	2140	
20	1230	1730	2230	
22	1300	1850	2400	
24	1360	1960	2560	
26	1430	2080	2730	
28	1490	2190	2890	
30	1560	2310	3060	
32	1620	2420	3220	

Per pesi > 32 kg calcolare 2,5 l x mq sup. corporea

Passare a reidratazione per os e insulina s.c. se:

- p.ze vigile e che non presenta nausea;
- glicemia < 250 mg/dL;
- Chetonomia < 1 mmol/L;
- pH > 7.3 e HCO₃⁻ > 15 mEq/L;
- elettroliti nella norma,

Soluzione fisiologica fino a discesa della glicemia ≤ 300 mg/dL o > 100 mg/dL/h quindi passare a:

Glucosata al 5% in associazione a SF con una tonicità almeno superiore alla salina 0,45%, con volume da infondere in 22 ore corrispondente alla differenza tra il volume calcolato in base al peso del bambino* riportato nella colonna a fianco e il volume già infuso nella prime 2 ore

Variare velocità di infusione dell'insulina in base ai controlli glicemici orari:

- ≥ 250 mg/dL \rightarrow aumentare la velocità di infusione del 25% (solo se glicemia persiste > 250 mg/dL in 2 controlli consecutivi);
- < 250 e ≥ 150 mg/dL \rightarrow proseguire velocità in corso
- < 150 mg/dL \rightarrow non ridurre la velocità di infusione dell'insulina ma aumentare la concentrazione di glucosio (10%) mantenendo sempre una tonicità della soluzione non inferiore alla salina 0,45%

Una volta iniziata l'infusione di insulina integrare le soluzioni utilizzate con 20 mEq/L se K corretto > 2.5 mEq/L o con 40 mEq/L se K corretto < 2.5 mEq/L; metà KCl e metà K fosfato senza superare 0,5 mEq/kg/h

Salvo casi particolari non superare la concentrazione di 40 mEq/l

Normalmente non risulta raccomandato somministrare bicarbonato

In casi particolari (in accordo con il diabetologo pediatrico e il rianimatore) e solo se grave acidosi (pH ≤ 6.85 ; HCO₃⁻ < 5 mEq/L) \rightarrow dose: 1-2 mEq/kg in 2 ore (in via a parte o da aggiungere nella SF in corso).

N.B: non iniettare direttamente e.v. ma diluito in SF

Ringraziamenti

Si ringraziano per la preziosa collaborazione nella discussione e condivisione di queste Raccomandazioni Antonio Urbino, Presidente SIMEUP, Giulia Grasso, Roberta Bretto e Roberto Cerchio del Dipartimento di Emergenza e Urgenza dell'Ospedale Infantile Regina Margherita di Torino.

Bibliografia

1. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, Kreisberg R a. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes: a consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2006 Dec;29(12):2739–48. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17130218>
2. Kitabchi AE, Nyenwe EA. Hyperglycemic crises in diabetes mellitus: diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2006 Dec; 35(4):725–51, viii. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17127143>
3. Bird S. Failure to diagnose: diabetic ketoacidosis. *Aust Fam Physician*. 2010 Nov;39(11):867–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21301662>
4. 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*. 2009 Feb;10(1):33–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18761647>
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):2878–94. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3464389&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
6. Ali Z, Levine B, Ripple M, Fowler DR. Diabetic ketoacidosis: a silent death. *Am J Forensic Med Pathol*. 2012 Sep;33(3):189–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22835961>
7. 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. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24685959>
8. Freire AX, Umpierrez GE, Afessa B, Latif KA, Bridges L, Kitabchi AE. Predictors of intensive care unit and hospital length of stay in diabetic ketoacidosis. *J Crit Care*. 2002 Dec;17(4):207–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12501147>
9. Lertwattanak R, Plainkum P. Efficacy of quantitative capillary beta-hydroxybutyrate measurement in the diagnosis of diabetic ketoacidosis: a comparison to quantitative serum ketone measurement by nitroprusside reaction. *J Med Assoc Thai*. 2014 Mar;97 Suppl 3:S78–85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24772583>
10. Vanelli M, Chiari G, Capuano C, Iovane B, Bernardini A, Giacalone T. The direct measurement of 3-beta-hydroxybutyrate enhances the management of diabetic ketoacidosis in children and reduces time and costs of treatment. *Diabetes Nutr Metab*;16(5-6):312–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15000443>
11. Foster DW, McGarry JD. The metabolic derangements and treatment of diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med*. 1983 Jul 21;309(3):159–69. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6408476>
12. Cryer PE. Regulation of glucose metabolism in man. *J Intern Med Suppl*. 1991 Jan;735:31–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1675054>
13. Miles JM, Gerich JE. Glucose and ketone body kinetics in diabetic ketoacidosis. *Clin Endocrinol Metab*. 1983 Jul;12(2):303–19. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6409465>
14. Schade DS, Eaton RP. The Regulation of Plasma Ketone Body Concentration by Counterregulatory Hormones in Man I. Effects of Norepinephrine in Diabetic Man. *Diabetes*. 1977 Oct 1;26(10):989–96. Available from: <http://diabetes.diabetesjournals.org/cgi/doi/10.2337/diab.26.10.989>
15. Halperin ML, Bear RA, Hannaford MC, Goldstein MB. Selected aspects of the pathophysiology of metabolic acidosis in diabetes mellitus. *Diabetes*. 1981 Sep;30(9):781–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6790325>
16. Sperling MA. Diabetic ketoacidosis. *Pediatr Clin North Am*. 1984 Jun;31(3):591–610. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6427740>
17. Taylor D, Durward A, Tibby SM, Thorburn K, Holton F, Johnstone IC, et al. The influence of hyperchloraemia on acid base interpretation in diabetic ketoacidosis. *Intensive Care Med*. 2006 Feb;32(2):295–301. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16447033>
18. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*. 6th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2013.
19. Sebastiani Annicchiarico L, Guglielmi A. The EURO-DIAB experience in Lazio. *Ann Ig*;4(3):173–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1284517>
20. 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*; 15(5):489–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8159583>
21. 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*. 1999 Jan 1;22(1):7–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10333896>
22. 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*. 2006 Aug;7(4):223–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16911010>

23. Vanelli M, Chiari G, Lacava S, Iovane B. Campaign for diabetic ketoacidosis prevention still effective 8 years later. *Diabetes Care*. 2007 Apr;30(4):e12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17392527>
24. Marigliano M, Morandi A, Maschio M, Costantini S, Conteras G, D'Annunzio G, et al. Diabetic ketoacidosis at diagnosis: role of family history and class II HLA genotypes. *Eur J Endocrinol*. 2013 Jan;168(1):107–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23065995>
25. Cherubini V, Skrami E, Sternardi S, Iannilli A, F Carle, R G, et al. Ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes: an Italian survey, 2005–2012. *Diabetes*. 2014;63(Supplement 1):A408.
26. Zucchini S, Bonfanti R, Buono P, Cardella F, Cauvin V, Cherubini V, et al. Diabetic ketoacidosis in children with T1DM: an Italian multicentre survey. *Horm Res Pediatr*. 2014;82(Supplement 1):A356.
27. Cherubini V, Pintaudi B, Rossi MC, Lucisano G, Pellegrini F, Chiumello G, et al. Severe hypoglycemia and ketoacidosis over one year in Italian pediatric population with type 1 diabetes mellitus: A multicenter retrospective observational study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2013 Dec 3;1–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24418381>
28. Blanc N, Polak M, Czernichow P, Tubiana-Rufi N. [Severe ketoacidosis because of delayed diagnosis of diabetes in children. 4 cases to alert physicians]. *Arch Pediatr*. 1997 Jun;4(6):550–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9239272>
29. Vanelli M, Scarabello C, Fainardi V. Available tools for primary ketoacidosis prevention at diabetes diagnosis in children and adolescents. “The Parma campaign”. *Acta Biomed*. 2008 Apr;79(1):73–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18551826>
30. Vanelli M. Education and public information: preventing diabetic ketoacidosis in Italy. *Diabetes Voice*. 2007;52(May):1990–2. Available from: <http://www.idf.org/diabetesvoice/articles/education-and-public-information-preventing-diabetic-ketoacidosis-in-italy>
31. King BR, Howard NJ, Verge CF, Jack MM, Govind N, Jameson KA et al. A diabetes awareness campaign prevents diabetic ketoacidosis in children at their initial presentation with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2012 Dec; 13(8):647–51.
32. Fritsch M, Schober E, Rami-Merhar B, Hofer S, Fröhlich-Reiterer E, Waldhoer T. Diabetic ketoacidosis at diagnosis in Austrian children: a population-based analysis, 1989–2011. *J Pediatr*. 2013 Nov;163(5):1484–8.e1. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23953724>
33. Wolfsdorf JI, Allgrove J, Craig M, Edge J, Glaser N, Jain V, et al. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes*. 2014 Jul 12 ;15:154–79. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25041509>
34. Ministero della Salute – DG Programmazione Sanitaria – Commissione Nazionale Diabete. Piano sulla Malattia Diabetica. 2012 p. 1–78. Available from: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1885_allegato.pdf
35. Tumini S, Bonfanti R, Buono P, Cappa M, Cardella F, Toni S, et al. Assistenza Diabetologica in età Pediatrica in Italia. Manuale operativo per l'applicazione del “Piano sulla Malattia Diabetica” in età pediatrica. mediserve . 2013. Available from: http://www.sanita.ilsolare24ore.com/pdf2010/Sanita2/_Oggetti_Correlati/Documenti/Lavoro-e-Professione/DIABETE_Standard_Cura_Assistenziali_DEF.pdf?uuid=0f49babc-cbac-11e3-bd6f-b4fb00c1b73e
36. Sherry NA, Levitsky LL. Management of diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Paediatr Drugs*. 2008 Jan;10(4):209–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18590342>
37. Rosenbloom AL. The management of diabetic ketoacidosis in children. *Diabetes Ther*. 2010 Dec;1(2):103–20. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3138479&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
38. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet*. 1974 Jul 13;2(7872):81–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4136544>
39. Holmes JF, Palchak MJ, MacFarlane T, Kuppermann N. Performance of the pediatric glasgow coma scale in children with blunt head trauma. *Acad Emerg Med*. 2005 Sep;12(9):814–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16141014>
40. Wolfsdorf J. Diabetic Ketoacidosis in Infants, Children, and Adolescents: A consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2006 May 1;29(5):1150–9. Available from: <http://care.diabetesjournals.org/cgi/doi/10.2337/dc06-9909>
41. Owen OE, Licht JH, Sapir DG. Renal function and effects of partial rehydration during diabetic ketoacidosis. *Diabetes*. 1981 Jun ;30(6):510–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6785133>
42. Waldhäusl W, Kleinberger G, Korn A, Dudczak R, Bratusch-Marrain P, Nowotny P. Severe hyperglycemia: effects of rehydration on endocrine derangements and blood glucose concentration. *Diabetes*. 1979 Jun;28(6):577–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/109338>
43. Luzi L, Barrett EJ, Groop LC, Ferrannini E, DeFronzo RA. Metabolic effects of low-dose insulin therapy on glucose metabolism in diabetic ketoacidosis. *Diabetes*. 1988 Nov;37(11):1470–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3141236>
44. Kitabchi AE. Low-dose insulin therapy in diabetic ketoacidosis: fact or fiction? *Diabetes Metab Rev*. 1989 Jun;5(4):337–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2498055>
45. Soler NG, FitzGerald MG, Wright AD, Malins JM. Comparative study of different insulin regimens in management of diabetic ketoacidosis. *Lancet*. 1975 Dec 20;2(7947):1221–4. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673675920681>
46. Dunger DB. ESPE/LWPES consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Arch Dis Child*. 2004 Feb 1;89(2):188–94. Available from: <http://adc.bmj.com/cgi/doi/10.1136/adc.2003.044875>
47. Sottosanti M, Morrison GC, Singh RN, Sharma AP, Fraser

- DD, Alawi K, et al. Dehydration in children with diabetic ketoacidosis: a prospective study. *Arch Dis Child*. 2012 Feb;97(2):96–100. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22241916>
48. Grimberg A, Cerri RW, Satin-Smith M, Cohen P. The “two bag system” for variable intravenous dextrose and fluid administration: benefits in diabetic ketoacidosis management. *J Pediatr*. 1999 Mar;134(3):376–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10064682>
49. Halperin M, Goldstein M, Kamel K. Fluid, electrolyte and acid-base physiology: a problem-based approach. 4 edizione. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010. Available from: <http://www.amazon.it/Fluid-Electrolyte-Acid-Base-Physiology-Problem-Based/dp/0721651550>
50. Toledo JD, Modesto V, Peinador M, Alvarez P, López-Prats JL, Sanchis R, et al. Sodium concentration in rehydration fluids for children with ketoacidotic diabetes: effect on serum sodium concentration. *J Pediatr*. 2009 Jun;154(6):895–900. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19230907>
51. Carlotti AP de CP, St George-Hyslop C, Bohn D, Halperin ML. Hypokalemia during treatment of diabetic ketoacidosis: clinical evidence for an aldosterone-like action of insulin. *J Pediatr*. 2013 Jul;163(1):207–12.e1. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23410602>
52. 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*. 2006 Sep;49(9):2002–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16847700>
53. Hoorn EJ, Carlotti ACP, 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*. 2007 May;150(5):467–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17452217>
54. 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*. 2009 Jul;32(7):1164–9. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2699711&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
55. Puttha R, Cooke D, Subbarayan A, Odeka E, Ariyawansa I, Bone M, et al. Low dose (0.05 units/kg/h) is comparable with standard dose (0.1 units/kg/h) intravenous insulin infusion for the initial treatment of diabetic ketoacidosis in children with type 1 diabetes—an observational study. *Pediatr Diabetes*. 2010 Feb;11(1):12–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19602154>
56. Al Hanshi S, Shann F. Insulin infused at 0.05 versus 0.1 units/kg/hr in children admitted to intensive care with diabetic ketoacidosis. *Pediatr Crit Care Med*. 2011 Mar;12(2):137–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20473242>
57. Nallasamy K, Jayashree M, Singhi S, Bansal A. Low-Dose vs Standard-Dose Insulin in Pediatric Diabetic Ketoacidosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr*. 2014 Sep 29; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25264948>
58. Goldberg PA, Kedves A, Walter K, Groszmann A, Belous A, Inzucchi SE. “Waste not, want not”: determining the optimal priming volume for intravenous insulin infusions. *Diabetes Technol Ther*. 2006 Oct ;8(5):598–601. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17037974>
59. Thompson CD, Vital-Carona J, Faustino EVS. The effect of tubing dwell time on insulin adsorption during intravenous insulin infusions. *Diabetes Technol Ther*. 2012 Oct;14(10):912–6. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3458999&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
60. 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*. 2003 Mar;26(3):959. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12610078>
61. 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*. 2007 Jun;8(3):150–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17550425>
62. 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*. 2001 Jan 25;344(4):264–9. Available from: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM200101253440404>
63. Riley LJ, Cooper M, Narins RG. Alkali therapy of diabetic ketoacidosis: biochemical, physiologic, and clinical perspectives. *Diabetes Metab Rev*. 1989 Dec ;5(8):627–36. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2558864>
64. Hockaday TD, Alberti KG. Diabetic coma. *Clin Endocrinol Metab*. 1972 Nov;1(3):751–88. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4204136>
65. Okuda Y, Adrogue HJ, Field JB, Nohara H, Yamashita K. Counterproductive effects of sodium bicarbonate in diabetic ketoacidosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996 Jan;81(1):314–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8550770>
66. Glaser N. Pediatric diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Clin North Am*. 2005 Dec;52(6):1611–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16301085>
67. Bureau MA, Bégin R, Berthiaume Y, Shapcott D, Khoury K, Gagnon N. Cerebral hypoxia from bicarbonate infusion in diabetic acidosis. *J Pediatr*. 1980 Jun;96(6):968–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6768868>
68. Chua HR, Schneider A, Bellomo R. Bicarbonate in diabetic ketoacidosis - a systematic review. *Ann Intensive Care*. Springer Open Ltd; 2011 Jan;1(1):23. Available from:

- <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3224469&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
69. Edge JA, Ford-Adams ME, Dunger DB. Causes of death in children with insulin dependent diabetes 1990-96. *Arch Dis Child*. 1999 Oct;81(4):318-23. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1718106&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
70. Ebisu T, Naruse S, Horikawa Y, Ueda S, Tanaka C, Uto M, et al. Discrimination between different types of white matter edema with diffusion-weighted MR imaging. *J Magn Reson Imaging*;3(6):863-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8280975>
71. Sener RN. Diffusion MRI: apparent diffusion coefficient (ADC) values in the normal brain and a classification of brain disorders based on ADC values. *Comput Med Imaging Graph*;25(4):299-326. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11356324>
72. Tasker RC, Acerini CL. Cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis: vasogenic rather than cellular? *Pediatr Diabetes*. 2014 Jun;15(4):261-70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24866062>
73. Watts W, Edge J a. How can cerebral edema during treatment of diabetic ketoacidosis be avoided? *Pediatr Diabetes*. 2014 Jun;15(4):271-6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24866063>

Indirizzo per la corrispondenza:
Dott.ssa Ivana Rabbone
Diabetologia Pediatrica
Ospedale Infantile Regina Margherita
Città della Salute e della Scienza di Torino
Piazza Polonia 94 - 10126 Torino
E-mail: ivana.rabbone@unito.it

