

Lavoro originale

Epidemiologia della chetoacidosi diabetica in Italia

RIASSUNTO

La chetoacidosi diabetica (*diabetic ketoacidosis*, DKA) è una complicanza del diabete di tipo 1, particolarmente grave quando si manifesta nei bambini; se non diagnosticata e trattata adeguatamente può associarsi a edema cerebrale, danno neurologico permanente e può perfino mettere a rischio la vita del paziente. Fino a oggi gli studi su questo fenomeno in Italia sono stati molto limitati.

Nel periodo gennaio-maggio 2014, nell'ambito del GdS di Diabetologia Pediatrica, è stata effettuata un'indagine osservazionale retrospettiva sulla DKA all'esordio, su base nazionale, che ha coinvolto complessivamente 76 centri. La DKA è stata definita mediante i criteri dell'ISPAD. Sono stati esaminati 7457 casi di diabete di tipo 1 di nuovo esordio nella popolazione dell'Italia Peninsulare e Sicilia e 770 della Sardegna, diagnosticati nel decennio 2004-2013. Nella prima popolazione in media la DKA era presente all'esordio nel 32,9% dei casi (intervallo di confidenza [IC] al 95% 31,8-34,0%), mentre le forme gravi erano presenti nel 6,6% dei casi (IC al 95% 6,02-7,20%). Nei bambini della fascia d'età più piccola, 0-4 anni, la DKA all'esordio era più frequente, sia per le forme moderate sia per quelle gravi. Non erano presenti variazioni temporali. La popolazione sarda e quella in cui era presente un familiare di primo grado con diabete di tipo 1 avevano un rischio minore di DKA. Durante il periodo dello studio sono stati individuati tre decessi per DKA, mentre quattro bambini hanno riportato lesioni neurologiche permanenti.

Nel periodo novembre 2011-aprile 2012 il GdS di Diabetologia ha condotto un'indagine retrospettiva sulla DKA in un campione di 2025 pazienti, di età compresa tra 0 e 18 anni con diabete di tipo 1 già noto, che ha riguardato 29 centri nazionali. L'incidenza di questa complicanza riguardava il 2,4% della popolazione per anno (IC al 95% 1,8-3,1), con un rischio più elevato nelle fasce d'età 10-14 anni e 15-18 anni, verosimilmente associato alla omissione delle somministrazioni d'insulina. L'analisi evidenziava un rischio più elevato in chi usava l'analogo rapido dell'insulina rispetto alla regolare, e nei pazienti che avevano un valore di emoglobina glicata più elevato. La giovane età della madre e il basso livello di scolarizzazione erano altri due fattori di rischio.

**V. Cherubini¹, R. Gesuita², S. Sternardi¹,
L. Ferrito¹, L. Lenzi³, A. Iannilli¹,
B. Piccini³, E. Skrami², A. Nicolucci⁴,
B. Pintaudi⁴, S. Toni³, GdS Diabetologia
SIEDP***

¹SOD Diabetologia Pediatrica, Dipartimento Materno-Infantile, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Ospedali Riuniti Ancona, Presidio "G. Salesi", Ancona;

²Centro di Epidemiologia, Biostatistica e Informatica Medica, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università Politecnica delle Marche, Ancona; ³Centro Regionale di Diabetologia Pediatrica, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Meyer", Firenze; ⁴Centro di Farmacologia Clinica e Epidemiologia, Consorzio Mario Negri Sud, Santa Maria Imbaro (CH)

Corrispondenza a: dott. Valentino Cherubini, SOD Diabetologia Pediatrica, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Ospedali Riuniti "Umberto I - G.M. Lancisi - G. Salesi", Ospedale Salesi, via Corridoni 11, 60123 Ancona

G It Diabetol Metab 2014;34:110-116

Pervenuto in Redazione il 05-06-2014

Accettato per la pubblicazione il 09-07-2014

Parole chiave: chetoacidosi diabetica, bambini, diabete di tipo 1, studio osservazionale retrospettivo su base nazionale, rischio di complicanza, fattori di rischio

Keywords: diabetic ketoacidosis, children, type 1 diabetes, nation-wide retrospective observational study, risk of complication, risk factors

In conclusione, nonostante in Italia sia presente una rete di specialisti pediatri di libera scelta e i centri di diabetologia pediatrica siano diffusi su tutto il territorio, il livello d'incidenza della DKA all'esordio è alto e non si evidenziano miglioramenti. Sono necessari ulteriori sforzi sul piano sanitario e sociale per aumentare la consapevolezza del fenomeno e ridurre i danni e i costi connessi a questa complicanza del diabete.

SUMMARY

Epidemiology of diabetic ketoacidosis in Italy

Ketoacidosis is a potentially life-threatening complication in patients with type 1 diabetes mellitus (T1DM), particularly children. If diabetic ketoacidosis (DKA) is diagnosed late, the child risks cerebral edema, permanent neurological damage or even death. There have been only few studies of DKA in Italy.

From January-May 2014 a nation-wide observational, retrospective study of DKA at diabetes onset was done by the Pediatric Diabetology Study Group (PDSG) of the Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetes (ISPED), involving 76 Italian centers. DKA was defined using ISPAD criteria; 7457 new cases of T1DM were recruited from mainland Italy and the island of Sicily and 770 from Sardinia, in the period 2004-2013. On the mainland and in Sicily, DKA at diabetes onset was about 32.9% (95% CI 31.8-34.0%), and there was 6.6% (95% CI 6.02-7.20%) of the severe form. Mild and severe DKA risk was significantly higher in children aged 0-4 years; no significant temporal trend was found in the study period. Patients living in Sardinia or having a first-degree relative with T1DM were at significantly lower risk of DKA at diabetes onset. In the ten-year study period three children died of DKA at onset and four suffered permanent neurological lesions. From November 2011-April 2012 the PDSG conducted a retrospective study based on a sample of 2025 patients with T1DM, aged 0-18 years, involving 29 national centers for pediatric diabetes. The incidence of DKA was 2.4% (IC 95% 1.8-3.1), with children older than ten years at significantly higher risk, probably due to shortages of insulin. Multiple analysis showed a higher risk of DKA in those using a rapid-acting insulin analog and in those

with high HbA_{1c}. Young mothers and low levels of education were also associated with DKA.

In conclusion, although a wide network of specialized home pediatricians and pediatric diabetes centers is spread across the country, the incidence of DKA at diabetes onset is still high. Further social and health-system efforts are needed to boost awareness of this risk and to reduce damages and costs related to the complication.

Introduzione

La chetoacidosi diabetica (*diabetic ketoacidosis*, DKA) è una complicanza acuta grave del diabete mellito, caratterizzata da iperglicemia, acidosi e chetosi. Accendere un "focus" sull'epidemiologia di questa condizione in età pediatrica appare oggi assai importante per almeno tre fattori principali: si tratta di una complicanza acuta che può essere associata a grave danno biologico e perfino a decesso del bambino^(1,2); è una condizione prevedibile e quindi prevenibile perché conosciamo i fattori di rischio e i fattori di protezione⁽³⁾; si associa a un significativo impatto economico^(4,5).

I criteri biochimici che consentono la diagnosi sono:

- iperglicemia (glicemia > 200 mg/dl);
- pH venoso < 7,30 o bicarbonati < 15 mmol/L;
- presenza di chetonemia e chetonuria.

Si tratta di una complicanza del diabete dovuta alla mancanza assoluta o relativa d'insulina e all'effetto dell'aumento degli ormoni controregolatori, tra cui catecolamine, glucagone, cortisolo e ormone della crescita.

La carenza assoluta d'insulina si può manifestare all'esordio del diabete, cioè in soggetti che precedentemente non avevano ancora avuto diagnosi di diabete, oppure in soggetti con diabete già noto, per interruzione o discontinuità della terapia. La carenza relativa si può manifestare invece come risposta a uno stato di stress in occasione di infezioni acute gravi come sepsi, trauma grave, vomito, diarrea, malattie gastrointestinali.

Tabella 1 Incidenza della DKA all'esordio di diabete in Italia, nel periodo 1987-2006.

Autore	Casi (n)	Età (anni)	Periodo (anni)	N centri coinvolti	Metodo d'identificazione	Definizione	Incidenza DKA all'esordio (%)	Accertamento (%)
Pocecco e Nascimbeni 1993 ⁽⁶⁾	73	0-16	1987-1990	14 Divisioni Pediatriche e 14 Servizi di Diabetologia	Cartelle cliniche, registri per il rimborso di materiale sanitario	pH < 7,3;	41,1	98
Sebastiani e Guglielmi 1992 ⁽⁶⁾	117	0-14	1989-1990	51 Centri Periferici e 71 Ospedali	Studio d'incidenza su coorte	pH < 7,3	36,6	> 93
Prisco et al. 2006 ⁽⁹⁾	118	0-18	2003	7 Centri territoriali di riferimento	Cartelle cliniche	pH < 7,3 glicemia > 250 mg/dl e chetonemia > 3 mmol/L	32,2	98
Vanelli et al. 1999 ⁽¹⁰⁾	54	6-13	1991-1997	3 Centri (Parma, Piacenza, Reggio Emilia)	Studio prospettico d'intervento	pH < 7,3	51,8 (2 province) 12,5 (PR) 83,0 (PC, RE)	nd
Vanelli et al. 2007 ⁽¹¹⁾	74	6-13	1999-2006	3 Centri (Parma, Piacenza, Reggio Emilia)	Studio prospettico d'intervento	pH < 7,3	52,7 (2 province) 15,6 (PR) 80,9 (PC, RE)	nd

L'iperglicemia grave, che supera la soglia renale per il glucosio (180 mg/dl), e la chetonemia sono i principali elementi biochimici che caratterizzano il quadro clinico di "acidosi metabolica". La perdita di acqua dal compartimento extracellulare e cellulare e quella di elettroliti sono le conseguenze principali della DKA. Sulla base della gravità, si definiscono tre gradi:

- 1) lieve: pH venoso < 7,3 o bicarbonati < 15 mmol/L;
- 2) moderata: pH < 7,2; bicarbonati < 10 mmol/L;
- 3) grave: pH < 7,1; bicarbonati < 5 mmol/L.

Si stima che nel mondo ogni anno si ammalino di diabete circa 65.000 bambini al di sotto dei 14 anni d'età, e fino all'80% di questi sviluppa DKA. Tuttavia le informazioni puntuali sulla variazione d'incidenza nelle varie parti del mondo sono ancora molto carenti.

Nonostante l'impatto clinico sia molto rilevante sul piano biologico, sociale ed economico, in Italia sono disponibili pochi dati sull'incidenza della DKA (Tab. 1).

Scopo di questo lavoro è indagare la frequenza del fenomeno attraverso due indagini multicentriche retrospettive condotte dal Gruppo di Studio della SIEDP che hanno riguardato pazienti di nuova diagnosi e pazienti con diabete già noto.

DKA all'esordio in bambini/adolescenti in Italia

Materiale e metodi

Nel periodo gennaio-maggio 2014, il GdS della SIEDP ha condotto uno studio osservazionale retrospettivo sulla DKA all'esordio che ha coinvolto tutti i Centri di diabetologia pediatrica del Paese (Fig. 1). Per ogni centro sono stati raccolti tutti i nuovi casi di pazienti con diabete di tipo 1 in archivio dal 2004 al 2013, specificando: data di nascita, data di esordio del diabete, residenza, etnia, genere, valori di pH e di HCO_3^- . La presenza di DKA è stata valutata in base al grado di severità (moderata: pH 7,10-7,29; severa: pH < 7,10) studiando sia l'associazione con il genere, la familiarità, l'edema cerebrale, gli esiti (test del Chi-quadro, test esatto di Fisher) sia il loro effetto (regressione logistica) sia l'andamento temporale (Chi-quadro per il trend).

Risultati

In totale sono stati raccolti 9179 casi di diabete di tipo 1 all'esordio, di cui 8368 provenienti dall'Italia Peninsulare e Sicilia e 811 dalla Sardegna. Le due popolazioni sono state considerate separatamente perché l'incidenza del diabete è notoriamente molto diversa. Dopo aver eliminato i casi doppi, quelli con diagnosi diversa da diabete di tipo 1, quelli con un'età alla diagnosi superiore ai 15 anni e quelli in cui non erano presenti le date di nascita e/o di esordio, sono risultati valutabili 7457 casi nell'Italia Peninsulare e Sicilia e 770 in Sardegna. Il valore del pH all'esordio non era riportato su 1061 casi dell'Italia Peninsulare e Sicilia e 68 della Sardegna. Durante il periodo dello studio sono stati individuati tre decessi per DKA, mentre quattro bambini hanno riportato lesioni neurologiche permanenti.

Generalmente nella pratica clinica l'emogasanalisi non viene eseguita se il paziente, all'esordio del diabete, si presenta in buone condizioni generali; pertanto tutti coloro per i quali il valore di pH risultava mancante sono stati considerati come non affetti da DKA. Quest'assunzione, se da una parte costituisce un limite per lo studio, dall'altra evita di ottenere una sovrastima



Figura 1 Distribuzione dei Centri di Diabetologia Pediatrica partecipanti allo studio sulla chetoacidosi diabetica all'esordio di diabete nel periodo 2004-2013.

Tabella 2 Distribuzione dei casi di DKA nell'Italia peninsulare e in Sicilia, in base al periodo di osservazione.

Anni	pH venoso			Casi (n)
	< 7,10	7,10-7,29	> 7,30	
2004	33 (5,7)	159 (27,5)	387 (66,8)	579
2005	39 (6,5)	172 (28,7)	388 (64,8)	599
2006	43 (6,0)	178 (24,8)	496 (69,2)	717
2007	43 (6,1)	186 (26,5)	473 (67,4)	702
2008	45 (5,9)	186 (24,4)	532 (69,7)	763
2009	52 (6,3)	211 (25,7)	559 (68,0)	822
2010	61 (7,8)	203 (26,0)	518 (66,2)	782
2011	62 (7,4)	223 (26,8)	548 (65,8)	833
2012	58 (7,4)	204 (26,0)	524 (66,7)	786
2013	54 (6,2)	242 (27,7)	578 (66,1)	874
Totale	490	1964	5003	7457
Chi quadro per il trend	p = 0,185	p = 0,987	p = 0,494	

Dati espressi come numero casi e valore percentuale tra parentesi.

Tabella 3 Distribuzione dei casi di DKA in Sardegna, in base al periodo di osservazione.

Anni	pH venoso			Casi (n)
	< 7,10	7,10-7,29	> 7,30	
2004	0 (0)	2 (5,6)	34 (94,4)	36
2005	3 (8,8)	7 (20,6)	24 (70,6)	34
2006	0 (0)	2 (6,3)	30 (93,8)	32
2007	3 (10,3)	1 (3,4)	25 (86,2)	29
2008	1 (2,5)	7 (17,5)	32 (80)	40
2009	12 (7,7)	20 (12,9)	123 (79,4)	155
2010	6 (6,7)	14 (15,6)	70 (77,8)	90
2011	7 (5,1)	12 (8,8)	117 (86)	136
2012	7 (4,8)	17 (11,6)	123 (83,7)	147
2013	3 (4,2)	9 (12,7)	59 (83,1)	71
Totale	42	91	637	770
Chi quadro per il trend	p = 0,869	p = 0,861	p = 0,804	

Dati espressi come numero casi e valore percentuale tra parentesi.

Tabella 4 Distribuzione dei casi di DKA in base alle classi d'età, nell'Italia Peninsulare e in Sicilia, nel periodo 2005-2012.

Età (anni)	pH venoso			Casi (n)	p
	< 7,10	7,10-7,29	> 7,30		
0-4	145 (8,6)	556 (32,8)	994 (58,6)	1695	< 0,001
5-9	161 (5,5)	697 (23,8)	2074 (70,7)	2932	
10-14	184 (6,5)	711 (25,1)	1935 (68,4)	2830	
Totale	490	1964	5003	7457	

Dati espressi come numero casi e valore percentuale tra parentesi.

dell'incidenza di DKA, conseguente all'eliminazione di tutti quei casi che non riportano esplicitamente valori di pH.

Nell'Italia Peninsulare e Sicilia la DKA era presente all'esordio nel 32,9% dei casi (IC al 95% 31,8-34,0%) e in forma grave nel 6,6% (IC al 95% 6,02-7,20%), con elevata variabilità tra i

Tabella 5 Distribuzione dei casi di DKA in base alle classi d'età, in Sardegna, nel periodo 2005-2012.

Età (anni)	pH venoso			Casi (n)	p
	< 7,10	7,10-7,29	> 7,30		
0-4	11 (5,4)	35 (17,3)	156 (77,2)	202	0,040
5-9	13 (4,8)	22 (8,1)	235 (87)	270	
10-14	18 (6)	34 (11,4)	246 (82,6)	298	
Totale	42	91	637	770	

Dati espressi come numero casi e valore percentuale tra parentesi.

Tabella 6 Stima dell'effetto periodo di diagnosi, età, genere e residenza sul rischio di DKA alla diagnosi, nel periodo 2005-2012.

Variabili esplicative		OR	IC al 95%	p
Anno esordio		1,01	1,00-1,03	0,149
Età (anni)	0-4 vs 5-9	1,84	1,62-2,08	< 0,001
	0-4 vs 10-14	1,62	1,43-1,84	< 0,001
Genere	Femmine vs Maschi	1,08	0,98-1,19	0,122
Familiarità per DT1	No vs Sì	2,55	2,00-3,29	< 0,001
Area geografica	Nord vs Sardegna	1,50	1,22-1,87	< 0,001
	Centro vs Sardegna	1,29	1,02-1,62	0,032
	Sud vs Sardegna	3,37	2,74-4,16	< 0,001

Centri. In Sardegna invece, la DKA all'esordio era presente nel 17,3% dei casi (IC al 95% 14,7-20,1) e in forma grave nel 5,5% (IC al 95% 3,9-7,3). Nel periodo 2004-2013 non sono evidenti variazioni significative in entrambe le aree geografiche (Tabb. 2 e 3). Nella fascia d'età 0-4 anni si registrano le frequenze più elevate di DKA all'esordio (Tabb. 4 e 5).

Dall'analisi della regressione logistica (Tab. 6) emerge che i bambini d'età inferiore a 5 anni sono a un rischio significativamente più elevato di DKA rispetto alle altre due fasce di età, mentre non risultano differenze statisticamente significative in termini di genere e periodo di insorgenza. Il rischio di DKA è significativa-

Tabella 7 Incidenza dei casi di DKA in pazienti con diabete noto, nel periodo 2011-2012.

	Pazienti con almeno un episodio, n (%)	Episodi totali (n)	Episodi nei pazienti con almeno un episodio (mediana e intervallo)	Incidenza episodi/per 100 pazienti-anno (IC al 95%)
Ospedalizzazione per DKA				
Totale	43 (2,1%)	48	1 (1-3)	2,4 (1,8-3,1)
0-4,9 anni	1 (1,3%)	1	1 (1-1)	1,3 (0,2-9,5)
5,0-9,9 anni	7 (1,5%)	7	1 (1-1)	1,5 (0,7-3,1)
10,0-14,9 anni	20 (2,3%)	24	1 (1-3)	2,7 (1,8-4,1)
15,0-18,0 anni	15 (2,5%)	16	1 (1-2)	2,7 (1,6-4,3)

Tabella 8 Caratteristiche dei pazienti in base alla presenza della DKA.

	Pazienti senza episodi di DKA	Pazienti con episodi di DKA	p*
N	1982	43	
Sesso maschile (%)	53,2	44,2	0,24
Età (anni)	12,3 ± 3,8	13,1 ± 3,5	0,20
Classi di età			
0-4,9 anni	3,7	2,3	0,22
5,0-9,9 anni	23,5	16,3	
10,0-14,9 anni	43,2	46,5	
15,0-18,0 anni	29,5	34,9	
BMI (kg/m ²)	20,1 ± 3,8	20,6 ± 3,4	0,29
Anni di diabete	5,6 ± 3,5	6,1 ± 3,6	0,43
HbA _{1c} (%)	7,9 ± 1,1	8,8 ± 1,4	< 0,0001
Classi di HbA _{1c}			
≤ 6,5%	9,0	0	< 0,0001
6,6-7,5%	32,5	20,9	
7,6-8,5%	36,3	30,2	
> 8,5%	22,1	48,8	
Frequenza giornaliera SMBG			
Mai	0	0	0,03
1-3	9,1	14,0	
4-6	70,8	79,1	
> 6	20,1	7,0	
Malattie croniche associate			
Celiachia	9,4	9,3	0,99
Tiroidite	8,6	11,6	0,49
Altro	5,8	7,0	0,73
Partecipazione a campi scuola	36,3	32,6	0,61
Attività sportiva	65,3	46,5	0,01
Terapia insulinica			
CSII	20,8	25,6	0,78
MDI (insulin rapida + lenta)	68,1	60,5	
MDI (insulina premiscelata)	2,7	7,0	
MDI (rapida e/o lenta + premiscelata)	8,4	7,0	
Tipo di insulina rapida			
Regolare	32,8	11,6	0,003
Aspart	43,2	53,5	0,18
Lispro	37,2	41,9	0,54
Glulisina	3,5	0	0,21
Tipo di insulina lenta			
NPH	4,9	7,0	0,53
Glargine	71,8	69,8	0,77
Detemir	4,4	2,3	0,50
Numero di iniezioni di insulina/die	4,2 ± 0,6	4,3 ± 0,8	0,58
Fabbisogno insulinico giornaliero (unità/kg)	0,8 ± 0,3	1,0 ± 0,3	< 0,0001

*Test t di Student o test U di Mann-Whitney per variabili continue e χ^2 per variabili fisse. I dati sono espressi come percentuali o deviazioni standard medie.

CSII: infusione sottocutanea continua di insulina (*continuous subcutaneous insulin infusion*); MDI: terapia insulinica multiiniettiva (*multiple daily injection*); NPH: insulina *neutral protamine Hagedorn*; SMBG: automonitoraggio glicemico (*self-monitoring of blood glucose*).

mente più alto nella popolazione dell'Italia Peninsulare e Sicilia rispetto a quella sarda. In modo analogo nei pazienti in cui un familiare ha già la diagnosi di diabete, il rischio di DKA è più basso.

DKA in bambini/adolescenti con diabete noto in Italia

Materiale e metodi

Le informazioni sull'incidenza della DKA nei bambini con diabete noto in Italia erano molto carenti. Lo studio collaborativo della SIEDP, condotto su 29 Centri di Diabetologia Pediatrica tra novembre 2011 e aprile 2012, ha riguardato un campione di 2025 pazienti di età compresa tra 0 e 18 anni ed è stato condotto attraverso un questionario e una scheda clinica sui soggetti con diabete durante una visita medica⁽⁷⁾. La DKA è stata definita come necessità di ricovero ospedaliero e trattamento endovenoso di fluidi.

Risultati

Come riportato nella tabella 7, l'incidenza è 2,4 per 100 persone per anno di età inferiore a 18 anni. L'incidenza è più bassa nei bambini piccoli e aumenta durante il periodo puberale, suggerendo che fin quando i bambini sono sotto il completo controllo dei genitori sono relativamente più protetti dalla DKA. Nella tabella 8 sono riportate le caratteristiche dei soggetti che sviluppano DKA rispetto a coloro che non la sviluppano. Com'era possibile attendersi, chi incorre in questa complicanza ha valori medi di HbA_{1c} più elevata, esegue meno controlli glicemici giornalieri e pratica una quantità maggiore d'insulina. È tuttavia sorprendente che la presenza di DKA si associ all'uso di analogo rapido rispetto all'insulina regolare. Dall'analisi multivariata (Tab. 9) è evidente come l'uso degli analoghi rapidi, la giovane età della madre e l'alto valore di HbA_{1c} si associno a un rischio più elevato di DKA. L'analisi multilivello non evidenzia differenze di questi fattori di rischio tra i vari centri.

Conclusioni

Tra il 1987 e il 2003 sono stati compiuti alcuni studi al fine di valutare la frequenza della DKA all'esordio che hanno evidenziato valori compresi tra il 12,5 e l'80% (Tab. 1). A tutt'oggi le informazioni sono limitate, perché i pochi studi, generalmente di ridotta numerosità campionaria, prevalentemente retrospettivi, utilizzavano criteri diagnostici diversi fra loro^(8,9). Solo lo studio di coorte di Vanelli^(10,11), in cui è stato valutato un intervento di prevenzione, offre informazioni dettagliate sull'incidenza in tre Province dell'Emilia Romagna, ma sempre su un numero molto limitato di casi. La carenza più rilevante presente nelle precedenti valutazioni è di tipo metodologico: non viene per esempio riportata la stima per intervallo dell'incidenza, rendendo così difficile il confronto con i risultati riportati in altri studi. Nessuna informazione invece è reperibile su eventuali conseguenze associate alla DKA come la presenza di edema cerebrale e/o la presenza di esiti e il suo impatto economico. La DKA può manifestarsi anche nei pazienti che hanno già la diagnosi di diabete ed è considerata in questo caso una complicanza acuta. La prevenzione gioca un ruolo cruciale e conoscere i fattori di rischio può aiutare a implementare l'educazione terapeutica per minimizzare i rischi.

Il nostro studio riporta, per la prima volta su vasta scala, la frequenza della DKA all'esordio del diabete e quella nei pazienti con diabete noto. I nostri dati indicano che il rischio di DKA all'esordio è ancora alto nel nostro Paese, soprattutto nell'Italia meridionale. In accordo con quanto descritto in letteratura, questo rischio è più basso nelle aree geografiche a maggiore incidenza di diabete e quando c'è un familiare di primo grado affetto da diabete di tipo 1. Si può facilmente dedurre che l'aumento della consapevolezza sociale del diabete rappresenta un forte stimolo alla diagnosi precoce che può, quindi, favorire una riduzione della DKA. Per contro, si deve rilevare che in Italia, nonostante la presenza di numerosi fattori favorevoli, tra cui una buona rete di diabetologia pediatrica, l'attivazione di campagne informative e la presenza di pediatri di libera scelta, l'incidenza della DKA all'esordio è tra le più elevate d'Europa. Sono necessari

Tabella 9 Fattori associati alla DKA. Analisi multivariata che contiene nel modello le seguenti variabili: genere, età, durata del diabete, schema di terapia insulinica, età della madre, dose di insulina totale, livelli di HbA_{1c}, pratica dell'attività fisica (CSII e MDI).

	Tassi d'incidenza (IC al 95%)	Regressione multivariata secondo Poisson del rapporto tra tassi d'incidenza (IC al 95%)	Regressione multilivello di Poisson del rapporto tra tassi d'incidenza (IC al 95%)
Insulina rapida			
Regolare	0,62 (0,20-1,92)	1 (reference)	1 (reference)
Analoghi	2,01 (1,28-3,17)	4,25 (1,01-17,86)	4,57 (1,01-20,73)
Dose insulinica totale (UI/kg)		7,66 (2,83-20,74)	7,17 (2,39-21,53)
Età della madre		0,94 (0,88-0,99)	0,94 (0,88-1,00)
HbA _{1c}		1,63 (1,36-1,95)	1,62 (1,35-1,95)

ulteriori sforzi volti a contenere e contrastare questo fenomeno che ha implicazioni non solo biologiche, ma anche economiche.

L'incidenza della DKA nei bambini con diabete noto sembra essere bassa e comparabile a quella rilevata in altri Paesi europei. L'attenzione particolare a categorie di pazienti ben selezionate, come per esempio i bambini che hanno le madri più giovani e con un basso grado di scolarizzazione, oltre che la migliore conoscenza e capacità di utilizzo degli analoghi rapidi da parte dei medici, consentiranno di ridurre questa complicità acuta.

Conflitto di interessi

Nessuno.

Bibliografia

- Edge JA, Ford-Adams ME, Dunger DB. *Causes of death in children with insulin-dependent diabetes* 1990-96. *Arch Dis Child* 1999;81:318-96.
- Scibilia J, Finegold D, Dorman J, Becker D, Drash A. *Why do children with diabetes die?* *Acta Endocrinol* 1986;279(suppl.):326-33.
- Rewers A, Chase HP, Mackenzie T, Walravens P, Roback M, Rewers M et al. *Predictors of acute complications in children with type 1 diabetes.* *JAMA* 2002;287(19):2511-8.
- Shrestha SS, Zhang P, Barker L, Imperatore G. *Medical expenditures associated with diabetes acute complications in privately insured U.S. youth.* *Diabetes Care* 2010;33:2617-22.
- Icks A, Strassburger K, Baechle C, Rosenbauer J, Giani G, Beyer P et al. *Frequency and cost of diabetic ketoacidosis in Germany – Study in 12001 Paediatric Patients.* *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2013;121:58-9.
- Sebastiani Annicchiarico L, Guglielmi A. *The EURODIAB experience in Lazio.* *Ann Ig* 1992;4:173-8.
- Cherubini V, Pintaudi B, Rossi MC, Lucisano G, Pellegrini F, Chiumello G et al; on behalf of the SHIP-D Study Group. *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* 2014;24:538-46.
- Poecco M, Nascimbeni 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* 1993;15:489-92.
- 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;7:223-8.
- 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;22:7-9.
- Vanelli M, Chiari G, Lacava S, Iovane B. *Campaign for diabetic ketoacidosis prevention still effective 8 years later.* *Diabetes Care* 2007;30:e12.

*Gruppo di Studio Diabetologia Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica (SIEDP)

R. Lera (Alessandria), L. De Luna (Alghero), B. Kienberger, L. Ferrito (Ancona), A. Gualtieri (Avezzano), C. Zecchino (Bari), E. Piccino, F. Ortolani (Bari), S. Zucchini, G. Maltoni (Bologna), B. Pasquino, P. Reinstadler (Bolzano), E. Prandi, V. Zattoni (Brescia), F. Gallo (Brindisi), G. Morganti, L. Guerraggio (Busto Arsizio), C. Ripoli (Cagliari), M. Frongia, P. Pusceddu (Cagliari), A. La Loggia (Caltanissetta), P. Scanu (Carbonia), G. Cardinale, G. Ponzi (Casarano), L.G. Tomaselli, V. Rapisarda (Catania), F. Citriniti (Catanzaro), T. Soprani (Cesena), S. Tumini (Chieti), N. Lazzaro (Crotone), V. De Donno (Cuneo), P. Banin (Ferrara), S. Toni, L. Lenzi (Firenze), B. Mainetti (Forlì), M.S. Coccioli (Francavilla), G. D'Annunzio, N. Minuto (Genova), E. Montani, R. Maccioni (Iglesias), U. Marongiu (Lanusei), L. Beccaria (Lecco), M. Bruzese, F. Mammi (Locri), D. Pardi (Massa Carrara), F. Lombardo, C. Ventrici (Messina), A. Scaramazza, M. Ferrari (Milano), R. Bonfanti, A. Rigamonti (Milano), L. Iughetti, B. Predieri (Modena), D. Iafusco, S. Confetto, A. Zanfardino, F. Prisco (Napoli), A. Franzese, E. De Nitto (Napoli), F. Cadario (Novara), A. Milia (Nuoro), G. Piredda (Olbia), L. Mereu, M. Soro (Oristano), A. Correddu, A. Pipia (Ozieri), C. Monciotti (Padova), F. Cardella (Palermo), F. De Berardinis, G. Santoro (Paola), G. Chiari (Parma), M.G. Berlioli (Perugia), G. Federico (Pisa), G. Zannette (Pordenone), A. Marsciani, A. Pedini (Rimini), I.P. Patera, R. Schiaffini (Roma), M. Bitti, R. Lidano, S. Pietrosanti (Roma), M. Delvecchio (San Giovanni Rotondo), M. Trada (Sanremo), A. Marinaro, G. Meloni (Sassari), A. Galero, G. Fichera (Savona), P. Bulciolu (Tempio Pausania), I. Rabbone, G. Ignaccolo (Torino), V. Cauvin, R. Franceschi (Trento), E. Faleschini, G. Tornese (Trieste), A. Salvatoni, R. Cardani (Varese), C. Maffei, M. Marigliano, A. Sabbion (Verona), C. Arnaldi (Viterbo).