



**AZIENDA SANITARIA LOCALE VCO Viale Mazzini 117 – 28887 OMEGNA (VB)**

Struttura: SOSD Endocrinologia e Diabetologia	Tipo di documento: PROCEDURA OPERATIVA	Codice: PO43-DIAB 02	
Titolo documento: Gestione della chetoacidosi diabetica e dello stato iperglicemico iperosmolare	Pagina 1 di 8	Revisione: 00	Data: 06/08/2020
Redatta da: Dirigente Medico SOSD Endocrinologia e Diabetologia	Approvata da: Responsabile SOSD Endocrinologia e Diabetologia	Validata da: Responsabile Governo Clinico Qualità Appropriatezza Rischio Clinico	
Firma per redazione: Dr. Valerio Adinolfi Data: 16/12/2019	Firma per approvazione: Dr. Giuseppe Placentino Data: 26/06/2020	Firma per Validazione: Dr.ssa Margherita Bianchi Data: 06/08/2020	
Firma per emissione Direzione Generale Dr. Angelo Penna Data: 31/08/2020			

## GESTIONE DELLA CHETOACIDOSI DIABETICA E DELLO STATO IPERGLICEMICO IPEROSMOLARE

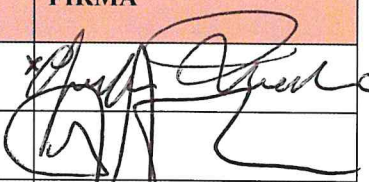
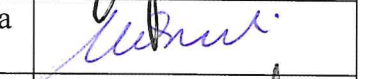

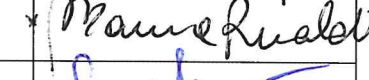

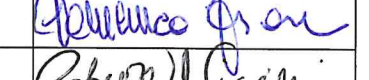
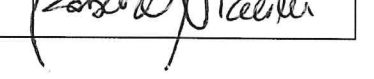

### INDICE:

GRUPPO DI LAVORO.....	2
LEGENDA.....	2
INTRODUZIONE.....	2
SCOPO ED OBIETTIVI.....	3
CAMPO DI APPLICAZIONE.....	4
MODALITÀ OPERATIVE.....	4
INDICATORI.....	8
BIBLIOGRAFIA.....	8

Rev.	Data	Descrizione delle modifiche
00	26/06/2020	Creazione

Struttura: SOSD Malattie Metaboliche e Diabetologia	Tipo di documento: PROCEDURA OPERATIVA	Codice: PO 43-DIAB 02	
Titolo documento: Gestione della chetoacidosi diabetica e dello stato iperglicemico iperosmolare	Pagina 2 di 8	Revisione: 00	Data: 06/08/2020
Redatta da: Dirigente Medico SOSD Endocrinologia e Diabetologia	Approvata da: Responsabile SOSD Endocrinologia e Diabetologia	Validata da: Responsabile Governo Clinico Qualità Appropriatezza Rischio Clinico	

## GRUPPO DI LAVORO

COGNOME NOME	RUOLO/FUNZIONE	FIRMA
Giuseppe Placentino	Responsabile SOSD Endocrinologia e Diabetologia	
Paolo Gramatica	Direttore Dipartimento Medico	
Margherita Bianchi	Responsabile Governo Clinico Qualità Appropriatezza Rischio Clinico	
Francesco Garufi	Direttore SOC DSPO Verbania-Domodossola	
Maura Rinaldi	Dirigente Medico SOSD Endocrinologia e Diabetologia	
Marcello Senestraro	Direttore SOC DIPSA	
Domenica Fiore	Dirigente Medico Referente Programma Regionale Rischio Clinico	
Roberta Nicolini	Coordinatore Infermieristico DIPSA Qualità	

## LEGENDA

DEA: Dipartimento Emergenza e Accettazione

DKA: Chetoacidosi Diabetica

HHS: Stato Iperosmolare

## INTRODUZIONE

### DEFINIZIONE E FISIOPATOGENESI

La chetoacidosi diabetica (DKA) e lo stato iperosmolare (HHS) differiscono per la presenza di chetoacidosi e, in genere del grado di iperglicemia. La *American Diabetes Association* definisce:

- **La chetoacidosi diabetica (DKA)** una situazione clinica acuta in cui l'aspetto principale è l'acidosi metabolica mentre la concentrazione sierica di glucosio è generalmente inferiore a 800 mg/dl e in genere è tra 350 e 500 mg/dl. Nelle forme più avanzate, in genere in pazienti in stato comatoso, la glicemia può superare i 900 mg/dl. Esiste anche la chetoacidosi euglicemica in cui l'acidosi metabolica con chetosi si accompagna ad una glicemia normale o minimamente aumentata (in genere <250 mg/dl) descritta in pazienti con scarso introito alimentare, alcolismo,

Struttura: SOSD Malattie Metaboliche e Diabetologia	Tipo di documento: PROCEDURA OPERATIVA	Codice: PO 43-DIAB 02	
Titolo documento: Gestione della chetoacidosi diabetica e dello stato iperglicemico iperosmolare	Pagina 3 di 8	Revisione: 00	Data: 06/08/2020
Redatta da: Dirigente Medico SOSD Endocrinologia e Diabetologia	Approvata da: Responsabile SOSD Endocrinologia e Diabetologia	Validata da: Responsabile Governo Clinico Qualità Appropriatezza Rischio Clinico	

donne in gravidanza e nei diabetici di tipo 1 (soprattutto) o 2 con l'uso degli inibitori del SGLT2 (empagliflozin, dapagliflozin e canagliflozin);

- **Lo stato iperglicemico iperosmolare (HHS)** una situazione clinica acuta in cui non c'è o c'è solo un minimo accumulo di corpi chetonici, il glucosio sierico supera frequentemente i 1000 mg/dl e l'osmolarità sierica può superare i 380 mOsm/kg, in associazione ad anomalie neurologiche frequentemente presenti (il 25-50% dei pazienti è in coma).

Da un punto di vista epidemiologico, un'analisi del *Prospective Diabetes Registry* in Germania ha incluso 31.330 pazienti e ha evidenziato un tasso di accessi ospedalieri per DKA di 4,81/100 pazienti/anno (95% CI, 4.51–5.14). I soggetti con il rischio maggiore sembravano i pazienti con più lunga durata di diabete, con Hb glicata più elevata, gli adolescenti e le ragazze. Un altro studio ha dimostrato che gli accessi per DKA erano più frequenti nei giovani adulti (18-25 anni). Viceversa, lo HHS si presenta più spesso in soggetti di età più avanzata, affetti da diabete mellito tipo 2 e in particolare con problematiche intercorrenti come infezioni, interventi chirurgici, eventi ischemici e per questi motivi è in genere caratterizzata da una mortalità maggiore della DKA.

La mortalità per HHS è riportata del 5-16%, 10 volte maggiore rispetto alla mortalità per DKA.

La DKA è la principale causa di morte nei giovani affetti da diabete mellito tipo 1 e rappresenta circa il 50% delle cause di decesso nei soggetti diabetici di età inferiore a 24 anni.

Negli USA la mortalità per DKA è attualmente <1%, mentre risulta ancora molto elevata in paesi con meno risorse.

La DKA rappresenta la modalità di esordio del diabete nel 15-20% degli adulti e nel 30-40% dei bambini con diabete tipo 1. Le cause precipitanti una DKA, oltre all'esordio di diabete, sono più spesso correlate a processi infettivi intercorrenti; tuttavia una quota significativa di casi è legata alla scarsa aderenza alla terapia insulinica. Tra le altre cause, meno frequenti, le malattie cardio e cerebrovascolari, l'abuso di alcol e le pancreatiti. Tra i fattori precipitanti lo HHS le infezioni, in particolare delle vie urinarie e polmonari, sono tra le più frequenti così come la scarsa aderenza al trattamento prescritto. Da ricordare che alcuni farmaci possono peggiorare il compenso glicometabolico, come i glucocorticoidi, betabloccanti, diuretici tiazidici, chemioterapia antineoplastica e antipsicotici atipici.

Il riconoscimento e il trattamento precoce della DKA e dello HHS e delle loro cause scatenanti sono fondamentali per la prognosi dei pazienti.

## SCOPO ED OBIETTIVI

Scopo:

- Definire le modalità di gestione dei Pazienti affetti da DKA o HHS

Obiettivi:

- formalizzare in un documento il protocollo di trattamento acuto e la gestione del paziente che giunge in DEA con DKA o HHS
- ottimizzare e monitorare i livelli di qualità delle cure prestate, attraverso l'identificazione di indicatori di processo e di esito nonché la messa a punto di un sistema di raccolta e analisi dei dati.

Struttura: SOSD Malattie Metaboliche e Diabetologia	Tipo di documento: PROCEDURA OPERATIVA	Codice: PO 43-DIAB 02	
Titolo documento: Gestione della chetoacidosi diabetica e dello stato iperglicemico iperosmolare	Pagina 4 di 8	Revisione: 00	Data: 06/08/2020
Redatta da: Dirigente Medico SOSD Endocrinologia e Diabetologia	Approvata da: Responsabile SOSD Endocrinologia e Diabetologia	Validata da: Responsabile Governo Clinico Qualità Appropriatezza Rischio Clinico	

## CAMPO DI APPLICAZIONE

Questo Procedura operativa è applicato dal personale della SOSD Endocrinologia e Diabetologia e dal personale del DEA (SOC MCU).

## MODALITÀ OPERATIVE

### DIAGNOSI DI DKA

- Poliuria, polidipsia e calo ponderale da tempo variabile.
- Disturbi gastrointestinali presenti nel 45% dei casi anche associati a nausea e vomito nei due terzi dei pazienti.
- La metà dei pazienti si presenta con letargia e stupor ma meno del 25% dei pazienti si presenta in stato comatoso.
- Segni di disidratazione.

### LABORATORIO NELLA DKA

Triade: iperglicemia, chetonemia e acidosi metabolica.

**Esami necessari:** glicemia, elettroliti, urea, creatinina, emocromo, esame urine e chetonuria (con stick urine estemporaneo\*), osmolarità plasmatica, chetonemia (se presente chetonuria), emogas arterioso.

Nelle forme lievi moderate:

- La glicemia è in genere superiore a 250 mg/dl (fatta eccezione per la chetoacidosi euglicemica)
- I bicarbonati sono tra 10 e 18 mEq/l
- Il pH è <7,3
- I chetoni urinari ed ematici sono elevati
- Il gap anionico è >12.

GAP ANIONICO  $[Na^+] - ([Cl^-] + [HCO_3^-])$

\*reagiscono esclusivamente con l'acetoacetato e in parte con l'acetone mentre non reagiscono con il beta-idrossibutirrato che in alcuni casi (soprattutto nelle DKA severe) è il principale corpo chetonico prodotto; in questi casi sono possibili falsi negativi.

### DIAGNOSI DI HHS

- Poliuria e polidipsia
- Debolezza
- Visione offuscata

Struttura: SOSD Malattie Metaboliche e Diabetologia	Tipo di documento: PROCEDURA OPERATIVA	Codice: PO 43-DIAB 02	
Titolo documento: Gestione della chetoacidosi diabetica e dello stato iperglicemico iperosmolare	Pagina 5 di 8	Revisione: 00	Data: 06/08/2020
Redatta da: Dirigente Medico SOSD Endocrinologia e Diabetologia	Approvata da: Responsabile SOSD Endocrinologia e Diabetologia	Validata da: Responsabile Governo Clinico Qualità Appropriatezza Rischio Clinico	

- Progressivo declino dello stato mentale
- Segni di disidratazione
- Segni e sintomi di malattie intercorrenti (soprattutto infezioni)

## LABORATORIO NELLO HHS

I criteri diagnostici per lo HHS è un glucosio ematico >600 mg/dl, un'osmolarità plasmatica >320 mOsm/l e l'assenza di chetoacidosi. Può comunque essere presente chetonemia lieve/moderata.

**Esami necessari:** glicemia, elettroliti, urea, creatinina, emocromo, esame urine e chetonuria (con stick urine estemporaneo), osmolarità plasmatica<sup>§</sup>, chetonemia (se presente chetonuria), emogas arterioso.

<sup>§</sup> Si calcola con la formula  $[2 \times \text{Na}(\text{mEq/l})] + [\text{glucosio}(\text{mg/dl})/18]$  (Il sodio nella formula non va corretto per la glicemia). Se l'osmolarità è dosata dal laboratorio va corretta per l'urea:  $\text{Osmolarità efficace} = \text{Osmolarità misurata} - \text{Urea}(\text{mg/dl})/2,8$  oppure  $\text{Osmolarità misurata} - \text{Urea}(\text{mmol/l})$ .

## LABORATORIO – ASPETTI COMUNI A DKA E HHS

Una significativa leucocitosi (10000-15000/mm<sup>3</sup>) può essere presente a causa della disidratazione, dello stress e della marginalizzazione dei leucociti. Una conta di leucociti >25000/mm<sup>3</sup> è rara in assenza di un'infezione concomitante.

Il sodio può essere basso. Calcolare il **sodio corretto per la glicemia** aggiungendo alla sodiemia misurata 1,6 per ogni 100 mg/dl di glicemia oltre i 100 mg/dl. Una ipernatriemia in presenza di significativa iperglicemia indica un grave stato di disidratazione e deficit di acqua ed in questo caso il paziente ha in genere manifestazioni neurologiche e/o è in coma.

Il potassio può essere normale o leggermente elevato (5,6-5,7 mEq/l) in un terzo dei pazienti, nonostante in genere il paziente abbia un deficit complessivo di potassio di circa 300-600 mEq. Va sempre dosato ed eventualmente reintegrato prima di iniziare la terapia insulinica (vedere di seguito).

### **In entrambi i casi necessari esami per eventuali cause precipitanti.**

In entrambi i casi dosare l'emoglobina glicata, se possibile, per determinare se l'episodio acuto è l'apice di un processo già in atto non noto o in un diabete noto ma non controllato oppure se si tratti di un evento effettivamente acuto in un paziente altrimenti in buon compenso glicometabolico (diabetico o precedentemente non diabetico).

Nella DKA amilasi e lipasi possono essere leggermente alte senza che questo rifletti una pancreatite acuta; pertanto va posta attenzione nella valutazione dei pazienti e la diagnosi di pancreatite dovrebbe basarsi soprattutto sugli aspetti clinici e di *Imaging*.

Struttura: SOSD Malattie Metaboliche e Diabetologia	Tipo di documento: PROCEDURA OPERATIVA	Codice: PO 43-DIAB 02	
Titolo documento: Gestione della chetoacidosi diabetica e dello stato iperglicemico iperosmolare	Pagina 6 di 8	Revisione: 00	Data: 06/08/2020
Redatta da: Dirigente Medico SOSD Endocrinologia e Diabetologia	Approvata da: Responsabile SOSD Endocrinologia e Diabetologia	Validata da: Responsabile Governo Clinico Qualità Appropriatezza Rischio Clinico	

	DKA			HHS
	Lieve	Moderata	Severa	
Glucosio plasmatico (mg/dl)	>250	>250	>250	>600
pH arterioso	7.25-7.30	7.00-7.24	<7.00	>7.30
Bicarbonati (mEq/l)	15-18	10 - <15	<10	>18
Chetoni urinari	Positivi	Positivi	Positivi	Lievemente positivi
Chetoni sierici (beta-idrossibutirrato - normale <0.6 mmol/l)	3-4	4-8	>8	<0.6
Osmolarità sierica	Variabile	Variabile	Variabile	>320
Gap anionico	>10	>12	>12	Variabile
Alterazioni del sensorio	Allerta	Allerta-sonnolenza	Stupor/coma	Stupor/coma

Figura: riassunto dei dati di laboratorio nella DKA e nello HHS

## TRATTAMENTO

1. Stabilizzazione e monitoraggio
2. Fluidi
3. Potassio
4. Bicarbonati
5. Insulina

1. Stabilizzare il paziente dal punto di vista delle vie aeree, respirazione e circolo. Monitoraggio cardiaco continuo e pulsossimetria.
2. **La reintegrazione di liquidi è la base della terapia sia della DKA sia dello HHS.** Bisogna preparare una via venosa di buon calibro ( $\geq 16G$ ).
  - ✓ Iniziare l'infusione di NaCl isotonica (0,9%) il più rapidamente possibile se il paziente ha segni di shock.
  - ✓ Nel paziente non in shock e in assenza di compromissione cardiaca infondere NaCl 0,9% a 15-20 ml/kg/h (ad esempio infondere 500-1000 ml/h per un adulto medio) per le prime 2-4 ore.
  - ✓ Successivamente in base alla sodiemia e allo stato di idratazione è possibile passare a NaCl 0,45% a 4-14 ml/kg/h se il sodio è normale o elevato, mentre se il sodio è basso si può continuare con la reintegrazione di NaCl 0,9% ad una velocità ridotta (250-500 ml/h) e in base allo stato di idratazione.
  - ✓ Quando il valore della glicemia è pari a circa 200 mg/dl sospendere l'infusione di NaCl e iniziare somministrazione di soluzione glucosata al 5% iniziando con 80-100

Struttura: SOSD Malattie Metaboliche e Diabetologia	Tipo di documento: PROCEDURA OPERATIVA	Codice: PO 43-DIAB 02	
Titolo documento: Gestione della chetoacidosi diabetica e dello stato iperglicemico iperosmolare	Pagina 7 di 8	Revisione: 00	Data: 06/08/2020
Redatta da: Dirigente Medico SOSD Endocrinologia e Diabetologia	Approvata da: Responsabile SOSD Endocrinologia e Diabetologia	Validata da: Responsabile Governo Clinico Qualità Appropriatezza Rischio Clinico	

ml/h, velocità da aggiustare per permettere di continuare l'infusione di insulina finché la chetonemia non viene corretta, evitando l'ipoglicemia.

- ✓ **La glicemia attraverso prelievo ematico capillare va controllata ogni ora fino a quando il paziente non sia stabilizzato.**

3. A prescindere dal valore del potassio, il paziente ha in genere un significativo deficit di potassio.

- ✓ **Non iniziare l'infusione di insulina se il potassio sierico è inferiore a 3,3 mEq/l** e iniziare la somministrazione di cloruro di potassio 20-30 mEq/ora per litro di fisiologica in corso finché la concentrazione di potassio non superi i 3,3 mEq/l.
- ✓ Se il potassio sierico è tra 3,3 e 5,2 mEq/l infondere cloruro di potassio 20-30 mEq per litro di NaCl infuso per mantenere un potassio sierico tra 4 e 5 mEq/l.
- ✓ Se il potassio sierico è maggiore di 5,3 mEq/l non somministrare potassio ma controllare la potassiemia ogni 2 ore e non somministrare potassio finché questo non sia inferiore a 5-5,2 mEq/l.
- ✓ **Controllare comunque gli elettroliti ogni 2 ore o ogni 4 ore fino a quando il paziente non sia stabile.**
- ✓ **Se il potassio sierico scende al di sotto dei 3,3 mEq/l durante l'infusione di insulina interrompere momentaneamente l'infusione stessa e aumentare la supplementazione di potassio cloruro.**

4. La somministrazione di bicarbonati è necessaria solo quando l'acidosi pone a rischio di morte il paziente, ovvero quando il **pH<6,9** in quanto l'infusione di bicarbonato aumenta il rischio di ipokaliemia e edema cerebrale. Le linee guida raccomandano la somministrazione di 100 mEq più 20 mEq di potassio in 400 ml di soluzione fisiologica in due ore, ripetibile in caso il pH resti inferiore a 7,0. **Nel paziente con HHS o DKA lieve e pH>7,0 l'infusione di bicarbonato non è indicata.**

5. L'infusione di insulina è fondamentale per ridurre la chetogenesi nella DKA e per abbassare la glicemia in entrambe le situazioni cliniche.

- ✓ **Non infondere insulina se il potassio è inferiore a 3,3 mEq/l**
- ✓ Preparare l'infusione di insulina umana regolare endovena con pompa siringa. Infondere un bolo di 0,1 UI/kg seguito da infusione continua di insulina a 0,1 UI/kg/ora
- ✓ Se la glicemia non scende di 50-70 mg/dl dopo un'ora raddoppiare la velocità di infusione.
- ✓ Quando la glicemia raggiunge i 200 mg/dl circa dimezzare la velocità di infusione aggiustandola ad un valore di circa 0,02-0,05 UI/kg/ora e passare all'infusione, come già riportato, di glucosata 5% al posto di NaCl.
- ✓ **Continuare l'infusione di insulina EV finché la DKA non venga risolta ovvero se la chetosi è risolta, la glicemia sia inferiore a 250 mg/dl, il pH arterioso sia >7,3, il gap anionico sia normalizzato e i bicarbonati siano >18 mEq/l; lo HHS può essere considerato risolto quando l'osmolarità sierica effettiva sia inferiore a 310 mOsm/kg, la glicemia <250 mg/dl e il paziente abbia uno stato di coscienza integro.**

Struttura: SOSD Malattie Metaboliche e Diabetologia	Tipo di documento: PROCEDURA OPERATIVA	Codice: PO 43-DIAB 02	
Titolo documento: Gestione della chetoacidosi diabetica e dello stato iperglicemico iperosmolare	Pagina 8 di 8	Revisione: 00	Data: 06/08/2020
Redatta da: Dirigente Medico SOSD Endocrinologia e Diabetologia	Approvata da: Responsabile SOSD Endocrinologia e Diabetologia	Validata da: Responsabile Governo Clinico Qualità Appropriatezza Rischio Clinico	

- ✓ Successivamente si può passare alla somministrazione di insulina sottocute (analoghi rapidi e analoghi lenti). Dal momento che l'emivita dell'insulina EV è piuttosto breve (<10 minuti), l'improvvisa sospensione dell'infusione può portare rapidamente a iperglicemia e chetosi, pertanto la somministrazione di insulina basale (degludec o glargine 300 UI/ml) dovrebbe avvenire almeno 2 ore prima della sospensione dell'insulina EV.
- ✓ L'insulina somministrata sottocute andrebbe iniziata alla dose di 0,5 UI/kg, metà come boli prandiali e metà come basale. Se il paziente non si alimenta è possibile iniziare solo l'insulina basale oppure mantenere l'infusione EV finché non inizi ad alimentarsi.

Possibili complicanze della DKA/HHS durante la gestione clinica:

- Ipoglicemia
- Ipokaliemia
- Edema cerebrale
- Rabbdomiolisi

## INDICATORI

Applicazione della Procedura nel paziente che giunge in DEA con DKA o HHS. - Monitoraggio a cura della SOC MCU con la collaborazione della SOSD Endocrinologia e Diabetologia.

N° pz giunti in DEA in chetoacidosi diabetica e stato iperglicemico iperosmolare / N° pz trattati secondo la PO X 100 - Standard  $\geq$  al 90% dei casi

## BIBLIOGRAFIA

- Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. Diabetes Care 2009; 32:1335.
- Maya Fayfman, Francisco J. Pasquel, Guillermo E. Umpierrez, Med Clin North Am. 2017 May; 101(3): 587–606
- Irl B Hirsch and Michael Emmett, Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic state Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic state in adults: Epidemiology and pathogenesis in adults: Treatment. www.uptodate.com