

SERVIZIO
SANITARIO
REGIONALE



GRANDE OSPEDALE METROPOLITANO
"Bianchi Melacrino Morelli"
Reggio Calabria



REGIONE CALABRIA

Dipartimento Tutela della Salute
e Politiche Sanitarie

U.O.C. Pediatria

Direttore ff: Dott.ssa Luisa Pieragostini

PROTOCOLLO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE

LA CHETOACIDOSI DIABETICA IN ETA' PEDIATRICA

Rev.	00	
Data	29/06/2018	
Redazione	Dott.ssa T.Attina' Dott.ssa M.C.Lia	<i>T. Attina</i> <i>M.C. Lia</i>
Verifica	Direttore Sanitario di Presidio	<i>[Signature]</i>
	Responsabile UOSD Governo Clinico e Risk Management	<i>[Signature]</i>
Approvazione	Direttore UOC Pediatria	<i>[Signature]</i>
	Direttore Sanitario Aziendale	<i>[Signature]</i>

*Dipartimento Tutela della Salute
e Politiche Sanitarie*

U.O.C. Pediatria

Direttore ff:Dott.ssa Luisa Pieragostini

PROTOCOLLO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE

LA CHETOACIDOSI DIABETICA IN ETA' PEDIATRICA

Rev.	00		
Data	29/06/2018		
Redazione	Dott.sseT.Attina', M.C.Lia		
Verifica	Direttore Sanitario di presidio		
	Responsabile UOSD Governo Clinico e Risk Mngement		
Approvazione	Direttore UOC Pediatria		
	Direttore Sanitario Aziendale		

1. SCOPO

Lo scopo della seguente procedura è quello di definire i criteri per la diagnosi clinica e biochimica di chetoacidosi diabetica in età pediatrica e di stabilire un protocollo comune di gestione terapeutica.

2. AMBITO DI APPLICAZIONE

La presente procedura si applica in tutti i casi in cui vengano soddisfatti i criteri clinici e laboratoristici di chetoacidosi diabetica.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

Autore	Titolo
ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2011	Diabetic Ketoacidosis in children and adolescent with diabetes
Raccomandazioni SIEDP per la gestione della chetoacidosi diabetica in età pediatrica	Acta Biomed. vol. 86-Quad.1- Gennaio 2015
Raccomandazioni per la prevenzione e la gestione delle ipoglicemie nel diabete tipo 1 in età pediatrica. Gruppo di studio di diabetologia pediatrica S.I.E.D.P	Acta Biomed. vol 89-Quad. 1-Aprile 2018

LA CHETOACIDOSI DIABETICA IN ETA' PEDIATRICA

Definizione

I criteri biochimici per la diagnosi di DKA sono:

- Iperglicemia > 200 mg/dl (> 11 mmol/l)
- pH venoso < 7,30 e/o bicarbonati < 15 mmol/l
- glicosuria e chetonuria e/o chetonemia

In base alla severità dell'acidosi la DKA può essere classificata in:

- Lieve: pH venoso < 7,3 e bicarbonati < 15 mmol/L
- Moderata: pH venoso < 7,2 e bicarbonati < 10 mmol/L
- Grave: pH venoso < 7,1 e bicarbonati < 5 mmol/L

Anamnesi patologica prossima

- Poliuria/enuresi
- Polidipsia
- Polifagia o inappetenza
- Astenia
- Vomito
- Dolori addominali
- Febbre

Esame obiettivo

- Peso e altezza (se possibile)
- Parametri vitali (FC, FR, PA, SatO₂)
- Segni di disidratazione (Tabella 1)
- Stato neurologico (GSC) (Tabella 2)

Esami di laboratorio e strumentali da eseguire all'ingresso

- Emocromo con formula e PCR
- Emogasanalisi venoso
- Glicemia venosa e capillare

Dipartimento Tutela della Salute
e Politiche Sanitarie

- Azotemia e Creatinina
- Amilasi e lipasi
- Elettroliti (Na, K, Ca, Cl, Mg)
- NA corretto e K corretto (da calcolare secondo le formule)
- Osmolarità plasmatica (da calcolare secondo la formula)
- Esame urine completo

- ECG:
 - iperpotassiemia:
 - onde T a tenda
 - onde P basse
 - QRS allungato
 - Ipopotassiemia:
 - onde T appiattite o piatte
 - comparsa onde U
 - sotto slivellamentodel tratto S-T
 - anomalie del ritmo

- **Posizionare due accessi venosi (uno per l'infusione dei liquidi + insulina con rubinetto e uno per i prelievi) o dopo 4 tentati falliti intra-ossea (Sistema per infusione intra-ossea, tipo EZ-IO®)**

Esami che si possono posticipare:

- Insulina e C-peptide a digiuno
- Emoglobina glicosilata (HbA1C)
- Assetto lipidico: colesterolo totale, trigliceridi, HDL, LDL
- Funzionalità tiroidea: TSH, FT4
- Auto-Anticorpi organo-specifici: tiroide (Ab Antitireoglobulina e Antitireoperossidasi), celiachia (Ab Antitransglutaminasi-tTG), EMA e AGA (solo nei b.<2 anni)
- Markers autoimmunitari: Anticorpi Anti-insulina (IAA), anti-insulina (ICA), anti acido glutammico decarbossilasi (GAD), ZnT8, IA2

Monitoraggio clinico e laboratoristico

- Parametri vitali (Frequenza cardiaca, frequenza respiratoria, pressione arteriosa) e GCS ogni ora
- Glicemia capillare ogni due ore fino al termine dell'infusione
- Chetonemia ogni 4 ore fino alla risoluzione della chetosi
- EGA + elettroliti da prelievo venoso: ogni 2-4 ore fino a pH>7,3
- Creatinina e azotemia: ogni 4-6 ore
- Chetonuria solo se chetonemia non disponibile
- Monitoraggio diuresi su apposito foglio dedicato
- Il posizionamento del catetere vescicale è indicato solo se è presente globo vescicale (paresi vescicale) o compromissione del sensorio

Stima del grado di disidratazione nella DKA (Harris arch.Ped.Ad.Med. oct.94) (TAB.1)

Parametro	Grado lieve	Moderato	grave
Refilling time	< 2 sec	2-3 sec	>3 sec.
Polsi periferici	Pieni	Pieni-ridotti	Scars. apprezzabili.-Assenti
Temperatura cutanea	Normale	Normale o liev.fredda	Fredda
Frequenza cardiaca	Normale	Normale o liev.aumentata	Tachicardia
Pressione arteriosa	Normale	Normale o liev.aumentata	Ipo, Normo o Iper
Azotemia (b >2 anni)	< 20 mg/dl	20-25	>25
Natriemia corretta	<150	<150	Indicativa se >150
Iperglicemia	Modesta (es 400)	Moderata (es.600)	Elevata (es.800)

Calcolo della potassiemia corretta: $K - [(7,4 - pH) \times 6]$

Es. K 3,5 e pH 7,20: $(7,4 - 7,2 = 0,2 \times 6 = 1,2)$. Il k corretto sarà $3,5 - 1,2 = 2,3$ mEq/l

Calcolo della sodiemiacorretta: Na sierico + glicemia -100

Formule per il calcolo della superficie corporea

$$\frac{\text{Peso} \times 4 + 7}{\text{Peso} + 90} \quad \text{oppure} \quad \sqrt{\frac{\text{Peso} \times \text{altezza}}{3600}}$$

Osmolarità sierica

$$[2 \times (\text{natremia} + \text{Kaliemia in mEq/l}) + (\text{glicemia in mg/dl}/18) + (\text{Azotemia in mg/dl}/3)$$

Oppure

$$[2 \times (\text{Na} + \text{K})] + \text{glucosio} / 18$$

Valori normali da 275 a 285 mOsm/l

Nella DKA si ha una iperosmolarità (di solito >300) per l'iperglicemia e la perdita di liquidi per diuresi osmotica. Più l'osmolarità è elevata più è compromesso lo stato di coscienza: obnubilamento del sensorio si ha per valori >320 e spesso coma per valori >350.

Nella correzione della DKA l'osmolarità sierica dovrebbe calare di circa 3-5 mOsmoli/l/all'ora.

Se cala di più c'è il pericolo di iperidratazione = edema cerebrale

Glasgow Coma Scale (TAB.2)

Risposta	punteggio	Bambini/adulti	Punteggio	<36 mesi
Apertura degli occhi	4	Spontanea	4	Spontanea
	3	A chiamata	3	A chiamata/sonoro
	2	Al dolore	2	Al dolore
	1	Nessuna	1	Nessuna
Verbale	5	Orientata	5	Vocalizza/gorgheggia
	4	Confusa	4	Pianto irritabile
	3	Inappropriata	3	Piange al dolore
	2	Incomprensibile	2	Si lamenta al dolore
	1	Nessuna	1	Nessuna
Motoria	6	Esegue ordini	6	Spontanea, normale
	5	Localizza il dolore	5	Si oppone alla visita
	4	Si retrae al dolore	4	Si retrae al dolore
	3	Flessione anormale	3	Flessione anormale (decorticata)
	2	Estensione anormale	2	Estensione anormale (decerebrata)
	1	Nessuna	1	Nessuna

da The Johns Hopkins Children's Center Kids Kard, 2005 (Harriet Lane Handbook 8° edizione, 2009)



TRATTAMENTO

N.B.E' essenziale un attento monitoraggio di tutti i fluidi somministrati prima del ricovero e durante il tragitto verso l'ospedale.

Prime 2 ore senza Insulina

Soluzione Fisiologica 0,9%: 5-7 ml/kg/h per le prime due ore sulla base del grado di disidratazione (max 300ml/h)

Se ipopotassiemia (K corretto <2,5 mEq/L) aggiungere già il potassio (20 mEq/L ovvero 5 mEq/L in ogni boccia da 250 ml di soluzione fisiologica 0,9%=2,5 ml)

Rarissimamente e solo se il paziente è **in stato di shock** (ovvero collasso circolatorio con aumento della Fc e riduzione della PA): soluzione fisiologica 0,9% 20 ml/kg in 30 minuti da ripetersi se persiste shock ipovolemico a velocità più lenta.

Successive 3-24 ore (con Insulina)

VOLUME DA INFONDERE (in 22 ore escludendo le prime due 2 ore)

Dopo le prime 2 ore la quantità totale dei liquidi da infondere si calcola tenendo conto del fabbisogno per età e peso aggiungendo il 5-10% delle perdite calcolate sulle 48 ore fino ad un massimo di 2,5 l/m²/24 ore (**vedi tabella 3**)

Dalla 3^a alla 24^a ora sottrarre il volume infuso nelle prime 2 ore e dividere per 22 per ottenere la velocità oraria

Dalla 24^a alla 48^a ora dividere per 24

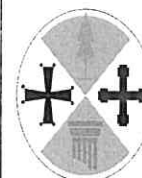


Tabella 3. Calcolo del fabbisogno in base al peso + le perdite
(modificata da ref. 33)

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

Per peso > 32 kg calcolare 2,5 l/m²/24h

LIQUIDI DA INFONDERE

Finche' glicemia >250 mg/dL continuare con Soluzione Fisiologica 0,9%+KCl

Quando glicemia < 250 mg/dl: Glucosata al 5% in associazione a Soluzione Fisiologica con una tonicita' almeno superiore alla salina 0,45%*+KCl

*PREPARARE LA SOLUZIONE CON 125 ML DI SOLUZIONE FIOLOGICA 0,9% + 125 ML DI SOLUZIONE GLUCOSATA AL 10% IN MODO DA OTTENERE UNA EMIFIOLOGICA

POTASSIO (KCl)

Nelle prime due ore al dosaggio di 20 mEq/L solo se:

- il paziente è ipokaliemico (calcolare il K corretto secondo la formula)
- e/o se esistono alterazioni al tracciato ECG

Nelle successive 3-24 ore:

- Aggiungere 40 mEq/L di KCl (in ogni boccia da 250 ml di soluzione fisiologica 0,9% o di emifisiologica aggiungere 10 mEq/L di KCl=5 ml)

Se persiste ipokaliemia marcata ridurre la velocita' di infusione dell'insulina

INSULINA (dalla 3^a ora)

Preparazione:

100 UI di Insulina Regolare (Humulin R) + 100 ml di Soluzione Fisiologica 0,9% (1UI=1ml)

Prima di collegarla al paziente far defluire 20 ml di soluzione per saturare con insulina i siti del catetere

Velocità di infusione ev:

- 0,1-0,05 UI/kg/h (=0,1-0,05 ml/kg/h) se peso >30 Kg
- 0,025-0,05 UI/Kg/h (=0,025-0,05 ml/kg/h) se peso < 30Kg

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

- ≥ 250 mg/dL \rightarrow aumentare la velocità di infusione dell'insulina del 25%
- < 250 e ≥ 150 mg/dL \rightarrow proseguire con la velocità in corso
- < 150 mg/dL ridurre del 25% la velocità di infusione
- Se ipoglicemia (< 70 mg/dl) sospendere insulina e lasciare il paziente con la sola glucosata

N.B. Noneffettuare il bolo di insulina ev (aumenta il rischio di edema cerebrale)

DISCESA GRADUALE DELLA GLICEMIA

Max 90-100 mg/dL/h

Obiettivo glicemico 150-250 mg/dL

Lasciare il paziente a digiuno fino a risoluzione della chetosi

Hanno bisogno di **MENO** Insulina:

- pz < 2 anni
- pz magri
- pz all'esordio
- pz vigili, coscienti
- pz con glicemie < 400
- pz senza infezione intercorrente
- pz con ipokaliemia o insuff. renale
- pz con iperosmolarità elevata



Hanno bisogno di **PIU'** Insulina:

- Pz adulti
- Pz obesi
- Pz già diagnosticati che omettono l'insulina
- Pz obnubilati con disidratazione grave
- Pz con DKA grave e aidosi severa
- Pz con infezione severa intercorrente
- Pz con insulinoresistenza

La salita del pH è di circa 0,03 U/h quando si inizia la terapia insulinica

Se i parametri biochimici non migliorano: rivalutare il paziente, ri-calcolare la dose di insulina, considerare altre possibili cause di insuccesso terapeutico (errori nella preparazione dell'insulina, malfunzionamento della pompa, etc).

BICARBONATO

Se possibile non usare: la reidratazione e l'uso di insulina portano ad una risoluzione dell'acidosi nella gran parte dei casi.

La loro somministrazione va presa in considerazione esclusivamente nei bambini con grave acidosi (pH<6,85), HCO₃ < 5 mEq/l con shock e insufficienza circolatoria.

Procedere con cautela somministrando 1-2 mEq /kg diluito con soluzione fisiologica 0,9% in 60-120 minuti in 3^a via.

Rischi connessi alla somministrazione di Bicarbonato:

- aggravamento ipopotassiemia
- aumentato rischio di edema cerebrale (in particolare se bolo rapido)
- alterata ossigenazione tissutale
- carico di sodio
- acidosi paradossa del SNC

EDEMA CEREBRALE

E' la complicanza più grave che ne condiziona la prognosi in modo importante.

Si presenta in genere alcune ore dopo aver iniziato la terapia.

I sintomi sono:

- alterazione dello stato di coscienza
- cefalea
- bradicardia
- vomito ripetuto
- anisocoria o tendenza alla midriasi con scarsa alla risposta alla luce
- convulsioni

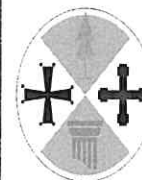
I fattori favorevoli allo sviluppo di edema cerebrale sono: utilizzo di bicarbonato rapidamente somministrato, correzione non adeguata della disidrolitemia, eccessivo apporto di fluidi, reidratazione in tempi troppo brevi, riduzione troppo rapida della glicemia o della sodiemia. Più a rischio sono i bambini di età < 5 anni, soprattutto se iperglicemia elevata (> 500 mg/dl), disidrolitemia, sintomatologia di lunga durata e/o improvviso scompenso.

Valutare sempre il Glasgow Coma Scale in questi pazienti ed osservare pupille e postura se poco coscienti. Talora anche se non spesso nel bambino la sintomatologia neurologica può essere causata da un quadro di coma iperosmolare (HHS) che va distinto dalla cheto acidosi diabetica.

Se ci sono segni clinici di edema cerebrale il paziente entra nel protocollo del trattamento standard dell'edema cerebrale (fundus oculi, TAC urgente e terapia specifica in terapia intensiva)

Il trattamento specifico prevede:

1. mannitolo 0,5-1 gr/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 una alternativa al mannitolo, soprattutto in caso di mancata risposta;
4. elevare la testa del paziente dal letto



FASE DI SOMMINISTRAZIONE DELL'INSULINA SOTTOCUTE

- Quando il bambino è vigile e non presenta nausea
- Glicemia < 250 mg/dL
- Chetonemia < 1 mmol/L
- pH>7,30, HCO₃ >15 mEq/L
- elettroliti nella norma

Si può pensare di iniziare la somministrazione di Insulina s.c. mantenendo la glucosta+ insulina e.v. fino a 15 minuti dopo la prima iniezione di insulina s.c. per evitare che finita la glucosata si abbia subito iperglicemia.

La dose da fare s.c. previo controllo glicemico è di:

- 0,5-0,8 U/Kg/die in bambini prepuberi e all'inizio della pubertà
 - 0,8-1,5 U/Kg/die o più per chi è nel picco di crescita puberale
- (50% del fabbisogno insulina lenta--> es. Lantus® e 50% di analogo insulina rapida distribuito a colazione, pranzo e cena-->es. Humalog®)

ISTRUZIONI IN CASO DI IPOGLICEMIA

Glicemia < 70 mg/dl

Nel caso in cui il bambino dica di sentirsi in ipoglicemia si deve:

- interrompere qualsiasi attività per ridurre al minimo il consumo di glucosio
- misurare la glicemia col destrostix
- scrivere il valore glicemico e l'ora in cui è stato rilevato nel diario clinico
- fare notare al bambino la rispondenza tra i sintomi avvertiti ed il valore glicemico misurato
- solo in caso di glicemia <70mg/dl somministrare carboidrati secondo questo schema:

Assumere 0,3 gr/kg di zuccheri semplici(zucchero, succo di frutta, coca cola, gluco sprint)

- 1 cucchiaino di zucchero= 5 gr di carboidrati
- ½ succo di frutta (125 ml)=16 gr di carboidrati

ATTENZIONE: non usare cioccolato, gelato, snacks perché i grassi ritardano l'assorbimento degli zuccheri semplici

DOPO 15-20 minuti se glicemia superiore o uguale a 80 mg/dl l'ipoglicemia è risolta altrimenti assumere la stessa quantità di zuccheri semplici

In caso di ipoglicemia ripetuta entro due ore dall'ultima somministrazione di insulina o se conseguente ad altre ipoglicemie o se in uso schema diverso dal basal-bolus con analoghi rapidi e lenti assumere anche carboidrati a lento assorbimento (crackers, fette biscottate, pane)

IPOGLICEMIA GRAVE (con perdita di coscienza o incapacità di deglutire cibi o bevande)

Il trattamento di scelta in ospedale è rappresentato dalla somministrazione di soluzione glucosata al 10% per via e.v. al dosaggio di 2-5 ml/kg in bolo, seguito da soluzione glucosata al 5% o elettrolitica bilanciata alla velocità di 1,2-3 ml/kg/h

Nel caso in cui si abbia difficoltà a reperire un accesso venoso si potrà utilizzare il glucagone per via intramuscolare al dosaggio di:

- 1/2 fiala=0,5 mg: per bambini di peso inferiore a 25 kg
- 1 fiala=1 mg per bambini di peso superiore a 25 kg

Una volta somministrato, entro 5-10 minuti il glucagone determina un innalzamento della glicemia con ripresa della coscienza e quindi la possibilità di poter somministrare zuccheri semplici per bocca.

ESEMPIO

BAMBINO DI 6 ANNI

PESO 22 KG

GLICEMIA 480 MG/DL

EMOGAS pH7,18, HCO₃ 8

SODIO SIERICO 130mEq/L

POTASSIO SIERICO 4,5 mEq/L

DISIDRATAZIONE 10%

Prime 2 ore

Avvio soluzione fisiologica 0,9% a 5 ml/kg/h → 100 ml/h

$$\text{Calcolo sodio corretto} = \text{Na sierico} + \frac{\text{glicemia} - 100}{36} \rightarrow 130 + \frac{480 - 100}{36} \rightarrow 140$$

$$\text{Calcolo potassio corretto} = K - [(7,4 - 7,18) \times 6] \rightarrow 4,5 - [0,22 \times 6] = 4,5 - 1,32 = 3,18$$

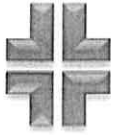
Successive 22 ore

I VIA (Fisiologica con KCl)

Calcolo i liquidi da infondere secondo la tabella quindi 2400 perchè 22 Kg di peso e 10% delle perdite

Sottraggo i liquidi infusi nelle prime due ore (2400-200=2200) e divido per 22 ore per ottenere la velocità di infusione che è uguale a 100 ml/h

La glicemia è ancora > 250 mg/dl per cui proseguo con soluzione fisiologica 0,9% a cui aggiungo il KCL → 10 mEq/l = 5 ml in ogni boccia da 250 ml



SERVIZIO
SANITARIO
REGIONALE



GRANDE OSPEDALE METROPOLITANO
"Bianchi Melacrino Morelli"
Reggio Calabria



REGIONE CALABRIA

Dipartimento Tutela della Salute
e Politiche Sanitarie

II VIA (Insulina)

Preparazione insulina: in 100 ml di soluzione fisiologica aggiungere 100 UI di Humulin R (1 ml=1UI). Far defluire 20 ml di questa soluzione per saturare le pareti del deflussore.

Partiamo da un dosaggio di 0,05 UI/kg/h quindi $0,05 \times 22 \rightarrow 1,1 \text{ UI}=1,1 \text{ ml/h}$ (questa è la velocità' a cui va l'insulina in seconda via)

Dopo 4 ore la glicemia è scesa sotto i 250 mg/dl, a questo punto sostituiamo la soluzione fisiologica con l'emifisiologica preparata con 125 ml di soluzione fisiologica 0,9% + 125 ml di soluzione glucosata 10% e aggiungiamo sempre i 10 mEq/L di KCl (=5 ml)

Nelle ore successive se la glicemia resta tra 150 e 250 manteniamo la velocità dell'insulina in corso
Se invece $> 250 \text{ mg/dl}$ aumentiamo del 25% la velocità' di infusione dell'insulina (quindi da 1,1 ml/h passiamo a 1,35 ml/h)

Se invece la glicemia $< 150 \text{ mg/dl}$ riduciamo del 25% la velocità di infusione dell'insulina

Se ad esempio dopo 24 ore

Glicemia $< 250 \text{ mg/dl}$

pH $> 7,30$, $\text{HCO}_3^- > 15$

Chetonemia $< 1 \text{ mmol/l}$ → **Sospendere protocollo**

Glicemia nella norma

Se invece non ancora corretto proseguire idratazione calcolando le successive 24 ore quindi $2400:24=100 \text{ ml/h}$