

CONSENSUS DOCUMENT

Il trattamento della chetoacidosi (DKA) e dell'iperglicemia con iperosmolarità (HHS) nel setting dell'emergenza: proposta di un protocollo operativo

Treatment of Diabetic Ketoacidosis (DKA) and Hyperglycemic Hyperosmolar State (HHS): management in emergency area

E. Forte¹, C. Teti², A. Gigante³, S. Acquati⁴, A. Agliandolo⁵, A. Bellia⁶, G. Brunori⁷, A. di Carlo⁸, F. Franceschi⁹, E. Gilardi¹⁰, A. Maffettone¹¹, C. Suraci¹²

Gruppo a progetto AMD-SID-SIEDP-SIMEU-SIMEUP Lazio*

* M.L. Manca Bitti, A. Bellia, F. Crea, E. Forte, F. Franceschi, E. Gilardi, A.M.C. Musolino, I.P. Patera, D. Pitocco, S. Romero, R. Schiaffini, C. Suraci



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation E. Forte, C. Teti, A. Gigante, S. Acquati, A. Agliandolo, A. Bellia, G. Brunori, A. di Carlo, F. Franceschi, E. Gilardi, A. Maffettone, C. Suraci (2021). Il trattamento della chetoacidosi (DKA) e dell'iperglicemia con iperosmolarità (HHS) nel setting dell'emergenza: proposta di un protocollo operativo. *JAMD* Vol. 24/1

DOI 10.36171/jamd 21.24.1.4

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received February, 2021

Accepted March, 2021

Published May, 2021

Copyright © 2021 Forte et al. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement All relevant data are within the paper and its supporting Information files.

Funding The Authors received no specific funding for this work.

Competing interest The Authors declare no competing interests.

¹Diabetologia 2 ASL Latina – Coordinatore Gruppo Diabete e Inpatient AMD. ²SSD Centro Endocrino Metabolico, Asl 1, Imperia – Componente Gruppo Diabete e Inpatient AMD. ³SSD Malattie Metaboliche, Nuoro - Componente Gruppo Diabete e Inpatient AMD. ⁴UO Endocrinologia e Malattie Metaboliche, Ospedale Morgagni-Pierantoni Forlì, AUSL Romagna - Componente Gruppo Diabete e Inpatient AMD. ⁵SSD Centro Endocrino Metabolico, ASL1, Imperia - Componente Gruppo Diabete e Inpatient AMD. ⁶Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Università Roma Tor Vergata. ⁷Dipartimento di Medicina Interna ARNAS Civico, Di Cristina, Benfratelli, Palermo - Componente Gruppo Diabete e Inpatient AMD. ⁸SS Diabetologia e Malattie Metaboliche Lucca, Azienda USL Toscana Nord Ovest - Componente Gruppo Diabete e Inpatient AMD. ⁹Medicina D'Urgenza e Pronto Soccorso, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma. ¹⁰Policlinico Universitario Campus Bio-Medico di Roma. ¹¹UOC Medicina cardiovascolare e dismetabolica, AO Ospedali dei Colli, Napoli - Componente Gruppo Diabete e Inpatient AMD. ¹²Diabetologia Policlinico Casilino, Roma - Componente Gruppo Diabete e Inpatient AMD

Corresponding author: forte.elisa@gmail.com

Abstract

The treatment of hyperglycemia is a common issue among physicians, especially those working in the Emergency-Urgency departments. The aim of this study is to suggest a practical and immediate Operating Protocol for the management of hyperglycemia in this context.

This protocol was created by the inter-society AMD-SID-SIEDP-SIMEU-SIMEUP project group set up in the Lazio Region and subsequently subjected to validation by the AMD Diabete e Inpatient Project Group. The multidisciplinary working group, after examining the literature available on PubMed, selected the most recent bibliographic sources suitable.

We created this operating protocol that allows a rapid differential diagnosis of four possible scenarios (moderate/severe hyperglycemia; hyperglycemia and ketosis; hyperglycemia and ketoacidosis; hyperglycemia and hyperosmolarity) and, thanks to the quickly available flow-charts, it represents a rapid therapeutic choice for the physicians. We underline the

most important lab tests to be performed and monitored and we focused, indeed, on the goals to be achieved when the patient is ready to exit the protocol. The flow charts were designed to be printed and used in the Emergency Area for quick reference.

The proposed operating protocol is an attempt to simplify the therapeutic protocols present in literature for the management of hyperglycemia in the emergency setting, based on both the experience, the needs and the habits of ER physicians and diabetologists. The correct management of hyperglycemic emergencies undoubtedly leads to a reduction in patients' morbidity and mortality and consequently to a reduction in global healthcare costs, so that we strongly believe the usefulness of this protocol.

KEY WORDS diabetic ketoacidosis; hyperglycemic hyperosmolar state; management of hyperglycemic crises; emergency area.

Riassunto

Il trattamento dell'iperglicemia è un problema che i sanitari devono affrontare frequentemente, soprattutto nei reparti dell'area dell'emergenza-urgenza. L'obiettivo di questo lavoro è quello di proporre un modello di protocollo operativo pratico e immediato per la gestione dell'iperglicemia in questo contesto.

Tale proposta di protocollo è nata dal Gruppo a progetto intersocietario AMD-SID-SIEDP-SIMEU-SIMEUP costituitosi all'uopo nella Regione Lazio e successivamente sottoposto alla validazione del Gruppo a Progetto AMD Diabete e Inpatient. Il gruppo di lavoro multidisciplinare, dopo aver esaminato la letteratura disponibile su PubMed, ha selezionato le fonti bibliografiche più recenti e idonee all'obiettivo.

Il risultato è il protocollo operativo elaborato che permette una rapida diagnosi differenziale dei quattro possibili scenari davanti ai quali ci si può trovare (iperglicemia moderata/severa; iperglicemia e chetosi; iperglicemia e chetoacidosi; iperglicemia e iperosmolarità) e, grazie alla sua flow-chart, una rapida scelta terapeutica. Vengono proposti e schematizzati anche i parametri e gli esami ematochimici da sottoporre a monitoraggio oltre che gli obiettivi da raggiungere per uscire del protocollo. La grafica scelta potrebbe permetterne la stampa (su sole due pagine) o la visualizzazione in formato digitale da utilizzare nei presidi dell'Area di Emergenza per una rapida consultazione.

Il protocollo operativo proposto è un tentativo di semplificazione dei protocolli terapeutici presenti in

letteratura per la gestione dell'iperglicemia nel setting dell'emergenza, in base alle esigenze e abitudini dei colleghi che operano in questa area, tenendo conto della esperienza dei diabetologi. Una corretta gestione delle emergenze iperglicemiche porta sicuramente a una riduzione della morbilità e mortalità del paziente e di conseguenza a una riduzione della spesa sanitaria globale. L'implementazione del protocollo in diverse realtà potrà essere un test sul campo della sua applicabilità e suggerire eventuali aree di miglioramento.

PAROLE CHIAVE chetoacidosi diabetica; sindrome iperglicemica iperosmolare; protocollo di gestione dell'iperglicemia; area emergenza-urgenza.

Introduzione

Il trattamento dell'iperglicemia è un problema che i sanitari devono affrontare frequentemente nei reparti di emergenza-urgenza.

Secondo The National Diabetes Inpatient Audit 2013 il 9% dei ricoveri di pazienti diabetici presso i 233 ospedali partecipanti all'indagine era causato da problemi strettamente connessi alla patologia diabetica, di questi più dell'80% in condizioni di urgenza e ben il 35,2% per un'emergenza iperglicemica⁽¹⁾.

In Italia sono state condotte negli ultimi anni diverse survey che hanno indagato, dal punto di vista dei diabetologi, di altri specialisti e di operatori sanitari dell'Area dell'Emergenza (PS, DEA), quali fossero le procedure seguite per il trattamento delle emergenze iperglicemiche e per cercare di individuare criticità comuni nei vari centri ospedalieri e possibili aree di miglioramento.

La problematica maggiore rilevata trasversalmente nelle varie indagini è stata la scarsa diffusione di protocolli per la gestione delle emergenze metaboliche diabetologiche riconosciuti dalle Direzioni Sanitarie e adottati nei reparti di PS/DEA, e la conseguente consolidata abitudine di affidarsi all'esperienza del medico di turno, più raramente al consulente diabetologo.

I protocolli terapeutici sono lo strumento indicato da linee guida e consensus di esperti per garantire trattamenti tempestivi, sicuri ed efficaci al fine di risolvere l'emergenza metabolica e impedire l'evoluzione della stessa verso outcome avversi, a volte fatali. Contestualmente tale approccio è utile a evitare ricoveri inappropriati e accessi ripetuti e a rendere le dimissioni dal PS/DEA più sicure.

Secondo l'indagine condotta da AMD nel 2014 nei centri ospedalieri italiani i protocolli per la gestione dell'iperglicemia venivano utilizzati solo nel 63,5% dei casi⁽²⁾.

Dati non confortanti provengono anche da un'indagine condotta nel Lazio nel 2018 dal gruppo a progetto intersocietario AMD-SID-SIEDP-SIMEU-SIMEUP. La survey, rivolta a medici e infermieri che operavano presso Strutture Ospedaliere dell'Emergenza: Posto di Primo Intervento (PPI), PS, DEA di 1 livello e DEA di 2 livello, ha messo in evidenza che tali protocolli venivano utilizzati solo nel 35,6% delle strutture che avevano aderito⁽³⁾.

La prassi reiterata di non seguire protocolli operativi, ma di affidarsi frequentemente all'esperienza degli operatori può essere ricondotta alle caratteristiche stesse del setting dell'emergenza, laddove priorità assistenziali concomitanti, necessità di agire in tempi rapidi e risorse limitate di tempo rendono difficile il ricorso ai protocolli, se questi non sono subito disponibili, di facile interpretazione e agevole attuazione. Spesso la scarsa attenzione che gli operatori sanitari rivolgono all'importanza dell'iperglicemia nel condizionare outcome avversi può comportare scetticismo circa i benefici nel perseguire un buon controllo glicemico; inoltre la scarsa conoscenza del corretto uso della terapia insulinica frequentemente determina il perseverante utilizzo dello *sliding scale* per timore di ipoglicemie.

Ne deriva spesso una disomogeneità nelle modalità assistenziali e nei trattamenti praticati, sia all'interno della stessa struttura che tra strutture di diversi ospedali, una scarsa tracciabilità dei dati e conseguente difficoltà nella comunicazione tra i vari professionisti che si succedono nella assistenza al paziente durante il ricovero nell'Area dell'Emergenza.

I protocolli attualmente disponibili in letteratura sono esaustivi e ben descritti nelle procedure da seguire, ma per lo più troppo ricchi di informazioni e poco schematici, per cui nei Reparti di PS/DEA, a causa del frequente sovraffollamento e della possibile necessità di dover contemporaneamente trattare altri pazienti affetti da emergenze o urgenze mediche o chirurgiche, possono essere di difficile implementazione.

Finalità del progetto

Si intende proporre un modello di Protocollo Operativo per la gestione dell'iperglicemia nell'Area dell'Emergenza-Urgenza. Tale proposta di protocollo è nata dal Gruppo a progetto intersocietario

AMD-SID-SIEDP-SIMEU-SIMEUP costituitosi all'uopo nella Regione Lazio e successivamente sottoposto alla validazione del Gruppo a Progetto AMD Inpatient. Originariamente il protocollo elaborato era comprensivo anche dell'approccio pediatrico, ma in questa sede viene presentata solo la parte relativa al paziente adulto.

Materiali e metodi

Il gruppo di lavoro multidisciplinare, dopo aver esaminato la letteratura disponibile su PubMed, ha selezionato le fonti bibliografiche più recenti e idonee all'obiettivo.

Sono stati presi in considerazione le seguenti Linee Guida e Consensus:

- Joint British Diabetes Societies Inpatient Care Group The management of diabetic ketoacidosis in adults. 2nd Edn, 2013⁽⁴⁾;
- Joint British Diabetes Societies Inpatient Care Group. The management of diabetic ketoacidosis (DKA) in adults - Accompanies the DKA revised guideline 2013, 2018⁽⁵⁾;
- Treatment of Diabetic Ketoacidosis (DKA)/Hyperglycemic Hyperosmolar State (HHS): Novel Advances in the Management of Hyperglycemic Crises (UK Versus USA), 2017⁽⁶⁾;
- Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic syndrome: review of acute decompensated diabetes in adult patients, 2019⁽⁷⁾;
- Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic state in adults: Treatment 2019⁽⁸⁾;
- Diabetic ketoacidosis: update on management, 2019⁽⁹⁾;
- Diabetic ketoacidosis: A consensus statement of the Italian Association of Medical Diabetologists (AMD), Italian Society of Diabetology (SID), Italian Society of Endocrinology and Pediatric Diabetology (SIEDP), 2020⁽¹⁰⁾;
- American Diabetes Association - Standards of Medical Care in Diabetes 2021⁽¹¹⁾;
- Management of diabetes and hyperglycaemia in the hospital 2021⁽¹²⁾.

Con il contributo rilevante dei colleghi dell'Area di Emergenza è stata elaborata la flow chart riportata nella figura 1, corredata dai box 1, 2, 3 e 3bis, 4 e 5 che proponiamo come "protocollo operativo".

Un'adeguata scelta grafica può permetterne la stampa in sole due pagine o la visualizzazione in formato digitale da utilizzare nei presidi dell'Area di Emergenza per una rapida consultazione. Il protocollo è scaricabile dal sito <https://aemmedi.it/diabete-e-inpatient/>.

Box 1 - Correggere la DISIDRATAZIONE

- Utilizzare Soluzione fisiologica 0.9% in accesso venoso di grosso calibro
- Velocità iniziale 1 litro/h (**attenzione almeno 500 ml/h**)
- Più cautela nell'infusione di liquidi in pazienti anziani, con insufficienza renale o cardiaca, in gravidanza
- Considerare una velocità iniziale maggiore di infusione se il paziente è in shock ipovolemico (500 ml in 15 min)
- Una corretta idratazione permette una riduzione della glicemia di 50-90 mg/dl/ora

Box 1 - SOLUZIONE FISIOLÓGICA 0.9%

Supplemento KCl	Velocità	Durata
No	1000 ml/h	1 ora
Vedi BOX 2	500 ml/h	2 ore
Vedi BOX 2	500 ml/h	2 ore
Vedi BOX 2	250 ml/h	4 ore
Vedi BOX 2	250 ml/h	4 ore
Vedi BOX 2	150 ml/h	6 ore

Box 1 | Protocollo del trattamento delle emergenze iperglicemiche nel setting di Emergenza-Urgenza. Correzione della disidratazione.

Box 2 - Correggere la POTASSIEMIA

- **Non somministrare K+ in paziente anurico**
- Se la velocità di infusione di K+ è più di 20 mEq/h è indicato monitoraggio cardiaco
- Non somministrare Bicarbonati
- Solo se pH <6.9 mEq/L e soprattutto se K+ > 6.4 mEq/L somministrare 100 mEq di NaHCO₃ in 400 ml di NaCl 0.9% in 2 ore (dose massima 1-2 mmol/Kg in 60 minuti)
- La somministrazione di NaHCO₃ deve essere interrotta se pH > 7
- I fosfati possono essere indicati solo se la fosfatemia è molto bassa (< 1 mg/dl): 20-30 mEq di fosfati per litro di soluzione, monitorando la calcemia per evitare tetania.

Box 2 - POTASSIO CLORURO

Potassiemia	Supplemento in Sol.fis 0.9% (dose max 0.5mmol/Kg/h)
> 5.5 mEq/L	No
< 5.5 mEq/L	KCl 20-40 mEq/L
< 3.5 mEq/L	KCl 40 mEq/L

Box 2 | Protocollo del trattamento delle emergenze iperglicemiche nel setting di Emergenza-Urgenza. Correzione della potassiemia.

Box 3 - Terapia insulinica e.v.

- **Non somministrare INSULINA se K+ < 3 mEq/L**
- Solo in caso di iperchetonemia o chetonuria ++, glicemia > 300 mg/dl e K+ > 3.3 mEq/L si può somministrare insulina all'inizio del trattamento. Somministrare insulina in qualsiasi momento durante il trattamento se una corretta idratazione non permette una riduzione della glicemia intorno a 50-90 mg/dl/h (**la velocità di riduzione non dovrebbe superare 100 mg/dl/h**)
- L'insulina va infusa in doppia via (separata da SF)
- Utilizzare INSULINA ad azione RAPIDA: insulina umana (Actrapid, Humulin R, Insuman R), analogo rapido [Aspart, Fiasp, Novorapid], Glulisina (**Apidra mai in sol glucosata o Ringer**), Lispro (Lispro, Humalog 100, **non usare Humalog 200**)
- Se la glicemia si riduce più di 100mg/dl/h ridurre l'insulina a 0.05 U/kg/h
- Quando la glicemia scende a valori di 250 mg/dl e il paziente non si alimenta continuare l'infusione di insulina, riducendo il dosaggio, se necessario, fino a 0.02 U/Kg/h e sostituire NaCl 0.9% con sol glucosata 5%; continuare infusione KCl se necessario.
- Quando il paziente comincia ad alimentarsi iniziare a somministrare insulina rapida sc; mantenere l'infusione di insulina ev per 1-2 ore dopo la prima somministrazione della insulina rapida s.c. e se necessario continuare l'infusione di liquidi
- Non sospendere l'insulina basale già utilizzata dal paziente (mantenere la dose) o iniziarla, alla ripresa dell'alimentazione, alla dose di 0.3 U/ kg

Box 3 - INSULINA e.v.

Insulina 0.1 U/kg/h

In pompa siringa diluire 50 UI di INSULINA in 50 ml di NaCl 0.9% (SF) (= 1 UI/ml) (dose partenza massimo 15 ml/h)
 In pompa volumetrica diluire 50 UI in 500 ml di NaCl 0.9% (=1UI/10 ml)
 Raddoppiare la velocità di infusione se la glicemia non scende di 50-70 mg/dl nella prima ora

Box 3 bis - Terapia insulinica s.c.

- L'insulina ad azione rapida può essere somministrata s.c. se non è presente chetosi o nelle forme di DKA meno severe. Un programma appropriato sarebbe: 0.2-0.3 U/kg di peso corporeo, quindi 0.1 U/kg ogni 1-2 ore fino a quando la glicemia non scende al di sotto di 200 mg/dl. Attenzione all'azione insulinica residua (consumo circa 25% della dose somministrata ogni ora); pericolo di ipoglicemie!
- Mantenere l'insulina basale alla dose già utilizzata dal paziente o iniziarla alla dose di 0.3 U/kg
- Anche quando viene utilizzata questa modalità di somministrazione dell'insulina bisogna correggere la disidratazione e eventualmente la potassiemia; controllo della glicemia ogni ora.

Box 3 e 3bis | Protocollo del trattamento delle emergenze iperglicemiche nel setting di Emergenza-Urgenza. Terapia insulinica.

Box 4 - MONITORAGGIO

Ogni ora → Glicemia capillare, chetonemia (capillare) se iperchetonemia, bilancio in/out liquidi, monitoraggio parametri vitali

Dopo 2 ore, poi ogni 4 ore → Creatininemia, glicemia, elettroliti, bicarbonati, pH, osmolarità

Dopo 12 ore → Rivalutare assetto cardiovascolare e volemia, monitorando osmolarità fino a stabilizzazione

→ Registrare i dati riportando attentamente la quantità di insulina, di liquidi e di potassio somministrati

→ Eventuali altri accertamenti sulla base del quadro clinico (ECG, Rx torace, TC cerebrale, emocoltura, beta HCG...)

Box 4 | Protocollo del trattamento delle emergenze iperglicemiche nel setting di Emergenza-Urgenza. Monitoraggio.

Box 5 - FINE PROTOCOLLO INFUSIONE

Se ketonemia <0,6 mmol/L, Bicarbonati >15 mmol/L, Osmolarità normale, ripresa normale alimentazione

- Passare a insulina s.c. con schema basal bolus
- Trattare eventuali fattori precipitanti

→ **Attivare una valutazione diabetologica precoce**

Box 5 | Protocollo del trattamento delle emergenze iperglicemiche nel setting di Emergenza-Urgenza. Fine protocollo infusione.

Discussione

La flow chart proposta è un tentativo di semplificazione di protocolli terapeutici presenti in letteratura per la gestione dell'iperglicemia nel setting dell'Emergenza, tagliata sulle esigenze e sulle prassi dei colleghi del PS, tenendo conto della esperienza dei diabetologi.

Al fine di soddisfare uno specifico bisogno espresso dai colleghi esperti dell'Area dell'Emergenza, la flow chart descrive le azioni da seguire nel trattamento del paziente affetto da iperglicemia grave.

Il protocollo proposto, pertanto, è unico, essendo simile il trattamento della chetoacidosi (DKA) e della sindrome iperglicemica iperosmolare (HHS). Le specificità delle singole condizioni vengono dettagliate nel corso della flow chart stessa⁽⁸⁾.

Il percorso parte dall'inquadramento diagnostico del paziente in base al valore della glicemia, del pH, dei bicarbonati, della osmolarità e della chetonemia/chetonuria. In funzione di tali parametri il paziente entra nel percorso e segue vie diverse a seconda della condizione clinica presentata. Vengono pertanto delineati 4 scenari: l'iperglicemia senza chetosi né iperosmolarità, l'iperglicemia con chetosi, l'iperglicemia con DKA, l'iperglicemia con HHS (Figura 1).

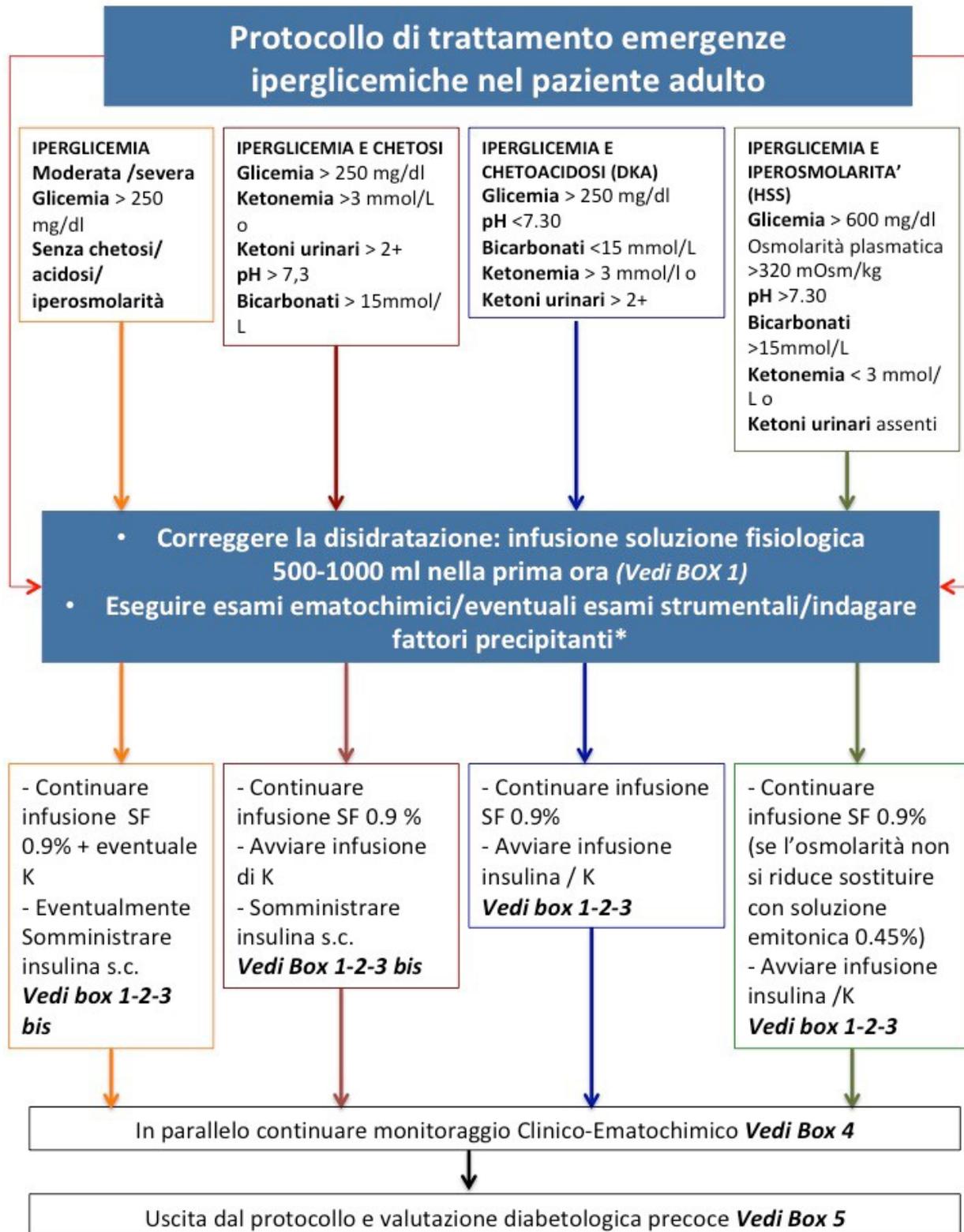
La DKA è più comune tra le persone con diabete tipo 1 (DMT1) noto, ma fino al 20% degli adulti può presentare una condizione di DKA alla diagnosi⁽¹³⁾, caratterizzata dalla triade: iperglicemia (>250 mg/dl), acidosi metabolica e aumento della concentrazione di chetoni nel sangue.

L'HHS è più comune tra gli anziani con diabete tipo 2 (DMT2) ed è poco probabile che si presenti alla diagnosi del diabete. L'HHS è definita da iperglicemia grave (>600 mg/dl), iperosmolarità e disidratazione, senza chetonemia/chetonuria⁽¹³⁾. Entrambe le condizioni possono portare al coma e/o alla morte⁽⁷⁾. L'iperglicemia con chetosi senza acidosi è una forma intermedia tra la DKA e l'HHS definita da un aumento della chetonemia/chetonuria senza alterazione del pH e dei bicarbonati.

Un'altra tipologia di pazienti, che può presentarsi in regime di emergenza è quella affetta da chetoacidosi euglicemica, una forma grave e più rara di DKA, con livelli sierici di bicarbonato di 10 mmol/L o leggermente inferiori in assenza di iperglicemia (glicemia <250 mg/dl). Tale forma viene segnalata in soggetti giovani con DMT1 e in donne in gravidanza con diabete pre-gestazionale tipo 1 o 2 o diabete gestazionale^(14,15,16). Questo tipo di DKA è stato associato all'uso di SGLT2 inibitori: è una forma rara nel DMT2, in meno dello 0,1% dei pazienti insulino-trattati, più frequente nei pazienti con DMT1 o con LADA (Latent Autoimmune Diabetes in Adults), innescata da fattori precipitanti come l'omissione dell'insulina o riduzione della sua dose, malattia acuta grave, disidratazione, esercizio fisico intenso, diete a basso contenuto di carboidrati o assunzione eccessiva di alcol^(17,18). Tale condizione è da tener presente in considerazione della prescrivibilità del dapagliflozin anche in soggetti con DMT1. Inoltre la chetoacidosi euglicemica è stata recentemente riscontrata in diabetici in trattamento con gliflozine che hanno sviluppato l'infezione SARS-CoV-2⁽¹⁹⁾.

Il trattamento dell'iperglicemia con chetosi, della DKA e della HHS è simile e include la immediata correzione della disidratazione e della probabile deplezione di potassio (Box 1, 2).

Gli interventi terapeutici nella DKA sono volti prevalentemente a correggere l'acidosi, la chetosi, la disidratazione e a normalizzare i livelli glicemici oltre a trattare eventuali fattori precipitanti e comorbidità associate, quali infezioni o infarto miocardico^(10,20). Allo stesso modo nell'HSS la terapia è volta a ripristinare un'adeguata idratazione, alla riduzione della glicemia, a reintegrare la potassiemia, a normalizzare l'osmolarità plasmatica e a trattare le comorbidità associate.⁽⁸⁾



* infezioni, stress, non aderenza alla terapia, farmaci, uso di steroidi, alcol, gravidanza, mal funzionamento del microinfusore ...
 Gruppo Diabete e Inpatient AMD . IL TRATTAMENTO DELLE EMERGENZE IPERGLICEMICHE NEL SETTING DELL'EMERGENZA: proposta di un protocollo operativo – JAMD 2021

Figura 1 | Protocollo del trattamento delle emergenze iperglicemiche nel setting di Emergenza-Urgenza.

Gli esami indispensabili nel management del paziente sono:

- Glicemia capillare.
- Elettroliti sierici monitorizzati sui valori dell'emogasanalisi e periodicamente confermati su valori di laboratorio.
- Chetonemia o in alternativa chetonuria. Attualmente la chetonemia è il sistema preferito ed è diventato molto conveniente da quando sono stati sviluppati glucometri capaci di misurare con accuratezza l'acidoβ-idrossibutirrico (BOHB) nel sangue capillare⁽²¹⁾. Le concentrazioni plasmatica e capillare del BOHB sono altamente correlate. Per la diagnosi di chetosi la misura sul sangue capillare presenta una maggiore accuratezza (in termini di sensibilità superiore e maggiore valore predittivo negativo) rispetto alla stima della chetonuria⁽²²⁾. Infatti, la latticoacidosi secondaria all'ipossia derivante dall'ipoperfusione tissutale devia il metabolismo dell'acetoacetato verso il BOHB riducendo la capacità di eliminare i chetoacidi. La sola determinazione dell'acetoacetato urinario (chetonuria) può portare a sottostimare la gravità della DKA e quindi il livello di BOHB dovrebbe essere incluso nella definizione di DKA²³. Pertanto sarebbe auspicabile che nei reparti di emergenza-urgenza fosse disponibile un glucometro e le strisce per la chetonemia, che prevedono peraltro costi contenuti.
- Emogasanalisi su sangue venoso: non è necessario usare il sangue arterioso in quanto la differenza tra campione arterioso e quello venoso non è tale da influenzare la diagnosi o il management della DKA⁽⁹⁾. Il pH venoso, che è 0.02-0.15 unità inferiore rispetto all'arterioso, è adeguato per valutare la risposta alla terapia, così come la misura dei bicarbonati venosi, che sono di 1.88 mmoli/L superiori a quelli arteriosi.⁽²⁴⁾
- Calcolo di:
 - Osmolarità plasmatica: $[2 \times \text{Na (mEq/L)}] + [\text{glucose (mg/dl)} \div 18]$ (Il valore del Na è quello misurato e non quello corretto);
 - Potassio corretto: $\text{K (mEq/L)} - (7,4 - \text{pH}) \times 0,6$;
 - Sodio corretto: $\text{Na (mEq/L)} + 2 \times (\text{glicemia mg/dl} - 100)/100$.

Al fine di contrastare la frequente abitudine di non valorizzare adeguatamente l'importanza del trattamento della disidratazione, della disionia e della chetoacidosi, ma di iniziare subito il trattamento di questi pazienti con sola insulina, si è data enfasi al timing da seguire.

Step 1 (Box 1)

Iniziare subito la reidratazione con soluzione fisiologica 0,9% per espandere il volume extracellulare, stabilizzare le condizioni cardiovascolari, abbassare l'osmolarità plasmatica migliorando così la sensibilità all'insulina, la perfusione e riducendo i livelli degli ormoni da stress. La corretta reidratazione da sola può permettere la riduzione della glicemia di 50/90 mg/dl/h

Considerare, nel decidere la velocità d'infusione, le seguenti condizioni:

- aumentare in condizioni di shock ipovolemico (500 ml in 15 min);
- usare cautela in pazienti anziani, in condizioni di gravidanza, insufficienza renale o cardiaca.

La soluzione fisiologica è sicuramente il fluido più usato per il trattamento del DKA, ma potrebbe causare acidosi metabolica ipercloremica. Pertanto si può considerare di ricorrere a soluzioni di Ringer lattato che non provocano acidosi e potrebbero portare a una risoluzione più rapida della chetoacidosi⁽²⁵⁾.

Step 2 (Box 2)

- Se la potassiemia corretta è $<5,5$ mEq/L iniziare l'infusione di potassio.
- Non somministrare potassio se il paziente è anurico.
- Monitorare in continuo ECG se la velocità d'infusione del potassio è maggiore di 20 mEq/h.
- Non somministrare bicarbonati a meno che il pH non sia $<6,9$ o se è presente grave iperpotassiemia ($\text{K}^+ >6,4$ mEq/L).
- La somministrazione di fosfati è indicata solo se la fosfatemia è <1 mg/dl.

Step 3 (Box 3 e 3 bis)

Se nella prima ora di trattamento con fluidi la glicemia inizia a ridursi di 50-90 mg/dl/h la terapia insulinica può essere iniziata al termine della prima ora, ma se tale riduzione non si verificasse o se la DKA o l'HHS fossero moderate-severe (Moderata: pH $<7,2$ e/o bicarbonati <10 mmol/L; Severa: pH $<7,1$ e/o bicarbonati <5 mmol/L) può essere iniziata subito⁽⁴⁾.

Prima di iniziare il trattamento con insulina verificare sempre che la potassiemia corretta sia maggiore di 3meq/L, infatti, in caso di ipopotassiemia grave, l'insulina può peggiorare l'ipopotassiemia e favorire l'ingresso di potassio nelle cellule facilitando l'inne-

sco di aritmie cardiache. L'insulina va somministrata endovena, solo se non vi è chetosi o nelle forme meno severe può essere somministrata sottocute (Box 3bis). Anche in questi casi è importante la correzione della disidratazione e il monitoraggio di glicemia e potassiemia.

Utilizzare per l'infusione d'insulina una seconda via separata da quella in cui si infondono i fluidi diluendola in soluzione fisiologica allo 0,9%.

Utilizzare insulina ad azione rapida: insulina umana (Actrapid, Humulin R, Insuman R), o analogo rapido [Aspart (Novorapid, Fiasp), Lispro (Humalog U100, Lispro), Glulisina (Apidra)] Non utilizzare mai l'insulina glulisina in soluzione glucosata o Ringer e l'insulina lispro U200.

Quando la glicemia scende a valori prossimi a 250 mg/dl e se il paziente non si alimenta la soluzione fisiologica va sostituita da soluzione glucosata al 5% o, in alternativa, continuare NaCl 0,9% a velocità dimezzata in parallelo a soluzione glucosata 10% alla velocità di 125 ml/h; continuare infusione KCl se necessario.

L'insulina basale va continuata s.c. al dosaggio precedentemente assunto o iniziata, alla ripresa dell'alimentazione, al dosaggio di 0,3 U/Kg⁽⁴⁾.

Procedere all'esecuzione degli accertamenti diagnostici volti a indagare i fattori precipitanti: per la DKA il diabete di recente esordio, le infezioni o un trattamento antidiabetico inadeguato; per l'HHS le infezioni del tratto urinario, le polmoniti o gli eventi cardiovascolari acuti.⁽¹³⁾

Nel corso del trattamento tenere sempre in considerazione le possibili complicazioni:

- edema cerebrale che può complicare la DKA soprattutto nei bambini, rappresentando il 70-80% della mortalità. I sintomi (stato di coscienza alterato) di solito compaiono entro 12-24 ore. Il meccanismo patogenico rimane sconosciuto. La terapia consiste nell'infusione di mannitolo (0,25-1,0 g / kg) o soluzione salina al 3% (5-10 ml/kg in 30 min)^(26,27);
- edema polmonare che è una rara complicanza della DKA, che di solito si manifesta precocemente nei pazienti con problemi cardiaci e dopo un'infusione eccessivamente rapida di liquidi;
- ipoglicemia, causata da un'eccessiva correzione dei livelli di glucosio, può stimolare la secrezione di ormoni contro-regolatori, con acidosi, aritmie cardiache e danno cerebrale acuto. Può essere evitata iniziando con infusione di glucosio al 5-10% quando la glicemia scende al di sotto di 250 mg/ml;
- tenere presente la possibilità che si manifestino trombosi associate a DKA e HSS, su base infiam-

matoria con conseguente stimolazione della coagulazione del sangue per cui può essere utile l'eparina a scopo profilattico^(10,23,28).

Monitoraggio (Box 4)

Nella flow chart vengono descritti quali esami eseguire nel corso del monitoraggio e le relative tempistiche. Registrare, utilizzando la scheda strutturata riprodotta in figura 2, i dati relativi al trattamento, in particolar modo le quantità di liquidi, insulina e potassio somministrati; si raccomanda di apporre sempre la firma da parte dell'operatore.

Fine protocollo infusionale (Box 5)

Indici di un adeguato trattamento sono la riduzione della chetonemia (almeno 0,5 mmol/L/h); l'aumento dei bicarbonati di almeno 3 mmol/L/h; la riduzione della glicemia di almeno 50 mg/dl/h (ma non superiore a 100 mg/dl/h) fino ad arrivare a una glicemia compresa tra 150-200 mg/dl in quanto ridurre la glicemia troppo velocemente è un rischio per lo sviluppo di edema cerebrale⁽¹⁰⁾.

Pertanto considerare il paziente in uscita dal protocollo infusionale e dal trattamento dell'emergenza se:

- Chetonemia < 0,6 mmol/L.
- Bicarbonati >15 mmol/L.
- Osmolarità normale.
- Ripresa della normale alimentazione. Alla dimissione si raccomanda di avviare il paziente alla valutazione diabetologica precoce per la presa in carico da parte della Struttura Specialistica Diabetologica al fine di garantire la continuità assistenziale, la riduzione degli accessi ripetuti in PS, la riduzione di ricoveri non appropriati e la dimissione in sicurezza.

Conclusione

I protocolli di gestione di chetoacidosi e sindrome iperglicemia iperosmolare attualmente disponibili in letteratura sono esaustivi e ben descritti nelle procedure da seguire, ma in realtà poco applicati. Il protocollo operativo proposto è il risultato del lavoro del gruppo interdisciplinare che tiene conto da un lato dell'esigenza di una corretta gestione delle emergenze iperglicemiche e dall'altro delle necessità organizzative dell'Area di Emergenza. La flow chart potrà essere utilizzata per diagnosticare e trattare l'iperglicemia nel setting dell'Area di Emergenza. L'implementazione del protocollo in diverse realtà potrà essere un test sul campo della sua applicabilità e suggerire eventuali aree di miglioramento.

NOME			COGNOME			LETTO N.						
Data Ora inizio	Glicemia	Chetoni	Na corretto	K	HCO ₃	pH	Osmolarità	Diuresi	NaCl 0.9% ml/h	Insulina U/h	KCl mEq/h	Sol. Glucosta 5% o 10% ml/h
1 ora												
2 ora												
3 ora												
4 ora												
5 ora												
6 ora												

FORMULE	
Na+ corretto	$Na + 2x(\text{glicemia mg/dl} - 100)/100$ v.n. 135 – 145 mEq/L
K corretto	$K - (7,4 - \text{pH}) \times 0,6$ v.n. 3,5 – 4,5 mEq/L
Anion Gap (AG)	$[Na+] - [Cl- + HCO_3-]$
Osmolarità plasmatica effettiva	$2x([Na+] + [K+] + \text{glicemia in mg/dl}/18)$ v.n. 285+/-5 mOsm/L

si raccomanda di apporre sempre la firma da parte dell'operatore

Figura 2 | Scheda di monitoraggio.

Punti chiave

- La flow chart proposta è un tentativo di semplificazione di protocolli terapeutici presenti in letteratura per la gestione dell'iperglicemia nel setting dell'Emergenza, "tagliata" sulle esigenze e sulle prassi dei colleghi del P.S. tenendo conto della esperienza dei diabetologi.
- Vengono individuati 4 scenari: l'iperglicemia senza chetosi né iperosmolarità, l'iperglicemia con chetosi, l'iperglicemia con DKA, l'iperglicemia con HHS
- La grafica permette la stampa in sole due pagine o la visualizzazione in formato digitale da utilizzare nei presidi dell'Area di Emergenza per una rapida consultazione.

Key points

- The proposed flow chart is an attempt to simplify therapeutic protocols actually provided by literature for the management of hyperglycemia in the Emergency setting, and specifically designed for ER colleagues, via the expertise of diabetologists.
- Four scenarios are identified: hyperglycemia without ketosis or hyperosmolarity, hyperglycemia with ketosis, hyperglycemia with DKA, hyperglycemia with HHS
- Graphics were created with the specific purpose to fit in a two pages to be easily printed or to be displayed digitally and easily used in the Emergency settings for a quick reference.

Bibliografia e sitografia

1. Health and Social Care Information Centre. National Diabetes Inpatient Audit 2013, <https://files.digital.nhs.uk/publicationimport/pub13xxx/pub13662/nati-diab-inp-audi-13-nat-rep.pdf>, accesso 16 gennaio 2021.

2. Consensus AMD-ANMCO-ANMDO-SIC-SIMEU-FIMEUC. I percorsi assistenziali ospedale-territorio. Il Giornale di AMD 17:159-175,

2014. https://www.aemmedi.it/files/Gruppi_a_Progetto/percorsi_ospedale-territorio_def.pdf, accesso 16 gennaio 2021.

3. Forte E. La gestione delle urgenze metaboliche diabetologiche nell'area dell'emergenza – protocolli diagnostico terapeutici e percorsi assistenziali. Roma 13 ottobre 2018 <https://aemmedi.it/regione/lazio/#tab-archivio>, accesso 30 dicembre 2020.

4. Joint British Diabetes Societies Inpatient Care Group The management of diabetic ketoacidosis in adults. 2nd Edn 2013,

<https://www.diabetes.org.uk/resources-s3/2017-09/Management-of-DKA-241013.pdf>, accesso del 16 gennaio 2021.

5. Joint British Diabetes Societies Inpatient Care Group . The management of diabetic ketoacidosis (DKA) in adults - Accompanies the DKA revised guideline 2013 (October 2018), https://abcd.care/sites/abcd.care/files/resources/2018_addition_DKA_IPC_Pathway.pdf, accesso 16 gennaio 2021.
6. Dhatariya KK, Vellanki P. Treatment of Diabetic Ketoacidosis (DKA)/Hyperglycemic Hyperosmolar State (HHS): Novel Advances in the Management of Hyperglycemic Crises (UK Versus USA). *Curr Diab Rep* 17:33, 2017.
7. Karslioglu French E, Donihi AC, Korytkowski MT. Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic syndrome: review of acute decompensated diabetes in adult patients. *BMJ* 365:1114, 2019.
8. Hirsch IB, MD, Emmett M Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic state in adults: Treatment UpToDate 2019, <https://www.uptodate.com/contents/diabetic-ketoacidosis-and-hyperosmolar-hyperglycemic-state-in-adults-treatment>, accesso 30 dicembre 2020.
9. Evans K. Diabetic ketoacidosis: update on management. *Clinical Medicine* 19:396-98, 2019.
10. Lapolla A, Amaro F, Bruttomesso D, Di Bartolo P et al. Diabetic ketoacidosis: A consensus statement of the Italian Association of Medical Diabetologists (AMD), Italian Society of Diabetology (SID), Italian Society of Endocrinology and Pediatric Diabetology (SIEDP). *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 30:1633-1644, 2020.
11. American Diabetes Association - Standards of Medical Care in Diabetes 2021. *Diabetes Care* 44:S211-S220, 2021.
12. Pasquel FJ, Lansang MC, Dhatariya K, Umpierrez GE. Management of diabetes and hyperglycaemia in the hospital. *Lancet Diabetes Endocrinol* 9:174-188, 2021.
13. Fayfman M, Pasquel FJ, Umpierrez GE. Management of hyperglycemic crises: diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Med Clin North Am* 101:587-606, 2017.
14. Munro JF, Campbell IW, McCuish AC, Duncan LJ. Euglycaemic diabetic ketoacidosis. *Br Med J* 9:578-80, 1973
15. Guo R-X, Yang L-Z, Li L-X, Zhao X-P. Diabetic ketoacidosis in pregnancy tends to occur at lower blood glucose levels: case-control study and a case report of euglycemic diabetic ketoacidosis in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res* 34:324-30, 2008.
16. Garcia de Alencar JC, da Silva GW, da Costa Ribeiro SC, Meirelles Marchini JF et al. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis in Pregnancy. *Clin Pract Cases Emerg Med* 4:26-28, 2020.
17. Goldenberg RM, Berard LD, Cheng AYY, Gilbert JD, Verma S, Woo VC, Yale JF. SGLT2 Inhibitor-associated Diabetic Ketoacidosis: Clinical Review and Recommendations for Prevention and Diagnosis. *Clin Ther* 38:2654-2664.e1, 2016.
18. Ahmadi H, Ghazal N, Azar ST. Role of sodium glucose cotransporter-2 inhibitors in type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr Obes* 10:161-7, 2017.
19. Vitale RJ, Valtis YK, McDonnell ME, Palermo NE, Fisher NDL. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis With COVID-19 Infection in Patients With Type 2 Diabetes Taking SGLT2 Inhibitors. *AACE Clin Case Rep* 7:10-13, 2021.
20. Chase HP. Detection of ketosis and monitoring of diabetic ketoacidosis. *Manag Care*. 13(4 Suppl):5-6; discussion 19-21, 2004 .
21. Rosenbloom AL. Intracerebral Crises During Treatment of Diabetic Ketoacidosis. *Diabetes Care* 13:22-33 1990.
22. Guerci B, Benichou M, Floriot M, Bohme P, Fougnot S, Franck P, Drouin P. Accuracy of an electrochemical sensor for measuring capillary blood ketones by fingerstick samples during metabolic deterioration after continuous subcutaneous insulin infusion interruption in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 26:1137-41, 2003.
23. Wolfsdorf JI. The International Society of Pediatric and Adolescent Diabetes guidelines for management of diabetic ketoacidosis: Do the guidelines need to be modified? *Pediatr Diabetes* 15:277-86, 2014.
24. Ma OJ, Rush MD, Godfrey MM, Gaddis G. Arterial blood gas results rarely influence emergency physician management of patients with suspected diabetic ketoacidosis. *Acad Emerg Med* 10:836-41, 2003.
25. Self WH, Evans CS, Jenkins CA, Brown RM, et al Clinical Effects of Balanced Crystalloids vs Saline in Adults With Diabetic Ketoacidosis A Subgroup Analysis of Cluster Randomized Clinical Trials - JAMA Network Open. 2020;3(11):e2024596.
26. Glaser NS, Ghetti S, Casper TC, Dean JM, Kuppermann N; Pediatric Emergency Care Applied Research Network (PECARN) DKA FLUID Study Group. Pediatric diabetic ketoacidosis, fluid therapy, and cerebral injury: the design of a factorial randomized controlled trial. *Pediatr Diabetes* 14:435-46, 2013.
27. Rosenbloom AL. The management of diabetic ketoacidosis in children. *Diabetes Ther* 1:103-20, 2010.
28. Nyenwe EA, Kitabchi AE. Evidence-based management of hyperglycemic emergencies in diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 94:340-51, 2011.