



Genova, 17 aprile- 20 maggio 2013

Le emergenze metaboliche



Dott. Chiara Costaguta

- HSS = HYPEROSMOLAR
HYPERGLYCEMIC STATE = STATO
IPERGLICEMICO IPEROSMOLARE
- DKA = DIABETIC KETOACIDOSIS =
CHETOACIDOSI DIABETICA
- IPOGLICEMIA

HHS (SINDROME IPERGLICEMICA IPEROSMOLARE)

- grave iperglicemia (*glicemia > 600 mg/dl*)
- iperosmolarità (*osmolarità plasmatica > 320 mosm/kg*)
- marcata disidratazione
- assenza di acidosi (*pH plasmatico sempre >7.3 e bicarbonato > 15 mEq/l*)

DKA (CHETOACIDOSI DIABETICA)

- Si definisce chetoacidosi diabetica la triade **iperglicemia, acidosi e chetosi**, di cui la causa principale è la carenza assoluta o relativa di insulina.
- E' l'emergenza endocrina più frequente
- Si verifica più frequentemente nel paziente con DM1
- Tasso di mortalità legato alle complicanze
- intorno al 4%

INSULINA

ATTIVITA' PARACRINA SU
PRODUZIONE GLUCAGONE

ATTIVITA' ENDOCRINA SU
FEGATO, MUSCOLI, ADIPOCITI

*Promuove i
processi
anabolici*

*Inibisce i
processi
catabolici.*

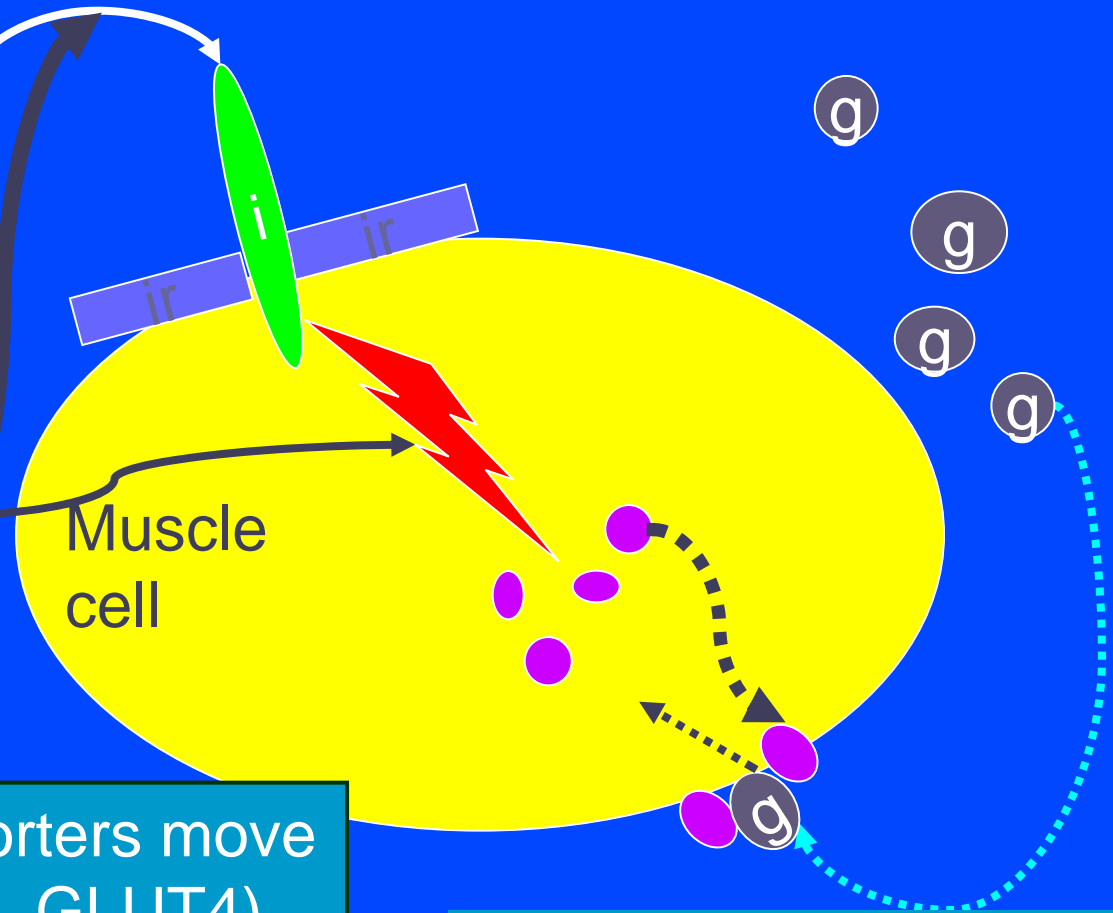
Insulin Action: muscle

1. Insulin Binds to insulin receptor

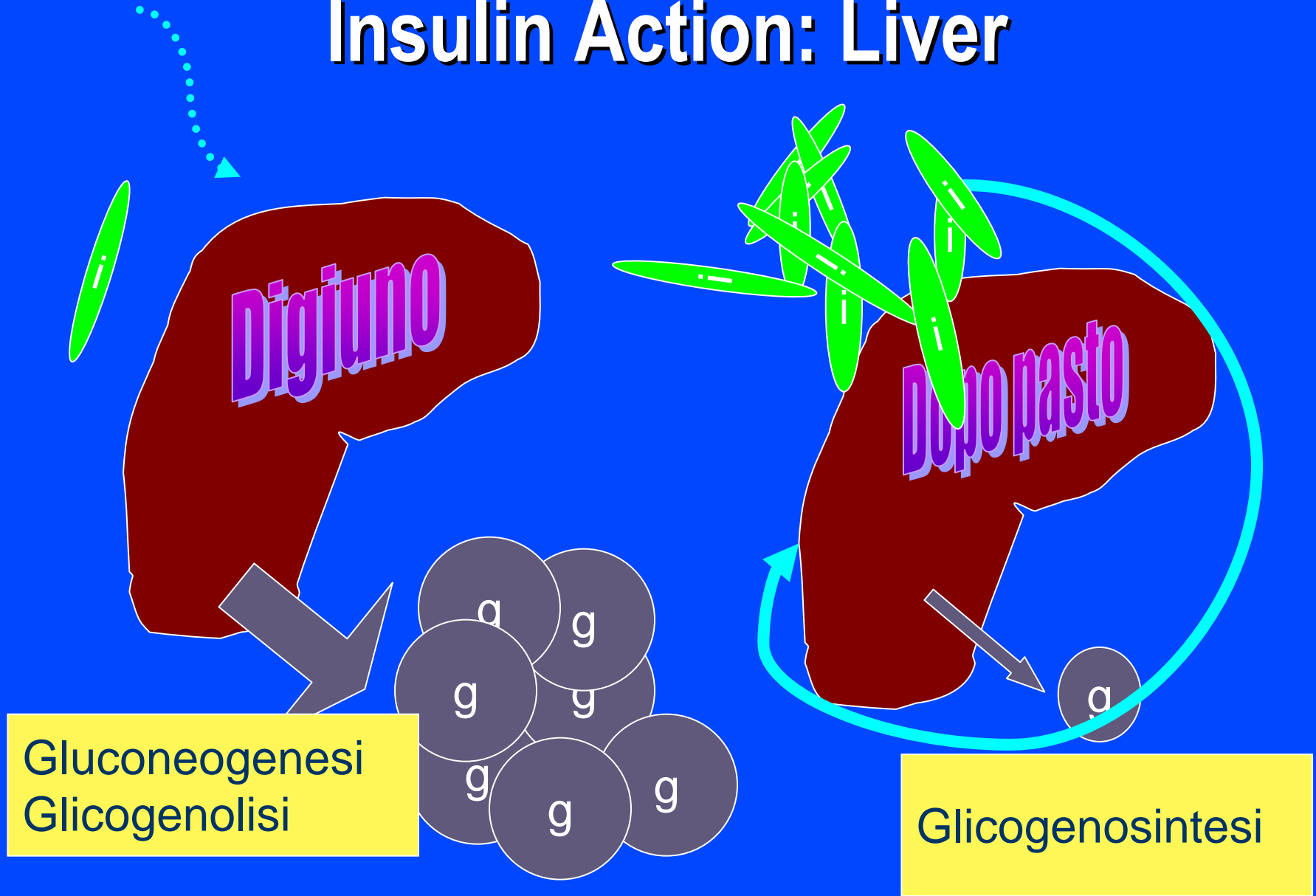
2. Binding signals glucose transporters to move to cell surface

3. Glucose transporters move to cell surface (e.g. GLUT4)

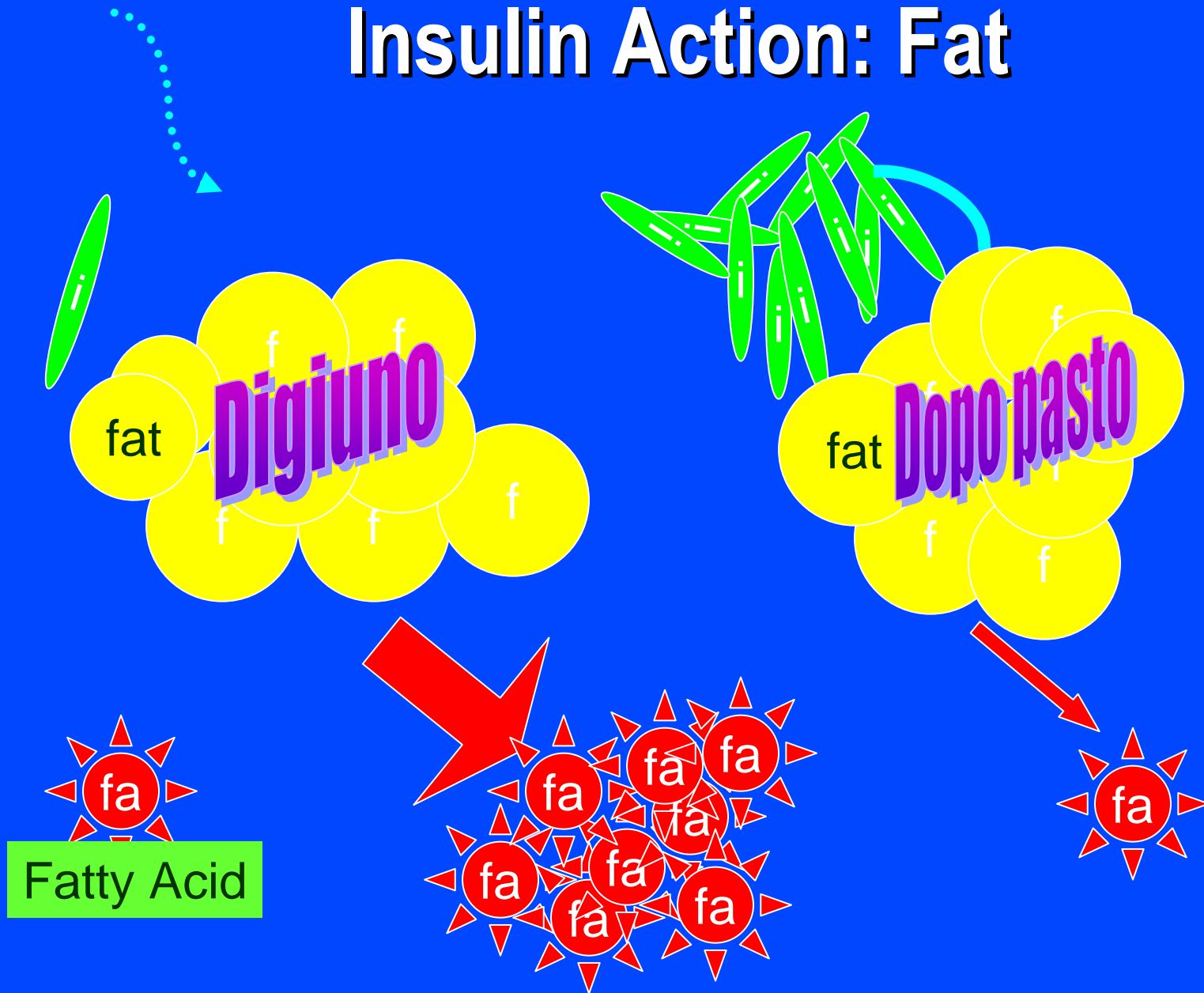
4. Glucose enters cell



Insulin Action: Liver



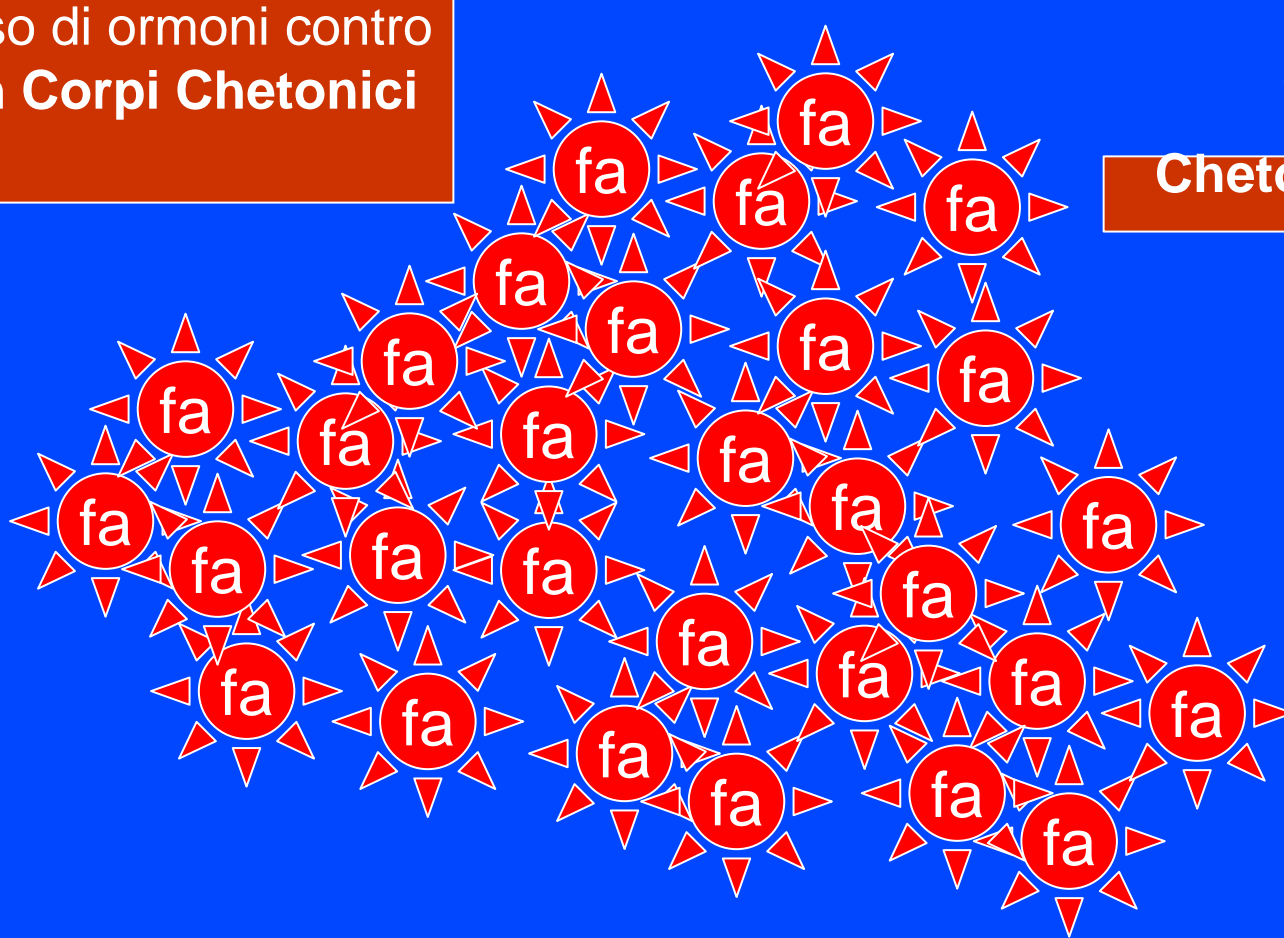
Insulin Action: Fat



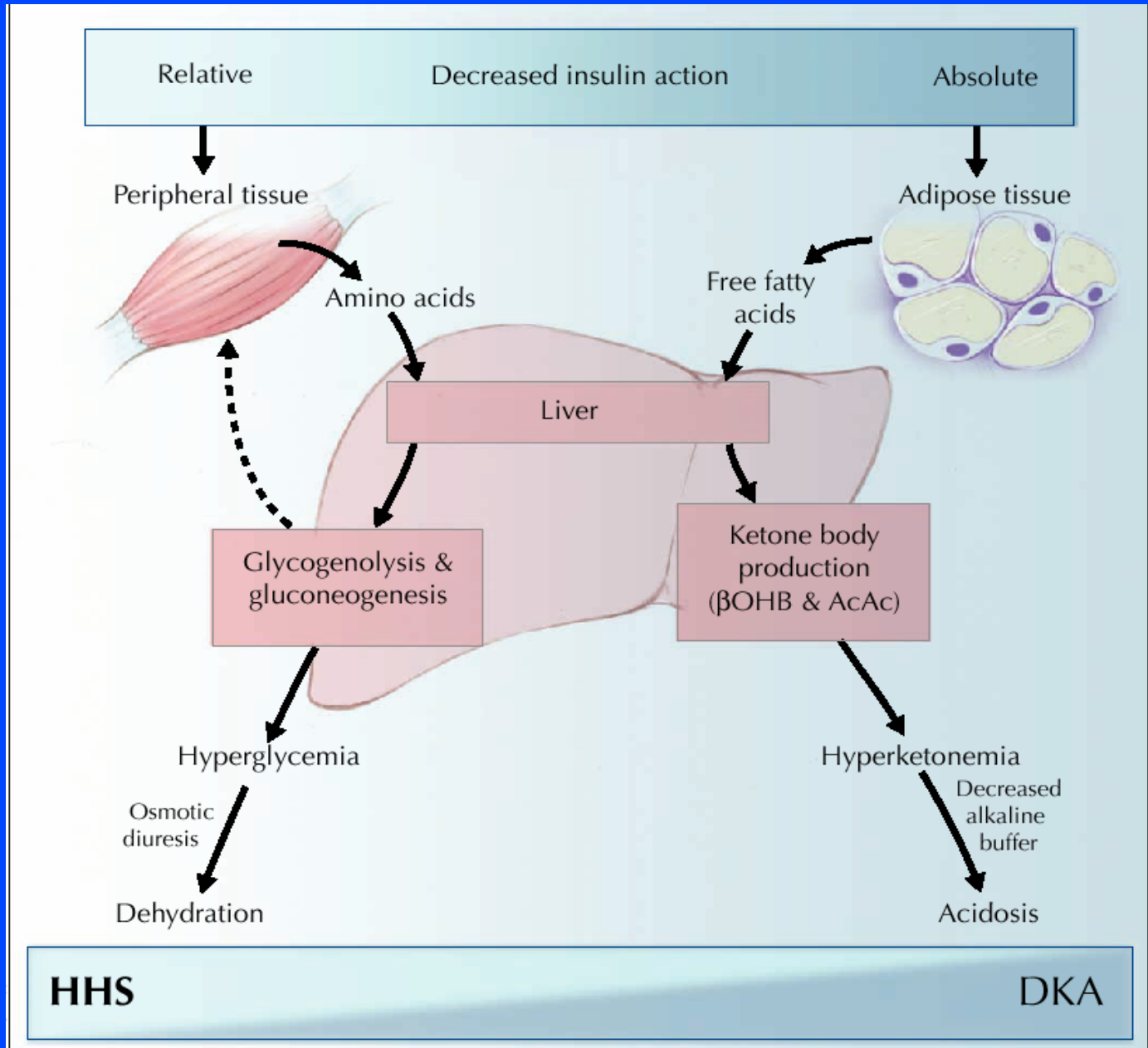
ACIDI GRASSI LIBERI E CHETOGENESI

Un eccesso di FFA arriva al fegato e qui viene convertito (in carenza severa di insulina ed in eccesso di ormoni contro regolatori) in **Corpi Chetonici**

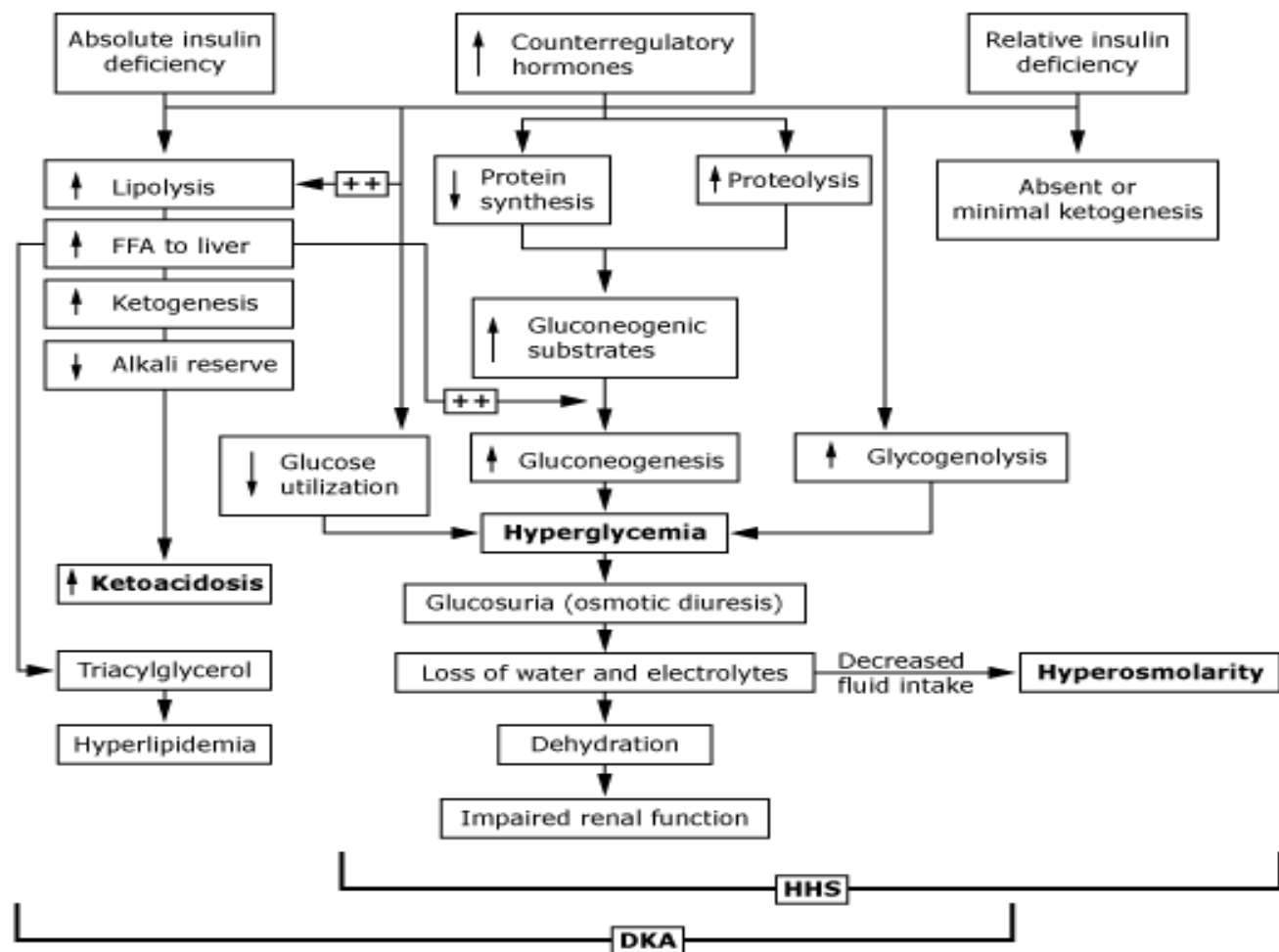
- ac. Beta OH butirrico
- acido acetacetico
- acetone



Chetogenesi



Pathogenesis of diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic state



+++ : Accelerated pathway.

Copyright © 2006 American Diabetes Association From *Diabetes Care* Vol 29, Issue 12, 2006. Reprinted with permission from The American Diabetes Association.

FATTORI PRECIPITANTI

- . Inadeguata assunzione di insulina
- . Infezioni (polmonite, IVU...)
- . Malattia acuta maggiore (IMA, ICTUS, pancreatite...)
- . Uso di farmaci (corticosteroidi, tiazidici, antipsicotici...)
- . Cocaina
- . Disordini dell'alimentazione....

ASPETTI CLINICI

DKA

- Giovani, DM 1
- Rapida insorgenza (<24h)
- Addominoalgie
- Nausea e vomito
- Iperventilazione
- Ottundimento
- Odore di frutta
- Poliuria e polidispia

HHS

- Anziani, DM 2
- Insorgenza graduale
- Poliuria e polidispia
- Sintomi neurologici (ottundimento, segni focali, convulsioni)
- disidratazione

VALUTAZIONE INIZIALE



ABC (vie aeree, circolo, respiro...)

Stato mentale

Eventi precipitanti

volume

Chiedersi sempre

- Si tratta di una emergenza iperglicemica o solo di una iperglicemia severa?
- Valuta lo stato di idratazione del paziente : cute , ascelle, inguini, mucose, tono bulbi oculari, ipotensione (anche solo ortostatica), FC
- Valuta il respiro del paziente (atti respiratori/min): iperventila?
- Valuta lo stato di coscienza del paziente
- Valuta la presenza di sintomi gastrointestinali (nausea , vomito)
- Valuta la presenza di un evidente fattore scatenante (febbre, trauma)

ANAMNESI



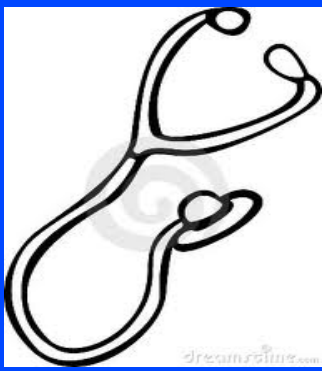
A. PATOLOGICA PROX

Modalità di insorgenza (tempi, sintomi correlati, poliuria e polidipsia...)

Sintomi correlati (febbre? Interruzione assunzione farmaci? Nuovi farmaci?..)

A. PATOLOGICA REM.

diabete noto, Comorbidità, terapie



ESAME OBIETTIVO

SEGNI DI DEPLEZIONE VOLUME
(IPOTENSIONE, SUDORAZIONE,
CUTE, MUCOSE....)

Esame neurologico

Frequenza respiro

EOG: ricerca fattori precipitanti



ACCERTAMENTI

Glicemia

Creatinina, azotemia, ionogramma

Ega venoso con *GAP* anionico (cloro!)

Emocromo con formula

Esame urine con ketostick

Osmolarità plasmatica ($2 \times \text{Na} + \text{glucosio}/18$)

Chetoni siero

EGA

ECG

ACCERTAMENTI AGGIUNTIVI

- Rx Torace
- Enzimi cardiaci
- Colturale espettorato
- Urinocoltura
- Amilasi e lipasi
- Emoglobina glicosilata

Diagnostic criteria for diabetic ketoacidosis (DKA) and hyperosmolar hyperglycemic state (HHS)

	DKA			HHS
	Mild	Moderate	Severe	
Plasma glucose (mg/dL)	>250	>250	>250	>600
Arterial pH	7.25-7.30	7.00-7.24	<7.00	>7.30
Serum bicarbonate (mEq/L)	15-18	10 to <15	<10	>18
Urine ketones*	Positive	Positive	Positive	Small
Serum ketones*	Positive	Positive	Positive	Small
Effective serum osmolality (mOsm/kg)•	Variable	Variable	Variable	>320
Anion gap Δ	>10	>12	>12	Variable
Alteration in sensoria or mental obtundation	Alert	Alert/drowsy	Stupor/coma	Stupor/coma

* Nitroprusside reaction method.

• Calculation: $2[\text{measured Na (mEq/L)}] + \text{glucose (mg/dL)}/18$.

Δ Calculation: $(\text{Na}^+) - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-)$ (mEq/L). See text for details.

Copyright © 2006 American Diabetes Association From *Diabetes Care* Vol 29, Issue 12, 2006. Information updated from Kitabchi, AE, Umpierrez, GE, Miles, JM, Fisher, JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32:1335.

Reprinted with permission from the American Diabetes Association.

COSA MI ASPETTO?

GLICEMIA: HSS alta (>600)-
DKA(soprattutto in gravidanza o digiuno) anche normale, o quasi

EGA con GAP ANIONICO: pH acido,
GAP anionico $\text{Na}-(\text{Cl}+\text{HCO}_3)$ alto

SODIO: bilancio tra diluizione per uscita dalle cellule di acqua libera e perdita renale di sodio+acqua per diuresi osmotica

Corretto (aumenta di 1,6 mEq/l ogni 100 mg di glicemia >100 mg)



CHETONI: acido acetacetico, acido beta idrossibutirrico, acetone.

UROSTICK: misura solo acetone e acido acetacetico, non idrossibutirrato (falso negativo!) → misurazione su sangue o H₂O₂

Falsi positivi captopril, penicillamine, mesna..

Resta presente per 36 ore, utile per diagnosi ma non per effetto terapia

POTASSIO: deficit di 3-5 mEq/kg per aumento perdite renali e gastroenteriche ma per deficit insulina e iperosmolarità c'è un aumento relativo nel siero → può essere normale, ridotto o anche aumentato

AMILASI e LIPASI: aumentata anche senza pancreatite.

LEUCOCITOSI: anche senza infezione

- AUMENTO CREA E AZOTEMIA
- LIPIDI: aumentati fino a siero lattescente (pseudoiponatriemia!)

Quanto è stato perduto?

Typical total body deficits of water and electrolytes in DKA and HHS*

	DKA	HHS
Total water (L)	6	9
Water (ml/kg)	100	100-200
Na⁺ (mEq/kg)	7-10	5-13
Cl⁻ (mEq/kg)	3-5	5-15
K⁺ (mEq/kg)	3-5	4-6
PO₄ (mmol/kg)	5-7	3-7
Mg⁺⁺ (mEq/kg)	1-2	1-2
Ca⁺⁺ (mEq/kg)	1-2	1-2

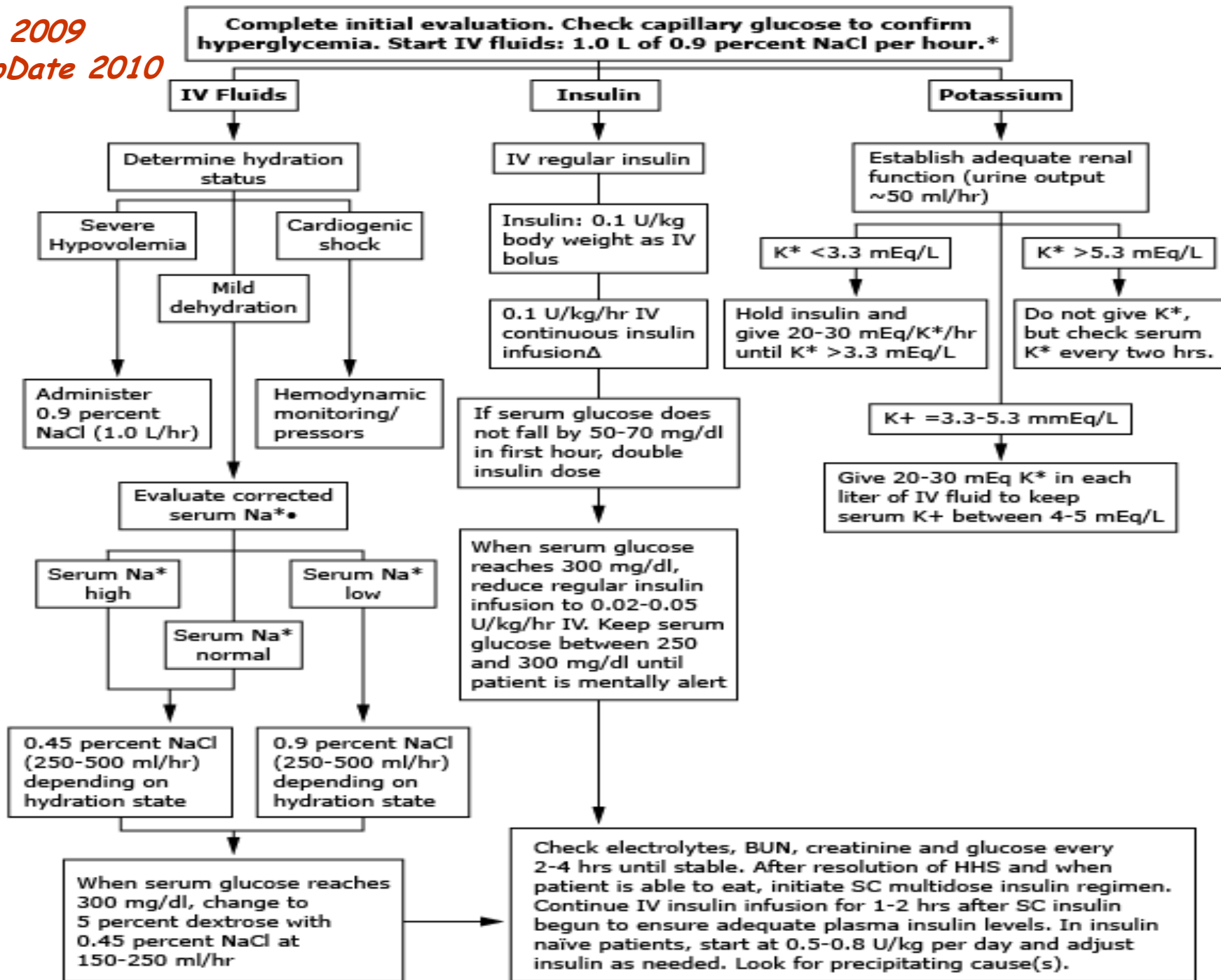
*** Data are from Ennis et al (1994) and Kreisberg (1978).**

Per kilogram of body weight.

American Diabetes Association From Diabetes Care Vol 29, Issue 12, 2006.

TRATTAMENTO

- LIQUIDI
- ELETTROLITI
- INSULINA





Infusione di NaCl

Infusione di KCL

Infusione di Insulina

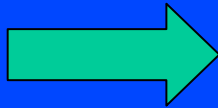
Prima ora

Sol.Fisiologica 1000 cc/h



- espansione di volume
 - miglioramento della perfusione renale
 - riduzione dell'osmolarità
- RIDUZIONE DELLA GLICEMIA 35-70 mg/dl/h
MAGGIORE RISPOSTA ALL'INSULINA

Quanti liquidi?



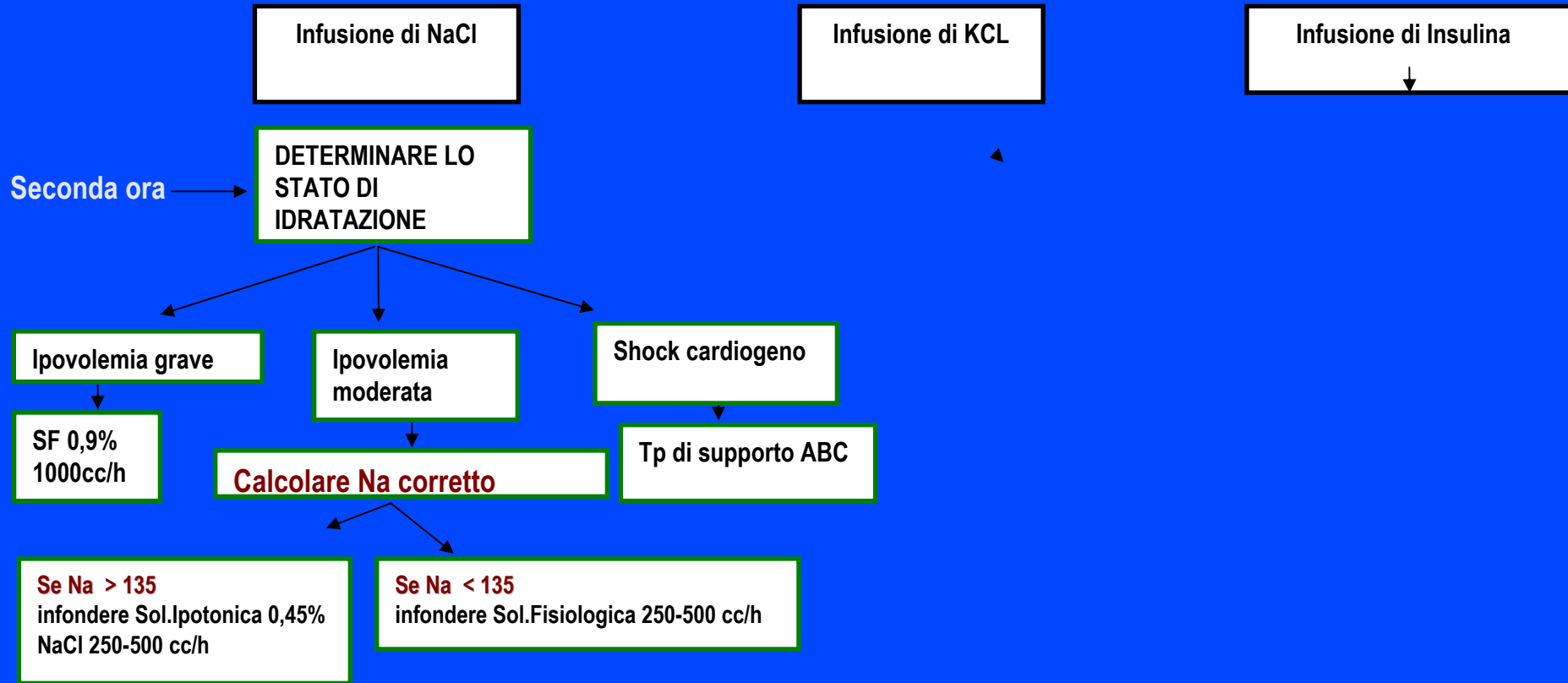
Stima del deficit idrico in HHS:

100-200 ml/kg, valore medio 9 L, in DKA 3-6 litri

In assenza di patologie cardio-vascolari maggiori infondere 10-15 mL/kg/h di soluzione salina isotonica 0,9% nelle prime ore (circa 1 litro)

Metà del deficit calcolato dovrebbe essere somministrato nelle prime 18-24 ore

Stretto monitoraggio emodinamico



riduzione dell'osmolarità
(shift H₂O dall'extra all'intracell.)



ipernatriemia

*Dopo la prima ora somministrare liquidi in base a:
stato di idratazione, elettroliti, output urinario (50 cc/h)*

Quantità di liquidi da infondere: 4-14 ml/kg/h

Quando glic >200 in DKA o 250-300 in HHS -> gluc%5+NaCl0,45% 150-200 ml/h

Infusione di NaCl

Infusione di KCL

Infusione di Insulina

Prima ora

Sol.Fisiologica 1000 cc/h

Se K = 3,3- 5,3

aggiungere 20-30 mEq di KCl in ogni litro di fluidi fino a valori di k di 4-5 mEq

Se K \leq 3,3

NON somministrare INSULINA nella prima ora ma solo NaCl e K 20-30 mEq/L/h finchè k > 3,3

Se K > 5,3

NON somministrare KCl e controllare ogni 2h

Aggiungendo potassio alla soluzione fisiologica ottengo un prodotto iperosmolare (se aggiungo 40 mEq a SF 500 cc ottengo una soluzione che contiene 117 mEq di cationi: 40 K+77 Na).

Nello stato iperosmolare meglio usare ipotonica+potassio

Infusione di NaCl

Infusione di KCL

Infusione di Insulina



Pompa siringa? HUMULIN R 50
unità in SF 50
Pompa infusionale? HUMULIN
R 100 in SF 100 ml

Praticare un bolo di **0,1 U/Kg di
insulina regolare**

Continuare l'infusione a
0,1U/Kg/h

Se la glicemia non scende di
50-70 mg/dl dopo la prima ora
RADDOPPIARE la dose di
insulina

Quando la **glicemia è ≤
300mg/dlin HHS e < 200 in
DKA** ridurre la velocità di
infusione a 0,02/0,05 cc/h e
mantenere **la glicemia a
250 –300 mg/dl finchè il
paz è vigile e l'osmolalità è
scesa <312**



POTASSIO !!!!



Altri schemi per infusione ev di insulina, non specificatamente elaborati per le
emergenze metaboliche:

Markowitz
Protocollo di Yale modificato

ALTRO.....

Bicarbonati? Se $\text{pH} < 6,9$ 100mEq di sodio bicarbonato in 400 ml di acqua sterile+Kcl 20 mEq se $\text{K} < 5,3$ in almeno 2 ore

Fosforo? Se $< 1 \text{ mg/dl}$ per evitare debolezza muscolare e depressione respiratoria 20-30 mEq/l di potassio fosfato

DKA

Uptodate

- Non iniziare l'infusione di insulina se il K è troppo basso (< 3.3 mEq/l)
- Non dare bicarbonato se il pH è ≥ 7
- Non sospendere la insulina se la glicemia si normalizza , ma aggiungere Sol. Glucosata
- Somministrare la prima dose di insulina s.c. quando ancora è in atto la infusione di insulina e glucosio (nella fase di risoluzione dell'emergenza)
- Controllare la chetosi con lo stick sierico e non con quello urinario
- Correggere la sodiemia per i valori della glicemia: il Na diminuisce di 1.6 mEq/l per ogni 100 mg di glicemia > 100 mg/dl = Na "corretto"

MONITORAGGIO

GLICEMIA OGNI ORA

ELETTROLITI, CREATININA, EGA
VENOSA OGNI 2-4 ORE

EGA ARTERIOSA NON NECESSARIA

COMPLICAZIONI

IPOGLICEMIA

IPOKALIEMIA

IPERGLICEMIA

EDEMA CEREBRALE: si sviluppa nelle prime 12-24 h di terapia.

Cefalea->letargia, convulsioni, incontinenza, modificazioni pupillari, bradicardia, arresto respiratorio.

EDEMA POLMONARE NON CARDIOGENO

QUANDO LA SITUAZIONE è RISOLTA?

- GAP ANIONICO <12 meq/l
- COSCIENZA NELLA NORMA
- HCO₃ >18 mEq/L
- GLICEMIA <200 in DKA e < 250-300 in HHS
- OSMOLARITA' <315
- POSSIBILITA' DI ALIMENTARSI

Ripristino terapia insulinica sc

GRAZIE PER L'ATTENZIONE



CASO CLINICO 1

UOMO DI 25 ANNI

APPr: da 2 giorni nausea e vomito, da 10 giorni poliuria e polidipsia con perdita di peso di 7 kg. Algie alla colonna

APR: diabete mellito diagnosticato 5 anni fa in terapia con antidiabetico orale che il pz ha sospeso da 10 gg

ESAME OBIETTIVO

Obeso (peso 100 kg)

PA 90/60

Segni di disidratazione

FC 100 bpm

FR 22

Per il resto EO nella norma

ESAMI DI LABORATORIO

Glicemia 300

Acidosi pH 7,14

Anion gap 24

Bicarbonati 6

Chetonuria e chetonemia presenti

Leucocitosi

Esame urine nn

HbA1C 12%

K 3,7 mEq/l



DKA

TERAPIA INIZIALE

- . SF → 1000 nella prima ora
- . POTASSIO → 20-30 mEq/l
- . INSULINA ev → pompa siringa 50 U in 50 cc: 10 ml bolo e poi 10 ml/h (0,1 U/kg/h)

...E IL MAL DI SCHIENA?

Eseguita RM della colonna → accesso
epidurale T10-T12

...CERCARE SEMPRE CAUSE
SCATENANTI!!!!

