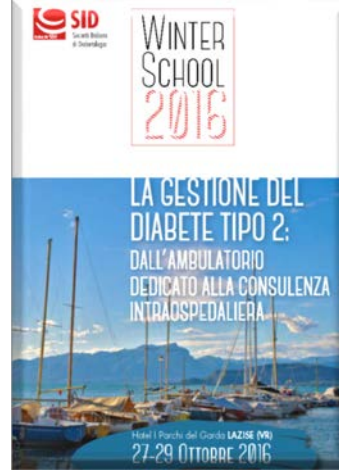




Le emergenze diabetologiche

Giorgio Sesti



Università "Magna Graecia" di Catanzaro



Potenziali conflitti di interesse

Il Prof Giorgio Sesti dichiara di aver ricevuto negli ultimi due anni compensi o finanziamenti dalle seguenti Aziende Farmaceutiche e/o Diagnostiche:

Novo Nordisk, MSD, Boehringer-Ingelheim, Lilly, Janssen, AstraZeneca, Novartis e Takeda per attività di Relatore ad eventi.

Novo Nordisk, Intarcia, Boehringer-Ingelheim, Lilly, MSD, Servier, AstraZeneca e Janssen per attività di Consulenza.

Ringrazio caldamente la SID per lo straordinario contributo alla mia formazione culturale, scientifica e clinica.

Senza il fondamentale sostegno della SID non sarei oggi qui a presentare questa mia relazione.



SID

Società Italiana
di Diabetologia

Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

1. Coma chetoacidotico.
2. Stato iperglicemico iperosmolare (HHS), definito in precedenza coma iperosmolare non chetosico.
3. Coma ipoglicemico.

Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Definizione Chetoacidosi della International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD)

Definizione ISPAD 2009

- ☐ iperglicemia $> 200 \text{ mg/dl}$ ($11,1 \text{ mmol/L}$)
- ☐ acidosi metabolica: ($\text{pH venoso} < 7,3$; bicarbonato $< 15 \text{ mmol/L}$)
- ☐ Chetonuria, chetonemia

Proposta di nuova definizione di DKA

- ☐ iperglicemia $> 200 \text{ mg/dl}$ ($> 11 \text{ mmol/L}$)
- ☐ acidosi metabolica: ($\text{pH venoso} < 7,3$)
- ☐ $\text{BOHB} > 3 \text{ mmol/L}$

BOHB = acido β -idrossibutirrico

Epidemiologia

- Complicanza acuta del diabete tipo 1 e di alcuni casi di diabete tipo 2: il 5-10 % dei ricoveri ospedalieri di pz. diabetici sono dovuti ad episodi di chetoacidosi.
- Il diabete tipo 1 all'insorgenza è complicato da chetoacidosi nel 3-8 % dei casi.
- La reale incidenza è difficile da stabilire: negli USA 4-8 casi ogni 1000 diabetici per anno, con età inferiore ai 30 anni l'incidenza della DKA aumenta fino a 18.4 episodi anno/1000 pazienti.
- I tassi di mortalità tra 0.67 -7.96 %.

Fattori scatenanti

- Infezioni
- Patologie CV (IMA, Shock, Ictus)
- Malattie infiammatorie
- Traumi
- Interventi chirurgici
- Terapie con corticosteroidi, antipsicotici di seconda generazione, diuretici tiazidici e simpatico mimetici. Terapia con inibitori di SGTL2.
- Gastroenterite
- Ipertiroidismo.
- Nei pazienti in trattamento con microinfusori non adeguatamente istruiti, eventi che portano ad interruzione della erogazione di insulina (es: ostruzione del catetere, dislocazione della cannula dal sottocute, etc) possono determinare la comparsa della chetoacidosi nell'arco di poche ore a causa del piccolo deposito sottocutaneo di insulina caratteristico di una infusione continua.

Fisiopatologia

1. Insufficiente secrezione insulinica endogena (DM tipo 1)
2. Inadeguata terapia
3. Aumento del fabbisogno

Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Patogenesi

1. Due difetti metabolici:

- Iperglicemia
- Iperchetonemia

2. Condizioni di stress → aumento degli ormoni contro-insulari (GH, cortisolo, glucagone, catecolamine)

3. Deficit insulinico assoluto e/o relativo

Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Deficit di insulina

**Aumento proteolisi
e lipolisi**

**Aumento della produzione
epatica di glucosio
(glicogenolisi e gluconeogenesi)**

IPERGLICEMIA

Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Ormoni contro-insulari

**Ridotta utilizzazione
periferica del glucosio**

**Aumento della produzione
epatica di glucosio
(glicogenolisi e gluconeogenesi)**

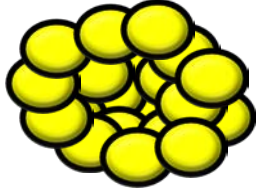
IPERGLICEMIA

Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Elevato rapporto Glucagone / insulina



**Aumento della lipolisi
Aumento FFA circolanti**



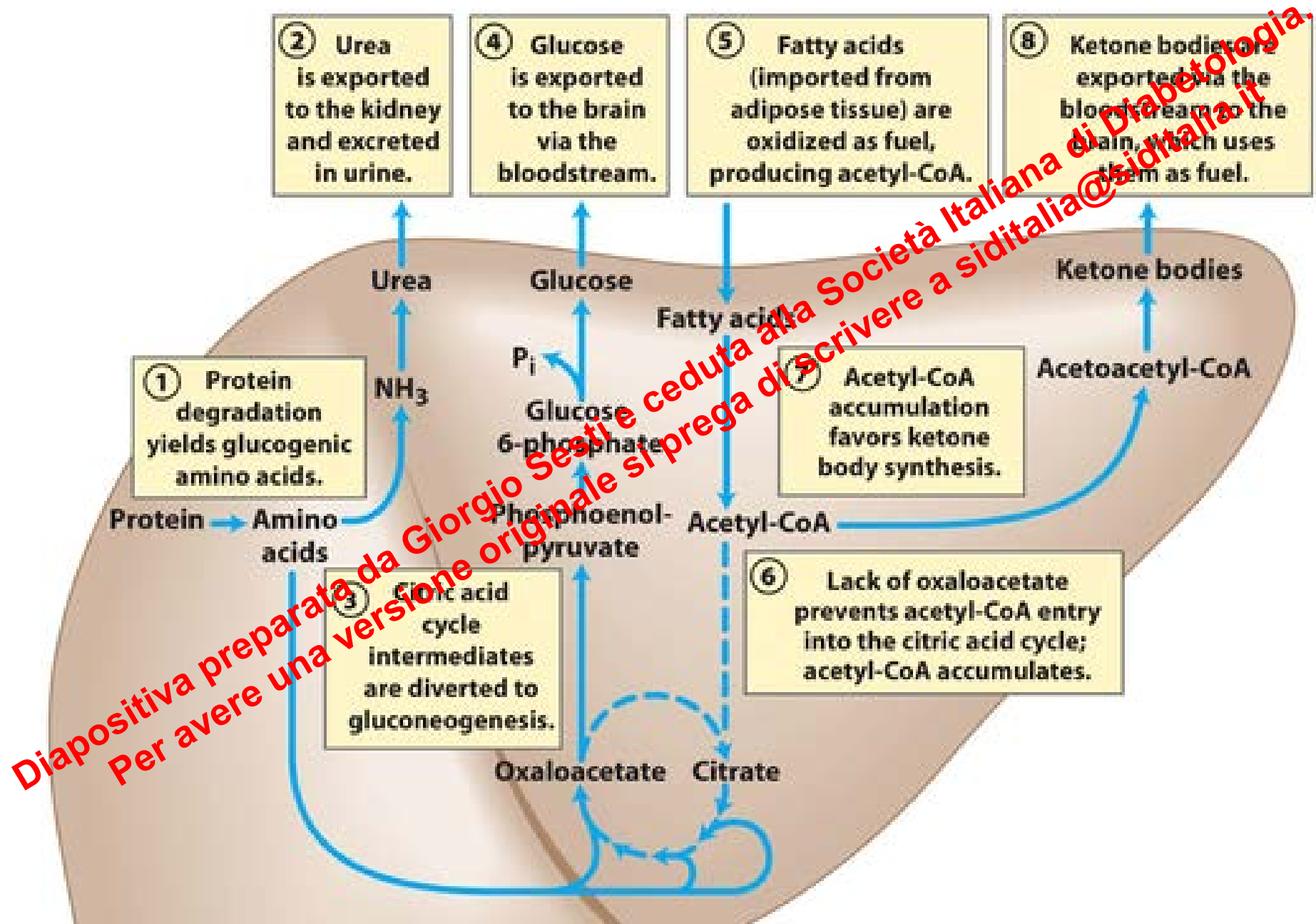
**Aumento della captazione
epatica di FFA e
Trasformazione dei FFA in Acil-CoA**

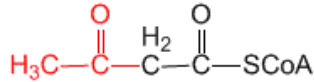


**Riduzione dei livelli di Malonil-CoA
(↑ insulina, ↓ glucagone)
Riduzione della produzione di ac. ossalacetico**

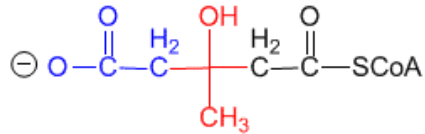
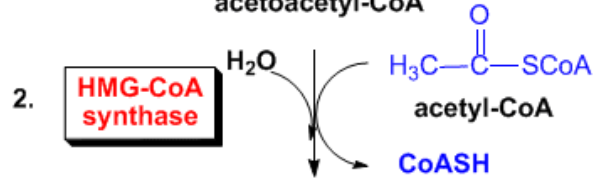
*Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it*

Neoglucogenesis and ketogenesis

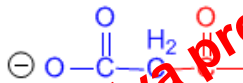
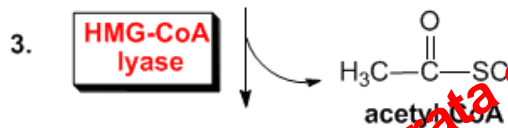




acetoacetyl-CoA



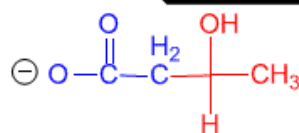
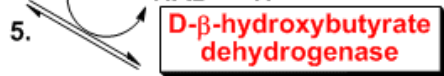
β-hydroxy-β-methylglutaryl-CoA
HMG-CoA



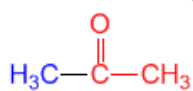
acetoacetate

NADH

NAD⁺ + H⁺



D-β-hydroxybutyrate



acetone

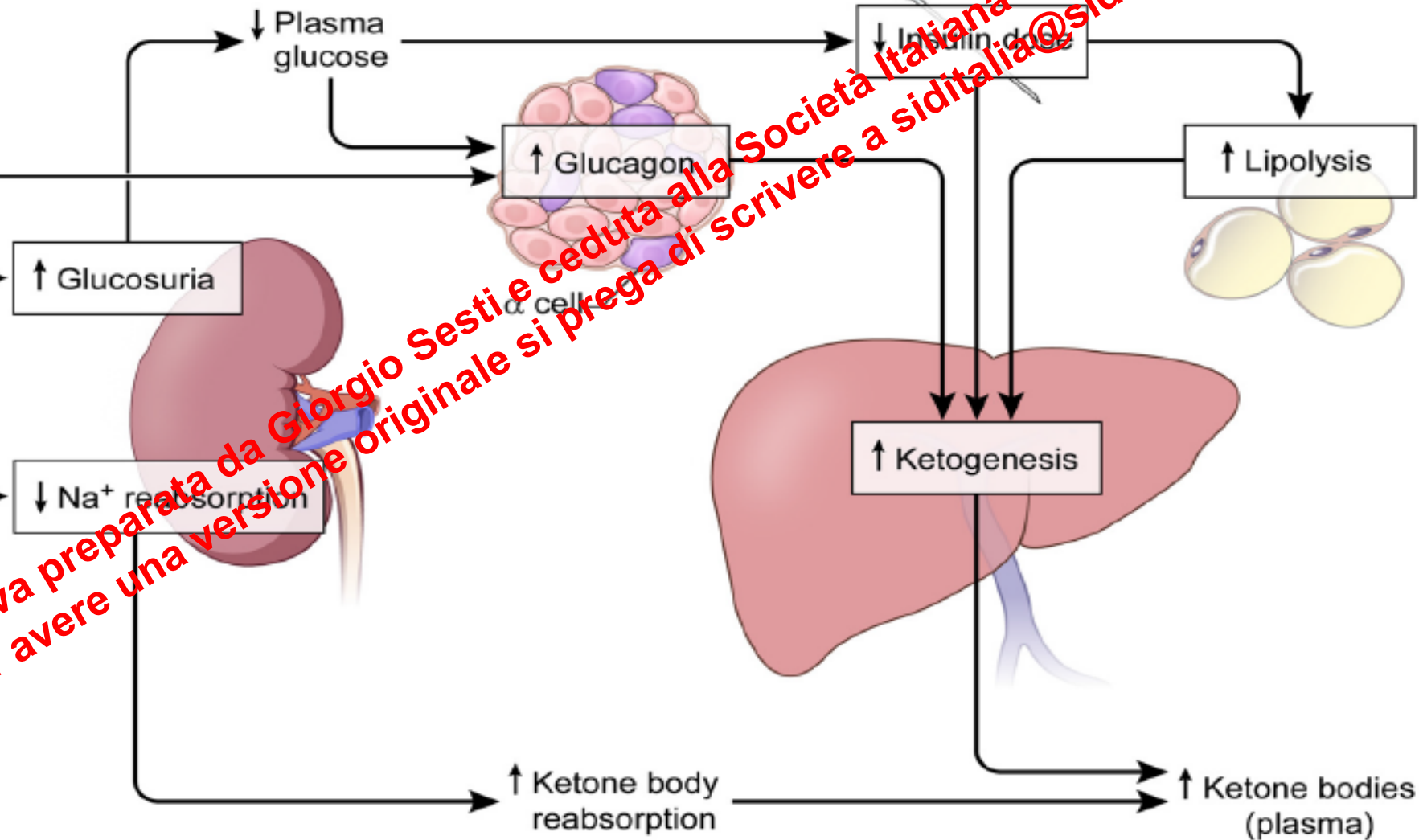
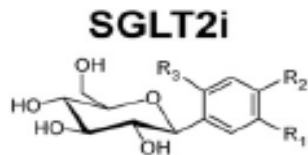
↑ Acetil-CoA
 ↑ Trasformazione in corpi chetonici
 (acetoacetato, β-idrossibutirato e acetone)

Riduzione dell'utilizzazione
 periferica dei chetoni

IPOCHETONEMIA

Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
 Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Potential mechanisms whereby adjunctive therapy with SGLT2 inhibitors may promote ketosis and increase the risk of ketoacidosis in type 1 diabetics



Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

**Iperglicemia
Iperchetonemia**



**Diuresi osmotica
Perdita di 5-7 L**



**Aumento della osmolarità plasmatica
Disidratazione cellulare**



**↑ Escrezione ioni positivi (Na, K, Ca, Mg)
secondaria all'escrezione dei chetoni negativi e
al mancato effetto sodio-ritentivo dell'insulina**



DISIDRATAZIONE

Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Quadro Clinico

SINTOMI

- Poliuria e polidipsia
- Nausea e vomito
- Astenia
- Anoressia
- Dolori addominali
- Dispnea
- Disturbi della vista
- Depressione delle funzioni mentali (Sopore → Coma)

Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Quadro Clinico

SEGN I

- Disidratazione
- Secchezza mucose
- Globi oculari ipotonic i
- Riduzione elasticità cutanea
- Alito acetonic o (odore di frutta marcia)
- Iperpnea, Respiro di Kussmaul
- Ipotensione
- Tachicardia
- Addome arduo (Difesa addominale)
- Perdita di peso
- Interferenza con lo sviluppo
- Normale o bassa temperatura (la presenza di febbre è sospetta di concomitante infezione)

Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Dati di laboratorio

- Iperglicemia (>300 mg/dl)
- Chetonemia (>5 mM) e Chetonuria (+ + +), β -idrossibutirrato (>3 mmol/L)
- Glicosuria
- Aumento FFA
- Iperazotemia
- Ipercreatininemia
- Iperuricemia
- Aumento gap anionico: $(\text{Na}^+) - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-) = >15$ mEq/l
- Riduzione pH arterioso: <7.3 (Acidosi metabolica)
- Aumento ematocrito (Emoconzentrazione)
- Leucocitosi neutrofila
- Osmolalità >300 mOsm/l ($2 ([\text{Na}^+] + [\text{K}^+] + \text{Glicemia mg/dl}/18)$, v.n. = 280 mOsm/l)

Oppure

$$2 \times [\text{Na}^+] + [\text{Glucosio}]/18 + [\text{Azotemia}]/2.8$$

Dati di laboratorio

- L'iperkaliemia è di frequente riscontro all'esordio della chetoadidosi.
- Il potassio intracellulare viene richiamato nel compartimento extracellulare per l'acidosi metabolica e l'iperglicemia e perso a causa della diuresi osmotica.
- Questo determina una riduzione del pool totale di potassio corporeo.
- Un segno indiretto di iperkaliemia è la presenza all'ECG di onde T a tenda e dall'accorciamento del QT.

Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Diagnosi differenziale

- La diagnosi è semplice nei pazienti diabetici di tipo 1 noti.
- In soggetti in cui non è stato diagnosticato il diabete e che presentano una modesta iperglicemia associata a chetosi e acidosi con gap anionico si deve porre diagnosi differenziale con:

- 1) Chetosi da digiuno prolungato
- 2) Alcolismo
- 3) Acidosi lattica
- 4) Intossicazione da salicilato, metanolo, paraldeide
- 5) Uremia.

Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Diagnosi differenziale

Chetoacidosi Diabetica - Alcolica

- Storia di alcolismo.
- Insorgenza in seguito a digiuno.
- Addome acuto e pancreatite nel 75 % dei casi.
- 90 % dei casi glicemia < 150 mg / dl.
- Rapida risoluzione con infusione e.v. di glucosio e Vit. B.

Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Complicanze

- Gastrite erosiva
- Sepsi
- IMA
- Ictus
- Edema Cerebrale causato dalla rapida caduta delle glicemia e caratterizzato da:
 1. Cefalea
 2. Papilledema
 3. Torpore mentale
 4. Midriasi asimmetrica
- Shock da ipovolemia e da ipocontrattilità cardiaca secondaria all'acidosi
- Polmonite *ab ingestis*
- ARDS
- Aritmie cardiache da squilibrio elettrolitico
- Fenomeni tromboembolici da aumentata coagulabilità

Complicanze

1. Edema cerebrale responsabile del 60-90 % dei casi mortali: troppo rapida caduta della glicemia.
2. Ipopotassemia: insufficiente apporto
3. Ipoglicemia: Eccessiva somministrazione di insulina
4. Edema polmonare: eccessiva introduzione di liquidi

Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Valutazione e monitoraggio del paziente con DKA

1. La glicemia va inizialmente misurata ogni ora fino a che diventa stabile.
2. Peso corporeo ogni 6-12 ore.
3. Bilancio dei liquidi introdotti ed eliminati.
4. Posizionamento catetere vescicale ed eventuale sondino naso-gastrico. Bilancio idrico.
5. PA, polso, monitor ECG, attività respiratoria, stato di coscienza, turgore delle giugulari e auscultazione basi polmonari ogni ora.
6. Temperatura ogni 8 ore.
7. pH arterioso, PCO_2 e PO_2 all'ingresso e fino a che $pH > 7.0-7.1$.
8. Na, K, Cl, bicarbonati e chetoni ogni 2-4 ore.
9. Acido β -idrossibutirico (BOHB) è diventato molto conveniente da quando sono stati sviluppati dei glucometri capaci di misurarlo nel sangue capillare.
10. Osmolarità plasmatica.
11. Azotemia, creatininemia, urinocoltura, es. Urine con chetonuria, emocromo, Rx torace all'ingresso.

Obiettivi della terapia

- 1) Ripristino graduale di una normalità clinica e biochimica;
- 2) Reidratazione;
- 3) Correzione del deficit insulinico;
- 4) Prevenzione delle complicanze:
 - a. Edema cerebrale
 - b. Ipopotassiemia
 - c. Ipoglicemia
 - d. Iponatremia/ipo-osmolarità
 - e. Variazioni brusche delle concentrazioni di glucosio, sodio e osmolarità plasmatica.

La terapia della chetocidosi si basa sostanzialmente su:

- 1) la correzione del deficit idrico;
- 2) la terapia insulinica;
- 3) l'infusione di glucosio;
- 4) la supplementazione di potassio e la correzione delle altre turbe elettrolitiche (acidosi metabolica).

Correzione del deficit idrico

1. Infusione e.v. di soluzione fisiologica 1000 cc/ora (in anziani o cardiopatici 500 cc) per 2 ore e 500 cc/ora nelle successive 24 ore. Continuare l'apporto di fluidi fino a che il pz. sia in grado di bere.
2. Il paziente va reidratato avendo cura di evitare una riduzione troppo rapida della osmolarità plasmatica, che potrebbe indurre una condizione di edema cerebrale.
3. Lo stato di reidratazione è valutabile con il monitoraggio delle condizioni emodinamiche del paziente e con il controllo dei parametri di laboratorio.
4. L'infusione di liquidi dovrebbe correggere il deficit di liquidi stimato entro le prime 24 ore con conseguente aumento della velocità di filtrazione glomerulare, riduzione della azotemia e della creatininemia. Inizialmente la creatinina sierica sarà molto più alta di quanto atteso sulla base della riduzione della velocità di filtrazione glomerulare perché l'acetato aumenta artificialmente il valore di creatinina misurato.

Terapia insulinica

1. La terapia insulinica riduce la produzione epatica, diminuisce la lipolisi e la secrezione di glucagone determinando una riduzione della produzione di chetoni e incrementa l'utilizzazione di chetoni.
2. Bolo endovenoso pari a 0.1 U/kg peso corporeo seguito da una infusione continua di insulina regolare alla velocità di 0.1 U/kg /ora che dovrebbe comportare una discesa della glicemia di $50\text{-}75 \text{ mg/dl/ora}$. In caso contrario aumentare del 50% la velocità di infusione.
3. Continuare l'infusione fino alla scomparsa della chetonuria.

L'infusione di glucosio

1. Quando la glicemia < 250 mg/dl sostituire la fisiologica con glucosata al 5% mantenendo la stessa velocità di infusione insulinica o riducendola a 0.02-0.05 U/kg/ora.
2. Mantenere la glicemia intorno a 150-200 mg/dl per evitare il rischio di edema cerebrale (il glucosio plasmatico scende più rapidamente dei chetoni).
3. L'infusione di glucosio deve continuare finché il paziente non sia in grado di assumere liquidi per bocca.

Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Supplementazione di potassio

1. Quasi tutti i pazienti con chetoacidosi hanno un deficit di potassio (solitamente pari a 2-5 mmol/kg) a causa delle perdite urinarie e gastrointestinali.
2. Tuttavia, a causa del passaggio del potassio dal compartimento intracellulare a quello extracellulare dovuto alla mancata azione dell'insulina e alla iperosmolarità, il potassio sierico inizialmente tende ad essere elevato.
3. Con l'inizio della terapia infusiva, la potassiemia tende a ridursi a causa del ripristino della diuresi, della riduzione della chetonemia e del ritorno del potassio all'interno delle cellule per azione dell'insulina.
4. A causa del rischio di concomitante insufficienza renale acuta causata dalla disidratazione è raccomandato di non somministrare potassio se i livelli sierici sono > 5.2 mEq/L.
5. Iniziare la supplementazione di potassio non appena il livello sierico scenda sotto il limite superiore di normalità (5-5.2 mEq/L a seconda dei laboratori) e la diuresi sia pari almeno a 50 ml/h. Lo scopo della supplementazione di potassio è quello di mantenere i suoi valori entro il range di 4-5 mEq/L. In genere 20-30 mEq di potassio per litro di liquidi infusi sono sufficienti a questo scopo.

Terapia con bicarbonati

1. Le indicazioni per la terapia con bicarbonati restano controverse e vi è ampio consenso che la risoluzione della chetoacidosi si ottiene nella maggioranza dei casi con la semplice somministrazione di liquidi e insulina.
2. Un eccesso di bicarbonati può causare un aumento nella pressione parziale di CO_2 nel liquido cerebrospinale e può causare un aumento perverso dell'acidosi centrale.
3. Inoltre l'uso di bicarbonato nel trattamento della chetoacidosi può ritardare la riduzione dei chetoni rispetto alla somministrazione di semplice soluzione fisiologica. Vi sono inoltre evidenze che suggeriscono che il trattamento con bicarbonati può favorire lo sviluppo di edema cerebrale.
4. Il trattamento con bicarbonati può essere preso in considerazione nei:
 - pazienti con pH arterioso <7 in cui la ridotta contrattilità cardiaca e la vasodilatazione possono ulteriormente compromettere la perfusione tissutale;
 - pazienti con iperpotassiemia potenzialmente mortale, poiché la somministrazione di bicarbonati nei pazienti in acidosi fa entrare il potassio nelle cellule con conseguente riduzione della potassiemia.

Terapia con bicarbonati

La somministrazione di bicarbonato consigliata in caso di pH arterioso è < 7.0 prevede un'infusione di 100 mEq di bicarbonato di sodio in 400 ml d'acqua in due ore, con l'aggiunta di 20 mEq di potassio cloruro se la potassiemia è inferiore ai limiti superiori di normalità.

Il pH venoso dovrebbe essere monitorato ogni 2 ore ed i bicarbonati somministrati come sopra finché il pH supera il valore di 7 per evitare l'alcalosi.

Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Misure supplementari

1. La chetoacidosi predispone ad uno stato pro-coagulante che potrebbe rendere conto dell'aumentata incidenza di eventi trombotici durante chetoacidosi. In tali casi è consigliato l'uso di Calcieparina (5000 UI x 3 s.c).
2. Antibiotici a largo spettro in caso di infezioni.

Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

La chetoacidosi si può considerare risolta e l'infusione di insulina può essere ridotta gradualmente ed iniziata una terapia multi iniettiva per via sottocutanea quando:

1. Il gap anionico è < 12 mEq/L. La chetonuria può restare elevata per più di 36 ore a causa della più lenta rimozione dell'acetone, che in parte avviene attraverso i polmoni;
2. Il paziente può alimentarsi per bocca;
3. La glicemia è < 200 g/dl;
4. I bicarbonati sierici sono ≥ 18 mEq/L;
5. Il pH venoso è > 7.3 .

Ai pazienti con diabete riconosciuto e precedentemente trattati con insulina, si può somministrare la dose di insulina precedente la comparsa di chetoacidosi. I pazienti che non erano precedentemente trattati con insulina devono iniziare una terapia insulinica multi-iniettiva alla dose di 0,5-0,8 U/Kg /die secondo il regime *basal-bolus* aggiustando le dosi mediante monitoraggio della glicemia.

Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

**Stato iperglicemico iperosmolare
(HHS), definito in precedenza come
iperosmolare non chetotico**

*Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it*

Definizione

Sebbene una definizione precisa di stato di Diabetologia iperosmolare non esista, è ragionevole descriverla come una condizione caratterizzata da marcata iperglicemia (>500 mg/dl), disidratazione estrema e iperosmolarità plasmatica (≥ 320 mOsmol/kg) che provoca un grave malessere fino alla compromissione dello stato di coscienza.

Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Epidemiologia

- Complicanza acuta del diabete di tipo 2. Rappresenta il 10-20 % dei casi di comi iperglicemici.
- Colpisce prevalentemente soggetti in età avanzata (55-70 anni).
- Mortalità del 15-20%.

Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Caratteristiche cliniche

Mentre la chetoacidosi ha un decorso rapido sviluppandosi nel giro di poche ore, lo stato iperglicemico iperosmolare ha uno sviluppo lento della durata di alcuni giorni e di conseguenza la disidratazione e disturbi metabolici sono più severi. Generalmente esso insorge dopo un periodo di iperglicemia sintomatica, durante il quale l'apporto di liquidi è inadeguato a prevenire la disidratazione estrema causata dalla diuresi osmotica indotta dall'iperglicemia.

Diapositiva preparata da Giorgio Sesca e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a spitalia@spitalia.it

Caratteristiche cliniche

In alcuni pazienti, lo stato iperglicemico iperosmolare può verificarsi quando, in corso di diabete tipo 2 misconosciuto o trascurato, si somministrano farmaci che riducono la tolleranza al glucosio (per esempio, glucocorticoidi) o che aumentano la perdita di liquidi (per esempio, diuretici).

Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Patogenesi

FATTORI SCATENANTI: condizioni che portano ad un aumento degli ormoni contro-insulari e riduzioni delle capacità del paziente di reintegrare i liquidi persi con le urine

1. Infezioni acute, particolarmente da una polmonite o da una sepsi secondaria a un'infezione delle vie urinarie.
2. Ictus
3. IMA
4. Pancreatite acuta
5. Disturbi psichici (demenza, scarsa sensibilità alla fame o alla sete)

Patogenesi

Fattori iatrogeni

1. Aumentato carico osmotico

- nutrizione enterale o parenterale
- Soluzioni ipertoniche glucosate e.v.

2. Perdita di acqua

- diuretici tiazidici o dell'ansa
- dialisi peritoneale

3. Fase post-operatoria in cardiocirurgia

Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Fisiopatologia

1. Insufficiente secrezione insulinica endogena, inadeguata terapia o aumento del fabbisogno
2. Mancanza di chetoacidosi da attribuire alla presenza di quantità circolanti di insulina non adeguate a controllare l'iperglicemia ma in grado a frenare la lipolisi e il rilascio di FFA.

Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Iperglicemia



**Diuresi osmotica con perdita tra
100 e 220 ml/kg
(8-18 litri in un persona che pesa 80 kg)**



**Riduzione volemia
Riduzione perfusione renale
Riduzione eliminazione renale glucosio**



**Disturbi della coscienza che alterano
la percezione della sete**



DISIDRATAZIONE

Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Quadro Clinico

- Età avanzata
- Poliuria e polidipsia
- Astenia e anoressia
- Distensione gastrica, nausea, vomito
- Debolezza muscolare
- Dimagrimento
- Grave Disidratazione (Secchezza mucose, globi oculari ipotonici, riduzione elasticità cutanea)
- Ipotensione (pressione sistolica <100 mmHg) , Shock
- Tachicardia (frequenza >100 bpm)
- Iperpnea

Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Quadro Clinico

Segni neurologici

- Turbe dello stato di coscienza (sopore, convulsioni → coma)
- Afasia
- Emianopsia omonima
- Emiparesi
- Deficit emilaterale della sensibilità
- Nistagmo

Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Dati di laboratorio

- Iperglicemia (> 500 mg/dl)
- Normo o Ipernatremia
- Iperazotemia
- Ipercreatininemia
- Iperuricemia
- Assenza di corpi chetonici (acido β -idrossibutirrico < 3 mmol/l)
- Normale pH arterioso: > 7.3
- Aumento ematocrito (Eriocritocentrizzazione)
- Leucocitosi neutrofila
- Osmolalità: > 320 mOsm/l ($2 ([Na^+] + \text{Glicemia}/18)$, v.n. = 280 mOsm/l)

oppure

$$2 \times [Na^+] + [Glucosio]/18 + [Azotemia]/2.8$$

Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Obiettivi della terapia

Gli obiettivi terapeutici dello stato iperglicemico iperosmolare sono quelli di trattare la causa scatenante sottostante e di una graduale:

- normalizzazione dell'osmolalità;
- correzione delle perdite di liquidi ed elettroliti;
- normalizzazione dei valori glicemici;
- prevenzione della trombosi arteriosa o venosa;
- prevenzione di complicazioni cerebrali quale edema cerebrale / mielinolisi pontina centrale;
- prevenzione di ulcere.

Terapia

Reintegrazioni delle perdite di liquidi

1. Infusione e.v. di soluzione fisiologica 2000-3000 cc nelle prime 2 ore e 500-1000 cc/ora nelle successive 24 ore. L'infusione di liquidi da sola (senza insulina) è in grado di ridurre la glicemia e l'osmolalità. Lo scopo del trattamento dovrebbe essere quello di reintegrare il 50 % della perdita teorica di liquidi entro le prime 12 ore e il rimanente 50 % nelle successive 12 ore.
2. Un'adeguata e sicura velocità di riduzione dei livelli di glucosio è pari a 70-110 mg/dl per ora. Successivamente, la velocità di riduzione dei livelli di glucosio non dovrebbe eccedere i 200 mg/dl nelle 24 ore.

Terapia insulinica

- Il trattamento con insulina non deve essere aggressivo e può non essere necessario, perché un'idratazione adeguata abitualmente riduce i livelli plasmatici di glucosio.
- I pazienti in stato iperglicemico iperosmolare sono più sensibili all'insulina dei pazienti con chetoacidosi diabetica e dosi elevate possono ridurre il glucosio plasmatico troppo rapidamente, portando all'edema cerebrale.
- Il trattamento con insulina prima di un'adeguata reintegrazione di liquidi può provocare collasso cardiovascolare a causa del passaggio di acqua fuori dal compartimento intravascolare, con un conseguente calo del volume intravascolare (una conseguenza dell'uptake del glucosio insulino-mediata e della diuresi da escrezione urinaria di glucosio).

Terapia

1. La dose raccomandata di insulina è pari a 0.05 unità per kg per ora con una riduzione di glucosio alla velocità di 100 mg/dl per ora.
2. La reintegrazione del potassio è necessaria quando i valori sono pari a 3.5-5.5 mmol/l mediante l'infusione endovenosa di 20-40 mmol/l di potassio.
3. Quando la glicemia avrà raggiunto approssimativamente i 250 mg/dl occorre aggiungere una soluzione glucosata al 5%, ai liquidi somministrati per via endovenosa in modo da evitare l'ipoglicemia.
4. Mantenere la glicemia intorno a 200-250 mg/dl per evitare il rischio di edema cerebrale.

Diapositiva preparata da Giorgio Sesca e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Misure supplementari

1. Calcieparina (5000 UI x 3 s.c) per profilassi trombotiche
2. Antibiotici a largo spettro quando siano presenti segni clinici di infezione o di laboratorio che suggeriscono la sua presenza.
3. Inibitori della secrezione acida gastrica.
4. Alto rischio di ulcere da decubito: valutazione iniziale del piede e applicazioni di protezioni ai talloni nei soggetti affetti da neuropatia periferica, malattia vascolare o deformità degli arti inferiori.

Monitoraggio del paziente

1. **Peso corporeo ogni 6-12 ore.**
2. **Bilancio dei liquidi introdotti ed eliminati.**
3. **Posizionamento catetere vescicale ed eventuale sondino nasogastrico.**
4. **Controllo azotemia, creatinemia, osmolarità, elettroliti ogni 2-4 ore.**
5. **PA, polso, attività respiratoria, stato di coscienza, turgore alle giugulari e auscultazione basi polmonari ogni 1-2 ore**
6. **Temperatura ogni 8 ore.**
7. **Urinocoltura, es. Urine, emocromo, ECG Rx torace all'ingresso.**

Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Coma Ipoglicemico

Diapositiva preparata da Giorgio Sestini ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

➤ An American Diabetes Association (ADA) workgroup defined hypoglycaemia as an “episode of an abnormally low plasma glucose that exposes the individual to harm”.

➤ The ADA workgroup advocated a plasma glucose concentration of <3.9 mmol/liter (<70 mg/dl) in people with diabetes.

➤ In clinical practice hypoglycaemia is usually defined as ‘mild’ if self-treated and ‘severe’ if external assistance is required (the individual requires the assistance of another person and cannot be treated with oral carbohydrate due to confusion or unconsciousness)

Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

IPOGLICEMIA

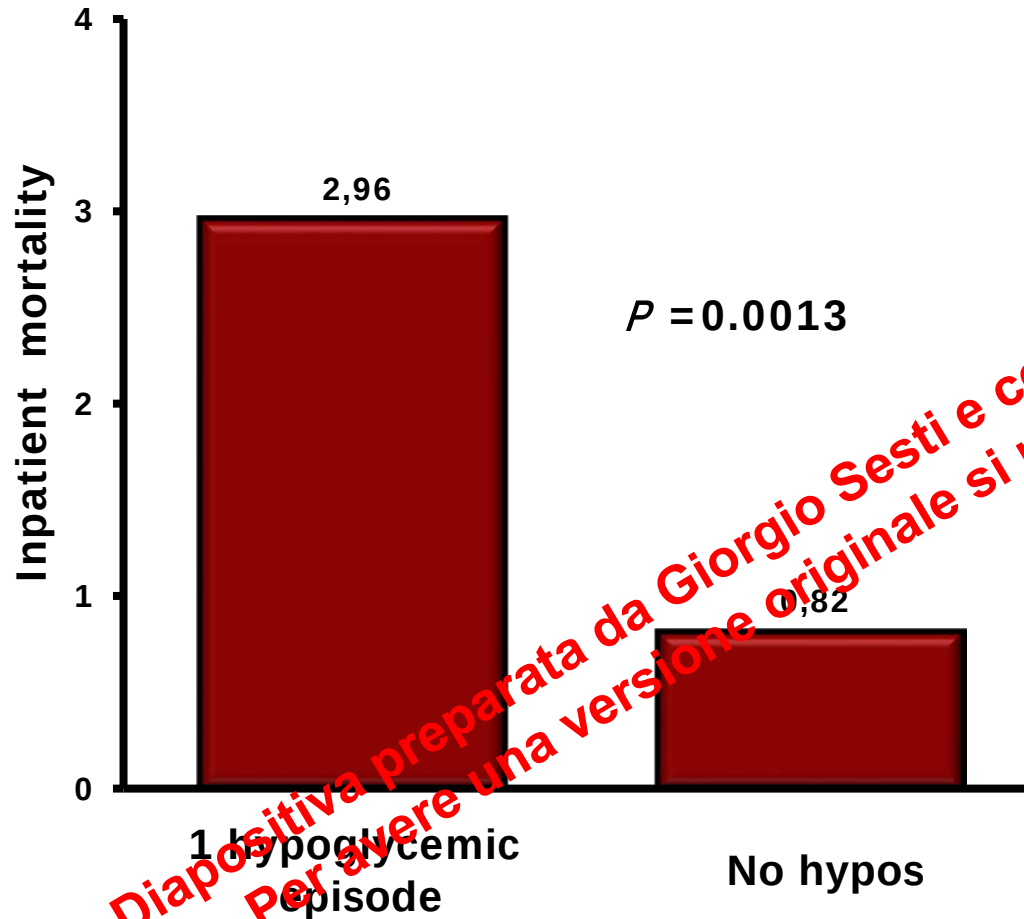
Si diagnostica presente quando è presente la triade di Whipple:

1. la glicemia è inferiore a 50 mg/dl;
2. sono presenti sintomi compatibili con la diagnosi;
3. la risoluzione dei sintomi si verifica a seguito della somministrazione di glucosio.

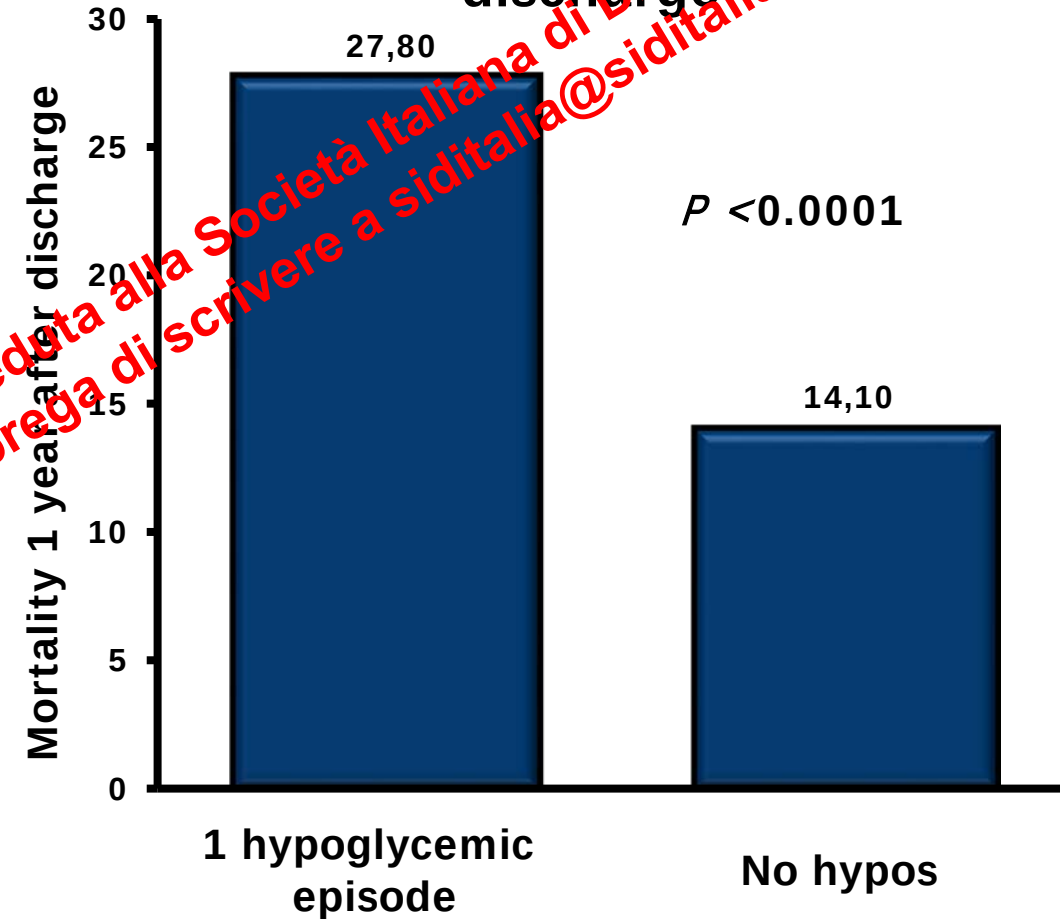
Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Hypoglycemia and clinical outcomes in 2582 patients with diabetes hospitalized in the general ward

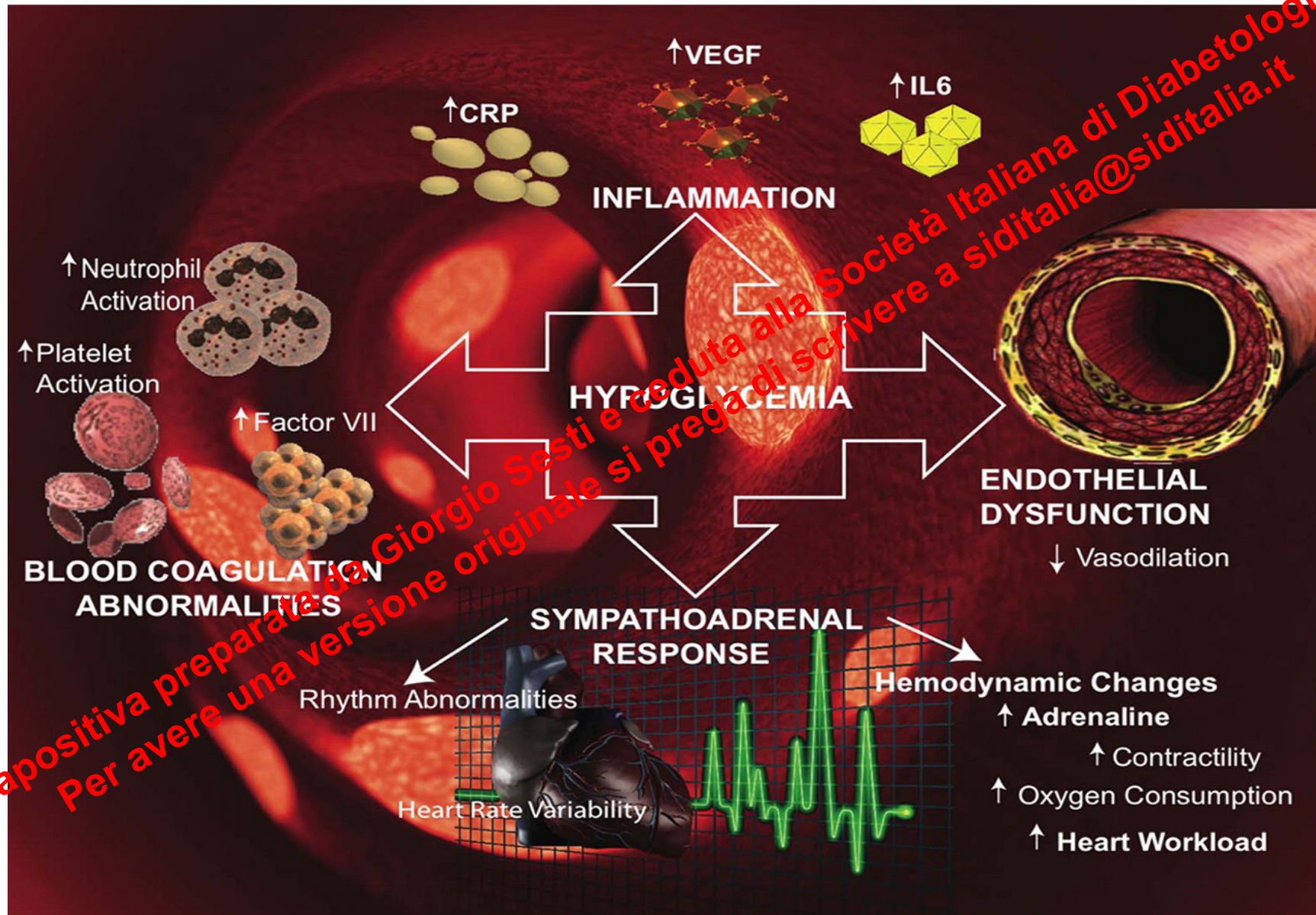
In-patient mortality



Mortality 1 year after discharge



Mechanisms by which hypoglycemia may affect cardiovascular events



The incidence and impact of hypoglycemia in type 1 and type 2 diabetes

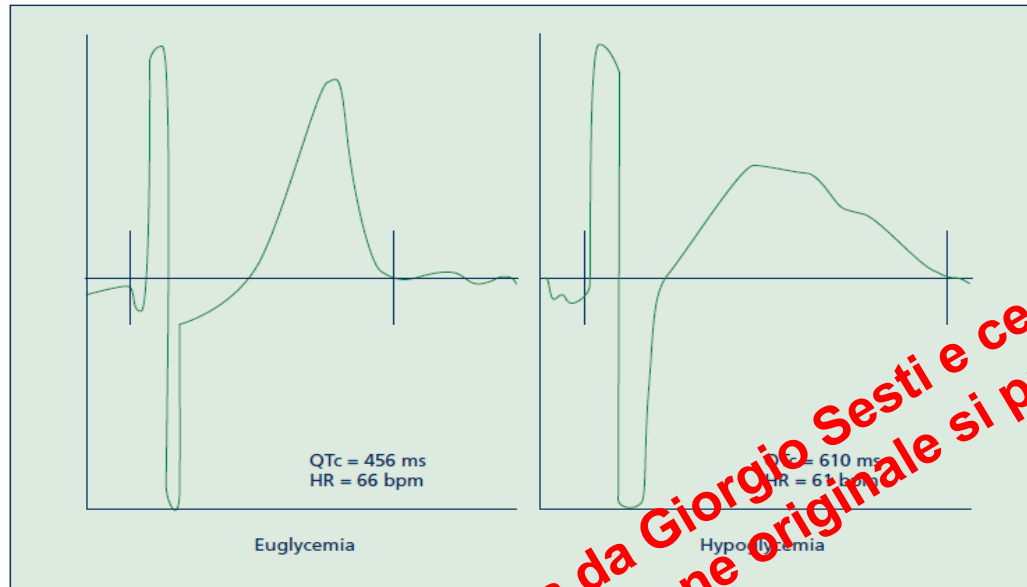
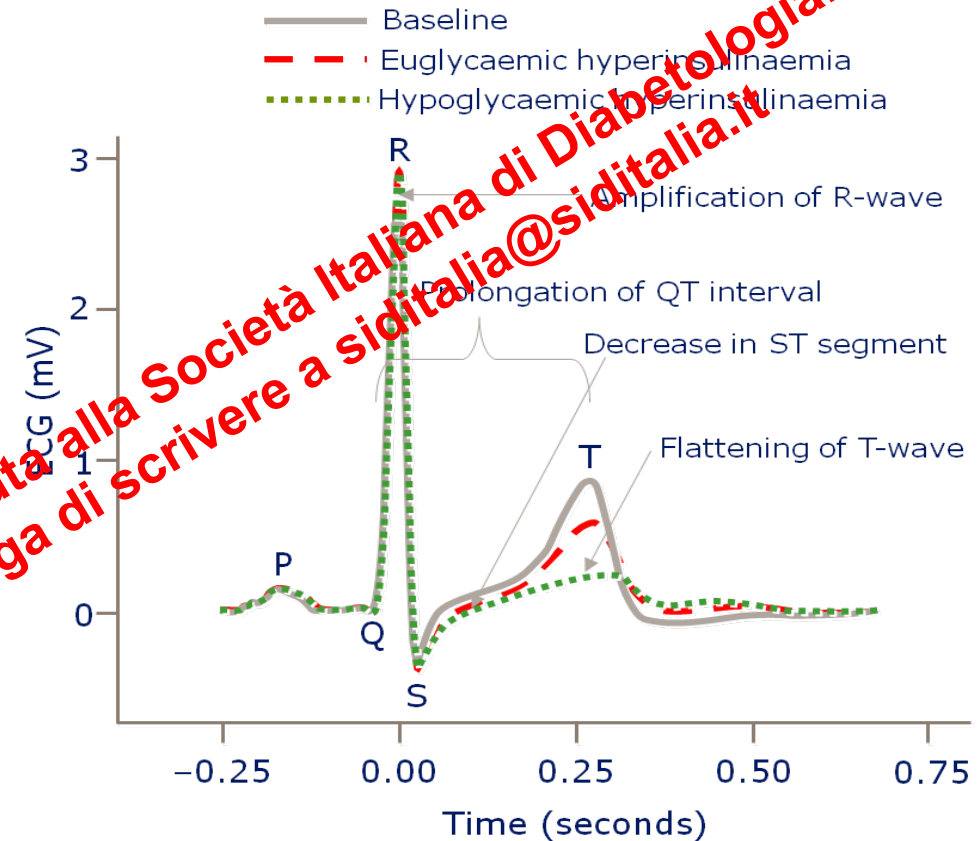


Fig. 3: Changes in the ECG induced by acute hypoglycemia in a type 1 diabetic adult subject, showing a normal ECG during euglycemia (left panel) and demonstrating QT prolongation and altered T wave morphology during hypoglycemia (right panel). HR, Heart rate. Adapted from [41].

Int. Diab. Monitor, 2005;21(6):210-218



- Abnormalities in:
 - atrioventricular conduction
 - ventricular depolarisation
 - ventricular repolarisation
- R-wave amplification associated with norepinephrine counter-regulatory response
- T-wave flattening associated with epinephrine counter-regulatory response

Classificazione eziologica delle ipoglicemie

- - Ipoglicemie esogene
- - Ipoglicemie endogene
- - Ipoglicemie funzionali

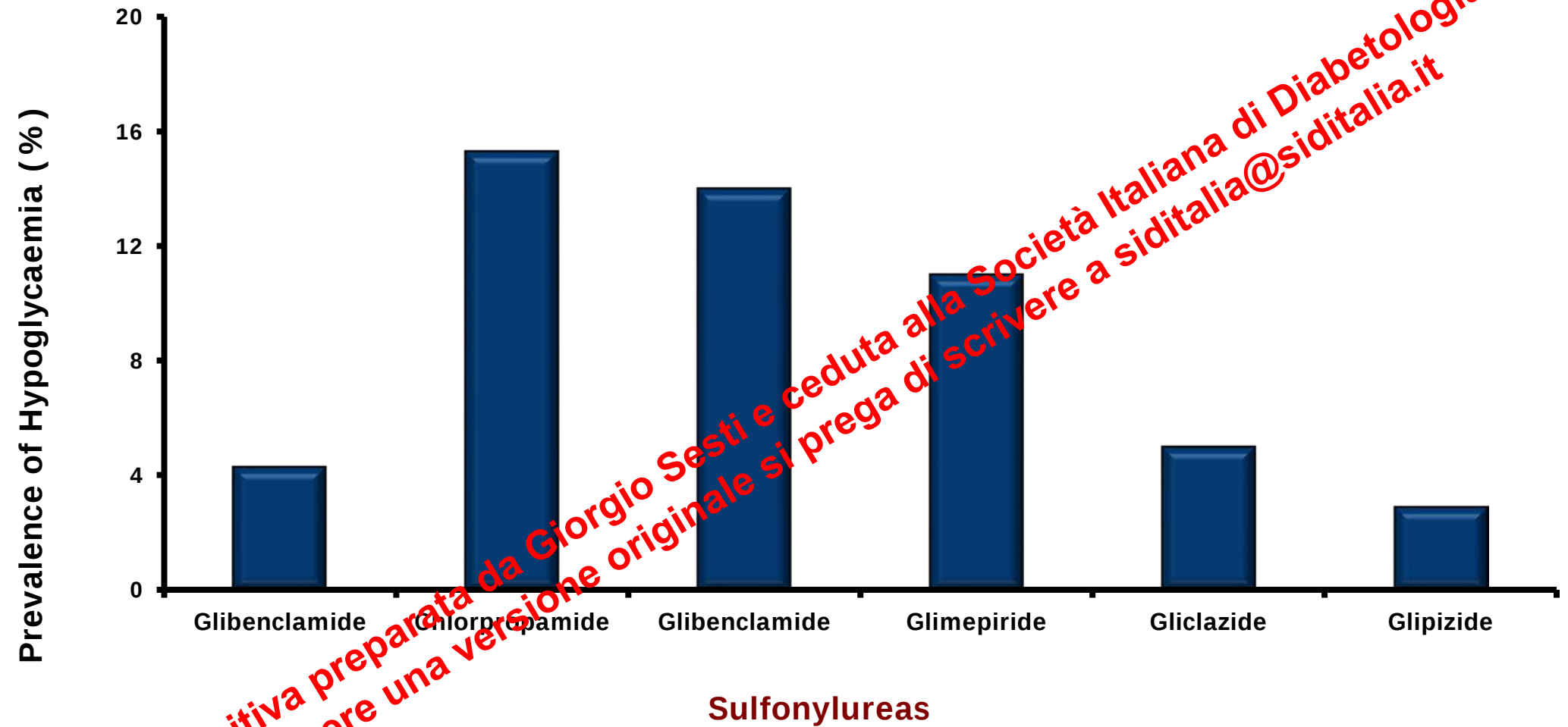
Diapositiva preparata da Giorgio Sestini ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Ipoglicemie esogene

- 1) Insulina
- 2) Ipoglicemizzanti orali (Sulfoniluree)
- 3) Alcool
- 4) Altri agenti esogeni
 - Salicilati
 - Berberina
 - Conglutina-g, glicoproteina abbondante nel seme di lupino
- 5) Ipoglicemizzanti da erbori

Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Hypoglycaemia associated with Sulfonylureas



*Hypoglycaemia: capillary blood glucose <2.75 mmol/L (≤ 50 mg/dL)

Ipoglicemie endogene (organiche)

- Insulinoma
- Neoplasie extrapancreatiche
- Nesidioblastosi e iperplasia beta-cellulare
- Carenze ormonali
 - Malattia di Addison
 - Carenza di GH
 - Carenza di catecolamine
 - Carenza di Glucagone
 - Carenza di Ormone tiroideo (deprime la produzione di GH e ACTH)
 - Ipopituitarismo (varie cause)
- Errori congeniti del metabolismo (Glicogenolisi difettosa o accumulazione di glicogeno)

Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Ipoglicemie funzionali

- Ipoglicemia alimentare (post-gastrectomia)
- Ipoglicemia reattiva spontanea
- Ipoglicemia post-iperalimentazione
- Stati di deficit endocrino
- Insufficienza epatica grave
- Severa malnutrizione
- Esercizio muscolare prolungato
- Sindrome da anticorpi anti-insulina o anticorpi anti-recettore per l'insulina
- Ipoglicemia infantile funzionale o transitoria

Dispositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Risposta ormonale all'ipoglicemia

Ipoglicemia



↓ secrezione insulina

↑ secrezione glucagone

↑ secrezione catecolamine

↑ secrezione cortisolo

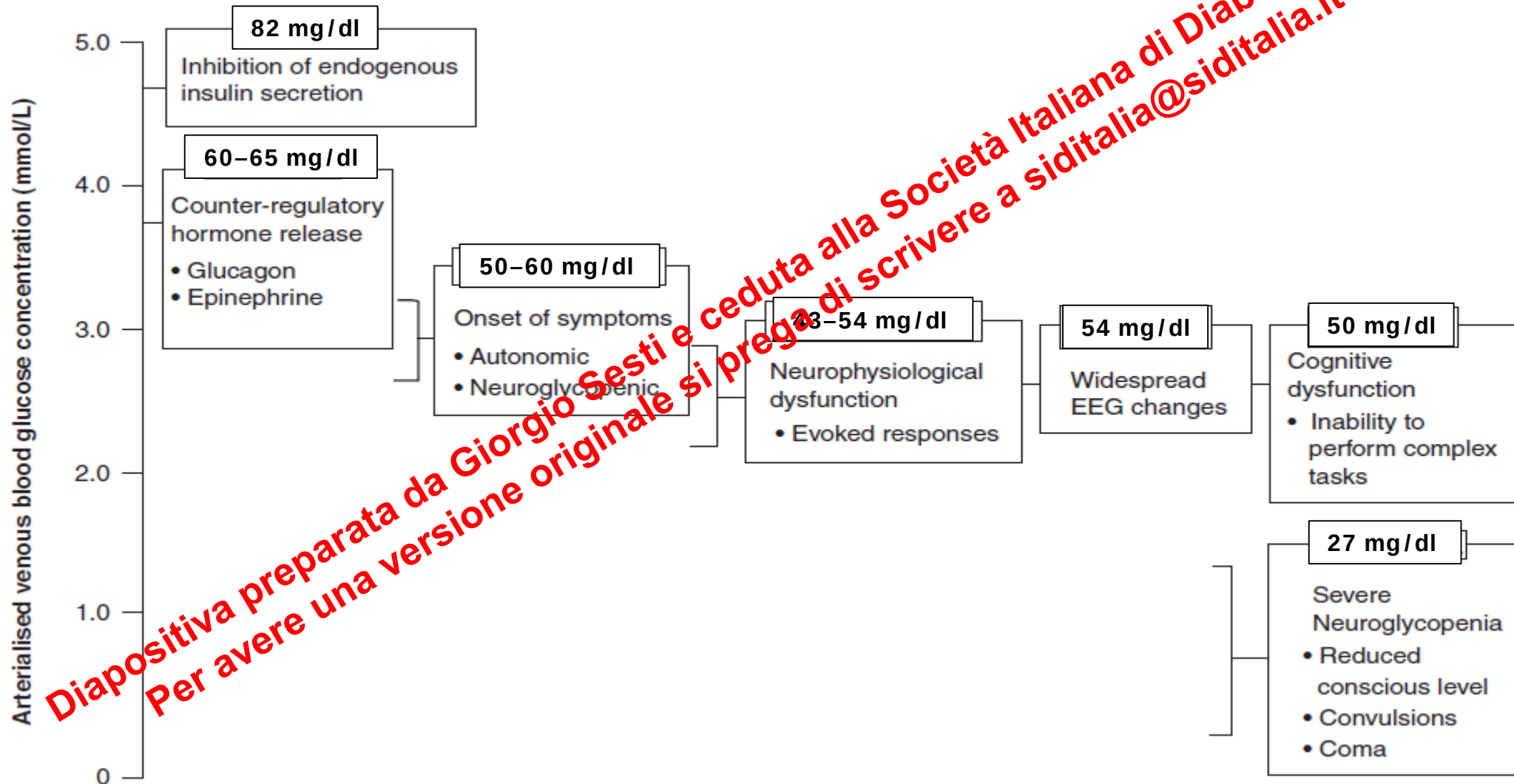
↑ secrezione GH



Euglicemia

Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Glycemic thresholds for secretion of counterregulatory responses and onset of symptomatic and physiological changes in response to hypoglycemia



Evoluzione dei sintomi in relazione ai livelli glicemici

Sintomi neurovegetativi <50 mg/dl

- Effetti adrenergici: tremori, ansia, nervosismo, palpitazioni, tachicardia, sudore, sensazione di calore, pallore, sudore freddo, pupille dilatate.
- Effetti glucagonici: fame, borborigmi, nausea, vomito, malessere addominale

Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Evoluzione dei sintomi in relazione ai livelli glicemici

Sintomi neuroglicopenici <40 mg/dl

- Stato mentale alterato, cambiamento di personalità, instabilità emotiva
- Disforia aspecifica, ansia, depressione, pianto, paura di morire
- Pessimismo, irritabilità, aggressività, rabbia, eccitazione motoria
- Fatica, debolezza, sonnolenza, sogni ad occhi aperti, sonno
- Confusione mentale, perdita concentrazione, amnesia, delirio
- Sguardo vitreo, visione doppia, visione sfonata
- Comportamenti automatici
- Difficoltà nel parlare
- Atassia, scoordinazione a volte scambiate per ubriachezza, problemi motori generali o localizzati, paralisi, emiparesi

Convulsioni, coma <20 mg/dl

Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Terapia dell'ipoglicemia

- Zuccheri per os

- Il destrosio è un monosaccaride assorbito dall'intestino.

Somministrato per via orale è efficace nel ripristinare un valore glicemico normale, può tuttavia determinare iperglicemia.

- La somministrazione parenterale di destrosio si usa:

- nei pazienti che non sono in grado di ingerire carboidrati in misura adeguata
- quando sono presenti alterazioni dello stato mentale
- quando si sospetta un sovradosaggio di farmaci ipoglicemizzanti

Terapia dell'ipoglicemia

- Una quantità di 15 g di glucosio produce un incremento della glicemia all'incirca di 38 mg/dl entro 20 minuti dall'assunzione.
- Secondo la nota "regola del 15" l'ipoglicemia dovrebbe essere trattata assumendo 15 g di carboidrati (preferibilmente glucosio in tavolette o saccarosio in grani o sciolto in acqua o 125 ml di una bibita zuccherata o di un succo di frutta o un cucchiaino di miele), rivalutando la glicemia dopo 15 minuti e ripetendo il trattamento con altri 15 g di carboidrati sino a che la glicemia non risulti superiore a 100 mg/dl.
- L'effetto del trattamento sull'ipoglicemia può essere solo temporaneo. Pertanto la glicemia deve essere misurata ogni 15 minuti, fino al riscontro di almeno due valori normali in assenza di ulteriore trattamento tra le due misurazioni.

15 grammi
di zucchero =

- ½ lattina di coca-cola
- 1 brick di succo di frutta
- the zuccherato con 3 cucchiaini
- 3 caramelle di zucchero

No cibi grassi perché ritardano
l'assorbimento dei carboidrati.

Cibi ad alto contenuto di grassi
sono scelte sbagliate quando si
tratta l'ipoglicemia.



Diapositiva preparata da Giorgio Sestini e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Terapia dell'ipoglicemia

- In una situazione in cui sia possibile un rapido accesso endovenoso è indicata l'infusione in 1-3 minuti di 15-20 g di glucosio in soluzioni ipertoniche al 20 % o al 33 % (ad esempio 80 ml di glucosata al 20 %, oppure 50 ml di glucosata al 33 %).
- Proseguire con soluzione glucosata al 10 % allo scopo di mantenere il livello glicemico sopra i 100 mg/dl.
- Controllare la glicemia ogni 15-30 min per almeno 2 ore.

Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Terapia dell'ipoglicemia

Glucagone

- Accelera la glicogenolisi epatica, favorisce la gluconeogenesi e la lipolisi.
- E' efficace nel trattamento delle ipoglicemie solo quando le scorte di glicogeno epatico sono sufficienti e quindi la dismissione di insulina da esso indotta non può peggiorare l'ipoglicemia.
- Il farmaco non è quindi efficace quando l'ipoglicemia è determinata da: alcool, malnutrizione, insufficienza surrenalica o insulinooma.
- Non deve essere somministrato nei casi di documentata ipersensibilità o nei pazienti in cui è stato diagnosticato un feocromocitoma.
- In gravidanza è utile ma il rischio supera il beneficio.
- Non è indicato nelle ipoglicemie secondarie a sovradosaggio di biguanidi.
- Questo farmaco è utile quando il reperimento di un accesso venoso problematico.

Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Terapia dell'ipoglicemia con glucagone

- Dosi : Adulti 1-2 mg Bambini : 0,025 - 0,1 mg/Kg i.m o s.c.
- Inizio d'azione : dopo 10-20 minuti;
- Picco di risposta dopo 30 - 60 minuti;
- Ripetibile dopo 20 minuti;
- Effetti collaterali può causare vomito; attenzione alla aspirazione di materiale gastrico.
- Controllare le glicemie ogni 15-30 min per almeno 2 ore.

Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

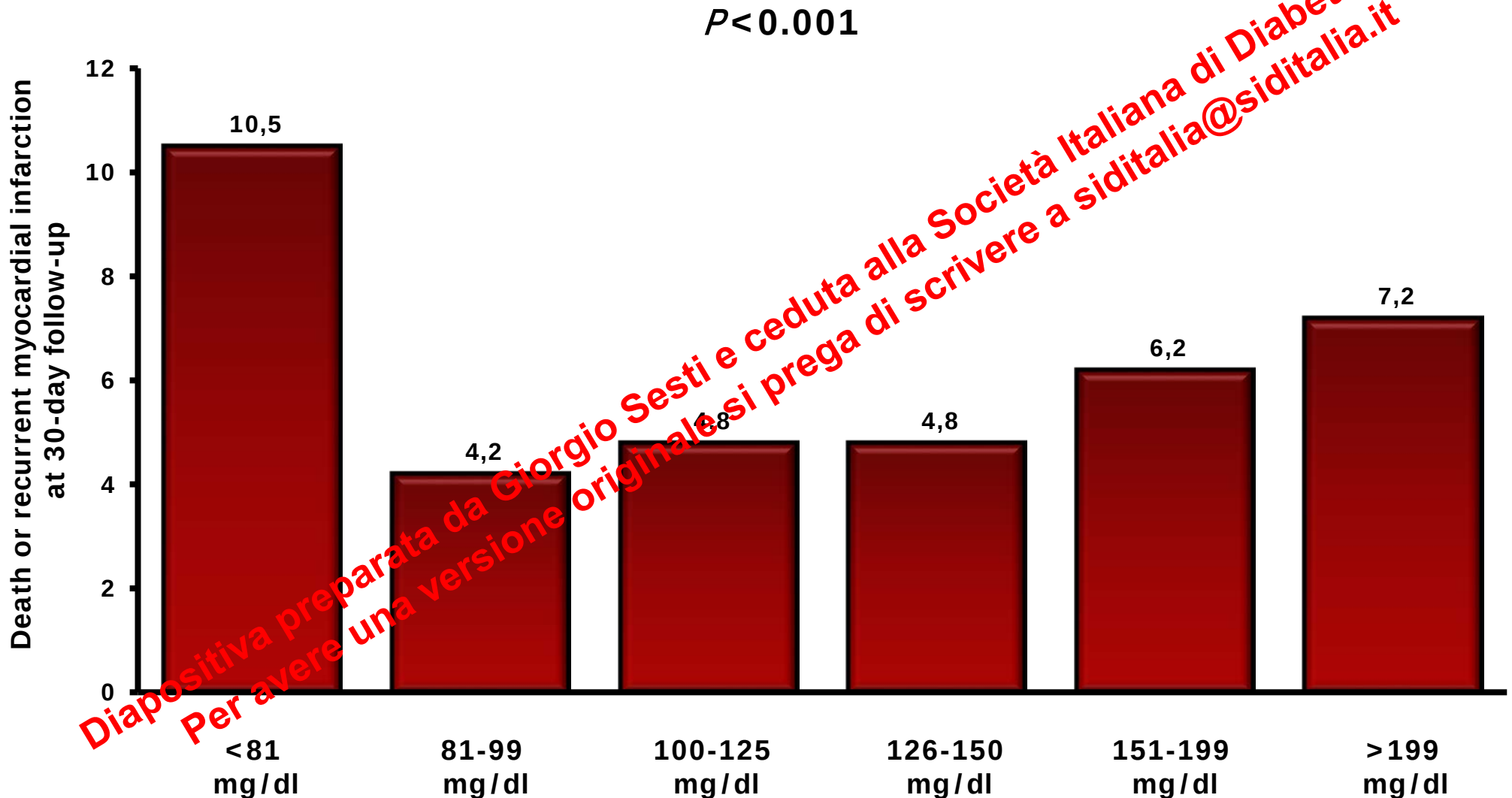
THANK YOU !

Now it's time for discussion.



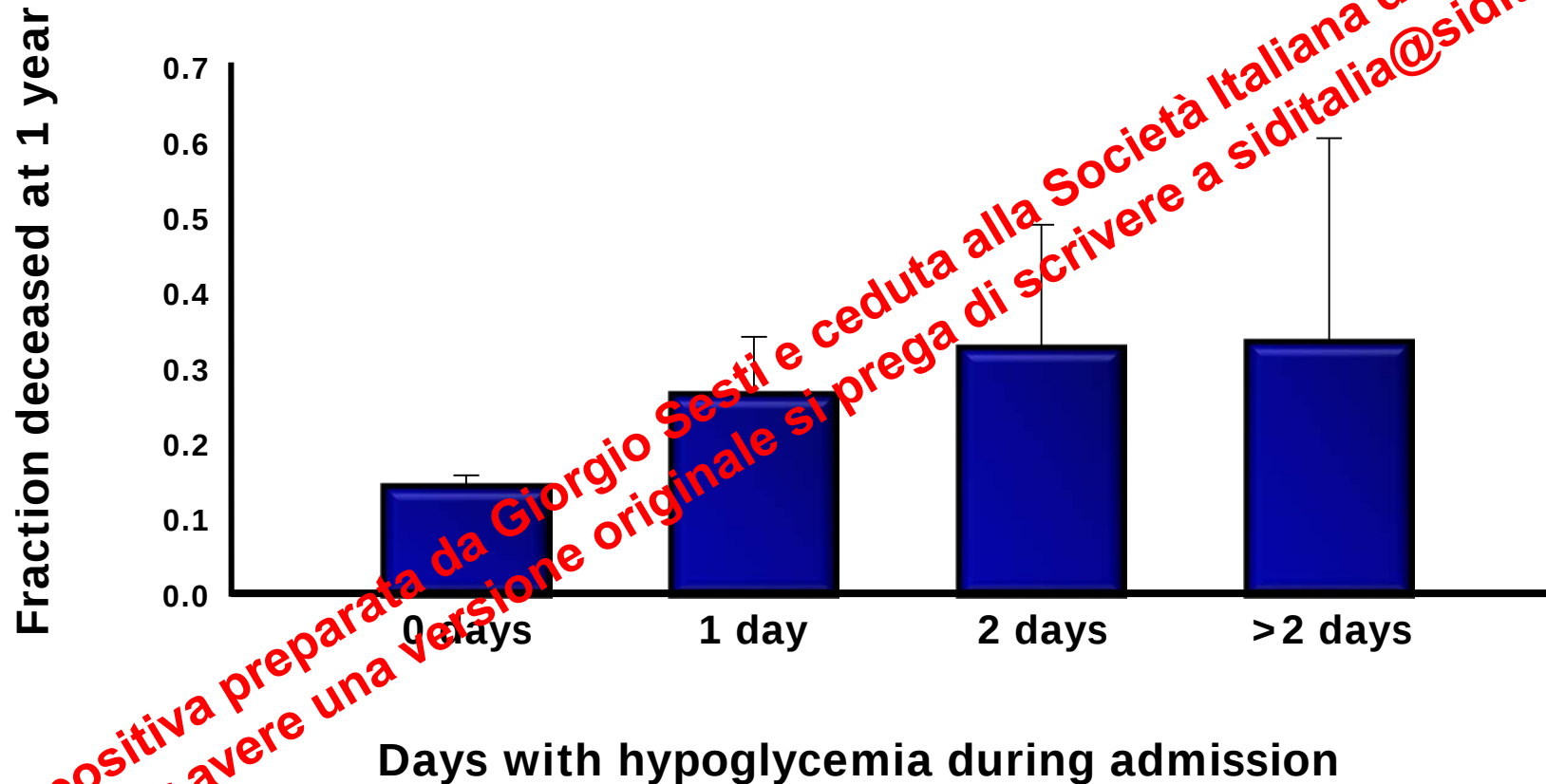
Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

U-Shaped relationship of blood glucose with adverse outcomes at 30 days in subjects with STEMI: a pooled analysis of 4224 patients



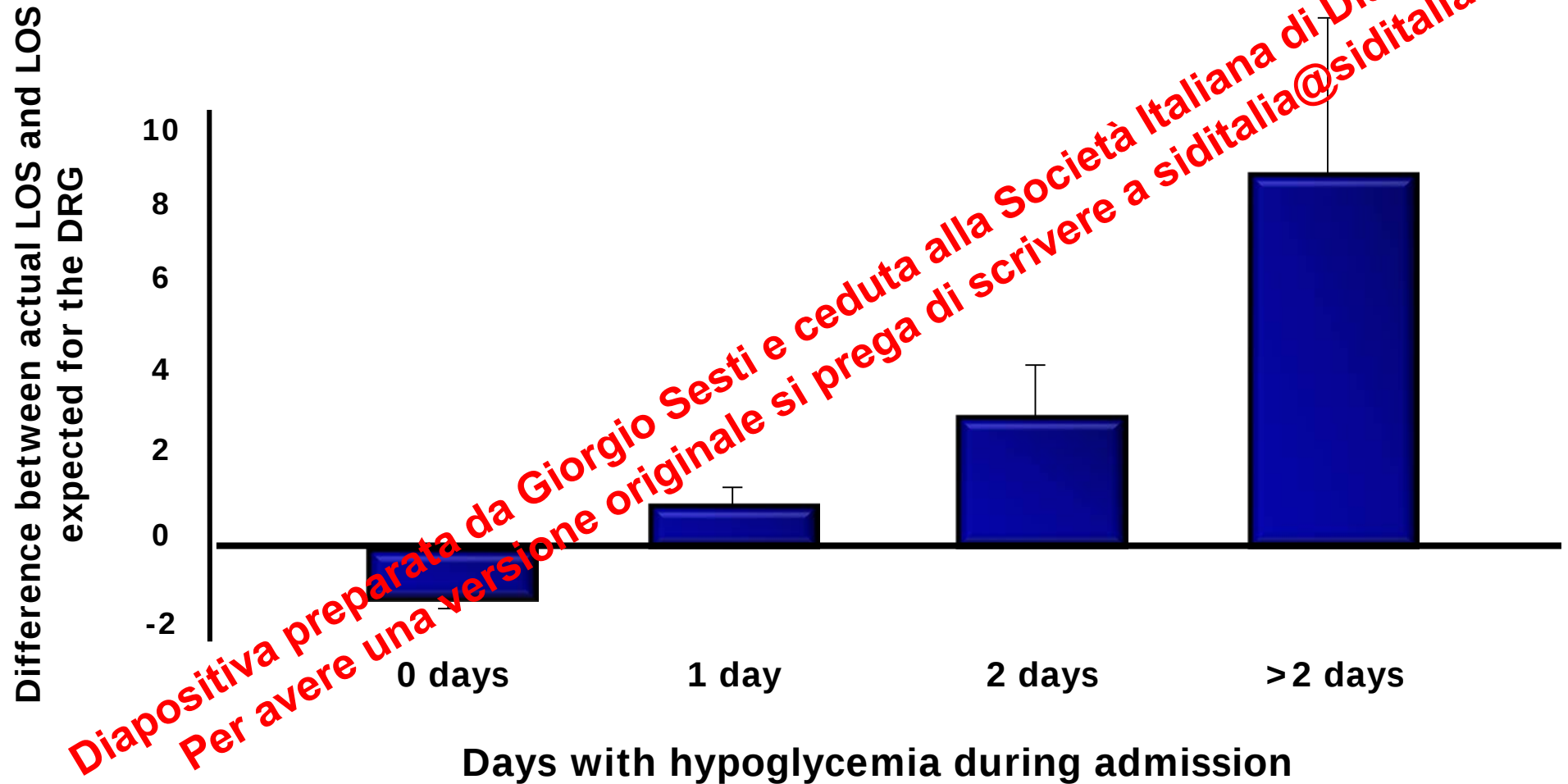
Hypoglycemia and clinical outcomes in 2582 patients with diabetes hospitalized in the general ward

Frequency of hypoglycemia and 1-year mortality



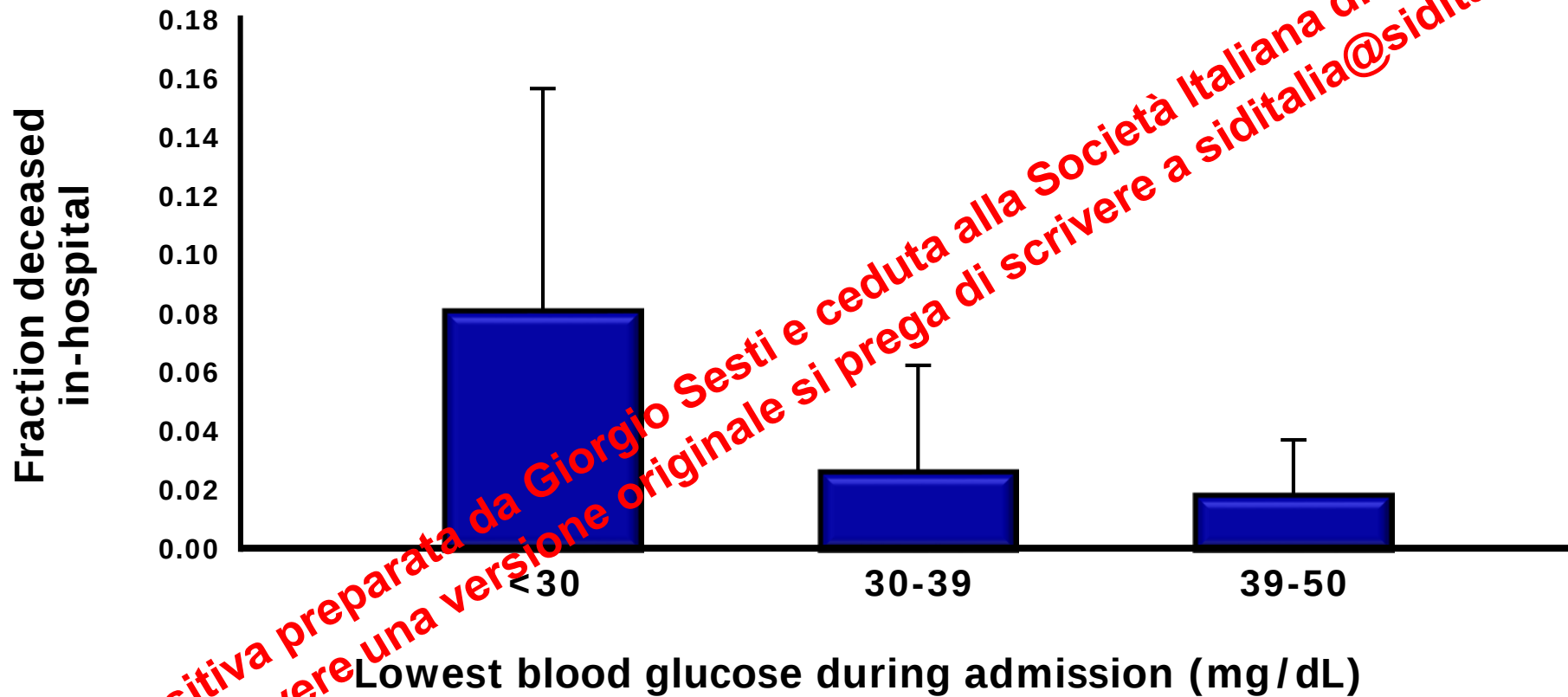
Hypoglycemia and clinical outcomes in 2582 patients with diabetes hospitalized in the general ward

Hypoglycemia and length of hospitalization (LOS)



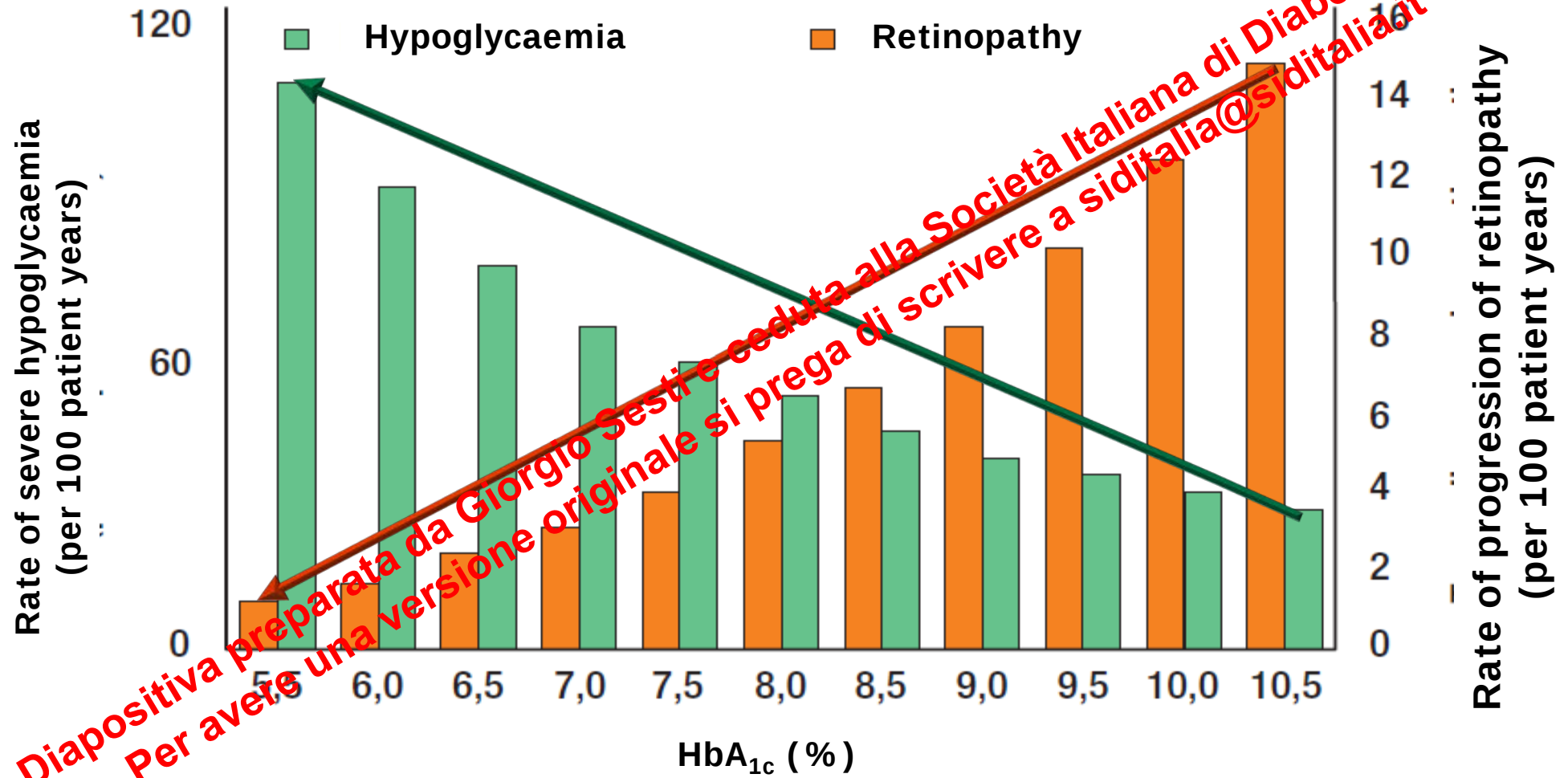
Hypoglycemia and clinical outcomes in 2582 patients with diabetes hospitalized in the general ward

Lowest blood glucose and inpatient mortality

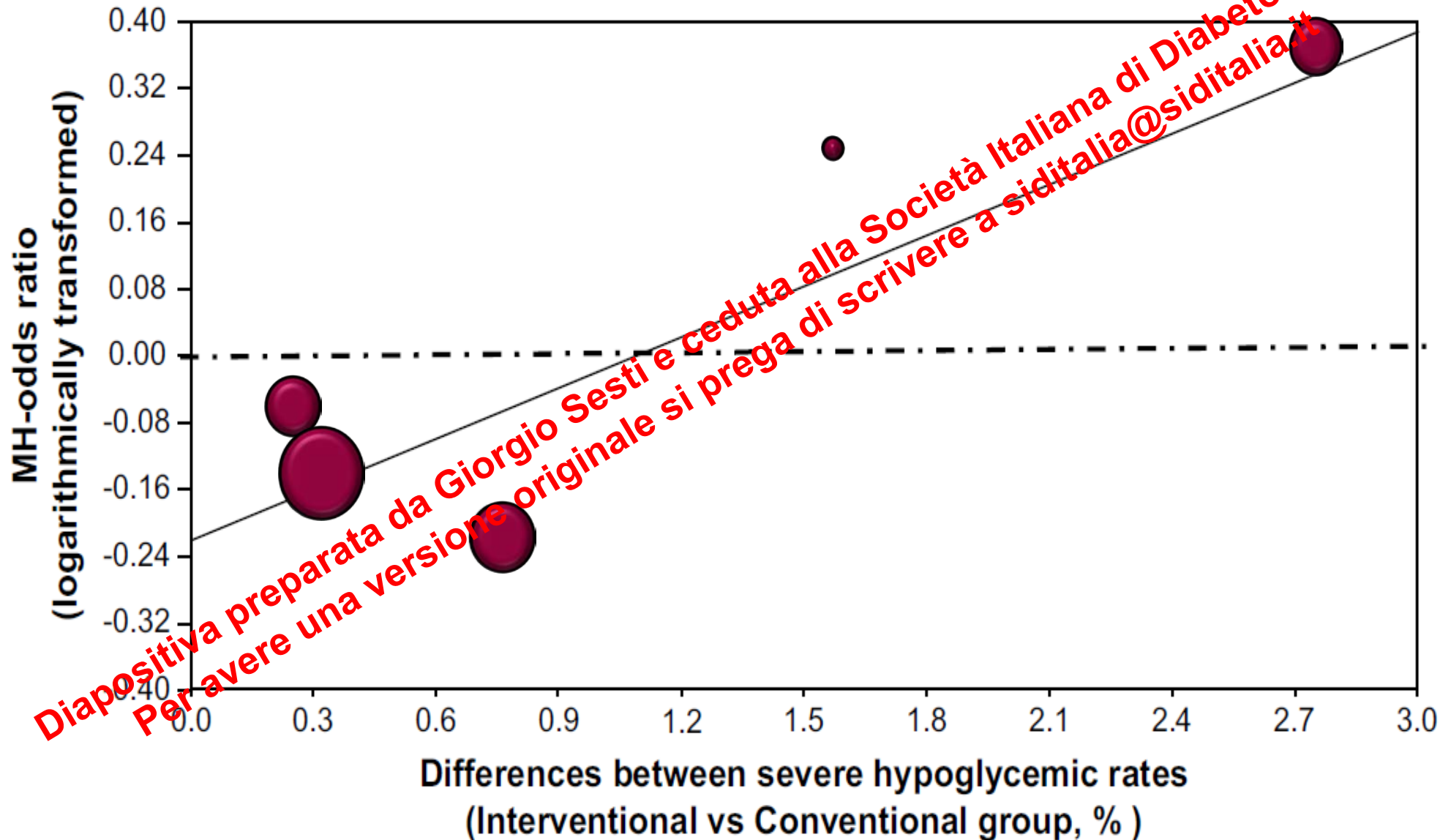


Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

DCCT: The price for improved diabetic control Hypoglycaemia



Correlation between risk of severe hypoglycemia and cardiovascular death associated with intensive treatment: ACCORD, ADVANCE, PROACTIVE, UKPDS and VADT meta-analysis



Severe Hypoglycemia Significantly Increases the Risk for Adverse Outcomes in Patients With T2DM - ADVANCE

Hazard Ratios for Incident Vascular Outcomes and Death Among Patients Who Had Severe Hypoglycemia as Compared With Those Who Did Not

Clinical Outcome	No. of Events	HR Adjusted for Treatment assignment (95 % CI)	<i>P</i>	HR Adjusted for Multiple Covariates (95 % CI) [†]	<i>P</i>
Macrovascular events	1147	4.05 (2.86-5.74)	0.001	3.45 (2.34-5.08)	0.001
Death from any cause	1031	4.86 (3.60-6.57)	0.001	3.30 (2.31-4.72)	0.001
Death from CV cause	542	4.87 (3.17-7.49)	0.001	3.78 (2.34-6.11)	0.001
Death from non CV cause	489	4.82 (3.16-7.35)	0.001	2.86 (1.67-4.90)	0.001

[†]Covariates included sex, duration of diabetes, treatment assignment, presence or absence of a history of macrovascular disease, presence or absence of a history of microvascular disease, and smoking status at baseline. Time-dependent covariates during follow-up included age; level of glycated hemoglobin; body-mass index; creatinine level; ratio of urinary albumin to creatinine; systolic blood pressure; use or nonuse of sulfonylurea, metformin, thiazolidinedione, insulin, or any other diabetes drug; and use or nonuse of antihypertensive agents.

THANK YOU !

Now it's time for discussion.



Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Ipoglicemie endogene (organiche)

- Insulinoma
- Neoplasie extrapancreatiche
- Nesidioblastosi e iperplasia beta-cellulare
- Carenze ormonali
 - Malattia di Addison
 - Carenza di GH
 - Carenza di catecolamine
 - Carenza di Glucagone
 - Carenza di Ormone tiroideo (deprime la produzione di GH e ACTH)
 - Ipopituitarismo (varie cause)
- Errori congeniti del metabolismo (Glicogenolisi difettosa o accumulazione di glicogeno)

Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Ipoglicemie funzionali

- Ipoglicemia alimentare (post-gastrectomia)
- Ipoglicemia reattiva spontanea
- Ipoglicemia post-iperalimentazione
- Stati di deficit endocrino
- Insufficienza epatica grave
- Severa malnutrizione
- Esercizio muscolare prolungato
- Sindrome da anticorpi anti-insulina o anticorpi anti-recettore per l'insulina
- Ipoglicemia infantile funzionale o transitoria

*Dispositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it*

Anamnesi

- Modalità di insorgenza
- Cronologia
- Remissione della sintomatologia
- Diabete
- Eventuali altre patologie

Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Esame obiettivo

Osservazione durante la crisi e verificare inoltre la presenza di:

- aumento di peso (organiche e funzionali)
- diminuzione di peso (tumori extrapancreatici)
- masse addominali e/o toraciche (tumori extrapancreatici)
- siti di iniezione di insulina (ipoglicemia factizia)
- epatomegalia (etilisti, glicogenosi)
- sintomi psiconeurotici (ipoglicemie reattive)

Accertamenti diagnostici in sospetto di insulinoma

Glicemia ed insulinemia a digiuno

Indice di turner: $\frac{\text{IRI (U/ml)} \times 100}{\text{glicemia (mg/dl)} - 30}$ normali < 30
obesi < 100
insulinoma > 150

- digiuno prolungato (48-72 ore)
- localizzazione tumore ecografia

TAC
RMN

scintigrafia con octreotide marcato
arter. sel. tripode celiaco e a. mesenterica
ecografia intraoperatoria

Diapositiva preparata da Giorgio Sesti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it