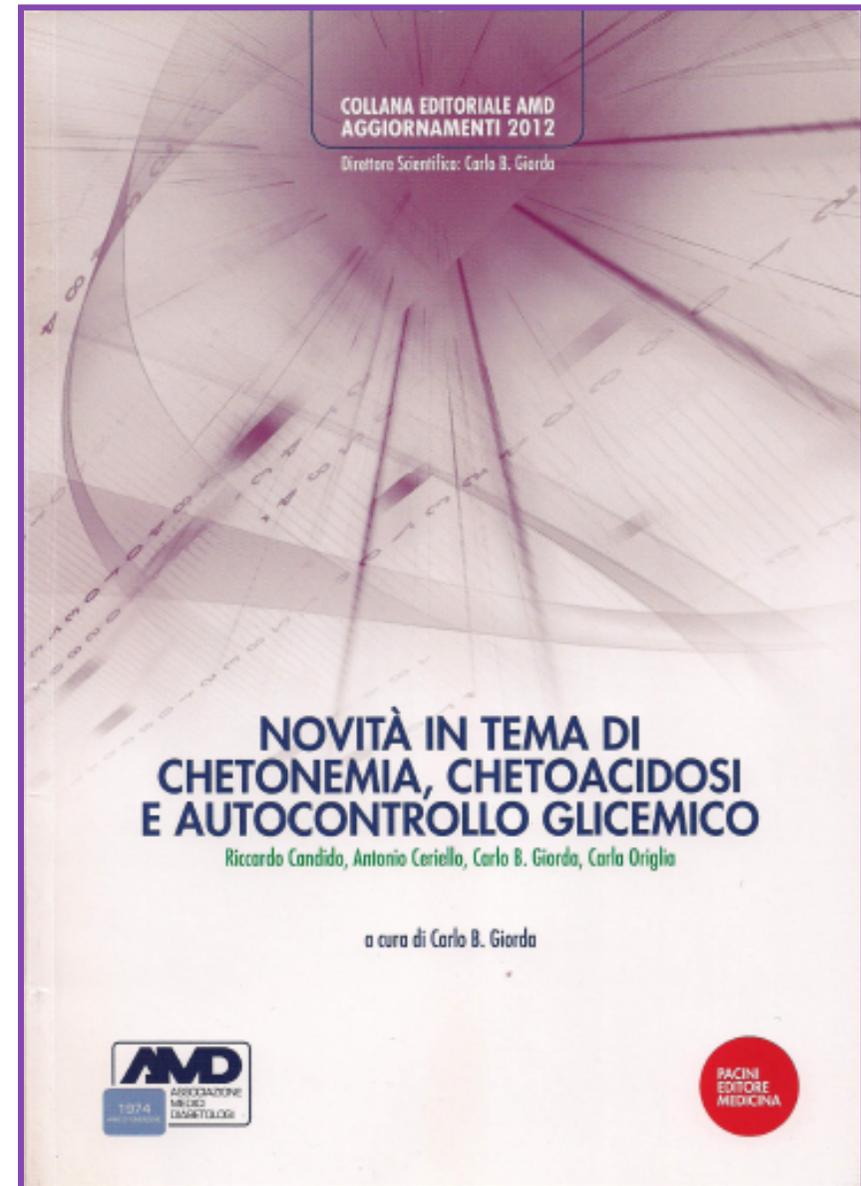




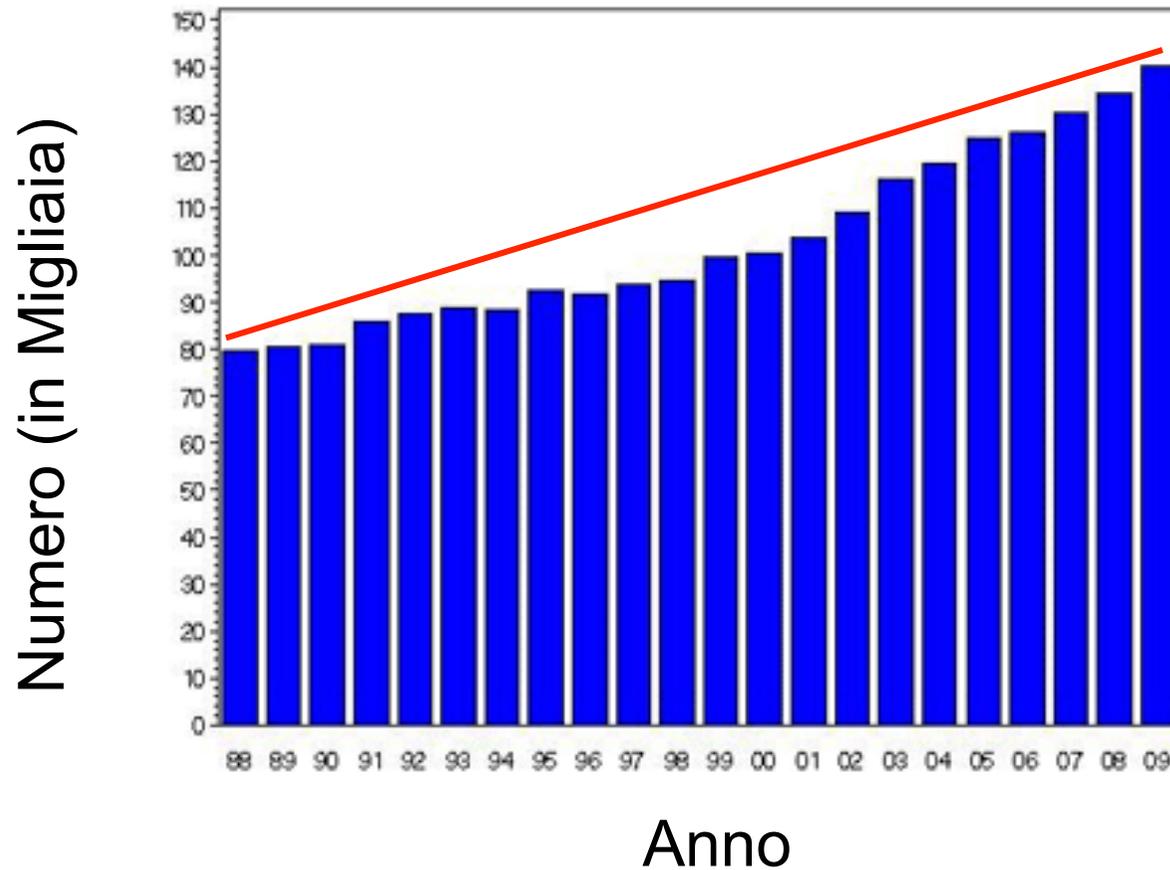
Novità in tema di chetonemia, chetoacidosi e autocontrollo glicemico

Riccardo Candido
S.S. Centro Diabetologico
Distretto 3
A.S.S. 1 Triestina

LA MONOGRAFIA AMD



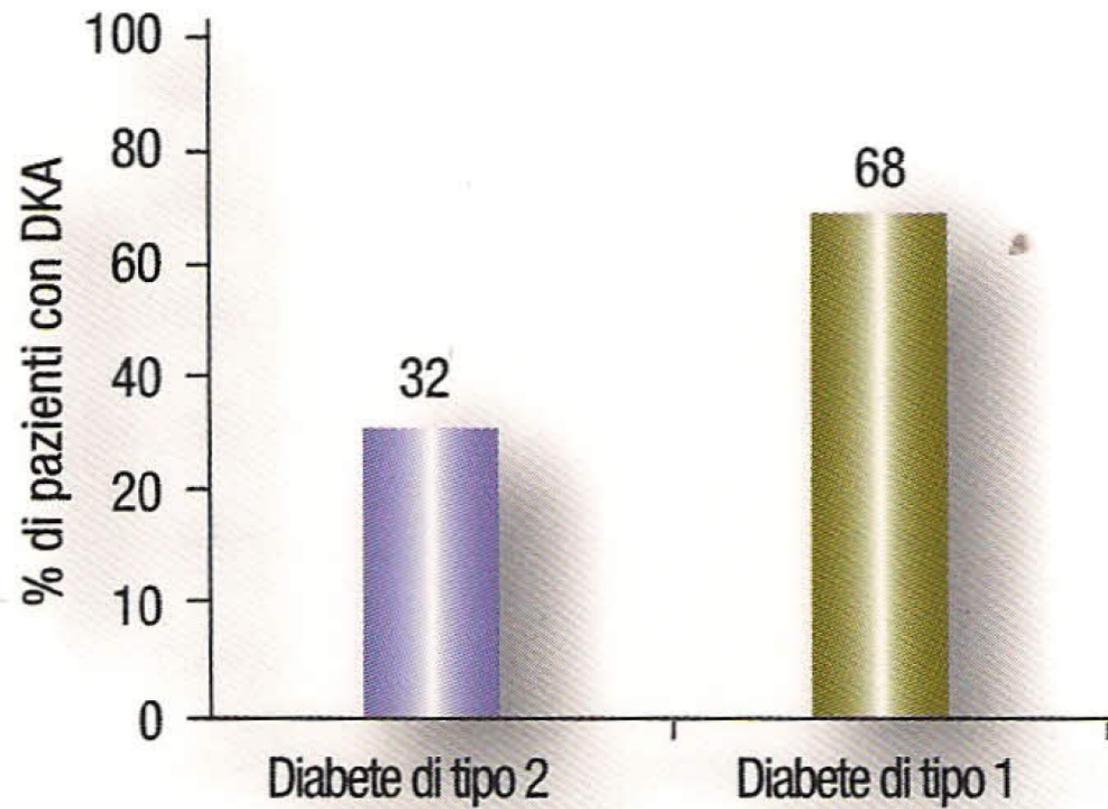
Incidenza di Chetoacidosi diabetica negli Stati Uniti (1988-2009)



Epidemiologia

- **L'incidenza di chetoacidosi diabetica varia a secondo dell'età e del sesso: da 4,6 a 13,4 casi/1000 persone/anno.**
- **Si manifesta più frequentemente nelle donne e nei bambini.**
- **L'incidenza della DKA è più elevata nel diabete di tipo 1, sebbene possa essere presente anche nel diabete di tipo 2.**
- **Tasso di mortalità del 2-10%.**

PAZIENTI CON DKA DM2 vs DM1





NIH Public Access

Author Manuscript

Diabetes Manag (Lond). Author manuscript; available in PMC 2012 September 01.

Published in final edited form as:

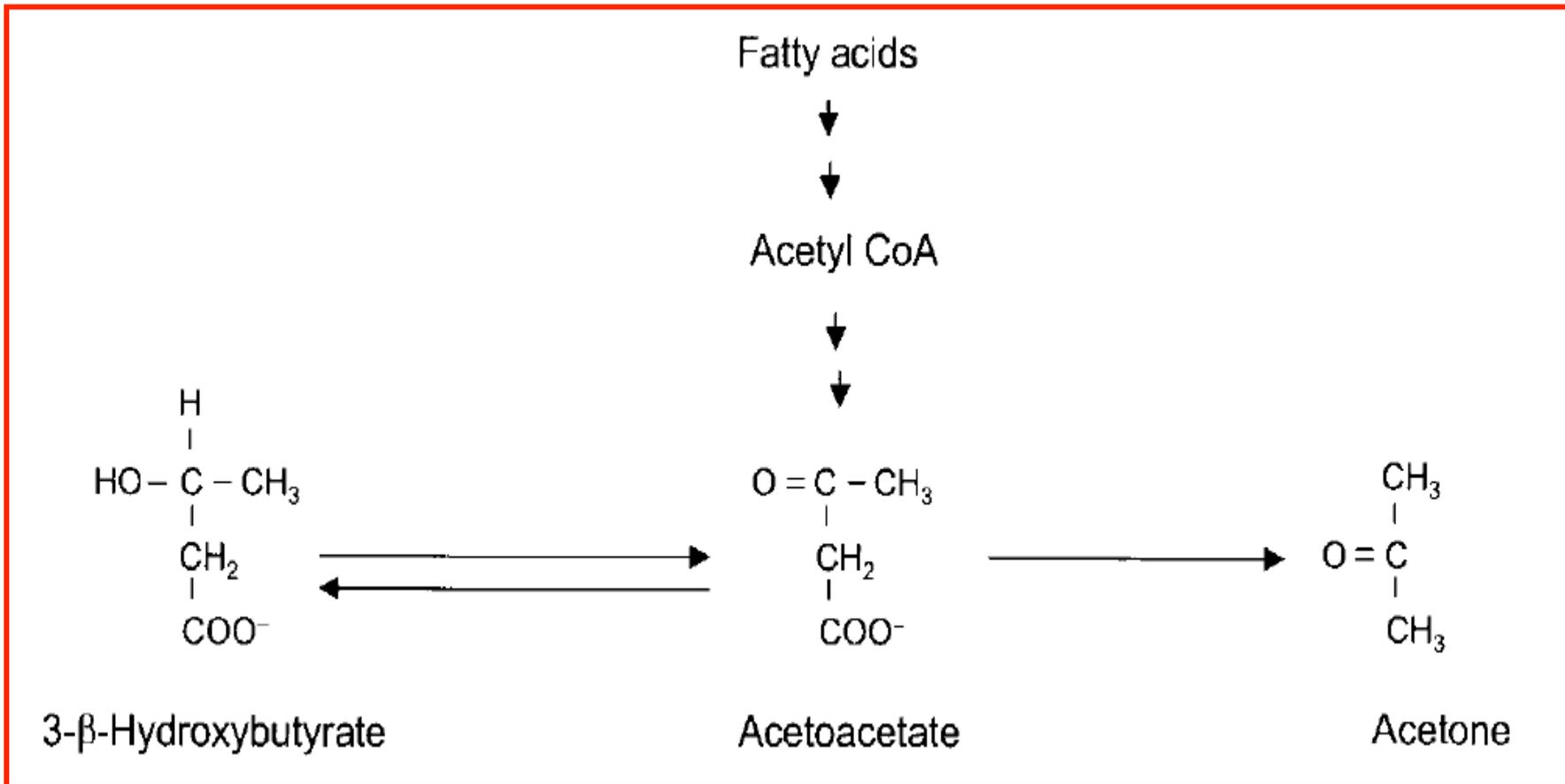
Diabetes Manag (Lond). 2011 November 1; 1(6): 589–600. doi:10.2217/DMT.11.57.

Update on diagnosis, pathogenesis and management of ketosis-prone Type 2 diabetes mellitus

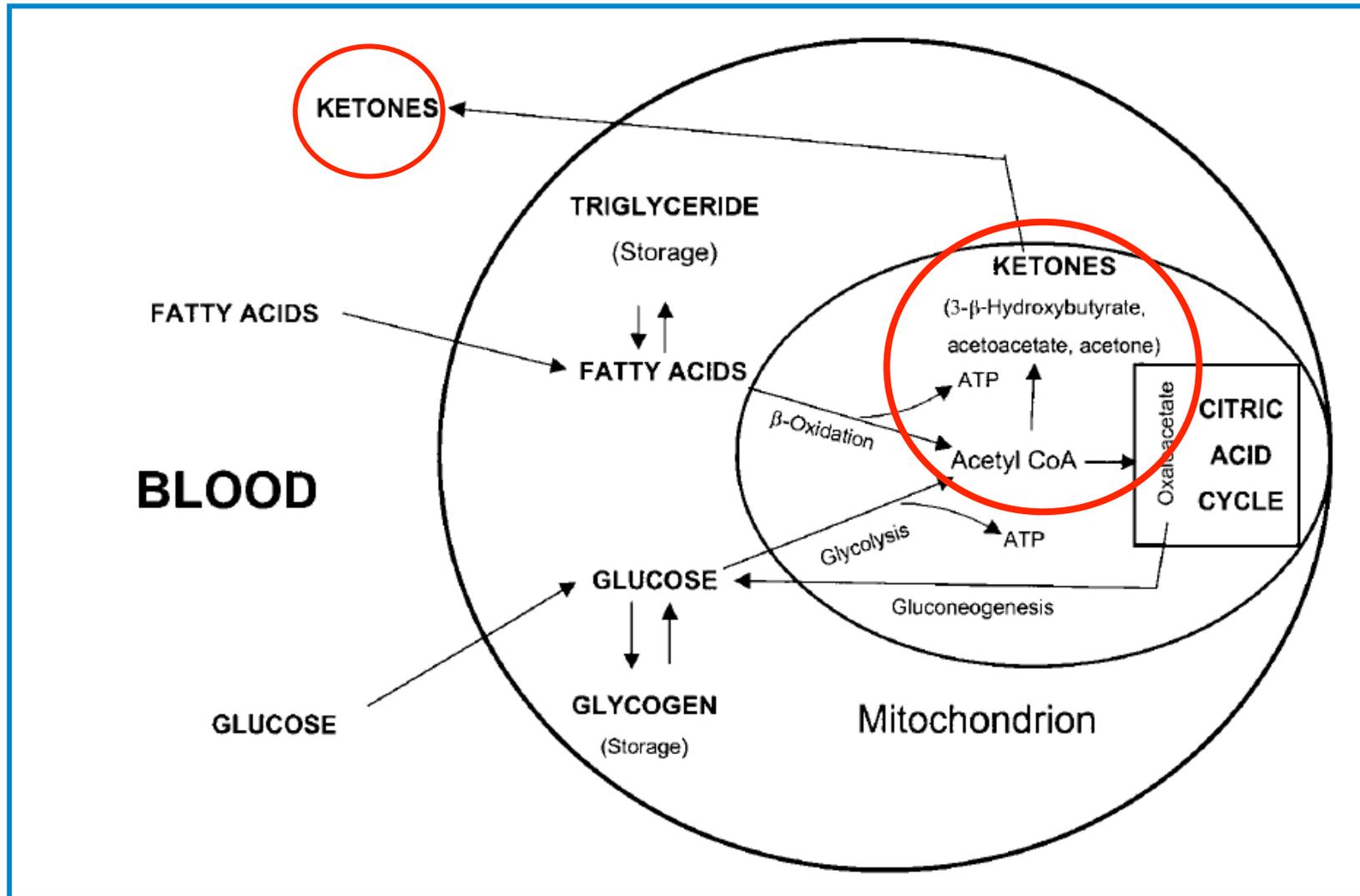
- **L'età media alla diagnosi è di 40 aa**
- **Si manifesta più frequentemente negli afro-americani e negli ispanici di sesso maschile con anamnesi familiare di diabete.**
- **La DKA negli adulti con DM2 potrebbe comportare un rischio di morte più elevato causa l'età più avanzata ed il rischio cardiovascolare più elevato.**

Chetoni e corpi chetonici: elementi chimici (acidi) che l'organismo produce in eccesso quando le cellule utilizzano prevalentemente grassi invece di zuccheri e che rappresentano una fonte alternativa di energia

STRUTTURA DEI PRINCIPALI CORPI CHETONICI



Relationship between glucose and fatty acid metabolism and the formation of ketone bodies in the hepatocyte



LA CHETONEMIA

- In condizioni di normale nutrizione i corpi chetonici rivestono un ruolo marginale nel metabolismo.
- La loro produzione epatica e le concentrazioni plasmatiche sono scarse poiché i principali substrati energetici sono il glucosio e gli acidi grassi.
- Nel digiuno i chetoni sono fonti energetiche alternative soprattutto per il cervello.
- La loro produzione epatica fisiologica può arrivare fino a 185 grammi/die.

Condizioni che determinano aumento della chetonemia

- Digiuno
- Diabete
- Alcoolismo
- Esercizio intenso e prolungato
- Gravidanza
- Travaglio e parto
- Occasionalmente lattazione
- Alterazione dello stato redox mitocondriale

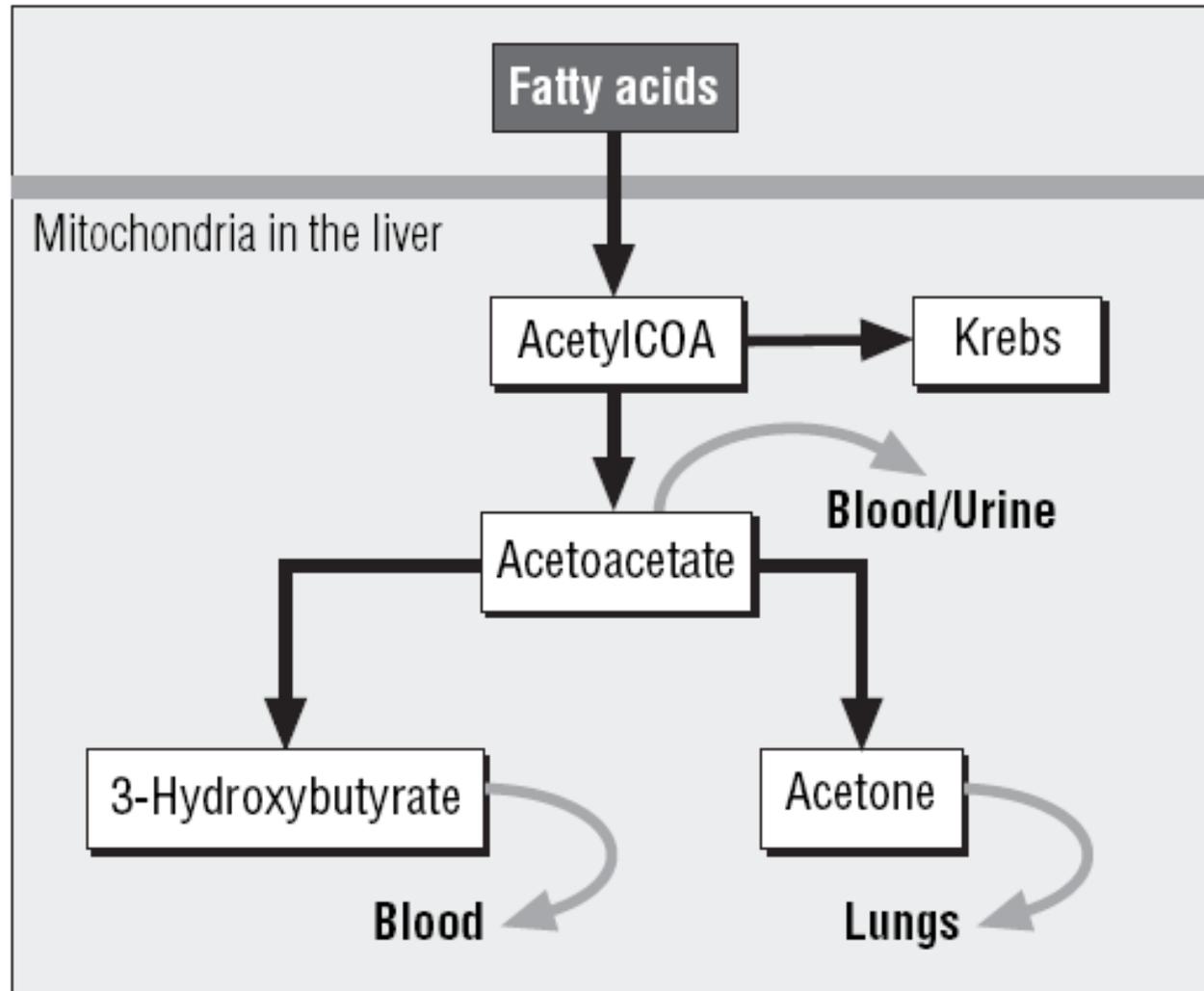
LA CHETONEMIA

- L'aumento della sintesi di chetoni che si verifica durante il digiuno è un meccanismo di adattamento protettivo per l'organismo; al contrario un eccessivo accumulo di questi è dannoso in quanto, sono acidi in grado di indurre una grave acidosi metabolica.
- La chetosi fisiologica (postprandiale o a digiuno) non evolve mai in acidosi minacciosa perché tale progressione è inibita dall' esistenza di β -cellule pancreatiche integre.
- Quando i livelli di chetonemia iniziano a salire vi è la stimolazione delle β -cellule a secernere insulina con conseguente riduzione della lipolisi nelle cellule adipose

LIVELLI DI CHETONEMIA

Livello	Concentrazione
Normale	< 0,5 mmol/l
Iperchetonemia	1-3 mmol/l
Chetoacidosi	> 3 mmol/l

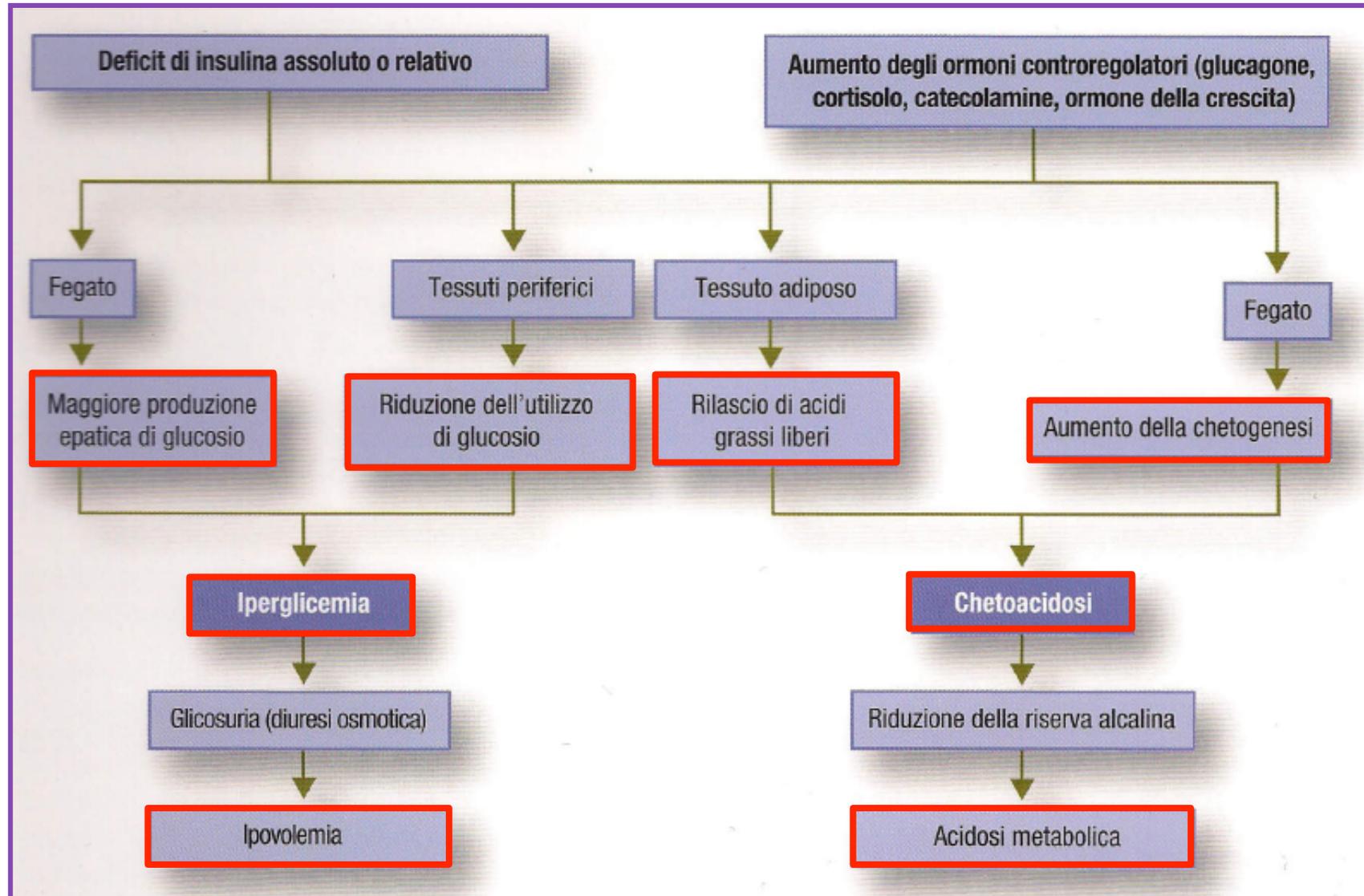
Formazione dei corpi chetonici



β -idrossibutirrato

- In condizioni fisiologiche il rapporto tra livelli circolanti di β -idrossibutirrato e acetato è intorno ad 1.
- È il corpo chetonico più comunemente rappresentato nella chetoacidosi.
- Compare per primo nel sangue ad una concentrazione circa 4-10 volte superiore a quella dell' acetoacetato.
- È il corpo chetonico predominante nel sangue dalle fasi iniziali della chetoacidosi diabetica quando il rapporto β -idrossibutirrato/acetato è intorno a 3:1.

PATOGENESI DELLA DKA



CONDIZIONI CHE DETERMINANO AUMENTO DELLA CHETONEMIA NEL DIABETE

- Malattie acute intercorrenti:
 - infezioni
 - pancreatiti
 - infarto del miocardio
 - eventi cerebrovascolari
- Omissione o somministrazione non adeguata di insulina
- Abuso di alcool o cocaina
- Farmaci (corticosteroidi, diuretici tiazidici, simpaticomimetici)
- Diabete neodiagnosticato
- Interventi chirurgici
- Patologie endocrine concomitanti come l'ipertiroidismo

DKA: segni e sintomi

- I sintomi principali della DKA sono: polidipsia, poliuria, astenia, adinamia, anoressia, nausea, vomito, dolore addominale
- I segni clinici principali della DKA sono: disidratazione, ileo paralitico e gastroparesi, alito acetone, respiro di Kussmaul (atti respiratori frequenti e profondi) e alterazione del sensorio fino al coma.
- I segni biochimici del disordine sono:
 - iperglicemia (> 250 mg/dl)
 - chetonemia (> 5 mmol/L)
 - acidosi (pH arterioso < 7,3 e/o livelli di $\text{HCO}_3^- < 15 \text{ mEq/l}$)

IPERCHETONEMIA

- Negli adulti la maggior parte degli episodi di **iperchetonemia o DKA** si verificano in soggetti nei quali la **malattia diabetica è già nota** e solo il 10% è rappresentato da casi di diabete neo-diagnosticato.
- In ambito pediatrico invece la chetoacidosi si verifica con **più frequenza al momento della diagnosi**.

INTERVENTI

- Conoscere quali sono le situazioni a rischio di sviluppare iperchetonemia o DKA.
- Come identificare e misurare la chetonemia o la chetonuria.
- Conoscere il grado di pericolosità per la salute dei livelli rilevati.
- Sapere quali misure adottare in caso di riscontro positivo della stessa e con che urgenza effettuarli.

Indicazioni alla determinazione della chetonemia in ambulatorio

Ambulatorio

- Pazienti con diabete tipo 1 in caso di iperglicemia persistente con particolare riferimento a:
 - bambini ed adolescenti
 - portatori di microinfusore
- Donne diabetiche in gravidanza o donne con diabete gestazionale
- Pazienti con diabete tipo 1 o tipo 2 in caso di iperglicemia (>250 mg/dl) sintomatica o non usuale ed uno o più fattori responsabili di mancato controllo glicemico:
 - diagnosi di diabete tipo 1, soprattutto nei bambini o diabete insulino-richiedente , in particolare negli anziani
 - infezioni, ictus ed infarto miocardico, pancreatiti
 - abuso di alcool o cocaina
 - traumi
 - sospensione della terapia insulinica o mancata aderenza alla terapia
 - farmaci (corticosteroidi, diuretici tiazidici e simpaticomimetici)
 - stress psicologici associati a disturbi del comportamento alimentare
 - disturbi comportamentali (timore di aumento di peso, paura dell'ipoglicemia, rifiuto e ribellione)

Indicazioni alla determinazione della chetonemia in ospedale

Ospedale

- Tutti i casi di iperglicemia (> 250 mg/dl) associati ad un evento clinico acuto (periodo post-operatorio, disidratazione, oligo-anuria, terapia intensiva)
- Casi di iperglicemia rilevati in ambulatorio quando il paziente è ospedalizzato

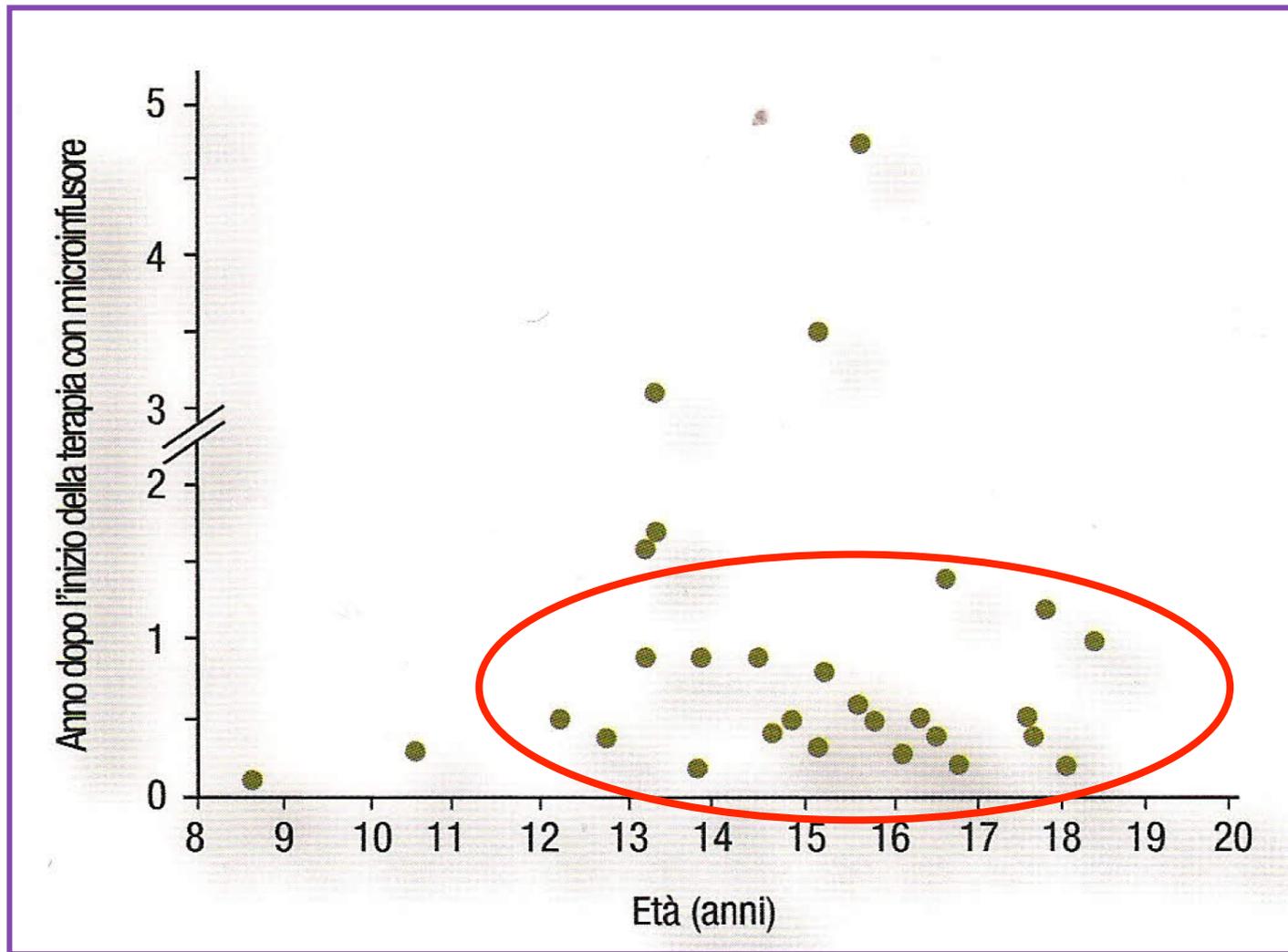
Algoritmo decisionale nel paziente in terapia insulinica multi-iniettiva

Glicemia	Chetonemia	Consigli
> 250 mg/dl	< 0,5 mmol/l	<ul style="list-style-type: none">- Rischio di chetoacidosi assente- Idratazione- Somministrare boli supplementari di insulina per ridurre la glicemia- Ripetere la misurazione dopo un'ora

Algoritmo decisionale nel paziente portatore di microinfusore

Glicemia	Chetonemia	Consigli
> 250 mg/dl	0,3-0,5 mmol/l	<ul style="list-style-type: none">- Controllare il microinfusore, in particolare set di infusione, catetere, serbatoio.- Somministrare boli supplementari di insulina per ridurre la glicemia- Ripetere glicemia e chetonemia dopo un'ora e se necessario ogni ora

EPIISODI DI DKA NEI PAZIENTI CON MICROINFUSORE



STRETEGIE PER PREVENIRE LA DKA

Educazione
Autocontrollo glicemico
Adeguate gestione delle malattie intercorrenti
Monitoraggio domiciliare dei chetoni
Boli supplementari di analogo rapido
Idratazione
Riduzione ma non eliminazione dell'insulina se il paziente non si nutre
Identificazione e monitoraggio dei pazienti ad alto rischio

CHETONURIA

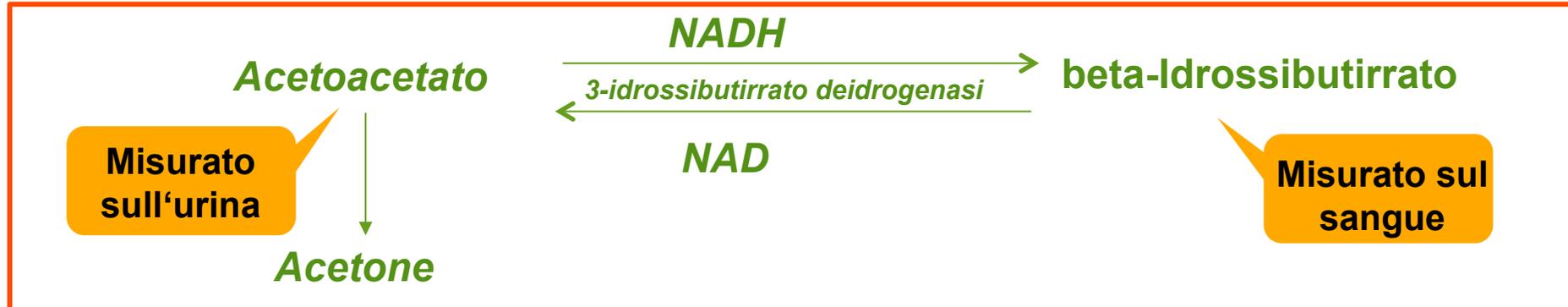
- Determinano la presenza di **acetoacetato** utilizzando una **reazione colorimetrica con nitroprussiato di sodio**.
- **Metodo semiquantitativo** (indica solo livelli alti, medi, bassi o assenti).
- Misura solo l'**acetoacetato**, (**10 al 25% del totale dei corpi chetonici nel sangue**), poiché gli altri due chetoni o non sono rilevabili con le comuni strisce reattive (beta-idrossibutirrato) o vengono eliminati attraverso le vie aeree (acetone).
- **È un indicatore indiretto dei corpi chetonici in circolo.**
- **È un indicatore dei livelli di corpi chetonici di 2 o 4 ore prima della rilevazione**

CHETONURIA

- **Elevato rischio di falsi positivi** (farmaci a base di composti sulfidrilici come captopril, acetilcisteina, penicillamina).
- **Elevato rischio di falsi negativi** (legati a un eccesso di vitamina C, all'eccessiva assunzione di liquidi che possono diluire le urine e alla degradazione nel tempo delle strisce reattive).
- **Non è ben accettata perché poco pratica e dispendiosa** in termini di tempo **con scarso utilizzo nella quotidianità** dell'automonitoraggio urinario dei corpi chetoni.
- **Persistenza della positività del test anche dopo che l'episodio chetoacidotico si è risolto e la concentrazione di chetoni nel sangue si è normalizzata.**

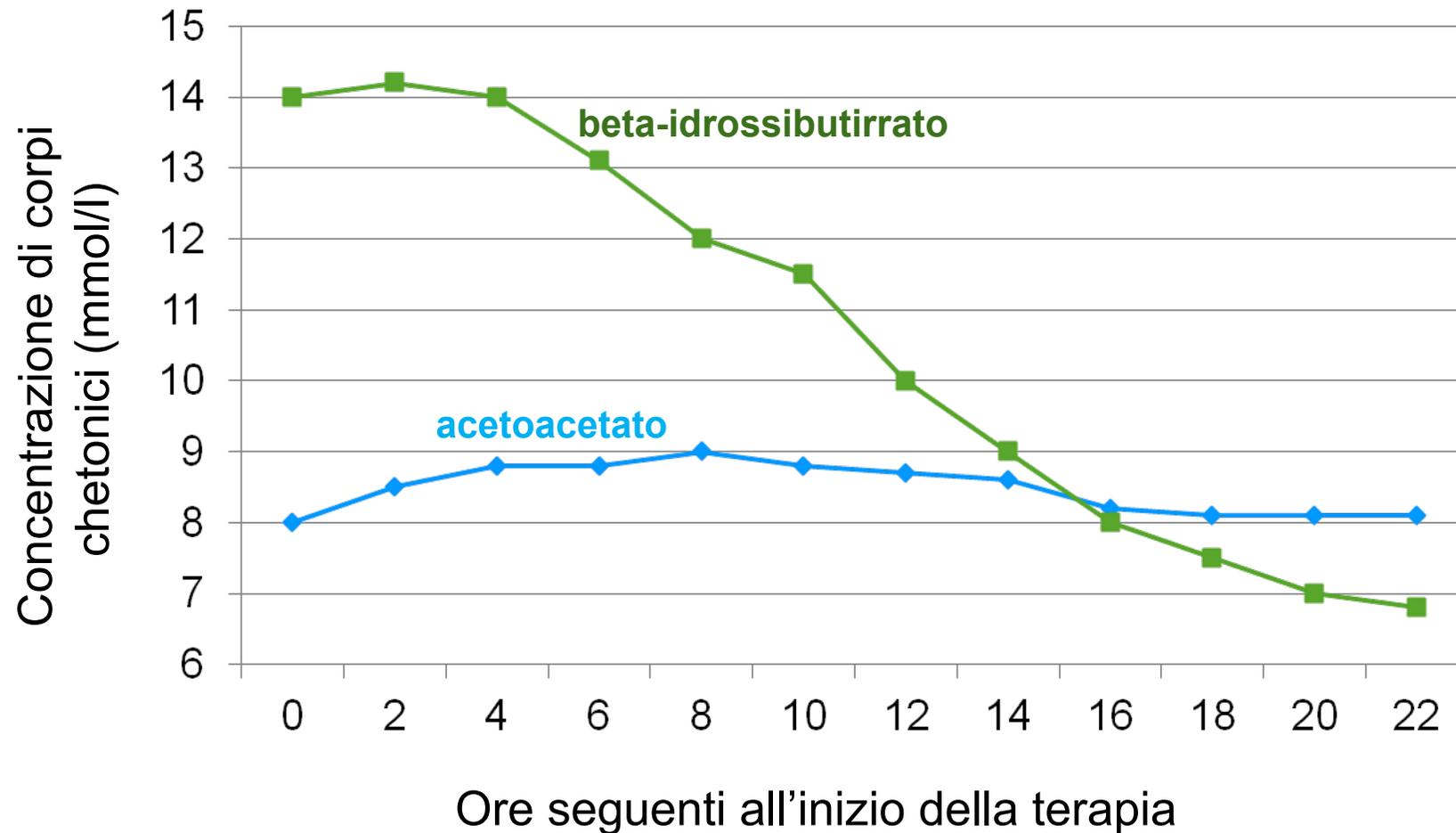
CHETONEMIA

- Dosaggio del **beta-idrossibutirrato** che rappresenta il chetone **predominante** e di **più precoce** comparsa quando la DKA si sta sviluppando.
- Reazione **enzimatica** che utilizza l'enzima **3-idrossibutirrato deidrogenasi** che determina la conversione dell'idrossibutirrato in acetoacetato.

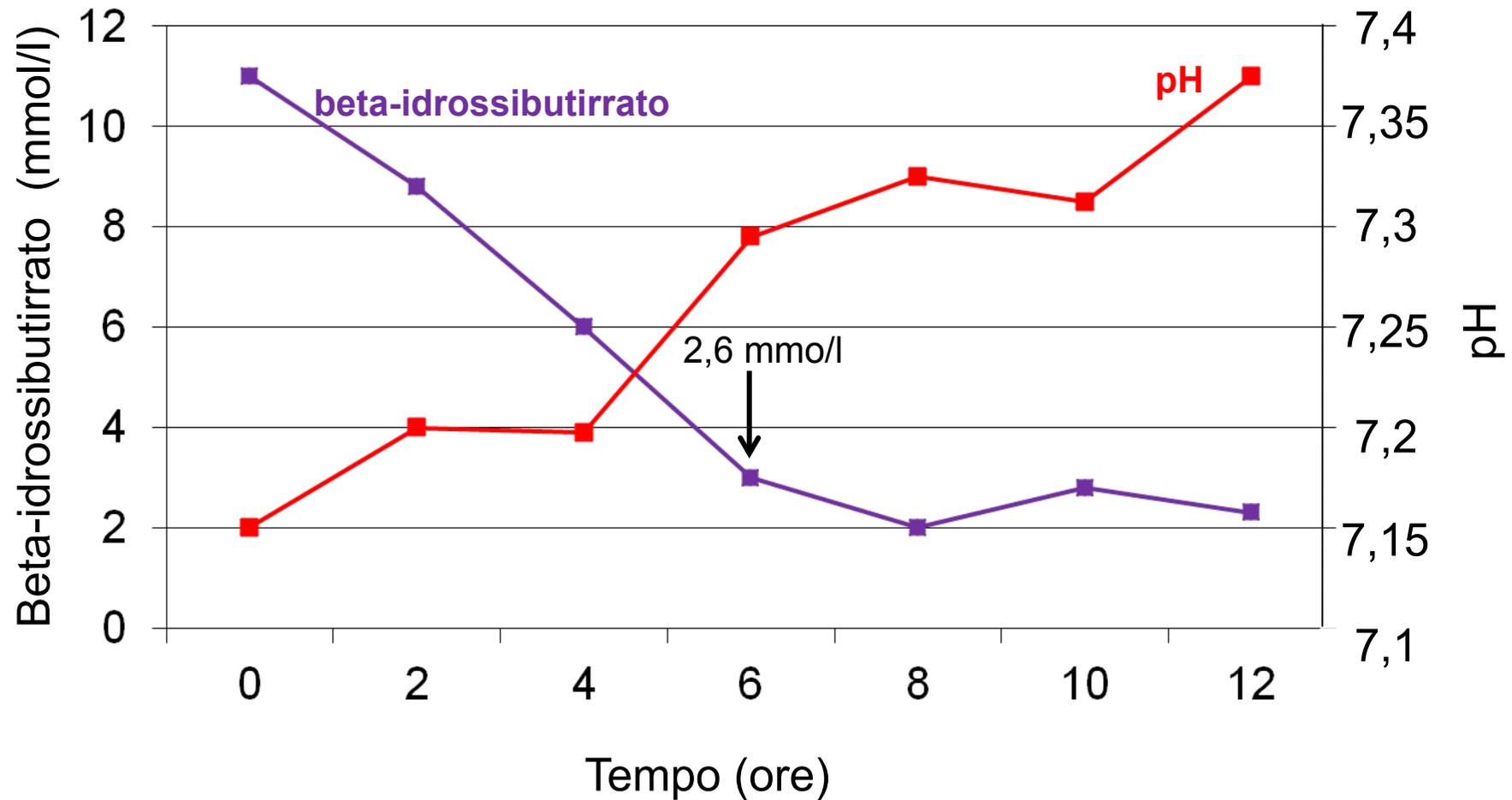


- **Test quantitativo.**
- **Specifico e sensibile per il beta-idrossibutirrato**

Andamento della concentrazione di beta-idrossibutirrato e di acetoacetato in relazione all'inizio della terapia insulinica



Andamento della concentrazione di beta-idrossibutirrato in rapporto al pH ematico.



Test per la determinazione dei chetoni

Chetonuria vs Chetonemia



Chetonuria

- Misura acetoacetato
- Indicatore indiretto dei corpi chetonici circolanti
- Risultato con 2-4 h di ritardo
- Interferenze da farmaci
- Falsi positivi
- Lettura semi-quantitativa
- Prelievo non sempre pratico

Chetonemia

- Misura il β -idrossibutirrato
- Misura direttamente i corpi chetonici circolanti
- Risultati in tempo reale
- Semplice da utilizzare e rapido
- Accuratezza reale
- Lettura quantitativa
- Praticità del prelievo

Misura dei corpi chetonici e sua intepretazione

CHETONURIA	CHETONEMIA
<ul style="list-style-type: none">• Lieve (5-20 mg)• Moderata (20-40 mg)• Grave (> 40 mg)	<ul style="list-style-type: none">• < 0,5 mmol/l (normale)• 0,5-1,5 mmol/l (allarme ripetere misurazione)• 1,5-3,0 mmol/l (rischio di chetoacidosi)• > 3,0 mmol/l (rischio molto elevato di chetoacidosi o cheto acidosi in atto)

CHETONEMIA VS CHETONURIA

- Tale metodo risulta **preferibile** da parte del paziente che lo trova **più pratico e più agevole**.
- Gli **strumenti sono in grado di determinare anche il valore della glicemia capillare** e le due funzioni possono essere eseguite l'una di seguito all'altra costituendo un grande **progresso verso l'identificazione del rischio di scompenso metabolico e l'intervento terapeutico appropriato** il tutto **senza dover ricorrere all'ospedalizzazione**.
- **Non richiede ulteriore addestramento** per i pazienti e per il personale sanitario essendo le modalità operative identiche a quelle utilizzate per l'automonitoraggio glicemico.

CHETONEMIA VS CHETONURIA

- L'aderenza e la **frequenza del monitoraggio** dei chetoni durante i giorni di malattia, nei bambini o adolescenti con diabete tipo 1, **è maggiore quando si utilizza la chetonemia rispetto alla chetonuria.**
- La determinazione della chetonemia capillare **riduce** in maniera significativa l'**ospedalizzazione** rispetto alla ricerca dei corpi chetonici urinari.
- La determinazione della chetonemia consente una **diagnosi di chetosi più rapida e pronta** anche in pazienti con diabete tipo 1 portatori di **microinfusore dopo sospensione accidentale dell'infusione di insulina.**

Taboulet P et al., Eur J of Emerg Med 2004; 11:251-258
Meas T et al. Diabetes Metab 2005,31,299-303

CHETONEMIA

- Nella gestione della DKA il dosaggio della **chetonemia** rappresenta un **indice più sensibile e più specifico** rispetto all'**iperglicemia**
- È **indispensabile** per **modificare lo schema di trattamento insulinico** ed è la **normalizzazione dell'idrossibutirrato** più che la normalizzazione dell'**iperglicemia** a rappresentare l'**obiettivo primario** per la riduzione dell'infusione insulinica.
- Il dosaggio del beta-idrossibutirrato potrebbe essere di supporto nel predire lo **sviluppo di alcune complicanze del diabete** come la nefropatia, dal momento che alcune evidenze suggeriscono come **livelli elevati di beta-idrossibutirrato** possono **alterare l'emodinamica renale**, determinando un **aumento della frazione di filtrazione**.

Meas T et al. *Diabetes Metab* 2005,31,299-303

Laffel L, *Diabetes Metab Res Rev* 1999; 15:412-426

RUOLO DELL'AUTOMONITORAGGIO DELLA CHETONEMIA

Prevenzione della DKA diabetica

Diagnosi e monitoraggio della DKA diabetica

Gestione dei pazienti portatori di microinfusore

Gestione delle donne con diabete in gravidanza

Diagnosi e gestione della DKA alcolica

Determinazione dello stato redox nei pazienti sottoposti ad allotrapianto epatico o nei pazienti critici

Key messages

- **Il beta-idrossibutirrato** è il corpo chetonico **più comunemente rappresentato** nella DKA diabetica e compare per primo nel sangue a una concentrazione circa 4-10 volte superiore a quella dell'acetoacetato
- Livelli di **beta-idrossibutirrato** **> 0,5 mmol/l** indicano già un **rischio di sviluppare DKA**, rischio che diventa **molto elevato per valori > 3,0 mmol/l** che rappresentano un'emergenza medica
- Le raccomandazioni *dell'American Diabetes Association* suggeriscono di misurare i chetoni in pazienti con diabete tipo 1 durante **malattie acute, eventi stressanti**, in **presenza di iperglicemia (> 300 mg/dl)**, durante la **gravidanza** o quando vi siano **sintomi di iperchetonemia o DKA** (nausea, vomito o dolore addominale)
- Il 50% dei ricoveri ospedalieri per DKA diabetica possono essere **prevenuti migliorando il trattamento domiciliare e l'autogestione dell'iperchetonemia** e la **DKA può essere prevenuta se la presenza dei chetoni viene riconosciuta e trattata precocemente**

Key messages

- L'automonitoraggio dei corpi chetonici include la determinazione della **chetonuria** o della **chetonemia**
- La **determinazione capillare** della chetonemia, che rileva le concentrazioni di **beta-idrossibutirrato**, è il metodo **più sensibile, più specifico** ed anche quello **più accettato dai pazienti** e quindi **da preferire** alla determinazione della chetonuria.
- L'automonitoraggio della chetonemia è fondamentale nella **prevenzione**, nella **diagnosi** e nel **trattamento della chetoacidosi diabetica** sia in ambito ambulatoriale che ospedaliero.
- L'**educazione** all'utilizzo dell'automonitoraggio dei chetoni nel sangue, alla interpretazione dei risultati e all'intervento correttivo da intraprendere deve far parte dell'educazione all'autogestione della malattia nel paziente con diabete.