

Due anni di campagna di sensibilizzazione per prevenzione della chetoacidosi diabetica nei bambini ma nessuna riduzione di incidenza. Uno studio osservazionale

Rabbone I, Maltoni G, Tinti D, et al.

Diabetic ketoacidosis at the onset of disease during a national awareness campaign: a 2-year observational study in children aged 0–18 years

Arch Dis Child 2020;105:363–366

La chetoacidosi diabetica è una complicanza severa del diabete mellito 1 che può arrivare a oltre il 30% dei casi di diagnosi di esordio della malattia. Sono state fatte campagne informative rivolte alla popolazione per ridurre l'incidenza di chetoacidosi diabetica con esito variabile a seconda del setting di intervento. Nell'intervento oggetto di questa scheda una campagna informativa nazionale in Italia rivolta alla popolazione non ha portato a una riduzione dell'incidenza della chetoacidosi diabetica ed ha rivelato che la quasi totalità dei centri segue il corretto protocollo di intervento terapeutico. Offrire informazioni corrette può pertanto non essere sufficiente per migliorare l'attenzione dei genitori verso una importante sintomatologia.

Two years of awareness campaign for the prevention of diabetic ketoacidosis in children but no reduction in incidence. An observational study

Diabetic ketoacidosis is a severe complication of type 1 diabetes that can account for more than 30% of diagnosed disease onset cases. Information campaigns aimed at the population were carried out to reduce the incidence of diabetic ketoacidosis with variable outcome depending on the intervention setting. This paper shows that a national information campaign in Italy aimed at the population did not lead to a reduction in the incidence of diabetic ketoacidosis and also that almost all centers follow the correct therapeutic intervention protocol. Therefore, offering correct information may not be sufficient to improve parents' attention to an important symptomatology.

Metodo

Obiettivo (con tipo studio)

Verificare una possibile riduzione dell'incidenza di chetoacidosi diabetica (DKA) all'esordio di casi di diabete mellito di tipo 1 (DM1), durante una campagna nazionale di prevenzione, rispetto ad un precedente studio effettuato negli anni 2012-2013, mediante uno studio osservazionale prospettico multicentrico in Italia.

Popolazione

Tutti i bambini 0-18 anni che hanno presentato un nuovo esordio di DM1 negli anni 2016 e 2017. I dati sono stati raccolti in 58 centri ospedalieri italiani (di cui 39 centri terziari).

Intervento

Nel Novembre 2015 è stata lanciata in Italia dalla Società Ita-

liana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica (SIEDP) una campagna di sensibilizzazione a livello nazionale della durata di 2 anni e ancora in corso al momento della raccolta dei dati di questo studio, con lo scopo di prevenire i quadri di DKA all'esordio di DM1. Sono stati distribuiti poster informativi a scuole e a pediatri di famiglia ed inviate riviste e newsletter a famiglie e pediatri di famiglia. La campagna di sensibilizzazione è stata lanciata anche dai social media e dalla televisione. Nel contempo il gruppo di studio di Diabetologia della SIEDP ha pubblicato le nuove raccomandazioni per il trattamento della DKA con lo scopo di standardizzarne la gestione nei diversi centri italiani.

Controllo

Tutti i bambini 0-18 anni con un nuovo esordio di DM1 insorto negli anni 2012-2013. I dati erano stati raccolti da 68 centri ospedalieri italiani mediante un'indagine retrospettiva.

Outcome/Esiti

Outcome primario: determinare il numero di nuovi casi di DM di tipo 1 esorditi con DKA nei bambini 0-18 durante il periodo di osservazione, numero di pazienti con età < 6 anni con DKA, numero di pazienti con DKA grave e numero di pazienti che hanno sviluppato edema cerebrale. La DKA è stata definita in accordo ai criteri della International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (SIADP): iperglicemia (>200 mg/dl), acidosi (pH <7.30, bicarbonati <15 mmol/l), chetonemia e chetonuria, glicosuria. In base al grado di acidosi è possibile definire diversi livelli di gravità: a) DKA lieve se pH <7.30 o bicarbonati <15 mmol/l; b) DKA moderata se pH <7.20 o bicarbonati <10 mmol/l; c) DKA severa se pH <7.10 o bicarbonati <5 mmol/l.

Outcome secondario: valutare l'adozione delle raccomandazioni della SIEDP per la gestione della DKA nei diversi centri italiani.

Tempo

I casi si riferiscono al periodo 1 gennaio 2016 - 31 dicembre 2017.

Risultati principali

Sono stati raccolti i dati di 2361 bambini con una nuova diagnosi di DM1 in 58 dei 68 (85.3%) centri arruolati nello studio precedente e nel 100% dei centri terziari. Un quadro di DKA all'esordio è stato osservato in 1.124 pazienti, con un incremento rispetto al precedente studio del 2012-2013 (47.6% vs 38.5%, p=0.002), mentre un quadro di severa DKA è stato osservato in 172 pazienti (15.3% vs 10.3%, p=0.008). Nei bambini con meno di 6 anni, un quadro di DKA all'esordio è stato osservato in

323 dei 617 pazienti (il 52.5% vs 73.8% con $p=0.009$): in questo gruppo di bambini pertanto è stata osservata una significativa riduzione di incidenza dei casi di DKA all'esordio rispetto agli anni 2012-2013, in cui sono stati raccolti i dati di 2.453 bambini. Tuttavia anche nei bambini in età prescolare si è osservato un aumento significativo dei casi di severa DKA (21.7% vs 16.6% con $p=0.008$). In 4 dei 1124 pazienti con DKA è stato osservato edema cerebrale come complicanza (0.35% vs 0.53% del 2012-2013, $p=0.548$). Sette casi di lieve DKA si sono verificati in adolescenti a cui successivamente è stato diagnosticato un esordio di DM di tipo 2. Dei 58 centri che hanno partecipato allo studio, il 95% ha dichiarato di aver seguito le raccomandazioni della SIEDP (il 68% dei centri partecipanti allo studio del 2012-2013 aveva seguito le raccomandazioni della International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes - ISPAD).

Conclusioni

La chetoacidosi all'esordio del DMI è ancora comune in età pediatrica e la sua incidenza è aumentata negli anni 2016-2017 rispetto al periodo 2012-2013, nonostante la concomitante campagna di sensibilizzazione nazionale.

Altri studi sull'argomento

Nel 1999 è stato pubblicato un interessante studio sugli effetti di un programma di informazione sulla DKA rivolto a insegnanti, studenti, famiglie e pediatri svolto nel 1991. Le informazioni sono state divulgate attraverso la consegna di poster, che mostravano i messaggi chiave per riconoscere i sintomi di esordio del DM1, a 177 scuole nell'area di Parma. Ai medici del territorio della stessa area sono stati distribuiti dispositivi per misurare glicemia, glicosuria e linee guida per la diagnosi precoce di DM1, è stato inoltre messo a disposizione un numero verde dedicato. Nella stessa area (gruppo 1) per i successivi 8 anni dall'introduzione del programma di informazione, sono stati raccolti dati sui pazienti con esordio di DM1 di età compresa tra i 6-14 anni, poi confrontati con quelli derivanti da zone limitrofe dove non era stato attuato alcun programma (gruppo 2). Gli autori hanno constatato il successo dei provvedimenti proposti nel gruppo 1; la frequenza della DKA all'esordio di DM1 era passata dal 78% (1987-1991) al 12.5% durante il periodo 1991-1997, e dal 1992 non erano stati ricoverati pazienti di età tra 6-14 anni con DKA all'esordio di DM1. Da Gennaio 1991 a fine Dicembre 1997 nell'area di Parma solo 3 pazienti hanno presentato DKA all'esordio di DM1, numero nettamente inferiore rispetto ai 25 casi rilevati nelle aree limitrofe del gruppo 2; le alterazioni metaboliche rilevate dei dati di laboratorio erano meno gravi nel gruppo 1, e dopo il 1992, nessun paziente dell'area di Parma aveva presentato DKA al momento della diagnosi di DM1 [1]. Uno studio caso-controllo pubblicato nel 2012 ha valutato gli effetti sull'incidenza di DKA di una campagna di sensibilizzazione sui sintomi di esordio del DM1 in pazienti di età 0-18 anni. Per due anni è stata condotta una campagna di sensibilizzazione nell'area di Gosford, costituita da programmi di educazione e poster inerenti i sintomi di esordio di DM1, che sono stati proposti nelle scuole, negli studi medici e nei centri di cura per bambini, mentre nelle regioni controllo di Newcastle e Sydney non è stato attuato alcun programma. Nei due anni successivi l'inizio della suddetta campagna, sono stati raccolti i dati di laborato-

rio (pH, bicarbonati, EB, glicemia, urea e creatininemia) rilevati al momento della diagnosi in pazienti con esordio di DM1. A Gosford, nei primi 2 anni, l'incidenza di DKA all'esordio di DM1 nella popolazione in studio era pari a 37.5%, due anni dopo l'inizio della campagna si era ridotta, raggiungendo un valore pari a 13,8% ($p<0.03$). I dati rilevati a due anni dall'inizio della campagna nella popolazione controllo delle regioni di Newcastle e Sydney, sono risultati invece pressoché stabili (rispettivamente 37.4% e 38.6%) rispetto al biennio precedente. I livelli di glicemia riscontrati nei pazienti di Gosford alla diagnosi sono apparsi migliorati (da 27.5 mmol/L di glucosio a 21.2 mmol/L, $p < 0.01$) e la presenza di DKA all'esordio di DM1 si è ridotta del 64% [2]. In Austria una campagna di sensibilizzazione simile a quella condotta nel territorio di Parma non ha portato ad una riduzione dell'incidenza di DKA all'esordio. Nello studio di Fritsch et al. del 2013 sono state confrontate l'incidenza della DKA come esordio di DM1 negli anni 2005-2009 e successivamente negli anni 2010-2011, dopo che nel 2009 era stato avviato un programma di prevenzione basato sulla comunità simile a quello di Parma. Durante il periodo di studio, sono stati registrati 4.038 bambini. Negli anni precedenti il programma di intervento, il 26% aveva un DKA lieve rispetto al 27% dopo l'intervento, mentre la prevalenza di DKA grave era del 12% rispetto al 9.5% dopo l'intervento. Nessun cambiamento significativo nella percentuale di DKA all'inizio del programma di prevenzione è stato trovato confrontando le fasce di età (<5anni, 5-9 anni, 10-14 anni) per DKA lieve o grave [3]. Uno lavoro pubblicato nel 2018, condotto in una regione della Nuova Zelanda, ha valutato se una campagna di sensibilizzazione potesse prevenire la DKA in bambini e adolescenti con esordio di DM1. La campagna di sensibilizzazione consisteva nell'invio, attraverso una mail, di un poster che mostrava i principali segni di esordio di DM1. Il poster è stato inviato una volta all'anno a 460.000 famiglie per due anni consecutivi, e nel primo anno anche ai medici di base di tutta la regione. Alla famiglia di ogni paziente con esordio di DM1 è stato inoltre inviato un questionario per verificare se avessero ricevuto la mail relativa la campagna di sensibilizzazione. Tale studio ha rilevato un numero di esordio di DM1 con DKA (28,8% sul totale delle diagnosi di DM1) sovrapponibile ai casi rilevati nei 5 anni precedenti (27%). Gli autori hanno concluso che servono strategie più efficaci per avere risultati migliori [4].

Che cosa aggiunge questo studio

I risultati dello studio, pur mostrando una riduzione dell'incidenza di DKA nei bambini <6 anni, impongono una riflessione sull'adozione di nuove strategie di comunicazione che dovrebbero coinvolgere maggiormente medici e pediatri di base e riuscire a catturare l'interesse di genitori e adolescenti. Il 95% dei centri coinvolti nello studio ha utilizzato il protocollo SIEDP per la gestione della DKA in età pediatrica.

Commento

Validità interna

Disegno dello studio: il disegno dello studio è di fatto retrospettivo. La popolazione è definita per diagnosi di DKA in accordo con i criteri della SIADP. I centri arruolati sono parzialmente sovrapponibili a quelli dell'indagine del 2012-2013, ma non sono

forniti ulteriori dettagli. I requisiti dell'indagine sono identici a quelli dello studio precedente del 2012-2013 in modo da facilitare il confronto dei dati; inoltre, con lo scopo di facilitare la raccolta dati, questa è stata centralizzata. Le modalità d'intervento illustrate nella pubblicazione sono poco circostanziate e inoltre non viene valutato alcun indicatore che ne verifichi la penetranza nei soggetti a cui sono dirette, medici, pediatri, genitori e adolescenti se non l'outcome dello studio. Da segnalare anche la mancata raccolta dati di effetti avversi, ossia di aumenti nelle richieste dei genitori di interventi per sintomatologie da sospetto DM, eventi da non trascurare nel caso di campagne di sensibilizzazione rivolte a tutta la popolazione. Da segnalare una discordanza nel testo dell'articolo nel riportare il periodo dello studio di controllo: il 2013-2014 nell'abstract e 2012-2013 come scritto nell'introduzione.

Esiti: sono definiti in modo preciso e sono rilevanti. La DKA rappresenta un fattore di rischio non solo per le possibili complicanze acute, edema cerebrale con possibili lesioni permanenti e rari casi di decesso, ma anche come possibile fattore prognostico negativo sul controllo glicemico nel lungo termine favorendo la prematura insorgenza di complicanze vascolari indipendentemente dai fattori demografici e socioeconomici [5].

Conflitto di interesse: dichiarati assenti dagli autori. Il materiale informativo è stato finanziato da Ascensia Diabetes Care Italy S.r.l., una ditta di dispositivi medici per la cura del diabete.

Trasferibilità

Popolazione studiata: la ormai consolidata prassi di far afferire i nuovi casi di DM1 pediatrici fin dall'esordio nei centri specialistici e l'alta adesione di questi centri allo studio, rendono i dati ottenuti rappresentativi della reale situazione italiana.

Tipo di intervento: oltre a registrare l'inefficacia delle modalità d'intervento utilizzate in questa campagna di prevenzione, si deve sottolineare che l'incidenza di DKA in Italia risulta sensibilmente maggiore rispetto a quella evidenziata in altri stati. Le società scientifiche e il sistema sanitario nazionale sono chiamati a sviluppare nuove strategie per poter centrare l'obiettivo di abbassare l'incidenza di questa condizione per poter migliorare il decorso clinico e la prognosi dei pazienti affetti da DM1. L'iniziativa di Parma del 1991 [1], oltre ad una campagna di sensibilizzazione rivolta alla popolazione, aveva previsto, a differenza dell'intervento oggetto di questa scheda, una formazione specifica per tutti i pediatri delle cure primarie.

1. Vanelli M, Chiari G, Ghizzoni L, et al. Effectiveness of a prevention program for diabetic ketoacidosis in children. An 8-year study in schools and private practices. *Diabetes Care*. 1999;22(1):7-9.

2. King BR, Howard NJ, Verge CF, et al. A diabetes awareness campaign prevents diabetic ketoacidosis in children at their initial presentation with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2012;13(8):647-51.

3. Fritsch M, Schober E, Rami-Merhar B, et al. Diabetic ketoacidosis at diagnosis in Austrian children: a population-based analysis, 1989-2011. *J Pediatr*. 2013;163(5):1484-8.e1.

4. Derraik JGB, Cutfield WS, Maessen SE, et al. A brief campaign to prevent diabetic ketoacidosis in children newly diagnosed with type 1 diabetes mellitus: The NO-DKA Study. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(7):1257-1262.

5. Shalitin S, Fisher S, Yackbovitch-Gavan M, et al. Ketoacidosis at onset of type 1 diabetes is a predictor long-term glycemic control. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(2):320-328

Scheda redatta dal gruppo di lettura di Milano:

Ambrogina Pirola, Valeria D'Apollito, Francesco Peja, Valentina Decimi, Maria Luisa Melzi, Claudio Ronconi, Ferdinando Ragazzon, Gian Piero Del Bono, Patrizia Rogari, Riccardo Cazzaniga, Francesca Sala, Laura Martelli, Lucia Di Maio, Maria Antonietta Pelagatti, Alessandra Sala, Casagrande Sara, Maddalena Migliavacca, Federica Zucchetti, Aurelio Nova, Chiara Vimercati, Laura Gualtieri, Sara Fedeli, Elena Groppali, Martina Saruggia, Federica Zanetto.