



Clinica Pediatrica

Direttore prof. Alessandro Ventura

S.S. di ENDOCRINOLOGIA-AUXOLOGIA-DIABETOLOGIA.
Centro Regionale di Diabetologia Pediatrica
Centro Regionale degli Ipostaturalismi.
Responsabile: Dr. G. Tonini



Dipartimento di Scienze della Riproduzione e dello Sviluppo
Università' di Trieste

Elena Faleschini, Eva Da Dalt, Giorgio Tonini.

1. Definizione di chetoacidosi diabetica

La chetoacidosi diabetica è causata da una diminuzione dell' insulina in circolo associata a un aumento degli ormoni controregolatori (glucagone, catecolamine, ormone della crescita). Questo comporta una aumentata produzione di glucosio da fegato e rene e una inadeguata utilizzazione periferica di glucosio, con conseguente iperglicemia e iperosmolarità.

La lipolisi aumentata, con produzione di corpi chetonici (beta-idrossibutirrato, acetocetato) causa chetonemia e acidosi metabolica.

I criteri biochimici per la diagnosi di chetoacidosi diabetica includono¹:

glicemia >200 mg/dl (11 mmol/l)

PH venoso <7,3 e/o bicarbonati <15 mmol/l

Sono associate chetonemia, chetonuria e glicosuria.

La chetoacidosi diabetica può essere classificata in base alla severità della acidosi^{2,3}:

moderata per PH < 7,3 e bicarbonato <15 mmol/l

media per PH < 7,2 e bicarbonato <10 mmol/l

severa per PH < 7,1 e bicarbonato <5 mmol/l

2. Frequenza della chetoacidosi diabetica.

All'esordio della malattia.

C'è un'ampia variabilità geografica nella frequenza della chetoacidosi diabetica all'esordio del diabete e correla inversamente all'incidenza del diabete. Il range riportato della frequenza della chetoacidosi varia tra 15

e 67% in Europa e nel Nord America.^{4,5} In Canada e in Europa il tasso di ospedalizzazione per chetoacidosi diabetica è rimasto costante negli ultimi venti anni a 10 su 100000 bambini , ma la severità sembra diminuita.^{6,7}

La chetoacidosi all'inizio del diabete è più comune in bambini più piccoli (<4 anni), bambini senza un familiare affetto da diabete e quelli con famiglie con basso livello socioeconomico.^{3,8}

Alti dosaggi di cortisonici, antipsicotici atipici, diazossido e alcuni farmaci immunosoppressivi è stato riportato che precipitano la chetoacidosi in soggetti che ancora non hanno ricevuto diagnosi di diabete.^{9,10}

In bambini con diabete stabilizzato.

Il rischio di chetoacidosi diabetica nei bambini con diabete stabilizzato va dall'1 al 10% per paziente per anno.¹¹⁻¹⁴ Il rischio è aumentato nei bambini con scarso controllo metabolico o precedenti episodi di chetoacidosi; nelle ragazze in età peripuberale e nelle adolescenti; nei bambini con disturbi psichiatrici e quelli con disturbi dell'alimentazione, nei bambini con difficili circostanze familiari (basso livello socioeconomico, una gestione inappropriata del microinfusore).^{11,13}

I bambini la cui terapia è gestita da un responsabile adulto raramente presentano episodi di chetoacidosi,¹⁶ e la maggior parte (75%) degli episodi di chetoacidosi dopo la diagnosi di diabete sono dovuti a errori di gestione (omissione dell'insulina o errori del trattamento).^{16,17} I rimanenti casi sono dovuti a inadeguato dosaggio di insulina durante malattie intercorrenti.¹⁷⁻¹⁹

3. Morbilità e mortalità della chetoacidosi diabetica nei bambini.

Il tasso di mortalità riportato per la chetoacidosi diabetica varia da 0,15% a 0,31%. Con tassi più alti in posti dove le cure mediche sono più scadenti.¹

L'edema cerebrale è responsabile del 57-97% delle morti per chetoacidosi diabetica.²⁰⁻²¹

In minima parte la morte nella chetoacidosi diabetica può essere attribuita ad altre cause quali (ipo o ipercaliemia e l'ipoglicemia).

4. Fisiopatologia

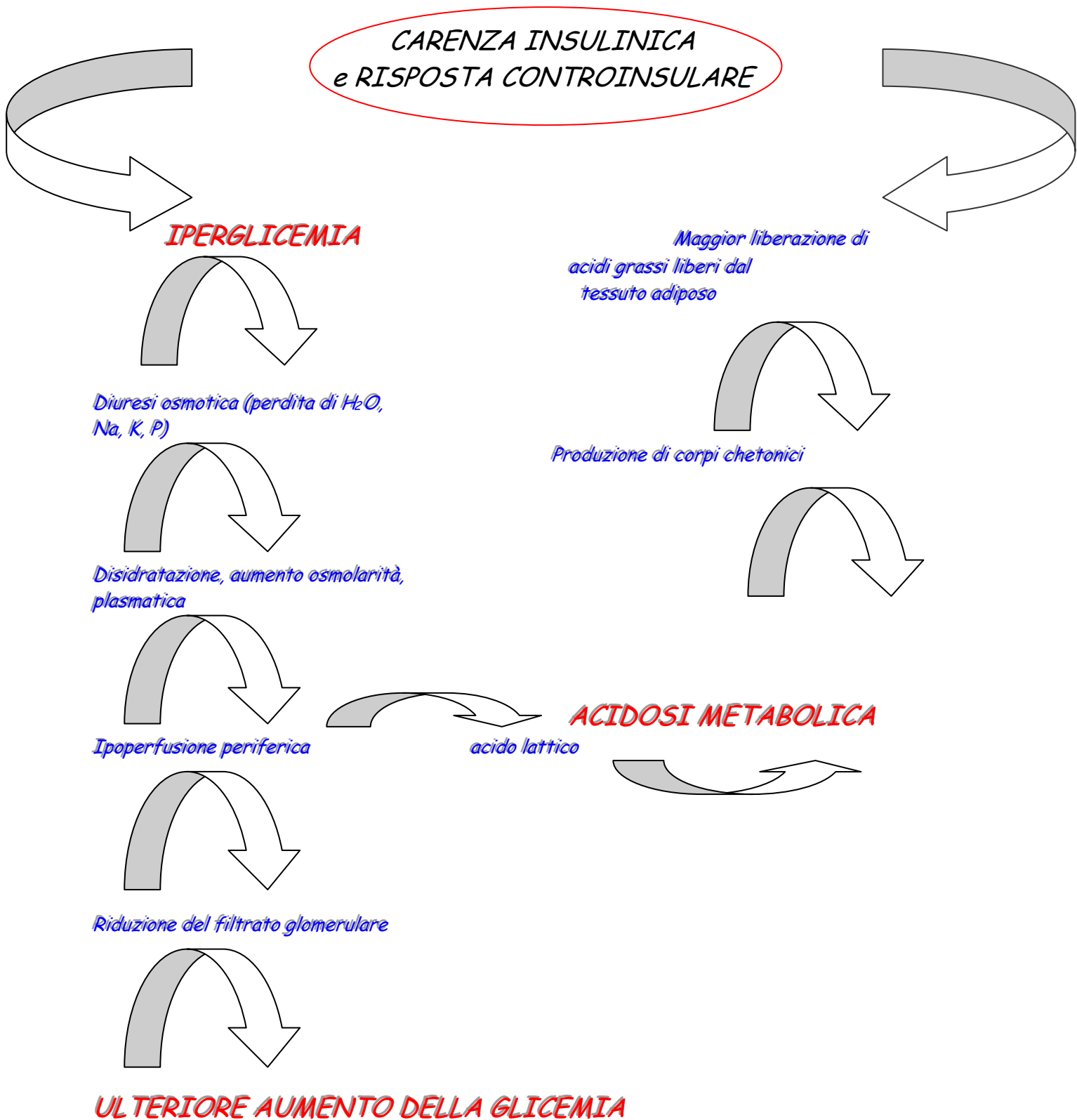
La chetoacidosi diabetica è il risultato di un deficit insulinico associato ad un' aumentata produzione di ormoni controinsulari. Viene meno l'azione dell'insulina di far entrare il glucosio nelle cellule muscolari per produrre energia, nel fegato per l' immagazzinamento sottoforma di glicogeno e nel tessuto adiposo per la lipogenesi, così che la glicemia aumenta. L'insulina inoltre inibisce la lipolisi endoteliale riducendo gli acidi grassi liberi circolanti e in sua mancanza aumenta, quindi la combustione degli acidi grassi con formazione di corpi chetonici. La mancanza di insulina causa una aumentata perdita di sodio nel rene ed il passaggio di potassio nel compartimento extracellulare, per effetto dell'inibizione dell'aldosterone che deriva dal passaggio di acqua dal compartimento intracellulare a quello extracellulare nel tentativo di far fronte all'aumento dell'osmolarità plasmatica che deriva dal aumento della glucosio e dei corpi chetonici nel sangue.

D'altra parte elevati livelli di glucagone favoriscono la lipolisi e la gluconeogenesi, comportando anche una proteolisi muscolare, che fornisce altri substrati per questo processo. Anche l'epinefrina, il cortisolo e il Gh favoriscono la gluconeogenesi. L'epinefrina inoltre contribuisce ad aumentare il livelli di glucagone e il cortisolo stimola la proteolisi. Il GH stimola la lipolisi e inibisce il trasporto di glucosio nel tessuto adiposo. Possiamo sintetizzare il processo in tre fasi. Nella prima fase, l'iperglicemia richiama acqua nel compartimento extracellulare con inibizione dell'aldosterone e iposodiemia. La chetosi causa acidosi metabolica che viene compensata inizialmente a livello respiratorio con polipnea e a livello renale con acidificazione delle urine (pH urinario < 5).

Nella seconda fase, la glicosuria determina diuresi osmotica con conseguente ipovolemia ed emoconcentrazione secondaria. Vengono superati i meccanismi di compenso dell'acidosi con conseguente diminuzione del Ph e con conseguente iperpotassiemia, in quanto per ogni ione H^+ che entra nella cellula ci sono 1 mEq di sodio che entrano nella cellula e 2 mEq di potassio escono dalla cellula. Nella terza fase l'ipovolemia è causa di riduzione del filtrato glomerulare, si può arrivare a

iperazotemia e iperpotassiemia e l'acidosi intracellulare estrema può aggravare la funzione degli enzimi che utilizzano glucosio.

Per aumento di anioni quali il betaidrossibutirrato e l'acetoacetato c'è un aumento del gap anionico ($[Na^+] - ([Cl^-] + [HCO_3^-])$) normalmente ha un valore di 12 ± 2).



5. Gestione della chetoacidosi diabetica

5.1 Valutazione d'emergenza

In considerazione di una storia di poliuria e polidipsia, riferita all'anamnesi, sarà necessario confermare la diagnosi laboratoristicamente, richiedendo glicemia, emogasanalisi e ricercando la presenza di glicosuria e chetonuria.

Clinicamente si dovrà ricercare la presenza di segni di disidratazione e valutarne il grado (indicativamente la presenza di mucose secche, con riduzione del tessuto sottocutaneo corrispondono a una disidratazione di circa il 5%, occhi alonati, tempo di ricircolo superiore a 3 secondi o più a una perdita di circa il 10% del peso corporeo e in caso di polsi periferici piccoli siamo di fronte a una condizione di shock con perdita di peso > al 10%. Clinicamente l'evidenza dell'acidosi sarà data dall'iperventilazione. Sarà importante valutare lo stato di coscienza facendo riferimento alla scala di Glasgow²²

La gestione ottimale dei bambini con chetoacidosi grave (PH < 7,1, iperventilazione, in stato di shock, livello depresso dello stato di coscienza, vomito persistente, età inferiore a 5 anni) dovrebbe prevedere il ricovero in un'unità di terapia intensiva.²³

Appena possibile sarebbe opportuno pesare il bambino (o almeno ottenere dati da visite recenti), per quantificare il grado di disidratazione.

E' importante osservazione clinica e uno stretto monitoraggio ora per ora dei seguenti parametri:

✚ *Frequenza cardiaca, respiratoria, pressione sanguigna.*

✚ *Controllo delle entrate e uscite di liquidi (se lo stato di coscienza è alterato un catetere urinario può essere necessario). Su ciascun campione urine dovrebbe essere valutata la glicosuria e la chetonuria.*

- ✚ *In caso di severa chetoacidosi potrebbe essere necessario un ECG per valutare le onde T per evidenziare situazioni di ipocaliemia o ipercaliemia.*
- ✚ *Glicemia, elettroliti, urea, ematocrito, emogasanalisi*
- ✚ *Valutazione neurologica per monitorare segni e sintomi di edema cerebrale, quali (cefalea, bradicardia, vomito ricorrente, cambiamenti di umore, ipertensione, diminuita saturazione di ossigeno).¹*

5.2 Reidratazione e terapia insulinica.

La reidratazione per via parenterale è obbligatoria in presenza di PH < 7,3, o comunque in caso di PH > 7,3 con calo ponderale, chetosi e difficoltà di alimentarsi. L'obiettivo è quello di riesperandere il volume ematico circolante, sempre compromesso, e al ripristino di un adeguato flusso renale, questo risultato si ottiene durante la prima-seconda ora. La velocità di infusione correla con il rischio di edema cerebrale e quindi se possibile è meglio più lento che più veloce.²⁴

E' consigliabile avviare una infusione di soluzione fisiologica (soluzione isotonica al 0,9%), alla velocità di 10-20 ml/kg in un'ora (in mezz'ora se shock (tachicardia, estremità fredde, ipotensione, tempo di ricircolo allungato).

Una volta superata la fase di precarietà del circolo iniziale, la quantità di liquidi somministrata nelle tre ore successive è di circa 7 ml/kg/ora con soluzione fisiologica o per evitare sovraccarico di sodio con una soluzione di fisiologica diluita 2/3 -3/4.

Dopo la prima ora di sola reidratazione, non appena usciti dalla fase di shock, si avvia infusione di insulina a basse dosi (mettendo nella flebo 0,1 U/kg/ora di insulina), che è entrata nella pratica corrente, in quanto consente i realizzare concentrazioni plasmatiche di 20-200 uU/ml, che si avvicinano a quelle fisiologiche, alle quali si esplica il massimo effetto biologico dell'ormone.^{25,26} Lo scopo principale della terapia insulinica nella chetoacidosi diabetica all'esordio è di ottenere, attraverso l' utilizzazione

del glucosio, il blocco della lipolisi e della chetogenesi con conseguente correzione della chetoacidosi.²⁷

Inoltre l'infusione lenta di insulina riduce il rischio di ipopotassiemia grave per un troppo rapido rientro del potassio nel compartimento intracellulare.

La normalizzazione dell'acidosi richiede invariabilmente tempi più brevi della riduzione della glicemia.²⁸

Non c'è evidenza che un bolo di insulina (0,1 U/kg) all'inizio della terapia insulinica sia necessario.^{29,30}

Tuttavia può rivelarsi utile particolarmente se il trattamento con insulina è ritardato.

Una soluzione di insulina regolare 1 unità/ml in soluzione fisiologica è l'ideale per la somministrazione con pompa. Qualora non fosse disponibile una pompa a siringa per la somministrazione, una dose separata di insulina può essere somministrata per infusione, per esempio, insulina solubile 50 unità in 500 ml di soluzione fisiologica (1 U di insulina ogni 10 ml di S.F., con cambio della fleboclisi ogni 24 ore per evitare l'inattivazione dell'insulina). Qualora fosse impossibile somministrare l'insulina in vena, la somministrazione per via sottocutanea o intramuscolare di insulina rapida 0,1 U/kg si è dimostrata essere efficace. La dose iniziale di insulina raccomandata è, come si diceva, di 0,1 U/kg/ora, ma nei bambini sotto i due anni, in considerazione dell'ipersensibilità all'insulina che questi presentano, è più prudente avviare un'infusione con 0,05 U/kg/ora.

Dopo la fase di rianimazione, la riduzione della glicemia è generalmente di 75-90 mg/ora. Per prevenire una rapida diminuzione della glicemia e il possibile sviluppo di ipoglicemia, quando la glicemia scende a 200-250 mg/dl è opportuno aggiungere glucosio all'infusione¹, indicativamente la soluzione fisiologica può essere sostituita con una soluzione glucoelettrolitica, contenente glucosio al 5% tamponata con insulina pronta (1U ogni 4 gr di glucosio).

Se la glicemia dovesse nuovamente aumentare al di sopra di 270 mg/dl, è opportuno aumentare l'infusione di insulina del 25%. D'altra parte se la glicemia scende sotto 140 mg/dl o si riduce troppo rapidamente, sarà opportuno aumentare la concentrazione glucosata al 10% (o più se necessario). La velocità dell'infusione dell'insulina dovrebbe essere

diminuita solo se la glicemia rimane al di sotto del target nonostante la supplementazione di glucosio.

E' importante non interrompere l'infusione di insulina né scendere al di sotto di 0,05 U/Kg/ora, poiché la somministrazione di insulina e di glucosio è necessaria per promuovere l'anabolismo e ridurre la chetosi.²²

5.3 Bicarbonato (MAI...con qualche eccezione)

Non vi è alcuna evidenza scientifica che il bicarbonato sia necessario o sicuro nella chetoacidosi diabetica²², in quanto anche l'acidosi severa è reversibile con la reidratazione e la terapia insulinica che consente di bloccare la sintesi di corpi chetonici e permette all'eccesso di chetoni di essere metabolizzato.

Il metabolismo dei chetoanioni ha come risultato il rigenerazione di bicarbonato e la spontanea correzione dell'acidosi.

Inoltre il trattamento dell'ipovolemia, migliorerà la perfusione tissutale e la funzione renale, aumentando così l'escrezione di acidi organici.¹

Ci sono diversi argomenti contro l'uso di bicarbonato nella gestione della chetoacidosi, come il fatto che la terapia con bicarbonato potrebbe causare paradossalmente acidosi del SCN e la rapida correzione dell'acidosi potrebbe risultare in un' ipopotassiemia e accentuare la perdita di sodio, inoltre una terapia con alcali potrebbe aumentare la produzione epatica di chetoni.^{31, 32, 33}

L'uso del bicarbonato trova uno spazio nei pazienti con severa acidemia (Ph <6,9), in cui è diminuita la contrattilità del miocardio e la vasodilatazione periferica può peggiorare la perfusione tissutale periferica e nei pazienti a rischio di vita per ipercaliemia.¹

5.4 Potassio (quando e come)

Dopo l'avvio della terapia idratante e insulinica si può assistere a un' ipopotassiemia per aumentato passaggio di potassio a livello intracellulare assieme al glucosio sotto l'azione dell'insulina, per l'espansione dei liquidi intra ed extra cellulari da reidratazione, per perdita renale per la ripresa della diuresi e per riduzione dell'acidosi.

Dal momento che l'ipopotassiemia è un evento atteso dopo l'avvio del trattamento della chetoacidosi, è opportuno avviare una supplementazione

di potassio già nelle prime ore, sempre che la diuresi sia ripresa (altrimenti si rischia di aggravare l'iperpotassiemia), indicativamente aggiungendo 40 mEq/l all'infusione di fisiologica (20 mEq/l sotto forma di potassio fosfato e 20 mEq/l sotto forma di cloruro di potassio, per evitare che un'eccesso di fosfato porti a ipocalcemia).³⁴In un bambino con una disidratazione del 10%, la perdita di potassio è di 3-5 mEq/kg di peso corporeo.³⁵ Un ragionevole limite di sicurezza è di non infondere più di 4 mEq/kg die, in ogni caso l'infusione di potassio va regolata in base alla potassiemia e all'ECG.

5.5 Altri squilibri elettrolitici (sodio, fosforo, calcio e magnesio).

L'iperglicemia realizza una condizione di pseudoiponatremia e per conoscere il valore reale della sodiemia bisogna applicare la seguente formula:

Na vero è pari a Na di laboratorio + 2,75 mEq per ogni 100 mg di glucosio sopra i 100 mg/dl.

L'infusione di soluzione idroelettrolitica deve tenere conto della sodiemia così corretta, se questa è minore di 140 mEq/l la correzione potrà essere effettuata con una soluzione al 0,9% di cloruro di sodio, se invece la sodiemia è maggiore di questo valore sarà opportuno impegnare per la reidratazione una soluzione di cloruro di sodio al 0,45%.

Nella chetoacidosi si può assistere anche a una ipocalcemia e ipomagnesiemia, con conseguente cliniche trascurabili, che generalmente non richiedono correzione e a una perdita di fosfati (per reidratazione e infusione di insulina), che può essere corretta con l'infusione di potassio fosfato.³⁴

6. Complicanze

La complicanza più temibile in corso di chetoacidosi è l'edema cerebrale che incorre nell'0,4-1% dei casi.¹ Tipicamente insorge tra la 4-12 ore di trattamento^{21,36}, ma in realtà può insorgere in qualsiasi momento (all'esordio non è mai critico) e quindi è bene un attento monitoraggio del paziente per individuare immediatamente i possibili segni e sintomi precoci di edema cerebrale (cefalea e bradicardia, ipertensione, diminuzione della saturazione di ossigeno sono i più precoci, convulsioni, edema papillare e arresto respiratorio sono più tardivi e associati a cattiva prognosi) fino a 24 ore dall'avvio del trattamento reidratante.¹

La pronta riduzione dell'infusione di liquidi e la somministrazione di mannitolo 1 gr/kg ev (in 20 minuti, 5ml/kg di una soluzione al 20%, da ripetere ogni 4-6 ore) entro due ore dall'insorgenza dei sintomi rappresentano un rimedio efficace.³⁷

Tra i fattori di rischio per l'insorgenza di edema cerebrale sono da considerarsi una reidratazione troppo rapida ($> 4 \text{ l/m}^2/\text{die}$); una caduta troppo rapida della glicemia, un'iperosmolarità plasmatici con rapida caduta della sodiemia corretta sotto 135 mEq/l in corso di terapia e la correzione dell'acidosi con bicarbonato. Mentre non si è osservata correlazione tra il grado di iperglicemia e il rischio di edema cerebrale, dopo correzione con altre covariabili.²¹

Dopo l'avvio del trattamento della chetoacidosi bisogna tener presente che potrebbero insorgere ipoglicemia, ipopotassiemia che andranno prontamente corrette con aggiustamenti della velocità di infusione.

Per evitare polmoniti da aspirazione nei bambini che vomitano con alterato stato di coscienza sarà opportuno posizionare un sondino nasogastrico.

PER NON SBAGLIARE

1. Iniziare a infondere l'insulina solo dopo un'ora dall'avvio della terapia reidratante
2. Non eccedere nell'apporto idrico, i liquidi infusi nelle 24 ore non dovrebbero eccedere i $4L/m^2/24ore$.
3. La natriemia corretta deve essere costantemente superiore a 135 mEq/l
4. Una natriemia corretta all'esordio superiore a 150 mEq/l, può essere indicativa di una grave chetoacidosi che dovrebbe essere corretta più lentamente
5. Il potassio deve essere infuso lentamente (0,1-0,2 mEq/kg/h) senza superare 4 mEq/kg die, monitorando la kaliemia, non superare i 40 mEq/l nei liquidi di infusione.
6. Evitare che la caduta della glicemia sia superiore a 70 mg/dl all'ora.
7. Non usare il bicarbonato per correggere l'acidosi, che andrà corretta con la reidratazione e con la infusione di insulina.

FORMULE UTILI

gap anionico

$[Na^+] - ([Cl^-] + [HCO_3^-])$ normalmente ha un valore di 12 ± 2 .

Na vero

Na di laboratorio + 2,75 mEq per ogni 100 mg di glucosio sopra i 100 mg/dl.

Osmolarità plasmatica

$$(Na + K) \times 2 + \frac{\text{glucosio mg/dl}}{18} + \frac{\text{azotemia}}{3}$$

Storia clinica

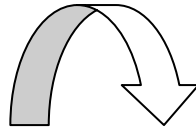
Poliuria
Polidipsia
Calo ponderale
Vomito
Confusione

Segni clinici

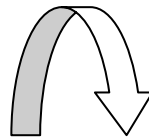
Disidratazione
Respiro di Kussmaul
Alito acetone
Letargia

Segni biochimici

Iperglicemia
Glicosuria
Chetonuria
Acidosi



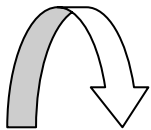
CHETOACIDOSI DIABETICA



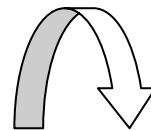
PH >7,3
Stato clinico buono
Non vomito
Fluidi per os ben tollerati

PH < 7,3
disidratazione >5%
vomito, diff. alimentazione
Non shock

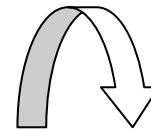
PH < 7,3
shock
riduzione del livello
di coscienza



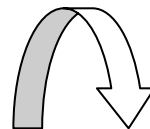
Iniziare th insulinica
Iniziare con insulina sottocute
(dose iniziale $\leq 0,1$ U/kg)
Se nessun miglioramento



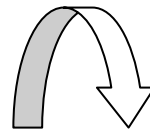
Avviare terapia reidratante
con soluzione fisiologica
10-20 ml/kg/ora
nella prima ora)



Trasferire il pz in
terapia intensiva
(infusione 20 ml/kg di SF in
20 minuti)



Nelle tre ore successive
Ridurre l'infusione di SF a
7 ml/kg/ora*
Avviare infusione di insulina ev
0,1 U/Kg/ora°



Quando la glicemia <200mg/dl
Glucosata al 5% tamponata con
1U di insulina ogni 4 gr di glucosio

*Quando $K < 4,5$ mEq/l o glicemia <200 mg/dl aggiungere K 40 mEq/l alla fleboclisi (20 mEq/l di KCl e 20 mEq/l di KP), monitorando la kaliemia

°stesso effetto se somministrata im o sc.

Monitorare glicemia, elettroliti, emogas ogni ora

BIBLIOGRAFIA

1. D.B.Dunger et al. ESPE/LWPES consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Arch Dis Child* 2004; 89:189-194.
2. Chase HP et al. Diabetic ketoacidosis in children and the role of outpatients management. *Pediatr Rev* 1990; 11:297-304.
3. Pinkey JH et al. Presentation and progress of childhood diabetes mellitus: a prospective population based study. The Bart's-Oxford Study group. *Diabetologia* 1994; 37:70-4.
4. Levy-Marchal C. et al. Clinical and laboratory features of type 1 diabetic children of the time of diagnosis. *Diabetic Med* 1992; 9:279-84.
5. Kamulainem J, et al. Ketoacidosis at the diagnosis of type 1 (insulin dependent) diabetes mellitus in related to poor residual beta cell function. Childhood Diabetes in Finland Study Group. *Arch Dis Child* 1997; 75:410-415.
6. Curtis JR. et al. Recent trends in hospitalization for diabetic ketoacidosis in Ontario children. *Diabetes care* 2002; 25:1591-6.
7. Hirasing RA. et al. Trends in hospital admissions among children aged 0-19 years with type I diabetes in the Netherlands. *Diabetes Care* 1996; 19:431-4.
8. Kamulanen J. et al. Clinical autoimmune and genetic characteristics of very young children with type 1 diabetes. Childhood Diabetes in Finland Study Group. *Diabetes Care* 1999;22:1950-5.
9. Alavi IA et al. Steroid-induced ketoacidosis. *Am J Med Sci* 1971; 262:15-23.
10. Goldstein LE et al. New-onset diabetes mellitus and diabetic ketoacidosis associated with olanzapine treatment. *Psychosomatics* 1999; 40:438-43.
11. Smith CP et al. Ketoacidosis occurring in newly diagnosed and established diabetic children. *Acta Pediatr* 1998; 87:537-41.
12. Morris AD et al. Adherence to insulin treatment glycaemic control, and ketoacidosis in insulin dependent diabetes mellitus. The DARTS/MEMO. Collaboration. Diabetes Audit and Research in Tayside Scotland. Medicines Monitoring Unit. *Lancet* 1997; 350: 1505-10.
13. Rewers A. et al. Predictors of acute complications in children with type 1 diabetes. *JAMA* 2002; 287:2511-18.
- 14 Rosilio M. et al. Factors associated with glycemic control. A cross sectional nationwide study in 2579 French children with type 1 diabetes. The French Pediatric Diabetes Group. *Diabetes Care* 1998; 21:1146-53.
15. Keenan HT, et al. Social factors associated with prolonged hospitalization among diabetic children. *Pediatrics* 2002; 109:40-4.

16. Golden MP, et al. An approach to prevention of recurrent diabetic ketoacidosis in the pediatric population. *J Pediatr* 1985; 107:195-200.
17. Flood RG, et al. Rate and prediction of infection in children with diabetic ketoacidosis. *Am J Emerg Med* 2001; 19:270-3.
18. Hoffman WH, et al. Service and education for the insulin-dependent child. *Diabetes Care* 1978; 1:285-8.
19. Glogow AM, et al. Readmissions of children with diabetes mellitus to a children's hospital. *Pediatrics* 1991; 88:98-104.
20. Edge JA et al. The risk and outcome of cerebral oedema in diabetic ketoacidosis. *Arch Dis Child* 2001; 85: 16-22.
21. Glaser N, et al. Risk factors for cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. The Pediatric Emergency Medicine collaborative Research Committee of the American Academy of Pediatrics. *NEJM* 2001; 344:264-9.
22. ISPAD. Consensus guidelines. www.ispad.org, 2000
23. Monroe KW, et al. Use of PRISM scores in triage of pediatric patients with diabetic ketoacidosis. *Am J Manag Care* 1997; 3:253-8.
24. *Pediatr. Neurol* 1999
25. Kintabchi AE. Low dose insulin therapy in diabetic ketoacidosis: fact or fiction? *Diabetes metab Rev* 1989; 5:77-9
26. Schade DS et al. Eaton RP. Dose response to insulin in man: differential effects on glucose and ketone body regulation. *J Clin Endocrinol Metabol* 1977; 44:1038-53.
27. Luzi L, et al. Metabolic effects of low-dose insulin therapy on glucose metabolism in diabetic ketoacidosis. *Diabetes* 1988; 37:1470-7.
28. Soler NG et al. Comparative study of different insulin regimens in management of diabetic ketoacidosis. *Lancet* 1975. 2:1221-4.
29. Fort P, et al. Low-dose insulin infusion in the treatment of diabetic ketoacidosis. *J. Pediatr* 1980;96:36-40.
30. Lindsay R, Bolte RG. The use of an insulin bolus in low-dose insulin infusion for pediatric diabetic ketoacidosis. *Pediatr Emerg Care* 1989; 5:77-9.
31. Soler NG et al. Potassium balance during treatment of diabetic ketoacidosis with special reference to the use of bicarbonate. *Lancet* 1972; 2:665-7.
32. Ohman JL et al. The cerebrospinal fluid in diabetic Ketoacidosis. *NJEM* 1971; 284:283-90.
33. Assal JP et al. Metabolic effects of sodium bicarbonate in management of diabetic ketoacidosis. *Diabetes* 1974; 23: 405-11

34. Chiarelli F. et al. La chetoacidosi diabetica nell'età evolutiva. *Riv Ital Pediatr.* 1998;24:932-937.
35. Bergelman PM. Potassium in severe diabetic ketoacidosis. *Am J Med* 1973; 54:419.
36. Edge JA. Cerebral oedema during treatment of diabetic ketoacidosis: are we any nearer finding a cause? *Diabetes Metab Res Rev* 2000; 16:316-24.
37. Bello FA, Sotos JF. Cerebral oedema in diabetic ketoacidosis in children. *Lancet* 1990;356.