

ISPAD क्लिनिकल प्रैक्टिस सर्वसम्मति दिशानिर्देश 2022

डायबिटिक कीटोएसिडोसिस और हाइपरग्लेसेमिक हाइपरऑस्मोलर स्थिति

Nicole Glaser¹ | Maria Fritsch² | Leena Priyambada³ | Arleta Rewers⁴ |

Valentino Cherubini⁵ | Sylvia Estrada⁶ | Joseph I. Wolfsdorf⁷ | Ethel Codner⁸

¹ Department of Pediatrics, Section of Endocrinology, University of California, Davis School of Medicine, Sacramento, California, USA

² Department of Paediatric and Adolescent Medicine, Division of General Paediatrics, Medical University of Graz, Austria Medical University of Graz

³ Division of Pediatric Endocrinology, Rainbow Children's Hospital, Hyderabad, India

⁴ Department of Pediatrics, School of Medicine, University of Colorado, Aurora, CO, USA

⁵ Department of Women's and Children's Health, G. Salesi Hospital, Ancona, Italy

⁶ Department of Pediatrics, Division of Endocrinology and Metabolism, University of the Philippines-College of Medicine, Manila, Philippines

⁷ Division of Endocrinology, Boston Children's Hospital, Boston, Massachusetts, USA

⁸ Institute of Maternal and Child Research, School of Medicine, University of Chile, Santiago, Chile

संबंधित लेखक: Nicole Glaser, MD, Division of Endocrinology, University of California, Davis, School of Medicine, Sacramento, California, USA, Email: nsglaser@ucdavis.edu, Telephone +1 916-734-7098, Fax: +1 916-734-7070

1. जो भी नया और फ़र्क है उसका सारांश

पिछली सिफारिशों में किए गए बदलावों में नीचे दी गई चीज़ें शामिल हैं:

- डायबिटिक कीटोएसिडोसिस (DKA) के निदान के लिए जैव रासायनिक मानदंड में सीरम बाइकार्बोनेट < 18 mmol/L शामिल हैं
- 20-30 मिनट से अधिक शुरुआती द्रव बोलस (बोलसेज) का इन्फ़्यूजन
- DKA उपचार के दौरान, सीरम सोडियम सांद्रता में वृद्धि को बढ़ावा देना अब आवश्यक नहीं माना जाता
- मानक DKA उपचार की तुलना में HHS और DKA तथा HHS (हाइपरऑस्मोलर DKA) की मिश्रित प्रस्तुति के लिए उपचार की सिफारिश में अंतर पर ध्यान दिया गया है

2. अधिशासी सारांश

DKA के निदान के लिए **जैव रासायनिक** मानदंड निम्न हैं:

- हाइपरग्लाइसीमिया (ब्लड ग्लूकोज़ > 11 mmol/L [? 200 mg/dL])
- शिरापरक pH < 7.3 या सीरम बाइकार्बोनेट < 18 mmol/L **C**
- कीटोनीमिया (रक्त β -हाइड्रॉक्सीबायरेट \geq 3 mmol/L) **C** अथवा मध्यम या बड़े कीटोनुरिया।

DKA के निदान के समय सभी बच्चे या देखभालकर्ता में डायबिटीज़ (पॉल्यूरिया, पॉलीडिप्सिया) के विशिष्ट लक्षण नहीं होते और DKA के अन्य गैर-विशिष्ट लक्षण होते हैं। इसलिए तेजी से सांस लेने या उल्टी और पेट में होने वाले दर्द के लिए फ़िंगरस्टिक ब्लड ग्लूकोज़ के माप पर विचार किया जाना चाहिए।

निम्नलिखित सिफारिशें वर्तमान में उपलब्ध साक्ष्य पर आधारित हैं और DKA प्रबंधन के लिए सामान्य दिशा-निर्देश के रूप में हैं। DKA की प्रस्तुति में विचारणीय व्यक्तिगत परिवर्तनशीलता (हल्के से लेकर गंभीर और जीवनघातक की रेंज तक) होती है, इसलिए कुछ बच्चों को विशिष्ट उपचार की आवश्यकता हो सकती है। यह उपचार करने वाले चिकित्सक की राय के अनुसार, कभी-कभी यहां प्रस्तुत विकल्पों की सीमा के बाहर हो सकता है। अलग-अलग बच्चे के लिए इष्टतम उपचार निर्धारित करने के लिए क्लिनिकल निर्णय का उपयोग किया जाना चाहिए। साथ ही, उपचार के लिए समय पर समायोजन उपचार के प्रत्युत्तर की चल रही क्लिनिकल और जैव रासायनिक निगरानी पर आधारित होना चाहिए।

आपातकालीन मूल्यांकन को बाल चिकित्सा उन्नत जीवन समर्थन (PALS) से जुड़े सामान्य दिशानिर्देशों का पालन **करना चाहिए** और इसमें नीचे दी गई चीज़ें शामिल हैं: ब्लड ग्लूकोज़, रक्त या यूरिन कीटोन्स, सीरम इलेक्ट्रोलाइट्स और रक्त गैसों की तत्काल माप; और चेतना के स्तर का आकलन। **E** दो पेरीफेरल अंतःशिरा (IV) कैथेटर डाले जाने चाहिए। **E**

बच्चों में DKA के उपचार का **प्रबंधन में अनुभवी केंद्र में और वहां किया जाना चाहिए** और जहां महत्वपूर्ण संकेत, न्यूरोलॉजिकल स्थिति और प्रयोगशाला परिणामों की अक्सर निगरानी की जा सकती है। **E** जहां भौगोलिक प्रतिबंधों के लिए, कम अनुभवी केंद्र में प्रबंधन शुरू करने की आवश्यकता होती है, वहां DKA में विशेषज्ञता रखने वाले डॉक्टर से टेलीफोन या वीडियो कॉन्फ़ेरेंसिंग

सहायता मांगी जानी चाहिए। **E**

उपचार के लिए क्लिनिकल और जैव रासायनिक प्रत्युत्तर की **सावधानीपूर्वक निगरानी** आवश्यक है, ताकि क्लिनिकल या प्रयोगशाला डेटा के मुताबिक इंगित किए जाने पर उपचार में समय पर समायोजन किया जा सके। **E**

थेरेपी के लक्ष्य डिहाइड्रेशन ठीक करना, एसिडोसिस और रिवर्स कीटोसिस को ठीक करना, धीरे-धीरे सामान्य के पास हाइपरस्मोलैलिटी और ब्लड ग्लूकोज़ की सांद्रता को बहाल करना, तीव्र जटिलताओं की निगरानी करना और किसी भी प्रारंभिक घटना की पहचान करना और उसका इलाज करना है।

इंसुलिन थेरेपी शुरू करने से पहले द्रव प्रतिस्थापन शुरू होना चाहिए। पेरीफेरल परिसंचरण **E** को बहाल करने के लिए 20-30 मिनट में 0.9% सेलाइन के एक या अधिक बोलसेज का उपयोग करके मात्रा का विस्तार करें। द्रव देने (0.45 से 0.9% सेलाइन) की बाद की दर की गणना करें, जिसमें रखरखाव द्रव आवश्यकताओं का प्रावधान शामिल है, जिसका उद्देश्य 24 से 48 घंटों में अनुमानित द्रव की कमी को बदलना है। **A**

इंसुलिन थेरेपी: 0.05-0.1 U/kg/hour (0.05 U/kg/hour के साथ शुरू होती है, जिसे pH > 7.15) के साथ कम से कम 1 घंटे के बाद द्रव प्रतिस्थापन चिकित्सा शुरू करने पर विचार किया जा सकता है। **B**

पोटेशियम: यदि बच्चे को हायपरकलेमिया (पोटेशियम > 5.5 mmol/L) है, तो यूरिन आउटपुट प्रलेखित होने तक पोटेशियम प्रतिस्थापन चिकित्सा को स्थगित करें। गैर-पोटेशियम युक्त द्रव के साथ अंतःशिरा द्रव उपचार शुरू करें और प्रति घंटा पोटेशियम को मापें। पोटेशियम < 5.5 mmol/L होने पर, पोटेशियम इन्फ्यूजन शुरू करें। हाइपोकेलेमिया (पोटेशियम < 3.0 mmol/L) वाले दुर्लभ बच्चे में, इंसुलिन उपचार को टाल दें और कार्डियक मॉनिटरिंग के साथ पोटेशियम (0.5 mEq/kg/hr से अधिक नहीं) का बोलस दें। अन्यथा, 40 mmol पोटेशियम/L से शुरू करें। **E**

बाइकार्बोनेट देने की सिफारिश जीवनघातक हायपरकलेमिया के उपचार या गंभीर एसिडोसिस (शिरापरक pH < 6.9) के लिए की जाती है, जिसमें हृदय संकुचन से जोखिम होने के सबूत होते हैं। **C**

मस्तिष्क की चोट के चेतावनी संकेत और लक्षणों में नीचे दी गई चीजें शामिल हैं: उपचार शुरू करने के बाद सिरदर्द शुरू होने या उल्टी होने अथवा उत्तरोत्तर हालत बिगड़ने या गंभीर सिरदर्द, हृदय गति धीमी होने जो नींद से संबंधित नहीं होती या इंटरवस्क्यूलर वॉल्यूम में सुधार, न्यूरोलॉजिकल स्थिति में परिवर्तन (चिड़चिड़ापन, सुस्ती, भ्रम, असंयम), विशिष्ट न्यूरोलॉजिकल संकेत (उदाहरण के लिए क्रेनियल तंत्रिका पाल्सीज), घटी हुई ऑक्सीजन संतृप्ति। **C** उच्च रक्तचाप आम तौर पर DKA से पीड़ित बच्चों में होता है और अन्य निष्कर्षों की अनुपस्थिति में मस्तिष्क की चोट के लिए चेतावनी संकेत नहीं माना जाना चाहिए।

मस्तिष्क की चोट के लिए कई जोखिम वाले कारकों वाले बच्चों में (बढ़ी हुई सीरम यूरिया नाइट्रोजन सांद्रता (> 20 mg/dL), गंभीर एसिडोसिस (pH < 7.1) गंभीर हाइपोकेपनिया (pCO₂ < 21mmHg), उम्र < 5 साल), बेड पर मैनीटोल या हाइपरटॉनिक सेलाइन है और खुराक की गणना की जाती है। **E** यदि न्यूरोलॉजिकल स्थिति में तीव्रता से गिरावट आती है, तो मैनीटोल या हाइपरटॉनिक सेलाइन के साथ हाइपरऑस्मोलर थेरेपी तुरंत दी जानी चाहिए। **C**

रोकथाम: DKA का प्रबंधन तब तक पूरा नहीं होता, जब तक कि कारण की पहचान और उपचार करने का प्रयास नहीं किया जाता। ज्ञात डायबिटीज़ वाले बच्चों में पूर्ववर्ती बीमारी के बिना DKA लगभग हमेशा इंसुलिन इंजेक्शन को उचित रूप से लगाने में विफलता या इंसुलिन वितरण में रुकावट का परिणाम होता है, अक्सर इंसुलिन पंप इन्फ्यूजन सेट डिस्कॉनेक्शन के परिणामस्वरूप होता है। नई शुरुआती डायबिटीज़ में, DKA अक्सर निदान में देरी का परिणाम होता है। **E**

हाइपरग्लाइसीमिक हाइपरऑस्मोलर स्टेट (HHS) के मानदंडों में निम्नलिखित सभी शामिल हैं:

- प्लाज़्मा ग्लूकोज़ सांद्रता > 33.3 mmol/L (600 mg/dL)

- शिरापरक pH > 7.25; धमनी pH > 7.30
- सीरम बाइकार्बोनेट > 15 mmol/L
- छोटे कीटोनुरिया, अनुपस्थित हल्के कीटोनीमिया
- प्रभावी सीरम ऑस्मोलैलिटी > 320 mOsm/kg

HHS में, प्रारंभिक द्रव थेरेपी का लक्ष्य इंटर- और एक्स्ट्रावस्क्यूलर वॉल्यूम का विस्तार करना, सामान्य रेनल परफ्यूजन को बहाल करना और सही सीरम सोडियम सांद्रता और सीरम ऑस्मोलैलिटी में क्रमिक गिरावट को बढ़ावा देना है। HHS और DKA के बीच उपचार रणनीति में अंतर दिए जाने वाले द्रव की मात्रा, इंसुलिन देने का समय और सही सीरम सोडियम सांद्रता में गिरावट की निगरानी शामिल है।

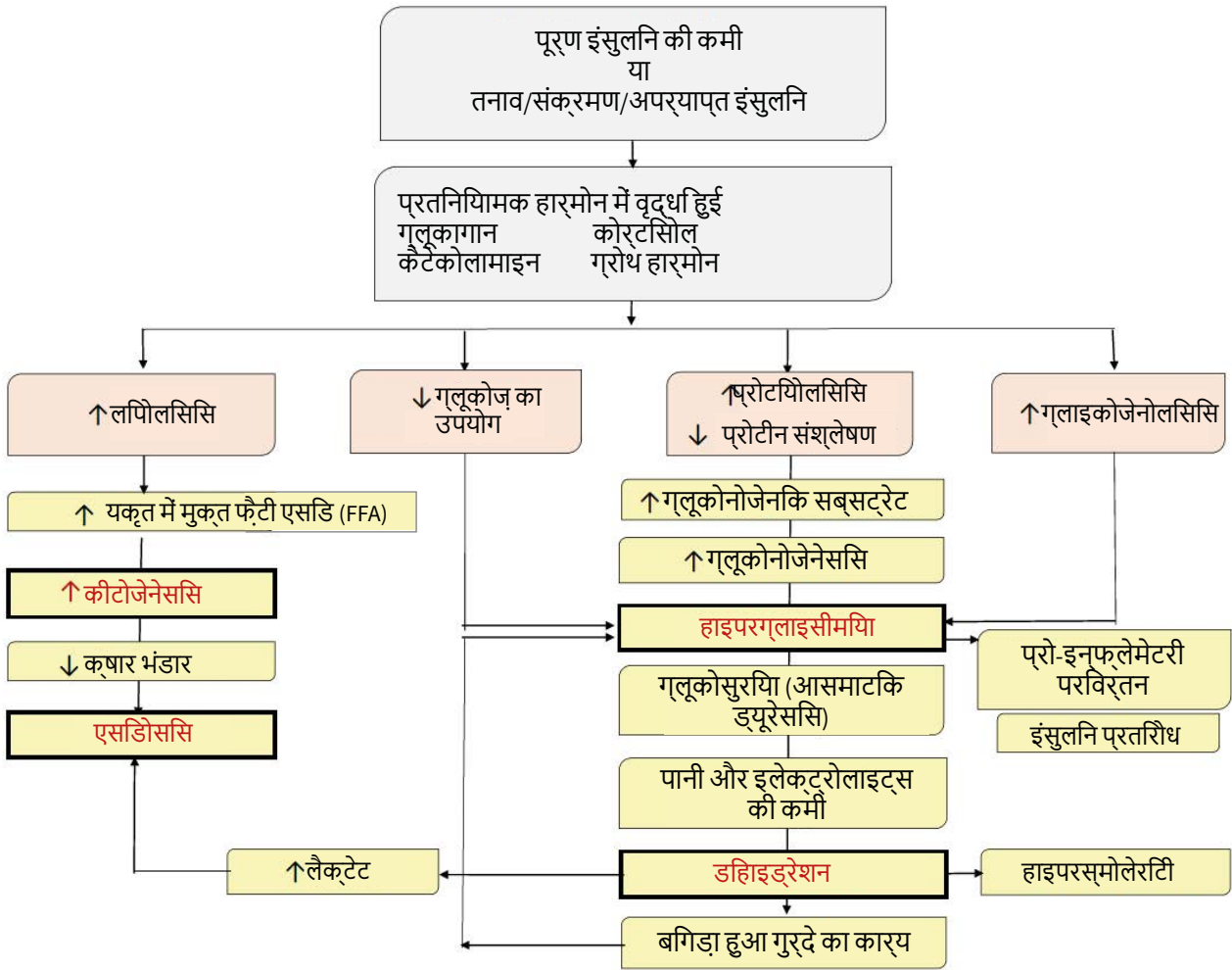
HHS में, 0.025 से 0.05 U/kg/hour की खुराक पर **इंसुलिन** देना शुरू करें जब प्लाज़्मा ग्लूकोज़ सिर्फ द्रव **C** के साथ प्रति घंटे 3 mmol/L (50 mg/dL) से कम हो रहा है। द्रव देने की दरें, परिसंचरण को बहाल करने के लिए प्रारंभिक द्रव बोलस और चल रही कमी के प्रतिस्थापन के रूप में, DKA की तुलना में काफी अधिक हैं।

3. पैथोफिज़ियोलॉजी

DKA के परिमाणस्वरूप इंसुलिन के प्रसार की कमी और प्रतिनियामक हार्मोन के स्तर में वृद्धि होती है: ग्लूकागान, कैटेकोलामाइन, कोर्टिसोल।¹⁻³ ज्यादातर मामलों में, DKA डायबिटीज़ की नई शुरुआत, इंसुलिन इंजेक्शन की चूक, इंसुलिन पंप का उपयोग करके बच्चों में इंसुलिन वितरण में रुकावट या संक्रमण के अपर्याप्त प्रबंधन के कारण होता है। गंभीर इंसुलिन की कमी पहले से ही निदान नहीं की गई T1D में होती है और जब मरीज जानबूझकर या अनजाने में इंसुलिन को इंजेक्ट नहीं करते, तो विशेष रूप से बेसल-बोलस के लंबे समय तक कार्य करने वाले घटक या स्पष्ट रूप से इंसुलिन की खुराक को कम करें, जैसे कि गैस्ट्रोएंटेराइटिस जैसी बीमारी के दौरान करते हैं। जो बच्चे इंसुलिन पंप का उपयोग करते हैं, उनमें किसी भी कारण से इंसुलिन वितरण विफल होने पर DKA तेजी से विकसित हो सकते हैं।⁴ सापेक्ष इंसुलिन की कमी तब होती है, जब प्रतिनियामक हार्मोन की सांद्रता सेप्सिस, आघात या ज्वर संबंधी बीमारी जैसी स्थितियों में स्पष्ट रूप से बढ़ जाती है, जो होमियोस्टैटिक प्रणाली को प्रभावित करते हैं, जिसके कारण इंसुलिन की सामान्य अनुशासित खुराक को इंजेक्ट करने के बावजूद चयापचय में कमी होती है।

निरपेक्ष या सापेक्ष इंसुलिन की कमी और उच्च प्रतिगामी हार्मोन सांद्रता के परिमाणस्वरूप लिवर और गुर्दे द्वारा ग्लूकोज़ उत्पादन में वृद्धि के साथ त्वरित कैटाबोलिक स्थिति होती है (ग्लाइकोजेनोलिसिस और ग्लूकोनोजेनेसिस के माध्यम से) और बिगड़ा हुआ पेरीफेरल ग्लूकोज़ का उपयोग, जिसके परिणामस्वरूप हाइपरग्लाइसीमिया और हाइपोस्मोलैलिटी होती है। इंसुलिन की कमी और उच्च प्रतिगामी हार्मोन सांद्रता भी लिपोलिसिस और कीटोजेनेसिस को बढ़ाते हैं तथा कीटोनीमिया और चयापचय एसिडोसिस का कारण बनते हैं। हाइपरकीटोनीमिया के साथ लगभग 10 mmol/L (180 mg/dL) की सामान्य गुर्दे की सीमा से अधिक हाइपरग्लाइसीमिया आसमाटिक ड्यूरेसिस और इलेक्ट्रोलाइट्स (सोडियम, पोटेशियम, फॉस्फेट, मैग्नीशियम) के अनिवार्य नुकसान का कारण बनता है, जिससे डिहाइड्रेशन होता है, जो अक्सर गंभीर कीटोसिस से जुड़ी उल्टी से बढ़ जाता है। ये परिवर्तन आगे तनाव हार्मोन उत्पादन को बढ़ाते हैं, जो अधिक गंभीर इंसुलिन प्रतिरोध और हाइपरग्लाइसीमिया और हाइपरकीटोनीमिया को बिगड़ने के लिए प्रेरित करता है। हाइपोपरफ्यूजन के कारण लैक्टिक एसिडोसिस से एसिडोसिस हो सकता है।^{5,6} हाइपरग्लाइसीमिया भी एक हाइपरइन्फ्लेमेटरी स्थिति का कारण बनता है, जिससे इंसुलिन प्रतिरोध बढ़ता है और कई DKA जटिलताओं के पैथोफिज़ियोलॉजी में शामिल है। यदि यह चक्र, द्रव और इलेक्ट्रोलाइट थेरेपी के साथ बहिर्जात इंसुलिन द्वारा बाधित

आकृति 1. डायबिटिक कीटोएसिडोसिस की पैथोफिज़ियोलॉजी। © 2006 अमेरिकन डायबिटीज़ एसोसिएशन। डायबिटीज़ देखभाल, वॉल्यूम 29, 2006:1150-1159 से अनुकूलित। अमेरिकन डायबिटीज़ एसोसिएशन की अनुमति से पुनः प्रिंट की गई।



नहीं होता, तो घातक डिहाइड्रेशन और चयापचय एसिडोसिस को सुनिश्चित करेगा (आकृति 1)।

DKA को इंटा- और एक्स्ट्रासेल्युलर द्रव के कंपार्टमेंट दोनों से पानी और इलेक्ट्रोलाइट्स की गंभीर कमी के रूप में बताया गया है; ⁵ नुकसान की विशिष्ट सीमा तालिका 1 में दिखाई गई है।

तालिका 1. डायबिटीज़ कीटोएसिडोसिस में द्रव और इलेक्ट्रोलाइट्स के नुकसान और सामान्य बच्चों में रखरखाव की आवश्यकताएं।

	औसत (रेंज) प्रति kg कम करता है	24-घंटा रखरखाव आवश्यकताएं
पानी	70 ml (30-100)	* ≤ 10 kg 100 ml/kg/24 hr 11-20 kg 1000 ml + 50 ml/kg/24 hr 11-20 तक प्रति kg के लिए > 20 kg 1500 ml + 20 ml/kg/24 hr प्रति kg > 20 के लिए
सोडियम	6 mmol (5-13)	2-4 mmol†

पोटेशियम	5 mmol (3-6)	2-3 mmol
क्लोराइड	4 mmol (3-9)	2-3 mmol
फास्फेट	0.5-2.5 mmol	1-2 mmol

बच्चों में रखरखाव पानी की आवश्यकताओं को निर्धारित करने के लिए तीन तरीकों का आम तौर पर उपयोग किया जाता है: हॉलीडे-सेगर फॉर्मूला 274 (तालिका 1), सरलीकृत हॉलीडे-सेगर सूत्र (नीचे देखें), और 10 kg से अधिक वजन के बच्चों के लिए शरीर की सतह क्षेत्र पर आधारित फॉर्मूला (1,500 ml/m²/24 hr)। 275

+ बच्चों में मुख्य इलेक्ट्रोलाइट आवश्यकताएं प्रति 100 ml रखरखाव IV द्रव हैं। 275,276

हॉलीडे-सेगर पर आधारित सरलीकृत विधि: 11 और 20 के बीच प्रति kg के लिए < 10 kg 4 ml/kg/hr; 11-20 kg 40 + 2 ml/kg/hr; प्रति kg > 20 के लिए > 20 kg 60 + 1 ml/kg/hr।

पर्याप्त डिहाइड्रेशन के बावजूद, बच्चे आम तौर पर सामान्य रक्तचाप से पीड़ित रहते हैं या यहां तक कि उच्च रक्तचाप भी होता है। ^{7,8} संभवतः उच्च प्लाज़्मा कैटेकोलामाइन सांद्रता के कारण, हाइपरोस्मोलैलिटी के जवाब में एंटीडाइयूरिटिक हार्मोन (ADH) की रिलीज में वृद्धि (जो वासोप्रेसिन 2 रिसेप्टर्स के माध्यम से रक्तचाप बढ़ाता है), चिह्नित हाइपरग्लाइसीमिया या अन्य कारकों से ऑस्मोटिक दबाव में वृद्धि हुई है। ^{7,8} ग्लूकोसुरिया के कारण काफी यूरिन आउटपुट तब तक बना रहता है जब तक कि अत्यधिक मात्रा में कमी से गुर्दे के

रक्त प्रवाह और ग्लोमेरुलर निस्पंदन में महत्वपूर्ण कमी नहीं आती। प्रस्तुति के समय, सिर्फ बच्चे में विशिष्ट कमी, बीमारी की अवधि और गंभीरता के आधार पर अलग-अलग होती है, जिस सीमा तक बच्चा द्रव और इलेक्ट्रोलाइट्स का सेवन बनाए रखने में सक्षम था, और चिकित्सा उपचार में आने से पहले भोजन और द्रवों की सामग्री का सेवन किया जाता है। उच्च कार्बोहाइड्रेट सामग्री के साथ द्रवों का सेवन (फलों के रस या चीनी युक्त शीतल पेय) हाइपरग्लाइसीमिया को बढ़ा सकता है।⁹

नैदानिक स्तर पर डायबिटिक कीटोएसिडोसिस के लक्षण

- डिहाइड्रेशन
- टैचीपनिया; श्वास, गहरी सांस लेना (कुसमौल)
- मतली, उल्टी, और पेट में दर्द का कारण हो सकता है।
- पेट की गंभीर बीमारी

4. डायबिटीज़ कीटोएसिडोसिस (DKA) की परिभाषा

DKA का निदान हाइपरग्लाइसीमिया, कीटोसिस और चयापचय एसिडोसिस के परीक्षण पर आधारित होता है; तथापि, DKA को परिभाषित करने के लिए उपयोग किए जाने वाले विशिष्ट जैव रासायनिक मानदंड दुनिया के विभिन्न हिस्सों और विभिन्न शोध अध्ययनों के बीच भिन्न होते हैं।³ DKA के निदान के लिए सभी तीन जैव रासायनिक मानदंडों की आवश्यकता होती है:¹⁰

- हाइपरग्लाइसीमिया (ब्लड ग्लूकोज़ > 11 mmol/L [200 mg/dL])
- शिरापरक pH < 7.3 या सीरम बाइकार्बोनेट < 18 mmol/L
- कीटोनीमिया* या कीटोनुरिया

*हालांकि सार्वभौमिक रूप से उपलब्ध नहीं है, लेकिन ब्लड बीटा-हाइड्रॉक्सीब्यूटाइरेट (BOHB) सांद्रता को जब भी संभव हो मापा जाना चाहिए। BOHB ≥ 3 mmol/L, DKA का संवेदनशील संकेतक है¹¹ लेकिन ≥ 5.3 mmol/L के मूल्य के रूप में विशिष्ट नहीं है, जिसमें आपातकालीन विभाग में पेश हाइपरग्लाइसीमिया वाले बच्चों में DKA का अनुमान लगाने के लिए इष्टतम सटीकता (~91%) है।¹² यूरिन कीटोन आम तौर पर $\geq 2+$ ("मध्यम या बड़े") होते हैं। यूरिन कीटोन परीक्षण एसिटोएसिटेट और एसिटोन का पता लगाता है लेकिन DKA में मुख्य कीटोन BOHB का नहीं।¹³ इसलिए, सिर्फ यूरिन परीक्षण पर निर्भरता कीटोनीमिया की गंभीरता को कम कर सकती है। कई सल्फहाइड्रिल युक्त दवाएं (कैप्रिल, एन-एसिटाइलसिस्टीन, मेसा, पेनिसिलमाइन) और वैलप्रोइक एसिड, जो आंशिक रूप से कीटोन युक्त मेटाबोलाइट के रूप में समाप्त हो जाती हैं,¹⁴ गलत सकारात्मक यूरिन परीक्षण का कारण बन सकती हैं।^{15,16} शीघ्र या अनुचित रूप से संगृहीत यूरिन परीक्षण स्ट्रिप्स गलत नकारात्मक परिणाम दे सकती हैं।¹⁷

आंशिक रूप से इलाज किए गए बच्चों और जिन लोगों ने बहुत कम या किसी कार्बोहाइड्रेट का सेवन नहीं किया, उनमें केवल मामूली रूप से उच्च ब्लड ग्लूकोज़ सांद्रता हो सकती है, जिसे यूलाइसेमिक कीटोएसिडोसिस कहा जाता है।^{18,19} यह स्टावेंशन/फास्टिंग, कम कार्बोहाइड्रेट-उच्च वसा वाले आहार या SGLT2-अवरोधक के ऑफ-लेबल उपयोग के कारण हो सकता है।²⁰⁻²³ यूलाइसेमिक कीटोएसिडोसिस के प्रबंधन को मानक DKA दिशा-निर्देशों का पालन करना चाहिए, सिवाय इसके कि प्रारंभिक मात्रा बढ़ाने के तुरंत बाद डेक्सट्रोज युक्त द्रव पहले शुरू किए जाने चाहिए। सीरम बाइकार्बोनेट सांद्रता सिर्फ DKA का निदान करने और नए शुरुआती डायबिटीज़ मेलिटस वाले बच्चों में गंभीरता को वर्गीकृत करने के लिए शिरापरक pH का विकल्प हो सकती है

और उन परिस्थितियों में शिरापरक pH का विकल्प है, जहां pH माप उपलब्ध नहीं है।²⁴

दुनिया भर में टाइप 2 डायबिटीज़ बच्चों और युवाओं में अधिक आम होता जा रहा है।²⁵⁻²⁸ कुल मिलाकर, टाइप 2 डायबिटीज़ वाले 5% से 25% बच्चों में निदान के समय DKA होता है।^{29,30} संयुक्त राज्य अमेरिका में युवाओं में डायबिटीज़ के लिए किए गए अध्ययन से पता चला कि टाइप 2 डायबिटीज़ वाले लगभग 6% युवाओं को DKA हुआ।^{31,32}

DKA की गंभीरता को एसिडोसिस के स्तर के मुताबिक वर्गीकृत किया गया है:^{10,33}

- हल्का: शिरापरक pH < 7.3 या सीरम बाइकार्बोनेट < 18 mmol/L²⁴
- मध्यम: pH < 7.2 या सीरम बाइकार्बोनेट < 10 mmol/L
- गंभीर: pH < 7.1 या सीरम बाइकार्बोनेट < 5 mmol/L

DKA को HHS से अलग किया जाना चाहिए, जो गंभीर हाइपरग्लाइसीमिया की विशेषता है और पर्याप्त कीटोसिस और एसिडोसिस के बिना स्पष्ट रूप से वृद्धि हुई सीरम ऑस्मोलैलिटी है। HHS उन बच्चों में जो टाइप 2 डायबिटीज़,^{30,34-36} टाइप 1 डायबिटीज़,³⁷ सिस्टिक फ़ाइब्रोसिस से पीड़ित हैं,³⁵ और शिशुओं में विशेष रूप से नवजात डायबिटीज़ वाले बच्चों में हो सकता है।^{38,39} दवाएं जैसे कॉर्टिकोस्टेरॉइड्स⁴⁰ और एटिपिकल एंटीसाइकोटिक्स⁴¹ HHS को अवक्षेपित कर सकती हैं। यद्यपि परिभाषाओं में थोड़ा अंतर है,³ लेकिन बाल चिकित्सा एंडोक्राइन सोसाइटी की समिति ने बाल चिकित्सा आयु सीमा में HHS के लिए निम्नलिखित मानदंडों का प्रस्ताव किया है⁴²:

- प्लाज़्मा ग्लूकोज़ सांद्रता > 33.3 mmol/L (600 mg/dL)
- धमनी pH > 7.30; शिरापरक pH > 7.25
- सीरम बाइकार्बोनेट > 15 mmol/L
- छोटे कीटोनुरिया, अनुपस्थित छोटे कीटोनीमिया #1
- प्रभावी सीरम ऑस्मोलैलिटी > 320 mOsm/kg
- तीव्रता में कमी, जुझारूपन, या दौरै (लगभग 50% में)

HHS और DKA की विशिष्ट विशेषताएं ओवरलैप हो सकती हैं और HHS से पीड़ित कुछ बच्चे, विशेष रूप से गंभीर डिहाइड्रेशन वाले, हल्के या मध्यम एसिडोसिस हो सकते हैं। ऐसा मुख्य रूप से हाइपोपरफ्यूजन और लैक्टिक एसिडोसिस के कारण होता है। इसके विपरीत, DKA से पीड़ित कुछ बच्चों में HHS (गंभीर हाइपरग्लाइसीमिया) की विशेषताएं हो सकती हैं।⁹ व्यक्तिगत बच्चे की पैथोफिज़ियोलॉजी और विशेष जैव रासायनिक गड़बड़ी पर ध्यान देने के लिए थैरेपी को उचित रूप से संशोधित किया जाना चाहिए (नीचे देखें)।

5. DKA की आवृत्ति और कारण

नई शुरुआती टाइप 1 डायबिटीज़ (T1D) से पीड़ित बच्चों में अक्सर DKA होता है। यूरोप और उत्तरी अमेरिका में आवृत्ति लगभग 15% से 70% तक होती है।^{32,43-51} कई देशों ने T1D के निदान पर DKA की आवृत्ति में हाल ही में वृद्धि को रिपोर्ट किया है।⁵¹⁻⁵³ बहुत छोटे बच्चों और वंचित जातीय समूहों के लोगों को DKA होने का खतरा बढ़ जाता है।^{54,55} डायबिटीज़ का विलंबित निदान DKA के जोखिम को बढ़ाने वाला एक महत्वपूर्ण कारक है और यह एसोसिएशन SARS-CoV2 महामारी के दौरान विशेष रूप से स्पष्ट है।⁵⁶⁻⁵⁹ डायबिटीज़ के लक्षणों के बारे में जागरूकता को लक्षित करने वाले रोकथाम अभियान DKA आवृत्ति को कम करने में सफल रहे हैं।⁶⁰ स्थापित डायबिटीज़ वाले बच्चों में, आवर्तक DKA का जोखिम प्रति रोगी-वर्ष 1-10% है।^{4,61-66} स्थापित डायबिटीज़ वाले बच्चों में DKA के अधिकांश मामले इंसुलिन पंपों का उपयोग करने वाले बच्चों में इंसुलिन

*1 नाइट्रोप्रुसाइड प्रतिक्रिया विधि।

की चूक या इंसुलिन वितरण में रुकावट के कारण होते हैं।^{63,64} बच्चों में DKA के मामलों में संक्रमण का बहुत कम प्रतिशत होता है (मुख्य रूप से गैस्ट्रोएन्टेराइटिस)।

6. DKA का प्रबंधन

6.1 आपातकालीन मूल्यांकन

तीव्र प्रबंधन (आकृति 2) PALS के लिए सामान्य दिशानिर्देशों का पालन करना चाहिए,^{67,68} और निम्नलिखित पर विशेष ध्यान देना चाहिए:

- महत्वपूर्ण संकेत प्राप्त करें और वजन मापें - वर्तमान वजन का उपयोग गणना के लिए किया जाना चाहिए न कि पिछली विजिट के वजन का। यदि शरीर की सतह क्षेत्र का उपयोग द्रव थेरेपी की गणना के लिए किया जाता है, तो सतह क्षेत्र निर्धारित करने के लिए ऊंचाई या लंबाई को मापें। ध्यान दें कि गंभीर डिहाइड्रेशन के बावजूद, DKA से पीड़ित 12% बच्चों में उच्च रक्तचाप होता है और अतिरिक्त 16% में उपचार के दौरान विकसित होता है।⁷
- पेरीफेरल अंतःशिरा लाइन डालें, प्रयोगशाला मूल्यांकन के लिए रक्त प्राप्त करें और दिशा-निर्देशों के बाद अंतःशिरा द्रव थेरेपी शुरू करें (खंड 6.3 देखें)।
- यदि बेडसाइड ब्लड कीटोन माप उपलब्ध नहीं हैं, तो बेडसाइड मीटर या यूरिन एसिटोएसिटिक एसिड सांद्रता के साथ ब्लड ग्लूकोज़ और रक्त BOHB के स्तर को तुरंत मापें। सहायक मीटर के साथ रक्त BOHB सांद्रता का मापन, यदि उपलब्ध हो, तो कीटोएसिटोसिस (≥बच्चों में 3 mmol/L) की पुष्टि करने¹¹ और उपचार के प्रत्युत्तर की निगरानी के लिए बहुत उपयोगी है।^{12,69-75}
- शिरापरक pH, pCO₂, ग्लूकोज़, इलेक्ट्रोलाइट्स (सीरम बाइकार्बोनेट सहित), सीरम यूरिया नाइट्रोजन और क्रिएटिनिन को मापें।
- मानसिक स्थिति और संक्रमण के किसी भी संभावित स्रोत पर विशेष ध्यान देने के साथ एक विस्तृत इतिहास और शारीरिक जाँच करें।
- **डिहाइड्रेशन की गंभीरता**
 - डिहाइड्रेशन के स्तर का अनुमान DKA में अस्पष्ट है और परीक्षकों के बीच केवल मध्यम सहमति के लिए उचित है।⁷⁶⁻⁷⁸ डिहाइड्रेशन का अनुमान लगाने के लिए सबसे उपयोगी क्लिनिकल संकेत हैं:
 - लंबे समय तक कैपिलरी रिफिल समय (सामान्य कैपिलरी रिफिल ≤ 2 सेकंड है), असामान्य त्वचा टर्गोर ('टेंटिंग' या इनलेस्टिक त्वचा), शुष्क बलगम झिल्ली, धंसी हुई आंखें, गैरमौजूद आँसू, कमजोर नाड़ी, ठंडे हाथ-पैर।⁷⁹
 - प्रयोगशाला उपायों को क्लिनिकल संकेतों की तुलना में डिहाइड्रेशन गंभीरता के बेहतर भविष्यवक्ता के रूप में देखा गया है।⁸⁰ इनमें नीचे दी गई चीज़ें शामिल हैं:
 - उच्च सीरम यूरिया नाइट्रोजन (> 20 mg/dL)
 - निचला pH (< 7.1)
 - 10% डिहाइड्रेशन कमजोर या अविकसित पेरीफेरल नाड़ी, हाइपोटेंशन या ओलिगुरिया की उपस्थिति से सुझाया जाता है।
 - **चेतना के स्तर का आकलन करें** (ग्लासगो कोमा स्केल [GCS] - तालिका 2 देखें)।^{81,82}
 - **सामान्य वायुमार्ग सुरक्षात्मक सजगता के बिना** बेहोश या गंभीर रूप से अचेत बच्चे में, तेजी से अनुक्रम इंटुबेशन के ज़रिए वायुमार्ग को सुरक्षित करें।
 - फुफ्फुसीय आकांक्षा को रोकने के लिए निरंतर सक्शन के साथ एक नासोगैस्ट्रिक ट्यूब डालें।
 - यदि संभव हो तो इंटुबेशन से बचा जाना चाहिए; रोगी की ओर से बनाए गए स्तर से ऊपर या बाद में इंटुबेशन के दौरान pCO₂ की

वृद्धि सेरेब्रोस्पाइरल द्रव (CSF) pH को कम करने और मस्तिष्क की चोट के बिगड़ने में योगदान कर सकती है।^{83,84}

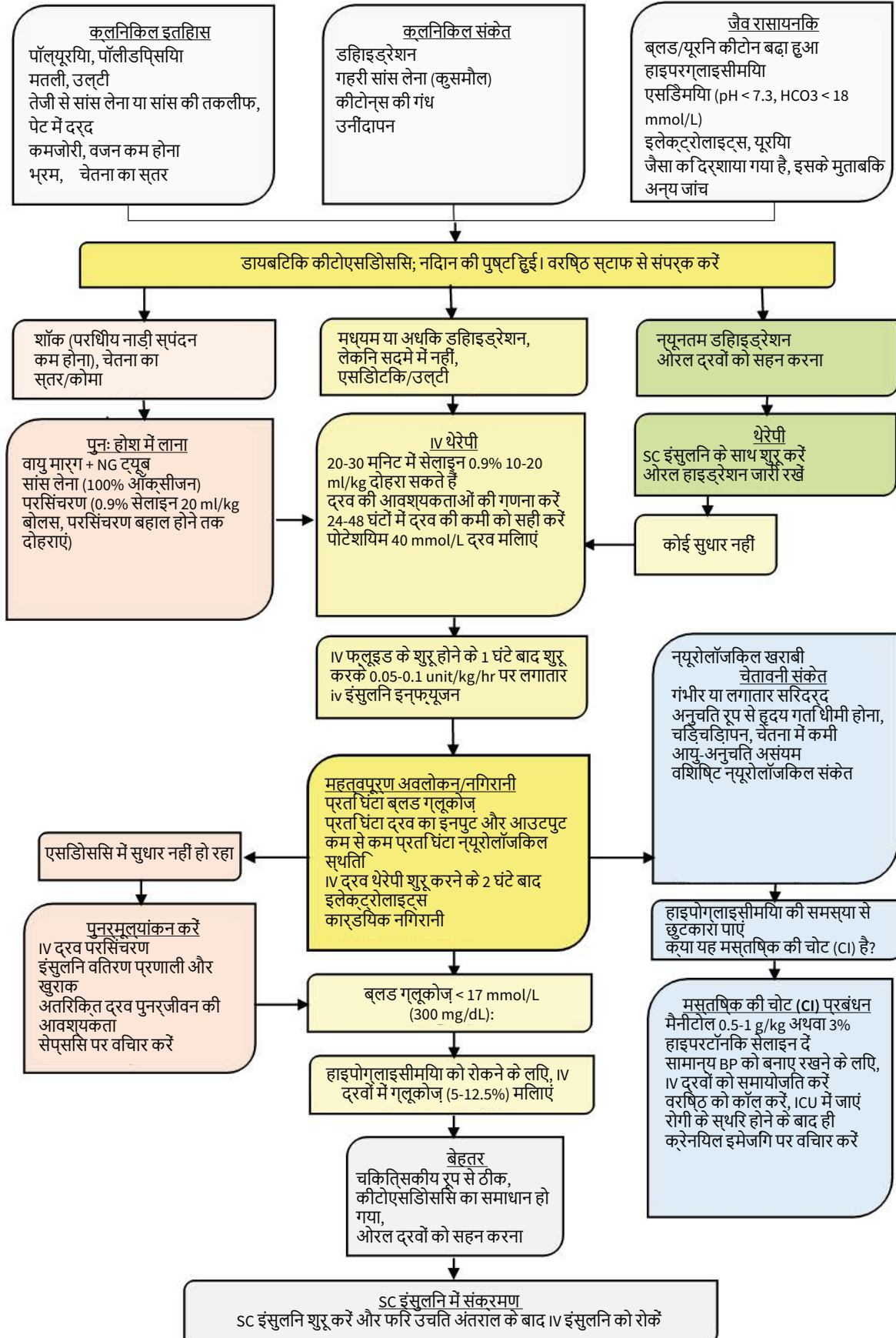
- परिसंचरण क्षति या सदमे वाले रोगियों को **ऑक्सीजन** दें।
- टैचीकार्डिया के स्तर का आकलन करने, अतालता के लिए मॉनिटर करने और हाइपर- या हाइपोकैलीमिया के सबूत के लिए टी-तरंगों का आकलन करने के लिए **कार्डियक मॉनिटर** का निरंतर उपयोग किया जाना चाहिए।^{85,86}
- सुविधाजनक और दर्द रहित दोहराए जाने वाले रक्त नमूने के लिए, दूसरा **पेरीफेरल अंतःशिरा (IV) कैथेटर** रखा जाना चाहिए। **धमनी कैथेटर**, शायद ही कभी, एक गहन देखभाल इकाई में प्रबंधित कुछ गंभीर रूप से बीमार बच्चों में आवश्यक हो सकता है।
 - जब तक बिल्कुल आवश्यक न हो, थ्रोम्बोसिस के उच्च जोखिम के कारण, केंद्रीय शिरापरक कैथेटर रखने से बचें। यदि एक केंद्रीय कैथेटर डाला गया है, तो कैथेटर को जल्द से जल्द हटा दिया जाना चाहिए, जैसे ही बच्चे की क्लिनिकल स्थिति अनुमति देती है।^{87,88} केंद्रीय शिरापरक कैथेटर वाले रोगियों में, विशेष रूप से 12 वर्ष से अधिक उम्र के बच्चों में मैकेनिकल और फ़ार्माकोलॉजिक प्रोफ़िलैक्सिस (कम आणविक भार का हेपारिन) पर विचार किया जाना चाहिए।
 - इंसुलिन को एक केंद्रीय लाइन के माध्यम से नहीं दिया जाना चाहिए जब तक कि यह एकमात्र उपलब्ध विकल्प न हो क्योंकि इसका इन्फ़्यूजन बाधित हो सकता है जब अन्य द्रव एक ही लाइन के माध्यम से दिए जाते हैं।
- रक्त, यूरिन, रीढ़ की हड्डी के द्रव, गले या श्वासनली एस्पिरेट जैसे उचित कल्चर लेने के बाद **संक्रमण के प्रमाण वाले बच्चों के लिए एंटीबायोटिक्स** दवाओं की ज़रूरत हो सकती है।
- मूत्राशय कैथीटराइजेशन आम तौर पर आवश्यक नहीं है, लेकिन यदि बच्चा बेहोश या गंभीर रूप से बीमार है, तो इस पर विचार किया जाना चाहिए।
- **अतिरिक्त प्रयोगशाला माप** में नीचे दी गई चीज़ें शामिल हैं:
 - हीमोग्लोबिन/हेमटोक्रिट
 - एल्ब्यूमिन, कैल्शियम, फ़ॉस्फ़ेट और मैग्नीशियम सांद्रता
 - हीमोग्लोबिन A1c डायबिटीज़ के निदान की पुष्टि करने के लिए उपयोगी हो सकता है (उदाहरण के लिए, हाइपरग्लाइसीमिया वाले बच्चे में डिहाइड्रेशन) या हाइपरग्लाइसीमिया की अवधि के संकेतक के रूप में तनाव प्रत्युत्तर और चयापचय एसिटोसिस के कारण होने का संदेह है।
 - पूर्ण रक्त गणना (CBC) अक्सर संक्रमण के बिना भी बढ़ी हुई WBC और DKA वाले बच्चों में बाईं ओर स्थानांतरित होती है। संक्रमण मूल्यांकन नैदानिक परिदृश्य पर आधारित होना चाहिए, न कि सफ़ेद कोशिका की गणना पर।
- यदि सीरम पोटेशियम की प्रयोगशाला माप में देरी हो रही है, तो पोटेशियम स्थिति के आधारभूत मूल्यांकन के लिए एक **इलेक्ट्रोकार्डियोग्राम (ECG)** करें।^{85,86}

6.2 DKA से पीड़ित बच्चों का कहां उपचार कराना चाहिए?

शुरुआती लाइफ़ सपोर्ट के बाद, बच्चे को उस इकाई में देखभाल प्राप्त होनी चाहिए जहाँ :

- बाल चिकित्सा संबंधी DKA प्रबंधन में प्रशिक्षित अनुभवी नर्सिंग तथा चिकित्सा कर्मचारी हों जो DKA के हल होने तक सावधानीपूर्वक निगरानी करने के लिए उपलब्ध हों।
- क्लिनिकल प्रैक्टिस दिशा-निर्देशों पर आधारित देखभाल नीतियां और कार्य-

आकृति 2. DKA के प्रबंधन के लिए अल्गोरिद्म।
 पिनहास-हैमिल और स्परलिंग से अनुकूलित 273
 NG, नासोगैस्ट्रिक; SC, त्वचा के नीचे



विधियाँ। स्टाफ के पास लिखित या इलेक्ट्रॉनिक स्वरूप में क्लिनिकल प्रैक्टिस दिशा-निर्देशों तक पहुंच होनी चाहिए।

- ऐसी प्रयोगशाला तक पहुंच जो जैवरासायनिक परिवर्तों कारकों का निरन्तर तथा समयबद्ध माप प्रदान कर सके।

जब भी संभव हो, DKA के प्रबंधन में प्रशिक्षण और विशेषज्ञता प्राप्त विशेषज्ञ/सलाहकार बाल रोग विशेषज्ञ को इनपेशेंट प्रबंधन को निर्देशित करना चाहिए। यदि भौगोलिक या संसाधन बाधताओं के कारण यह संभव नहीं है, तो DKA प्रबंधन में विशेषज्ञता वाले चिकित्सक से टेलीफोन या वीडियोकांफ्रेंस सहायता प्राप्त करने की व्यवस्था की जानी चाहिए।

गंभीर DKA वाले बच्चों (लक्षणों की लंबी अवधि, संचलन में कमी, या उदासी) या जिनमें सेरिब्रल एडिमा का खतरा अधिक हो (जैसे < 5 वर्ष की आयु, pH < 7.1, pCO₂ < 21 mmHg, ब्लड यूरिया नाइट्रोजन > 20 mg/dL) का तत्काल गहन देखभाल इकाई (यदि उपलब्ध हो तो बाल चिकित्सा) या समान संसाधन और पर्यवेक्षण वाली किसी इकाई में, जैसे कि डायबिटीज़ देखभाल में विशेषज्ञता वाले बच्चों का वार्ड में, उपचार किया जाना चाहिए। परिवहन टीमों को DKA प्रबंधन के बारे में जानकारी होनी चाहिए या उचित विशेषज्ञता वाले चिकित्सा नियंत्रण चिकित्सक तक पहुंच होनी चाहिए और परिवहन के दौरान उच्च सांद्रता IV डेक्सट्रोज़ विलयन तथा मैनीटोल या 3% हाइपर्टॉनिक सेलाइन सहित बचाव दवाएं उपलब्ध होनी चाहिए।

स्थापित डायबिटीज़ वाले एक बच्चे में, जिसके माता-पिता रोग दिवस प्रबंधन में प्रशिक्षित हों, उल्टी या गंभीर डिहाइड्रेशन के बिना होने वाले हाइपरग्लेसीमिया और कीटोसिस को घर पर चमड़ी के नीचे लगाये जाने वाले इंसुलिन के साथ या एक आउट पेशेंट स्वास्थ्य देखभाल सुविधा (जैसे आपातकालीन वार्ड) में एक अनुभवी डायबिटीज़ टीम के पर्यवेक्षण के साथ प्रबंधित किया जा सकता है।^{33,89,90}

थेरेपी के लक्ष्य

- एसिडोसिस और रिवर्स कीटोसिस सही करें
- डिहाइड्रेशन सही करें
- ब्लड ग्लूकोज़ लेवल को लगभग सामान्य पर वापस लाएं
- DKA की जटिलताओं और इसके उपचार की निगरानी करें
- किसी भी अवक्षेपण घटना की पहचान और उसका इलाज करना

6.3 द्रव और इलेक्ट्रोलाइट प्रतिस्थापन

6.3.1 द्रव और इलेक्ट्रोलाइट थेरेपी के सिद्धांत

DKA वाले बच्चों में बाह्य द्रव (ECF) की मात्रा में कमी होती है, जो आम तौर पर शरीर के वजन का लगभग 7% होता है।^{76,78,80} बाल चिकित्सा DKA में हेमोडायनामिक के कारण सदमा दुर्लभ है। शारीरिक जाँच और महत्वपूर्ण संकेतों के आधार पर मात्रा की कमी के क्लिनिकल अनुमान गलत हैं।^{76,78,80} इसलिए, हल्के DKA में 5%, मध्यम DKA में 7% और गंभीर DKA में 10% डिहाइड्रेशन होता है। बढ़ा हुआ सीरम यूरिया नाइट्रोजन और प्रस्तुति पर आयनों के बीच अन्तर मात्रा की कमी से सबसे ठोस रूप से सहसंबद्ध उपाय है।⁸⁰ सीरम सोडियम सांद्रता ECF संकुचन की डिग्री का एक अविश्वसनीय उपाय है क्योंकि मुख्य रूप से बाह्यकोशिका स्थान तक सीमित रहने वाला ग्लूकोज़, पानी का बाह्यकोशिका स्थान में आसमाटिक गति करता है, जिसके फलस्वरूप तनुकृत हाइपोनेट्रेमिया होता है।⁹¹ सोडियम और पानी के सापेक्षिक कमी का आकलन करने के लिए संशोधित सोडियम सान्द्रता का अनुमान लगाना उपयोगी होता है (संशोधित सोडियम के लिए फॉर्मूला निगरानी खंड में मिल सकता है)।^{5,92} “संशोधित” सोडियम हाइपरग्लेसीमिया की अनुपस्थिति में अपेक्षित सीरम सोडियम सान्द्रता का प्रतिनिधित्व करता है। द्रव तथा इंसुलिन लेने के बाद प्लाज़्मा ग्लूकोज़ सान्द्रता कम हो जाती है, इसलिए मापित सीरम सोडियम सान्द्रता में वृद्धि होनी चाहिए और ग्लूकोज़-संशोधित सोडियम सान्द्रता धीरे-धीरे कम होनी चाहिए या सामान्य सीमा में रहनी चाहिए।

द्रव और इलेक्ट्रोलाइट प्रतिस्थापन थेरेपी के उद्देश्य हैं:

- परिसंचारी मात्रा को पुनर्स्थापित करना
- सोडियम और पानी की कमी को पूरा करना
- ग्लोमेरुलर निस्पंदन में सुधार और ब्लड ग्लूकोज़ और कीटोन्स की निकासी में वृद्धि

DKA वाले बच्चों के लिए इष्टतम द्रव उपचार आहार नियम से संबंधित विवादों का मुख्य केन्द्र अंतःशिरा द्रव की सेरिब्रल एडिमा और सेरिब्रल चोट उत्पन्न करने या उनके जोखिम में योगदान करने की भूमिका रही है।⁹³⁻⁹⁵ हालांकि DKA संबंधित सेरिब्रल चोट का रोगजनन अपूर्ण रूप से समझा जाता है, बहरहाल, हाल के साक्ष्य बताते हैं कि सेरिब्रल द्रव निवेशन में असामान्यताएं और DKA के कारण होने वाली हाइपरइंफ्लेमेटरी स्थिति महत्वपूर्ण भूमिका निभाती है, और द्रव उपचार में भिन्नताओं का सम्भवतः न्यूनतम प्रभाव होता है।⁹⁵⁻⁹⁹ एक बड़े भावी यादृच्छिक क्लिनिकल परीक्षण (पेकन द्रव परीक्षण) ने 0.45% सेलाइन या 0.9% सेलाइन का उपयोग करते हुए धीमी बनाम अधिक तीव्र द्रव प्रशासन के साथ उपचारित DKA वाले 1,389 बच्चों में तीव्र और दीर्घकालिक न्यूरोलॉजिकल परिणामों की तुलना की।⁹⁶ पेकन द्रव परीक्षण ने उपचार की किसी भी शाखा में परिवर्तित मानसिक स्थिति या सेरिब्रल चोट के नैदानिक निदान की आवृत्ति में कोई महत्वपूर्ण अंतर नहीं दिखाया और दीर्घकालिक न्यूरोकॉग्निटिव परिणाम सभी समूहों में समान थे। पॉइंट के अनुमानों के अनुसार बच्चों में परिवर्तित मानसिक स्थिति की कम आवृत्ति 0.45% सेलाइन के साथ अधिक तेजी से पुनर्जलीकरण करती है, लेकिन ये अंतर सांख्यिकीय महत्व तक नहीं पहुंचे।⁹⁶ इस अध्ययन के नतीजे बताते हैं कि बच्चों में DKA के इलाज के लिए द्रव प्रोटोकॉल की एक शृंखला का सुरक्षित रूप से उपयोग किया जा सकता है और यदि नैदानिक संकेत परिसंचरण मात्रा विस्तार की आवश्यकता का इशारा करते हैं तो चिकित्सकों को अनावश्यक रूप से द्रव देना प्रतिबंधित नहीं करना चाहिए। जैसा कि पेकन द्रव परीक्षण में उपयोग की जाने वाली सीमा के बाहर के प्रोटोकॉल की पूरी तरह से जांच नहीं की गई, हम अनुशंसा करते हैं कि द्रव उपचार परीक्षण में प्रयुक्त विविधताओं के भीतर ही बना रहे। इनमें शरीर के वजन के 5% से 10% के बीच द्रव की कमी, 24 से 48 घंटों में कमी का प्रतिस्थापन #, रखरखाव द्रव का प्रावधान, और 0.45% और 0.9% NaCl के बीच सोडियम सामग्री वाले द्रव का उपयोग शामिल है। हालांकि पिछले पूर्वव्यापी अध्ययनों में DKA उपचार के दौरान सीरम सोडियम सांद्रता में गिरावट और DKA से संबंधित मस्तिष्क की चोट के बीच जुड़ाव पाया गया है, किन्तु,^{100,101} हालिया बड़े संभावित अध्ययन में ऐसा कोई संबंध नहीं पाया गया।¹⁰² उस अध्ययन के अनुसार, ग्लूकोज़-संशोधित सोडियम सांद्रता में गिरावट परिवर्तित मानसिक स्थिति या चिकित्सकीय रूप से स्पष्ट सेरिब्रल चोट से जुड़ी नहीं थी। उपचार के दौरान, सोडियम सांद्रता को सामान्य करने वाले उच्च प्रारंभिक सोडियम सांद्रता (अधिक मुक्त पानी के नुकसान) के साथ DKA उपचार के दौरान सीरम सोडियम प्रवृत्तियों ने मुख्य रूप से प्रस्तुति में सोडियम और पानी के नुकसान के संतुलन को प्रतिबिंबित किया। अध्ययन में यह भी पता चला कि अंतःशिरा द्रव की सोडियम सामग्री ने उपचार के दौरान सोडियम सांद्रता में परिवर्तन को महत्वपूर्ण रूप से प्रभावित किया, किन्तु अंतःशिरा द्रव के जलसेक की दर का इस पर मामूली प्रभाव पड़ा। इन निष्कर्षों से पता चलता है कि सीरम सोडियम सान्द्रता में वृद्धि को बढ़ावा देना DKA उपचार का नियमित केन्द्र नहीं होना चाहिए। ऐसी स्थिति में जब सीरम सोडियम सान्द्रता में परिवर्तन आवश्यक हो, तब अंतःशिरा द्रव की सोडियम सामग्री को समायोजित किया जाना चाहिए, किन्तु इन्फ्यूजन की दर को समान रखा जाना चाहिए।

नीचे वर्णित सिद्धांत बाल चिकित्सा एंडोक्राइन सोसाइटी (PES), यूरोपियन सोसाइटी फॉर पीडियाट्रिक एंडोक्रिनोलॉजी (ESPE) और इंटरनेशनल सोसाइटी फॉर पीडियाट्रिक एंड अडोलेसेंट डायबिटीज़ (ISPAD) का प्रतिनिधित्व करने वाले विशेषज्ञ चिकित्सकों के पैनल की सर्वसम्मति बयानों पर आधारित हैं।^{10,103-105} और पेकन द्रव परीक्षण⁹⁶ और अन्य हालिया डेटा की सिफारिशों को शामिल करते हैं। ध्यान दें कि मूल्यांकन से पहले किसी अन्य सुविधा केन्द्र में दिए गए अंतःशिरा

द्रव को कमी और प्रतिस्थापन मात्राओं की गणना में शामिल किया जाना चाहिए।

6.3.2 पुनर्जीवन द्रव

उन बच्चों के लिए जिनकी मात्रा कम हो गई है, लेकिन सदमे में नहीं है, उनमें पेरीफेरल परिसंचरण को बहाल करने के लिए 0.9% सेलाइन, 20-30 मिनट में 10 से 20 ml/kg के साथ मात्रा विस्तार (पुनर्जीवन) तुरंत शुरू होना चाहिए। यदि उक्तक द्रव निवेशन खराब है, तो प्रारंभिक तरल बोलस मात्रा 20 ml/kg होनी चाहिए।

- जब DKA से पीड़ित बच्चे सदमे में होते हैं, तो प्रत्येक बोलस के बाद संचार स्थिति के पुनर्मूल्यांकन के साथ बड़े बोर कैन्यूला के माध्यम से जितनी जल्दी हो सके 20 ml/kg बोलस में 0.9% सेलाइन के साथ संचार मात्रा को तेजी से बहाल करें।
- कोलाइड नहीं क्रिस्टलॉइड का उपयोग करें। DKA के उपचार में क्रिस्टलॉइड की अपेक्षा कोलाइड के उपयोग करने से जुड़ा कोई डेटा नहीं है।

6.3.3 प्रतिस्थापन द्रव में कमी

बाद के द्रव प्रबंधन (प्रतिस्थापन द्रव में कमी) 0.45% से 0.9% सेलाइन या संतुलित लवण विलयन (रिंगर्स लैक्टेट, हार्टमैन, या प्लास्मालाइड) के साथ पूरा किया जा सकता है।^{96,102,106-115}

- द्रव थेरेपी प्रतिस्थापन द्रव में कमी तथा रखरखाव द्रव आवश्यकताओं के साथ शुरू होनी चाहिए।
 - उपचार के दौरान प्लाज़्मा ग्लूकोज़ सांद्रता गिरने पर सभी बच्चों को संवहनी मात्रा में कमी का अनुभव होगा; इसलिए, यह सुनिश्चित करना आवश्यक है कि वे पर्याप्त उक्तक द्रव निवेशन बनाए रखने के लिए पर्याप्त अंतःशिरा द्रव प्राप्त करें।
- कमी का प्रतिस्थापन एक ऐसे विलयन के साथ होना चाहिए जिसमें पोटेशियम क्लोराइड, पोटेशियम फॉस्फेट या पोटेशियम एसीटेट के साथ टॉनिकिटी 0.45-0.9% सेलाइन की सीमा में हो (पोटेशियम प्रतिस्थापन के तहत नीचे देखें)।^{96,102,106-108,110,111,114,116,117} कमी के प्रतिस्थापन के लिए आइसोटॉनिक बनाम हाइपोटॉनिक विलयन के उपयोग के संबंध में निर्णय बच्चे की जलयोजन स्थिति, सीरम सोडियम सांद्रता और परासरणीयता के आधार पर चिकित्सक के निर्णय पर निर्भर होना चाहिए।
- सामान्य दैनिक रखरखाव द्रव की आवश्यकता प्रदान करने के अलावा, 24-48 घंटों में अनुमानित द्रव की कमी (शून्य से प्रारंभिक द्रव बोलस राशि) को बदलें।⁹⁶ हालाँकि पुनर्जलीकरण आम तौर पर 24 घंटे या उससे अधिक समय में किया जाता है, DKA आम तौर पर 24 घंटे से पहले हल हो जाता है और शेष द्रव की कमी को उपचर्मा इंसुलिन के संक्रमण के बाद मौखिक सेवन द्वारा दूर किया जाता है।
- परिसंचरण स्थिति, द्रव संतुलन, और सीरम सोडियम स्तरों में प्रवृत्तियों का नैदानिक मूल्यांकन द्रव और इलेक्ट्रोलाइट थेरेपी के लिए मूल्यवान मार्गदर्शिकाएँ हैं। सीरम ग्लूकोज़ सांद्रता घटने के साथ सीरम सोडियम सांद्रता आम तौर पर बढ़ जाती है।
- गंभीर डिहाइड्रेशन या परिसंचरण समस्या वाले बच्चों के लिए इंटरवस्क्युलर वॉल्यूम में गिरावट से बचना विशेष महत्व का होता है। इन स्थितियों में, यदि मापित सीरम सोडियम सांद्रता कम है और प्लाज़्मा ग्लूकोज़ सांद्रता के गिरने से उचित रूप से वृद्धि नहीं करती है तो द्रव की सोडियम सामग्री को बढ़ाया जाना चाहिए।^{102,113}
- यूरिन लॉस की गणना में मूत्र के नुकसान को नियमित रूप से नहीं जोड़ा जाना चाहिए, लेकिन कुछ परिस्थितियों में यह आवश्यक हो सकता है, विशेष

रूप से DKA और HHS की मिश्रित उपस्थिति वाले बच्चों में (नीचे देखें)। सकारात्मक द्रव संतुलन सुनिश्चित करने के लिए द्रव के सेवन और निकासी की सावधानीपूर्वक निगरानी आवश्यक है।

- मोटे बच्चों में द्रव इन्फ्यूजन की दरों की गणना अन्य बच्चों की तरह ही होनी चाहिए। इन बच्चों में द्रव की गणना के लिए शरीर के आदर्श वजन का उपयोग करना आवश्यक नहीं है। यदि मोटे बच्चों के लिए द्रव की गणना आम तौर पर वयस्क प्रोटोकॉल में उपयोग किए जाने वाले से अधिक हो जाती है, तो वयस्क DKA द्रव प्रोटोकॉल का उपयोग किया जा सकता है (उदाहरण के लिए 1 लीटर अधिकतम प्रति बोलस और 500 ml/hour द्रव इन्फ्यूजन)।
- क्लोराइड युक्त द्रव की बड़ी मात्रा का उपयोग (क्लोराइड पर कीटोन्स के अधिमान्य गुर्दे उत्सर्जन के साथ संयुक्त) अक्सर हाइपरक्लोरेमिक मेटाबोलिक एसिडोसिस के विकास से जुड़ा होता है।¹¹⁷⁻¹²²
 - जब हाइपरक्लोरेमिया विकसित होता है, तो एक निरंतर आधार की कमी या कम बाइकार्बोनेट सांद्रता को गलत तरीके से चल रहे कीटोसिस के कारण समझा जा सकता है।¹²³
 - इस गलत व्याख्या से बचने के लिए, कीटोएसिडोसिस के समाधान को निर्धारित करने के लिए बेडसाइड BOHB स्तर (या बेडसाइड BOHB उपलब्ध न होने पर आयनों के अंतराल की गणना) का उपयोग किया जाना चाहिए।
 - हाइपरक्लोरेमिक एसिडोसिस आम तौर पर लक्षणहीन होता है और अनायास हल हो जाता है।
 - क्लोराइड लोड को पोटेशियम क्लोराइड के अलावा अन्य पोटेशियम लवणों का उपयोग करके या रिंगर्स लैक्टेट या प्लास्मालाइड जैसे तरल पदार्थों का उपयोग करके कम किया जा सकता है, जिसमें क्लोराइड का एक हिस्सा क्रमशः लैक्टेट या एसीटेट द्वारा प्रतिस्थापित किया जाता है।¹²⁴

6.3.4 पोटेशियम प्रतिस्थापन

DKA वाले बच्चों के शरीर में कुल पोटेशियम की कमी 3 से 6 mmol/kg के क्रम में होती है।¹²⁵⁻¹²⁹ पोटेशियम का बड़ा नुकसान इंटरसेल्युलर पूल से होता है। हाइपरटोनिसेटि (बढ़ी हुई प्लाज़्मा ऑस्मोलैलिटी के कारण सॉल्वेंट ड्रैग होता है जिसमें पानी और पोटेशियम कोशिकाओं से बाहर खींचे जाते हैं) और एसिडोसिस के साथ-साथ इंसुलिन की कमी से होने वाले ग्लाइकोजेनोलिसिस और प्रोटियोलिसिस के कारण हुए ट्रांससेल्युलर शिफ्ट से इंटरसेल्युलर पोटेशियम की कमी हो जाती है।⁵ उल्टी और ऑस्मोटिक डाययूरिसिस के माध्यम से शरीर से पोटेशियम निकल जाता है। इसके अलावा, मात्रा में कमी माध्यमिक हाइपरक्लोरेमिक स्टोरेज का कारण बनती है, जो यूरिन पोटेशियम उत्सर्जन को बढ़ावा देती है। कुपोषित बच्चों में हाइपोकैलीमिया (पोटेशियम < 3.5 mmol/L) की घटनाएँ और गंभीरता अधिक हो सकती है।¹³⁰ शरीर में कुल कमी के बावजूद, प्रस्तुति के समय सीरम पोटेशियम का स्तर सामान्य बढ़ा या घटा हो सकता है।¹³¹ DKA की वजह से गुर्दे की शिथिलता हाइपरग्लेसीमिया को बढ़ाती है और पोटेशियम उत्सर्जन को कम करती है, जिससे सीरम पोटेशियम सांद्रता बढ़ जाती है।¹³¹ इंसुलिन देना और एसिडोसिस का सुधार पोटेशियम को वापस कोशिकाओं में ले जाता है, जिससे DKA उपचार के दौरान सीरम पोटेशियम का स्तर कम हो जाता है।¹³² इंसुलिन में एल्डोस्टेरोन जैसा प्रभाव भी होता है, जिससे यूरिन में पोटेशियम का उत्सर्जन बढ़ जाता है। यहाँ तक कि जब पोटेशियम की आपूर्ति की जाती है, तो लंबे समय तक अंतःशिरा में दी जाने वाली उच्च खुराक हाइपोकैलीमिया का कारण बन सकती है। हाइपोकैलीमिया के जोखिम को कम करने के लिए, अंतःशिरा इंसुलिन की अवधि और खुराक को कम किया जाना

⁴² ऐसी स्थिति में जो पेकन द्रव परीक्षण में सीरम सोडियम में परिवर्तन करती है, रैपिड फ्लूइड इन्फ्यूजन आर्म दरों की गणना अनुमानित द्रव की कमी के 1/2 को 12 घंटों में और शेष कमी को बाद के 24 घंटों में बदलने के लिए की गई थी। ये दरें अधिकांश मामलों में 24 घंटों में पूरी कमी को बदलने के लिए गणना की गई दरों के बराबर हैं क्योंकि DKA सामान्य रूप से अधिकांश युवाओं के लिए 12 घंटों के भीतर हल हो जाता है। इसलिए, आसानी से उपयोग के लिए, हमने कमी को पूरा करने के लिए 24 से 48 घंटे की रेंज की अनुशंसा की है।

चाहिए। कार्डियक एरिथमियास के लिए प्रवर्तनपूर्व सीरम पोटेशियम सान्द्रता उपचार के दौरान तेजी से घट सकती है। गंभीर हाइपोकेलेमिया (< 2.5 mmol/L) खराब उपचार परिणाम और मृत्यु दर का एक स्वतंत्र घटक है।^{133,134}

सीरम पोटेशियम सांद्रता से स्वतन्त्र पोटेशियम प्रतिस्थापन की आवश्यकता होती है, सिवाय इसके जब गुर्दे की विफलता मौजूद हो।^{126,135}

- यदि बच्चा हाइपोकेलेमिक है, तो पोटेशियम प्रतिस्थापन प्रारंभिक आयतन विस्तार के समय और इंसुलिन थेरेपी शुरू करने से पहले शुरू करें। प्रारंभिक पोटेशियम स्तर < 3.5 mmol/L वाले दुर्लभ बच्चों के लिए, इंसुलिन उपचार को टाल दें और कार्डियक मॉनिटरिंग के साथ-साथ पोटेशियम का एक बोलस (0.5 mmol/kg/hr से अधिक नहीं) दें।¹³⁶ अन्यथा, प्रारंभिक वॉल्यूम विस्तार के बाद और इंसुलिन थेरेपी शुरू करने के साथ-साथ पोटेशियम प्रतिस्थापन शुरू करें। यदि बच्चा हाइपरकेलेमिक है, तो पोटेशियम प्रतिस्थापन थेरेपी को तब तक के लिए टाल दें, जब तक कि यूरेन आउटपुट का प्रलेखन न हो जाए। गैर-पोटेशियम द्रवों के साथ इन्फ्यूजन शुरू करें, प्रति घंटे पोटेशियम को फिर से मापें और सीरम पोटेशियम 5.5 mmol/L से कम होने पर पोटेशियम इन्फ्यूजन शुरू करें।
- यदि तत्काल सीरम पोटेशियम माप उपलब्ध नहीं हैं, तो ECG से यह निर्धारित करने में मदद मिल सकती है कि बच्चे को हाइपर- या हाइपोकेलेमिया है या नहीं।^{85,86} PR अंतराल का लंबा होना, T तरंगों का चपटा होना और उलटना, ST अवसाद, प्रमुख U तरंगों, स्पष्ट रूप से लंबा QT अंतराल (T और U तरंगों के संलयन के कारण) हाइपोकेलेमिया का संकेत देता है। लंबा, चोटीदार, सममित, T तरंगों और QT अंतराल का छोटा होना हाइपरकेलेमिया के लक्षण हैं।
- इन्फ्यूसेट में शुरुआती पोटेशियम सान्द्रता 40 mmol/L होनी चाहिए।¹³⁷ बाद की पोटेशियम प्रतिस्थापन थेरेपी सीरम पोटेशियम माप पर आधारित होनी चाहिए।
- यदि हाइपोकेलेमिया मौजूद है, तो एक अलग IV जलसेक का उपयोग करते हुए, प्रारंभिक मात्रा विस्तार के साथ-साथ पोटेशियम प्रतिस्थापन शुरू किया जाना चाहिए।
- पोटेशियम फ्रॉस्फेट का उपयोग पोटेशियम क्लोराइड या एसीटेट के साथ किया जा सकता है; जैसे 20 mmol/L पोटेशियम क्लोराइड और 20 mmol/L पोटेशियम फ्रॉस्फेट या 20 mmol/L पोटेशियम फ्रॉस्फेट और 20 mmol/L पोटेशियम एसीटेट। पोटेशियम को पूरी तरह से पोटेशियम क्लोराइड के रूप में देना हाइपरक्लोरेमिक मेटाबोलिक एसिडोसिस के जोखिम को बढ़ाता है, जबकि पूरी तरह से पोटेशियम फ्रॉस्फेट के रूप में देने के परिणामस्वरूप हाइपोकेलेमिया हो सकता है।
- पोटेशियम प्रतिस्थापन पूरे अंतःशिरा द्रव उपचार के दौरान जारी रहना चाहिए।
- अंतःशिरा पोटेशियम प्रतिस्थापन की अधिकतम अनुशंसित दर आम तौर पर 0.5 mmol/kg/hour है।
- यदि पोटेशियम प्रतिस्थापन की अधिकतम दर के बावजूद हाइपोकेलेमिया बना रहता है, तो इंसुलिन इन्फ्यूजन की दर कम की जा सकती है।

6.3.5 फास्फेट

DKA में फ्रॉस्फेट की कमी ऑस्मोटिक ऊँचरेसिस के कारण होती है और मेटाबोलिक एसिडोसिस के परिणामस्वरूप इंट्रासेल्युलर फ्रॉस्फेट बाह्य कोशिकीय भाग में शिफ्ट हो जाता है।^{5,125-127,138,139} द्रव प्रतिस्थापन और कोशिकाओं में फ्रॉस्फेट के इंसुलिन-मध्यस्थ प्रवेश द्वारा तनुकरण से प्लाज्मा फ्रॉस्फेट का स्तर इलाज के दौरान कम हो जाता है।^{138,140-142} उपचार के दौरान, 50-60% बच्चे हाइपोफोस्फेटीमिया विकसित होता है।⁹⁶ मेटाबोलिक एसिडोसिस का स्तर एक मुख्य निर्धारक है।¹³⁹ हालांकि, DKA उपचार के दौरान किसी भी समय गंभीर हाइपोफोस्फेटीमिया हो सकता है, 24 घंटे से अधिक समय तक बिना भोजन के अंतःशिरा उपचार जारी रखना नैदानिक रूप से महत्वपूर्ण हाइपोफोस्फेटीमिया के लिए एक जोखिम कारक है।¹²⁵⁻¹²⁷ आज तक, DKA से

पीड़ित बच्चों में फ्रॉस्फेट प्रतिस्थापन के अध्ययन में सीमित सांख्यिकीय शक्ति वाले कम बच्चों की संख्या शामिल है, इसलिए साक्ष्य-आधारित दिशानिर्देशों के लिए डेटा की कमी है।

- गंभीर हाइपोफोस्फेटीमिया असामान्य है, लेकिन इसके गंभीर परिणाम हो सकते हैं। क्लिनिकल प्रकटन काफी हद तक इंट्रासेल्युलर फ्रॉस्फेट की कमी के कारण होते हैं। इंट्रासेल्युलर एडेनोसाइन ट्राइफॉस्फेट (ATP) के स्तर में कमी सेलुलर कार्यों को कम करती है। यह ऊर्जा समृद्ध फ्रॉस्फेट यौगिकों पर निर्भर करती है, और 2,3-डिफोस्फोग्लिसरेट (DPG) स्तर में कमी ऑक्सीजन के लिए हीमोग्लोबिन की आकर्षण को बढ़ाती है और ऊतकों में ऑक्सीजन रिलीज को कम करती है।¹⁴³ कई अंग प्रणालियां प्रभावित हो सकती हैं। गंभीर हाइपोफोस्फेटीमिया के प्रकटन में मेटाबोलिक एन्सैफैलोपैथी, दौरे,¹⁴⁴ बिगड़ा हुआ मायोकार्डियल सिकुड़न, वेंटिकुलर अतालता,¹⁴⁵ श्वसन विफलता,¹³⁸ हेमोलिटिक एनीमिया,¹⁴⁶ समीपस्थ मायोपैथी के साथ मांसपेशियों की शिथिलता, डिसफैगिया, इलियस और रेब्डोमायोलिसिस शामिल है।¹⁴⁷⁻¹⁵⁰
- गंभीर हाइपोफोस्फेटीमिया (< 1 mg/dL (0.32 mmol/L)) के साथ या संबंधित लक्षणों के बिना तुरंत इलाज किया जाना चाहिए।^{144,151} फ्रॉस्फोरस के स्तर में वृद्धि होने तक इन्सुलिन इन्फ्यूजन को कम या अस्थायी रूप से बंद करने की आवश्यकता हो सकती है।
- हाइपोफोस्फेटीमिया को रोकने के लिए, नियमित फ्रॉस्फेट प्रतिस्थापन उन स्थानों पर सलाह दी जाती है, जहां यह उपचार खास तौर पर गंभीर DKA वाले बच्चों में आसानी से उपलब्ध है।
- हाइपोकेलेमिया के किसी ठोस खतरे के बिना फ्रॉस्फेट प्रतिस्थापन प्रदान करने के लिए पोटेशियम फ्रॉस्फेट को पोटेशियम क्लोराइड या पोटेशियम एसीटेट के साथ मिश्रित किया जा सकता है।
- हाइपोकेलेमिया से बचने के लिए फ्रॉस्फेट इन्फ्यूजन के दौरान सीरम कैल्शियम और मैग्नीशियम सांद्रता की सावधानीपूर्वक निगरानी करें।^{152,153}

6.4. इंसुलिन थेरेपी

DKA का प्रतिनियामक हार्मोन सांद्रता में वृद्धि के साथ जुड़े प्रभावी परिसंचारी इंसुलिन स्तर में कमी के कारण होता है। यद्यपि केवल पुनर्जलीकरण ही अक्सर ब्लड ग्लूकोज़ सान्द्रता में उल्लेखनीय कमी का कारण बनता है,^{154,155} सामान्य कोशिकीय चयापचय को बहाल करने, लिपोलिसिस और कीटोजेनेसिस को दबाने और ब्लड ग्लूकोज़ सांद्रता को सामान्य करने के लिए इंसुलिन थेरेपी आवश्यक है।¹⁵⁶

- अंतःशिरा द्रव उपचार शुरू करने के एक घंटे बाद, इंसुलिन लेना शुरू करें।¹⁵⁷
- इंसुलिन की कमी में सुधार:
 - खुराक: 0.05-0.1 U/kg/hour नियमित (घुलनशील) इंसुलिन (जैसे, एक विधि 50 ml 0.9% सेलाइन में नियमित [घुलनशील] इंसुलिन की 50 इकाइयों को पतला करना है, 1 unit = 1 ml)।¹⁵⁸⁻¹⁶⁵ pH > 7.15 वाले बच्चों के लिए कम खुराक (0.05 U/kg/hour) पर विचार किया जा सकता है।
 - दवा देने का मार्ग: अंतःशिरा (IV)
 - थेरेपी की शुरुआत में अंतःशिरा इंसुलिन बोलस का उपयोग नहीं किया जाना चाहिए; यह अनावश्यक है,^{164,166} तथा तेजी से घटते ऑस्मोटिक दबाव से झटके को तेज कर सकता है, और हाइपोकेलेमिया को बढ़ा सकता है।
 - दवा देने से पहले, इन्फ्यूजन ट्यूबिंग को इंसुलिन विलयन के साथ प्रवाहित किया जाना चाहिए।
 - यदि गंभीर डिहाइड्रेशन के कारण IV केन्युलेशन संभव नहीं है, तो इंसुलिन को IM दिया जा सकता है।
 - इंसुलिन लेने के लिए केंद्रीय शिरापरक कैथेटर का उपयोग नहीं किया जाना चाहिए क्योंकि विशाल डेड स्पेस अनियमित इंसुलिन वितरण का कारण बन सकती है।

- इंसुलिन की खुराक आम तौर पर DKA (pH > 7.30, सीरम बाइकार्बोनेट > 18 mmol/L, BOHB < 1 mmol/L, या अनियन गैप को बंद करना) के समाधान तक कम से कम 0.05-0.1 unit/kg/hour पर रहना चाहिए, जो ब्लड ग्लूकोज़ सांद्रता के सामान्यीकरण से हमेशा अधिक समय लेता है।¹⁶⁷ निरंतर सुधार सुनिश्चित करने के लिए हर 2 घंटे में शिरापरक pH (और जहां संभव हो सीरम BOHB सांद्रता) की निगरानी करें। यदि इंसुलिन प्रभाव पर्याप्त है, तो सीरम BOHB लगभग 0.5 mmol/L प्रति घंटा कम होना चाहिए।⁷⁰ यदि जैव रासायनिक सुधार की अपेक्षित दर नहीं होती, तो इंसुलिन की खुराक बढ़ा दें।
- यदि बच्चा इंसुलिन के प्रति उल्लेखनीय संवेदनशीलता दिखाता है (उदाहरण के लिए DKA वाले कुछ छोटे बच्चे, HHS वाले बच्चे, और स्थापित मधुमेह वाले कुछ बड़े बच्चे), तो इंसुलिन की खुराक घटाई जा सकती है, बशर्ते कि चयापचय एसिडोसिस का समाधान जारी रहे।
- कम गंभीर DKA (pH > 7.15) के लिए, 0.05 U/kg/hour (हल्के DKA वाले < 5 साल उम्र के लिए 0.03 U/kg/hour) आम तौर पर एसिडोसिस को हल करने के लिए पर्याप्त होता है। अनियंत्रित पूर्वव्यापी अध्ययन और छोटे RCT दिखाते हैं कि 0.1 unit/kg/hour की तुलना में 0.05 unit/kg/hour का उपयोग तुलनात्मक रूप से प्रभावकारी और सुरक्षित है,^{114,168-170} और कुछ बाल चिकित्सा केंद्र नियमित रूप से DKA के उपचार के लिए इस खुराक का उपयोग करते हैं।
- प्रारंभिक वॉल्यूम विस्तार के दौरान, प्लाज़्मा ग्लूकोज़ सांद्रता तेजी से गिरती है।¹⁵⁴ इसके बाद, इंसुलिन थेरेपी शुरू करने के बाद, प्लाज़्मा ग्लूकोज़ सांद्रता आम तौर पर 2-5 mmol/L प्रति घंटे की दर से घट जाती है।^{158-161,164,171}
- प्लाज़्मा ग्लूकोज़ सांद्रता और हाइपोग्लाइसीमिया में अत्यधिक तेजी से कमी को रोकने के लिए, जब प्लाज़्मा ग्लूकोज़ लगभग 14-17 mmol/L (250-300 mg/dL) तक गिर जाता है, तो IV द्रव में 5% डेक्सट्रोज़ जोड़ा जाना चाहिए या और पहले यदि गिरने की गति तेज है (> 5 mmol/L/h प्रारंभिक द्रव विस्तार के बाद)।
 - इंसुलिन लेना जारी रखते हुए हाइपोग्लाइसीमिया को रोकने के लिए 10% या 12.5% डेक्सट्रोज़ का उपयोग करना आवश्यक हो सकता है, ताकि मेटाबोलिक एसिडोसिस को ठीक किया जा सके।
- यदि DKA के जैव रासायनिक पैरामीटर (शिरापरक pH, आयन अंतराल, BOHB सांद्रता) में सुधार नहीं होता, तो बच्चे को पुनर्मूल्यांकन करें, इंसुलिन थेरेपी की समीक्षा करें, और इंसुलिन के खराब प्रत्युत्तर के अन्य संभावित कारणों पर विचार करें; जैसे संक्रमण, इंसुलिन की तैयारी या देने के मार्ग में त्रुटियां।
 - ऐसी परिस्थितियों में जहां निरंतर IV देना संभव नहीं है और सरल हल्के से मध्यम DKA वाले बच्चों में, प्रति घंटा या 2-घंटे सबक्यूटेनियस (SC) रैपिड-एक्टिंग इंसुलिन एनालॉग (इंसुलिन लिस्प्रो या इंसुलिन एस्पार्ट) सुरक्षित है और नियमित IV इंसुलिन संचार जितना ही प्रभावी हो सकता है।¹⁷¹⁻¹⁷⁵ इस विधि का उपयोग उन बच्चों में नहीं किया जाना चाहिए, जिनका परिधीय परिसंचरण बिगड़ा हुआ है। खुराक SC: 0.15 unit/kg प्रति 2 घंटे (द्रव प्रतिस्थापन शुरू होने के 1 घंटे बाद शुरू किया)। यदि BG डेक्सट्रोज़ के मिलाने के बाद भी > 5 mmol/L (90 mg/dL) तक कम होना जारी रखता है, तो खुराक को घटाकर 0.1 unit/kg प्रति 2 घंटे की जा सकती है।¹⁷⁶⁻¹⁷⁸
 - IV इन्फ्यूजन या तीव्र-कार्यशील इंसुलिन एनालॉग्स उपलब्ध न होने पर हल्के DKA में अन्य विकल्प हर 4 घंटे में अल्पकार्यशील (नियमित) इंसुलिन को त्वचा के नीचे लगाना है।¹⁷⁹ सुझाव की शुरुआती खुराक हर 4 घंटे में 0.13-0.17 units/kg/नियमित इंसुलिन की खुराक है (विभाजित मात्रा में 0.8-1 unit/kg/day)। अगले इंसुलिन इंजेक्शन से पहले ब्लड ग्लूकोज़ के आधार पर खुराक में 10-20% की वृद्धि या कमी की जाती है।¹⁷⁹ अगर एसिडोसिस में सुधार नहीं हो रहा, तो खुराक की आवृत्ति हर 2 या 3 घंटे में बढ़ाई जा सकती है।

6.5 एसिडोसिस

द्रव और इंसुलिन प्रतिस्थापन एसिडोसिस को उलट देता है। इंसुलिन आगे कीटोएसिड उत्पादन को रोकता है और कीटोएसिड को मेटाबोलाइज़ करने की अनुमति देता है, जिससे बाइकार्बोनेट उत्पन्न होता है। हायपोवोलैमिया के उपचार से ऊतक छिड़काव और गुर्दे के कार्य में सुधार होता है, जिससे कार्बनिक अम्लों का उत्सर्जन बढ़ जाता है। DKA वाले बच्चों के हाल के एक बड़े अध्ययन से पता चला है कि धीमी की तुलना में तेज़ गति से द्रव संचार आयनों के अंतराल के सामान्यीकरण का कारण बनता है; हालांकि, संभवतः, हाइपरक्लोरेमिक एसिडोसिस की बढ़ती आवृत्ति के कारण अधिक तेजी से द्रव संचार के साथ pH अधिक तेजी से सामान्य नहीं हुआ।¹¹⁸

एसिडोसिस के समाधान में कमी अक्सर हाइपरक्लोरेमिक एसिडोसिस के विकास के कारण होती है। यह आम तौर पर एक सौम्य स्थिति है और सबक्यूटेनियस इंसुलिन में संचार में देरी नहीं करनी चाहिए। निरंतर एसिडोसिस के दुर्लभ कारणों में अपर्याप्त द्रव देना, संक्रमण/सेप्सिस और अंतःशिरा इंसुलिन इन्फ्यूजन की गलत तैयारी शामिल है।

नियंत्रित परीक्षणों के अनुसार, बाइकार्बोनेट देने से कोई चिकित्सीय लाभ नहीं हुआ।¹⁸⁰⁻¹⁸³ बाइकार्बोनेट थेरेपी विरोधाभासी CNS एसिडोसिस का कारण बन सकती है^{184,185} और बाइकार्बोनेट के साथ एसिडोसिस का तेजी से सुधार हाइपोकैलीमिया का कारण बनता है।^{184,186,187} बाइकार्बोनेट देना जानलेवा हाइपरक्लोरेमिया या असामान्य रूप से गंभीर एसिडोसिस (शिरापरक pH < 6.9), जिसमें हृदय की सिकुड़न होती है, वाले दुर्लभ बच्चों में फायदेमंद हो सकता है।¹⁸⁸

6.6 ओरल द्रव देना और SC इंसुलिन इंजेक्शन के लिए संक्रमण

- मुंह से द्रव केवल तभी दिया जाना चाहिए, जब पर्याप्त नैदानिक सुधार हुआ हो (हल्का एसिडोसिस/कीटोसिस अभी भी मौजूद हो सकता है)।
 - परीक्षण स्ट्रिप्स के साथ यूरिन कीटोसिस का मापन नाइट्रोप्रुसाइड प्रतिक्रिया पर आधारित होता है, जो एसीटोएसीटेट और एसीटोन को मापता है। सीरम BOHB स्तर सामान्य होने के बाद कई घंटों तक लगातार कीटोनुरिया होता है।^{70,71}
 - DKA के समाधान को निर्धारित करने के लिए, कीटोनुरिया की अनुपस्थिति को समापन बिंदु के रूप में इस्तेमाल नहीं किया जाना चाहिए।
- जब कीटोएसिडोसिस हल हो जाता है, मौखिक सेवन सहन किया जा सकता है, और SC इंसुलिन में परिवर्तन की योजना बनाई जाती है, तो बेसल (दीर्घ-कालिक) इंसुलिन की एक खुराक को तेजी से या लघु-कालिक इंसुलिन के अतिरिक्त दिया जाना चाहिए। SC इंसुलिन में बदलने का सबसे सुविधाजनक समय भोजन के ठीक पहले है। वैकल्पिक रूप से, अंतःशिरा इंसुलिन संचार प्राप्त करने के दौरान ही बच्चे को बेसल इंसुलिन दिया जा सकता है। यह विधि सुरक्षित है और सबक्यूटेनियस रेजिमेन संक्रमण को सुविधाजनक बनाने में मदद कर सकती है।^{189,190}
- रीबाउंड हाइपरग्लेसीमिया को रोकने के लिए, पहला SC इंजेक्शन (जल्दी असर करने वाले इंसुलिन के साथ) इंसुलिन संचार को रोकने से 15-30 मिनट पहले दिया जाना चाहिए, ताकि इंसुलिन को अवशोषित करने के लिए पर्याप्त समय दे सकें। लंबे समय तक काम करने वाले इंसुलिन के साथ, ओवरलैप लंबा होना चाहिए और IV इंसुलिन देने की दर धीरे-धीरे कम करनी चाहिए। उदाहरण के लिए, बेसल-बोलस इंसुलिन आहार पर बच्चों के लिए, बेसल इंसुलिन की पहली खुराक शाम को दी जा सकती है और अगली सुबह IV इंसुलिन इन्फ्यूजन बंद कर दिया जाता है।
- SC इंसुलिन का आहार, खुराक और प्रकार स्थानीय वरीयताओं और परिस्थितियों के अनुसार होना चाहिए।
- SC इंसुलिन में संक्रमण के बाद, चिह्नित हाइपरग्लाइसीमिया और हाइपोग्लाइसीमिया से बचने के लिए निरंतर ब्लड ग्लूकोज़ की निगरानी की आवश्यकता होती है।

तालिका 2. ग्लासगो कोमा स्केल (GCS)।

सर्वश्रेष्ठ नेत्र प्रत्युत्तर	सर्वश्रेष्ठ मौखिक प्रत्युत्तर	सर्वश्रेष्ठ मौखिक प्रत्युत्तर (गैर-मौखिक बच्चे)	सर्वश्रेष्ठ मोटर प्रत्युत्तर
1. कोई आँख नहीं खुल रही 2. आँख खोलने में दर्द हो रहा है 3. आँख खोलने के लिए मौखिक कमांड देनी पड़ रही है 4. अनायास आँख खुल रही है	1. कोई मौखिक प्रत्युत्तर नहीं 2. कोई शब्द नहीं, केवल समझ से बाहर की आवाज़ें; कराहना 3. शब्द, लेकिन असंगत* 4. भ्रमित, अव्यवस्थित बातचीत+ 5. उन्मुख, सामान्य बातचीत	1. कोई प्रत्युत्तर नहीं 2. गमगीन, चिड़चिड़ा, बेचैन, चीखना 3. असंगत रूप से सांत्वना और विलाप; मुखर आवाज करना 4. रोने और अनुचित रूप से बातचीत करने पर सांत्वना देना 5. मुस्कराहट, ध्वनि की ओर उन्मुख, चीजों का अनुसरण और बातचीत करना	1. कोई मोटर प्रत्युत्तर नहीं 2. दर्द बढ़ना (डिसरेब्रेट पोश्चर) 3. झुकने पर दर्द होता है (डिकॉर्टिकेट पोश्चर) 4. दर्द से छुटकारा 5. दर्द का पता लगाना 6. आदेशों को मानता है

GCS में तीन पैरामीटर होते हैं और इसे 3 और 15 के बीच स्कोर किया जाता है; 3 सबसे खराब और 15 सबसे अच्छे हैं।⁸¹ GCS के घटकों में से एक सबसे अच्छा मौखिक प्रत्युत्तर है, जिसका मूल्यांकन गैर-मौखिक छोटे बच्चों में नहीं किया जा सकता। GCS का संशोधित संस्करण उन छोटे बच्चों के लिए बनाया गया था, जो बातचीत करने में सक्षम नहीं हैं।

* अनुचित शब्द, यादृच्छिक या विस्मयादिबोधक भाषण, लेकिन कोई निरंतर संवादात्मक आदान-प्रदान नहीं।

+ ध्यान रखा जा सकता है; रोगी सुसंगत रूप से सवालों का जवाब देता है, लेकिन कुछ भटकाव और भ्रम है।

7. क्लिनिकल और जैव रासायनिक निगरानी

DKA और HHS के सफल प्रबंधन के लिए **सावधानीपूर्वक निगरानी** और उपचार के नैदानिक और जैव रासायनिक प्रत्युत्तर की रिकॉर्डिंग की आवश्यकता होती है, ताकि नैदानिक या प्रयोगशाला डेटा के अनुसार इंगित किए जाने पर उपचार में समय पर समायोजन किया जा सके। घंटे-दर-घंटे क्लिनिकल टिप्पणियों, दवाओं, द्रवों और प्रयोगशाला परीक्षण के परिणामों के **प्रत्नो चार्ट** के आधार पर प्रलेखन होना चाहिए। DKA के प्रारंभिक उपचार के दौरान निगरानी में नीचे दी गई चीजें शामिल होनी चाहिए:

- **प्रति घंटा (या यथासूचित अधिक बार):**
 - महत्वपूर्ण संकेत (हृदय गति, श्वसन दर, रक्तचाप)
 - सेरिब्रल चोट के चेतावनी संकेतों और लक्षणों के लिए न्यूरोलॉजिकल मूल्यांकन (ग्लासगो कोमा स्केल स्कोर या इसी तरह के असेसमेंट; तालिका 2) (खंड 8.2 देखें)
 - इंसुलिन की दी गई मात्रा
 - सटीक द्रव इनपुट (सभी मौखिक द्रव सहित) और आउटपुट।
 - **कैपिलरी ब्लड ग्लूकोज़** सान्द्रता को प्रति घंटा मापा जाना चाहिए (लेकिन प्रयोगशाला शिरापरक ग्लूकोज़ के बरक्स क्रॉस-चेक किया जाना चाहिए क्योंकि जब परिधीय परिसंचरण खराब होता है और जब प्लाज़्मा ग्लूकोज़ का स्तर बहुत अधिक होता है तो कैपिलरी विधियां गलत हो सकती हैं)। DKA प्रबंधन के दौरान अंतरालीय ग्लूकोज़ की निरंतर निगरानी की उपयोगिता का फ़िलहाल मूल्यांकन किया जा रहा है।¹⁹¹
- **प्रवेश के समय और हर 2-4 घंटे में**, या अधिक बार, जैसा चिकित्सकीय संकेत दिया गया है
 - सीरम इलेक्ट्रोलाइट्स, ग्लूकोज़, रक्त यूरिया नाइट्रोजन, कैल्शियम, मैग्नीशियम, फ़ॉस्फेट और रक्त गैसों।
 - यदि उपलब्ध हो, तो रक्त BOHB सान्द्रता, DKA समाधान को ट्रैक करने के लिए उपयोगी होते हैं।^{11,12,69-71,73,75} पॉइंट-ऑफ-केयर BOHB माप 3 mmol/L तक की संदर्भ विधि के साथ अच्छी तरह से काम करते हैं, लेकिन 5 mmol/L से ऊपर सटीक नहीं होते।^{73,192}
- **प्रयोगशाला के अवलोकन:**

- सीरम लिपेमिक हो सकता है। यह चरम मामलों में कुछ प्रयोगशालाओं में इलेक्ट्रोलाइट माप की सटीकता के साथ हस्तक्षेप कर सकता है।¹⁹³
- यदि प्रयोगशाला समय पर परिणाम प्रदान नहीं कर सकती, तो पोर्टेबल जैव रासायनिक विश्लेषक जो सीरम इलेक्ट्रोलाइट्स और रक्त गैसों को बेडसाइड पर फ़िंगरस्टिक रक्त के नमूनों को मापता है, प्रयोगशाला-आधारित निर्धारणों के लिए एक उपयोगी सहायक है। प्रयोगशाला से परिणाम की प्रतीक्षा करते हुए ब्लड ग्लूकोज़ और रक्त या यूरिन कीटोन सान्द्रता को भी बेडसाइड पर मापा जा सकता है।
- हर सुबह शरीर के वजन को मापें
- **गणनाएं:**
 - आयन अंतर = $Na - (Cl + HCO_3)$: सामान्य 12 ± 2 mmol/L है
 - DKA में आयनों का अंतर आम तौर पर 20-30 mmol/L होता है; आयनों का अंतर > 35 mmol/L सहवर्ती लैक्टिक एसिडोसिस का सुझाव देता है।^{194,195}
 - सही सोडियम = मापित $Na + 1.6 ((\text{प्लाज़्मा ग्लूकोज़} - 5.6)/5.6)$ mmol/L या मापित $Na + 1.6 ((\text{प्लाज़्मा ग्लूकोज़} - 100)/100)$ mg/dL^{91,92,196}
 - प्रभावी अस्मयिकता (mOsm / kg) = $2x (\text{प्लाज़्मा Na})$ प्लाज़्मा ग्लूकोज़ mmol / L; सामान्य रेंज 275-295 mOsm / kg है

8. जटिलताएं

8.1 रुग्णता और मृत्यु दर

DKA जटिलताओं की विस्तृत रेंज से जुड़ा हुआ है। इनमें नीचे दी गई चीजें शामिल हैं:

- **मृत्यु दर** मुख्य रूप से मस्तिष्क की चोट के कारण होती है। विकसित देशों में, DKA से मृत्यु दर $< 1\%$ है, जबकि विकासशील देशों में यह बहुत अधिक है और 3 से 13% तक पहुंचने वाली है।¹⁹⁷⁻²⁰⁰
- HHS में मृत्यु दर अधिक बताई गई है, हालांकि, बाल चिकित्सा आबादी में विश्वसनीय डेटा की कमी है।
- DKA से संबंधित मस्तिष्क की चोटों के परिणामस्वरूप **स्थायी गंभीर**

न्यूरोलॉजिकल सीकेल कभी-कभार होते हैं। हालांकि, स्मृति, ध्यान, मौखिक बुद्धि भागफल और मस्तिष्क माइक्रोस्ट्रक्चर में परिवर्तन स्पष्ट रूप से सरल DKA एपिसोड के परिणामस्वरूप हो सकते हैं। यहां तक कि एकल DKA एपिसोड T1D निदान के तुरंत बाद सूक्ष्म स्मृति गिरावट के साथ जुड़ा हुआ है।^{201,202}

- DKA के लिए अस्पताल में भर्ती बच्चों में **गुर्दे की ट्यूबलर क्षति (RTD) और तीव्र गुर्दे की चोट (AKI)**²⁰³⁻²⁰⁵ उच्च अनुपात (43% से 64%) में होती है और यह अधिक गंभीर एसिडोसिस और मात्रा में कमी वाले बच्चों में अधिक आम है।^{204,205} AKI को किडनी रोग में सुधार के वैश्विक परिणाम (KDIGO) सीरम क्रिएटिनिन मानदंड (AKI स्टेज 1, 2 या 3 सीरम क्रिएटिनिन 1.5, 2, या 3 बार अनुमानित बेसलाइन क्रिएटिनिन) के मुताबिक परिभाषित किया गया है।²⁰⁶ RTD और AKI को द्रव, इलेक्ट्रोलाइट और ग्लाइसेमिक संतुलन की बहाली के साथ प्रबंधित किया जाता है।

अन्य जटिलताओं में नीचे दी गई चीजें शामिल हैं:

- हाइपोकेलेमिया*
- हाइपोग्लाइसीमिया
- हाइपोकेल्सीमिया, हाइपोमैग्नेसीमिया¹⁵²
- गंभीर हाइपोफॉस्फेटेमिया^{139,144,146,150*}
- हाइपरक्लोरेमिक एसिडोसिस¹¹⁸
- हाइपोक्लोरेमिक क्षारीयता²⁰⁷
- सेरिब्रल वेनस साइनस थ्रोम्बोसिस, बेसिलर आर्टरी थ्रोम्बोसिस, इंटरक्रैनील रक्तस्राव, सेरिब्रल रोधगलन सहित अन्य केंद्रीय तंत्रिका तंत्र जटिलताएं²⁰⁸⁻²¹⁰
- गहरी शिरापरक थ्रोम्बोसिस^{87,88,211*}
- फुफ्फुसीय अन्तः शल्यता^{212*}
- राइनोसेरेब्रल या फुफ्फुसीय म्यूकोर्मिकोसिस^{213,214}
- एस्पिरेशन निमोनिया*
- फुफ्फुसीय एडिमा^{215,216*}
- तीव्र श्वसन संकट सिंड्रोम (ARDS)²¹⁷
- दीर्घकालिक Qtc^{218,219}
- न्यूमोथोरैक्स, न्यूमोमेडिस्टिनम और चमड़े के नीचे वातस्फीति^{220,221}
- रैबडोमाइलिसिस^{222*}
- इस्केमिक आंत्र परिगलन²²³
- गुर्दे की विफलता*
- तीव्र अग्राशयशोथ^{224*}

* ये जटिलताएं अक्सर घातक होती हैं, MHS में अधिक सामान्य हैं।²²⁵ इस दिशा-निर्देश के अन्य खंडों में MHS के पैथोफिजियोलॉजी और प्रबंधन के बारे में चर्चा की गई है।

8.2 मस्तिष्क की चोट

नैदानिक रूप से DKA से संबंधित मस्तिष्क संबंधी चोट की घटना 0.5-0.9% है और मृत्यु दर 21-24% है।^{101,226,227} DKA का उपचार कराने वाले लगभग 4-15% बच्चों में मानसिक स्थिति असामान्यताएं (GCS स्कोर < 14) होती हैं और न्यूरोइमेजिंग में यह अक्सर हल्के सेरिब्रल एडिमा से जुड़ी होती हैं।^{228,229} न्यूरोइमेजिंग अध्ययनों से पता चला है कि DKA से पीड़ित बच्चों में सेरिब्रल एडिमा एक दुर्लभ घटना नहीं है, बल्कि अक्सर और अलग-अलग गंभीरता के साथ होती है।^{228,230,231} नैदानिक रूप से प्रत्यक्ष मस्तिष्क की चोट सामान्य घटना की सबसे गंभीर लक्षण को दिखाते हैं।²³²

DKA से संबंधित मस्तिष्क की चोट का कारण इस चल रही जांच का एक विषय है। तेजी से द्रव नियंत्रण के परिणामस्वरूप सीरम ऑस्मोलैलिटी में परिवर्तन होने को शुरू में इसका कारण माना गया था, हालांकि, हालिया साक्ष्य बताते हैं कि इसमें DKA के कारण होने वाली सेरिब्रल हाइपोपरफ्यूजन और हाइपरइंफ्लेमेंटरी स्थिति केंद्रीय भूमिका निभाती है।^{98,233-237} यह उल्लेखनीय है

कि DKA के दौरान विकसित होने वाले सेरिब्रल एडिमा का स्तर प्रस्तुति में डिहाइड्रेशन और हाइपरवेंटिलेशन के स्तर से संबंधित होता है, लेकिन प्रारंभिक ऑस्मोलैलिटी या उपचार के दौरान ऑस्मोटिक परिवर्तनों से नहीं।²²⁹ DKA के पशु मॉडल में न्यूरोइन्फ्लेमेशन का साक्ष्य प्रदर्शित हुआ है, जिसमें मस्तिष्क के ऊतकों में उन्नत साइटोकाइन और केमोकाइन सांद्रता, मस्तिष्क माइक्रोग्लिया की सक्रियता और प्रतिक्रियाशील एस्ट्रॉग्लियोसिस शामिल हैं।^{98,99,238-241} विशेष रूप से घातक मस्तिष्क चोट के मामलों में, DKA में रक्त-मस्तिष्क-बाधा का विघटन भी पाया गया है।^{237,242,243}

मस्तिष्क की चोट छोटे बच्चों में,²⁴⁴ डायबिटीज़ की नई शुरुआत वाले,^{199,244} और लंबी अवधि तक लक्षणों वाले लोगों में अधिक होती है।²⁴⁵ इन जोखिमों का जुड़ना इन बच्चों में गंभीर DKA की अधिक संभावना को दिखा सकते हैं। महामारी विज्ञान के अध्ययनों ने निदान में कई जैव रासायनिक जोखिम कारकों की पहचान की है, जिनमें नीचे दी गई चीजें शामिल हैं:

- एसिडोसिस स्तर के समायोजन के बाद प्रस्तुति में अधिक हाइपोकेलेमिया^{101,229,246}
- प्रस्तुति के समय, बढ़ी हुई सीरम यूरिया नाइट्रोजन^{101,229}
- प्रस्तुति के समय, अधिक गंभीर एसिडोसिस^{157,247,248}

एसिडोसिस के सुधार के लिए, बाइकार्बोनेट उपचार भी मस्तिष्क की चोट के बढ़ते जोखिम से जुड़ा हुआ है। यह जुड़ाव DKA की गंभीरता को समायोजित करने के बाद भी बना रहा था।^{101,249}

चिकित्सकीय रूप से महत्वपूर्ण मस्तिष्क संबंधी चोट आम तौर पर उपचार शुरू होने के पहले 12 घंटों के भीतर विकसित होती है, लेकिन उपचार शुरू होने से पहले भी हो सकती है।^{101,226,250-252} या दुर्लभ मामलों में, उपचार शुरू होने के 24-48 घंटों के बाद भी विकसित हो सकती है।^{101,244,253} लक्षण और संकेत परिवर्तनशील हैं। DKA से पीड़ित बच्चों में प्रस्तुति के समय हल्का से मध्यम सिरदर्द असामान्य नहीं है, हालांकि, उपचार शुरू करने के बाद सिरदर्द का विकास या सिरदर्द का गंभीर रूप से बिगड़ना चिंता का विषय है। स्नायविक स्थिति के बेडसाइड मूल्यांकन के आधार पर चिकित्सकीयनिदान की एक विधि नीचे दिखाई गई है।²⁵⁴ एक नैदानिक मानदंड, दो प्रमुख मानदंड, या एक प्रमुख और दो छोटे मानदंड में 92% संवेदनशीलता और केवल 4% फाल्स पॉजिटिव दर है। उपचार से पहले प्रकट होने वाले संकेतों को निदान में नहीं माना जाना चाहिए। मस्तिष्क की चोट के निदान के लिए न्यूरोइमेजिंग की आवश्यकता नहीं होती।

नैदानिक मानदंड

- असामान्य मोटर या दर्द के प्रति मौखिक प्रत्युत्तर
- विकृत या विक्षिप्त मुद्रा
- केनियल तंत्रिका पाल्सी (विशेष रूप से III, IV और VI)
- असामान्य न्यूरोजेनिक श्वसन पैटर्न (जैसे ग्रन्टिंग, टैचीपनिया, चीने-स्टोक्स श्वसन, एपनेसिस)

प्रमुख मानदंड

- परिवर्तित मानसिकता, भ्रम, अस्थिर चेतना का स्तर
- निरंतर हृदय गति मंदी (20 बीट प्रति मिनट से अधिक कमी) जो इंटरस्कूलर वॉल्यूम या नॉंद की स्थिति में सुधार के कारण नहीं है
- आयु-अनुचित असंयम

मामूली मानदंड

- उल्टी
- सिर दर्द
- सुस्ती या आसानी से न जागना
- डायस्टोलिक ब्लड प्रेशर > 90 mmHg
- आयु < 5 वर्ष

8.2.1 मस्तिष्क की चोट का उपचार

- स्थिति का संदेह होते ही उपचार शुरू करें।
- अत्यधिक मात्रा में द्रव देना सेरिब्रल एडिमा गठन को बढ़ा सकता है, इसलिए इससे बचते हुए रक्तचाप को सामान्य बनाए रखने के लिए आवश्यक द्रव देने की दर को समायोजित करें। सेरिब्रल परफ्यूजन प्रेशर को कमजोर करने से बचने के लिए निम्न रक्तचाप से यथासंभव दूर रहें।
- हाइपर ऑस्मोलर एजेंट्स बेडसाइड पर तुरंत उपलब्ध होने चाहिए।
- मैनीटोल, 0.5-1 g/kg IV को 10 से 15 मिनट में दें।²⁵⁵⁻²⁵⁷
- मैनीटोल का प्रभाव लगभग 15 मिनट के बाद प्रकट होना चाहिए और इसकी अधिकतम अवधि लगभग 120 मिनट होनी चाहिए। यदि आवश्यक हो, तो 30 मिनट के बाद खुराक दोहराई जा सकती है।
- हाइपरटॉनिक सेलाइन (3%), सुझाई गई खुराक 2.5-5 ml/kg 10 से 15 मिनट में, मैनीटोल के विकल्प के रूप में या मैनीटोल का प्रभाव न होने पर 15 से 30 मिनट के भीतर इसके साथ उपयोग की जा सकती है।^{258,259}
 - 3% हाइपरटॉनिक सेलाइन 2.5 ml/kg, मैनीटोल 0.5 g/kg के बराबर होती है। गंभीर न्यूरोलॉजिक कंप्रोमाइज से उत्पन्न होने वाली श्वसन विफलता के कारण मरीज के लिए इंक्यूबेशन आवश्यक हो सकता है। इंट्यूबेट किए गए रोगियों के लिए, PCO₂ स्तर पूर्वानुमानित मेटाबोलिक एसिडोसिस के लगभग होना चाहिए। इस स्तर से अधिक हाइपोकेपनिया से तब तक बचना चाहिए, जब तक कि क्लिनिकली बढ़े हुए इंट्रैक्रैनियल दबाव को नियंत्रित करने की जरूरत न हो।²⁶⁰
- हाइपरऑस्मोलर उपचार शुरू होने के बाद, क्रैनियल इमेजिंग पर विचार किया जा सकता है। हालांकि, लक्षणों से प्रभावित रोगी के उपचार में इमेजिंग प्राप्त करने के लिए विलंब नहीं होना चाहिए।²⁶¹ प्राथमिक चिंता जो न्यूरोइमेजिंग की जरूरत प्रस्तुत करेगी, वह यह है कि क्या रोगी को कोई ऐसा घाव है जिसके लिए आपातकालीन न्यूरोसर्जरी की आवश्यकता होती है (जैसे, इंट्रैक्रैनियल रक्तस्राव) या एक ऐसा घाव है जिसके लिए एंटीकोआग्यूलेशन की आवश्यकता हो सकती है (जैसे, सेरेब्रोवस्कुलर थ्रोम्बोसिस), जैसा कि नैदानिक निष्कर्षों, विशेष रूप से फोकल न्यूरोलॉजिक डेफिसिट द्वारा सुझाव दिया गया है।^{208,262,263}

9. बार-बार होने वाले DKA की रोकथाम

पहले से निदान किए गए डायबिटीज़ वाले बच्चों में DKA के अधिकांश मामले, अनजाने में या जानबूझकर इंसुलिन न लेने के कारण होते हैं। बार-बार DKA एपिसोड वाले बच्चों के परिवारों को बीमारी के दिनों और इंसुलिन पंप असफलताओं के प्रबंधन के लिए कार्य-विधियों को सही तरीके से समझने के लिए डायबिटीज़ विशेषज्ञ के साथ काम करना चाहिए। जानबूझकर इंसुलिन चूक का संदेह होने पर DKA एपिसोड में योगदान करने वाले मनोसामाजिक कारणों की पहचान करने के लिए, सामाजिक कार्यकर्ता या नैदानिक मनोवैज्ञानिक से परामर्श किया जाना चाहिए।

10. HHS

इस सिंड्रोम की अत्यधिक उच्च सीरम ग्लूकोज़ सांद्रता और स्पष्ट कीटोसिस के बिना हाइपर ऑस्मोलैलिटी एक विशेष पहचान है। DKA की तुलना में उपचार जटिलताएं और मृत्यु की दर काफी अधिक हैं।⁴² बच्चों और किशोरों में HHS के मामले बढ़ रहे हैं,³⁵ सामने आने वाले 2% बच्चों में टाइप 2 डायबिटीज़ की शुरुआत में HHS के मामले पाए जाते हैं।³⁰ HHS क्रमशः बढ़ते हुए पॉलीयूरिया और पॉलीडिप्सिया के साथ प्रकट होता है जो सामने आने के समय पहचान में

आने से बच सकता है और परिणामस्वरूप गहन डिहाइड्रेशन और इलेक्ट्रोलाइट नुकसान हो सकता है। अक्सर यह सुस्ती, कमजोरी, भ्रम, चक्कर आना और व्यवहार परिवर्तन के साथ होता है।^{35,264} मोटापा और हाइपरऑस्मोलैलिटी डिहाइड्रेशन के क्लिनिकल मूल्यांकन को चुनौतीपूर्ण बना सकते हैं। भारी मात्रा में डिहाइड्रेशन और इलेक्ट्रोलाइट नुकसान के बावजूद, हाइपरटोनिसिटी इंटरवस्क्यूलर वॉल्यूम को बरकरार रखती है और डिहाइड्रेशन के संकेत कम स्पष्ट हो सकते हैं।

थेरेपी के दौरान, सीरम ऑस्मोलैलिटी कम होने से इंटरवस्क्यूलर स्पेस से पानी का मूवमेंट कम हो जाता है, जिसके परिणामस्वरूप इंटरवस्क्यूलर वॉल्यूम कम हो जाता है। इसके अलावा, अत्यधिक बढ़े हुए प्लाज़्मा ग्लूकोज़ सांद्रता वाले बच्चों में स्पष्ट आसमाटिक डायरिया कई घंटों तक जारी रह सकता है। उपचार के दौरान शुरुआती दिनों में, मूत्र में द्रव का काफी नुकसान हो सकता है। HHS वाले बच्चों में उपचार के दौरान, इंटरवस्क्यूलर वॉल्यूम तेजी से घट सकता है, इसलिए वस्क्यूलर कोलेप्स से बचने के लिए इंटरवस्क्यूलर वॉल्यूम के अधिक आक्रामक रिप्लेसमेंट की (DKA वाले बच्चों के उपचार की तुलना में) आवश्यकता होती है।

10.1 HHS का उपचार

HHS वाले बच्चों और किशोरों के उपचार के मार्गदर्शन के लिए कोई संभावित डेटा मौजूद नहीं है। ये सिफारिशें वयस्कों में व्यापक अनुभव² और HHS और DKA के बीच पैथोफिज़ियोलॉजिकल अंतर की सराहना पर आधारित हैं²²⁵ (आकृति 3)। बच्चों को गहन देखभाल इकाई या इसी प्रकार की सुविधा वाले अस्पताल में भर्ती कराया जाना चाहिए, जहां विशेषज्ञ चिकित्सा, नर्सिंग और प्रयोगशाला सेवाएं उपलब्ध हों।

10.1.1 HHS में द्रव थेरेपी

प्रारंभिक द्रव चिकित्सा का लक्ष्य इंटर- और एक्स्ट्रावस्क्यूलर वॉल्यूम का विस्तार करना और गुर्दे के सामान्य परफ्यूजन को बहाल करना होता है। द्रव प्रतिस्थापन की दर DKA के लिए सिफारिश की तुलना में अधिक तेज होनी चाहिए।

- शुरुआती बोलस, ≥ 20 ml/kg आइसोटॉनिक सेलाइन (0.9% NaCl) होना चाहिए और द्रव की कमी शरीर के वजन का लगभग 12% से 15% मानी जानी चाहिए। यदि आवश्यक हो, तो पेरिफेरल परफ्यूजन बहाल करने के लिए, अतिरिक्त द्रव बोलस तेजी से दिया जाना चाहिए।
- उसके बाद, कमी को पूरा करने के लिए 0.45% से 0.75% NaCl 24 से 48 घंटों में दिया जाना चाहिए।
- चूँकि आइसोटॉनिक द्रव परिसंचरण मात्रा को बनाए रखने में अधिक प्रभावी होते हैं, अगर सीरम ऑस्मोलैलिटी में गिरावट के रूप में परफ्यूजन और हेमोडायनामिक स्थिति अपर्याप्त दिखाई देती है तो आइसोटॉनिक सेलाइन फिर से शुरू किया जाना चाहिए।
- सीरम सोडियम सांद्रता को बार-बार मापा जाना चाहिए और सही सीरम सोडियम सांद्रता और ऑस्मोलैलिटी में क्रमिक गिरावट को बढ़ावा देने के लिए द्रव में सोडियम सांद्रता को समायोजित किया जाना चाहिए।
 - हालांकि कोई डेटा सीरम सोडियम सांद्रता में गिरावट की इष्टतम दर को इंगित नहीं करता, लेकिन हाइपरनेट्रिक डिहाइड्रेशन के लिए 0.5 mmol/L प्रति घंटे की सिफारिश की गई है।²⁶⁵ अकेले पर्याप्त पुनर्जलीकरण के साथ (अर्थात् इंसुलिन थेरेपी शुरू करने से पहले), सीरम ग्लूकोज़ सांद्रता में 4.1 से 5.5 mmol/L (75 से 100 mg/dL) प्रति घंटे कमी होनी चाहिए।^{266,267}
 - मृत्यु दर को उपचार के साथ सही सीरम सोडियम सांद्रता में कमी होने में विफलता के साथ जुड़ा पाया गया है।³⁵
 - उपचार के पहले कई घंटों के दौरान सीरम ग्लूकोज़ सांद्रता में गिरावट की और तेज दर सामान्य है, क्योंकि इंटरवस्क्यूलर वॉल्यूम के विस्तार के कारण गुर्दे के परफ्यूजन में सुधार होता है। यदि पहले कुछ घंटों के बाद सीरम ग्लूकोज़ में निरंतर तेजी से गिरावट (> 5.5 mmol/L,

100 mg/dL प्रति घंटा) आती है, तो पुनर्जलीकरण द्रव में 2.5% या 5% ग्लूकोज़ जोड़ने पर विचार करें। प्लाज़्मा ग्लूकोज़ सांद्रता में अपेक्षित कमी होने में विफलता गुर्दे की कार्यक्षमता के पुनर्मूल्यांकन और मूल्यांकन का संकेत होना चाहिए।

- DKA के उपचार के विपरीत, यूरिन में नुकसान की भरपाई की सिफारिश की जाती है।¹⁶⁵ ऑस्मोटिक डाइयूरिसिस के दौरान, यूरिन में विशिष्ट सोडियम सांद्रता 0.45% सेलाइन होने का अनुमान होता है; हालाँकि, जब परिसंचरण मात्रा की पर्याप्तता के बारे में चिंता होती है, तो यूरिन के नुकसान की उच्च सोडियम सांद्रता वाले द्रव से भरपाई की जा सकती है।

10.1.2 HHS में इंसुलिन थेरेपी

HHS में तुरंत इंसुलिन देना अनावश्यक है, क्योंकि कीटोसिस आम तौर पर न्यूनतम होता है और केवल द्रव देने भर से सीरम ग्लूकोज़ सांद्रता में काफी गिरावट आती है। वैस्कुलर स्थान में ग्लूकोज़ द्वारा डाला गया ऑस्मोटिक दबाव, रक्त की मात्रा को बनाए रखने में योगदान करता है। इंसुलिन देने के बाद सीरम ग्लूकोज़ सांद्रता और ऑस्मोलैलिटी में तेजी से गिरावट से परिसंचरण में समस्या और वेनस थ्रोम्बोसिस तब तक हो सकती है, जब तक कि द्रव प्रतिस्थापन पर्याप्त न हो। HHS वाले बच्चों में पोटेशियम की अत्यधिक कमी भी हो जाती है; इंट्रासेल्युलर स्पेस में पोटेशियम की मात्रा में इंसुलिन-प्रेरित तेजी से बदलाव एरिथ्रिमिया का कारण भी बन सकती है।

- इंसुलिन देना तब शुरू किया जाना चाहिए, जब सीरम ग्लूकोज़ सांद्रता केवल द्रव देने से अब प्रति घंटे कम से कम 3 mmol/L (~50 mg/dL) की दर से कम नहीं हो रही हो।
- हालाँकि, अधिक गंभीर कीटोसिस और एसिडोसिस (DKA और HHS की मिश्रित प्रस्तुति - बाद में देखें) वाले बच्चों में, इंसुलिन देना जल्दी ही शुरू कर देना चाहिए।
- प्रति घंटे 0.025 से 0.05 यूनिट प्रति किलोग्राम की दर से लगातार इंसुलिन देना शुरू में इस्तेमाल किया जा सकता है, जिसमें सीरम ग्लूकोज़ सांद्रता में

3 से 4 mmol/L (~50-75 mg/dL) प्रति घंटा कमी प्राप्त करने के लिए अनुमापित खुराक दी जाती है।

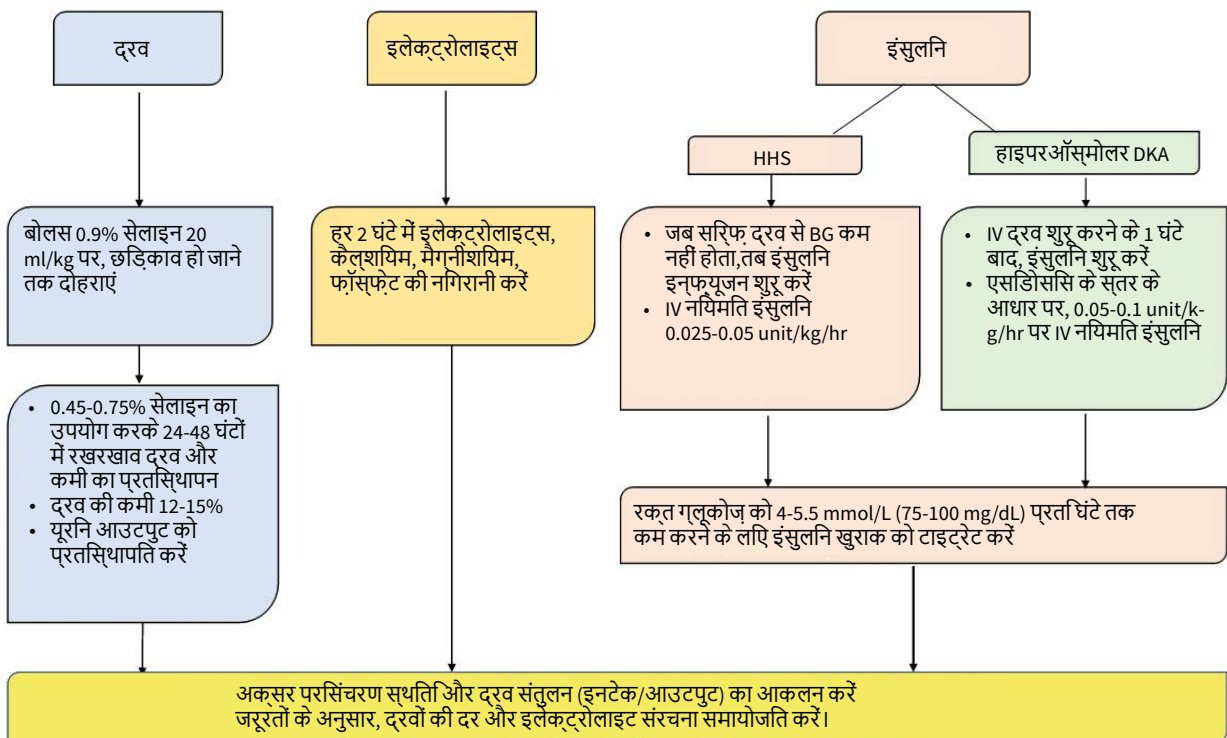
- इंसुलिन बोलस की सिफारिश नहीं की जाती है।

10.1.3 HHS में इलेक्ट्रोलाइट्स

सामान्य तौर पर, HHS में पोटेशियम, फॉस्फेट और मैग्नीशियम की कमी DKA की तुलना में अधिक होती है।

- जैसे ही सीरम पोटेशियम सांद्रता सामान्य सीमा के भीतर आ जाती है और गुर्दे की कार्यक्षमता सामान्य हो जाती है, पोटेशियम प्रतिस्थापन (40 mmol/L प्रतिस्थापन द्रव) शुरू कर दिया जाना चाहिए।
 - पोटेशियम देने की उच्च दर, खासकर इंसुलिन इन्फ्यूजन शुरू करने के बाद आवश्यक हो सकती है।
 - कार्डियक मॉनिटरिंग के साथ हर 2 से 3 घंटे में सीरम पोटेशियम सांद्रता की भी निगरानी की जानी चाहिए।
 - अगर बच्चे को हाइपोकैलीमिया है, तो हर घंटे पोटेशियम की माप आवश्यक हो सकती है।
- बाइकार्बोनेट थेरेपी अनुचित है; इससे हाइपोकैलीमिया का जोखिम बढ़ता है और ऊतक ऑक्सीजन वितरण पर प्रतिकूल प्रभाव डाल सकता है।
- हाइपोफॉस्फेटेमिया वाले बच्चों में, एक अंतःशिरा विलयन जिसमें पोटेशियम फॉस्फेट और या तो पोटेशियम क्लोराइड या पोटेशियम एसीटेट का 50:50 मिश्रण होता है। यह आम तौर पर नैदानिक रूप से महत्वपूर्ण हाइपोकैलीमिया से परहेज करते हुए पर्याप्त फॉस्फेट प्रतिस्थापन की अनुमति देता है।
 - सीरम फास्फोरस सांद्रता को हर 3 से 4 घंटे में मापा जाना चाहिए।
- चिकित्सा के दौरान, गंभीर हाइपोमैग्नेसीमिया और हाइपोकैलीमिया का अनुभव करने वाले सामयिक रोगी में मैग्नीशियम के प्रतिस्थापन पर विचार किया जाना चाहिए। अनुशंसित खुराक 25 से 50 mg/kg प्रति खुराक 3 से 4 खुराक तक हर 4 से 6 घंटे में अधिकतम 150 mg/मिनट और 2 grams/hour की इन्फ्यूजन दर से दी जाती है।

आकृति 3. हाइपरग्लाइसीमिक हाइपरऑस्मोलर सिंड्रोम के उपचार (HHS)। 225



10.2 HHS की जटिलताएं

- वेनस थ्रोम्बोसिस रोकने के लिए, विशेष रूप से 12 वर्ष से अधिक उम्र के बच्चों में मैकेनिकल और फ़ार्माकोलॉजिकल प्रोफाइलेक्सिस (कम आणविक भार हेपारिन) देने पर विचार किया जाना चाहिए।²²⁵
- HHS वाले बच्चों में रेब्डोमायोलेक्सिस हो सकता है, जिसके परिणामस्वरूप गुर्दे की तीव्र विफलता, गंभीर हायपरकालेमिया, हाइपोकैल्सीमिया और मांसपेशियों में सूजन के कारण कम्पार्टमेंट सिंड्रोम हो सकता है।^{222,264,268,269} रेब्डोमायोलेक्सिस के तीन क्लासिक लक्षण मायलगिया, कमजोरी और गहरे रंग का मूत्र शामिल है। शुरुआती पहचान के लिए, हर 2 से 3 घंटे में क्रिएटिन काइनेज़ सांद्रता की निगरानी करने की सिफारिश की जाती है।
- HHS वाले कई बच्चों में ऐसे नैदानिक लक्षणों का अनुभव किया है, जिनकी तुलना असाध्य अतिताप से की जा सकती है, जिसे उच्च मृत्यु दर के लिए जाना जाता है।^{270,271} जिन बच्चों को क्रिएटिन काइनेज़ सांद्रता में वृद्धि से जुड़ा बुखार है, उनका उपचार डेंट्रोलीन से किया जा सकता है। यह प्लाज़्मिक रेटिकुलम से कैल्शियम रिलीज को कम करता है और मांसपेशियों की कोशिकाओं के भीतर कैल्शियम चयापचय को स्थिर करता है; हालांकि, उपचार के बावजूद मृत्यु दर अधिक है।^{270,271}
- परिवर्तित मानसिक स्थिति उन वयस्कों में आम है, जिनकी सीरम ऑस्मोलैलिटी 330 mOsm/kg से अधिक है; हालांकि, सेरिब्रल एडिमा दुर्लभ है।³⁵ 2010 तक, साहित्य में HHS के 96 मामलों की सूचना दी गई, जिनमें 32 मौतें शामिल थीं, सेरिब्रल एडिमा का केवल एक मामला था³⁵ और आज तक HHS वाले बच्चों में सेरिब्रल एडिमा के कोई भी मामले सामने नहीं आए। उपचार के साथ हाइपरोस्मोलैलिटी में सुधार के बाद मानसिक स्थिति में गिरावट असामान्य है और तुरंत जांच की जानी चाहिए।

10.3 मिश्रित HHS और DKA

HHS और DKA की मिश्रित प्रस्तुति अक्सर गैर-मान्यता प्राप्त है और अनुचित तरीके से प्रबंधित की जाती है जो जटिलताओं के जोखिम को बढ़ा सकती है।²⁷² मिश्रित प्रस्तुति वाले बच्चे DKA के निदान के मानदंडों को पूरा करते हैं और उनमें हाइपरोस्मोलैलिटी (ब्लड ग्लूकोज़ सांद्रता > 33.3 mmol/L (600 mg/dL) और प्रभावी ऑस्मोलैलिटी > 320 mOsm/kg) होती है। उपचार को DKA और HHS दोनों की संभावित जटिलताओं के लिए जिम्मेदार होना चाहिए। मानसिक स्थिति की बारीकी से निगरानी की जानी चाहिए और चिकित्सा का मार्गदर्शन करने के लिए परिसंचरण स्थिति और द्रव संतुलन का लगातार पुनर्मूल्यांकन आवश्यक है। पर्याप्त परिसंचरण मात्रा बनाए रखने के लिए, द्रव और इलेक्ट्रोलाइट देने की दर आम तौर पर DKA के विशिष्ट मामले के लिए आवश्यकता से अधिक होती है। कीटोसिस को हल करने और यकृत ग्लूकोनोजेनेसिस को रोकने के लिए इंसुलिन आवश्यक है; हालांकि, इंसुलिन इनफ़्यूजन को तब तक के लिए टाल दिया जाना चाहिए जब तक कि बच्चे को प्रारंभिक द्रव बोलस न मिल जाए और परिसंचरण स्थिर न हो जाए। गंभीर हाइपोकैल्सीमिया और हाइपोफॉस्फेटिमिया हो सकता है, और पोटेशियम और फ़ॉस्फेट सांद्रता की सावधानीपूर्वक निगरानी की जानी चाहिए, जैसा कि HHS के बारे में ऊपर बताया गया है।

सन्दर्भ

- Foster D, McGarry J. The metabolic derangements and treatment of diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med.* 1983;309:159-69.
- Kitabchi A, Umpierrez G, Miles J, Fisher J. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32(7):1335-43.
- Dhatariya KK, Glaser NS, Codner E, Umpierrez GE. Diabetic ketoacidosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2020;6(1):40.
- Hanas R, Lindgren F, B L. A 2-yr national population study of pediatric ketoacidosis in Sweden: predisposing conditions and insulin pump use. *Pediatric Diabetes.* 2009;10(1):33-7.
- Palmer BF, Clegg DJ. Electrolyte and Acid-Base Disturbances in Patients with Diabetes Mellitus. *N Engl J Med.* 2015;373(6):548-59.
- Cox K, Cocchi MN, Saliccioli JD, Carney E, Howell M, Donnino MW. Prevalence and significance of lactic acidosis in diabetic ketoacidosis. *J Crit Care.* 2012;27(2):132-37.
- DePiero A, Kuppermann N, Brown K, et al. Hypertension during Diabetic Ketoacidosis in Children. *J Pediatr.* 2020;223:156-63.
- Deeter K, Roberts J, Bradford H, et al. Hypertension despite dehydration during severe pediatric diabetic ketoacidosis. *Pediatr Diab.* 2011;12:295-301.
- McDonnell C, Pedreira C, Vadamalyan B, Cameron F, Werther G. Diabetic ketoacidosis, hyperosmolarity and hypernatremia: are high-carbohydrate drinks worsening initial presentation? *Pediatr Diab.* 2005;6:90-4.
- Dunger D, Sperling M, Acerini C, et al. ESPE / LWPE consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Arch Dis Child.* 2003;89:188-94.
- Sheikh-Ali M, Karon BS, Basu A, et al. Can serum beta-hydroxybutyrate be used to diagnose diabetic ketoacidosis? *Diabetes Care.* 2008;31(4):643-7.
- Tremblay ES, Millington K, Monuteaux MC, Bachur RG, Wolfsdorf JL. Plasma beta-Hydroxybutyrate for the Diagnosis of Diabetic Ketoacidosis in the Emergency Department. *Pediatr Emerg Care.* 2021;37(12):e1345-e1350. doi:10.1097/pec.0000000000002035
- Laffel L. Ketone bodies: a reiew of physiology, pathophysiology and application of monitoring to diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 1999;15:412-26.
- Lewis J. Valproic acid (Depakene). A new anticonvulsant agent. *JAMA.* 1978;240(20):2190-2.
- Csako G. False-positive results for ketone with the drug mesna and other free-sulfhydryl compounds. *Clin Chem.* 1987;33:289-92.
- Csako G, Elin R. Spurious ketonuria due to captopril and other free sulfhydryl drugs [letter]. *Diabetes Care.* 1996;19(6):673-4.
- Rosenbloom A, Malone J. Recognition of impending ketoacidosis delayed by ketone reagent strip failure. *JAMA.* 1978;240(22):2462-4.
- Burge M, Hardy K, Schade D. Short term fasting is a mechanism for the development of euglycemic ketoacidosis during periods of insulin deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;76:1192-98.
- Pinkney J, Bingley P, Sawtell P. Presentation and progress of childhood diabetes mellitus: A prospective population-based study. *Diabetologia.* 1994;37:70-74.
- Peters AL, Buschur EO, Buse JB, Cohan P, Diner JC, Hirsch IB. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A Potential Complication of Treatment With Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition. *Diabetes Care.* 2015;38(9):1687-93.
- Goldenberg RM, Berard LD, Cheng AYY, et al. SGLT2 Inhibitor-associated Diabetic Ketoacidosis: Clinical Review and Recommendations for Prevention and Diagnosis. *Clin Ther.* 2016;38(12):2654-64 e1.
- Misaghian-Xanthos N, Shariff AI, Mekala K, et al. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Diabetic Ketoacidosis: A Case Series From Three Academic Institutions. *Diabetes Care.* 2017;40(6):e65-6.
- Danne T, Garg S, Peters A, Buse J, Mathieu C ea. International consensus on risk management of diabetic ketoacidosis in patients with type 1 diabetes treated with sodium-glucose cotransporter (SGLT) inhibitors. *Diabetes Care.* 2019;42(6):1147-1154. doi:10.2337/dc18-2316
- von Oettingen J, Wolfsdorf J, Feldman HA, Rhodes ET. Use of Serum Bicarbonate to Substitute for Venous pH in New-Onset Diabetes. *Pediatrics.* 2015;136(2):e371-7.
- Mayer-Davis EJ, Lawrence JM, Dabelea D, et al. Incidence Trends of Type 1 and Type 2 Diabetes among Youths, 2002-2012. *N Engl J Med.* 2017;376(15):1419-29.
- Ingelfinger JR, Jarcho JA. Increase in the Incidence of Diabetes and Its Implications. *N Engl J Med.* 2017;376(15):1473-4.
- Fazeli Farsani S, van der Aa MP, van der Vorst MM, Knibbe CA, de Boer A. Global trends in the incidence and prevalence of type 2 diabetes in children and adolescents: a systematic review and evaluation of methodological approaches. *Diabetologia.* 2013;56(7):1471-88.
- American Diabetes Association. Type 2 diabetes in children and adolescents. (Consensus statement). *Diabetes Care.* 2000;23(3):381-9.
- Gungor N HT, Libman I, Bacha F, Arslanian S Type 2 diabetes mellitus in youth: the complete picture to date. *Pediatr Clin North Am.* 2005;52(6):1579-609.
- Klingensmith G, Connor C, Ruedy K, et al. Presentation of youth with type 2 diabetes in the Pediatric Diabetes Consortium. *Pediatr Diab.* 2016;17:266-73.
- Rewers A, Klingensmith G, Davis C, et al. Presence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of diabetes mellitus in youth: the Search for Diabetes in Youth Study. *Pediatrics.* 2008;121:e1258-66.
- Dabelea D, Rewers A, Stafford J, et al. Trends in the prevalence of ketoacidosis at diabetes diagnosis: the SEARCH for diabetes in youth study. *Pediatrics.* 2014;133(4):e938-45.
- Chase H, Garg S, Jelley D. Diabetic ketoacidosis in children and the role of outpatient management. *Pediatr Rev.* 1990;11:297-304.
- Morales A, Rosenbloom A. Death caused by hyperglycemic hyperosmolar state at the onset of type 2 diabetes. *J Pediatr.* 2004;144:270-3.
- Rosenbloom A. Hyperglycemic hyperosmolar state: an emerging pediatric problem. *J Pediatr.* 2010;156(2):180-4.
- Canarie M, Bogue C, Banasiak K, Weinzimer S, Tamborlane W. Decompensated hyperglycemic hyperosmolarity without significant ketoacidosis in the adolescent and young adult population. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2007;20:1115-24.
- Bagdure D, Rewers A, Campagna E, Sills MR. Epidemiology of hyperglycemic hyperosmolar syndrome in children hospitalized in USA. *Pediatr Diabetes.* 2013;14(1):18-24.
- Temple IK, Shield JP. 6q24 transient neonatal diabetes. *Reviews in endocrine & metabolic disorders.* 2010;11(3):199-204.
- Chen T, Zhang D, Bai Z, et al. Successful Treatment of Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Hyperosmolar Status in an Infant with KCNJ11-Related Neonatal Diabetes Mellitus via Continuous Renal Replacement Therapy. *Diabetes Ther.* 2018;9(9):5.
- Roberts A, James J, Dhatariya K, Joint British Diabetes Societies for Inpatient Care Group. Management of hyperglycaemia and steroid (glucocorticoid) therapy: a guideline from the Joint British Diabetes Societies (JBDS) for Inpatient Care group. *Diabet Med.* 2018;35(8):1011-7.
- Holt R. Association Between Antipsychotic Medication Use and Diabetes. *Curr Diab Rep.* 2019;19(10):96.
- Zeitler P, Haqq A, Rosenbloom A, Glaser N. Hyperglycemic hyperosmolar syndrome in children: pathophysiological considerations and suggested guidelines for treatment. Review. *The Journal of Pediatrics.* Jan 2011;158(1):9-14, 14 e1-2. doi:10.1016/j.jpeds.2010.09.048
- Levy-Marchal C, Patterson C, Green A. Geographical variation of presentation at diagnosis of type 1 diabetes in children: the EURODIAB study. *Diabetologia.* 2001;44(suppl 3):B75-80.
- Lévy-Marchal C, Papoz L, de Beaufort C, et al. Clinical and laboratory features of type 1 diabetic children at the time of diagnosis. *Diabetic Med.* 1992;9:279-84.
- Usher-Smith J, Thompson M, Ercole A, Walter F. Variation between countries in the frequency of diabetic ketoacidosis at first presentation of type 1 diabetes in children: a systematic review. *Diabetologia.* 2012;55:2878-94.
- Fritsch M, Schober E, Rami-Merhar B, Hofer S, Frohlich-Reiterer E, Waldhoer T. Diabetic Ketoacidosis at Diagnosis in Austrian Children: A Population-Based Analysis 1989-2011. *J Pediatr.* 2013;163(5):1484-8.
- Rodacki M, Pereira JR, Nabuco de Oliveira AM, et al. Ethnicity and young age influence the frequency of diabetic ketoacidosis at the onset of type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007;78(2):259-62.
- Hanas R, indgren F, Lindblad B. Diabetic ketoacidosis and cerebral oedema in Sweden--a 2-year paediatric population study. *Diabet Med.* 2007;24(10):1080-5.
- Komulainen J, Lounamaa R, Knip M, Kaprio EA, Akerblom HK. Ketoacidosis at the diagnosis of type 1 (insulin dependent) diabetes mellitus is related

- to poor residual beta cell function. Childhood Diabetes in Finland Study Group. *Arch Dis Child*. 1996;75(5):410-5.
50. Cherubini V, Skrami E, Ferrito L, et al. High frequency of diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes in Italian children: a nationwide longitudinal study, 2004-2013. *Sci Rep*. 2016;6:38844.
 51. Cherubini V, Grimsman JM, Åkesson K, et al. Temporal trends in diabetic ketoacidosis at diagnosis of paediatric type 1 diabetes between 2006 and 2016: results from 13 countries in three continents. *Diabetologia*. 2020;63(8):1530-41.
 52. Jensen ET, Stafford JM, Saydah S, et al. Increase in Prevalence of Diabetic Ketoacidosis at Diagnosis Among Youth With Type 1 Diabetes: The SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Diabetes Care*. 2021;44(7):1573-8. doi:10.2337/dc20-0389
 53. Manuwald U, Schoffer O, Hegewald J, et al. Ketoacidosis at onset of type 1 diabetes in children up to 14 years of age and the changes over a period of 18 years in Saxony, Eastern-Germany: A population based register study. *PLoS One*. 2019;14(6):e0218807. doi:10.1371/journal.pone.0218807
 54. Vicinanza A, Messaaoui A, Tenoutasse S, Dorchy H. Diabetic ketoacidosis in children newly diagnosed with type 1 diabetes mellitus: Role of demographic, clinical, and biochemical features along with genetic and immunological markers as risk factors. A 20-year experience in a tertiary Belgian center. *Pediatr Diabetes*. Aug 2019;20(5):584-593. doi:10.1111/pedi.12864
 55. Usher-Smith JA, Thompson MJ, Sharp SJ, Walter FM. Factors associated with the presence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of diabetes in children and young adults: a systematic review. 2011;343:d4092. doi:10.1136/bmj.d4092%JBMJ
 56. Chao LC, Vidmar AP, Georgia S. Spike in Diabetic Ketoacidosis Rates in Pediatric Type 2 Diabetes During the COVID-19 Pandemic. *Diabetes Care*. 2021;44(6):1451-3.
 57. Salmi H, Heinonen S, Hästbacka J, et al. New-onset type 1 diabetes in Finnish children during the COVID-19 pandemic. *Arch Dis Child*. 2022;107(2):180-185. doi:10.1136/archdischild-2020-321220
 58. Lawrence C, Seckold R, Smart C, et al. Increased paediatric presentations of severe diabetic ketoacidosis in an Australian tertiary centre during the COVID-19 pandemic. *Diabet Med*. 2021;38(1):e14417.
 59. Ho J, Rosolowsky E, Pacaud D, et al. Diabetic ketoacidosis at type 1 diabetes diagnosis in children during the COVID-19 pandemic. *Pediatr Diabetes*. 2021;22(4):552-7.
 60. Cherubini V, Marino M, Carle F, Zagaroli L, Bowers R, Gesuita R. Effectiveness of ketoacidosis prevention campaigns at diagnosis of type 1 diabetes in children: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2021;175:108838.
 61. Maahs D, Hermann J, Holman N, et al. Rates of diabetic ketoacidosis: international comparison with 49,859 pediatric patients with type 1 diabetes from England, Wales, the U.S., Austria, and Germany. *Diabetes Care*. 2015;38(10):1876-82.
 62. Cengiz E, Xing D, Wong J, et al. Severe hypoglycemia and diabetic ketoacidosis among youth with type 1 diabetes in the T1D Exchange clinic registry. *Pediatr Diabetes*. 2013;14(6):447-54.
 63. Rewers A, Chase H, Mackenzie T, et al. Predictors of acute complications in children with type 1 diabetes. *JAMA*. 2002;287:2511-8.
 64. Morris AD, Boyle DI, McMahon AD, Greene SA, MacDonald TM, Newton RW. 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(9090):1505-10.
 65. Smith CP, Firth D, Bennett S, Howard C, Chisholm P. Ketoacidosis occurring in newly diagnosed and established diabetic children. *Acta Paediatr*. 1998;87(5):537-41.
 66. Rosilio M, Cotton J, Wieliczko M, et al. Factors associated with glycemic control. A cross-sectional nationwide study in 2,579 French children with type 1 diabetes. The French Pediatric Diabetes Group. *Diabetes Care*. 1998;21:1146-53.
 67. Kleinman ME, Chameides L, Schexnayder SM, et al. Pediatric basic and advanced life support: 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. *Pediatrics*. 2010;126(5):e1261-1318.
 68. Kleinman ME, Chameides L, Schexnayder SM, et al. Pediatric advanced life support: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Pediatrics*. Nov 2010;126(5):e1361-99. doi:10.1542/peds.2010-2972D
 69. Taboulet P, Haas L, Porcher R, et al. Urinary acetoacetate or capillary beta-hydroxybutyrate for the diagnosis of ketoacidosis in the emergency department setting. *Europ J Emerg Med*. 2004;11:251-8.
 70. Noyes KJ, Crofton P, Bath LE, et al. Hydroxybutyrate near-patient testing to evaluate a new end-point for intravenous insulin therapy in the treatment of diabetic ketoacidosis in children. *Pediatr Diabetes*. 2007;8(3):150-6.
 71. Vanelli M, Chiari G, Capuano C, Iovane B, Bernardini A, Giacalone T. The direct measurement of 3-beta-hydroxy butyrate enhances the management of diabetic ketoacidosis in children and reduces time and costs of treatment. *Diabetes, Nutrition & Metabolism*. 2003;16:312-6.
 72. Ham M, Okada P, White P. Bedside ketone determination in diabetic children with hyperglycemia and ketosis in the acute care setting. *Pediatr Diab*. 2004;5:39-43.
 73. Rewers A, McFann K, Chase HP. Bedside monitoring of blood beta-hydroxybutyrate levels in the management of diabetic ketoacidosis in children. *Diabetes Technol Ther*. 2006;8(6):671-6.
 74. Prisco F, Picardi A, Iafusco D, et al. Blood ketone bodies in patients with recent-onset type 1 diabetes (a multicenter study). *Pediatr Diabetes*. 2006;7(4):223-8.
 75. Wiggam MI, O'Kane MJ, Harper R, et al. Treatment of diabetic ketoacidosis using normalization of blood 3-hydroxybutyrate concentration as the endpoint of emergency management. A randomized controlled study. *Diabetes Care*. Sep 1997;20(9):1347-52. doi:10.2337/diacare.20.9.1347
 76. Ugale J, Mata A, Meert K, Samaik A. Measured degree of dehydration in children and adolescents with type 1 diabetic ketoacidosis. *Pediatr Crit Care Med*. 2012;13:e103-7.
 77. Sottosanti M, Morrison G, Singh R, et al. Dehydration in children with diabetic ketoacidosis: a prospective study. *Arch Dis Child*. 2012;97:96-100.
 78. Koves I, Neutze J, Donath S, et al. The accuracy of clinical assessment of dehydration during diabetic ketoacidosis in childhood. *Diab Care*. 2004;27:2485-7.
 79. Steiner MJ, DeWalt DA, Byerley JS. Is this child dehydrated? *JAMA*. 2004;291(22):2746-54.
 80. Trainor J, Glaser N, DePiero A, et al. Clinical and Laboratory Predictors of Dehydration Severity in Children with Diabetic Ketoacidosis. (Personal Communication) 2021.
 81. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet*. 1974;2(7872):81-4.
 82. Reilly P, Simpson D, Sprod R, Thomas L. Assessing the conscious level in infants and young children: a paediatric version of the Glasgow Coma Scale. *Child's Nerv Syst*. 1988;4:30-3.
 83. Tasker R, Lutman D, Peters M. Hyperventilation in severe diabetic ketoacidosis. *Pediatr Crit Care Med*. 2005;6:405-11.
 84. Marcin J, Glaser N, Barnett P, et al. Clinical and therapeutic factors associated with adverse outcomes in children with DKA-related cerebral edema. *J Pediatr*. 2003;141:793-7. doi:10.1371/journal.pone.0218807
 85. Malone J, Brodsky S. The value of electrocardiogram monitoring in diabetic ketoacidosis. *Diab Care*. 1980;3:543-7.
 86. Soler NG, Bennett MA, Fitzgerald MG, Malins JM. Electrocardiogram as a guide to potassium replacement in diabetic ketoacidosis. *Diabetes*. 1974;23(7):610-5.
 87. Worly J, Fortenberry J, Hansen I, Chambliss C, Stockwell J. Deep venous thrombosis in children With diabetic ketoacidosis and femoral central venous catheters *Pediatrics*. 2004;113:e57-60.
 88. Gutierrez J, Bagatell R, Sampson M, Theodorou A, Berg R. Femoral central venous catheter-associated deep venous thrombosis in children with diabetic ketoacidosis. *Crit Care Med*. 2003;31:80-3.
 89. Bonadio WA, Gutzeit MF, Losek JD, Smith DS. Outpatient management of diabetic ketoacidosis. *Am J Dis Child*. 1988;142(4):448-50.
 90. Linares MY SJ, Lindsay R. Laboratory presentation in diabetic ketoacidosis and duration of therapy. *Pediatr Emerg Care*. 1996;12(5):347-51.
 91. Katz M. Hyperglycemia-induced hyponatremia - calculation of expected serum sodium depression. *N Engl J Med*. 1973;289:843-4.
 92. Oh G, Anderson S, Tancredi D, Kuppermann N, Glaser N. Hyponatremia in pediatric diabetic ketoacidosis: reevaluating the correction factor for hyperglycemia *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2009;163:771-2.

93. Harris G, Fiordalisi I, Finberg L. Safe management of diabetic ketoacidemia. *J Pediatr*. 1988;113:65-7.
94. Krane E. Cerebral edema in diabetic ketoacidosis. *J Pediatr*. 1989;114:166.
95. Glaser N. Cerebral injury and cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis: could cerebral ischemia and reperfusion injury be involved? *Pediatr Diabetes*. Dec 2009;10(8):534-41. doi:10.1111/j.1399-5448.2009.00511.x
96. Kuppermann N, Ghetti S, Schunk J, et al. Clinical Trial of Fluid Infusion Rates for Pediatric Diabetic Ketoacidosis. *N Engl J Med*. 2018;378(24):2275-87.
97. Glaser N, Gorges S, Marcin J, et al. Mechanism of cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. *J Pediatr*. 2004;145:164-71.
98. Lo W, O'Donnell M, Tancredi D, Orgain M, Glaser N. Diabetic ketoacidosis in juvenile rats is associated with reactive gliosis and activation of microglia in the hippocampus. *Pediatr Diab*. 2016;17:127-39.
99. Glaser N, Chu, S, Hung, B, Fernandez, L, Wulff, H, Tancredi, D, O'Donnell, ME. Acute and chronic neuroinflammation is triggered by diabetic ketoacidosis in a rat model. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020;8(2):e001793.
100. Harris G, Fiordalisi I, Harris W, Mosovich L, Finberg L. Minimizing the risk of brain herniation during treatment of diabetic ketoacidemia: A retrospective and prospective study. *J Pediatr*. 1990;117:22-31.
101. Glaser N, Barnett P, McCaslin I, et al. Risk factors for cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med*. 2001;344:264-9.
102. Glaser NS, Stoner MJ, Garro A, et al. Serum Sodium Concentration and Mental Status in Children with Diabetic Ketoacidosis. *Pediatrics*. 2021;148(3) doi:10.1542/peds.2021-050243
103. Sperling M, Dunger D, Acerini C, et al. ESPE / LWPES consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Pediatrics*. 2003;113:e133-40.
104. Wolfsdorf J, Glaser N, Sperling M. Diabetic ketoacidosis in infants, children and adolescents: A consensus statement from the American Diabetes Association. *Diab Care*. 2006;29:1150-9.
105. Wolfsdorf J, Glaser N, Agus M, et al. Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Hyperosmolar State: A Consensus Statement from the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes. *Pediatr Diab*. 2018;Suppl 27:155-77.
106. Rother KI, WF S. Effect of rehydration fluid with 75 mmol/L of sodium on serum sodium concentration and serum osmolality in young patients with diabetic ketoacidosis. *Mayo Clin Proc*. 1994;69(12):1149-53.
107. White P, Dickson B. Low morbidity and mortality in children with diabetic ketoacidosis treated with isotonic fluids. *J Pediatr*. 2013;163(3):761-6.
108. Adrogue HJ, Barrero J, Eknoyan G. Salutary effects of modest fluid replacement in the treatment of adults with diabetic ketoacidosis. Use in patients without extreme volume deficit. *JAMA*. Oct 20 1989;262(15):2108-13.
109. Mel JM, Werther GA. Incidence and outcome of diabetic cerebral oedema in childhood: are there predictors? *J Paediatr Child Health*. 1995;31(1):17-20.
110. Harris GD, Fiordalisi I, Harris WL, Mosovich LL, Finberg L. Minimizing the risk of brain herniation during treatment of diabetic ketoacidemia: a retrospective and prospective study. *J Pediatr*. 1990;117:22-31.
111. Harris GD, Fiordalisi I. Physiologic management of diabetic ketoacidemia. A 5-year prospective pediatric experience in 231 episodes. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1994;148(10):1046-52.
112. Wagner A, Risse A, Brill HL, et al. Therapy of severe diabetic ketoacidosis. Zero-mortality under very-low-dose insulin application. *Diabetes Care*. May 1999;22(5):674-7.
113. Toledo JD, Modesto V, Peinador M, et al. Sodium Concentration in Rehydration Fluids for Children with Ketoacidotic Diabetes: Effect on Serum Sodium Concentration. *J Pediatr*. 2009;154:895-900.
114. Nallasamy K, Jayashree M, Singhi S, Bansal A. Low-dose vs standard-dose insulin in pediatric diabetic ketoacidosis: A randomized clinical trial. *JAMA Pediatrics*. 2014;doi:10.1001/jamapediatrics.2014.1211
115. Yung M, Letton G, Keeley S. Controlled trial of Hartmann's solution versus 0.9% saline for diabetic ketoacidosis. *J Paediatr Child Health*. 2017;53(1):12-17.
116. Felner E, White P. Improving management of diabetic ketoacidosis in children. *Pediatrics*. 2001;108(3):735-40.
117. Basnet S VP, Andoh J, Verhulst S, Koiraal J. Effect of normal saline and half normal saline on serum electrolytes during recovery phase of diabetic ketoacidosis. *J Intensive Care Med*. 2014;29(1):38-42.
118. Rewers A, Kuppermann N, Stoner MJ, et al. Effects of Fluid Rehydration Strategy on Correction of Acidosis and Electrolyte Abnormalities in Children with Diabetic Ketoacidosis. *Diabetes Care*. 2021;44(9):2061-2068. doi:10.2337/dc20-3113
119. Adrogue HJ, Eknoyan G, Suki WK. Diabetic ketoacidosis: role of the kidney in the acid-base homeostasis re-evaluated. *Kidney Int*. 1984;25(4):591-8.
120. Oh MS, Carroll HJ, Uribarri J. Mechanism of normochloremic and hyperchloremic acidosis in diabetic ketoacidosis. *Nephron*. 1990;54:1-6.
121. Oh MS, Carroll HJ, Goldstein DA, Fein IA. Hyperchloremic acidosis during the recovery phase of diabetic ketosis. *Ann Intern Med*. 1978;89(6):925-7.
122. Oh M, Banerji M, Carroll H. The mechanism of hyperchloremic acidosis during the recovery phase of diabetic ketoacidosis. *Diabetes*. 1981;30:310-13.
123. von Oettingen JE, Rhodes ET, Wolfsdorf JI. Resolution of ketoacidosis in children with new onset diabetes: Evaluation of various definitions. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017;135:76-84.
124. Chua HR, Venkatesh B, Stachowski E, et al. Plasma-Lyte 148 vs 0.9% saline for fluid resuscitation in diabetic ketoacidosis. *J Crit Care*. 2012;27(2):138-45.
125. Atchley D, Loeb R, Richards D J, Benedict E, Driscoll M. On diabetic ketoacidosis: A detailed study of electrolyte balances following the withdrawal and reestablishment of insulin therapy. *J Clin Invest*. 1933;12:297-326.
126. Nabarro J, Spencer A, Stowers J. Metabolic studies in severe diabetic ketosis. *QJ Med*. 1952;82:225-48.
127. Butler A, Talbot N, Burnett C, Stanbury J, MacLachlan E. Metabolic studies in diabetic coma. *Trans Assoc Am Physicians*. 1947;60:102-9.
128. Danowski T, Peters J, Rathbun J, Quashnock J, Greenman L. Studies in diabetic acidosis and coma, with particular emphasis on the retention of administered potassium. *J Clin Invest*. 1949;28:1-9.
129. Darrow D, Pratt E. Retention of water and electrolyte during recovery in a patient with diabetic acidosis. *J Pediatr*. 1952;41:688-96.
130. Moulik NR, Jayashree M, Singhi S, Bhalla AK, Attri S. Nutritional status and complications in children with diabetic ketoacidosis. *Pediatr Crit Care Med*. 2012;13(4):e227-33.
131. Adrogue HJ, Lederer ED, Suki WN, Eknoyan G. Determinants of plasma potassium levels in diabetic ketoacidosis. *Medicine (Baltimore)*. 1986;65(3):163-72.
132. DeFronzo RA, Felig P, Ferrannini E, Wahren J. Effect of graded doses of insulin on splanchnic and peripheral potassium metabolism in man. *Am J Physiol*. 1980;238(5):E421-427.
133. Pasquel FJ, Tsegka K, Wang H, et al. Clinical Outcomes in Patients With Isolated or Combined Diabetic Ketoacidosis and Hyperosmolar Hyperglycemic State: A Retrospective, Hospital-Based Cohort Study. *Diabetes Care*. 2020;43(2):349-57.
134. Taye GM, Bacha AJ, Taye FA, Bule MH, Tefera GM. Diabetic Ketoacidosis Management and Treatment Outcome at Medical Ward of Shashemene Referral Hospital, Ethiopia: A Retrospective Study. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*. 2021;14:11795514211004957.
135. Tattersall R. A paper which changed clinical practice (slowly). Jacob Holler on potassium deficiency in diabetic acidosis (1946). *Diabet Med*. 1999;16(12):974-84.
136. Davis SM, Maddux AB, Alonso GT, Okada CR, Mourani PM, Maahs DM. Profound hypokalemia associated with severe diabetic ketoacidosis. *Pediatr Diabetes*. 2016;17:61-65.
137. Basnet S, Musaitif R, Khanal A, et al. Effect of Potassium Infusions on Serum Levels in Children during Treatment of Diabetic Ketoacidosis. *J Pediatr Intensive Care*. 2020;9(2):113-8.
138. Choi HS, Kwon A, Chae HW, Suh J, Kim DH, Kim HS. Respiratory failure in a diabetic ketoacidosis patient with severe hypophosphatemia. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2018;23(2):103-6.
139. van der Vaart A WF, van Beek AP, et al. Incidence and determinants of hypophosphatemia in diabetic ketoacidosis: an observational study. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2021;9:e002018.
140. Riley MS, Schade DS, Eaton RP. Effects of insulin infusion on plasma phosphate in diabetic patients. *Metabolism*. 1979;28(3):191-4.
141. Guest G RS. Electrolytes of blood plasma and cells in diabetic acidosis and during recovery. *Proc Am Diabetes Assoc*. 1947;7:95-115.
142. Guest G. Organic phosphates of the blood and mineral metabolism in

- diabetic acidosis. *Am J Dis Child.* 1942;64:401-12.
143. Clerbaux T, Reynaert M, Willems E, Frans A. Effect of phosphate on oxygen-hemoglobin affinity, diphosphoglycerate and blood gases during recovery from diabetic ketoacidosis. *Intensive Care Med.* 1989;15(8):495-8.
 144. de Oliveira Iglesias SB, Pons Leite H, de Carvalho WB. Hypophosphatemia-induced seizure in a child with diabetic ketoacidosis. *Pediatr Emerg Care.* 2009;25(12):859-61.
 145. Miszczuk K, Mroczek-Wacinska J, Piekarski R, Wysocka-Lukasik B, Jawniak R, Ben-Skowronek I. Ventricular bigeminy and trigeminy caused by hypophosphatemia during diabetic ketoacidosis treatment: a case report. *Ital J Pediatr.* 2019;45:42.
 146. Shilo S, Werner D, Hershko C. Acute hemolytic anemia caused by severe hypophosphatemia in diabetic ketoacidosis. *Acta haemat.* 1985;73:55-7.
 147. Weisinger JR, Bellorin-Font E. Magnesium and phosphorus. *Lancet.* 1998;352(9125):391-6.
 148. Knochel J. The pathophysiology and clinical characteristics of severe hypophosphatemia. *Arch Intern Med.* 1977;137(2):203-20.
 149. Singhal PC, Kumar A, Desroches L, Gibbons N, Mattana J. Prevalence and predictors of rhabdomyolysis in patients with hypophosphatemia. *Am J Medicine.* 1992;92(5):458-64.
 150. Kutlu AO, Kara C, Cetinkaya S. Rhabdomyolysis without detectable myoglobinuria due to severe hypophosphatemia in diabetic ketoacidosis. *Pediatr Emerg Care.* 2011;27(6):537-8.
 151. Bohannon N. Large phosphate shifts with treatment for hyperglycemia. *Arch Intern Med.* 1989;149(6):1423-5.
 152. Zipf W, Bacon G, Spencer M, Kelch R, Hopwood N, Hawker C. Hypocalcemia, hypomagnesemia, and transient hypoparathyroidism during therapy with potassium phosphate in diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care.* 1979;2:265-8.
 153. Winter RJ, Harris CJ, Phillips LS, Green OC. Diabetic ketoacidosis. Induction of hypocalcemia and hypomagnesemia by phosphate therapy. *Am J Medicine.* 1979;67(5):897-900.
 154. Waldhausl W, Kleinberger G, Korn A, Dudczak R, Bratusch-Marrain P, Nowotny P. Severe hyperglycemia: effects of rehydration on endocrine derangements and blood glucose concentration. *Diabetes.* 1979;28:577-84.
 155. Owen O, Licht J, Sapir D. Renal function and effects of partial rehydration during diabetic ketoacidosis. *Diabetes.* 1981;30:510-8.
 156. Luzzi L, Barrett E, Groop L, Ferrannini E, DeFronzo R. Metabolic effects of low-dose insulin therapy on glucose metabolism in diabetic ketoacidosis. *Diabetes.* 1988;37:1470-7.
 157. Edge J, Jakes R, Roy Y, et al. The UK case-control study of cerebral oedema complicating diabetic ketoacidosis in children. *Diabetologia.* 2006;49:2002-9.
 158. Martin MM, Martin AA. Continuous low-dose infusion of insulin in the treatment of diabetic ketoacidosis in children. *J Pediatr.* 1976;89(4):560-4.
 159. Edwards GA, Kohaut EC, Wehring B, Hill LL. Effectiveness of low-dose continuous intravenous insulin infusion in diabetic ketoacidosis. A prospective comparative study. *J Pediatr.* 1977;91(5):701-5.
 160. Drop SL, Duval-Arnould JM, Gober AE, Hersh JH, McEnery PT, Knowles HC. Low-dose intravenous insulin infusion versus subcutaneous insulin injection: a controlled comparative study of diabetic ketoacidosis. *Pediatrics.* 1977;59(5):733-8.
 161. Lightner ES, Kappy MS, Revsin B. Low-dose intravenous insulin infusion in patients with diabetic ketoacidosis: biochemical effects in children. *Pediatrics.* 1977;60(5):681-8.
 162. Perkin RM, Marks JF. Low-dose continuous intravenous insulin infusion in childhood diabetic ketoacidosis. *Clin Pediatr (Phila).* 1979;540:545-8.
 163. Kappy MS, Lightner ES. Low-dose intravenous insulin in the treatment of diabetic ketoacidosis. *Am J Dis Child.* 1979;133(5):523-5.
 164. Burghen G, Etteldorf J, Fisher J, Kitabchi A. Comparison of high-dose and low-dose insulin by continuous intravenous infusion in the treatment of diabetic ketoacidosis in children. *Diabetes Care.* 1980;3:15-20.
 165. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Fisher JN, Murphy MB, Stentz FB. Thirty years of personal experience in hyperglycemic crises: diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(5):1541-52.
 166. Lindsay R, Bolte RG. The use of an insulin bolus in low-dose insulin infusion for pediatric diabetic ketoacidosis. *Pediatr Emerg Care.* 1989;5(2):77-9.
 167. Soler NG, FitzGerald MG, Wright AD, Malins JM. Comparative study of different insulin regimens in management of diabetic ketoacidosis. *Lancet.* 1975;2(7947):1221-4.
 168. Puttha R, Cooke D, Subbarayan A, et al. Low dose (0.05 units/kg/h) is comparable with standard dose (0.1 units/kg/h) intravenous insulin infusion for the initial treatment of diabetic ketoacidosis in children with type 1 diabetes—an observational study. *Pediatr Diabetes.* 2010;11:12-17.
 169. Al Hanshi S, Shann F. Insulin infused at 0.05 versus 0.1 units/kg/hr in children admitted to intensive care with diabetic ketoacidosis. *Pediatr Crit Care Med.* 2011;12:137-40.
 170. Rameshkumar R, Satheesh P, Jain P, et al. Low-Dose (0.05 Unit/kg/hour) vs Standard-Dose (0.1 Unit/kg/hour) Insulin in the Management of Pediatric Diabetic Ketoacidosis: A Randomized Double-Blind Controlled Trial. *Indian Pediatr.* 2021;58(7):617-23.
 171. Fisher JN, Shahshahani MN, Kitabchi AE. Diabetic ketoacidosis: low-dose insulin therapy by various routes. *N Engl J Med.* 1977;297:238-41.
 172. Sacks HS, Shahshahani M, Kitabchi AE, Fisher JN, Young RT. Similar responsiveness of diabetic ketoacidosis to low-dose insulin by intramuscular injection and albumin-free infusion. *Ann Intern Med.* 1979;90:36-42.
 173. Umpierrez GE, Latif K, Stoeber J, et al. Efficacy of subcutaneous insulin lispro versus continuous intravenous regular insulin for the treatment of patients with diabetic ketoacidosis. *Am J Medicine.* 2004;117:291-6.
 174. Umpierrez GE, Cuervo R, Karabell A, Latif K, Freire AX, Kitabchi AE. Treatment of diabetic ketoacidosis with subcutaneous insulin aspart. *Diabetes Care.* 2004;27(8):1873-8.
 175. Della Manna T, Steinmetz L, Campos P, et al. Subcutaneous use of a fast-acting insulin analog: an alternative treatment for pediatric patients with diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care.* 2005;28(8):1856-61.
 176. Andrade-Castellanos CA, Colunga-Lozano LE, Delgado-Figueroa N, Gonzalez-Padilla DA. Subcutaneous rapid-acting insulin analogues for diabetic ketoacidosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;21(1):CD011281.
 177. Priyambada L, Wolfsdorf JI, Brink SJ, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guideline: Diabetic ketoacidosis in the time of COVID-19 and resource-limited settings—role of subcutaneous insulin. *Pediatr Diabetes.* 2020;21(8):1394-1402.
 178. Razavi Z, Maher S, Fredmal J. Comparison of subcutaneous insulin aspart and intravenous regular insulin for the treatment of mild and moderate diabetic ketoacidosis in pediatric patients. *Endocrine.* 2018;61(2):267-74.
 179. Cohen M, Leibovitz N, Shilo S, Zuckerman-Levin N, Shavit I, Shehadeh N. Subcutaneous regular insulin for the treatment of diabetic ketoacidosis in children. *Pediatr Diabetes.* 2017;18(4):290-6.
 180. Morris L, Murphy M, Kitabchi A. Bicarbonate therapy in severe diabetic ketoacidosis. *Ann Int Med.* 1986;105:836-40.
 181. Okuda Y, Adroque H, Field J, Nohara H, Yamashita K. Counterproductive effects of sodium bicarbonate in diabetic ketoacidosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:314-20.
 182. Green S, Rothrock S, Ho J, et al. Failure of adjunctive bicarbonate to improve outcome in severe pediatric diabetic ketoacidosis. *Ann Emerg Med.* 1998;31:41-48.
 183. Hale PJ, Crase J, Natrass M. Metabolic effects of bicarbonate in the treatment of diabetic ketoacidosis. *Br Med J (Clin Res Ed).* Oct 20 1984;289(6451):1035-8.
 184. Assal J, Aoki T, Manzano F, Kozak G. Metabolic effects of sodium bicarbonate in management of diabetic ketoacidosis. *Diabetes.* 1973;23:405-11.
 185. Ohman J, Marliss E, Aoki T, Munichoodappa C, Khanna V, Kozak G. The cerebrospinal fluid in diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med.* 1971;284:283-90.
 186. Soler N, Bennet M, Dixon K, Fitzgerald M, Malins J. Potassium balance during treatment of diabetic ketoacidosis with special reference to the use of bicarbonate. *Lancet.* 1972;September 30:665-7.
 187. Lever E, Jaspán J. Sodium bicarbonate therapy in severe diabetic ketoacidosis. *Am J Med.* 1983;75:263-68.
 188. Narins RG, Cohen JJ. Bicarbonate therapy for organic acidosis: the case for its continued use. *Ann Intern Med.* 1987;106(4):615-8.
 189. Shankar V, Haque A, Churchwell KB, Russell W. Insulin glargine supplementation during early management phase of diabetic ketoacidosis in children. *Intensive Care Med.* 2007;33(7):1173-8.
 190. Harrison VS RS, Palladino AA, Ferrara C, Hawkes CP. Glargine co-administration with intravenous insulin in pediatric diabetic ketoacidosis is safe and facilitates transition to a subcutaneous regimen. *Pediatr Diabetes.* 2016;18:742-8.
 191. Bichard L, Rushworth R, Torpy D. Flash Glucose Monitoring Compared to Capillary Glucose Levels in Patients With Diabetic Ketoacidosis: Potential

- Clinical Applications. *Endocr Pract.* 2021;27(8):813-8.
192. Yu HY, Agus M, Kellogg MD. Clinical utility of Abbott Precision Xceed Pro(R) ketone meter in diabetic patients. *Pediatr Diabetes.* 2011;12(7):649-55.
 193. Lutfi R, Huang J, Wong HR. Plasmapheresis to treat hypertriglyceridemia in a child with diabetic ketoacidosis and pancreatitis. *Pediatrics.* 2012;129(1):e195-8.
 194. Narins RG, Rudnick MR, Bastl CP. The kidney in health and disease: XVIII: lactic acidosis and the elevated anion gap (II). *Hosp Pract.* 1980;15(6):91-8.
 195. Figge J, Bellomo R, Egi M. Quantitative relationships among plasma lactate, inorganic phosphorus, albumin, unmeasured anions and the anion gap in lactic acidosis. *J Crit Care.* 2018;44:101-10.
 196. Moran SM, Jamison RL. The variable hyponatremic response to hyperglycemia. *West J Med.* 1985;142(1):49-53.
 197. Curtis J, To T, Muirhead S, Cummings E, Daneman D. Recent trends in hospitalization for diabetic ketoacidosis in ontario children. *Diabetes Care.* 2002;25:1591-6.
 198. Benoit SR, Zhang Y, Geiss LS, Gregg EWA, A. Trends in diabetic ketoacidosis hospitalizations and in-hospital mortality - United States, 2000-2014. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2018;67:362-5.
 199. Edge J, Ford-Adams M, Dunger D. Causes of death in children with insulin-dependent diabetes 1990-96. *Arch Dis Child.* 1999;81:318-23.
 200. Poovazhagi V. Risk factors for mortality in children with diabetic ketoacidosis from developing countries. *World J Diabetes.* 2014;5:932-8.
 201. Ghetti S, Kuppermann N, Rewers A, et al. Cognitive Function Following Diabetic Ketoacidosis in Children With New-Onset or Previously Diagnosed Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* 2020;43(11):2768-75.
 202. Aye T, Mazaika P, Mauras N, et al. Impact of Early Diabetic Ketoacidosis on the Developing Brain. *Diabetes Care.* 2019;42:443-9.
 203. Marzuillo P, Iafusco D, Zanfardino A, et al. Acute Kidney Injury and Renal Tubular Damage in Children With Type 1 Diabetes Mellitus Onset. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(7):e2720-37.
 204. Myers S, Glaser N, Trainor J, et al. Frequency and Risk Factors of Acute Kidney Injury During Diabetic Ketoacidosis in Children and Association With Neurocognitive Outcomes. *JAMA Netw Open.* 2020; Dec 1;3(12):e2025481.
 205. Hursh B, Ronsley R, Islam N, Mammen C, Panagiotopoulos C. Acute kidney injury in children with type 1 diabetes hospitalized for diabetic ketoacidosis. *JAMA Pediatr.* 2017;171(5):e170020.
 206. KDIGO Acute Kidney Injury Working Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl.* 2012;2:1-138.
 207. Yasuda K, Hayashi M, Murayama M, Yamakita N. Acidosis-Induced Hypochloremic Alkalosis in Diabetic Ketoacidosis Confirmed by The Modified Base Excess Method. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101:2390-5.
 208. Keane S, Gallagher A, Ackroyd S, McShane M, Edge J. Cerebral venous thrombosis during diabetic ketoacidosis. *Arch Dis Child.* 2002;86:204-6.
 209. Ho J MJ, Hill MD, Pacaud D. Pediatric stroke associated with new onset type 1 diabetes mellitus: case reports and review of the literature. *Pediatric diabetes.* 2006;7(2):116-121. *Pediatr Diabetes.* 2006;7(2):116-21.
 210. Cooper MR, Turner RA J, Hutaff L, Prichard R. Diabetic ketoacidosis complicated by disseminated intravascular coagulation. *Southern Medical Journal.* 1973;66(6):653-7.
 211. Davis J, Surendran T, Thompson S, Corkey C. DKA, CVL and DVT. Increased risk of deep venous thrombosis in children with diabetic ketoacidosis and femoral central venous lines. *Ir Med J.* 2007;100:344.
 212. Quigley R, Curran R, Stagl R, Alexander J. Management of massive pulmonary thromboembolism complicating diabetic ketoacidosis. *Ann Thoracic Surg.* 1994;57(5):1322-4.
 213. Khanna S, Soumekh B, Bradley J, et al. A case of fatal rhinocerebral mucormycosis with new onset diabetic ketoacidosis. *J Diab Comp.* 1998;12:224-7.
 214. Dokmetas H, Canbay E, Yilmaz S, et al. Diabetic ketoacidosis and rhino-orbital mucormycosis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2002;57:139-42.
 215. Young M. Simultaneous acute cerebral and pulmonary edema complicating diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care.* 1995;18:1288-90.
 216. Hoffman W, Locksmith J, Burton E, et al. Interstitial pulmonary edema in children and adolescents with diabetic ketoacidosis. *Journal of Diabetes and its Complications.* 1998;12:314-20.
 217. Breidbart S, Singer L, St.Louis Y, Saenger P. Adult respiratory distress syndrome in an adolescent with diabetic ketoacidosis. *J Pediatr.* 1987;111:736-7.
 218. Kuppermann N, Park J, Glatter K, Marcin J, Glaser N. Prolonged QTc interval during diabetic ketoacidosis in children. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2008;162(6):544-9.
 219. Perez MM, Medar S, Quigley L, Clark BC. QTc Prolongation in Pediatric Patients with Diabetic Ketoacidosis. *J Pediatr.* 2021;228:235-39. doi:10.1016/j.jpeds.2020.08.085.
 220. Toomey FB, Chinnock RF. Subcutaneous emphysema, pneumomediastinum, and pneumothorax in diabetic ketoacidosis. *Radiology.* 1975;116:543-5.
 221. Ersoy B, Polat M, Coşkun S. Diabetic ketoacidosis presenting with pneumomediastinum. *Pediatr Emerg Care.* 2007;23:67.
 222. Mercer S, Hanks L, Ashraf A. Rhabdomyolysis in Pediatric Patients With Diabetic Ketoacidosis or Hyperglycemic Hyperosmolar State: A Case Series. *Glob Pediatr Health.* 2016;30(3):2333794X16671391.
 223. Dimeglio L, Chaet M, Quigley C, Grosfeld J. Massive ischemic intestinal necrosis at the onset of diabetes mellitus with ketoacidosis in a three-year old girl. *J Pediatr Surg.* 2003;38:1537-9.
 224. Slyper A, Wyatt D, Brown C. Clinical and/or biochemical pancreatitis in diabetic ketoacidosis. *J Pediatr Endocrinol.* 1994;7:261-4.
 225. Zeitler P, Haaq A, Rosenbloom A, Glaser N. Hyperglycemic hyperosmolar syndrome in children: Pathophysiologic considerations and suggested guidelines for treatment. *J Pediatr.* 2010;in press
 226. Lawrence S, Cummings E, Gaboury I, Daneman D. Population-based study of incidence and risk factors for cerebral edema in pediatric diabetic ketoacidosis. *J Pediatr.* 2005;146:688-92.
 227. Edge J, Hawkins M, Winter D, Dunger D. The risk and outcome of cerebral edema developing during diabetic ketoacidosis. *Arch Dis Child.* 2001;85:16-22.
 228. Glaser N, Wootton-Gorges S, Buonocore M, et al. Frequency of sub-clinical cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. *Pediatr Diab.* 2006;7:75-80.
 229. Glaser N, Marcin J, Wootton-Gorges S, et al. Correlation of clinical and biochemical findings with DKA-related cerebral edema in children using magnetic resonance diffusion weighted imaging. *J Pediatr.* 2008;153:541-6.
 230. Krane E, Rockoff M, Wallman J, Wolfsdorf J. Subclinical brain swelling in children during treatment of diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med.* 1985;312:1147-51.
 231. Hoffman W, Steinhart C, El Gammal T, Steele S, Cuadrado A, Morse P. Cranial CT in children and adolescents with diabetic ketoacidosis. *AJNR.* 1988;9:733-39.
 232. Sperling M. Cerebral edema in diabetic ketoacidosis: an underestimated complication? *Pediatr Diabetes.* 2006;7(2):73-4.
 233. Yuen N, Anderson S, Glaser N, O'Donnell M. Cerebral blood flow and cerebral edema in rats with diabetic ketoacidosis. *Diabetes.* 2008;57:2588-94.
 234. Lam T, Anderson S, Glaser N, O'Donnell M. Bumetanide reduces cerebral edema formation in rats with diabetic ketoacidosis. *Diabetes.* 2005;54:510-6.
 235. Glaser N, Yuen N, Anderson S, Tancredi D, O'Donnell M. Cerebral metabolic alterations in rats with diabetic ketoacidosis: Effects of treatment with insulin and intravenous fluids and effects of bumetanide. *Diabetes.* 2010;59:702-9.
 236. Hoffman W, Burek C, Waller J, Fisher L, Khichi M, Mellick L. Cytokine response to diabetic ketoacidosis and its treatment. *Clin Immunol.* 2003;108:175-81.
 237. Hoffman G, Stamatovic S, Andjelkovic A. Inflammatory mediators and blood brain barrier disruption in fatal brain edema of diabetic ketoacidosis. *Brain Res.* 2009;1254:133-48.
 238. Glaser N, Little C, Lo W, et al. Treatment with the KCa3.1 inhibitor TRAM-34 during diabetic ketoacidosis reduces inflammatory changes in the brain. *Pediatr Diab.* 2017;18(5):356-66.
 239. Woo M, Patterson E, Cepinskas G, Clarkson C, Omatsu T, Fraser D. Dynamic regulation of plasma matrix metalloproteinases in human diabetic ketoacidosis. *Pediatr Res.* 2016;79:295-300.
 240. Omatsu T, Cepinskas G, Clarkson C, et al. CXCL1/CXCL8 (GRO α /IL-8) in human diabetic ketoacidosis plasma facilitates leukocyte recruitment to cerebrovascular endothelium in vitro. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2014;306:E1077-84.
 241. Close T, Cepinskas G, Omatsu T, et al. Diabetic ketoacidosis elicits systemic inflammation associated with cerebrovascular endothelial cell dysfunction.

- Microcirculation*. 2013;20:534-43.
242. Hoffman W, Casanova M, Cudrici C, et al. Neuroinflammatory response of the choroid plexus epithelium in fatal diabetic ketoacidosis. *Exp Mol Pathol*. 2007;83:65-72.
 243. Vavilala MS, Richards TL, Roberts JS, et al. Change in blood-brain barrier permeability during pediatric diabetic ketoacidosis treatment. *Pediatr Crit Care Med*. 2010;11(3):332-8.
 244. Rosenbloom A. Intracerebral crises during treatment of diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care*. 1990;13:22-33.
 245. Bello F, Sotos J. Cerebral oedema in diabetic ketoacidosis in children. *Lancet*. 1990;336(8706):64.
 246. Mahoney C, Vlcek B, Del Aguila M. Risk factors for developing brain herniation during diabetic ketoacidosis. *Pediatr Neurol*. 1999;21:721-27.
 247. Durr J, Hoffman W, Sklar A, El Gammal T, Steinhart C. Correlates of brain edema in uncontrolled IDDM. *Diabetes*. 1992;41:627-32.
 248. Durward A, Ferguson LP, Taylor D, Murdoch IA, Tibby SM. The temporal relationship between glucose-corrected serum sodium and neurological status in severe diabetic ketoacidosis. *Arch Dis Child*. Oct 4 2011;96:50-57. doi:adc.2009.170530 [pii]10.1136/adc.2009.170530
 249. Bureau M, Begin R, Berthiaume Y, Shapcott D, Khoury K, Gagnon N. Cerebral hypoxia from bicarbonate infusion in diabetic acidosis. *J Pediatr*. 1980;96:968-73.
 250. Glasgow A. Devastating cerebral edema in diabetic ketoacidosis before therapy. *Diabetes Care*. 1991;14(1):77-8.
 251. Couch R, Acott P, Wong G. Early onset of fatal cerebral edema in diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care*. 1991;14:78-9.
 252. Deeb L. Development of fatal cerebral edema during outpatient therapy for diabetic ketoacidosis. *Pract Diab*. 1989;6:212-3.
 253. Edge J. Cerebral oedema during treatment of diabetic ketoacidosis: are we any nearer finding a cause? *Diabetes Metab Res Rev*. 2000;16:316-24.
 254. Muir A, Quisling R, Rosenbloom A. Early diagnosis of cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. *Diabetes*. 2000;49 Suppl.:A92-3.
 255. Franklin B, Liu J, Ginsberg-Fellner F. Cerebral edema and ophthalmoplegia reversed by mannitol in a new case of insulin-dependent diabetes mellitus. *Pediatrics*. 1982;69(87-90)
 256. Roberts M, Slover R, Chase H. Diabetic ketoacidosis with intracerebral complications. *Pediatr Diabetes*. 2001;2:103-14.
 257. Shabbir N, Oberfield SE, Corrales R, Kairam R, Levine LS. Recovery from symptomatic brain swelling in diabetic ketoacidosis. *Clin Pediatr (Phila)*. 1992;31(9):570-3.
 258. Kamat P, Vats A, Gross M, Checchia P. Use of hypertonic saline for the treatment of altered mental status associated with diabetic ketoacidosis. *Pediatr Crit Care Med*. 2003;4:239-42.
 259. Curtis J, Bohn D, Daneman D. Use of hypertonic saline in the treatment of cerebral edema in diabetic ketoacidosis (DKA). *Pediatr Diabetes*. 2001;2:191-4.
 260. Marcin JP, Glaser N, Barnett P, et al. Factors associated with adverse outcomes in children with diabetic ketoacidosis-related cerebral edema. *J Pediatr*. Dec 2002;141(6):793-7. doi:10.1067/mpd.2002.128888
 261. Soto-Rivera CL, Asaro LA, Agus MS, DeCoursey DD. Suspected Cerebral Edema in Diabetic Ketoacidosis: Is There Still a Role for Head CT in Treatment Decisions? *Pediatr Crit Care Med*. 2017;18(3):207-12.
 262. Roe T, Crawford T, Huff K, Costin G, Kaufman F, Nelson M. Brain infarction in children with diabetic ketoacidosis. *J Diabetes and its Complications*. 1996;10(2):100-108.
 263. Kanter R, Oliphant M, Zimmermann J, Stuart M. Arterial thrombosis causing cerebral edema in association with diabetic ketoacidosis. *Crit Care Med*. 1987;15:175-6.
 264. Price A, Losek J, Jackson B. Hyperglycaemic hyperosmolar syndrome in children: Patient characteristics, diagnostic delays and associated complications. *J Paediatr Child Health*. 2016;52(1):80-4.
 265. Kronan K, Normal ME. Renal and Electrolyte Emergencies. In: Fleisher GR LS, ed. *Textbook of Emergency Medicine, 4th Ed*. Lippincott, Williams and Wilkins; 2000.
 266. Matz R. Management of the hyperosmolar hyperglycemic syndrome. *Am Family Physician*. 1999;60(5):1468-76.
 267. Delaney MF, Zisman A, Kettyle WM. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar nonketotic syndrome. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2000;29(4):683-705.
 268. Shima S, Umino S, Kitamura M, Ushijima K, Yatsuga S. Severe Hyponatremia in Combined Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Hyperosmolar State: A Case Report of Two Japanese Children. *Cureus*. 2020;12(8):e9672.
 269. Mannix R, Tan ML, Wright R, Baskin M. Acute pediatric rhabdomyolysis: causes and rates of renal failure. *Pediatrics*. 2006;118(5):2119-25.
 270. Kilbane B, Mehta S, Backeljauw P, Shanley T, Crimmins N. Approach to management of malignant hyperthermia-like syndrome in pediatric diabetes mellitus. *Pediatr Crit Care Med*. 2006;7:169-73.
 271. Hollander A, Olney R, Blackett P, Marshall B. Fatal malignant hyperthermia-like syndrome with rhabdomyolysis complicating the presentation of diabetes mellitus in adolescent males. *Pediatrics*. 2003;111:1447-52.
 272. Agrawal S, Baird GL, Quintos JB, et al. Pediatric Diabetic Ketoacidosis With Hyperosmolarity: Clinical Characteristics and Outcomes. *Endocr Pract*. 2018;24(8):726-32.
 273. Pinhas-Hamiel O, Sperling M. Diabetic ketoacidosis. In: Hochberg Z, ed. *Practical Algorithms in Pediatric Endocrinology, 3rd, revised edition*. Karger; 2017:112-3.
 274. Holliday MA, Segar WE. The maintenance need for water in parenteral fluid therapy. *Pediatrics*. 1957;19(5):823-32.
 275. Friedman A. Pediatric hydration therapy: historical review and a new approach. *Kidney Int*. 2005;67:380-88.
 276. Collier S, Gura K, deLoid L, Dalton M. Parenteral Nutrition. In: Sonnevile K DC, ed. *Manual of Pediatric Nutrition 5th ed*. People's Medical Publishing House-USA; 2014:196-248.