

e-ISSN: 2345-0592

**Online issue**

Indexed in *Index Copernicus*

**Medical Sciences**

Official website:  
[www.medicosciences.com](http://www.medicosciences.com)



## Adults diabetic ketoacidosis

Šarūnas Masys<sup>1</sup>, Dominyka Kaušaitė<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Republican Siauliai Hospital, Siauliai, Lithuania

<sup>2</sup>Faculty of Medicine, Vilnius University, Vilnius, Lithuania

### Abstract

**Background.** Diabetic ketoacidosis (DKA) is one of the most common complications of hyperglycemia with the highest risk of death in diabetic patients. This disease is characterized by hyperglycemia, metabolic acidosis and ketosis. Early diagnosis and treatment are key determinants of patient survival. In these patients, inpatient treatment in intensive care units is appropriate because of the need for aggressive intravenous fluids, electrolyte correction, insulin therapy in combination with the diagnosis and treatment of the cause of the disease, and frequent monitoring of the patient's general condition and laboratory tests.

**Aim:** to review the literature on the epidemiology, diagnosis and treatment recommendations for adult diabetic ketoacidosis.

**Methodology.** A literature review was performed based on PubMed and Google Scholar scientific databases, selecting publications from 2015 to 2021 in English, using keywords in the original language: “diabetes mellitus”, “diabetic ketoacidosis”, “insulin therapy”.

**Results:** DKA often results from increased insulin requirements, non-adherence to insulin therapy, or newly diagnosed diabetes mellitus (DM). Although the number of deaths due to DKA has decreased significantly in the general population, it remains high in developing countries. Patients with DKA are characterized by polydipsia, polyuria, general weakness, disorders of consciousness. Changes observed in laboratory tests characteristic of DKA are hyperglycemia, metabolic acidosis, ketosis. Treatment of DKA: restoration of fluid deficiency (usually with 0.9% NaCl solution), restoration of electrolytes, especially sodium (Na), chlorine (Cl) and potassium (K), and insulin therapy.

**Conclusions:** Effective treatment for DKA includes infusion therapy, electrolyte restoration, insulin therapy, and treatment of the cause of diabetic ketoacidosis. It is important to be able to recognize the first symptoms of DKA and to prevent this, diabetic patients should be taught about diabetes and the importance of insulin release in its treatment.

**Keywords:** diabetes; diabetic ketoacidosis; insulin therapy.

## Suaugusių diabetinė ketoacidozė

Šarūnas Masys<sup>1</sup>, Dominyka Kaušaitė<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Respublikinė Šiaulių ligoninė, Šiauliai, Lietuva

<sup>2</sup>Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas, Vilnius, Lietuva

### Santrauka

Diabetinė ketoacidozė (DKA) yra viena dažniausių hiperglikemijos sukeltų komplikacijų, sukeliančių didžiausią mirties riziką pacientams, sergantiems cukriniu diabetu (CD). Diabetinei ketoacidozei būdinga hiperglikemija, metabolinė acidozė ir ketozė. Ankstyvas diagnozės nustatymas bei gydymas yra esminiai veiksniai, nulemiantys paciento išgyvenamumą. Šiems pacientams tikslingas stacionarinis gydymas intensyvios terapijos skyriuose, kadangi reikalingas agresyvus intraveninių skysčių skyrimas, elektrolitų korekcija, insulino terapija, o kartu ir priežasties, kuri sukėlė šią ligą, nustatymas ir gydymas kartu su dažnu paciento bendros būklės ir laboratorinių tyrimų stebėjimu.

**Tikslas:** suaugusių diabetinės ketoacidozės epidemiologijos, diagnostikos bei gydymo rekomendacijų literatūros apžvalga.

**Metodika:** literatūros apžvalga atlikta remiantis „PubMed“ ir „Google Scholar“ mokslinėmis duomenų bazėmis, atrenkant publikacijas nuo 2015 iki 2021 metų anglų kalba, naudojant raktažodžius originalo kalba: „cukrinis diabetas“, „diabetinė ketoacidozė“, „insulino terapija“.

**Rezultatai:** DKA dažnai atsiranda dėl padidėjusio insulino poreikio, gydymo režimo insuliniu nesilaikymo arba naujai nustatyto cukrinio diabeto. Nors mirčių skaičius dėl DKA yra ženkliai sumažėjęs bendroje populiacijoje, tačiau vis dar išlieka aukštas besivystančiose šalyse. DKA sergantiems būdinga polidipsija, poliurija, bendras silpnumas, įvairaus laipsnio sąmonės sutrikimas. Laboratoriniuose tyrimuose stebimi pokyčiai būdingi DKA yra hiperglikemija, metabolinė acidozė, ketozė. DKA gydymas: skysčių deficito atstatymas (dažniausiai 0,9 % NaCl tirpalu), elektrolitų atstatymas, ypač natrio (Na), chloro (Cl) ir kalio (K) bei terapija insuliniu.

**Išvados.** Efektyvus DKA gydymas apima infuzoterapiją, elektrolitų atstatymą, insulino terapiją bei diabetinę ketoacidozę sukėlusios priežasties gydymą. Svarbu gebėti atpažinti pirmuosius DKA simptomus, o siekiant jos išvengti cukriniu diabetu sergantys pacientai turėtų būti mokomi apie cukrinį diabetą ir insulino leidimosi svarbą jo gydyme.

**Raktažodžiai:** cukrinis diabetas; diabetinė ketoacidozė; insulino terapija.

## Įvadas

Diabetinė ketoacidozė – ūminė blogai kontroliuojamo cukrinio diabeto komplikacija, kuri susijusi su padidėjusiu sergamumu ir mirštamumu. Diabetinei ketoacidozei būdinga metabolinė acidozė, hiperglikemija ir ketozė (1). Epidemiologiniai duomenys rodo, jog šios ligos dažnis 1 tipo cukriniu diabetu sergančiųjų pacientų grupėje kinta tarp skirtingų šalių (2). Atsižvelgiant į tobulėjančius diagnostikos ir gydymo metodus, DKA išlieka dažna hospitalizacijos priežastimi. Taip pat dažna mirties priežastis tarp suaugusių ir vaikų, ypač besivystančiose šalyse. Dažniausios priežastys, dėl kurių išsivysto DKA, yra bloga glikemijos kontrolė, žemas socioekonominis statusas, moteriška lytis ir psichiatrinės ligos anamnezėje (3). Ankščiau buvo manoma, jog DKA yra išskirtinė liga tarp pacientų, sergančių 1 tipo cukriniu diabetu, tačiau net trečdalis diabetine ketoacidoze sergančių turi 2 tipo CD (4–6). Pagrindinis gydymo būdas yra agresyvi skysčių korekcija, insulino terapija, elektrolitų korekcija bei priežasties sukėlusios šią ligą nustatymas ir gydymas. Šioje literatūros apžvalgoje trumpai apžvelgsime pagrindinius aspektus, susijusius su diabetinės ketoacidozės rizikos veiksniais, diagnostika ir gydymu.

## Diabetinės ketoacidozės rizikos veiksniai

DKA gali būti kaip pirmoji 1 tipo cukriniu diabetu sergančiųjų ligos išraiška vaikų ir paauglių grupėse (4,7,8). Taisyklingo režimo insuliniu nesilaikymas yra vienas dažniausių rizikos veiksnių jaunų pacientų tarpe (9–11). Pankreatitas, ūminis miokardo infarktas, alkoholio vartojimas daugeliu atvejų gali būti veiksniai, kurie nulemia DKA atsiradimą (9,12). Psichiatrinės ligos tokios kaip depresija, mitybos sutrikimai yra rizikos veiksniai, kurie nulemia ne tik DKA atsiradimą, bet ir šios

būklės pasikartojimą jaunesniame amžiuje (9,13,14). Medikamentai, tokie kaip gliukokortikoidai, beta adrenoblokatoriai, tiazidiniai diuretikai, atipiniai antipsichotikai turi įtakos šios ligos atsiradimui (15–19). Naujieji geriamieji antidiabetiniai vaistai – natrio gliukozės kotransporterio inhibitoriai (SGLT2) taip pat turi įtakos DKA atsiradimui (20,21).

## Diagnostika

DKA sergantiems būdinga polidipsija, poliurija, bendras silpnumas, įvairaus laipsnio sąmonės sutrikimas. Naujai diagnozuoto 1 tipo cukrinio diabeto atveju būdingas greitas svorio netekimas, taip pat gastrointestiniai simptomai tokie kaip pykinimas, vėmimas, difuzinis pilvo skausmas. (12) Beveik pusei pacientų gali išsivystyti įvairaus laipsnio sąmonės sutrikimai, ketvirtadalis gali būti nesąmoningi. (22) Objektyvaus ištyrimo metu galima matyti dehidratacijos požymius – sumažėjusį odos turgorą, sausas gleivines, tachikardiją, žemą kraujospūdį. Sunkiais atvejais galima stebėti Kusmaulio kvėpavimą, užuosti iš burnos sklindantį acetono kvapą (22). Laboratoriniuose tyrimuose stebimi pokyčiai būdingi DKA yra hiperglikemija, metabolinė acidozė, ketozė. Amerikos diabeto asociacija DKA klasifikuoja į lengvos, vidutinės ir sunkios formos priklausomai nuo acidozės dydžio (kartu su bikarbonatų sumažėjimu) ir sąmonės sutrikimo laipsnio (22). Daugelis sergančiųjų DKA turi padidėjusią glikemiją  $> 13.9$  mmol/L, bikarbonatai tarp 10 ir 18 mEq/L, sunkiais ligos atvejais mažiau nei 10 mEq/L. Kraujyje arba šlapime stebimas didelis ketonų kiekis, o anijonų tarpas  $>12$ . Dalis pacientų, sergančių diabetine ketoacidoze, gali turėti normalią gliukozės koncentraciją plazmoje (vadinamoji euglikeminė DKA) (23). Šis reiškinys dažnai stebimas nėštumo, ilgo badavimo, dažno alkoholio vartojimo metu,

nepilnai gydant cukrinį diabetą insulinu bei vartojant SGLT-2 inhibitorius (20,24,25). Žemiau lentelėje

pateikiami diabetinės ketoacidozės diagnostiniai kriterijai. (Lentelė nr.1)

Diagnostiniai kriterijai	Diabetinė ketoacidozė		
	Lengva	Vidutinė	Sunki
Plazmos gliukozė	>11,1 mmol/l	>11,1 mmol/l	>11,1 mmol/l
Arterinis pH	7.25–7.30	7.00–7.24	<7.00
Serumo bikarbonatai (mEq/L)	15-18	10-14	<10
Ketonai serume	Teigiama	Teigiama	Teigiama
Ketonai šlapime	Teigiama	Teigiama	Teigiama
Efektyvus serumo osmoliališkumas	Kintama	Kintama	Kintama
Anionų tarpas (mEq/L)	>10	>12	>12
Psichinė būklė	Sąmoningas	Sąmoningas/mieguistas	Stuporas/Koma

Lentelė nr.1 Diabetinės ketoacidozės diagnostiniai kriterijai (26)

## Gydymas

Diabetinė ketoacidozė – tai ūmi būklė, kuri reikalauja gydymo ligoninėje. Pagrindiniai jos valdymo uždaviniai yra kraujotakos tūrio atstatymas, elektrolitų stabilizavimas, hiperglikemijos kontrolė ir diabetinę ketoacidozę sukėlusios priežasties identifikavimas bei gydymas. (27)

### Skysčių terapija

Ligoniai, sergantys diabetine ketoacidoze, yra nuolatiniame skysčių deficite. Vidutinis DKA sergantis pacientas turi 100 mL/kg kūno svorio skysčių deficitą. (28) Infuzinė skysčių terapija padidina intravaskulinį tūrį, pagerina inkstų perfuziją ir sumažina periferinį insulino

pasipriešinimą sumažindama priešreguliacinių hormonų kiekį, todėl sumažėja gliukozės kiekis kraujyje. (29) Per pirmąją valandą rekomenduojama sulašinti 15–20 ml/kg (apie 1–1.5 L) 0,9 % NaCl (natrio chlorido) tirpalo. Po to greitis ir tirpalo pasirinkimas priklauso nuo paciento būklės. (29) Pacientams su hipovoleminiu šoku rekomenduojama tęsti infuzoterapiją 0,9 % NaCl 1–2 L/val., kol jų būklė pagerėja. Pacientams su lengva ar vidutine hipovolemija rekomenduojama 0,9 % NaCl 500 ml/val. 4 val., po to 250–500 ml/val, priklausomai nuo būklės. (14,27) Kai sunkia hipovolemine DKA sergančių pacientų būklė pasidaro stabili, infuzoterapija koreguojama pagal lengva ir vidutine DKA sergančių pacientų infuzoterapijos gaires. (27) Kai hipovolemija yra koreguota, intraveninio tirpalo sudėtis keičiama

pagal natrio (Na) koncentraciją serume: jeigu Na kiekis sumažėjęs ( $<135$  mmol/L), tęsiama infuzoterapija 0.9% NaCl, jeigu Na kiekis serume normalus ar padidėjęs ( $\geq 135$  mmol/L), infuzoterapija keičiama į 0.45% NaCl. (22) Kai gliukozės koncentracija kraujyje pasiekia  $\leq 11.1$  mmol/L ribą, 5% gliukozė pridedama į 0.45% NaCl tirpalą 150–250 ml/val. greičiu. Stengiamasi išlaikyti gliukozės koncentraciją 8.3–11.1 mmol/L. (27,29)

### Elektrolitų terapija

Diabetinei ketoacidozei būdingas ženklus elektrolitų deficitas, ypač natrio (Na), chloro (Cl) ir kalio (K). Vidutinis DKA sergantis pacientas netenka natrio 7–10 mEq/kg, kalio 3–5 mEq/kg ir chloro 3–5 mmol/kg. (30) Na ir Cl elektrolitų atstatymas aprašytas aukščiau. O kalio atstatymas priklauso nuo K koncentracijos kraujo serume. Gydomo nereikia, jeigu K koncentracija kraujyje  $> 5.2$  mmol/L, tačiau kalio lygį nuolat reikia monitoruoti. (31) Jeigu K kiekis kraujyje sumažėja ir tampa  $\leq 5.2$  mmol/L, turi būti pradėta kalio infuzoterapija, kol pasiekiamas K lygis 4–5 mmol/L. (27) Kalio koncentracijai esant 3.3–5.2 mmol/L į 1 l jau lašinamos infuzoterapijos reikia įdėti 20–30 mEq kalio. Jeigu K koncentracija  $< 3.3$  mmol/L negalima pradėti insulino terapijos, nes tai gali dar labiau sumažinti kalio kiekį kraujyje. Todėl 20–30 mEq/h K turi būti duodama tol, kol K koncentracija pasieks  $> 3.3$  mmol/L. (31) Atliktuose randomizuotuose kontroliniuose tyrimuose gydymas natrio bikarbonatais neturėjo įtakos klinikiniams rezultatams. (32) Taip pat terapija bikarbonatais padidina hipokalemijos ir smegenų edemos riziką. (33)

### Terapija insulinu

Insulino terapija yra pagrindinis DKA gydymo elementas, nes jis sumažina gliukozės gamybą

kepenyse, padidina periferinės gliukozės sunaudojimą ir slopina lipolizę, ketogenezę ir gliukagono sekreciją, dėl to sumažėja gliukozės koncentracija plazmoje ir sumažėja ketoacidozės vystymasis. (34) Insulino terapija pradeda insulino boliusu 0.1 VV/kg, po to nuolatine infuzija 0.1 VV/kg/val. (22,35) Vaikams insulino boliuso dozė prieš į/v infuziją nerekomenduojama, nes ji nepagerina klinikinių rezultatų ir gali prisidėti prie smegenų edemos vystymosi. (33,36) Taikant gydymą insulinu, tikimasi, kad gliukozės koncentracija plazmoje sumažės maždaug 2,8–3,9 mmol / l / val. arba 10% nuo pradinės gliukozės koncentracijos po pirmosios valandos nuo infuzijos. Jei gliukozės lygis nesumažėja, reikia įvertinti ir prireikus optimizuoti intraveninių skysčių infuziją ir prireikus ją didinti. (27,37) Kai gliukozės koncentracija kraujyje pasieks reikiamą lygį ir jei gliukozės koncentracija toliau nemažės, insulino infuzijos greitį galima padidinti 1 VV/val., kol bus pasiektas pastovus gliukozės kiekio sumažėjimas serume pagal aukščiau aprašytus rodiklius. (38) Kai gliukozės koncentracija plazmoje pasiekia  $\leq 11,1$  mmol / l insulino infuziją reikia sumažinti iki 0,02–0,05 VV / kg / val., o į intraveninę skysčių infuziją reikia įpilti 5% gliukozės, kol ketoacidozė stabilizuosis ir tam, kad būtų galima išvengti hipoglikemijos. (27,30)

Nustatyta, kad lengvo ar vidutinio sunkumo DKA sergantiems pacientams poodinis greito veikimo insulino vartojimas yra saugus ir veiksmingas bei gali būti naudojamas kaip alternatyva įprastinio insulino į/v infuzijai. (39) Šiems pacientams gydymas insulinu turėtų būti pradėtas nuo 0,2–0,3 VV / kg bolus, po to po 0,1–0,2 VV / kg kas 1–2 val. Tuomet dozė galima sumažinti iki 0,05 VV / kg kas 1 valandą arba po 0,01 VV / kg kas 2 valandas, kol išnyks diabetinė ketoacidozė. (27)

### Diabetinės ketoacidozės prevencija

Esminė diabetinės ketoacidozės prevencija yra ją sukeliančios priežasties atpažinimas. Nustatyta, kad bloga insulino terapijos kontrolė yra pagrindinis diabetinę ketoacidozę sukeliantis veiksnys. (40) Insulino nesuseidimas sergant diabetu, yra asocijuotas su pacientų išsilavinimo stoka, ribotomis galimybėmis naudotis sveikatos priežiūros paslaugomis, ekonominiais apribojimais, psichiatriniais ir valgymo sutrikimais. (9,40) Kitas veiksnys, susijęs su pasikartojančiu hospitalizavimu dėl DKA, yra narkotikų, ypač kokaino, vartojimas. (41) Pacientų edukacija apie šią ligą yra svarbi diabetinės ketoacidozės prevencijos dalis. Svarbu, jog pacientai suprastų insulino leidimo svarbą, atpažintų pirmuosius DKA simptomus, dažniau matuotųsi glikemijos lygį kraujyje, gebėtų koreguoti insulino dozes. (22,27,33)

### Išvados

Diabetinė ketoacidozė išlieka svarbia cukriniu diabetu sergančių pacientų hospitalizavimo ir mirties priežastimi. Efektyvus DKA gydymas apima infuzoterapiją, elektrolitų atstatymą, insulino terapiją bei diabetinę ketoacidozę sukėlusios priežasties gydymą. Svarbu gebėti atpažinti pirmuosius DKA simptomus, o siekiant jos išvengti cukriniu diabetu sergantys pacientai turėtų būti mokomi apie cukrinį diabetą ir insulino leidimosi svarbą jo gydyme.

### Literatūra

1. Diabetic Emergencies: Diagnosis and Clinical Management: Hypoglycemia Caused by Insulin Secretagogues, Part 3, Case Studies [Internet]. [cited 2021 Apr 18]. Available from: [http://www.diabetesincontrol.com/diabetic-](http://www.diabetesincontrol.com/diabetic-emergencies-diagnosis-and-clinical-management-hypoglycemia-caused-by-insulin-secretagogues-part-3-case-studies/)
2. Große J, Hornstein H, Manuwald U, Kugler J, Glauche I, Rothe U. Incidence of Diabetic Ketoacidosis of New-Onset Type 1 Diabetes in Children and Adolescents in Different Countries Correlates with Human Development Index (HDI): An Updated Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression. *Horm Metab Res.* 2018 Mar;50(3):209–22.
3. Butalia S, Johnson JA, Ghali WA, Rabi DM. Clinical and socio-demographic factors associated with diabetic ketoacidosis hospitalization in adults with Type 1 diabetes. *Diabet Med.* 2013 May;30(5):567–73.
4. Vellanki P, Umpierrez GE. DIABETIC KETOACIDOSIS: A COMMON DEBUT OF DIABETES AMONG AFRICAN AMERICANS WITH TYPE 2 DIABETES. *Endocr Pract.* 2017 Aug;23(8):971–8.
5. Seok H, Jung CH, Kim SW, Lee MJ, Lee WJ, Kim JH, et al. Clinical characteristics and insulin independence of Koreans with new-onset type 2 diabetes presenting with diabetic ketoacidosis. *Diabetes Metab Res Rev.* 2013 Sep;29(6):507–13.
6. Sapru A, Gitelman SE, Bhatia S, Dubin RF, Newman TB, Flori H. Prevalence and characteristics of type 2 diabetes mellitus in 9-18 year-old children with diabetic ketoacidosis. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2005 Sep;18(9):865–72.
7. Klingensmith GJ, Tamborlane WV, Wood J, Haller MJ, Silverstein J, Cengiz E, et al. Diabetic ketoacidosis at diabetes onset: still an all too common threat in youth. *J Pediatr.* 2013 Feb;162(2):330-334.e1.

8. Dabelea D, Rewers A, Stafford JM, Standiford DA, Lawrence JM, Saydah S, et al. Trends in the prevalence of ketoacidosis at diabetes diagnosis: the SEARCH for diabetes in youth study. *Pediatrics*. 2014 Apr;133(4):e938-945.
9. Randall L, Begovic J, Hudson M, Smiley D, Peng L, Pitre N, et al. Recurrent diabetic ketoacidosis in inner-city minority patients: behavioral, socioeconomic, and psychosocial factors. *Diabetes Care*. 2011 Sep;34(9):1891–6.
10. Maldonado MR, Chong ER, Oehl MA, Balasubramanyam A. Economic impact of diabetic ketoacidosis in a multiethnic indigent population: analysis of costs based on the precipitating cause. *Diabetes Care*. 2003 Apr;26(4):1265–9.
11. Musey VC, Lee JK, Crawford R, Klatka MA, McAdams D, Phillips LS. Diabetes in urban African-Americans. I. Cessation of insulin therapy is the major precipitating cause of diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care*. 1995 Apr;18(4):483–9.
12. Umpierrez G, Freire AX. Abdominal pain in patients with hyperglycemic crises. *J Crit Care*. 2002 Mar;17(1):63–7.
13. Barnard KD, Skinner TC, Peveler R. The prevalence of co-morbid depression in adults with Type 1 diabetes: systematic literature review. *Diabet Med*. 2006 Apr;23(4):445–8.
14. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Goguen J, Gilbert J. Hyperglycemic emergencies in adults. *Can J Diabetes*. 2013 Apr;37 Suppl 1:S72-76.
15. Gerich JE, Martin MM, Recant L. Clinical and metabolic characteristics of hyperosmolar nonketotic coma. *Diabetes*. 1971 Apr;20(4):228–38.
16. Caro JJ, Ward A, Levinton C, Robinson K. The risk of diabetes during olanzapine use compared with risperidone use: a retrospective database analysis. *J Clin Psychiatry*. 2002 Dec;63(12):1135–9.
17. Buse JB, Cavazzoni P, Hornbuckle K, Hutchins D, Breier A, Jovanovic L. A retrospective cohort study of diabetes mellitus and antipsychotic treatment in the United States. *J Clin Epidemiol*. 2003 Feb;56(2):164–70.
18. Gianfrancesco F, Grogg A, Mahmoud R, Wang RH, Meletiche D. Differential effects of antipsychotic agents on the risk of development of type 2 diabetes mellitus in patients with mood disorders. *Clin Ther*. 2003 Apr;25(4):1150–71.
19. Ananth J, Parameswaran S, Gunatilake S. Side effects of atypical antipsychotic drugs. *Curr Pharm Des*. 2004;10(18):2219–29.
20. 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 Sep;38(9):1687–93.
21. Taylor SI, Blau JE, Rother KI. SGLT2 Inhibitors May Predispose to Ketoacidosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Aug;100(8):2849–52.
22. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2009 Jul;32(7):1335–43.
23. Jenkins D, Close CF, Krentz AJ, Nattrass M, Wright AD. Euglycaemic diabetic ketoacidosis: does it exist? *Acta Diabetol*. 1993;30(4):251–3.
24. Guo R-X, Yang L-Z, Li L-X, Zhao X-P. Diabetic ketoacidosis in pregnancy tends to

- occur at lower blood glucose levels: case-control study and a case report of euglycemic diabetic ketoacidosis in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res.* 2008 Jun;34(3):324–30.
25. Stephens JM, Sulway MJ, Watkins PJ. Relationship of blood acetoacetate and 3-hydroxybutyrate in diabetes. *Diabetes.* 1971 Jul;20(7):485–9.
  26. Diabetic Emergencies: Diabetic Ketoacidosis in Adults, Part 4 [Internet]. [cited 2021 Apr 18]. Available from: <http://www.diabetesincontrol.com/diabetic-emergencies-diabetic-ketoacidosis-in-adults-part-4/>
  27. Eledrisi MS, Elzouki A-N. Management of Diabetic Ketoacidosis in Adults: A Narrative Review. *Saudi J Med Med Sci.* 2020;8(3):165–73.
  28. English P, Williams G. Hyperglycaemic crises and lactic acidosis in diabetes mellitus. *Postgrad Med J.* 2004 May;80(943):253–61.
  29. Nyenwe EA, Kitabchi AE. Evidence-based management of hyperglycemic emergencies in diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011 Dec;94(3):340–51.
  30. Fayfman M, Pasquel FJ, Umpierrez GE. Management of Hyperglycemic Crises: Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Hyperosmolar State. *Med Clin North Am.* 2017 May;101(3):587–606.
  31. Westerberg DP. Diabetic ketoacidosis: evaluation and treatment. *Am Fam Physician.* 2013 Mar 1;87(5):337–46.
  32. Gamba G, Oseguera J, Castrejón M, Gómez-Pérez FJ. Bicarbonate therapy in severe diabetic ketoacidosis. A double blind, randomized, placebo controlled trial. *Rev Invest Clin.* 1991 Sep;43(3):234–8.
  33. Wolfsdorf JJ, Glaser N, Agus M, Fritsch M, Hanas R, Rewers A, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes.* 2018 Oct;19 Suppl 27:155–77.
  34. Luzi L, Barrett EJ, Groop LC, Ferrannini E, DeFronzo RA. Metabolic effects of low-dose insulin therapy on glucose metabolism in diabetic ketoacidosis. *Diabetes.* 1988 Nov;37(11):1470–7.
  35. Page MM, Alberti KG, Greenwood R, Gumaa KA, Hockaday TD, Lowy C, et al. Treatment of diabetic coma with continuous low-dose infusion of insulin. *Br Med J.* 1974 Jun 29;2(5921):687–90.
  36. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Wherrett DK, Ho J, Huot C, Legault L, Nakhla M, et al. Type 1 Diabetes in Children and Adolescents. *Can J Diabetes.* 2018 Apr;42 Suppl 1:S234–46.
  37. 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 May;93(5):1541–52.
  38. Savage MW, Dhatriya KK, Kilvert A, Rayman G, Rees J a. E, Courtney CH, et al. Joint British Diabetes Societies guideline for the management of diabetic ketoacidosis. *Diabet Med.* 2011 May;28(5):508–15.
  39. Ersöz HO, Ukinc K, Köse M, Erem C, Gunduz A, Hacıhasanoglu AB, et al. Subcutaneous lispro and intravenous regular insulin treatments are equally effective and safe for the treatment of mild and moderate diabetic ketoacidosis in adult patients. *Int J Clin Pract.* 2006 Apr;60(4):429–33.
  40. Lohiya S, Kreisberg R, Lohiya V. Recurrent diabetic ketoacidosis in two community



teaching hospitals. *Endocr Pract.* 2013 Oct;19(5):829–33.

41. Nyenwe EA, Loganathan RS, Blum S, Ezuteh DO, Erani DM, Wan JY, et al. Active use of cocaine: an independent risk factor for recurrent diabetic ketoacidosis in a city hospital. *Endocr Pract.* 2007 Feb;13(1):22–9.