

Lasten diabeettinen ketoasidoosi ja aivoturvotus

Kirjallisuuskatsaus

Loviisa Sonkkila

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Anestesiologia ja tehohoito

Turun yliopisto, Lääketieteellinen tiedekunta

Kevät 2024

Turun yliopiston laatu järjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu

Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä.

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Oppiaine: Anestesiologia ja tehohoito

Tekijä: Loviisa Sonkkila

Otsikko: Lasten diabeettinen ketoasidoosi ja aivoturvotus

Ohjaajat: LT Monna Myllykangas, LT Janne Kataja

Sivumäärä: 21 sivua

Päivämäärä: 29.2.2024

Tässä kirjallisuuskatsauksessa tarkastellaan lasten diabeettista ketoasidoosia ja siihen liittyvää vakavaa komplikaatiota, aivoturvotusta. Katsauksessa käydään läpi ensin lasten diabeettisen ketoasidoosin diagnostiikkaa, oireita ja löydöksiä patofysiologiaa ja hoitoa. Tämän jälkeen katsauksessa tarkastellaan diabeettiseen ketoasidoosiin liittyvän aivoturvotuksen riskitekijöitä, diagnostiikkaa patofysiologiaa ja hoitoa.

Tämän opinnäytetyön lähteinä on käytetty Pubmed tietokannan kautta haettuja laajoja katsausartikkeleja ja yksittäisiä tutkimuksia. Hakusanoina on käytetty mm. pediatric, children, diabetic ketoacidosis, DKA, cerebral edema ja CE. Lisäksi tietoa on haettu suomenkielisistä katsausartikkeleista hakusanoilla diabeettinen ketoasidoosi ja DKA. Artikkelit ovat vuosilta 2001–2023.

Tässä opinnäytetyössä on kerätty potilasdataa 0–16-vuotiaista DKA-potilaista lasten ja nuorten tehosastolla Turun yliopistollisessa keskussairaalassa.

Avainsanat: diabeettinen ketoasidoosi, aivoturvotus

SISÄLLYS

1 JOHDANTO	1
2 LASTEN DIABEETTINEN KETOASIDOOSI	2
2.1 Määritelmä ja diagnosointi	2
2.2 Oireet ja löydökset	3
2.3 Patofysiologia.....	3
2.4 Hoito	5
2.41 Nestehoito ja elektrolyyttien korvaus.....	5
2.42 Insuliini	7
2.43 Hypokalemia	7
2.44 Hypofosfatemia	8
3 AIVOTURVOTUS LASTEN DIABEETTISESSA KETOASIDOOSISSA	10
3.1 Aivoturvotuksen yleisyys	10
3.2 Aivoturvotuksen riskitekijät	10
3.3 Aivoturvotuksen diagnostiikka	11
3.4 Aivoturvotuksen patofysiologia.....	11
3.41 Vasogeeninen vaurio	12
3.42 Sytotoksinen vaurio.....	13
3.43 Osmoottinen vaurio	14
3.5 Aivoturvotuksen hoito	16
LÄHTEET	17

1 JOHDANTO

Tyypin 1 diabetes johtuu haiman insuliinia tuottavien β -solujen tuhoutumisesta. β -solut tuhoutuvat ympäristötekijöiden laukaisemina geneettisesti alttiissa yksilössä. Insuliinin puute johtaa veren glukoosipitoisuuden kasvuun ja solujen insuliinista riippuvaisten prosessien häiriintymiseen. Elimistöön muodostuu katabolinen tila, jossa glukoneogeneesi, glykogenolyysi, lipolyysi ja lihasten proteolyysi kiihtyvät aiheuttaen potilaalle hyperglykemian ja osmoottisen diuresin. [1]

Maaailmanlaajuisesti tyypin 1 diabeteksen ilmaantuvuus lapsilla on suurinta Suomessa. Vuosina 2015–2018 ilmaantuvuus oli 52,2 tapausta 100 000:ta alle 15-vuotiasta lasta kohden, kun taas vuonna 1953 ilmaantuvuus oli 12,5 tapausta 100 000:ta lasta kohden, mistä ilmaantuvuus on kasvanut tasaisesti. Tyypin 1 diabeteksen ilmaantuvuuden nopea kasvu johtuu todennäköisesti elintapojen, elinympäristön ja altistavien geenien välisestä vuorovaikutuksesta. Joka kolmas potilaista sairastuu tyypin 1 diabetekseen alle 15-vuotiaana, ja keskimääräinen sairastumisikä on 13 vuotta.

Diabeettinen ketoasidoosi (DKA) todetaan 20 %:lla lapsipotilaista diagnoosihetkellä. Osuus on pysynyt melko tasaisena viimeisten 40 vuoden aikana. [2] DKA voi kehittyä myös, jos diabeetikko laiminlyö insuliinihoitoaan, jos insuliinipumppuun kehittyä häiriö tai jos potilaan infektio hoidetaan riittämättömästi. DKA:ssa potilaalle kehittyä metabolinen asidoosi ja ketoosi. Hoito on aloitettava välittömästi DKA:n hoitoon perehtyneessä yksikössä. [3]

Aivoturvotus on lasten diabeettisen ketoasidoosin yleisin vakava komplikaatio. DKA:n vuoksi hoidossa olevista potilaista 1–5 %:lle kehittyä vakavaoireinen aivoturvotus. Se aiheuttaa suurimman osan lasten diabetekseen liittyvistä kuolemista. Aivoturvotuksen riskinä ovat potilaan pysyvä neurologinen vammautuminen ja kuolema. Aivoturvotuksen tarkka patogeneesi ei ole selvillä, ja sille on esitetty useita erilaisia mekanismeja. Tutkimuksissa on saatu ristiriitaista tietoa siitä, kuinka suuri vaikutus DKA:n hoidolla on aivoturvotuksen kehittymiseen. [4]

2 LASTEN DIABEETTINEN KETOASIDOOSI

2.1 Määritelmä ja diagnosointi

Diabeettisessa ketoasidoosissa potilaalle kehittyy hyperglykemia, metabolinen asidoosi ja ketoosi. Biokemialliset kriteerit ovat seuraavat: 1) veren glukoosipitoisuus > 11 mmol/l, 2) veren pH $< 7,3$ tai bikarbonaatti < 18 mmol/l ja 3) ketonemia tai ketouria. Betahydroksibutyraatti ≥ 3 mmol/l on herkkä indikaattori DKA:lle. Jos betahydroksibutyraatti $\geq 5,3$ mmol/l, sen tarkkuus on 91 % ennustamaan DKA lapsilla, joilla on hyperglykemia. Virtsan ketoaineet ovat tyypillisesti $\geq 2+$. Virtsatesti havaitsee asetoasetatin ja asetonin, mutta ei betahydroksibutyraattia, joka on yleisin ketoaine DKA:ssa. Virtsatellit voivat siis aliarvioida ketonemian vakavuuden. [3]

Lasten diabeettinen ketoasidoosi jaetaan pH:n ja bikarbonaattiarvojen mukaan lievään, keskivaikeaan ja vaikeaan muotoon. Lievässä DKA:ssa pH-arvo on $7,20-7,29$ tai bikarbonaattipitoisuus on $10-14$ mmol/l. Keskivaikeassa DKA:ssa pH-arvo on $7,10-7,19$ tai bikarbonaattipitoisuus on $5-9$. Vaikeassa muodossa pH-arvo on $< 7,10$ tai bikarbonaattipitoisuus on < 5 . [5]

Kun herää epäily lapsen diabeettisesta ketoasidoosista, potilaalle tehtävät yleisimmät alkututkimukset ovat vitaalielintoimintojen monitorointi, paino, verikaasuanalyysi, EKG ja kapillaariveren glukoosi. Seeruminäytteestä mitataan täydellinen verenkuvaa, glukoosi, natrium, kalium, kloridi, kalsium, urea, kreatiniini, magnesium ja fosfaatti. [6]

Veren osmolalisuutta seurataan aluksi jopa puolen tunnin välein, mutta seuranta voidaan harventaa tilanteen korjaannuttua. [5] Virtsanäytteestä arvioidaan ketoaineiden ja betahydroksibutyraatin määrä. Hypotensio on harvinainen lasten diabeettisessa ketoasidosissa, mutta takykardia on tyypillinen löydös. Takypneaa esiintyy lähes kaikilla potilailla koko hoidon ajan. Potilaalla voi esiintyä kuumetta, jos hänellä on samanaikaisesti infektio, mutta diabeettinen ketoasidoosi ei itsessään nosta elimistön lämpötilaa. EKG on otettava, jos kaliumia ei voida mitata välittömästi, sillä rytmihäiriöitä aiheuttavien elektrolyyttihäiriöiden havaitseminen on tärkeää. Täydellisessä verenkuvassa voidaan havaita leukosytoosia, joka ei ole spesifinen löydös infektiolle diabeettisen ketoasidoosin yhteydessä, vaan se voi liittyä dehydraatioon. [6]

2.2 Oireet ja löydökset

Diabeettinen ketoasidoosi voi kehittyä nopeasti niille potilaille, joilla on jo aiemmin todettu diabetes. Näin tapahtuu erityisesti silloin, kun potilaalla on insuliinin puutos. Kun diabeettinen ketoasidoosi on ensimmäinen merkki kehittyvästä diabeteksestä, oireet kehittyvät yleensä hitaasti muutamassa päivässä. Tyypillisimpiä oireita ovat polyuria, polydipsia ja painon lasku. Lapsen ruokahalu ja nälän tunne voivat kasvaa. Nämä oireet voivat jäädä helposti huomaamatta lapsilla, jotka käyttävät vaippoja ja joita ruokkivat useat eri ihmiset. [6] Muita kliinisiä ilmentymiä ovat dehydraatio, vatsakipu, pahoinvointi, oksentelu, takykardia, takypnea, syvä ja huokaava Kussmaulin hengitys ja asetonin haju hengityksessä. Kaikilta oksentelevilta lapsilta on mitattava verensokeri diabeteksen ja DKA:n poissulkemiseksi. Lapsi voi olla sekava, unelias, ja hänen tajunnantasonsa voi olla alentunut. Lapsilla vatsakipu on yleinen oire, ja onkin havaittu, että 40 %:lla diabeettista ketoasidoosia sairastavista lapsista lipaasi tai amylaasi on koholla epäselvistä syistä. Näistä potilaista kuitenkin vain 2 %:lla todetaan pankreatitti. [1]

Dehydraatio ja elektrolyyttihäiriöt voivat aiheuttaa lihaskipuja ja kouristuksia. Jatkuvien kandidainfektioiden tai lapsen uudelleen alkaneen yökastelun tulisi herättää epäily diabeteksestä tai diabeettisesta ketoasidoosista. Koska diabeettisen ketoasidoosin ilmenemismuodot voivat vaihdella ja olla huomaamattomia lapsilla, jotka eivät pysty sanallisesti kertomaan oireistaan, on lapsilla osattava herkästi epäillä diabetesta tai diabeettista ketoasidoosia. Päänsärky ja muutokset lapsen psyykkisessä tilassa ovat huolestuttavia aivoturvotuksen merkkejä, vaikkakin oireinen aivoturvotus ilmaantuu tavallisimmin vasta DKA:n hoidon alettua. Lapsella voi esiintyä myös fokaalisia neurologisia puutosoireita. Hemodynaaminen epävakaumus ja sokki ovat harvinaisia pediatriassa DKA-potilailla, mutta potilaat ovat useimmiten eriasteisesti kuivuneita nestesiirtymien, osmoottisen diureesin ja ruuansulatuskanavan kautta tapahtuvien menetysten seurauksena. [6]

2.3 Patofysiologia

Diabeettinen ketoasidoosi kehittyä insuliinin puutteen seurauksena. Insuliinin vastavaikuttajahormonien, glukagonin, katekoliamiinien, kortisolin ja kasvuhormonin, vaikutus lisääntyy. DKA ja absoluuttinen insuliinipuutos liittyvät useimmiten uuteen diagnosoimattomaan diabetekseen, insuliinipistosten laiminlyöntiin, insuliinin annostelun keskeytykseen

pumppuhoitoisilla potilailla tai infektion riittämättömään hoitoon. Relatiivinen insuliininpuutos kehittyy, kun vastavaikuttajahormonien vaikutus lisääntyy merkittävästi esimerkiksi sepsiksen, trauman tai kuumeisen taudin yhteydessä. [3] Jotkut lääkkeet, kuten suuriannoksiset glukokortikoidit, epätyypilliset psykoosilääkkeet ja immunosuppressiiviset lääkkeet voivat myös laukaista diabeettisen ketoasidoosin. [6]

Absoluuttinen ja relatiivinen insuliininpuutos ja insuliinin vastavaikuttajahormonien määrän lisääntyminen aiheuttavat elimistöön katabolisen tilan. Glukoosin tuotto maksassa ja munuaisissa lisääntyy kiihtyneen glykogenolyysin ja glukoneogeneesin seurauksena ja glukoosin hyödyntäminen perifeerisissä kudoksissa heikkenee. Näiden seurauksena elimistöön kehittyy hyperglykeeminen ja hyperosmolaarinen tila. Lipolyysi ja ketogeneesi lisääntyvät, jolloin kehittyy ketonemia ja metabolinen asidoosi. [3] Lipolyysissä elimistöön muodostuu vapaita rasvahappoja, jotka normaalisti hapettuvat betaoksidaatioissa. Tällöin syntyy sitruunahappokierron aloitusmolekyylä, asetyylikoentsyymi A:ta. Kun insuliinista on puutetta, merkittävä osa rasvahapoista ohjautuu ketogeneesiin. Kaksi tärkeintä ketogeneesissä tuotettua ketonia ovat asetoasetatti ja betahydroksibutyraatti, jotka dissosioituvat täysin fysiologisessa pH:ssa. Pienissä määrin esiintyvä asetoni dissosioituu keuhkojen kautta ja tuottaa DKA:lle tyypillisen hedelmäisen hengityksen. Betahydroksibutyraatin ja asetoasetatin suhde on elimistössä normaalisti 1:1, mutta diabeettisessa ketoasidoosissa se voi kasvaa jopa 10:1:een. Vaikka ketonit ovat heikkoja happoja, niiden voimakas ylituotanto ylittää elimistön puskurointikyvyn, mikä johtaa anionivajeeseen eli metaboliseen asidoosiin. [6]

Tavanomaisen munuaisvaurion ylittävä hyperglykemia (n. 10 mmol/l) ja hyperketonemia aiheuttavat osmoottisen diureesin ja sen seurauksena natriumin, kaliumin ja magnesiumin menetyksen, jolloin potilas kuivuu. Kuivumaa pahentaa edelleen vaikean ketoosin aiheuttama oksentelu. Nämä muutokset stimuloivat edelleen stressihormonien tuotantoa, jolloin elimistön insuliiniresistenssi pahenee ja hyperglykemia ja hyperketonemia syvenevät. Hypoperfuusion aiheuttama laktaattiasidoosi edistää asidoosin kehittymistä. Hyperglykemia aiheuttaa elimistöön myös hyperinflammatorisen tilan, joka lisää insuliiniresistenssiä. [3]

Diabeettisessa ketoasidoosissa lapsille kehittyy merkittävä dehydraatio ja elektrolyyttien puute. Merkittävin ja välittömästi hengenvaarallinen diabeettiseen ketoasidoosin liittyvä elektrolyyttihäiriö on hypokalemia. Kalium siirtyy ulos soluista asidoosin kompensoimiseksi insuliinin puutteen ja vetyionien vaihdon seurauksena. Tämän seurauksena seerumin kaliumpitoisuus voi olla normaali tai

jopa koholla huolimatta osmoottisesta diureesista ja ruuansulatuskanavan kautta tapahtuvista menetyksistä. [6]

Huolimatta dehydraatiosta, pediatristen potilaiden verenpaine pysyy usein normaalina tai se voi olla jopa koholla. Verenpaine pysyy normaalina tai korkeana johtuen plasman kohonneista katekoliamiinien pitoisuuksista, antidiureettisen hormonin (ADH) erityksen lisääntymisestä vasteena hyperosmolaarisuuteen tai hyperglykemian aiheuttamasta plasman osmoottisen paineen kasvusta. Glukosurian aiheuttama virtsaneritys jatkuu, kunnes elimistön nestetilavuuden vähentyessä merkittävästi munuaisten verenkierto vähentyy ja glomerulusfiltraatio heikkenee. [3]

2.4 Hoito

Diabeettisen asidoosin hoito koostuu dehydraation korjauksesta nestehoidolla, insuliinihoidosta ja menetettyjen elektrolyyttien korvauksesta. Hoidon tavoitteina on korjata asidoosi, ketoosi ja dehydraatio, palauttaa veren glukoosipitoisuus lähelle normaalia ja seurata mahdollisten komplikaatioiden kehittymistä. [3]

ABCD-periaatteen mukaisesti potilaan ilmatiet, hengitys ja verenkierto on turvattava.

Vitaaliparametrejä ja nestetasapainoa seurataan jatkuvana rekisteröintinä tehohoidossa. Sydämen toiminnan jatkuva monitorointi ja pulssioksimetrian seuranta ovat tärkeitä hypokalemiasta tai hyperkalemiasta johtuvien rytmihäiriöiden arvioimiseksi ja potilaan riittävän hapetuksen varmistamiseksi. Myös potilaan tiheä neurologinen seuranta pediatriksen Glasgow'n kooma-asteikon avulla on olennaista erityisesti aivoturvotuksen havaitsemiseksi. Laboratorioarvoja on seurattava vähintään 2 tunnin välein, mutta jotkut potilaat tarvitsevat tiheämpää seurantaa. [6]

2.41 Nestehoito ja elektrolyyttien korvaus

Diabeettisessa ketoasidoosissa nestehoidon tavoitteena on palauttaa kiertävä veritilavuus, korvata elimistön veden ja natriumin vaje, parantaa munuaisten glomerulusfiltraatiota ja lisätä glukoosin ja ketonien poistumista verenkierrosta. [3] Nestehoidon vaikutuksesta vastavaikuttajahormonien pitoisuudet laskevat ja elimistön insuliiniherkkyys parantuu. Nestehoito yksinään laskee veren glukoosipitoisuutta 17–80 % 12–15 tunnin aikana. [7]

Nesteytys koostuu alkunesteytyksestä, ylläpitonesteytyksestä ja kuivuman korjauksesta.

Diabeettisessa ketoasidoosissa lasten ekstrasellulaarisen nesteen vaje on tyypillisesti noin 7 % koko kehon painosta. Lievässä DKA:ssa kuivuman asteeksi arvioidaan 5 %, keskivaikeassa 7 % ja vaikeassa 10 % kehon painosta. Seerumin natriumarvojen perusteella ekstrasellulaarisen nesteen vajeen arviointi on epäluotettavaa, sillä glukoosia on pääosin ekstrasellulaarisessa tilassa, mikä aiheuttaa veden osmoottisen siirtymisen ekstrasellulaaritalaan. Näin kehittyy dilutionaalinen hyponatremia. On luotettavampaa laskea todellinen plasman natriumarvo veden ja natriumin puutteen arvioimiseksi. Todellinen natriumarvo ilmoittaa arvioidun natriumarvon normoglykeemisessä tilassa. Todellinen natriumarvo lasketaan kaavasta $P\text{-Na (mmol/l)} = \text{Mitattu P-Na (mmol/l)} + (\text{mitattu P-Gluk (mmol/l)} - 5,5 \text{ (mmol/l)}) : 2$

Kun diabeettisen ketoasidoosin hoito aloitetaan nestehoidolla ja insuliinilla, mitatun seerumin natriumpitoisuuden pitäisi nousta noin 1 mmol/l tunnissa, kun glukoosipitoisuus pienentyy 2 mmol/l. Lasketun todellisen natriumarvon pitäisi hitaasti laskea tai pysyä normaalin rajoissa. Alkunesteytys aloitetaan välittömästi 0,9 % NaCl-liuoksella infuusionopeudella 10–20 ml/kg 20–30 minuutissa. [3] Annos voidaan tarvittaessa toistaa, jos potilas on hemodynaamisesti epävakaa. [6] Alkunesteytyksenä voidaan käyttää vaihtoehtoisesti myös balansoituja liuoksia, kuten Plasmalyteä tai Ringerin laktaattiliuosta. Alkunesteytyksen jälkeen ylläpitonesteytyksessä ja kuivuman korjauksessa käytetään 0,45–0,9 NaCl-liuosta tai tasapainotettuja suolaliuoksia, kuten Ringeriä tai Plasmalyteä. [3]

Ylläpitonesteytyksen tarve lasketaan Holliday-Segarin kaavalla, jossa alle 10 kg painaville lapsille nestemäärä on 100 ml/kg/vrk, 10-20 kg painaville lapsille 1000 ml + 50 ml/kg/vrk ja yli 20 kg painaville lapsille 1500 ml + 20 ml/kg/vrk. [7] Tavoitteena on antaa alkunesteytyksen jälkeiset loput korvausnesteet tasaisesti 24–48 tunnin aikana. Komplikaatioiden, kuten aivoturvotuksen välttämiseksi nesteiden anto on pediatriisilla potilailla suhteessa vähäisempää kuin aikuisilla. [6] Pediatriisilla DKA-potilailla akuutti munuaisvaurio -komplikaation riskin on havaittu olevan yhtä suuri sekä Plasmalyteä, jossa kloridipitoisuus on alhaisempi, että 0,9 % NaCl-liuosta alkunesteenä käytettäessä. [8]

2.42 Insuliini

Kuivuman korvaus nestehoidolla laskee jo yksinään merkittävästi veren glukoosipitoisuutta, mutta insuliinihoito on välttämätön solujen normaalin metabolian palauttamiseen, kiihtyneen lipolyysin sammuttamiseen ja veren glukoosipitoisuuden normalisoimiseen. [3] Insuliini aktivoi solukalvon Na-K-ATP-aaseja, jolloin natriumioneja siirtyy ulos solusta ja kaliumioneja solun sisälle. Glukoosia ja vettä siirtyy solun sisälle, ja solun koko voi kasvaa. [5]

Laskimonsisäinen nopeavaikutteinen insuliini-infuusio aloitetaan 30–60 minuuttia i.v-nesteytyksen aloittamisen jälkeen. Insuliinin annos on 0,05–0,1 U/kg/h. Insuliiniboluksia ei tule käyttää hoidon alussa, sillä bolukset voivat aiheuttaa sokin osmoottisen paineen laskiessa nopeasti ja hypokalemia voi pahentua. Insuliiniboluksista ei ole havaittu olevan hyötyä. Nestehoidon alkaessa veren glukoosipitoisuus laskee aluksi jyrkästi alaspäin, jonka jälkeen lasku tasaantuu, ja insuliinin aloituksen jälkeen glukoosipitoisuus laskee tyypillisesti 2–5 mmol/l tunnissa. Ehkäisemään veren glukoosipitoisuuden liian nopeaa laskua ja hypoglykemiaa, nestehoidossa käytetään 5 % glukoosiliuosta, joka aloitetaan, kun veren glukoosipitoisuus on 14–17 mmol/l tai jos glukoosipitoisuuden lasku on yli 5 mmol/l tunnissa. [3] Hyperglykemia korjaantuu yleensä nopeammin kuin asidoosi, mutta insuliini-infuusiota on jatkettava vielä hyperglykemian korjaannuttua, kunnes myös asidoosi on väistynyt. [6] Laskimonsisäistä insuliinihoitoa jatketaan, kunnes pH > 7,30, bikarbonaatti > 18 ja betahydroksibutyraatti on < 1. [3]

Insuliinin ihonalaiseen annosteluun voidaan siirtyä, kun potilaan ketoasidoosi on väistynyt. Ihonalainen insuliini on annettava vähintään 30 minuuttia ennen insuliini-infuusion lopettamista, jotta imetyisaika olisi riittävä ja potilaalle ei kehittyisi hyperglykemiaa. Lapsen on tällöin kyettävä syömään ja nauttimaan nesteitä suun kautta. [6]

2.43 Hypokalemia

Lasten diabeettisessa ketoasidoosissa potilaiden elimistön kaliumin kokonaisvaje on 3–6 mmol/kg. Solunsisäisen kaliumin määrä on vähentynyt, koska hyperosmolaalisuuden vaikutuksesta kaliumia ja vettä siirtyy ulos soluista. Kaliumia poistuu elimistöstä myös osmoottisen diureesin ja oksentelun mukana. Elimistön nestetilavuuden väheneminen aiheuttaa sekundäärisen hyperaldosteronismia,

joka lisää kaliumin erityistä virtsaan. Vaikka elimistössä on kokonaisvajetta kaliumista, seerumin kaliumtaso voi olla normaali, koholla tai matala. Diabeettisen ketoasidoosin aiheuttama munuaisten toimintahäiriö pahentaa hyperglykemiaa ja vähentää kaliumin eritystä, jolloin seerumin kaliumtasot nousevat. DKA:n hoidon käynnistyttyä Insuliini ja asidoosin korjaantuminen siirtävät kaliumia solun sisälle, jolloin seerumin kaliumtaso laskee.

Kaliumkorvaus annetaan kaikille potilaille riippumatta seerumin kaliumtasoista. Jos potilas on hypokaleeminen (P-K < 3,5), kaliumkorvaus aloitetaan heti nestehoidon aloituksen yhteydessä infuusiona ennen insuliinihoidon aloitusta. Muussa tapauksessa kaliumkorvaus aloitetaan myöhemmin, samanaikaisesti insuliini-infuusion aloituksen kanssa. [3] Jos tästä huolimatta kaliumpitoisuus pysyy alhaisena, voidaan harkita suun kautta annettavaa kaliumia. [6] Jos potilas on hyperkaleeminen, kaliumkorvauksen aloitusta lykätään. Kaliumia mitataan tunneittain ja korvauksen voi aloittaa, kun P-K on alle 5,5 mmol/l. [3] Kaliumia voidaan antaa kaliumkloridina, kaliumasetaatina tai kaliumfosfaatina. [6]

2.44 Hypofosfatemia

Diabeetisessa ketoasidoosissa elimistöön kehittyy fosfaattivajetta osmoottisen diureesin seurauksena. Metabolisen asidoosin vaikutuksesta solunsisäistä fosfaattia siirtyy solunulkoiseen tilaan. Plasman fosfaattitaso laskee DKA:n hoidon aikana johtuen elimistön laimenemisestä nestehoidon aikana ja insuliinin aiheuttamasta fosfaatin siirtymisestä solujen sisälle. 50–60 %:lle Lapsista kehittyy DKA:n hoidon aikana hypofosfatemia, jos potilaalle ei anneta fosfaattilisää. Metabolisen asidoosin vaikeusaste on merkittävin hypofosfatemian ennustava tekijä. Vaikea hypofosfatemia (fosfaatti < 0,32 mmol/l) voi kehittyä milloin vain DKA:n hoidon aikana, mutta suonensisäisen nestehoidon jatkaminen yli 24 tuntia ilman suun kautta nautittua ruokaa on vaikean hypofosfatemian riskitekijä. [3] Hypofosfatemiaa voidaan ehkäistä antamalla potilaalle kaliumia kaliumfosfaatina, jolloin fosfaattitasoja ole tarpeellista seurata. [5]

Vaikea hypofosfatemia on harvinainen, mutta sillä voi olla vakavia seurauksia. Intraselulaarisen adenosiinitrifosfaatin määrän väheneminen heikentää solun toimintoja, jotka ovat riippuvaisia korkeaenergisistä fosfaattiyhdisteistä. 2,3-difosfoglyseraatti tasojen lasku lisää hemoglobiinin affiniteettia happeen ja vähentää hapen vapautumista kudoksissa. Tämän seurauksena monet elinjärjestelmät voivat vaurioitua. Vaikean hypofosfatemian kliinisiä ilmentymiä voivat olla esimerkiksi metabolinen enkefalopatia, vähentynyt sydänlihaksen supistuminen, kammiooperäiset

rytmihäiriöt, hengitysvajaus, hemolyyttinen anemia, proksimaalinen myopatia, nielemisvaikeus ja rabdomyolyysi.

Oireetonkin vaikea hypofosfatemia on hoidettava heti fosfaatti-infusiolla. Insuliinin infuusionopeutta saatetaan joutua pienentämään tai insuliini-infuusio voidaan joutua keskeyttämään väliaikaisesti, kunnes fosfaattitasot nousevat. [3]

3 AIVOTURVOTUS LASTEN DIABEETTISESSA KETOASIDOOSISSA

3.1 Aivoturvotuksen yleisyys

Aivoturvotus on yksi vaarallisimmista ja pelätyimmistä lasten diabeettisen ketoasidoosin komplikaatioista. Diabeettiseen ketoasidoosiin liittyvän aivoturvotuksen vaikeusaste vaihtelee lievästä ja oireettomasta vaikeaan ja henkeä uhkaavaan. Suurimmalle osalle DKA-potilaista kehittyy lievää subkliinistä aivoturvotusta, joka ei aiheuta potilaalle oireita eikä vaadi erityistä hoitoa. DKA-potilaista 0,5–1 %:lle kehittyy kliinisesti merkittävä ja henkeä uhkaava aivoturvotus. DKA:n kokonaiskuolleisuus on alle 1 %, ja aivoturvotus selittää merkittävän osan näistä kuolemista. [9]

Vakavan aivoturvotuksen kuolleisuus on 20–30 %. DKA:n aiheuttama aivoturvotus selittää 50–90 % lasten diabetekseen liittyvistä kuolemista. Vaikeasta aivoturvotuksesta selvinneistä 10–35 %:lle jää eri asteisia pysyviä neurologisia haittoja lievistä haitoista aina vegetatiiviseen tilaan.

Lapsilla, jotka ovat olleet diabeettisen ketoasidoosin vuoksi sairaalahoidossa, on havaittu hoidon jälkeen akuuttia ja pitkäaikaista muistin heikentymistä ja kognition alenemaa, mikä on osoitus aivojen vaurioitumisesta myös ilman selkeitä merkkejä aivoturvotuksesta. [10]

3.2 Aivoturvotuksen riskitekijät

Nuori ikä (< 5 vuotta) altistaa vaikealle aivoturvotukselle, sillä pienten lasten aivot ovat alttiimpia DKA:n aiheuttamille metabolisille ja vaskulaarisille muutoksille. [9] Lasten aivojen ja kallon väliin jäävä tila on pienempi kuin aikuisilla, joten lapsille kehittyy herkemmin aivoturvotusta. [5]

Vakavan aivoturvotuksen kehittymisen muita riskitekijöitä ovat uusi aikaisemmin diagnosoimaton diabetes ja oireiden pitkä kesto ennen hoidon aloittamista. Biokemiallisia riskitekijöitä ovat merkittävä hypokapnia ($p\text{CO}_2 < 2,7 \text{ kPa}$), vaikea asidoosi ($\text{pH} < 7,1$), seerumin koholla oleva urea, seerumin matala bikarbonaatti, natriumin hidas nousu hoidon aikana ja insuliinihoidon aloitus ensimmäisen hoitotunnin aikana.

Potilaan suurempaa kuivuman astetta pidetään riskitekijänä vaikeamman aivoturvotuksen kehittymiselle. 5 %:n kuivuman kliinisiä merkkejä ovat ihon vähentynyt elastisuus, kuivat limakalvot, takykardia ja takypnea, kun taas 10 %:n kuivuman kliinisiä merkkejä ovat hidastunut kapillaaritäyttö (> 10 sekuntia) ja kuopalle painuneet silmät. [9] Yli 10 %:n kuivumaa on epäiltävä,

jos perifeeriset pulssit eivät ole palpoitavissa, lapsella on hypotensio, tai jos virtsamäärät ovat merkittävästi vähentyneet. [3] Kuivuman astetta on kuitenkin usein vaikeaa arvioida kliinisesti, ja kuivuma arvioidaan usein todellista suuremmaksi. Kliinisiä kuivuman merkkejä, kuten vähentyntä ihon turgoria, pidentynyttä kapillaaritäyttyä, kuivia limakalvoja ja kuopalla olevia silmiä ei voida pitää merkittävän luotettavina kuivuman arvioinnissa DKA-potilailla, sillä nämä löydökset voivat johtua muustakin kuin kuivumasta. Asidoosi voi itsessään aiheuttaa takypneaa ja vasokonstriktiota, ja limakalvot voivat kuivua Kussmaulin hengityksen seurauksena. [9]

3.3 Aivoturvotuksen diagnostiikka

Kliinisesti merkityksellinen aivoturvotus kehittyy useimmiten 12 tunnin sisällä DKA:n hoidon aloittamisesta, mutta aivoturvotusta voi esiintyä myös ennen hoidon aloittamista. Harvemmin aivoturvotus kehittyy 24–48 tunnin kuluttua hoidon aloituksesta. Oireet ja löydökset ovat hyvin vaihtelevia. Diagnoosi on kliininen, eikä kuvantamistutkimuksia ole tarpeellista tehdä aivoturvotuksen diagnosoimiseksi.

Lapsen neurologisen tilan säännöllinen arviointi pediatriksen Glasgow'n kooma-asteikon (PGCS) avulla vähintään tunnin välein on tärkeää. Pediatriksen Glasgow'n kooma-asteikon avulla arvioidaan ikään suhteutettua lapsen verbaalista vastetta, motorista vastetta ja silmien avaamista.

Aivoturvotusta tulisi epäillä, jos lapsi muuttuu sekavaksi tai tajunnantaso voi vaihtelee. [3] Lapsi voi muuttua myös ärtyisämmäksi tai uneliaammaksi, tai hän voi valittaa päänsärkyä. Paikallisia neurologisia puutosoireita voi kehittyä. [6]

3.4 Aivoturvotuksen patofysiologia

Aivojen tilavuudesta vettä on normaalisti 80 %. Aivoihin muodostuu turvotusta, ja kallonsisäinen paine nousee, kun vettä on liikaa joko solujen sisällä intrasellulaarisesti, jolloin solut laajenevat, tai solujen ulkopuolella ekstrasellulaarisesti. [11]

Diabeettiseen ketoasidoosiin liittyvän aivoturvotuksen tarkka patogeneesi ei ole selvillä. Useita eri vaihtoehtoisia aivovaurion mekanismeja turvotuksen taustalla on tutkittu, ja näistä yleisimmät ovat vasogeeninen, sytotoksinen ja osmoottinen vaurio. [9] Hoitoa edeltävän aivoturvotuksen esiintyminen osoittaa, että nestehoidon osuus saattaa olla pienempi, kuin mitä aiemmin on ajateltu.

[12] Toisaalta hoitoa edeltävä aivoturvotus on hyvin harvinaista, joten osmoottinen vauriomekanismi on todennäköisesti mukana. [5]

3.41 Vasogeeninen vaurio

Vasogeenisellä vauriolla tarkoitetaan vauriota aivojen verisuonten endoteelisolukerroksessa. Vaurio endoteelisolujen väleillä olevissa tiiviissä liitoksissa johtaa aivojen veri-aivoesteen toimintahäiriöön, jolloin nesteitä ja intravaskulaarisia proteiineja kulkeutuu diffuusion avulla epänormaaleja määriä keskushermostoon aiheuttaen turvotusta aivoihin. [9]

On ajateltu, että hyperglykemian aiheuttama hypertonus ja asidoosi aiheuttavat veri-aivoesteen toimintahäiriön DKA-potilailla. Lisäksi asetoasetatti ja beta-hydroksibutyraatti stimuloivat Na-K-Cl-kotransportteria aivojen verisuonten endoteelisolussa, mikä altistaa endoteelisolujen vaurioitumiselle. On myös arvioitu, että ADH, joka on koholla DKA-potilailla, muuttaisi veri-aivoesteen läpäisevyyttä. Intravaskulaarisen tilavuuden vähentymisen, oksentelun ja osmoreseptorien herkistymisen hyperglykemialle ajatellaan aiheuttavan ADH:n erittymisen lisääntymistä. Suoraa yhteyttä ADH:n erittymiselle ja aivoturvotuksen kehittymiselle ei ole kuitenkaan löydetty. Hyperglykemia ja hyperketonemia lisäävät vasoaktiivisten aineiden, kuten adheesiomolekyylien ja verisuonten endoteelin kasvutekijän erittymistä. Vasoaktiiviset aineet vaikuttavat suoraan aivo-veri-esteeseen lisäten sen permeabiliteettia. [10]

Eläimillä ja ihmisillä tehtyjen tutkimusten mukaan aivoturvotuksen ajatellaan liittyvän inflammaatioon sekä systeemisessä verenkierrossa että aivojen verisuonissa. Inflammaation ajatellaan edistävän endoteelivaurion kehittymistä.

DKA:n hoidon aikana on havaittu aivojen verenkierron heikentyneitä autoregulaatiota. Lisäksi aivojen iskeemisille alueille tapahtuvan reperfuusion ajatellaan pahentavan aivovauriota useiden mekanismien kautta, joista yksi on veri-aivoesteen vaurio. Todisteena lisääntyneestä aivojen verenvirtauksesta DKA:n hoidon on hyperemia muutama tunteja hoidon aloituksesta. [10]

Todisteina vasogeenisesta vaurioista aivoturvotuksen taustalla, kuolemaan johtavissa DKA-tapauksissa histopatologisissa tutkimuksissa on havaittu aivoissa tiiviiden liitosten proteiinien puutetta, albumiinin ekstravasaatiota ja perivaskulaarisia muutoksia. Von Willebrandin tekijän

aktiivisuuden on todettu kohonneen DKA:n hoidon aikana ja ennen hoitoa. Koholla olevia ADC-arvoja (apparent diffusio coefficient) on todettu DKA-hoidon aikana, mikä viittaa lisääntyneeseen veden diffuusion. Lapsilla, joiden tajunnantaso oli poikkeava DKA:n hoidon aikana, todettiin merkittävämpi ADC-arvon nousu kuin lapsilla, joiden tajunnantaso oli normaali. [10]

Muutokset matriksin metalloproteiinien (MMP) ilmentymisessä ovat yhteydessä veri-aivoesteen toimintahäiriöihin inflammatorisissa tiloissa. Lasten diabeettisessa ketoasidoosissa on havaittu, että verenkierron MMP-2 tasot ovat tavallista matalampia ja MMP-9 tasot tavallista korkeampia. [12]

3.42 Sytotoksinen vaurio

Sytotoksinen vaurio aiheutuu keskushermoston hypoperfuusiosta ja sen aiheuttamasta iskemiasta. Aivojen verenkierto on heikentynyt ennen DKA:n hoidon aloittamista. Aivojen verenkierron koholla oleva laktaatti ja laskenut korkeaenergisien fosfaatin pitoisuus hoitamattomassa DKA:ssa viittaavat heikentyneeseen aivoverenkiertoon. [9] Sytotoksisessa vauriossa häiriö solun metaboliassa ja solukalvon stabiiliudessa aiheuttaa natriumin ja veden retention soluun, jolloin solu turpoaa ja tämän seurauksena lopulta kuolee. Solun kuoleman aiheuttaa hypoksinen vaurio tai altistuminen toksiineille, jotka edistävät oksidatiivista stressiä ja solujen mitokondrioiden toimintahäiriötä. On ajateltu, että sytotoksisella vauriolla on iso rooli erityisesti ennen DKA:n hoidon aloittamista.

Hyperglykemian ja hypoksian aiheuttamaa aivojen lisääntynyttä glutamaattipitoisuutta tai NMDA-reseptorien lisääntynyttä herkkyyttä glutamaatille pidetään mahdollisena syynä sytotoksiseen neuronaaliseen vaurioon. Myös lisääntynyttä 3-deoksiglukosia (3-DG) ja havaittu DKA lapsipotilailla. 3-DG arvon on havaittu nousevan samaan aikaan kuin subkliininen aivoturvotus kehittyy. 3-DG on yhdistetty happiradikaalien muodostumiseen ja antioksidanttisten entsyymien inaktivaatioon. [10]

Sekä vasogeenisen että sytotoksisen aivoturvotuksen patogeneesissä on esitetty hypoteeseja inflammasomien erittämien interleukiini 1 ja 6 roolista aivoturvotuksen kehittymisessä. [12] Inflammasomit ovat solunsisäisiä proteiinikomplekseja, jotka tuottavat interleukiineja niiden esiasteista. On havaittu, että elimistö on DKA:n aikana proinflammatorisessa tilassa, jolloin interleukiinien tuotto inflammasomeissa on lisääntynyt, kun DKA:n korkea glukoosipitoisuus

muuttaa elimistön osmolaalisuutta. In vitro -malleilla on havaittu, että IL-1 aiheuttaa aivoturvotusta irrottamalla tiiviiden liitosten proteiineja solun tukirangasta, jolloin tapahtuu veriplasman ekstravasaatiota. [13]

3.43 Osmoottinen vaurio

Hoitoon liittyvien tekijöiden rooli lasten diabeettiseen ketoasidoosiin liittyvän aivoturvotuksen kehittymisessä on kiistanalainen, ja tutkimuksissa on saatu ristiriitaisia tuloksia niiden merkityksestä ja yhteydestä aivoturvotukseen. [10] Yhtenä mekanismina aivoturvotuksen kehittymiseen pidetään seerumin osmolaalisuuden muutoksia DKA:n hoidon aikana. [9] Osmoottisesta vauriomekanismista on myös klinisiä todisteita, joten sitä voidaan pitää todennäköisimpänä teoriana aivoturvotuksen kehittymiseen.

Plasman osmolaalisuuden pienentyessä soluun siirtyy vettä, ja sen koko kasvaa. Plasman laskennallinen osmolaalisuus lasketaan natrium- ja glukoosikonsentraatioiden avulla kaavasta $2 \times P\text{-Na} + P\text{-Gluk}$. DKA:n hoidon tavoitteena on plasman osmolaliteetin pysyminen muuttumattomana ensimmäiset 12–18 tuntia hoidon aloittamisesta. Tämän jälkeen osmolaliteetti korjataan hitaasti normaaliksi (275–295 mOsm/kg), jotta aivosolujen koko lisääntyy riittävän maltillisesti, ja koon kasvua tasapainottavat mekanismit ehtivät käynnistyä. [5]

Plasman laskennallisen osmolaliteetin lasku erityisesti kahdeksan ensimmäisen hoitotunnin aikana on yhdistetty suurempaan aivoturvotuksen riskiin, kuolleisuuden lisääntymiseen ja neurologisiin ongelmiin. Natrium on tärkein plasman laskennalliseen osmolaliteettiin vaikuttava tekijä, ja natriumin hitaampi nousu glukoosipitoisuuden laskiessa DKA:n hoidon aikana on yhdistetty aivoturvotuksen kehittymiseen. [14]

Myös eläinmalleilla tehdyissä tutkimuksissa on havaittu, että hyperglykemian liian nopea korjaaminen suonensisäisillä nesteillä aiheuttaa muutoksia plasman osmolaalisuudessa, jolloin aivosolut turpoavat. Liiallisen ADH:n aktiivisuuden on arvioitu edelleen pahentavan tilannetta. Ihmisillä tehdyissä tutkimuksissa aivoturvotuksen kehittyminen on yhdistetty suurempiin annettuihin nestetilavuuksiin, matalampiin nesteiden toonisuuksiin ja hyperglykemian nopeaan korjaamiseen DKA:n hoidon aikana. Liiallisten suonensisäisten nestemäärien antaminen ja tähän

liittyvä aivoturvotuksen kehittyminen on yhdistetty seerumin natriumpitoisuuden laskuun tai asianmukaisen nousun epäonnistumiseen ja plasman osmolaliteetin laskuun hoidon aikana.

Insuliini-hoidon aloitus DKA:n ensimmäisen hoitotunnin aikana ja potilaalle annetun insuliinin kokonaismäärä on yhdistetty aivoturvotuksen kehittymiseen. On myös havaittu, että lapset, joille kehittyi hoidon aikana aivoturvotusta, saivat insuliiniboluksen useammin kuin he, joille ei kehittänyt aivoturvotusta. [10]

Insuliinin vaikutuksesta glukoosia siirtyy solunulkoisesta tilasta solun sisälle, jolloin plasman laskennallinen osmolaliteetti pienenee, jos plasman natriumpitoisuus ei suurene samalla riittävästi. Insuliinin anto aktivoi myös Na^+/H^+ -vaihtajan, jolloin solunsisäisen natriumin pitoisuus nousee ja plasman osmolaliteetti pienenee. Vettä siirtyy solun sisälle natriumin kanssa samaan aikaan. Liian nopea insuliinin anto laskee osmolaliteettia liian nopeasti, jolloin aivoihin voi kehittyä turvotusta. [15]

Insuliinin on myös havaittu suoraan edistävän natriumin ja muiden elektrolyyttien sisään virtausta aivosoluihin. Na^+/H^+ -vaihtajan aktivoituessa solun sytotoksinen vaurio pahenee erityisesti, kun solukalvojen elektrolyyttien kuljetus on jo valmiiksi aktiivisimmillaan nopean rehydraation vuoksi. Hypoteesina on, että insuliini vaurioittaisi suoraan aivo-veriestettä, mutta ihmisillä tehdyissä tutkimuksissa ei ole saatu suoria todisteita tästä. Insuliinin merkitys aivoturvotuksen kehittymisessä on epäselvä. Aivoturvotusta ei juurikaan esiinny ilman insuliinihoitoa, mutta osassa tutkimuksissa yhteyttä insuliinin ja aivoturvotuksen välille ei ole havaittu. [10]

Eläinmalleilla tehdyissä tutkimuksissa on havaittu yhteys bikarbonaattien annon ja aivoturvotuksen kehittymisen välille erityisesti annettuna samanaikaisesti insuliinin kanssa. Syynä pidetään nopeaa systeemistä alkalisatiota. Nopea asidoosin korjaus siirtää hemoglobiinin dissosiaatiokäyrää vasemmalle lisäten hemoglobiinin affiniteettia hapelle. Tällöin happi ei ole enää niin hyvin neuronien saatavilla, ja aivojen hypoksia pahenee. Bikarbonaatin on myös havaittu aiheuttavan paradoksaalista asidoosia keskushermostoon DKA:n hoidon aikana. [10]

3.3 Aivoturvotuksen hoito

Aivoturvotuksen hoito on aloitettava välittömästi, kun potilaan oireet tai löydökset viittaavat siihen. Suonensisäisen nesteityksen infuusionopeus säädetään sellaiseksi, että potilaan verenpaine pysyy normaalina. Liiallista nesteiden antoa on vältettävä, sillä se saattaa pahentaa aivoturvotusta. Myös hypotensiota on vältettävä, sillä se voi vaarantaa aivojen perfuusiopaineen. [3]

Potilaalle annetaan hypertonista 3 %:n suolaliuosta 2,5–5 ml/kg 10–15 minuutin aikana.

Hypertoninen keittosuolaliuos alentaa kallonsisäistä painetta, suurentaa intravaskulaarista tilavuutta ja nostaa keskimääräistä valtimopainetta. [6] Intubaatio voi olla tarpeen potilailla, joilla on vakavan neurologisen tilanteen vuoksi lähestyvä hengitysvajaus. Kun hyperosmolaalisuuden hoito on aloitettu, aivojen kuvantamista harkitaan. Aivojen kuvantaminen ei saa viivästyttää hoidon aloittamista. Aivojen kuvantamista puoltaa huoli siitä, onko potilaalle kehittynyt aivoihin vaurio, jonka hoito edellyttää päivystyksellistä neurokirurgiaa, kuten intrakraniaalinen verenvuoto.

Kuvantamistutkimusten avulla voidaan todeta myös aivojen verisuonten tromboosi, jonka hoitona on antikoagulaatio. [3]

6. Lähteet

- [1] L. Castellanos, M. Tuffaha, D. Koren, and L. L. Levitsky, “Management of Diabetic Ketoacidosis in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus,” *Pediatric Drugs*, vol. 22, no. 4. Adis, pp. 357–367, Aug. 01, 2020. doi: 10.1007/s40272-020-00397-0.
- [2] M. Knip, “Type 1 diabetes in Finland: past, present, and future,” *Lancet Diabetes Endocrinol*, vol. 9, no. 5, pp. 259–260, May 2021, doi: 10.1016/S2213-8587(21)00074-7.
- [3] N. Glaser *et al.*, “ISPAD clinical practice consensus guidelines 2022: Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state,” *Pediatric Diabetes*, vol. 23, no. 7. John Wiley and Sons Inc, pp. 835–856, Nov. 01, 2022. doi: 10.1111/pedi.13406.
- [4] N. Glaser, “Cerebral Edema in Children with Diabetic Ketoacidosis,” *Curr Diab Rep*, vol. 1, pp. 41–46, 2001.
- [5] Pulkkinen Mari-Anne and Kataja Janne, “Lapsen diabeettinen ketoasidoosi,” *Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim*, pp. 866–875, 2019.
- [6] L. Olivieri and R. Chasm, “Diabetic Ketoacidosis in the Pediatric Emergency Department,” *Emerg Med Clin North Am*, vol. 31, no. 3, pp. 755–773, Aug. 2013, doi: 10.1016/J.EMC.2013.05.004.
- [7] M. Jayashree, V. Williams, and R. Iyer, “Fluid therapy for pediatric patients with diabetic ketoacidosis: Current perspectives,” *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*, vol. 12. Dove Medical Press Ltd, pp. 2355–2361, 2019. doi: 10.2147/DMSO.S194944.
- [8] V. Williams, M. Jayashree, K. Nallasamy, D. Dayal, and A. Rawat, “0.9% saline versus Plasma-Lyte as initial fluid in children with diabetic ketoacidosis (SPinK trial): A double-blind randomized controlled trial,” *Crit Care*, vol. 24, no. 1, Jan. 2020, doi: 10.1186/s13054-019-2683-3.
- [9] B. Long and A. Koyfman, “Emergency Medicine Myths: Cerebral Edema in Pediatric Diabetic Ketoacidosis and Intravenous Fluids,” *Journal of Emergency Medicine*, vol. 53, no. 2, pp. 212–221, Aug. 2017, doi: 10.1016/j.jemermed.2017.03.014.
- [10] S. Azova, R. Rapaport, and J. Wolfsdorf, “Brain injury in children with diabetic ketoacidosis: Review of the literature and a proposed pathophysiologic pathway for the development of cerebral edema,” *Pediatric Diabetes*, vol. 22, no. 2. John Wiley and Sons Inc, pp. 148–160, Mar. 01, 2021. doi: 10.1111/pedi.13152.
- [11] M. L. Halperin, C. Maccari, K. S. Kamel, A. P. C. P. Carlotti, and D. Bohn, “Strategies to diminish the danger of cerebral edema in a pediatric patient presenting with diabetic

ketoacidosis,” *Pediatric Diabetes*, vol. 7, no. 4. pp. 191–195, Aug. 2006. doi: 10.1111/j.1399-5448.2006.00190.x.

- [12] N. Ravikumar and A. Bansal, “Application of bench studies at the bedside to improve outcomes in the management of severe diabetic ketoacidosis in children —a narrative review,” *Translational Pediatrics*, vol. 10, no. 10. AME Publishing Company, pp. 2792–2798, Oct. 01, 2021. doi: 10.21037/tp-21-5.
- [13] M. Eisenhut, “In diabetic ketoacidosis brain injury including cerebral oedema and infarction is caused by interleukin-1,” *Med Hypotheses*, vol. 121, pp. 44–46, Dec. 2018, doi: 10.1016/j.mehy.2018.09.005.
- [14] E. J. Hoorn *et al.*, “Preventing a Drop in Effective Plasma Osmolality to Minimize the Likelihood of Cerebral Edema During Treatment of Children with Diabetic Ketoacidosis,” *Journal of Pediatrics*, vol. 150, no. 5, pp. 467–473, 2007, doi: 10.1016/j.jpeds.2006.11.062.
- [15] D. Bohn and D. Daneman, “Diabetic ketoacidosis and cerebral edema,” 2002.