

Protocolo para o Manejo de Crises Hiperglicêmicas em Pacientes Diabéticos



Disciplina de Emergências Clínicas do H.C. F.M.U.S.P.
Inclui alterações da reunião de Consenso Multiprofissional.

Francisco Torggler

Setembro de 2003

Última atualização: maio de 2005.

I. Introdução

Ceto-acidose diabética (CAD) e descompensação diabética hiperosmolar (DDH) são as complicações agudas mais sérias do Diabetes Mellitus (DM), mesmo quando manejadas adequadamente.

A mortalidade da ceto-acidose é de cerca de 5% em centros especializados enquanto a da descompensação hiperosmolar ainda está em torno de 15%.

O prognóstico é pior nos extremos de idade e na presença de coma e hipotensão.

Este documento visa orientar a abordagem diagnóstica e terapêutica destas descompensações em pacientes com indicação de internação. Está baseado principalmente na revisão de evidências por Kitabchi de 2001 (2) e no Position Statement da *American Diabetes Association* publicado em janeiro de 2003 no *Diabetes Care* (19).

II. Patogênese

O mecanismo fisiopatológico básico tanto da CAD quanto na DDH é a diminuição da ação insulínica associada ao aumento da ação dos hormônios contrarregulatórios levando a neoglicogênese, geração de ceto-ácidos e diminuição da utilização da glicose pelos tecidos periféricos. Assim, os sintomas decorrem de dois eventos principais que são a hiperosmolaridade (polis, desidratação, perda de eletrólitos, coma) e a hipercetonemia (acidose metabólica, respiração de Kussmaul, hálito cetônico, dor abdominal, arritmias, diaforese). A baixa insulinemia associada à ação dos hormônios contrarregulatórios induzem à liberação de ácidos graxos livres pelos tecidos periféricos que são utilizados na neoglicogênese. Este processo tem como subprodutos os ceto-ácidos que são liberados na circulação. A explicação, embora com evidência fraca (4), para que uma descompensação evolua como DDH seria que nesta há presença de ação insulínica residual (presença residual de peptídeo C) que é insuficiente para promover a utilização da glicose por tecidos periféricos insulino-sensíveis mas suficiente para prevenir a lipólise e a cetogênese abundante.

III. Fatores Precipitantes

O fator precipitante mais comum tanto para CAD quanto para DDH é infecção. Outros fatores desencadeantes incluem acidente vascular cerebral, abuso de álcool, pancreatite, infarto do miocárdio, trauma e drogas. Além destes, a primo-descompensação diabética e a parada do uso de insulina são causas comuns de ceto-acidose também. Idosos, especialmente institucionalizados, com DM de início recente e indivíduos sabidamente diabéticos, mas com dificuldade de ingerir líquidos quando necessário, são particularmente suscetíveis a DDH (1).

Drogas que afetam o metabolismo de carboidratos tais com tiazídicos, corticóides e agentes simpaticomiméticos (dobutamina, terbutalina) podem precipitar CAD e DDH.

Pacientes jovens com diabetes tipo I freqüentemente enfrentam problemas psicológicos associados a distúrbios da alimentação o que pode justificar a alta taxa de recidiva de CAD (20%). Fatores podem levar à omissão no uso de insulina em pacientes jovens incluem o medo de engordar, o medo da hipoglicemia, rebeldia à autoridade e o estresse da doença crônica (3).

IV. Diagnóstico

A. História e Exame Físico

A DDH geralmente evolui ao longo de dias a semanas enquanto que a CAD geralmente se instala em um período curto de tempo, freqüentemente em menos de 24 horas. Ocasionalmente toda a sintomatologia pode ocorrer mais agudamente ainda, e o paciente se apresentar em CAD sem nenhuma outra pista ou sintoma.

A história clássica da CAD e da DDH inclui poliúria, polidipsia, polifagia, perda de peso, vômitos, dor abdominal (somente em CAD), desidratação, fraqueza, alteração sensorial e coma.

Achados de exame físico são: a diminuição do turgor da pele, respiração de Kussmaul (somente em CAD), taquicardia, hipotensão, alteração de consciência, choque e coma (mais freqüente na DDH). Até 25% das CAD

apresentam vômitos, que podem conter traços de sangue devido à gastrite hemorrágica. Mesmo pacientes com infecção podem se apresentar normo ou hipotérmicos devido a vasodilatação periférica. A hipotermia é um sinal de mau prognóstico (20).

Dor abdominal deve ser vista com cuidado, já que pode ser mais um sintoma da descompensação como pode indicar o fator desencadeante, especialmente em jovens com CAD. Investigação adicional deve ser feita caso a dor não cesse com a correção da desidratação e da acidose.

Tabela 1— Critérios Diagnósticos para Ceto-acidose e Descompensação Hiperosmolar

	Ceto-Acidose Diabética			Descompensação Hiperosmolar
	Leve	Moderada	Intensa	
Glicose Plasmática (mg/dl)	>250	>250	>250	>600
pH Arterial	7.25–7.30	7.00–7.24	<7.00	>7.30
Bicarbonato Sérico (mEq/l)	15 a 18	10 a 15	<10	>15
Cetonúria*	Positiva	Positiva	Positiva	Pequena
Cetonemia*	Positiva	Positiva	Positiva	Pequena
Osmolaridade Sérica Efetiva (mOsm/kg)†	Variável	Variável	Variável	>320
Anion gap‡	>10	>12	>12	Variável
Alteração de Sensório ou Obnubilação	Alerta	Alerta / Sonolento	Estupor / Coma	Estupor / Coma

* Reação pelo método do Nitroprussiato;

† Calculada: $2\text{Na medido (mEq/l)} + \text{glicose (mg/dl)}/18$;

‡ Calculado: $(\text{Na}^+) - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-)$ (mEq/l). Detalhes no texto.

B. Achados Laboratoriais

A avaliação laboratorial inicial tanto para CAD quanto para DDH deve incluir glicemia, uréia, creatinina, eletrólitos com *anion gap* calculado, cetonúria (*dipstick*), gasometria arterial, hemograma e eletrocardiograma.

Urocultura, hemocultura e outros exames apropriados devem ser colhidos e antibióticos devem ser dados se houver suspeita de infecção. Hemoglobina glicosilada pode indicar se a descompensação ocorreu num paciente previamente mal controlado. Rx de Tórax deve ser feito se necessário. A Tabela 1 mostra achados típicos em CAD e em DDH.

A maioria dos pacientes com emergências hiperglicêmicas se apresenta com leucocitose proporcional à concentração sérica de cetonas. A natremia é geralmente baixa devido ao fluxo de água do espaço intracelular para o extracelular causado pela diferença de osmolaridade. Mais raramente a natremia pode estar falsamente baixa devido a uma hipertrigliceridemia importante. Hipernatremia indica desidratação severa. Potassemia pode estar elevada devido ao desvio para o espaço extracelular causado pela deficiência de insulina, hipertonicidade e acidose. Pacientes com níveis de potássio no limite inferior da normalidade e abaixo do normal têm déficit total importante do eletrólito e merecem monitorização cardíaca cuidadosa e reposição mais vigorosa porque o tratamento causa uma diminuição adicional na calemia que pode causar arritmia cardíaca.

A ocorrência de estupor e coma em pacientes diabéticos na ausência de osmolaridade efetiva acima de 320 mOsm/kg indica pesquisa imediata de outras causas de alteração de nível mental. Seu cálculo é feito segundo a fórmula: $2\text{Na medido (mEq/l)} + \text{Glicose (mg/dl)}/18$. Amilasemia está elevada na maioria dos pacientes com CAD, porém sua fonte pode ser extrapancreática como a glândula parótida. A lipase sérica pode ser útil no diagnóstico diferencial da pancreatite, embora a lipase possa também estar elevada na CAD. Dor abdominal, elevação de amilase e enzimas hepáticas ocorrem mais freqüentemente na CAD que na DDH.

C. Diagnóstico Diferencial

Cetose de jejum e ceto-acidose alcoólica são identificadas pela história e por glicemias que são levemente elevadas (raramente >250 mg/dl) até a hipoglicemia. A ceto-acidose alcoólica pode apresentar intensa acidose. Na ceto-acidose de jejum a dosagem de bicarbonato sérico é geralmente > 18 mEq/l. A CAD deve ser também diferenciada de outras causas de acidose metabólica com *anion gap* aumentado, incluindo acidose lática, intoxicação por salicilatos, metanol, etilenoglicol, paraldeído e também com insuficiência renal crônica. História clínica de intoxicação exógena

prévia e o uso de metformina deve ser perguntado. Dosagem sérica de lactato, salicilato, metanol podem ser úteis nestas situações. A ingestão de paraldeído produz um odor forte e característico na respiração. Como estas intoxicações são por compostos orgânicos de baixo peso molecular, podem apresentar também um *gap osmolar* aumentado, além de um aumento do *ânion gap*(4-6).

V. Critérios de Internação Hospitalar

Estão descritas a seguir as situações clínicas que indicam internação hospitalar em pacientes com DM. Especificamente para CAD, DDH e para Hipoglicemia estão descritos os parâmetros clínico-laboratoriais:

1. Complicações metabólicas agudas e graves do Diabetes Mellitus (DM).
2. DM recém diagnosticados em crianças e adolescentes
3. Descontrole crônico e importante do DM que necessita monitorização clínica para se determinar a causa e corrigi-la.
4. Complicação crônica do DM que necessite tratamento intensivo ou comorbidade grave que altere o controle do DM, ou seja complicada por ele.
5. DM na gravidez descompensado ou recém diagnosticado
6. Implante de bomba de insulina ou outros tratamentos intensivos com insulina

Ceto-acidose Diabética:

Glicemia > 250 mg/dl **com**

pH arterial < 7,30 e Bicarbonato sérico < 15 mEq/l; e

cetonúria e/ou cetonemia moderada

Descompensação Diabética Hiperosmolar:

Alteração do estado mental e osmolaridade sérica elevada num paciente com hiperglicemia

Glicemia > 600 mg/dl

Osmolaridade > 320 mOsm/kg

Hipoglicemia com Neuroglicopenia

Glicemia < 50 mg/dl quando o tratamento não resultou em melhora imediata do sensório; ou

Coma, convulsões, alterações do comportamento (desorientação, ataxia, instabilidade motora, disfasia) devido a hipoglicemia documentada ou suspeitada; ou

Hipoglicemia que respondeu ao tratamento porém não há um adulto responsável que possa permanecer com o paciente nas próximas 12 horas; ou

Hipoglicemia causada por sulfoniluréia.

VI. Tratamento

O sucesso do tratamento da CAD e da DDH depende da correção da desidratação, da hiperglicemia, das alterações eletrolíticas (Tabela 3), da identificação dos eventos ou comorbidades desencadeantes e, acima de tudo, de avaliação freqüente do paciente.

A proposta de padronização para o atendimento dos pacientes com CAD e DDH é aqui apresentada e sumarizada nos algoritmos. A Tabela 2 inclui um resumo das principais recomendações com seus graus de evidência.

Tabela 2 — Resumo das Principais Recomendações:

Recomendações	Grau
• Iniciar Insulina conforme descrito no texto	A
• Insulina Simples (<i>Regular</i>) por infusão contínua é o tratamento preferencial exceto nos casos leves	B
• Avaliar necessidade de administração de Bicarbonato conforme texto; Bicarbonato pode ser benéfico em pacientes com pH < 6,9 e não é necessário se o pH > 7,0	C
• Estudos não mostram benefício da reposição de fosfato no desfecho da ceto-acidose. Porém, para evitar fraqueza da musculatura esquelética e cardíaca e depressão respiratória devido à hipofosfatemia, uma reposição criteriosa de fosfato pode ser indicada em pacientes cardiopatas, anêmicos ou com depressão respiratória, bem como naqueles com fosfatemia < 1,0 mg/dl.	A
• Estudos de edema cerebral em ceto-acidose diabética são limitados. Para evitar o edema cerebral, fazer a correção da hiperglicemia de forma gradual, observando o estado hemodinâmico e a natremia do paciente, além de usar de forma criteriosa as soluções isotônicas e hipotônicas.	C
• Iniciar a Hidratação conforme descrita no texto.	A

Grau de Recomendação (A), a mais forte, deriva de trabalhos bem conduzidos, generalizáveis, aleatorizados e controlados, incluindo-se evidências de meta-análises que incorporam a graduação de qualidade nas análises. O Grau de Recomendação (B), intermediário, é derivado de estudos de *cohort* bem conduzidos ou de estudos de caso-controle. Grau de Recomendação (C), baixo, vêm de estudos não controlados ou quando há conflito entre as evidências encontradas na literatura. O Grau de Recomendação (E) deriva-se de consensos de especialistas e é contra-indicado.

A. Hidratação

A hidratação inicial é dirigida para a expansão do volume intravascular e extravascular com restauração da perfusão renal. Na ausência de comprometimento cardíaco, soro fisiológico (NaCl 0,9%) deve ser infundido em um fluxo de 15 a 20 ml/kg/hora ou maior na primeira hora (1 a 1,5 litros no adulto). Posteriormente a escolha de fluido para reposição depende do estado de hidratação, dos níveis séricos de eletrólitos e do débito urinário. Em geral, soro fisiológico ao meio (NaCl 0,45%) infundido em fluxo de 4 a 14 ml/kg/hora é apropriado se o sódio sérico corrigido (acrescentar 1,6 mEq/l à natremia medida para cada 100 mg/dl de glicemia medida acima de 100 mg/dl) estiver normal ou elevado; soro fisiológico (NaCl 0,9%) em um fluxo semelhante deve ser usado se no sódio sérico corrigido estiver baixo. Quando o débito urinário estiver assegurado, deve-se acrescentar ao soro 25 mEq/litro de potássio até que o paciente esteja estável e tolere suplementação oral. A avaliação do sucesso da hidratação deve ser feita pela monitorização dos parâmetros hemodinâmicos, balanço hídrico e pelo exame físico. O objetivo da terapia é a reposição dos déficits estimados em 24 horas. A variação da osmolaridade sérica não deve exceder 3 mOsm/kg H₂O/hora (4-11). Em pacientes com comprometimento cardíaco ou renal a monitorização da osmolaridade sérica e reavaliações clínicas dirigidas podem evitar a sobrecarga de volume(4-11).

Tabela 3 —Valores típicos de Déficit Total de água e eletrólitos na Ceto-acidose e na Descompensação Hiperosmolar*

Perdas	CAD	DDH
Água Total (litros)	6	9
Água (ml/kg)	100	100–200
Na ⁺ (mEq/kg)	7–10	5–13
Cl ⁻ (mEq/kg)	3–5	5–15
K ⁺ (mEq/kg)	3–5	4–6
PO ₄ (mmol/kg)	5–7	3–7
Mg ⁺⁺ (mEq/kg)	1–2	1–2
Ca ⁺⁺ (mEq/kg)	1–2	1–2

* Ennis et al. (5) e Kreisberg (8);
Por quilograma de Peso Corpóreo.

B. Insulina

Exceto nos casos leves de CAD (Tabela1), a infusão contínua de insulina simples é o tratamento de escolha.

Iniciar imediatamente insulina simples (*regular*) em *bolus* endovenoso de 0,15 unidades/kg de peso, seguido de infusão contínua de insulina simples 0,1 unidade/kg/hora (5 a 7 unidades/hora em adultos) com o objetivo de se promover uma velocidade de queda da glicemia de 50 a 75 mg/dl/hora. Se não houver a queda esperada no final da primeira hora, checar os parâmetros de hidratação e se estiverem aceitáveis, a dose de insulina pode ser dobrada a cada hora até que se atinja a velocidade de queda da glicemia de 50 a 75 mg/dl/hora.

Quando a glicose plasmática atingir 250 mg/dl na CAD e 300 mg/dl na DDH, pode-se diminuir a taxa de infusão de insulina para 0,05 a 0,1 unidade/kg/hora (3 a 6 unidades/hora no adulto) e dextrose (5 a 10 %) pode ser acrescentada à infusão de fluídos. Após o início da dextrose pode ser necessário um novo ajuste na taxa de infusão de insulina para serem mantidos estáveis os níveis glicêmicos acima, até que a acidose na CAD e a obnubilção e hiperosmolaridade na DDH estejam resolvidas.

A cetonemia tipicamente dura mais que a hiperglicemia. Dosagem direta de beta-hidroxibutirato no sangue é o método preferencial para se monitorizar a CAD. O método do nitroprussiato somente mede o ácido acetoacético e a acetona. O ácido beta-hidroxibutírico, o ácido mais forte e prevalente na CAD, durante o tratamento é convertido em ácido acetoacético e pode dar a falsa impressão de que a cetose piorou. Assim, a dosagem de cetose urinária por fita não deve ser usada como indicador de resposta ao tratamento. Colheitas de sangue a cada 2 a 4 horas para dosagem de eletrólitos, glicose, creatinina, osmolaridade, pH venoso (na CAD) e *anion gap* devem ser feitas. O *anion gap* pode ser usado para se monitorizar a resolução da acidose. Com CAD leve, insulina simples dada subcutaneamente ou intramuscular a cada hora é um método tão efetivo quanto por infusão endovenosa para abaixar os níveis glicêmicos e a cetonemia (13). Estes pacientes devem receber uma primeira dose de insulina simples de 0,4 a 0,6 unidades/kg sendo metade por via endovenosa e metade subcutânea ou intramuscular (11). Segue-se, então, com 0,1 unidade/kg/hora por via subcutânea ou intramuscular.

Os critérios de resolução da CAD incluem glicemia ≤ 200 mg/dl, bicarbonato sérico ≥ 18 mEq/l e pH venoso $\geq 7,3$. Uma vez resolvida, se o paciente ainda não aceitar alimentos por via oral, continuar infusão de insulina endovenosa juntamente com reposição de fluídos mais suplementação com insulina subcutânea cada 4 horas, se necessário. Estas doses suplementares de 5 unidades de insulina simples a partir de glicemias de 150 mg/dl podem ser incrementadas em 5 unidades para cada 50 mg/dl de glicose acima de 150 mg/dl, até o máximo de 20 unidades para glicemias de 300 mg/dl ou mais. Quando o paciente aceitar a dieta, uma prescrição de múltiplas doses deve ser iniciada, com uma combinação de insulina simples com lenta, conforme necessário para controlar a glicose plasmática. Deve-se continuar a infusão de insulina endovenosa por pelo menos 1 a 2 horas após o início do esquema fracionado. A descontinuidade da insulina endovenosa associada a atraso no esquema fracionado pode provocar retrocesso no controle da CAD. Pacientes que já tomavam insulina podem voltar a receber a dose usada antes da CAD ou da DDH com ajustes adicionais posteriores. O paciente com primo-descompensação deve receber uma dose inicial de insulina de 0,5 a 1,0 unidade/kg/dia fracionada em pelo menos duas doses, compostas de insulina rápida com insulina lenta até que a dose ótima seja estabelecida.

C. Potássio

Apesar do déficit total de potássio, hipercalcemia leve a moderada não é incomum em pacientes com crises de hiperglicemia. Terapia com insulina, correção da acidose e a expansão volêmica diminuem a concentração do íon. Para prevenir a hipocalcemia, a reposição de potássio deve ser iniciada logo que a concentração sérica caia abaixo de 5,5 mEq/l, verificando-se que há débito urinário adequado. Geralmente 20 a 30 mEq de potássio (2/3 como KCl e 1/3 como KPO₄) em cada litro de fluido infundido é suficiente para manter a concentração sérica dentro de limites normais.

D. Bicarbonato

O uso de bicarbonato na CAD continua controverso (14). Em um pH > 7,0 o início da insulinoterapia bloqueia a lipólise e resolve a ceto-acidose sem necessidade de bicarbonato. Estudos prospectivos aleatorizados não mostraram nem benefícios nem aumento da morbidade e da mortalidade com o uso de bicarbonato no tratamento da CAD em pacientes com pH entre 6,9 e 7,1 (15). Não há estudos prospectivos aleatorizados abordando o uso de bicarbonato em CAD com pH < 6,9. Considerando-se que a acidose severa pode levar a inúmeros efeitos adversos, parece prudente que pacientes adultos, em CAD e com pH < 6,9 recebam 100 mmol de bicarbonato de sódio, em 400 ml de água destilada infundidos em 2 horas. Em pacientes com pH entre 6,9 e 7,0, 50 mmol de bicarbonato de sódio diluídos em 200 ml de água destilada, infundidos em 1 hora. Não administrar bicarbonato para pH > 7,0.

O uso de bicarbonato, além do uso da insulina, causa diminuição adicional nos níveis de potássio o que reforça a necessidade de monitorização deste íon. Os pacientes que recebem bicarbonato devem ter o pH reavaliado a cada 2 horas até atingir valores > 7,0 e o tratamento pode ser repetido a cada 2 horas se necessário.

E. Fosfato

Apesar do déficit total de fosfato atingir em média 1,0 mmol/kg na CAD, a fosfatemia é freqüentemente normal ou aumentada no momento do diagnóstico. A concentração de fosfato aumenta com a insulinoterapia. Estudos prospectivos não mostram benefício da reposição de fosfato no desfecho da CAD (16), e a reposição em excesso pode causar hipocalcemia severa sem tetania (7,16). Assim, para evitar fraqueza muscular cardíaca e esquelética devida a hipofosfatemia, uma reposição cuidadosa pode algumas vezes estar indicada em pacientes com disfunção cardíaca, anemia, depressão respiratória e naqueles com concentração sérica < 1,0 mg/dl. Quando indicada, 20 a 30 mEq de fosfato de potássio devem ser adicionados a cada litro de reposição de fluidos. Não há estudos disponíveis abordando o uso de fosfato no tratamento da DDH. A monitorização contínua e o uso da tabela de dados clínico-laboratoriais ajuda na recuperação dos parâmetros e nas intervenções terapêuticas.

F. Complicações

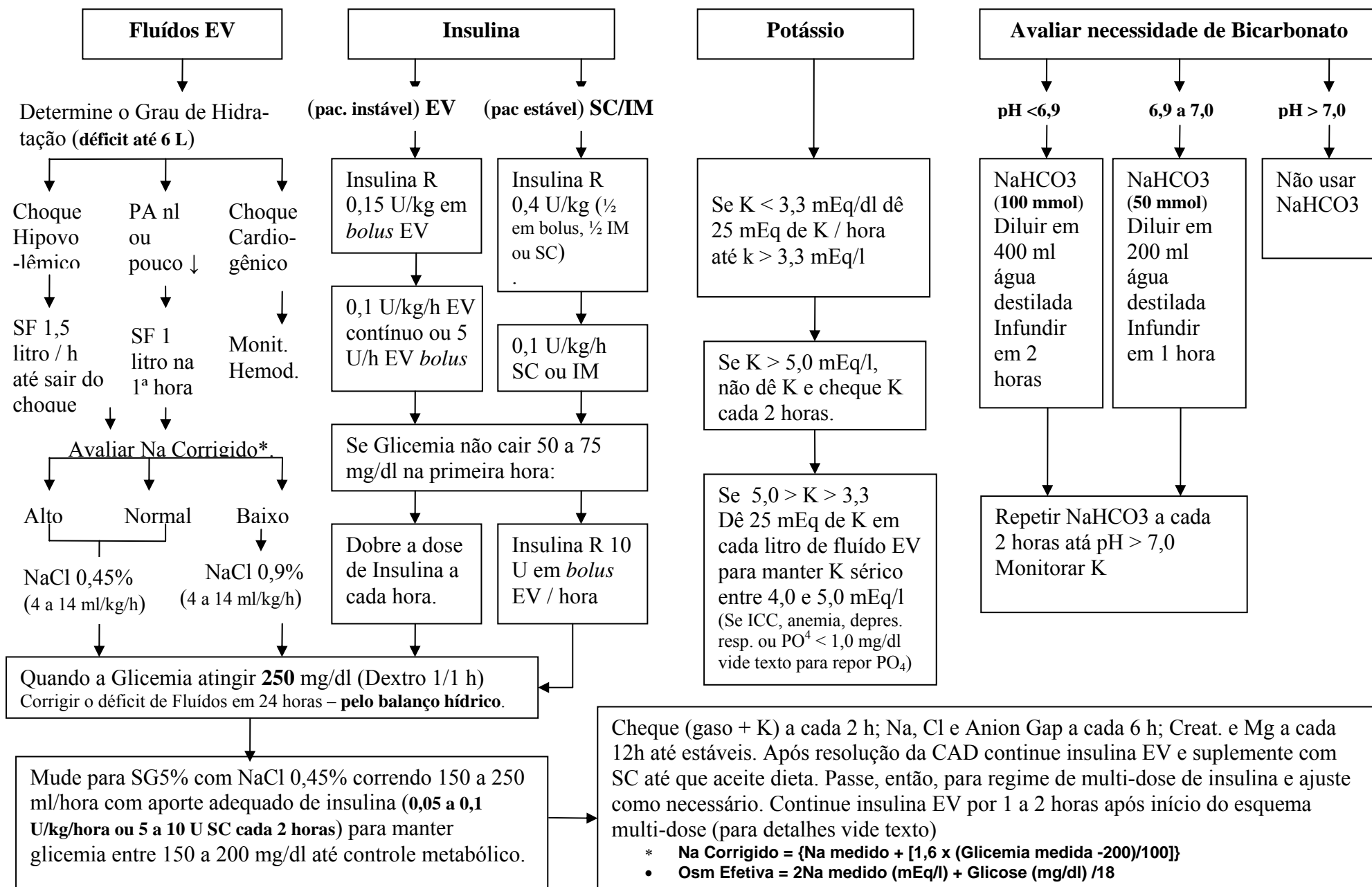
As complicações mais comuns da CAD e da DDH são a hipoglicemia por excesso de insulina, a hipocalcemia devida à insulinoterapia e/ou tratamento da acidose com bicarbonato e a hiperglicemia secundária à interrupção ou descontinuidade da infusão endovenosa de insulina sem a passagem adequada para o esquema subcutâneo. Os pacientes em recuperação de CAD podem desenvolver hiperclóremia devido ao uso excessivo de soro fisiológico usado para a reposição de água e eletrólitos. É normalmente passageira e passa a ser clinicamente significativa em pacientes com insuficiência renal aguda ou em oligúria.

Edema cerebral é raro porém freqüentemente fatal como complicação da CAD. Ocorre em 0,7 a 1,0 das crianças com CAD, mas já foi reportado em adultos na terceira década de vida (12,17). Casos fatais de edema cerebral também foram reportados em DDH. A deterioração do nível de consciência pode ser rápido, com convulsões, incontinência, alterações pupilares, bradicardia e parada respiratória. Estes sintomas ocorrem pela herniação do tronco cerebral. Como esta pode ser aguda, eventualmente não se observa o edema de papila ao exame de fundo de olho. O provável mecanismo para o edema seria o deslocamento de água para o espaço intracelular do SNC à medida que a osmolaridade sérica cai muito rapidamente. Como há falta de evidência científica neste tópico em adultos, as recomendações são de experiência de especialistas. Medida que poderia diminuir o risco de edema cerebral na DDH seria respeitar a taxa máxima de diminuição da osmolaridade de 3 mOsm/kg/hora e adicionar dextrose à solução de hidratação quando a glicemia atingir 250 mg/dl, para manter a glicemia na faixa de 250 a 300 mg/dl até a normalização da osmolaridade e a estabilização clínica (18).

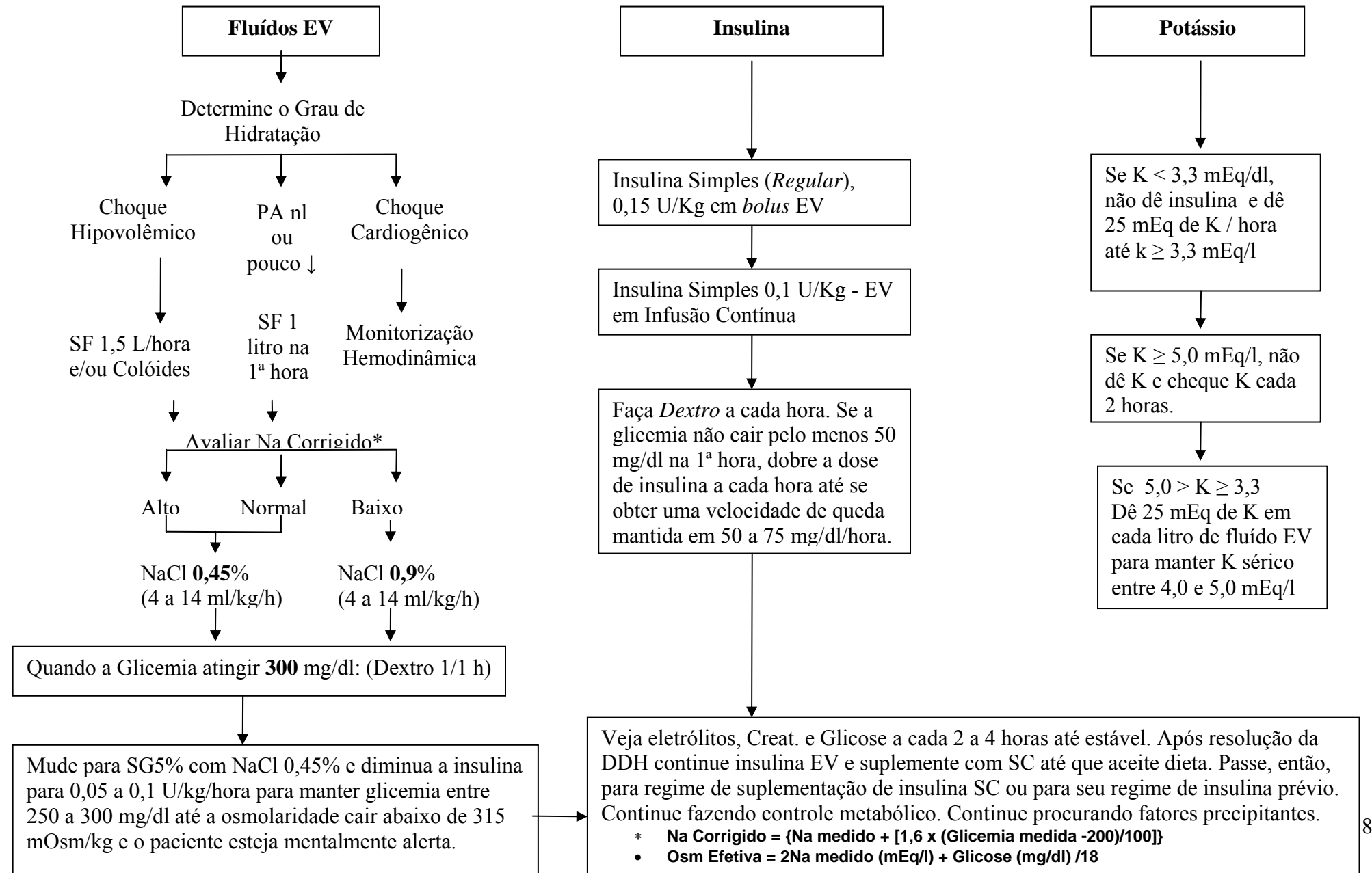
Edema agudo de pulmão não cardiogênico pode raramente complicar a CAD.

VI. Algoritmos – Próximas duas páginas:

Ceto-Acidose Diabética **Critérios Diagnósticos:** Hist. e Ex. Físico + Glicemia > 250 mg/dl com pH arterial < 7,3 e Bicarbonato < 15,0 mEq/l e Cetonúria moderada a intensa. Colher: Gaso Art+K (enc. pela enf)., Hemograma, Na, K, Uréia, Creat., Glicemia, Cloro, PO4, Urina I e ECG. Rx e Culturas S/N.



Descompensação Diabética Hiperosmolar Critérios Diagnósticos: Hist. e Ex. Físico + Glicemia > 600 mg/dl, pH > 7,3 Bicarbonato > 15,0 mEq/l, Osmolaridade Efetiva > 320 mOsm/kg/H2O e Cetonúria leves. Colher: Gaso+K, Hemograma, Na, Uréia, Creat., Glicemia, Urina I e ECG. Rx e Culturas S/N.



VIII. Referências Bibliográficas

1. Matz R: Hyperosmolar nonacidotic diabetes (HNAD). In *Diabetes Mellitus: Theory and Practice*. 5th ed. Porte D Jr, Sherwin RS, Eds. Amsterdam, Elsevier, 1997, p. 845–860
2. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, Barrett EJ, Kreisberg RA, Malone JI, Wall BM: Management of hyperglycemic crises in patients with diabetes mellitus (Technical Review). *Diabetes Care* 24:131–153, 2001
3. Polonsky WH, Anderson BJ, Lohrer PA, Aponte JE, Jacobson AM, Cole CF: Insulin omission in women with IDDM. *Diabetes Care* 17:1178–1185, 1994
4. Kitabchi AE, Fisher JN, Murphy MB, Rumbak MJ: Diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar nonketotic state. In *Joslin's Diabetes Mellitus*. 13th ed. Kahn CR, Weir GC, Eds. Philadelphia, Lea & Febiger, 1994, p. 738–770
5. Ennis ED, Stahl EJVB, Kreisberg RA: The hyperosmolar hyperglycemic syndrome. *Diabetes Rev* 2:115–126, 1994
6. Marshall SM, Walker M, Alberti KGMM: Diabetic ketoacidosis and hyperglycaemic non-ketotic coma. In *International Textbook of Diabetes Mellitus*. 2nd ed. Alberti KGMM, Zimmet P, DeFronzo RA, Eds. New York, John Wiley, 1997, p. 1215–1229
7. Carroll P, Matz R: Uncontrolled diabetes mellitus in adults: experience in treating diabetic ketoacidosis and hyperosmolar coma with low-dose insulin and uniform treatment regimen. *Diabetes Care* 6:579–585, 1983
8. Ennis ED, Stahl EJ, Kreisberg RA: Diabetic ketoacidosis. In *Diabetes Mellitus: Theory and Practice*. 5th ed. Porte D Jr, Sherwin RS, Eds. Amsterdam, Elsevier, 1997, p. 827–844
9. Hillman K: Fluid resuscitation in diabetic emergencies: a reappraisal. *Intensive Care Med* 13:4–8, 1987
10. Fein IA, Rackow EC, Sprung CL, Grodman R: Relation of colloid osmotic pressure to arterial hypoxemia and cerebral edema during crystalloid volume loading of patients with diabetic ketoacidosis. *Ann Intern Med* 96:570–575, 1982
11. Kitabchi AE, Sacks HS, Young RT, Morris L: Diabetic ketoacidosis: reappraisal of therapeutic approach. *Ann Rev Med* 30:339–357, 1979
12. Duck SC, Wyatt DT: Factors associated with brain herniation in the treatment of diabetic ketoacidosis. *J Pediatr* 113:10–14, 1988
13. Fisher JN, Shahshahani MN, Kitabchi AE: Diabetic ketoacidosis: low dose insulin therapy by various routes. *N Engl J Med* 297:238–247, 1977
14. Barnes HV, Cohen RD, Kitabchi AE, Murphy MB: When is bicarbonate appropriate in treating metabolic acidosis including diabetic ketoacidosis? In *Debates in Medicine*. Gitnick G, Barnes HV, Duffy TP, et al., Eds. Chicago, Yearbook, 1990, p. 172
15. Morris LR, Murphy MB, Kitabchi AE: Bicarbonate therapy in severe diabetic ketoacidosis. *Ann Int Med* 105:836–840, 1986
16. Fisher JN, Kitabchi AE: A randomized study of phosphate therapy in the treatment of diabetic ketoacidosis. *J Clin Endocrinol Metab* 57:177–180, 1983
17. Rosenbloom AL: Intracerebral crises during treatment of diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care* 13:22–33, 1990
18. Holsclaw DS Jr, Torcato B: Acute pulmonary edema in juvenile diabetic ketoacidosis. *Pediatr Pulmonology* 24:438–443, 1997
19. American Diabetes Association - Position Statement - Hyperglycemic Crises in Patients With Diabetes Mellitus: *Diabetes Care*, Volume 26, Supplement 1, January 2003
20. Matz R: Hypothermia in diabetic acidosis. *Hormones* 3:36–41, 1972