

STAND VAN ZAKEN

Hyperglykemische ontregeling bij kinderen en adolescenten

Dick Mul en Caroline R. Meijer

Recent verscheen een nieuwe richtlijn van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK) voor de behandeling van diabetische ketoacidose (DKA) en hyperglykemisch hyperosmolair syndroom (HHS).

DKA wordt gekenmerkt door hyperglykemie, ketose en acidose. Cerebraal oedeem is een gevreesde, levensbedreigende complicatie van DKA.

HHS wordt gekenmerkt door hyperglykemie, hyperosmolaliteit, ernstige dehydratie en geen of geringe ketonenproductie. Multi-organafalen, rabdomyolyse en trombose zijn de meest voorkomende complicaties.

De NVK-richtlijn maakt onderscheid tussen de behandeling van DKA en HHS, in tegenstelling tot de concept-richtlijn van Nederlandse Internisten Vereniging over diabetische ontregeling.

Bij DKA moet rehydratie en metabole correctie langzaam en voorzichtig gebeuren om cerebraal oedeem te voorkomen. Het gebruik van hypotone vloeistoffen wordt afgeraden. Correctie van hyperglykemie is van secundair belang en insuline moet in een lage dosering worden gestart.

Bij kinderen met HHS is correctie van intravasculaire ondervulling de belangrijkste behandeling. Als bij adequate vochttherapie de glucosewaarden onvoldoende dalen, moet toediening van insuline worden overwogen.

De klassieke vorm van hyperglykemische ontregeling bij kinderen is de diabetische ketoacidose (DKA). Op de adolescentenleeftijd kan ook een andere vorm van ontregeling voorkomen, het hyperglykemisch hyperosmolair syndroom (HHS), vooral bij obese kinderen met diabetes mellitus type 2 of kinderen bij wie de diagnose 'diabetes mellitus' nog niet is gesteld.^{1,2} Gezien de hoge morbiditeit en mortaliteit is het voor kinderarts en internist van belang om kennis te hebben van beide ziektebeelden, en met name van de verschillen ertussen, zodat zij van meet af aan gerichte behandeling kunnen inzetten (zie uitlegkader 'Praktijkvoorbeeld'). In dit artikel bespreken wij de huidige aanpak van hyperglykemische ontregeling op de kinder- en adolescentenleeftijd. Een recente richtlijn van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK) en de huidige revisie van de richtlijn 'Behandeling van acute ontregeling van diabetes mellitus' van de Nederlandse Internisten Vereniging (NIV) zijn aanleiding om de pathofysiologie en daaruit voortvloeiende consequenties voor de behandeling op een rij te zetten.^{3,4}

Haga Ziekenhuis, locatie Juliana Kinderziekenhuis,
afd. Kindergeneeskunde, Den Haag.

Dr. D. Mul, kinderarts-endocrinoloog; drs. C.R. Meijer, aios
kindergeneeskunde (thans: LUMC, afd. Kindergeneeskunde).

UITLEG

Een voorbeeld uit de praktijk

Patiënt A, een 12-jarige obese jongen, komt ziek en gedehydrateerd op de Eerste Hulp met een glucosewaarde van 120,6 mmol/l, metabole acidose, hoge serumosmolaliteit en lichte ketose. Hij wordt behandeld volgens de richtlijnen voor opvang van patiënten met diabetische ketoacidose. Op de IC-afdeling ontstaan een klinisch beeld van maligne hyperthermie met rabdomyolyse. Daarop vragen de behandelaren zich af of zij de juiste behandelstrategie hebben gevolgd.

DIABETES MELLITUS OP DE KINDERLEEFTIJD

De werkgroep Diabetes van de NVK schat dat er in Nederland circa 5500 kinderen van 0-18 jaar met diabetes mellitus zijn. Op grond van cijfers uit de periode 1996-1999 werd een incidentie van 18,6 per 100.000 per jaar vastgesteld voor de leeftijdsgroep van 0-14 jaar.⁵ Veruit

de meeste kinderen hebben diabetes mellitus type 1. Het percentage kinderen en adolescenten met diabetes mellitus type 2 ligt waarschijnlijk rond de 2 à 3%.⁶ Internationaal gezien presenteert tot 70% van de kinderen met diabetes mellitus zich met een DKA, afhankelijk van de leeftijd. In Nederland is dit percentage aanzienlijk lager. Kinderen in de jongste leeftijdsgroep – vooral de groep tot 2 jaar – hebben het hoogste risico op het ontwikkelen van DKA.⁷

PATHOFYSIOLOGIE VAN ACUTE HYPERGLYKEMISCHE ONTREGELING

Zowel bij HHS als bij DKA is het basale pathofysiologische mechanisme een verstoring van het glucosemetabolisme in het perifere weefsel door insulinetekort of insulineresistentie. Een insulinetekort leidt tevens tot ontremming van de lipolyse. Door lipolyse komen vrije vetzuren vrij, die in de lever worden omgezet in ketonen (acetoacetaat en beta-hydroxybutyraat).

De reactieve stijging in concentraties van tegenregule-

TABEL 1 Onderscheid tussen hyperglykemisch hyperosmolair syndroom en diabetische ketoacidose bij kinderen en volwassenen

kenmerk	kinderen en adolescenten		volwassenen
	DKA	HHS	HHS
biochemisch			
glucose in plasma; mmol/l	variabel	> 33	> 33
arteriële pH	< 7,30	> 7,30	> 7,30
bicarbonaat in serum; mmol/l	< 15	> 15	> 15
ketose bloed	+/- tot +++	+/- tot negatief	+/- tot negatief
ketose urine	+/- tot +++	+/- tot negatief	+/- tot negatief
osmolaliteit serum; * mOsm/kg	variabel	> 330	> 330
elektrolyt-tekort	variabel	++	++
klinisch			
dehydratie	mediaan circa 8%	ernstig	ernstig
overgewicht	zelden	vaker	vaker
Afro-Amerikaanse afkomst	is mogelijk	vaker	vaker
voorafgaande comorbiditeit	-	-	+
Kussmaul-ademhaling	+	- tenzij lactaatacidose	- tenzij lactaatacidose
buikpijn	+ bij ketose	zelden	onbekend
trombose	zelden	+	+
hyperthermie	-	+	-
rabdomyolyse	-	+	-
mengvorm van DKA en HHS	+	+	zelden

DKA = diabetische ketoacidose; HHS = hyperglykemisch hyperosmolair syndroom.

* Berekening osmolaliteit: $2 \times [\text{gemeten Na}^+] + [\text{glucose}]$ (in mmol/l) + $[\text{ureum}]$ (in mmol/l), uitgedrukt in mOsmol/kg. In de berekening van effectieve osmolaliteit wordt de ureumconcentratie niet meegenomen; voor effectieve osmolaliteit wordt een grens van 320 mOsm/kg aangehouden.⁹

UITLEG

Osmolaliteit

Concentratie van osmotisch werkzame stoffen per kilogram oplosmiddel (mOsm/kg).

Osmolariteit

Concentratie van osmotisch actieve stoffen per liter oplosmiddel (mOsm/l).

rende hormonen, zoals glucagon en cortisol, geven aanleiding tot verhoogde glucose-uitstoot door onder meer de lever. Het netto gevolg is hyperglykemie en metabole acidose. Deze hyperglykemie geeft, gecombineerd met het waterverlies door osmotische diurese, een stijging van de osmolaliteit (zie uitlegkader 'Osmolaliteit'). Een praktische maat hiervoor is de effectieve osmolaliteit ($\text{osmol}_{\text{eff}}$, gedefinieerd als $2 \times [\text{Na}^+] + [\text{glucose}]$ met concentraties in mmol/l), die wordt uitgedrukt in mOsm/kg. In eerste instantie kan een stijging van osmolaliteit worden beschouwd als een mechanisme dat intravasculaire vulling in stand houdt en ondervulling voorkomt. Wanneer bij HHS – dat met veel meer vochtverlies gepaard gaat dan DKA – de ondervulling onvoldoende wordt behandeld, zal de hypovolemische shock uiteindelijk toch fataal zijn.⁵ Bij een DKA op de kinderleeftijd geldt echter het adagium 'voorzichtig en met mate vullen', zoals wij verderop in dit artikel uitleggen.

DEFINITIES EN ONDERSCHIED DKA EN HHS

Er zijn belangrijke biochemische verschillen tussen DKA en HHS, zoals blijkt uit de definities van deze 2 vormen van ontregeling (tabel 1). In hoofdlijnen is er bij HHS geen acidose en weinig of geen ketose, terwijl de glucoseconcentratie en de effectieve osmolaliteit als gevolg van de ernstigere dehydratie veelal zeer hoog zijn. Als er bij een patiënt met HHS al acidose optreedt, is dit waarschijnlijk een lactatacidose bij hypoperfusie.

Kenmerkend voor DKA is de vorming van ketonlichamen en de daarmee gepaard gaande metabole acidose met een lage bicarbonaatconcentratie en compensatoire hypocapnie. De reden voor de geringe ketosevorming bij HHS is waarschijnlijk dat zeer weinig insuline al voldoende is om de lipolyse te remmen. Elektrolytstoornissen – met name verlies van kalium – zijn ernstiger bij HHS dan bij DKA.

Klinisch is het onderscheid tussen de 2 vormen van ontregeling niet altijd makkelijk te maken. Dehydratie is veelal ernstiger bij HHS, maar de mate van dehydratie is moeilijk in te schatten, vooral bij obese patiënten. De symptomen van polyurie en polydipsie nemen bij HHS geleidelijk toe, waardoor HHS pas laat herkend wordt, wanneer de dehydratie al ernstig is en er al sprake is van hypovolemie.

Hypovolemie is echter zeldzaam bij DKA. Van DKA op de kinderleeftijd werd in een recente studie beschreven dat het dehydratiepercentage mediaan 5,7 was.⁷ In eerder onderzoek bleek dat er geen goede klinische parameter is die het dehydratiepercentage bij kinderen met DKA accuraat weergeeft.⁸ Bij de behandeling van DKA mag nooit uitgegaan worden van een dehydratiepercentage hoger dan 8, zo is opgenomen in de richtlijn van de NVK.³ Overgewicht kan een fenomeen zijn dat de clinicus aan

HHS doet denken. Ook leeftijd kan in die richting wijzen. De meeste casusbeschrijvingen van kinderen met HHS betreffen namelijk jonge adolescenten vanaf circa 14 jaar, terwijl DKA ook bij jonge kinderen kan voorkomen. De typische klachten die passen bij metabole acidose – bijvoorbeeld Kussmaul-ademhaling – en bij ketose – bijvoorbeeld buikpijn – kunnen ontbreken bij patiënten met HHS.¹

Patiënten met HHS hebben een duidelijk hoger risico op trombose dan patiënten met DKA. Waarschijnlijk is dit te verklaren door de ernstigere dehydratie en hogere osmolaliteit bij deze patiënten. Dehydratie en hoge osmolaliteit geven namelijk via een effect op endotheelcellen aanleiding tot activatie van stollingsreacties.

De verschillen in biochemische en klinische parameters tussen DKA en HHS staan weergegeven in tabel 1. In vergelijking met DKA heeft HHS een hoge mortaliteit, boven de 30%; de doodsoorzaak is meestal multi-organfalen of een trombotische complicatie.^{1,9} Rabdomyolyse en maligne hyperthermie worden ook beschreven bij patiënten met HHS, met name bij kinderen. Gezien deze complicaties moet het ziektebeeld tijdig herkend en behandeld worden.¹⁰ Mengbeelden van DKA en HHS zijn ook beschreven; deze komen vaker op de kinderleeftijd voor dan bij volwassenen. Door late herkenning van DKA bij kinderen in de jongste leeftijdscategorie kan ook bij hen sprake zijn van sterke dehydratie en een hoge effectieve osmolaliteit op het moment dat de diagnose gesteld wordt.¹¹

MORTALITEIT EN CEREBRAAL OEDEEM BIJ DKA EN HHS

De mortaliteit en morbiditeit van DKA op de kinderleeftijd is aanzienlijk. De mortaliteit bedraagt 0,15- 0,30%, en bij 60-90% van de kinderen die aan DKA overlijden is cerebraal oedeem de oorzaak.¹² Bij jongvolwassenen en volwassenen met DKA komt cerebraal oedeem echter nauwelijks voor. De precieze pathofysiologie van cerebraal oedeem is nog steeds niet geheel opgehelderd. In hoofdlijnen zijn er 2 hypothesen.¹³

Volgens de ene hypothese is cerebraal oedeem een gevolg van osmotische zwelling van hersencellen bij of door de behandeling van DKA. Tijdens die behandeling daalt de osmolaliteit in de extracellulaire ruimte. Dit zou kunnen

leiden tot een osmotische verschuiving van water naar de hersencellen, waar de osmolaliteit hoger is. Het gevolg is dat de hersencellen zwellen. Daarom zou vochttoediening op grond van deze hypothese met mate moeten gebeuren.

Er zijn ook kinderen met DKA beschreven bij wie cerebraal oedeem optrad voorafgaand aan de behandeling.¹⁴ Deze observatie steunt de alternatieve hypothese, volgens welke cerebraal oedeem wordt beschouwd als een vorm van vasogeen oedeem. Cerebraal oedeem zou dus een gevolg zijn van de DKA en niet zozeer van de behandeling. Als de eerste hypothese juist is, namelijk dat cerebraal oedeem een gevolg is van osmotische zwelling, zou het risico hierop ook bij HHS hoog kunnen zijn. In de literatuur zijn daarvan echter weinig gevallen bekend.¹⁴⁻¹⁵ Een verklaring zou kunnen zijn dat door het ontbreken van acidose en hypocapnie er minder cerebrale vasoconstrictie is dan bij DKA, wat de hypothese van cerebraal oedeem als vasogeen-gemedieerd proces zou kunnen steunen.

Naast – maar mogelijk ook gerelateerd aan – bovengenoemde hypothesen zijn er diverse risicofactoren beschreven voor het optreden van cerebraal oedeem. Deze factoren zijn deels behandelingsgerelateerd en daarmee dus beïnvloedbaar door de behandelend arts (tabel 2).^{16,17}

BEHANDELING

DIABETISCHE KETOACIDOSE BIJ KINDEREN

De pijlers van behandeling van DKA bij kinderen zijn toediening van vocht en toediening van insuline. In 2012 bracht de Nederlandse Vereniging Kindergeneeskunde een landelijke richtlijn uit over de behandeling van DKA op de kindereleeftijd.³ De hoofdboodschap van deze richtlijn is dat bij DKA rehydratie en metabole correcties bij voorkeur langzaam en voorzichtig moeten gebeuren. In de acute fase moet het circulerend volume voorzichtig en met mate – maximaal 30 ml/kg – worden aangevuld. Het is belangrijk de effectieve osmolaliteit in de eerste 12-18 h stabiel te houden met het oog op de preventie van cerebraal oedeem. Correctie van de hyperglykemie is daarbij van secundair belang. Hiermee focust de richtlijn op de preventie van cerebraal oedeem dat als gevolg van vochttoediening zou kunnen optreden.

Wanneer een glucosebevattende infuusvloeistof toegediend moet worden om een daling van de glucoseconcentratie te corrigeren, dan wordt het gebruik van hypotone infuusvloeistoffen afgeraden. Ook infuusvloeistoffen met een glucosepercentage lager dan 10% zijn niet aan te raden, omdat deze zich – door de snelle influx van glucose in cellen – gedragen als een infusie met vrij water, waardoor de osmolaliteit daalt. Oplossingen met hypos-

molair zout zijn dus niet bruikbaar bij de behandeling van DKA.

Om cerebraal oedeem te voorkómen, is het advies geen bolus insuline toe te dienen en het gebruik van bicarbonaat alleen tot noodgevallen te beperken. De toediening van insuline hoort pas een uur na opname te beginnen, met een lagere startdosis – namelijk 0,025 IE/kg/h – dan volgens eerdere richtlijnen.

Ten slotte dient men bij kinderen en adolescenten met DKA zeker niet te snel over te gaan tot intubatie, omdat daarmee de fysiologische adaptie – vooral de intermitterende hypercapnie wordt verstoord, met verhoogde kans op stijging van de intracerebrale druk.¹⁸

HYPERGLYKEMISCH HYPEROSMOLAIR SYNDROOM BIJ KINDEREN

De eerste stap in de behandeling van kinderen met HHS is – desnoods agressieve – correctie van de intravasculaire ondervulling, die bij HHS veel uitgesprokener is dan bij DKA.^{5,15} De mortaliteit van HHS was namelijk significant in een groep patiënten die 24 h na de diagnose nog steeds tekenen van shock hadden of die minder dan 40 ml/kg vaatvulling hadden gekregen tijdens de eerste opvang.¹⁵ Ter correctie van de ondervulling kan een isotone zoutoplossing worden gebruikt, minimaal 20 ml/kg. Daarna kan het verdere vochtbeleid worden afgesproken. De

TABEL 2 Belangrijkste risicofactoren voor cerebraal oedeem bij kinderen met diabeteskeetoacidose^{19,20}

risicofactor

patiëntgerelateerd

jonge leeftijd
langere duur van symptomen
DKA op moment dat diagnose 'diabetes mellitus' gesteld wordt
ernstige acidose
hoge ureumconcentratie (dehydratie)*
lage P_{CO_2} *

behandelingsgerelateerd

toediening insulinebolus in eerste uur of hogere insulinedosis
toediening bicarbonaat
snelle daling natriumconcentratie†
groot volume vocht toegediend†

DKA = diabeteskeetoacidose.

* Past bij de hypothese dat cerebraal oedeem bij DKA een vorm van vasogeen oedeem is.

† Past bij de hypothese dat cerebraal oedeem bij DKA het gevolg is van osmotische zwelling.

LEERPUNTEN

hoeveelheid vocht die de patiënt verloren heeft moet in een periode van 48 h worden toegediend. Ook bij deze behandeling moet een te snelle daling van de effectieve osmolaliteit worden voorkomen.

De tweede stap is correctie van het glucosemetabolisme. Insulinetoediening staat in de eerste fase van de behandeling van HHS niet op de voorgrond. Enerzijds omdat door herstel van het intravasculaire volume vaak al een forse daling van de glucosewaarden optreedt, anderzijds omdat complete insulinedeficiëntie niet het pathofysiologisch mechanisme van HHS is. Pas wanneer bij adequate vochttherapie de glucosewaarden onvoldoende dalen – minder dan 2,7 mmol/l/h – kan insulinetoediening worden overwogen.

De derde pijler van behandeling is correctie van de elektrolytstoornissen, met name van hypokaliëmie. Ook bij patiënten met HHS wordt bicarbonaattoediening ontraden, vooral vanwege het risico op hypokaliëmie. In tegenstelling tot bij DKA lijkt er bij patiënten met HHS wel plaats te zijn voor correctie van hypofosfatemie, dat gepaard kan gaan met rhabdomyolyse.

VOLWASSENEN MET DKA OF HHS

In de conceptversie van de herziene NIV-richtlijn 'Behandeling van acute ontregeling van diabetes mellitus' wordt voor de behandeling geen essentieel onderscheid gemaakt tussen DKA als HHS.⁴ Er ligt minder nadruk op het stabiel houden van de effectieve osmolaliteit dan in de richtlijn van de NVK. De NIV-richtlijn adviseert ruime intraveneuze vochttoediening met een isotone infuusoplossing, te beginnen met NaCl 0,9% of Ringer/lactaat. Bij plasmaglucosewaarden < 14 mmol/l kan overgegaan worden op een glucose 5%-oplossing. Dit is dus een andere aanbeveling dan in de richtlijn voor kinderen staat.

Hersenoedeem is bij volwassenen een zeldzame complicatie; desondanks is het advies de plasma-osmolaliteit – bij volwassenen vooral via sturing op de glucosewaarden – niet te snel te laten dalen. Het toedienen van een insulinebolus wordt niet geadviseerd, en voor bicarbonaat is pas plaats als de acidose na enkele uren onvoldoende afneemt.

- **Het hyperglykemisch hyperosmolair syndroom komt niet alleen voor bij volwassenen, maar ook bij kinderen en adolescenten.**
- **Bij de behandeling van hyperglykemisch hyperosmolair syndroom heeft de behandeling van hypovolemie prioriteit.**
- **Rehydratie kan gepaard gaan met een snelle daling van de osmolaliteit. Bij kinderen en adolescenten vergroot dat de kans op cerebraal oedeem.**
- **Bij kinderen met diabetische ketoacidose moeten de rehydratie en metabole correcties voorzichtig gebeuren om cerebraal oedeem te voorkomen.**

CONCLUSIE

Bij kinderen en adolescenten verschilt de behandelstrategie bij diabetische ketoacidose principieel van die bij hyperosmotisch hyperosmolair syndroom. Bij kinderen met HHS ligt het accent op het – zo nodig agressief – corrigeren van de meestal ernstige dehydratie en hypovolemie. Bij kinderen met DKA daarentegen wordt een langzame correctie van de metabole ontregeling nagestreefd, met het oog op het risico van cerebraal oedeem. Ook op de kinder- en adolescentenleeftijd moet men bedacht zijn op het optreden van HHS. Lokale behandelprotocollen dienen aangepast te worden aan de inzichten uit de nieuwe richtlijnen.

Belangenconflict en financiële ondersteuning: formulieren met een belangenverklaring van de auteurs zijn beschikbaar bij dit artikel op www.ntvg.nl (zoeken op A5185; klik op 'Belangenverstrengeling').

Aanvaard op 28 augustus 2013

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2013;157:A5185

 **KIJK OOK OP WWW.NTVG.NL/KLINISCHEPRAKTIJK**

LITERATUUR

- 1 Rosenbloom AL. Hyperglycemic hyperosmolar state: an emerging pediatric problem. *J Pediatr*. 2010;156:180-4.
- 2 Carchman RM, Dechert-Zeger M, Calikoglu AS, Harris BD. A new challenge in pediatric obesity: pediatric hyperglycemic hyperosmolar syndrome. *Pediatr Crit Care Med*. 2005;6:20-4.
- 3 Leroy P, De Vroede M. De behandeling van kinderen met een diabetische ketoacidose (DKA) of hyperglykemisch hyperosmolair syndroom (HHS). Utrecht: Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde; 2012.
- 4 Nederlandse Internisten Vereniging. De behandeling van acute ontregeling van diabetes mellitus [concept richtlijn]. www.internisten.nl/uploads/m2/Xg/m2XgQG3r81mxaczcl_-fzg/Module---Acute-ontregeling.pdf, geraadpleegd op 4 november 2013.

- 5 Van Wouwe JP, Mattiazzo GF, El Mokadem N, et al. De incidentie en de eerste symptomen van diabetes mellitus type 1 bij 0-14-jarigen in Nederland, 1996-1999. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2004;148:1824-9.
- 6 Rotteveel J, Belksma EJ, Renders CM, Hirasings RA, Delemarre-van de Waal HA. Type 2 diabetes in children in the Netherlands: the need for diagnostic protocols. *Eur J Endocrinol.* 2007;157:175-80.
- 7 Wolfsdorf J, Craig ME, Daneman D, et al. Diabetic ketoacidosis in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2009;10(Suppl 12):118-33.
- 8 Zeitler P, Haqq A, Rosenbloom A, Glaser N. Hyperglycemic hyperosmolar syndrome in children: pathophysiological considerations and suggested guidelines for treatment. *J Pediatr.* 2011;158:9-14.
- 9 2011 Global IDF/ISPAD Guideline for diabetes in childhood and adolescence. Brussel: International Diabetes Federation/International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes; 2012.
- 10 Sottosanti M, Morrison GC, Singh RN, et al. Dehydration in children with diabetic ketoacidosis: a prospective study. *Arch Dis Child.* 2012;97:96-100.
- 11 Koves IH, Neutze J, Donath S, et al. The accuracy of clinical assessment of dehydration during diabetic ketoacidosis in childhood. *Diabetes Care.* 2004;27:2485-7.
- 12 Cochran JB, Walters S, Losek JD. Pediatric hyperglycemic hyperosmolar syndrome: diagnostic difficulties and high mortality rate. *Am J Emerg Med.* 2006;24:297-301.
- 13 Kilbane BJ, Mehta S, Backeljauw PF, Shanley TP, Crimmins NA. Approach to management of malignant hyperthermia-like syndrome in pediatric diabetes mellitus. *Pediatr Crit Care Med.* 2006;7:169-73.
- 14 Wetter J, Gohlke BC, Woelfle JF. Hyperglycemic hyperosmolar state as initial manifestation of pediatric insulin-dependent diabetes. *Klin Padiatr.* 2012;224:32-3.
- 15 Wolfsdorf J, Craig ME, Daneman D, et al. Diabetic ketoacidosis in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2009;10(Suppl 12):118-33.
- 16 Glaser NS, Wootton-Gorges SL, Marcini JP, et al. Mechanism of cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. *J Pediatr.* 2004;145:164-71.
- 17 Glaser NS, Wootton-Gorges SL, Buonocore MH, et al. Subclinical cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis randomized to 2 different rehydration protocols. *Pediatrics.* 2013;131:e73-80.
- 18 Canarie MF, Bogue CW, Banasiak KJ, Weinzimer SA, Tamborlane WV. Decompensated hyperglycemic hyperosmolarity without significant ketoacidosis in the adolescent and young adult population. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2007;20:1115-24.
- 19 Glaser N, Barnett P, McCaslin I, et al. Risk factors for cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. The Pediatric Emergency Medicine Collaborative Research Committee of the American Academy of Pediatrics. *N Engl J Med.* 2001;344:264-9.
- 20 Wolfsdorf J, Glaser N, Sperling MA. Diabetic ketoacidosis in infants, children, and adolescents: A consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2006;29:1150-9.
- 21 Tasker RC, Lutman D, Peters MJ. Hyperventilation in severe diabetic ketoacidosis. *Pediatr Crit Care Med.* 2005;6:405-11.