

Væskebehandling og risiko for hjerneødem hos barn med diabetisk ketoacidose

Sammendrag

Bakgrunn. Til tross for moderne behandling forekommer det fortsatt dødsfall hos barn på grunn av diabetesketoacidose. I de senere år har identifikasjon og forebygging av risikofaktorer for utvikling av hjerneødem vært sterkt betont. Man har spesielt vært opptatt av betydningen av natriumnivå og raske forandringer i serumosmolaritet når det gjelder risiko for å utvikle hjerneødem under behandling av diabetesketoacidose.

Materiale og metode. Vi gir en oppdatering av behandlingen av diabetesketoacidose hos barn med vekt på forebygging av hjerneødem. Relevant litteratur ble funnet gjennom systematisk søk i databasen PubMed og ved gjennomgang av referanselistene i sentrale artikler. Problemstillingen blir belyst ved en kasuistikk hos et barn med diabetisk ketoacidose og en ekstremt hyperosmolær tilstand.

Resultater og fortolkninger. Utviklingen av hjerneødem ved diabetisk ketoacidose ser ut til å være betinget av væskeforflytning over cellemembraner pga. raske endringer i osmotiske gradienter. Optimal behandling av diabetesketoacidose hos barn retter seg mot langsom korreksjon av dehydrering, hyperglykemi og elektrolyttforstyrrelser samt identifisering av risikofaktorer for utvikling av hjerneødem.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Ketoacidose og hyperosmolær hyperglykemi er to alvorlige akutte komplikasjoner av diabetes mellitus (1). Hos barn er diabetesketoacidose definert som en tilstand med glukosuri, hyperglykemi (s-glukose > 11 mmol/l), acidose (pH < 7,3 og standard bikarbonat < 15 mmol/l) og samtidig mer en 5 % dehydrering (2). Til tross for moderne behandling inntreffer fortsatt dødsfall hos barn med diabetesketoacidose. Den vanligste årsaken til død hos barn er relatert til utvikling av hjerneødem som man ser ved 0,3–1 % av alle episoder med diabetesketoacidose (3). Hjerneødem ved tilstanden medfører en mortalitet på rundt 25 %, og av dem som overlever, vil om lag en firedel få betydelige nevrologiske sekveler (4). I de senere år har man fremhevet betydningen av å kjenne risikofaktorer for utvikling av hjerneødem. Nivået av serum-natrium og raske endringer i serum-osmolaritet synes å være slike faktorer. I denne artikkelen presenterer vi en kasuistikk og diskuterer potensielle risikofaktorer for utviklingen av hjerneødem ved diabetesketoacidose hos barn. Med bakgrunn i litteraturen foreslår vi en behandlingsstrategi.

Pasient. En ni måneder gammel gutt, født til termin etter normalt svangerskap og normal fødsel, ble innlagt med feber og sløret bevissthet. Dagene før innleggelse var barnet utilpass, grinete og hadde tegn til øvre luftveisinfeksjon. Mor fortalte spontant at bleiene var påfallende våte. Ved innleggelsen var gutten febril, blek og reagerte kun på sterke smertestimuli. Han var sirkulatorisk stabil med normalt blodtrykk. Innkomstvekten var 11 kg. Han hadde moderate obstruksjonsfysikalia over lungene, var moderat klinisk dehydrert, for øvrig var den kliniske undersøkelsen normal.

Laboratorieprøvene viste følgende verdier: blodsukker 112 mmol/l, natrium 150 mmol/l, kalium 5,8 mmol/l, osmolaritet 412 mosmol/l, arteriell pH 7,0, baseoverskudd (BE) -20 mmol/l, standard bikarbonat 9 og CRP 100. Blodprøvene bekreftet mistanken om en hyperosmolær hyperglykemi og med en korrigert natriumverdi på over 200 foreligger også en betydelig hypernatremisk situasjon.

Initialt ble barnet rehydrert med intravenøs infusjon av fysiologisk saltvann (13 ml/kg/time) tilsatt kalium (2 mmol/kg/døgn). Første dosen insulin ble gitt intramuskulært (0,25 IE/kg) med umiddelbar overgang til intravenøs behandling (0,1 IE/kg/time). Etter fire timer var blodsukkernivået raskt fallende, svarende til en verdi på 6,75 mmol/time og målt serum-natriumnivå var stigende til mak-

simalverdi etter 7 timer på 167 mmol/l. Situasjonen ble da oppfattet som ytterligere utvikling av den hypernatremiske tilstand og man skiftet den intravenøse væskebehandlingen til en hypoton løsning (NaCl 0,45 %). Straks blodsukkerverdien var under 15 mmol/l skiftet en infusjonsløsning til glukose 5 % (50 mg/ml) med tilsetning av natrium (80 mmol/l) og kalium (20 mmol/l). Første døgnet fikk barnet totalt 1 660 ml væske, svarende til 3 372 ml/m²/24 timer. Osmolariteten falt i gjennomsnitt 3,8 mosmol/time. Gutten våknet gradvis til og var som han pleide et døgn etter innkomst. Ble utskrevet i velbefinnende med avtale om rutine oppfølging av nyoppdaget diabetes mellitus.

Patofysiologi

Cerebralt ødem opptrer typisk sett 4–12 timer etter igangsatt behandling (1), men kan også forekomme før behandlingsstart (5). Symptomer på cerebralt ødem er hodepine, gradvis nedsatt bevissthet, lav pulsfrekvens og økt blodtrykk (6). De patofysiologiske mekanismene bak utviklingen av hjerneødem er ikke fullstendig kartlagt. Flere ulike mekanismer er foreslått. Det er sannsynlig at akutt hjerneødem oppstår som følge av forstyrret ionetransport over cellemembranen (7) og påfølgende osmotisk ubalanse (8). Ved diabetesketoacidose er det natrium og glukose som i det vesentlige utgjør disse osmotiske kreftene. Hjernecellene er særlig påvirkelige for endringer i væskebalansen.

I dyreforsøk er det vist at hjerneceller autoregulerer osmotisk gradient ved danning av intracellulære osmoprotektive mole-

! Hovedbudskap

- Hjerneødem er fortsatt den viktigste årsaken til sykdom og død hos barn med diabetesketoacidose
- Raske endringer i natriumnivå og osmolaritet under behandling ser ut til å ha stor betydning for utvikling av hjerneødem
- En optimal behandling av diabetesketoacidose hos barn omfatter nøye overvåking, behandling og fungerende laboratorieservice
- Mannitol skal alltid være tilgjengelig ved behandlingen av diabetisk ketoacidose hos barn

Ansgar Berg
ansgar.berg@pedi.uib.no
Oddmund Søvik
Barneklubben

Asle Hirth
Hjerteavdelingen
Haukeland Universitetssjukehus
5021 Bergen

kyler. De viktigste blant disse er aminosyrene taurin og glutamat (9). Ved hyperglykemi, og skifte av vann fra intracellulære til ekstracellulære rom, vil det intracellulære volum være gjenopprettet i løpet av noen timer via disse mekanismene.

I terapeutisk sammenheng er problemet imidlertid at disse osmotisk aktive substansene har en langsom metabolisering. Ved for rask rehydrering, og da spesielt ved bruk av hypoosmolære væsker, vil det oppstå en situasjon med relativ hyperosmolaritet intracellulært. Faren for utvikling av hjerneødem er da stor. For å håndtere denne potensielt livstruende tilstanden er det derfor viktig å forstå sammenhengene mellom serum-osmolaritet, natrium og glukose. Ved uttalt hyperglykemi utgjør glukose en betydelig del av serum-osmolaritet og alle endringer i s-glukosekonsentrasjonen vil ha konsekvenser for osmotisk balanse. Natrium utgjør 95 % av kationkonsentrasjonen i plasma og er dermed den viktigste faktoren for regulering av volum og osmotisk trykk i ekstracellulærvæskene. Ved korrigerende av en hyperglykemisk tilstand vil derfor natrium være en motvekt mot for raskt fall i serum-osmolaritet. I de fleste situasjoner med diabetesketoacidose bør man derfor tilstrebe en stigning i målt natriumnivå de første 6–12 timene av behandlingen (10).

Som regel vil pasienter med alvorlig diabetesketoacidose ha et væsketap svarende til 50–100 ml/kg kroppsvekt. Dette skyldes osmotisk diurese grunnet hyperglykemi og oppkast grunnet ketoacidose. Selv om tapet av vann relativt sett er større enn tapet av natrium vil pasientene oftest ved diagnositidspunktet ha lavt serum-natriumnivå. Det skyldes ekstracellulær hyperosmolaritet grunnet hyperglykemi, som fører til skifte av vann fra det intracellulære til det ekstracellulære rom. På denne måten oppstår en fortykningseffekt og derved en falskt lav natriumkonsentrasjon i serum. Dette er viktig å ta med i vurderingen når pasienten har nådd normoglykemiske verdier, men fremdeles trenger intravenøs rehydrering. Det er enkelt ved hjelp av omregningsformler (ramme 1) å beregne korrigerert serum-natriumnivå og ut fra dette beregne hva slags osmolaritet den tilførte væsken bør inneholde (11).

Risikofaktorer

Flere potensielle risikofaktorer for utvikling av hjerneødem ved diagnositidspunkt og under behandling er identifisert. En manglende økning i målt serum-natriumnivå under behandling av diabetesketoacidose er assosiert med økt risiko for hjerneødem (12–14). Ingen studier har vist en sammenheng mellom grad av minskning i serumglukosekonsentrasjon og risiko for utvikling av hjerneødem (12, 13, 15–17). Det er holddepunkter for at graden av alvorlig acidose ved diagnositidspunkt gir en økt risiko for hjerneødem under behandling av diabetesketoacidose (12, 13, 17). Det er også vist en

sammenheng mellom bruk av bikarbonat for korreksjon av metabolsk acidose og utviklingen av hjerneødem (12). Dette skyldes sannsynligvis hjernehypoksi i forbindelse med bikarbonatinfusjon (18).

Forhøyede verdier av karbamid ved diagnositidspunkt er assosiert med økt risiko for hjerneødem og er sannsynligvis relatert til graden av alvorlig dehydrering hos disse pasientene (12). De fleste studier viser ingen assosiasjon mellom grad av hyperglykemi ved diagnositidspunkt og risiko for utvikling av hjerneødem (12, 16).

Praktisk tilnærming

De fleste behandlingsprinsipper og internasjonale retningslinjer for behandling av diabetesketoacidose hos barn bygger på tradisjoner og ikke på resultater fra kontrollerte studier (2, 10). Målsettingen med behandlingen er ikke å oppnå rask normoglykemi, men gjennom tilførsel av insulin og væske langsamt korrigerer ketoacidose, dehydrering og elektrolyttforstyrrelser. På denne måten kan hjerneødem forebygges.

Det bør inngå en time-til-time-basert dokumentert klinisk observasjon med væskeskjema og blodprøveresultater gjennom hele behandlingsforløpet inntil acidosen er reversert (10). Det bør etableres full kardiopulmonal overvåking med puls, blodtrykk og respirasjonsfrekvens. Ved alvorlig diabetesketoacidose bør pasienten overvåkes med EKG med spesiell vekt på T-bølgeendringer som forekommer ved elektrolyttforstyrrelser. Blod for analyse av s-glukosenivå tas

Ramme 1

Nyttige formler ved behandling av hyperosmolære tilstander

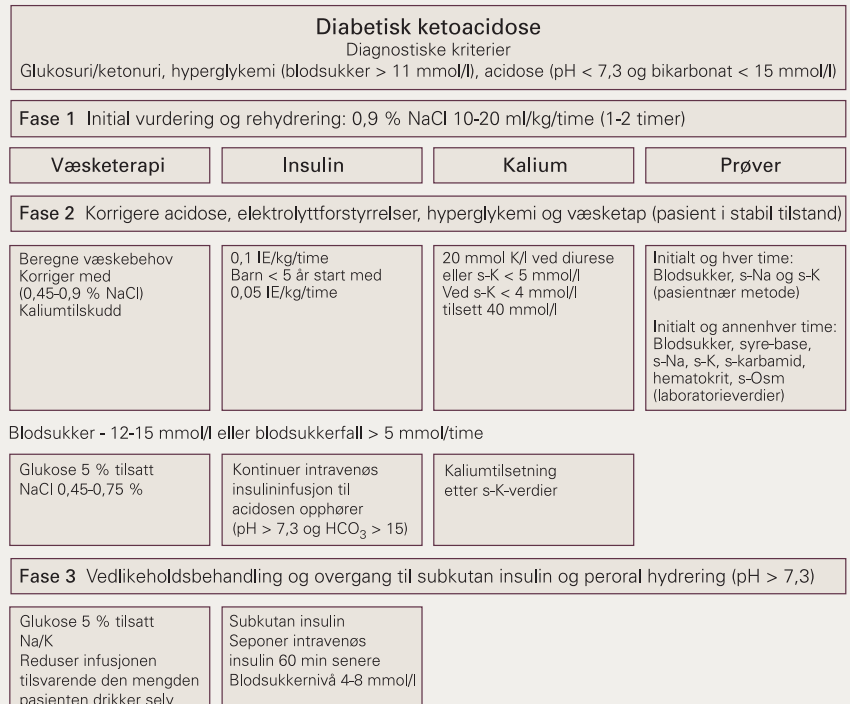
- Beregning av overflateareal (BSA) hos barn > 10kg: $BSA (m^2) = ((\text{høyde (cm)} \times \text{vekt (kg)}) / 3600)^{1/2}$
- Beregning av korrigerert serum-natrium: $\text{Korrigerert s-natrium} = \text{målt s-Na} + (\text{venøs blod-glukose} - 5,6) / 2$
- Beregning av serum-osmolaritet: $\text{Osmolaritet (mosmol/l)} = 2 \times \text{s-Na} + \text{s-glukose} + \text{s-karbamid}$

kapillært eller intravenøst fra en separat kanyle i en annen ekstremitet enn der insulininfusjon pågår. Blodsukkernivået bør bestemmes hver time med en pasientnær metode (10). Konsentrasjonsbestemmelse av s-natrium og s-kalium anbefales gjennomført hver annen time første døgnet. S-karbamid og kapillær syre-base-balanse bør måles fire ganger i døgnet. Osmolaritet kan beregnes ut fra formler (ramme 1) og via laboratorieanalyser. Hver time bør det foretas en orienterende neurologisk evaluering med tanke på faresignaler ved hjerneødem. Det er viktig at alle endringer registreres.

Behandling

Målsettingen med den initiale væsketerapien er ekspansjon av det sirkulerende volum

Figur 1



Forslag til behandlingsprotokoll ved diabetisk ketoacidose hos barn

Tabell 1 Beregning av væskebehov hos barn

Kroppsvekt (kg)	ml/kg/døgn	Totalt døgnbehov (ml)
0–10	100	0–1 000
11–20	50	1 000 + 0–500
> 20	20	1 500 +

(fig 1). Dette gir økt perifer utnyttelse av glukose og bedret nyreperfusjon. Volumkorreksjon må alltid vurderes opp mot risiko for utvikling av hjerneødem. Både dyreeksperimenter og humane studier viser at intrakranielt trykk stiger under intravenøs væskebehandling (14, 19). Total væsketilførsel er derfor foreslått ikke å overstige 4 liter per m² overflate per 24 timer (20). Ved innleggelsen skal alltid pasientens hydreringsstatus vurderes og væske behovet beregnes. Det initiale væskeunderskuddet er ofte 50–100 ml/kg (21) og kan beregnes ut fra kroppsvekt og hydreringsstatus. I tillegg estimeres døgnbehovet som hos barn avhenger av kroppsvekt (tab 1). De første fire timene bør væsketilførselen ikke overstige 10–20 ml/kg/time. Man anbefaler videre å korrigere det resterende væskebehov (døgnbehov + underskudd) jevnt over de neste 48 timer (2, 10).

Erfaringsmessig vil 0,9 % NaCl innfundert i en hastighet på 1,5 ganger basalbehovet gi en tilfredsstillende rehydrering med fall i osmolaritet på mindre enn 3 mosmol/kg per time. Acidosen bidrar til at målte kaliumverdier ofte er normale eller forhøyede til tross for reell kaliummangel pga. intracellulære tap. Så snart god diurese er etablert og s-kaliumnivået er kjent, skal infusjonsvæsken tilsettes kalium (2, 10). Ved alvorlig dehydrering og truende hypovolemisk sjokk gis en rask, men kortvarig rehydrering over 1 time med 0,9 % NaCl. Det foreligger ingen data om at kolloider skal foretrekkes fremfor krystalloider ved behandlingen av hypotensjon ved diabetesketoacidose hos barn (2).

Insulin hemmer lipolyse og ketogenese og derved ytterligere forverring av pasientens ketoacidose. Selv om rehydrering initialt senker glukoseverdiene alene, anbefales insulinsubstitusjon allerede fra behandlingsstart dersom det ikke samtidig foreligger truende sjokk (2, 10). Intravenøs kontinuerlig infusjon med insulin, uten forutgående bolusdose, er en praktisk og sikker behandlingsmetode (22) som anbefales til alle barn med diabetesketoacidose. Insulinets halveringstid ved intravenøs behandling er ca. 4 minutter og likevektskonsentrasjon med terapeutiske insulinnivåer oppnås innen 15–20 minutter ved en dosering på 0,05–0,1 IE/kg/time (23). Insulininfusjonen kan vanligvis kontinueres i 24–48 timer og overlappning med subkutan dosering i 2 timer opprettholder jevne blodsukker verdier. Det er anbefalt å tilstrebe et fall i s-glukosenivået på maksimalt 4–5 mmol/l/time, og man kan justere insulininfusjonen i forhold til dette

(2, 10). Først når acidosen er opphevet, bør blodsukknivået senkes til normale verdier. For å unngå hypoglykemi episoder under pågående behandlingen anbefales glukose tilskudd til den intravenøse væsken når glukoseverdiene faller til 12–15 mmol/l (2, 10). Ved glukoseverdier under 2,5 mmol/l stoppes insulinet i maksimalt 10–15 minutter inntil infusjonen gjeninnsettes med justert dosering. Ved glukoseverdier over 15 mmol/l økes insulindosen med 25 %.

Peroral væske kan gis når acidosen er opphevet (pH > 7,3) og kvalme/oppkast har gitt seg, noe som vanligvis inntreffer etter 12 timer behandling. For de neste 36 timene kan inntil 25 % av væskebehovet tilføres peroralt. Så lenge blodsukkerkonsentrasjonen er over 15 mmol/l kan man bruke fysiologisk saltvannsløsning (NaCl 0,9 %) intravenøst. Når blodsukkerkonsentrasjonen faller til 12–15 mmol/l bør man skifte infusjonsløsning til glukose 5 % (50 mg/ml) tilsatt 0,45–0,9 % NaCl for å unngå for stort fall i serum-osmolaritet (2, 10). Den effektive osmolaritet ($2 \times (\text{Na} + \text{K}) + \text{glukose} + \text{urea}$) ved diagnosetidspunkt ligger ofte på 300–350 mosmol/l. Ketoner kan bidra med opptil 10–20 mosmol/kg. Natriumtilsetning beregnes ut fra den korrigerede natriumverdi (ramme 1). Korrigert natriumkonsentrasjon skal bestemmes ved hjelp av innkomstprøvene for å få et bilde av hva natriumverdien ville vært uten hyperglykemi (24).

Under terapien bør målt s-natriumkonsentrasjon teoretisk stige 2 mmol for hver 5,5 mmol fall i s-glukosekonsentrasjon slik at serum-osmolariteten ikke reduseres for raskt. S-natriumnivået kan når blodsukkernivået normaliseres, stige til den korrigerede verdi uten at dette betyr utvikling av en ytterligere hypernatremi. Dersom korrigert s-natriumkonsentrasjon er større enn 150–160 mmol/l, taler dette for at det foreligger en hypernatremisk tilstand. Det tilstrebes en liten stigning i målt s-natriumnivå de første 12 timene og et samtidig fall i osmolaritet på 4–5 mosmol/time (2). Ved større senkning av osmolaritet enn de anbefalte verdier kan man senke rehydreringshastigheten eller alternativt øke natriumtilskuddet i infusjonsvæsken. Dersom s-natriumnivået viser manglende stigning eller fallende verdier under væsketerapien, bør man revurdere behandlingen med tanke på å øke mengden av natrium i infusjonsvæsken. I en slik situasjon bør man være spesielt oppmerksom på utvikling av hjerneødem.

Acidosen korrigeres vanligvis ved hjelp av rehydrering og insulinbehandling alene. Målemetodene for baseoverskudd ved diabetesketoacidose gir ofte lavere verdier enn det som er reelt slik at korreksjon av acidosen med bikarbonat bare bør gis ved pH-verdier mindre enn 7,0. Bikarbonat er ikke anbefalt i den initiale rehydreringen pga. risiko for alvorlig hypokalemi, økt osmolar belastning, vevshypoksi og forverret intrakraniell acidose. Dersom bikarbonat er indisert, anbefales 1–2 mmol/kg over 60 minutter (10).

Pga. hyperosmolaritet, hypotensjon og acidose vil barn med diabetesketoacidose i større eller mindre grad være cerebralt påvirket. Hjerneødem opptrer vanligvis i løpet av de første 12 timene etter påbegynt rehydrering, altså i en periode der den generelle kliniske tilstanden til barnet er i bedring. Det kan derfor være vanskelig å oppdage utvikling av hjerneødem. Man bør spesielt være oppmerksom på økt risiko ved blodsukkerfall mer enn 4–5 mmol/l/time, manglende økning i målt s-natriumnivå, raskt fallende osmolaritet (> 5–6 mosmol/time) eller hvis det har vært gitt mer enn 4 liter væske/m²/24 timer (25). I de fleste tilfeller vil man få tegn på forhøyet intrakranielt trykk: økende hodepine, lavere pulsfrekvens, endringer i nevrologisk status (uro, irritabilitet, nedsatt bevissthet, inkontinens og pareser), økende blodtrykk og nedsatt oksygenmetning.

Hvis det oppstår klinisk mistanke om utvikling av hjerneødem, tilrådes væskerestriksjon (halvere infusjonsvolumet) og øyeblikkelig behandling med mannitolinfusjon 1,0 g/kg over 20 minutter (5 ml/kg, 20 % løsning) (10). Mannitolbehandling er vist å kunne reversere livstruende herniering (26). Behandling med mannitol kan gjentas etter 2 timer ved manglende respons (10). Hyperton væske (3 %), 5–10 ml/kg over 30 minutter kan være et alternativ til mannitol (27). Ved manglende respons eller forverring bør det vurderes respiratorbehandling og overflytting til intensivavdeling. Man skal ikke avvente respiratorbehandling i påvente av bildediagnostikk da et normalt CT av hodet ikke kan utelukke forhøyet intrakranielt trykk. Det foreligger ingen data vedrørende bruk av glukokortikoider ved diabetesketoacidoserelatert hjerneødem. Mannitol skal alltid være lett tilgjengelig og dosert i forbindelse med behandling av diabetesketoacidose hos barn (10).

Konklusjon

Alvorlige forstyrrelser og raske endringer i serum-osmolaritet hos barn med diabetesketoacidose er relatert til økt risiko for utvikling av hjerneødem. Hjerneødem kan forebygges ved omhyggelig kontrollert væske- og elektrolytterapi. Pasienten rehydreres langsomt og målt s-natriumnivå bør stige mot korrigerede verdier når s-glukosenivået faller slik at endringene i s-osmolaritet ikke blir for raske. Hvis det oppstår kliniske mistanke om hjerneødem, anbefales øyeblikkelig behandling med mannitol.

Manuskriptet ble godkjent 16.3. 2005.

Litteratur

- Edge JA, Ford-Adams ME, Dunger DB. Causes of death in children with insulin dependent diabetes 1990–96. *Arch Dis Child* 1999; 81: 318–23.
- Dunger DB, Sperling MA, Acerini CL et al. European Society for Paediatric Endocrinology/Lawson Wilkins pediatric endocrine society consensus statement on diabetic ketoacidosis on children and adolescents. *Pediatrics* 2004; 113: 133–40.

>>>

3. Edge JA, Hawkins MM, Winter DL et al. The risk and outcome of cerebral oedema developing during diabetic ketoacidosis. *Arch Dis Child* 2001; 85: 16–22.
4. Cummings E, Lawrence S, Daneman D. Cerebral edema (CE) in pediatric diabetes ketoacidosis (DKA) in Canada. *Diabetes* 2003; 52: A400.
5. Deeb L. Development of fatal cerebral oedema during outpatient therapy for diabetic ketoacidosis. *Pract Diabetes Int* 1989; 6: 212–3.
6. Muir A. Therapeutic controversy. Cerebral edema in diabetic ketoacidosis: a look beyond rehydration. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 509–13.
7. O'Donnell ME, Martinez A, Sun D. Endothelial Na-K-Cl cotransport regulation by tonicity and hormones: phosphorylation of cotransport protein. *Am J Physiol* 1995; 269: 1513–23.
8. McManus ML, Churchwell KB, Strange K. Regulation of cell volume in health and disease. *N Engl J Med* 1995; 333: 1260–6.
9. Trachtman H, Futterweit S, del Pizzo R. Taurine and osmoregulation. IV. Cerebral taurine transport is increased in rats with hypernatremic dehydration. *Pediatr Res* 1992; 32: 118–24.
10. International Society for Pediatric And Adolescents (ISPAD) Consensus guidelines 2000 for the management of type 1 diabetes mellitus in children and adolescents. www.ispad.org (26.1.2005).
11. Mosteller RD. Simplified calculation of body surface area. *N Engl J Med* 1987; 317: 1098.
12. Glaser N, Barnett P, McCaslin I et al. Risk factors for cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. The Pediatric Emergency Medicine Collaboratory Research Committee of the American Academy of Pediatrics. *N Engl J Med* 2001; 344: 264–9.
13. Hale PM, Rezvani I, Braunstein AW et al. Factors predicting cerebral edema in young children with diabetic ketoacidosis and new onset type I diabetes. *Acta Paediatr* 1997; 86: 626–31.
14. Harris GD, Fiordalisi I, Harris WL et al. Minimizing the risk of brain herniation during treatment of diabetic ketoacidemia: a retrospective and prospective study. *J Pediatr* 1990; 117: 22–31.
15. Bello FA, Sotos JF. Cerebral oedema in diabetic ketoacidosis in children. *Lancet* 1990; 336: 64.
16. Mahoney CP, Vlcek BW, DelAguila M. Risk factors for developing brain herniation during diabetic ketoacidosis. *Pediatr Neurol* 1999; 21: 721–7.
17. Mel JM, Werther GA. Incidence and outcome of diabetic cerebral oedema in childhood: are there predictors? *J Paediatr Child Health* 1995; 31: 17–20.
18. Bureau MA, Begin R, Berthiaume Y et al. Cerebral hypoxia from bicarbonate infusion in diabetic acidosis. *J Pediatr* 1980; 96: 968–73.
19. Clements RS, Blumenthal SA, Winegrad AI. Increased cerebrospinal-fluid pressure during treatment of diabetic ketosis. *Lancet* 1971; 2: 671–5.
20. Duck SC, Wyatt DT. Factors associated with brain herniation in the treatment of diabetic ketoacidosis. *J Pediatr* 1988; 113: 10–4.
21. Mackenzie A, Barnes G, Shann F. Clinical signs of dehydration in children. *Lancet* 1989; 2: 605–7.
22. Kitabchi AE. Low-dose insulin therapy in diabetic ketoacidosis: fact or fiction? *Diabetes Metab Rev* 1989; 5: 337–63.
23. Scade DS, Eaton RP. Dose response to insulin in man: differential effects on glucose and ketose body regulation. *J Clin Endocrinol Metabol* 1977; 44: 1038–53.
24. Katz MA. Hyperglycaemia-induced hyponatraemia – calculation of expected serum sodium depression. *N Engl J Med* 1973; 289: 843–4.
25. Carlotti APCP, Bohn D, Halperin ML. Importance of timing of risk factors for cerebral oedema during therapy for diabetic ketoacidosis. *Arch Dis Child* 2003; 88: 170–3.
26. Rogers B, Sills I, Cohen M et al. Diabetic ketoacidosis. Neurologic collapse during treatment followed by severe developmental morbidity. *Clin Pediatr* 1990; 29: 451–6.
27. Kamat P, Vats A, Gross M et al. Use of hypertonic saline for the treatment of altered mental status associated with diabetic ketoacidosis. *Pediatr Crit Care Med* 2003; 4: 239–42.