

UNDERSTANDING THE DISEASE

Management of diabetic ketoacidosis



Bruno A. M. P. Besen^{1,2,3*} , Otavio T. Ranzani^{4,5} and Mervyn Singer⁶

© 2022 Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature

*Correspondence: brunobesen@yahoo.com.br

¹ Medical ICU, Internal Medicine Division, Hospital das Clínicas HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, Rua Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255, Room 11083, 11Th Floor, São Paulo, SP 05403-000, Brazil

Full author information is available at the end of the article

Xin cảm ơn bệnh nhân Lê Văn H., (nam, 60 tuổi) và các bạn đồng nghiệp đã mang đến một bức tranh lâm sàng cho chủ đề DKA này.

Việt-nam, Sài-gòn, 01|04|2023

Người dịch: Nguyễn Đức Thanh Liêm

Management of diabetic ketoacidosis	Điều trị Toan Keton do Đái tháo đường
Diabetic ketoacidosis (DKA) commonly requires critical care admission. Guidelines, however, provide differing recommendations [1, 2]. We propose a pathophysiologybased approach to management. DKA diagnosis and resolution criteria are described in the Supplemental File.	Toan Keton do Đái tháo đường (Diabetic Ketoacidosis, DKA) thường cần phải nhập khoa hồi sức. Tuy nhiên, các hướng dẫn đưa ra nhiều khuyến cáo khác nhau. Chúng tôi sẽ đề xuất một phương thức tiếp cận điều trị dựa vào sinh lý bệnh học. Các tiêu chuẩn chẩn đoán được liệt kê ở các file đính kèm.
Pathophysiology	Sinh lý bệnh học
The primary reason underlying the development of DKA is insulin deficiency, either absolute or relative in the context of an insult that generates higher levels of counterregulatory hormones.	Nguyên nhân cốt lõi đưa đến sự xuất hiện của DKA là thiếu hụt insulin, trực tiếp hoặc gián tiếp trong các bối cảnh gây tăng cao lượng hormone đối lập với insulin (như glucagon, epinephrine, norepinephrine) qua đó làm tăng đường máu.
In the liver, the high glucagon-to-insulin ratio increases gluconeogenesis and glycogenolysis through enzymatic stimulation, further increasing glycemic levels. In adipose tissue, the increased glucagon-to-insulin ratio increases lipolysis through hormone-sensitive lipase and thus the availability of circulating free fatty acids (FFA). FFA undergo beta-oxidation in hepatic mitochondria with conversion to acetoacetate and β -hydroxybutyrate resulting ketonemia and acidosis. Ketonemia is responsible for some features of DKA such as nausea and vomiting, abdominal pain, and ketone halitosis. Biochemically, a high anion gap acidosis is a hallmark of DKA [3].	Ở gan, tỉ lệ glucagon:insulin tăng cao trong quá trình tân tạo đường và ly giải glycogen (tiền thân của glucose) thông qua sự kích hoạt của men, làm tăng cao nồng độ đường máu. Ở mô mỡ, tỉ lệ glucagon:insulin tăng lên gây tăng sự ly giải mỡ thông qua men lipase nhạy-cảm-với-hormone và do đó đẩy acid béo tự do (free fatty acids, FFA) vào tuần hoàn. Dưới quá trình beta-oxi-hóa (beta-oxidation) ở ti thể trong tế bào gan, phần acid béo này được chuyển đổi thành acetoacetate và beta-hydroxy-butyrat đưa đến tình trạng ketone-máu và toan hóa. Ketone-máu gây ra nhiều đặc điểm của DKA như buồn nôn, ói mửa, đau bụng, và hơi thở ketone. Về mặt sinh hóa, toan hóa tăng anion gap là điểm đặc trưng của DKA.
In most circumstances, blood glucose levels > 180 - 200mg/dL (10-11 mmol/L) surpass maximum glucose reabsorption capacity within the renal proximal tubule. This results in increased intratubular osmolarity and osmotic diuresis which contributes to free water wasting and loss of electrolytes such as sodium and potassium. β -hydroxybutyrate is excreted in the urine, contributing to hyperchloremic metabolic acidosis when excreted with sodium instead of ammonium.	Trong đại đa số trường hợp, mức đường máu > 180 - 200mg/dL (10-11 mmol/L) vượt qua ngưỡng đường mà ống lượn gần của thận có thể hấp thu. Điều này làm tăng nồng độ thẩm thấu trong ống thận và do đó gây lợi niệu thẩm thấu, góp phần cho tình trạng mất nước và điện giải như Natri và kali. Beta-hydroxy-butyrat được tiết vào nước tiểu, góp phần gây ra tình trạng toan chuyển hóa tăng chloride máu khi nó được thải cùng natri thay vì ammonium.

If this pathophysiological process is allowed to continue, hypovolemia will impact glomerular filtration, resulting in decreased glycosuria and urinary excretion of ketoacids, further worsening metabolic acidosis and hyperglycemia [3].

The combination of hyperglycemia, ketonemia and acidosis represents the complete picture of DKA. Exceptions exist, especially with the increasingly common euglycemic DKA presentation related to sodium/glucose transport protein 2 (SGLT2) inhibitors [4]. Tubular inhibition of SGLT-2 enhances excretion and decreases the threshold for filtered glucose reabsorption. With an intercurrent event, counterregulatory hormone levels increase and DKA ensues with normal-to-slightly-raised glycemia. Not all features of DKA may be evident, except for high anion-gap acidosis and ketosis.

Cơ chế sinh bệnh học này nếu cứ tiếp diễn sẽ đưa đến tình trạng giảm thể tích theo đó ảnh hưởng đến độ lọc cầu thận, làm giảm lượng đường trong nước tiểu cũng như sự thải loại ketoacids, và từ đó làm nặng hơn tình trạng toan chuyển hóa lẫn tình trạng tăng đường máu.

Sự kết hợp giữa tăng đường máu, keton máu và toan hóa về nên một bức tranh hoàn chỉnh của DKA. Có một ngoại lệ, đặc biệt với tình trạng mới xuất hiện gần đây là tình trạng DKA có đường máu không tăng do sử dụng thuốc ức chế protein vận natri/glucose (Sodium/Glucose transport protein 2 inhibitors, SGLT2 inhibitors). Sự ức chế ống thận của SGLT-2 gây tăng thải và giảm ngưỡng/khả năng tái hấp thu glucose của trong dịch lọc. Nồng độ các hormone đối lập với insulin (counter-regulatory hormone) tăng lên, như một sự kiện trung gian, và DKA xảy ra với nồng độ đường máu bình thường hoặc tăng nhẹ. Toàn bộ các triệu chứng của DKA theo đó có thể không hiện diện, trừ tình trạng toan hóa tăng anion-gap và keton máu.

Management

Three main issues should be addressed:

- Insulin to resolve the condition at its root cause (glucagon-to-insulin ratio).
- Fluid repletion to correct hypovolemia (if present) and total body water.
- Electrolyte replacement, with particular attention to potentially life-threatening shifts in serum potassium.

A first-do-no-harm approach is essential. At the very outset, assess whether the patient has overt signs of hypovolemia and urgently measure the serum potassium level.

Điều trị

Có ba vấn đề cần quan tâm:

- Insulin giúp giải quyết gốc rễ vấn đề (là tỉ lệ Glucagon:Insulin).
- Bù dịch để điều chỉnh tình trạng giảm thể tích (nếu có) lẫn lượng nước của toàn cơ thể.
- Điều chỉnh điện giải, đặc biệt cần chú ý nguy cơ đe dọa tính mạng do sự di chuyển của kali từ tế bào vào máu.

Đầu tiên, đừng làm gì có hại cho bệnh nhân, luôn là điều cần chú ý. Đánh giá xem bệnh nhân có dấu hiệu giảm thể tích rõ rệt và cần ngay thông số kali máu.

If the patient has signs of hypovolemia, such as hypo-tension and tachycardia, then administer 250–500mL fluid boluses until its correction (usually within 1 h of presentation). After this, guidelines recommend a 250–500 mL/h infusion rate of crystalloids with added potassium until hyperglycemia is corrected, and then 150–250 mL/h until DKA is corrected. These rates are largely expert guidance-based but are often excessive and potentially harmful. With n-saline such rates lead to a worsening hyperchloremic acidosis [5, 6]. The clinician may not recognize this and respond unwittingly by increasing the n-saline infusion rate, further aggravating the acidosis. We would advise using such fluid replacement guidelines as a guide only and not an absolute. We recommend titrating volume replacement to patient need with regular reassessment of volume status. Patients vary in the degree of volume replacement needed and may be compromised by excess fluid. Buffered crystalloids should perhaps be favored over saline [7, 8], though potassium replacement may need to be given separately. We suggest that once hypovolemia is corrected with fluid boluses, give some fluid intravenously to allow potassium replenishment but, as soon as nausea is no longer a concern, give oral liquids to correct the total body water deficit.

Before insulin is given, check serum potassium levels. The patient is usually hyperkalemic because of the concomitant acidosis but may occasionally be hypokalemic. In such situations, insulin infusion is best delayed as this will further worsen the hypokalemia. Ideally, administer ≤ 20 mEq of potassium per hour but, occasionally, more will be necessary if serum levels become dangerously low. Continuous or intermittent; concurrent to a fluid replacement or separately, potassium can be administered per clinician's discretion. Levels must be checked regularly due to transcellular shifts during management and maintained within a range of 3.5–5.5mmol/L. Even though the total potassium deficit in DKA is often 600–800mEq, this is mainly intracellular and does not need aggressive replacement.

Nếu bệnh nhân có giảm thể tích, như tụt huyết áp và mạch nhanh, cần bù 250-500mL dịch cho đến khi đủ (thường trong vòng 1 giờ từ khi được phát hiện/ chẩn đoán). Sau đó, theo các hướng dẫn, cần truyền bù tốc độ 250-500 mL/ giờ(hr) với dịch tinh thể kèm bù kali cho đến khi đường máu được điều chỉnh và rồi truyền theo tốc độ 150-250 mL/ hr cho đến khi giải quyết được tình trạng DKA. Tốc độ truyền này phần lớn dựa vào khuyến cáo của các chuyên gia nhưng thông thường có vẻ quá dư thừa và có thể gây hại. Nếu bù với Natrichlorid 0.9% (n-saline) với tốc độ trên có thể dẫn đến tình trạng toan tăng clore máu. Các nhà lâm sàng có thể không nhận biết tình trạng này và vô tình tiếp tục tăng tốc độ truyền n-saline, theo đó làm nặng hơn tình trạng toan hóa. Chúng tôi khuyến nghị rằng nên sử dụng các hướng dẫn bù dịch một cách tương đối. Việc điều chỉnh lượng và tốc độ dịch truyền nên tùy vào từng trường hợp sau khi tái đánh giá tình trạng thiếu dịch. Do mỗi bệnh nhân có một mức độ thiếu dịch khác nhau, nên lượng dịch bù vào theo công thức chung có thể sẽ quá dư thừa. Nên chọn các loại dịch tinh thể chứa điện giải (buffered crystalloids) dẫn việc truyền bù kali có thể sẽ được thực hiện ở một đường truyền khác cùng thời điểm. Chúng tôi nghĩ rằng một khi giải quyết được tình trạng giảm thể tích bằng bù dịch nhanh, có thể tiếp tục truyền dịch đường tĩnh mạch để bù kali, nhưng chừng nào bệnh nhân nôn ói, nếu không nên để bệnh nhân uống nước nhằm bù lại lượng nước còn thiếu (total body water deficit).

Trước khi bù insulin, cần kiểm tra kali máu. Bệnh nhân thường tăng kali do toan hóa đi kèm, nhưng thông thường ở đa số trường hợp xảy ra tình huống hạ kali máu. Ở những bối cảnh này, nên trì hoãn truyền insulin khi tình trạng kali máu giảm thấp hơn. Lý tưởng là nên bù ≤ 20 mEq kali mỗi giờ, nhưng thường thì sẽ cần nhiều hơn nếu nồng độ kali máu quá thấp. Câu hỏi tiếp theo là liệu nên truyền liên tục hay ngắt quãng; cùng hay tách biệt với bù dịch, câu trả lời là kali có thể truyền theo quyết định của từng nhà lâm sàng. Cần kiểm tra nồng độ kali thường xuyên để giữ trong khoảng 3.5 - 5.5 mmol/L. Ngay cả khi lượng kali thiếu ở DKA ở mức 600-800 mEq, chủ yếu bị giam trong tế bào, thì cũng không cần thiết phải bù nhiều hơn.

After initial correction of hypovolemia and serum potassium exceeds 3.5 mmol/L, start an insulin infusion. The goal here is not only to correct hyperglycemia but to correct acidosis, the hallmark of DKA, by correcting the glucagon-to-insulin ratio and reversing abnormal metabolic enzymatic pathways and biochemical abnormalities. Be careful to avoid hypoglycemia, both for safety reasons and as undue interruptions in insulin infusion will delay DKA correction. Commence an initial infusion rate of 0.1 U/Kg/h of rapid-acting insulin and titrate as needed, aiming for a smooth reduction in glycemia of 50–70mg/dL/h (2.7–3.9mmol/L/h). Continue until the high end of normoglycemia is reached (e.g. 200–250mg/dL, 11–14mmol/L). At this point, the patient has often received sufficient initial sodium replacement so 10% glucose can be substituted enough to avoid hypoglycemia (guidelines suggest 125mL/h but lower rates may suffice) or the patient may be well enough to take oral fluid and calories. If necessary, continue n-saline but be careful about fluid overload. The aim is to avoid hypoglycemia while reducing insulin infusion to 0.05 U/Kg/h until DKA correction is achieved. Alternative regimens to intravenous insulin infusion exist (Table1).

Bicarbonate infusion is generally discouraged due solely to arbitrary pH levels [9] but could be considered in circumstances such as a low strong ion difference manifest by concurrent hyponatremia and significant hyperchloremia. In such rare circumstances, administer a slow isotonic infusion with careful monitoring of serum potassium levels and the $\text{Na}^+ - \text{Cl}^-$ gap. Serum phosphate levels should not usually either be ordered nor replenished.

Sau khi điều chỉnh tình trạng giảm thể tích và kali đã tăng trên 3.5 mmol/L, bắt đầu bù insulin. Mục tiêu ở đây không chỉ là điều chỉnh đường máu mà còn là tình trạng toan hóa, một đặc trưng của DKA, bằng cách điều chỉnh tỉ lệ glucagon:insulin cũng như đảo ngược các bất thường sinh hóa lẫn cơ chế chuyển hóa men mà gây ra DKA. Cần thận trọng tránh tình trạng hạ đường máu, vì hai lý do: (1) an toàn và (2) tránh làm gián đoạn một cách không thích đáng việc truyền insulin, bởi sẽ làm trì hoãn việc điều chỉnh tình trạng DKA. Bắt đầu bù insulin với tốc độ 0.1 U/kg/giờ bằng insulin tác dụng nhanh và điều chỉnh nếu cần, với mục tiêu là giảm đều đặn đường máu tầm 50-70mg/dL/hr (2.7-3.9 mmol/L/h). Tiếp tục truyền cho đến khi đường máu về mức bình thường cao (ví dụ, 200-250 mg/dL, hay 11-14 mmol/L). Tới mức này, bệnh nhân thường đã được bù đủ dịch, nên có thể bắt đầu bù thêm Glucose 10% là đủ để tránh tình trạng hạ đường máu (các hướng dẫn đề nghị 125mL/h, tốc độ thấp hơn có thể cũng đủ rồi) hoặc có thể cho bệnh nhân ăn hoặc uống. Nếu cần thiết, tiếp tục bù n-saline nhưng cần thận trọng vào trạng thái quá tải dịch. Mục tiêu là tránh hạ đường máu trong khi giảm liều truyền Insulin còn 0.05/kg/h cho đến khi DKA hoàn toàn được giải quyết. Các lựa chọn điều trị truyền insulin tĩnh mạch khác được ghi ở Bảng 1.

Nói chung y văn không khuyến khích truyền bicarbonate chỉ để điều chỉnh pH máu nhưng có thể cân nhắc trong tình huống chênh lệch giữa Natri và Chlore quá thấp (Strong Ion Difference, SID) do cùng lúc xảy ra tình trạng hạ natri máu và tăng chlore máu. Ở những tình huống hiếm hoi như vậy, truyền chậm dịch đẳng trương và theo dõi cẩn thận nồng độ kali lẫn hiệu số của 2 ion Natri và Chlore. Không cần bù lẫn theo dõi nồng độ Phosphate máu.

Take-home message

Knowledge of DKA pathophysiology allied to current evidence may better guide DKA management. In Table 1, we present seven myths of DKA pathophysiology that the clinician should be aware of. Although a rigid prescriptive approach may prove adequate in many situations, pathophysiological reasoning is necessary for the increasingly more common atypical situations and for managing patients with underlying comorbidities.

Tóm lại

Hiểu biết về sinh bệnh học của DKA cùng việc cập nhật các nghiên cứu sẽ giúp điều trị DKA tốt hơn. Ở bảng 1, chúng tôi nêu ra bảy điểm hay bị hiểu lầm trong sinh bệnh học DKA mà các nhà lâm sàng nên biết. Dù rằng việc tiếp cận điều trị theo khuôn mẫu có thể giải quyết được đa số các tình huống lâm sàng, nhưng các lập luận theo góc nhìn của sinh bệnh học sẽ cần thiết giúp giải quyết được các trường hợp mới lạ ngày càng nhiều, hoặc như ở các bệnh nhân với nhiều bệnh lý nền.

Bảng 1: Bảy hiểu lầm thường gặp về sinh bệnh học và điều trị DKA

1. DKA là tình trạng mà bệnh nhân thiếu dịch cực kỳ nhiều và cần phải bù dịch lượng lớn (ví dụ, 100mL/kg)

- Dù có thể mất một lượng dịch đáng kể qua thận do tình trạng tăng đường máu, đặc biệt trong một thời gian dài, nhưng giảm thể tích máu thực sự sẽ luôn xảy ra nếu bệnh nhân không uống được do buồn nôn hoặc ói mửa. Cơ thể luôn bù trừ với tình trạng lợi niệu thẩm thấu thông qua việc thêm khát, được kích hoạt bởi các thụ thể cảm nhận thể tích tuần hoàn và các cơ chế hormone-thần kinh khác, và do đó làm bệnh nhân phải tự uống bù nước.
- Một vài bệnh nhân có thể không giảm thể tích, ví dụ, bệnh nhân đang lọc thận định kỳ hoặc ở bệnh nhân DKA đẳng tích, bởi lượng dịch mất không nhiều.

2. NaCl 0.9% là trị liệu chuẩn để bù dịch trong DKA

- NaCl 0.9% gây toan tăng Chlore do điều trị và không ngừa được tình trạng phù não.
- Dịch tinh thể chứa ion như Plasmalyte-148 hoặc dung dịch Hartmann sẽ giúp mau chóng điều chỉnh pH nhưng không giúp giảm được anion-gap. Tuy nhiên, có thể phải bù thêm kali.

3. Tốc độ truyền dịch theo cân nặng là cần thiết trong điều trị DKA

- Truyền bù dịch với tốc độ chậm hơn có thể giúp giảm thiểu tình trạng toan hóa tăng chlore, giảm quá tải dịch, và không ảnh hưởng đến tốc độ chung trong điều trị DKA. Cân cá thể hóa.

4. Có mối tương quan tuyến tính (linear relationship) trong việc điều chỉnh Natri theo Glucose

- Chúng không tương quan tuyến tính.
- Ý nghĩa lâm sàng của việc điều chỉnh natri theo nồng độ glucose luôn không đáng kể, bởi độ thẩm thấu của dịch không ảnh hưởng đến tốc độ phù não một cách có ý nghĩa trên lâm sàng.

5. Toan tăng Chlore máu trong DKA là hậu quả đơn thuần đến từ điều trị

- Toan hóa tăng chlore không chỉ do truyền dịch có nồng độ natri cao với lượng lớn, mà còn do độ nặng cũng như khoảng thời gian xảy ra DKA trước khi được phát hiện và điều trị.
- Trong DKA, sự tái hấp thu chlore ở thận tăng lên giúp thận thải ketonacid nhiều hơn, đặc biệt là thể beta-hydroxybutyrate.

6. Nên điều trị DKA chỉ bằng truyền Insulin tĩnh mạch

- Ở bệnh nhân không quá nặng, có thể tiêm dưới da insulin-siêu-nhanh (ultra-rapid, khởi phát sau 4-7 phút) (liều truyền 0.1 U/kg/h) có thể giúp giảm thời gian điều trị DKA và tránh được việc phải truyền insulin tĩnh mạch.
- Với các insulin tác dụng tác dụng rất dài hiện nay, chỉ nên dùng liều thấp (thường là 0.2 U/kg) ở bệnh nhân có DKA nặng lúc bắt đầu điều trị. Điều này giúp tạo sự chuyển tiếp êm đẹp hơn từ việc truyền insulin tĩnh mạch sang insulin tiêm dưới da.

7. Các tiêu chuẩn điều trị DKA phải gồm glucose máu và keton máu

- pH > 7.3 và bicarbonate > 15 mEq/L là tiêu chuẩn tối thiểu để đạt được mục đích điều trị DKA.
- Điều chỉnh được trọn vẹn tình trạng tăng đường máu không chắc sẽ xoay chuyển được hoàn toàn tình trạng DKA, và thực ra cũng không cần thiết.
- Dù các xét nghiệm keton máu tại giường giúp đưa ra mau chóng chẩn đoán DKA, nhưng keton máu không phải là mục tiêu điều trị thường quy khi xem xét giữa các phương pháp tiếp cận điều trị khác nhau. Chưa có nghiên cứu nào khẳng định việc phải theo dõi tối ưu như thế nào, mức giảm bao nhiêu, là cần thiết cho điều trị.
- Xóa được khoảng trống Anion Gap là yếu tố xét nghiệm tốt nhất trong việc điều trị DKA bởi nó giúp tránh được yếu tố nhiễu là tình trạng toan hóa tăng chlore và có thể dễ dàng đánh giá thông qua chênh lệch giữa Natri và Chlore trong đa số tình huống.

Table 1 Seven myths about diabetic ketoacidosis pathophysiology and management

Myth 1: DKA is a state of extreme hypovolemia with a need for large volume resuscitation (e.g. 100 mL/Kg)

Although substantial renal losses can occur due to hyperglycemia, especially over a longer duration, true hypovolemia usually ensues when patients are unable to drink due to nausea and vomiting. The body usually compensates for osmotic diuresis through increased oral intake through activation of physiologically effective circulating volume operators such as increased thirst and other neuro-hormone pathways

Some patients may not be hypovolemic, e.g. patients undergoing chronic dialysis or those with euglycemic DKA, where fluid losses are smaller

Myth 2: NaCl 0.9% should be the standard of care for volume repletion in DKA

NaCl 0.9% causes iatrogenic hyperchloremic acidosis and does not prevent cerebral oedema [5]

Buffered crystalloids such as Plasmalyte-148® or Hartmann's solution will hasten pH correction but with no difference in anion-gap closure [6, 7]. Potassium replacement may however need to be given separately

Myth 3: Weight-fixed fluid infusion rates are necessary for the treatment of DKA

A lower rate of fluid infusion leads to less hyperchloremic acidosis, reduces the risk of fluid overload, and does not affect overall DKA correction rates [5]. Treatment should be personalized to patient needs

Myth 4: Glucose-corrected serum sodium follows a linear relationship

A non-linear relationship for glucose-corrected serum sodium is most likely [10]

The clinical significance of glucose-corrected serum sodium is usually low since fluid tonicity does not influence the rate of clinically significant cerebral oedema [5]

Myth 5: Hyperchloremic acidosis in DKA is the sole consequence of iatrogenesis

Hyperchloremic acidosis is not only a function of large volumes of salt-containing solutions, but also of the severity and duration of DKA before treatment is started

In DKA, renal reabsorption of chloride is increased to allow renal excretion of ketoacids, especially β -hydroxybutyrate [3]

Myth 6: DKA should be treated only with intravenous insulin

In patients who are not very sick, an ultra-rapid subcutaneous insulin regimen (hourly dose of 0.1 U/Kg) may shorten time to DKA treatment and avoid the need for intravenous insulin [11]

With current very long-acting insulins, it is advisable to use only small doses (usually 0.2 U/Kg) in patients with severe DKA at the onset of treatment. This allows a smoother transition from an IV to a SC insulin regimen

Myth 7: DKA correction criteria include glucose levels and ketonemia

pH > 7.30 and bicarbonate > 15 mEq/L are the usual minimum criteria for DKA correction

Full correction of hyperglycemia does not ensure DKA reversal, neither is it necessary

Although point-of-care ketonemia may hasten the diagnosis of DKA [12], its use as a routine treatment target has not been compared to standard approaches [13]. Optimal monitoring and rate of reduction have not been identified

Anion-gap closure is the best lab surrogate for DKA reversal as it is devoid of confounding by hyperchloremic acidosis and can be easily assessed through the Na-Cl gap [14, 15] in most circumstances