

## ESTADO HIPEROSMOLAR HIPERGLUCÉMICO

### Autores:

Dra. Gabriela Concepción Alamilla García R3 Medicina Interna

Dra. Edith Alicia Vargas Contreras R2 Medicina Interna

Dr. Héctor Martínez Nutes R2 Medicina Interna

Dra. Mayra Delfina Rodríguez Campos R1 Medicina Interna

Dra. Lidia Mendoza Vega R1 Medicina Interna

Dr. Carlos Adán Brito R1 Medicina Interna

El estado hiperosmolar hiperglicémico es una de las dos alteraciones metabólicas más graves que se presentan en pacientes con diabetes mellitus y puede ser una emergencia que pone en riesgo la vida. Se caracteriza por hiperglicemia, hiperosmolaridad y deshidratación sin cetoacidosis significativa (Tabla 1). Es menos común que la otra complicación aguda de la diabetes la cetoacidosis y difiere de ésta en la magnitud de la deshidratación, cetosis y acidosis.

Tabla 1. **CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE ESTADO HIPEROSMOLAR HIPERGLUCÉMICO DE ACUERDO A ADA**

<b>Glucosa en plasma (mg/dL)</b>	≥ a 600 mg/dl
<b>pH arterial</b>	> 7.30
<b>Bicarbonato sérico (mEq/L)</b>	> 15mEq/L
<b>Cetonas en orina</b>	Ausentes o trazas
<b>Cetonas en suero</b>	Ausentes o trazas
<b>Osmolaridad sérica efectiva</b>	≥ a 320 mOsm
<b>Anión gap (brecha aniónica)</b>	Variable
<b>Alteraciones del estado mental (20-25%)</b>	Estupor/coma
<b>Estado de hidratación</b>	Deshidratación severa (aproximadamente 9L)

### FISIOPATOLOGÍA

Los mecanismos subyacentes básicos que llevan al estado hiperosmolar resultan de los efectos de la deficiencia de insulina y las elevaciones de las hormonas contrarreguladoras (glucagón, epinefrina, cortisol y hormona de crecimiento) en el hígado y en el tejido adiposo así como también de la diuresis osmótica

inducida por hiperglicemia en el riñón y la disminución de la captación periférica de glucosa. El incremento de la producción de glucosa hepática representa el mayor disturbio patológico responsable de la hiperglicemia. La insulina promueve las vías de almacenamiento y síntesis en el hígado que incluye glucogénesis y lipogénesis. En ausencia de ella hay predominio de las hormonas contrarreguladoras lo que provoca aumento de la gluconeogénesis y de la glucogenólisis, además de la disminución de la captación tisular de glucosa, todo lo cual lleva a la hiperglicemia característica.

Las prostaglandinas I<sub>2</sub> y E<sub>2</sub> generadas por el tejido adiposo y que se ve aumentada en el estado hiperosmolar pueden llevar a caída de la resistencia vascular periférica y otros hallazgos comunes como taquicardia, hipotensión, náuseas, vómitos, y dolor abdominal. El riñón juega un rol clave en el desarrollo de la hiperglicemia. El umbral normal para la reabsorción de glucosa es de 240 mg/dl, el cual cuando es excedido determina la precipitación la glucosa hacia la orina generando glucosuria. Cuando la función renal es normal y la hidratación es mantenida, la glucosuria previene la elevación significativa de los niveles séricos de glucosa. No obstante la diuresis osmótica lleva a hipovolemia que eventualmente conduce a una caída de la tasa de filtración glomerular, que a su vez exacerba la hiperglicemia. La diuresis osmótica inducida por glucosuria lleva a anomalías electrolítico-metabólicas en el estado hiperosmolar. Agua libre, sodio, magnesio y fosfatos son excretados a la orina con la glucosa.

La glucosa permanece un largo periodo de tiempo en el espacio extracelular produciendo por efecto osmótico con paso de agua desde el compartimento intracelular. La glucosa, el agua y las sales son filtradas por el glomérulo, pero la reabsorción tubular de glucosa tiene un dintel en aproximadamente 200 mg /min, por lo que el exceso de glucosa en el túbulo produce una diuresis osmótica que lleva a una pérdida excesiva de agua junto a sales minerales. De esta forma se establece un círculo vicioso de deshidratación celular junto a diuresis osmótica, la cual sólo puede ser cortada con un aporte adecuado de fluidos. Con un aporte insuficiente de fluidos, se desarrolla un cuadro de hipovolemia e hiperosmolaridad, que lleva a un aumento en la resistencia periférica a la insulina y más hiperglicemia secundaria.

El estado hiperosmolar hiperglicémico se debe a un déficit de insulina y a un exceso de glucagon, por lo que se impide la entrada de glucosa a las células, acumulándose en el plasma. Por ello, el organismo intenta aumentar la síntesis de glucosa. La liberación de glucagon se desencadena por la baja cantidad de insulina, y la glucosa que se produce en el hígado es vertida hacia la circulación. El glucagon estimula el metabolismo de grasas y proteínas en un intento de proporcionar energía a las células. La glucosa excesiva, junto con los productos de desecho del metabolismo incompleto de las grasas y las proteínas, se acumulan como detritos en el torrente sanguíneo y con ello se produce un aumento en la hiperosmolaridad. Para disminuirla, el líquido es arrastrado desde el compartimento intracelular hacia el lecho vascular, produciéndose una intensa depleción del volumen intracelular. La hemoconcentración persiste a pesar de eliminar grandes cantidades de glucosa en la orina. La filtración glomerular y la eliminación de glucosa por los túbulos renales son insuficientes para reducir el nivel de glucosa sérica. La hiperosmolaridad y el volumen sanguíneo reducido estimulan la liberación de ADH para aumentar la reabsorción tubular de agua, pero la ADH no tiene potencia para vencer la fuerza osmótica que ejerce la carga de glucosa y se pierde un volumen excesivo de líquido por los túbulos renales.

En resumen: el mecanismo básico es una reducción de la insulina circulante efectiva con una elevación concomitante de las hormonas contrarreguladoras, como el glucagon, catecolaminas, cortisol y hormona de crecimiento. Es un estado proinflamatorio en el cual se liberan: TNF, IL-1, IL-6, IL-8 y hay peroxidación de marcadores lipídicos, lo que provoca que se perpetúe el estado hiperglicémico. A diferencia de los pacientes con cetoacidosis existen niveles de insulina más elevados en la vena porta, lo que impide la formación de cuerpos cetónicos.

## EPIDEMIOLOGIA

La incidencia en Estados Unidos es menor de 1 caso por 1000 personas/año. A medida que la prevalencia de la diabetes mellitus (DM) tipo 2 aumenta, la incidencia del estado hiperosmolar hiperglucémico es probable que aumente también. La frecuencia de ingresos a urgencias es baja, situándose en menos de 1%, sin embargo, su mortalidad es alta entre 18-32% más que en CAD.

Distribución por edad y sexo: Es más frecuente en la séptima década de la vida. El estado hiperosmolar hiperglucémico tiene una edad media de inicio en la séptima década de la vida. Los residentes de asilos de ancianos de edad avanzada con demencia, se encuentran en mayor riesgo debido a la falta de capacidad para cuidar de sí mismos. La prevalencia es ligeramente superior en mujeres que en hombres.

**Tabla 2. FACTORES PREDISPONENTES O PRECIPITANTES DE ESTADO HIPEROSMOLAR HIPERGLICEMICO**

<u>Varias</u>	<u>Enfermedad aguda</u>	<u>Fármacos</u>	<u>Endócrinas</u>
Tratamiento con insulina inadecuado o no completo (21-41%)	Infecciones (32-60 %)	Bloqueadores Beta-Adrenérgicos	Acromegalia
	Neumonía	Bloqueadores de canales de calcio	Tirotoxicosis
Diabetes previa no diagnosticada	Infecciones de vías urinarias	Clorpromazina	Síndrome de Cushing
	Sepsis	Clortalidona	
Nutrición parenteral total	Accidente cerebral vascular	Cimetidina	
	Infarto al miocardio	Clozapina	
	Pancreatitis aguda	Diazóxido	
	Tromboembolia pulmonar	Ácido etacrínico	
	Obstrucción intestinal	Agentes inmunosupresores	
	Diálisis peritoneal	L-asparaginasa	
	Trombosis mesentérica	Loxapina	
	Falla renal	Olanzapina	
	Golpe de calor	Fenitoina	
	Hipotermia	Propranolol	
Hematoma subdural	Esteroides		
Quemaduras severas	Diuréticos tiazídicos		



El estado hiperosmolar hiperglucémico en niños: Como las tasas de aumento de la obesidad en los niños, la prevalencia de la diabetes mellitus tipo 2 también está aumentando en este grupo de edad y puede conducir a una mayor incidencia de estado hiperosmolar hiperglucémico en esta población.

La prevalencia de estado hiperosmolar hiperglucémico por raza: Afroamericanos, hispanos y nativos americanos se ven desproporcionadamente afectados por una mayor prevalencia de diabetes mellitus tipo 2.

## **ETIOLOGÍA**

El estado hiperosmolar hiperglucémico ocurre más comúnmente en pacientes con DM 2 que tienen alguna enfermedad concomitante que reduce la ingesta de líquidos. Las infecciones son la causa más común, entre ellas la neumonía y las infecciones del tracto urinario del estado hiperosmolar hiperglucémico, también se puede vincular con cirugías recientes, uso de fármacos y otras enfermedades agudas (Tabla 2). Una vez que el estado hiperosmolar hiperglucémico se ha establecido puede ser difícil diferenciarlo de la enfermedad subyacente. La enfermedad concomitante puede no ser identificable.

## **EVALUACIÓN CLÍNICA Y DE LABORATORIO**

El avance de los síntomas es de días a semanas, no se presenta de forma súbita como lo hace la cetoacidosis. Puede presentar un pródromo progresivo con poliuria, polidipsia y ocasionalmente polifagia en las últimas semanas.

Los datos clínicos más relevantes son: mareo, letargo, delirium, coma, convulsiones generalizadas o focalizadas, alteraciones y cambios visuales, hemiparesias y déficit sensorial.

### **Signos vitales**

La taquicardia, se presenta como signo temprano de compensación para la deshidratación; la hipotensión, por deshidratación profunda; la taquipnea, por compensación respiratoria a la acidosis metabólica. La temperatura central puede encontrarse en hipotermia o hipertermia por sepsis como causa subyacente, aunque se puede presentar sin documentarse un foco infeccioso. Los signos vitales ortostáticos no son ni específicos ni sensibles.

El estado mental puede fluctuar desde desorientación leve hasta el coma, y éstos disminuyen rápidamente una vez que se instaura el tratamiento.

Por lo tanto, en la exploración física deben de buscarse signos físicos universales de deshidratación, y datos de infección como causa primaria o subyacente del estado hiperosmolar.

El estado hiperosmolar hiperglucémico debe considerarse en los niños que presentan hiperglucemia e hiperosmolaridad sin cetoacidosis significativa. Es particularmente importante distinguir el estado hiperosmolar hiperglucémico de la cetoacidosis diabética en los niños, ya que están en mayor riesgo para el

desarrollo de edema cerebral como una complicación de la administración de líquidos de manera agresiva.

Una línea arterial proporciona acceso para la obtención de muestras sanguíneas, particularmente en los pacientes que están intubados o requieren la admisión a la UCI.

### **Nivel de Glucosa Sérica**

Generalmente se eleva considerablemente, a menudo a más de 800 mg/dL. En consecuencia, debe comprobarse la glucosa capilar acuciosidad glucosa inmediatamente; normalmente será superior a 600 mg/dL.

### **Hemoglobina A1c**

Aunque se conoce que los niveles de hemoglobina glucosilada no son útiles en la fase aguda, la hemoglobina A1c (hemoglobina glucosilada) puede obtenerse como un indicador de control de glucosa del paciente durante las semanas anteriores.

### **Osmolaridad sérica y Osmolalidad**

Se encuentra generalmente por arriba de los 320 mOsm/l. La osmolalidad puede medirse directamente por la depresión del punto de congelación o por osmometría. La Osmolaridad puede calcularse mediante la fórmula siguiente:

- $Osm = (2 \times Na) + (\text{nitrógeno ureico sanguíneo}/2.8) + (\text{glucosa}/18)$

El osmol gap es la diferencia entre la osmolaridad medida y la osmolaridad calculada (a bajas concentraciones de soluto, son medidas casi equivalentes). Aunque la osmolalidad medida es muy alta en pacientes con estado hiperosmolar hiperglucémico, el osmol gap debe ser impresionante desde que la osmolaridad calculada incluye la concentración de glucosa del suero elevada. Si la osmolaridad calculada es significativamente menor que la osmolalidad medida y la brecha de osmolalidad es muy grande, considere la posibilidad de ingestión de alcohol tóxico.

### **Análisis de Gases Sanguíneos**

Los valores de gases arteriales se obtienen para medir el pH. En la mayoría de los casos de estado hiperosmolar hiperglucémico, el pH sanguíneo es mayor de 7.30. Los valores de gases en sangre venosa pueden sustituirse en pacientes con saturación de oxígeno normal además de la facilidad para la toma de la muestra y causa menos dolor al paciente. El pH medido en sangre venosa es 0.03 unidades menor que el pH en sangre arterial.

### **Niveles de electrolitos séricos**

En la presentación de hiperglucemia, la pseudo hiponatremia es común debido al efecto osmótico de la glucosa. La concentración sérica de sodio puede ser corregida incrementando 1.6 mEq/L a la cifra de sodio sérico por cada 100 mg/dl del nivel de glucosa, no brinda un estimado del nivel sérico que debería estar ausente en la hiperglucemia y la asociación con el efecto osmótico (Tabla 3).

La concentración de potasio sérico puede estar elevada debido a un cambio extracelular causado por la deficiencia de insulina.

El fosfato una sustancia primordialmente intracelular en respuesta a la hiperglicemia y a la hiperosmolaridad,

se producen pérdidas importantes por la diuresis osmótica (aproximadamente de 1 mOsm/ kilogramo de peso). Los efectos adversos (menor de 1 mg/dl) producen depresión respiratoria, debilidad de los músculos esqueléticos, anemia hemolítica y depresión cardíaca. La reposición de fosfato debe limitarse a pacientes con fosfato sérico menor de 1 miligramo por decilitro y en aquellos con hipofosfatemia moderada concomitante, anemia o compromiso cardiovascular.

### **Magnesio y calcio.**

Si los niveles de magnesio son menores de 1.8 miliosmoles por litro o existe tetania se debe administrar 5 miligramos de sulfato de magnesio en 500 mililitros de solución salina al 0.45 % en 5 horas. La hipocalcemia sintomática se trata con 1 a 2 gramos de gluconato de calcio endovenosa (10 a 20 mililitros de una solución al 10 %) en un periodo de 10 minutos. Los niveles séricos de magnesio son un pobre indicador del magnesio total corporal. En presencia de hipokalemia, la hipomagnesemia concomitante debe sospecharse y ser tratada

### **Bicarbonato sérico y brecha aniónica**

La concentración de bicarbonato en un paciente con estado hiperosmolar hiperglucémico puede ser mayor de 15 mEq/L

El Anión Gap calculado es usualmente menor a 12 mmol/L. Sin embargo, una acidosis metabólica de Anión Gap elevado puede presentarse debido a la deshidratación pero usualmente es menos profunda que la observada en cetoacidosis diabética. Algunos pacientes con estado hiperosmolar hiperglucémico pueden tener un componente de cetoacidosis.

### **Evaluación de la función renal**

El Nitrógeno ureico en sangre (BUN) y la concentración de creatinina es probable que estén elevadas al principio debido a la deshidratación. Cuando sea posible, deben ser comparados con los valores anteriores, pues muchos pacientes con diabetes muestran insuficiencia renal basal.

### **Niveles de creatin-fosfoquinasa**

La creatin fosfoquinasa (CPK) con isoenzimas se debe medir en forma rutinaria debido a que tanto el infarto al miocardio como la rhabdomiólisis pueden desencadenar el estado hiperosmolar hiperglucémico, y ambos pueden ser las complicaciones secundarias de éste.

### **Análisis de orina**

Un análisis de orina (EGO) puede revelar la gravedad específica elevada (evidencia de deshidratación), glucosuria, leve cetonuria y la evidencia de infección del tracto urinario (IVU). El cateterismo uretral es útil para obtener una muestra de orina limpia. Esto es especialmente importante si la tira reactiva de orina muestra signos de infección. Una sonda Foley facilita la medición de la producción de orina y la respuesta a la terapia de fluidos.

### **Hemocultivos y urocultivos**

Los hemocultivos se deben obtener para la búsqueda de la bacteriemia. Los cultivos de orina son útiles porque las infecciones urinarias pueden no detectarse con un análisis de orina por sí solo, sobre todo en pacientes con DM. Se deben enviar los cultivos que estén clínicamente indicados.

## Estudio del líquido cefalorraquídeo

En el estudio de líquido cefalorraquídeo (LCR) el recuento de células, la glucosa, proteínas, y los cultivos están indicados, sobre todo en pacientes con una alteración grave de la conciencia y características clínicas sugestivas de que una infección del SNC sea posible. Los pacientes inmunocomprometidos pueden requerir estudios adicionales del LCR como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para virus herpes simple (VHS) y el antígeno del criptococo.

Cuando se sospecha hemorragia subaracnoidea o meningitis, la punción lumbar (PL) esta indicada. Si se sospecha de meningitis clínicamente, se deben iniciar antibióticos mientras se espera el resultado de la puncion lumbar.

## La radiografía de tórax

Una radiografía de tórax es útil para la detección de la neumonía. Las radiografías abdominales se indican si el paciente tiene dolor abdominal o vómitos.

## Tomografía Computarizada de cráneo

La tomografía computarizada (TC) de cráneo está indicada en muchos pacientes con alteraciones neurológicas focales o globales. Puede ser útil para los pacientes que no muestran mejoría clínica después de varias horas de tratamiento, incluso en ausencia de signos clínicos de patología intracraneal.

La presión venosa central (PVC) puede ser útil en el control de volumen intravascular

**Tabla 3. DÉFICIT CORPORAL DE AGUA Y ELECTROLITOS EN EL ESTADO HIPEROSMOLAR HIPERGLICÉMICO (Update, 2011)**

Agua total (L)	9
Agua (ml/kg)	100-200
Sodio (mEq/kg)	5-13
Cloro (mEq/kg)	5-15
Potasio (mEq/kg)	4-6
Fosfato (mEq/kg)	3-7
Magnesio (mEq/kg)	1-2
Calcio (mEq/kg)	1-2

## TRATAMIENTO

La detección y el tratamiento de una enfermedad subyacente son críticos. Los antibióticos, si son necesarios, debe ser administrados de manera temprana.

#### La atención estándar de deshidratación y alteración del estado mental

La atención estándar para el estado mental alterado y la deshidratación es fundamental, incluyendo las vías respiratorias, el acceso intravenoso (IV), la administración de cristaloides y cualquier medicamento que se administra rutinariamente a los pacientes en coma.

#### Vía aérea

La vía aérea es la principal prioridad. En los pacientes en estado de coma la protección de las vías respiratorias es imperativa, por lo que la intubación endotraqueal puede estar indicada. La inmovilización de la columna cervical es necesaria si la lesión de la cabeza o el cuello es una posibilidad.

#### El acceso intravenoso

Esta recomendado un acceso intraveno (IV) de gran calibre, o si es posible el acceso venoso central, a condición de que los intentos de obtener este último no retrasen significativamente el inicio del manejo. Un acceso venoso central o de gran calibre puede ser especialmente útil en los casos en los cuales la hemorragia es un factor precipitante y es probable que se requieran sangre o los productos de esta, o cuando los agentes inotrópicos pueden ser necesarios.

#### Reanimación con líquidos

En el estado hiperosmolar hiperglicémico el déficit de agua es grande, puede llegar a ser de 6 a 10L o incluso más. Puede ser apropiado 500mL de solución salina isotónica al 0.9%, 1-2Lts en las primeras 2hrs (Fig. 1).

Se ha recomendado iniciar con un bolo inicial con solución isotónica y las posteriores con soluciones al medio. Un buen estándar para hacer esto es cuando la TA y el gasto urinario sean adecuados.

Se debe mantener monitorización cardíaca continua en pacientes que requieran un remplazo tanto de sodio como de agua. Los líquidos deben ser cambiados a glucosa al 5% junto con solución salina, de forma que se mantengan niveles de glucosa entre 250 – 300mg/dL, con una meta de uresis de 50mL/hr o más.

Tasa de infusión recomendada es de 100-200mL/kg de solución isotónica.

#### Terapia con Insulina

Muchos pacientes responden con terapia hídrica únicamente, las dosis de insulina son similares a las usadas en el tratamiento de la cetoacidosis diabética. El uso de insulinas sin una terapia hídrica vigorosa incrementa el riesgo de choque.

Insulina regular 0.1 a 0.15 UI/kg en bolo, continuar con infusión de 0.1 UI/kg/hr en adultos, en un sujeto de 70kg se inciaría con 7 UI en bolo, se continuaría con una infusión de 7UI/hr

Se debe checar la glucosa sérica cada hora, si la glucosa no disminuye por lo menos 50mg/dL en la primera hora, duplicar la dosis de insulina de forma horaria hasta que disminuya por hora de 50 a 70 mg/dL. Cuando la glucosa llegue a 300mg/dL cambiar la solución a glucosa al 5% con Cloruro de sodio al 0.45% y disminuir la

dosis de insulina de 0.05 – 0.1 UI/kg/hr para mantener los niveles séricos de 250 a 300mg/dL, hasta que la osmolaridad sea menor o igual a 315mOsm y el paciente se encuentre alerta.

Se puede hacer el cambio de un régimen de insulina al egreso a agentes orales (Tabla 4).

**Tabla 4. Farmacocinética de las insulinas más usadas**

Tipo de insulina	Inicio de acción	Vida media	Duración total de acción
Lispro, aspart, glulisine	5 a 15 minutos	45 a 75 minutos	2 a 4 horas
Regular	Cerca de los 30 minutos	2 a 4 horas	5 a 8 horas
NPH	A las 2 horas	4 a 12 horas	18 a 28 horas
Insulina Glargina	A las 2 horas	No especificado	20 a 24 o más horas
Insulina Determir	A las 2 horas	3 a 9 horas	6 a 24 horas
NPL	A las 2 horas	6 horas	15 horas

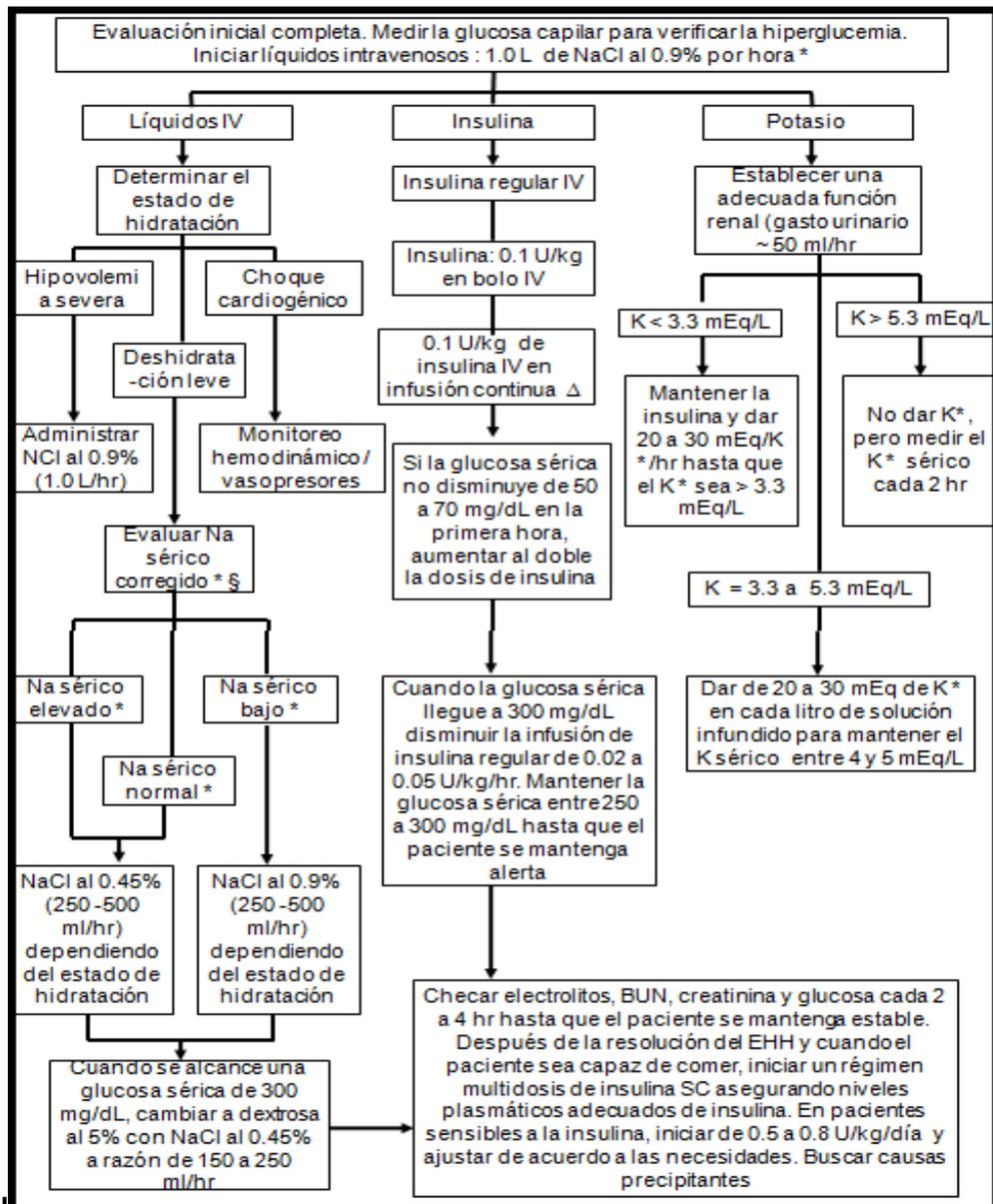


Figura 1. ALGORITMO DE MANEJO DE ESTADO HIPEROSMOLAR HIPERGLICÉMICO

TMO DE

## BIBLIOGRAFIA

1. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, Barrett EJ, Kreisberg RA, Malone JI, et al. Management of hyperglycemic crises in patients with diabetes. *Diabetes Care*. Jan 2001;24(1):131-53.
2. Nugent BW. Hyperosmolar hyperglycemic state. *Emerg Med Clin North Am*. Aug 2005;23(3):629-48, vii.
3. Trence DL, Hirsch IB. Hyperglycemic crises in diabetes mellitus type 2. *Endocrinol Metab Clin North Am*. Dec 2001;30(4):817-31.
4. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, Kreisberg RA. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes: a consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. Dec 2006;29(12):2739-48.
5. Maclsaac RJ, Lee LY, McNeil KJ, Tsalamandris C, Jerums G. Influence of age on the presentation and outcome of acidotic and hyperosmolar diabetic emergencies. *Intern Med J*. Aug 2002;32(8):379-85.

6. Kershaw MJ, Newton T, Barrett TG, Berry K, Kirk J. Childhood diabetes presenting with hyperosmolar dehydration but without ketoacidosis: a report of three cases. *Diabet Med*. May 2005;22(5):645-7.
7. Bhowmick SK, Levens KL, Rettig KR. Hyperosmolar hyperglycemic crisis: an acute life-threatening event in children and adolescents with type 2 diabetes mellitus. *Endocr Pract*. Jan-Feb 2005;11(1):23-9.
8. Singhi SC. Hyperglycemic hyperosmolar state and type 2 diabetes mellitus: yet another danger of childhood obesity. *Pediatr Crit Care Med*. Jan 2005;6(1):86-7.
9. Keenan CR, Murin S, White RH. High risk for venous thromboembolism in diabetics with hyperosmolar state: comparison with other acute medical illnesses. *J Thromb Haemost*. Jun 2007;5(6):1185-90.
10. Middleton P, Kelly AM, Brown J, Robertson M. Agreement between arterial and central venous values for pH, bicarbonate, base excess, and lactate. *Emerg Med J*. Aug 2006;23(8):622-4.
11. Rosa EC, Lopes AC, Liberatori Filho AW, Schor N. Rhabdomyolysis due to hyperosmolarity leading to acute renal failure. *Ren Fail*. Mar 1997;19(2):295-301.
12. [Guideline] Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, Barrett EJ, Kreisberg RA, Malone JJ, et al. Hyperglycemic crises in diabetes. *Diabetes Care*. Jan 2004;27 Suppl 1:S94-102.
13. Kitabchi AE, Nyenwe EA. Hyperglycemic crises in diabetes mellitus: diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Endocrinol Metab Clin North Am*. Dec 2006;35(4):725-51, viii.
14. Kitabchi AE, Murphy MB, Spencer J, Matteri R, Karas J. Is a priming dose of insulin necessary in a low-dose insulin protocol for the treatment of diabetic ketoacidosis?. *Diabetes Care*. Nov 2008;31(11):2081-5.