

Diabetisk ketoacidosis hos hund

Diabetisk ketoacidosis (DKA) är en komplikation till diabetes mellitus där ketoner bildas som alternativ energikälla, på grund av långvarig brist på intracellulärt glukos. Definitionen på DKA är en kombination av hyperglykemi, ketonemi och acidosis. Patienten presenteras dehydrerad och kan få livshotande elektrolytrubbningar på grund av hyperglykemi samt metabolisk acidosis. Utförlig diagnostik och monitorering av patienten krävs och intensivvård är oftast nödvändig. Behandlingen består av vätsketerapi, elektrolyttillskott och insulin. Prognosen är god för utskrivning från sjukhus men behandlingen är ofta kostsam och kräver engagemang från djurägaren med livslång behandling av diabetes mellitus.

FÖRFATTARE **JESSICA BERTHELSSON, LEG VETERINÄR**

HANDLEDARE **ANDERS SEVERSON, LEG VETERINÄR, SPECIALIST I HUNDENS OCH KATTENS SJUKDOMAR**

Inledning

Diabetes mellitus (DM) hos hund karakteriseras av en kronisk hyperglykemi orsakad av minskad insulinproduktion och/eller en försämrad funktion av insulin, så kallad insulinresistens (16, 33). Vid obehandlad eller dåligt kontrollerad DM behövs en alternativ energikälla då mängden intracellulärt glukos inte är tillräcklig för cellernas energibehov (3, 33). Kroppen bryter ner fett till ketoner vilket orsakar en ketonemi (3, 18, 33). När kroppens buffertsystem inte klarar av att korrigera den ökade mängden anjoner leder det till en metabolisk acidosis och allvarliga elektrolytrubbningar och djuret utvecklar en diabetisk ketoacidosis (DKA) (3, 18, 33). Definitionen av DKA är en kombination av hyperglykemi, ketonemi och acidosis (2, 3, 18, 28). Det drabbar oftast djur som inte tidigare har diagnosticerats med DM eller i fall där sjukdomen inte är tillräckligt kontrollerad, till exempel vid behandling med för låg dos insulin, felhanterat insulin eller vid insulinresistens (22, 33).

Syftet med denna litteraturstudie är att få en bild av bakomliggande mekanismer till DKA och hur det påverkar diagnostik och behandling.

Litteraturgenomgång

Epidemiologi

DKA kan drabba hundar av alla raser, både intakta och kastrerade (22). Medianålder hos hundar med DKA är 8–9 år (13, 22). En obalanserad kost, stora mängder godis samt tikar i diöstrus

är riskfaktorer för att utveckla DM (29, 36). Hälften av de hundar som presenteras med DKA är överviktiga (4, 22).

Etiologi

En möjlig primär orsak till att hundar får DM är strukturella förändringar i endokrina pankreas, där insulinet bildas (16, 27). Orsaken har ej fullt klarlagts men misstänks vara multifaktoriell och innefattar både genetisk predisposition och miljöfaktorer (16, 27). DM kan även uppstå sekundärt till skador eller sjukdomar i exokrina pankreas (16, 26). Funktionella skador på betacellerna i pankreas är irreversibelt hos hund (16, 26, 32). Sjukdomen kan vara reversibel i fall där en mindre mängd betaceller har skadats som vid en insulinresistens orsakad av en antagonist till insulinet, till exempel progesteron vid diöstrus eller iatrogen behandling med glukokortikoider (16). Ovariehysterektomi eller seponering av behandling med glukokortikoider kan leda till remission (28).

Insulinresistens är en vanlig orsak till DKA och karakteriseras av en otillräcklig sänkning av blodglukosnivån efter injektion med exogent insulin (19). Misstanke uppkommer vid hyperglykemi trots en insulindos över 1,0–1,5 U/kg per injektion och bedöms baserat på en glukoskurva med flertalet mätningar över en längre tid, ofta 12 timmar (19). Det är viktigt att göra en glukoskurva vid utvärdering av insulinresistens på grund av Somogyieffekten, som innebär att kroppen svarar på en insulinorsakad hypoglykemi genom att

Sjukdom	Andel i procent
Akut pankreatit	2–73 %
Urinvägsinfektion	4–52 %
Hyperadrenokorticism	4–32 %
Kronisk njursjukdom	4–20 %
Neoplas i juver	4–8 %

Tabell 1. De vanligaste samtidiga sjukdomstillstånd vid DKA.

utsöndra adrenalin, noradrenalin, glukokortikoider, glukagon och tillväxthormon vilket orsakar en hyperglykemi (19).

Resistens mot insulin beror i 70 % av fallen på annan samtida sjukdom genom ökad mängd kontraregulatoriska hormoner som glukagon, glukokortikoider, katekolaminer och tillväxthormon (22, 28, 19). Vissa samtida sjukdomar orsakar insulinresistens genom deras patofysiologi, till exempel ökad mängd kortisol vid hyperadrenokorticism, katekolaminer vid feokromocytom och tillväxthormon vid akromegali (19).

Patofysiologi

Insulin möjliggör för cellerna att använda glukos som energikälla (28). Insulinbrist initierar lipolys då insulin fungerar inhiberande för hormonsensitivt lipas som hydrolyserar triglycerider till fria fettsyror (28). Fria fettsyror frigörs till blodbanan där de tas upp av hepatocyter och konverteras till triglycerider och ketoner (28). Insulinbrist och ökad mängd glukagon ger en ökad glukagon/insulin ratio, vilket ger kraftigare ketonemi (14). Ökad mängd av



Ketoner kan mätas i blodet eller i urinen. Bilden visar en urinsticka som ger maximalt utslag på ketoner.

kontraregulatoriska hormoner som glukagon men även kortisol, tillväxthormon och katekolaminer stimulerar glykogenolys (33). När den hepatiska bufferten för glykogen är slut så gör glukagon att aminosyror i stället används som substrat och ökar på så sätt serumglukosnivåerna ytterligare (28). Insulin behövs även för att metabolisera ketoner till koldioxid och vatten (33).

Vid DKA bildas ketonerna acetoacetat, beta-hydroxybutyrat och aceton (3, 18). Acetoacetat och beta-hydroxybutyrat bryts ner och orsakar en ökad mängd vätejoner och ketoanjoner som överstiger kroppens buffertsystem med bikarbonat, vilket resulterar i en metabolisk acidosis och ökning av anjongap (28).

Metabolisk acidosis förvärras av dehydrering och hypoperfusion av njurarna (18). När koncentrationen av glukos och ketoner i blodet blir för hög klarar njurarna inte av att resorbera tillräcklig mängd och de utsöndras därför med urinen (3). Detta ger en kraftig osmotisk diures som orsakar dehydrering och ökar utsöndringen av viktiga elektrolyter som till exempel natrium, kalium och magnesium (3). Dehydrering kan även påverkas av att hunden har kräkningar, diarré eller annan samtidig sjukdom (3, 8).

Ketoner mäts i blodet, framför allt beta-hydroxybutyrat, eller i urinen, framför allt acetoacetat och aceton (4, 18). Hos

dehydrerade djur kan mätning av ketoner i blodet vara mer pålitligt då utsöndring av ketoner i urinen är beroende av en normal perfusion och funktion av njurarna (28). I närvaro av vätejoner kan acetoacetat omvandlas till beta-hydroxybutyrat och därför ökar de nivåerna vid kraftigare acidosis (28).

Hyponatremi orsakas av en utspädnings-effekt när det ändrade osmotiska trycket orsakar en ökad volym extracellulär vätska samt av osmotisk diures (3, 18). Kalium- och fosfatnivåer kan vara normala eller ökade initialt på grund av dehydrering, hyperglykemi, hypoinsulinemi och acidosis som ger en förflyttning av kalium och fosfat från intra- till extracellulärt (18, 32). Insulin transporterar kalium och fosfat intracellulärt och krävs för normal resorption av kalium och fosfat i epitelcellerna i njurtubuli (3, 28, 34). Hypokalemi kan orsaka muskelsvaghet och andningssvikt, och hypofosfatemi kan ge svaghet, kramper, påverkan på hjärtat och hemolytisk anemi (7, 18, 20). Magnesiumnivåerna i blodet är ofta normala men bör kontrolleras då hypomagnesemi kan ge arytmier samt behandlingssvikt av hypokalemi eller hypokalcemi (3). Vid rehydrering sjunker ofta elektrolytnivåerna på grund av förlust via njurarna i osmotisk diures i större mängd då perfusionen genom njurarna förbättras (3, 28).

Ökade koncentrationer av bland annat

cytokiner och kortisol i blodet orsakar ökad produktion av leukocyter (28).

Kliniska sjukdomstecken

Hundar som presenteras med DKA är ofta kraftigt påverkade i sitt allmäntillstånd (22). De kliniska fynden kan bero på DKA, obehandlad DM, annan samtidig sjukdom eller en kombination av dessa (18).

Diagnostik

Omfattande diagnostik krävs för att diagnostisera DKA, samt för att följa viktiga parametrar under behandlingen och upptäcka underliggande sjukdomar (28). Grundläggande diagnostik innefattar blodprover som blodgasanalys, ketoner, elektrolyter, hematologi och biokemi samt urinanalys, bakterieodling av urin, ultraljudsundersökning av abdomen och röntgenundersökning av thorax (28).

Glukos och ketoner

Hundar med DKA har alltid hyperglykemi initialt (4, 22). De har alltid glukosuri men endast 80 % har ketonuri (4). Ketonmätare som mäter kapillärt beta-hydroxybutyrat visar god korrelation med venöst beta-hydroxybutyrat, och har visat bättre sensitivitet och specificitet för att påvisa ketoner hos en patient än att mäta acetoacetat i urinen (4, 12, 39). Beta-hydroxybutyrat är den vanligaste

ketonen vid DKA och det finns en risk att man missar den om endast urinanalys för ketoner utförs (4, 12, 18).

Blodgasanalys

Hundar med DKA uppvisar en metabolisk acidosis, minskad bikarbonat-koncentration i blodet samt ökat anjongap (4, 12, 18, 28). Hos människor har man sett att laktat ofta är stegrat hos patienter med DKA (10). Skillnader i laktat har däremot inte kunnat påvisas hos hundar med DKA jämfört med kontrollgrupper med okomplicerad DM eller andra akuta sjukdomar (8). Graden av acidosis kan maskeras av en samtidig metabolisk alkalos orsakat av kräkningar och diarré (28).

Elektrolyter

DKA orsakar kraftiga elektrolytrubbningar såsom hyponatremi, hypokalemi och hypokloridemi, och i vissa fall även hypofosfateri, hypomagnesemi och hypokalcemi (4).

Övriga blodprover

Hundar med DKA uppvisar ofta icke regenerativ anemi, neutrofil med vänsterförskjutning och trombocytos (22). Ibland ses hemokoncentration på grund av dehydrering (28). Tecken på inflammation, som leukocytos, ses ofta vid hyperglykemi (28). De flesta hundar har stegrat alkaliskt fosfat (ALP) medan cirka hälften har förhöjt alaninaminotransferas (ALAT), aspartataminotransferas (ASAT) och kolesterol (22). Azotemi som ibland ses vid DKA är oftast pre-renal, men kan även vara renal (28).

Behandling

Målet med behandling vid DKA är att återställa intravaskulär vätskevolym, rehydrera, korrigera syra-bas- och elektrolytrubbningarna samt minska hyperglykemin och ketonemin (28). Finns det en underliggande sjukdom som bidrar till insulinresistens är det viktigt att behandla den (3, 28, 34). Huvuddelarna i behandling av DKA är insulin och vätsketerapi (3, 18, 34). Vätsketerapi är väsentligt för att behandla dehydrering, hypovolemi, hyponatremi samt för tillförsel av kalium, fosfat och eventuellt andra elektrolyter (34). Glomerulär filtrationshastighet ökar vid behandling med vätska vilket leder till ökad utsöndring av glukos, ketoner och vätejoner

i urinen och därmed minskad acidosis (34). Insulinbehandling tillsammans med vätsketerapi brukar vara tillräckligt för att korrigera metabolisk acidosis orsakad av DKA men i vissa fall kan behandling med natriumbikarbonat vara nödvändig (18).

Gastrointestinal dysmotilitet är en risk för alla kritiskt sjuka patienter och enteral nutrition är en viktig del av behandlingen vid DKA (37). Initialt kan en nossgalsond vara bästa alternativet för att kunna tillgodose hundens behov av enteral nutrition då de ofta kan anläggas utan anestesi, till skillnad från esofagussond och perkutan endoskopisk gastrostomi (PEG) (38).

Vätsketerapi

Kristalloida vätskor används vid behandling av DKA (3, 34). Hydreringsgraden bör uppskattas så att en rehydreringsplan kan upprättas med målet att patienten ska vara normohydrerad inom 6–24 timmar beroende på hemodynamisk, osmotisk, kardiovaskulär och neurologisk status (28). Endast behandling med vätska de första sex timmarna ger en signifikant sänkning av blodglukoskoncentrationen (31, 35). Tidigare användes 0,9 % natriumklorid (NaCl) som vätsketerapi till patienter med DKA då denna infusionslösning innehåller högst koncentration av natrium vilket korregerar hyponatremi (18, 28, 34). Den högre mängden klorid i NaCl kan leda till metabolisk acidosis på grund av hyperkloridemi, vilket inte är lämpligt hos patienter som redan har en metabolisk acidosis av ketonemi (6, 28). Numera rekommenderas i stället att välja en kristalloid vätska med en buffrande effekt (18, 28, 34). I Sverige används främst Ringer-Acetat.

Tillskott av elektrolyter

Alla patienter med DKA behöver kaliumtillskott oavsett initialt kaliumvärde i blodet (33, 34). Kalium utsöndras via njurarna vilket gör att den totala mängden kalium i kroppen kommer att minska när vätsketerapi inleds och njurarnas perfusion och funktion förbättras (34). Behandling med insulin bör ej påbörjas förrän kaliumnivåerna är normala eller endast lindrigt låga för att inte förvärra hypokalemin (28). I de fall kaliumnivåerna inte svarar på behandling med kaliumtillskott bör magnesiumnivån i blodet analyseras och supplementeras vid behov

(33). Magnesiumbrist ökar utsöndringen av kalium via njurarna (21).

Fosfat monitoreras och supplementeras vid behov även om sjukdomstecken orsakade av hypofosfateri är ovanliga (3, 33, 34). Fosfat supplementeras med kaliumfosfat och därför måste det finnas med i beräkningen vid kaliumsupplementering (33).

Natrium behöver vanligtvis inte tillsättas då hyponatremi korrigeras när hyperglykemi behandlas och produktionen av ketoner minskar (34). Om hyponatremi eller hypokloridemi kvarstår så kan det behandlas med 0,9 % NaCl (18).

Snabba förändringar i glukos- och natriumkoncentrationer i blodet bör undvikas på grund av att förändringar i osmolaritet tillsammans med stora mängder vätsketerapi kan orsaka hjärnödeme (25, 28). Serumnatriumnivån rekommenderas öka med maximalt 10 mEq/L över 24 timmar och blodglukosnivån minska med 2,8–4 mmol/L per timme (3, 30). Hjärnödeme inträffar sällan men rapporteras främst hos barn med DKA och är

Sjukdomstecken	Andel i procent
Polyuri/polydipsia	70–90
Letargi	87–100
Anorexi	87–100
Emesis	70–83
Viktnedgång	54
Diarré	10–21
Hematuri/pollakiuri	4
Viktuppgång	3

Tabell 2. Sjukdomstecken vid DKA (4, 22).

Kliniska fynd	Andel i procent
Dehydrering	91
Kranial organomegali	51
Övervikt	50
Buksmäta	36
Blåsljud	30
Neurologiska avvikelser	28
Undervikt	24
Dermatit/otit	24
Sjukdomstecken från luftvägarna	20
Katarakt	20

Tabell 3. Kliniska fynd vid DKA (22).

associerat med en högre morbiditet och mortalitet (15, 17). Det har diskuterats att hjärnödemed vid DKA troligen är multifaktoriellt och att till exempel kraftigare acidos har en större betydelse för utveckling av hjärnödemed än behandlingen med vätsketerapi (23, 28). Det bör ändå tas i beaktande, framför allt vid behandling av patienter med neurologiska sjukdomstecken (23, 28).

Insulin

Målet med insulinbehandling är att transportera glukos in i cellerna för energianvändning i stället för att kroppen, i sitt katabola skede, bryter ner fett och protein (3, 5, 24, 34). Detta leder till att ketoner kan metaboliseras och att hyperglykemi minskar till den grad att glukos inte längre utsöndras i urinen (5, 24, 33). Hyperglykemin minskar även genom att glukos lagras i levern som glykogen (5, 24, 34).

Generellt rekommenderas att avvakta behandling med insulin till dess att patienten är normovolemisk då vätska kan tränga in i cellerna vilket ger en förvärrad hypovolemi (28). Enligt en studie korrigeras ketoacidosis snabbare vid en tidigare giva, inom sex timmar från inskrivning, av snabbverkande insulin (ej specificerat vilken typ) jämfört med en insulin-giva efter sex timmar, utan ökad komplikationsrisk (11).

Insulin för behandling av hund finns som human-insulin och svin-insulin (1). De skiljer på endast en aminosyra, och svin-insulin är identiskt med hund-insulin (1). Det finns även insulin-analoger, där ett antal aminosyror i kedjan har bytts ut jämfört med traditionellt insulin (25). Insulin kan vara snabbverkande (Regular), medellångtidsverkande (Lente, NPH) eller långtidsverkande (protamin zinc insulin) (1). Insulin som används till hund finns i 40 eller 100 IU/ml, där en IU motsvarar cirka 36 µg (1). Koncentrationen av insulin måste kombineras med rätt insulinspruta för att doseringen ska bli rätt (1).

Behandlingsprotokoll finns tillgängligt i litteraturen för snabbverkande insulin Regular, både genom intramuskulär och intravenös administration (5, 24). Nyare studier har även utvärderat effekten av olika insulin-analoger. Insulin lispro och insulin aspart har båda visats vara en lika effektiv behandling som med insulin Regular och kan administreras intramuskulärt och intravenöst (25, 31, 35).

Glukos tillsätts i droppet för att kunna fortsätta insulinbehandlingen utan att orsaka en hypoglykemi då glukos behövs för metabolisering av ketoner (33, 34).

När patienten är rehydrerad och åter så kan underhållsbehandling med insulin inledas, vanligtvis med subkutana injektioner två gånger dagligen i samband med matgiva (33).



Ketonmätare för blod som visar förhöjt värde.

Monitorering under behandling

För att underlätta upprepade blodprovstagning och minska obehag för hunden bör en centralvenös kateter (CVK) eller en perifert inlagd central kateter (PICC-line) anläggas (9). Kardiovaskulär övervakning som elektrokardiogram och blodtrycksmätning är bra för att följa elektrolyttrubbningar och hypovolemi, men är extra viktig hos patienter med känd eller misstänkt hjärtsjukdom (9). Urinproduktion och kroppsvikt är viktigt att följa för att utvärdera effekt av vätsketerapi och njurarnas funktion (9).

Vid kontinuerlig intravenös tillförsel av insulin rekommenderas att blodglukos mäts varje till varannan timme, medan varannan till var fjärde timme kan räcka vid intramuskulär insulingiva (3, 18, 25, 33, 34). Ett blodglukosvärde mellan

6–17 mmol/l är en acceptabel nivå av kontroll hos patienter med DKA (33).

Det rekommenderas att mäta serumkalium var 6–12:e timme och serumfosfat var 6–24:e timme under behandlingen (3, 28, 33, 34).

Prognos

Prognos för utskrivning från sjukhuset är cirka 70 % (22). Längd på sjukhusvistelse kan korreleras med fosfat- och magnesiumnivå i blodet samt pH och basunderskottet (base deficit) (22). Parametrar som i studier varit signifikant lägre hos hundar som ej överlever sjukhusvistelsen är joniserat kalcium, totalt kalcium, hematokrit och pH (22). Hundar som fick natriumbikarbonat hade mindre chans att överleva medan behov av behandling med fosfat, magnesium- eller kaliumtillskott ej påverkade överlevnaden (22). Samtidig urinvägsinfektion eller akut pankreatit påverkar inte överlevnaden men hyperadrenokorticism ger en försämrad överlevnad (22).

Diskussion

DKA är en allvarlig och komplicerad sjukdom som kräver noggrann monitorering och kunskap kring bakomliggande mekanismer. Det är viktigt att ha en förståelse kring hur vätsketerapi, insulin, glukos och elektrolyttillsatser påverkar kroppen under behandlingen.

Diagnostiskt är det säkrare att mäta ketoner i blod än i urinen, men om man endast har tillgång till urinstickor kan man med rätt kunskap dra relevanta slutsatser med hjälp av kliniska sjukdomstecken och övrig diagnostik (4, 18, 28).

Den initiala hanteringen är inte komplicerad då det framför allt handlar om intensiv vätsketerapi samt att följa blodprovsvärden. Det rekommenderas i de flesta källor att insulinbehandling ska inledas efter att patienten är rehydrerad och kaliumnivån är normaliserad. En studie menar dock att snabbare insulingiva, inom sex timmar från påbörjad behandling, ger en snabbare normalisering av ketoacidosen (11). Andra författare menar att det finns en risk att man får en för snabb sänkning av glukosnivån i blodet om man sätter in behandling med insulin samtidigt som vätsketerapi, då vätsketerapi i sig ger en minskning av hyperglykemi (31, 35). En oro finns då för en snabb förändring i osmolaritet, vilket potentiellt skulle kunna orsaka

hjärnödemed (23). Då man ej har sett någon skillnad avseende överlevnad bedöms båda sätten att behandla godtagbara. En bra mellanväg kan vara att påbörja rehydrering de första timmarna och sedan starta insulin intravenöst inom sex timmar, även om patienten inte är fullt rehydrerad.

En annan del som skiljer åt i behandlingsrekommendationerna är val av vätsketerapi. Att rehydrering ska ske med kristalloider är konsekvent rekommenderat, men om valet ska falla på 0,9 % NaCl eller Ringer-Acetat är inte självklart. Båda valen bör kunna vara adekvata så länge syra-bas, elektrolytnivåer och blodglukos-nivån följs under behandlingen. Man kan därefter revidera sitt val om det bedöms nödvändigt baserat på uppföljande blodprovsanalyser.

Insulinbehandlingen startas med insulin Regular, men om intravenös eller

intramuskulär behandling är mest optimalt är inte klarlagt då inga jämförande studier hos hund har genomförts. Även flera insulin-analoger kan användas för behandling av DKA hos hund, både som intramuskulära injektioner och CRI. Bra studier finns om olika behandlingsalternativ separat men det saknas studier som jämför de olika administrationssätten hos hund samt om skillnader ses i behandlingssvar och tid till klinisk förbättring.

Oavsett behandlingsval behöver en hund med DKA monitoreras noga, oftast behandlas på intensivvårdsavdelning och kommer nästan alltid kräva livslång behandling. Det ställs stora krav på djurägaren, både vad gäller kostnader som förväntas bli höga, och även på fortsatt behandling i hemmet. Det är därför viktigt med noggrann kommunikation i ett tidigt skede för att ge djurägaren rätt

förutsättningar att fatta beslut kring vidare behandling i varje enskilt fall.

Summary

Diabetic ketoacidosis (DKA) is a complication to diabetes mellitus (DM) where ketones are produced as an alternative source for energy due to a lack of intracellular glucose. The definition of DKA is a combination of hyperglycemia, ketonemia and acidosis. The patient presents severely dehydrated and with life-threatening electrolyte disturbances caused by hyperglycemia and metabolic acidosis. Patients with DKA require intensive care and thorough work-up. Treatment consists of fluid therapy, insulin and replacing loss of electrolytes. Prognosis is good but treatment is costly and demands owners willing to treat a life-long DM. ■

ARTIKELNS REFERENSER

- Behrend EN. Update on drugs used to treat endocrine diseases in small animals. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 2006, 1087-1105.
- Bolton TA, Cook A, Steiner JM & Fosgate GT. Pancreatic lipase immunoreactivity in serum of dogs with diabetic ketoacidosis. *J Vet Intern Med*, 2016, 30, 958-963.
- Boysen SR. Fluid and electrolyte therapy in endocrine disorders: diabetes mellitus and hypoadrenocorticism. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 2008, 38, 699-717.
- Bresciani F, Pietra M, Corradini S, Giunti M & Fracassi F. Accuracy of capillary blood 3- β -hydroxybutyrate determination for the detection and treatment of canine diabetic ketoacidosis. *J Vet Sci*, 2014, 15, 309-316.
- Chastain CB & Nichols CE. Low-dose intramuscular insulin therapy for diabetic ketoacidosis in dogs. *J Am Vet Med Assoc*, 1981, 178, 561-564.
- Chua HR, Venkatesh B, Stachowski E, Schneider AG, Perkins K, Ladanyi S, Kruger P & Bellomo R. Plasma-lyte 148 vs 0,9% saline for fluid resuscitation in diabetic ketoacidosis. *J Crit Care*, 2012, 27, 138-145.
- Claus KN, Day TK & Wolf C. Neuromuscular signs associated with acute hypophosphatemia in a dog. *J Am Anim Hosp Assoc*, 2015, 51, 161-166.
- Claus P, Gimenes AM, Castro JR, Mantovani MM, Kanayama KK, Simões DMN & Schwartz DS. Blood lactate concentration in diabetic dogs. *Can Vet J*, 2017, 58, 817-822.
- Connolly HE. Critical care monitoring considerations for the diabetic patient. *Clin Tech Small Anim Pract*, 2002, 17, 73-78.
- Cox K, Cocchi MN, Saliccioli JD, Carney E, Howell M & Donnino MW. Prevalence and significance of lactic acidosis in diabetic ketoacidosis. *J Crit Care*, 2012, 27, 132-137.
- DiFazio J & Fletcher DJ. Retrospective comparison of early- versus late-insulin therapy regarding effect on time to resolution of diabetic ketosis and ketoacidosis in dogs and cats: 60 cases (2003-2013). *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)*, 2016, 26, 108-115.
- Di Tommaso MD, Aste G, Rocconi F, Guglielmini C & Boari A. Evaluation of a portable meter to measure ketonemia and comparison with ketonuria for the diagnosis of canine diabetic ketoacidosis. *J Vet Intern Med*, 2009, 23, 466-471.
- 1Duarte R, Simoes DMN, Franchini ML, Marquezi ML, Ikesaki JH & Kogika MM. Accuracy of serum β -hydroxybutyrate measurements for the diagnosis of diabetic ketoacidosis in 116 dogs. *J Vet Intern Med*, 2002, 16, 411-417.
- Durocher LL, Hinchcliff KW, DiBartola SP & Johnson SE. Acid-base and hormonal abnormalities in dogs with naturally occurring diabetes mellitus. *J Am Vet Med Assoc*, 2008, 232, 1310-1320.
- Edge JA, Hawkins MM, Winter DL & Dunger DB. The risk and outcome of cerebral oedema developing during diabetes ketoacidosis. *Arch Dis Child*, 2001, 85, 16-22.
- Fracassi F. Canine diabetes mellitus. I: Ettinger SJ, Feldman EC & Côté E (red), *Textbook of veterinary internal medicine*, vol 2, 8th ed, Elsevier, St Louis, Missouri, 2017, 1767-1781.
- Hanas R, Lindgren F & Lindblad B. Diabetic ketoacidosis and cerebral oedema in Sweden - a 2-year paediatric population study. *Diabet Med*, 2007, 24, 1080-1085.
- Hess RS. Diabetic ketoacidosis. I: Silverstein DC & Hopper K (red), *Small animal critical care medicine*, 2nd ed, Elsevier, St Louis, Missouri, 2015, 343-346.
- Hess RS. Insulin resistance in dogs. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 2010, 40, 309-316.
- Hoehne SN, Hopper K & Epstien SE. Retrospective evaluation of the severity of and prognosis associated with potassium abnormalities in dogs and cats presenting to an emergency room (January 2014–August 2015): 2441 cases. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)*, 2019, 29, 653-661.
- Huang CL & Kuo E. Mechanism of hypokalemia in magnesium deficiency. *J Am Soc Nephrol*, 2007, 18, 2649-2652.
- Hume DZ, Drobatz KJ & Hess RS. Outcome of dogs with diabetic ketoacidosis: 127 dogs (1993-2003). *J Vet Intern Med*, 2006, 20, 547-555.
- Long B & Koyfman A. Emergency medicine myths: cerebral edema in pediatric diabetic ketoacidosis and intravenous fluids. *J Emerg Med*, 2017, 53, 212-221.
- Macintire DK. Treatment of diabetic ketoacidosis in dogs by continuous low-dose intravenous infusion of insulin. *J Am Med Assoc*, 1993, 202, 1266-1272.
- Malerba E, Alessandrini F, Grossi G, Giunti M & Fracassi F. Efficacy and Safety of Intramuscular Insulin Lispro vs. Continuous Intravenous Regular Insulin for the Treatment of Dogs With Diabetic Ketoacidosis. *Front Vet Sci*, 2020.
- Montgomery TM, Nelson RW, Feldman EC, Robertson K & Polonsky KS. Basal and glucagon-stimulated plasma C-peptide concentrations in healthy dogs, dogs with diabetes mellitus and dogs with hyperadrenocorticism. *J Vet Intern Med*, 1996, 10, 116-122.
- Nelson RW & Reusch CE. Animal models of disease: classification and etiology of diabetes in dogs and cats. *J Endocrinol*, 2014, 222, 1-9.
- O'Brien M. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar syndrome. I: Ettinger SJ, Feldman EC & Côté E (red), *Textbook of veterinary internal medicine*, vol 1, 8th ed, Elsevier, St Louis, Missouri, 2017, 592-598.
- Pöppel AG, de Carvalho GLC, Vivian IF, Corbellini LG & González FHD. Canine diabetes mellitus risk factors: a matched case-control study. *Res Vet Sci*, 2017, 114, 469-473.
- Rylander H. Neurologic manifestations of systemic disease. I: Ettinger SJ, Feldman EC & Côté E (red), *Textbook of veterinary internal medicine*, vol 1, 8th ed, Elsevier, St Louis, Missouri, 2017, 62.
- Sears KW, Drobatz KJ & Hess RS. Use of lispro insulin for treatment of diabetic ketoacidosis in dogs. *J Vet Emerg Crit Care*, 2012, 22, 211-218.
- Shields EJ, Lam CJ, Cox AR, Rankin MM, Van Winkle TJ, Hess RS & Kushner JA. Extreme beta-cell deficiency in pancreata of dogs with canine diabetes. *PLoS One*, 2015, 10, e0129809.
- Skelly BJ. Endocrine emergencies. I: King LG & Boag A (red), *BSAVA Manual of canine and feline emergency and critical care*. Quedgeley, Gloucester, 2018, 264-266.
- Thomovsky E. Fluid and electrolyte therapy in diabetic ketoacidosis. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 2017, 47, 491-503.
- Walsh ES, Drobatz KJ & Hess RS. Use of intravenous insulin aspart for treatment of naturally occurring diabetic ketoacidosis in dogs. *J Vet Emerg Crit Care*, 2016, 26, 101-107.
- Wejdmark A-K, Bonnett B, Hedhammar A & Fall T. Lifestyle risk factors for progesterone-related diabetes mellitus in elkhounds - a case-control study. *J Small Anim Pract*, 2011, 52, 240-245.
- Whitehead K, Cortes Y & Eirmann L. Gastrointestinal dysmotility disorders in critically ill dogs and cats. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)*, 2016, 26, 234-253.
- Wortinger A. Care and use of feeding tubes in dogs and cats. *J Am Anim Hosp Assoc*, 2006, 42, 401-406.
- Zeugswetter F & Pagitz M. Ketone measurements using dipstick methodology in cats with diabetes mellitus. *J Small Anim Pract*, 2009, 50, 4-8.