Diyabetik Ketoasidozda Çok Düşük Doz İnsülin Tedavisi¶

VERY LOW DOSE INSULIN TREATMENT IN DIABETIC KETOACIDOSIS

Yusuf ÖZKAN*, Emir DÖNDER**

* Yrd.Doç., Dr. Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD,
**Prof.Dr., Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD, ELAZIĞ

Özet

Amaç : Son zamanlarda diyabetik ketoasidoz (DKA) tedavisinde çok düşük doz insülin tedavisinin daha güvenilir ve daha etkin olduğu rapor edilmektedir. Bu nedenle çalışmamızda çok düşük doz insülin tedavisinin DKA'daki etkinliğini araştırmayı amaçladık.

Materyal ve Metot: Kan şekeri >300 mg/dl, kan pH'sı <7.30 ve kanda asetonu (+) olan diyabetik hastalar çalışmaya dahil edildiler. Hastalara tedavi başlangıcında 10 Ü kristalize insülin i.v. bolus şeklinde verildi ve bu işlemi takiben 1 Ü/saat insülin infüzyonuna başlandı. Hastaların bir saat içinde kan şekerlerinin ortalama 50 mg/dl düşmesi hedeflendi. Kan şekerindeki düşme hızının hedefin altında kalması durumunda saatlik insülin infüzyon dozu arttırıldı. Saatlik düşme hızının 100 mg/dl'den daha fazla olması durumunda ise %5 dekstrozla müdahale edildi. %0.9 NaCl ve/veya Ringer laktatla sıvı replasmanı ve kan değerlerine göre de elektrolit replasmanı yapıldı.

Bulgular: Tip 1 diyabetik 13 hasta (yaş ortalamaları 27±10 yıl, 8 kadın, 5 erkek) ve Tip 2 diyabetik 10 hasta (yaş ortalamaları 60±11 yıl, 6 kadın, 4 erkek) çalışmaya alındı. Hastaların tedavi başlangıcında kan şekeri düzeyleri ortalama 472±100 mg/dl (323-640 mg/dl) ve kan pH'ları ortalama 7.17 (6.88-7.30) idi. Tedavinin 12. saatinde kan şekeri düzeyleri ortalama 228±19 mg/dl (117-417 mg/dl) ve kan pH'ları ortalama 7.35 (6.89-7.45) oldu. Kan şekerini yaklaşık 50 mg/dl düşüren ortalama insülin infüzyonu 1. saatte 1 Ü, 2. saatte 1.7 Ü (1-3 Ü), 4. saatte 2.7 Ü (1-4 Ü), 8. saatte 3.8 Ü (1-10 Ü) ve 12. saatte 4.4 Ü (2-17 Ü) olarak gerçekleşti. Hastalarda hayatı tehdit edici herhangi bir komplikasyon gelişmedi. Hastaların yoğun bakımda kalış süreleri ortalama 16 saat (4-72 saat) oldu.

Sonuç: DKA tanısı ile takip ettiğimiz 23 diyabet hastası çok düşük doz insülin ile başarılı bir şekilde tedavi edildi. Düşük doz insülin tedavisinin DKA tedavisinde güvenle kullanılabileceği düşüncesindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Diyabetik ketoasidoz,
Çok düşük doz insülin tedavisi

T Klin Tıp Bilimleri 2003, 23:398-402

Summary

Objectives: In recent years, it has been reported that very low dose insulin application is an effective and safe way in treatment of patients with diabetic ketoacidosis. In the present study, we aimed to examine the effects of very low dose insulin on treatment of diabetic ketoacidosis.

Material and Methods: The patients whose blood glucose level over 300 mg/dl, blood pH below 7.30 and blood acetone positive were included in this study. At the beginning of treatment, 10 U of basal insulin was given as bolus, and then 1 U/h insulin was applied as infusion. The aim of continuous insulin application was to reduce blood glucose level 50 mg/dl per hour. When the blood glucose level was not decreased to that expected level, the insulin dose was increased. In contrast, 5% dextrose was given when the rate of decrease in blood glucose level above 100 mg/dl.

Results: Totally 23 patients with diabetic ketoacidosis (13 type 1 diabetes mellitus and 10 type 2 diabetes mellitus) were included in this study. At the beginning of the treatment, the average blood glucose and pH were 472±100 mg/dl (ranged between 323-640 mg/dl) and 7.17±0.14 (ranged between 6.88-7.30), respectively. Twelve hours after beginning of treatment, the average blood glucose level was decreased to 228±19 mg/dl (ranged between 117-420 mg/dl) and blood pH was increased to 7.35±0.20 (ranged between 6.96-7.45). The average insulin infusion that reduced blood glucose 50 mg/dl per hour was applied for 1st, 2nd, 4th, 8th and 12th hours as 1 U, 1.7 U (1-3 U), 2.7 U (1-4 U), 3.8 U (1-10 U) and 4.4 U (2-17 U), respectively. All patients had no serious complication during this therapy. The patients stayed in intensive care unit approximately 16 hours (ranged between 4-72 hours).

Conclusion: The very low dose insulin therapy successfully treated our 23 patients with diabetic ketoacidosis. The result of present study suggests that very low dose insulin can be used with safely in patients with diabetic ketoacidosis.

Key Words: Diabetic ketoacidosis,
Very low dose insulin therapy

T Klin J Med Sci 2003, 23:398-402

Diyabetik ketoasidoz (DKA), diyabetes mellitus'un (DM) ciddi ve akut bir komplikasyonudur (1). DKA'da mortalite oranı %5-10 arasındadır. Mortaliteyi toplumların sosyo-ekonomik durumu, presipite edici faktörlerin ciddiyeti, genel tıbbi bakım şartları ve tedavi etkilemektedir (2,3).

DKA tedavisi 1970'li yıllara kadar yüksek doz insülin ile yapılmaktaydı. 1970'li yılların ilk yarısında yüksek doz insülin tedavisinin hipopotasemi ve serebral ödem gibi ciddi komplikasyonlara yol açtığı ve hastaların bunlara bağlı olarak kaybedildiği anlaşıldı (3). Daha sonra düşük ama devamlı dozlarda (5-10 Ü/saat) intravenöz veya intramüsküler yolla insülin verilmesinin daha etkili olduğu saptandı (4-7). Günümüzde diyabetik ketoasidoz tedavisinde başlangıçta 0.15 Ü/kg kısa etkili insülin i.v. bolus şeklinde ve bunu takiben saatte 0.1 Ü/kg kısa etkili insülin infüzyonu verilmektedir (1,2).

Wagner ve arkadaşları (8) çok düşük doz insülin tedavisinin düşük doz insülin uygulaması kadar etkili ve tedaviye bağlı gelişebilecek hipoglisemi, hipopotasemi ve serebral ödem gibi komplikasyonları önlemek açısından daha emniyetli olduğunu rapor etmişlerdir.

Biz bu çalışmada DKA tedavisinde çok düşük doz insülin tedavisinin etkinliğini ve güvenilirliğini araştırmayı amaçladık.

Materyal ve Metod

Eylül 2000–Mart 2001 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı yoğun bakım ünitesinde diyabetik ketoasidoz tanısı ile takip edilen, kan şekeri >300 mg/dl, kan pH'sı <7.30 ve kan asetonu (+) olan diyabetik hastalar çalışmaya dahil edildiler. Tedavi başlangıcında tüm hastaların kan şekerleri, arteriyel kan gazları, kanda aseton, üre, kreatinin, sodyum, potasyum, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), amilaz, hemoglobin, hematokrit, lökosit ve trombosit değerleri ölçüldü. Saatlik kan şekerleri, her iki saatte bir kan elektrolitleri, kanda aseton düzeyleri ve arteriyel kan gazları ölçüldü. Bulunan değerlerin ortalamaları ve standart sapmaları ile en düşük ve en yüksek değerleri belirlendi.

İnsülin Tedavisi: Hastalara tedavi başlangıcında 10 Ü i.v. bolus kısa etkili insülin verildi. Daha sonra kısa etkili insülin 1 Ü/saat dozunda infüzyonla verilmeye devam edildi. Hastalarda saatlik kan şekerinin 50 mg/dl veya mevcut kan şekerinin %10'u kadar düşürülmesi hedeflendi. Saatlik kan şekerindeki düşme 20-30 mg/dl'den az olduğunda, insülin infüzyonu iki katına çıkarıldı. Saatte 100 mg/dl'den daha fazla bir düşme olduğunda ise %5 dekstroz ile müdahale edildi ve insülin infüzyon hızı azaltıldı.

Sıvı Replasmanı: İlk iki saatte %0.9'luk NaCl 1000 ml/saat veya Ringer laktat 1000 ml/saat hızında sıvı verildi. Daha sonra hastanın yaş, genel durum ve kardiyovasküler hastalık durumuna göre 200-500 ml/saat hızında %0.9 NaCl ile sıvı replasmanı yapıldı. Potasyum düzeyi hastaneye kabulde 5.5 mEq/L'nin üzerinde olan hastalara %0.9'luk NaCl verildi. Potasyum düzeyleri düşük olan ve böbrek fonksiyonları normal olan hastalara ise öncelikle ringer laktat solüsyonu tercih edildi.

Potasyum Replasmanı: Tedavi başlangıcında kan potasyum düzeyi 5.5 mEq/L'nin üzerinde olan hastalara potasyum replasman tedavisine başlanmadı. 5-5.5 mEq/L olanlara 10 mEq/saat, 4-5 mEq/L olanlara 20 mEq/saat, 3-4 mEq/L olanlara 30 mEq/saat ve 3 mEq/L'nin altında olanlara 40 mEq/saat şeklinde potasyum replasman tedavisine başlandı. Saatlik kan potasyum düzeyine göre potasyum replasman dozu ayarlandı.

Bikarbonat Tedavisi: Kan pH'sı $\geq$7.0 olan hastalara bikarbonat verilmedi. Ancak kan pH'sı $\leq$6.9 olan hastalara %0.45 NaCl içinde 50-100 mEq bikarbonat bir saatte gidecek şekilde, infüzyon halinde verildi.

Kan asetonu negatifleşen, oral sıvı ve gıda almaya başlayan hastaların infüzyon tedavileri sonlandırıldı ve subkutan insülin tedavisi uygulandı. Günde 4 defa kan şekeri tayinleri yapıldı. Kan şeker düzeyine göre yoğun insülin tedavisi uygulandı. Genel durumu düzelen hastalar yoğun bakımdan çıkarıldılar.

Bulgular

Çalışmaya alınan hastaların 13'ünde Tip 1 diyabetes mellitus (yaş ortalamaları 27±10 yıl, 8

kadın, 5 erkek) ve 10'unda Tip 2 diyabetes mellitus (yaş ortalamaları 60±11 yıl, 6 kadın, 4 erkek) mevcut idi. Hastaların tedavi başlangıcında ortalama kan şekeri 472±100 mg/dl (323-640 mg/dl), kan pH'sı 7.17 (6.88-7.30) ve kan bikarbonatı 7.6±3.2 mEq/L (3.2-14.5 mEq/L) idi. Diyabetik ketoasidoz nedeni; 14 hastada enfeksiyon (%60.9), 4 hastada tedaviyi aksatma (%17.4), 3 hastada yeni tanı (%13) ve 2 hastada (%8.3) uygunsuz tedavi idi. 3 hasta sadece diyet (%13), 11 hasta diyet + insülin (%47.8), 7 hasta diyet + oral antidiyabetik (%30.4) tedavisi alırken, 2 hasta ise diyabete yönelik herhangi bir tedavi almıyordu (%8.7). Hastaların tedavi başlangıcındaki biyokimyasal değerleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

İlk bir saat içinde hastalara ortalama 720 ml/saat (500-1000 ml) %0.9 serum izotonik veya Ringer laktat verildi. İkinci saatte ortalama 600 ml/saat (250-1000 ml) sıvı replasmanı yapıldı. İlerleyen saatlerde hasta ketoasidozdan çıkıncaya kadar ortalama 350 ml/saat (200-500 ml) sıvı replasmanı yapıldı.

Kan şekerini ortalama 50 mg/dl veya mevcut kan şekerinin %10'u kadar düşmesini sağlayan ortalama insülin dozları 1. saatte 1 Ü, 2. saatte 1.7 Ü (1-3 Ü), 4. saatte 2.7 Ü (1-4 Ü), 6. saatte 3.0 Ü (1-6 Ü), 8. saatte 3.8 Ü (1-10 Ü) ve 12. saatte 4.4 Ü (2-17 Ü) oldu. Kanda aseton (-) oluncaya kadar verilen ortalama insülin miktarı ise 53 Ü (18-140 Ü) oldu. Tüm hastaların 0, 1, 2, 4, 6, 8, ve 12. saatlerdeki ortalama kan şekeri değerleri, kan potasyum düzeyleri, kan pH değerleri ve uygulanan insülin miktarları Tablo-2'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Tedavi başlangıcında hastaların kan parametreleri

Parametreler	Ortalama değerler
Kan şekeri (mg/dl)	472±100 (323-640)
Kan pH	7.17 (6.71-7.30)
Üre (mg/dl)	62±36 (19-130)
Kreatinin (mg/dl)	1.2±0.3 (0.8-2.0)
Sodyum (mEq/L)	135±9.9 (120-156)
Potasyum (mEq/L)	4.8 (3.7-6.2)
ALT (U/L)	26±16 (13-84)
AST (U/L)	26±17 (10-85)
Amilaz (U/L)	87±27 (23-444)
Bikarbonat (mEq/L)	7.6 ± 3.2 (3.2-14.5)
Hemoglobin (g/dl)	13.9±.58 (9.9-18.8)
Lökosit (mikrolitre)	1.600±2.000 (5.300-35.000)
Trombosit (mikrolitre)	329.000±120.000 (53.200-543.000)

AST: Aspartat aminotransferaz ALT: Alanin aminotransferaz

Hastalar diyabetik ketoasidozdan çıkıncaya kadar uygulanan toplam potasyum miktarı ortalama 86.47±15 mEq (20-240 mEq) oldu. Hastaneye gelişlerinde potasyum miktarı 5.5 mEq/L'nin üzerinde olan 7 hasta hariç diğer hastalara potasyum replasmanı yapıldı. Bir hastada ikinci saatteki potasyum miktarı 2.9 mEq/L olarak geldi. Diğer hastalarda genellikle 3.0 mEq/L ve üzerinde bulundu. Kan pH'sı <6.9 olan 6 hastaya bikarbonat replasmanı yapıldı. Hastalarımızda hayatı tehdit edici herhangi bir komplikasyon gelişmedi ve yoğun bakımda kalış süreleri ortalama 16 saat (4-72 saat) oldu.

Tartışma

1972 yılına kadar DKA tedavisi için yüksek doz insülin tedavisi (25-100 Ü/saat) uygulanmıştır. 1973 yılından sonra düşük doz insülinin infüzyon veya intramüsküler şeklinde verilmesinin yüksek doz insülin tedavisi kadar etkili ve hatta tedaviye bağlı komplikasyon gelişmesi açısından daha güvenli olduğu gündeme gelmiştir (3).

İlk defa Alberti ve arkadaşları tarafından düşük doz insülin tedavisinin etkinliği yüksek doz insülin tedavisi ile karşılaştırılmıştır (9). Kitabchi ve arkadaşları yüksek doz ve düşük doz insülin tedavilerini kıyasladıklarında hem kan şekerindeki düşme hem de ketoneminin düzeltilmesinde aynı etkiyi gözlediklerini rapor etmişlerdir. Bu çalışmada, düşük doz insülinle tedavi edilenlerde toplam 46±5 Ü, yüksek doz insülin ile tedavi edilenlerde ise 263±45 Ü kullanılmıştır. Yüksek dozla tedavi edilenlerin %25'inde hipoglisemi gözlenirken düşük dozla tedavi edilenlerin hiçbirinde hipoglisemi görülmemiştir (5). Daha sonra yapılan çalışmalarda düşük doz insülin tedavisinin yüksek doz insülin tedavisi kadar kan şekerini normale getirmekte ve ketoneminin düzeltilmesinde etkin olduğu, buna karşılık hipoglisemi, hipokalemi ve beyin ödemi

Tablo 2. Çok düşük doz insülin tedavisi ile kan şekeri, kan pH ve serum potasyum düzeylerinde meydana gelen değişiklikler

	Verilen insülin miktarı (Ü/saat iv)	Kan şekeri (mg/dl)	Kan pH düzeyi	Potasyum düzeyi (mEql/L)
0. saat	-	472±100 (323-640)	7.17 (6.71-7.30)	4.8 (3.7-6.2)
1. saat	1	415±73 (285-525)	7.22 (6.93-7.35)	4.2 (3.2-6.0)
2. saat	1.7 (1-3)	356±92 (205-574)	7.25 (6.93-7.41)	3.8 (2.9-4.7)
4. saat	2.7 (1-4)	322±101 (131-500)	7.28 (6.93-7.41)	4.0 (3.2-5.2)
6. saat	3.0 (1-6)	289±88 (150-450)	7.30 (6.95-7.41)	4.4 (3.0-5.0)
8. saat	3.8 (1-10)	245±76 (160-417)	7.31 (6.95-7.45)	4.2 (3.1-4.8)
12. saat	4.4 (2-17)	228± 81 (117-407)	7.35 (6.96-7.45)	4.0 (3.0-4.9)

gibi ciddi komplikasyonların daha az görüldüğü saptanmıştır (10-13).

Fisher ve arkadaşları, diyabetik ketoasidoz tedavisi için verilen intravenöz, intramusküler ve subkutan düşük doz insülin tedavileri arasında etkinlik açısından bir farklılık olmadığını ve bu nedenle insülinin bu üç yoldan herhangi biri ile yapılabileceğini rapor etmişlerdir (14). Heber ve arkadaşları, insülin infüzyonu esnasında hipoglisemi meydana geldiğinde bu durumu kontrol etmenin intramusküler ve subkutan yollara göre daha emniyetli olduğunu bildirmişlerdir (15). Luzi ve arkadaşları, saatte 5-10 Ü insülin infüzyonu ile fizyolojik insülin düzeyinin sağlandığını gözlemlemişlerdir (16).

Çok düşük doz insülin tedavisi ilk defa Kitabchi tarafından gündeme getirilmiştir. Kitabchi, diyabetik ketoasidozlu hastalara ilk iki saat saatte 6 Ü ve bunu takiben de saatte 0.9 Ü gidecek şekilde kısa etkili insülin vererek hiperglisemi ve metabolik asidozu düzelttiğini bildirmiştir (17).

De Fronzo ve arkadaşları, saatte 1 Ü kısa etkili insülin ile yapılan infüzyonun %100 oranında lipoliz inhibisyonuna, %50 hepatik glukoneogenez supresyonuna ve periferik dokuların glukoz kullanımında saatte 13 gr'lık artışa neden olduğunu bildirmişlerdir. İnsülin uygulaması saatte 2 Ü dozuna çıkıldığında ise hepatik glukoz üretiminde %90 oranında supresyon gözlenmiştir. Bu sonuçlar hipergliseminin temel nedeni olan hepatik glukoz üretiminin ve keton üretiminin düşük doz insülin verilmesi ile etkin bir şekilde önlendiğini göstermektedir. İnsülin dozunun 8 Ü/saat'in üzerine çıkarılması ile glukoneogenez supresyonunda, lipoliz supresyonunda ve periferik glukoz kullanımında ilave bir artışa yol açmayacağı, sadece intrasellüler potasyum alımını arttıracağı ve bunun da hipopotasemi riskini yükseltebileceği ifade edilmektedir (18). Bizim çalışma grubumuzda geliş potasyum düzeyleri 5.5 mEq/L'nin üzerinde olan 7 hasta hariç diğer hastalara potasyum replasmanı yapıldı. Potasyum düzeyleri genellikle 3.0 mEq/L'nin üzerinde seyretti. Sadece bir hastada potasyum düzeyi ikinci saatte 2.9 mEq/L olarak bulundu. Bu hastanın potasyum replasmanı arttırıldı. Bu düşüşün verilen insülin tedavisine ve hidrasyonun sağlanmış olmasına bağlı olduğunu düşünüyoruz.

Wagner ve arkadaşları çok düşük doz insülin tedavisini tekrar gündeme getirdiler. DKA'lu hastaları tedavi için başlangıçta ortalama 6.2 Ü kısa etkili insülinin i.v. bolus ve bunu takiben de 1 Ü/saat infüzyon şeklinde verilmesini önermişlerdir. Hastalarında tedavi süresince herhangi bir komplikasyon gelişmediğini ve hastalar DKA'dan çıkıncaya kadar verilen toplam insülin dozunun ortalama 45.6 Ü (12-131 Ü) olduğunu bildirmişlerdir (8). Bizim sonuçlarımız da Wagner ve arkadaşlarının sonuçları ile uyumlu idi.

Kan şekeri regülasyonu kötü olan ve ketoasidozda uzun süreli kalan hastaların daha yüksek insülin infüzyonuna ihtiyacı olduğunu gözlemledik. Bu hastalarda insülin ihtiyacının daha fazla olmasını insülin direnci ve glukotoksisiteye bağlı olduğunu düşünüyoruz. Genel olarak çok düşük doz insülin infüzyonu yeterli kan şekeri

düşmesi sağladı. Hiçbir hastamızda hipoglisemi ve beyin ödemi gelişmedi.

Sonuç olarak; çok düşük doz insülin tedavisi DKA tedavisinde düşük doz insülin tedavisi kadar etkili görülmektedir. Çok düşük doz insülin tedavisi hipoglisemi, hipokalemi ve beyin ödemi gibi komplikasyonlar gelişmesi yönünden riskli gözükmemektedir.

KAYNAKLAR

1. Kitabchi AE. MD, Guillermo E. Umpierrez, MD, Mary Beth Murphy, MBA, Eugene J. Barrett, MD, Robert A. Kreisberg, MD, John I. Malone, MD, Barry M. Wall, MD. Management of hyperglycemic crises in patients with diabetes. Diabetes Care 2001, 24 (1); 131-53.
2. American Diabetes Association. Hyperglycemic crises in patients with diabetes mellitus. Diabetes Care 2001, 24 (1); 154-61.
3. Karşıdağ K. Diabetik ketoasidozis. Her yönüyle diabetes mellitus. Ed: Mustafa Yenigün. İstanbul. Nobel Tıp Kitapları. 2001: 286-303.
4. Jaspan JB. Treatment of diabetic coma with low-dose hourly intramuscular insulin. S Afr Med J. Apr 5; 1975; 49 (15): 621-6.
5. Kitabchi AE. Ayyagari V, Guarra SM. The efficacy of low-dose versus conventional therapy of insulin for treatment of diabetic ketoacidosis. Ann Intern Med Jun 1976; 84(6): 633-8.
6. Guarra SM. Recurrent diabetic ketoacidosis: Comparison of therapy with low dose and high dose insulin. J Tenn Assoc Nov 1976; 69(11): 781-4.
7. Eskildsen PC, Nerup J. Low-dose insulin treatment of diabetic ketoacidosis. Acta Med Scand 1977; 202(4): 295-300.
8. Wagner A, Risse A, Brill HL, Wienhausen-Wilke V, Rottman M, Sondern K, Angelkort B. Therapy of severe diabetic ketoacidosis. Zero-mortality under very-low-dose insulin application. Diabetes Care may 1999; 22(5): 674-7.
9. Alberti KGMM. Hockaday TDR, Turner RC. Small doses of intramuscular insulin in the treatment of diabetic coma. Lancet 1973; 5:515-22.
10. Jaspan JB. Treatment of diabetic coma with low-dose hourly intramuscular insulin. S Afr Med J apr 5 1975; 49(15) 621-6.
11. Eskildsen PC, Nerup J. Low-dose insulin treatment of diabetic ketoacidosis. Acta Med Scand 1977; 202 (4): 295-300.
12. Pfeifer MA, Samols E, Wolter CF, Winkler CF. Low-dose versus high-dose insulin therapy for diabetic ketoacidosis. South Med J 1979 Feb; 72(2): 149-54.
13. Gonzalez-Villalpando C, Blachley JD, Vaughan GM, Smith JD. Low and high-dose intravenous insulin therapy for diabetic ketoacidosis. JAMA 1979 Mar 2; 241(9): 925-7.
14. Fisher JN, Shahshahani MN, Kitabchi AE. Diabetic ketoacidosis: Low-dose insulin therapy by various routes. N Engl J Med Oct 1977; 137 (10): 1361-2.
15. Heber D, Molitch ME, Sperling MA. Low-dose continuous insulin therapy for diabetic ketoacidosis. Prospective comparison with conventional insulin therapy. Arc Intern Med Oct 1977; 137(10) 1377-80.
16. Luzi L, Barrett EJ, Groop LC, Ferrannini E, DeFronzo RA. Metabolic effects of low-dose insulin therapy on glucose metabolism in diabetic ketoacidosis. Diabetes 1988; 37:1470-7.
17. Kitabchi AE. Low-dose insulin therapy in diabetic ketoacidosis: fact or fiction? Diabetes Metab Rev 1989; 5:337-63.
18. DeFronzo R, Matsuda M, Barrett EJ. Diabetic ketoacidosis: a combined metabolic-nephrologic approach to therapy. Diabetes Rev 1994; 2:209-38.

Geliş Tarihi: 11.03.2003

Yazışma Adresi: Dr.Yusuf ÖZKAN
Fırat Tıp Merkezi, İç Hastalıkları AD
23200, ELAZIĞ
dryusufozkan@hotmail.com

¶24. Endokrinoloji ve metabolizma hastalıkları kongresinde (İstanbul-2001) poster olarak sunulmuştur.