

Gestione integrata dell'emergenza, ricovero e dimissione della persona con diabete in pronto soccorso

(*Living guideline*)

Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida

Roma, 23 novembre 2026

Società scientifiche:

SIMEU - Società Italiana Medicina Emergenza Urgenza

in collaborazione con:

AMD - Associazione Medici Diabetologi

SID - Società Italiana Diabetologia

SIEDP - Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica

SIE - Società Italiana Endocrinologia

SIAPAV - Società Italiana di Angiologia e Patologia Vascolare

SIMI - Società Italiana Medicina Interna

SIMG - Società Italiana Medicina Generale E Cure Primarie

FNOPI - Federazione Nazionale Ordini Professioni Infermieristiche

Università degli Studi di Milano-Bicocca - Supporto Metodologico

Altis Omnia Pharma Service S.r.l. - Supporto Tecnico-Organizzativo

Presentazione

Le linee guida (LG) sono strumenti utili per l'elaborazione delle migliori evidenze disponibili da trasferire nella pratica clinica quotidiana. Si tratta di raccomandazioni, formulate da un Panel multidisciplinare di esperti/stakeholders, necessarie a garantire assistenza e cura al paziente di migliore qualità e appropriatezza. Ad oggi, i principali riferimenti internazionali per la gestione del diabete in setting d'urgenza includono il documento delle Joint British Diabetes Societies for Inpatient Care (2023) e gli standard annuali dell'American Diabetes Association (Standards of Care in Diabetes, 2026). Tuttavia, non sono presenti LG istituzionali validate dal Sistema Nazionale Linee Guida (SNLG) dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) che affrontano la gestione del paziente diabetico in emergenza mediante la metodologia Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE). Questo documento nasce, dunque, per supportare i professionisti sanitari e guidare le regioni e le aziende sanitarie nell'implementazione di protocolli clinici basati sulle evidenze. Il documento risponde alla necessità di definire una LG italiana sviluppata secondo il manuale metodologico SNLG, garantendo un'applicazione basata sulle evidenze e coerente con le specificità del contesto assistenziale e regolatorio italiano.

Gruppo di Sviluppo della LG

COMITATO TECNICO SCIENTIFICO

Prof. Riccardo Candido - S.C. Patologie Diabetiche, Dipartimento Specialistico Territoriale Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano Isontina, Trieste; Presidente Fondazione Associazione Medici Diabetologi (AMD).

Prof. Giovanni Corrao - Professore Emerito di Statistica Medica

Dott. Andrea Fabbri - Dipartimento Emergenza, Cardiologico e Internistico, Azienda USL della Romagna, Forlì; Società Italiana Medicina Emergenza Urgenza (SIMEU).

Dott. Andrea Enzo Scaramuzza - Unità di pediatria, ASST Cremona, Ospedale Maggiore di Cremona, Cremona.

Prof. Malgorzata Gabriela Wasniewska - Dipartimento di Patologia Umana dell'adulto e dell'età evolutiva "G. Barresi", Università degli Studi di Messina, Messina; Presidente della Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica (SIEDP).

CO-CHAIR METODOLOGICO

Prof. Primiano Iannone - UOC Medicina Interna C e del Dipartimento Medico AUSL BO, Ospedale Maggiore, Bologna; Coordinatore GdL della Società Italiana Medicina Interna per l'Epidemiologia Clinica e Linee Guida.

QUALITY ASSURANCE TEAM

Prof. Matteo Franchi - Unità di Biostatistica, Epidemiologia e Sanità Pubblica, Dipartimento di Statistica e Metodi Quantitativi, Università degli Studi di Milano-Bicocca, Milano.

PANEL DI ESPERTI

Dott.ssa Claudia Cicchini - Medico di emergenza-urgenza; UOC Medicina d'Urgenza, Pronto Soccorso, Ospedale "S. Pertini", ASL Roma 2, Roma; Società Italiana Medicina Emergenza Urgenza (SIMEU).

Prof.ssa Ilaria Dicembrini - Diabetologa; Dipartimento di Scienze Biomediche, Sperimentali e Cliniche, Università degli Studi di Firenze; Dipartimento di Medico Geriatrico, SODc Diabetologia e Malattie Metaboliche, Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi, Firenze.

Prof. Roberto Franceschi - Diabetologo pediatrico; Centro Interdipartimentale di Scienze Mediche (CISMED), Università degli Studi di Trento, Trento.

Dott. Gerardo Medea - Medico di medicina generale; Società Italiana di Medicina Generale e delle cure primarie.

Prof. Nicola Napoli - Diabetologo; Università Campus Bio-Medico di Roma, Roma; UOC Patologie osteo-metaboliche e della tiroide, Policlinico Universitario Campus Bio-Medico di Roma, Roma.

Dott. Stefano Passanisi - Diabetologo pediatrico; Unità Operativa Semplice Dipartimentale di Diabetologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera Universitaria "G. Martino", Messina.

Dott. Basilio Pintaudi - Diabetologo; SC Diabetologia, Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano.

Prof.ssa Elena Succurro - Diabetologa; Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università Magna Graecia, Catanzaro.

STAKEHOLDERS

Lina Delle Monache – Paziente; Consigliere Nazionale FAND, Milano, Italia; Presidente FederDiabete Lazio, Referente Associazioni di Pazienti del Patient Advocacy Lab di ALTEMS Università Cattolica del Sacro Cuore, Coordinatore del Gruppo di Partecipazione della Regione Lazio "Diabete, Malattie Metaboliche ed Endocrinologiche e membro della Cabina di Regia della Cronicità della Regione Lazio, Roma.

EVIDENCE REVIEW TEAM

Dott.ssa Camilla Buffo - Unità di Biostatistica, Epidemiologia e Sanità Pubblica, Dipartimento di Statistica e Metodi Quantitativi, Università degli Studi di Milano-Bicocca, Milano.

Dott. Francesco Favaretto - Unità di Biostatistica, Epidemiologia e Sanità Pubblica, Dipartimento di Statistica e Metodi Quantitativi, Università degli Studi di Milano-Bicocca, Milano.

Dott. Lorenzo Menichelli - Unità di Biostatistica, Epidemiologia e Sanità Pubblica, Dipartimento di Statistica e Metodi Quantitativi, Università degli Studi di Milano-Bicocca, Milano.

SEGRETERIA TECNICA

Dott. Stefano Del Missier - Altis Omnia Pharma Service S.r.l.

Dott. Fabrizio Serra - Altis Omnia Pharma Service S.r.l.

REVISORI ESTERNI

Adulto:

Dott. Marcello Monesi - UOC Diabetologia Territoriale, Dipartimento Cure Primarie, AUSL Ferrara, Ferrara.

Dott. Francesco Rocco Pugliese - Dipartimento Emergenza Urgenza Ospedale "S. Pertini" ASL Roma 2, Roma; già Presidente della Società Italiana Medicina Emergenza Urgenza (SIMEU).

Pediatrico:

Prof. Valentino Cherubini - SOD Diabetologia pediatrica, Dipartimento materno-infantile, Azienda Ospedaliero-Universitaria delle Marche, Ospedale "G. Salesi", Ancona; già Presidente della Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica (SIEDP).

Prof.ssa Ivana Rabbone - Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi del Piemonte Orientale "A. Avogadro"; SCDU Pediatria, AOU Maggiore della Carità, Novara.

INDICE

PARTE PRIMA: INFORMAZIONI GENERALI 1
1.1 Introduzione 1
1.2 Obiettivi della linea guida 2
1.3 Utenti target della LG 2
1.4 Valori e preferenze dei pazienti 3
1.5 Quesiti clinici 3
1.6 Sommario delle raccomandazioni 3
1.7 Referenze 4
PARTE SECONDA: METODI 7
2.1 Come consultare la linea guida 7
2.2 Chi ha elaborato la linea guida (LG) 9
2.2.1 Gruppo promotore 9
2.2.2 Costituzione del Panel multiprofessionale e multidisciplinare di esperti 9
2.3 Finanziamento (fonti e ruolo del finanziatore) 10
2.4 Dichiarazione e gestione dei conflitti di interesse (COI) 10
2.5 Sviluppo dei quesiti clinici (formulazione PICO) 11
2.6 Strategie di ricerca e criteri di selezione per le 2 popolazioni 12
2.7 Valutazione della qualità delle prove (GRADE) 13
2.8 Schema di Grading (valutazione e sintesi delle evidenze secondo GRADE) 13
2.9 Evidence-to-Decision (EtD) Framework 14
2.10 Formulazione delle raccomandazioni 15
2.10.1 Processo di formulazione delle raccomandazioni e consenso 15
2.10.2 Legame tra evidenze e raccomandazioni 16
2.11 Gap di conoscenza 16
2.12 Referenze 17
PARTE TERZA: TRATTAMENTI 18
3.1 Trattamenti per il quesito adulto 18
3.2 Trattamenti per il quesito pediatrico 18
3.3 Referenze 18

PARTE QUARTA: QUESITI CLINICI, APPENDICE A ED EVIDENCE-TO-DECISION FRAMEWORK 20

CQ1 Adulto: Nel paziente in età adulta con chetoacidosi diabetica (DKA), l'infusione endovenosa (EV) di soluzione Plasma-Lyte 148/A è più efficace e sicura rispetto a soluzione salina normale (NaCl 0,9%)? 20

Appendice A 20

Stringhe di ricerca per gli altri domini dell'EtD 24

Stringa di ricerca con artificial intelligence 27

Evidence-to-Decision framework CQ1 Adulto 32

Legame tra evidenze e raccomandazioni 53

Referenze 53

CQ1 Pediatrico: Nel paziente in età pediatrica con chetoacidosi diabetica (DKA), l'infusione endovenosa (EV) continua di insulina a basso dosaggio (0,05 UI/kg/h) è più efficace e sicura rispetto a quella a dosaggio standard (0,1 UI/kg/h)? 54

Appendice A 54

Stringhe di ricerca per gli altri domini dell'EtD 57

Evidence-to-decision framework CQ1 Pediatrico 60

Legame tra evidenze e raccomandazioni 81

Referenze 81

PARTE QUINTA: APPLICABILITÀ E ATTUAZIONE 83

5.1 Fattori facilitanti e ostacoli all'applicazione 83

5.2 Indicatori per il monitoraggio dell'implementazione 84

PARTE SESTA: TRASPARENZA, RESPONSABILITÀ E REVISIONE 86

6.1 Conflict of Interest: elenchi dettagliati 86

6.2 Procedura di revisione esterna (report dei commenti e risposte) 95

6.3 Aggiornamento della LG 100

PARTE SETTIMA: ALLEGATI E APPENDICI 102

CQ1 Adulto: Nel paziente in età adulta con chetoacidosi diabetica (DKA), l'infusione endovenosa (EV) di soluzione Plasma-Lyte 148/A è più efficace e sicura rispetto a soluzione salina normale (NaCl 0,9%)? 102

Appendice A 102

Appendice B 106

Caratteristiche degli studi 106

Tabella con motivi di esclusione 116

Appendice C ... 128
Flowchart ... 128
Tipologia e modalità di intervento ... 129
Effetti desiderabili ... 129
Effetti indesiderabili ... 132
Referenze ... 135
Appendice D ... 136
Risultati della valutazione RoB 2: Sintesi degli Studi ... 136
Risultati della valutazione Newcastle-Ottawa Scale: Sintesi degli Studi ... 156
Appendice E ... 166
Valutazione delle Evidenze con GRADE – RCTs ... 167
Valutazione delle Evidenze con GRADE – osservazionali ... 172
Appendice F ... 176
Appendice G (Documentazione tecnica per i revisori metodologici) ... 177
Determinazioni soglie di effetto clinico ... 177
Outcome continui (casi particolari) ... 182
Esempi di codice ... 182
Referenze ... 184
CQ1 Pediatrico: Nel paziente in età pediatrica con chetoacidosi diabetica (DKA), l'infusione endovenosa (EV) continua di insulina a basso dosaggio (0,05 UI/kg/h) è più efficace e sicura rispetto a quella a dosaggio standard (0,1 UI/kg/h)? ... 186
Appendice A. Quesito clinico e strategia di ricerca ... 186
Appendice B ... 190
Caratteristiche degli studi ... 190
Tabella con motivi di esclusione ... 202
Appendice C ... 203
Flowchart ... 203
Tipologia e modalità di intervento ... 204
Effetti Desiderabili ... 204
Effetti indesiderabili ... 208
Referenze ... 213
Appendice D ... 214
Risultati della valutazione RoB 2: Sintesi degli Studi ... 215

Risultati della valutazione Newcastle-Ottawa Scale: Sintesi degli Studi 251
Appendice E 257
Valutazione delle Evidenze con GRADE – RCTs 258
Valutazione delle Evidenze con GRADE – osservazionali 263
Appendice F 266
Appendice G (Documentazione tecnica per i revisori metodologici) 267
Determinazioni soglie di effetto clinico 267
Metodologia sintesi quantitativa 271
Commento alle analisi secondarie 273
Esempi di codice 274
Referenze 282

PARTE PRIMA: INFORMAZIONI GENERALI

1.1 Introduzione

Gli italiani affetti da diabete di tipo 2 sono quasi 4 milioni di persone, circa il 6% della popolazione, e si stima che possano aggiungersi a questo numero circa 1.5 milioni di persone affette da malattia non ancora diagnosticata. Gli italiani affetti da diabete di tipo 1 sono circa 300.000 persone, lo 0.5% della popolazione [1].

Il numero crescente di interventi terapeutici e le crescenti informazioni sui loro benefici e rischi offrono più opzioni alle persone con diabete e ai medici, ma complicano il processo decisionale. La Società Italiana di Diabetologia (SID) e l'Associazione Medici Diabetologi (AMD), seguendo le indicazioni del Centro Nazionale per l'Eccellenza Clinica prima, e del Centro Nazionale per la Clinical Governance e l'Eccellenza delle Cure (CNEC) poi, ha prodotto delle Linee Guida sugli obiettivi terapeutici (target di HbA1c), la terapia nutrizionale, l'esercizio fisico, la terapia educazionale, la terapia farmacologica e il monitoraggio glicemico [2]. Alla luce delle importanti evidenze pubblicate nel frattempo, le stesse sono state poi aggiornate [3], e nel 2025 è stato pubblicato un aggiornamento relativo al solo monitoraggio glicemico [4].

Per la gestione però del paziente diabetico in Pronto Soccorso, setting con necessità di decisioni rapide e precise ed elevato turnover di pazienti, mancano ad oggi indicazioni univoche.

Secondo le Joint British Diabetes Societies for inpatient care (JBDS-IP), versione revisionata a marzo 2023 [5], tutti e tre i criteri seguenti devono essere presenti per porre diagnosi di chetoacidosi diabetica (DKA) nel paziente in età adulta: glicemia capillare ≥11.0 mmol/L (≥198 mg/dL) oppure paziente con diabete noto; chetonemia capillare >3.0 mmol/L oppure chetonuria di grado moderato-alto (≥2+ al test su urine); acidosi metabolica (pH venoso <7.30 e/o bicarbonato venoso/sierico <15 mmol/L).

Anche in età pediatrica, si stima che più del 90% dei casi di diabete siano riconducibili alla forma di tipo 1 (DT1), patologia autoimmune sempre più in aumento [6]. Nel 2021 si sono verificati 108.300 casi di nuove diagnosi tra bambini e adolescenti di età inferiore ai 15 anni e una prevalenza di malattia di 651.700 casi [7]. L'esordio del DT1 nel 15-70% dei bambini si riscontra con episodi di chetoacidosi, accompagnati da conseguenti importanti complicanze, legate sia alla condizione patologica sia al trattamento messo in atto per curarla, quali mortalità [8-9], sequele neurologiche [10-14], danno tubulare renale e insufficienza renale acuta [15].

Secondo le più recenti Linee Guida internazionali, pubblicate dall'International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) [16], i criteri diagnostici per definire la DKA sono: iperglicemia (glucosio nel sangue ≥200 mg/dL); pH venoso <7.3 o bicarbonato sierico <18 mmol/L; chetonemia (β-idrossibutirrato nel sangue ≥3 mmol/L) o chetonuria moderata o grave.

Gli obiettivi del trattamento della DKA comprendono la correzione dell'acidosi metabolica e la risoluzione della chetosi, il ripristino dello stato di idratazione, la normalizzazione graduale della glicemia, la prevenzione o l'eventuale trattamento delle complicanze acute, nonché l'identificazione e la gestione dell'evento scatenante. Le finalità di cura risultano comuni sia per l'età adulta sia per quella pediatrica, pur richiedendo modalità di intervento e di monitoraggio differenti in relazione ad età e comorbilità.

1.2 Obiettivi della linea guida

Questo documento ha l'obiettivo di garantire una gestione tempestiva ed efficace dei pazienti con diabete in pronto soccorso, tramite la definizione di chiari criteri, per un rapido inserimento di essi in idonei percorsi assistenziali, standardizzando la pratica clinica, supportando un percorso di cura personalizzato e ottimizzando il riconoscimento precoce delle complicanze acute e la stabilizzazione clinica. In questo contesto, la stesura di linee guida rappresenta uno strumento essenziale per migliorare gli esiti clinici in termini di efficacia e di sicurezza delle cure, riducendo la variabilità nella pratica clinica e supportando il processo decisionale dei professionisti sanitari nel contesto di emergenza-urgenza. Sebbene persistano numerosi gap conoscitivi che possono ostacolare una gestione ottimale della malattia, aumentando il ritardo e la frammentazione nella presa in carico del paziente, una linea guida aggiornata e metodologicamente rigorosa può favorire una maggiore appropriatezza assistenziale e una migliore continuità delle cure.

La linea guida per la gestione integrata dell'emergenza, ricovero e dimissione della persona con diabete in pronto soccorso si applica sia in caso di paziente in età adulta sia in caso di soggetto in età pediatrica.

1.3 Utenti target della LG

La presente linea guida è rivolta ad un ampio insieme di soggetti coinvolti nella diagnosi, cura e gestione del diabete in pronto soccorso. In primo luogo, i professionisti sanitari: medici di pronto soccorso, medici specialisti in endocrinologia e malattie del metabolismo con competenze diabetologiche, medici di medicina interna, medici specialisti in pediatria, medici di medicina generale e infermieri, per i quali il documento fornisce indicazioni cliniche e criteri per il monitoraggio. La linea guida si propone inoltre come riferimento

per le istituzioni nazionali e regionali e per le strutture aziendali (unità operative, dipartimenti e servizi territoriali), che possono usarla per organizzare Percorsi Diagnostici Terapeutici Assistenziali (PDTA), programmi di formazione, attività di prevenzione e misure volte a garantire equità di accesso alle terapie. Sono destinatari anche gli organismi regolatori e decisionali come gli enti preposti alla valutazione delle tecnologie sanitarie. Infine, la linea guida è pensata per i pazienti e le associazioni di pazienti con l'obiettivo di promuovere informazione condivisa, consapevolezza sui trattamenti disponibili in Italia e far emergere gli eventuali gap di ricerca presenti in letteratura. Anche i caregiver risultano essere stakeholder rilevanti in quanto coinvolti nella gestione del paziente, soprattutto se anziano o in età pediatrica, e nel riconoscimento precoce di complicanze.

1.4 Valori e preferenze dei pazienti

Per garantire che le raccomandazioni riflettessero i valori e le preferenze della popolazione affetta da diabete mellito, il Panel ha adottato un approccio multiplo:

1. Rappresentanza delle associazioni di pazienti: I rappresentanti di Federdiabete Lazio, nella figura di Lina Delle Monache, hanno valutato ed approvato completamente entrambi i quesiti clinici, compresi gli Evidence-to-Decision framework (EtD).

2. Revisione mirata della letteratura sui valori e preferenze: È stata comunque condotta una ricerca mirata della letteratura per raccogliere evidenze esistenti relative all'importanza attribuita ai diversi outcome dai pazienti con diabete mellito. Purtroppo, non sono pervenuti risultati pertinenti alla tematica in oggetto in nessuno dei due quesiti clinici considerati.

1.5 Quesiti clinici

CQ1 Adulto: Nel paziente in età adulta con chetoacidosi diabetica (DKA), l'infusione endovenosa (EV) di soluzione Plasma-Lyte 148/A è più efficace e sicura rispetto a soluzione salina normale (NaCl 0,9%)?

CQ1 Pediatrico: Nel paziente in età pediatrica con chetoacidosi diabetica (DKA), l'infusione endovenosa (EV) continua di insulina a basso dosaggio (0,05 UI/kg/h) è più efficace e sicura rispetto a quella a dosaggio standard (0,1 UI/kg/h)?

1.6 Sommario delle raccomandazioni

CQ1 Adulto: Nel paziente in età adulta con chetoacidosi diabetica (DKA), l'infusione endovenosa (EV) di soluzione Plasma-Lyte 148/A è più efficace e sicura rispetto a soluzione salina normale (NaCl 0,9%)?

Raccomandazione:

Per il trattamento della chetoacidosi diabetica nel paziente in età adulta in setting emergenziale si suggerisce indifferentemente sia l'uso di Plasma-Lyte 148/A che l'uso di NaCl 0,9% (RACCOMANDAZIONE CONDIZIONATA SIA PER L'INTERVENTO CHE PER IL CONFRONTO).

CQ1 Pediatrico: Nel paziente in età pediatrica con chetoacidosi diabetica (DKA), l'infusione endovenosa (EV) continua di insulina a basso dosaggio (0,05 UI/kg/h) è più efficace e sicura rispetto a quella a dosaggio standard (0,1 UI/kg/h)?

Raccomandazione:

Per il trattamento della chetoacidosi diabetica nel paziente in età pediatrica in setting emergenziale si suggerisce l'uso dell'infusione endovenosa continua di insulina a basso dosaggio (0,05 UI/kg/h) rispetto a quella a dosaggio standard (0,1 UI/kg/h) (RACCOMANDAZIONE CONDIZIONATA A FAVORE DELL'INTERVENTO).

1.7 Referenze

[1] Ministero della Salute. (2025, 3 novembre). *Relazione al Parlamento 2024 sullo stato delle conoscenze e delle nuove acquisizioni in tema di diabete mellito.* Ministero della Salute. https://www.salute.gov.it/new/it/pubblicazione/relazione-al-parlamento-2024-sullo-stato-delle-conoscenze-e-delle-nuove-acquisizioni/

[2] Linea Guida della Società Italiana di Diabetologia (SID), & Associazione dei Medici Diabetologi (AMD). (2021). *Linea guida La terapia del diabete mellito di tipo 2.* Sistema Nazionale Linee Guida

[3] Linea Guida della Società Italiana di Diabetologia (SID), & Associazione dei Medici Diabetologi (AMD). (2023). *Linea guida La terapia del diabete mellito di tipo 2.* Sistema Nazionale Linee Guida.

[4] Linea Guida della Società Italiana di Diabetologia (SID), & Associazione dei Medici Diabetologi (AMD). (2025). *Linea guida La terapia del diabete mellito di tipo 2: aggiornamento del capitolo 6 - Monitoraggio glicemico*. Sistema Nazionale Linee Guida.

[5] Joint British Diabetes Societies for Inpatient Care. (2023). *The management of diabetic ketoacidosis in adults* (Revised version). Association of British Clinical Diabetologists. https://abcd.care/sites/default/files/site_uploads/JBDS_Guidelines_Current/JBDS_02_DKA_Guideline_with_QR_code_March_2023.pdf

[6] Magliano, D. J., Boyko, E. J., & IDF Diabetes Atlas 10th Edition Scientific Committee. (2021). *IDF diabetes atlas* (10th ed.). International Diabetes Federation.

[7] Ogle, G. D., James, S., Dabelea, D., Pihoker, C., Svennson, J., Maniam, J., Klatman, E. L., & Patterson, C. C. (2022). Global estimates of incidence of type 1 diabetes in children and adolescents: Results from the International Diabetes Federation Atlas, 10th edition. *Diabetes Research and Clinical Practice*, *183*, 109083. https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109083

[8] Benoit, S. R., Zhang, Y., Geiss, L. S., Gregg, E. W., & Albright, A. (2018). Trends in diabetic ketoacidosis hospitalizations and in-hospital mortality - United States, 2000-2014. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, *67*(12), 362–365. https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6712a3

[9] Poovazhagi, V. (2014). Risk factors for mortality in children with diabetic keto acidosis from developing countries. *World Journal of Diabetes*, *5*(6), 932–938. https://doi.org/10.4239/wjd.v5.i6.932

[10] Aye, T., Mazaika, P. K., Mauras, N., Marzelli, M. J., Shen, H., Hershey, T., Cato, A., Weinzimer, S. A., White, N. H., Tsalikian, E., Jo, B., Reiss, A. L., & Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group. (2019). Impact of early diabetic ketoacidosis on the developing brain. *Diabetes Care*, *42*(3), 443–449. https://doi.org/10.2337/dc18-1405

[11] Edge, J. A., Hawkins, M. M., Winter, D. L., & Dunger, D. B. (2001). The risk and outcome of cerebral oedema developing during diabetic ketoacidosis. *Archives of Disease in Childhood*, *85*(1), 16–22. https://doi.org/10.1136/adc.85.1.16

[12] Ghetti, S., Kuppermann, N., Rewers, A., Myers, S. R., Schunk, J. E., Stoner, M. J., Garro, A., Quayle, K. S., Brown, K. M., Trainor, J. L., Tzimenatos, L., DePiero, A. D., McManemy, J. K., Nigrovic, L. E., Kwok, M. Y., Perry, C. S., 3rd, Olsen, C. S., Casper, T. C., Glaser, N. S., & Pediatric Emergency Care Applied Research Network (PECARN) DKA FLUID Study Group. (2020). Cognitive function following diabetic ketoacidosis in children with new-onset or previously diagnosed type 1 diabetes. *Diabetes Care*, *43*(11), 2768–2775. https://doi.org/10.2337/dc20-0187

[13] Glaser, N. S., Marcin, J. P., Wootton-Gorges, S. L., Buonocore, M. H., Rewers, A., Strain, J., DiCarlo, J., Neely, E. K., Barnes, P., & Kuppermann, N. (2008). Correlation of clinical and biochemical findings with diabetic ketoacidosis-related cerebral edema in children using magnetic resonance diffusion-weighted imaging. *The Journal of Pediatrics*, *153*(4), 541–546. https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2008.04.048

[14] Lawrence, S. E., Cummings, E. A., Gaboury, I., & Daneman, D. (2005). Population-based study of incidence and risk factors for cerebral edema in pediatric diabetic ketoacidosis. *The Journal of Pediatrics*, *146*(5), 688–692. https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2004.12.041

[15] Marzuillo, P., Iafusco, D., Zanfardino, A., Guarino, S., Piscopo, A., Casaburo, F., Capalbo, D., Ventre, M., Arienzo, M. R., Cirillo, G., De Luca Picione, C., Esposito, T., Montaldo, P., Di Sessa, A., & Miraglia Del Giudice, E. (2021). Acute kidney injury and renal tubular damage in children with type 1 diabetes mellitus onset. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *106*(7), e2720–e2737. https://doi.org/10.1210/clinem/dgab090

[16] Glaser, N., Fritsch, M., Priyambada, L., Rewers, A., Cherubini, V., Estrada, S., Wolfsdorf, J. I., & Codner, E. (2022). ISPAD clinical practice consensus guidelines 2022: Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatric Diabetes*, *23*(7), 835–856. https://doi.org/10.1111/pedi.13406

PARTE SECONDA: METODI

2.1 Come consultare la linea guida

Il presente documento è stato organizzato in sette sezioni: di seguito viene fornita una descrizione di ciascuna di esse per agevolare la consultazione, indicare cosa si troverà al loro interno e come utilizzare rapidamente le informazioni nella pratica clinica, organizzativa e metodologica.

• **Parte Prima: Informazioni generali**. Questa sezione introduce lo scopo e gli obiettivi della linea guida, definendo l'ambito d'applicazione, gli utenti target (professionisti sanitari, istituzioni, organismi regolatori, pazienti e caregiver) e i valori e le preferenze dei pazienti. Include inoltre l'elenco dei quesiti clinici affrontati e un sommario delle raccomandazioni in forma sintetica e facilmente consultabile. È la prima tappa per chi cerca un quadro immediato delle raccomandazioni principali e delle finalità del documento.

• **Parte Seconda: Metodi**. Qui sono descritte in maniera dettagliata le modalità di sviluppo della linea guida: composizione del gruppo promotore e del Panel multiprofessionale, ruolo dei diversi team (Comitato tecnico scientifico, Co-chair metodologico, Quality Assurance team, Panel di esperti, Evidence review team), fonti di finanziamento e politiche di gestione dei conflitti di interesse. Vengono anche illustrate le fasi metodologiche principali come la formulazione dei quesiti clinici in formato PICO, strategie di ricerca e criteri di selezione degli studi, strumenti per la valutazione della qualità delle prove (ad es. RoB 2), la sintesi delle evidenze, lo schema GRADE e l'utilizzo dell'evidence-to-decision (EtD) framework, nonché le limitazioni metodologiche e i riferimenti bibliografici metodologici. Sono inoltre illustrati il processo di formulazione delle raccomandazioni, il legame che vi è tra le evidenze e le raccomandazioni e il gap delle conoscenze disponibili, presentato al termine di ogni tabella EtD. Questa sezione va consultata per valutare la robustezza e la riproducibilità delle raccomandazioni.

• **Parte Terza: Trattamenti.** Riunisce la descrizione delle opzioni terapeutiche attualmente disponibili (infusione endovenosa (EV) di soluzione Plasma-Lyte 148/A, infusione endovenosa (EV) di soluzione salina normale (NaCl 0,9%), infusione endovenosa (EV) continua di insulina a basso dosaggio (0,05 UI/kg/h), infusione endovenosa (EV) continua di insulina a dosaggio standard (0,1 UI/kg/h)), con indicazioni di efficacia e principali considerazioni sulla sicurezza e il monitoraggio. È la sezione di riferimento per confrontare approcci terapeutici e per rinviare, per ciascuna classe di trattamenti, ai quesiti e alle evidenze presenti nella Parte Quarta.

• **Parte Quarta: Quesiti clinici, appendice A ed Evidence-to-Decision (EtD)**. Sezione operativa in cui sono presentati i CQs (Clinical Questions) formulati dal Panel: per ogni CQ si riporta la formulazione PICO (Box di appendice A); le stringhe di ricerca per le diverse banche dati, per i domini dell'EtD e le eventuali stringhe generate mediante strumenti di artificial intelligence (AI); il framework EtD che riassume gli effetti desiderabili/indesiderabili, certezza delle prove, valori, impatto sulle risorse necessarie, costo-efficacia, equità, accettabilità e fattibilità. Ogni CQ rimanda esplicitamente alle appendici tecniche contenute in Parte Settima. Consultare questa sezione per prendere decisioni cliniche supportate dall'evidenza sintetica e per reperire i riferimenti analitici necessari.

• **Parte Quinta: Applicabilità e attuazione**. Individua i fattori facilitanti e gli ostacoli all'applicazione delle raccomandazioni e propone indicatori di processo e di esito per il monitoraggio dell'implementazione. Fornisce suggerimenti pratici per adattare le raccomandazioni ai contesti organizzativi.

• **Parte Sesta: Trasparenza, responsabilità e revisione**. Riunisce la documentazione completa relativa alla trasparenza e alla governance della linea guida: elenchi dettagliati dei conflitti di interesse (Comitato tecnico scientifico, Co-chair metodologico, Quality Assurance team, Panel di esperti, Evidence review team, segreteria tecnica, revisori esterni), la procedura di revisione esterna con il report dei commenti ricevuti e le risposte del Panel, nonché il piano e i criteri per l'aggiornamento della LG (es. periodo di revisione triennale, definizione di "living guideline" e trigger per aggiornamenti intermedi). Questa sezione serve a garantire responsabilità, credibilità e tracciabilità del processo.

• **Parte Settima: Allegati e appendici**. Contiene la documentazione tecnica e di supporto per ciascun CQ e per le attività metodologiche: Appendix A (PICO e stringhe di ricerca), B (tabelle caratteristiche degli studi inclusi ed esclusi), C (sintesi dei risultati e meta-analisi), D (valutazione del rischio di bias: Cochrane Risk of Bias 2 - RoB 2, Newcastle-Ottawa scale - NOS), E (tabelle delle evidenze/Summary of Findings e valutazione GRADE), F (referenze degli studi inclusi), G (documentazione tecnica per i revisori metodologici). Le appendici permettono la verifica puntuale delle scelte metodologiche e la riproducibilità delle analisi.

Nota sulla consultazione rapida

Per agevolare l'uso clinico e decisionale si raccomanda di iniziare dalla Parte Prima per ottenere il sommario delle raccomandazioni; per decisioni individuali consultare il CQ pertinente nella Parte Quarta insieme alle appendici indicate; fare riferimento alla Parte Seconda e alle Appendici tecniche in Parte Settima.

2.2 Chi ha elaborato la linea guida (LG)

Lo sviluppo della LG ha coinvolto diversi gruppi di lavoro:

• il Comitato tecnico scientifico, che ha reclutato i componenti del Panel di esperti, del GdL ed i revisori esterni indipendenti. Organizzato e diretto le diverse fasi di sviluppo della LG;

• l'Evidence review team (ERT), che ha contribuito a formulare i quesiti clinici, elaborato le strategie di ricerca e interrogato le banche dati bibliografiche in accordo con le indicazioni del Panel, valutato la qualità delle prove e prodotto le tabelle delle evidenze, scritto le raccomandazioni preliminari in accordo alle decisioni raggiunte dal Panel di esperti e dall'intero gruppo di lavoro;

• il Panel di esperti, che ha consultato le versioni preliminari della LG ed espresso opinioni e commenti, portando la propria esperienza ed esprimendo il proprio punto di vista rispetto alla condizione oggetto della LG, valutato criticamente le prove di efficacia, sviluppato le raccomandazioni e sottoscritto il documento finale;

• il Co-chair metodologico, che ha guidato il Panel nell'applicazione del GRADE EtD framework, dalla valutazione critica delle evidenze sintetizzate dall'ERT alle conclusioni sulla forza e sulla direzione delle raccomandazioni;

• il Quality Assurance team, che ha assicurato che il processo di produzione della LG fosse conforme agli standard metodologici.

2.2.1 Gruppo promotore

La LG è presentata dalla Società Italiana Medicina Emergenza Urgenza-SIMEU.

Il lavoro è stato condotto in collaborazione con l'Università degli studi Milano-Bicocca, che ha messo a disposizione le proprie competenze metodologiche per lo sviluppo della LG.

2.2.2 Costituzione del Panel multiprofessionale e multidisciplinare di esperti

Nel Panel di esperti sono stati inclusi professionisti indicati dalle principali Società Scientifiche ed Enti Clinici.

Il Panel si è riunito telematicamente in plenaria in 10 occasioni (da giugno 2025 a marzo 2026) più altre numerose riunioni dei sottogruppi di lavoro, durante le quali è stata illustrata e condivisa la metodologia SNLG, sono state concordate le modalità di adattamento e aggiornamento di linee guida e/o documenti tecnici preesistenti, proposti e condivisi i quesiti clinici di interesse, illustrate le prove reperite e discusse le relative raccomandazioni e la loro graduazione. Il Panel ha svolto la propria attività con l'ausilio di una piattaforma web-based, che ha consentito di condividere ed elaborare anche a distanza il materiale utilizzato per la stesura del documento.

2.3 Finanziamento (fonti e ruolo del finanziatore)

Questa LG è stata finanziata da ALTIS Omnia Pharma Service, la quale non ha influenzato il contenuto del documento. Il finanziatore ha fornito esclusivamente supporto amministrativo e logistico (copertura dei costi di segreteria tecnica e supporto organizzativo) e non ha avuto alcun ruolo nella definizione della domanda di ricerca, nella conduzione delle revisioni, nell'analisi o nell'interpretazione delle evidenze, nella formulazione delle raccomandazioni né nelle decisioni editoriali finali. Si precisa fermamente che:

• Indipendenza del contenuto: il finanziatore principale non ha avuto alcun ruolo, diretto o indiretto, nell'influenzare il contenuto scientifico del documento.

• Processo metodologico: Tale soggetto non è intervenuto nella definizione dei quesiti clinici (PICO), nella conduzione delle revisioni sistematiche, nell'analisi o nell'interpretazione delle evidenze, né nella formulazione delle raccomandazioni.

• Autonomia del Panel: Il Panel multidisciplinare ha operato in totale autonomia e le decisioni editoriali finali sono state assunte esclusivamente dai coordinatori e dagli esperti della LG, senza alcun condizionamento esterno.

2.4 Dichiarazione e gestione dei conflitti di interesse (COI)

Tutti i membri del Panel, del Comitato tecnico scientifico (CTS), del Quality Assurance team (QA), dell'Evidence review team (ERT), della segreteria tecnica, il Co-chair metodologico e i revisori esterni, hanno compilato il modulo per la dichiarazione dei conflitti di interesse, secondo il Manuale metodologico [1] per la produzione di linee guida di pratica clinica dell'SNLG-ISS. Non sono stati considerati conflitti di interesse i compensi ricevuti come esperti nella valutazione di richieste di grant o onorari da istituzioni accademiche

come per seminari o conferenze. Nel caso in cui un autore avesse dichiarato conflitti di interesse rilevanti, era stata prevista e valutata da parte del CTS, una o più delle seguenti misure:

a) piena partecipazione ai lavori, con disclosure pubblica dell'interesse;

b) esclusione parziale dai lavori (es. esclusione dalla parte di riunione o lavoro attinente all'interesse dichiarato e dal relativo processo decisionale);

c) esclusione totale (limitazione alla partecipazione a qualsiasi parte della riunione o del processo decisionale).

Il Comitato tecnico scientifico (CTS) ha proceduto all'analisi analitica di ogni singola dichiarazione ed a seguito di un'attenta valutazione ha stabilito di adottare per **7 membri** (vedi paragrafo 6.1), l'opzione **a) piena partecipazione ai lavori, con disclosure pubblica dell'interesse.** Questa decisione è stata motivata dalle seguenti ragioni di necessità e garanzia metodologica:

Assenza di conflitti diretti con il progetto: Il CTS ha verificato che nessuno degli interessi dichiarati è correlato direttamente alla stesura della presente Linea Guida. Nessun membro ha ricevuto compensi, finanziamenti o utilità di alcun genere dalle aziende farmaceutiche per l'attività svolta all'interno del Panel o per influenzare l'orientamento delle raccomandazioni.

Indipendenza della revisione sistematica: A tutela dell'oggettività scientifica, si specifica che la ricerca, la selezione e la valutazione della qualità delle evidenze (secondo il metodo GRADE) sono state condotte in totale autonomia dall'ERT, i cui membri sono risultati completamente privi di conflitti di interesse. Ciò garantisce che la base documentale su cui il Panel ha discusso sia stata prodotta in modo indipendente e neutrale. Il CTS ritiene pertanto che la trasparenza riportata sui conflitti di interesse, unita al rigore metodologico dell'ERT, sia la misura più idonea a garantire l'integrità della Linea Guida senza sacrificarne l'autorevolezza clinica. Per una visione sintetica dei COI dichiarati, si rimanda al paragrafo **6.1 Conflict of Interest**: elenchi dettagliati. I moduli integrali di dichiarazione, contenenti i dettagli analitici relativi alle singole attività, sono depositati presso la segreteria tecnica e possono essere ottenuti previa richiesta formale.

2.5 Sviluppo dei quesiti clinici (formulazione PICO)

Il Panel di esperti ha composto una serie di quesiti clinici aderendo al framework PICO, acronimo usato per definire la Popolazione target, il tipo di Intervento, l'Intervento di Confronto e l'Outcome di interesse [2]. Questi sono consultabili nel dettaglio nella Parte Quarta della Linea Guida.

2.6 Strategie di ricerca e criteri di selezione per le 2 popolazioni

È stata realizzata una ricerca sistematica della letteratura interrogando le seguenti banche dati bibliografiche "from inception" (dalla creazione delle rispettive banche dati) fino al 02/10/2025 per CQ1 adulto e fino al 31/10/2025 per CQ1 pediatrico (Tabella 1):

Tabella 1. Criteri per la ricerca bibliografica

Basi di dati consultate	**PubMed, Embase, Cochrane Library;**
Range temporale	"From inception" del database – 02/10/2025 per CQ1 adulto "From inception" del database – 31/10/2025 per CQ1 pediatrico
Lingua di pubblicazione	Inglese, Italiano

• Cochrane Library

• PubMed

• Embase

Per ciascuna delle banche dati sono state adottate specifiche strategie di ricerca e identificati, secondo criteri di inclusione ed esclusione stabiliti a priori, gli studi attinenti al tema della LG. I singoli studi sono stati valutati tramite strumenti validati come la Cochrane Risk of Bias 2 per i Randomized Controlled Trials (RCTs) (Appendice D) e la Newcastle-Ottawa scale per gli studi osservazionali (Appendice D). Ciascuna stringa è stata costruita combinando: (a) termini di soggetto controllati (MeSH / Supplementary Concepts/ Emtree) e (b) termini in Title/Abstract (in PubMed ed Embase), title, abstract, keyword (in Cochrane Library) per catturare sinonimi e varianti lessicali. Le stringhe di ricerca, senza limite di tempo, sono state progettate e adattate con la specifica sintassi, per PubMed, Embase e Cochrane Library. Tutti i riferimenti recuperati sono stati esportati, caricati in Rayyan (a web and mobile app for systematic reviews) [3], de-duplicati e sottoposti a screening da due revisori indipendenti (titolo/abstract, quindi full text); le discrepanze sono state risolte da un terzo revisore dell'Evidence review team. È stata utilizzata la stessa metodologia anche per l'estrazione dei dati. Sono stati inclusi sia RCTs sia studi osservazionali per le valutazioni di efficacia e

sicurezza. Il rischio di bias degli RCTs è stato valutato con RoB 2, mentre quello degli studi osservazionali con NOS. Le lingue dei testi considerate sono state italiano e inglese.

2.7 Valutazione della qualità delle prove (GRADE)

Per ogni outcome critico è stata effettuata una valutazione globale della qualità distinta in alta, moderata, bassa o molto bassa a seconda della credibilità dei risultati o del grado di confidenza degli stessi (Tabella 2).

Tabella 2. Gradazione della qualità delle evidenze

Livello qualità	Significato	Conseguenza
ALTA	Alto grado di confidenza nei risultati	È improbabile che ulteriori studi possano cambiare nei risultati la fiducia nella stima dell'effetto
MODERATA	Discreto grado di confidenza nei risultati	È probabile che ulteriori studi possano confermare o cambiare la fiducia nella stima dell'effetto
BASSA	I risultati sono poco credibili	È necessaria ulteriore ricerca per ottenere stime affidabili sugli effetti positivi e negativi dell'intervento
MOLTO BASSA	I dati esaminati sono totalmente inaffidabili	Non è possibile fare affidamento sulle stime dell'effetto disponibili

2.8 Schema di Grading (valutazione e sintesi delle evidenze secondo GRADE)

La qualità complessiva delle prove è stata determinata applicando i criteri del GRADE (descritti e illustrati all'indirizzo https://www.gradeworkinggroup.org) o Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (Appendice E). Le evidenze circa l'efficacia e l'appropriatezza degli interventi sono state così riassunte in tabelle sinottiche o "evidence profile" che hanno riportato la sintesi degli effetti e la qualità delle prove. Il giudizio sulla certezza (o qualità) iniziale delle prove viene stabilito in base al disegno dello studio, secondo i seguenti criteri speculari al sistema

GRADE: studio controllato e randomizzato = alta; studio osservazionale = bassa (ad eccezione delle situazioni in cui il rischio di bias viene valutato mediante il tool ROBINS-I, per cui si parte da una qualità iniziale alta).

In base al disegno dello studio, è possibile aumentare (upgrading):

Fattori che possono aumentare la qualità dell'evidenza:

Forza dell'associazione tra intervento e outcome	↑1 o 2 livelli
Presenza di gradiente dose-risposta	↑1 livello
Aver considerato tutti i possibili fattori di confondimento che avrebbero potuto alterare le stime di effetto	↑1 livello

o diminuire (downgrade):

Fattori che possono diminuire la qualità dell'evidenza:

Limiti gravi (-1 livello) o molto gravi (-2 livelli) nella qualità di conduzione dello studio	↓1 o 2 livelli
Incoerenza nei risultati tra studi diversi sullo stesso quesito	↓1 o 2 livelli
Alcune (-1 livello) o importanti (-2 livelli) incertezze circa la diretta trasferibilità dei risultati (directness)	↓1 o 2 livelli
Imprecisione o dati insufficienti (sparse data)	↓1 o 2 livelli
Possibilità di pubblicazione selettiva dei dati (publication e reporting bias)	↓1 o 2 livelli

il livello della qualità delle evidenze a seconda dei fattori di correzione illustrati.

2.9 Evidence-to-Decision (EtD) Framework

A partire dai profili di evidenza, sono stati prodotti gli evidence-to-decision (EtD) framework, che hanno agevolato l'elaborazione delle raccomandazioni.

Nello specifico, i framework EtD [4] sintetizzano i risultati delle revisioni sistematiche rispetto a dodici dimensioni: priorità del problema, effetti desiderabili ed indesiderabili, certezza delle prove, valori e preferenze che i soggetti interessati attribuiscono agli outcome considerati, bilancio degli effetti, risorse necessarie, certezza delle prove di evidenza relative ai costi richiesti, costo-efficacia, equità, accettabilità e fattibilità.

Per quanto riguarda gli effetti desiderabili ed indesiderabili i risultati sono stati riportati nei framework EtD tramite delle tabelle riassuntive che riportassero i vari outcome inclusi per quel quesito e la direzione dei confronti considerati.

Nel dettaglio: ◯ a favore dell'intervento ◯ nessuna differenza ◯ a favore del controllo

2.10 Formulazione delle raccomandazioni

Come suggerito dal GRADE, a seconda della forza assegnata in risposta al quesito clinico di partenza, la raccomandazione si distingue in "forte" o "debole", e la direzionalità a favore o contro l'uso del trattamento viene stabilita sulla base del bilancio tra gli effetti positivi (o benefici) e negativi (o dannosi) dell'intervento stesso:

- a *favore* quando gli effetti desiderabili di un intervento sono superiori agli effetti avversi;
- *contro* quando gli effetti avversi di un intervento sono superiori agli effetti desiderabili;

Per stilare le raccomandazioni finali sono stati altresì considerati, da parte del Panel di Esperti, gli altri domini del framework EtD quali: certezza delle prove, valori e preferenze che i soggetti interessati attribuiscono agli outcome considerati, risorse economiche (in tutte le sue declinazioni), equità, accettabilità e fattibilità.

2.10.1 Processo di formulazione delle raccomandazioni e consenso

Le raccomandazioni sono state formulate secondo il seguente processo, concordato all'inizio delle attività del Panel:

1. Presentazione delle evidenze e degli EtD: Per ciascun Clinical Question (CQ) il gruppo dell'Evidence review team ha presentato, in via telematica, la sintesi delle evidenze al Panel di esperti (Summary of Findings, valutazioni del Risk of Bias, analisi statistiche) e il documento evidence-to-decision (EtD) compilato con tutte le referenze disponibili, presenti nella sezione "Ricerca delle prove di evidenza", di ogni rispettivo dominio.

2. Discussione raccomandazioni: Il Panel di esperti ha discusso, sempre in via telematica, la versione preliminare delle raccomandazioni, con particolare attenzione ai domini EtD. I commenti sono stati presi a verbale dalla segreteria tecnica.

3. Votazione formale: Dopo la discussione, il Panel ha proceduto a una votazione formale sulla formulazione proposta della raccomandazione in coerenza con la forza definita da GRADE e con i domini EtD. Ai membri del Panel non presenti è stato comunque condiviso il documento EtD (via web) in attesa di una loro approvazione e/o modifica formale.

4. Regola di decisione: La regola applicata prevedeva che la decisione fosse assunta dalla maggioranza semplice dei membri votanti (≥50% + 1) del Panel di esperti. Nel caso in cui una raccomandazione non raggiungesse la maggioranza semplice, si sarebbe proceduto a una ulteriore discussione focalizzata sui punti di contrasto e a una seconda votazione.

5. Gestione dei disaccordi: Tutte le opinioni dissenzienti eventualmente persistenti sarebbero state registrate come "opinioni dissenzienti" (dissenting opinions) nel verbale e sarebbero state allegate alla versione finale della LG per trasparenza.

6. Esito effettivo: Per le raccomandazioni contenute in questa LG tutte le votazioni si sono concluse con approvazione da parte di tutti i membri del Panel di esperti; non si sono registrate opinioni dissenzienti al momento della chiusura delle votazioni.

2.10.2 Legame tra evidenze e raccomandazioni

Per ciascun quesito clinico, il gruppo di lavoro ha sintetizzato le evidenze disponibili nelle tabelle delle evidenze GRADE, riportate nella Parte Settima (Appendice E), e le ha discusse con il Panel degli esperti all'interno dei relativi EtD framework, presentati nella Parte Quarta della linea guida. Tali evidenze, insieme a valori e preferenze dei pazienti, bilancio benefici-rischi, equità, accettabilità, fattibilità e risorse, sono state utilizzate per formulare le raccomandazioni finali.

2.11 Gap di conoscenza

In merito ai gap di conoscenza, sono state riportate le sezioni relative alle "Priorità della ricerca", ove disponibili, presenti al termine di ogni tabella EtD. Tali priorità sono state definite dal Panel di Esperti contestualmente alla formulazione dello specifico quesito clinico.

CQ1 Adulto:

Necessità di studi di farmacoeconomia ("Risorse necessarie", "Costo-efficacia"); necessità di ulteriori RCTs multicentrici che valutino sia gli outcome biochimici sia quelli clinici e organizzativi (permanenza in Pronto Soccorso, ricovero in Terapia Intensiva, utilizzo delle risorse), in modo particolare in setting europeo; necessità di studi per il dominio dei "Valori".

CQ1 Pediatrico:

Necessità di studi di farmacoeconomia ("Risorse necessarie", "Costo-efficacia"); necessità di RCTs pertinenti al nostro quesito clinico, in modo particolare in setting europeo; necessità di studi per il dominio dei "Valori".

2.12 Referenze

[1] Coclite, D., Napoletano, A., Fauci, A. J., Graziano, G., & Iannone, P. (2024). *Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica* (Versione 2.0). Istituto Superiore di Sanità.

[2] Richardson, W. S., Wilson, M. C., Nishikawa, J., & Hayward, R. S. (1995). The well-built clinical question: a key to evidence-based decisions. *ACP Journal Club*, *123*(3), A12–A13.

[3] Ouzzani, M., Hammady, H., Fedorowicz, Z., & Elmagarmid, A. (2016). Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews*, *5*(1), 210. https://doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4

[4] Alonso-Coello, P., Schünemann, H. J., Moberg, J., Brignardello-Petersen, R., Akl, E. A., Davoli, M., Treweek, S., Mustafa, R. A., Rada, G., Rosenbaum, S., Morelli, A., Guyatt, G. H., Oxman, A. D., & GRADE Working Group (2016). GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. *BMJ (Clinical Research ed.)*, *353*, i2016. https://doi.org/10.1136/bmj.i2016

PARTE TERZA: TRATTAMENTI

3.1 Trattamenti per il quesito adulto

Il Plasma-Lyte 148/A (commercializzato in Italia come Crystalsol [1]) è una soluzione endovenosa sterile e apirogena che non contiene agenti batteriostatici o antimicrobici né tamponi aggiunti. È indicato per il ripristino del volume, come fonte di acqua ed elettroliti e come agente alcalinizzante. La composizione qualitativa e quantitativa è la seguente: sodio cloruro 5.26 g/l, potassio cloruro 0.37 g/l, magnesio cloruro esaidrato 0.30 g/l, sodio acetato triidrato 3.68 g/l, sodio gluconato 5.02 g/l.

La soluzione salina normale (NaCl 0.9%) [2] è una soluzione per infusione che contiene il principio attivo sodio cloruro e appartiene alla categoria delle soluzioni che influenzano l'equilibrio elettrolitico. È indicata per la reintegrazione di fluidi e di sodio cloruro.

3.2 Trattamenti per il quesito pediatrico

Per la gestione della DKA in paziente in età pediatrica viene comunemente usata l'insulina regolare per via endovenosa, in quanto le esperienze di utilizzo degli analoghi rapidi sono limitate [3]. Il trattamento con insulina endovenosa viene iniziato 1-2 ore dopo l'inizio del trattamento con fluidi [4], ad un dosaggio 0.05 (basso dosaggio) - 0.1(dosaggio standard) IU/Kg/h, e secondo le più recenti linee guida il dosaggio inferiore (0.05 IU/Kg/h) può essere considerato per bambini con pH >7.15 (0.03 IU/kg/h per età <5 anni con chetoacidosi diabetica lieve) [5]. Si prosegue poi solitamente alla stessa velocità di infusione (0.05-0.1 IU/kg/h) almeno fino alla risoluzione della DKA.

3.3 Referenze

[1] Baxter S.p.A. (2021). *Crystalsol Soluzione per infusione - Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP).* Agenzia Italiana del Farmaco.

[2] Baxter S.p.A. (2026). *Sodio cloruro 0,9% Soluzione per infusione - Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP).* Agenzia Italiana del Farmaco.

[3] Umpierrez, G. E., Jones, S., Smiley, D., Mulligan, P., Keyler, T., Temponi, A., Semakula, C., Umpierrez, D., Peng, L., Cerón, M., & Robalino, G. (2009). Insulin analogs versus human insulin in the treatment of patients with diabetic ketoacidosis: a randomized controlled trial. *Diabetes Care*, *32*(7), 1164–1169. https://doi.org/10.2337/dc09-0169

[4] Edge, J. A., Jakes, R. W., Roy, Y., Hawkins, M., Winter, D., Ford-Adams, M. E., Murphy, N. P., Bergomi, A., Widmer, B., & Dunger, D. B. (2006). The UK case-control study of cerebral oedema complicating diabetic ketoacidosis in children. *Diabetologia*, *49*(9), 2002–2009. https://doi.org/10.1007/s00125-006-0363-8

[5] Glaser, N., Fritsch, M., Priyambada, L., Rewers, A., Cherubini, V., Estrada, S., Wolfsdorf, J. I., & Codner, E. (2022). ISPAD clinical practice consensus guidelines 2022: Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatric diabetes*, *23*(7), 835–856. https://doi.org/10.1111/pedi.13406

PARTE QUARTA: QUESITI CLINICI, APPENDICE A ED EVIDENCE-TO-DECISION FRAMEWORK

CQ1 Adulto: Nel paziente in età adulta con chetoacidosi diabetica (DKA), l'infusione endovenosa (EV) di soluzione Plasma-Lyte 148/A è più efficace e sicura rispetto a soluzione salina normale (NaCl 0,9%)?

Appendice A

Obiettivo: determinare l'efficacia e la sicurezza dell'infusione endovenosa (EV) di soluzione Plasma-Lyte 148/A rispetto a soluzione salina normale (NaCl 0,9%) in paziente in età adulta con chetoacidosi diabetica (DKA)	
Popolazione	Popolazione in età adulta (≥18 anni)[1] con DKA
Intervento	Infusione endovenosa (EV) di soluzione Plasma-Lyte 148/A
Comparatore	Infusione endovenosa (EV) di soluzione salina normale (NaCl 0,9%)
Outcomes	**Critical:** • tempo alla risoluzione della DKA • durata della degenza in terapia intensiva • durata della degenza ospedaliera • mortalità • incidenza di edema cerebrale • incidenza di major adverse kidney events (MAKE) • incidenza di ipoglicemia • incidenza di ipokaliemia • incidenza di iperkaliemia
Sottogruppi	Nessuno
Esclusione	Bambini e adolescenti (<18 anni); Diabete gestazionale

Strategia di ricerca	Databases: PubMed, Embase, Cochrane Library Data: From inception to 02/10/2025 Lingua: Inglese, Italiano Disegno dello studio: revisioni sistematiche di studi randomizzati controllati, studi randomizzati controllati, revisioni sistematiche di studi osservazionali, studi osservazionali
Valutazione di qualità	Valutazione della qualità metodologica: AMSTAR 2 (per le revisioni sistematiche), Cochrane Risk of Bias 2 (per gli RCTs), Newcastle-Ottawa Scale (per gli studi osservazionali)

[1]In alcuni contesti sanitari, come ad esempio quello australiano, i protocolli clinici per la gestione della DKA definiscono la popolazione adulta come ≥16 anni. Pertanto, saranno considerati eleggibili studi che includano pazienti di età ≥16 anni, qualora tali soggetti siano gestiti in setting o secondo protocolli destinati alla popolazione adulta.

Stringa di ricerca per CQ1 Adulto

PubMed**: 36 results, 02/10/25 11:56**

#1 → 12,599

"Diabetic Ketoacidosis"[Mesh] OR "diabetic ketoacidosis"[tiab] OR "DKA"[tiab]

#2 → 42,482

"plasmalyte"[tiab] OR "plasma lyte"[tiab] OR "Plasmalyte A"[Supplementary Concept] OR "Plasma-lyte 148"[Supplementary Concept] OR "pl"[tiab] OR "bes"[tiab] OR "balanced crystalloid*"[tiab] OR "balanced electrolyte*"[tiab] OR "balanced solution*"[tiab] OR "low chloride solution*"[tiab]

#3 → 466,187

"Sodium Chloride"[Mesh] OR "sodium chloride"[tiab] OR "ns"[tiab] OR "is"[tiab] OR "saline"[tiab] OR "Saline Solution"[Mesh] OR "nacl"[tiab]

#4 → 5,085,705

"treatment outcome"[tiab] OR "Treatment Outcome"[Mesh] OR "resolution*"[tiab] OR "Mortality"[Mesh] OR "mortality"[tiab] OR "Death"[Mesh] OR "death*"[tiab] OR "length of stay*"[tiab] OR "hospital

stay*"[tiab] OR "icu stay*"[tiab] OR "Hospitalization"[Mesh] OR "hospitalization*"[tiab] OR "duration of illness"[tiab] OR "los"[tiab] OR "brain edema"[Mesh] OR "cerebral edema"[tiab] OR "brain swelling"[tiab] OR "brain edema"[tiab] OR "Acute Kidney Injury"[Mesh] OR "acute kidney injury"[tiab] OR "aki"[tiab] OR "acute renal failure"[tiab] OR "major adverse kidney event*"[tiab] OR "make"[tiab] O "Hypoglycemia"[Mesh] OR "hypoglycemia"[tiab] OR "low blood glucose"[tiab] OR "hypoglycaemia"[tiab] OR "readmission*"[tiab] OR "rehospitalization*"[tiab] OR "recurren*"[tiab] OR "Hypokalemia"[Mesh] OR "hypokalemia"[tiab] OR "hypokalaemia"[tiab] OR "Hyperkalemia"[Mesh] OR "hyperkalemia"[tiab] OR "hyperkalaemia"[tiab]

#5 → 36

#1 AND #2 AND #3 AND #4

Embase: 76 results, 02/10/25 12:04

#1 → 26,109

'diabetic ketoacidosis'/exp OR 'diabetic ketoacidosis':ti,ab OR 'dka':ti,ab

#2 → 49,769

'acetic acid plus gluconate sodium plus magnesium chloride plus potassium chloride plus sodium chloride'/exp OR 'plasmalyte':ti,ab OR 'plasma lyte':ti,ab OR 'pl':ti,ab OR 'plasmalyte 148'/exp OR 'balanced crystalloid*':ti,ab OR 'balanced electrolyte*':ti,ab OR 'balanced solution*':ti,ab OR 'bes':ti,ab OR 'low chloride solution*':ti,ab

#3 → 24,515,461

'sodium chloride'/exp OR 'sodium chloride':ti,ab OR 'ns':ti,ab OR 'is':ti,ab OR 'saline':ti,ab OR 'nacl':ti,ab

#4 → 9,084,642

'treatment outcome':ti,ab OR 'treatment outcome'/exp OR 'resolution*':ti,ab OR 'mortality'/exp OR 'mortality':ti,ab OR 'death'/exp OR 'death*':ti,ab OR 'length of stay'/exp OR 'length of stay*':ti,ab OR 'hospital stay*':ti,ab OR 'icu stay*':ti,ab OR 'hospitalization'/exp OR 'hospitalization*':ti,ab OR 'duration of illness':ti,ab OR 'los':ti,ab OR 'brain edema'/exp OR 'brain edema':ti,ab OR 'cerebral edema':ti,ab OR 'brain swelling':ti,ab OR 'acute kidney failure'/exp OR 'acute kidney injury':ti,ab OR 'acute kidney failure':ti,ab OR 'aki':ti,ab OR 'acute renal failure':ti,ab OR 'major adverse kidney event*':ti,ab OR 'make':ti,ab OR 'hypoglycemia'/exp OR 'hypoglycemia':ti,ab OR 'hypoglycaemia':ti,ab OR 'low blood glucose':ti,ab OR 'hospital readmission'/exp OR 'readmission*':ti,ab OR 'rehospitalization*':ti,ab OR 'recurren*':ti,ab OR 'hypokalemia'/exp OR

'hypokalemia':ti,ab OR 'hypokalaemia':ti,ab OR 'hyperkalemia'/exp OR 'hyperkalemia':ti,ab OR 'hyperkalaemia':ti,ab

#5 → 76

#1 AND #2 AND #3 AND #4

Cochrane Library: 22 results, 02/10/25 12:56

#1 → 1121

"diabetic ketoacidosis":ti,ab,kw OR "DKA":ti,ab,kw

#2 → 5159

"plasmalyte":ti,ab,kw OR "plasma lyte":ti,ab,kw OR "pl":ti,ab,kw OR "bes":ti,ab,kw OR (balanced NEXT crystalloid*):ti,ab,kw OR (balanced NEXT electrolyte*):ti,ab,kw OR (balanced NEXT solution*):ti,ab,kw OR (low NEXT chloride NEXT solution*):ti,ab,kw

#3 → 1174918

"sodium chloride":ti,ab,kw OR "ns":ti,ab,kw OR "is":ti,ab,kw OR "saline":ti,ab,kw OR "nacl":ti,ab,kw

#4 → 557152

"treatment outcome":ti,ab,kw OR (resolution*):ti,ab,kw OR "mortality":ti,ab,kw OR (death*):ti,ab,kw OR (length NEXT of NEXT stay*):ti,ab,kw OR (hospital NEXT stay*):ti,ab,kw OR (icu NEXT stay*):ti,ab,kw OR (hospitalization*):ti,ab,kw OR "duration of illness":ti,ab,kw OR "los":ti,ab,kw OR "cerebral edema":ti,ab,kw OR "brain swelling":ti,ab,kw OR "brain edema":ti,ab,kw OR "acute kidney injury":ti,ab,kw OR "aki":ti,ab,kw OR "acute renal failure":ti,ab,kw OR (major NEXT adverse NEXT kidney NEXT event*):ti,ab,kw OR "make":ti,ab,kw OR "hypoglycemia":ti,ab,kw OR "low blood glucose":ti,ab,kw OR "hypoglycaemia":ti,ab,kw OR (readmission*):ti,ab,kw OR (rehospitalization*):ti,ab,kw OR (recurren*):ti,ab,kw OR "hypokalemia":ti,ab,kw OR "hypokalaemia":ti,ab,kw OR "hyperkalemia":ti,ab,kw OR "hyperkalaemia":ti,ab,kw

#5 → 22

#1 AND #2 AND #3 AND #4

Stringhe di ricerca per gli altri domini dell'EtD

Ogni stringa di ricerca di ricerca sotto-riportata è stata adattata, con la rispettiva sintassi, ed utilizzata per le 3 principali banche dati utilizzate (PubMed, Embase e Cochrane Library). Si è inoltre consultato il Panel di esperti per ottenere informazioni su potenziali studi da includere in uno o più dei domini sottoindicati.

Dominio EtD Valori

(("Diabetic Ketoacidosis"[Mesh] OR "diabetic ketoacidosis"[tiab] OR "DKA"[tiab]) AND ((("plasmalyte"[tiab] OR "plasma lyte"[tiab] OR "Plasmalyte A"[Supplementary Concept] OR "Plasma-lyte 148"[Supplementary Concept] OR "pl"[tiab] OR "bes"[tiab] OR "balanced crystalloid*"[tiab] OR "balanced electrolyte*"[tiab] OR "balanced solution*"[tiab] OR "low chloride solution*"[tiab]) OR ("Sodium Chloride"[Mesh] OR "sodium chloride"[tiab] OR "ns"[tiab] OR "is"[tiab] OR "saline"[tiab] OR "Saline Solution"[Mesh] OR "nacl"[tiab]))) AND (("Attitude to Health"[Mesh Terms] OR "Patient Participation"[Mesh Terms] OR "Patient Preference"[Mesh Terms] OR "Community Participation"[Mesh Terms] OR "Patient Acceptance of Health Care"[Mesh Terms] OR "Decision Making"[Mesh] OR "preference*"[Title/Abstract] OR "patient choice*"[Title/Abstract] OR "value*"[Title/Abstract] OR "perception*"[Title/Abstract] OR "uncertaint*"[Title/Abstract] OR "variabilit*"[Title/Abstract] OR "decision making"[Title/Abstract] OR "point of view*"[Title/Abstract] OR "perspective*"[Title/Abstract] OR "patients view*"[Title/Abstract] OR "utility score*"[Title/Abstract] OR "discrete choice experiment*"[Title/Abstract])))

Dominio EtD Risorse Necessarie

((("cost of illness"[Mesh] OR "cost of illness"[Title/Abstract] OR "economic burden*"[Title/Abstract] OR "healthcare cost*"[Title/Abstract] OR "cost analysis"[Title/Abstract] OR "cost effectiveness"[Title/Abstract] OR "economic evaluation*"[Title/Abstract] OR "budget impact analysis" [Title/Abstract]) AND (("Diabetic Ketoacidosis"[Mesh] OR "diabetic ketoacidosis"[tiab] OR "DKA"[tiab]) AND (("plasmalyte"[tiab] OR "plasma lyte"[tiab] OR "Plasmalyte A"[Supplementary Concept] OR "Plasma-lyte 148"[Supplementary Concept] OR "pl"[tiab] OR "bes"[tiab] OR "balanced crystalloid*"[tiab] OR "balanced electrolyte*"[tiab] OR "balanced solution*"[tiab] OR "low chloride solution*"[tiab]) OR ("Sodium Chloride"[Mesh] OR "sodium chloride"[tiab] OR "ns"[tiab] OR "is"[tiab] OR "saline"[tiab] OR "Saline Solution"[Mesh] OR "nacl"[tiab])))

AND ("Italy"[Mesh] OR "Italy"[Title/Abstract] OR "Italian"[Title/Abstract] OR "Europe"[Mesh] OR "Europe"[Title/Abstract] OR "European"[Title/Abstract]))

Dominio EtD Costo-efficacia

(("Cost-Effectiveness Analysis"[Mesh] OR "cost effectiveness"[Title/Abstract] OR "economic evaluation*"[Title/Abstract] OR "cost-utilit*"[Title/Abstract] OR "economic analysis"[Title/Abstract] OR "health economic*"[Title/Abstract]) OR ("qalys"[Title/Abstract] OR "Quality Adjusted Life Years"[Title/Abstract] OR "Quality-Adjusted Life Years"[Mesh] OR "Incremental Cost-Effectiveness Ratio"[Title/Abstract] OR "icer"[Title/Abstract] OR "Cost-Benefit Analysis"[Title/Abstract] OR "Cost-Benefit Analysis"[Mesh]) AND (("Diabetic Ketoacidosis"[Mesh] OR "diabetic ketoacidosis"[tiab] OR "DKA"[tiab]) AND (("plasmalyte"[tiab] OR "plasma lyte"[tiab] OR "Plasmalyte A"[Supplementary Concept] OR "Plasma-lyte 148"[Supplementary Concept] OR "pl"[tiab] OR "bes"[tiab] OR "balanced crystalloid*"[tiab] OR "balanced electrolyte*"[tiab] OR "balanced solution*"[tiab] OR "low chloride solution*"[tiab]) OR ("Sodium Chloride"[Mesh] OR "sodium chloride"[tiab] OR "ns"[tiab] OR "is"[tiab] OR "saline"[tiab] OR "Saline Solution"[Mesh] OR "nacl"[tiab])))) AND ("Italy"[Mesh] OR "Italy"[Title/Abstract] OR "Italian"[Title/Abstract] OR "Europe"[Mesh] OR "Europe"[Title/Abstract] OR "European"[Title/Abstract]))

Dominio EtD Equità

(("Diabetic Ketoacidosis"[Mesh] OR "diabetic ketoacidosis"[tiab] OR "DKA"[tiab]) AND (("plasmalyte"[tiab] OR "plasma lyte"[tiab] OR "Plasmalyte A"[Supplementary Concept] OR "Plasma-lyte 148"[Supplementary Concept] OR "pl"[tiab] OR "bes"[tiab] OR "balanced crystalloid*"[tiab] OR "balanced electrolyte*"[tiab] OR "balanced solution*"[tiab] OR "low chloride solution*"[tiab]) OR ("Sodium Chloride"[Mesh] OR "sodium chloride"[tiab] OR "ns"[tiab] OR "is"[tiab] OR "saline"[tiab] OR "Saline Solution"[Mesh] OR "nacl"[tiab])) AND ("accessibilit*"[Title/Abstract] OR "geographical availabilit*"[Title/Abstract] OR "drug availabilit*"[Title/Abstract] OR "socioeconomic factors"[Mesh] OR "access to care*"[Title/Abstract] OR "geographic disparit*"[Title/Abstract] OR "medication access"[Title/Abstract] OR "equit*"[Title/Abstract]))

Dominio EtD Accettabilità

(("Diabetic Ketoacidosis"[Mesh] OR "diabetic ketoacidosis"[tiab] OR "DKA"[tiab]) AND (("plasmalyte"[tiab] OR "plasma lyte"[tiab] OR "Plasmalyte A"[Supplementary Concept] OR "Plasma-lyte 148"[Supplementary Concept] OR "pl"[tiab] OR "bes"[tiab] OR "balanced crystalloid*"[tiab] OR "balanced electrolyte*"[tiab] OR "balanced solution*"[tiab] OR "low chloride solution*"[tiab]) OR ("Sodium Chloride"[Mesh] OR "sodium chloride"[tiab] OR "ns"[tiab] OR "is"[tiab] OR "saline"[tiab] OR "Saline Solution"[Mesh] OR "nacl"[tiab])) AND ("Patient Participation"[Mesh Terms] OR "Patient Participation"[All fields] OR "Patient Satisfaction"[Mesh Terms] OR "Patient Satisfaction"[All fields] OR "Attitude to Health"[Mesh Terms] OR "Attitude to Health"[All fields] OR "Patient Acceptance of Health Care"[Mesh Terms] OR "Patient Acceptance”[All fields] OR "Feasibility Studies"[Mesh] OR "feasibilit*"[Title/Abstract] OR "acceptabilit*"[Title/Abstract] OR "satisfaction"[Title/Abstract] OR "feasibl*"[Title/Abstract] OR "perspective*"[Title/Abstract] OR "inequit*"[Title/Abstract] OR "equit*"[Title/Abstract]))

Dominio EtD Fattibilità

(("Diabetic Ketoacidosis"[Mesh] OR "diabetic ketoacidosis"[tiab] OR "DKA"[tiab]) AND (("plasmalyte"[tiab] OR "plasma lyte"[tiab] OR "Plasmalyte A"[Supplementary Concept] OR "Plasma-lyte 148"[Supplementary Concept] OR "pl"[tiab] OR "bes"[tiab] OR "balanced crystalloid*"[tiab] OR "balanced electrolyte*"[tiab] OR "balanced solution*"[tiab] OR "low chloride solution*"[tiab]) OR ("Sodium Chloride"[Mesh] OR "sodium chloride"[tiab] OR "ns"[tiab] OR "is"[tiab] OR "saline"[tiab] OR "Saline Solution"[Mesh] OR "nacl"[tiab])) AND ("Italy"[Mesh] OR "Italy"[Title/Abstract] OR "Italian"[Title/Abstract] OR "Europe"[Mesh] OR "Europe"[Title/Abstract] OR "European"[Title/Abstract]) AND (("implementation*"[Title/Abstract] OR "feasibilit*"[Title/Abstract] OR "feasibl*"[Title/Abstract] OR "barrier*"[Title/Abstract] OR "facilitator*"[Title/Abstract] OR "acceptabilit*"[Title/Abstract] OR "sustainabilit*"[Title/Abstract]) AND ("intervention*"[Title/Abstract] OR "program*"[Title/Abstract] OR "polic*"[Title/Abstract]) AND ("context"[Title/Abstract] OR "setting*"[Title/Abstract] OR "healthcare"[Title/Abstract])))

Stringa di ricerca con artificial intelligence

Per motivare e contestualizzare l'analisi riportata di seguito, va specificato che la valutazione dell'apporto delle artificial intelligence (AI) è stata condotta solamente per il quesito relativo alla popolazione in età adulta come prova pilota. Questa scelta è stata dettata dalla diffusione e dall'uso sempre più esteso di strumenti di AI tra ricercatori ed operatori sanitari a livello nazionale e internazionale: valutarne l'utilità in un contesto di linea guida (ISS) rappresenta quindi un approccio innovativo e trasparente, volto a comprendere rischi e benefici dell'integrazione di tali strumenti nei processi metodologici.

Per rispondere al primo quesito clinico adulto (CQ1) strutturato con il metodo PICO (pazienti in età adulta con chetoacidosi diabetica, Plasma-Lyte 148/A vs NaCl 0,9% ed esiti clinici rilevanti), si è proceduto in tre fasi consecutive.

Fase 1: abbiamo costruito le stringhe di ricerca manuali per PubMed, Embase e Cochrane Library seguendo il PICO e usando MeSH/Emtree e i campi title/abstract in PubMed ed Embase, mentre in Cochrane Library, title, abstract, keyword

Fase 2: si è utilizzato lo stesso quesito clinico e PICO e chiesto a tre importanti sistemi di AI [Grok 3 configurazione "Expert mode"; Grok 4 fast configurazione "beta"; Gemini 2.5: modalità "pro" e modalità "flash/deepsearch"; ChatGPT-4.1: modalità "pensa più a lungo" e modalità "ricerca con web"] di scrivere una stringa di ricerca per le 3 banche dati.

Fase 3: si sono valutate le keywords delle stringhe generate dalle AI classificandole con i seguenti criteri:

1. Termine non pertinente o valutato come non indicato per essere inserito;
2. Termine ridondante (è già stata utilizzata una keyword o eventuale MeSH che ingloba il termine);
3. Termine non esistente o in lingua diversa dall'inglese;
4. Termine da prendere in considerazione per l'inclusione nella stringa;
5. Termine corretto ma che abbiamo già incluso in una parola più generale o un MeSH di categoria superiore;
6. Termine dubbio da valutare.

Si sono quindi considerati i termini relativi al punto 4. ed il punto 6. (qualora quest'ultimo fosse, dopo discussione, da considerarsi per l'inclusione) ed aggiunto le keywords alla stringa di ricerca manuale

(mantenendo la sintassi corretta per ciascuna banca dati) fatta senza l'utilizzo dell'AI. Il tutto con l'obiettivo di verificare se le AI potessero:

1. Proporre termini sensibili omessi dal ragionamento umano (sinonimi, varianti ortografiche, voci correlate);
2. Aggiungere termini non pertinenti o ridondanti che aumentano il rumore;
3. Cambiare il numero totale di record recuperati e, soprattutto, se portassero studi pertinenti aggiuntivi non identificati dalle stringhe umane.

Le keywords aggiunte grazie alle AI sono state evidenziate con uno sfondo giallo. Successivamente abbiamo rieseguito le ricerche e confrontato il numero di risultati e la pertinenza (screening dei record aggiuntivi) rispetto alla ricerca umana originale. I dettagli delle stringhe aggiornate e i conteggi risultanti sono riportati qui di seguito:

Stringa di ricerca per PubMed (aggiornata con nuove keywords/Mesh)

[1: Popolazione]

"Diabetic Ketoacidosis"[Mesh] OR "diabetic ketoacidosis"[tiab] OR "DKA"[tiab] OR "ketoacidosis diabetic"[tiab]

[2: Intervento]

"plasmalyte"[tiab] OR "plasma lyte"[tiab] OR "Plasmalyte A"[Supplementary Concept] OR "Plasma-lyte 148"[Supplementary Concept] OR "pl"[tiab] OR "bes"[tiab] OR "balanced crystalloid*"[tiab] OR "balanced electrolyte*"[tiab] OR "balanced solution*"[tiab] OR "low chloride solution*"[tiab] OR "balanced salt solution"[tiab]

[3: Controllo]

"Sodium Chloride"[Mesh] OR "sodium chloride"[tiab] OR "ns"[tiab] OR "is"[tiab] OR "saline"[tiab] OR "Saline Solution"[Mesh] OR "nacl"[tiab]

[4: Outcomes]

"treatment outcome"[tiab] OR "Treatment Outcome"[Mesh] OR "resolution*"[tiab] OR "duration*"[tiab] OR recover*[tiab] OR "Mortality"[Mesh] OR "mortality"[tiab] OR "Death"[Mesh] OR "death*"[tiab] OR "fatal outcome"[tiab] OR "fatal outcome"[Mesh] OR "fatality"[tiab] OR "length of stay*"[tiab] OR "hospital stay*"[tiab] OR "icu stay*"[tiab] OR "Hospitalization"[Mesh] OR "hospitalization*"[tiab] OR "duration of

illness"[tiab] OR "los"[tiab] OR "brain edema"[Mesh] OR "cerebral edema"[tiab] OR "brain swelling"[tiab] OR "brain edema"[tiab] OR “cerebral oedema”[tiab] OR “brain oedema”[tiab] OR "Acute Kidney Injury"[Mesh] OR "acute kidney injury"[tiab] OR "aki"[tiab] OR "acute renal failure"[tiab] OR "major adverse kidney event*"[tiab] OR "make"[tiab] OR "major adverse renal event*"[tiab] OR "Hypoglycemia"[Mesh] OR "hypoglycemia"[tiab] OR "low blood glucose"[tiab] OR "hypoglycaemia"[tiab] OR "rehospitalization*"[tiab] OR "recurren*"[tiab] OR "readmi*"[tiab] OR “relapse*”[tiab] OR “Recurrence”[Mesh] OR “re admi*”[tiab] OR "Hypokalemia"[Mesh] OR "hypokalemia"[tiab] OR "hypokalaemia"[tiab] OR “low potassium”[tiab] OR "Hyperkalemia"[Mesh] OR "hyperkalemia"[tiab] OR "hyperkalaemia"[tiab] OR “high potassium”[tiab]

[5]: 1 AND 2 AND 3 AND 4

36 results | 29/09/2025 (uguale alla stringa umana)

Stringa di ricerca per Embase (aggiornata con nuove keywords/Emtree)

[1: Popolazione]

'diabetic ketoacidosis'/exp OR 'diabetic ketoacidosis':ti,ab OR 'dka':ti,ab OR ‘ketoacidosis diabetic’:ti,ab

[2: Intervento]

'acetic acid plus gluconate sodium plus magnesium chloride plus potassium chloride plus sodium chloride'/exp OR 'plasmalyte':ti,ab OR 'plasma lyte':ti,ab OR 'pl':ti,ab OR 'plasmalyte 148'/exp OR 'balanced crystalloid*':ti,ab OR 'balanced electrolyte*':ti,ab OR 'balanced solution*':ti,ab OR 'bes':ti,ab OR 'low chloride solution*':ti,ab OR 'balanced salt solution':ti,ab OR 'balanced salt solution'/exp

[3: Controllo]

'sodium chloride'/exp OR 'sodium chloride':ti,ab OR 'ns':ti,ab OR 'is':ti,ab OR 'saline':ti,ab OR 'nacl':ti,ab

[4: Outcomes]

'treatment outcome':ti,ab OR 'treatment outcome'/exp OR 'resolution*':ti,ab OR 'duration’/exp OR 'duration*’:ti,ab OR ‘recover*’:ti,ab OR ‘recovery’/exp OR 'mortality'/exp OR 'mortality':ti,ab OR 'death'/exp OR 'death*':ti,ab OR 'fatal outcome':ti,ab OR ‘fatality’/exp OR ‘fatality’:ti,ab OR 'length of stay'/exp OR 'length of stay*':ti,ab OR 'hospital stay*':ti,ab OR 'icu stay*':ti,ab OR 'hospitalization'/exp OR 'hospitalization*':ti,ab OR 'duration of illness':ti,ab OR 'los':ti,ab OR 'brain edema'/exp OR 'brain edema':ti,ab OR 'cerebral edema':ti,ab OR 'brain swelling':ti,ab OR 'cerebral oedema':ti,ab OR 'brain oedema':ti,ab OR 'acute kidney failure'/exp OR 'acute kidney injury':ti,ab OR 'acute kidney failure':ti,ab OR 'aki':ti,ab OR 'acute

renal failure':ti,ab OR 'major adverse kidney event*':ti,ab OR 'make':ti,ab OR ‘major adverse renal event*’:ti,ab OR 'hypoglycemia'/exp OR 'hypoglycemia':ti,ab OR 'hypoglycaemia':ti,ab OR 'low blood glucose':ti,ab OR 'hospital readmission'/exp OR 'rehospitalization*':ti,ab OR 'recurren*':ti,ab OR ‘relapse’/exp OR ‘relapse*’:ti,ab OR ‘readmi*’:ti,ab OR ‘Recurrent disease’/exp OR ‘re admi*’:ti,ab OR 'hypokalemia'/exp OR 'hypokalemia':ti,ab OR 'hypokalaemia':ti,ab OR ‘low potassium’:ti,ab OR 'hyperkalemia'/exp OR 'hyperkalemia':ti,ab OR 'hyperkalaemia':ti,ab OR ‘high potassium’:ti,ab

[5]: 1 AND 2 AND 3 AND 4

83 results | 29/09/2025 (7 in più ma nulla di pertinente)

Stringa di ricerca per Cochrane Library (aggiornata con nuove keywords)

[1: Popolazione]

"diabetic ketoacidosis":ti,ab,kw OR "DKA":ti,ab,kw OR “ketoacidosis diabetic”:ti,ab,kw

[2: Intervento]

"plasmalyte":ti,ab,kw OR "plasma lyte":ti,ab,kw OR "pl":ti,ab,kw OR "bes":ti,ab,kw OR (balanced NEXT crystalloid*):ti,ab,kw OR (balanced NEXT electrolyte*):ti,ab,kw OR (balanced NEXT solution*):ti,ab,kw OR (low NEXT chloride NEXT solution*):ti,ab,kw OR “balanced salt solution”:ti,ab,kw

[3: Controllo]

"sodium chloride":ti,ab,kw OR "ns":ti,ab,kw OR "is":ti,ab,kw OR "saline":ti,ab,kw OR "nacl":ti,ab,kw

[4: Outcomes]

"treatment outcome":ti,ab,kw OR (resolution*):ti,ab,kw OR (recover*):ti,ab,kw OR (duration*):ti,ab,kw OR "mortality":ti,ab,kw OR (death*):ti,ab,kw OR “fatal outcome”:ti,ab,kw OR “fatality”:ti,ab,kw OR (length NEXT of NEXT stay*):ti,ab,kw OR (hospital NEXT stay*):ti,ab,kw OR (icu NEXT stay*):ti,ab,kw OR (hospitalization*):ti,ab,kw OR "duration of illness":ti,ab,kw OR "los":ti,ab,kw OR "cerebral edema":ti,ab,kw OR "brain swelling":ti,ab,kw OR "brain edema":ti,ab,kw OR “cerebral oedema”:ti,ab,kw OR “brain oedema”:ti,ab,kw OR "acute kidney injury":ti,ab,kw OR "aki":ti,ab,kw OR "acute renal failure":ti,ab,kw OR (major NEXT adverse NEXT kidney NEXT event*):ti,ab,kw OR "make":ti,ab,kw OR (major NEXT adverse NEXT rena NEXTl event*):ti,ab,kw OR "hypoglycemia":ti,ab,kw OR "low blood glucose":ti,ab,kw OR "hypoglycaemia":ti,ab,kw OR (rehospitalization*):ti,ab,kw OR (recurren*):ti,ab,kw OR (readmi*):ti,ab,kw OR (relapse*):ti,ab,kw OR (re admi*):ti,ab,kw OR "hypokalemia":ti,ab,kw OR "hypokalaemia":ti,ab,kw OR

“low potassium”:ti,ab,kw OR "hyperkalemia":ti,ab,kw OR "hyperkalaemia":ti,ab,kw OR “high potassium”:ti,ab,kw

[5]: 1 AND 2 AND 3 AND 4

25 results | 29/09/2025 (3 risultati in più ma nulla di pertinente)

Evidence-to-Decision framework CQ1 Adulto

DOMANDA CLINICA

CQ1 Adulto: Soluzione Plasma-Lyte 148/A vs soluzione salina normale (NaCl 0,9%) in paziente in età adulta con chetoacidosi diabetica

CQ1: Nel paziente in età adulta con chetoacidosi diabetica (DKA), l'infusione endovenosa (EV) di soluzione Plasma-Lyte 148/A è più efficace e sicura rispetto a soluzione salina normale (NaCl 0,9%)?	
POPOLAZIONE:	Popolazione in età adulta (≥18 anni)[1] con DKA
INTERVENTO:	Infusione endovenosa (EV) di soluzione Plasma-Lyte 148/A
CONFRONTO:	Infusione endovenosa (EV) di soluzione salina normale (NaCl 0,9%)
ESITI PRINCIPALI:	Critici: • tempo alla risoluzione della DKA • mortalità • durata della degenza in terapia intensiva • durata della degenza ospedaliera • incidenza di edema cerebrale • incidenza di major adverse kidney events (MAKE)[2] • incidenza di ipoglicemia • incidenza di ipokaliemia

	• incidenza di iperkaliemia[2]
STUDY DESIGN:	Studi randomizzati controllati e studi osservazionali
SETTING:	Emergenziale
SOTTOGRUPPI:	Nessuno
CONFLITTO DI INTERESSI:	La policy ISS relativa alla dichiarazione e gestione del conflitto di interessi è stata applicata e i seguenti membri del Panel sono risultati essere membri votanti (determinando la direzione e forza della raccomandazione): Tutti Membri del Panel non votanti a seguito di un potenziale conflitto di interessi: Nessuno Membri assenti: Nessuno

[1]Chua 2012, Ramanan 2021, Attorakan 2023 sono stati considerati studi eleggibili in quanto, nel contesto australiano, i protocolli clinici per la gestione della DKA definiscono la popolazione adulta come ≥16 anni.

[2]Outcome considerato critico dal Panel di esperti, ma non individuato negli studi inclusi.

VALUTAZIONE

Problema Il problema rappresenta una priorità?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**

○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente sì ○ Sì ○ Varia ○ Non so	In Italia convivono quasi 4 milioni di persone con diabete noto (circa il 6% della popolazione), a cui si stima si possano aggiungere circa 1.5 milioni di persone affette dalla malattia ma non ancora diagnosticate; le persone con diabete di tipo 1 sono invece circa 300.000[1]. Questi numeri sottolineano l'ampia base di popolazione a rischio di complicanze acute e croniche legate al diabete. La chetoacidosi diabetica (DKA) è una delle emergenze metaboliche più gravi nel paziente diabetico in età adulta: causa elevata morbilità, possibile mortalità, uso di risorse ospedaliere (ricovero in reparto o terapia intensiva) e costi sanitari significativi. Per porre diagnosi di DKA nel paziente in età adulta, le linee guida JBDS-IP[2] richiedono la presenza simultanea di iperglicemia (glicemia capillare ≥11.0 mmol/L o storia di diabete), chetonemia/chetonuria significativa (chetonemia capillare >3.0 mmol/L o chetonuria ≥ grado moderato) e acidosi metabolica (pH venoso <7.30 e/o bicarbonato <15 mmol/L). Questi criteri enfatizzano come la DKA sia una condizione definita biochimicamente e che richiede un intervento tempestivo e protocollo-guidato. La scelta del cristalloide più adatto (Plasma-Lyte 148/A vs NaCl 0,9%) può modificare indicatori clinici rilevanti come la risoluzione dell'acidosi, incidenza di eventi avversi e possibili effetti su durata e intensità di ricovero.	
Effetti desiderabili		

Quanto sostanziali sono gli effetti desiderabili attesi?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ Irrilevante ○ Piccolo ○ Moderato ○ Grande ○ Variabile ○ Non so	È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed, Embase e Cochrane Library dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 2 ottobre 2025. La strategia di ricerca ha identificato 92 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati inclusi 2 studi controllati randomizzati[3-4] e 3 studi osservazionali[5-7], che rispondono al quesito di interesse e che verranno valutati separatamente.	
	Sono stati inclusi 2 studi controllati randomizzati[3-4] che rispondono al quesito di interesse. Di seguito si riporta una tabella riassuntiva della direzione dell'effetto per gli outcome critici e della certezza dell'evidenza per ciascuna comparazione degli studi controllati randomizzati. Si rimanda al materiale supplementare per le *caratteristiche degli studi inclusi (Appendice B), risultati della sintesi delle prove (Appendice C)* e le *Summary of Findings tables (Appendice E)*. **Infusione endovenosa di soluzione Plasma-Lyte 148/A rispetto a soluzione salina normale (NaCl 0,9%) in paziente in età adulta con chetoacidosi diabetica**	Lo studio di Mahler 2011[3] non è stato riportato nella tabella riassuntiva in quanto non vengono riportati effetti desiderabili per tale studio.

	<table><tr><th>Outcome</th><th>**Certezza dell'evidenza (GRADE)**</th></tr><tr><td>Durata della degenza in terapia intensiva</td><td>⊕⊕⊕◯ Moderata</td></tr><tr><td>Durata della degenza ospedaliera</td><td>⊕◯◯◯ Molto bassa</td></tr></table> **Legenda** ◯ a favore dell'intervento ◯ nessuna differenza ◯ a favore del controllo	
	Sono stati inclusi 3 studi osservazionali[5-7], che rispondono al quesito di interesse. Di seguito si riporta una tabella riassuntiva della direzione dell'effetto per gli outcome critici e importanti (solo gli outcome critici verranno considerati per le raccomandazioni) e della certezza dell'evidenza per ciascuna comparazione degli studi osservazionali. Si rimanda al materiale supplementare per le *caratteristiche degli studi inclusi (Appendice B), risultati della sintesi delle prove (Appendice C)* e le *Summary of Findings tables (Appendice E)*.	

Infusione endovenosa di soluzione Plasma-Lyte 148/A rispetto a soluzione salina normale (NaCl 0,9%) in paziente in età adulta con chetoacidosi diabetica

Outcome	**Certezza dell'evidenza (GRADE)**
Tempo alla risoluzione della chetoacidosi	⊕◯◯◯ Molto bassa
Durata della degenza in terapia intensiva	⊕◯◯◯ Molto bassa
Durata della degenza ospedaliera	⊕◯◯◯ Molto bassa

Legenda

◯ a favore dell'intervento

◯ nessuna differenza

◯ a favore del controllo

Effetti indesiderabili

Quanto sostanziali sono gli effetti indesiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Grande ○ Moderata ○ Piccola ○ Irrilevante ○ Varia ○ Non so	È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed, Embase e Cochrane Library dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 2 ottobre 2025. La strategia di ricerca ha identificato 92 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati inclusi 2 studi controllati randomizzati[3-4] e 3 studi osservazionali[5-7], che rispondono al quesito di interesse e che verranno valutati separatamente.	
	Sono stati inclusi 2 studi controllati randomizzati[3-4], che rispondono al quesito di interesse. Nell'appendice E sono riportate le S*ummary of Findings* degli outcomes per ogni comparazione per gli studi controllati randomizzati. Di seguito si riporta una tabella riassuntiva della direzione dell'effetto e della certezza dell'evidenza per ciascuna comparazione per ogni tipologia di evento avverso considerata.	

Infusione endovenosa di soluzione Plasma-Lyte 148/A rispetto a soluzione salina normale (NaCl 0,9%) in paziente in età adulta con chetoacidosi diabetica

Outcome	**Certezza dell'evidenza (GRADE)**
Edema cerebrale	⊕◯◯◯ Molto bassa
Ipoglicemia	⊕◯◯◯ Molto bassa
Ipokaliemia	⊕◯◯◯ Molto bassa
Mortalità	⊕◯◯◯ Molto bassa

Legenda

◯ a favore dell'intervento

<table>
<tr><td></td><td>◯ nessuna differenza
◯ a favore del controllo</td><td></td></tr>
<tr><td></td><td>Sono stati inclusi 3 studi osservazionali[5-7], che rispondono al quesito di interesse.
Di seguito si riporta una tabella riassuntiva della direzione dell'effetto per gli outcome critici e importanti (solo gli outcome critici verranno considerati per le raccomandazioni) e della certezza dell'evidenza per ciascuna comparazione degli studi osservazionali. Si rimanda al materiale supplementare per le caratteristiche degli studi inclusi (Appendice B), risultati della sintesi delle prove (Appendice C) e le Summary of Findings tables (Appendice E).
Infusione endovenosa di soluzione Plasma-Lyte 148/A rispetto a soluzione salina normale (NaCl 0,9%) in paziente in età adulta con chetoacidosi diabetica
<table>
<tr><th>Outcome</th><th>Certezza dell’evidenza (GRADE)</th></tr>
<tr><td>Mortalità</td><td>⊕◯◯◯
Molto bassa</td></tr>
</table>
Legenda
◯ a favore dell’intervento
◯ nessuna differenza</td><td>Gli studi di Chua 2012[5] e Oliver 2018[6] non sono stati riportati nella tabella riassuntiva degli effetti indesiderabili in quanto non vengono riportati eventi avversi.</td></tr>
</table>

	◯ a favore del controllo	
Certezza delle prove Qual è la certezza complessiva delle prove relative agli effetti?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso	Il rischio di bias degli studi è stato valutato con RoB 2 (per gli studi randomizzati controllati) e con NOS (per gli studi osservazionali). Per una più dettagliata visione si rimanda alla *valutazione della qualità metodologica degli studi inclusi (Appendice D)* e alle *Summary of Findings tables (Appendice E)*. Nel complesso, la certezza delle prove è MOLTO BASSA (il giudizio più basso tra gli outcome critici).	
Valori Vi è incertezza o variabilità rispetto al valore che le persone attribuiscono agli outcome principali?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**

○ Importante incertezza o variabilità ○ Probabile importante incertezza o variabilità ○ Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità ○ Nessuna incertezza o variabilità importante	È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed, Embase e Cochrane Library, dalla data della creazione fino al 21 gennaio 2026. La strategia di ricerca ha identificato 55 documenti, non pertinenti.	
Bilancio degli effetti Il bilancio tra effetti desiderabili e indesiderati favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ Favorisce il confronto ○ Probabilmente favorisce il confronto ○ Non favorisce né	Considerando tutti gli outcomes riportati dal corpo delle evidenze scientifiche raccolte e valutate, il bilancio degli effetti è: *Né a favore dell'intervento né a favore del confronto:* • Dove l'intervento è: **Infusione endovenosa di soluzione Plasma-Lyte 148/A** • Dove il confronto è: **Soluzione salina normale (NaCl 0,9%)**	

l'intervento né il confronto ○ Probabilmente favorisce l'intervento ○ Favorisce l'intervento ○ Varia ○ Non so		
Risorse necessarie Quanto sono grandi le risorse necessarie (costi)?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ Costi elevati ○ Costi moderati ○ Costi e risparmi irrilevanti ○ Risparmi moderati ○ Risparmi elevati	È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed, Embase e Cochrane Library, dalla data della creazione fino al 21 gennaio 2026. La strategia di ricerca ha identificato 1 documento, non pertinente.	

○ Varia ○ Non so		
Certezza delle prove di evidenza relative ai costi richiesti Qual è la certezza delle prove relative alle risorse necessarie (costi)?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso	Non è stato individuato nessuno studio che soddisfasse il dominio di appartenenza.	
Costo-efficacia La costo-efficacia dell'intervento favorisce l'intervento o il controllo?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**

○ Favorisce il confronto ○ Probabilmente favorisce il confronto ○ Non favorisce né l'intervento né il confronto ○ Probabilmente favorisce l'intervento ○ Favorisce l'intervento ○ Varia ○ Nessuno studio incluso	È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed, Embase e Cochrane Library, dalla data della creazione fino al 21 gennaio 2026. La strategia di ricerca ha identificato 1 documento, non pertinente.	
Equità Quale potrebbe essere l'impatto sull'equità?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**

○ Ridotto ○ Probabilmente ridotto ○ Probabilmente nessun impatto ○ Probabilmente aumentato/a ○ Aumentato ○ Variabile ○ Non so	È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed, Embase e Cochrane Library, dalla data della creazione fino al 21 gennaio 2026. La strategia di ricerca non ha identificato documenti.	
Accettabilità L'intervento è accettabile per i principali stakeholder?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente si ○ Si	È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed, Embase e Cochrane Library, dalla data della creazione fino al 21 gennaio 2026. La strategia di ricerca ha identificato 14 documenti, non pertinenti.	

○ Varia ○ Non so		

Fattibilità È fattibile l'implementazione dell'intervento?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente si ○ Si ○ Variabile ○ Non so	È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed, Embase e Cochrane Library, dalla data della creazione fino al 21 gennaio 2026. La strategia di ricerca ha identificato 1 documento, non pertinente.	

SUMMARY OF JUDGEMENTS

	GIUDIZI						
PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Si		Varia	Non so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrilevante	Piccolo	Moderato	Grande		Variabile	Non so
EFFETTI INDESIDERABILI	Grande	Moderata	Piccola	Irrilevante		Varia	Non so

	GIUDIZI						
CERTEZZA DELLE PROVE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Probabile importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna incertezza o variabilità importante			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	Favorisce il confronto	Probabilmente favorisce il confronto	Non favorisce né l'intervento né il confronto	Probabilmente favorisce l'intervento	Favorisce l'intervento	Varia	Non so
RISORSE NECESSARIE	Costi elevati	Costi moderati	Costi e risparmi irrilevanti	Risparmi moderati	Risparmi elevati	Varia	Non so
CERTEZZA DELLE PROVE DI EVIDENZA RELATIVE AI COSTI RICHIESTI	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso

	GIUDIZI						
COSTO-EFFICACIA	Favorisce il confronto	Probabilmente favorisce il confronto	Non favorisce né l'intervento né il confronto	Probabilmente favorisce l'intervento	Favorisce l'intervento	Varia	Nessuno studio incluso
EQUITÀ	Ridotto	Probabilmente ridotto	Probabilmente nessun impatto	Probabilmente aumentato/a	Aumentato	Variabile	Non so
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Variabile	Non so

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione forte contro l'intervento	Raccomandazione condizionata contro l'intervento	Raccomandazione condizionata sia per l'intervento che per il confronto	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento	Raccomandazione forte a favore dell'intervento
○	○	●	○	○

CONCLUSIONI

Raccomandazione

Per il trattamento della chetoacidosi diabetica nel paziente in età adulta in setting emergenziale si suggerisce indifferentemente sia l'uso di Plasma-Lyte 148/A che l'uso di NaCl 0,9% (RACCOMANDAZIONE CONDIZIONATA SIA PER L'INTERVENTO CHE PER IL CONFRONTO).

Giustificazione

Non è emersa una chiara superiorità clinica tra la soluzione Plasma-Lyte 148/A e la soluzione salina normale (NaCl 0,9%); pertanto entrambe rappresentano opzioni appropriate per il trattamento della DKA. La raccomandazione è quindi di tipo condizionata sia per l'intervento sia per il confronto. In assenza di evidenze di una chiara superiorità clinica, la scelta può essere guidata dalla disponibilità locale, dai protocolli aziendali, dall'esperienza del team curante, dalle caratteristiche cliniche del paziente, dalla disponibilità delle soluzioni infusionali e da considerazioni organizzative del contesto assistenziale.

Considerazioni relative al sottogruppo

Non sono state effettuate analisi su sottogruppi.

Considerazioni per l'implementazione

La scelta della soluzione infusionale dovrebbe essere recepita all'interno dei protocolli locali di gestione della DKA condivisi tra Pronto Soccorso, Medicina d'Urgenza, Terapia Intensiva e Diabetologia, al fine di garantire uniformità di comportamento clinico.

Monitoraggio e valutazione

Potrebbero essere monitorati, attraverso audit clinici periodici, la tipologia di soluzione infusionale utilizzata, il tempo di risoluzione della DKA, la durata della degenza e l'eventuale comparsa di eventi avversi correlati al trattamento.

Priorità della ricerca

Necessità di studi di farmacoeconomia ("Risorse necessarie", "Costo-efficacia"); necessità di ulteriori RCTs multicentrici che valutino sia gli outcome biochimici sia quelli clinici e organizzativi (permanenza in Pronto Soccorso, ricovero in Terapia Intensiva, utilizzo delle risorse), in modo particolare in setting europeo; necessità di studi per il dominio dei "Valori".

REFERENCES SUMMARY

[1] Ministero della Salute (2025, 3 novembre). *Relazione al Parlamento 2024 sullo stato delle conoscenze e delle nuove acquisizioni in tema di diabete mellito.* Ministero della Salute. https://www.salute.gov.it/new/it/pubblicazione/relazione-al-parlamento-2024-sullo-stato-delle-conoscenze-e-delle-nuove-acquisizioni/

[2] Joint British Diabetes Societies for Inpatient Care. (2023). *The management of diabetic ketoacidosis in adults* (Revised version). Association of British Clinical Diabetologists. https://abcd.care/sites/default/files/site_uploads/JBDS_Guidelines_Current/JBDS_02_DKA_Guideline_with_QR_code_March_2023.pdf

[3] Mahler, S. A., Conrad, S. A., Wang, H., & Arnold, T. C. (2011). Resuscitation with balanced electrolyte solution prevents hyperchloremic metabolic acidosis in patients with diabetic ketoacidosis. *The American Journal of Emergency Medicine*, *29*(6), 670–674. hiips://doi.org/10.1016/j.ajem.2010.02.004

[4] Ramanan, M., Attokaran, A., Murray, L., Bhadange, N., Stewart, D., Rajendran, G., Pusapati, R., Petty, M., Garrett, P., Kruger, P., Peake, S., Billot, L., Venkatesh, B., & SCOPE-DKA Collaborators and Queensland Critical Care Research Network (QCCRN) (2021). Sodium chloride or plasmalyte-148 evaluation in severe diabetic ketoacidosis (SCOPE-DKA): a cluster, crossover, randomized, controlled trial. *Intensive Care Medicine*, *47*(11), 1248–1257. hiips://doi.org/10.1007/s00134-021-06480-5

[5] Chua, H. R., Venkatesh, B., Stachowski, E., Schneider, A. G., Perkins, K., Ladanyi, S., Kruger, P., & Bellomo, R. (2012). Plasma-lyte 148 vs 0.9% saline for fluid resuscitation in diabetic ketoacidosis. *Journal of Critical Care*, *27*(2), 138–145. hiips://doi.org/10.1016/j.jcrc.2012.01.007

[6] Oliver, W. D., Willis, G. C., Hines, M. C., & Hayes, B. D. (2018). Comparison of plasma-lyte A and sodium chloride 0.9% for fluid resuscitation of patients with diabetic ketoacidosis. *Hospital Pharmacy*, *53*(5), 326–330. hiips://doi.org/10.1177/0018578718757517

[7] Attokaran, A. G., Ramanan, M., Hunt, L., Chandra, K., Sandha, R., Watts, S., & Venkatesh, B. (2023). Sodium chloride or plasmalyte-148 for patients presenting to emergency departments with diabetic ketoacidosis: A nested cohort study within a multicentre, cluster, crossover, randomised, controlled trial. *Emergency medicine Australasia: EMA*, *35*(4), 657–663. hiips://doi.org/10.1111/1742-6723.14198

Legame tra evidenze e raccomandazioni

Il Panel ha analizzato le prove derivanti da studi clinici controllati [1-2] e studi osservazionali [3-5].

I trial clinici e gli studi di coorte [1-5] non evidenziano una superiorità clinica e statisticamente conclusiva delle soluzioni Plasma-Lyte 148/A rispetto alla salina 0.9% in termini di tempo di risoluzione della DKA, durata della degenza, mortalità, incidenza di ipoglicemia, ipokaliemia ed edema cerebrale.

Poiché la certezza delle prove è stata giudicata complessivamente molto bassa e il bilancio tra benefici e rischi non pende in modo decisivo verso una delle due strategie, il Panel ha formulato una raccomandazione condizionata, suggerendo che entrambi i fluidi possono essere utilizzati efficacemente a discrezione del clinico e in base alla disponibilità locale.

Referenze

[1] Mahler, S. A., Conrad, S. A., Wang, H., & Arnold, T. C. (2011). Resuscitation with balanced electrolyte solution prevents hyperchloremic metabolic acidosis in patients with diabetic ketoacidosis. *The American Journal of Emergency Medicine*, *29*(6), 670–674. hiips://doi.org/10.1016/j.ajem.2010.02.004

[2] Ramanan, M., Attokaran, A., Murray, L., Bhadange, N., Stewart, D., Rajendran, G., Pusapati, R., Petty, M., Garrett, P., Kruger, P., Peake, S., Billot, L., Venkatesh, B., & SCOPE-DKA Collaborators and Queensland Critical Care Research Network (QCCRN) (2021). Sodium chloride or plasmalyte-148 evaluation in severe diabetic ketoacidosis (SCOPE-DKA): a cluster, crossover, randomized, controlled trial. *Intensive Care Medicine*, *47*(11), 1248–1257. hiips://doi.org/10.1007/s00134-021-06480-5

[3] Chua, H. R., Venkatesh, B., Stachowski, E., Schneider, A. G., Perkins, K., Ladanyi, S., Kruger, P., & Bellomo, R. (2012). Plasma-lyte 148 vs 0.9% saline for fluid resuscitation in diabetic ketoacidosis. *Journal of Critical Care*, *27*(2), 138–145. hiips://doi.org/10.1016/j.jcrc.2012.01.007

[4] Oliver, W. D., Willis, G. C., Hines, M. C., & Hayes, B. D. (2018). Comparison of plasma-lyte A and sodium chloride 0.9% for fluid resuscitation of patients with diabetic ketoacidosis. *Hospital Pharmacy*, *53*(5), 326–330. hiips://doi.org/10.1177/0018578718757517

[5] Attokaran, A. G., Ramanan, M., Hunt, L., Chandra, K., Sandha, R., Watts, S., & Venkatesh, B. (2023). Sodium chloride or plasmalyte-148 for patients presenting to emergency departments with diabetic ketoacidosis: A nested cohort study within a multicentre, cluster, crossover, randomised, controlled trial. *Emergency Medicine Australasia: EMA*, *35*(4), 657–663. hiips://doi.org/10.1111/1742-6723.14198

CQ1 Pediatrico: Nel paziente in età pediatrica con chetoacidosi diabetica (DKA), l'infusione endovenosa (EV) continua di insulina a basso dosaggio (0,05 UI/kg/h) è più efficace e sicura rispetto a quella a dosaggio standard (0,1 UI/kg/h)?

Appendice A

Obiettivo: determinare l'efficacia e la sicurezza dell'infusione endovenosa continua di insulina a basso dosaggio (0,05 UI/kg/h) rispetto a quella a dosaggio standard (0,1 UI/kg/h) in paziente in età pediatrica con chetoacidosi diabetica (DKA)	
Popolazione	Bambini e adolescenti (<18 anni) con DKA
Intervento	Infusione endovenosa (EV) continua di insulina a basso dosaggio (0,05 UI/kg/h)
Comparatore	Infusione endovenosa (EV) continua di insulina a dosaggio standard (0,1 UI/kg/h)
Outcomes	**Critici:** • tempo alla risoluzione dell'acidosi • tasso di riduzione di glucosio nel sangue • incidenza di ipoglicemia • incidenza di ipokaliemia • incidenza di fallimento terapeutico • incidenza di edema cerebrale
Sottogruppi	Nessuno
Esclusione	Soggetti in età adulta (≥18 anni)
Strategia di ricerca	Databases: PubMed, Embase, Cochrane Library Data: From inception to 31/10/2025 Lingua: Inglese, Italiano

	Disegno dello studio: revisioni sistematiche di studi randomizzati controllati, studi randomizzati controllati, revisioni sistematiche di studi osservazionali, studi osservazionali
Valutazione di qualità	Valutazione della qualità metodologica: AMSTAR 2 (per le revisioni sistematiche), Cochrane Risk of Bias 2 (per gli studi randomizzati controllati), Newcastle-Ottawa Scale (per gli studi osservazionali)

PubMed: 14 results – 31/10/2025, 16:48

#1 → 4,250 risultati

P: (("Diabetic Ketoacidosis"[Mesh] OR "diabetic ketoacidosis"[tiab] OR DKA[tiab]) AND ("Child"[Mesh] OR "Adolescent"[Mesh] OR Pediatrics[Mesh] OR child*[tiab] OR pediatric*[tiab] OR paediatric*[tiab] OR adolescen*[tiab]))

#2 → 4,866 risultati

I: ("0.05 U/kg/h"[tiab] OR "0.05 U/kg/hr"[tiab] OR 0.05 IU/kg/h[tiab] OR 0.05 units/kg/h[tiab] OR 0.05 units/kg/hr[tiab] OR "low dose insulin"[tiab] OR "low-dose insulin"[tiab] OR "reduced dose"[tiab])

#3 → 884 risultati

C: ("0.1 U/kg/h"[tiab] OR "0.1 U/kg/hr"[tiab] OR 0.1 IU/kg/h[tiab] OR 0.1 units/kg/h[tiab] OR 0.1 units/kg/hr[tiab] OR "standard dose insulin"[tiab] OR "standard-dose insulin"[tiab] OR "usual dose"[tiab])

#4 → 1,023,983 risultati

O: ("Blood glucose"[Mesh] OR "Glycemic control"[Mesh] OR "blood glucose"[tiab] OR "glycaemia"[tiab] OR "glycemia"[tiab] OR "glucose reduction"[tiab] OR "glucose lowering"[tiab] OR "Hypokalemia"[Mesh] OR "hypokalemia"[tiab] OR "hypoglycaemia"[tiab] OR "hypoglycemia"[tiab] OR "Hypoglycemia"[Mesh] OR "Acidosis"[Mesh] OR "acidosis resolution"[tiab] OR "time to resolution"[tiab] OR "pH"[tiab] OR "Treatment Failure"[Mesh] OR "treatment failure"[tiab] OR "therapeutic failure"[tiab] OR "brain edema"[Mesh] OR "cerebral edema"[tiab] OR "brain swelling"[tiab] OR "brain edema"[tiab])

#1 AND #2 AND #3 AND #4

Embase: 21 results – 31/10/2025, 16:54

#1 → 8,736 risultati

(('diabetic ketoacidosis'/exp OR 'diabetic ketoacidosis':ti,ab OR dka:ti,ab) AND ('child'/exp OR 'adolescent'/exp OR ‘pediatrics’/exp OR child*:ti,ab OR pediatric*:ti,ab OR paediatric*:ti,ab OR adolescen*:ti,ab))

#2 → 9,031 risultati

('0.05 u/kg/h':ti,ab OR '0.05 u/kg/hr':ti,ab OR '0.05 iu/kg/h':ti,ab OR '0.05 units/kg/h':ti,ab OR '0.05 units/kg/hr':ti,ab OR 'low dose insulin':ti,ab OR 'low-dose insulin':ti,ab OR ‘reduced dose’:ti,ab)

#3 → 1,502 risultati

('0.1 u/kg/h':ti,ab OR '0.1 u/kg/hr':ti,ab OR '0.1 iu/kg/h':ti,ab OR '0.1 units/kg/h':ti,ab OR '0.1 units/kg/hr':ti,ab OR 'standard dose insulin':ti,ab OR 'standard-dose insulin':ti,ab OR ‘usual dose’:ti,ab)

#4 → 1,675,378 risultati

('glycemic control'/exp OR 'glucose blood level'/exp OR blood glucose:ti,ab OR glycaemia:ti,ab OR glycemia:ti,ab OR 'glucose reduction':ti,ab OR 'glucose lowering':ti,ab OR 'hypokalemia'/exp OR 'hypokalemia':ti,ab OR 'hypoglycaemia':ti,ab OR 'hypoglycemia':ti,ab OR 'hypoglycemia'/exp OR 'acidosis'/exp OR 'acidosis resolution':ti,ab OR 'time to resolution':ti,ab OR pH:ti,ab OR 'treatment failure':ti,ab OR 'treatment failure'/exp OR 'therapeutic failure':ti,ab OR 'brain edema'/exp OR 'brain edema':ti,ab OR 'cerebral edema':ti,ab OR 'brain swelling':ti,ab)

#1 AND #2 AND #3 AND #4

Cochrane Library: 29 results – 31/10/2025, 17:15

#1 → 427 risultati

(("diabetic ketoacidosis":ti,ab,kw OR DKA:ti,ab,kw) AND (child*:ti,ab,kw OR pediatric*:ti,ab,kw OR paediatric*:ti,ab,kw OR adolescen*:ti,ab,kw))

#2 → 46,198 risultati

("0.05 U/kg/h":ti,ab,kw OR "0.05 U/kg/hr":ti,ab,kw OR "0.05 IU/kg/h":ti,ab,kw OR "0.05 units/kg/h":ti,ab,kw OR "0.05 units/kg/hr":ti,ab,kw OR low dose insulin:ti,ab,kw OR low-dose insulin:ti,ab,kw OR reduced dose:ti,ab,kw)

#3 → 8,699 risultati

("0.1 U/kg/h":ti,ab,kw OR "0.1 U/kg/hr":ti,ab,kw OR "0.1 IU/kg/h":ti,ab,kw OR "0.1 units/kg/h":ti,ab,kw OR "0.1 units/kg/hr":ti,ab,kw OR standard dose insulin:ti,ab,kw OR standard-dose insulin:ti,ab,kw OR usual dose:ti,ab,kw)

#4 → 200,867

(blood glucose:ti,ab,kw OR glycemic control:ti,ab,kw OR glycaemia:ti,ab,kw OR glycemia:ti,ab,kw OR glucose reduction:ti,ab,kw OR glucose lowering:ti,ab,kw OR hypokalemia:ti,ab,kw OR hypoglycaemia:ti,ab,kw OR hypoglycemia:ti,ab,kw OR acidosis:ti,ab,kw OR acidosis resolution:ti,ab,kw OR time to resolution:ti,ab,kw OR pH:ti,ab,kw OR treatment failure:ti,ab,kw OR therapeutic failure:ti,ab,kw OR cerebral edema:ti,ab,kw OR brain swelling:ti,ab,kw OR brain edema:ti,ab,kw)

#1 AND #2 AND #3 AND #4

Stringhe di ricerca per gli altri domini dell'EtD

Ogni stringa di ricerca di ricerca sotto-riportata è stata adattata, con la rispettiva sintassi, ed utilizzata per le 3 principali banche dati utilizzate (PubMed, Embase e Cochrane Library). Si è inoltre consultato il Panel di esperti per ottenere informazioni su potenziali studi da includere in uno o più dei domini sottoindicati.

Dominio EtD Valori

((("Diabetic Ketoacidosis"[Mesh] OR "diabetic ketoacidosis"[tiab] OR DKA[tiab]) AND ("Child"[Mesh] OR "Adolescent"[Mesh] OR Pediatrics[Mesh] OR child*[tiab] OR pediatric*[tiab] OR paediatric*[tiab] OR adolescen*[tiab])) AND (("0.05 U/kg/h"[tiab] OR "0.05 U/kg/hr"[tiab] OR 0.05 IU/kg/h[tiab] OR 0.05 units/kg/h[tiab] OR 0.05 units/kg/hr[tiab] OR "low dose insulin"[tiab] OR "low-dose insulin"[tiab] OR "reduced dose"[tiab]) OR ("0.1 U/kg/h"[tiab] OR "0.1 U/kg/hr"[tiab] OR 0.1 IU/kg/h[tiab] OR 0.1 units/kg/h[tiab] OR 0.1 units/kg/hr[tiab] OR "standard dose insulin"[tiab] OR "standard-dose insulin"[tiab] OR "usual dose"[tiab])) AND ("Attitude to Health"[Mesh] OR "Patient Participation"[Mesh] OR "Patient Preference"[Mesh] OR "Community Participation"[Mesh] OR "Patient Acceptance of Health Care"[Mesh] OR "point of view*"[Title/Abstract] OR "utility score*"[Title/Abstract] OR "value*"[Title/Abstract] OR "preference*"[Title/Abstract] OR "perception*"[Title/Abstract] OR "perspective*"[Title/Abstract] OR "choice*"[Title/Abstract] OR "uncertaint*"[Title/Abstract] OR "variabilit*"[Title/Abstract] OR "decision making"[Mesh] OR "decision making"[Title/Abstract] OR "discrete choice experiment*"[Title/Abstract]))

Dominio EtD Risorse Necessarie

(("cost of illness"[Mesh] OR "cost of illness"[Title/Abstract] OR "economic burden*"[Title/Abstract] OR "healthcare cost*"[Title/Abstract] OR "cost analysis"[Title/Abstract] OR "cost effectiveness"[Title/Abstract] OR "economic evaluation*"[Title/Abstract] OR "budget impact analysis" [Title/Abstract]) AND (("Diabetic Ketoacidosis"[Mesh] OR "diabetic ketoacidosis"[tiab] OR DKA[tiab]) AND ("Child"[Mesh] OR "Adolescent"[Mesh] OR Pediatrics[Mesh] OR child*[tiab] OR pediatric*[tiab] OR paediatric*[tiab] OR adolescen*[tiab])) AND ("Italy"[Mesh] OR "Italy"[Title/Abstract] OR "Italian"[Title/Abstract] OR "Europe"[Mesh] OR "Europe"[Title/Abstract] OR "European"[Title/Abstract]))

Dominio EtD Costo-efficacia

(("Cost-Effectiveness Analysis"[Mesh] OR "cost effectiveness"[Title/Abstract] OR "economic evaluation*"[Title/Abstract] OR "cost-utilit*"[Title/Abstract] OR "economic analysis"[Title/Abstract] OR "health economic*"[Title/Abstract]) OR ("qalys"[Title/Abstract] OR "Quality Adjusted Life Years"[Title/Abstract] OR "Quality-Adjusted Life Years"[Mesh] OR "Incremental Cost-Effectiveness Ratio"[Title/Abstract] OR "icer"[Title/Abstract] OR "Cost-Benefit Analysis"[Title/Abstract] OR "Cost-Benefit Analysis"[Mesh]) AND (("Diabetic Ketoacidosis"[Mesh] OR "diabetic ketoacidosis"[tiab] OR DKA[tiab]) AND ("Child"[Mesh] OR "Adolescent"[Mesh] OR Pediatrics[Mesh] OR child*[tiab] OR pediatric*[tiab] OR paediatric*[tiab] OR adolescen*[tiab])) AND ("Italy"[Mesh] OR "Italy"[Title/Abstract] OR "Italian"[Title/Abstract] OR "Europe"[Mesh] OR "Europe"[Title/Abstract] OR "European"[Title/Abstract]))

Dominio EtD Equità

((("Diabetic Ketoacidosis"[Mesh] OR "diabetic ketoacidosis"[tiab] OR DKA[tiab]) AND ("Child"[Mesh] OR "Adolescent"[Mesh] OR Pediatrics[Mesh] OR child*[tiab] OR pediatric*[tiab] OR paediatric*[tiab] OR adolescen*[tiab])) AND (("0.05 U/kg/h"[tiab] OR "0.05 U/kg/hr"[tiab] OR 0.05 IU/kg/h[tiab] OR 0.05 units/kg/h[tiab] OR 0.05 units/kg/hr[tiab] OR "low dose insulin"[tiab] OR "low-dose insulin"[tiab] OR "reduced dose"[tiab]) OR ("0.1 U/kg/h"[tiab] OR "0.1 U/kg/hr"[tiab] OR 0.1 IU/kg/h[tiab] OR 0.1 units/kg/h[tiab] OR 0.1 units/kg/hr[tiab] OR "standard dose insulin"[tiab] OR "standard-dose insulin"[tiab] OR "usual dose"[tiab])) AND ("accessibilit*"[Title/Abstract] OR "geographical availabilit*"[Title/Abstract] OR "drug availabilit*"[Title/Abstract] OR "socioeconomic factors"[Mesh] OR "access to

care*"[Title/Abstract] OR "geographic disparit*"[Title/Abstract] OR "medication access"[Title/Abstract] OR "equit*"[Title/Abstract]))

Dominio EtD Accettabilità

((("Diabetic Ketoacidosis"[Mesh] OR "diabetic ketoacidosis"[tiab] OR DKA[tiab]) AND ("Child"[Mesh] OR "Adolescent"[Mesh] OR Pediatrics[Mesh] OR child*[tiab] OR pediatric*[tiab] OR paediatric*[tiab] OR adolescen*[tiab])) AND (("0.05 U/kg/h"[tiab] OR "0.05 U/kg/hr"[tiab] OR 0.05 IU/kg/h[tiab] OR 0.05 units/kg/h[tiab] OR 0.05 units/kg/hr[tiab] OR "low dose insulin"[tiab] OR "low-dose insulin"[tiab] OR "reduced dose"[tiab]) OR ("0.1 U/kg/h"[tiab] OR "0.1 U/kg/hr"[tiab] OR 0.1 IU/kg/h[tiab] OR 0.1 units/kg/h[tiab] OR 0.1 units/kg/hr[tiab] OR "standard dose insulin"[tiab] OR "standard-dose insulin"[tiab] OR "usual dose"[tiab])) AND ("Patient Participation"[Mesh] OR "Participation"[Title/Abstract] OR "Patient Satisfaction"[Mesh] OR "Satisfaction"[Title/Abstract] OR "Attitude to Health"[Mesh] OR "Attitude to Health"[Title/Abstract] OR "Patient Acceptance of Health Care"[Mesh] OR "Acceptance"[Title/Abstract] OR "Feasibility Studies"[Mesh] OR "acceptabilit*"[Title/Abstract] OR "feasibl*"[Title/Abstract] OR "feasibilit*"[Title/Abstract] OR "perspective*"[Title/Abstract] OR "inequit*"[Title/Abstract] OR "equit*"[Title/Abstract]))

Dominio EtD Fattibilità

((("Diabetic Ketoacidosis"[Mesh] OR "diabetic ketoacidosis"[tiab] OR DKA[tiab]) AND ("Child"[Mesh] OR "Adolescent"[Mesh] OR Pediatrics[Mesh] OR child*[tiab] OR pediatric*[tiab] OR paediatric*[tiab] OR adolescen*[tiab])) AND ("Italy"[Mesh] OR "Italy"[Title/Abstract] OR "Italian"[Title/Abstract] OR "Europe"[Mesh] OR "Europe"[Title/Abstract] OR "European"[Title/Abstract]) AND ("implementation*"[Title/Abstract] OR "feasibilit*"[Title/Abstract] OR "feasibl*"[Title/Abstract] OR "barrier*"[Title/Abstract] OR "facilitator*"[Title/Abstract] OR "acceptabilit*"[Title/Abstract] OR "sustainabilit*"[Title/Abstract]) AND ("intervention*"[Title/Abstract] OR "program*"[Title/Abstract] OR "polic*"[Title/Abstract]) AND ("context"[Title/Abstract] OR "setting*"[Title/Abstract] OR "healthcare"[Title/Abstract]))

Evidence-to-decision framework CQ1 Pediatrico

DOMANDA CLINICA

CQ1: Basso dosaggio vs dosaggio standard di insulina in paziente in età pediatrica con chetoacidosi diabetica

CQ1: Nel paziente in età pediatrica con chetoacidosi diabetica (DKA), l'infusione endovenosa (EV) continua di insulina a basso dosaggio (0,05 UI/kg/h) è più efficace e sicura rispetto a quella a dosaggio standard (0,1 UI/kg/h)?	
POPOLAZIONE:	Bambini e adolescenti (<18 anni) con DKA
INTERVENTO:	Infusione endovenosa (EV) continua di insulina a basso dosaggio (0,05 UI/kg/h)
CONFRONTO:	Infusione endovenosa (EV) continua di insulina a dosaggio standard (0,1 UI/kg/h)
ESITI PRINCIPALI:	Critici: • tempo alla risoluzione dell'acidosi • tasso di riduzione di glucosio nel sangue • incidenza di ipoglicemia • incidenza di ipokaliemia • incidenza di fallimento terapeutico • incidenza di edema cerebrale
STUDY DESIGN:	Studi randomizzati controllati e studi osservazionali

SETTING:	Emergenziale
SOTTOGRUPPI:	Nessuno
CONFLITTO DI INTERESSI:	La policy ISS relativa alla dichiarazione e gestione del conflitto di interessi è stata applicata e i seguenti membri del Panel sono risultati essere membri votanti (determinando la direzione e forza della raccomandazione): Tutti Membri del Panel non votanti a seguito di un potenziale conflitto di interessi: Nessuno Membri assenti: Nessuno

VALUTAZIONE

Problema Il problema rappresenta una priorità?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente sì ○ Sì ○ Varia ○ Non so	In età pediatrica, più del 90% delle forme di diabete è rappresentato dal diabete di tipo 1 (DT1), una forma autoimmune la cui prevalenza risulta in continua crescita[1]. Nel 2021, nei bambini e adolescenti di età inferiore ai 15 anni si stimavano 108.300 nuove diagnosi di tale patologia e 651.700 casi si trovavano a vivere con essa[2]. L'esordio di tale patologia nel 15-70% dei bambini si verifica con chetoacidosi diabetica (DKA), che si correla a un aumentato tasso di morbilità, mortalità e necessità di ricovero ospedaliero[3],	

	legate alla condizione stessa e al trattamento per la sua gestione. La terapia di questa patologia si prefigge di correggere l'acidosi e di risolvere la chetosi, la correzione della disidratazione, il ripristino della glicemia a livelli vicini alla normalità, la prevenzione o l'eventuale trattamento delle complicanze della DKA, l'identificazione e la risoluzione di qualsiasi evento scatenante. Per la gestione della DKA viene comunemente usata l'insulina regolare per via endovenosa, ma la velocità di infusione di tale farmaco è da sempre oggetto di dibattito fra i clinici. È dunque di fondamentale importanza valutare le evidenze scientifiche che possano promuovere l'appropriatezza del percorso di trattamento insulinico all'esordio di diabete con DKA, su tutto il territorio nazionale.	

Effetti desiderabili Quanto sostanziali sono gli effetti desiderabili attesi?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ Irrilevante ○ Piccolo ○ Moderato ○ Grande	È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed, Embase e Cochrane Library dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 31 ottobre 2025. La strategia di ricerca ha identificato 44 documenti dopo la rimozione dei duplicati.	

<table>
<tr>
<td>○ Variabile
○ Non so</td>
<td>Sono stati inclusi 4 studi controllati randomizzati[4-7] e 2 studi osservazionali[8-9], che rispondono al quesito di interesse e che verranno valutati separatamente.</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Sono stati inclusi 4 studi controllati randomizzati[4-7] che rispondono al quesito di interesse.
Di seguito si riporta una tabella riassuntiva della direzione dell'effetto per gli outcome critici e della certezza dell'evidenza per ciascuna comparazione degli studi controllati randomizzati. Si rimanda al materiale supplementare per le caratteristiche degli studi inclusi (Appendice B), risultati della sintesi delle prove (Appendice C) e le Summary of Findings tables (Appendice E).
Infusione endovenosa continua di insulina a basso dosaggio (0,05 UI/kg/h) rispetto a quella a dosaggio standard (0,1 UI/kg/h) in paziente in età pediatrica con chetoacidosi diabetica
<table>
<tr><th>Outcome</th><th>Certezza dell’evidenza (GRADE)</th></tr>
<tr><td>Tempo alla risoluzione dell’acidosi</td><td>⊕⊕◯◯
Bassa</td></tr>
<tr><td>Tasso di riduzione di glucosio nel sangue</td><td>⊕⊕⊕◯</td></tr>
</table>
</td>
<td></td>
</tr>
</table>

	<table><tr><td></td><td>Moderata</td></tr><tr><td>Incidenza di fallimento terapeutico</td><td>⊕◯◯◯ Molto bassa</td></tr></table> **Legenda** ◯ a favore dell'intervento ◯ nessuna differenza ◯ a favore del controllo	
	Sono stati inclusi 2 studi osservazionali[8-9], che rispondono al quesito di interesse. Di seguito si riporta una tabella riassuntiva della direzione dell'effetto per gli outcome critici e della certezza dell'evidenza per ciascuna comparazione degli studi osservazionali. Si rimanda al materiale supplementare per le *caratteristiche degli studi inclusi (Appendice B), risultati della sintesi delle prove (Appendice C)* e le *Summary of Findings tables (Appendice E)*.	Lo studio di Al Hanshi & Shann 2011[9] non è stato riportato nella tabella riassuntiva in quanto non vengono riportati effetti desiderabili per tale studio.

Infusione endovenosa continua di insulina a basso dosaggio (0,05 UI/kg/h) rispetto a quella a dosaggio standard (0,1 UI/kg/h) in paziente in età pediatrica con chetoacidosi diabetica

Outcome	Certezza dell'evidenza (GRADE)
Tempo alla risoluzione dell'acidosi	⊕◯◯◯ Molto bassa

Legenda

◯ a favore dell'intervento

◯ nessuna differenza

◯ a favore del controllo

Effetti indesiderabili

Quanto sostanziali sono gli effetti indesiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

○ Grande ○ Moderata ○ Piccola ○ Irrilevante ○ Varia ○ Non so	È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed, Embase e Cochrane Library dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 31 ottobre 2025. La strategia di ricerca ha identificato 44 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati inclusi 4 studi controllati randomizzati[4-7] e 2 studi osservazionali[8-9], che rispondono al quesito di interesse e che verranno valutati separatamente.	
	Sono stati inclusi 4 studi controllati randomizzati[4-7], che rispondono al quesito di interesse. Nell'appendice E sono riportate le S*ummary of Findings* degli outcomes per ogni comparazione per gli studi controllati randomizzati. Di seguito si riporta una tabella riassuntiva della direzione dell'effetto e della certezza dell'evidenza per ciascuna comparazione per ogni tipologia di evento avverso considerata.	

Infusione endovenosa continua di insulina a basso dosaggio (0,05 UI/kg/h) rispetto a quella a dosaggio standard (0,1 UI/kg/h) in paziente in età pediatrica con chetoacidosi diabetica

Outcome	**Certezza dell'evidenza (GRADE)**
Ipoglicemia	⊕⊕⊕◯ Moderata
Ipokaliemia	⊕⊕⊕◯ Moderata
Edema cerebrale	⊕◯◯◯ Molto bassa

Legenda

◯ a favore dell'intervento

◯ nessuna differenza

◯ a favore del controllo

Sono stati inclusi 2 studi osservazionali[8-9], che rispondono al quesito di interesse.

Nell'appendice E sono riportate le S*ummary of Findings* degli outcomes per ogni comparazione per gli studi osservazionali. Di seguito si riporta una tabella riassuntiva della direzione dell'effetto e della certezza dell'evidenza per ciascuna comparazione per ogni tipologia di evento avverso considerata.

Infusione endovenosa continua di insulina a basso dosaggio (0,05 UI/kg/h) rispetto a quella a dosaggio standard (0,1 UI/kg/h) in paziente in età pediatrica con chetoacidosi diabetica

Outcome	**Certezza dell'evidenza (GRADE)**
Ipoglicemia	⊕◯◯◯ Molto bassa
Edema cerebrale	⊕◯◯◯ Molto bassa

Legenda

◯ a favore dell'intervento

◯ nessuna differenza

◯ a favore del controllo

Certezza delle prove Qual è la certezza complessiva delle prove relative agli effetti?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso	Il rischio di bias degli studi è stato valutato con RoB 2 (per gli studi randomizzati controllati) e con NOS (per gli studi osservazionali). Per una più dettagliata visione si rimanda alla *valutazione della qualità metodologica degli studi inclusi (Appendice D)* e alle *Summary of Findings tables (Appendice E)*. Nel complesso, la certezza delle prove è MOLTO BASSA (il giudizio più basso tra gli outcome critici).	Il Panel ha mantenuto un giudizio molto basso pur considerando la qualità moderata degli outcome di sicurezza Ipoglicemia ed Ipokaliemia.
Valori Vi è incertezza o variabilità rispetto al valore che le persone attribuiscono agli outcome principali?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ Importante incertezza o variabilità ○ Probabile importante incertezza o variabilità	È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed, Embase e Cochrane Library, dalla data della creazione fino al 21 gennaio 2026. La strategia di ricerca ha identificato 13 documenti, non pertinenti.	

○ Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità ○ Nessuna incertezza o variabilità importante		
Bilancio degli effetti Il bilancio tra effetti desiderabili e indesiderati favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ Favorisce il confronto ○ Probabilmente favorisce il confronto ○ Non favorisce né l'intervento né il confronto ○ Probabilmente favorisce l'intervento	Considerando tutti gli outcomes riportati dal corpo delle evidenze scientifiche raccolte e valutate, il bilancio degli effetti è: *Probabilmente a favore dell'intervento:* • Dove l'intervento è: **Infusione endovenosa continua di insulina a basso dosaggio (0,05 UI/kg/h)** • Dove il confronto è: **Infusione endovenosa continua di insulina a dosaggio standard (0,1 UI/kg/h)**	

○ Favorisce l'intervento ○ Varia ○ Non so		
Risorse necessarie Quanto sono grandi le risorse necessarie (costi)?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ Costi elevati ○ Costi moderati ○ Costi e risparmi irrilevanti ○ Risparmi moderati ○ Risparmi elevati ○ Varia ○ Non so	È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed, Embase e Cochrane Library, dalla data della creazione fino al 21 gennaio 2026. La strategia di ricerca ha identificato 8 documenti, non pertinenti.	
Certezza delle prove di evidenza relative ai costi richiesti		

Qual è la certezza delle prove relative alle risorse necessarie (costi)?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso	Non è stato individuato nessuno studio che soddisfasse il dominio di appartenenza.	
Costo-efficacia La costo-efficacia dell'intervento favorisce l'intervento o il controllo?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ Favorisce il confronto ○ Probabilmente favorisce il confronto ○ Non favorisce né	È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed, Embase e Cochrane Library, dalla data della creazione fino al 21 gennaio 2026. La strategia di ricerca ha identificato 8 documenti, non pertinenti.	

l'intervento né il confronto ○ Probabilmente favorisce l'intervento ○ Favorisce l'intervento ○ Varia ○ Nessuno studio incluso		

Equità Quale potrebbe essere l'impatto sull'equità?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ Ridotto ○ Probabilmente ridotto ○ Probabilmente nessun impatto ○ Probabilmente aumentato/a	È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed, Embase e Cochrane Library, dalla data della creazione fino al 21 gennaio 2026. La strategia di ricerca non ha identificato documenti.	

○ Aumentato ○ Variabile ○ Non so		
Accettabilità L'intervento è accettabile per i principali stakeholder?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente si ○ Si ○ Varia ○ Non so	È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed, Embase e Cochrane Library, dalla data della creazione fino al 21 gennaio 2026. La strategia di ricerca ha identificato 2 documenti, non pertinente.	
Fattibilità È fattibile l'implementazione dell'intervento?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**

○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente si ○ Si ○ Variabile ○ Non so	È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed, Embase e Cochrane Library, dalla data della creazione fino al 21 gennaio 2026. La strategia di ricerca ha identificato 4 documenti, non pertinenti.	

SUMMARY OF JUDGEMENTS

	GIUDIZI						
PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Varia	Non so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrilevante	Piccolo	Moderato	Grande		Variabile	Non so
EFFETTI INDESIDERABILI	Grande	Moderata	Piccola	Irrilevante		Varia	Non so
CERTEZZA DELLE PROVE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso

	GIUDIZI						
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Probabile importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna incertezza o variabilità importante			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	Favorisce il confronto	Probabilmente favorisce il confronto	Non favorisce né l'intervento né il confronto	Probabilmente favorisce l'intervento	Favorisce l'intervento	Varia	Non so
RISORSE NECESSARIE	Costi elevati	Costi moderati	Costi e risparmi irrilevanti	Risparmi moderati	Risparmi elevati	Varia	Non so
CERTEZZA DELLE PROVE DI EVIDENZA RELATIVE AI COSTI RICHIESTI	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
COSTO-EFFICACIA	Favorisce il confronto	Probabilmente favorisce il confronto	Non favorisce né l'intervento né il confronto	Probabilmente favorisce l'intervento	Favorisce l'intervento	Varia	Nessuno studio incluso

	GIUDIZI						
EQUITÀ	Ridotto	Probabilmente ridotto	Probabilmente nessun impatto	Probabilmente aumentato/a	Aumentato	Variabile	Non so
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Variabile	Non so

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione forte contro l'intervento ○	Raccomandazione condizionata contro l'intervento ○	Raccomandazione condizionata sia per l'intervento che per il confronto ○	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento ●	Raccomandazione forte a favore dell'intervento ○

CONCLUSIONI

Raccomandazione

Per il trattamento della chetoacidosi diabetica nel paziente in età pediatrica in setting emergenziale si suggerisce l'uso dell'infusione endovenosa continua di insulina a basso dosaggio (0,05 UI/kg/h) rispetto a quella a dosaggio standard (0,1 UI/kg/h) (RACCOMANDAZIONE CONDIZIONATA A FAVORE DELL'INTERVENTO).

Giustificazione

La raccomandazione è supportata da studi RCTs e osservazionali che hanno dimostrato come l'infusione endovenosa continua di insulina a basso dosaggio (0,05 U/kg/h) rispetto a quella a dosaggio standard (0,1 U/kg/h) non comporta differenze sui tempi di risoluzione dell'acidosi e sulla riduzione del glucosio nel sangue (outcomes di efficacia), e si associa ad un minor rischio di eventi avversi quali ipokaliemia e ipoglicemia (outcomes di sicurezza).

Considerazioni relative al sottogruppo

Non sono state effettuate analisi su sottogruppi.

Considerazioni per l'implementazione

Entrambi i dosaggi di insulina sono oggi riportati nei protocolli operativi di gestione della chetoacidosi presso i Centri di Diabetologia pediatrica. I sanitari devono essere resi consapevoli del fatto che l'insulina a basso dosaggio comporta minori eventi avversi.

Monitoraggio e valutazione

Verrà monitorato l'utilizzo dei diversi dosaggi, mediante la consultazione retrospettiva di database clinici nazionali, ma anche mediante studi prospettici coinvolgenti bambini e adolescenti con chetoacidosi all'esordio di diabete.

Priorità della ricerca

Necessità di studi di farmacoeconomia (“Risorse necessarie”, “Costo-efficacia”); necessità di RCTs pertinenti al nostro quesito clinico, in modo particolare in setting europeo; necessità di studi per il dominio dei “Valori”.

REFERENCES SUMMARY

[1] Magliano, D. J., Boyko, E. J., & IDF Diabetes Atlas 10th Edition Scientific Committee. (2021). *IDF diabetes atlas* (10th ed.). International Diabetes Federation.

[2] Ogle, G. D., James, S., Dabelea, D., Pihoker, C., Svennson, J., Maniam, J., Klatman, E. L., & Patterson, C. C. (2022). Global estimates of incidence of type 1 diabetes in children and adolescents: Results from the International Diabetes Federation Atlas, 10th edition. *Diabetes Research and Clinical Practice*, *183*, 109083. https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109083

[3] Glaser, N., Fritsch, M., Priyambada, L., Rewers, A., Cherubini, V., Estrada, S., Wolfsdorf, J. I., & Codner, E. (2022). ISPAD clinical practice consensus guidelines 2022: Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatric Diabetes*, *23*(7), 835–856. https://doi.org/10.1111/pedi.13406

[4] Nallasamy, K., Jayashree, M., Singhi, S., & Bansal, A. (2014). Low-dose vs standard-dose insulin in pediatric diabetic ketoacidosis: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatrics*, *168*(11), 999–1005. hiips://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2014.1211

[5] Kaur, S., Gupta, H. V., Kaul, V., Sethi, G. K., Singh, M., & Singh, H. (2020). Comparison of two different doses of insulin in pediatric diabetic ketoacidosis: A randomized controlled trial. *International Journal of Pharma and Bio Sciences*, *11*(3), 121–126.

[6] Rameshkumar, R., Satheesh, P., Jain, P., Anbazhagan, J., Abraham, S., Subramani, S., Parameswaran, N., & Mahadevan, S. (2021). Low-dose (0.05 unit/kg/hour) vs standard-dose (0.1 unit/kg/hour) insulin in the management of pediatric diabetic ketoacidosis: A randomized double-blind controlled Trial. *Indian Pediatrics*, *58*(7), 617–623.

[7] Saikia, D., Mittal, M., Kanakaraju, C., Dhingra, D., & Kumar, M. (2022). Efficacy and safety of low dose insulin infusion against standard dose insulin infusion in children with diabetic ketoacidosis- an open labelled randomized controlled trial. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, *26*(2), 173–179. hiips://doi.org/10.4103/ijem.ijem_50_22

[8] Puttha, R., Cooke, D., Subbarayan, A., Odeka, E., Ariyawansa, I., Bone, M., Doughty, I., Patel, L., Amin, R., & North West England Paediatric Diabetes Network (2010). Low dose (0.05 units/kg/h) is comparable with standard dose (0.1 units/kg/h) intravenous insulin infusion for the initial treatment of diabetic ketoacidosis in children with type 1 diabetes-an observational study. *Pediatric Diabetes*, *11*(1), 12–17. hiips://doi.org/10.1111/j.1399-5448.2009.00536.x

[9] Al Hanshi, S., & Shann, F. (2011). Insulin infused at 0.05 versus 0.1 units/kg/hr in children admitted to intensive care with diabetic ketoacidosis. *Pediatric Critical Care Medicine*, *12*(2), 137-140. hiips://doi.org/10.1097/PCC.0b013e3181e2a21b

Legame tra evidenze e raccomandazioni

La decisione del Panel si basa sulla revisione sistematica di trial randomizzati [1-4] e studi osservazionali [5-6].

Lo studio di Nallasamy et al. [1], disegnato come trial di non inferiorità, ha concluso che l'infusione di insulina a 0.05 IU/kg/h non è inferiore rispetto al dosaggio standard di 0.1 IU/kg/h in termini di tasso di riduzione della glicemia e di tempo alla risoluzione dell'acidosi. Gli altri trial randomizzati [2-4] non hanno evidenziato differenze statisticamente significative tra i due regimi per i due outcome considerati.

Parallelamente, sebbene i singoli studi [1-4] non abbiano raggiunto la significatività statistica per gli outcome di ipoglicemia e ipokaliemia, tutti gli effetti stimati risultano coerentemente orientati nella stessa direzione a favore del dosaggio di 0.05 IU/kg/h. La successiva sintesi quantitativa mediante meta-analisi evidenzia tuttavia una riduzione statisticamente significativa del rischio di ipoglicemia e ipokaliemia iatrogena, suggerendo che l'effetto, pur non rilevabile nei singoli studi per limitata potenza statistica, emerge in modo significativo dall'analisi combinata dei dati. Per quanto concerne gli outcome di edema cerebrale e fallimento terapeutico, il basso numero di eventi rende molto complesso determinare un potenziale rapporto di causa in relazione all'intervento utilizzato.

Nonostante la certezza delle prove sia molto bassa, il Panel ha ritenuto che la riduzione dei rischi metabolici acuti superi i potenziali benefici di un dosaggio più elevato, che non accelera comunque la guarigione. Pertanto, è stata formulata una raccomandazione condizionata a favore del basso dosaggio.

Referenze

[1] Nallasamy, K., Jayashree, M., Singhi, S., & Bansal, A. (2014). Low-dose vs standard-dose insulin in pediatric diabetic ketoacidosis: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatrics*, *168*(11), 999–1005. hiips://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2014.1211

[2] Kaur, S., Gupta, H. V., Kaul, V., Sethi, G. K., Singh, M., & Singh, H. (2020). Comparison of two different doses of insulin in pediatric diabetic ketoacidosis: A randomized controlled trial. *International Journal of Pharma and Bio Sciences, 11*(3), 121–126.

[3] Rameshkumar, R., Satheesh, P., Jain, P., Anbazhagan, J., Abraham, S., Subramani, S., Parameswaran, N., & Mahadevan, S. (2021). Low-dose (0.05 unit/kg/hour) vs standard-dose (0.1 unit/kg/hour) insulin in the

management of pediatric diabetic ketoacidosis: A randomized double-blind controlled Trial. *Indian Pediatrics*, *58*(7), 617–623.

[4] Saikia, D., Mittal, M., Kanakaraju, C., Dhingra, D., & Kumar, M. (2022). Efficacy and safety of low dose insulin infusion against standard dose insulin infusion in children with diabetic ketoacidosis- an open labelled randomized controlled trial. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, *26*(2), 173–179. hiips://doi.org/10.4103/ijem.ijem_50_22

[5] Puttha, R., Cooke, D., Subbarayan, A., Odeka, E., Ariyawansa, I., Bone, M., Doughty, I., Patel, L., Amin, R., & North West England Paediatric Diabetes Network (2010). Low dose (0.05 units/kg/h) is comparable with standard dose (0.1 units/kg/h) intravenous insulin infusion for the initial treatment of diabetic ketoacidosis in children with type 1 diabetes-an observational study. *Pediatric Diabetes*, *11*(1), 12–17. hiips://doi.org/10.1111/j.1399-5448.2009.00536.x

[6] Al Hanshi, S., & Shann, F. (2011). Insulin infused at 0.05 versus 0.1 units/kg/hr in children admitted to intensive care with diabetic ketoacidosis. *Pediatric Critical Care Medicine*, *12*(2), 137-140. hiips://doi.org/10.1097/PCC.0b013e3181e2a21b

PARTE QUINTA: APPLICABILITÀ E ATTUAZIONE

5.1 Fattori facilitanti e ostacoli all'applicazione

I fattori facilitanti e gli ostacoli sono stati ricavati dai giudizi espressi nei framework evidence-to-decision (EtD) predisposti per il CQ1 adulto e il CQ1 pediatrico. Tali fattori sono stati valutati in relazioni ai domini EtD (benefici/efficacia, danni/sicurezza, risorse, valori e preferenze, equità, accettabilità e fattibilità) e sono riferiti alla specifica raccomandazione formulata per il quesito. I singoli EtD e le Summary of Findings rimangono i riferimenti primari per ogni singolo confronto.

Q1 Adulto: Paziente in età adulta in setting emergenziale con chetoacidosi diabetica

Contesto sintetico: infusione di Plasma-Lyte 148/A VS infusione di NaCl 0,9%

Per questa raccomandazione, l'indicazione a suggerire indifferentemente entrambi i trattamenti offre un'elevata flessibilità organizzativa.

Fattori facilitanti:

1. **Flessibilità operativa:** La possibilità di utilizzare indifferentemente la soluzione salina 0,9% o il Plasma-Lyte 148/A permette alle strutture di adattarsi alle scorte di magazzino esistenti senza dover modificare drasticamente i prontuari terapeutici.
2. **Facilità di somministrazione:** Entrambe le soluzioni sono già ampiamente utilizzate nel setting dell'emergenza, non richiedendo formazione tecnica specifica aggiuntiva per il personale infermieristico.

Ostacoli:

1. **Risorse e costi:** Sebbene non siano stati individuati studi di farmacoeconomia nel contesto italiano, il costo unitario del Plasma-Lyte è generalmente superiore alla soluzione salina. La mancanza di una chiara superiorità clinica potrebbe frenare l'acquisto di soluzioni bilanciate in contesti con budget limitati.
2. **Incertezza sui valori dei pazienti:** Non sono stati identificati studi specifici sulle preferenze dei pazienti, rendendo più difficile l'integrazione di questo dominio nel processo decisionale condiviso.

Q1 Pediatrico: Paziente in età pediatrica in setting emergenziale con chetoacidosi diabetica

Contesto sintetico: infusione endovenosa continua di insulina a basso dosaggio (0,05 UI/kg/h) VS quella a dosaggio standard (0,1 UI/kg/h)

La raccomandazione condizionata a favore del basso dosaggio mira a bilanciare efficacia e sicurezza.

Fattori facilitanti:

1. **Sicurezza del paziente:** Il potenziale beneficio nel ridurre il rischio di complicanze come l'ipoglicemia e l'ipokaliemia rappresenta un forte incentivo per l'adozione da parte dei pediatri e dei medici d'urgenza.
2. **Equità:** L'adozione di un protocollo standardizzato a basso dosaggio può ridurre la variabilità assistenziale tra centri diversi, garantendo un trattamento più sicuro a tutti i pazienti in età pediatrica indipendentemente dalla struttura di accesso.

Ostacoli:

1. **Resistenza al cambiamento:** Il dosaggio standard di 0.1 IU/kg/h è stato per lungo tempo lo standard di riferimento. La transizione al dosaggio di 0,05 UI/kg/h richiede un aggiornamento dei protocolli interni di reparto e una potenziale attività di formazione per superare le abitudini consolidate.

5.2 Indicatori per il monitoraggio dell'implementazione

Per verificare l'effettiva applicazione delle raccomandazioni nei diversi contesti clinico-organizzativi, si propongono i seguenti indicatori chiave:

CQ1 Adulto

Potrebbero essere monitorati, attraverso audit clinici periodici (almeno una volta l'anno), la tipologia di soluzione infusionale utilizzata, il tempo di risoluzione della DKA, la durata della degenza e l'eventuale comparsa di eventi avversi correlati al trattamento.

Indicatore di Processo: Appropriatezza della scelta del fluido.

Definizione: Percentuale di cartelle cliniche in cui è documentata la scelta del fluido di reidratazione in coerenza con le opzioni previste dalla LG.

Numeratore: Casi di DKA dell'adulto in cui è stata utilizzata o Soluzione Salina 0,9% o Plasma-Lyte (escludendo soluzioni non raccomandate in fase iniziale).

Denominatore: Numero totale di pazienti adulti trattati per DKA in Pronto Soccorso.

L'impatto dell'implementazione della raccomandazione, invece, può essere valutato attraverso il monitoraggio periodico degli outcome clinici presenti nell'Evidence to Decision (EtD), confrontando, ove possibile, i dati rilevati prima e dopo l'implementazione della linea guida o tra differenti periodi di osservazione.

CQ1 Pediatrico

Potrebbe essere monitorato, attraverso audit clinici periodici (almeno una volta l'anno), il tasso di adozione del basso dosaggio di insulina.

Indicatore di Processo: Tasso di adozione del basso dosaggio di insulina.

Definizione: Percentuale di pazienti in età pediatrica con DKA che ricevono un'infusione iniziale di insulina a 0,05 UI/kg/h.

Numeratore: Numero di pazienti in età pediatrica (0-17 anni) trattati per DKA in Pronto Soccorso a cui è stata somministrata insulina endovena al dosaggio di 0,05 UI/kg/h.

Denominatore: Numero totale di pazienti in età pediatrica trattati per DKA in Pronto Soccorso nel periodo considerato.

Target atteso: Si auspica un incremento progressivo della percentuale a seguito della diffusione della LG, pur considerando la natura condizionata della raccomandazione (che lascia spazio al giudizio clinico in casi specifici).

L'impatto dell'implementazione della raccomandazione, invece, può essere valutato attraverso il monitoraggio periodico degli outcome clinici presenti nell'Evidence to Decision (EtD), confrontando, ove possibile, i dati rilevati prima e dopo l'implementazione della linea guida o tra differenti periodi di osservazione.

PARTE SESTA: TRASPARENZA, RESPONSABILITÀ E REVISIONE

6.1 Conflict of Interest: elenchi dettagliati

COI del Comitato tecnico scientifico

	Riccardo Candido	Giovanni Corrao	Andrea Fabbri	Andrea Scaramuzza	Malgorzata Gabriela Wasniewska
1a Impiego	no	no	no	no	no
1b Consulenza	no	no	no	no	no
2a Sovvenzioni, sponsorizzazioni e altri finanziamenti	no	no	no	no	no
2b Borse di studio o altre forme di finanziamento non monetario	no	no	no	no	no
3a Titoli azionari, obbligazioni, stock option, capitali netti, bonds o altri titoli	no	no	no	no	no
3b Interessi commerciali	no	no	no	no	no
4a Brevetti, marchi registrati o coypright	no	no	no	no	no
4b Know how e/o diritti d'autore	no	no	no	no	no
5a Parere d'esperto per processo normativo	no	no	no	no	no
5b Ruolo o posizione di rappresentazione interessi	no	no	no	no	no
6a Influenza su interessi di soggetti terzi	no	no	no	no	no
6b Contributo monetario/benefit di altri enti	no	no	no	no	no

6c Pagamenti/ onorari per parlare di LG	no	no	no	no	no
6d Altre circostanze che influenzano indipendenza	no	no	no	no	no

COI del Co-chair metodologico

	Primiano Iannone
1a Impiego	no
1b Consulenza	no
2a Sovvenzioni, sponsorizzazioni e altri finanziamenti	no
2b Borse di studio o altre forme di finanziamento non monetario	no
3a Titoli azionari, obbligazioni, stock option, capitali netti, bonds o altri titoli	no
3b Interessi commerciali	no
4a Brevetti, marchi registrati o coypright	no
4b Know how e/o diritti d'autore	no
5a Parere d'esperto per processo normativo	no
5b Ruolo o posizione di rappresentazione interessi	no
6a Influenza su interessi di soggetti terzi	no
6b Contributo monetario/benefit di altri enti	no
6c Pagamenti/onorari per parlare di LG	no
6d Altre circostanze che influenzano indipendenza	no

COI del Quality Assurance team

	Matteo Franchi
1a Impiego	no
1b Consulenza	no
2a Sovvenzioni, sponsorizzazioni e altri finanziamenti	no
2b Borse di studio o altre forme di finanziamento non monetario	si
3a Titoli azionari, obbligazioni, stock option, capitali netti, bonds o altri titoli	no
3b Interessi commerciali	no
4a Brevetti, marchi registrati o coypright	no
4b Know how e/o diritti d'autore	no
5a Parere d'esperto per processo normativo	no
5b Ruolo o posizione di rappresentazione interessi	no
6a Influenza su interessi di soggetti terzi	no
6b Contributo monetario/benefit di altri enti	no
6c Pagamenti/onorari per parlare di LG	no
6d Altre circostanze che influenzano indipendenza	no

COI del Panel di Esperti

	Claudia Cicchini	Ilaria Dicembrini	Roberto Franceschi	Antonio Gerardo Medea	Nicola Napoli	Stefano Passanisi	Basilio Pintaudi	Elena Succurro
1a Impiego	no	no	no	no	no	no	no	no
1b Consulenza	no	si	si	si	no	si	no	no
2a Sovvenzioni, sponsorizzazioni e altri finanziamenti	no	si	no	no	no	no	no	no
2b Borse di studio o altre forme di finanziamento non monetario	no	si	no	no	no	no	no	no
3a Titoli azionari, obbligazioni, stock option, capitali netti, bonds o altri titoli	no	no	no	no	no	no	no	no
3b Interessi commerciali	no	no	no	no	no	no	no	no
4a Brevetti, marchi registrati o coypright	no	no	no	no	no	no	no	no

4b Know how e/o diritti d'autore	no	no	no	no	no	no	no	no
5a Parere d'esperto per processo normativo	no	no	no	no	no	no	no	no
5b Ruolo o posizione di rappresentazione interessi	no	no	no	no	no	no	no	no
6a Influenza su interessi di soggetti terzi	no	no	no	no	no	no	no	no
6b Contributo monetario/benefit di altri enti	no	no	no	no	no	no	no	no
6c Pagamenti/ onorari per parlare di LG	no	no	no	no	no	no	no	no
6d Altre circostanze che influenzano indipendenza	no	no	no	no	no	no	no	no

COI dell'Evidence review team

	Camilla Buffo	Francesco Favaretto	Lorenzo Menichelli
1a Impiego	no	no	no
1b Consulenza	no	no	no
2a Sovvenzioni, sponsorizzazioni e altri finanziamenti	no	no	no
2b Borse di studio o altre forme di finanziamento non monetario	no	no	no
3a Titoli azionari, obbligazioni, stock option, capitali netti, bonds o altri titoli	no	no	no
3b Interessi commerciali	no	no	no
4a Brevetti, marchi registrati o coypright	no	no	no
4b Know how e/o diritti d'autore	no	no	no
5a Parere d'esperto per processo normativo	no	no	no
5b Ruolo o posizione di rappresentazione interessi	no	no	no
6a Influenza su interessi di soggetti terzi	no	no	no
6b Contributo monetario/benefit di altri enti	no	no	no
6c Pagamenti/ onorari per parlare di LG	no	no	no
6d Altre circostanze che influenzano indipendenza	no	no	no

COI della Segreteria Tecnica

	Stefano Del Missier	Fabrizio Serra
1a Impiego	no	si
1b Consulenza	si	no
2a Sovvenzioni, sponsorizzazioni e altri finanziamenti	no	no
2b Borse di studio o altre forme di finanziamento non monetario	no	no
3a Titoli azionari, obbligazioni, stock option, capitali netti, bonds o altri titoli	no	no
3b Interessi commerciali	no	no
4a Brevetti, marchi registrati o coypright	no	no
4b Know how e/o diritti d'autore	no	no
5a Parere d'esperto per processo normativo	no	no
5b Ruolo o posizione di rappresentazione interessi	no	no
6a Influenza su interessi di soggetti terzi	no	no
6b Contributo monetario/benefit di altri enti	no	no
6c Pagamenti/onorari per parlare di LG	no	no
6d Altre circostanze che influenzano indipendenza	no	no

COI dei Revisori esterni

	Valentino Cherubini	Marcello Monesi	Francesco Rocco Pugliese	Ivana Rabbone
1a Impiego	no	no	no	no
1b Consulenza	no	no	no	no
2a Sovvenzioni, sponsorizzazioni e altri finanziamenti	si	no	no	no
2b Borse di studio o altre forme di finanziamento non monetario	si	no	no	no
3a Titoli azionari, obbligazioni, stock option, capitali netti, bonds o altri titoli	no	no	no	no
3b Interessi commerciali	no	no	no	no
4a Brevetti, marchi registrati o coypright	no	no	no	no
4b Know how e/o diritti d'autore	no	no	no	no
5a Parere d'esperto per processo normativo	no	no	no	no
5b Ruolo o posizione di rappresentazione interessi	no	no	no	no
6a Influenza su interessi di soggetti terzi	no	no	no	no
6b Contributo monetario/benefit di altri enti	no	no	no	no
6c Pagamenti/ onorari per parlare di LG	no	no	no	no

6d Altre circostanze che influenzano indipendenza	no	no	no	no

6.2 Procedura di revisione esterna (report dei commenti e risposte)

La bozza conclusiva della Linea Guida, comprensiva delle raccomandazioni approvate dal Panel di esperti, è stata revisionata da revisori esterni con l'obiettivo di rivedere sia i contenuti sia il percorso metodologico, dal quesito clinico alla formulazione delle raccomandazioni. Sono stati selezionati due esperti esterni italiani per la popolazione in età adulta e due esperti italiani per quella in età pediatrica: il dott. Marcello Monesi (Medico-Diabetologo) e il dott. Francesco Rocco Pugliese (Medico d'urgenza) (CQ1 adulti), il Prof. Valentino Cherubini (Medico-Pediatra) e la Prof.ssa Ivana Rabbone (Medico-Pediatra) (CQ1 pediatrico).

Una versione draft della linea guida è stata trasmessa agli esperti per un'approfondita revisione. I revisori esterni hanno apportato le proprie osservazioni in merito al contenuto e all'interpretazione delle prove a supporto delle raccomandazioni.

Di seguito verrà riportato il questionario compilato dai 4 revisori esterni e le relative risposte.

Questionario somministrato al revisore esterno - Dott. Marcello Monesi - con relativi commenti e risposte:

La revisione esterna consiste nella compilazione di un questionario che prevede quattro affermazioni per ogni raccomandazione oggetto della consultazione.

Ogni valutatore è chiamato a esprimere il suo grado di accordo/disaccordo con ciascuna affermazione, utilizzando una scala da 1 a 3 in cui ciascuna risposta indica rispettivamente: (1) "in disaccordo", (2) "incerto", (3) "d'accordo".

Quesito 1 adulto (Nel paziente adulto con chetoacidosi diabetica (DKA), l'infusione endovenosa (EV) di soluzione Plasma-Lyte 148/A è più efficace e sicura rispetto a soluzione salina normale (NaCl 0,9%)?:

1. La raccomandazione è formulata in modo **comprensibile** rispetto all'intervento che si raccomanda di utilizzare, all'intervento alternativo e alla popolazione target.

(1) "in disaccordo", (2) "incerto", (3) "d'accordo"

D'accordo. La formulazione è chiara; popolazione, intervento e comparatore sono identificati in modo comprensibile

2. La raccomandazione è formulata in modo che sia facile da **applicare**.

(1) "in disaccordo", (2) "incerto", (3) "d'accordo"

D'accordo. La raccomandazione è comprensibile, anche se la formula "si suggerisce indifferentemente" risulta non del tutto operativa nel setting del PS: indicazioni più dirette per la scelta pratica, o un chiarimento esplicito che non esiste una superiorità clinicamente rilevante di una soluzione rispetto a un'altra potrebbe migliorare la trasferibilità nei protocolli locali

3. La **forza** (forte o condizionata) e la **direzione** (a favore o contro l'intervento) della raccomandazione espressa dal Panel è coerente con le mie conoscenze e la mia valutazione delle prove [Per la formulazione delle raccomandazioni, l'indicazione della direzione (a favore o a sfavore) e della forza (forte o condizionata/debole) il Panel ha seguito il metodo GRADE utilizzando il processo formale previsto dall'utilizzo dell'Evidence to Decision Framework (EtD)].

(1) "in disaccordo", (2) "incerto", (3) "d'accordo"

D'accordo. La raccomandazione condizionata appare coerente con il quadro delle evidenze e con l'impostazione metodologica GRADE descritta nel documento

4. La valutazione della **certezza** delle prove scientifiche è coerente con le mie conoscenze e con la mia valutazione delle prove [Per i quesiti clinici, il gruppo metodologico ha valutato la certezza delle prove sulla base di 5 dimensioni (rischio di *bias*/qualità metodologica degli studi, imprecisione, inconsistenza, *indirectness, bias* di pubblicazione), ed è stata sintetizzata in 4 livelli di certezza (alta, moderata, bassa, molto bassa)].

(1) "in disaccordo", (2) "incerto", (3) "d'accordo"

D'accordo. La valutazione della certezza delle prove come molto bassa per gli outcome critici principali appare plausibile e coerente con la documentazione presentata

Domanda aperta (facoltativa): Altri commenti che riguardano la raccomandazione?

La raccomandazione sul quesito adulto risulta nel complesso chiara e coerente con un quadro di evidenze a bassa certezza, che giustifica una formulazione condizionata. Apprezzabile l'impostazione metodologica prudente e il fatto che non venga attribuita una superiorità non sufficientemente dimostrata a una delle due soluzioni, anche se nella versione finale la formulazione potrebbe essere resa più operativa, esplicitando che entrambe le soluzioni sono utilizzabili e che, in assenza di evidenze di chiara superiorità clinica, la scelta può essere guidata da altri fattori (disponibilità locale, protocolli aziendali, caratteristiche del paziente, ecc).

Risposta al commento del revisore esterno:

A seguito del commento del Dott. Marcello Monesi abbiamo riportato nella sezione della "giustificazione" dell'ETD del CQ1 adulto la seguente giustificazione: "Non è emersa una chiara superiorità clinica tra la soluzione Plasma-Lyte (148/A) e la soluzione salina normale (NaCl 0,9%); pertanto entrambe rappresentano opzioni appropriate per il trattamento della DKA. La raccomandazione è quindi di tipo condizionata sia per l'intervento sia per il confronto. In assenza di evidenze di una chiara superiorità clinica, la scelta può essere guidata dalla disponibilità locale, dai protocolli aziendali, dall'esperienza del team curante, dalle caratteristiche cliniche del paziente, dalla disponibilità delle soluzioni infusionali e da considerazioni organizzative del contesto assistenziale.".

Questionario somministrato al revisore esterno - Dott. Francesco Rocco Pugliese - con relativi commenti e risposte:

La revisione esterna consiste nella compilazione di un questionario che prevede quattro affermazioni per ogni raccomandazione oggetto della consultazione.

Ogni valutatore è chiamato a esprimere il suo grado di accordo/disaccordo con ciascuna affermazione, utilizzando una scala da 1 a 3 in cui ciascuna risposta indica rispettivamente: (1) "in disaccordo", (2) "incerto", (3) "d'accordo".

Quesito 1 adulto (Nel paziente adulto con chetoacidosi diabetica (DKA), l'infusione endovenosa (EV) di soluzione Plasma-Lyte 148/A è più efficace e sicura rispetto a soluzione salina normale (NaCl 0,9%)?:

1. La raccomandazione è formulata in modo **comprensibile** rispetto all'intervento che si raccomanda di utilizzare, all'intervento alternativo e alla popolazione target.

(1) "in disaccordo", (2) "incerto", (3) "d'accordo"

2. La raccomandazione è formulata in modo che sia facile da **applicare**.

(1) "in disaccordo", (2) "incerto", (3) "d'accordo"

3. La **forza** (forte o condizionata) e la **direzione** (a favore o contro l'intervento) della raccomandazione espressa dal Panel è coerente con le mie conoscenze e la mia valutazione delle prove [Per la formulazione delle raccomandazioni, l'indicazione della direzione (a favore o a sfavore) e della forza (forte o condizionata/debole) il Panel ha seguito il metodo GRADE utilizzando il processo formale previsto dall'utilizzo dell'Evidence to Decision Framework (EtD)].

(1) “in disaccordo”, (2) “incerto”, (3) “d’accordo”

4. La valutazione della **certezza** delle prove scientifiche è coerente con le mie conoscenze e con la mia valutazione delle prove [Per i quesiti clinici, il gruppo metodologico ha valutato la certezza delle prove sulla base di 5 dimensioni (rischio di *bias*/qualità metodologica degli studi, imprecisione, inconsistenza, *indirectness, bias* di pubblicazione), ed è stata sintetizzata in 4 livelli di certezza (alta, moderata, bassa, molto bassa)].

(1) “in disaccordo”, (2) “incerto”, (3) “d’accordo”

Questionario somministrato al revisore esterno – Prof. Valentino Cherubini - con relativi commenti e risposte:

La revisione esterna consiste nella compilazione di un questionario che prevede quattro affermazioni per ogni raccomandazione oggetto della consultazione.

Ogni valutatore è chiamato a esprimere il suo grado di accordo/disaccordo con ciascuna affermazione, utilizzando una scala da 1 a 3 in cui ciascuna risposta indica rispettivamente: (1) “in disaccordo”, (2) “incerto”, (3) “d’accordo”.

Quesito 1 pediatrico (Nel paziente pediatrico con chetoacidosi diabetica (DKA), l’infusione endovenosa (EV) continua di insulina a basso dosaggio (0,05 UI/kg/h) è più efficace e sicura rispetto a quella a dosaggio standard (0,1 UI/kg/h)?:

1. La raccomandazione è formulata in modo **comprensibile** rispetto all'intervento che si raccomanda di utilizzare, all’intervento alternativo e alla popolazione target.

(1) “in disaccordo”, (2) **“incerto”,** (3) “d’accordo”

In caso di risposta “in disaccordo” o “incerto” scrivere le motivazioni: “**paziente pediatrico**” è un termine diffuso ma non preciso perché non identifica la fascia di età con esattezza, sostituire con “**paziente in età pediatrica**”

2. La raccomandazione è formulata in modo che sia facile da **applicare**.

(1) “in disaccordo”, (2) “incerto”, (3) “**d’accordo**”

3. La **forza** (forte o condizionata) e la **direzione** (a favore o contro l’intervento) della raccomandazione espressa dal Panel è coerente con le mie conoscenze e la mia valutazione delle prove [Per la formulazione delle raccomandazioni, l’indicazione della direzione (a favore o a sfavore) e della forza (forte o

condizionata/debole) il Panel ha seguito il metodo GRADE utilizzando il processo formale previsto dall'utilizzo dell'Evidence to Decision Framework (EtD)].

(1) "in disaccordo", (2) "incerto", (3) **"d'accordo"**

4. La valutazione della **certezza** delle prove scientifiche è coerente con le mie conoscenze e con la mia valutazione delle prove [Per i quesiti clinici, il gruppo metodologico ha valutato la certezza delle prove sulla base di 5 dimensioni (rischio di *bias*/qualità metodologica degli studi, imprecisione, inconsistenza, *indirectness, bias* di pubblicazione), ed è stata sintetizzata in 4 livelli di certezza (alta, moderata, bassa, molto bassa)].

(1) "in disaccordo", (2) "incerto", (3) **"d'accordo"**

Risposta al commento del revisore esterno:

Come consigliatoci dal revisore esterno, Prof. Valentino Cherubini, è stata sostituita l'espressione **"paziente pediatrico**", termine impreciso, con "**paziente in età pediatrica**". Coerentemente con tale modifica, la stessa dicitura è stata aggiornata all'interno di tutto il testo della Linea guida.

Questionario somministrato al revisore esterno – Prof.ssa Ivana Rabbone - con relativi commenti e risposte:

La revisione esterna consiste nella compilazione di un questionario che prevede quattro affermazioni per ogni raccomandazione oggetto della consultazione.

Ogni valutatore è chiamato a esprimere il suo grado di accordo/disaccordo con ciascuna affermazione, utilizzando una scala da 1 a 3 in cui ciascuna risposta indica rispettivamente: (1) "in disaccordo", (2) "incerto", (3) "d'accordo".

Quesito 1 pediatrico (Nel paziente pediatrico con chetoacidosi diabetica (DKA), l'infusione endovenosa (EV) continua di insulina a basso dosaggio (0,05 UI/kg/h) è più efficace e sicura rispetto a quella a dosaggio standard (0,1 UI/kg/h)?:

1. La raccomandazione è formulata in modo **comprensibile** rispetto all'intervento che si raccomanda di utilizzare, all'intervento alternativo e alla popolazione target.

(1) "in disaccordo", (2) "incerto", (3) "d'accordo"

2. La raccomandazione è formulata in modo che sia facile da **applicare**.

(1) "in disaccordo", (2) "incerto", (3) "d'accordo"

3. La **forza** (forte o condizionata) e la **direzione** (a favore o contro l'intervento) della raccomandazione espressa dal Panel è coerente con le mie conoscenze e la mia valutazione delle prove [Per la formulazione delle raccomandazioni, l'indicazione della direzione (a favore o a sfavore) e della forza (forte o condizionata/debole) il Panel ha seguito il metodo GRADE utilizzando il processo formale previsto dall'utilizzo dell'Evidence to Decision Framework (EtD)].

(1) "in disaccordo", (2) "incerto", (3) "d'accordo"

4. La valutazione della **certezza** delle prove scientifiche è coerente con le mie conoscenze e con la mia valutazione delle prove [Per i quesiti clinici, il gruppo metodologico ha valutato la certezza delle prove sulla base di 5 dimensioni (rischio di *bias*/qualità metodologica degli studi, imprecisione, inconsistenza, *indirectness, bias* di pubblicazione), ed è stata sintetizzata in 4 livelli di certezza (alta, moderata, bassa, molto bassa)].

(1) "in disaccordo", (2) "incerto", (3) "d'accordo"

Domanda aperta (facoltativa): Altri commenti che riguardano la raccomandazione?

Il quesito pediatrico affrontato dalla Linea Guida è clinicamente rilevante, ben identificato e coerente con un bisogno reale della pratica in urgenza pediatrica, poiché il dosaggio iniziale dell'insulina nella chetoacidosi diabetica rappresenta tuttora un ambito di variabilità gestionale tra i centri. La scelta di confrontare il dosaggio di **0,05 IU/kg/h** con quello di **0,1 IU/kg/h** è appropriata e di immediata trasferibilità alla pratica clinica. Inoltre, la formulazione della raccomandazione finale, **condizionata a favore del basso dosaggio**, appare nel complesso ragionevole e coerente con il corpo delle evidenze sintetizzato nella bozza.

6.3 Aggiornamento della LG

La presente Linea Guida adotta ufficialmente l'approccio metodologico **"Living Guideline"**. Questa scelta è motivata dall'assenza di LG istituzionali italiane nel SNLG dedicate alla gestione del diabete in Pronto Soccorso e dalla conseguente necessità di fornire risposte immediate a quesiti clinici ad alto impatto. Pertanto, il Panel ha stabilito di procedere con una **pubblicazione modulare**: la presente versione contiene i primi due quesiti prioritari (adulto e pediatrico), mentre lo sviluppo della Linea Guida prosegue attivamente per coprire altri quesiti di interesse.

Il processo di sviluppo non è concluso con la presente sottomissione. Nel periodo successivo alla pubblicazione di questa prima parte, la LG sarà oggetto di aggiornamenti incrementali che prevedono l'integrazione di nuovi quesiti clinici.

Oltre all'aggiunta di nuovi temi, la natura Living garantisce che le raccomandazioni già pubblicate rimangano attuali:

Monitoraggio continuo: È attiva una sorveglianza semestrale della letteratura scientifica.

Aggiornamento dinamico (**Triggering**): Qualora emergano nuove prove (es. nuovi RCTs in setting europeo) in grado di modificare la forza o la direzione delle raccomandazioni sui fluidi o sui dosaggi insulinici qui presentate, il Panel procederà a una revisione immediata della specifica sezione senza attendere i tempi di revisione standard.

Indipendentemente dall'aggiunta di nuovi quesiti o dal triggering, l'intero documento sarà sottoposto a revisione metodologica e clinica completa ogni 3 anni.

L'aggiunta di nuovi quesiti comporterà l'aggiornamento di tutte le sezioni del documento che lo richiedono, compresa la parte relativa alle appendici tecniche. La scelta di utilizzare questa modalità è coerente con la necessità di "prioritizzazione dei quesiti" che emerge dal Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica del Sistema Nazionale Linee Guida (SNLG - ISS) per le aree di particolare urgenza clinica.

PARTE SETTIMA: ALLEGATI E APPENDICI

CQ1 Adulto: Nel paziente in età adulta con chetoacidosi diabetica (DKA), l'infusione endovenosa (EV) di soluzione Plasma-Lyte 148/A è più efficace e sicura rispetto a soluzione salina normale (NaCl 0,9%)?

Appendice A

Obiettivo: determinare l'efficacia e la sicurezza dell'infusione endovenosa (EV) di soluzione Plasma-Lyte 148/A rispetto a soluzione salina normale (NaCl 0,9%) in paziente in età adulta con chetoacidosi diabetica (DKA)	
Popolazione	Popolazione in età adulta (≥18 anni)[1] con DKA
Intervento	Infusione endovenosa (EV) di soluzione Plasma-Lyte 148/A
Comparatore	Infusione endovenosa (EV) di soluzione salina normale (NaCl 0,9%)
Outcomes	**Critical:** • tempo alla risoluzione della DKA • durata della degenza in terapia intensiva • durata della degenza ospedaliera • mortalità • incidenza di edema cerebrale • incidenza di major adverse kidney events (MAKE) • incidenza di ipoglicemia • incidenza di ipokaliemia • incidenza di iperkaliemia
Sottogruppi	Nessuno
Esclusione	Popolazione in età pediatrica (<18 anni); Diabete gestazionale
Strategia di ricerca	Databases: PubMed, Embase, Cochrane Library Data: From inception to 02/10/2025

	Lingua: Inglese, Italiano Disegno dello studio: revisioni sistematiche di studi randomizzati controllati, studi randomizzati controllati, revisioni sistematiche di studi osservazionali, studi osservazionali
Valutazione di qualità	Valutazione della qualità metodologica: AMSTAR 2 (per le revisioni sistematiche), Cochrane Risk of Bias 2 (per gli RCTs), Newcastle-Ottawa Scale (per gli studi osservazionali)

[1]In alcuni contesti sanitari, come ad esempio quello australiano, i protocolli clinici per la gestione della DKA definiscono la popolazione adulta come ≥ 16 anni. Pertanto, saranno considerati eleggibili studi che includano pazienti di età ≥16 anni, qualora tali soggetti siano gestiti in setting o secondo protocolli destinati alla popolazione adulta.

Stringa di ricerca per CQ1 Adulto

PubMed: 36 results, 02/10/25 11:56

#1 → 12,599

"Diabetic Ketoacidosis"[Mesh] OR "diabetic ketoacidosis"[tiab] OR "DKA"[tiab]

#2 → 42,482

"plasmalyte"[tiab] OR "plasma lyte"[tiab] OR "Plasmalyte A"[Supplementary Concept] OR "Plasma-lyte 148"[Supplementary Concept] OR "pl"[tiab] OR "bes"[tiab] OR "balanced crystalloid*"[tiab] OR "balanced electrolyte*"[tiab] OR "balanced solution*"[tiab] OR "low chloride solution*"[tiab]

#3 → 466,187

"Sodium Chloride"[Mesh] OR "sodium chloride"[tiab] OR "ns"[tiab] OR "is"[tiab] OR "saline"[tiab] OR "Saline Solution"[Mesh] OR "nacl"[tiab]

#4 → 5,085,705

"treatment outcome"[tiab] OR "Treatment Outcome"[Mesh] OR "resolution*"[tiab] OR "Mortality"[Mesh] OR "mortality"[tiab] OR "Death"[Mesh] OR "death*"[tiab] OR "length of stay*"[tiab] OR "hospital stay*"[tiab] OR "icu stay*"[tiab] OR "Hospitalization"[Mesh] OR "hospitalization*"[tiab] OR "duration of illness"[tiab] OR "los"[tiab] OR "brain edema"[Mesh] OR "cerebral edema"[tiab] OR "brain swelling"[tiab]

OR "brain edema"[tiab] OR "Acute Kidney Injury"[Mesh] OR "acute kidney injury"[tiab] OR "aki"[tiab] OR "acute renal failure"[tiab] OR "major adverse kidney event*"[tiab] OR "make"[tiab] OR "Hypoglycemia"[Mesh] OR "hypoglycemia"[tiab] OR "low blood glucose"[tiab] OR "hypoglycaemia"[tiab] OR "readmission*"[tiab] OR "rehospitalization*"[tiab] OR "recurren*"[tiab] OR "Hypokalemia"[Mesh] OR "hypokalemia"[tiab] OR "hypokalaemia"[tiab] OR "Hyperkalemia"[Mesh] OR "hyperkalemia"[tiab] OR "hyperkalaemia"[tiab]

#5 → 36

#1 AND #2 AND #3 AND #4

Embase: 76 results, 02/10/25 12:04

#1 → 26,109

'diabetic ketoacidosis'/exp OR 'diabetic ketoacidosis':ti,ab OR 'dka':ti,ab

#2 → 49,769

'acetic acid plus gluconate sodium plus magnesium chloride plus potassium chloride plus sodium chloride'/exp OR 'plasmalyte':ti,ab OR 'plasma lyte':ti,ab OR 'pl':ti,ab OR 'plasmalyte 148'/exp OR 'balanced crystalloid*':ti,ab OR 'balanced electrolyte*':ti,ab OR 'balanced solution*':ti,ab OR 'bes':ti,ab OR 'low chloride solution*':ti,ab

#3 → 24,515,461

'sodium chloride'/exp OR 'sodium chloride':ti,ab OR 'ns':ti,ab OR 'is':ti,ab OR 'saline':ti,ab OR 'nacl':ti,ab

#4 → 9,084,642

'treatment outcome':ti,ab OR 'treatment outcome'/exp OR 'resolution*':ti,ab OR 'mortality'/exp OR 'mortality':ti,ab OR 'death'/exp OR 'death*':ti,ab OR 'length of stay'/exp OR 'length of stay*':ti,ab OR 'hospital stay*':ti,ab OR 'icu stay*':ti,ab OR 'hospitalization'/exp OR 'hospitalization*':ti,ab OR 'duration of illness':ti,ab OR 'los':ti,ab OR 'brain edema'/exp OR 'brain edema':ti,ab OR 'cerebral edema':ti,ab OR 'brain swelling':ti,ab OR 'acute kidney failure'/exp OR 'acute kidney injury':ti,ab OR 'acute kidney failure':ti,ab OR 'aki':ti,ab OR 'acute renal failure':ti,ab OR 'major adverse kidney event*':ti,ab OR 'make':ti,ab OR 'hypoglycemia'/exp OR 'hypoglycemia':ti,ab OR 'hypoglycaemia':ti,ab OR 'low blood glucose':ti,ab OR 'hospital readmission'/exp OR 'readmission*':ti,ab OR 'rehospitalization*':ti,ab OR 'recurren*':ti,ab OR 'hypokalemia'/exp OR

'hypokalemia':ti,ab OR 'hypokalaemia':ti,ab OR 'hyperkalemia'/exp OR 'hyperkalemia':ti,ab OR 'hyperkalaemia':ti,ab

#5 → 76

#1 AND #2 AND #3 AND #4

Cochrane Library: 22 results, 02/10/25 12:56

#1 → 1121

"diabetic ketoacidosis":ti,ab,kw OR "DKA":ti,ab,kw

#2 → 5159

"plasmalyte":ti,ab,kw OR "plasma lyte":ti,ab,kw OR "pl":ti,ab,kw OR "bes":ti,ab,kw OR (balanced NEXT crystalloid*):ti,ab,kw OR (balanced NEXT electrolyte*):ti,ab,kw OR (balanced NEXT solution*):ti,ab,kw OR (low NEXT chloride NEXT solution*):ti,ab,kw

#3 → 1174918

"sodium chloride":ti,ab,kw OR "ns":ti,ab,kw OR "is":ti,ab,kw OR "saline":ti,ab,kw OR "nacl":ti,ab,kw

#4 → 557152

"treatment outcome":ti,ab,kw OR (resolution*):ti,ab,kw OR "mortality":ti,ab,kw OR (death*):ti,ab,kw OR (length NEXT of NEXT stay*):ti,ab,kw OR (hospital NEXT stay*):ti,ab,kw OR (icu NEXT stay*):ti,ab,kw OR (hospitalization*):ti,ab,kw OR "duration of illness":ti,ab,kw OR "los":ti,ab,kw OR "cerebral edema":ti,ab,kw OR "brain swelling":ti,ab,kw OR "brain edema":ti,ab,kw OR "acute kidney injury":ti,ab,kw OR "aki":ti,ab,kw OR "acute renal failure":ti,ab,kw OR (major NEXT adverse NEXT kidney NEXT event*):ti,ab,kw OR "make":ti,ab,kw OR "hypoglycemia":ti,ab,kw OR "low blood glucose":ti,ab,kw OR "hypoglycaemia":ti,ab,kw OR (readmission*):ti,ab,kw OR (rehospitalization*):ti,ab,kw OR (recurren*):ti,ab,kw OR "hypokalemia":ti,ab,kw OR "hypokalaemia":ti,ab,kw OR "hyperkalemia":ti,ab,kw OR "hyperkalaemia":ti,ab,kw

#5 → 22

#1 AND #2 AND #3 AND #4

Appendice B

Caratteristiche degli studi

Study	**Resuscitation with balanced electrolyte solution prevents hyperchloremic metabolic acidosis in patients with diabetic ketoacidosis** **Mahler, 2011**
Study type	Prospective, randomized, double-blind study
Number of studies/ number of participants	N = 52 (4 of them excluded because they didn't meet inclusion criteria, 3 of them excluded because they didn't receive at least 4L of fluids due to protocol variation). The final analysis therefore included 45 patients. Plasma-Lyte A pH 7.4; Baxter International, Deerfield, IL (BES): 22 Normal saline (NS): 23
Countries and Settings	USA, Louisiana State University Health Sciences Center-Shreveport ED
Funding	Not reported
Duration of study	24-month period (2006-2008)
Age, gender, ethnicity	Age at baseline for BES - NS (years) [mean (SD)]: 33 (±11) - 38 (±14) Gender for BES - NS (% M/F): 55/45 - 52/48 Ethnicity for BES - NS (% White/African American): 32/68 - 17/83
Patient characteristics	Patients, aged 18 to 65 years, with moderate to severe DKA. Moderate to severe DKA was defined by a serum glucose greater than 200 mg/dL, serum bicarbonate less than or equal to 15 mmol/L, and anion gap greater than or equal to 16 mmol/L. Patients with hyperosmotic hyperglycemic nonketotic syndrome, hyperglycemia without signs of DKA, mild DKA, and patients receiving greater than 500 mL of crystalloid or an insulin bolus before enrollment in the study were excluded. Additional exclusion criteria included evidence of myocardial infarction, sepsis, respiratory failure, cerebral edema.

Intervention	Patients were randomized 1:1 to a standardized resuscitation protocol with 0.9% NS or BES (Plasma-Lyte A pH 7.4; Baxter International, Deerfield, IL). The institution's research pharmacy provided blinded study fluids according to the randomization schedule. Before fluid administration, the patient's percentage dehydration, volume deficit, and maintenance fluid requirement were calculated. Each subject received a 20-mL/kg bolus of study fluid. The remaining volume deficit was replaced over 24 hours, with the first half given over the first 8 hours and the rest over the remaining 16 hours. Hourly maintenance fluids were added to the hourly volume replacement rate. Calculations were based on ideal body weight, and fluids were capped at 700 mL/h or a summary of the protocol calculations. All subjects received a regular insulin drip, with no bolus, at 0.1 U/(kg h). When blood sugars dropped to 250 mg/dL or less, patients were started on dextrose containing study fluids. The hourly fluid rate remained the same, with half of the hourly volume as dextrose containing study fluid and half as nondextrose study fluid. Treating physicians were instructed to avoid the use of insulin boluses or sodium bicarbonate. Study subjects completed the resuscitation, which was targeted at an anion gap of 12 or less, in the ED or intensive care unit.
Outcomes	The objective of this study is to determine if BES prevents HMA in patients with DKA. Each subject had a baseline chemistry panel that included a serum sodium, potassium, chloride, bicarbonate, blood urea nitrogen, creatinine, and glucose measurement. The patient's anion gap was calculated and recorded along with chloride and bicarbonate levels. After initiation of the fluid resuscitation, a chemistry panel was measured every 2 hours for the duration of the study. Subjects were monitored for adverse events, such as cerebral edema and hypoglycemia.

Study	**Plasma-Lyte 148 vs 0.9% saline for fluid resuscitation in diabetic ketoacidosis** **Chua, 2012**
Study type	Multicenter retrospective study
Number of studies/ number of participants	N = 23. The final analysis therefore included 23 patients. Predominantly resuscitated with Plasma-Lyte 148 (PL): 9 Predominantly resuscitated with 0.9% saline (NS): 14
Countries and Settings	Australia, conducted into the intensive care units (ICUs) of 3 tertiary hospitals
Funding	Not reported
Duration of study	10 years (between January 2000 and December 2010)
Age, gender, ethnicity	Age at baseline for PL - NS (years) [median (IQR)]: 46 (27 - 52) - 35 (24 - 54) Gender for PL - SC (% M/F): 66.7/33.3 - 42.9/57.1 Ethnicity: Not reported
Patient characteristics	Patients admitted to the emergency department and then to the ICU with moderate to severe DKA based on pH criteria (baseline arterial pH < 7.24) from January2000 until December 2010 were considered eligible for the study. The inclusion criteria were as follows: (1) patients 16 years and older and (2) the sole or predominant use of either PL or NS for the initial 12 hours of volume resuscitation from study baseline. The study baseline was set at 0 to 2 hours from emergency department admission to offset the confounding effect of mixed fluids administered in the periadmission period. The following exclusion criteria were applied: (1) administration of more than 500 mL of alternative crystalloids other than the specific fluid in each study arm during the 12-hour period from study baseline; (2) administration of more than 50 mEq of sodium bicarbonate and/or potassium acetate as alkali therapy during the same period; and (3) patients with end-stage kidney

	disease or advanced chronic kidney disease with baseline estimated glomerular filtration rate of less than 30 mL min^{-1} 1.73 m^{-2}.
Intervention	Study comparators: We compared the use of PL vs NS as the predominant crystalloid administered in the initial 12 hours of volume resuscitation. Plasma-Lyte 148 (Baxter Healthcare Corporation, Deerfield, IL) is a sterile, nonpyrogenic isotonic solution available for intravenous administration and contains organic anions such as acetate and gluconate as buffers. The composition of PL includes sodium 140 mEq/L, potassium 5 mEq/L, chloride 98 mEq/L, magnesium 3 mEq/L, acetate 27 mEq/L and gluconate 23 mEq/L, with an osmolality of 294 mOsm/L. The composition of NS includes sodium 154 mEq/L and chloride 154 mEq/L, with an osmolality of 308 mOsm/L.
Outcomes	The primary outcome was the rate of resolution of acidosis from study baseline up until 24 hours after. The patients' serum pH, bicarbonate levels, standard base excess (SBE), and strong ion gap (SIG) were used as indicators of acid-base balance. The secondary outcomes were as follows: (1) cumulative insulin requirement and glycemic control, as determined by the duration of intravenous (IV) insulin administration, the cumulative dose of subcutaneous (SC) and IV insulin up until 48 hours from study baseline, and decline in glucose levels in the initial 12 hours; (2) potassium balance up until 24 hours; (3) mean arterial blood pressure (MAP) and heart rate up until 24 hours; (4) cumulative urine output and decline in serum creatinine up until 24 hours; and (5) duration of ICU stay.

Study	**Comparison of Plasma-Lyte A and Sodium Chloride 0.9% for Fluid Resuscitation of Patients With Diabetic Ketoacidosis** **Oliver, 2018**
Study type	Retrospective cohort study
Number of studies/ number of participants	N = 84. The final analysis therefore included 84 patients. Predominantly received Plasma-Lyte A (PL): 23 Predominantly received 0.9% sodium chloride (NS): 61
Countries and Settings	Conducted in a large, urban, academic medical center ED in United States.
Funding	The author(s) received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.
Duration of study	2 years (between July 1, 2013 and July 1, 2015)
Age, gender, ethnicity	Age at baseline for PL - NS (years) [mean]: 40.78 - 43.13 Gender for PL - SC (% M/F): 52/48 - 46/54 Ethnicity for PL - NS (% White/Black/Other): 13/87/0 - 16/80/4
Patient characteristics	Patients were included in the study if they had been diagnosed with DKA in the ED, were between the ages of 18 and 89, and met the following criteria: serum bicarbonate ≤ 18 mEq/L; a calculated anion gap (AG) > 10; plasma glucose concentration, > 250 mg/dL; and ketonemia and/or ketonuria. Patients with DKA were categorized as mild (serum bicarbonate, 15-18 mEq/L; AG > 10; plasma glucose concentration, > 250 mg/dL), moderate (serum bicarbonate, 10- < 15 mEq/L; AG > 12; plasma glucose concentration, > 250 mg/dL), or severe (serum bicarbonate, < 10 mEq/L; AG > 12; plasma glucose concentration, > 250 mg/dL). Patients were excluded if they received equal amounts of the 2 study fluids or more than 1 L of the other study fluid from their assigned group.
Intervention	Patients received PL, NS, or a combination of the 2 for resuscitation. They were assigned to groups according to the volume of fluid they received: Those who

	received predominantly PL were called the PL group, and those who received predominantly NS were assigned to the NS group. They could receive up to 1 L of the other fluid and remain in their assigned group. PL has the following composition: sodium, 140 mEq/L; potassium, 5 mEq/L; magnesium, 3 mEq/L; chloride, 98 mEq/L; acetate, 27 mEq/L; and gluconate, 23 mEq/L. Its osmolality is 294 mOsm/L, and its pH is 7.4. NS has the following composition: sodium, 154 mEq/L and chloride, 154 mEq/L. Its osmolality is 308 mOsm/L and its pH is 5.5. Insulin is administered by infusion and subcutaneous injection in accordance with hospital guidelines, which recommend initiation of infusion at 0.1 units/kg/h with a maximum initial rate of 10 units/h. The rate is adjusted based on hourly blood glucose readings, and the infusion is stopped when the calculated AG and serum bicarbonate normalize. Long-acting insulin is injected subcutaneously 2 to 3 hours before the anticipated cessation of intravenous (IV) administration.
Outcomes	The primary outcome was time to resolution of DKA, which was defined according to the criteria set forth in current guidelines 1: blood glucose concentration < 200 mg/dL and 2 of the following: serum bicarbonate level ≥ 15 mEq/L, venous pH > 7.3, and a calculated AG ≤ 12 mEq/L. Secondary outcomes were cumulative volumes of PL or NS infused, cumulative insulin requirement at 24 hours, duration of IV insulin infusion, cumulative dose of subcutaneous plus IV insulin for 48 hours from study baseline, potassium balance up until 24 hours from baseline, change in serum biochemistry values up until 24 hours from baseline, and duration of hospital stay in hours.

Study	**Sodium chloride or Plasmalyte-148 evaluation in severe diabetic ketoacidosis (SCOPE-DKA): a cluster, crossover, randomized, controlled trial** **Ramanan, 2021**
Study type	Cluster, crossover, open-label, randomized, controlled trial
Number of studies/ number of participants	N=93 (3 were excluded from analysis: two were lost to follow-up without any treatment or outcome data because one center was unable to continue recruitment; the other one has missing data for the primary outcome). The final analysis therefore included 90 patients. Sodium Chloride 0.9% (SC): 42 Plasmalyte 148 (PL): 48
Countries and Settings	Australia, conducted in 7 intensive care units (ICU)
Funding	This study did not receive any funding or financial support.
Duration of study	13 months (two 6-month intervention periods and 1-month washout period in the middle)
Age, gender, ethnicity	Age at ED admission for PL - SC (years) [median (IQR)]: 36.7 (23.7 - 51.2) - 38.1 (24.4 - 53.2) Gender for PL - SC (% M/F): 46/54 - 43/57 Ethnicity: Not reported
Patient characteristics	All patients 16 years of age and over who presented to the emergency department (ED) or ICU at a participating site during either intervention period with severe DKA were eligible for recruitment. Severe DKA was defined as arterial pH≤ 7.25 (or serum bicarbonate ≤ 15 mmol/L) and blood glucose ≥ 14 mmol/L and requirement for ICU admission in the judgement of the treating clinician. Patients were excluded if they were under 16 years of age, had previously been included in this trial, had a contraindication to either fluid or had a suspected diagnosis of the hyperosmotic hyperglycemic non-ketotic syndrome.

Intervention	Randomisation: Participating sites were allocated using randomly generated computer tables in a 1:1 ratio to PL or SC for the first intervention period. All sites crossed over to the alternate allocation for the second intervention period. period. Allocation for the first intervention period was concealed from the sites until 1 week prior to commencement. Procedures: All included patients received open-label PL or SC, depending on the fluid assigned to the site for the relevant intervention period, as part of their DKA therapy. The volume and rate of administration of fluids were guided by clinical and biochemical endpoints determined by the treating clinician. All other aspects of DKA therapy, such as insulin and electrolyte replacement, were managed as per local protocols. The only aspect of management stipulated by this trial was the fluid type. Study treatment commenced as soon as practical once the diagnosis was made and eligibility criteria were confirmed by ED staff. The intervention continued for 48 h from ICU admission. If patients were discharged from ICU within 48 h, fluid choice after ICU discharge was determined by the treating clinician on the wards. The study fluid was used for all resuscitation and intravenous maintenance purposes. Diluents for infusions, electrolyte replacement, dextrose-containing solutions for glucose control, albumin, and bicarbonate-containing fluids were able be administered for specific indications as per local protocols. The frequency of blood testing was at the discretion of the treating clinician.
Outcomes	The primary outcome was a change in base excess to ≥ −3 mEq/L at 48 h post-ICU admission. Sensitivity analyses for the primary outcome were: (1) change in base excess to ≥ −3 mEq/L at 24 h post-ICU admission and (2) fulfilment of American Diabetes Association (ADA) criteria for DKA resolution at 24 h post-ICU admission i.e., plasma glucose<11.1 mmol/L and two of the following: plasma bicarbonate ≥ 15 mmol/L, venous pH > 7.3 and anion gap ≤ 12 mEq/L.

	Secondary outcomes were ICU and hospital mortality and lengths of stay, the proportion of patients receiving organ support (invasive and non-invasive ventilation, acute renal replacement therapy) and cumulative urine output and fluid balance at 24, 48, and 72 h post-ICU admission. Other biochemical outcomes included serum sodium, potassium and chloride concentrations, pH, pCO_2, pO_2, base excess, anion gap, blood glucose (BGL) and ketone concentrations at 6, 12, 18, 24, 36, 48, and 72 h post-ICU admission or at the timepoint closest to these times. Safety data included the proportion of patients with severe hypokalemia (serum potassium < 3 mmol/L), hypoglycemia (plasma glucose < 3.8 mmol/L), hypophosphatemia (serum phosphate < 0.7 mmol/L), hypocalcemia (ionized calcium < 1 mmol/L) and persistent ketosis (blood ketone concentration > 1.5 mmol/L) at 24 h post-ICU admission or any adverse events deemed by the treating clinician to be related to the administered study fluid.

Study	**Sodium chloride or plasmalyte-148 for patients presenting to emergency departments with diabetic ketoacidosis: A nested cohort study within a multicentre, cluster, crossover, randomised, controlled trial** **Attokaran, 2023**
Study type	Nested cohort study was conducted within the SCOPE-DKA trial
Number of studies/ number of participants	N = 84. The final analysis therefore included 84 patients. 0.9% sodium chloride (SC): 38 Plasmalyte 148 (PL): 46
Countries and Settings	Australia, Caboolture and Rockhampton Hospitals in Queensland, ED and ICUs (2 of the 7 hospitals of SCOPE-DKA)
Funding	Not reported
Duration of study	13 months (two 6-month intervention periods and 1-month washout period in the middle)

Age, gender, ethnicity	Age at ED admission for PL - NS (years) [median (IQR)]: 36 (25.2 - 55.5) - 37.5 (21.7- 54) Gender for PL – SC (% M/F): 54.3/45.7 - 55.3/44.7 Ethnicity not reported
Patient characteristics	Adult patients aged 16 years and above presenting to one of the two participating EDs with DKA (defined as presence of blood glucose level > 14.0 mmol/L, pH < 7.30 and or bicarbonate <18.0 mmol/L and ketosis). Exclusion criteria were age < 16 years, primary diagnosis of hyperglycaemic, hyperosmolar state and previous inclusion in this study.
Intervention	Briefly, in the SCOPE-DKA trial, a phase 2 feasibility cluster crossover open label randomised controlled trial, sites were randomly allocated in a 1:1 ratio to use PL or SC for all eligible DKA patients for a 6-month period, followed by a 1-month wash-out period, and a second 6-month study period where all the sites crossed over to the alternate fluid. Study fluid allocation to sites was revealed 1 week before first study period. All eligible patients with DKA received either PL or SC according to their site allocation for all fluid boluses and maintenance fluids in ED and up to 72 h in ICU, or ICU discharge, whichever occurred earlier. All other aspects of DKA management, including fluid volume and rate, insulin and electrolytes were at the discretion of the treating clinician. For this nested cohort study within the main SCOPE DKA trial, the inclusion criteria were: adult patients with age 16 years and above presenting to one of the two participating EDs with DKA (defined as presence of blood glucose level > 14.0 mmol/L, pH < 7.30 and or bicarbonate < 18.0 mmol/L and ketosis). Exclusion criteria were age < 16 years, primary diagnosis of hyperglycaemic, hyperosmolar state and previous inclusion in this study. Essentially, we included all the patients from both sites who were prospectively enrolled in the SCOPE-DKA trial. In addition to this, we identified all other DKA patients who presented to the participating EDs, who did not require ICU admission,

	through a retrospective review of EDIS (ED information system used in Queensland Health). This would capture all patients presenting to both EDs'.
Outcomes	The primary outcome measured was the proportion of patients admitted to ICU. Secondary outcomes measured proportion of patients discharged home from ED, ED length of stay (LOS) and hospital mortality.

Tabella con motivi di esclusione

1	Alghamdi, N. A., Major, P., Chaudhuri, D., Tsui, J., Brown, B., Self, W. H., ... & Rochwerg, B. (2022). Saline compared to balanced crystalloid in patients with diabetic ketoacidosis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Critical care explorations*, *4*(1), e0613.	REVIEW DID NOT INCLUDE ADDITIONAL ELIGIBLE STUDIES
2	Catahay, J. A., Polintan, E. T., Casimiro, M., Notarte, K. I., Velasco, J. V., Ver, A. T., ... & Lo, K. B. (2022). Balanced electrolyte solutions versus isotonic saline in adult patients with diabetic ketoacidosis: a systematic review and meta-analysis. *Heart & Lung*, *54*, 74-79.	REVIEW DID NOT INCLUDE ADDITIONAL ELIGIBLE STUDIES
3	Gupta, P., Nasa, P., & Shahabdeen, S. M. (2024). Effectiveness of balanced electrolyte solution vs normal saline in the resuscitation of adult patients with diabetic ketoacidosis: An updated systematic review and meta-analysis. *Indian Journal of Critical Care Medicine: Peer-reviewed, Official Publication of Indian Society of Critical Care Medicine*, *29*(1), 65.	REVIEW DID NOT INCLUDE ADDITIONAL ELIGIBLE STUDIES
4	Jahangir, A., Jahangir, A., Siddiqui, F. S., Niazi, M. R. K., Yousaf, F., Muhammad, M., ... & Iqbal, Q. Z. (2022). Normal saline versus low chloride solutions in treatment of diabetic ketoacidosis: a systematic review of clinical trials. *Cureus*, *14*(1).	REVIEW DID NOT INCLUDE ADDITIONAL ELIGIBLE STUDIES

5	Liu, Y., Zhang, J., Xu, X., & Zou, X. (2024). Comparison of balanced crystalloids versus normal saline in patients with diabetic ketoacidosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Frontiers in Endocrinology*, *15*, 1367916.	REVIEW DID NOT INCLUDE ADDITIONAL ELIGIBLE STUDIES
6	Maharjan, J., Pandit, S., Johansson, K. A., Khanal, P., Karmacharya, B., Kaur, G., & Aryal, K. K. (2024). Effectiveness of interventions for emergency care of hypoglycaemia and diabetic ketoacidosis: A systematic review. *Diabetes Research and Clinical Practice*, *207*, 111078.	REVIEW DID NOT INCLUDE ADDITIONAL ELIGIBLE STUDIES
7	Othman, M. I., Nashwan, A. J., Alfayoumi, M., Khatib, M., Abujaber, A. A., Othman, M., & AbuJaber, A. (2023). Plasma-Lyte-148 Versus Normal Saline 0.9% in Diabetic Ketoacidosis Management: A Review. *Cureus*, *15*(6).	REVIEW DID NOT INCLUDE ADDITIONAL ELIGIBLE STUDIES
8	Ramanan, M., Delaney, A., & Venkatesh, B. (2024). Fluid therapy in diabetic ketoacidosis. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, *27*(2), 178-183.	REVIEW DID NOT INCLUDE ADDITIONAL ELIGIBLE STUDIES
9	Shaban, E. E., Elmelliti, H., Ponappan, B., Shaban, A., Shaban, A., Hayel, H. H., & Zaki, H. A. (2025). Battle of fluids: Comparing normal saline and lactated ringer's in diabetic ketoacidosis management—A systematic review and meta-analysis. *Journal of Emergency Medicine, Trauma & Acute Care*, *2025*(2), 18.	REVIEW DID NOT INCLUDE ADDITIONAL ELIGIBLE STUDIES
10	Sudha, R. K., Moin, K., Hameed, F. A., & Chatha, H. A. (2024). Is Plasmalyte beneficial in the resuscitation of diabetic ketoacidosis patients? A narrative review. *Clinical and Experimental Emergency Medicine*, *12*(2), 104.	REVIEW DID NOT INCLUDE ADDITIONAL ELIGIBLE STUDIES

11	Szabó, G. V., Szigetváry, C., Turan, C., Engh, M. A., Terebessy, T., Fazekas, A., ... & Molnár, Z. (2024). Fluid resuscitation with balanced electrolyte solutions results in faster resolution of diabetic ketoacidosis than with 0.9% saline in adults–A systematic review and meta-analysis. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, *40*(5), e3831.	REVIEW DID NOT INCLUDE ADDITIONAL ELIGIBLE STUDIES
12	Tamzil, R., Yaacob, N., Noor, N. M., & Baharuddin, K. A. (2023). Comparing the clinical effects of balanced electrolyte solutions versus normal saline in managing diabetic ketoacidosis: A systematic review and meta-analyses. *Turkish Journal of Emergency Medicine*, *23*(3), 131-138.	REVIEW DID NOT INCLUDE ADDITIONAL ELIGIBLE STUDIES
13	Thomovsky, E. (2017). Fluid and electrolyte therapy in diabetic ketoacidosis. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, *47*(2), 491-503.	REVIEW DID NOT INCLUDE ADDITIONAL ELIGIBLE STUDIES
14	Elmala, M. K. A. (2023). 83 The use of Normal Saline Compared to Balanced Crystalloid in Children with Diabetic Ketoacidosis (DKA).	WRONG POPULATION
15	Dellinger, R. P. (2014). Crystalloids for fluid resuscitation in sepsis: where is the balance?. *Annals of internal medicine*, *161*(5), 372-373.	WRONG POPULATION
16	Elmala, M. K. A. (2023). 83 The use of Normal Saline Compared to Balanced Crystalloid in Children with Diabetic Ketoacidosis (DKA).	WRONG POPULATION
17	Jayashree, M., Williams, V., & Iyer, R. (2019). Fluid therapy for pediatric patients with diabetic ketoacidosis: current perspectives. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 2355-2361.	WRONG POPULATION
18	Matz, R. R. R. (1974). *Diabetic coma: Guidelines in therapy*. *New York State Journal of Medicine*, 74(4), 642–648.	WRONG POPULATION

19	Novina, N., & Hermawan, K. (2023, September). Fluid Selection in The Management of Diabetic Ketoacidosis in Children: A Systematic Review. In *HORMONE RESEARCH IN PAEDIATRICS* (Vol. 96, pp. 578-579). ALLSCHWILERSTRASSE 10, CH-4009 BASEL, SWITZERLAND: KARGER.	WRONG POPULATION
20	Olivieri, L., & Chasm, R. (2013). Diabetic ketoacidosis in the pediatric emergency department. *Emergency Medicine Clinics*, *31*(3), 755-773.	WRONG POPULATION
21	Pathan, F., Selim, S., Fariduddin, M., Rahman, M. H., Ashrafuzzaman, S. M., Afsana, F., ... & BES Diabetes and COVID Task Force. (2021). Bangladesh Endocrine Society (BES) Position Statement for Management of Diabetes and Other Endocrine Diseases in Patients with COVID-19. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*, 2217-2228.	WRONG POPULATION
22	Patino-Galarza, D., Duque-Lopez, A., Cabra-Bautista, G., Calvache, J. A., & Florez, I. D. (2024). Fluids in the treatment of diabetic ketoacidosis in children: A systematic review. *Journal of Evidence-Based Medicine*, *17*(2), 317-328.	WRONG POPULATION
23	Singhal, D., Gupta, S., & Kumar, V. (2024). Normal saline versus Ringer's lactate for intravenous fluid therapy in children with diabetic ketoacidosis: A randomized controlled trial. *Indian Journal of Pediatrics*, 1-7.	WRONG POPULATION
24	Sutherland, A., & Playfor, S. (2013). Use of concentrated potassium on PICU increased by the use of a balanced crystalloid. *Archives of Disease in Childhood*, *98*(6), e1-e1.	WRONG POPULATION
25	Williams, V., Jayashree, M., Nallasamy, K., Dayal, D., & Rawat, A. (2020). 0.9% saline versus Plasma-Lyte as initial fluid in children with	WRONG POPULATION

	diabetic ketoacidosis (SPinK trial): a double-blind randomized controlled trial. *Critical Care*, *24*(1), 1.	
26	Aslan, M. (2025). Which Crystaloid Fluid Should be Used for the Treatment of Diabetic Ketoacidosis: A Retrospective Cohort Study. *Turkish Journal of Intensive Care*, *23*(1), 53-60.	WRONG INTERVENTION
27	Bharti, D., Selvam, S., Sharma, N., Dutta, P., & Pannu, A. K. (2025). Balanced crystalloid (Sterofundin) vs. normal saline for diabetic ketoacidosis: a prospective intervention trial with historical controls. *QJM: An International Journal of Medicine*, *118*(2), 79-86.	WRONG INTERVENTION
28	Carrillo, A. R., Elwood, K., Werth, C., Mitchell, J., & Sarangarm, P. (2022). Balanced crystalloid versus normal saline as resuscitative fluid in diabetic ketoacidosis. *Annals of Pharmacotherapy*, *56*(9), 998-1006.	WRONG INTERVENTION
29	Dunn, B. K., Coore, H., Bongu, N., Brewer, K. L., Kumar, D., Malur, A., ... & Brewer, K. (2024). Treatment challenges and controversies in the management of critically ill diabetic ketoacidosis (dka) patients in intensive care units. *Cureus*, *16*(9).	WRONG INTERVENTION
30	Jamison, A., Mohamed, A., Chedester, C., Klindworth, K., Hamarshi, M., & Sembroski, E. (2024). Lactated Ringer's versus normal saline in the management of acute diabetic ketoacidosis (RINSE-DKA). *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, *44*(8), 623-630.	WRONG INTERVENTION
31	Johnson, J., Drincic, A., Buddenhagen, E., Nein, K., Samson, K., & Langenhan, T. (2024). Evaluation of a protocol change promoting lactated Ringers over normal saline in the treatment of diabetic ketoacidosis.	WRONG INTERVENTION

32	Kohler, K., & Levy, N. (2014). Management of diabetic ketoacidosis: a summary of the 2013 Joint British Diabetes Societies guidelines. *Journal of the Intensive Care Society*, *15*(3), 222-225.	WRONG INTERVENTION
33	Messina, N., Anderson, Z., Saravis, L., Jimenez, G., Plowman, K., & Harrington, D. (2025). Revisiting Diabetic Ketoacidosis (DKA) Fluid Management: Should Normal Saline Be Used?. *Cureus*, *17*(1).	WRONG INTERVENTION
34	Neimark, M. I., Kloster, E. A., Bulganin, A. A., Ioshhenko, A. V., & Subbotin, E. A. (2023). Meglumine Sodium Succinate in Diabetic Ketoacidosis. *General Reanimatology*, *19*(3), 12-19.	WRONG INTERVENTION
35	Rajoor, U. G., Shankar, P., Jutur, S., Ahmed, T., & Chavan, A. (2024). A STUDY ON USEFULLNESS OF RINGER LACTATE OVER NORMAL SALINE IN DIABETICKETOACIDOSIS IN PATIENTS ADMITTED IN NORTHERN PART OF KARNATAKA. *Int J Acad Med Pharm*, *6*(6), 125-130.	WRONG INTERVENTION
36	Rein, J. L., & Coca, S. G. (2019). "I don't get no respect": the role of chloride in acute kidney injury. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, *316*(3), F587-F605.	WRONG INTERVENTION
37	Self, W. H., Evans, C. S., Jenkins, C. A., Brown, R. M., Casey, J. D., Collins, S. P., ... & Pragmatic Critical Care Research Group. (2020). Clinical effects of balanced crystalloids vs saline in adults with diabetic ketoacidosis: a subgroup analysis of cluster randomized clinical trials. *JAMA network open*, *3*(11), e2024596-e2024596.	WRONG INTERVENTION
38	Yan, J. W., Slim, A., Van Aarsen, K., Choi, Y. H., Byrne, C., Poonai, N., ... & Clemens, K. K. (2023). Balanced crystalloids (RInger's lactate) versus	WRONG INTERVENTION

	normal Saline in adults with diabetic Ketoacidosis in the Emergency Department (BRISK-ED): a protocol for a pilot randomized controlled trial. *Pilot and Feasibility Studies*, *9*(1), 121.	
39	ClinicalTrials.gov. (2024). Comparison of Saline and Ringer Lactate in Patients With Severe Diabetic Ketoacidosis (DRINK) : a Double-blind Randomized Controlled Trial [Clinical Trial registration].	WRONG INTERVENTION
40	ClinicalTrials.gov. (2023). Balanced Multi-electrolyte Solution Versus 0.9% Sodium Chloride as Fluid Therapy for Patients Presenting With Moderate to Severe Diabetic Ketoacidosis [Clinical Trial registration].	WRONG INTERVENTION
41	World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform. (2018). A randomised controlled trial of buffered salt solution versus 0.9% sodium chloride as fluid therapy for patients with diabetic ketoacidosis (ACTRN12618001622291) [Clinical Trial registration].	WRONG TYPE OF ARTICLE
42	Agarwal, A., Jayashree, M., Nallasamy, K., Dayal, D., & Attri, S. V. (2025). 0.9% Saline versus Ringer's lactate as initial fluid in children with diabetic ketoacidosis: a double-blind randomized controlled trial. *BMJ Open Diabetes Research & Care,* 13(2).	WRONG TYPE OF ARTICLE
43	Agarwal, A., Jayashree, M., Nallasamy, K., Dayal, D., & Attri, S.V. (2022). 0.9% saline versus ringer's lactate as initial fluid in children with diabetic ketoacidosis: a double blind randomized controlled trial. [Conference abstract]. *Pediatric Critical Care Medicine,* 2023 (11, Suppl. 1).	WRONG TYPE OF ARTICLE

44	Aljaman, A., & Abdulaal, I. (2022). Hyperchloremic Metabolic Acidosis as a Result of a Prolonged DKA Management: A Case Report [Conference abstract]. *Endocrine Practice*, 28(12, Suppl.), S16-S17.	WRONG TYPE OF ARTICLE
45	Batool, M., & Joseph, S. (2024). Hyperchloremia delays DKA resolution - Reality or myth? *British Journal of Diabetes,* 24(2), 3-4.	WRONG TYPE OF ARTICLE
46	Bennion, D., Groat, D., Adamson, M., Jephson, A., Bunnell, R.J., Newbold, D., Peltan, I., Madsen, T., Braun, F., Bledsoe, J., & Smith, A. (2025). Balanced Crystalloid Solution in Diabetic Ketoacidosis Does Not Improve Treatment Time [Conference abstract]. *Annals of Emergency Medicine*, 86(3 Suppl 1) S53.	WRONG TYPE OF ARTICLE
47	Bennion, D., Groat, D., Adamson, M., Jephson, A., Bunnell, R.J., Newbold, D., Pelton, I., Madsen, T., Braun, F., Bledsoe, J., & Smith, A. (2025). Hypokalemia Rates Do Not Improve With Balanced Crystalloid Solution in Diabetic Ketoacidosis [Conference abstract]. *Annals of Emergency Medicine*, 86 (3 Suppl 1), S84-S85.	WRONG TYPE OF ARTICLE
48	Besen, B.A.M.P., Boer, W., & Honore, P.M. (2021). Fluid management in diabetic ketoacidosis: new tricks for old dogs? *Intensive Care Medicine,* 47(11), 1312-1314.	WRONG TYPE OF ARTICLE
49	World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform. (2018). A clinical study comparing two different types of fluids in treatment of children with diabetic ketoacidosis [Clinical Trial registration].	WRONG TYPE OF ARTICLE

50	Erstad, B.L. (2022). Normal saline or balanced salt solutions for fluid administration with a focus on critical care and emergency medicine settings. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 79(3), 199-203.	WRONG TYPE OF ARTICLE
51	Evans, C.S., Semler, M.W., Jenkins, C., Lindsell, C., Casey, J.D., Rice, T.W., & Self, W.H. (2020). Balanced crystalloids vs saline in adults with diabetic ketoacidosis. [Conference abstract]. *Academic Emergency Medicine,* 27(Suppl 1), S55.	WRONG TYPE OF ARTICLE
52	Gershkovich, B., English, S. W., Doyle, M. A., Menon, K., & McIntyre, L. (2019). Choice of crystalloid fluid in the treatment of hyperglycemic emergencies: a systematic review protocol. Systematic Reviews, 8(1), 228.	WRONG TYPE OF ARTICLE
53	Ghosh, S. (2025). Intravenous Fluid Prescription in Diabetic Ketoacidosis: Where is the Evidence? *Indian Journal of Critical Care Medicine*, 29(1), 10-11.	WRONG TYPE OF ARTICLE
54	Gupta, P., & Nasa, P. (2025). Author response: Balanced Electrolyte Solutions in Diabetic Ketoacidosis: Where does Sterofundin Stand? *Indian Journal of Critical Care Medicine,* 29(2), 196.	WRONG TYPE OF ARTICLE
55	Kumar, D., Shaikh, F., Warsha, F., & Haider, S. (2021). Fluid management in diabetic ketoacidosis; comparing balanced fluids to normal saline [Conference abstract]. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine,* 203(9).	WRONG TYPE OF ARTICLE
56	Longani, N., & Villacres, S. (2022). Plasmalyte in dka to reduce iatrogenic hyperchloremia: A quality improvement project [Conference abstract]. *Critical Care Medicine,* 50(1 Suppl), 631.	WRONG TYPE OF ARTICLE

57	Maharjan, J. (2024). Effectiveness of Interventions for Emergency Care of Hypoglycaemia and Diabetic Ketoacidosis: A Systematic Review [Conference abstract]. Diabetes Research and Clinical Practice, 209(Suppl 1), Article 111468.	WRONG TYPE OF ARTICLE
58	ClinicalTrials.gov. (2021). Intravenous Fluids in Adults With Diabetic Ketoacidosis in the Emergency Department [Clinical Trial registration].	WRONG TYPE OF ARTICLE
59	ClinicalTrials.gov. (2023). Balanced Multi-Electrolyte Solution Versus Saline Trial for Diabetic KetoAcidosis [Clinical Trial registration].	WRONG TYPE OF ARTICLE
60	ClinicalTrials.gov. (2023). 0.9% Saline Versus Balanced Solutions in Severe Diabetic Ketoacidosis [Clinical Trial registration].	WRONG TYPE OF ARTICLE
61	ClinicalTrials.gov. (2024) Fluid Administration in Ketoacidosis (DRINK) [Clinical Trial registration].	WRONG TYPE OF ARTICLE
62	Pannu, A.K. (2025). Balanced Electrolyte Solutions in Diabetic Ketoacidosis: Where does Sterofundin Stand? *Indian Journal of Critical Care Medicine*, 29(2), 195.	WRONG TYPE OF ARTICLE
63	Ramanan, M., Rajbhandari, D., Koch, C., Abdelhamid, Y. A., Attokaran, A., Billot, L., ... & Venkatesh, B. (2025). Buffered salt solution versus 0.9% sodium chloride as fluid therapy for patients presenting with moderate to severe diabetic ketoacidosis: Study protocol for a Phase-3 cluster-crossover, blinded, randomised, controlled trial. *Critical Care and Resuscitation*, *27*(1), 100104.	WRONG TYPE OF ARTICLE
64	Schoeffler, H., Carbo, N., Duron, G., Roma, D., & Lesslie, S. (2023). Optimizing a dka protocol: balanced crystalloids versus normal saline [Conference abstract]. *Critical Care Medicine,* 51(1 Suppl), 94.	WRONG TYPE OF ARTICLE

65	Tsui, J., Bernardo, R., & Brown, B. (2019). Prospective study of balanced crystalloids versus saline in patients with diabetic ketoacidosis [Conference abstract]. *Critical Care Medicine*, 47(1 Suppl 1).	WRONG TYPE OF ARTICLE
66	Williams, V. (2020). 0.9% saline vs plasma-lyte as initial fluid in children with diabetic ketoacidosis (spink trial): A double blind randomized controlled trial [Conference abstract]. *Indian Journal of Critical Care Medicine*, 24(Suppl 2), S17.	WRONG TYPE OF ARTICLE
67	Yan, J., Slim, A., Van Aarsen, K., Choi, Y., Byrne, C., Poonai, N., Collins, H., & Clemens, K. (2023). BRISK-ED: balanced crystalloids (RInger's lactate) versus normal saline in adults with diabetic ketoacidosis in the emergency department: a pilot randomized controlled trial [Conference abstract]. *Canadian Journal of Emergency Medicine*, 25(Suppl 1), S51-S52.	WRONG TYPE OF ARTICLE
68	Yan, J. W., Slim, A., Van Aarsen, K., Choi, Y. H., Byrne, C., Poonai, N., ... & Clemens, K. K. (2023). Balanced crystalloids (RInger's lactate) versus normal Saline in adults with diabetic Ketoacidosis in the Emergency Department (BRISK-ED): a protocol for a pilot randomized controlled trial. *Pilot and Feasibility Studies*, *9*(1), 121.	WRONG TYPE OF ARTICLE
69	Yan, J.W., Slim, A., Van Aarsen, K., Choi, Y.-H., Byrne, C., Poonai, N., Collins, H., & Clemens, K.K. (2023). Balanced Crystalloids vs. Normal Saline in Adults With Diabetic Ketoacidosis: A Pilot Randomized Controlled Trial [Conference abstract]. *Academic Emergency Medicine*, 30(Suppl 1), 258-259.	WRONG TYPE OF ARTICLE
70	Zhang, B., Ochogbu, O., & Subedi, B. (2025). Efficacy of Balanced Solutions versus Normal Saline on Diabetic Keto-acidosis Resolution	WRONG TYPE OF ARTICLE

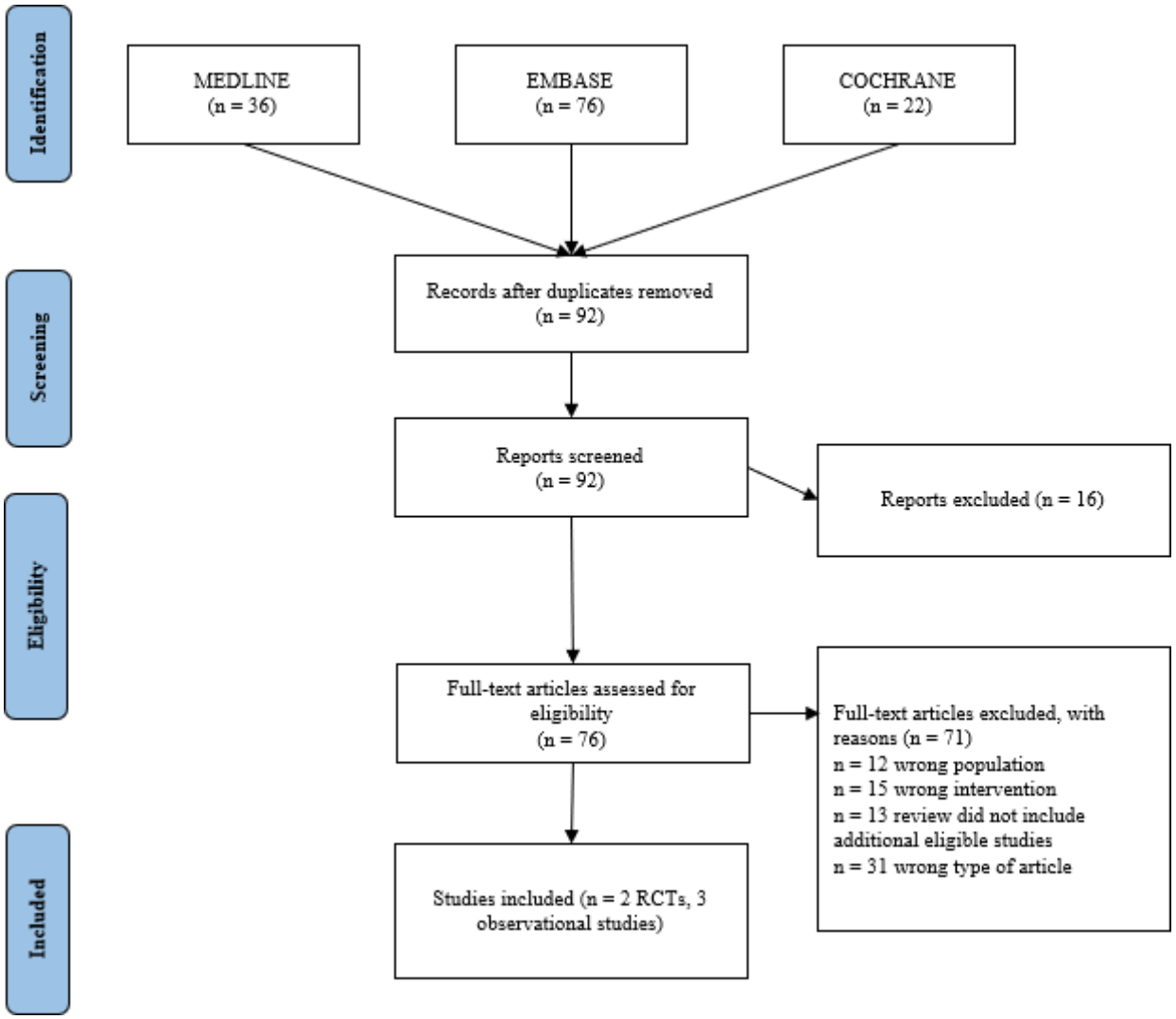
	[Conference abstract]. A*merican Journal of Health-System Pharmacy*, 82(Suppl 1), S617.	
71	ClinicalTrials.gov. (2021). Balanced Crystalloids (RInger's Lactate) Versus Normal Saline in Adults With Diabetic Ketoacidosis in the Emergency Department: a Pilot Randomized Controlled Trial (BRISK-ED) [Clinical Trial registration].	WRONG TYPE OF ARTICLE

Appendice C

Flowchart

SELEZIONE DEGLI STUDI

Figura 1. Flow Chart della selezione degli studi**.**



È stata effettuata una revisione sistematica con ricerca della letteratura sulle banche dati Embase, PubMed e Cochrane Library of Systematic Reviews (fino al 2 ottobre 2025) che ha identificato 134 records.

Sono stati selezionati 5 studi che soddisfano i criteri per rispondere al quesito clinico proposto, ovvero la determinazione dell'efficacia e della sicurezza dell'infusione endovenosa (EV) di soluzione Plasma-Lyte 148/A rispetto a soluzione salina normale (NaCl 0,9%) in paziente in età adulta con chetoacidosi diabetica (DKA):

Infusione endovenosa di soluzione Plasma-Lyte 148/A VS soluzione salina normale (NaCl 0,9%): 2 RCTs;

Infusione endovenosa di soluzione Plasma-Lyte 148/A VS soluzione salina normale (NaCl 0,9%): 3 studi osservazionali.

Sono stati individuati cinque studi (2 studi americani e 3 australiani) **Mahler 2011, Chua 2012, Oliver 2018, Ramanan 2021 e Attokaran 2023,** i quali hanno considerato pazienti in età adulta con chetoacidosi diabetica (DKA) che hanno ricevuto un'infusione endovenosa (EV) di soluzione Plasma-Lyte 148/A e una soluzione salina normale (NaCl 0,9%).

Tipologia e modalità di intervento

L'intervento consiste nella somministrazione di soluzione di Plasma-Lyte e il confronto nella somministrazione di soluzione salina normale (0.9%) per il ripristino volemico e il riequilibrio idro-elettrolitico.

Plasma-Lyte 148/A (commercializzato in Italia come Crystalsol) [1] è una soluzione endovenosa sterile e apirogena, priva di agenti batteriostatici e tamponi aggiunti. È indicata per il ripristino del volume intravascolare, per l'apporto di acqua ed elettroliti e per l'effetto alcalinizzante. La composizione comprende sodio cloruro 5.26 g/l, potassio cloruro 0.37 g/l, magnesio cloruro esaidrato 0.30 g/l, sodio acetato triidrato 3.68 g/l, sodio gluconato 5.02 g/l.

La soluzione salina normale (0.9%) [2] è un'infusione contenente esclusivamente sodio cloruro. È indicata per la reintegrazione di fluidi e la correzione del deficit di sodio e cloruro. Appartiene alla categoria delle soluzioni che influenzano l'equilibrio elettrolitico.

Tutti gli outcome sotto riportati sono stati considerati "critici" da parte del panel di esperti.

Effetti desiderabili

Tempo alla risoluzione della DKA

È stato individuato uno studio osservazionale, che considera l'outcome "Tempo alla risoluzione della DKA", Oliver 2018. Il seguente outcome è definito come "blood glucose concentration <200 mg/dL and 2 of the following: serum bicarbonate level ≥15 mEq/L, venous pH >7.3, and a calculated AG ≤12 mEq/L."

In Oliver 2018 il tempo medio alla risoluzione dell'acidosi è di 19.74 ore per il gruppo trattato con Plasma-Lyte (N=23) e di 18.05 ore per il gruppo di controllo trattato con soluzione salina normale (N=61).

Tempo alla risoluzione della chetoacidosi, in ore (studio osservazionale)			
	Media per soluzione Plasma-Lyte (N=23)	Media per soluzione salina normale (N=61)	p value
Oliver 2018	19.74	18.05	0.5080

Di seguito sono riportati i risultati in tabella:

Tempo alla risoluzione della chetoacidosi, in ore (studio osservazionale)		
	MD	95% CI
Oliver 2018	1.69	[-3.40; 6.78]

CI = Confidence Interval; MD = Mean Difference

Durata della degenza in terapia intensiva

Sono stati individuati 2 studi, 1 studio randomizzato controllato e 1 studio osservazionale, che considerano l'outcome "Durata della degenza in terapia intensiva", Chua 2012 e Ramanan 2021.

In Chua 2012 il tempo mediano della durata della degenza in terapia intensiva è di 1.79 giorni (Interquartile range, IQR 1.67 – 2.83 giorni)* per il gruppo trattato con Plasma-Lyte (N=9) e di 1.54 giorni (IQR 0.88-6.96 giorni)* per il gruppo di controllo trattato con soluzione salina normale (N=14). In Ramanan 2021 il tempo mediano della durata della degenza in terapia intensiva è di 2.04 giorni (IQR 0.96-3 giorni)* per il gruppo trattato con Plasma-Lyte (N=48) e di 2.29 giorni (IQR 1.71-3.33 giorni)* per il gruppo di controllo trattato con soluzione salina normale (N=42).

Durata della degenza in terapia intensiva (studio osservazionale)					
	Mediana (IQR) per soluzione Plasma-Lyte in ore	Mediana (IQR) per soluzione Plasma-Lyte in giorni*	Mediana (IQR) per soluzione salina normale in ore	Mediana (IQR) per soluzione salina normale in giorni*	p value
Chua 2012	43 (40-68)	1.79 (1.67-2.83)	37 (21-167)	1.54 (0.88-6.96)	0.477

IQR = InterQuartile Range

* Il valore originariamente espresso in ore è stato convertito in giorni per facilitare l'interpretazione dei dati.

Di seguito sono riportati i risultati in tabella:

Durata della degenza in terapia intensiva (studio osservazionale)		
	Median difference	95% CI
Chua 2012	0.25	[-2.79, 3.29]

CI = Confidence Interval

Durata della degenza in terapia intensiva (RCT)				
	Mediana (IQR) per soluzione Plasma-Lyte in ore	Mediana (IQR) per soluzione Plasma-Lyte in giorni*	Mediana (IQR) per soluzione salina normale in ore	Mediana (IQR) per soluzione salina normale in giorni*
Ramanan 2021	49 (23–72)	2.04 (0.96-3)	55 (41–80)	2.29 (1.71-3.33)

IQR = InterQuartile Range

* Il valore originariamente espresso in ore è stato convertito in giorni per facilitare l'interpretazione dei dati.

Di seguito sono riportati i risultati in tabella:

Durata della degenza in terapia intensiva (RCT)		
	Median difference	95% CI
Ramanan 2021	-0.25	[-0.95, 0.45]

CI = Confidence Interval

Durata della degenza ospedaliera

Sono stati individuati 2 studi, 1 studio randomizzato controllato e 1 studio osservazionale, che considerano l'outcome "Durata della degenza ospedaliera", Ramanan 2021 e Attokaran 2023.

In Ramanan 2021 il tempo mediano della durata della degenza ospedaliera è di 3.37 giorni (IQR 2.42-5.71 giorni)* per il gruppo trattato con Plasma-Lyte (N=48) e di 4.08 giorni (IQR 2.71-8.12 giorni)* per il gruppo di controllo trattato con soluzione salina normale (N=42). In Attokaran 2023 il tempo mediano della durata della degenza ospedaliera è di 1.9 giorni (IQR 1.2–3.1 giorni) per il gruppo trattato con Plasma-Lyte (N=28) e di 2.1 giorni (IQR 1.2–4.3giorni) per il gruppo di controllo trattato con soluzione salina normale (N=19).

Durata della degenza ospedaliera (RCT)				
	Mediana (IQR) per soluzione Plasma-Lyte in ore	Mediana (IQR) per soluzione Plasma-Lyte in giorni*	Mediana (IQR) per soluzione salina normale in ore	Mediana (IQR) per soluzione salina normale in giorni*
Ramanan 2021	81 (58–137)	3.37 (2.42-5.71)	98 (65–195)	4.08 (2.71-8.12)

IQR = InterQuartile Range

* Il valore originariamente espresso in ore è stato convertito in giorni per facilitare l'interpretazione dei dati.

Di seguito sono riportati i risultati in tabella:

Durata della degenza ospedaliera (RCT)		
	Median difference	95% CI
Ramanan 2021	-0.71	[-2.46, 1.04]

CI = Confidence Interval

Durata della degenza ospedaliera (studio osservazionale)			
	Mediana (IQR) per soluzione Plasma-Lyte in giorni	Mediana (IQR) per soluzione salina normale in giorni	p value
Attokaran 2023	1.9 (1.2–3.1)	2.1 (1.2–4.3)	0.76

IQR = InterQuartile Range

Di seguito sono riportati i risultati in tabella:

Durata della degenza ospedaliera (studio osservazionale)		
	Median difference	95% CI
Attokaran 2023	-0.2	[-1.65, 1.25]

CI = Confidence Interval

Effetti indesiderabili

Mortalità

Sono stati individuati 2 studi, 1 studio randomizzato controllato e 1 studio osservazionale, che considerano l'outcome "Mortalità", Ramanan 2021 e Attokaran 2023.

In Ramanan 2021 la morte si è verificata in 0 casi (0%) per il gruppo trattato con Plasma-Lyte (N=48) e in 1 caso (2.4%) per il gruppo di controllo trattato con soluzione salina normale (N=42). In Attokaran 2023 la morte si è verificata in 0 casi (0%) per il gruppo trattato con Plasma-Lyte (N=28) e in 0 casi (0%) per il gruppo di controllo trattato con soluzione salina normale (N=19).

Mortalità (RCT)		
	N eventi/N campione per soluzione Plasma-Lyte (%)	N eventi/N campione per soluzione salina normale (%)
Ramanan 2021	0/48 (0%)	1/42 (2.4%)

Mortalità (studio osservazionale)		
	N eventi/N campione per soluzione Plasma-Lyte (%)	N eventi/N campione per soluzione salina normale (%)
Attokaran 2023	0/28 (0%)	0/19 (0%)

Di seguito si riportano i risultati in tabella:

Mortalità (RCT)		
	RR	95% CI
Ramanan 2021	0.29	[0.01; 6.98]

CI = Confidence Interval; RR = Relative Risk

Incidenza di edema cerebrale

È stato individuato uno studio randomizzato controllato che considerano l'outcome "Incidenza di edema cerebrale", Mahler 2011.

In Mahler 2011 l'edema cerebrale si è verificato in 0 casi (0%) per il gruppo trattato con Plasma-Lyte (N=22) e in 0 casi (0%) per il gruppo di controllo trattato con soluzione salina normale (N=23).

Edema cerebrale (RCT)		
	N eventi/N campione per soluzione Plasma-Lyte (%)	N eventi/N campione per soluzione salina normale (%)
Mahler 2011	0/22 (0%)	0/23 (0%)

Incidenza di ipoglicemia

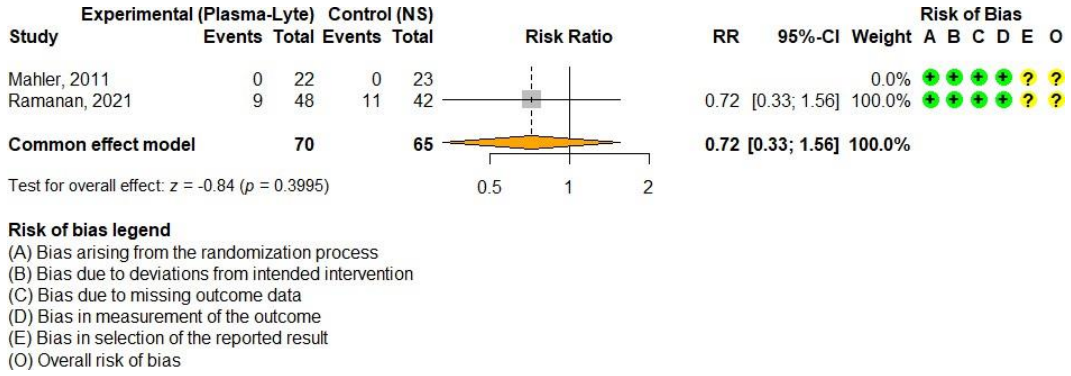
Sono stati individuati 2 studi randomizzati controllati che considerano l'outcome "Incidenza di ipoglicemia", Mahler 2011 e Ramanan 2021. In Ramanan 2021 l'ipoglicemia è definita come "plasma glucose < 3.8 mmol/L". In Mahler 2011 non è riportata la definizione di tale outcome.

In Mahler 2011 l'ipoglicemia si è verificato in 0 casi (0%) per il gruppo trattato con Plasma-Lyte (N=22) e in 0 casi (0%) per il gruppo di controllo trattato con soluzione salina normale (N=23).

In Ramanan 2021 l'ipoglicemia si è verificata in 9 casi (19%) per il gruppo trattato con Plasma-Lyte (N=48) e in 11 casi (26%) per il gruppo di controllo trattato con soluzione salina normale (N=42).

Incidenza di ipoglicemia (RCT)		
	N eventi/N campione per soluzione Plasma-Lyte (%)	N eventi/N campione per soluzione salina normale (%)
Mahler 2011	0/22 (0%)	0/23 (0%)
Ramanan 2021	9/48 (19%)	11/42 (26%)

Di seguito è riportato il forest plot:



Incidenza di ipokaliemia

È stato individuato uno studio randomizzato controllato che considerano l'outcome "Incidenza di ipokaliemia", Ramanan 2021. In Ramanan 2021 l'ipokaliemia è definita come "serum potassium < 3 mmol/L". In Ramanan 2021 l'ipokaliemia si è verificata in 5 casi (10%) per il gruppo trattato con Plasma-Lyte (N=48) e in 7 caso (17%) per il gruppo di controllo trattato con soluzione salina normale (N=42).

Ipokaliemia (RCT)		
	N eventi/N campione per soluzione Plasma-Lyte (%)	N eventi/N campione per soluzione salina normale (%)
Ramanan 2021	5/48 (10%)	7/42 (17%)

Di seguito si riportano i risultati in tabella:

Ipokaliemia (RCT)		
	RR	95% CI
Ramanan 2021	0.63	[0.21; 1.82]

CI = Confidence Interval; RR = Relative Risk

I riferimenti degli studi presenti nella seguente appendice sono riportati nell'appendice F.

Referenze

[1] Baxter S.p.A. (2021). *Crystalsol Soluzione per infusione - Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP).* Agenzia del Farmaco.

[2] Baxter S.p.A. (2026). *Sodio cloruro 0,9% Soluzione per infusione - Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP).* Agenzia del Farmaco.

Appendice D

Valutazione metodologica e analisi della qualità degli studi inclusi

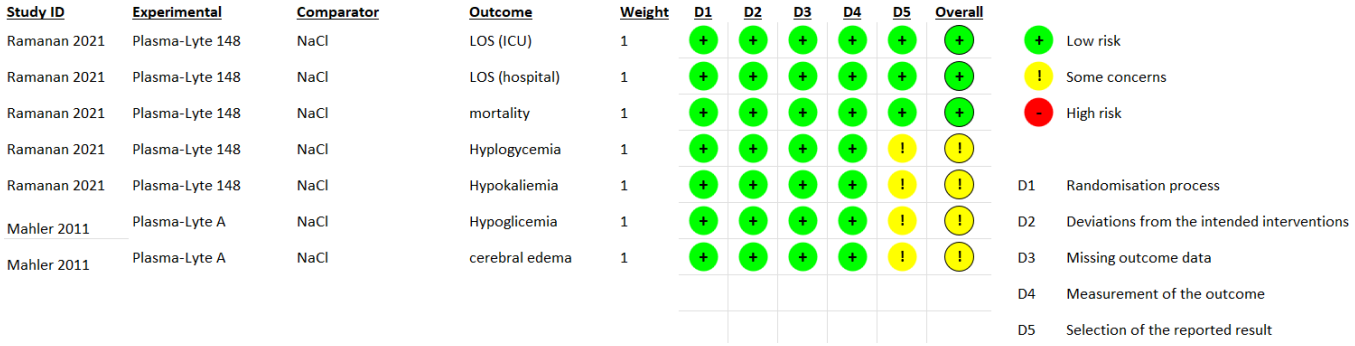
Per garantire l'affidabilità delle conclusioni, tutti gli studi inclusi nella presente analisi sono stati sottoposti a una rigorosa valutazione della qualità metodologica. In particolare:

- Gli outcome di ciascun studio sono stati valutati singolarmente utilizzando il sistema Risk of Bias 2 (RoB 2)[1], strumento standard per la valutazione del rischio di bias negli studi clinici randomizzati.
- Gli outcome di ciascun studio sono stati valutati singolarmente utilizzando Newcastle-Ottawa Scale (NOS)[2], strumento standard per la valutazione del rischio di bias negli studi osservazionali. La NOS è stata utilizzata in maniera outcome-centrica in modo da ottenere una valutazione più conservativa che rispecchiasse i limiti degli studi ed il contesto regolativo della presente LG.

Questo approccio garantisce un'analisi robusta e trasparente, permettendo di formulare raccomandazioni basate su evidenze scientifiche di alta qualità.

Risultati della valutazione RoB 2: Sintesi degli Studi

Infusione di soluzione Plasma-Lyte 148/A rispetto a soluzione salina normale (NaCl 0,9%)



[1] Lo strumento RoB 2 offre un quadro di riferimento per valutare il rischio di bias di un singolo outcome (una stima dell'effetto di un intervento sperimentale rispetto a un intervento di confront su un determinato esito) derivante da qualsiasi tipo di studio randomizzato. *(ref: https://methods.cochrane.org/risk-bias-2)*

[2] Newcastle-Ottawa Scale (NOS) è una checklist sviluppata per valutare la qualità di studi non randomizzati, mediante analisi, per gli studi di coorte, dei seguenti domini: selezione dei partecipanti, comparabilità ed esiti. *(ref: Wells GA, Shea B, O'Connell D, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Assessing the Quality of Nonrandomised Studies in Meta-analyses. Ottawa: Ottawa Hospital Research Institute)*

Infusione di soluzione Plasma-Lyte 148/A rispetto a soluzione salina normale (NaCl 0,9%)

Risk of Bias 2

Length of stay in intensive care unit (ICU)

Ramanan, 2021

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Bias arising from the randomization process	LOW	Participating sites were allocated using randomly generated computer tables in a 1:1 ratio to PL or SC for the first intervention period. Allocation for the first intervention period was concealed from the sites until 1 week prior to commencement. Although the sites were informed of the allocation for the first intervention period one week before it began, all eligible patients admitted to each ICU during the intervention period were included. Therefore, the risk of selection bias due to allocation concealment is minimal. The age and sex distributions, body mass index and clinical observations were similar between the two groups. There were more patients with Type 1 diabetes (83% versus 67%), higher initial anion gap (32 mEq/L, IQR 24–35 versus 28 mEq/L, IQR 25–32) and higher initial blood ketone concentrations (6.2 mmol/L, IQR 5.6–7.7 versus 5.4 mmol/L, IQR 4.9–6.7) in the PL versus SC group. The observed baseline differences do not suggest a problem with the randomisation process; they are most likely due to chance.

Bias due to deviations from intended interventions	LOW	SCOPE-DKA was a cluster, crossover, open-label, randomized, controlled trial. While there was a separation between the groups in terms of the fluids administered, adherence to allocated fluids was not high in the PL group. There were substantial volumes of SC used, although if it influenced the clinical outcomes, it would tend to bias the results towards the null (Type-2 error) rather than leading to an erroneous conclusion of superiority (Type-1 error) for PL. As this trial allowed for usual local practices for drug dilution, often done using SC, it is likely that some of the non-compliance in the PL group can be explained by this. Additionally, compliance was better overall in ICU compared to ED, which may reflect greater familiarity with PL use amongst intensive care staff and better education of ICU compared to ED staff with regards to trial procedures.
Bias due to missing outcome data	LOW	All outcomes were analyzed at an individual patient level on a modified intention-to-treat basis (i.e., patients with complete outcome data for the primary outcome) according to the fluid allocation, regardless of the type of fluid received. Three cases were not included in the analysis due to a lack of primary outcome data. Given the small expected sample size, we did not add a random cluster-period effect, thus assuming constant correlations within a site regardless of the period. One site commenced recruitment but was unable to continue recruitment for the entire duration of the trial due to unanticipated changes to local staffing and resourcing. The two patients recruited at this site were lost to follow-up and did not have any treatment or outcome data, therefore, they were not included in the analyses. There was one additional patient with missing data for the primary outcome, leaving a final modified-intention-to-treat-analysis cohort of 90 patients: 48 (53%) in the PL group and 42 (47%) in the SC group.

Bias in measurement of the outcome	LOW	Biochemical analyses, including electrolytes and acid-base values, were measured using point-of-care blood gas analysers. Ketone concentrations were measured on capillary blood samples using point-of-care blood ketone analysers. These devices measure beta-hydroxybutyrate. All measurements were performed at the individual sites using locally available devices. As the devices differ between clusters, variability may be greater. However, there is no reason to believe that the outcome differed systematically between interventions.
Bias in selection of the reported result	LOW	SCOPE-DKA was a cluster, crossover, open-label, randomized, controlled trial. Although the trial was open-label, all outcomes were objective measurements. Data were analysed in accordance with a pre-specified analysis plan, finalized before unblinded outcome data were available. Each outcome was measured using a single, well-defined method at a single time point; no alternative scales or definitions were available. Therefore, the numerical result could not have been chosen based on these outcomes.
Overall bias	**LOW**	

Length of hospital stay

Ramanan, 2021

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Bias arising from the randomization process	LOW	Participating sites were allocated using randomly generated computer tables in a 1:1 ratio to PL or SC for the first intervention period. Allocation for the first intervention period was concealed from the sites until 1 week prior to commencement. Although the sites were informed of the allocation for the first intervention period one week before it began, all eligible patients admitted to each ICU during the intervention period were included. Therefore, the risk of selection bias due to allocation concealment is minimal. The age and sex distributions, body mass index and clinical observations were similar between the two groups. There were more patients with Type 1 diabetes (83% versus 67%), higher initial anion gap (32 mEq/L, IQR 24–35 versus 28 mEq/L, IQR 25–32) and higher initial blood ketone concentrations (6.2 mmol/L, IQR 5.6–7.7 versus 5.4 mmol/L, IQR 4.9–6.7) in the PL versus SC group. The observed baseline differences do not suggest a problem with the randomisation process; they are most likely due to chance.
Bias due to deviations from intended interventions	LOW	SCOPE-DKA was a cluster, crossover, open-label, randomized, controlled trial. While there was a separation between the groups in terms of the fluids administered, adherence to allocated fluids was not high in the PL group. There were substantial volumes of SC used, although if it influenced the clinical outcomes, it would tend to bias the results towards

		the null (Type-2 error) rather than leading to an erroneous conclusion of superiority (Type-1 error) for PL. As this trial allowed for usual local practices for drug dilution, often done using SC, it is likely that some of the non-compliance in the PL group can be explained by this. Additionally, compliance was better overall in ICU compared to ED, which may reflect greater familiarity with PL use amongst intensive care staff and better education of ICU compared to ED staff with regards to trial procedures.
Bias due to missing outcome data	**LOW**	All outcomes were analyzed at an individual patient level on a modified intention-to-treat basis (i.e., patients with complete outcome data for the primary outcome) according to the fluid allocation, regardless of the type of fluid received. Three cases were not included in the analysis due to a lack of primary outcome data. Given the small expected sample size, we did not add a random cluster-period effect, thus assuming constant correlations within a site regardless of the period. One site commenced recruitment but was unable to continue recruitment for the entire duration of the trial due to unanticipated changes to local staffing and resourcing. The two patients recruited at this site were lost to follow-up and did not have any treatment or outcome data, therefore, they were not included in the analyses. There was one additional patient with missing data for the primary outcome, leaving a final modified-intention-to-treat-analysis cohort of 90 patients: 48 (53%) in the PL group and 42 (47%) in the SC group.
Bias in measurement of the outcome	LOW	Biochemical analyses, including electrolytes and acid-base values, were measured using point-of-care blood gas analysers. Ketone concentrations were measured on capillary blood samples using point-of-care blood ketone

		analysers. These devices measure beta-hydroxybutyrate. All measurements were performed at the individual sites using locally available devices. As the devices differ between clusters, variability may be greater. However, there is no reason to believe that the outcome differed systematically between interventions. SCOPE-DKA was a cluster, crossover, open-label, randomized, controlled trial. Although the trial was open-label, all outcomes were objective measurements. Data were analysed in accordance with a pre-specified analysis plan, finalized before unblinded outcome data were available.
Bias in selection of the reported result	LOW	Each outcome was measured using a single, well-defined method at a single time point; no alternative scales or definitions were available. Therefore, the numerical result could not have been chosen based on these outcomes.
Overall bias	**LOW**	

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Bias arising from the randomization process	LOW	Participating sites were allocated using randomly generated computer tables in a 1:1 ratio to PL or SC for the first intervention period. Allocation for the first intervention period was concealed from the sites until 1 week prior to commencement. Although the sites were informed of the allocation for the first intervention period one week before it began, all eligible patients admitted to each ICU during the intervention period were included. Therefore, the risk of selection bias due to allocation concealment is minimal. The age and sex distributions, body mass index and clinical observations were similar between the two groups. There were more patients with Type 1 diabetes (83% versus 67%), higher initial anion gap (32 mEq/L, IQR 24–35 versus 28 mEq/L, IQR 25–32) and higher initial blood ketone concentrations (6.2 mmol/L, IQR 5.6–7.7 versus 5.4 mmol/L, IQR 4.9–6.7) in the PL versus SC group. The observed baseline differences do not suggest a problem with the randomisation process; they are most likely due to chance.
Bias due to deviations from intended interventions	LOW	SCOPE-DKA was a cluster, crossover, open-label, randomized, controlled trial. While there was a separation between the groups in terms of the fluids administered, adherence to allocated fluids was not high in the PL group. There were substantial volumes of SC used, although if it influenced the clinical outcomes, it would tend to bias the results towards

		the null (Type-2 error) rather than leading to an erroneous conclusion of superiority (Type-1 error) for PL. As this trial allowed for usual local practices for drug dilution, often done using SC, it is likely that some of the non-compliance in the PL group can be explained by this. Additionally, compliance was better overall in ICU compared to ED, which may reflect greater familiarity with PL use amongst intensive care staff and better education of ICU compared to ED staff with regards to trial procedures.
Bias due to missing outcome data	LOW	All outcomes were analyzed at an individual patient level on a modified intention-to-treat basis (i.e., patients with complete outcome data for the primary outcome) according to the fluid allocation, regardless of the type of fluid received. Three cases were not included in the analysis due to a lack of primary outcome data. Given the small expected sample size, we did not add a random cluster-period effect, thus assuming constant correlations within a site regardless of the period. One site commenced recruitment but was unable to continue recruitment for the entire duration of the trial due to unanticipated changes to local staffing and resourcing. The two patients recruited at this site were lost to follow-up and did not have any treatment or outcome data, therefore, they were not included in the analyses. There was one additional patient with missing data for the primary outcome, leaving a final modified-intention-to-treat-analysis cohort of 90 patients: 48 (53%) in the PL group and 42 (47%) in the SC group.
Bias in measurement of the outcome	LOW	Biochemical analyses, including electrolytes and acid-base values, were measured using point-of-care blood gas analysers. Ketone concentrations were measured on capillary blood samples using point-of-care blood ketone

		analysers. These devices measure beta-hydroxybutyrate. All measurements were performed at the individual sites using locally available devices. As the devices differ between clusters, variability may be greater. However, there is no reason to believe that the outcome differed systematically between interventions. SCOPE-DKA was a cluster, crossover, open-label, randomized, controlled trial. Although the trial was open-label, all outcomes were objective measurements. Data were analysed in accordance with a pre-specified analysis plan, finalized before unblinded outcome data were available.
Bias in selection of the reported result	LOW	Each outcome was measured using a single, well-defined method at a single time point; no alternative scales or definitions were available. Therefore, the numerical result could not have been chosen based on these outcomes.
Overall bias	**LOW**	

Incidence of cerebral edema

Mahler, 2011

Bias	**Authors' judgement**	**Support for judgement**

Bias arising from the randomization process	LOW	Randomization was achieved by block randomization of 8 consecutive subjects, and the investigators were blinded to the randomization schedule. Patients were randomized 1:1 to a standardized resuscitation protocol with 0.9% NS or BES. The institution's research pharmacy provided blinded study fluids according to the randomization schedule. Subjects randomized to the NS group had a mean baseline serum chloride of 94 mmol/L (95% confidence interval [CI] = 92-96) compared with 98 mmol/L (95% CI = 96-100) for the patients randomized to the BES group (P = .027). Patients randomized to the NS group had a mean serum bicarbonate of 10 mmol/L (95% CI = 8-12) vs 10.5 mmol/L (95% CI = 9-12) for the BES group (P = .67). Baseline characteristics including sample size, age, and sex distribution were well balanced between groups. Although a small statistically significant difference in baseline serum chloride was observed, this imbalance was isolated, of limited magnitude, and not accompanied by differences in other key baseline variables.
Bias due to deviations from intended interventions	LOW	This was a prospective, randomized, double-blind study comparing resuscitation with BES and NS in patients with DKA. The investigators were blinded to the randomization schedule. An intention-to-treat analysis was performed on patients meeting inclusion criteria and receiving at least 4 hours of study fluid.
Bias due to missing outcome data	LOW	Table 1 shows the outcomes for all participants who were randomised (23 in the NS group and 22 in the BES group).

Bias in measurement of the outcome	LOW	After initiation of the fluid resuscitation, a chemistry panel was measured every 2 hours for the duration of the study. Subjects were monitored for adverse events, such as cerebral edema and hypoglycemia. It is most likely that the laboratory methods used are validated and the same for both groups. The study is described as prospective, randomised and double-blind, with investigators blinded to the randomisation schedule. Although blinding of outcome assessors is not explicitly stated, it is likely that they were unaware of the intervention received by participants.
Bias in selection of the reported result	SOME CONCERNS	The trial was not prospectively registered, and there is no pre-specified statistical analysis plan available. Each outcome was measured using a single, well-defined method at a single time point; no alternative scales or definitions were available. Therefore, the numerical result could not have been chosen based on these outcomes. Although there is no pre-specified analysis plan available, the outcome is objective and analysed in a standard way, with no indication of multiple analytical options. Therefore, it is unlikely that the numerical result was selectively reported based on the analysis used.
Overall bias	**SOME CONCERNS**	

Incidence of hypoglycemia

Mahler, 2011

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Bias arising from the randomization process	LOW	Randomization was achieved by block randomization of 8 consecutive subjects, and the investigators were blinded to the randomization schedule. Patients were randomized 1:1 to a standardized resuscitation protocol with 0.9% NS or BES. The institution's research pharmacy provided blinded study fluids according to the randomization schedule. Subjects randomized to the NS group had a mean baseline serum chloride of 94 mmol/L (95% confidence interval [CI] = 92-96) compared with 98 mmol/L (95% CI = 96-100) for the patients randomized to the BES group (P = .027). Patients randomized to the NS group had a mean serum bicarbonate of 10 mmol/L (95% CI = 8-12) vs 10.5 mmol/L (95% CI = 9-12) for the BES group (P = .67). Baseline characteristics including sample size, age, and sex distribution were well balanced between groups. Although a small statistically significant difference in baseline serum chloride was observed, this imbalance was isolated, of limited magnitude, and not accompanied by differences in other key baseline variables.
Bias due to deviations from intended interventions	LOW	This was a prospective, randomized, double-blind study comparing resuscitation with BES and NS in patients with DKA. The investigators were blinded to the randomization schedule.

		An intention-to-treat analysis was performed on patients meeting inclusion criteria and receiving at least 4 hours of study fluid.
Bias due to missing outcome data	LOW	Table 1 shows the outcomes for all participants who were randomised (23 in the NS group and 22 in the BES group).
Bias in measurement of the outcome	LOW	After initiation of the fluid resuscitation, a chemistry panel was measured every 2 hours for the duration of the study. Subjects were monitored for adverse events, such as cerebral edema and hypoglycemia. It is most likely that the laboratory methods used are validated and the same for both groups. The study is described as prospective, randomised and double-blind, with investigators blinded to the randomisation schedule. Although blinding of outcome assessors is not explicitly stated, it is likely that they were unaware of the intervention received by participants.
Bias in selection of the reported result	SOME CONCERNS	The trial was not prospectively registered, and there is no pre-specified statistical analysis plan available. Each outcome was measured using a single, well-defined method at a single time point; no alternative scales or definitions were available. Therefore, the numerical result could not have been chosen based on these outcomes. Although there is no pre-specified analysis plan available, the outcome is objective and analysed in a standard way, with no indication of multiple analytical options. Therefore, it is unlikely that the numerical result was selectively reported based on the analysis used.
Overall bias	**SOME CONCERNS**	

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Bias arising from the randomization process	LOW	Participating sites were allocated using randomly generated computer tables in a 1:1 ratio to PL or SC for the first intervention period. Allocation for the first intervention period was concealed from the sites until 1 week prior to commencement. Although the sites were informed of the allocation for the first intervention period one week before it began, all eligible patients admitted to each ICU during the intervention period were included. Therefore, the risk of selection bias due to allocation concealment is minimal. The age and sex distributions, body mass index and clinical observations were similar between the two groups. There were more patients with Type 1 diabetes (83% versus 67%), higher initial anion gap (32 mEq/L, IQR 24–35 versus 28 mEq/L, IQR 25–32) and higher initial blood ketone concentrations (6.2 mmol/L, IQR 5.6–7.7 versus 5.4 mmol/L, IQR 4.9–6.7) in the PL versus SC group. The observed baseline differences do not suggest a problem with the randomisation process; they are most likely due to chance.
Bias due to deviations from intended interventions	LOW	SCOPE-DKA was a cluster, crossover, open-label, randomized, controlled trial. While there was a separation between the groups in terms of the fluids administered, adherence to allocated fluids was not high in the PL group. There were substantial volumes of SC used, although if it influenced the clinical outcomes, it would tend to bias the results towards the null (Type-2 error) rather than leading to an erroneous conclusion of superiority (Type-1 error)

		for PL. As this trial allowed for usual local practices for drug dilution, often done using SC, it is likely that some of the non-compliance in the PL group can be explained by this. Additionally, compliance was better overall in ICU compared to ED, which may reflect greater familiarity with PL use amongst intensive care staff and better education of ICU compared to ED staff with regards to trial procedures.
Bias due to missing outcome data	LOW	All outcomes were analyzed at an individual patient level on a modified intention-to-treat basis (i.e., patients with complete outcome data for the primary outcome) according to the fluid allocation, regardless of the type of fluid received. Three cases were not included in the analysis due to a lack of primary outcome data. Given the small expected sample size, we did not add a random cluster-period effect, thus assuming constant correlations within a site regardless of the period. One site commenced recruitment but was unable to continue recruitment for the entire duration of the trial due to unanticipated changes to local staffing and resourcing. The two patients recruited at this site were lost to follow-up and did not have any treatment or outcome data, therefore, they were not included in the analyses. There was one additional patient with missing data for the primary outcome, leaving a final modified-intention-to-treat-analysis cohort of 90 patients: 48 (53%) in the PL group and 42 (47%) in the SC group.
Bias in measurement of the outcome	LOW	Biochemical analyses, including electrolytes and acid-base values, were measured using point-of-care blood gas analysers. Ketone concentrations were measured on capillary blood samples using point-of-care blood ketone analysers. These devices measure beta-hydroxybutyrate. All measurements were performed at the individual sites using locally available devices.

		As the devices differ between clusters, variability may be greater. However, there is no reason to believe that the outcome differed systematically between interventions. SCOPE-DKA was a cluster, crossover, open-label, randomized, controlled trial. Although the trial was open-label, all outcomes were objective measurements.
Bias in selection of the reported result	SOME CONCERNS	The outcome was not included in the trial protocol. Each outcome was measured using a single, well-defined method at a single time point; no alternative scales or definitions were available. Therefore, the numerical result could not have been chosen based on these outcomes.
Overall bias	**SOME CONCERNS**	

Incidence of hypokalemia

Ramanan, 2021

Bias	**Authors' judgement**	**Support for judgement**
Bias arising from the randomization process	LOW	Participating sites were allocated using randomly generated computer tables in a 1:1 ratio to PL or SC for the first intervention period. Allocation for the first intervention period was concealed from the sites until 1 week prior to commencement. Although the sites were informed of the allocation for the first intervention period one week before

		it began, all eligible patients admitted to each ICU during the intervention period were included. Therefore, the risk of selection bias due to allocation concealment is minimal. The age and sex distributions, body mass index and clinical observations were similar between the two groups. There were more patients with Type 1 diabetes (83% versus 67%), higher initial anion gap (32 mEq/L, IQR 24–35 versus 28 mEq/L, IQR 25–32) and higher initial blood ketone concentrations (6.2 mmol/L, IQR 5.6–7.7 versus 5.4 mmol/L, IQR 4.9–6.7) in the PL versus SC group. The observed baseline differences do not suggest a problem with the randomisation process; they are most likely due to chance.
Bias due to deviations from intended interventions	LOW	SCOPE-DKA was a cluster, crossover, open-label, randomized, controlled trial. While there was a separation between the groups in terms of the fluids administered, adherence to allocated fluids was not high in the PL group. There were substantial volumes of SC used, although if it influenced the clinical outcomes, it would tend to bias the results towards the null (Type-2 error) rather than leading to an erroneous conclusion of superiority (Type-1 error) for PL. As this trial allowed for usual local practices for drug dilution, often done using SC, it is likely that some of the non-compliance in the PL group can be explained by this. Additionally, compliance was better overall in ICU compared to ED, which may reflect greater familiarity with PL use amongst intensive care staff and better education of ICU compared to ED staff with regards to trial procedures. All outcomes were analyzed at an individual patient level on a modified intention-to-treat basis (i.e., patients with complete outcome data for the primary outcome) according to the fluid allocation, regardless of the type of fluid received. Three cases were not included in the analysis due to a lack of primary outcome data.

		Given the small expected sample size, we did not add a random cluster-period effect, thus assuming constant correlations within a site regardless of the period.
Bias due to missing outcome data	LOW	One site commenced recruitment but was unable to continue recruitment for the entire duration of the trial due to unanticipated changes to local staffing and resourcing. The two patients recruited at this site were lost to follow-up and did not have any treatment or outcome data, therefore, they were not included in the analyses. There was one additional patient with missing data for the primary outcome, leaving a final modified-intention-to-treat-analysis cohort of 90 patients: 48 (53%) in the PL group and 42 (47%) in the SC group.
Bias in measurement of the outcome	LOW	Biochemical analyses, including electrolytes and acid-base values, were measured using point-of-care blood gas analysers. Ketone concentrations were measured on capillary blood samples using point-of-care blood ketone analysers. These devices measure beta-hydroxybutyrate. All measurements were performed at the individual sites using locally available devices. As the devices differ between clusters, variability may be greater. However, there is no reason to believe that the outcome differed systematically between interventions.
		SCOPE-DKA was a cluster, crossover, open-label, randomized, controlled trial. Although the trial was open-label, all outcomes were objective measurements.
Bias in selection of the reported result	SOME CONCERNS	The outcome was not included in the trial protocol.

		Each outcome was measured using a single, well-defined method at a single time point; no alternative scales or definitions were available. Therefore, the numerical result could not have been chosen based on these outcomes.
Overall bias	**SOME CONCERNS**	

Risultati della valutazione Newcastle-Ottawa Scale: Sintesi degli Studi

Infusione di soluzione Plasma-Lyte 148/A rispetto a soluzione salina normale (NaCl 0,9%)

	Selection	**Comparability**	**Outcome**	**Overall**
Time to resolution of DKA (Oliver 2018)	★★★★		★★★	Poor quality
ICU LOS (Chua 2012)	★★★★		★★★	Poor quality
Hospital LOS (Attokaran 2023)	★★★★		★★★	Poor quality
Mortality (Attokaran 2023)	★★★★		★★★	Poor quality

Thresholds for converting the Newcastle-Ottawa scales to Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) standards:

- Good quality: 3 or 4 stars in selection domain AND 1 or 2 stars in comparability domain AND 2 or 3 stars in outcome/exposure domain
- Fair quality: 2 stars in selection domain AND 1 or 2 stars in comparability domain AND 2 or 3 stars in outcome/exposure domain
- Poor quality: 0 or 1 star in selection domain OR 0 stars in comparability domain OR 0 or 1 stars in outcome/exposure domain

Infusione di soluzione Plasma-Lyte 148/A rispetto a soluzione salina normale (NaCl 0,9%)

Newcastle-Ottawa Scale

Time to resolution of DKA

Oliver 2018

		Authors' judgement	Support for judgement
Selection	1. Representativeness of the exposed cohort	★	Cohort study of patients treated for diabetic ketoacidosis (DKA) at a large, urban, academic medical center emergency department (ED), identified via International Classification of Diseases, Ninth Revision (ICD-9) codes for DKA.
	2. Selection of the non-exposed cohort	★	Patients received Plasma-Lyte (PL), sodium chloride 0.9% (NS), or a combination of the 2 for resuscitation. They were assigned to groups according to the volume of fluid they received: Those who received predominantly PL were called the PL group, and those who received predominantly NS were assigned to the NS group. They could receive up to 1 L of the other fluid and remain in their assigned group.
	3. Ascertainment of exposure	★	Data were abstracted retrospectively from medical records.
	4. Demonstration that outcome of interest was not present at start of study	★	DKA had not resolved at the start of the study.

Comparability	1. Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis controlled for confounders		No control for confounders.
Outcome	1. Assessment of outcome	★	Data were abstracted retrospectively from medical records.
	2. Was follow-up long enough for outcomes to occur	★	Since outcome assessment necessarily requires that the event occur, follow-up is by definition adequate for detecting the outcome.
	3. Adequacy of follow-up of cohorts	★	61 cases were analyzed in the PL group and 23 cases in the NS group.
Overall		Poor quality	

DKA resolution

Oliver 2018

		Authors' judgement	**Support for judgement**
Selection	1. Representativeness of the exposed cohort	★	Cohort study of patients treated for diabetic ketoacidosis (DKA) at a large, urban, academic medical center emergency department (ED), identified via International Classification of Diseases, Ninth Revision (ICD-9) codes for DKA.

	2. Selection of the non-exposed cohort	★	Patients received Plasma-Lyte (PL), sodium chloride 0.9% (NS), or a combination of the 2 for resuscitation. They were assigned to groups according to the volume of fluid they received: Those who received predominantly PL were called the PL group, and those who received predominantly NS were assigned to the NS group. They could receive up to 1 L of the other fluid and remain in their assigned group.
	3. Ascertainment of exposure	★	Data were abstracted retrospectively from medical records.
	4. Demonstration that outcome of interest was not present at start of study	★	DKA had not resolved at the start of the study.
Comparability	1. Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis controlled for confounders		No control for confounders.
Outcome	1. Assessment of outcome	★	Data were abstracted retrospectively from medical records.
	2. Was follow-up long enough for outcomes to occur	★	The follow-up was considered adequate because the evaluated outcome occurs in an emergency, acute-phase setting. In this context, the time required for the outcome to occur is short by nature, and the study observed patients for a sufficient period to record its occurrence.

	3. Adequacy of follow-up of cohorts	★	61 cases were analyzed in the PL group and 23 cases in the NS group.
Overall		Poor quality	

Mortality

Attokaran 2023

		Authors' judgement	**Support for judgement**
Selection	1. Representativeness of the exposed cohort	★	Caboolture and Rockhampton Hospitals in Queensland have similar emergency department (ED) and intensive care unit (ICU) characteristics and clinical practice. All eligible patients with diabetic ketoacidosis (DKA) received either plasmalyte (PL) or 0.9% sodium chloride (SC) according to their site allocation for all fluid boluses and maintenance fluids in ED and up to 72 h in ICU, or ICU discharge, whichever occurred earlier.
	2. Selection of the non-exposed cohort	★	All eligible patients with diabetic ketoacidosis (DKA) received either plasmalyte (PL) or 0.9% sodium chloride (SC) according to their site allocation for all fluid boluses and maintenance fluids in ED and up to 72 h in ICU, or ICU discharge, whichever occurred earlier.

	3. Ascertainment of exposure	★	We identified all other DKA patients who presented to the participating EDs, who did not require ICU admission, through a retrospective review of EDIS (ED information system used in Queensland Health). This would capture all patients presenting to both EDs'.
	4. Demonstration that outcome of interest was not present at start of study	★	No death present at start of the study.
Comparability	1. Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis controlled for confounders		No control for confounders related to outcome.
Outcome	1. Assessment of outcome	★	Data from the ED information system used in Queensland Health.
	2. Was follow-up long enough for outcomes to occur	★	The follow-up was considered adequate because the evaluated outcome occurs in an emergency, acute-phase setting. In this context, the time required for the outcome to occur is short by nature, and the study observed patients for a sufficient period to record its occurrence.
	3. Adequacy of follow-up of cohorts	★	All cases were analyzed.
Overall		Poor quality	

		Authors' judgement	Support for judgement
Selection	1. Representativeness of the exposed cohort	★	Involving adult patients with diabetic ketoacidosis (DKA) admitted to the intensive care units (ICUs) of 3 tertiary hospitals in Australia. Patients admitted to the emergency department and then to the ICU with moderate to severe DKA based on pH criteria.
	2. Selection of the non-exposed cohort	★	Involving adult patients with diabetic ketoacidosis (DKA) admitted to the intensive care units (ICUs) of 3 tertiary hospitals in Australia. Patients admitted to the emergency department and then to the ICU with moderate to severe DKA based on pH criteria. We compared the use of Plasma-Lyte (PL) vs 0.9% saline (NS) as the predominant resuscitation crystalloid administered in the initial 12 hours of volume.
	3. Ascertainment of exposure	★	While the authors do not explicitly state that exposure data were extracted from medical records, it can be reasonably inferred that ascertainment of exposure relied on hospital treatment records, given that detailed information on fluid type and volume was recorded over time. Therefore, exposure was classified as a secure record.

	4. Demonstration that outcome of interest was not present at start of study	★	Length of stay (LOS) cannot be measured at the start of the study.
Comparability	1. Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis controlled for confounders		No control for confounders related to outcome.
Outcome	1. Assessment of outcome	★	Although outcome assessment is not explicitly described as record linkage, the clinical and laboratory nature of the outcomes suggests that they were obtained through hospital information systems and clinical records. Therefore, outcome assessment was classified as record linkage.
	2. Was follow-up long enough for outcomes to occur	★	The follow-up period was sufficiently long, as all participants were discharged.
	3. Adequacy of follow-up of cohorts	★	All cases were analyzed.
Overall		Poor quality	

		Authors' judgement	Support for judgement
Selection	1. Representativeness of the exposed cohort	★	Caboolture and Rockhampton Hospitals in Queensland have similar emergency department (ED) and intensive care unit (ICU) characteristics and clinical practice. All eligible patients with diabetic ketoacidosis (DKA) received either plasmalyte (PL) or 0.9% sodium chloride (SC) according to their site allocation for all fluid boluses and maintenance fluids in ED and up to 72 h in ICU, or ICU discharge, whichever occurred earlier.
	2. Selection of the non-exposed cohort	★	All eligible patients with diabetic ketoacidosis (DKA) received either plasmalyte (PL) or 0.9% sodium chloride (SC) according to their site allocation for all fluid boluses and maintenance fluids in ED and up to 72 h in ICU, or ICU discharge, whichever occurred earlier.
	3. Ascertainment of exposure	★	We identified all other DKA patients who presented to the participating EDs, who did not require ICU admission, through a retrospective review of EDIS (ED information system used in Queensland Health). This would capture all patients presenting to both EDs'.

	4. Demonstration that outcome of interest was not present at start of study	★	Length of stay (LOS) cannot be measured at start of the study.
Comparability	1. Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis controlled for confounders		No control for confounders related to outcome.
Outcome	1. Assessment of outcome	★	Data from the ED information system used in Queensland Health.
	2. Was follow-up long enough for outcomes to occur	★	The follow-up period was sufficiently long, as all participants were discharged.
	3. Adequacy of follow-up of cohorts	★	All cases were analyzed.
Overall		Poor quality	

Appendice E

Valutazione delle Evidenze con GRADE

Questa appendice è stata redatta seguendo un processo sistematico per la valutazione e sintesi delle evidenze, utilizzando il software GradePro[3]. Questo strumento consente di sviluppare raccomandazioni basate su prove solide, sintetizzando i risultati degli studi attraverso il sistema GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations).

Nello specifico, per ogni outcome considerato, è stata valutata la qualità delle evidenze sulla base di criteri standardizzati, inclusi il rischio di bias (valutato nell'*Appendice D*), la consistenza, la direzione degli effetti, la precisione ed altre considerazioni come il rischio di pubblicazione selettiva. I risultati sono presentati in tabelle riassuntive che includono il numero di partecipanti, il disegno dello studio e il grado di certezza attribuito alle evidenze.

Questo approccio garantisce che le raccomandazioni cliniche siano informate da dati di alta qualità e che il processo decisionale tenga conto dell'incertezza residua. L'analisi è stata condotta in modo trasparente e rigoroso, seguendo le linee guida internazionali per l'uso di GRADE nella pratica clinica.

[3] GRADEpro GDT (Guideline Development Tool) è lo strumento utilizzato per creare tabelle di sintesi dei risultati delle revisioni sistematiche Cochrane. *(ref: https://www.gradepro.org/, https://methods.cochrane.org/gradeing/gradepro-gdt)*

Valutazione delle Evidenze con GRADE – RCTs

Infusione endovenosa di soluzione Plasma-Lyte 148/A rispetto a soluzione salina normale (NaCl 0,9%) in paziente in età adulta con chetoacidosi diabetica - RCTs

Question: Plasma-Lyte 148/A solution compared to normal saline (NaCl 0.9%) for DKA

Setting: Emergency setting

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Plasma-Lyte 148/A solution	Normal saline (NaCl 0.9%)	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Length of stay in intensive care unit (ICU)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious[a]	none	48	42	-	median difference **0.25 day fewer** (0.95 fewer to 0.45 more)	⊕⊕⊕◯ Moderate[a]	CRITICAL

Length of hospital stay

1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	extremely serious[b]	none	48	42	-	median difference **0.71 day fewer** (2.46 fewer to 1.04 more)	⊕◯◯◯ Very low[b]	CRITICAL

Mortality

1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	extremely serious[c]	none	0/48 (0.0%)	1/42 (2.4%)	**RR 0.29** (0.01 to 6.98)	**17 fewer per 1000** (from 24 fewer to 142 more)	⊕◯◯◯ Very low[c]	CRITICAL

Cerebral edema

1	randomised trials	serious[d]	not serious	not serious	extremely serious[e]	none	0/22 (0.0%)	0/23 (0.0%)	not estimable		⊕◯◯◯ Very low[d,e]	CRITICAL

Hypoglyacemia

2	randomised trials	serious[d]	not serious	not serious	very serious[f]	none	9/70 (12.9%)	11/65 (16.9%)	**RR 0.72** (0.33 to 1.56)	**47 fewer per 1000** (from 113 fewer to 95 more)	⊕◯◯◯ Very low[d,f]	CRITICAL

Hypokalemia

1	randomised trials	serious[d]	not serious	not serious	extremely serious[g]	none	5/48 (10.4%)	7/42 (16.7%)	**RR 0.63** (0.21 to 1.82)	**141 fewer per 1000** (from 300 fewer	⊕◯◯◯ Very low[d,g]	CRITICAL

										to 312 more)[h]		

CI: confidence interval; **RR:** risk ratio

Explanations

a. La stima intervallare ottenuta [-0.95, 0.45] h, interseca una soglia di effetto clinico. La qualità dell'evidenza viene dunque diminuita di un livello a causa di imprecisione seria.

b. La stima intervallare ottenuta [-2.46, 1.04] h, interseca tre soglie di effetto clinico. La qualità dell'evidenza viene dunque diminuita di tre livelli a causa di imprecisione seria.

c. La mancanza di eventi in uno dei due gruppi indica chiaramente che la numerosità campionaria non è minimamente adeguata a rilevare differenze tra i due gruppi per questo outcome. Diminuiamo la qualità dell'evidenza di tre livelli a causa di imprecisione estremamente seria.

d. La valutazione del rischio di bias effettuata con il tool RoB 2 riporta una qualità scarsa a causa del rischio di bias nella selezione dei risultati riportati.

e. La mancanza di eventi nei due gruppi indica chiaramente che la numerosità campionaria non è minimamente adeguata a rilevare differenze tra i due gruppi per questo outcome. Diminuiamo la qualità dell'evidenza di tre livelli a causa di imprecisione estremamente seria.

f. La stima intervallare ottenuta [113 eventi meno per 1000, 95 eventi più per 1000] interseca tre soglie di effetto clinico. La qualità dell'evidenza viene dunque diminuita di tre livelli a causa di imprecisione estremamente seria.

g. La stima intervallare ottenuta [300 eventi meno per 1000, 312 eventi più per 1000] interseca tre soglie di effetto clinico. La qualità dell'evidenza viene dunque diminuita di tre livelli a causa di imprecisione estremamente seria.

h. Il rischio basale osservato nei gruppi di controllo degli studi inclusi è stato ritenuto irrealisticamente basso e non rappresentativo della pratica clinica reale. Pertanto, ai fini della stima dell'effetto assoluto, è stato utilizzato un rischio basale esterno pari al 38%, ricavato da uno studio presente in letteratura (Wong 2016) e giudicato più rappresentativo della popolazione di interesse.

Valutazione delle Evidenze con GRADE – osservazionali

Infusione endovenosa di soluzione Plasma-Lyte 148/A rispetto a soluzione salina normale (NaCl 0.,9%) in paziente in età adulta con chetoacidosi diabetica – Osservazionali

Question: Plasma-Lyte 148/A solution compared to normal saline (NaCl 0,9%) for DKA

Setting: Emergency setting

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	**Study design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Plasma-Lyte 148/A solution**	**Normal saline (NaCl 0.9%)**	**Relative (95% CI)**	**Absolute (95% CI)**		
Time to resolution of DKA												
1	non-randomised studies	serious[a]	not serious	not serious	extremely serious[b]	none	23	61	-	MD **1.69 h more** (3.40 fewer to 6.78 more)	⊕◯◯◯ Very low[a,b]	CRITICAL

Length of stay in intensive care unit (ICU)

1	non-randomised studies	serious[a]	not serious	not serious	extremely serious[c]	none	9	14	-	median difference **0.25 day more** (2.79 fewer to 3.29 more)	⊕◯◯◯ Very low[a,c]	CRITICAL

Length of hospital stay

1	non-randomised studies	serious[a]	not serious	not serious	very serious[d]	none	28	19	-	median difference **0.2 day fewer** (1.65 fewer to	⊕◯◯◯ Very low[a,d]	CRITICAL

										1.25 more)		

Mortality

1	non-randomised studies	serious[a]	not serious	not serious	extremely serious[e]	none	0/28 (0.0%)	0/19 (0.0%)	not estimable		⊕◯◯◯ Very low[a,e]	CRITICAL

CI: confidence interval; **MD:** mean difference

Explanations

a. La valutazione del rischio di bias effettuata con il tool Newcastle-Ottawa riporta una qualità scarsa a causa della mancanza di metodiche di controllo del confondimento per l'outcome di interesse. Di conseguenza diminuiamo la qualità dell'evidenza di un solo livello a causa di rischio di bias serio

b. La stima intervallare ottenuta [-3.40, 6.78] h, interseca tre soglie di effetto clinico. La qualità dell'evidenza viene dunque diminuita di tre livelli a causa di imprecisione seria.

c. La stima intervallare ottenuta [-2.79, 3.29] h, interseca tre soglie di effetto clinico. La qualità dell'evidenza viene dunque diminuita di tre livelli a causa di imprecisione seria.

d. La stima intervallare ottenuta [-1.65, 1.25] h, interseca due soglie di effetto clinico. La qualità dell'evidenza viene dunque diminuita di due livelli a causa di imprecisione molto seria.

e. La mancanza di eventi nei due gruppi indica chiaramente che la numerosità campionaria non è minimamente adeguata a rilevare differenze tra i due gruppi per questo outcome. Diminuiamo la qualità dell'evidenza di tre livelli a causa di imprecisione estremamente seria.

Reference:

Wong, B., Cheng, A., Yu, C., & Goguen, J. (2016). Examining the "Killer K" of Diabetic Ketoacidosis at a Tertiary Care Hospital: An Exploratory Study. *Canadian Journal of Diabetes*, *40*(3), 204–209. https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2015.10.002

Appendice F

Lista degli studi inclusi

- Mahler, S. A., Conrad, S. A., Wang, H., & Arnold, T. C. (2011). Resuscitation with balanced electrolyte solution prevents hyperchloremic metabolic acidosis in patients with diabetic ketoacidosis. *The American Journal of Emergency Medicine*, *29*(6), 670–674. hiips://doi.org/10.1016/j.ajem.2010.02.004
- Chua, H. R., Venkatesh, B., Stachowski, E., Schneider, A. G., Perkins, K., Ladanyi, S., Kruger, P., & Bellomo, R. (2012). Plasma-lyte 148 vs 0.9% saline for fluid resuscitation in diabetic ketoacidosis. *Journal of Critical Care*, *27*(2), 138–145. hiips://doi.org/10.1016/j.jcrc.2012.01.007
- Oliver, W. D., Willis, G. C., Hines, M. C., & Hayes, B. D. (2018). Comparison of plasma-lyte A and sodium chloride 0.9% for fluid resuscitation of patients with diabetic ketoacidosis. *Hospital Pharmacy*, *53*(5), 326–330. hiips://doi.org/10.1177/0018578718757517
- Ramanan, M., Attokaran, A., Murray, L., Bhadange, N., Stewart, D., Rajendran, G., Pusapati, R., Petty, M., Garrett, P., Kruger, P., Peake, S., Billot, L., Venkatesh, B., & SCOPE-DKA Collaborators and Queensland Critical Care Research Network (QCCRN) (2021). Sodium chloride or plasmalyte-148 evaluation in severe diabetic ketoacidosis (SCOPE-DKA): a cluster, crossover, randomized, controlled trial. *Intensive Care Medicine*, *47*(11), 1248–1257. hiips://doi.org/10.1007/s00134-021-06480-5
- Attokaran, A. G., Ramanan, M., Hunt, L., Chandra, K., Sandha, R., Watts, S., & Venkatesh, B. (2023). Sodium chloride or plasmalyte-148 for patients presenting to emergency departments with diabetic ketoacidosis: A nested cohort study within a multicentre, cluster, crossover, randomised, controlled trial. *Emergency Medicine Australasia: EMA*, *35*(4), 657–663. hiips://doi.org/10.1111/1742-6723.14198

Appendice G (Documentazione tecnica per i revisori metodologici)

Determinazioni soglie di effetto clinico

La determinazione delle soglie di effetto clinico rappresenta un punto cruciale nella produzione di una linea guida basata sul metodo GRADE. Tali soglie, infatti, permettono di valutare in modo adeguato diversi domini della tabella delle evidenze e supportano la determinazione del bilancio tra gli effetti desiderabili e indesiderabili nell'EtD. Per soglia di effetto clinico si intende un particolare valore che funge da spartiacque tra due livelli di impatto clinico diverso. Nel nostro caso, l'approccio più indicato è quello basato su sei soglie [1]. Sia a favore dell'intervento, che a favore del controllo, avremo una soglia che determinerà la fine dell'effetto triviale e quindi l'inizio di un effetto piccolo (soglia di effetto piccolo), una soglia che determinerà la fine dell'effetto piccolo e quindi l'inizio dell'effetto moderato (soglia di effetto moderato) ed infine una soglia che determinerà la fine dell'effetto moderato e l'inizio di un effetto grande (soglia di effetto grande).

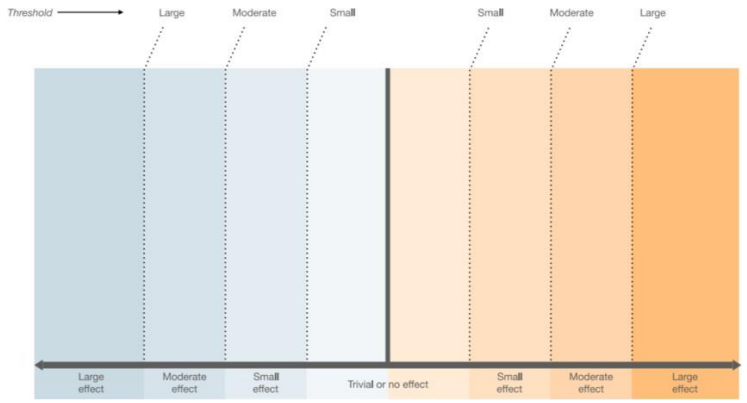


Figura 1. Soglie di effetto clinico [2]

La determinazione delle soglie può avvenire in diversi modi [2]. Un primo metodo si basa sulla possibilità di sfruttare dati di letteratura in grado di fornire valori da utilizzare nel contesto specifico. Tali informazioni, tuttavia, non sono spesso reperibili oppure, se lo sono, non sono adeguate al contesto applicativo. Una seconda opzione prevede un approccio differente per outcome continui e outcome dicotomici [2,3]. Infine, è possibile determinare le soglie di effetto clinico sulla base dell'esperienza del Panel di esperti che fornisce dei valori sulla scorta delle proprie conoscenze e della propria esperienza [2,3].

Per quanto riguarda gli outcome continui viene suggerito, in assenza di dati solidi di letteratura, di optare per la determinazione di soglie basate sulla standardized mean difference (SMD) [2]. Tale misura di effetto permette principalmente di esprimere misure riportate eventualmente in scale diverse in una stessa

standardizzata favorendone dunque il confronto. Considerando che in letteratura sono presenti soglie di effetto standardizzato per effetto piccolo, medio e grande, rispettivamente 0.2, 0.5 e 0.8, è stato proposto di considerare la SMD come misura di effetto al posto della MD, a prescindere dal fatto che l'outcome venga espresso nella medesima scala in tutti gli studi considerati [2]. Questo metodo, sebbene sicuramente semplice, presenta tre aspetti critici da considerare: in primo luogo trasformare una MD in una misura standardizzata porta ad una minore interpretabilità della stima. Considerando il contesto del nostro lavoro, che deve essere comprensibile a personale clinico, stakeholders e pazienti, abbiamo ritenuto tale metodo non adeguato. Inoltre, la SMD è molto sensibile alla deviazione standard: due studi con stessa MD ma con grandi differenze in termini di deviazione standard possono produrre valori standardizzati molto diversi tra loro [4]. Infine, è più complesso per i clinici valutare se l'effettivo impatto della stima standardizzata risulta essere realistico oppure se i dati a disposizione non rappresentano il vero scenario clinico.

Per tali motivi, abbiamo optato per il terzo metodo e determinato le soglie di effetto sulla base dell'esperienza clinica del Panel di esperti.

Per quanto riguarda gli outcome dicotomici, un recente paper ha suggerito un metodo basato sull'utilizzo dei valori di disutility specifici per ogni outcome considerato. Grazie a tale valore da inserire in una specifica retta di regressione è possibile stimare le soglie di effetto clinico [3].

Table 2. Generic Coefficients for Small, Moderate, and Large Thresholds Derived From the Methodological Study, Including Overall Equations Averaged From All Case Scenarios and DTs Specific to the Outcomes Presented in the Case Scenarios

Scenario	DT to Distinguish Trivial or No Effects From Small Effects		DT to Distinguish Small From Moderate Effects		DT to Distinguish Moderate From Large Effects	
	Generic Equation	95% CI for the Regression Coefficient	Generic Equation	95% CI for the Regression Coefficient	Generic Equation	95% CI for the Regression Coefficient
All case scenarios* (n = 288)	0.073 − (0.061 × disutility)	0.063 to 0.059	0.180 − (0.146 × disutility)	0.150 to 0.142	0.338 − (0.271 × disutility)	0.278 to 0.264

Figura 2. Determinazione delle soglie di effetto a partire dal valore di disutility e coefficienti [3]

Per disutilty si intende un valore solitamente compreso tra 0 e 1 dove 1 rappresenta la morte e 0 rappresenta la massima salute. I valori di disutility sono potenzialmente reperibili in letteratura basandosi su metodi diretti come standard-gamble, time-tradeoff o visual analogue scale, oppure con metodi indiretti basati su uno strumento di valutazione della qualità della vita di persone affette o a rischio di sviluppare tale outcome [3].

Un secondo approccio proposto dal paper è quello già evidenziato precedentemente, basato sulla determinazione sulla base dell'esperienza dei clinici presenti nel Panel di esperti. Non avendo trovato in

letteratura valori di disutility che fossero adeguati al nostro contesto specifico abbiamo optato per il secondo approccio per la determinazione delle soglie di effetto.

Di seguito sono riportate le soglie determinate dal Panel di esperti. Tali valori sono stati utilizzati per valutare il dominio dell'imprecisione e per supportare la decisione circa il bilancio tra gli effetti desiderabili e indesiderabili nella stesura dell'EtD:

Tempo alla risoluzione della Chetoacidosi (ore):

Soglia di effetto piccolo: 2 h

Soglia di effetto moderato: 5 h

Soglia di effetto grande: 8 h

Durata della degenza in terapia intensiva (giorni):

Soglia di effetto piccolo: 0.5 giorni

Soglia di effetto moderato: 1 giorno

Soglia di effetto grande: 2.5 giorni

Durata della degenza ospedaliera (giorni):

Soglia di effetto piccolo: 1 giorno

Soglia di effetto moderato: 2 giorni

Soglia di effetto grande: 3 giorni

Mortalità

Soglia di effetto piccolo: 1 eventi per 1000

Soglia di effetto moderato: 2 eventi per 1000

Soglia di effetto grande: 3 eventi per 1000

Edema cerebrale

Soglia di effetto piccolo: 2 eventi per 1000

Soglia di effetto moderato: 5 eventi per 1000

Soglia di effetto grande: 10 eventi per 1000

Ipoglicemia:

Soglia di effetto piccolo: 40 eventi per 1000

Soglia di effetto moderato: 120 eventi per 1000

Soglia di effetto grande: 200 eventi per 1000

Ipokaliemia:

Soglia di effetto piccolo: 70 eventi per 1000

Soglia di effetto moderato: 180 eventi per 1000

Soglia di effetto grande: 290 eventi per 1000

Dal punto di vista operativo, riportiamo come è stato valutato il dominio dell'imprecisione in funzione delle soglie determinate per gli outcome continui e dicotomici e di come l'utilizzo di queste ci abbia permesso, allo stesso modo, di quantificare l'impatto clinico dei risultati ottenuti.

Una volta ottenuta la stima di riferimento, sia essa il risultato di una meta-analisi oppure il dato di un singolo studio abbiamo confrontato il suo intervallo di confidenza al 95% con le soglie di effetto determinate a priori. Qualora l'intervallo di confidenza avesse intersecato una o più soglie di effetto si sarebbe diminuita la qualità dell'evidenza di un livello a soglia intersecata (massimo 3 decrementi anche se più di 3 soglie fossero state attraversate). La soglia di non effetto (corrispondente a 0 in caso di mean difference per outcome continui e pari a 1 nel caso di rischio relativo per outcome dicotomici) non viene considerata come una soglia di effetto e di conseguenza intersecarla non comporta nessuna diminuzione della qualità dell'evidenza [2].

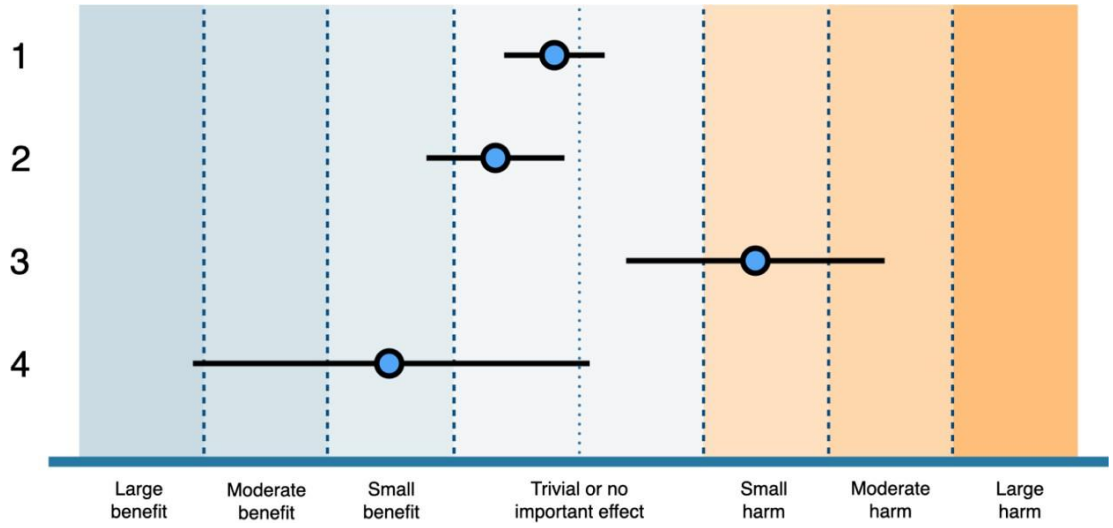


Figura 3. Stime puntuali e intervallari con sogli di effetto clinico [1]

La **Figura 3.** illustra alcuni esempi di determinazione dell'imprecisione sulla base delle soglie di effetto: la prima stima intervallare, intersecando solo la soglia di non effetto, non porta a nessun decremento della qualità dell'evidenza; la seconda stima intervallare interseca la soglia di effetto piccolo nel settore a favore dell'intervento (-1 livello); la terza stima intervallare interseca le soglie di effetto piccolo e moderato nel settore a favore del controllo (-2 livelli); la quarta stima interseca tutte e tre le soglie (-3 livelli) nel settore a favore dell'intervento. È fondamentale notare inoltre che l'intervallo di confidenza di una stima meta analitica ottenuta con modello ad effetti random incorpora con sé anche parte dell'eterogeneità della stima, di conseguenza, se si usa questo tipo di modello, si evita tendenzialmente di penalizzare doppiamente la stima anche sul dominio dell'inconsistenza [1].

Per quanto riguarda l'impatto delle stime, nella stesura dell'EtD viene chiesto di attribuire ad ogni outcome una delle seguenti diciture: "a favore dell'intervento", "a favore del controllo", "nessuna differenza" in funzione dei risultati ottenuti. Nel nostro caso abbiamo utilizzato il seguente algoritmo che tiene conto di tre fattori (stima puntuale, significatività statistica e intervallo di confidenza) per determinare quali di queste opzioni applicare:

1) Risultato statisticamente significativo con stima puntuale dall'effetto NON triviale → **a favore dell'intervento o del controllo in base a dove si posiziona la stima puntuale**
2) Risultato statisticamente significativo con stima puntuale dall'effetto triviale:

   l'intervallo di confidenza supera la soglia di effetto piccolo?

   Si → **a favore dell'intervento o del controllo in base a dove si posiziona la stima puntuale;** No → **nessuna differenza**
3) Risultato statisticamente NON significativo con stima puntuale dall'effetto NON triviale:

   l'intervallo di confidenza supera la soglia di effetto piccolo dal lato opposto alla stima puntuale?

   Si → **nessuna differenza**; No → **a favore dell'intervento o del controllo in base a dove si posiziona la stima puntuale**
4) Risultato statisticamente NON significativo con stima puntuale dall'effetto triviale → **nessuna differenza**

Outcome continui (casi particolari)

Metodologia di costruzione IC 95% e mean difference per l'outcome "**Tempo alla risoluzione della chetoacidosi**": Poiché nello studio originale le medie sono state confrontate mediante t-test per campioni indipendenti, è possibile ricostruire in modo approssimato l'intervallo di confidenza (IC) al 95% della differenza tra le medie anche in assenza delle deviazioni standard, utilizzando il p-value riportato. In particolare, a partire dal p-value bilaterale pubblicato, si individua il corrispondente valore della statistica t nella distribuzione t di Student, considerando come gradi di libertà la somma delle numerosità dei due gruppi meno due. Dal momento che, nel t-test, la statistica t è data dal rapporto tra la differenza osservata tra le medie e il suo errore standard, quest'ultimo può essere ricavato dividendo la differenza osservata per il valore di t così determinato. Una volta ottenuto l'errore standard, l'intervallo di confidenza al 95% si calcola moltiplicando l'errore standard per il valore critico della distribuzione t corrispondente al livello di confidenza desiderato e sommando e sottraendo tale quantità alla differenza osservata tra le medie. Si precisa che l'intervallo così ottenuto rappresenta una stima approssimativa, in quanto può risentire di eventuali arrotondamenti del p-value riportato nello studio originale e non consente di verificare direttamente le deviazioni standard utilizzate dagli autori.

Metodologia di costruzione IC 95% e Median Difference per gli outcome "**Durata della degenza in terapia intensiva e ospedaliera**": Per gli outcome riportati come mediana (IQR) abbiamo costruito intervalli di confidenza per la differenza di mediane usando la forma asintotica proposta da [5]. Poiché i singoli studi riportavano mediana e IQR, abbiamo stimato la varianza delle mediane mediante l'approssimazione asintotica (la costante 1.34898 deriva dalla relazione $IQR = 1.34898 \cdot \sigma$ per la normale; $1.253314 = \sqrt{(\pi/2)}$ dalla varianza asintotica della mediana). Questa scelta è una realizzazione pratica di uno stimatore di coerente con le raccomandazioni distribution-free di [5].

Esempi di codice

Di seguito viene riportato il file R Markdown per l'outcome "durata di degenza in terapia intensiva" in cui si mostra il codice utilizzato per il calcolo della Median Difference e la costruzione dell'intervallo di confidenza al 95%. A titolo esemplificativo si riporta il solo caso della "durata di degenza in terapia intensiva" per lo studio di Chua 2012 (Osservazionale) e quello di Ramanan 2021 (RCT). La stessa logica di calcolo è stata utilizzata per l'outcome "Durata della degenza ospedaliera".

Durata della degenza in terapia intensiva CHUA 2012 (Osservazionale)

```
n1 <- 9; m1 <- 1.79; q1_1 <- 1.67; q3_1 <- 2.83  # Plasma-Lyte
n2 <- 14; m2 <- 1.54; q1_2 <- 0.88; q3_2 <- 6.96 # Salina
#Differenza tra Mediane (Median difference)
med_diff <- m1 - m2 # Risultato: 0.25
#Calcolo Errore Standard per ogni gruppo (Metodo Bonett & Price)
se_med1 <- ((q3_1 - q1_1) / (1.3489 * sqrt(n1))) * 1.2533
se_med2 <- ((q3_2 - q1_2) / (1.3489 * sqrt(n2))) * 1.2533
#Errore Standard della Differenza
se_total <- sqrt(se_med1^2 + se_med2^2)
#Calcolo Intervallo di Confidenza al 95%
ci_lb <- med_diff - (1.96 * se_total)
ci_ub <- med_diff + (1.96 * se_total)
# Visualizzazione Risultati
cat("Median Difference:", med_diff, "\n")
## Median Difference: 0.25
cat("SE:", se_total, "\n")
## SE: 1.55194
cat("95% CI: [", ci_lb, ",", ci_ub, "]\n")
## 95% CI: [ -2.791802 , 3.291802 ]
```

Durata della degenza in terapia intensiva RAMANAN 2021 (RCT)

```
n1 <- 48; m1 <- 2.04; q1_1 <- 0.96; q3_1 <- 3.00 #Plasma-Lyte
n2 <- 42; m2 <- 2.29; q1_2 <- 1.71; q3_2 <- 3.33 #Salina
#Differenza tra Mediane (Median Difference)
med_diff <- m1 - m2
#Calcolo Errore Standard della Mediana per ogni gruppo (Bonett & Price)
se_med1 <- ((q3_1 - q1_1) / (1.3489 * sqrt(n1))) * 1.2533
se_med2 <- ((q3_2 - q1_2) / (1.3489 * sqrt(n2))) * 1.2533
```

```r
#Errore Standard Totale della Differenza
se_total <- sqrt(se_med1^2 + se_med2^2)
#Intervallo di Confidenza al 95%
ci_lb <- med_diff - (1.96 * se_total)
ci_ub <- med_diff + (1.96 * se_total)
#Visualizzazione risultati
cat("STUDIO RAMANAN 2021\n")
```

```
## STUDIO RAMANAN 2021
```

```r
cat("Median Difference:", round(med_diff, 4), "giorni\n")
```

```
## Median Difference: -0.25 giorni
```

```r
cat("Standard Error (SE):", round(se_total, 4), "\n")
```

```
## Standard Error (SE): 0.3589
```

```r
cat("95% CI: [", round(ci_lb, 4), ",", round(ci_ub, 4), "]\n")
```

```
## 95% CI: [ -0.9534 , 0.4534 ]
```

Referenze

[1] Murad, M. H., Neumann, I., Brozek, J., Langendam, M., Dahm, P., & Schünemann, H. J. (2024). Assessing the certainty of the evidence about effects. In I. Neumann & H. J. Schünemann (Eds.). *The GRADE Book* (Version 1.0, updated September 2024). The GRADE Working Group. https://book.gradepro.org

[2] Schünemann, H. J., Neumann, I., Hultcrantz, M., Brignardello-Petersen, R., Zeng, L., Murad, M. H., Izcovich, A., Morgano, G. P., Baldeh, T., Santesso, N., Cuello, C. G., Mbuagbaw, L., Guyatt, G., Wiercioch, W., Piggott, T., De Beer, H., Vinceti, M., Mathioudakis, A. G., Mayer, M. G., Mustafa, R., … GRADE Working Group. (2022). GRADE guidance 35: update on rating imprecision for assessing contextualized certainty of evidence and making decisions. *Journal of Clinical Epidemiology*, *150*, 225–242. hiips://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2022.07.015

[3] Wiercioch, W., Morgano, G. P., Piggott, T., Nieuwlaat, R., Neumann, I., Sousa-Pinto, B., Alonso-Coello, P., Akl, E. A., Mbuagbaw, L., Mirzayev, F., Moja, L., Mustafa, R., Piovani, D., Parmelli, E., Saz-Parkinson, Z., Schumacher, S. G., Verstijnen, I., Bonovas, S., & Schünemann, H. J. (2025). GRADE Guidance: Using

thresholds for judgments on health benefits and harms in decision making (GRADE Guidance 42). *Annals of Internal Medicine*, *178*(11), 1644–1652. https://doi.org/10.7326/ANNALS-24-02013

[4] Harrer, M., Cuijpers, P., Furukawa, T., & Ebert, D. (2021). *Doing meta-analysis with R: A hands-on guide*. Chapman and Hall/CRC.

[5] Price, R. M., & Bonett, D. G. (2002). Distribution-free confidence intervals for difference and ratio of medians. *Journal of Statistical Computation and Simulation*, *72*(2), 119-124.

CQ1 Pediatrico: Nel paziente in età pediatrica con chetoacidosi diabetica (DKA), l'infusione endovenosa (EV) continua di insulina a basso dosaggio (0,05 UI/kg/h) è più efficace e sicura rispetto a quella a dosaggio standard (0,1 UI/kg/h)?

Appendice A. Quesito clinico e strategia di ricerca

Obiettivo: determinare l'efficacia e la sicurezza dell'infusione endovenosa continua di insulina a basso dosaggio (0,05 UI/kg/h) rispetto a quella a dosaggio standard (0,1 UI/kg/h) in paziente in età pediatrica con chetoacidosi diabetica (DKA)	
Popolazione	Bambini e adolescenti (<18 anni) con DKA
Intervento	Infusione endovenosa (EV) continua di insulina a basso dosaggio (0,05 UI/kg/h)
Comparatore	Infusione endovenosa (EV) continua di insulina a dosaggio standard (0,1 UI/kg/h)
Outcomes	**Critici:** • tempo alla risoluzione dell'acidosi • tasso di riduzione di glucosio nel sangue • incidenza di ipoglicemia • incidenza di ipokaliemia • incidenza di fallimento terapeutico • incidenza di edema cerebrale
Sottogruppi	Nessuno
Esclusione	Soggetti in età adulta (≥18 anni)
Strategia di ricerca	Databases: PubMed, Embase, Cochrane Library Data: From inception to 31/10/2025 Lingua: Inglese, Italiano

	Disegno dello studio: revisioni sistematiche di studi randomizzati controllati, studi randomizzati controllati, revisioni sistematiche di studi osservazionali, studi osservazionali
Valutazione di qualità	Valutazione della qualità metodologica: AMSTAR 2 (per le revisioni sistematiche), Cochrane Risk of Bias 2 (per gli studi randomizzati controllati), Newcastle-Ottawa Scale (per gli studi osservazionali)

PubMed: 14 results – 31/10/2025, 16:48

#1 → 4,250 risultati

P: (("Diabetic Ketoacidosis"[Mesh] OR "diabetic ketoacidosis"[tiab] OR DKA[tiab]) AND ("Child"[Mesh] OR "Adolescent"[Mesh] OR Pediatrics[Mesh] OR child*[tiab] OR pediatric*[tiab] OR paediatric*[tiab] OR adolescen*[tiab]))

#2 → 4,866 risultati

I: ("0.05 U/kg/h"[tiab] OR "0.05 U/kg/hr"[tiab] OR 0.05 IU/kg/h[tiab] OR 0.05 units/kg/h[tiab] OR 0.05 units/kg/hr[tiab] OR "low dose insulin"[tiab] OR "low-dose insulin"[tiab] OR "reduced dose"[tiab])

#3 → 884 risultati

C: ("0.1 U/kg/h"[tiab] OR "0.1 U/kg/hr"[tiab] OR 0.1 IU/kg/h[tiab] OR 0.1 units/kg/h[tiab] OR 0.1 units/kg/hr[tiab] OR "standard dose insulin"[tiab] OR "standard-dose insulin"[tiab] OR "usual dose"[tiab])

#4 → 1,023,983 risultati

O: ("Blood glucose"[Mesh] OR "Glycemic control"[Mesh] OR "blood glucose"[tiab] OR "glycaemia"[tiab] OR "glycemia"[tiab] OR "glucose reduction"[tiab] OR "glucose lowering"[tiab] OR "Hypokalemia"[Mesh] OR "hypokalemia"[tiab] OR "hypoglycaemia"[tiab] OR "hypoglycemia"[tiab] OR "Hypoglycemia"[Mesh] OR "Acidosis"[Mesh] OR "acidosis resolution"[tiab] OR "time to resolution"[tiab] OR "pH"[tiab] OR "Treatment Failure"[Mesh] OR "treatment failure"[tiab] OR "therapeutic failure"[tiab] OR "brain edema"[Mesh] OR "cerebral edema"[tiab] OR "brain swelling"[tiab] OR "brain edema"[tiab])

#1 AND #2 AND #3 AND #4

Embase: 21 results – 31/10/2025, 16:54

#1 → 8,736 risultati

(('diabetic ketoacidosis'/exp OR 'diabetic ketoacidosis':ti,ab OR dka:ti,ab) AND ('child'/exp OR 'adolescent'/exp OR ‘pediatrics’/exp OR child*:ti,ab OR pediatric*:ti,ab OR paediatric*:ti,ab OR adolescen*:ti,ab))

#2 → 9,031 risultati

('0.05 u/kg/h':ti,ab OR '0.05 u/kg/hr':ti,ab OR '0.05 iu/kg/h':ti,ab OR '0.05 units/kg/h':ti,ab OR '0.05 units/kg/hr':ti,ab OR 'low dose insulin':ti,ab OR 'low-dose insulin':ti,ab OR ‘reduced dose’:ti,ab)

#3 → 1,502 risultati

('0.1 u/kg/h':ti,ab OR '0.1 u/kg/hr':ti,ab OR '0.1 iu/kg/h':ti,ab OR '0.1 units/kg/h':ti,ab OR '0.1 units/kg/hr':ti,ab OR 'standard dose insulin':ti,ab OR 'standard-dose insulin':ti,ab OR ‘usual dose’:ti,ab)

#4 → 1,675,378 risultati

('glycemic control'/exp OR 'glucose blood level'/exp OR blood glucose:ti,ab OR glycaemia:ti,ab OR glycemia:ti,ab OR 'glucose reduction':ti,ab OR 'glucose lowering':ti,ab OR 'hypokalemia'/exp OR 'hypokalemia':ti,ab OR 'hypoglycaemia':ti,ab OR 'hypoglycemia':ti,ab OR 'hypoglycemia'/exp OR 'acidosis'/exp OR 'acidosis resolution':ti,ab OR 'time to resolution':ti,ab OR pH:ti,ab OR 'treatment failure':ti,ab OR 'treatment failure'/exp OR 'therapeutic failure':ti,ab OR 'brain edema'/exp OR 'brain edema':ti,ab OR 'cerebral edema':ti,ab OR 'brain swelling':ti,ab)

#1 AND #2 AND #3 AND #4

Cochrane Library: 29 results – 31/10/2025, 17:15

#1 → 427 risultati

(("diabetic ketoacidosis":ti,ab,kw OR DKA:ti,ab,kw) AND (child*:ti,ab,kw OR pediatric*:ti,ab,kw OR paediatric*:ti,ab,kw OR adolescen*:ti,ab,kw))

#2 → 46,198 risultati

("0.05 U/kg/h":ti,ab,kw OR "0.05 U/kg/hr":ti,ab,kw OR "0.05 IU/kg/h":ti,ab,kw OR "0.05 units/kg/h":ti,ab,kw OR "0.05 units/kg/hr":ti,ab,kw OR low dose insulin:ti,ab,kw OR low-dose insulin:ti,ab,kw OR reduced dose:ti,ab,kw)

#3 → 8,699 risultati

("0.1 U/kg/h":ti,ab,kw OR "0.1 U/kg/hr":ti,ab,kw OR "0.1 IU/kg/h":ti,ab,kw OR "0.1 units/kg/h":ti,ab,kw OR "0.1 units/kg/hr":ti,ab,kw OR standard dose insulin:ti,ab,kw OR standard-dose insulin:ti,ab,kw OR usual dose:ti,ab,kw)

#4 → 200,867

(blood glucose:ti,ab,kw OR glycemic control:ti,ab,kw OR glycaemia:ti,ab,kw OR glycemia:ti,ab,kw OR glucose reduction:ti,ab,kw OR glucose lowering:ti,ab,kw OR hypokalemia:ti,ab,kw OR hypoglycaemia:ti,ab,kw OR hypoglycemia:ti,ab,kw OR acidosis:ti,ab,kw OR acidosis resolution:ti,ab,kw OR time to resolution:ti,ab,kw OR pH:ti,ab,kw OR treatment failure:ti,ab,kw OR therapeutic failure:ti,ab,kw OR cerebral edema:ti,ab,kw OR brain swelling:ti,ab,kw OR brain edema:ti,ab,kw)

#1 AND #2 AND #3 AND #4

Appendice B

Caratteristiche degli studi

Study	**Low dose (0.05 units/kg/h) is comparable with standard dose (0.1 units/kg/h) intravenous insulin infusion for the initial treatment of diabetic ketoacidosis in children with type 1 diabetes—an observational study** **Puttha 2010**
Study type	Retrospective observational study
Number of studies/ number of participants	93 episodes of DKA were recorded involving 80 children. Low-dose group: 41 episodes Standard-dose group: 52 episodes
Countries and Settings	Six paediatric centres in the Greater Manchester Region, UK. All six centres admitted children who were local to the hospital, as part of routine secondary care, while one centre had a paediatric intensive care unit (PICU), admitting referrals from the other hospitals.
Funding	Not reported.
Duration of study	24 months (between January 2005 and December 2006)
Age, gender, ethnicity	Age at treatment for Low dose group - Standard dose group (years) [mean (range)]: 8.13 (7.0 to 9.2) - 10.9 (9.9 to 11.9) Gender: Not reported. Ethnicity: Not reported.
Patient characteristics	Inclusion criteria included either known or newly diagnosed, antibody positive [a combination of islet cell, insulin and glutamic acid decarboxylase (GAD)] children with type 1 diabetes aged less than 16 years presenting with DKA (pH < 7.30, urine ketones positive and blood glucose levels greater than 11 mmol/L).
Intervention	Two centres used a low dose intravenous insulin infusion (0.05 units/kg/h) as part of their protocolised treatment of DKA, while the remainder, including the centre with the PICU used the standard dose (0.1 units/kg/h). Clinical protocols for the

	management of DKA were otherwise similar in all six centres and consistent with internationally agreed guidelines. Protocols stated that rapid-acting analogue insulin aspart (Novorapid®) be used routinely. All children had hourly neurological observations and finger prick blood glucose measurements. Plasma electrolytes and capillary blood gas measurements were undertaken at admission, then at approximately 2 h then four hourly intervals, however exact timings may have varied depending on clinical need, particular after 6 h.Protocols for transition from intravenous to subcutaneous insulin during the recovery phase and timing of hospital discharge may have differed between centres, but these were not the primary outcomes of our study. Clinical (respiratory rate, pulse, capillary refill, estimated degree of dehydration, Glasgow Coma Score) and biochemical (blood glucose, electrolytes and pH) data at each time point in the first 24 h following admission were recorded as were resuscitation requirements. At admission, 100% of children had a blood glucose level and pH measured.
Outcomes	The main study end-points were: change in blood glucose levels and pH at 6 h following admission. Progress parameters were also measured: time until first measured pH > 7.3; time until first measured blood glucose <11 mmol/L; number with blood glucose less than 4 ~ mmol/L.

Study	**Insulin infused at 0.05 versus 0.1 units/kg/hr in children admitted to intensive care with diabetic ketoacidosis** **Al Hanshi & Shann 2011**
Study type	Retrospective observational study
Number of studies/ number of participants	N = 67. The final analysis therefore included 67 patients. Low-dose group: 33 Standard-dose group: 34

Countries and Settings	Pediatric ICU at the Royal Children's Hospital, Melbourne, Australia.
Funding	The authors have not disclosed any potential conflicts of interest.
Duration of study	72 months (between January 2000 and December 2005)
Age, gender, ethnicity	Age at treatment for Low dose group - Standard dose group (months) [median (interquantile range)]: 25 (14-87) - 62 (20-97) Gender: Gender for Low-dose group - Standard-dose group (% M/F): 48.48/51.52 - 44.12/55.88. Ethnicity: Not reported.
Patient characteristics	Children were admitted with a diagnosis of diabetic ketoacidosis (plasma glucose of 11mmol/L, and an arterial pH of 7.30, or plasma bicarbonate of 15 mmol/L).
Intervention	A computerized database is used to record all admissions to the pediatric ICU. Approximately half the admissions have been treated with an initial infusion of 0.05 units/kg/hr of insulin, and half with 0.1 u/kg/hr. After fluid resuscitation using 0.9% saline, insulin was given by continuous infusion in 4% albumin with no loading dose, and 0.9% saline was used as maintenance fluid without bicarbonate or citrate.
Outcomes	The following biochemical results were obtained from the medical record and the Hospital's computerized database: the urine ketone test results; the plasma pH, PCO2 and base excess; and the plasma concentration of glucose, bicarbonate, sodium, and potassium which were usually measured every 2–4 hrs up to the completion of 12 hrs of insulin therapy. The effective plasma osmolality in mOsm/kg was calculated from the plasma glucose concentration in mmol/L plus twice the plasma sodium concentration in mmol/L. Changes in those parameters from 0 to 12 hr were assessed. ICU length of stay and cerebral edema episodes were also considered.

Study	**Low-dose vs standard-dose insulin in pediatric diabetic ketoacidosis: a randomized clinical trial** **Nallasamy 2014**
Study type	Prospective, open-label randomized clinical trial
Number of studies/ number of participants	N=50. The final analysis therefore included 50 patients. Low-dose group: 25 Standard-dose group: 25
Countries and Settings	Country: India. Pediatric emergency department and intensive care unit of a tertiary care teaching hospital.
Funding	None reported.
Duration of study	14 months (from November 1, 2011, through December 31, 2012)
Age, gender, ethnicity	Age at treatment for Low-dose group - Standard-dose group (years) [mean (SD)]: 7.3 (±3.8) - 6.5 (±3.6) Gender for Low-dose group - Standard-dose group (% M/F): 36/64 - 44/56. Ethnicity: Not reported
Patient characteristics	All consecutive children 12 years or younger who presented with diabetic ketoacidosis (DKA) defined as hyperglycemia (blood glucose (BG) >200 mg/dL, acidosis (pH <7.3 or bicarbonate <15 mEq/L, and ketonuria (urine dipstick test result ≥2+) were enrolled. Children with symptomatic cerebral edema, septic shock at presentation, anuria for longer than 6 hours, and insulin treatment before admission were excluded.
Intervention	Randomization: Eligible children were enrolled at 1 hour of admission after receiving the rehydrating fluid during the first hour. A web generated random number sequence was used to randomize them into 2 groups.15 The allocation was concealed in opaque, brown, sealed envelopes, which were kept with a healthcare worker not involved in any other aspect of the study. The patient assignment was

made by opening the numbered envelopes only after obtaining written informed consent. Each envelope contained a slip that listed I (for the low dose protocol) or II (for standard dose protocol). The participants and those administering the interventions were, however, not masked to group assignment.

Intervention: Insulin therapy was started as a continuous intravenous infusion using an infusion pump. The low-dose group received regular insulin at 0.05 U/kg per hour, whereas the standard dose group received insulin at 0.1 U/kg per hour. Correction of acidosis (pH $\geq$ 7.3 and bicarbonate $\geq$ 15 mEq/L) was taken as the endpoint, and patients thereafter were shifted to subcutaneous regular insulin with an overlap of 30 minutes.

Procedures: Patients were managed as per the unit's current protocol for DKA. Fluid volume was calculated as a sum of deficit (65 mL/kg) and maintenance for 36 hours. Children who presented with evidence of hypoperfusion or hypotensive shock received an additional 20 mL/kg of isotonic saline for 1 hour. Isotonic (0.9%) saline was used as rehydrating fluid for at least the initial 6 hours and changed to half normal (0.45%) saline based on serum sodium and corresponding effective osmolality. Dextrose (5%) was added to rehydrating fluid once the BG level decreased to 250 mg/dL or less and the concentration titrated to maintain a BG level between 180 and 220 mg/dL. Potassium chloride (40 mEq/L) was added to rehydrating fluid immediately after resuscitation to maintain a serum potassium level between 3.5 and 5.5 mEq/L (to convert to millimoles per liter, multiply by 1).

Monitoring: Capillary or venous BG was checked every hour or more frequently, depending on clinical need (Optium Xceed glucometer; Abbott Diabetes Care Inc). Readings above the glucometer range were counterchecked by serum BG measurement using the hexokinase method. Serum electrolytes, urea, creatinine, urine ketones, and venous blood gas were measured every 4 hours. Fluid intake, urine output, and electrocardiogram changes were monitored continuously, whereas

	neurologic assessment was performed every 2 hours. Malnutrition was defined based on weight for age matched for Indian standards.
Outcomes	The primary outcome was the rate of decrease in BG until the level reached 250 mg/dL or less. Time to resolution of acidosis, episodes of treatment failures, and incidences of hypokalemia, hypoglycemia and cerebral edema were secondary outcomes. Cerebral edema was considered in the protocol but not reported in the outcome section of the paper; Treatment failure was not considered in the protocol but reported in the outcome section of the paper.

Study	**Comparison of Two Different Doses of Insulin in Pediatric Diabetic Ketoacidosis - A Randomized Controlled Trial** **Kaur 2020**
Study type	Prospective, open-label randomized control trial
Number of studies/ number of participants	N=50. The final analysis therefore included 50 patients. Low-dose group: 25 Standard-dose group: 25
Countries and Settings	Pediatric intensive care unit (PICU) of Guru Gobind Singh Medical College and Hospital, Faridkot (India).
Funding	This Research did not receive any specific grant from any funding agencies in the public, commercial or not for profit sectors.
Duration of study	16 months (from June 2018 to September 2019)
Age, gender, ethnicity	Age at treatment for Low dose group - Standard dose group (years) [mean (SD)]: 9.72 (±3.40) - 8.78 (±4.28) Gender for Low-dose group - Standard-dose group (% M/F): 40/60 - 44/56. Ethnicity: Not reported.
Patient characteristics	Children 14 years or younger who present with diabetic ketoacidosis (DKA), either a new diabetic or known diabetic. DKA was considered if the following biochemical

	criteria were met: hyperglycemia (Blood Glucose > 200 mg/dL), acidosis (venous pH <7.3 or bicarbonate < 15 mEq/L), ketonuria (urine dipstick test result 22+). Exclusion Criteria was: children >14 years of age, children with symptomatic cerebral edema, children with septic shock at presentation, children with anuria for longer than 6 hours, and children who received insulin treatment (S.C. or I.V.) before admission.
Intervention	This study was a prospective, open-label randomized controlled trial. A total number of 50 consecutive children 14 years or younger with a diagnosis of DKA were randomized to Low-dose (0.05 U/kg/hr.) group (n=25) and Standard-dose (0.1 U/kg/hr.) group (n=25). Randomization in allocation was done on eligible children who were enrolled at 1 hour of admission after receiving the rehydrating fluid during the first hour. A web-generated random number sequence was used to randomize them into 2 groups. Allocation concealment was done by keeping the group written slip in serially numbered opaque sealed envelopes (SNOSE METHOD). The sealed envelope was opened by the staff on duty, who was not involved in the intervention, after ensuring that the patient met the criteria of DKA.
Outcomes	Compare two different doses (0.05 v/s 0.1 U/Kg/hr.) of insulin in pediatric diabetic ketoacidosis in terms of safety and efficacy. From International Clinical Trials Registry Platform: rate of fall of glucose and resolution of acidosis were primary outcomes; incidence of complications (from study paper: hypoglycemia, hypokalemia, treatment failure and cerebral edema) were secondary outcomes.

Study	**Low-Dose (0.05 Unit/kg/hour) vs Standard-Dose (0.1 Unit/kg/hour) Insulin in the Management of Pediatric Diabetic Ketoacidosis: A Randomized Double-Blind Controlled Trial** **Rameshkumar 2021**
Study type	Randomized, double-blind, controlled clinical trial
Number of studies/ number of participants	N=60. The final analysis therefore included 50 patients. Low-dose group: 30 Standard-dose group: 30
Countries and Settings	Country: India. Division of pediatric critical care of a tertiary care academic institution.
Funding	Supported in part by the institutional and departmental fund.
Duration of study	75 months (from October 2014 to July 2018)
Age, gender, ethnicity	Age at treatment for Low dose group - Standard dose group (years) [mean (SD)]: 7 (±3.6) - 8.4 (±3.2) Gender: Not reported. Ethnicity: Not reported.
Patient characteristics	Consecutive children 12 years or younger who presented with DKA defined as hyperglycemia (blood glucose >200 mg/dL), acidosis (pH <7.3 or bicarbonate <15 mEq/L), and ketonemia (BOHB ≥3 mmol/L) or moderate or large ketonuria by urine dipstick test were enrolled. Children with septic shock and those who had received insulin before enrollment were excluded.
Intervention	A web-generated, unstratified, block randomization sequence with variable block sizes (www.sealed envelope. com) was used to randomize the eligible children into two groups. A person not involved in the study performed the random number allocation. The allocation was concealed in serially numbered opaque, sealed envelopes (SNOSE METHOD), with three alphanumerical codes. The study drug was prepared by a nursing staff, who was not involved in patient care and was

masked regarding the patient's identity. Each envelope contained a slip showing the instruction for the preparation of insulin (50 units of regular insulin in 50 mL of normal saline, 0.1 mL=0.1 U or 25 U of regular insulin in 50 mL of normal saline, 0.1 mL=0.05 Unit). Trial syringes were labeled with a random number and three alphanumerical codes and study drug dose (0.1 mL/kg/hour). The study drug was prepared every six hours and given to the nursing-sister responsible for medication administration. The participants, the treating team, those administering the medications, investigators, and research personnel who collected data, and study statisticians, were unaware of the treatment assignments. The treatment allocation was disclosed after the first draft of the results was finalized.

Continuous insulin infusion was administered through a dedicated intravenous line using an infusion pump. The standard-dose group received regular insulin 0.1 U/kg/hour, and the low-dose group received regular insulin at 0.05 U/kg/hour. The resolution of ketoacidosis (pH ≥7.30, bicarbonate ≥15 mEq/L, and BOHB <1 mmol/L) was taken as the endpoint. After that, the child was shifted to regular subcutaneous insulin with an overlap time of 30 minutes with intravenous insulin. Fluid volume was calculated as a sum of the deficit (85 mL/kg) and 48-hour maintenance fluid spread over 48 hours. All children received 20 mL/kg of normal saline in the first hour of resuscitation. Children with evidence of hypoperfusion or hypotensive shock received an additional 20 mL/kg of normal saline for one hour. The bolus and other infusions were deducted from the total calculated volume to be infused. Normal saline was used for the first six hours and was changed to 0.45% saline based on serum sodium and effective osmolality. Dextrose (5%) was added to the hydrating fluid once the blood glucose level decreased to 250 mg/dL or less. If the blood glucose level approached 100 mg/dL or below despite dextrose concentration of 12.5%, the insulin infusion was tapered at the rate of 0.01 mL/kg/hour every half-hourly. Potassium chloride (40 mEq/L) was added to the

	rehydrating fluid after resuscitation and documentation of urine output. Continuous cardiac monitoring was done and potassium titrated to maintain a serum level of 3.5-5.5 mEq/L. Capillary or venous blood glucose was monitored every half-hourly, and BOHB was monitored hourly by (Abbott Optium-H) ketone meter after calibration. Readings above the glucometer range (more than 500 mg/ dL) or in the presence of poor peripheral circulation, capillary BG were counter checked by laboratory measurement using the hexokinase method. Urine ketone and glucose were monitored hourly by the dipstick method. Glycated hemoglobin (HbA1c) was done at admission. Serum electrolytes, blood glucose, urea, calcium, magnesium, phosphate, hematocrit, and venous blood gases and corresponding anion gap and effective osmolality were monitored two-hourly first six-hour, subsequently fourhourly till resolution of ketoacidosis. Vital signs, fluid (intake and output), continuous monitoring of the electrocardiogram, and neurologic assessment was performed hourly (or more frequently as indicated). A review of insulin therapy was performed for errors in dose, preparation, and infusion rate six-hourly and as indicated. Nutritional status was assessed using the World Health Organization standards.
Outcomes	The primary outcome was the time for resolution of ketoacidosis (pH ≥7.3, bicarbonate ≥15 mEq/L, beta-hydroxybutyrate <1 mmol/L). The secondary outcomes were the rate of decrease in blood glucose until the level reaches 250 mg per dL or less, the incidence of hypoglycemia, hypokalemia, and cerebral edema and/or worsening of cerebral edema.

Study	**Efficacy and Safety of Low Dose Insulin Infusion against Standard Dose Insulin Infusion in Children with Diabetic Ketoacidosis - An Open Labelled Randomized Controlled Trial** **Saikia 2022**
Study type	Open labelled, randomized interventional study
Number of studies/ number of participants	N=30. The final analysis therefore included 30 patients. Low-dose group: 15 Standard-dose group: 15
Countries and Settings	Tertiary care hospital receiving patients from Delhi and surrounding states.
Funding	Nil.
Duration of study	Not reported.
Age, gender, ethnicity	Age at treatment for Low dose group - Standard dose group (years) [mean (SD)]: 6.83 (±2.678) - 8.30 (±2.576) Gender: Gender for Low-dose group - Standard-dose group (% M/F): 46.7/53.3 - 26.7/73.3. Ethnicity: Not reported.
Patient characteristics	Consecutive children, younger than 12 years, presenting to paediatric emergency were screened for eligibility for inclusion in the study. The inclusion criteria were the presence of features of DKA (diabetic ketoacidosis), that is, hyperglycemia (blood glucose >200 mg/dL), acidosis (pH <7.3 or bicarbonate <15 mEq/L) and ketonuria (urine dipstick test result ≥2+).
Intervention	Randomisation and intervention: The randomisation sequence was generated using block randomisation with variable sizes and 1:1 group allocation using web based software (www. randomization.com). A person not directly involved in the study generated the sequence and transcribed it to serially numbered opaque sealed envelopes. The intervention was an infusion of regular insulin at 0.05 U/kg/h (in the

	low dose insulin group) against the standard dose of 0.1 U/kg/h (standard dose insulin group). The regular insulin used in the study was Huminsulin R (40 IU/ml). Procedures and data collection: Venous samples were drawn at admission for blood gas, complete blood count, kidney and liver function test, and electrolytes. Finger prick blood glucose was checked hourly; urine ketones and electrolytes were repeated 4-6 hourly. Each participant was initially stabilised in the emergency and thereafter shifted to the paediatric intensive care unit. DKA was considered severe at pH <7.1 and serum bicarbonate <5 mEq/L. The fluids were calculated and administered as per recommendations, beginning with an initial fluid bolus, followed by uniform infusion at the calculated rate.[22] Regular insulin was infused beginning after the first hour at a rate of 0.05 U/kg/h in the low dose group and at 0.1 U/kg/h in the standard dose group. The dose of insulin was kept the same until resolution of acidosis (pH ≥7.3 and HCO3 ≥15). Dextrose (5%) was added to the fluid if blood glucose was reduced to 250-300 mg/dl and acidosis was continuing (and 10% dextrose if blood glucose fell further).[22] After the resolution of acidosis, the insulin was gradually tapered and subcutaneous insulin was initiated with overlap periods as per the type of insulin. An independent observer checked and verified all the calculations and administration of fluids and insulin. A predesigned proforma was used to collect all relevant details after a thorough history and physical examination. All the vital signs were recorded upon admission and serially monitored every hour. Neurological status was noted at admission and hourly thereafter. Urine output was measured.
Outcomes	The primary objective was to compare the time taken for resolution of acidosis (pH ≥7.3 and HCO3 ≥15) using low dose insulin infusion (0.05 U/kg/h) versus standard dose insulin infusion (0.1 U/kg/h) in children (age <12 years) who present with DKA. The secondary objectives were to compare the time taken for the decline of blood glucose to 250 mg/dl, to compare the proportion of participants who develop

	hypoglycemia (blood glucose <70 mg/dl) and hypokalemia (serum potassium <3.5 mEq/L) and the incidences of treatment failure in the two study arms. Cerebral edema was also considered even if not presented in the protocol.

Tabella con motivi di esclusione

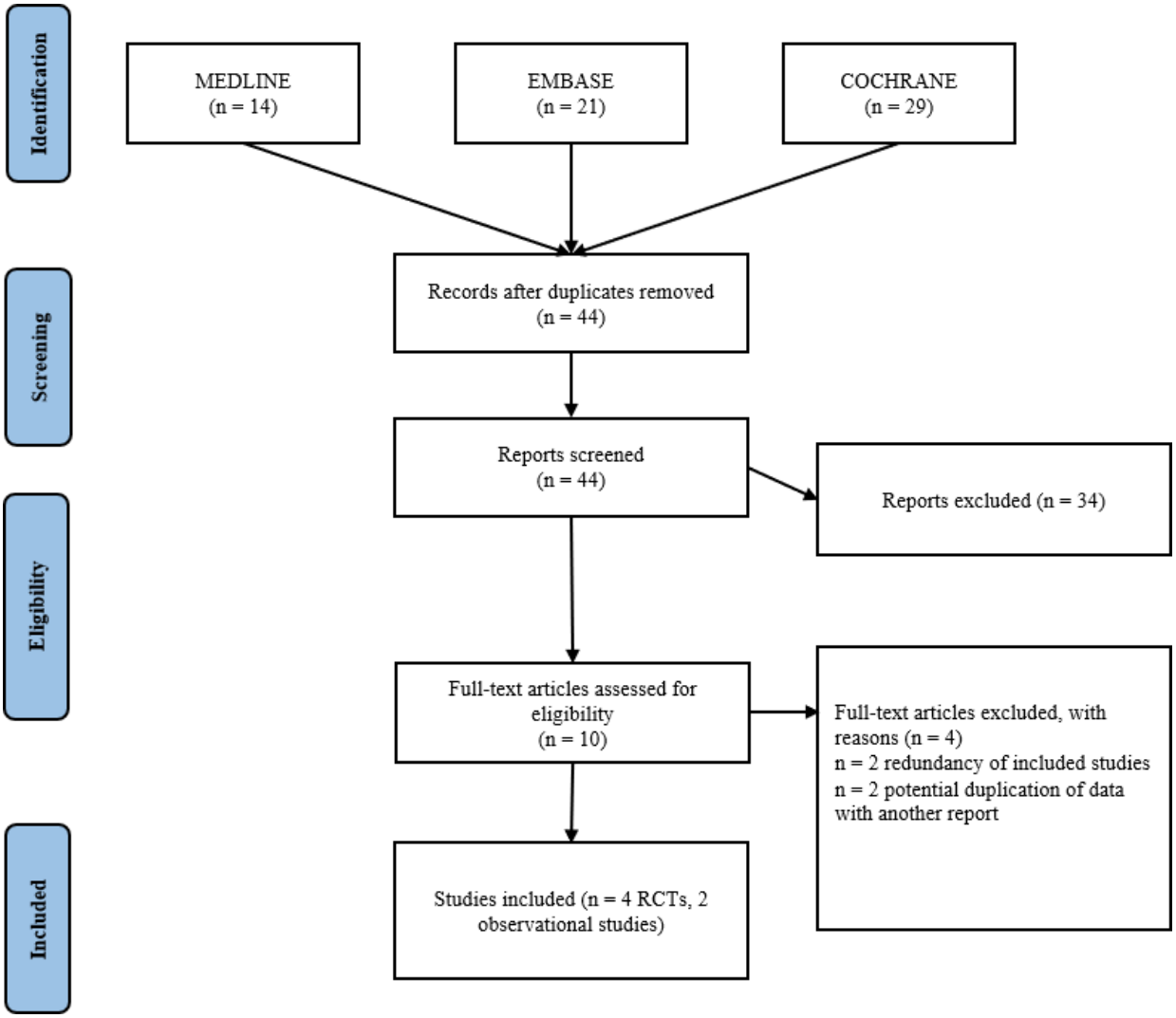
1	Forestell, B., Battaglia, F., Sharif, S., Eltorki, M., Samaan, M. C., Choong, K., & Rochwerg, B. (2023). Insulin infusion dosing in pediatric diabetic ketoacidosis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Critical Care Explorations*, *5*(2), e0857.	REDUNDANCY OF INCLUDED STUDIES
2	Belal, M. M., Khalefa, B. B., Rabea, E. M., Aly Yassin, M. N., Bashir, M. N., Abd El-Hameed, M. M., ... & Elkasaby, M. H. (2024). Low dose insulin infusion versus the standard dose in children with diabetic ketoacidosis: a meta-analysis. *Future Science OA*, *10*(1), FSO956.	REDUNDANCY OF INCLUDED STUDIES
3	Kumar, U. A. (2022). To study efficacy and safety of low dose insulin against standard dose insulin infusion in children with diabetic ketoacidosis: An open label randomized controlled trial. *European Journal of Molecular and Clinical Medicine*, 9(3), 1778–1786.	POTENTIAL DUPLICATION OF DATA WITH ANOTHER REPORT
4	Jain, S. K., Jain, S., Manjhi, S. S., Vikram, S., & Bais, S. (2023). LOW-DOSE VS STANDARD-DOSE INSULIN IN THE MANAGEMENT OF PEDIATRIC DIABETIC KETOACIDOSIS. *Int J Acad Med Pharm*, *5*(3), 2501-2506.	POTENTIAL DUPLICATION OF DATA WITH ANOTHER REPORT

Appendice C

Flowchart

SELEZIONE DEGLI STUDI

Figura 1. Flow Chart della selezione degli studi.



È stata effettuata una revisione sistematica con ricerca della letteratura sulle banche dati Embase, PubMed e Cochrane Library of Systematic Reviews (fino al 31 ottobre 2025) che ha identificato 64 records.

Sono stati selezionati 6 studi che soddisfano i criteri per rispondere al quesito clinico proposto, ovvero la determinazione dell'efficacia e della sicurezza dell'infusione endovenosa continua di insulina a basso dosaggio (0,05 UI/kg/h) rispetto a quella a dosaggio standard (0,1 UI/kg/h) in paziente in età pediatrica con chetoacidosi diabetica (DKA):

Infusione endovenosa continua di insulina a basso dosaggio VS dosaggio standard: 4 RCTs;

Infusione endovenosa continua di insulina a basso dosaggio VS dosaggio standard: 2 studi osservazionali.

Tipologia e modalità di intervento

Per la gestione della DKA viene comunemente usata l'insulina regolare per via endovenosa, in quanto le esperienze di utilizzo degli analoghi rapidi sono limitate [1]. Il trattamento con insulina endovenosa viene iniziato 1-2 ore dopo l'inizio del trattamento con fluidi [2], ad un dosaggio 0.05-0.1 IU/Kg/h, e secondo le più recenti linee guida il dosaggio inferiore (0.05 IU/Kg/h) può essere considerato per bambini con pH > 7.15 (0.03 IU/kg/h per età < 5 anni con chetoacidosi diabetica lieve) [3]. Si prosegue poi solitamente alla stessa velocità di infusione (0.05-0.1 IU/kg/h) almeno fino alla risoluzione della DKA.

Basso dosaggio vs dosaggio standard di insulina in paziente in età pediatrica con chetoacidosi diabetica:

Sono stati individuati sei studi (1 studio inglese, 1 studio australiano, 4 studi indiani), Puttha 2010, Al Hanshi & Shann, 2011, Nallasamy 2014, Kaur 2020, Rameshkumar 2021 e Saikia 2022, i quali hanno considerato pazienti pediatrici con chetoacidosi diabetica (DKA) che hanno ricevuto un'infusione endovenosa continua di insulina a basso dosaggio (0.05 IU/kg/h) e quelli che hanno ricevuto un'infusione endovenosa continua di insulina a dosaggio standard (0.1 IU/kg/h).

Tutti gli outcome sotto riportati sono stati considerati "critici" da parte del panel di esperti.

Effetti Desiderabili

Tempo alla risoluzione dell'acidosi

Sono stati individuati cinque studi, 4 studi randomizzati controllati e 1 studio osservazionale, che considerano l'outcome "Tempo alla risoluzione dell'acidosi", Puttha 2010, Nallasamy 2014, Kaur 2020, Rameshkumar 2021 e Saikia 2022. In Puttha 2010 la risoluzione dell'acidosi è definita come pH > 7.3. In Nallasamy 2014, Kaur 2020 e Saikia 2022 è definita come pH ≥ 7.3 e bicarbonato ≥ 15 mEq/L. In Rameshkumar è definita come pH ≥ 7.3.

Note: Nello studio di Kaur, 2020 l'acidosi viene definita come condizione in cui pH < 7.3 oppure bicarbonato < 15 mEq/L, abbiamo dunque derivato logicamente la definizione di risoluzione dell'acidosi. Nello studio di Rameshkumar, 2021 l'outcome primario era il tempo alla risoluzione della chetoacidosi ma venivano forniti sia il tempo al raggiungimento di pH ≥ 7.3 e il tempo al raggiungimento di bicarbonato ≥ 15 mEq/L. A livello clinico, da parte del Panel di esperti, è stato determinato che il primo parametro fosse più indicato in quanto più aderente alle linee guida attuali in termini di risoluzione dell'acidosi.

In Puttha 2010 il tempo medio alla risoluzione dell'acidosi è di 12.1 ore (95% CI 9.8 – 14.4) per il gruppo trattato con bassa dose di insulina (N. episodi =41) e di 13.4 ore (95% CI 11.3 – 15.4) per il gruppo di controllo trattato con dose standard di insulina (N. episodi =52). In Nallasamy 2014 il tempo medio alla risoluzione dell'acidosi è di 16.5 ore (SD ± 7.2) per il gruppo trattato con bassa dose di insulina (N=25) e di 17.2 ore (SD ± 7.7) per il gruppo di controllo trattato con dose standard di insulina (N=25). In Kaur 2020 il tempo medio alla risoluzione dell'acidosi è di 18.08 ore (SD ± 5.78) per il gruppo trattato con bassa dose di insulina (N=25) e di 17.12 ore (SD ± 8.28) per il gruppo di controllo trattato con dose standard di insulina (N=25). In Rameshkumar 2021 il tempo medio alla risoluzione dell'acidosi è di 13.4 ore (SD ± 11.5) per il gruppo trattato con bassa dose di insulina (N=30) e di 17.1 (SD ± 17.6) per il gruppo di controllo trattato con dose standard di insulina (N=30). In Saikia 2022 il tempo medio alla risoluzione dell'acidosi è di 27 ore (SD ± 6.1) per il gruppo trattato con bassa dose di insulina (N=15) e di 23.4 (SD ± 7.3) per il gruppo di controllo trattato con dose standard di insulina (N=15).

Tempo alla risoluzione dell'acidosi, in ore (RCTs)					
	Media (SD) per basso dosaggio	Media (SD) per dosaggio standard	P value	MD	95% CI
Nallassamy 2014	16.5 (7.2)	17.2 (7.7)	.73		
Kaur 2020	18.08 (5.78)	17.12 (8.28)	.637	0.96	[-3.10, 5.02]
Rameshkumar 2021	13.4 (11.5)	17.1 (17.6)	> .05		
Saikia 2022	27.0 (6.1)	23.4 (7.3)	.16		[-8.6, 1.4]

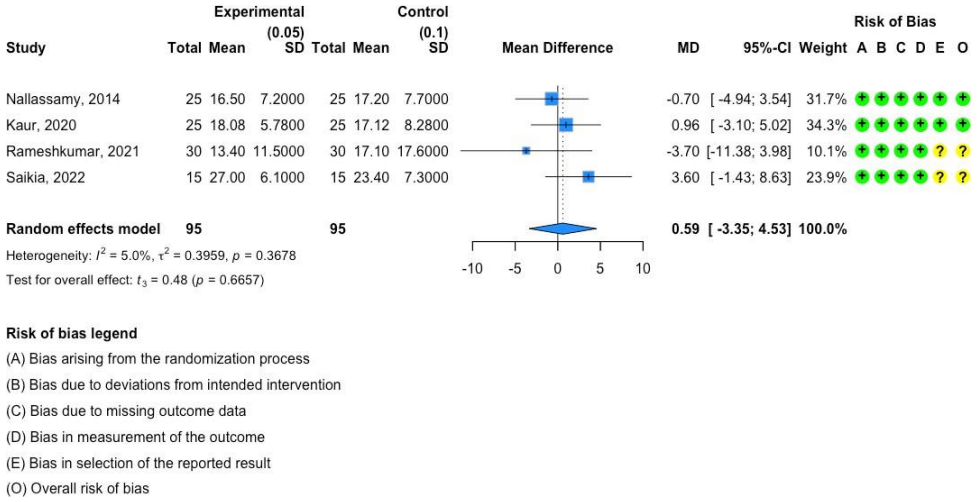
CI = Confidence Interval; MD = Mean Difference; SD = Standard Deviation.

Facciamo presente che lo studio di Saikia 2022 riporta l'IC al 95% invertito.

Tempo alla risoluzione dell'acidosi, ore (studio osservazionale)			
	Media (95% CI) per basso dosaggio	Media (95% CI) per dosaggio standard	P value
Puttha 2010	12.1 (9.8 – 14.4)	13.4 (11.3 – 15.4)	.58

CI = Confidence Interval

Di seguito è riportato il Forest plot relativo alla stima meta-analitica degli studi RCTs e il risultato dell'unico studio osservazionale incluso:



Tempo alla risoluzione dell'acidosi, ore (studio osservazionale)		
	MD	95% CI)
Puttha 2010	- 1.3	[-4.34, 1.74]

CI = Confidence Interval; MD = Mean Difference

Tasso di riduzione di glucosio nel sangue

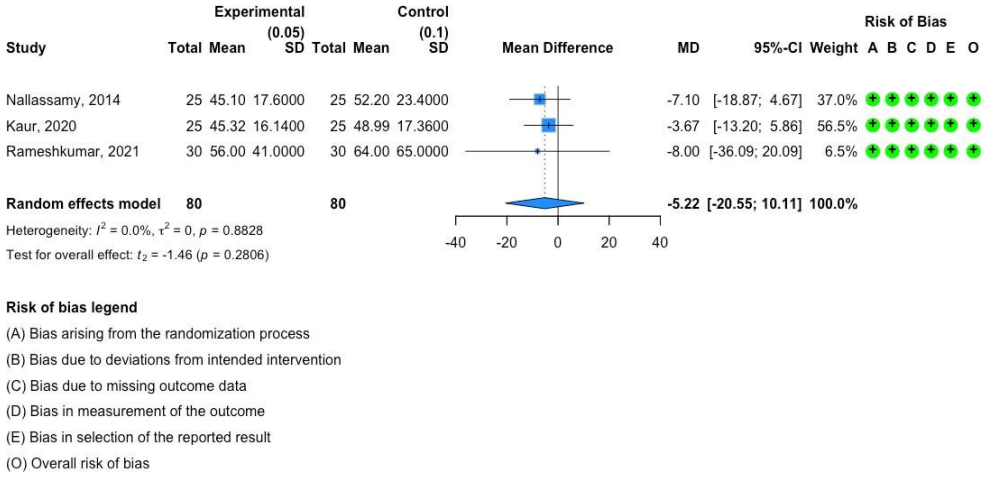
Sono stati individuati 3 studi randomizzati controllati che considerano l'outcome "Tasso di riduzione di glucosio nel sangue" fino al raggiungimento di un livello di glucosio ≤ 250 mg/dL, Nallasamy 2014, Kaur 2020 e Rameshkumar 2021.

In Nallasamy 2014 il tasso medio di riduzione di glucosio fino al raggiungimento di un livello di glucosio ≤ 250 mg/dL è di 45.1 mg/dL per ora (SD ± 17.6) per il gruppo trattato con bassa dose di insulina (N=25) e di 52.2 mg/dL per ora (SD ± 23.4) per il gruppo di controllo trattato con dose standard di insulina (N=25). In Kaur 2020 il tasso medio di riduzione di glucosio fino al raggiungimento di un livello di glucosio ≤ 250 mg/dL è di 45.32 mg/dL per ora (SD ± 16.14) per il gruppo trattato con bassa dose di insulina (N=25) e di 48.99 mg/dL per ora (SD ± 17.36) per il gruppo di controllo trattato con dose standard di insulina (N=25). In Rameshkumar 2021 il tasso medio di riduzione di glucosio fino al raggiungimento di un livello di glucosio ≤ 250 mg/dL è di 56 mg/dL per ora (SD ± 41) per il gruppo trattato con bassa dose di insulina (N=30) e di 64 mg/dL per ora (SD ± 65) per il gruppo di controllo trattato con dose standard di insulina (N=30).

Tasso di riduzione di glucosio nel sangue, mg/dL per ora (RCTs)					
	Media (SD) per basso dosaggio	Media (SD) per dosaggio standard	P value	MD	95% CI
Nallassamy 2014	45.1 (17.6)	52.2 (23.4)		-7.2	[-19, 4.7]
Kaur 2020	45.32 (16.14)	48.99 (17.36)	.44		
Rameshkumar 2021	56 (41)	64 (65)	.41		

CI = Confidence Interval; MD = Mean Difference; SD = Standard Deviation

Di seguito è riportato il Forest plot relativo alla stima meta-analitica degli studi RCTs.



Incidenza di fallimento terapeutico

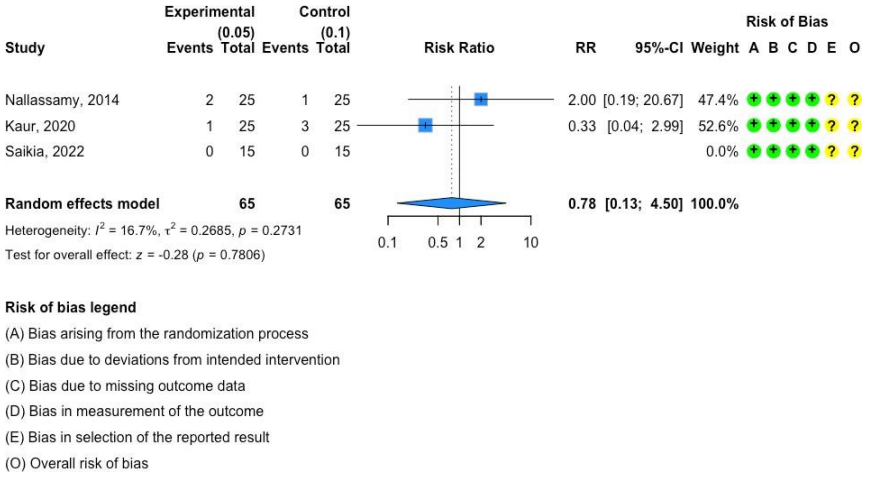
Sono stati individuati 3 studi randomizzati controllati che considerano l'outcome "Incidenza di fallimento terapeutico", Nallasamy 2014, Kaur 2020 e Saikia 2022. In Nallasamy 2014 e Saikia 2022 il fallimento terapeutico è definito come "Failure to achieve a BG reduction of 18 mg/dL per hour for 2 consecutive hours and/or a decrease or failure to increase in bicarbonate with persistent high anion gap acidosis was considered a nonresponse.". In Kaur 2020 non è riportata la definizione di tale outcome.

In Nallasamy 2014 il fallimento terapeutico si è verificato in 2 casi (8%) nel gruppo trattato con bassa dose di insulina (N=25) e in 1 caso (4%) nel gruppo di controllo trattato con dose standard di insulina (N=25). In Kaur 2020 il fallimento terapeutico si è verificato in 1 caso (4%) per il gruppo trattato con bassa dose di insulina (N=25) e in 3 casi (12%) per il gruppo di controllo trattato con dose standard di insulina (N=25). In Saikia 2022 il fallimento terapeutico si è verificato in 0 casi (0%) nel gruppo trattato con bassa dose di insulina (N=15) e in 0 casi (0%) nel gruppo di controllo trattato con dose standard di insulina (N=15).

Incidenza di fallimento terapeutico (%) (RCTs)			
	N eventi/N campione per basso dosaggio (%)	N eventi/N campione per dosaggio standard (%)	P value
Nallassamy 2014	2/25 (8%)	1/25 (4%)	
Kaur 2020	1/25 (4%)	3/25 (12%)	.297
Saikia 2022	0/15 (0%)	0/15 (0%)	

CI = Confidence Interval; RR = Relative Risk

Di seguito è riportato il Forest plot relativo alla stima meta-analitica degli studi RCTs.



Effetti indesiderabili

Incidenza di ipoglicemia

Sono stati individuati cinque studi, 4 studi randomizzati controllati e 1 studio osservazionale, che considerano l'outcome "Incidenza di ipoglicemia", Puttha 2010, Nallasamy 2014, Kaur 2020, Rameshkumar 2021 e Saikia 2022. In Puttha 2010 l'ipoglicemia è definita come glucosio nel sangue < 4 mmol/L circa (72 mg/dL). In Nallasamy 2014 e Rameshkumar 2021 è definita come glucosio nel sangue ≤ 60 mg/dL. In Kaur 2020 è definita come glucosio nel sangue < 54 mg/dL. In Saikia 2022 è definita come glucosio nel sangue < 70 mg/dL.

In Puttha 2010 l'ipoglicemia si è verificata in 0 casi (0%) nel gruppo trattato con bassa dose di insulina (N. episodi =41) e in 2 casi (3.8%) per il gruppo di controllo trattato con dose standard di insulina (N. episodi = 52). In Nallasamy 2014 l'ipoglicemia si è verificata in 1 caso (4%) nel gruppo trattato con bassa dose di insulina (N=25) e in 5 casi (20%) nel gruppo di controllo trattato con dose standard di insulina (N=25). In Kaur 2020 l'ipoglicemia si è verificata in 0 casi (0%) per il gruppo trattato con bassa dose di insulina (N=25) e in 3 casi

(12%) per il gruppo di controllo trattato con dose standard di insulina (N=25). In Rameshkumar 2021 l'ipoglicemia si è verificata in 1 caso (3.33%) nel gruppo trattato con bassa dose di insulina (N=30) e in 4 casi (13.33%) per il gruppo di controllo trattato con dose standard di insulina (N=30). In Saikia 2022 l'ipoglicemia si è verificata in 4 casi (26.66%) nel gruppo trattato con bassa dose di insulina (N=15) e in 8 casi (53.33%) nel gruppo di controllo trattato con dose standard di insulina (N=15).

Incidenza di ipoglicemia (%) (RCTs)			
	N eventi/N campione per basso dosaggio (%)	N eventi/N campione per dosaggio standard (%)	P value
Nallassamy 2014	1/25 (4%)	5/25 (20%)	.17
Kaur 2020	0/25 (0%)	3/25 (12%)	.074
Rameshkumar 2021	1/30 (3.33%)	4/30 (13.33%)	.35
Saikia 2022	4/15 (26.66%)	8/15 (53.33%)	.26

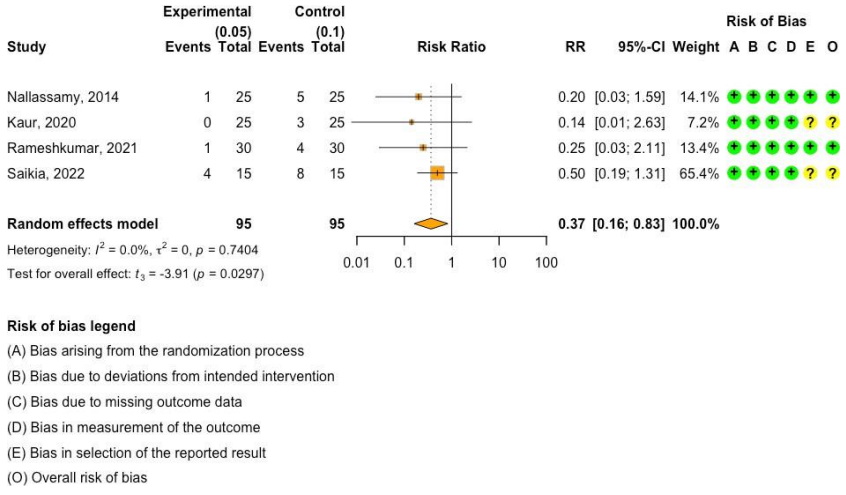
CI = Confidence Interval; RR = Relative Risk

Incidenza di ipoglicemia (%) (studio osservazionale)			
	N eventi/N campione per basso dosaggio (%)	N eventi/N campione per dosaggio standard (%)	P value
Puttha 2010	0/41 (0%)	2/52 (1.2%)	.14

CI = Confidence Interval; RR = Relative Risk.

Facciamo presente che lo studio di Puttha 2010 riporta una errata percentuale di eventi nel gruppo con dosaggio standard che non corrisponde all'1.2% bensì al 3.85.

Di seguito è riportato il Forest plot relativo alla stima meta-analitica degli studi RCTs e il risultato dell'unico studio osservazionale incluso.



Ipoglicemia (studio osservazionale)		
	RR	95% CI)
Puttha 2010	0.25	[-0.01, 5.12]

CI = Confidence Interval; RR = Relative Risk

Incidenza di ipokaliemia

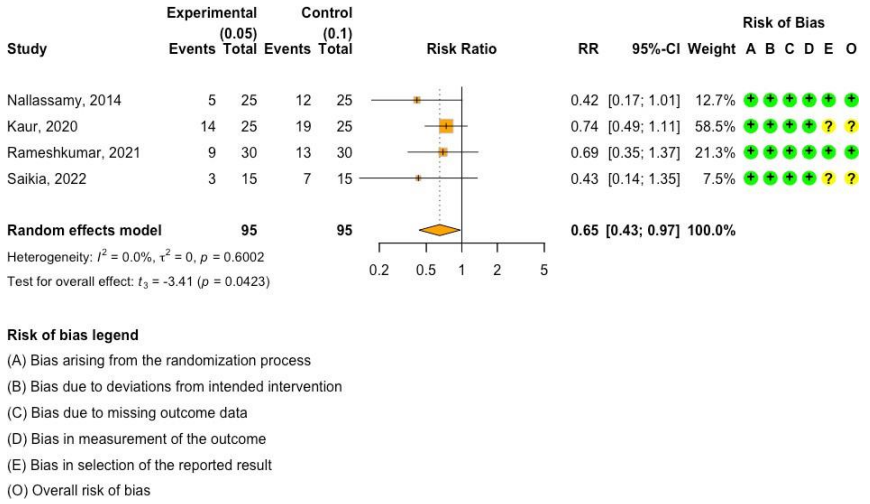
Sono stati individuati 4 studi randomizzati controllati che considerano l'outcome "Incidenza di ipokaliemia", Nallasamy 2014, Kaur 2020, Rameshkumar 2021 e Saikia 2022. In Nallasamy 2014 e Rameshkumar 2021 l'ipokaliemia è definita come "serum potassium level < 3.5 mEq/L and/or suggestive electrocardiographic changes". In Kaur 2020 e Saikia 2022 è definita come "serum potassium level < 3.5 mEq/L".

In Nallasamy 2014 l'ipokaliemia si è verificata in 5 casi (20%) nel gruppo trattato con bassa dose di insulina (N=25) e in 12 casi (48%) nel gruppo di controllo trattato con dose standard di insulina (N=25). In Kaur 2020 l'ipokaliemia si è verificata in 14 casi (56%) per il gruppo trattato con bassa dose di insulina (N=25) e in 19 casi (76%) per il gruppo di controllo trattato con dose standard di insulina (N=25). In Rameshkumar 2021 l'ipokaliemia si è verificata in 9 casi (30%) nel gruppo trattato con bassa dose di insulina (N=30) e in 13 casi (43.33%) per il gruppo di controllo trattato con dose standard di insulina (N=30). In Saikia 2022 l'ipokaliemia si è verificata in 3 casi (20%) nel gruppo trattato con bassa dose di insulina (N=15) e in 7 casi (46.66%) nel gruppo di controllo trattato con dose standard di insulina (N=15).

Incidenza di ipokaliemia (%) (RCTs)			
	N eventi/N campione per basso dosaggio (%)	N eventi/N campione per dosaggio standard (%)	P value
Nallassamy 2014	5/25 (20%)	12/25 (48%)	.07
Kaur 2020	14/25 (56%)	19/25 (76%)	.136
Rameshkumar 2021	9/30 (30%)	13/30 (43.33%)	.28
Saikia 2022	3/15 (20%)	7/15 (46.66%)	.25

CI = Confidence Interval; RR = Relative Risk

Di seguito è riportato il Forest plot relativo alla stima meta-analitica degli studi RCTs.



Incidenza di edema cerebrale

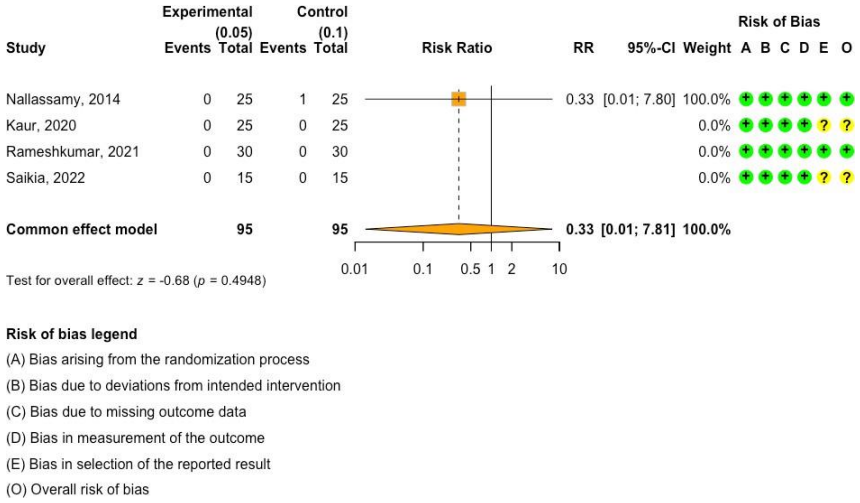
Sono stati individuati cinque studi 4 studi randomizzati controllati e 1 studio osservazionale, che considerano l'outcome "Incidenza di edema cerebrale", Al Hanshi & Shann 2011, Nallasamy 2014, Kaur 2020, Rameshkumar 2021 e Saikia 2022. In Rameshkumar 2021 l'edema cerebrale è stato diagnosticato secondo i criteri indicati da Muir 2004 [4]. Negli altri studi non è stato specificato il criterio diagnostico.

In Al Hanshi & Shann 2011 l'edema cerebrale si è verificato in 0 casi (0%) nel gruppo trattato con bassa dose di insulina (N=33) e in 0 casi (0%) per il gruppo di controllo trattato con dose standard di insulina (N=34). In Nallasamy 2014 l'edema cerebrale si è verificato in 0 casi (0%) nel gruppo trattato con bassa dose di insulina (N=25) e in 1 caso (4%) nel gruppo di controllo trattato con dose standard di insulina (N=25). In Kaur 2020 l'edema cerebrale si è verificato in 0 casi (0%) per il gruppo trattato con bassa dose di insulina (N=25) e in 0 casi (0%) per il gruppo di controllo trattato con dose standard di insulina (N=25). In Rameshkumar 2021 l'edema cerebrale si è verificato in 0 casi (0%) nel gruppo trattato con bassa dose di insulina (N=30) e in 0 casi (0%) per il gruppo di controllo trattato con dose standard di insulina (N=30). In Saikia 2022 l'edema cerebrale si è verificato in 0 casi (0%) nel gruppo trattato con bassa dose di insulina (N=15) e in 0 casi (0%) nel gruppo di controllo trattato con dose standard di insulina (N=15).

Incidenza di edema cerebrale (%) (RCTs)		
	N eventi/N campione per basso dosaggio (%)	N eventi/N campione per dosaggio standard (%)
Nallassamy 2014	0/25 (0%)	1/25 (4%)
Kaur 2020	025 (0%)	0/25 (0%)
Rameshkumar 2021	0/30 (0%)	0/30 (0%)
Saikia 2022	0/15 (0%)	0/15 (0%)

Incidenza di edema cerebrale (%) (studio osservazionale)		
	N eventi/N campione per basso dosaggio (%)	N eventi/N campione per dosaggio standard (%)
Al Hanshi 2011	0/33 (0%	0/34 (0%)

Di seguito è riportata la stima ottenuta in termini di rischio relativo. Per quanto riguarda l'unico studio osservazionale incluso non è stato possibile stimare un rischio relativo a causa dell'assenza di eventi in entrambi i bracci.



I riferimenti degli studi presenti nella seguente appendice sono riportati nell'appendice F.

Referenze

[1] Umpierrez, G. E., Jones, S., Smiley, D., Mulligan, P., Keyler, T., Temponi, A., Semakula, C., Umpierrez, D., Peng, L., Cerón, M., & Robalino, G. (2009). Insulin analogs versus human insulin in the treatment of patients with diabetic ketoacidosis: a randomized controlled trial. *Diabetes Care*, *32*(7), 1164–1169. https://doi.org/10.2337/dc09-0169

[2] Edge, J. A., Jakes, R. W., Roy, Y., Hawkins, M., Winter, D., Ford-Adams, M. E., Murphy, N. P., Bergomi, A., Widmer, B., & Dunger, D. B. (2006). The UK case-control study of cerebral oedema complicating diabetic ketoacidosis in children. *Diabetologia*, *49*(9), 2002–2009. https://doi.org/10.1007/s00125-006-0363-8

[3] Glaser, N., Fritsch, M., Priyambada, L., Rewers, A., Cherubini, V., Estrada, S., Wolfsdorf, J. I., & Codner, E. (2022). ISPAD clinical practice consensus guidelines 2022: Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatric Diabetes*, *23*(7), 835–856. https://doi.org/10.1111/pedi.13406

[4] Muir, A. B., Quisling, R. G., Yang, M. C., & Rosenbloom, A. L. (2004). Cerebral edema in childhood diabetic ketoacidosis: natural history, radiographic findings, and early identification. *Diabetes Care*, *27*(7), 1541–1546. hiips://doi.org/10.2337/diacare.27.7.1541

Appendice D

Per garantire l'affidabilità delle conclusioni, tutti gli studi inclusi nella presente analisi sono stati sottoposti a una rigorosa valutazione della qualità metodologica. In particolare:

- Gli outcome di ciascun studio sono stati valutati singolarmente utilizzando il sistema Risk of Bias 2 (RoB 2)[4], strumento standard per la valutazione del rischio di bias negli studi clinici randomizzati.
- Gli outcome di ciascun studio sono stati valutati singolarmente utilizzando Newcastle-Ottawa Scale (NOS)[5], strumento standard per la valutazione del rischio di bias negli studi osservazionali. La NOS è stata utilizzata in maniera outcome-centrica in modo da ottenere una valutazione più conservativa che rispecchiasse i limiti degli studi ed il contesto regolativo della presente LG.

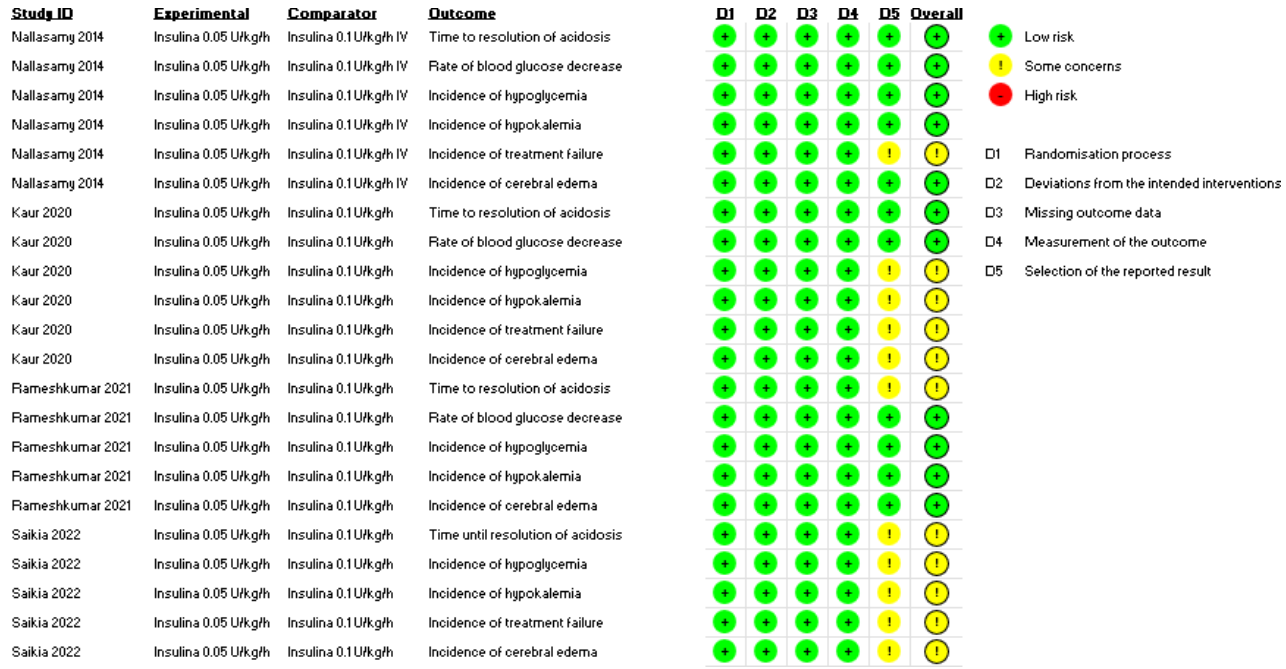
Questo approccio garantisce un'analisi robusta e trasparente, permettendo di formulare raccomandazioni basate su evidenze scientifiche di alta qualità.

[4] Lo strumento RoB 2 offre un quadro di riferimento per valutare il rischio di bias di un singolo outcome (una stima dell'effetto di un intervento sperimentale rispetto a un intervento di confront su un determinato esito) derivante da qualsiasi tipo di studio randomizzato. *(ref: https://methods.cochrane.org/risk-bias-2)*

[5] Newcastle-Ottawa Scale (NOS) è una checklist sviluppata per valutare la qualità di studi non randomizzati, mediante analisi, per gli studi di coorte, dei seguenti domini: selezione dei partecipanti, comparabilità ed esiti. *(ref: Wells GA, Shea B, O'Connell D, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Assessing the Quality of Nonrandomised Studies in Meta-analyses. Ottawa: Ottawa Hospital Research Institute)*

Risultati della valutazione RoB 2: Sintesi degli Studi

Infusione endovenosa continua di insulina a basso dosaggio (0,05 UI/kg/h) rispetto a quella a dosaggio standard (0,1 UI/kg/h)



Infusione endovenosa continua di insulina a basso dosaggio (0,05 UI/kg/h) rispetto a quella a dosaggio standard (0,1 UI/kg/h)

Risk of Bias 2

Time to resolution of acidosis

Nallasamy, 2014

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Bias arising from the randomization process	LOW	A web generated random number sequence was used to randomize them into two groups. The allocation was concealed in opaque, brown, sealed envelopes which were kept with a health care worker not involved in any other aspect of the study. Participant assignment was made by opening the numbered envelopes only after obtaining written informed consent. Each envelope contained a slip that listed I (for low dose protocol) or II (for standard dose protocol). Baseline demographic and biochemical characteristics in both groups were well matched.
Bias due to deviations from intended interventions	LOW	The participants and those administering the interventions were however not masked to group assignment. One child in the standard-dose group required insulin dose reduction to 0.08 U/kg per hour because of persistent BG levels less than 100 mg/dL despite 12.5% dextrose infusion. Two children in the low-dose group had new-onset diabetes with severe DKA that required increment in insulin to 0.07 U/kg per hour at 8 and 12 hours of therapy, respectively. However, no further increments were needed until the resolution of acidosis. 25 vs 25 randomised; 25 vs 25 analysed.
Bias due to missing outcome data	LOW	All observations were available for this outcome.

Bias in measurement of the outcome	LOW	Capillary or venous BG was checked every hour or more frequently depending on clinical need. Readings above the glucometer range were counterchecked by serum BG measurement using the hexokinase method. Serum electrolytes, urea, creatinine, urine ketones, and venous blood gas were measured every 4 hours. Fluid intake, urine output, and electrocardiogram changes were monitored continuously, whereas neurologic assessment was performed every 2 hours. No indication of different attention between two groups. Given that the person administering the treatment was aware of the drug being administered, it is highly likely that the person supervising was also aware. Given that it is an objective measure, it is highly unlikely that it was influenced by knowledge of the intervention.
Bias in selection of the reported result	LOW	The outcome was included in the trial protocol.
Overall bias	**LOW**	

Kaur, 2020

Bias	**Authors' judgement**	**Support for judgement**
Bias arising from the randomization process	LOW	A web generated random number sequence was used to randomize them into 2 groups. Allocation concealment was done by keeping the group written slip in serially numbered opaque sealed envelopes (SNOSE METHOD). The sealed envelope was opened by the staff on duty, who was not involved in the intervention, after ensuring that the patient met the criteria for DKA. The patient assignment was made by opening the numbered envelope after obtaining

		written informed consent. The two groups were comparable in terms of age and weight at admission. Both groups were similar according to onset of diabetes. The severity of DKA at presentation was comparable in both the groups.
Bias due to deviations from intended interventions	LOW	The trial was open-label. No patient from the standard dose had to be shifted to the low dose group and vice versa. The analysis was done as intention-to-treat.
Bias due to missing outcome data	LOW	All patients were analysed within their respective groups. However, the number of subjects analysed for each outcome is not specified.
Bias in measurement of the outcome	LOW	The method of measuring the outcome isn't present in the article. No indication of different attention between two groups. Given that the person administering the treatment was aware of the drug being administered, it is highly likely that the person supervising was also aware. Given that it is an objective measure, it is highly unlikely that it was influenced by knowledge of the intervention.
Bias in selection of the reported result	LOW	The outcome was included in the trial protocol.
Overall bias	**LOW**	

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Bias arising from the randomization process	LOW	A web-generated, unstratified, block randomization sequence with variable block sizes (www.sealedenvelope.com) was used to randomize the eligible children into two groups. A person not involved in the study performed the random number allocation. The allocation was concealed in serially numbered opaque, sealed envelopes (SNOSE METHOD), with three alphanumerical codes. The study drug was prepared by a nursing staff, who was not involved in patient care and was masked regarding the patient's identity. Each envelope contained a slip showing the instruction for the preparation of insulin (50 units of regular insulin in 50 mL of normal saline, 0.1 mL=0.1 U or 25 U of regular insulin in 50 mL of normal saline, 0.1 mL=0.05 Unit). Trial syringes were labeled with a random number and three alpha-numerical codes and study drug dose (0.1 mL/kg/hour). Baseline characteristics were comparable.
Bias due to deviations from intended interventions	LOW	The participants, the treating team, those administering the medications, investigators, and research personnel who collected data, and study statisticians, were unaware of the treatment assignments. The treatment allocation was disclosed after the first draft of the results was finalized. The patient's data were analyzed according to their assigned group (Intention to treat).
Bias due to missing outcome data	LOW	All observations were available for this outcome.

Bias in measurement of the outcome	LOW	Capillary or venous blood glucose was monitored every half-hourly, and BOHB was monitored hourly by (Abbott Optium-H) ketone meter after calibration. Readings above the glucometer range (more than 500 mg/dL) or in the presence of poor peripheral circulation, capillary BG were counter checked by laboratory measurement using the hexokinase method. Urine ketone and glucose were monitored hourly by the dipstick method. Glycated hemoglobin (HbA1c) was done at admission. Serum electrolytes, blood glucose, urea, calcium, magnesium, phosphate, hematocrit, and venous blood gases and corresponding anion gap and effective osmolality were monitored two-hourly first six-hour, subsequently four-hourly till resolution of ketoacidosis. Vital signs, fluid (intake and output), continuous monitoring of the electrocardiogram, and neurologic assessment was performed hourly (or more frequently as indicated). A review of insulin therapy was performed for errors in dose, preparation, and infusion rate six-hourly and as indicated. No indication of different attention between two groups. None was aware of the intervention received.
Bias in selection of the reported result	SOME CONCERNS	The outcome was not included in the trial protocol. No evidence of selection from multiple eligible outcome measurements. No evidence of multiple eligible analyses of the data.
Overall bias	**SOME CONCERNS**	

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Bias arising from the randomization process	LOW	The randomisation sequence was generated using block randomisation with variable sizes and 1:1 group allocation using web based software (www randomization com). A person not directly involved in the study generated the sequence and transcribed it to serially numbered opaque sealed envelopes. Baseline demographic and biochemical characteristics are presented in Table 1 and were closely similar in the two groups.
Bias due to deviations from intended interventions	LOW	The trial was open-label. There was no indication of any deviations from the intended intervention arising because of the trial context. All subjects are analysed in the assigned group.
Bias due to missing outcome data	LOW	All observations were available for this outcome.
Bias in measurement of the outcome	LOW	Venous samples were drawn at admission for blood gas, complete blood count, kidney and liver function test, and electrolytes. Finger prick blood glucose was checked hourly; urine ketones and electrolytes were repeated 4-6 hourly. No indication of different attention between two groups. Given that the person administering the treatment was aware of the drug being administered, it is highly likely that the person supervising was also aware. Given that it is an objective measure, it is highly unlikely that it was influenced by knowledge of the intervention.

Bias in selection of the reported result	SOME CONCERNS	The trial protocol was registered after patient recruitment had been completed.
Overall bias	**SOME CONCERNS**	

Rate of blood glucose decrease

Nallasamy, 2014

Bias	**Authors' judgement**	**Support for judgement**
Bias arising from the randomization process	LOW	A web generated random number sequence was used to randomize them into two groups. The allocation was concealed in opaque, brown, sealed envelopes which were kept with a health care worker not involved in any other aspect of the study. Participant assignment was made by opening the numbered envelopes only after obtaining written informed consent. Each envelope contained a slip that listed I (for low dose protocol) or II (for standard dose protocol). Baseline demographic and biochemical characteristics in both groups were well matched.
Bias due to deviations from intended interventions	LOW	The participants and those administering the interventions were however not masked to group assignment. One child in the standard-dose group required insulin dose reduction to 0.08 U/kg per hour because of persistent BG levels less than 100 mg/dL despite 12.5% dextrose infusion. Two children in the low-dose group had new-onset diabetes with

		severe DKA that required increment in insulin to 0.07 U/kg per hour at 8 and 12 hours of therapy, respectively. However, no further increments were needed until the resolution of acidosis. 25 vs 25 randomised; 25 vs 25 analysed.
Bias due to missing outcome data	LOW	All observations were available for this outcome.
Bias in measurement of the outcome	LOW	Capillary or venous BG was checked every hour or more frequently depending on clinical need. Readings above the glucometer range were counterchecked by serum BG measurement using the hexokinase method. Serum electrolytes, urea, creatinine, urine ketones, and venous blood gas were measured every 4 hours. Fluid intake, urine output, and electrocardiogram changes were monitored continuously, whereas neurologic assessment was performed every 2 hours. No indication of different attention between two groups. Given that the person administering the treatment was aware of the drug being administered, it is highly likely that the person supervising was also aware. Given that it is an objective measure, it is highly unlikely that it was influenced by knowledge of the intervention.
Bias in selection of the reported result	LOW	The outcome was included in the trial protocol.
Overall bias	**LOW**	

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Bias arising from the randomization process	LOW	A web generated random number sequence was used to randomize them into 2 groups. Allocation concealment was done by keeping the group written slip in serially numbered opaque sealed envelopes (SNOSE METHOD). The sealed envelope was opened by the staff on duty, who was not involved in the intervention, after ensuring that the patient met the criteria for DKA. The patient assignment was made by opening the numbered envelope after obtaining written informed consent. The two groups were comparable in terms of age and weight at admission. Both groups were similar according to onset of diabetes. The severity of DKA at presentation was comparable in both the groups.
Bias due to deviations from intended interventions	LOW	The trial was open-label. No patient from the standard dose had to be shifted to the low dose group and vice versa. The analysis was done as intention-to-treat.
Bias due to missing outcome data	LOW	All patients were analysed within their respective groups. However, the number of subjects analysed for each outcome is not specified.
Bias in measurement of the outcome	LOW	The method of measuring the outcome isn't present in the article. No indication of different attention between two groups. Given that the person administering the treatment was aware of the drug being administered, it is highly likely that the person supervising was also aware. Given that it is an objective measure, it is highly unlikely that it was influenced by knowledge of the intervention.

Bias in selection of the reported result	LOW	The outcome was included in the trial protocol.
Overall bias	**LOW**	

Rameshkumar, 2021

Bias	**Authors' judgement**	**Support for judgement**
Bias arising from the randomization process	LOW	A web-generated, unstratified, block randomization sequence with variable block sizes (www.sealedenvelope.com) was used to randomize the eligible children into two groups. A person not involved in the study performed the random number allocation. The allocation was concealed in serially numbered opaque, sealed envelopes (SNOSE METHOD), with three alphanumerical codes. The study drug was prepared by a nursing staff, who was not involved in patient care and was masked regarding the patient's identity. Each envelope contained a slip showing the instruction for the preparation of insulin (50 units of regular insulin in 50 mL of normal saline, 0.1 mL=0.1 U or 25 U of regular insulin in 50 mL of normal saline, 0.1 mL=0.05 Unit). Trial syringes were labeled with a random number and three alpha-numerical codes and study drug dose (0.1 mL/kg/hour). Baseline characteristics were comparable.
Bias due to deviations from intended interventions	LOW	The participants, the treating team, those administering the medications, investigators, and research personnel who collected data, and study statisticians, were unaware of the treatment assignments. The treatment allocation was

		disclosed after the first draft of the results was finalized. The patient's data were analyzed according to their assigned group (Intention to treat).
Bias due to missing outcome data	LOW	All observations were available for this outcome.
Bias in measurement of the outcome	LOW	Capillary or venous blood glucose was monitored every half-hourly, and BOHB was monitored hourly by (Abbott Optium-H) ketone meter after calibration. Readings above the glucometer range (more than 500 mg/dL) or in the presence of poor peripheral circulation, capillary BG were counter checked by laboratory measurement using the hexokinase method. Urine ketone and glucose were monitored hourly by the dipstick method. Glycated hemoglobin (HbA1c) was done at admission. Serum electrolytes, blood glucose, urea, calcium, magnesium, phosphate, hematocrit, and venous blood gases and corresponding anion gap and effective osmolality were monitored two-hourly first six-hour, subsequently four-hourly till resolution of ketoacidosis. Vital signs, fluid (intake and output), continuous monitoring of the electrocardiogram, and neurologic assessment was performed hourly (or more frequently as indicated). A review of insulin therapy was performed for errors in dose, preparation, and infusion rate six-hourly and as indicated. No indication of different attention between two groups. None was aware of the intervention received.
Bias in selection of the reported result	LOW	The outcome was included in the trial protocol.
Overall bias	**LOW**	

Incidence of hypoglycemia

Nallasamy, 2014

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Bias arising from the randomization process	LOW	A web generated random number sequence was used to randomize them into two groups. The allocation was concealed in opaque, brown, sealed envelopes which were kept with a health care worker not involved in any other aspect of the study. Participant assignment was made by opening the numbered envelopes only after obtaining written informed consent. Each envelope contained a slip that listed I (for low dose protocol) or II (for standard dose protocol). Baseline demographic and biochemical characteristics in both groups were well matched.
Bias due to deviations from intended interventions	LOW	The participants and those administering the interventions were however not masked to group assignment. One child in the standard-dose group required insulin dose reduction to 0.08 U/kg per hour because of persistent BG levels less than 100 mg/dL despite 12.5% dextrose infusion. Two children in the low-dose group had new-onset diabetes with severe DKA that required increment in insulin to 0.07 U/kg per hour at 8 and 12 hours of therapy, respectively. However, no further increments were needed until the resolution of acidosis. 25 vs 25 randomised; 25 vs 25 analysed.
Bias due to missing outcome data	LOW	All observations were available for this outcome.
Bias in measurement of the outcome	LOW	Capillary or venous BG was checked every hour or more frequently depending on clinical need. Readings above the glucometer range were counterchecked by serum BG measurement using the hexokinase method. Serum electrolytes,

		urea, creatinine, urine ketones, and venous blood gas were measured every 4 hours. Fluid intake, urine output, and electrocardiogram changes were monitored continuously, whereas neurologic assessment was performed every 2 hours. No indication of different attention between two groups. Given that the person administering the treatment was aware of the drug being administered, it is highly likely that the person supervising was also aware. Given that it is an objective measure, it is highly unlikely that it was influenced by knowledge of the intervention.
Bias in selection of the reported result	LOW	The outcome was included in the trial protocol.
Overall bias	**LOW**	

Kaur, 2020

Bias	**Authors' judgement**	**Support for judgement**
Bias arising from the randomization process	LOW	A web generated random number sequence was used to randomize them into 2 groups. Allocation concealment was done by keeping the group written slip in serially numbered opaque sealed envelopes (SNOSE METHOD). The sealed envelope was opened by the staff on duty, who was not involved in the intervention, after ensuring that the patient met the criteria for DKA. The patient assignment was made by opening the numbered envelope after obtaining written informed consent. The two groups were comparable in terms of age and weight at admission.

		Both groups were similar according to onset of diabetes. The severity of DKA at presentation was comparable in both the groups.
Bias due to deviations from intended interventions	LOW	The trial was open-label. No patient from the standard dose had to be shifted to the low dose group and vice versa. The analysis was done as intention-to-treat.
Bias due to missing outcome data	LOW	All patients were analysed within their respective groups. However, the number of subjects analysed for each outcome is not specified.
Bias in measurement of the outcome	LOW	The method of measuring the outcome isn't present in the article. No indication of different attention between two groups. Given that the person administering the treatment was aware of the drug being administered, it is highly likely that the person supervising was also aware. Given that it is an objective measure, it is highly unlikely that it was influenced by knowledge of the intervention.
Bias in selection of the reported result	SOME CONCERNS	The outcome was not included in the trial protocol. No evidence of selection from multiple eligible outcome measurements. No evidence of multiple eligible analyses of the data.
Overall bias	**SOME CONCERNS**	

Rameshkumar, 2021

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Bias arising from the randomization process	LOW	A web-generated, unstratified, block randomization sequence with variable block sizes (www.sealedenvelope.com) was used to randomize the eligible children into two groups. A person not involved in the study performed the random number allocation. The allocation was concealed in serially numbered opaque, sealed envelopes (SNOSE METHOD), with three alphanumerical codes. The study drug was prepared by a nursing staff, who was not involved in patient care and was masked regarding the patient's identity. Each envelope contained a slip showing the instruction for the preparation of insulin (50 units of regular insulin in 50 mL of normal saline, 0.1 mL=0.1 U or 25 U of regular insulin in 50 mL of normal saline, 0.1 mL=0.05 Unit). Trial syringes were labeled with a random number and three alpha-numerical codes and study drug dose (0.1 mL/kg/hour). Baseline characteristics were comparable.
Bias due to deviations from intended interventions	LOW	The participants, the treating team, those administering the medications, investigators, and research personnel who collected data, and study statisticians, were unaware of the treatment assignments. The treatment allocation was disclosed after the first draft of the results was finalized. The patient's data were analyzed according to their assigned group (Intention to treat).
Bias due to missing outcome data	LOW	All observations were available for this outcome.

Bias in measurement of the outcome	LOW	Capillary or venous blood glucose was monitored every half-hourly, and BOHB was monitored hourly by (Abbott Optium-H) ketone meter after calibration. Readings above the glucometer range (more than 500 mg/dL) or in the presence of poor peripheral circulation, capillary BG were counter checked by laboratory measurement using the hexokinase method. Urine ketone and glucose were monitored hourly by the dipstick method. Glycated hemoglobin (HbA1c) was done at admission. Serum electrolytes, blood glucose, urea, calcium, magnesium, phosphate, hematocrit, and venous blood gases and corresponding anion gap and effective osmolality were monitored two-hourly first six-hour, subsequently four-hourly till resolution of ketoacidosis. Vital signs, fluid (intake and output), continuous monitoring of the electrocardiogram, and neurologic assessment was performed hourly (or more frequently as indicated). A review of insulin therapy was performed for errors in dose, preparation, and infusion rate six-hourly and as indicated. No indication of different attention between two groups. None was aware of the intervention received.
Bias in selection of the reported result	LOW	The outcome was included in the trial protocol.
Overall bias	**LOW**	

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Bias arising from the randomization process	LOW	The randomisation sequence was generated using block randomisation with variable sizes and 1:1 group allocation using web based software (www randomization com). A person not directly involved in the study generated the sequence and transcribed it to serially numbered opaque sealed envelopes. Baseline demographic and biochemical characteristics are presented in Table 1 and were closely similar in the two groups.
Bias due to deviations from intended interventions	LOW	The trial was open-label. There was no indication of any deviations from the intended intervention arising because of the trial context. All subjects are analysed in the assigned group.
Bias due to missing outcome data	LOW	All observations were available for this outcome.
Bias in measurement of the outcome	LOW	Venous samples were drawn at admission for blood gas, complete blood count, kidney and liver function test, and electrolytes. Finger prick blood glucose was checked hourly; urine ketones and electrolytes were repeated 4-6 hourly. No indication of different attention between two groups. Given that the person administering the treatment was aware of the drug being administered, it is highly likely that the person supervising was also aware. Given that it is an objective measure, it is highly unlikely that it was influenced by knowledge of the intervention.

Bias in selection of the reported result	SOME CONCERNS	The trial protocol was registered after patient recruitment had been completed.
Overall bias	**SOME CONCERNS**	

Incidence of hypokalemia

Nallasamy, 2014

Bias	**Authors' judgement**	**Support for judgement**
Bias arising from the randomization process	LOW	A web generated random number sequence was used to randomize them into two groups. The allocation was concealed in opaque, brown, sealed envelopes which were kept with a health care worker not involved in any other aspect of the study. Participant assignment was made by opening the numbered envelopes only after obtaining written informed consent. Each envelope contained a slip that listed I (for low dose protocol) or II (for standard dose protocol). Baseline demographic and biochemical characteristics in both groups were well matched.
Bias due to deviations from intended interventions	LOW	The participants and those administering the interventions were however not masked to group assignment. One child in the standard-dose group required insulin dose reduction to 0.08 U/kg per hour because of persistent BG levels less than 100 mg/dL despite 12.5% dextrose infusion. Two children in the low-dose group had new-onset diabetes with

		severe DKA that required increment in insulin to 0.07 U/kg per hour at 8 and 12 hours of therapy, respectively. However, no further increments were needed until the resolution of acidosis. 25 vs 25 randomised; 25 vs 25 analysed.
Bias due to missing outcome data	LOW	All observations were available for this outcome.
Bias in measurement of the outcome	LOW	Capillary or venous BG was checked every hour or more frequently depending on clinical need. Readings above the glucometer range were counterchecked by serum BG measurement using the hexokinase method. Serum electrolytes, urea, creatinine, urine ketones, and venous blood gas were measured every 4 hours. Fluid intake, urine output, and electrocardiogram changes were monitored continuously, whereas neurologic assessment was performed every 2 hours. No indication of different attention between two groups. Given that the person administering the treatment was aware of the drug being administered, it is highly likely that the person supervising was also aware. Given that it is an objective measure, it is highly unlikely that it was influenced by knowledge of the intervention.
Bias in selection of the reported result	LOW	The outcome was included in the trial protocol.
Overall bias	**LOW**	

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Bias arising from the randomization process	LOW	A web generated random number sequence was used to randomize them into 2 groups. Allocation concealment was done by keeping the group written slip in serially numbered opaque sealed envelopes (SNOSE METHOD). The sealed envelope was opened by the staff on duty, who was not involved in the intervention, after ensuring that the patient met the criteria for DKA. The patient assignment was made by opening the numbered envelope after obtaining written informed consent. The two groups were comparable in terms of age and weight at admission. Both groups were similar according to onset of diabetes. The severity of DKA at presentation was comparable in both the groups.
Bias due to deviations from intended interventions	LOW	The trial was open-label. No patient from the standard dose had to be shifted to the low dose group and vice versa. The analysis was done as intention-to-treat.
Bias due to missing outcome data	LOW	All patients were analysed within their respective groups.
Bias in measurement of the outcome	LOW	The method of measuring the outcome isn't present in the article. No indication of different attention between two groups. Given that the person administering the treatment was aware of the drug being administered, it is highly

		likely that the person supervising was also aware. Given that it is an objective measure, it is highly unlikely that it was influenced by knowledge of the intervention.
Bias in selection of the reported result	SOME CONCERNS	The outcome was not included in the trial protocol. No evidence of selection from multiple eligible outcome measurements. No evidence of multiple eligible analyses of the data.
Overall bias	**SOME CONCERNS**	

Rameshkumar, 2021

Bias	**Authors' judgement**	**Support for judgement**
Bias arising from the randomization process	LOW	A web-generated, unstratified, block randomization sequence with variable block sizes (www.sealedenvelope.com) was used to randomize the eligible children into two groups. A person not involved in the study performed the random number allocation. The allocation was concealed in serially numbered opaque, sealed envelopes (SNOSE METHOD), with three alphanumerical codes. The study drug was prepared by a nursing staff, who was not involved in patient care and was masked regarding the patient's identity. Each envelope contained a slip showing the instruction for the preparation of insulin (50 units of regular insulin in 50 mL of normal saline, 0.1 mL=0.1 U or 25 U of regular insulin in 50 mL of normal saline, 0.1 mL=0.05 Unit). Trial syringes were labeled with a random number and three alpha-numerical codes and study drug dose (0.1 mL/kg/hour). Baseline characteristics were comparable.

Bias due to deviations from intended interventions	LOW	The participants, the treating team, those administering the medications, investigators, and research personnel who collected data, and study statisticians, were unaware of the treatment assignments. The treatment allocation was disclosed after the first draft of the results was finalized. The patient's data were analyzed according to their assigned group (Intention to treat).
Bias due to missing outcome data	LOW	All observations were available for this outcome.
Bias in measurement of the outcome	LOW	Capillary or venous blood glucose was monitored every half-hourly, and BOHB was monitored hourly by (Abbott Optium-H) ketone meter after calibration. Readings above the glucometer range (more than 500 mg/dL) or in the presence of poor peripheral circulation, capillary BG were counter checked by laboratory measurement using the hexokinase method. Urine ketone and glucose were monitored hourly by the dipstick method. Glycated hemoglobin (HbA1c) was done at admission. Serum electrolytes, blood glucose, urea, calcium, magnesium, phosphate, hematocrit, and venous blood gases and corresponding anion gap and effective osmolality were monitored two-hourly first six-hour, subsequently four-hourly till resolution of ketoacidosis. Vital signs, fluid (intake and output), continuous monitoring of the electrocardiogram, and neurologic assessment was performed hourly (or more frequently as indicated). A review of insulin therapy was performed for errors in dose, preparation, and infusion rate six-hourly and as indicated. No indication of different attention between two groups. None was aware of the intervention received.
Bias in selection of the reported result	LOW	The outcome was included in the trial protocol.

Overall bias	**LOW**

Saikia, 2022

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Bias arising from the randomization process	LOW	The randomisation sequence was generated using block randomisation with variable sizes and 1:1 group allocation using web based software (www randomization com). A person not directly involved in the study generated the sequence and transcribed it to serially numbered opaque sealed envelopes. Baseline demographic and biochemical characteristics are presented in Table 1 and were closely similar in the two groups.
Bias due to deviations from intended interventions	LOW	The trial was open-label. There was no indication of any deviations from the intended intervention arising because of the trial context. All subjects are analysed in the assigned group.
Bias due to missing outcome data	LOW	All observations were available for this outcome.
Bias in measurement of the outcome	LOW	Venous samples were drawn at admission for blood gas, complete blood count, kidney and liver function test, and electrolytes. Finger prick blood glucose was checked hourly; urine ketones and electrolytes were repeated 4-6 hourly. No indication of different attention between two groups. Given that the person administering the treatment was aware

		of the drug being administered, it is highly likely that the person supervising was also aware. Given that it is an objective measure, it is highly unlikely that it was influenced by knowledge of the intervention.
Bias in selection of the reported result	SOME CONCERNS	The trial protocol was registered after patient recruitment had been completed.
Overall bias	**SOME CONCERNS**	

Incidence of treatment failure

Nallasamy, 2014

Bias	**Authors' judgement**	**Support for judgement**
Bias arising from the randomization process	LOW	A web generated random number sequence was used to randomize them into two groups. The allocation was concealed in opaque, brown, sealed envelopes which were kept with a health care worker not involved in any other aspect of the study. Participant assignment was made by opening the numbered envelopes only after obtaining written informed consent. Each envelope contained a slip that listed I (for low dose protocol) or II (for standard dose protocol). Baseline demographic and biochemical characteristics in both groups were well matched.

Bias due to deviations from intended interventions	LOW	The participants and those administering the interventions were however not masked to group assignment. One child in the standard-dose group required insulin dose reduction to 0.08 U/kg per hour because of persistent BG levels less than 100 mg/dL despite 12.5% dextrose infusion. Two children in the low-dose group had new-onset diabetes with severe DKA that required increment in insulin to 0.07 U/kg per hour at 8 and 12 hours of therapy, respectively. However, no further increments were needed until the resolution of acidosis. 25 vs 25 randomised; 25 vs 25 analysed.
Bias due to missing outcome data	LOW	All observations were available for this outcome.
Bias in measurement of the outcome	LOW	Capillary or venous BG was checked every hour or more frequently depending on clinical need. Readings above the glucometer range were counterchecked by serum BG measurement using the hexokinase method. Serum electrolytes, urea, creatinine, urine ketones, and venous blood gas were measured every 4 hours. Fluid intake, urine output, and electrocardiogram changes were monitored continuously, whereas neurologic assessment was performed every 2 hours. No indication of different attention between two groups. Given that the person administering the treatment was aware of the drug being administered, it is highly likely that the person supervising was also aware. Given that it is an objective measure, it is highly unlikely that it was influenced by knowledge of the intervention.
Bias in selection of the reported result	SOME CONCERNS	The outcome was not included in the trial protocol. No evidence of selection from multiple eligible outcome measurements or multiple eligible analyses of the data.

Overall bias	**SOME CONCERNS**

Kaur, 2020

Bias	**Authors' judgement**	**Support for judgement**
Bias arising from the randomization process	LOW	A web generated random number sequence was used to randomize them into 2 groups. Allocation concealment was done by keeping the group written slip in serially numbered opaque sealed envelopes (SNOSE METHOD). The sealed envelope was opened by the staff on duty, who was not involved in the intervention, after ensuring that the patient met the criteria for DKA. The patient assignment was made by opening the numbered envelope after obtaining written informed consent. The two groups were comparable in terms of age and weight at admission. Both groups were similar according to onset of diabetes. The severity of DKA at presentation was comparable in both the groups.
Bias due to deviations from intended interventions	LOW	The trial was open-label. No patient from the standard dose had to be shifted to the low dose group and vice versa. The analysis was done as intention-to-treat.
Bias due to missing outcome data	LOW	All patients were analysed within their respective groups.

Bias in measurement of the outcome	LOW	The method of measuring the outcome isn't present in the article. No indication of different attention between two groups. Given that the person administering the treatment was aware of the drug being administered, it is highly likely that the person supervising was also aware. Given that it is an objective measure, it is highly unlikely that it was influenced by knowledge of the intervention.
Bias in selection of the reported result	SOME CONCERNS	The outcome was not included in the trial protocol. No evidence of selection from multiple eligible outcome measurements. No evidence of multiple eligible analyses of the data.
Overall bias	**SOME CONCERNS**	

Saikia, 2022

Bias	**Authors' judgement**	**Support for judgement**
Bias arising from the randomization process	LOW	The randomisation sequence was generated using block randomisation with variable sizes and 1:1 group allocation using web based software (www randomization com). A person not directly involved in the study generated the sequence and transcribed it to serially numbered opaque sealed envelopes. Baseline demographic and biochemical characteristics are presented in Table 1 and were closely similar in the two groups.

Bias due to deviations from intended interventions	LOW	The trial was open-label. There was no indication of any deviations from the intended intervention arising because of the trial context. All subjects are analysed in the assigned group.
Bias due to missing outcome data	LOW	All observations were available for this outcome.
Bias in measurement of the outcome	LOW	Venous samples were drawn at admission for blood gas, complete blood count, kidney and liver function test, and electrolytes. Finger prick blood glucose was checked hourly; urine ketones and electrolytes were repeated 4-6 hourly. No indication of different attention between two groups. Given that the person administering the treatment was aware of the drug being administered, it is highly likely that the person supervising was also aware. Given that it is an objective measure, it is highly unlikely that it was influenced by knowledge of the intervention.
Bias in selection of the reported result	SOME CONCERNS	The trial protocol was registered after patient recruitment had been completed.
Overall bias	**SOME CONCERNS**	

Incidence of cerebral edema

Nallasamy, 2014

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Bias arising from the randomization process	LOW	A web generated random number sequence was used to randomize them into two groups. The allocation was concealed in opaque, brown, sealed envelopes which were kept with a health care worker not involved in any other aspect of the study. Participant assignment was made by opening the numbered envelopes only after obtaining written informed consent. Each envelope contained a slip that listed I (for low dose protocol) or II (for standard dose protocol). Baseline demographic and biochemical characteristics in both groups were well matched.
Bias due to deviations from intended interventions	LOW	The participants and those administering the interventions were however not masked to group assignment. One child in the standard-dose group required insulin dose reduction to 0.08 U/kg per hour because of persistent BG levels less than 100 mg/dL despite 12.5% dextrose infusion. Two children in the low-dose group had new-onset diabetes with severe DKA that required increment in insulin to 0.07 U/kg per hour at 8 and 12 hours of therapy, respectively. However, no further increments were needed until the resolution of acidosis. 25 vs 25 randomised; 25 vs 25 analysed.
Bias due to missing outcome data	LOW	All observations were available for this outcome.
Bias in measurement of the outcome	LOW	Capillary or venous BG was checked every hour or more frequently depending on clinical need. Readings above the glucometer range were counterchecked by serum BG measurement using the hexokinase method. Serum electrolytes,

		urea, creatinine, urine ketones, and venous blood gas were measured every 4 hours. Fluid intake, urine output, and electrocardiogram changes were monitored continuously, whereas neurologic assessment was performed every 2 hours. No indication of different attention between two groups. Given that the person administering the treatment was aware of the drug being administered, it is highly likely that the person supervising was also aware. Given that it is an objective measure, it is highly unlikely that it was influenced by knowledge of the intervention.
Bias in selection of the reported result	LOW	The outcome was included in the trial protocol.
Overall bias	**LOW**	

Kaur, 2020

Bias	**Authors' judgement**	**Support for judgement**
Bias arising from the randomization process	LOW	A web generated random number sequence was used to randomize them into 2 groups. Allocation concealment was done by keeping the group written slip in serially numbered opaque sealed envelopes (SNOSE METHOD). The sealed envelope was opened by the staff on duty, who was not involved in the intervention, after ensuring that the patient met the criteria for DKA. The patient assignment was made by opening the numbered envelope after obtaining written informed consent. The two groups were comparable in terms of age and weight at admission.

		Both groups were similar according to onset of diabetes. The severity of DKA at presentation was comparable in both the groups.
Bias due to deviations from intended interventions	LOW	The trial was open-label. No patient from the standard dose had to be shifted to the low dose group and vice versa. The analysis was done as intention-to-treat.
Bias due to missing outcome data	LOW	All patients were analysed within their respective groups.
Bias in measurement of the outcome	LOW	The method of measuring the outcome isn't present in the article. No indication of different attention between two groups. Given that the person administering the treatment was aware of the drug being administered, it is highly likely that the person supervising was also aware. Given that it is an objective measure, it is highly unlikely that it was influenced by knowledge of the intervention.
Bias in selection of the reported result	SOME CONCERNS	The outcome was not included in the trial protocol. No evidence of selection from multiple eligible outcome measurements. No evidence of multiple eligible analyses of the data.
Overall bias	**SOME CONCERNS**	

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Bias arising from the randomization process	LOW	A web-generated, unstratified, block randomization sequence with variable block sizes (www.sealedenvelope.com) was used to randomize the eligible children into two groups. A person not involved in the study performed the random number allocation. The allocation was concealed in serially numbered opaque, sealed envelopes (SNOSE METHOD), with three alphanumerical codes. The study drug was prepared by a nursing staff, who was not involved in patient care and was masked regarding the patient's identity. Each envelope contained a slip showing the instruction for the preparation of insulin (50 units of regular insulin in 50 mL of normal saline, 0.1 mL=0.1 U or 25 U of regular insulin in 50 mL of normal saline, 0.1 mL=0.05 Unit). Trial syringes were labeled with a random number and three alpha-numerical codes and study drug dose (0.1 mL/kg/hour). Baseline characteristics were comparable.
Bias due to deviations from intended interventions	LOW	The participants, the treating team, those administering the medications, investigators, and research personnel who collected data, and study statisticians, were unaware of the treatment assignments. The treatment allocation was disclosed after the first draft of the results was finalized. The patient's data were analyzed according to their assigned group (Intention to treat).
Bias due to missing outcome data	LOW	All observations were available for this outcome.

Bias in measurement of the outcome	LOW	Capillary or venous blood glucose was monitored every half-hourly, and BOHB was monitored hourly by (Abbott Optium-H) ketone meter after calibration. Readings above the glucometer range (more than 500 mg/dL) or in the presence of poor peripheral circulation, capillary BG were counter checked by laboratory measurement using the hexokinase method. Urine ketone and glucose were monitored hourly by the dipstick method. Glycated hemoglobin (HbA1c) was done at admission. Serum electrolytes, blood glucose, urea, calcium, magnesium, phosphate, hematocrit, and venous blood gases and corresponding anion gap and effective osmolality were monitored two-hourly first six-hour, subsequently four-hourly till resolution of ketoacidosis. Vital signs, fluid (intake and output), continuous monitoring of the electrocardiogram, and neurologic assessment was performed hourly (or more frequently as indicated). A review of insulin therapy was performed for errors in dose, preparation, and infusion rate six-hourly and as indicated. No indication of different attention between two groups. None was aware of the intervention received.
Bias in selection of the reported result	LOW	The outcome was included in the trial protocol.
Overall bias	**LOW**	

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Bias arising from the randomization process	LOW	The randomisation sequence was generated using block randomisation with variable sizes and 1:1 group allocation using web based software (www randomization com). A person not directly involved in the study generated the sequence and transcribed it to serially numbered opaque sealed envelopes. Baseline demographic and biochemical characteristics are presented in Table 1 and were closely similar in the two groups.
Bias due to deviations from intended interventions	LOW	The trial was open-label. There was no indication of any deviations from the intended intervention arising because of the trial context. All subjects are analysed in the assigned group.
Bias due to missing outcome data	LOW	All observations were available for this outcome.
Bias in measurement of the outcome	LOW	Venous samples were drawn at admission for blood gas, complete blood count, kidney and liver function test, and electrolytes. Finger prick blood glucose was checked hourly; urine ketones and electrolytes were repeated 4-6 hourly. No indication of different attention between two groups. Given that the person administering the treatment was aware of the drug being administered, it is highly likely that the person supervising was also aware. Given that it is an objective measure, it is highly unlikely that it was influenced by knowledge of the intervention.

Bias in selection of the reported result	SOME CONCERNS	The outcome was not included in the trial protocol.
Overall bias	**SOME CONCERNS**	

Risultati della valutazione Newcastle-Ottawa Scale: Sintesi degli Studi

Infusione endovenosa continua di insulina a basso dosaggio (0,05 UI/kg/h) rispetto a quella a dosaggio standard (0,1 UI/kg/h)

	Selection	**Comparability**	**Outcome**	**Overall**
Time until resolution of acidosis (Puttha 2010	★ ★ ★ ★		★ ★ ★	Poor quality
Incidence of hypoglycemia (Puttha 2010)	★ ★ ★ ★		★ ★ ★	Poor quality
Incidence of cerebral edema (Al Hanshi & Shann 2011)	★ ★ ★ ★		★ ★	Poor quality

Thresholds for converting the Newcastle-Ottawa scales to Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) standards:

- Good quality: 3 or 4 stars in selection domain AND 1 or 2 stars in comparability domain AND 2 or 3 stars in outcome/exposure domain
- Fair quality: 2 stars in selection domain AND 1 or 2 stars in comparability domain AND 2 or 3 stars in outcome/exposure domain
- Poor quality: 0 or 1 star in selection domain OR 0 stars in comparability domain OR 0 or 1 stars in outcome/exposure domain

Infusione endovenosa continua di insulina a basso dosaggio (0,05 UI/kg/h) rispetto a quella a dosaggio standard (0,1 UI/kg/h)

Newcastle-Ottawa Scale

Time until resolution of acidosis

Puttha 2010

		Authors' judgement	**Support for judgement**
Selection	1. Representativeness of the exposed cohort	★	All children admitted with DKA between January 2005 and December 2006 in six paediatric centres in the Greater Manchester Region, UK.
	2. Selection of the non-exposed cohort	★	All children admitted with DKA between January 2005 and December 2006 in six paediatric centres in the Greater Manchester Region, UK.
	3. Ascertainment of exposure	★	Data were extracted from case notes.
	4. Demonstration that outcome of interest was not present at start of study	★	No resolution of acidosis at the start of study.
Comparability	1. Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis controlled for confounders		No control for confounders.
Outcome	1. Assessment of outcome	★	Data were extracted from case notes.

	2. Was follow-up long enough for outcomes to occur	★	Since outcome assessment necessarily requires that the event occur, follow-up is by definition adequate for detecting the outcome.
	3. Adequacy of follow-up of cohorts	★	41 episodes were analyzed in the 0.05 units/kg/h group and 52 episodes in the 0.1 units/kg/h group.
Overall			Poor quality

Incidence of hypoglycemia

Puttha 2010

		Authors' judgement	**Support for judgement**
Selection	1. Representativeness of the exposed cohort	★	All children admitted with DKA between January 2005 and December 2006 in six paediatric centres in the Greater Manchester Region, UK.
	2. Selection of the non-exposed cohort	★	All children admitted with DKA between January 2005 and December 2006 in six paediatric centres in the Greater Manchester Region, UK.
	3. Ascertainment of exposure	★	Data were extracted from case notes.

	4. Demonstration that outcome of interest was not present at start of study	★	No events of hypoglycaemia at the start of study.
Comparability	1. Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis controlled for confounders		No control for confounders.
Outcome	1. Assessment of outcome	★	Data were extracted from case notes.
	2. Was follow-up long enough for outcomes to occur	★	The follow-up was considered adequate because the evaluated outcome occurs in an emergency, acute-phase setting. In this context, the time required for the outcome to occur is short by nature, and the study observed patients for a sufficient period to record its occurrence.
	3. Adequacy of follow-up of cohorts	★	41 episodes were analyzed in the 0.05 units/kg/h group and 52 episodes in the 0.1 units/kg/h group.
Overall		Poor quality	

Incidence of cerebral edema

Al Hanshi & Shann 2011

		Authors' judgement	Support for judgement
Selection	1. Representativeness of the exposed cohort	★	All admissions to the pediatric ICU (Intensive Care Unit) at the Royal Children's Hospital, Melbourne, in the 6 yrs between January 2000 and December 2005.
	2. Selection of the non-exposed cohort	★	All admissions to the pediatric ICU (Intensive Care Unit) at the Royal Children's Hospital, Melbourne, in the 6 yrs between January 2000 and December 2005.
	3. Ascertainment of exposure	★	A computerized database is used to record.
	4. Demonstration that outcome of interest was not present at start of study	★	No events of cerebral edema at the start of the study.
Comparability	1. Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis controlled for confounders		No control for confounders.
Outcome	1. Assessment of outcome	★	A computerized database is used to record.

2. Was follow-up long enough for outcomes to occur	★	The follow-up was considered adequate because the evaluated outcome occurs in an emergency, acute-phase setting. In this context, the time required for the outcome to occur is short by nature, and the study observed patients for a sufficient period to record its occurrence.
3. Adequacy of follow-up of cohorts		It was not specified whether follow-up was recorded for all cases.
Overall	Poor quality	

Appendice E

Valutazione delle Evidenze con GRADE

Questa appendice è stata redatta seguendo un processo sistematico per la valutazione e sintesi delle evidenze, utilizzando il software GradePro[6]. Questo strumento consente di sviluppare raccomandazioni basate su prove solide, sintetizzando i risultati degli studi attraverso il sistema GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations).

Nello specifico, per ogni outcome considerato, è stata valutata la qualità delle evidenze sulla base di criteri standardizzati, inclusi il rischio di bias (valutato nell'*Appendice D*), la consistenza, la direzione degli effetti, la precisione ed altre considerazioni come il rischio di pubblicazione selettiva. I risultati sono presentati in tabelle riassuntive che includono il numero di partecipanti, il disegno dello studio e il grado di certezza attribuito alle evidenze.

Questo approccio garantisce che le raccomandazioni cliniche siano informate da dati di alta qualità e che il processo decisionale tenga conto dell'incertezza residua. L'analisi è stata condotta in modo trasparente e rigoroso, seguendo le linee guida internazionali per l'uso di GRADE nella pratica clinica.

[6] GRADEpro GDT (Guideline Development Tool) è lo strumento utilizzato per creare tabelle di sintesi dei risultati delle revisioni sistematiche Cochrane. *(ref: https://www.gradepro.org/, https://methods.cochrane.org/gradeing/gradepro-gdt)*

Valutazione delle Evidenze con GRADE – RCTs

Infusione endovenosa continua di insulina a basso dosaggio (0,05 UI/kg/h) rispetto a quella a dosaggio standard (0,1 UI/kg/h) - RCTs:

Question: Insulin 0.05 IU/kg/h compared to Insulin 0.1 IU/kg/h for treating paediatric patients with DKA in emergency setting

Setting: Emergency setting

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Insulin 0.05 IU/kg/h	Insulin 0.1 IU/kg/h	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Rate of fall of blood glucose												
3	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious[a]	none	80	80	-	MD **5.22 mg/dL/hr lower** (20.55 lower to 10.11 higher)	⊕⊕⊕◯ Moderate[a]	CRITICAL

Time to resolution of acidosis

4	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious[b]	none	95	95	-	MD **0.59 hr higher** (3.35 lower to 4.53 higher)	⊕⊕◯◯ Low[b]	CRITICAL

Treatment failure

3	randomised trials	not serious	not serious	not serious	extremely serious[c]	none	3/65 (4.6%)	4/65 (6.2%)	**RR 0.78** (0.13 to 4.50)	**14 fewer per 1,000** (from 54 fewer to 215 more)	⊕◯◯◯ Very low[c]	CRITICAL

Hypoglycaemia

4	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious[d]	none	6/95 (6.3%)	20/95 (21.1%)	**RR 0.37**	**24 fewer per 1,000**	⊕⊕⊕◯ Moderate[d]	CRITICAL

									(0.16 to 0.83)	(from 32 fewer to 7 fewer)[e]		

Hypokalaemia

4	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious[f]	none	31/95 (32.6%)	51/95 (53.7%)	**RR 0.65** (0.43 to 0.97)	**103 fewer per 1,000** (from 168 fewer to 9 fewer)[g]	⊕⊕⊕◯ Moderate[f]	CRITICAL

Cerebral edema

4	randomised trials	not serious	not serious	not serious	extremely serious[h]	none	0/95 (0.0%)	1/95 (1.1%)	**RR 0.33** (0.01 to 7.81)	**7 fewer per 1,000** (from 10 fewer to 72 more)	⊕◯◯◯ Very low[h]	CRITICAL

CI: confidence interval; **MD:** mean difference; **RR:** risk ratio

Explanations

a. La stima intervallare ottenuta mediante meta-analisi degli studi inclusi [-20.55, 10.11] mg/dL/hr interseca una soglia di effetto clinico. La qualità dell'evidenza viene dunque diminuita di un livello a causa di imprecisione seria.

b. La stima intervallare ottenuta mediante meta-analisi degli studi inclusi [-3.35, 4.53] h interseca due soglie di effetto clinico. La qualità dell'evidenza viene dunque diminuita di due livelli a causa di imprecisione molto seria.

c. La stima intervallare ottenuta mediante meta-analisi degli studi inclusi [54 eventi meno per 1000, 215 eventi più per 1000] interseca quattro soglie di effetto clinico. La qualità dell'evidenza viene dunque diminuita di tre livelli a causa di imprecisione estremamente seria.

d. La stima intervallare ottenuta mediante meta-analisi degli studi inclusi [32 eventi meno per 1000, 7 eventi meno per 1000] interseca una soglia di effetto clinico. La qualità dell'evidenza viene dunque diminuita di un livello a causa di imprecisione seria.

e. Il razionale per il quale non è stato utilizzato il rischio basale automaticamente calcolato deriva dal differente scenario in cui sono stati svolti gli studi e quello di interesse applicativo. Il rischio basale di ipoglicemia nel contesto indiano è sicuramente più alto rispetto al contesto occidentale soprattutto a causa del maggior numero di soggetti in condizione di malnutrizione. A tale proposito abbiamo utilizzato lo studio di Puttha, 2010 (svolto in UK) per ottenere il nostro rischio basale. Nello studio si sono verificati due eventi di ipoglicemia su 52 episodi nel gruppo trattato con dose standard di insulina portando ad utilizzare un rischio basale di riferimento pari a 3.8%.

f. La stima intervallare ottenuta mediante meta-analisi degli studi inclusi [168 eventi meno per 1000, 9 eventi meno per 1000] interseca una soglia di effetto clinico. La qualità dell'evidenza viene dunque diminuita di un livello a causa di imprecisione seria.

g. Il razionale per il quale non è stato utilizzato il rischio basale automaticamente calcolato deriva dal differente scenario in cui sono stati svolti gli studi e quello di interesse applicativo. Il rischio basale di ipokaliemia nel contesto indiano è sicuramente più alto rispetto al contesto occidentale soprattutto a causa del maggior

numero di soggetti in condizione di malnutrizione. A tale proposito abbiamo utilizzato i dati disponibili relativi agli episodi di ipokaliemia nei soggetti non malnutriti all'interno del gruppo trattato con dose standard di insulina (5/17) portando ad utilizzare un rischio basale di riferimento pari a 29.4%.

h. La stima intervallare ottenuta mediante meta-analisi degli studi inclusi [10 eventi meno per 1000, 72 eventi più per 1000] interseca quasi tutte le soglie di effetto clinico. La qualità dell'evidenza viene dunque diminuita di tre livelli a causa di imprecisione estremamente seria.

Valutazione delle Evidenze con GRADE – osservazionali

Infusione endovenosa continua di insulina a basso dosaggio (0,05 UI/kg/h) rispetto a quella a dosaggio standard (0,1 UI/kg/h) - Osservazionali:

Question: Insulin 0.05 IU/kg/h compared to Insulin 0.1 IU/kg/h for treating paediatric patients with DKA in an emergency setting

Setting: Emergency setting

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	**Study design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Insulin 0.05 IU/kg/h**	**Insulin 0.1 IU/kg/h**	**Relative (95% CI)**	**Absolute (95% CI)**		
Time to resolution of acidosis												
1	non-randomised studies	serious[a]	not serious	not serious	serious[b]	none	41	52	-	MD **1.3 hr lower** (4.34 lower to 1.74 higher)	⊕◯◯◯ Very low[a,b]	CRITICAL

Hypoglycaemia

1	non-randomised studies	serious[a]	not serious	not serious	extremely serious[c]	none	0/41 (0.0%)	2/52 (3.8%)	**RR 0.25** (0.01 to 5.12)	**29 fewer per 1,000** (from 38 fewer to 158 more)	⊕◯◯◯ Very low[a,c]	CRITICAL

Cerebral edema

1	non-randomised studies	serious[a]	not serious	not serious	extremely serious[d]	none	0/33 (0.0%)	0/34 (0.0%)	not estimable		⊕◯◯◯ Very low[a,d]	CRITICAL

CI: confidence interval; **MD:** mean difference; **RR:** risk ratio

Explanations

a. La valutazione del rischio di bias effettuata con il tool Newcastle-Ottawa riporta una qualità scarsa a causa della mancanza di metodiche di controllo del confondimento per l'outcome di interesse, di conseguenza, diminuiamo la qualità dell'evidenza di un solo livello a causa di rischio di bias serio.

b. La stima intervallare [-4.34, 1.74] h, interseca una soglia di effetto clinico. La qualità dell'evidenza viene dunque diminuita di un livello a causa di imprecisione seria.

c. La stima intervallare [38 eventi meno per 1000, 158 eventi più per 1000] interseca quattro soglie di effetto clinico. La qualità dell'evidenza viene dunque diminuita di tre livelli a causa di imprecisione estremamente seria.

d. La mancanza di eventi nei due gruppi indica chiaramente che la numerosità campionaria non è minimamente adeguata a rilevare differenze tra l'intervento e il controllo per questo outcome. Diminuiamo la qualità dell'evidenza di tre livelli a causa di imprecisione estremamente seria.

Nota:

Per quanto riguarda lo studio di Puttha 2010 che considera gli outcome (Time to resolution of acidosis e Hypoglycaemia) vengono considerati i numeri di episodi e non il numero di pazienti.

Appendice F

Lista degli studi inclusi

- Puttha, R., Cooke, D., Subbarayan, A., Odeka, E., Ariyawansa, I., Bone, M., Doughty, I., Patel, L., Amin, R., & North West England Paediatric Diabetes Network (2010). Low dose (0.05 units/kg/h) is comparable with standard dose (0.1 units/kg/h) intravenous insulin infusion for the initial treatment of diabetic ketoacidosis in children with type 1 diabetes-an observational study. *Pediatric Diabetes*, *11*(1), 12–17. hiips://doi.org/10.1111/j.1399-5448.2009.00536.x
- Al Hanshi, S., & Shann, F. (2011). Insulin infused at 0.05 versus 0.1 units/kg/hr in children admitted to intensive care with diabetic ketoacidosis. *Pediatric Critical Care Medicine*, *12*(2), 137-140. hiips://doi.org/10.1097/PCC.0b013e3181e2a21b
- Nallasamy, K., Jayashree, M., Singhi, S., & Bansal, A. (2014). Low-dose vs standard-dose insulin in pediatric diabetic ketoacidosis: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatrics*, *168*(11), 999–1005. hiips://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2014.1211
- Kaur, S., Gupta, H. V., Kaul, V., Sethi, G. K., Singh, M., & Singh, H. (2020). Comparison of two different doses of insulin in pediatric diabetic ketoacidosis: A randomized controlled trial. *International Journal of Pharma and Bio Sciences, 11*(3), 121–126.
- Rameshkumar, R., Satheesh, P., Jain, P., Anbazhagan, J., Abraham, S., Subramani, S., Parameswaran, N., & Mahadevan, S. (2021). Low-dose (0.05 unit/kg/hour) vs standard-dose (0.1 unit/kg/hour) insulin in the management of pediatric diabetic ketoacidosis: A randomized double-blind controlled Trial. *Indian Pediatrics*, *58*(7), 617–623.
- Saikia, D., Mittal, M., Kanakaraju, C., Dhingra, D., & Kumar, M. (2022). Efficacy and safety of low dose insulin infusion against standard dose insulin infusion in children with diabetic ketoacidosis- an open labelled randomized controlled trial. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, *26*(2), 173–179. hiips://doi.org/10.4103/ijem.ijem_50_22

Appendice G (Documentazione tecnica per i revisori metodologici)

Determinazioni soglie di effetto clinico

La determinazione delle soglie di effetto clinico rappresenta un punto cruciale nella produzione di una linea guida basata sul metodo GRADE. Tali soglie, infatti, permettono di valutare in modo adeguato diversi domini della tabella delle evidenze e supportano la determinazione del bilancio tra gli effetti desiderabili e indesiderabili nell'EtD. Per soglia di effetto clinico si intende un particolare valore che funge da spartiacque tra due livelli di impatto clinico diverso. Nel nostro caso, l'approccio più indicato è quello basato su sei soglie [1]. Sia a favore dell'intervento, che a favore del controllo, avremo una soglia che determinerà la fine dell'effetto triviale e quindi l'inizio di un effetto piccolo (soglia di effetto piccolo), una soglia che determinerà la fine dell'effetto piccolo e quindi l'inizio dell'effetto moderato (soglia di effetto moderato) ed infine una soglia che determinerà la fine dell'effetto moderato e l'inizio di un effetto grande (soglia di effetto grande).

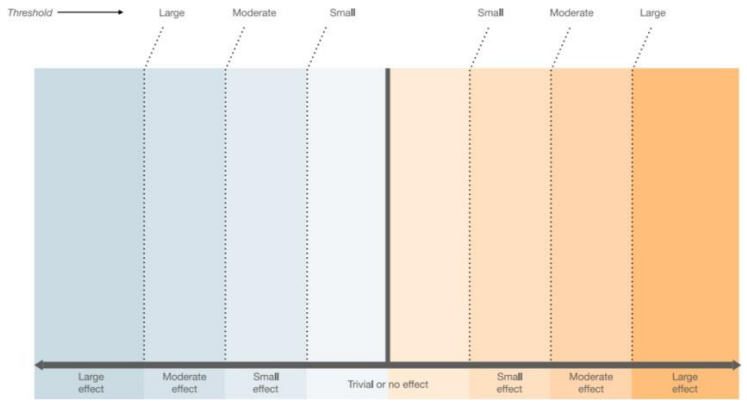


Figura 1. Soglie di effetto clinico [2]

La determinazione delle soglie può avvenire in diversi modi [2]. Un primo metodo si basa sulla possibilità di sfruttare dati di letteratura in grado di fornire valori da utilizzare nel contesto specifico. Tali informazioni, tuttavia, non sono spesso reperibili oppure, se lo sono, non sono adeguate al contesto applicativo. Una seconda opzione prevede un approccio differente per outcome continui e outcome dicotomici [2,3]. Infine, è possibile determinare le soglie di effetto clinico sulla base dell'esperienza del Panel di esperti che fornisce dei valori sulla scorta delle proprie conoscenze e della propria esperienza [2,3].

Per quanto riguarda gli outcome continui viene suggerito, in assenza di dati solidi di letteratura, di optare per la determinazione di soglie basate sulla standardized mean difference (SMD) [2]. Tale misura di effetto permette principalmente di esprimere misure riportate eventualmente in scale diverse in una stessa

standardizzata favorendone dunque il confronto. Considerando che in letteratura sono presenti soglie di effetto standardizzato per effetto piccolo, medio e grande, rispettivamente 0.2, 0.5 e 0.8, è stato proposto di considerare la SMD come misura di effetto al posto della MD, a prescindere dal fatto che l'outcome venga espresso nella medesima scala in tutti gli studi considerati [2]. Questo metodo, sebbene sicuramente semplice, presenta tre aspetti critici da considerare: in primo luogo trasformare una MD in una misura standardizzata porta ad una minore interpretabilità della stima. Considerando il contesto del nostro lavoro, che deve essere comprensibile a personale clinico, stakeholders e pazienti, abbiamo ritenuto tale metodo non adeguato. Inoltre, la SMD è molto sensibile alla deviazione standard: due studi con stessa MD ma con grandi differenze in termini di deviazione standard possono produrre valori standardizzati molto diversi tra loro [4]. Infine, è più complesso per i clinici valutare se l'effettivo impatto della stima standardizzata risulta essere realistico oppure se i dati a disposizione non rappresentano il vero scenario clinico.

Per tali motivi, abbiamo optato per il terzo metodo e determinato le soglie di effetto sulla base dell'esperienza clinica del Panel di esperti.

Per quanto riguarda gli outcome dicotomici, un recente paper ha suggerito un metodo basato sull'utilizzo dei valori di disutility specifici per ogni outcome considerato. Grazie a tale valore inserito in una specifica retta di regressione è possibile stimare le soglie di effetto clinico [3].

Table 2. Generic Coefficients for Small, Moderate, and Large Thresholds Derived From the Methodological Study, Including Overall Equations Averaged From All Case Scenarios and DTs Specific to the Outcomes Presented in the Case Scenarios

Scenario	DT to Distinguish Trivial or No Effects From Small Effects		DT to Distinguish Small From Moderate Effects		DT to Distinguish Moderate From Large Effects	
	Generic Equation	95% CI for the Regression Coefficient	Generic Equation	95% CI for the Regression Coefficient	Generic Equation	95% CI for the Regression Coefficient
All case scenarios* (n = 288)	0.073 − (0.061 × disutility)	0.063 to 0.059	0.180 − (0.146 × disutility)	0.150 to 0.142	0.338 − (0.271 × disutility)	0.278 to 0.264

Figura 2. Determinazione delle soglie di effetto a partire dal valore di disutility e coefficienti [3]

Per disutilty si intende un valore solitamente compreso tra 0 e 1 dove 1 rappresenta la morte e 0 rappresenta la massima salute. I valori di disutility sono potenzialmente reperibili in letteratura basandosi su metodi diretti come standard-gamble, time-tradeoff o visual analogue scale, oppure con metodi indiretti basati su uno strumento di valutazione della qualità della vita di persone affette o a rischio di sviluppare tale outcome [3]. Un secondo approccio proposto dal paper è quello già evidenziato precedentemente, basato sulla determinazione sulla base dell'esperienza dei clinici presenti nel Panel di esperti. Non avendo trovato in

letteratura valori di disutility che fossero adeguati al nostro contesto specifico abbiamo optato per il secondo approccio per la determinazione delle soglie di effetto.

Di seguito sono riportate le soglie determinate dal Panel di esperti. Tali valori sono stati utilizzati per valutare il dominio dell'imprecisione e per supportare la decisione circa il bilancio tra gli effetti desiderabili e indesiderabili nella stesura dell'EtD:

Tempo alla risoluzione dell'acidosi (ore)

Soglia di effetto piccolo: 2 ore

Soglia di effetto moderato: 5 ore

Soglia di effetto grande: 8 ore

Tasso di riduzione di glucosio nel sangue (mg/dL/ora)

Soglia di effetto piccolo: 18 mg/dL/ora

Soglia di effetto moderato: 36 mg/dL/ora

Soglia di effetto grande: 54 mg/dL/ora

Ipoglicemia (eventi per 1000)

Soglia di effetto piccolo: 20 eventi per 1000

Soglia di effetto moderato: 60 eventi per 1000

Soglia di effetto grande: 100 eventi per 1000

Ipokaliemia (eventi per 1000)

Soglia di effetto piccolo: 70 eventi per 1000

Soglia di effetto moderato: 180 eventi per 1000

Soglia di effetto grande: 290 eventi per 1000

Fallimento terapeutico (eventi per 1000)

Soglia di effetto piccolo: 50 eventi per 1000

Soglia di effetto moderato: 100 eventi per 1000

Soglia di effetto grande: 200 eventi per 1000

Edema cerebrale (eventi per 1000)

Soglia di effetto piccolo: 2 eventi per 1000

Soglia di effetto moderato: 5 eventi per 1000

Soglia di effetto grande: 10 eventi per 1000

Dal punto di vista operativo, riportiamo come è stato valutato il dominio dell'imprecisione in funzione delle soglie determinate per gli outcome continui e dicotomici e di come l'utilizzo di queste ci abbia permesso, allo stesso modo, di quantificare l'impatto clinico dei risultati ottenuti.

Una volta ottenuta la stima di riferimento, sia essa il risultato di una meta-analisi oppure il dato di un singolo studio abbiamo confrontato il suo intervallo di confidenza al 95% con le soglie di effetto determinate a priori. Qualora l'intervallo di confidenza avesse intersecato una o più soglie di effetto si sarebbe diminuita la qualità dell'evidenza di un livello a soglia intersecata (massimo 3 decrementi anche se più di 3 soglie fossero state attraversate). La soglia di non effetto (corrispondente a 0 in caso di mean difference per outcome continui e pari a 1 nel caso di rischio relativo per outcome dicotomici) non viene considerata come una soglia di effetto e di conseguenza intersecarla non comporta nessuna diminuzione della qualità dell'evidenza [2].

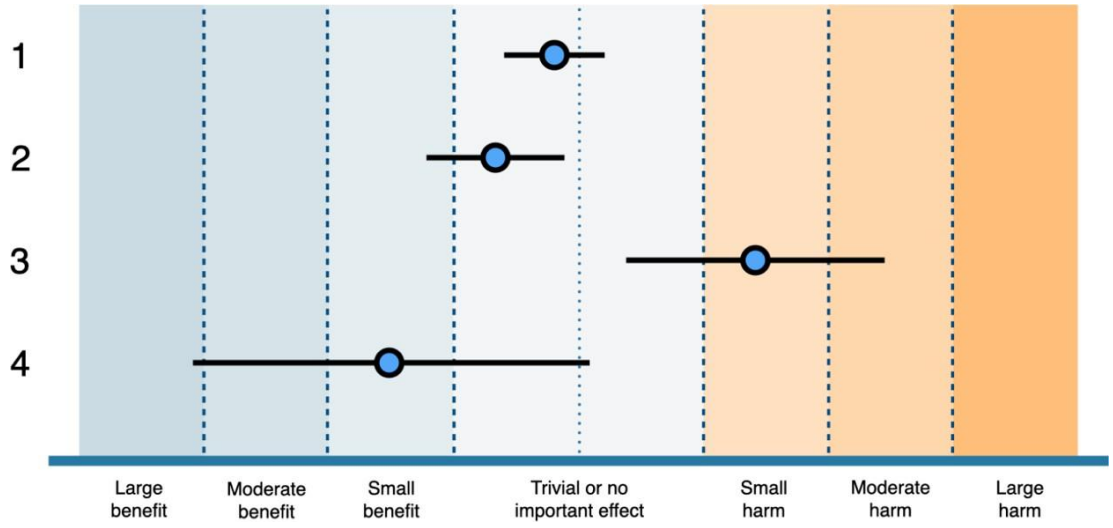


Figura 3. Stime puntuali e intervallari con sogli di effetto clinico [1]

La **Figura 3.** illustra alcuni esempi di determinazione dell'imprecisione sulla base delle soglie di effetto: la prima stima intervallare, intersecando solo la soglia di non effetto, non porta a nessun decremento della qualità dell'evidenza; la seconda stima intervallare interseca la soglia di effetto piccolo nel settore a favore dell'intervento (-1 livello); la terza stima intervallare interseca le soglie di effetto piccolo e moderato nel settore a favore del controllo (-2 livelli); la quarta stima interseca tutte e tre le soglie (-3 livelli) nel settore a favore dell'intervento. È fondamentale notare inoltre che l'intervallo di confidenza di una stima meta analitica ottenuta con modello ad effetti random incorpora con sé anche parte dell'eterogeneità della stima, di

conseguenza, se si usa questo tipo di modello, si evita tendenzialmente di penalizzare doppiamente la stima anche sul dominio dell'inconsistenza [1].

Per quanto riguarda l'impatto delle stime, nella stesura dell'EtD viene chiesto di attribuire ad ogni outcome una delle seguenti diciture: "a favore dell'intervento", "a favore del controllo", "nessuna differenza" in funzione dei risultati ottenuti. Nel nostro caso abbiamo utilizzato il seguente algoritmo che tiene conto di tre fattori (stima puntuale, significatività statistica e intervallo di confidenza) per determinare quali di queste opzioni applicare:

1) Risultato statisticamente significativo con stima puntuale dall'effetto NON triviale → **a favore dell'intervento o del controllo in base a dove si posiziona la stima puntuale**
2) Risultato statisticamente significativo con stima puntuale dall'effetto triviale:

   l'intervallo di confidenza supera la soglia di effetto piccolo?

   Si → **a favore dell'intervento o del controllo in base a dove si posiziona la stima puntuale;** No → **nessuna differenza**
3) Risultato statisticamente NON significativo con stima puntuale dall'effetto NON triviale:

   l'intervallo di confidenza supera la soglia di effetto piccolo dal lato opposto alla stima puntuale?

   Si → **nessuna differenza**; No → **a favore dell'intervento o del controllo in base a dove si posiziona la stima puntuale**
4) Risultato statisticamente NON significativo con stima puntuale dall'effetto triviale → **nessuna differenza**

Metodologia sintesi quantitativa

Tutte le analisi sono state svolte in ambiente R nella sua versione 4.5.2. Sono stati utilizzati il pacchetto "meta" per la produzione delle stime meta-analitiche e dei forest plot e il pacchetto "robvis" per le aggiunte grafiche. Si è utilizzato un modello ad effetti random in quanto, nel settore medico, un certo grado di eterogeneità degli studi può essere sempre previsto [4].

Come effect size abbiamo utilizzato la mean difference per gli outcome continui (MD) in quanto tutti gli studi proponevano gli outcome espressi nella medesima scala. Per quanto riguarda gli outcome dicotomici abbiamo utilizzato come effect size il rischio relativo (RR). Nel caso di studi con nessun evento nei due bracci questi sono stati esclusi dalla stima meta-analitica sulla base delle indicazioni della guida Cochrane [5]. Nel caso di

studi con una cella pari a 0 in uno dei due bracci è stata applicata (come di default) una correzione di continuità pari a 0.5 in entrambe le celle.

Abbiamo utilizzato "Paule-Mendel" (PM) come metodo di stima per il parametro τ^2. Questo stimatore ha dimostrato di essere un'ottima opzione sia per outcome di tipo continuo e binario [6] fintantoché la dimensione degli studi non era troppo diversa tra loro [7] e di performare particolarmente bene in caso di scarsa numerosità degli studi [8].

L'utilizzo di un buon stimatore per τ^2 aiuta sicuramente ad ottenere una stima più accurata dell'eterogeneità, tuttavia, non risolve totalmente il problema. Un ulteriore miglioramento può essere ottenuto incorporando nell'intervallo di confidenza della stima meta-analitica l'incertezza circa la stima del parametro di eterogeneità. Per far ciò abbiamo optato per l'utilizzo dell'aggiustamento Knapp Hartung (HK) in caso di numerosità degli studi superiore a due. Razionale per non utilizzarlo con solo due studi deriva dal fatto che potrebbe produrre in alcuni casi degli intervalli di confidenza estremamente ampi che sovrastimano in maniera esagerata la stima intervallare [5].

Considerando che in alcune situazioni, solitamente con bassa numerosità degli studi ed effetti molto omogenei, l'aggiustamento HK può produrre dei risultati anticonservativi [4], abbiamo applicato la correzione ad hoc IQWiG6 (adhoc.hakn.ci = "IQWiG6" nel pacchetto meta) che si applica qualora l'intervallo di confidenza ottenuto risulti, paradossalmente, più stretto di quello operato con il classico stimatore DerSimonian-Laird (DL) [9].

In aggiunta alla leave-one-out analysis, sono state effettuate analisi di sensibilità considerando i seguenti scenari e combinazioni di essi: utilizzo di modello ad effetti fissi: come metodologia per i pesi del modello ad effetti fissi per gli outcome dicotomici abbiamo applicato, come di default, il metodo MH in quanto robusto in caso di bassa numerosità di eventi, e senza la correzione di continuità in quanto necessaria solo se una specifica cella è pari a zero in tutti gli studi inclusi nella meta-analisi; utilizzo di Restricted Maximun Likelihood (REML) e DL come stimatori di τ^2; omissione dell'aggiustamento HK qualora utilizzato; utilizzo di diverse correzioni ad hoc (adhoc.hakn.ci = "ci", adhoc.hakn.ci = "se").

La scarsa numerosità degli studi inclusi non ci ha permesso di effettuare analisi di publication bias.

Riguardo l'unico studio osservazionale che ha fornito dati sintetizzabili dal punto di vista quantitativo [10], per quanto concerne l'outcome "Ipoglicemia", si è proceduto coerentemente con la metodologia statistica

applicata nel calcolo dei singoli rischi relativi e loro intervalli di confidenza all'interno delle meta-analisi per gli outcome dicotomici. Per quanto riguarda l'outcome "Tempo alla risoluzione dell'acidosi", abbiamo sfruttato la relazione tra l'intervallo di confidenza del valore medio per il singolo braccio, la sua numerosità e la distribuzione t per ottenere la deviazione standard di intervento e controllo. Abbiamo poi ottenuto l'intervallo di confidenza della MD utilizzando un test t per campioni indipendenti con varianze diverse (test t di Welch).

Commento alle analisi secondarie

Tempo alla risoluzione dell'acidosi: omettere l'aggiustamento HK (sia con PM, REML o DL) o utilizzare un modello ad effetti fissi, migliorerebbe leggermente la precisione della stima meta-analitica. Sebbene questo non comporti nessuna variazione della significatività della stima ottenuta, il limite inferiore dell'intervallo di confidenza non supererebbe in questi casi la soglia di effetto piccolo. Tali scelte non sono tuttavia a nostro avviso ottimali per quanto spiegato sopra circa la metodologia meta-analitica utilizzata.

Tasso di riduzione del glucosio nel sangue: omettere l'aggiustamento HK (sia con PM, REML o DL), utilizzare la correzione ad hoc "ci" (sia con PM, REML o DL) o utilizzare un modello ad effetti fissi, migliorerebbe la precisione della stima meta-analitica. Sebbene questo non comporti nessuna variazione della significatività della stima ottenuta, il limite inferiore e superiore dell'intervallo di confidenza non supererebbero in questi casi la soglia di effetto piccolo. La correzione ad hoc "ci" produce un intervallo di confidenza potenzialmente troppo ottimistico in quanto, attivandosi, prende come riferimento l'intervallo di confidenza ottenuto dalla stima del modello ad effetti random (con relativo stimatore scelto) senza l'aggiustamento HK. Allo stesso modo l'omissione di HK e l'utilizzo del modello ad effetti fissi rimangono soluzioni potenzialmente non adatte al nostro contesto.

Ipoglicemia e Ipokaliemia: l'utilizzo della correzione ad hoc "se" porta il risultato di entrambi gli outcome a perdere (sebbene non di molto) la significatività statistica. Tale scenario non rappresenta a nostro avviso un problema. In primo luogo, la correzione "se" è risaputa essere potenzialmente problematica in alcuni scenari. Essa si attiva infatti qualora l'errore standard HK fosse (per errore) più piccolo di quello classico, procedendo a sostituire quest'ultimo nella procedura di calcolo. Questo comporta tuttavia una "doppia penalizzazione": in primo luogo sostituendo l'errore standard più grande (con già incorporata la prudenza del metodo classico) e successivamente moltiplicando per la distribuzione t, producendo un intervallo di confidenza potenzialmente troppo conservativo. Tale fenomeno è documentato da alcuni autori [11] che hanno infatti proposto, tra varie

opzioni, una correzione alternativa “ci” già implementata nel pacchetto “meta” e discussa nel precedente outcome. Un ulteriore step di formalizzazione e standardizzazione deriva dalle linee guida IQWiG [12] dove viene proposta un’ulteriore correzione, implementata nel pacchetto meta come “IQWiG6”, da noi utilizzata per mantenere la piena conformità con standard di qualità regolatori. In secondo luogo, anche se considerassimo valevole il risultato ottenuto, questo non cambierebbe la valutazione “a favore dell’intervento” per questi outcomes. Nel nostro algoritmo decisionale, infatti, abbiamo definito che la determinazione dell’impatto clinico si basa non solo sulla significatività statistica ma anche sulla stima puntuale e sull’intervallo di confidenza in funzione delle soglie di effetto. Considerando che, sebbene il risultato non sia significativo con questa correzione, la stima puntuale rimane la stessa (effetto non triviale) e il suo intervallo di confidenza non supera mai la soglia di effetto piccolo a favore del controllo e quindi si ferma nella zona di effetto triviale, possiamo ancora considerare un giudizio di “a favore dell’intervento”.

Esempi di codice

Vengono riportati alcuni esempi di codice R delle analisi principali meta-analitiche, utilizzati in alcune situazioni specifiche:

```
library(meta)
library(robvis)
```

Outcome continuo:

```
acid_time <- data.frame(
  study = c("Nallassamy et al., 2014", "Kaur et al., 2020", "Rameshkumar et al., 2021", "Saikia et al., 2022"),
  study_id = c("1", "2", "3", "4"),
  mean.e = c(16.5, 18.08, 13.4, 27),
  sd.e = c(7.2, 5.78, 11.5, 6.1),
  n.e = c(25, 25, 30, 15),
  mean.c = c(17.2, 17.12, 17.1, 23.4),
  sd.c = c(7.7, 8.28, 17.6, 7.3),
  n.c = c(25, 25, 30, 15))
```

```r
rob_data <- data.frame(
  study = c("Nallassamy et al., 2014", "Kaur et al., 2020", "Rameshkumar et al., 2021", "Saikia et al., 2022"),
  D1 = c("Low", "Low", "Low", "Low"),
  D2 = c("Low", "Low", "Low", "Low"),
  D3 = c("Low", "Low", "Low", "Low"),
  D4 = c("Low", "Low", "Low", "Low"),
  D5 = c("Low", "Low", "Some concerns", "Some concerns"),
  overall = c("Low", "Low", "Some concerns", "Some concerns"))


data <- merge(acid_time, rob_data, by = "study")


meta_analysis <- metacont(n.e = n.e,
                          mean.e = mean.e,
                          sd.e = sd.e,
                          n.c = n.c,
                          mean.c = mean.c,
                          sd.c = sd.c,
                          studlab = study,
                          data = data,
                          sm = "MD",
                          method.ci = "t",
                          common = FALSE,
                          random = TRUE,
                          method.tau = "PM",
                          method.random.ci = "HK",
                          adhoc.hakn.ci = "IQWiG6")
```

```
print(meta_analysis)

## Number of studies: k = 4

## Number of observations: o = 190 (o.e = 95, o.c = 95)

##

##                          MD            95%-CI     t p-value

## Random effects model 0.5913 [-3.3509; 4.5335] 0.48  0.6657

##

## Quantifying heterogeneity (with 95%-CIs):

##  tau^2 = 0.3959 [0.0000; >100.0000]; tau = 0.6292 [0.0000; >10.0000]

##  I^2 = 5.0% [0.0%; 85.5%]; H = 1.03 [1.00; 2.62]

##

## Test of heterogeneity:

##      Q d.f. p-value

##  3.16     3  0.3678

##

## Details of meta-analysis methods:

## - Inverse variance method

## - Paule-Mandel estimator for tau^2

## - Q-Profile method for confidence interval of tau^2 and tau

## - Calculation of I^2 based on Q

## - Hartung-Knapp adjustment for random effects model (df = 3)

##   (with ad hoc correction)

m <- rob(D1, D2, D3, D4, D5, overall = overall,

         data = meta_analysis,

         tool = "rob2")
```

```
forest(m,
       sortvar = study_id,
       test.overall = TRUE,
       label.e="Experimental\n(0.05)",
       label.c="Control\n(0.1)",
       col.square = "dodgerblue",
       col.diamond="dodgerblue",
       spacing=1.5,
       cex=2,
       xlim = c(-12, 12))
```

Outcome dicotomico:

```
hypoglycemia <- data.frame(
  study = c("Nallassamy, 2014", "Kaur, 2020", "Rameshkumar, 2021", "Saikia, 2022"),
  study_id = c("1", "2", "3", "4"),
  event.e = c(1, 0, 1, 4),
  n.e = c(25, 25, 30, 15),
  event.c = c(5, 3, 4, 8),
  n.c = c(25, 25, 30, 15))


rob_data_3 <- data.frame(
  study = c("Nallassamy, 2014", "Kaur, 2020", "Rameshkumar, 2021", "Saikia, 2022"),
  D1 = c("Low", "Low", "Low", "Low"),
  D2 = c("Low", "Low", "Low", "Low"),
  D3 = c("Low", "Low", "Low", "Low"),
  D4 = c("Low", "Low", "Low", "Low"),
  D5 = c("Low", "Some concerns", "Low", "Some concerns"),
  overall = c("Low", "Some concerns", "Low", "Some concerns"))
```

```r
data_3 <- merge(hypoglycemia, rob_data_3, by = "study")


meta_analysis_3 <- metabin(event.e= event.e,
                           n.e= n.e,
                           event.c = event.c,
                           n.c = n.c,
                           studlab = study,
                           data = data_3,
                           sm = "RR",
                           common = FALSE,
                           random = TRUE,
                           method.tau = "PM",
                           method.random.ci = "HK",
                           adhoc.hakn.ci = "IQWiG6")


print(meta_analysis_3)
## Number of studies: k = 4
## Number of observations: o = 190 (o.e = 95, o.c = 95)
## Number of events: e = 26
##
##                         RR          95%-CI     t p-value
## Random effects model 0.3662 [0.1617; 0.8292] -3.91  0.0297
##
## Quantifying heterogeneity (with 95%-CIs):
##  tau^2 = 0 [0.0000; 3.0328]; tau = 0 [0.0000; 1.7415]
##  I^2 = 0.0% [0.0%; 84.7%]; H = 1.00 [1.00; 2.56]
##
## Test of heterogeneity:
```

```
##     Q d.f. p-value
##  1.25     3  0.7404
##
## Details of meta-analysis methods:
## - Inverse variance method
## - Paule-Mandel estimator for tau^2
## - Q-Profile method for confidence interval of tau^2 and tau
## - Calculation of I^2 based on Q
## - Hartung-Knapp adjustment for random effects model (df = 3)
##   (with ad hoc correction)
## - Continuity correction of 0.5 in studies with zero cell frequencies
m_3 <- rob(D1, D2, D3, D4, D5, overall = overall,
          data = meta_analysis_3,
          tool = "rob2")


forest(m_3,
       sortvar= study_id,
       test.overall = TRUE,
       label.e="Experimental\n(0.05)",
       label.c="Control\n(0.1)",
       col.square = "orange",
       col.diamond="orange",
       spacing=1.5,
       cex=2)
```

Outcome dicotomico senza aggiustamento HK:

```
treatment_failure <- data.frame(
  study = c("Nallassamy, 2014", "Kaur, 2020", "Saikia, 2022"),
  study_id = c("1", "2", "3"),
```

```
  event.e = c(2, 1, 0),
  n.e = c(25, 25, 15),
  event.c = c(1, 3, 0),
  n.c = c(25, 25, 15))

rob_data_2 <- data.frame(
  study = c("Nallassamy, 2014", "Kaur, 2020", "Saikia, 2022"),
  D1 = c("Low", "Low", "Low"),
  D2 = c("Low", "Low", "Low"),
  D3 = c("Low", "Low", "Low"),
  D4 = c("Low", "Low", "Low"),
  D5 = c("Some concerns", "Some concerns", "Some concerns"),
  overall = c("Some concerns", "Some concerns", "Some concerns"))

data_2 <- merge(treatment_failure, rob_data_2, by = "study")

meta_analysis_2 <- metabin(event.e= event.e,
                           n.e= n.e,
                           event.c = event.c,
                           n.c = n.c,
                           studlab = study,
                           data = data_2,
                           sm = "RR",
                           common = FALSE,
                           random = TRUE,
                           method.tau = "PM")
```

```
print(meta_analysis_2)

## Number of studies: k = 2

## Number of observations: o = 130 (o.e = 65, o.c = 65)

## Number of events: e = 7

##

##                          RR          95%-CI     z p-value

## Random effects model 0.7794 [0.1350; 4.5009] -0.28  0.7806

##

## Quantifying heterogeneity:

##  tau^2 = 0.2685; tau = 0.5182; I^2 = 16.7%; H = 1.10

##

## Test of heterogeneity:

##     Q d.f. p-value

##  1.20    1  0.2731

##

## Details of meta-analysis methods:

## - Inverse variance method

## - Paule-Mandel estimator for tau^2

## - Calculation of I^2 based on Q

m_2 <- rob(D1, D2, D3, D4, D5, overall = overall,

         data = meta_analysis_2,

         tool = "rob2")


forest(m_2,

       sortvar= study_id,

       test.overall = TRUE,

       label.e="Experimental\n(0.05)",

       label.c="Control\n(0.1)",
```

```
    col.square = "dodgerblue",
    col.diamond="dodgerblue",
    spacing=1.5,
    cex=2)
```

Referenze

[1] Murad, M. H., Neumann, I., Brozek, J., Langendam, M., Dahm, P., & Schünemann, H. J. (2024). Assessing the certainty of the evidence about effects. In I. Neumann & H. J. Schünemann (Eds.). *The GRADE Book* (Version 1.0, updated September 2024). The GRADE Working Group. https://book.gradepro.org

[2] Schünemann, H. J., Neumann, I., Hultcrantz, M., Brignardello-Petersen, R., Zeng, L., Murad, M. H., Izcovich, A., Morgano, G. P., Baldeh, T., Santesso, N., Cuello, C. G., Mbuagbaw, L., Guyatt, G., Wiercioch, W., Piggott, T., De Beer, H., Vinceti, M., Mathioudakis, A. G., Mayer, M. G., Mustafa, R., … GRADE Working Group. (2022). GRADE guidance 35: update on rating imprecision for assessing contextualized certainty of evidence and making decisions. *Journal of Clinical Epidemiology*, *150*, 225–242. hiips://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2022.07.015

[3] Wiercioch, W., Morgano, G. P., Piggott, T., Nieuwlaat, R., Neumann, I., Sousa-Pinto, B., Alonso-Coello, P., Akl, E. A., Mbuagbaw, L., Mirzayev, F., Moja, L., Mustafa, R., Piovani, D., Parmelli, E., Saz-Parkinson, Z., Schumacher, S. G., Verstijnen, I., Bonovas, S., & Schünemann, H. J. (2025). GRADE Guidance: Using thresholds for judgments on health benefits and harms in decision making (GRADE Guidance 42). *Annals of Internal Medicine*, *178*(11), 1644–1652. https://doi.org/10.7326/ANNALS-24-02013

[4] Harrer, M., Cuijpers, P., Furukawa, T., & Ebert, D. (2021). *Doing meta-analysis with R: A hands-on guide*. Chapman and Hall/CRC.

[5] Higgins, J. P. T., Thomas, J., Chandler, J., Cumpston, M., Li, T., Page, M. J., & Welch, V. A. (Eds.). (2024). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (Version 6.5, updated August 2024). Cochrane. https://book.gradepro.org

[6] Veroniki, A. A., Jackson, D., Viechtbauer, W., Bender, R., Bowden, J., Knapp, G., Kuss, O., Higgins, J. P., Langan, D., & Salanti, G. (2016). Methods to estimate the between-study variance and its uncertainty in meta-analysis. *Research Synthesis Methods*, *7*(1), 55–79. https://doi.org/10.1002/jrsm.1164

[7] Langan, D., Higgins, J. P. T., Jackson, D., Bowden, J., Veroniki, A. A., Kontopantelis, E., Viechtbauer, W., & Simmonds, M. (2019). A comparison of heterogeneity variance estimators in simulated random-effects meta-analyses. *Research Synthesis Methods*, *10*(1), 83–98. https://doi.org/10.1002/jrsm.1316

[8] Bakbergenuly, I., Hoaglin, D. C., & Kulinskaya, E. (2020). Methods for estimating between-study variance and overall effect in meta-analysis of odds ratios. *Research Synthesis Methods*, *11*(3), 426–442. https://doi.org/10.1002/jrsm.1404

[9] Balduzzi, S., Rücker, G., & Schwarzer, G. (2019). How to perform a meta-analysis with R: a practical tutorial. *Evidence-based Mental Health*, *22*(4), 153–160. https://doi.org/10.1136/ebmental-2019-300117

[10] Puttha, R., Cooke, D., Subbarayan, A., Odeka, E., Ariyawansa, I., Bone, M., Doughty, I., Patel, L., Amin, R., & North West England Paediatric Diabetes Network (2010). Low dose (0.05 units/kg/h) is comparable with standard dose (0.1 units/kg/h) intravenous insulin infusion for the initial treatment of diabetic ketoacidosis in children with type 1 diabetes-an observational study. *Pediatric Diabetes*, *11*(1), 12–17. hiips://doi.org/10.1111/j.1399-5448.2009.00536.x

[11] Jackson, D., Law, M., Rücker, G., & Schwarzer, G. (2017). The Hartung-Knapp modification for random-effects meta-analysis: A useful refinement but are there any residual concerns?. *Statistics in Medicine*, *36*(25), 3923–3934. https://doi.org/10.1002/sim.7411

[12] Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG) (2022). *General methods* (Version 6.1). Institute for Quality and Efficiency in Health Care. https://www.iqwig.de/methoden/general-methods_version-6-1.pdf