
Lek. Krzysztof Jeziorny

Tytuł pracy: „Poszukiwanie wczesnych markerów ryzyka wystąpienia obrzęku mózgu na podstawie badań obrazowych u dzieci z kwasica ketonową w przebiegu nowo rozpoznanej cukrzycy typu 1.”

Streszczenie

Kwasica ketonowa (DKA) jest jednym z najczęstszych ostrych powikłań cukrzycy typu 1 (T1DM) w populacji pediatrycznej i występuje u 25-40% pacjentów z nowo rozpoznaną cukrzycą. U około 0,5-1% pacjentów z cukrzycową kwasica ketonową dochodzi do rozwoju obrzęku mózgu (CE), który może skutkować przejściowymi lub trwałymi zaburzeniami funkcjonowania ośrodkowego układu nerwowego, ze śmiertelnością na poziomie nawet 40-90%. Obrzęk mózgu jest stanem chorobowym związanym z nadmiernym gromadzeniem się płynu zarówno w wewnątrzkomórkowych, jak i zewnątrzkomórkowych przestrzeniach mózgowia. Zwiększenie objętości struktur mózgowia przy stałej objętości jamy mózgowcowej powoduje wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego oraz pojawienie się objawów ogniskowego i/lub ogólnego uszkodzenia mózgu. Dokładny patomechanizm rozwoju CE nie został jeszcze do końca poznany. Obecnie najpopularniejsze hipotezy związane są między innymi z obrzękiem astrocytów spowodowanym spadkiem objętości zewnątrzkomórkowej (ang. *cellular edema* - mechanizm komórkowy), przełamaniem bariery krew-mózg spowodowanej wzrostem przepuszczalności śródbłonna naczyń mózgowych (ang. *vasogenic edema* - mechanizm naczyniopochodny), niedokrwieniem komórek mózgowia związanym z nasileniem hipokapni, bądź też ze wzrostem stężenia cytokin prozapalnych. Do tej pory zidentyfikowano wiele potencjalnych czynników rozwoju obrzęku mózgu, związanych zarówno ze stanem klinicznym pacjenta oraz obecnością i nasileniem DKA, jak również z podejmowanymi decyzjami terapeutycznymi. Za główne czynniki ryzyka obecnie uznawana jest: hipoksja i niedokrwienie,

nasilenie hipokapnii oraz ciężkość kwasicy, masywny spadek efektywnej osmolarności osocza oraz zmienność stężenia sodu w trakcie terapii i stopień odwodnienia organizmu.

W świetle aktualnej wiedzy medycznej rozpoznanie obrzęku mózgu opiera się głównie na wnikliwej ocenie klinicznej i badaniu neurologicznym pacjenta, a badania obrazowe takie jak rezonans magnetyczny (NMR) czy tomografia komputerowa (CT) według zaleceń International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) i Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego powinny być wykonywane dopiero po włączeniu leczenia i mają na celu potwierdzenie rozpoznania oraz wykluczenie ostrych stanów wymagających pilnych interwencji terapeutycznych.

Subkliniczny i bezobjawowy obrzęk mózgu w świetle nowych publikacji może występować u dużo większej liczby pacjentów niż pierwotnie sądzono, a u 40% badanych z podejrzeniem obrzęku mózgu w badaniu obrazowym nie stwierdza się jego radiologicznych wykładników.

Ponadto neuroobrazowanie z użyciem NMR lub CT wiąże się z wysokimi nakładami ekonomicznymi (koszt i dostępność badania, zatrudnienie wysoko wykształconego personelu medycznego) oraz zagrożeniami dla pacjenta (m.in. narażenie na promieniowanie jonizujące, konieczność sedacji w przypadku populacji pediatrycznej).

Niedoskonałości badań obrazowych, jak i inwazyjność metod bezpośredniego pomiaru wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego wymuszają poszukiwanie innych, pośrednich sposobów wykluczenia potencjalnie odwracalnego stanu zagrożenia życia, jakim jest obrzęk mózgu. Potencjalna przydatność przezgałkowej ultrasonografii nerwów wzrokowych opisywanej na razie przez niewielu autorów, jak również możliwość wykorzystania pomiaru grubości rogówki w badaniu pachymetrycznym czy oceny wskaźnika grubości włókien nerwów wzrokowych oraz grubości siatkówki podczas badania optycznej koherentnej tomografii (OCT) w predykcji obrzęku mózgu w przebiegu cukrzycowej kwasicy ketonowej skłaniają do próby przeprowadzenia tych nieinwazyjnych badań w grupie pacjentów pediatrycznych z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 1.

Celem pracy była ocena wskaźnika średnicy pochwęk nerwu wzrokowego ONSD, wskaźnika grubości włókien nerwów wzrokowych RNFL i parametrów grubości siatkówki oka oraz wskaźnika grubości rogówki CCT u pacjentów z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 1 w porównaniu do grupy odniesienia dzieci dłużej chorujących na cukrzycę typu 1 oraz grupy kontrolnej dzieci zdrowych, a także analiza zależności pomiędzy wartością wskaźników ONSD, RNFL, grubością siatkówki i wskaźnikiem CCT a parametrami przebiegu klinicznego i stopnia wyrównania metabolicznego cukrzycy u dzieci z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 1.

Badaniem objęto 50 pacjentów w wieku 5-18 lat, hospitalizowanych w Klinice Pediatrii, Onkologii, Hematologii i Diabetologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi z powodu nowo rozpoznanej zgodnie z definicją WHO cukrzycy typu 1. U wszystkich pacjentów stwierdzono obecność autoprzeciwciał charakterystycznych dla cukrzycy typu 1 i obniżone stężenie peptydu C. Wszyscy pacjenci z grupy badanej leczeni byli przy pomocy dożylniej insulinoterapii, żaden z pacjentów nie otrzymał hipertonicznego (3%) roztworu NaCl, 20% mannitolu ani 8,4% węglowodanu sodu (NaHCO_3) w przebiegu leczenia.

Grupę odniesienia stanowiło 54 dzieci w wieku od 8 do 18 lat hospitalizowanych w Klinice Pediatrii, Onkologii, Hematologii i Diabetologii UM w Łodzi, celem wykonania rutynowych badań oceniających stan wyrównania metabolicznego oraz obecność ewentualnych późnych powikłań cukrzycy, po minimum dwóch latach trwania choroby. Grupę kontrolną stanowiło 40 zdrowych dzieci bez stwierdzonych zaburzeń tolerancji glukozy. Z badania wyłączono pacjentów w wieku < 5 roku życia, z rozpoznanym nadciśnieniem tętniczym, chorobami nowotworowymi oraz ze zmianami w zakresie morfologii gałki ocznej.

W grupach badanej, referencyjnej i kontrolnej przeprowadzono badania obrazowe (przezgałkowe badanie USG, pachymetrię oraz badanie OCT), jak również dokonano analizy parametrów osobniczych, klinicznych i biochemicznych tj. oceniono obecność i stopień nasilenia kwasicy ketonowej, jonogram, osmolarność surowicy i moczu, stężenie mocznika i kreatyniny, stężenie peptydu C w teście z glukagonem, frakcje lipidogramu, wyrównanie

metaboliczne cukrzycy (HbA1c), przy czym w grupie badanej były one wykonywane w dwóch punktach czasowych: w momencie rozpoznania oraz po wyrównaniu zaburzeń metabolicznych tj. po upływie przynajmniej 48 godzin od momentu rozpoznania klinicznie jawnej cukrzycy typu 1.

U pacjentów z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 1 zaobserwowano wyższe wartości wskaźników CCT ($p < 0,001$) i ONSD ($p < 0,001$) w momencie rozpoznania T1DM w porównaniu do wyników uzyskanych po ustąpieniu zaburzeń metabolicznych, odpowiednio $Me = 586 \mu m$ (IQR 563-616) vs. $Me = 572 \mu m$ (IQR 550-590) oraz $Me = 0,46 \text{ cm}$ (IQR 0,44 - 0,48) vs. $Me = 0,43 \text{ cm}$ (IQR 0,41-0,45). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic dla parametrów grubości siatkówki oraz nerwów wzrokowych ocenianych w badaniu OCT ($p > 0,05$). U pacjentów z grupy badanej wartość CCT korelowała ujemnie ze stężeniem pCO_2 ($r = -0,33$; $p = 0,032$) i zaobserwowano tendencję do ujemnej korelacji pomiędzy CCT a wartością pH ($r = -0,26$; $p = 0,088$). Wartość ONSD korelowała ujemnie zarówno z wartością pH ($r = -0,64$; $p < 0,001$), jak i wartością BE ($r = -0,54$; $p < 0,001$) i HCO_3^- ($r = -0,50$; $p < 0,001$), a także zaobserwowano tendencję do występowania dodatnich korelacji pomiędzy ONSD a poziomem Na^+ ($r = 0,26$; $p = 0,073$) oraz do ujemnych korelacji z pCO_2 ($r = -0,28$; $p = 0,064$). Odnotowano również dodatnią korelację między stężeniem RNFL i stężeniem Na^+ ($r = 0,47$; $p < 0,005$) oraz tendencję w odniesieniu do dodatniej korelacji między wskaźnikiem RNFL a stężeniem mocznika ($r = 0,32$; $p = 0,069$). Pozostałe oceniane parametry kliniczne i biochemiczne nie korelowały znamienne z wartościami badanych parametrów ($p > 0,09$).

U pacjentów z grupy badanej, u których w momencie rozpoznania stwierdzono cukrzycową kwasicę ketonową w porównaniu do pacjentów bez DKA stwierdzono wyższe wartości ONSD (odpowiednio: $Me = 0,47 \text{ cm}$ (IQR 0,47-0,48) vs. $Me = 0,44 \text{ cm}$ (IQR 0,41-0,46); $p < 0,001$) oraz tendencję w odniesieniu do wyższej wartości CCT (odpowiednio: $Me = 597 \mu m$ (IQR 566-625) vs. $Me = 579 \mu m$ (IQR 550-594); $p = 0,104$). Po co najmniej 48 godzinach wyrównania metabolicznego nie stwierdzono różnic pomiędzy podgrupami pacjentów z DKA i bez DKA w wartościach CCT (odpowiednio: $Me = 569 \mu m$ (IQR 552-591) vs. $Me = 572 \mu m$ (IQR 548-591); $p = 0,894$) i ONSD (odpowiednio: $Me = 0,44 \text{ cm}$ (IQR 0,43-0,45) vs. $Me = 0,43 \text{ cm}$ (IQR 0,39-0,46); $p = 0,233$).

Dla wartości RNFL nie obserwowano istotnej różnicy w wartościach między pacjentami z DKA a pacjentami bez DKA w momencie rozpoznania cukrzycy typu 1 (odpowiednio: Me=103 μ m (IQR 100-105) vs. Me=102 μ m (IQR 99-109); p=0,879). Podgrupy pacjentów z DKA i bez DKA różniły się między sobą jedynie w parametrach średniej grubości siatkówki i całkowitej objętości siatkówki (p<0,05). Dla pozostałych parametrów ocenianych w OCT nie stwierdzono różnic pomiędzy badanymi podgrupami.

U pacjentów z długotrwałą T1DM wartość ONSD była istotnie mniejsza niż u dzieci z nowo rozpoznaną T1DM (Me=0,43 (IQR 0,41-0,44) vs. Me=0,46 (IQR 0,44-0,47); p<0,0005), przy czym wartość CCT była podobna w obu grupach (p=0,364). Grupa pacjentów z T1DM *de novo* po ustąpieniu zaburzeń metabolicznych pod względem ocenianych parametrów nie różniła się od pacjentów z cukrzycą długotrwałą, poza wartościami średniej grubości siatkówki oraz całkowitej objętości siatkówki. Podobną zależność dla parametrów OCT odnotowano w grupie długotrwałej T1DM vs. nowo rozpoznana T1DM (p<0,0005).

Po przeanalizowaniu całej populacji wszystkich osób chorych na cukrzycę w porównaniu do zdrowej grupy kontrolnej, grupa pacjentów z T1DM charakteryzowała się wyższymi wartościami CCT (Me=581 μ m (IQR 557-604) vs. Me=566 μ m (IQR 538-587); p=0,019) i ONSD (Me=0,44 cm (IQR 0,41-0,46) vs. Me=0,41 cm (IQR 0,39-0,42); p<0,001) w porównaniu do osób, u których nie stwierdzono zaburzeń gospodarki węglowodanowej, bez statystycznie znamiennych różnic pomiędzy badanymi grupami dla parametrów badania OCT (p>0,09).

Dla analizowanych parametrów pochodzących z przeprowadzonych badań obrazowych oceniono ponadto krzywe ROC i AUC, dzieląc pacjentów z cukrzycą typu 1 na tych bez DKA (niższe ryzyko CE) w porównaniu do pacjentów z DKA (podwyższone ryzyko CE). W przypadku parametru CCT, w analizie ROC AUC wynosiło 0,64 (95%CI 0,5-0,78). Wrażliwość i swoistość modelu były równe odpowiednio: 63,2% i 70,5% (p=0,048). W przypadku wskaźnika ONSD, AUC wynosiło 0,91 (95%CI 0,85-0,98), przy czułości i swoistości odpowiednio: 83,3% i 87,8% (p<0,0001). Nie uzyskano istotnych

wartości predykcyjnych zarówno dla RNFL, jak i dla pozostałych parametrów siatkówki oka ocenianych w badaniu OCT ($p > 0,09$).

Wnioski:

1. Pacjenci pediatryczni z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 1 charakteryzują się większymi wymiarami centralnej grubości rogówki (CCT) oraz większą średnicą pochewek nerwu wzrokowego (ONSD) w momencie rozpoznania choroby w porównaniu do grupy osób zdrowych.
2. Pacjentów z obecną w momencie rozpoznania cukrzycy typu 1 kwasicą ketonową cechują wyższe wartości średnicy pochewek nerwu wzrokowego (ONSD) w porównaniu do osób, u których nie stwierdzono obecności kwasicy.
3. Ocenione w momencie klinicznego rozpoznania cukrzycy typu 1 wymiary centralnej grubości rogówki CCT i średnicy pochewek nerwu wzrokowego ONSD korelują znamienne z wykładnikami stopnia nasilenia kwasicy ketonowej.
4. W toku wyrównania zaburzeń metabolicznych u pacjentów z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 1 obserwowane jest zmniejszenie wymiarów parametrów badania USG przezgałkowego i pachymetrii oraz zanikanie znamiennej różnicy pomiędzy wartościami ONSD uzyskanymi dla grupy badanej w porównaniu do grupy odniesienia pacjentów z długotrwałą cukrzycą typu 1. Podobnych zależności nie zaobserwowano dla parametrów badania OCT.
5. Uzyskane wyniki pozwoliły na wyznaczenie wartości progowych dla parametrów ONSD i CCT w przewidywaniu podwyższonego ryzyka obrzęku mózgu u pacjentów z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 1 w oparciu o obecność kwasicy ketonowej.
6. USG przezgałkowe oraz pachymetria wydają się być zachęcającymi metodami diagnostycznymi w ocenie podwyższonego ryzyka rozwoju obrzęku mózgu u dzieci w przebiegu cukrzycowej kwasicy ketonowej.

1. Abstract

Diabetic ketoacidosis (DKA) is one of the most common acute complications of type 1 diabetes (T1D) in the pediatric population affecting 25-40% of the patients with newly diagnosed diabetes. About 0.5-1% of the patients with DKA develop cerebral edema (CE) which may result in temporary or permanent impairment of the central nervous system, with mortality rates up to 40-90%. CE is a condition associated with excessive fluid accumulation in both the intracellular and extracellular spaces of the brain. Increasing volume of brain structures and constant volume of the cranial cavity results in increased intracranial pressure and the appearance of focal and/or general brain damage.

The precise pathological mechanism of CE development has not yet been fully understood. Currently, the most popular hypotheses are related to astrocyte edema caused by a decreasing in extracellular volume (cellular edema) and breaking down of the blood-brain barrier caused by an increasing permeability of endothelial vessels (vasogenic edema) or an increase in proinflammatory cytokines or cerebral cell anoxia also associated with an increase in hypocapnia. So far, many potential factors of CE development in the course of DKA have been identified, related to both the clinical status of the patients and the presence and severity of DKA, as well as therapeutic decisions taken. The main risk factors of the development of CE in patients with DKA include: hypoxia and anoxia, reduction of extracellular osmolarity, intensification of hypocapnia and metabolic acidosis, degree of dehydration, variability of sodium concentration during therapy, and iatrogenic errors mainly related to the supply of sodium bicarbonate to compensate acidosis.

At the moment, a diagnosis of CE is mainly based on a detailed clinical evaluation and neurological examination of patients. Neuroimaging studies such as magnetic resonance (MRI) or computed tomography (CT) as recommended by the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) and the Polish Diabetes Association (PTD) should be performed only after starting treatment and are intended to confirm the diagnosis and exclude acute conditions requiring urgent therapeutic

interventions. However, several studies showed that subclinical and asymptomatic CE may occur in many more patients than we earlier thought, and 40% of the patients with suspected CE do not exhibit any radiological findings during the neuroimaging studies. Moreover, brain MRI or CT imaging are associated with high economic costs including availability of study equipment and employment of highly educated medical staff, and also with a risk for a patient such as: exposure to ionizing radiation and sedation for the pediatric population. Thus, the above mentioned imperfection of neuroimaging as well as the invasive methods of direct measurement of increased intracranial pressure force us to find other indirect ways to exclude the potentially reversible state of life threatening such as CE.

The potential benefits of transorbital ultrasonography of the optic nerves described by some authors as well as the possibility of measurement of corneal thickness and an evaluation of retinal thickness and RNFL index performed during the optic coherence tomography study (OCT) in CE predicting in the course of diabetic ketoacidosis shown in some recent studies encourage to conduct these non-invasive studies in a group of pediatric patients with newly diagnosed type 1 diabetes mellitus.

The aim of the study was to evaluate the optic nerve sheaths diameter (ONSD), RNFL (retinal nerve fibre layer) and retinal thickness index and central corneal thickness index (CCT) in the patients with newly diagnosed type 1 diabetes compared to the reference group of children with long-term type 1 diabetes and the control group of healthy children. Moreover, the analysis of the relations between the ONSD, RNFL, retinal thickness and CCT parameters and clinical course markers of diabetes in children with newly diagnosed type 1 diabetes was taken into consideration.

A study group consisted of 50 patients aged 5-18 years with newly diagnosed T1D as defined by WHO, with detected autoantibodies and reduced C peptide level. All patients were treated with an intravenous insulin infusion. None of the patients from the study group received sodium bicarbonate (NaHCO_3), mannitol nor 3% saline during the treatment.

All analyses in the study group were performed at two time points: at the onset of clinical diabetes diagnosis and after compensation of metabolic

disturbances, i.e. after at least 48 hours from the onset of clinically diagnosed T1D.

A reference group included 54 children aged 8-18 admitted for a routine metabolic control assessment with T1DM after at least two years of disease duration without metabolic decompensation and with subcutaneous insulin treatment.

A control group consisted of 40 healthy children without any glucose tolerance disorders.

Patients aged <5 years, with diagnosed hypertension as well as some serious diseases and changes in ocular morphology were excluded from the study.

In the study, reference and control groups, the imaging examinations (transorbital ultrasounds, pachymetry and OCT study), as well as analysis of individual, clinical and biochemical parameters, i.e.: presence and severity of ketoacidosis, electrolytes, osmolality of serum and urine, concentration of urea and creatinine, concentration of C peptide in the glucagon test, lipids, glycated hemoglobin (HbA1c) were performed. All analyses in the study group were performed at two time points: at the onset of clinical diabetes diagnosis and after compensation of metabolic disturbances, i.e. after at least 48 hours from the onset of clinically diagnosed T1D.

In patients from a study group at the time of T1D diagnosis, higher CCT ($p < 0.001$) and ONSD ($p < 0.001$) values were observed as compared to the results obtained after 48 hours of metabolic compensation (respectively $Me = 586 \mu m$ (IQR 563-616) vs. $Me = 572 \mu m$ (IQR 550-590) and $Me = 0,46 \text{ cm}$ (IQR 0,44-0,48) vs. $Me = 0,43 \text{ cm}$ (IQR 0,41-0,45)). No differences were found for the RNFL values and other parameters evaluating in the OCT study ($p > 0,05$).

The CCT value in patients from a study group correlated negatively with pCO_2 ($r = -0.33$; $p = 0.032$) and a trend with respect to a negative correlation between CCT and pH value was noted ($r = -0.26$; $p = 0.088$).

The ONSD value correlated negatively with: pH value ($r = -0.64$; $p < 0.001$), BE ($r = -0.54$, $p < 0.001$) and HCO_3^- ($r = -0.50$; $p < 0.001$) and also a trend with respect to a correlation between ONSD and the Na^+ level ($r = 0.26$; $p = 0.073$) and

negative correlation between pCO₂ (r=-0.28; p=0.064) concentrations was found.

A positive correlation between RNFL and Na⁺ levels (r=0.47; p<0.005) and a trend with respect to a positive correlation between RNFL and urea concentration (r=0.32; p=0.069) were also noticed. Other evaluated clinical parameters did not correlate with the values of the studied parameters (p>0.09).

In the patients from a study group with DKA in comparison to the non-DKA patients at the disease onset higher ONSD values (respectively: Me=0.47 cm (IQR 0.47-0.48) vs. Me=0.44 cm (IQR 0.41-0.46); p<0.001) and a trend with respect to a higher CCT value (respectively: Me=597 μm (IQR 566-625) vs. Me=579 μm (IQR 550-594); p=0.104) in a subgroup of patients with DKA were observed. After at least 48 hours of metabolic compensation no differences in the values of CCT (respectively: Me=569 μm (IQR 552-591) vs. Me=572 μm (IQR 548-591); p=0.894) and in ONSD values between subgroups of patients with and without DKA (respectively: Me=0.44 cm (IQR 0.43-0.45) vs. Me=0.43 cm (IQR 0.39-0.46); p=0.233) were noted.

For the RNFL value no significant difference between DKA patients and non-DKA patients at the time of diagnosis (respectively: Me=103 μm (IQR 100-105) vs. Me=102 μm (IQR 99-109); p=0.879) was observed. Subgroups of patients with and without DKA differed only in parameters of retinal average thickness and retinal total volume (p<0.05). For other parameters evaluated in OCT no differences between the studied subgroups were found.

After analyzing the whole diabetic population in comparison to the healthy controls, the group of T1D patients had higher CCT (Me=581 μm (IQR 557-604) vs. (Me=566 μm (IQR 538-587); p=0.019) and ONSD values (Me=0.44 cm (IQR 0.41-0.46) vs. Me=0.41 cm (IQR 0.39-0.42); p<0.001) with no differences for OCT values (p>0,09).

In addition, the ROC curves and AUCs for the analyzed parameters dividing patients into those without DKA (lower CE risk) vs. with DKA (increased CE risk) were evaluated. For CCT, the AUC of the model was 0.64 (95%CI 0.50–0.78). The model's sensitivity and specificity equaled 63.2% and 70.5%, respectively (p=0.048). For ONSD, the AUC was 0.91 (95%CI 0.85–0.98) with

the model's sensitivity and specificity of 83.3% and 87.8%, respectively ($p < 0.0001$). No significant predictive values for RNFL and retinal thickness parameters were obtained ($p > 0.09$).

Conclusions:

1. Pediatric patients with newly diagnosed type 1 diabetes are characterized by increased central corneal thickness (CCT) and increased diameter of optic nerve sheaths (ONSD) at the moment of diagnosis in comparison to the healthy subjects.
2. Patients with ketoacidosis at the moment of type 1 diabetes diagnosis are characterized by higher optic nerve sheaths diameter (ONSD) as compared to the patients without ketoacidosis.
3. The central corneal thickness (CCT) and the optic nerve sheaths diameters (ONSD) evaluated at the onset of clinical type 1 diabetes diagnosis correlate significantly with the intensity of ketoacidosis.
4. In course of the metabolic disorders compensation in patients with a newly diagnosed type 1 diabetes, a reduction of the values obtained during transorbital ultrasonography and pachymetry studies and also disappearance of significant differences in ONSD between the values obtained for the study group compared to the reference group of patients with long-lasting type 1 diabetes are observed. Similar relationships are not observed for the OCT parameters.
5. The obtained results allowed to determine the threshold values for ONSD and CCT parameters in predicting increased risk of cerebral edema based on the presence of ketoacidosis in patients with newly diagnosed type 1 diabetes.
6. The transorbital ultrasonography and pachymetry examinations seem to be encouraging diagnostic methods to assess the increased risk of cerebral edema development in children with diabetic ketoacidosis.