

# Toan ceton đái tháo đường

Hướng dẫn cập nhật từ Hiệp hội Đái tháo đường Anh Quốc 2022

Ths.Bs Phạm Hoàng Thiên  
Group “Cập nhật Kiến thức Y khoa”

## Tóm tắt

Bài báo này tóm tắt các hướng dẫn của Hiệp hội Đái tháo đường Anh cho Chăm sóc Nội trú về quản lý nhiễm toan ceton; có tại <https://abcd.care/resource/management-diabetic-ketoacidosis-dka-adults>. Tài liệu nêu rõ rằng khi một người từ 16-18 tuổi được đội ngũ nhi khoa chăm sóc thì nên sử dụng hướng dẫn dành cho trẻ em và nếu họ được chăm sóc bởi đội người lớn thì nên sử dụng hướng dẫn này. Hướng dẫn có tính đến bằng chứng mới về việc sử dụng phiên bản trước của tài liệu này, đặc biệt là tỷ lệ hạ đường huyết và hạ kali máu cao, và khuyến cáo rằng khi nồng độ glucose giảm xuống dưới 14 mmol / L, làm giảm tốc độ truyền insulin từ 0,1 xuống 0,05 đơn vị / kg / h nên được xem xét. Hơn nữa, một phần mới đã được thêm vào để giải quyết việc sử dụng SGLT-2 có liên quan đến việc tăng nguy cơ nhiễm ceton máu đặng đường huyết. Việc quản lý tình trạng nhiễm toan ceton ở những người bị suy thận giai đoạn cuối hoặc đang chạy thận nhân tạo cũng được đề cập.

## Có gì mới?

- Nhiễm toan ceton vẫn là một tình trạng có thể đe dọa tính mạng. Phiên bản trước của hướng dẫn này đã được sử dụng rộng rãi trên khắp Vương quốc Anh và các nơi khác. Tuy nhiên, bằng chứng về sự phổ biến của hạ đường huyết và hạ kali máu cho thấy rằng cần phải thay đổi.
- Hướng dẫn này nêu rõ rằng khi một bệnh nhân từ 16–18 tuổi được đội ngũ nhi khoa chăm sóc thì nên sử dụng hướng dẫn dành cho trẻ em và nếu họ được chăm sóc bởi đội người lớn thì nên sử dụng hướng dẫn này.
- Hướng dẫn cập nhật này hiện khuyến nghị xem xét giảm tốc độ truyền insulin từ 0,1 xuống 0,05 đơn vị / kg / giờ khi đường huyết giảm xuống dưới 14 mmol / L.
- Các phần mới đã được thêm vào để giải quyết vấn đề nhiễm toan ceton trong máu khi sử dụng thuốc ức chế SGLT-2, đái tháo đường type 2 dễ bị nhiễm ceton và nhiễm toan ceton ở những người bị suy thận giai đoạn cuối hoặc đang lọc máu.

## 1. GIỚI THIỆU

Kể từ khi được xuất bản lần đầu tiên vào năm 2010, hướng dẫn này và bản cập nhật được xuất bản vào năm 2013 đã được áp dụng hoặc điều chỉnh rộng rãi trên toàn Vương quốc Anh và các khu vực khác trên thế giới. Nó thường được coi là tiêu chuẩn chăm sóc. Cùng với hướng dẫn của Hiệp hội Đái tháo đường Hoa Kỳ (ADA),<sup>1</sup> đây vẫn là một trong những hướng dẫn được trích dẫn thường xuyên nhất về quản lý nhiễm toan ceton. Đến năm 2018, phiên bản gốc đã được truy cập, đọc hoặc tải xuống hơn 100.000 lần từ các trang web của ABCD và Diabetes UK. Ngoài ra, phiên bản ngắn gọn được xuất bản vẫn nằm trong top 10 bài báo được tải xuống nhiều nhất từ trang web Y học Đái tháo đường trong nhiều năm. Tài liệu này đã giới thiệu một sự thay đổi từ quản lý rối loạn chuyển

hóa dựa trên glucose sang dựa trên ceton. Mặc dù gây tranh cãi vào thời điểm đó, nhưng điều này đã dẫn đến việc giải quyết nhiễm toan ceton nhanh hơn và thời gian nằm viện ngắn hơn trong các cuộc kiểm tra lặp lại.

Khi nó được viết lần đầu tiên, trong khi hầu hết các lời khuyên đều dựa trên bằng chứng, một số khuyến nghị dựa trên sự đồng thuận. Họ dựa trên kinh nghiệm chung của nhóm viết. Kể từ đó, đã có thêm nhiều bằng chứng cho thấy không chỉ nhiều khuyến nghị trong số đó là phù hợp mà còn một số khuyến nghị có thể cần được sửa đổi.

Ấn bản mới này nhằm cập nhật hướng dẫn sử dụng bằng chứng đã có sẵn. Ở những nơi khác, các thay đổi đã được đề xuất dựa trên sự đồng thuận của các chuyên gia. Những điều này được đánh dấu trong phần các khu vực gây tranh cãi.

Các phiên bản tóm tắt của hướng dẫn được thể hiện trong Hình 1 và cả Hình 2 trong các tài liệu bổ sung.

## The Management of Diabetic Ketoacidosis in Adults

Where individuals aged 16-18 are managed by paediatric teams, the paediatric guidelines should be followed:  
<https://www.bsped.org.uk/media/1943/bsped-guideline-for-the-management-of-children-and-young-people-under-the-age-of-18-years-with-diabetic-ketoacidosis-2021.pdf>

**Diagnostic criteria: all three of the following must be present**

- capillary blood glucose above 11 mmol/L
- capillary ketones above or equal to 3 mmol/L or urine ketones ++ or more
- venous pH less than 7.3 and/or bicarbonate less than or equal to 15 mmol/L

**BOX 1: Immediate management: time 0 to 60 minutes**  
 (=0 at time intravenous fluids are commenced)  
**If intravenous access cannot be obtained request critical care support immediately**

**Action 1:** Commence 0.9% sodium chloride solution (use a large bore cannula) via an infusion pump  
**See Box 2 for rate of fluid replacement**

**Action 2:** Commence a fixed rate intravenous insulin infusion (FR/II), 0.1 unit/kg/hr based on estimate of weight/50 units human soluble insulin (Actrapid® or Humulin S®) made up to 50 ml with 0.9% sodium chloride solution. If patient normally takes long acting insulin analogue (glargine, detemir, degludec) continue at usual dose and time

**Action 3:** Assess patient  
 Respiratory rate, temperature, blood pressure, pulse, oxygen saturation  
 Glasgow Coma Scale  
 Full clinical examination

**Action 4:** Further investigations  
 Capillary and laboratory glucose  
 Venous BG  
 U&E and FBC  
 Blood cultures  
 ECG  
 CXR  
 MSU

**Action 5:** Establish monitoring regimen  
 Hourly capillary blood glucose  
 Hourly capillary ketone measurement if available  
 Venous bicarbonate and potassium at 60 minutes, 2 hours and 2 hourly thereafter

**Action 6:** Identify and manage precipitating cause

**Action 7:** 4 hourly serum electrolytes  
 Continuous cardiac monitoring if required  
 Continuous pulse oximetry if required

**BOX 3: 60 minutes to 6 hours**  
**Aims of treatment:**  
 Rate of fall of ketones of at least 0.5 mmol/L/hr OR bicarbonate rise 3 mmol/L/hr and blood glucose fall 3 mmol/L/hr  
 Maintain serum potassium in normal range  
 Avoid hypoglycaemia

**Action 1: Re-assess patient, monitor vital signs**  
 Hourly blood glucose (lab blood glucose if meter reading 'Hi')  
 Hourly blood ketones if meter available  
 Venous blood gas for pH, bicarbonate and potassium at 60 minutes, 2 hours and 2 hourly thereafter  
 If potassium is outside normal range, re-assess potassium replacement and check hourly. If abnormal after further hour seek immediate senior medical advice.

**Action 2: Continue fluid replacement via infusion pump as follows:**  
 0.9% sodium chloride 1 L with potassium chloride over next 2 hours  
 0.9% sodium chloride 1 L with potassium chloride over next 4 hours  
 Add 10% glucose 125 ml/hr if blood glucose falls below 14 mmol/L  
 Consider reducing the rate of intravenous insulin infusion to 0.05 units/kg/hour when glucose falls below 14 mmol/L  
**More cautious fluid replacement in people aged 18-25 years, elderly, pregnant, heart or renal failure. (Consider HDU admission)**

**Action 3: Assess response to treatment**  
 Insulin infusion rate may need review if  
 Capillary ketones not falling by at least 0.5 mmol/L/hr  
 Venous bicarbonate not rising by at least 3 mmol/L/hr  
 Plasma glucose not falling by at least 3 mmol/L/hr  
 Continue FR/II until ketones less than 0.3 mmol/L, venous pH >7.3 and/or venous bicarbonate over 15 mmol/L  
 If ketones and glucose are not falling as expected always check the insulin infusion pump is working and connected and that the correct insulin residual volume is present (to check for pump malfunction)  
 If equipment working but response to treatment is inadequate, increase insulin infusion rate by 1 unit/hr increments hourly until targets achieved.  
**Additional measures**  
 Regular observations and Early Warning Score (NEWS2)  
 Accurate fluid balance chart, minimum urine output 0.5 ml/kg/hr  
 Consider urinary catheterisation if incontinent or anuric (not passed urine) by 60 minutes  
 Nasogastric tube with airway protection if patient obtunded or persistently vomiting  
 Measure arterial blood gases and repeat chest radiograph if oxygen saturation less than 92%  
 Thromboprophylaxis with low molecular weight heparin  
 Consider ECG monitoring if potassium abnormal or concerns about cardiac status

**BOX 5: 12 to 24 HOURS**  
**Expectation:** By 24 hours the ketonaemia and acidosis should have resolved. Request senior review if not improving  
**Aim:**  
 Ensure that clinical and biochemical parameters are continuing to improve or are normal  
 Continue IV fluid replacement if not eating and drinking  
 If ketonaemia has cleared and the person is not eating or drinking, move to a variable rate intravenous insulin infusion (VR/II) as per local guidelines  
 Reassess for complications of treatment, e.g. fluid overload, cerebral oedema  
 Continue to treat precipitating factors  
 Transfer to subcutaneous insulin if the person is eating and drinking normally and biochemistry is normal

**Action 1 - Re-assess patient, monitor vital signs**  
**Action 2 - Review biochemical and metabolic parameters**  
 At 12 hours check venous pH, bicarbonate, potassium, capillary ketones and glucose  
 Resolution is defined as ketones <0.3 mmol/L, venous pH >7.3  
 If first resolved review fluid Box 4 Action 1 and insulin infusion Box 3 Action 3  
 If DKA resolved go to Box 6

**BOX 6: Resolution of DKA**  
**Expectation:** Patient should be eating and drinking and back on normal insulin  
 If DKA not resolved identify and treat the reasons for failure to respond. **This situation is unusual and requires senior and specialist input.**  
**Transfer to subcutaneous insulin**  
 Convert to subcutaneous regime when biochemically stable (capillary ketones less than 0.3 mmol/L AND pH over 7.3) and the patient is ready and able to eat. **Do not discontinue intravenous insulin infusion until 30 minutes after subcutaneous short acting insulin has been given.** Conversion to subcutaneous insulin should be managed by the Specialist Diabetes Team. If the team is not available use local guidelines. If the patient is newly diagnosed it is essential they are seen by a member of the specialist team prior to discharge  
 Arrange follow up with specialist team

**HDU/level 2 facility and/or insertion of central line may be required in following circumstances (request urgent senior review)**

- Young people aged 18-25 years
- Elderly
- Pregnant
- Heart or kidney failure
- Other serious co-morbidities
- Severe DKA by following criteria
  - Blood ketones above 6 mmol/L
  - Venous bicarbonate below 5 mmol/L
  - Venous pH below 7.1
  - Hypokalaemia on admission (below 3.5 mmol/L)
  - GCS less than 12
  - Oxygen saturation below 92% on air (Arterial blood gases required)
  - Systolic BP below 90 mmHg
  - Pulse over 100 or below 60 bpm
  - Anion gap above 16 [Anion Gap = (Na<sup>+</sup> + K<sup>+</sup>) - (Cl<sup>-</sup> + HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>)]

**BOX 2: Initial fluid replacement**  
**Restoration of circulating volume is priority**  
**Systolic BP (SBP) below 90 mmHg**  
 Likely to be due to low circulating volume, but consider other causes such as heart failure, sepsis, etc.  
 Give 500 ml 0.9% sodium chloride solution over 10-15 minutes. If SBP remains <90 mmHg repeat whilst awaiting senior input. Most people require between 500-1000 ml given rapidly  
 Involve the ITU / critical care team if the SBP remains <90mmHg after 2 IV fluid boluses  
 Once SBP is >90 mmHg, give 1 L 0.9% sodium chloride over the next 60 minutes. The addition of potassium is likely to be required in this second litre of fluid  
**Systolic BP on admission 90 mmHg and over**  
 Give 1 L 0.9% sodium chloride over the first 60 minutes

Potassium replacement Potassium level (mmol/L)	Potassium replacement mmol/L of infusion solution
>5.5	Nil
3.5-5.5	40 mmol/L
<3.5	senior review – additional potassium required

**BOX 4: 6 to 12 hours**  
**Aims:**  
 Ensure clinical and biochemical parameters improving  
 Continue IV fluid replacement  
 Avoid hypoglycaemia  
 Assess for complications of treatment e.g. fluid overload, cerebral oedema  
 Treat precipitating factors as necessary

**Action 1: Re-assess patient, monitor vital signs**  
 If patient not improving by criteria in Box 3, seek senior advice  
 Continue IV fluid via infusion pump at reduced rate  
 0.9% sodium chloride 1 L with KCl over 4 hours  
 0.9% sodium chloride with KCl over 6 hours  
 Add 10% dextrose 125 ml/hr if the glucose falls below 14 mmol/L  
 Consider reducing the rate of intravenous insulin infusion to 0.05 units/kg/hour when glucose falls below 14 mmol/L

**Reassess cardiovascular status at 12 hours; further fluid may be required**

**Check for fluid overload**

**Action 2 - Review biochemical and metabolic parameters**  
 At 6 hours check venous pH, bicarbonate, potassium, capillary ketones and glucose  
 Resolution of DKA is defined as ketones <0.3 mmol/L AND venous pH >7.3 (do not use bicarbonate as a marker at this stage)  
 Ensure a referral has been made to the diabetes team  
 If DKA not resolved review insulin infusion (see BOX 3 Action 3)  
 If DKA resolved go to BOX 6

HÌNH 1. Phác đồ quản lý nhiễm toan ceton

## Management of

# DKA



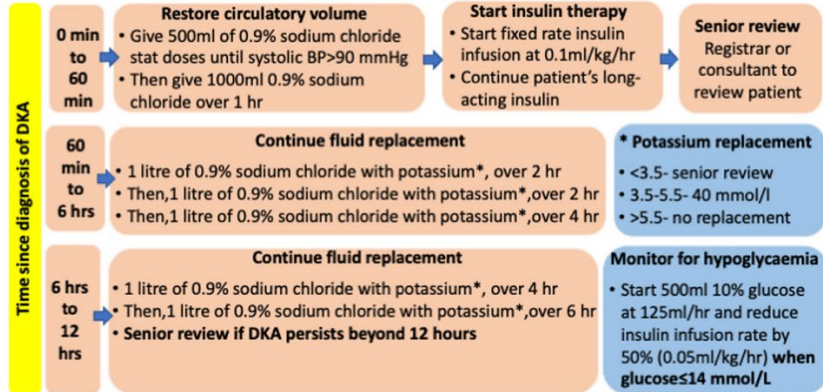
- A** Airway
- B** Breathing
- C** Circulation
- D** Diabetes
- E** Electrolytes and pH
- F** Fluid replacement
- G** Hourly Glucose
- H** HbA1C
- I** Fixed rate Insulin
- J** Clinical Judgement
- K** Hourly Ketones
- and**
- D** Diabetes team referral

### Diagnostic criteria

All of these must be present to make the diagnosis  
**D**-Blood glucose  $\geq 11$  mmol/L or history of diabetes\*  
 (glucose will be  $< 11$  mmol/L in euglycaemic ketoacidosis)  
**K**-Blood ketones  $\geq 3$  mmol/L or urine ketones  $\geq 2+$   
**A**-pH  $< 7.3$  or bicarbonate  $< 15$  mmol/L

### Consider ITU referral if any of the following:

1. Young or elderly or pregnant
2. Heart or liver or kidney failure
3. Severe DKA judged by: blood ketones  $> 6$  mmol/L or bicarbonate  $< 5$  mmol/L or pH  $< 7.1$  or potassium  $< 3.5$  mmol/L or GCS  $< 12$  or persistent hypoxia or persistent brady/ tachycardia or anion gap  $> 16$



### Monitoring

- Hourly glucose and hourly ketones
- Bicarbonate & potassium at 1 hr & 2 hr after diagnosis & 2 hourly thereafter
- Check infusion rate if:**
  - Ketones not reducing by 0.5mmol/hr
  - Bicarbonate not increasing by 3mmol/hr
  - Glucose not reducing by 3mmol/hr
- If glucose  $\leq 4$  mmol/L, follow hypoglycaemia guidelines and ensure fixed rate insulin infusion is running at 0.05ml/kg/hr if DKA still persists

### DKA Resolution and further management

- DKA is resolved when ketones  $< 0.6$  mmol/L and pH  $> 7.3$  or bicarbonate  $> 15$  mmol/L
- If DKA is resolved, switch to variable rate insulin infusion and seek diabetes specialist review for further management

\* Rule out Euglycaemic ketoacidosis and Hyperglycaemic Hyperosmolar State (HHS) in high risk acutely unwell patients with diabetes (Eg: Pregnancy, those on SGLT-2 inhibitors (gliflozins))

For more information, please review the [management of diabetic ketoacidosis in adults](#), by Joint British Diabetes Societies Inpatient Care Group

HÌNH 2. Một ví dụ về một con đường đơn giản hóa để kiểm soát bệnh nhiễm toan ceton - được tạo bởi Kind Permission of Punith Kempegowda

## 1.1 Chẩn đoán nhiễm toan ceton

Tất cả những điều này phải hiện diện để chẩn đoán:

'D' - nồng độ đường huyết (BG)  $> 11,0$  mmol / L hoặc được biết là mắc bệnh đái tháo đường.

'K' - nồng độ ceton trong mao mạch hoặc trong máu  $> 3.0$  mmol / L hoặc ceton niệu đáng kể ( $\geq 2+$  trên que nước tiểu tiêu chuẩn).

'A' - nồng độ bicarbonate  $< 15,0$  mmol / L và / hoặc pH tĩnh mạch  $< 7,3$ .

Định nghĩa ADA hơi khác và nó cũng sử dụng khoảng trống anion như một phần của tiêu chuẩn chẩn đoán để đánh giá mức độ nghiêm trọng.<sup>1</sup> Phương trình phổ biến nhất để tính khoảng trống anion là  $([Na^+] + [K^+]) - ([Cl^-] + [HCO_3^-])$ . Đã có một cuộc gọi để cập nhật hướng dẫn ADA.<sup>2</sup>

## 1.2 Cơ sở lý luận cho thực hành hiện nay

## 1.2.1 Ceton và nhiễm toan

Với sự hiểu biết sâu sắc hơn về sinh lý và hóa học axit-bazơ, hiện nay người ta đã khẳng định rõ ràng đo khí máu tĩnh mạch cùng với đo ceton mao mạch và đo glucose là chìa khóa để hướng dẫn xử trí nhiễm toan ceton.

Dữ liệu từ một cuộc khảo sát quốc gia được thực hiện vào năm 2014 tại Vương quốc Anh cho thấy rằng 76% các cơ sở có khả năng đo nồng độ ceton bằng cách sử dụng xét nghiệm tại điểm chăm sóc.<sup>3</sup> Báo cáo năm 2020 của NaDIA 2019 (National Inpatient Diabetes Audit) cho thấy 71,3% hoặc bệnh viện sử dụng máy đo đường huyết từ xa (remote/networked glucose meters).<sup>4</sup> Diabetes UK cũng khuyến nghị sử dụng máy theo dõi glucose và ceton từ xa trong báo cáo năm 2018 của họ có tựa đề 'Làm cho các bệnh viện an toàn cho người bị bệnh đái tháo đường'.<sup>5</sup>

## 1.2.2 Nhiễm toan ceton đẳng đường huyết (euglycaemic ketoacidosis)

Đây là sự phát triển của nhiễm toan chuyển hóa tăng khoảng trống anion, ceton huyết (> 3.0 mmol / L) hoặc ceton niệu đáng kể (từ 2+ trở lên trên que nước tiểu tiêu chuẩn) ở những người được biết là mắc bệnh đái tháo đường nhưng glucose vẫn bình thường hoặc không tăng đặc biệt. Cải thiện giáo dục cho những người bị bệnh đái tháo đường với tăng theo dõi đường huyết và ceton mao mạch tại nhà đã dẫn đến điều trị một phần nhiễm toan ceton trước khi nhập viện với mức BG thấp hơn khi vào viện. Tình trạng này được điều trị giống hệt như nhiễm toan ceton tăng đường huyết.

1. Bắt đầu ngay lập tức glucose 10% ở 125 ml / h vì glucose <14 mmol / L
2. Bắt đầu với tốc độ insulin 0,1 đơn vị / kg / h
3. Nếu glucose giảm mặc dù dùng glucose 10%, hãy giảm xuống 0,05 đơn vị / kg / h để tránh hạ đường huyết

Với việc sử dụng rộng rãi nhóm thuốc ức chế SGLT (sodium-glucose cotransporter) (ví dụ: dapagliflozin, canagliflozin, empagliflozin, ertugliflozin, sotagliflozin) ở những người mắc bệnh đái tháo đường típ 2 và ngày càng tăng ở những người mắc bệnh típ 1, đã làm nổi bật tầm quan trọng của sử dụng pH và ceton (thay vì chăm sóc 'lấy glucose làm trung tâm' cũ hơn) để hướng dẫn chẩn đoán và xử trí. Điều này là do nguy cơ phát triển nhiễm toan ceton đẳng đường huyết với các tác nhân này.<sup>6</sup> Tỷ lệ nhiễm toan ceton đẳng đường huyết trước khi sử dụng rộng rãi các chất ức chế SGLT cho thấy rằng nó không phải là hiếm.<sup>7</sup> Tuy nhiên, tỷ lệ nhiễm toan ceton liên quan đến SGLT trong 'thế giới thực', tức là bên ngoài dân số thử nghiệm vẫn chưa được biết đến, nhưng có thể cao hơn dữ liệu thử nghiệm đề xuất. Điều này là do sự lựa chọn cẩn thận, giáo dục và theo dõi những người tham gia thử nghiệm cũng như các định nghĩa khác nhau về nhiễm toan ceton được sử dụng trong các thử nghiệm.<sup>8,9</sup>

Nếu tình trạng nhiễm toan ceton xảy ra khi sử dụng thuốc ức chế SGLT, nên ngừng sử dụng chúng. Các cơ quan quản lý cần được biết về phản ứng có hại của thuốc. Ở Vương quốc Anh, điều này là thông qua hệ thống "Yellow card". Liệu có nên bắt đầu lại thuốc khi bệnh nhân đã hồi phục hay không cần được thảo luận với đội ngũ điều trị đái tháo đường.

## 1.2.3 Bệnh đái tháo đường típ 2 dễ nhiễm ceton

Nhiễm toan ceton không chỉ xảy ra ở những người mắc đái tháo đường típ, những người mắc đái tháo đường típ 2 cũng có thể phát triển nhiễm toan ceton — còn gọi là 'đái tháo đường típ 2 dễ bị nhiễm ceton'.<sup>10</sup> Điều này thường xảy ra nhất ở những người gốc Phi-Caribê hoặc gốc Tây Ban Nha. Việc điều trị tình trạng này cũng giống như đối với những người bị nhiễm toan ceton, nhưng họ thường giảm insulin nhanh chóng sau khi tình trạng nhiễm toan ceton và tình trạng thúc đẩy tiềm ẩn được giải quyết.

## 1.2.4 Chẩn đoán phân biệt

Điều quan trọng là phải loại trừ các nguyên nhân khác của nhiễm toan ceton, chẳng hạn như nhiễm toan ceton do rượu và nhiễm ceton do đói (starvation ketosis).

Trong nhiễm toan ceton do rượu, nồng độ glucose bình thường là điểm khác biệt cơ bản với nhiễm toan ceton - tuy nhiên, cần khai thác bệnh sử cẩn thận để phân biệt với nhiễm toan ceton đường huyết. Nhiễm toan ceton mà không kèm tăng glucose ở một người nghiện rượu hầu như được chẩn đoán là nhiễm toan ceton do rượu.<sup>11</sup> Nếu nghi ngờ nhiễm toan ceton do rượu, thì nên đo  $\beta$ -hydroxybutyrat mao mạch chứ không phải đo ceton trong nước tiểu vì quá trình sản xuất acetoacetate có thể bị kìm hãm trong nhiễm toan ceton do rượu. Ngoài ra, acetoacetate được đo bằng que thăm nước tiểu.

Nhiễm ceton do đói xảy ra do thiếu lượng carbohydrate và thường phát triển trong vài ngày. Việc hấp thụ ít carbohydrate sẽ dẫn đến tiết insulin thấp, tiếp theo là phân giải lipid và nhiễm ceton. Nồng độ ceton có thể tăng lên trên 6 mmol / L.<sup>12</sup> Tuy nhiên, do tình trạng này phát sinh trong một thời gian dài, thận sẽ bù trừ toan có nghĩa là (miễn là các chất dinh dưỡng khác được ăn vào) rối loạn axit-bazơ và điện giải thường ở mức tối thiểu.<sup>13</sup>

## 1.2.5 Kiểm tra tại điểm chăm sóc – point of care testing - POCT ('theo dõi tại giường')

Các hướng dẫn này khuyến nghị rằng việc quản lý dựa trên xét nghiệm POCT của những người nhập viện vì nhiễm toan ceton. BG thường được kiểm tra bằng cách sử dụng POCT, nhưng máy đo ceton cầm tay hiện nay cũng cho phép kiểm tra 3-beta-hydroxybutyrate, ceton máu qua POCT. Đo ceton máu đại diện cho phương pháp tốt nhất trong việc theo dõi đáp ứng với điều trị.<sup>14</sup> Đã có một số lo ngại về độ chính xác của chúng,<sup>15</sup> nhiên, cho đến nay, không có tác hại nào được báo cáo từ việc sử dụng chúng và dữ liệu từ các máy đo này chỉ là một trong những phép đo giúp định hướng liệu pháp điều trị và chẩn đoán sự khởi bệnh.

Việc tiếp cận với khí máu và điện giải hiện nay tương đối dễ dàng và có sẵn trong vòng vài phút sau khi lấy máu. Khí máu tĩnh mạch có thể được sử dụng một cách an toàn.<sup>16-18</sup> Do đó, glucose, ceton và chất điện giải, bao gồm bicarbonate và pH tĩnh mạch, nên được đánh giá tại hoặc gần giường bệnh bằng cách sử dụng xét nghiệm POCT.

Dữ liệu cung cấp các khuyến nghị này nêu ra các vấn đề quan trọng<sup>3</sup>:

- Nhân viên phải được đào tạo về cách sử dụng máy đo BG và ketone POCT phù hợp với chính sách xét nghiệm tại địa phương và chứng minh năng lực liên tục trong việc sử dụng chúng.
- Máy đo phải được đảm bảo chất lượng nghiêm ngặt
- Phép đo trong phòng thí nghiệm sẽ được yêu cầu trong một số trường hợp nhất định, chẳng hạn như khi máy đo BG hoặc ceton 'nằm ngoài giới hạn'
- Nhân viên cần được biết về các nhiễu ảnh hưởng đến máy đo BG và các tác động trước khi phân tích như tắc và sốc ngoại vi.

Hơn nữa, đào tạo ban đầu với các cập nhật thường xuyên và / hoặc đánh giá lại nên được thực hiện cho tất cả các nhân viên chăm sóc sức khỏe sử dụng thiết bị POCT và được quản lý theo hướng dẫn của phòng xét nghiệm địa phương. Ngoài ra, máy đo POCT phải được kiểm tra thường xuyên

bằng tài liệu kiểm soát chất lượng nội bộ và phải thực hiện đăng ký chương trình đánh giá chất lượng bên ngoài để đảm bảo chức năng chính xác của máy đo.

Công nhận rằng hầu hết tất cả các đơn vị hiện nay đều có thể sử dụng máy đo ceton. Tuy nhiên, hướng dẫn cũng được đưa ra về việc theo dõi điều trị bằng cách sử dụng tốc độ tăng bicarbonate và giảm BG như các biện pháp thay thế.

## 2. SỰ THAM GIA CỦA CÁC NHÓM CHUYÊN GIA VỀ BỆNH ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

Nhóm chuyên gia về bệnh đái tháo đường phải luôn tham gia vào việc chăm sóc những bệnh nhân nhập viện với tình trạng nhiễm toan ceton. Sự tham gia của họ giúp rút ngắn thời gian nằm viện và cải thiện độ an toàn <sup>19, 20</sup>. Điều này thực hiện càng sớm càng tốt trong giai đoạn cấp tính nhưng sẽ phụ thuộc vào hoàn cảnh địa phương. Phù hợp với BPT (Best Practice Tariff) cho nhiễm toan ceton, các bác sĩ chuyên khoa cũng phải tham gia vào việc đánh giá nguyên nhân gây nhiễm toan ceton, quản lý, xuất viện và theo dõi <sup>21, 22</sup>. Điều này cần bao gồm việc đánh giá sự hiểu biết về tình trạng của người bệnh đái tháo đường cộng với thái độ và niềm tin của họ cũng như đảm bảo cung cấp giáo dục có cấu trúc. Sự tham gia của chuyên gia là cần thiết để đảm bảo đánh giá thường xuyên và cải tiến chất lượng liên tục trong việc thực hiện các hướng dẫn về nhiễm toan ceton. Việc tiếp nhận, điều trị và xuất viện những người bị nhiễm toan ceton mà không có sự tham gia của nhóm chuyên gia về bệnh đái tháo đường có thể ảnh hưởng đến việc chăm sóc bệnh nhân an toàn. Việc kiểm tra và giám sát thường xuyên kết quả nhiễm toan ceton và kết quả hoạt động của các nhóm chuyên gia và không chuyên khoa có thể không được thực hiện thường xuyên. <sup>3</sup>

### 2.1 Các vấn đề chung về quản lý

#### 2.1.1 Quản lý dịch và những thiếu hụt

Có sự thống nhất chung rằng can thiệp điều trị ban đầu quan trọng nhất trong nhiễm toan ceton là bù dịch thích hợp, sau đó là dùng insulin.

Mục đích chính của việc bù dịch như sau:

- Phục hồi thể tích tuần hoàn
- Thanh thải ceton
- Điều chỉnh sự mất cân bằng điện giải

Sự thiếu hụt dịch và điện giải điển hình được thể hiện trong Bảng 1. Ví dụ, một người lớn nặng 70 kg bị nhiễm toan ceton có thể bị thâm hụt tới 7 L. Nên được bù bằng dịch tinh thể. Ở những người bị suy thận hoặc suy tim, cũng như người già và thanh thiếu niên, tốc độ và thể tích bù dịch có thể cần được điều chỉnh. Mục đích của vài lít dịch đầu tiên là để điều chỉnh bất kỳ tình trạng hạ huyết áp nào, bổ sung sự thiếu hụt trong lòng mạch và chống lại tác động của bài niệu thẩm thấu với việc điều chỉnh rối loạn điện giải.

**BẢNG 1.** Các thiếu hụt điển hình trong nhiễm toan ceton ở người lớn

Nước	100 ml / kg
Natri	7–10 mmol / kg

Clorua	3–5 mmol / kg
Kali	3–5 mmol / kg

Loại dịch bù ban đầu được lựa chọn là natri clorid 0,9%. Nhưng một khi BG giảm xuống dưới 14,0 mmol / L, dịch truyền dextrose 10% nên được thêm vào để hoạt động như chất nền cho insulin, để ngăn ngừa hạ đường huyết. Tại sao những loại dịch này được sử dụng sẽ được thảo luận chi tiết trong *Các khu vực gây tranh cãi*.

### 2.1.2 Liệu pháp insulin

Nên truyền insulin tĩnh mạch tốc độ cố định (FRIII: fix rate intravenous insulin infusion) tính trên 0,1 đơn vị / kg (xem Bảng 2). Có thể cần phải ước tính trọng lượng của cá nhân. Insulin có một số tác dụng, nhưng những tác dụng sau đây là quan trọng nhất khi điều trị nhiễm toan ceton:

- Ức chế sự tạo ceton
- Giảm BG
- Điều chỉnh rối loạn điện giải

**BẢNG 2.** Tính liều insulin theo cân nặng

<b>Trọng lượng tính bằng kg</b>	<b>Liều insulin mỗi giờ (đơn vị) ở 0,1 đơn vị / kg / h nếu glucose <math>\geq 14</math> mmol / L</b>
40–49	4
50–59	5
60–69	6
70–79	7
80–89	8
90–99	9
100–109	10
110–119	11
120–130	12
130–139	13
140–150	14

<b>Trọng lượng tính bằng kg</b>	<b>Liều insulin mỗi giờ (đơn vị) ở 0,1 đơn vị / kg / h nếu glucose <math>\geq 14</math> mmol / L</b>
> 150	15 (bất kỳ liều nào cao hơn mức này phải theo lời khuyên của Nhóm chuyên gia về bệnh đái tháo đường)
<b>Trọng lượng tính bằng kg</b>	<b>Liều insulin mỗi giờ (đơn vị) 0,05 đơn vị / kg / h nếu glucose &lt;14 mmol / L</b>
40–49	2
50–59	2,5
60–69	3
70–79	3,5
80–89	4
90–99	4,5
100–109	5
110–119	5,5
120–130	6
130–139	6,5
140–150	7
> 150	7,5

Dịch truyền insulin được tạo thành từ 50 đơn vị insulin hòa tan trong 49,5 ml dung dịch natri clorid 0,9% (tức là 1 đơn vị / ml). Bảng 2 hỗ trợ tính toán liều lượng insulin theo cân nặng:

Khi glucose giảm xuống <14 mmol / L thì ngoài việc bổ sung thêm dịch truyền dextrose 10%, hãy cân nhắc giảm tốc độ truyền insulin tĩnh mạch xuống 0,05 đơn vị / kg / h để tránh nguy cơ phát triển hạ đường huyết và hạ kali máu.

### 2.1.3 Mục tiêu điều trị chuyển hóa

Các mục tiêu được đề xuất là

- Giảm nồng độ ceton trong máu 0,5 mmol / L / h



- Tăng bicarbonate tĩnh mạch thêm 3,0 mmol / L / h
- Giảm BG mao mạch 3.0 mmol / L / h
- Duy trì kali từ 4,0 đến 5,5 mmol / L

Nếu các mục tiêu này không đạt được, thì tốc độ FRIII nên được tăng lên (xem Quản lý DKA Phần B, Hành động 2).

### 2.1.4 Tiếp tục insulin nền và tĩnh mạch và nồng độ glucose tĩnh mạch

Để đảm bảo rằng ceton được đào thải, FRIII nên được tiếp tục cũng như truyền dung dịch natri clorid 0,9% để duy trì bù dịch. Nhưng một khi BG giảm xuống dưới 14,0 mmol / L, nên thêm dịch truyền dextrose 10% để hoạt động như chất nền cho insulin, để ngăn ngừa hạ đường huyết. Thường cần truyền đồng thời dung dịch natri clorid 0,9% và dextrose 10% (Phần B, Hành động 2). Không nên ngừng insulin và dextrose tĩnh mạch cho đến khi BN ăn uống bình thường.

Đối với những người đã sử dụng insulin nền tác dụng dài, nó nên được tiếp tục sử dụng với liều lượng thông thường của họ. Ở những người mới được chẩn đoán, nên bắt đầu sử dụng insulin nền tác dụng kéo dài, với liều 0,25 đơn vị / Kg tiêm dưới da một lần mỗi ngày.

## 2.2 Các đối tượng đặc biệt

Các đối tượng sau đây cần ý kiến chuyên gia càng sớm càng tốt và cần đặc biệt chú ý đến sự cân bằng dịch của họ:

- Người già
- Có thai
- Thanh niên 18–25 tuổi (xem phần phù não)
- Suy tim hoặc thận
- Các bệnh đồng mắc nghiêm trọng khác

## 2.3 Các cân nhắc khác

Phù hợp với một số khía cạnh của BPT, những người mắc bệnh đái tháo đường nhập viện với nhiễm toan ceton nên được giới thiệu đến nhóm chuyên gia đái tháo đường trong vòng một ngày. Cần tận dụng mọi cơ hội để giáo dục BN. Đặc biệt, họ nên được tư vấn về các nguyên nhân gây bệnh và các triệu chứng cảnh báo sớm. Những điều cần xem xét là:

- Xác định (các) yếu tố thúc đẩy, ví dụ, bệnh từng đợt hoặc bỏ qua việc tiêm insulin
- Xem xét kiểm soát đường huyết thông thường của họ
- Xem xét kỹ thuật tiêm / giám sát BG / thiết bị / vị trí tiêm
- Đối với những người sử dụng máy bơm insulin, hãy xem xét việc sử dụng thiết bị của họ và cung cấp chương trình đào tạo thêm về việc sử dụng công nghệ đó, nếu cần
- Phòng ngừa tái phát, ví dụ, cung cấp các quy tắc viết về ngày ốm
- Hiệu quả của insulin, ví dụ, insulin của chính họ có thể hết hạn hoặc bị biến tính. Điều này nên được kiểm tra trước khi sử dụng lại
- Đánh giá nhu cầu và khi cần thiết, cung cấp máy đo ceton cầm tay để sử dụng tại nhà — đây phải là vị trí mặc định

- Cung cấp số liên lạc về cách liên hệ với nhóm chuyên gia đái tháo đường ngoài giờ
- Giáo dục của các chuyên gia chăm sóc sức khỏe về cách quản lý ceton máu
- Cung cấp một kế hoạch chăm sóc bằng văn bản — cho phép BN có vai trò tích cực trong việc quản lý bệnh đái tháo đường của họ, với một bản sao của kế hoạch này sẽ được gửi cho bác sĩ gia đình của họ
- Đối với những người nhập viện tái phát, thường có yếu tố tâm lý (ví dụ: rối loạn ăn uống, các rối loạn sức khỏe tâm thần chưa được chẩn đoán khác), có khả năng được hưởng lợi từ sự tham gia của nhóm sức khỏe tâm thần chính thức.

## 2.4 Nhiễm toan ceton tái phát

Những người bị nhiễm toan ceton tái phát nhiều lần (tức là hơn một đợt mỗi năm) chiếm một tỷ lệ đáng kể trong số tất cả các trường hợp nhiễm toan ceton nhập viện — ở Vương quốc Anh, chiếm 66% những người mắc bệnh đái tháo đường típ 1 và 35% những người mắc bệnh đái tháo đường típ 2.<sup>23</sup> Nhiều người trong số những người này có sự chăm sóc rời rạc, những cân nhắc về xã hội, hành vi hoặc tâm lý cần được tính đến.<sup>24, 25</sup> Các yếu tố nguy cơ khác của các đợt tái phát bao gồm giới tính nữ, tuổi vị thành niên, tình trạng kinh tế xã hội thấp và nhập viện nhiễm toan ceton trước đó. Các đợt nhiễm toan ceton tái phát có liên quan đến tăng nguy cơ suy giảm nhận thức lâu dài và tử vong sớm.<sup>26, 27</sup> Các chiến lược để giúp đỡ các cá nhân có thể bao gồm liên lạc qua điện thoại thường xuyên, giới thiệu chính thức đến tâm lý học, quản lý insulin có giám sát — ví dụ, sử dụng các chất tương tự insulin tác dụng siêu dài.

## 2.5 Các lĩnh vực gây tranh cãi

Mặc dù đánh giá lâm sàng và mục tiêu điều trị trong xử trí nhiễm toan ceton không còn bàn cãi, nhưng vẫn còn bất đồng về phác đồ điều trị tối ưu. Trong trường hợp cơ sở bằng chứng không mạnh, các khuyến nghị dựa trên sự đồng thuận và kinh nghiệm. Một số điểm gây tranh cãi hơn bây giờ sẽ được xem xét và đưa ra các khuyến nghị thực hành tốt. Các khuyến nghị được đưa ra đầu tiên sau đó là cơ sở lý luận. Sự khác biệt giữa các hướng dẫn của Hoa Kỳ và Vương quốc Anh được thảo luận ở những nơi khác.<sup>28</sup>

Có một số vấn đề được coi là 'gây tranh cãi' trong các phiên bản trước của tài liệu này, nay đã trở thành thông lệ tiêu chuẩn. Chúng đã bị xóa khỏi phần này. Những điều này như sau:

1. Đo độ pH và bicarbonate trong tĩnh mạch hơn là động mạch
2. Máy đo ketone trong máu nên được sử dụng cho POCT
3. Dung dịch natri clorua 0,9% là chất lỏng được khuyến cáo lựa chọn tại phòng y tế tổng quát (được khuyến nghị vì nó được bán trên thị trường với kali clorid pha sẵn, và do đó, tuân theo khuyến nghị của NPSA)
4. Insulin người / analogue tác dụng kéo dài tiêm dưới da nên được tiếp tục
5. Insulin nên được dùng dưới dạng FRIII được tính theo trọng lượng cơ thể
6. Không sử dụng liều insulin mỗi (bolus)

## 2.6 Các khuyến nghị

1. Cân nhắc giảm tốc độ truyền insulin xuống 0,05 đơn vị / kg / h khi glucose giảm xuống <14 mmol / L
2. Dung dịch tinh thể chứ không phải dung dịch keo được khuyến khích để hồi sức dịch
3. Dung dịch natri clorua 0,9% là loại dịch hồi sức được chọn

4. Thận trọng bù dịch ở người trẻ
5. Sử dụng bicarbonate không được khuyến khích thường quy
6. Phosphat không nên được bổ sung thường quy
7. Tốc độ hạ glucose ít nhất phải là 3,0 mmol / L / h

1. *Cân nhắc giảm tốc độ truyền insulin xuống 0,05 đơn vị / kg / h khi glucose giảm xuống <14,0 mmol / L*

Một cuộc khảo sát quốc gia về quản lý nhiễm toan ceton theo phiên bản trước của hướng dẫn này cho thấy tỷ lệ hạ đường huyết (< 4,0 mmol / L) và hạ kali máu (< 4,0 mmol / L) lần lượt là 27,6% và 67%. Mặc dù có thể những điều này xảy ra do 10% dextrose không được bổ sung kịp thời, hoặc dịch chứa kali không được cung cấp đúng cách, nhưng nguyên nhân chính dẫn đến cả hai bất thường sinh hóa này là do sử dụng insulin. Do đó, khi glucose giảm xuống dưới 14 mmol / L, cần xem xét giảm tốc độ truyền insulin tĩnh mạch xuống 0,05 đơn vị / kg / giờ. Đây đã là một lựa chọn trong hướng dẫn dành cho người lớn ở những nơi khác, <sup>24</sup> và một số nghiên cứu nhi khoa đã gợi ý rằng tốc độ phân giải nhiễm toan ceton không lâu hơn so với 0,1 đơn vị / kg / h. <sup>29-31</sup> Do đó, nó cũng được đưa vào hướng dẫn nhi khoa của Vương quốc Anh. <sup>32</sup>

## 2. Dịch keo so với dịch tinh thể?

Một tổng quan của Cochrane năm 2007 cũng không ủng hộ việc sử dụng dịch keo thay vì dịch tinh thể. <sup>33</sup> Một tài liệu đồng thuận khác năm 2013 đề xuất rằng nên tránh dùng dịch keo khi có thể, vì có thể có nguy cơ tăng tỷ lệ tử vong và bệnh tật liên quan đến việc sử dụng chúng. <sup>34</sup> Vì vậy, chúng tôi khuyến nghị sử dụng dịch thể tinh thể làm loại dịch ban đầu được lựa chọn.

## 3. Dung dịch natri clorid 0,9% hay dung dịch tinh thể cân bằng để hồi sức?

Đã có nhiều tranh luận về giá trị tương đối của hai giải pháp này. <sup>35</sup> Hai thử nghiệm ngẫu nhiên đã so sánh dung dịch natri clorid 0,9% với dung dịch Hartmann. <sup>36,37</sup> Cả hai đều không cho thấy sự vượt trội của loại dịch này so với loại dịch kia về kết quả lâm sàng. Gần đây hơn, một phân tích sau phân nhóm thứ cấp của hai thử nghiệm được tiến hành trong phòng cấp cứu cho thấy rằng dịch tinh thể cân bằng có thể dẫn đến phân giải nhiễm toan ceton nhanh hơn so với natri clorid 0,9%. <sup>38</sup> Điều này hạn chế việc sử dụng tinh thể ở những môi trường có khả năng tiếp cận tĩnh mạch trung tâm và nồng độ kali cao hơn có thể được cung cấp. <sup>38</sup> Kết quả của một đánh giá có hệ thống về việc lựa chọn loại dịch thể tinh thể trong các trường hợp tăng đường huyết cấp cứu đang được chờ đợi. <sup>39</sup> Cho đến lúc đó, chúng tôi tiếp tục khuyến nghị rằng natri clorid 0,9% với kali clorid pha sẵn là dung dịch mặc định để hồi sức dịch vì nó tuân thủ các khuyến nghị của NPSA. Hơn nữa, các chuyên gia và bác sĩ đái tháo đường có nhiều kinh nghiệm trong việc sử dụng an toàn loại dịch này. Chúng tôi cũng nhận thấy rằng nhiều đơn vị ICU sẽ thích sử dụng các tinh thể cân bằng như dung dịch Hartmann. Điều này có thể chấp nhận được với điều kiện các chính sách địa phương được tuân thủ để sử dụng an toàn kali clorua bổ sung (Bảng 3).

**BẢNG 3.** Ưu nhược điểm của dung dịch tiêm truyền

Dung dịch truyền	Thuận lợi	Nhược điểm
0,9% natri clorua	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nhiều thập kỷ kinh nghiệm lâm sàng</li> <li>• Sẵn có trong các khoa lâm sàng</li> <li>• Có bán sẵn trên thị trường loại đã trộn sẵn với kali ở nồng độ cần thiết, 20</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nhiễm toan chuyển hóa tăng clo máu, có thể gây co thắt động mạch thận dẫn đến</li> </ul>

Dung dịch truyền	Thuận lợi	Nhược điểm
	<ul style="list-style-type: none"> <li>mmol / L (0,15%) hoặc 40 mmol / L (0,3%)</li> <li>Hỗ trợ thực hành an toàn với kali tiêm (tuân thủ NPSA (cảnh báo NPSA 2002))</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>thiểu niệu và làm chậm quá trình phân giải toan</li> </ul>
Dung dịch Hartmanns	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tinh thể cân bằng ít gây nhiễm toan chuyển hóa tăng clo máu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Không đủ kali nếu sử dụng một mình</li> <li>Không có sẵn trên thị trường loại trộn sẵn kali đầy đủ. Bổ sung kali trong các khoa lâm sàng tổng quát là không an toàn. (Cảnh báo NPSA 2002)</li> <li>Không quen thuộc và không thường xuyên được lưu giữ tại các khoa phòng</li> </ul>

#### 4. Tốc độ bù dịch?

Trong nhiều năm, người ta lo ngại rằng việc bù dịch nhanh chóng có thể dẫn đến phù não ở trẻ em và thanh niên. Cho đến năm 2018, không có thử nghiệm đối chứng ngẫu nhiên nào tồn tại để hướng dẫn việc ra quyết định trong lĩnh vực này. Tuy nhiên, một thử nghiệm lớn, ngẫu nhiên có đối chứng gồm 1389 đợt nhiễm toan ceton đã chọn ngẫu nhiên trẻ em từ 0 đến 18 tuổi dùng dung dịch natri clorid 0,45% hoặc 0,9% bù nhanh hay chậm (tức là thử nghiệm giai thừa 2 x 2).<sup>40</sup> Chắc chắn rằng các tác giả này không tìm thấy sự khác biệt về kết cục thần kinh ở trẻ em bị nhiễm toan ceton được điều trị bằng cách điều chỉnh thể tích nhanh và chậm hơn hoặc sử dụng natri clorid 0,9% so với 0,45%. Người ta cảm thấy rằng sự phát triển của phù não là đa yếu tố, nhưng thường mang tính chất riêng (idiosyncratic).<sup>41</sup>

#### 5. Bicarbonat tĩnh mạch?

Điều trị bằng insulin và bù dịch đầy đủ sẽ giải quyết tình trạng nhiễm toan trong DKA, và việc sử dụng bicarbonate không được chỉ định.<sup>42-45</sup> Nhiễm toan có thể là một phản ứng thích ứng vì nó cải thiện việc cung cấp oxy đến các mô bằng cách gây ra sự dịch chuyển sang phải của đường cong phân ly oxy. Quá nhiều bicarbonate có thể làm tăng áp suất riêng phần CO<sub>2</sub> trong dịch não tủy (CSF) và có thể dẫn đến tăng nhiễm toan dịch não tủy một cách nghịch lý.<sup>42</sup> Ngoài ra, việc sử dụng bicarbonate trong nhiễm toan ceton có thể làm chậm sự giảm tỉ lactate:pyruvate và ceton trong máu so với truyền tĩnh mạch natri clorid 0,9%.<sup>43</sup> Đội ICU đôi khi có thể sử dụng bicarbonate tĩnh mạch nếu độ pH vẫn thấp và inotrope được chỉ định.

#### 6. Sử dụng phosphat tĩnh mạch?

Nồng độ photphat thường được thực hiện theo tiêu chuẩn khi 'hồ sơ xương' (bone profile) được yêu cầu. Mặc dù nồng độ ban đầu trong huyết thanh có vẻ bình thường, nhưng sự suy giảm nội bào đáng kể có nghĩa là sự thiếu hụt phosphate toàn cơ thể trong nhiễm toan ceton là đáng kể, trung bình là 1 mmol / kg thể trọng. Thiếu phosphate trầm trọng có thể làm trầm trọng thêm tình trạng suy hô hấp, làm rối loạn nhịp tim và gây tiêu cơ vân. Nếu có bất kỳ dấu hiệu nào trong số này thì việc đo lường và bổ sung photphat nên được xem xét theo hướng dẫn của địa phương.<sup>24,46</sup> Tuy nhiên, nói chung, không có bằng chứng về lợi ích của việc bổ sung phosphate thường quy.<sup>47</sup> Do đó, chúng tôi không khuyến nghị bổ sung phosphate thường quy.

### 7. Tốc độ hạ đường huyết nên là bao nhiêu?

Dữ liệu từ các nghiên cứu được công bố vào những năm 1970<sup>48,49</sup> cho thấy rằng việc sử dụng truyền insulin liều thấp (tức là 0,1 đơn vị / kg / giờ) dẫn đến mức đường huyết giảm xuống ở cùng tốc độ so với insulin liều cao trong nhiều thập kỷ trước, với mức đường huyết giảm khoảng 50% – 60% trong 4 giờ đầu tiên. Nguy cơ lý thuyết về sự thay đổi thẩm thấu lớn do sự thay đổi nhanh chóng của glucose huyết tương là rất hiếm trong nhiễm toan ceton, và do đó độ an toàn của việc sử dụng 0,1 đơn vị / kg / h cao hơn bất kỳ nguy cơ nào.

## 2.7 Các biến chứng của nhiễm toan ceton và cách điều trị

### 1. Hạ kali máu và tăng kali máu

Do mất nước, thiếu insulin và nhiễm toan chuyển hóa, tăng kali huyết nên được tìm kiếm khi chẩn đoán ban đầu nhiễm toan ceton. Trong một cuộc khảo sát quốc gia của Vương quốc Anh 283 người được điều trị với ấn bản năm 2013 của hướng dẫn này, lượng kali nhập viện trung bình ( $\pm$  SD) là 4,8 ( $\pm$  1,0) mmol / L.<sup>45</sup> Hạ kali máu và tăng kali máu là những tình trạng có thể đe dọa tính mạng trong quá trình điều trị nhiễm toan ceton. Do nguy cơ tổn thương thận cấp trước thận liên quan đến mất nước nghiêm trọng, khuyến cáo không kê đơn kali khi hồi sức dịch ban đầu hoặc nếu nồng độ kali huyết thanh vẫn trên 5,5 mmol / L. Nồng độ kali huyết thanh bình thường hoặc thậm chí tăng cao có thể được nhìn thấy do sự chuyển dịch ngoại bào của kali trong tình trạng toan, và điều này phản ánh rất kém tổng lượng kali dự trữ. Tuy nhiên, kali hầu như sẽ luôn giảm khi nhiễm toan ceton được điều trị bằng insulin và khảo sát ở Anh cho thấy 67,1% bị hạ kali máu (<4,0 mmol / L) sau 24 giờ sau khi nhập viện.<sup>45</sup>

Do đó, người ta khuyến cáo rằng dung dịch natri clorid 0,9% với kali 40 mmol / L (pha sẵn) được chỉ định miễn là nồng độ kali huyết thanh dưới 5,5 mmol / L và người bệnh đang đi tiểu. Nếu nồng độ kali huyết thanh giảm xuống dưới 3,5 mmol / L, chế độ điều trị kali cần được xem xét lại. Khi cân bằng dịch cho phép, có thể tăng tốc độ truyền dung dịch natri clorid 0,9% với kali 40 mmol / L. Nếu không, sẽ cần truyền kali đậm đặc hơn và để đảm bảo thực hành an toàn, tất cả các khía cạnh của việc sử dụng nó phải tuân theo hướng dẫn của địa phương và quốc gia.<sup>50,51</sup>

Ngoài việc bù không đầy đủ, nguyên nhân chính dẫn đến hạ kali máu là việc sử dụng insulin. Do đó, khi glucose giảm xuống dưới 14 mmol / L, cần xem xét giảm tốc độ truyền insulin tính mạch xuống 0,05 đơn vị / kg / h.

Cần đảm bảo rằng có các protocol riêng, cho phép sử dụng các dung dịch kali đậm đặc một cách an toàn. Điều này có thể yêu cầu chuyển sang môi trường chăm sóc Cấp 2 hoặc Cấp 3.

### 2. Hạ đường huyết

BG có thể giảm rất nhanh khi tình trạng nhiễm toan ceton được điều chỉnh và một sai lầm phổ biến là để cho BG giảm xuống mức hạ đường huyết. Trong cuộc khảo sát quốc gia của Vương quốc Anh trên 283 người được điều trị với ấn bản năm 2013 của hướng dẫn này, đường huyết đã giảm xuống

< 4,0 mmol / L ở 27,6% số người. <sup>45</sup> Hạ đường huyết nghiêm trọng (tức là cần sự trợ giúp của bên thứ ba) cũng liên quan đến việc tăng thời gian nằm viện, rối loạn nhịp tim, tổn thương não cấp tính và tử vong. <sup>52</sup> Nguyên nhân chính dẫn đến hạ đường huyết là sử dụng insulin. Vì vậy, ngoài việc bắt đầu dùng dextrose 10% cùng với dung dịch natri clorid 0,9%, khi glucose giảm xuống dưới 14 mmol / L, cần xem xét giảm tốc độ truyền insulin tĩnh mạch xuống 0,05 đơn vị / kg / h.

### 3. Phù não

Các triệu chứng gây ra phù não tương đối không phổ biến ở người lớn, mặc dù có thể xảy ra ở những người thể chất yếu hoặc ở những người trẻ tuổi. Phù não không triệu chứng có thể là hiện tượng phổ biến và có thể tồn tại trước khi bắt đầu điều trị. <sup>24, 53</sup> Nguyên nhân chính xác của hiện tượng này vẫn chưa được biết. Chắc chắn rằng một thử nghiệm ngẫu nhiên lớn có đối chứng giữa dung dịch natri clorid 0,9% so với dung dịch natri clorid 0,45%, mỗi lần được cho nhanh hoặc chậm, cho thấy không có sự khác biệt về tỷ lệ phát triển tổn thương thần kinh. <sup>40</sup> Do đó, nó có thể là một phản ứng đặc trưng đối với tổn thương chuyển hóa và điều trị tiếp theo. Tuy nhiên, bất kỳ sự suy giảm nào trong thang điểm Hôn mê Glasgow đều cần được điều trị và chụp hình ảnh khẩn cấp. Nếu nghi ngờ có phù não, nên bắt đầu điều trị khẩn cấp bằng mannitol hoặc nước muối ưu trương để gây chuyển dịch dịch thẩm thấu và không được trì hoãn trong khi chờ chụp hình ảnh. <sup>24</sup>

### 4. Các biến chứng khác

Một số biến chứng khác có thể xảy ra với một số biến chứng tương đối phổ biến, thường nhẹ và dễ điều trị. Tuy nhiên, một số biến chứng khác có thể nghiêm trọng hơn. Chúng bao gồm sự phát triển của bệnh huyết khối tĩnh mạch, đặc biệt nếu sử dụng catheter tĩnh mạch trung tâm. Tổn thương thận cấp thoáng qua có thể xảy ra ở 50% người lớn. <sup>24</sup> Các biến chứng hiếm gặp khác bao gồm phù phổi; tăng men tụy, có hoặc không có viêm tụy cấp; bệnh cơ tim; tiêu cơ vân; và xuất huyết tiêu hóa. <sup>24</sup>

## 2.8 Xử trí nhiễm toan ceton ở người suy thận giai đoạn cuối hoặc đang lọc máu

May mắn thay, đây là một sự xuất hiện tương đối hiếm. Có rất ít dữ liệu về việc quản lý nhiễm toan ceton trong trường hợp này. <sup>54 - 57</sup> Sự thiếu thanh thải insulin ở thận có nghĩa là nhiễm toan ceton ít xảy ra hơn nhiều. Nó cũng có thể khó xác định vì nhiễm toan chuyển hóa mãn tính liên quan đến bệnh thận mãn tính tiến triển (giai đoạn 4 và 5). Dữ liệu gần đây cho thấy rằng những người có biểu hiện nhiễm toan ceton với bệnh thận giai đoạn cuối có nồng độ  $\beta$ -hydroxybutyrate thấp hơn, mức glucose và khoảng trống anion cao hơn so với những người có chức năng thận được bảo tồn. <sup>58</sup> Bicarbonate và pH không khác nhau có ý nghĩa. <sup>58</sup> Khi nhiễm toan ceton xảy ra trong bệnh thận giai đoạn cuối, cần phải xem xét một số vấn đề.

### 2.8.1 Bù dịch

Không có khả năng phát triển bài niệu thẩm thấu có nghĩa là tăng đường huyết liên quan đến lọc máu và nhiễm ceton có thể xảy ra mà không bị mất nước nhiều. Bối cảnh hỗn hợp của nhiễm toan ceton và tăng đường huyết tăng áp lực thẩm thấu cũng có thể xảy ra do trương lực huyết thanh cao. <sup>56</sup> Ngoài ra, thể tích nội mạch tuần hoàn có thể tăng lên cùng với thể tích nội bào được phân giải khi glucose và nhiễm toan ceton được bình thường hóa. Do đó, có thể không cần bù dịch ở những người suy thận giai đoạn cuối hoặc những người đang lọc máu. Tuy nhiên, đối với những người được coi là giảm thể tích máu, có thể dùng 250 ml (0,9% natri clorid hoặc 10% dextrose) với các đánh giá lâm sàng thường xuyên.

### 2.8.2 Điều trị bằng insulin

Đối với những người bị suy thận giai đoạn cuối hoặc những người đang lọc máu, thay thế insulin là phương pháp điều trị chính. Điều này nên được cung cấp dưới dạng FRIII với tốc độ ban đầu là 0,1 đơn vị / kg / h, nhưng có thể cần tăng lên nếu không đạt được tốc độ giảm glucose theo yêu cầu. Tuy nhiên, việc thận không đào thải insulin sẽ làm tăng nguy cơ hạ đường huyết. Tuy nhiên, tốc độ giảm glucose cũng giống như ở những người có chức năng thận được bảo tồn - nghĩa là 3,0 mmol / L / h. Nếu tốc độ giảm nhanh hơn, hoặc glucose giảm xuống < 14,0 mmol / L thì cần xem xét giảm tốc độ truyền insulin tĩnh mạch xuống 0,05 đơn vị / kg / h.

### 2.8.3 Kali

Thường không cần bổ sung kali vì thiếu bài niệu thẩm thấu có nghĩa là mất kali ít hơn đáng kể so với những người có chức năng thận được bảo tồn. Tuy nhiên, tình trạng nhiễm toan có thể dẫn đến tăng kali huyết đáng kể, và điều này thường xảy ra hơn ở những người bị suy thận.<sup>54</sup> Trong trường hợp này, theo dõi monitoring tim liên tục là điều cần thiết, và đội chăm sóc quan trọng hoặc chuyên khoa thận nên tham gia để xem xét việc chạy thận nhân tạo / lọc máu khẩn cấp.

## 3. CÁCH CHĂM SÓC TOAN CETON

Nhiễm toan ceton là một cấp cứu nội khoa với tỷ lệ tàn tật và tử vong đáng kể. Nó cần được chẩn đoán kịp thời và quản lý chuyên sâu. Nhóm chuyên gia về bệnh đái tháo đường phải luôn tham gia càng sớm càng tốt và lý tưởng nhất là trong vòng 24 giờ vì điều này đã được chứng minh là có liên quan đến trải nghiệm tốt hơn cho BN và giảm thời gian lưu trú.<sup>59</sup>

Trong trường hợp thanh thiếu niên từ 16–18 tuổi được quản lý bởi các đội y tế người lớn do sự sắp xếp của địa phương, thì việc quản lý họ bằng cách sử dụng các hướng dẫn dành cho người lớn tại địa phương mà các nhóm đã quen thuộc được coi là phù hợp hơn là sử dụng các hướng dẫn dành cho trẻ em có thể không quen thuộc.

Khi các bệnh nhân trong độ tuổi 16-18 được quản lý bởi các đội nhi khoa, cần tuân thủ các hướng dẫn về nhi khoa.

### 3.1 Đánh giá mức độ nghiêm trọng

Sự hiện diện của một hoặc nhiều điều sau đây có thể cho thấy nhiễm toan ceton nghiêm trọng:

- Ceton máu trên 6,0 mmol / L
- Mức bicarbonate dưới 5,0 mmol / L
- Độ pH tĩnh mạch / động mạch dưới 7,0
- Hạ kali máu khi nhập viện (dưới 3,5 mmol / L)
- GCS thấp hơn 12 hoặc AVPU bất thường
- Độ bão hòa oxy dưới 92% trong không khí phòng (giả sử chức năng hô hấp nền bình thường)
- HA tâm thu dưới 90 mm Hg
- Mạch trên 100 hoặc dưới 60 lần/phút
- Khoảng trống anion trên 16 [Khoảng cách anion =  $(\text{Na}^+ + \text{K}^+) - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-)$ ]

Nếu cá nhân có bất kỳ dấu hiệu nào trong số này, cần bắt đầu hồi sức và điều trị ngay lập tức, đồng thời áp dụng một chế độ theo dõi chuyên sâu. Tùy thuộc vào hoàn cảnh địa phương, những cá nhân đáp ứng các tiêu chí về mức độ nghiêm trọng hoặc những người cần theo dõi chuyên sâu nên được

bác sĩ tư vấn xem xét và xem xét để giới thiệu nhanh chóng đến môi trường Cấp 2 / HDU (High Dependency Unit), hoặc nếu bệnh nhân đó không cải thiện sau các biện pháp hồi sức ban đầu.<sup>60</sup> Cũng có thể cần xem xét nguyên nhân ngoại khoa đối với tình trạng xấu đi. Nếu cần phải phẫu thuật, sẽ cần có một cuộc thảo luận đa chuyên khoa cấp cao khẩn cấp về thời gian tối ưu để phẫu thuật.

Ở những bệnh nhân sử dụng máy bơm insulin, nếu cần chuyển sang Cấp 2 / HDU hoặc ITU, thì máy bơm phải được dừng lại, lấy ra và cất giữ an toàn.

Việc sử dụng theo dõi đường huyết nhanh (ví dụ, Freestyle Libre<sup>®</sup>, Dexcom G6<sup>®</sup>, v.v.) trong những trường hợp này không được biết đến. Cần phải làm thêm để xác định công dụng của chúng trong trường hợp bệnh nặng. Các dữ liệu này có thể được để lại cho đến khi có sẵn, nhưng không nên sử dụng dữ liệu từ chúng để hướng dẫn điều trị.

Ví dụ về insulin tĩnh mạch và phác đồ truyền dịch được trình bày trong Phụ lục 2.

## 4. 0–60 phút: QUẢN LÝ NGAY LẬP TỨC KHI CHẨN ĐOÁN

T = 0 tại thời điểm bắt đầu truyền dịch tĩnh mạch. Nếu có vấn đề với việc tiếp cận tĩnh mạch, cần yêu cầu hỗ trợ từ ICU ngay lập tức.

### 4.1 Mục tiêu

- Khởi đầu với dung dịch natri clorid 0,9% IV
- Bắt đầu FRIII, nhưng chỉ sau khi bù dịch đã được khởi đầu
- Thiết lập chế độ giám sát phù hợp; thường đo BG hàng giờ và đo ceton hàng giờ, kèm kali và bicarbonate huyết thanh / máu ít nhất mỗi 2 giờ trong 6 giờ đầu tiên
- Đánh giá lâm sàng và sinh hóa của BN
- Tham gia với nhóm chuyên gia về bệnh đái tháo đường ở giai đoạn sớm nhất có thể
- Xem xét giới thiệu đến môi trường Cấp 2 / HDU nếu đáp ứng các tiêu chí về mức độ nghiêm trọng hoặc nếu không có sẵn các phương tiện để giám sát chuyên sâu

### 4.2 Hành động 1 — Tiếp cận đường tĩnh mạch và kiểm tra ban đầu

- ABC nhanh (Đường thở, Hô hấp, Tuần hoàn)
- Catheter IV lớn và bắt đầu bù dịch IV (Xem Hành động 2)
- Đánh giá lâm sàng
- Tần số hô hấp, nhiệt độ, huyết áp, mạch, độ bão hòa oxy
- Thang điểm Hôn mê Glasgow: một BN ngủ gà trong bối cảnh nhiễm toan ceton là đáng lo ngại nghiêm trọng, và BN đó cần được đánh giá chăm sóc quan trọng. Xem xét đặt sonde dạ dày để bảo vệ đường thở để ngăn chặn hít sặc
- Khám lâm sàng đầy đủ



Các kiểm tra ban đầu nên bao gồm những điều sau:

- Ceton máu
- Glucose mao mạch
- Glucose huyết tương tĩnh mạch
- Urê và chất điện giải (bao gồm cả phốt phát nếu cần)
- Khí máu tĩnh mạch
- Tổng phân tích tế bào máu
- Cấy máu (nếu nghi ngờ nhiễm trùng)
- Điện tâm đồ
- X quang phổi nếu có chỉ định lâm sàng
- Phân tích nước tiểu và cấy nước tiểu
- Monitoring tim liên tục
- Đo SpO2 liên tục
- Xem xét nguyên nhân thúc đẩy và điều trị thích hợp
- Thiết lập thuốc thông thường cho bệnh đái tháo đường
- Thử thai ở phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ
- Xét nghiệm COVID-19 — đặc biệt ở những người không được biết là có bệnh đái tháo đường trước đây.

## 4.3 Hành động 2 — Phục hồi thể tích tuần hoàn

Đánh giá mức độ nghiêm trọng của tình trạng mất nước bằng cách sử dụng mạch và huyết áp. Theo hướng dẫn, 90 mm Hg có thể được sử dụng như một thước đo mất nước nhưng cần tính đến tuổi tác, giới tính và thuốc dùng đồng thời.

### 4.3.1 HA tâm thu khi nhập viện dưới 90 mm Hg

Tụt huyết áp có khả năng là do khối lượng tuần hoàn thấp, nhưng cần xem xét các nguyên nhân khác như suy tim và nhiễm trùng huyết.

- Cho 500 ml dung dịch natri clorid 0,9% trong 10–15 phút. Nếu HA tâm thu (SBP) duy trì dưới 90 mm Hg, điều này có thể được lặp lại trong khi đường truyền lớn. Trong thực tế, hầu hết các cá nhân cần từ 500 đến 1000 ml được cung cấp nhanh chóng.
- Nếu không có cải thiện về mặt lâm sàng, hãy xem xét lại các nguyên nhân khác gây hạ huyết áp và tìm kiếm đánh giá cấp cao ngay lập tức. Cân nhắc hội chẩn ITU / nhóm chăm sóc quan trọng.
- Khi HATT trên 90 mm Hg, hãy bù dịch như hình dưới đây.

### 4.3.2 HA tâm thu khi nhập viện 90 mm Hg trở lên

Bảng 4 phác thảo một chế độ bù dịch điển hình cho một người lớn 70 kg trước đây khỏe mạnh. Đây chỉ là một hướng dẫn minh họa. Tốc độ truyền chậm hơn nên được xem xét ở người trẻ (xem Các khu vực tranh cãi).

**BẢNG 4.** Sơ lược về một phác đồ bù dịch điển hình cho một người lớn 70 kg trước đây khỏe mạnh

Loại dịch	Lượng dịch
0,9% natri clorua 1 L <sup>a</sup>	1000 ml trong giờ đầu tiên
0,9% natri clorua 1 L với kali clorua	1000 ml trong 2 giờ tiếp theo
0,9% natri clorua 1 L với kali clorua	1000 ml trong 2 giờ tiếp theo
0,9% natri clorua 1 L với kali clorua	1000 ml trong 4 giờ tiếp theo
0,9% natri clorua 1 L với kali clorua	1000 ml trong 4 giờ tiếp theo
0,9% natri clorua 1 L với kali clorua	1000 ml trong 6 giờ tiếp theo

### Ghi chú

- Đánh giá lại tình trạng tim mạch lúc 12 giờ là bắt buộc, dịch truyền thêm có thể được chỉ định.
- Kali clorua có thể được chỉ định nếu hơn 1 L natri clorua đã được cung cấp để hồi sức cho những BN bị hạ huyết áp.

## 4.4 Thận trọng trong các nhóm sau:

- Thanh niên từ 18–25 tuổi
- Người già
- Có thai
- Suy tim hoặc thận
- Các bệnh đồng mắc nghiêm trọng khác

Trong những tình huống này, việc nhập vào khu vực chăm sóc Cấp 2 / HDU nên được xem xét. Dịch truyền nên được bù một cách thận trọng.

## 4.5 Hành động 3 — Bù kali

Hạ kali máu và tăng kali máu là những tình trạng đe dọa tính mạng và thường gặp trong nhiễm toan ceton. Kali huyết thanh thường cao khi nhập viện (mặc dù tổng lượng kali trong cơ thể thấp) nhưng giảm mạnh khi điều trị bằng insulin. Giám sát thường xuyên là bắt buộc (Bảng 5).

**BẢNG 5.** Chế độ bù kali được đề xuất

Mức kali trong 24 giờ đầu tiên (mmol / L)	Bù kali tính bằng mmol / L của dịch truyền
Trên 5,5	Không
3,5–5,5	40

Mức kali trong 24 giờ đầu tiên (mmol / L)	Bù kali tính bằng mmol / L của dịch truyền
Dưới 3,5	Đánh giá chuyên sâu vì cần cung cấp thêm kali (xem phần các biến chứng nghiêm trọng)

## 4.6 Hành động 4 — Bắt đầu truyền insulin tĩnh mạch tốc độ cố định

- Nếu người đó không thể cho biết trọng lượng của họ hoặc không có sẵn, hãy ước tính nó bằng kilôgam
- Nếu là phụ nữ mang thai, hãy sử dụng cân nặng hiện tại của cô ấy và gọi thêm trợ giúp sản khoa cấp cao ngay lập tức
- Bắt đầu FRIII liên tục thông qua một máy bơm truyền dịch. Thuốc này được làm từ 50 đơn vị human soluble insulin (Actrapid<sup>®</sup>, Humulin S<sup>®</sup>) được pha với dung dịch natri clorid 0,9% cho đủ 50 ml. Tốt nhất, thuốc này nên được cung cấp dưới dạng giải pháp làm sẵn
- Truyền với tốc độ cố định 0,1 đơn vị / kg / giờ (tức là 7 ml / giờ nếu cân nặng là 70 kg) (xem Bảng 3)
- Chỉ tiêm bắp insulin liều bolus (stat) (0,1 đơn vị / kg) nếu có sự chậm trễ trong việc thiết lập FRIII
- Nếu BN thường dùng insulin nền tác dụng kéo dài (ví dụ: glargine, degludec, detemir hoặc insulin isophane của người), hãy tiếp tục điều này ở liều thông thường và thời gian bình thường
- Insulin có thể được truyền cùng đường với đường truyền bù dịch với điều kiện phải sử dụng đầu nối chữ Y với van một chiều chống siphon (one way, anti-siphon valve) và đã đặt một đường truyền lớn. Tuy nhiên, 2 đường truyền IV lớn là khôn ngoan.

## 5. 60 phút – 6 giờ

### 5.1 Mục tiêu

- Loại bỏ ceton máu và ngăn chặn quá trình tạo ceton
- Đạt được tốc độ giảm ceton ít nhất 0,5 mmol / L / h
- Trong trường hợp không có máy đo ceton, bicarbonate nên tăng 3,0 mmol / L / h và BG nên giảm 3,0 mmol / L / h
- Duy trì kali huyết thanh ở mức bình thường
- Tránh hạ đường huyết
- Xem xét giới thiệu đến môi trường chăm sóc Cấp độ 2 (HDU) nếu đáp ứng các tiêu chí về mức độ nghiêm trọng sau khi hồi sức ban đầu hoặc nếu không có sẵn các phương tiện để theo dõi chuyên sâu

## 5.2 Hành động 1 — Đánh giá lại và theo dõi các dấu hiệu quan trọng

- Trong thời gian này, các BN nên được theo dõi ban đầu hàng giờ để đảm bảo rằng đang tiến triển tốt trong việc giảm nồng độ ceton và / hoặc glucose
- Cân nhắc đặt ống thông tiểu nếu BN tiểu không tự chủ được hoặc không tiểu được (tức là không có nước tiểu trong vòng 60 phút)
- Cân nhắc việc đặt ống thông mũi-dạ dày nếu người bệnh bị chướng bụng hoặc nôn liên tục
- Nếu độ bão hòa oxy giảm thì tiến hành đo khí máu động mạch và yêu cầu chụp X quang phổi lặp lại.
- Quan sát thường xuyên và lập biểu đồ Điểm cảnh báo sớm (EWS) khi thích hợp
- Thường xuyên đánh giá thang điểm Hôn mê Glasgow, nếu điểm này giảm xuống thì nên xem xét chụp ảnh não khẩn cấp
- Duy trì biểu đồ cân bằng chất lỏng chính xác, lượng nước tiểu tối thiểu không được dưới 0,5 ml / kg / h
- Theo dõi tim liên tục ở những người bị nhiễm toan ceton nặng
- Cung cấp heparin trọng lượng phân tử thấp dự phòng theo hướng dẫn của NICE [61](#)

## 5.3 Hành động 2 — Xem lại các thông số chuyển hóa

- Đo ceton máu và đường huyết mao mạch hàng giờ (Lưu ý: nếu máy đo ghi 'BG trên 20 mmol / L' hoặc 'Hi', máu tĩnh mạch phải được gửi đến phòng xét nghiệm hàng giờ hoặc đo bằng cách sử dụng máu tĩnh mạch trong máy phân tích khí máu cho đến khi nồng độ glucose máu nằm trong giới hạn đo của máy POCT)
- Các kết quả đo đường huyết hàng giờ nên được ghi trực tiếp vào hệ thống bệnh lý của bệnh viện. Trong trường hợp không thể thực hiện được điều này (ví dụ, với các máy đo đường huyết không nối mạng), kết quả phải được ghi lại trong ghi chú
- Xem lại đáp ứng với FRIII hàng giờ bằng cách tính toán tốc độ thay đổi mức giảm ceton (hoặc tăng bicarbonate hoặc giảm glucose)
- Đánh giá sự phân giải của nhiễm toan ceton
  - a. Nếu có kết quả đo ceton trong máu và ceton trong máu không giảm ít nhất 0,5 mmol / L / h, hãy gọi bác sĩ lâm sàng để tăng tốc độ truyền insulin lên 1,0 đơn vị / h mỗi giờ cho đến khi ceton giảm ở tốc độ mục tiêu (cũng kiểm tra bơm tiêm insulin có hoạt động và được kết nối không, cũng như lượng thể tích insulin còn lại trong máy bơm có đúng không) \*
  - b. Nếu không có máy đo ceton máu, hãy dùng bicarbonat tĩnh mạch. Nếu bicarbonate không tăng ít nhất 3,0 mmol / L / h, hãy gọi bác sĩ lâm sàng để tăng tốc độ truyền insulin lên 1 đơn vị / h, tăng dần hàng giờ cho đến khi bicarbonate tăng với tốc độ này \*
  - c. Hoặc sử dụng glucose huyết tương. Nếu glucose không giảm ít nhất 3,0 mmol / L / h, hãy gọi bác sĩ lâm sàng để tăng tốc độ truyền insulin thêm 1,0 đơn vị / giờ, tăng

dẫn hàng giờ cho đến khi glucose giảm ở tốc độ này. Mức độ glucose không phải là một chỉ số chính xác để phân giải toan trong nhiễm toan ceton, vì vậy việc phân giải toan phải được xác minh bằng phân tích khí máu tĩnh mạch \*

- Đo khí máu tĩnh mạch để tìm pH, bicarbonate và kali ở 60 phút, 2 giờ và mỗi 2 giờ sau đó
- Nếu kali nằm ngoài phạm vi tham chiếu (4,0–5,5 mmol / L), hãy đánh giá mức độ thích hợp của việc bù kali và kiểm tra hàng giờ. Nếu nó vẫn bất thường sau một giờ nữa, hãy tìm kiếm lời khuyên y tế cấp cao ngay lập tức (xem Hành động 3)
- Tiếp tục FRIII cho đến khi kết quả đo ceton dưới 0,6 mmol / L, pH tĩnh mạch trên 7,3 và / hoặc bicarbonate tĩnh mạch trên 18 mmol / L (xem phần C)
- Không dựa vào độ thanh thải ceton trong nước tiểu để chỉ ra sự phân giải của nhiễm toan ceton vì chúng sẽ vẫn còn khi tình trạng nhiễm ceton đã được giải quyết <sup>14</sup>
- Nếu glucose giảm xuống dưới 14,0 mmol / L, bắt đầu dùng glucose 10% ở 125 ml / h cùng với dung dịch natri clorid 0,9%. Ngoài ra, cân nhắc giảm tốc độ truyền insulin tĩnh mạch xuống 0,05 đơn vị / kg / h.
- Theo dõi và bù kali vì nó có thể giảm nhanh (Insulin tĩnh mạch và dextrose tĩnh mạch nên được truyền qua chạc ba chữ Y) \*\*

## 5.4 Hành động 3 — Xác định và xử lý các yếu tố kết tủa

## 5.5 Hành động 4 — Sử dụng insulin tác dụng kéo dài

Những người mắc bệnh đái tháo đường mới được chẩn đoán nên được tiêm insulin nền tác dụng kéo dài (ví dụ: glargine, detemir hoặc degludec — hoặc insulin human NPH, tùy thuộc vào chính sách của địa phương) với liều 0,25 đơn vị / kg tiêm dưới da mỗi ngày một lần để giảm nhiễm ceton dội lại (rebound ketosis) khi họ được ngừng FRIII. <sup>62</sup>

# 6. 6–12 giờ

## 6.1 Mục tiêu

Mục đích trong khoảng thời gian này là thực hiện những điều sau:

- Đảm bảo rằng các thông số lâm sàng và sinh hóa đang được cải thiện ở tốc độ chính xác
- Tiếp tục bù dịch IV
- Tiếp tục sử dụng insulin
- Đánh giá các biến chứng của điều trị, ví dụ, quá tải dịch, phù não
- Tiếp tục xử lý các yếu tố thúc đẩy khi cần thiết
- Tránh hạ đường huyết
- Xem xét chuyển đến môi trường chăm sóc Cấp 2 (HDU) nếu đáp ứng các tiêu chí về mức độ nghiêm trọng mặc dù đã được điều trị đầy đủ, hoặc nếu tình trạng lâm sàng xấu đi hoặc nếu không có sẵn các phương tiện để theo dõi chuyên sâu

## 6.2 Hành động 1 — Đánh giá lại bệnh nhân và theo dõi các dấu hiệu quan trọng

- Nếu BN không cải thiện như mong đợi, hãy tìm lời khuyên sớm của chuyên gia
- Thường xuyên đánh giá thang điểm Hôn mê Glasgow, nếu điểm này giảm xuống thì nên xem xét chụp hình ảnh não khẩn cấp
- Đảm bảo đã được giới thiệu đến nhóm chuyên gia về bệnh đái tháo đường
- Xem xét chuyển đến môi trường chăm sóc Cấp 2 (HDU) nếu đáp ứng các tiêu chí về mức độ nghiêm trọng hoặc nếu không có sẵn các phương tiện để giám sát chuyên sâu

## 6.3 Hành động 2 — Xem xét các thông số sinh hóa và chuyển hóa

- Vào thời điểm 6 giờ, kiểm tra pH tĩnh mạch, bicarbonate, kali, cũng như ceton và glucose máu
- Sự khởi nhiễm toan ceton được định nghĩa là ceton dưới 0,6 mmol / L và pH tĩnh mạch trên 7,3 (không sử dụng bicarbonate như một chất thay thế ở giai đoạn này vì tình trạng nhiễm toan tăng clo máu kết hợp với lượng lớn natri clorua 0,9% sẽ làm giảm mức bicarbonate)

Nếu tình trạng nhiễm toan ceton đã được giải quyết, hãy chuyển đến phần E.

Nếu tình trạng nhiễm toan ceton vẫn chưa được giải quyết, hãy tham khảo Hành động 2 trong Phần B.

## 7. 12–24 giờ

### 7.1 Kỳ vọng

Đến 24 giờ, tình trạng nhiễm ceton máu và toan máu đã được giải quyết ở hầu hết mọi BN <sup>45</sup>

### 7.2 Mục tiêu

- Đảm bảo rằng các thông số lâm sàng và sinh hóa đang được cải thiện hoặc đã bình thường hóa
- Tiếp tục truyền dịch qua đường tĩnh mạch nếu người bệnh không ăn uống được
- Nếu BN không ăn uống được và không có ceton máu, hãy chuyển sang VRIII theo hướng dẫn của địa phương hoặc theo guideline JBDS <sup>63</sup>
- Đánh giá lại các biến chứng của điều trị, ví dụ, quá tải dịch
- Thường xuyên đánh giá thang điểm Hôn mê Glasgow, nếu điểm này giảm xuống thì nên xem xét chụp ảnh não khẩn cấp
- Tiếp tục xử lý mọi yếu tố thúc đẩy nếu cần

- Chuyển sang insulin tiêm dưới da nếu bệnh nhân ăn uống bình thường. Đảm bảo rằng insulin tiêm dưới da được bắt đầu trước khi ngừng tiêm insulin. Tốt nhất, hãy tiêm dưới da insulin tác dụng nhanh vào bữa ăn và ngưng insulin IV 30–60 phút sau đó

### 7.3 Hành động 1 — Đánh giá lại bệnh nhân và theo dõi các dấu hiệu quan trọng

### 7.4 Hành động 2 — Xem lại các thông số sinh hóa và chuyển hóa

- Vào thời điểm 12 giờ, kiểm tra pH tĩnh mạch, bicarbonate, kali, cũng như ceton và glucose trong máu
- Sự khởi nhiễm toan ceton được định nghĩa là ceton dưới 0,6 mmol/L và pH tĩnh mạch trên 7,3

Nếu tình trạng nhiễm toan ceton đã được giải quyết, hãy chuyển đến phần E.

Nếu tình trạng nhiễm toan ceton vẫn chưa được giải quyết, hãy tham khảo Hành động 2 trong Phần B và tìm kiếm lời khuyên của bác sĩ chuyên khoa cao cấp nếu khẩn cấp.

#### 7.4.1 Tại sao không thể dựa vào bicarbonat để đánh giá sự khởi của DKA

Không đơn độc dựa vào bicarbonat để đánh giá khả năng phân giải nhiễm toan ceton tại thời điểm này do có thể tăng clo máu thứ phát do lượng thể tích cao của dung dịch natri clorid 0,9% cũng chứa kali clorid. Nhiễm toan chuyển hóa tăng clo máu sẽ làm giảm bicarbonat và do đó dẫn đến khó khăn trong việc đánh giá liệu nhiễm ceton đã hết chưa. Nhiễm toan tăng clo máu có thể gây co mạch thận và là nguyên nhân gây thiếu niệu.

#### 7.4.2 Kỳ vọng

Những người bị nhiễm toan ceton nên ăn uống và trở lại chế độ insulin bình thường của họ. Nếu kỳ vọng này không được đáp ứng trong khoảng thời gian này, điều quan trọng là phải xác định và điều trị các lý do không đáp ứng với điều trị — ví dụ, viêm dạ dày. Điều bất thường là nhiễm toan ceton không được giải quyết về mặt sinh hóa sau 24 giờ với phương pháp điều trị thích hợp và nếu gặp phải, cần có ý kiến của bác sĩ chuyên khoa đái tháo đường cấp cao.

### 7,5 E. Chuyển đổi thành insulin dưới da

BN nên được chuyển sang chế độ tiêm dưới da thích hợp khi sinh hóa ổn định (ceton máu dưới 0,6 mmol / L, pH trên 7,3) và họ đã sẵn sàng và có thể ăn được.<sup>63</sup> Việc chuyển đổi thành insulin tiêm dưới da được quản lý lý tưởng bởi nhóm chuyên gia đái tháo đường. Nếu nhóm này không có mặt, hãy xem Phụ lục 1. Nếu BN mới được chẩn đoán, điều cần thiết là họ phải được một thành viên của nhóm chuyên gia khám trước khi xuất viện.

### 7.6 Tham gia của nhóm chuyên gia đái tháo đường

Nếu họ chưa tham gia, thì họ nên được thông báo và BN được đánh giá trong vòng 24 giờ sau khi nhập viện. Sự tham gia của nhóm chuyên gia đái tháo đường là quan trọng để cho phép giáo dục lại, giảm nguy cơ tái phát và tạo điều kiện theo dõi thích hợp. Các bệnh viện nên tạo điều kiện cho

các nhóm điều trị bệnh đái tháo đường cung cấp điều trị đầy đủ để cho phép bất kỳ ai nhập viện vì nhiễm toan ceton đều được đánh giá trong vòng 24 giờ sau khi nhập viện.

## 8. SINH LÝ BỆNH CỦA NHIỄM TOAN CETON

Nhiễm toan ceton là một trạng thái chuyển hóa rối loạn phức tạp, đặc trưng bởi tăng đường huyết, tăng ceton huyết và nhiễm toan. Nhiễm toan ceton thường xảy ra do hậu quả của sự thiếu hụt insulin tương đối hoặc tuyệt đối đi kèm với sự gia tăng các hormone điều hòa ngược (ví dụ: glucagon, cortisol, hormone tăng trưởng, catecholamine). Loại mất cân bằng nội tiết tố này làm tăng quá trình tạo glucone ở gan và quá trình phân giải glycogenolysis dẫn đến tăng đường huyết nghiêm trọng. Tăng cường phân giải lipid làm tăng các axit béo tự do trong huyết thanh, sau đó được chuyển hóa như một nguồn năng lượng thay thế trong quá trình tạo ceton.<sup>24</sup> Điều này dẫn đến sự tích tụ một lượng lớn các thể ceton và sau đó là nhiễm toan chuyển hóa. Ceton bao gồm aceton, 3-beta-hydroxybutyrate và acetoacetate. Ceton chủ yếu trong máu là 3-beta-hydroxybutyrate.<sup>14</sup> Mô tả chi tiết hơn về sinh lý bệnh của nhiễm toan ceton có sẵn ở những tài liệu khác.<sup>24</sup>

Có một số cơ chế gây ra tình trạng cạn kiệt dịch trong nhiễm toan ceton. Chúng bao gồm bài niệu thẩm thấu do tăng đường huyết, nôn mửa - thường liên quan đến nhiễm toan ceton - và cuối cùng, không thể uống nước do mức độ ý thức giảm. Sự chuyển dịch và suy giảm chất điện giải một phần liên quan đến bài niệu thẩm thấu. Tăng kali máu và hạ kali máu cần được chú ý đặc biệt.

## 9. DỊCH TỄ HỌC VÀ CHI PHÍ

Mặc dù nhiễm toan ceton chủ yếu xảy ra ở những người mắc bệnh đái tháo đường típ 1, khoảng một phần ba trường hợp xảy ra ở những người mắc bệnh đái tháo đường típ 2.<sup>23, 64</sup> Tuy nhiên, điều trị ban đầu là giống nhau cho cả hai. Tỷ lệ mắc bệnh thực sự rất khó xác định. Ở Vương quốc Anh, tỷ lệ nhiễm toan ceton cao nhất ở những người từ 18 đến 24 tuổi.<sup>23</sup> Các dữ liệu khác đã gợi ý rằng tỷ lệ nhiễm toan ceton dao động trong khoảng 8,0 đến 51,3 trường hợp trên 1000 bệnh nhân-năm ở những người mắc bệnh đái tháo đường típ 1.<sup>65</sup> Tuy nhiên, ở Trung Quốc, tỷ lệ mắc bệnh đã được báo cáo là cao tới 263 trên 1000 bệnh nhân-năm.<sup>66, 67</sup> Nhiễm toan ceton cũng là một tình trạng tổn kém để điều trị. Dữ liệu từ các cuộc khảo sát quốc gia ở Vương quốc Anh cho thấy chi phí cho một đợt ước tính trị giá £ 2064 ở người lớn và £ 1387 ở những người từ 11 đến 18 tuổi.<sup>68, 69</sup> Điều trị nhiễm toan ceton ở Hoa Kỳ đắt hơn đáng kể với một đợt ước tính trị giá ~ 26.566 đô la.<sup>70</sup>

## 10. TỬ VONG VÀ TÀN TẬT

Ở Vương quốc Anh và các quốc gia phát triển khác, trong khi tỷ lệ tử vong do nhiễm toan ceton vẫn < 1%,<sup>45, 71</sup> thì đây là nguyên nhân tử vong hàng đầu ở những người dưới 58 tuổi mắc bệnh T1DM.<sup>72</sup> Có lẽ không có gì đáng ngạc nhiên khi tỷ lệ tử vong tăng theo tuổi và với sự hiện diện của các bệnh đi kèm từ trước.<sup>73, 74</sup>

Tỷ lệ tử vong vẫn còn cao, hơn 40% ở một số nước có thu nhập thấp và trung bình.<sup>24</sup> Tỷ lệ tử vong cao này cho thấy sự cần thiết của việc chẩn đoán sớm và thực hiện các chương trình phòng ngừa hiệu quả.

Phù não vẫn là nguyên nhân tử vong phổ biến nhất, đặc biệt ở trẻ nhỏ và thanh thiếu niên. Các nguyên nhân chính gây tử vong ở người trưởng thành bao gồm hạ kali máu nghiêm trọng, hội chứng suy hô hấp ở người lớn và các bệnh đồng mắc, có thể dẫn đến tình trạng nhiễm toan ceton như viêm phổi, nhồi máu cơ tim cấp và nhiễm trùng huyết.<sup>24</sup>



## 11. TUÂN THỦ CÁC HƯỚNG DẪN

Các cuộc kiểm tra lặp đi lặp lại của nhiều đơn vị đại tháo đường ở tất cả các quốc gia thuộc Vương quốc Anh đã liên tục chứng tỏ việc tuân thủ kém các hướng dẫn của địa phương (hoặc quốc gia) trong việc quản lý nhiễm toan ceton. Có hai vấn đề chính cần được giải quyết:

1. Các guidelines phải được thực hiện
2. Các guidelines phải được kiểm tra — Các tiêu chí đánh giá có thể được tìm thấy trên mạng.

Các guidelines phải được đánh giá thường xuyên. Đây là một tài liệu 'trực tiếp' và phản hồi cho các tác giả được hoan nghênh và khuyến khích.

## PHỤ LỤC 1

### Khởi động lại insulin dưới da cho những người đã dùng insulin trước đây

Chế độ điều trị trước đó của người đó thường nên được bắt đầu lại nếu HbA1c gần đây nhất của họ cho thấy mức độ kiểm soát có thể chấp nhận được, nghĩa là HbA1c < 64 mmol / mmol (< 8,0%)<sup>63</sup>

Với tất cả các phác đồ, không nên ngừng truyền insulin tĩnh mạch ít nhất 30–60 phút sau khi tiêm liều dưới da cùng với bữa ăn.

Nếu họ đang sử dụng insulin nền bolus

- Nên có sự chồng lấp/gối đầu (overlap) giữa insulin truyền và lần tiêm insulin tác dụng nhanh đầu tiên. Insulin tác dụng nhanh nên được tiêm cùng bữa ăn và ngừng truyền insulin và dịch tĩnh mạch 30–60 phút sau đó
- Nếu người đó trước đó đã sử dụng insulin tác dụng dài như glargine, degludec, detemir hoặc human isophane, thì điều này nên được tiếp tục và do đó, hành động duy nhất là bắt đầu lại insulin tác dụng ngắn bình thường của họ vào bữa ăn tiếp theo.
- Nếu insulin nền đã bị dùng do nhầm lẫn, không nên ngừng truyền insulin cho đến khi một số dạng insulin nền đã được tiêm. Nếu insulin nền thường được dùng một lần mỗi ngày vào buổi tối và ý định là chuyển thành insulin dưới da vào buổi sáng, hãy cho một nửa liều insulin nền hàng ngày thông thường như isophane (tức là Insulatard<sup>®</sup>, Humulin I<sup>®</sup>, Insuman basal<sup>®</sup>) vào buổi sáng. Điều này sẽ cung cấp insulin nền cần thiết cho đến khi insulin analogue tác dụng kéo dài có thể được bắt đầu lại. Kiểm tra nồng độ ceton và glucose máu thường xuyên

Nếu họ sử dụng insulin hỗn hợp cố định hai lần mỗi ngày

- Tiêm lại insulin dưới da trước bữa ăn sáng hoặc trước bữa ăn tối. Không thay đổi bất kỳ thời điểm nào khác. Duy trì truyền insulin trong 30–60 phút sau khi tiêm insulin dưới da

Nếu họ đang sử dụng CSII (continuous subcutaneous insulin infusion : insulin dưới da truyền liên tục)

- Đảm bảo sự sẵn có của các nguồn cung cấp / và hoặc vật tư tiêu hao cần thiết
- Đảm bảo rằng cá nhân đã được đánh giá là có thể sử dụng CSII
- Nếu họ được cho là có thể sử dụng máy bơm, hãy đề xuất CSII ở tốc độ cơ bản thông thường. Tiếp tục truyền insulin tĩnh mạch cho đến khi bolus bữa ăn được cho. Không bắt đầu lại CSII vào thời điểm trước khi đi ngủ

### Tính liều insulin tiêm dưới da ở những người chưa từng sử dụng insulin

## Ước tính tổng liều insulin hàng ngày

Ước tính này dựa trên một số yếu tố, bao gồm độ nhạy cảm của BN với insulin, mức độ kiểm soát đường huyết, kháng insulin, cân nặng và tuổi tác. TDD có thể được tính bằng cách nhân trọng lượng của bệnh nhân (tính bằng kg) với 0,5–0,75 đơn vị. Sử dụng 0,75 đơn vị / kg cho những người được cho là kháng insulin nhiều hơn, đó là thanh thiếu niên, béo phì.

Thí dụ:

Một người nặng 72 kg sẽ cần khoảng  $72 \times 0,5$  đơn vị hoặc 36 đơn vị trong 24 giờ.

## Tính toán liều bolus nền (QDS)

### Phác đồ

Cho 50% tổng liều vào bữa ăn tối dưới dạng insulin tác dụng kéo dài, và chia đều liều còn lại cho trước bữa ăn sáng, trước bữa ăn trưa và trước bữa ăn tối.

	Trước bữa ăn sáng	Trước bữa ăn trưa	Trước bữa ăn tối	Giờ đi ngủ
Insulin tác dụng nhanh, ví dụ như aspart (ví dụ, Novorapid®) / glulisine (ví dụ, Apidra®) / lispro (ví dụ, Humalog®)	6 đơn vị	6 đơn vị	6 đơn vị	
Insulin tác dụng kéo dài, ví dụ, glargine (ví dụ, Lantus®), detemir (ví dụ, Levemir®) hoặc degludec (ví dụ, Tresiba®)			18 đơn vị	

Nên dùng liều insulin dưới da tác dụng nhanh đầu tiên trước bữa ăn sáng hoặc bữa trưa. Chỉ dùng liều đầu tiên trước bữa ăn tối nếu có thể đảm bảo việc theo dõi thích hợp. Không chuyển đổi sang chế độ tiêm dưới da vào thời điểm trước khi đi ngủ.

Đối với những người mới điều trị bằng insulin, nhu cầu về liều lượng có thể giảm trong vòng vài ngày vì tình trạng kháng insulin liên quan đến nhiễm toan ceton đã hết. Cần có sự giám sát chặt chẽ của nhóm chuyên gia về bệnh đái tháo đường.

## Tính toán chế độ hai lần mỗi ngày (BD):

Nếu sử dụng chế độ insulin trộn sẵn hai lần mỗi ngày, hãy cho hai phần ba tổng liều hàng ngày vào bữa sáng, phần ba còn lại dùng vào bữa ăn tối.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2009; **32**: 1335- 1343.
2. Dhatariya KK, Umpierrez GE. Guidelines for management of diabetic ketoacidosis: time to revise? *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017; **5**: 321- 323.
3. Dhatariya K, Nunney I, Iceton G. Institutional factors in the management of adults with diabetic ketoacidosis in the UK: results of a national survey. *Diabet Med*. 2016; **33**: 269- 270.
4. NHS Digital. National Diabetes Inpatient Audit (NaDIA) - 2019, 2020. Available from <https://digital.nhs.uk/data-and-information/publications/statistical/national-diabetes-inpatient-audit/2019> [Last accessed 22nd December 2021]
5. Diabetes UK. *Diabetes inpatient and hospital care: making hospitals for people with diabetes*. 2018.
6. Peters AL, Buschur EO, Buse JB, Cohan P, Diner JC, Hirsch IB. Euglycemic diabetic ketoacidosis: a potential complication of treatment with sodium-glucose cotransporter 2 inhibition. *Diabetes Care*. 2015; **38**: 1687- 1693.
7. Macfarlane J, Dhatariya K. The incidence of euglycemic diabetic ketoacidosis in adults with type 1 diabetes in the UK prior to the widespread use of sodium glucose co-transporter 2 inhibitors. *Mayo Clin Proc*. 2019; **94**: 1909- 1910.
8. Janssens B, Caerels S, Mathieu C. SGLT inhibitors in type 1 diabetes: weighing efficacy and side effects. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2020; **11**:2042018820938545.
9. Dhatariya KK. Defining and characterising diabetic ketoacidosis in adults. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019; **155**:107797.
10. Smiley D, Chandra P, Umpierrez GE. Update on diagnosis, pathogenesis and management of ketosis-prone Type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Manag (Lond)*. 2011; **1**: 589- 600.
11. Umpierrez GE, DiGirolamo M, Tuvlin JA, Isaacs SD, Bhoola SM, Kokko JP. Differences in metabolic and hormonal milieu in diabetic- and alcohol-induced ketoacidosis. *J Crit Care*. 2000; **15**: 52- 59.
12. Sherwood LM, Parris EE, Cahill GF. Starvation in man. *N Engl J Med*. 1970; **282**: 668- 675.
13. Kamel KS, Lin SH, Cheema-Dhadli S, Marliss EB, Halperin ML. Prolonged total fasting: a feast for the integrative physiologist. *Kidney Int*. 1998; **53**: 531- 539.
14. Dhatariya K. Blood ketones - measurement, interpretation, limitations and utility in the management of diabetic ketoacidosis. *Rev Diabet Stud*. 2016; **13**: 217- 225.
15. Misra S, Oliver NS. Utility of ketone measurement in the prevention, diagnosis and management of diabetic ketoacidosis. *Diabet Med*. 2015; **32**: 14- 23.
16. Chauvin A, Javaud N, Ghazali A, et al. Reducing pain by using venous blood gas instead of arterial blood gas (VEINART): a multicentre randomised controlled trial. *Emerg Med J*. 2020; **37**: 756- 761.

17. Herrington WG, Nye HJ, Hammersley MS, Watkinson PJ. Are arterial and venous samples clinically equivalent for the estimation of pH, serum bicarbonate and potassium concentration in critically ill patients? *Diabet Med.* 2012; **29**: 32- 35.
18. Malatesha G, Singh NK, Bharija A, Rehani B, Goel A. Comparison of arterial and venous pH, bicarbonate, pCO<sub>2</sub> and pO<sub>2</sub> in initial emergency department assessment. *Emerg Med J.* 2007; **24**: 569- 571.
19. Levetan CS, Salas JR, Wilets IF, Zumoff B. Impact of endocrine and diabetes team consultation on hospital length of stay for patients with diabetes. *Am J Med.* 1995; **99**: 22- 28.
20. Sampson MJ, Crowle T, Dhatariya K, et al. Trends in bed occupancy for inpatients with diabetes before and after the introduction of a diabetes inpatient specialist nurse service. *Diabet Med.* 2006; **23**: 1008- 1015.
21. NHS Improvement. 2019/20 National Tariff Payment System – A consultation notice: Annex DtD. Guidance on best practice tariffs. 2019. Available from [https://improvement.nhs.uk/documents/484/Annex\\_DtD\\_Best\\_practice\\_tariffs.pdf](https://improvement.nhs.uk/documents/484/Annex_DtD_Best_practice_tariffs.pdf) [Last accessed 22nd December 2021]
22. Price H, Thomsett K, Newton I, Alderson S, Hillson R. Developing best practice tariffs for diabetic ketoacidosis and hypoglycaemia. *Pract Diabetes.* 2013; **30**: 6- 8.
23. Zhong VW, Juhaeri J, Mayer-Davis EJ. Trends in hospital admission for diabetic ketoacidosis in adults with type 1 and type 2 diabetes in England, 1998–2013: a retrospective cohort study. *Diabetes Care.* 2018; **41**: 1870- 1877.
24. Dhatariya KK, Glaser NS, Codner E, Umpierrez GE. Diabetic Ketoacidosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2020; **6**: 40.
25. Garrett C, Moulton CD, Choudhary P, Amiel S, Fonagy P, Ismail K. The psychopathology of recurrent diabetic ketoacidosis: a case-control study. *Diabet Med.* 2021; **38**:e14505.
26. Lacy ME, Gilsanz P, Eng CW, Beerli MS, Karter AJ, Whitmer RA. Recurrent diabetic ketoacidosis and cognitive function among older adults with type 1 diabetes: findings from the Study of Longevity in Diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2020; **8**:e001173.
27. Mays JA, Jackson KL, Derby TA, et al. An evaluation of recurrent diabetic ketoacidosis, fragmentation of care, and mortality across Chicago, Illinois. *Diabetes Care.* 2016; **39**: 1671- 1676.
28. Dhatariya KK, Vellanki P. Treatment of diabetic ketoacidosis (DKA) / hyperglycemic hyperosmolar state (HHS): novel advances in the management of hyperglycemic crises (UK versus US). *Curr DiabRep.* 2017; **17**: 33- 39.
29. Nallasamy K, Jayashree M, Singhi S, Bansal A. Low-dose vs standard-dose insulin in pediatric diabetic ketoacidosis: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr.* 2014; **168**: 999- 1005.
30. Puttha R, Cooke D, Subbarayan A, et al. 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. *Pediatr Diabetes.* 2010; **11**: 12- 17.

31. Al Hanshi S, Shann F. Insulin infused at 0.05 versus 0.1 units/kg/hr in children admitted to intensive care with diabetic ketoacidosis. *Pediatr Crit Care Med*. 2011; **12**: 137- 140.
32. BSPED Guideline for the management of children and young people under the age of 18 years with diabetic ketoacidosis. 2021. Available from <https://www.bsped.org.uk/clinical-resources/bsped-dka-guidelines/> [Last accessed 20th February 2022]
33. Perel P, Roberts I, Ker K. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd000567.pub6>
34. Reinhart K, Perner A, Sprung CL, et al. Consensus statement of the ESICM task force on colloid volume therapy in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2013; **38**: 368- 383.
35. Dhatariya KK. Diabetic ketoacidosis. *BMJ*. 2007; **334**: 1284- 1285.
36. Mahler SA, Conrad SA, Wang H, Arnold TC. Resuscitation with balanced electrolyte solution prevents hyperchloremic metabolic acidosis in patients with diabetic ketoacidosis. *Am J Emerg Med*. 2011; **29**: 670- 674.
37. Van Zyl DG, Rheeder P, Delport E. Fluid management in diabetic-acidosis - Ringer's lactate versus normal saline: a randomized controlled trial. *QJM*. 2012; **105**: 337- 343.
38. Self WH, Evans CS, Jenkins CA, et al. Clinical effects of balanced crystalloids vs saline in adults with diabetic ketoacidosis: a subgroup analysis of cluster randomized clinical trials. *JAMA Network Open*. 2020; **3**:e2024596.
39. Gershkovich B, English SW, Doyle MA, Menon K, McIntyre L. Choice of crystalloid fluid in the treatment of hyperglycemic emergencies: a systematic review protocol. *Syst Rev*. 2019; **8**: 228.
40. Kuppermann N, Ghetti S, Schunk JE, et al. Clinical trial of fluid infusion rates for pediatric diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med*. 2018; **378**: 2275- 2287.
41. Azova S, Rapaport R, Wolfsdorf J. Brain injury in children with diabetic ketoacidosis: review of the literature and a proposed pathophysiologic pathway for the development of cerebral edema. *Pediatr Diabetes*. 2021; **22**: 148- 160.
42. Morris LR, Murphy MB, Kitabchi AE. Bicarbonate therapy in severe diabetic ketoacidosis. *Ann Intern Med*. 1986; **105**: 836- 840.
43. Hale PJ, Crase JE, Natrass M. Metabolic effects of bicarbonate in the treatment of diabetic ketoacidosis. *BMJ*. 1984; **290**: 1035- 1038.
44. Chua HR, Schneider A, Bellomo R. Bicarbonate in diabetic ketoacidosis - a systematic review. *Ann Intensive Care*. 2011; **1**(1):23.
45. Dhatariya KK, Nunney I, Higgins K, Sampson MJ, Icton G. A national survey of the management of diabetic ketoacidosis in the UK in 2014. *Diabet Med*. 2016; **33**: 252- 260.
46. Liu PY, Jeng CY. Severe hypophosphatemia in a patient with diabetic ketoacidosis and acute respiratory failure. *J Chin Med Assoc*. 2013; **67**: 355- 359.
47. Wilson HK, Keuer SP, Lea AS, Boyd A, Eknayan G. Phosphate therapy in diabetic ketoacidosis. *Arch Intern Med*. 1982; **142**: 517- 520.
48. Page MM, Alberti KGMM, Greenwood R, et al. Treatment of diabetic coma with continuous low-dose infusion of insulin. *BMJ*. 1974; **2**: 687- 690.
49. Semple PF, White C, Manderson WG. Continuous intravenous infusion of small doses of insulin in treatment of diabetic ketoacidosis. *BMJ*. 1974; **2**: 694- 698.

50. National Patient Safety Agency. Potassium solutions: risks to patients from errors occurring during intravenous administration. 2002
51. NHS Improvement. Never Events list 2018. 2018. Available from [https://improvement.nhs.uk/documents/2899/Never\\_Events\\_list\\_2018\\_FINAL\\_v7.pdf](https://improvement.nhs.uk/documents/2899/Never_Events_list_2018_FINAL_v7.pdf) [Last accessed 22nd December 2021]
52. Lake A, Arthur A, Byrne C, Davenport K, Yamamoto JM, Murphy HR. The effect of hypoglycaemia during hospital admission on health-related outcomes for people with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med.* 2019; **36**: 1349- 1359.
53. Rosenbloom AL. Intracerebral crises during treatment of diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care.* 1990; **13**: 22- 33.
54. Tzamaloukas AH, Ing TS, Siamopoulos KC, et al. Body fluid abnormalities in severe hyperglycemia in patients on chronic dialysis: review of published reports. *J Diabetes Complications.* 2008; **22**: 29- 37.
55. Kuverji A, Higgins K, Burton JO, Frankel AH, Cheung CK. Diabetic ketoacidosis in people on maintenance haemodialysis: case reports and review of literature. *Br J Diabetes.* 2020; **20**: 89- 95.
56. Seddik AA, Bashier A, Alhadari AK, et al. Challenges in management of diabetic ketoacidosis in hemodialysis patients, case presentation and review of literature. *Diabetes Metab Syndr.* 2019; **13**: 2481- 2487.
57. Nakao T, Inaba M, Abe M, et al. Best practice for diabetic patients on hemodialysis 2012. *Ther Apher Dial.* 2015; **19**: 40- 66.
58. Galindo RJ, Pasquel FJ, Vellanki P, et al. Biochemical parameters of diabetes ketoacidosis in patients with end-stage kidney disease and preserved renal function. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021; **106**: e2673- e2679.
59. Flanagan D, Moore E, Baker S, Wright D, Lynch P. Diabetes care in hospital - the impact of a dedicated inpatient care team. *Diabet Med.* 2008; **25**: 147- 151.
60. National Institute of Health and Care Excellence. Acutely ill patients in hospital (CG50). 2007. Available from <http://www.nice.org.uk/CG50> [Last accessed 22nd December 2021]
61. National Institute of Health and Care Excellence. Venous thromboembolism in over 16s: reducing the risk of hospital-acquired deep vein thrombosis or pulmonary embolism. NG89. 2019. Available from <https://www.nice.org.uk/guidance/ng89> [Last accessed 22nd December 2021]
62. Hsia E, Seggelke S, Gibbs J, et al. Subcutaneous administration of glargine to diabetic patients receiving insulin infusion prevents rebound hyperglycemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; **97**: 3132- 3137.
63. George S, Dale J, Stanisstree D. A guideline for the use of variable rate intravenous insulin infusion in medical inpatients. *Diabet Med.* 2015; **32**: 706- 713.
64. Vellanki P, Umpierrez GE. Diabetic ketoacidosis: a common debut of diabetes among African Americans with type 2 diabetes. *Endocr Pract.* 2017; **23**: 971- 978.
65. Diaz-Valencia PA, Bougneres P, Valleron AJ. Global epidemiology of type 1 diabetes in young adults and adults: a systematic review. *BMC Public Health.* 2015; **15**: 255.

66. Li J, Yang D, Yan J, Huang B, Zhang Y, Weng J. Secondary diabetic ketoacidosis and severe hypoglycaemia in patients with established type 1 diabetes mellitus in China: a multicentre registration study. *Diabetes Metab Res Rev.* 2014; **30**: 497- 504.
67. Farsani SF, Brodovicz K, Soleymanlou N, Marquard J, Wissinger E, Maiese BA. Incidence and prevalence of diabetic ketoacidosis (DKA) among adults with type 1 diabetes mellitus (T1D): a systematic literature review. *BMJ Open.* 2017; **7**:e016587.
68. Dhatariya KK, Skedgel C, Fordham R. The cost of treating diabetic ketoacidosis in the UK: a national survey of hospital resource use. *Diabet Med.* 2017; **34**: 1361- 1366.
69. Dhatariya KK, Parsekar K, Skedgel C, Datta V, Hill P, Fordham R. The cost of treating diabetic ketoacidosis in an adolescent population in the UK: a national survey of hospital resource use. *Diabet Med.* 2019; **36**: 982- 987.
70. Desai D, Mehta D, Mathias P, Menon G, Schubart UK. Health care utilization and burden of diabetic ketoacidosis in the U.S. over the past decade: a nationwide analysis. *Diabetes Care.* 2018; **41**: 1631- 1638.
71. Benoit SR, Zhang Y, Geiss LS, Gregg EW, Albright A. Trends in diabetic ketoacidosis hospitalizations and in-hospital mortality - United States, 2000–2014. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2018; **67**: 362- 365.
72. Gibb FW, Teoh WL, Graham J, Lockman KA. Risk of death following admission to a UK hospital with diabetic ketoacidosis. *Diabetologia.* 2016; **59**: 2082- 2087.
73. Azevedo LC, Choi H, Simmonds K, Davidow J, Bagshaw SM. Incidence and long-term outcomes of critically ill adult patients with moderate-to-severe diabetic ketoacidosis: retrospective matched cohort study. *J Crit Care.* 2014; **29**: 971- 977.
74. Umpierrez G, Korytkowski M. Diabetic emergencies - ketoacidosis, hyperglycaemic hyperosmolar state and hypoglycaemia. *Nat Rev Endocrinol.* 2016; **12**: 222- 232.