

# CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ NHIỄM TOAN CETON DO ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

*PGS. TS. Nguyễn Minh Núi*

*Bộ môn Khớp và Nội tiết, Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y*

## **MỤC TIÊU:**

1. Trình bày được các biểu hiện lâm sàng, cận lâm sàng và chẩn đoán được nhiễm toan ceton và tăng áp lực thẩm thấu do đái tháo đường.
2. Đưa ra được phác đồ cấp cứu phù hợp cho các bệnh nhân bị nhiễm toan ceton và tăng áp lực thẩm thấu do đái tháo đường.
3. Có thái độ khẩn trương, tận tình trong cấp cứu bệnh nhân nhiễm toan ceton và tăng áp lực thẩm thấu do đái tháo đường.

## **1. ĐẠI CƯƠNG**

– Nhiễm toan ceton-hôn mê do nhiễm toan ceton là một biến chứng nguy hiểm đến tính mạng người bệnh, nguyên nhân là do thiếu insulin trầm trọng gây ra những rối loạn nặng trong chuyển hoá protid, lipid và carbohydrate.

– Tình trạng bệnh lý này bao gồm bộ ba rối loạn sinh hóa nguy hiểm, gồm: tăng glucose máu, nhiễm ceton, nhiễm toan, kèm theo các rối loạn nước điện giải.

– Đây là một cấp cứu nội khoa cần phải được theo dõi tại khoa điều trị tích cực.

### **1.1. Đặc điểm sinh bệnh học**

#### **1.1.1. Nhiễm toan ceton**

Là hậu quả của hai yếu tố kết hợp chặt chẽ, đó là: thiếu insulin và tăng tiết các hormon có tác dụng đối kháng với insulin của hệ thống hormon đối lập (glucagon, catecholamin, cortisol), làm tăng glucose máu, xuất hiện thể ceton.

**1.1.2. Thiếu insulin, tăng hormon đối kháng insulin làm tăng sản xuất glucose từ gan và giảm sử dụng glucose ở các mô ngoại vi**

Khi glucose máu tăng cao sẽ xuất hiện glucose trong nước tiểu đưa đến tình trạng mất nước, mất các chất điện giải như natri, kali. Thiếu insulin, tăng hormon đối kháng insulin làm ly giải mô mỡ, phóng thích các acid béo tự do, từ đó tăng thành lập thể ceton. Thể ceton gồm aceton sẽ thải qua hơi thở, acid acetoacetic và acid 3- $\beta$ - hydroxybutyric là những acid mạnh, khi xuất hiện trong máu làm giảm dự trữ kiềm, tình trạng toan hoá máu ngày càng tăng, tình trạng này càng nặng thêm bởi sự mất nước và giảm lưu lượng máu đến thận.

### ***1.1.3. Rối loạn nước, điện giải và thăng bằng kiềm toan***

Người bệnh nhiễm toan ceton thường mất nước và điện giải qua nước tiểu vì đa niệu thẩm thấu; nôn cũng làm mất nước và điện giải. Người ta thấy khi một người bị mất vào khoảng 5 - 7 lít dịch, sẽ kèm theo một lượng điện giải bị mất bao gồm:

- Natri mất từ 7 – 10 mEq/kg cân nặng;
- Kali mất từ 3 đến 5 mEq/kg cân nặng;
- Chloride mất từ 3 đến 5 mEq/kg cân nặng;
- Calci mất từ 1 đến 2 mEq/kg cân nặng;
- Phosphat mất từ 5 đến 7 mmol/kg cân nặng;

## **1.2. Yếu tố thuận lợi**

Nhiễm toan ceton đôi khi xảy ra không rõ nguyên nhân khởi phát. Bệnh nhân đái tháo đường típ 1 có thể bị nhiễm toan ceton khi ngừng insulin đột ngột, hoặc đang dùng insulin nhưng có thêm một số các yếu tố thuận lợi. Người bệnh đái tháo đường típ 2 cũng có thể bị nhiễm toan ceton khi glucose máu chưa được điều trị ổn định kèm thêm một số các yếu tố thuận lợi như:

- Các bệnh nhiễm trùng như viêm phổi, viêm màng não, nhiễm trùng đường tiêu hoá, nhiễm trùng tiết niệu, cảm cúm ....
- Chấn thương: Kể cả các stress về tinh thần.
- Nhồi máu cơ tim, đột quỵ ...

- Sử dụng các thuốc có cocain ...
- Sinh đẻ

## **2. CHẨN ĐOÁN**

### **2.1. Lâm sàng**

#### **2.1.1. Các triệu chứng**

- Buồn nôn và nôn.
- Khát nhiều, uống nhiều và đái nhiều.
- Mệt mỏi và/hoặc chán ăn.
- Đau bụng.
- Nhìn mờ.
- Các triệu chứng về ý thức như ngủ gà, mơ màng.

#### **2.1.2. Dấu hiệu**

- Nhịp tim nhanh.
- Hạ huyết áp.
- Mất nước.
- Da khô nóng.
- Thở kiểu Kussmaul.
- Suy giảm ý thức và/hoặc hôn mê
- Hơi thở có mùi ceton.
- Sụt cân.

### **2.2. Cận lâm sàng**

- Glucose máu > 13,9 mmol/L.
- Bicarbonat (huyết tương) <15mEq/L.
- pH máu động mạch < 7,2.
- Có ceton trong máu và trong nước tiểu. Trước kia thường đo acid acetoacetic

nước tiểu. Hiện nay đã có thể đo acid beta hydroxybutyric trong máu, bảng sau đây cho thấy sự thay đổi của nồng độ acid betahydroxybutyric liên quan với tình trạng nhiễm toan ceton.

Đánh giá nồng độ (mmol/l) acid beta hydroxybutyric trong máu:

< 0,6: Bình thường

> 1,0: Tăng ceton máu

> 3,0: Nhiễm toan ceton

**Bảng 1. Các mức độ nhiễm toan**

Mức độ	Nhẹ	Trung bình	Nặng
Glucose máu (mmol/L)	>13,9	>13,9	>13,9
pH	7,25-7,3	7,00-7,24	<7,00
Bicarbonate (mEq/L)	15-18	10-15	<10
Khoảng trống anion (AG)	>10	>12	>12
Ceton máu	+	+	+
Ceton niệu	+	+	+
Trạng thái t.k	Tỉnh	Tỉnh/ngủ gà	Ngủ gà/Hôn mê

### 3. THEO DÕI VÀ ĐIỀU TRỊ

Mục đích: Loại bỏ những yếu tố đe dọa đến mạng sống người bệnh.

Cần làm ngay: chống mất nước, bù đủ lượng insulin, phục hồi thăng bằng điện giải, điều trị rối loạn toan kiềm.

Trong thực tế, mức độ tăng glucose máu, tình trạng toan hóa, tình trạng mất nước điện giải và rối loạn tri giác, phụ thuộc vào mức độ tạo ra glucose, phân huỷ lipid và mức độ hình thành các thể ceton. Các yếu tố khác như tình trạng dinh

dưỡng, thời gian nhiễm toan ceton, mức độ thiếu insulin, các loại thuốc đã sử dụng v.v..., đều có ảnh hưởng đến thực trạng và tiên lượng bệnh.

Nếu dựa vào mức độ nhiễm toan ceton để tiến hành can thiệp, có thể tham khảo tiêu chuẩn đề xuất sau: theo nồng độ acid betahydroxybutyric máu (mmol/l):

< 0,6: Không xử trí. Theo dõi lượng glucose máu.

0,6 – 1,5: Cứ 2-4 giờ kiểm tra lại glucose và ceton máu.

(acid betahydroxybutyric). Điều trị yếu tố nguy cơ.

1,5 – 3: Nguy cơ nhiễm toan ceton. Cần can thiệp.

> 3,0: Can thiệp tích cực, tránh hôn mê.

### **3.1. Theo dõi người bệnh đái tháo đường nhiễm toan ceton**

#### **3.1.1. Theo dõi lâm sàng**

- Tình trạng tri giác mỗi giờ một lần.
- Các chỉ số sinh tồn (nhiệt độ, mạch, huyết áp, nhịp thở) mỗi giờ một lần.
- Lượng nước tiểu mỗi giờ trong những giờ đầu, sau đó lượng nước tiểu 24 giờ.

- Cân nặng (nếu có thể).
- Monitoring điện tâm đồ.

#### **3.1.2. Theo dõi cận lâm sàng**

- Glucose máu (tại giường) 1 giờ/1 lần.
- Kali máu, pH 1 - 2 giờ/ 1 lần.
- Na<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>, bicarbonat 2 - 4 giờ/1 lần.
- Phosphat, magesi 4 - 6 giờ/1 lần- nếu có khả năng.
- Ure hoặc creatinin máu 4 - 6 giờ/1 lần.
- Ceton máu (acid betahydroxybutyric): 2 giờ một lần.
- Thử ceton niệu: 2 - 4 giờ (nếu không có điều kiện đo acid betahydroxybutyric trong máu). Thử ceton trong nước tiểu đo được bằng phản ứng nitroprussid là acid

acetoacetic, chỉ có tính bán định lượng.

- Calci máu: theo chỉ định.
- Hematocrit: theo chỉ định.

### **3.1.3. Các xét nghiệm khác (nếu cần)**

- Cây máu.
- Cây nước tiểu, soi tìm tế bào.
- Công thức máu, đặc biệt quan tâm đến số lượng bạch cầu.
- Amylase máu.
- Cholesterol, LDL-C, HDL-C, triglycerid.
- Hút dịch dạ dày xét nghiệm khi cần và để tránh sặc hít vào phổi.

### **3.1.4. Theo dõi điều trị**

- Lượng dịch vào-ra 1-2 giờ/1 lần. Khi tình trạng ổn định, theo dõi 4 giờ một lần.
- Lượng insulin tiêm truyền (đơn vị/giờ) 1 - 4 giờ/1 lần.
- Kali (mmol/L) 1 - 4 giờ/1 lần.
- Glucose huyết tương (mmol/L) 1 – 2 giờ một lần, khi tình trạng cải thiện 4 giờ/1 lần. Nếu không có điều kiện có thể xét nghiệm glucose máu mao mạch.
- Bicarbonat và phosphat 1 - 4 giờ/1 lần.

## **3.2. Giới thiệu một phác đồ điều trị cấp cứu hôn mê nhiễm toan ceton**

Mất nước xảy ra ở tất cả mọi người bệnh đái tháo đường có nhiễm toan ceton, mất nước thường kèm theo mất điện giải.

Giờ thứ 1: Dung dịch NaCl 0,9% : 15-20 mL/kg (500 mL/m<sup>2</sup> da/giờ). Trường hợp người cao tuổi hoặc người có bệnh tim kèm theo, lượng dịch có thể thấp hơn.

Giờ thứ 2: Dung dịch NaCl 0,9% 15 mL/kg, nếu người bệnh có tăng natri máu hoặc suy tim ứ huyết thì dùng dung dịch NaCl 0,45%.

Giờ thứ 3: Giảm lượng dịch truyền xuống còn 7,5 mL/kg/giờ (người trưởng

thành) hoặc từ 2 - 2,5 mL/kg/giờ (ở trẻ nhỏ), dung dịch thường được sử dụng trong giai đoạn này là NaCl 0,45%.

Giờ thứ 4: Tùy diễn biến lâm sàng mà xem xét lượng dịch vào ra.

Khi lượng glucose máu xấp xỉ 13,9 mmol/L (250 mg/dL) có thể thay dung dịch NaCl 0,9% bằng dung dịch glucose 5% trong khi vẫn tiếp tục truyền insulin, hoặc dùng dung dịch mặn ngọt đẳng trương. Tiếp tục đường truyền tĩnh mạch cho tới khi người bệnh có thể ăn được (hết nôn và buồn nôn).

Phác đồ trên có thể thay đổi tùy tình trạng người bệnh và diễn tiến bệnh. Nhưng khi glucose huyết giảm đến 13,9 mmol/L cần bổ sung truyền glucose cho người bệnh.

### **3.3. Sử dụng insulin**

Thiếu insulin trầm trọng đóng vai trò trung tâm trong vòng xoắn bệnh lý của nhiễm toan ceton do đái tháo đường. Bù đủ insulin là yếu tố cần thiết để sửa chữa tình trạng nhiễm toan ceton của người đái tháo đường.

Chỉ insulin tác dụng nhanh (còn gọi là insulin thường - regular insulin) mới được dùng trong cấp cứu. Đường vào tốt nhất là đường tĩnh mạch (tiêm hoặc truyền).

Sau đây xin giới thiệu một phác đồ cấp cứu với insulin dùng đường tĩnh mạch.

#### **3.3.1. Liều ban đầu từ 0,1- 0,15 IU/kg/giờ (tiêm tĩnh mạch)**

– Sau đó tiếp tục truyền tĩnh mạch với liều và tốc độ 0,1 IU/kg/ giờ.

– Thay đổi liều và tốc độ truyền insulin:

+ Không có đáp ứng sau 2 - 4 giờ (glucose huyết không giảm 3,9 mmol/l= 70mg/dl/giờ), phải tăng liều truyền gấp hai lần (trước khi tăng liều insulin cần kiểm tra kỹ để đảm bảo lượng insulin đã chỉ định đã được đưa vào cơ thể người

bệnh và người bệnh đã được bù đủ nước).

+ Nếu lượng glucose máu  $< 13,9$  mmol/L (250mg/dL); giảm liều truyền của insulin, thêm dung dịch glucose 5% (Dextrose 5%).

Trường hợp người bệnh hôn mê không đo được cân nặng, có thể dựa vào nồng độ glucose huyết tương để chỉ định liều insulin truyền tĩnh mạch.

### 3.3.2. Khi người bệnh tỉnh táo và bắt đầu ăn được qua đường miệng

Sẽ cân nhắc các yếu tố sau trước khi chuyển từ insulin truyền tĩnh mạch sang insulin tiêm dưới da:

– Tình trạng lâm sàng tốt lên (các dấu hiệu biểu hiện chức năng sống ổn định: mạch, nhiệt độ, huyết áp, tri giác tỉnh táo).

– pH máu  $> 7,3$ , nồng độ bicarbonat huyết tương  $> 18$  mEq/L, điện giải máu trở lại bình thường (chứng tỏ tình trạng toan máu đã được giải quyết).

– Người bệnh có thể ăn uống được mà không bị nôn hoặc buồn nôn.

– Các yếu tố stress (như nhiễm trùng, chấn thương...) đã được kiểm soát.

Nên dùng insulin tác dụng trung bình tiêm dưới da trước khi chuyển từ tiêm tĩnh mạch sang dưới da, nhằm tạo ra sẵn trong máu một lượng insulin cần thiết, không để xảy ra thiếu hụt insulin dù trong giai đoạn ngắn. Liều lượng insulin phụ thuộc vào hàm lượng glucose trong máu.

### 3.4. Theo dõi và bù kali

Hạ kali máu có ở 50% người bị nhiễm toan ceton.

Người bệnh đái tháo đường nhiễm toan ceton về thực chất bị mất nhiều kali, dù nồng độ kali máu bình thường hoặc tăng (do tình trạng toan máu).

Trong thực tế lượng kali có thể mất qua đường thận (do đa niệu thẩm thấu, do mất khả năng tái hấp thu) hoặc do nôn mửa, do ỉa chảy ...

Các yếu tố làm thay đổi nồng độ kali trong nhiễm toan ceton

- Thiếu insulin làm ngăn kali vào trong tế bào gây mất  $K^+$  nội bào
- Toàn chuyển hoá làm  $K^+$  từ nội bào thẩm ra ngoại bào
  - Tăng bài niệu làm mất  $K^+$  qua nước tiểu
  - Nôn làm mất  $K^+$  qua đường tiêu hoá
  - Suy thận: Giữ kali

***Để bù đủ lượng kali cần làm rõ những điểm sau:***

– Xác định chính xác lượng nước tiểu để xem người bệnh có suy thận không?

Nếu trong giờ đầu tiên người bệnh tiểu được  $\geq 60\text{ml/giờ}$ , thận còn chức năng lọc.

- Định lượng kali máu.
- Theo dõi điện tim: Tăng kali nếu có sóng T cao và nhọn. Hạ kali máu nếu sóng T thấp và có sóng U.
- Nếu người bệnh bị vô niệu, phải hết sức thận trọng. Việc theo dõi bằng điện tim không đủ để đánh giá, trường hợp này cần phải theo dõi lượng kali huyết tương, hội chẩn chuyên khoa để điều trị vô niệu cấp.

Trong trường hợp phải bù kali, nên truyền tĩnh mạch ngoại vi.

Chế độ truyền kali thay thế, tính theo nồng độ kali máu:

> 5,5: Không truyền kali

Từ 3,5 đến 5,5: bù 20 mmol  $K^+$ /lít dịch truyền

< 3,5: bù 40 mmol  $K^+$ /lít dịch truyền

Không dùng insulin tĩnh mạch nếu nồng độ  $K^+$  dưới 3,3 mmol/L.

- Kiểm tra nồng độ kali máu 2giờ/1 lần nếu nồng độ kali huyết tương thấp <4,0 mmol/L hoặc cao > 6,0 mmol/L, đều phải có thái độ theo dõi, can thiệp tích cực.
- Loại kali sử dụng trong cấp cứu thường là potassium hoặc KCl.

Khi bắt đầu truyền insulin, lượng kali trong máu có thể bị giảm xuống do tăng vận chuyển kali trở lại trong tế bào. Nếu để lượng kali xuống quá thấp, có thể

gây ra loạn nhịp tim. Trong thực hành cấp cứu lâm sàng nếu không kịp làm xét nghiệm điện giải, người ta thường bắt đầu cho kali sau khi truyền insulin được 1 - 2 giờ đồng hồ.

Duy trì nồng độ kali huyết tương giữa 3,5 - 5,5 mmol/l là phù hợp. Trường hợp dùng natribicarbonat phải tăng thêm kali - vì bicarbonat thúc đẩy nhanh quá trình kali thâm nhập vào tế bào, do vậy làm tăng khả năng hạ kali trong dịch ngoại bào.

### **3.5. Bicarbonate và phosphate**

#### **3.5.1. *Bù bicarbonate***

– Những ích lợi của việc sử dụng natricarbonate:

- + Điều chỉnh lại độ toan ngoại bào.
- + Làm giảm lượng chlorid dư thừa.
- + Cải thiện tình trạng hô hấp.
- + Giảm loạn nhịp.
- + Tăng đáp ứng của hệ thống mạch máu với các tác nhân gây tăng huyết áp.

– Những tác hại của việc sử dụng natribicarbonat:

- + Khi tình trạng nhiễm toan ngoại bào được điều chỉnh, bicarbonat làm giảm nồng độ kali huyết tương do tăng kali đi vào nội bào.
- + Tăng gánh natri, nhất là ở người bệnh cao tuổi.
- + Có thể làm trầm trọng tình trạng toan nội bào.
- + Làm thay đổi tính thấm của CO<sub>2</sub> với hàng rào máu não, gây tình trạng nhiễm toan nghịch lý ở hệ thần kinh trung ương, ảnh hưởng đến trung tâm điều hoà hô hấp.
- + Sử dụng bicarbonate còn làm tình trạng toan hoá hồi phục quá nhanh, làm nồng độ 2,3 diphosphatglycerat trong tế bào hồng cầu chậm hồi phục, đây là nguyên nhân làm giảm khả năng cung cấp oxy cho mô.

Vì những lý do này, sử dụng bicarbonate chỉ được xem xét khi  $\text{pH} < 7,0$ ; một số nhà lâm sàng còn thận trọng hơn, chỉ dùng bicarbonate khi nhiễm toan nặng ( $\text{pH} < 6,9$ ) kèm theo những dấu hiệu đe dọa tính mạng như tụt huyết áp, choáng, loạn nhịp tim, rối loạn tri giác. Trường hợp buộc phải dùng bicarbonate, chỉ nên dùng natri bicarbonate đẳng trương 1,4%, không nên dùng loại ưu trương 8,4%.

Nếu  $\text{pH}$  máu  $< 6,9$ ; pha 100 mL  $\text{NaHCO}_3$  vào 400 mL nước tinh khiết và truyền với tốc độ 200mL/giờ cho đến khi cho đến khi  $\text{pH} > 7$ . Nếu  $\text{pH}$  khoảng 6,9 - 7,0: pha 50 mL  $\text{NaHCO}_3$  vào 200 mL nước tinh khiết và truyền với tốc độ 200 mL/giờ.

### **3.5.2. Lựa chọn dịch truyền**

Khi người bệnh bị hôn mê nhiễm toan ceton hoặc sớm hơn nữa là ở vào tình trạng nhiễm ceton, người ta thường dùng dung dịch muối đẳng trương để thay thế lượng dịch mất.

### **3.6. Những vấn đề đặc biệt khác**

Tìm và điều chỉnh các yếu tố thuận lợi dẫn đến nhiễm toan ceton: stress, nhiễm trùng...; Chăm sóc toàn diện nhất là khi người bệnh hôn mê.

Đề phòng những tai biến thường gặp trong quá trình điều trị.

- Tái nhiễm toan trở lại, tiên lượng sẽ xấu đi rất nhiều.
- Phù não, thậm chí tử vong có thể xảy ra. Để đảm bảo an toàn, nên duy trì lượng glucose máu xung quanh 11,1 mmol/L (200 mg/dL) trong 12-24 giờ đầu.
- Nôn và buồn nôn gây sặc thức ăn, gây ra viêm phổi do hội chứng trào ngược.
- Hội chứng rối loạn hô hấp: Xảy ra đột ngột, thường khi diễn biến lâm sàng đang “có vẻ” tốt lên; biểu hiện bằng thở nhanh, nông, tình trạng thiếu oxy trở nên nặng nề, tiên lượng người bệnh xấu hẳn đi.
- Hạ glucose máu có thể xảy ra. Để đề phòng, phải duy trì glucose máu ở mức 11,1 mmol/L - 13,9 mmol/L; nếu tình trạng nhiễm toan vẫn còn, nên duy trì liều

insulin từ 1-2 đơn vị/giờ.

– Các loại dịch thay thế (đặc biệt là muối đẳng trương) có thể làm tăng tình trạng suy tim ứ huyết.

– Khi chỉ định chuyển sang tiêm insulin dưới da, cần lưu ý:

+ (1) hiệu quả của insulin tiêm dưới da chậm hơn tiêm tĩnh mạch, vì thế mũi tiêm dưới da đầu tiên nên bắt đầu trước khi ngừng truyền insulin tĩnh mạch 1 -2 giờ.

+ (2) Để đề phòng tình trạng "tái nhiễm toan ceton" và "nhiễm độc đường", nên dùng đủ liều insulin. Tùy tình trạng người bệnh, sẽ chọn insulin tác dụng nhanh trong 24 - 72 giờ đầu, hoặc nếu tình trạng người bệnh ổn định có thể dùng insulin bán chậm.

+ (3) Trong những tuần đầu sau khi bị nhiễm toan ceton, người bệnh có thể xuất hiện kháng insulin nhẹ, bởi thế liều insulin có thể cao hơn liều dùng thông thường. Khi đã trở lại bình thường nếu không chú ý đặc điểm này để điều chỉnh liều insulin sẽ dễ gây hạ glucose máu.

– Liều pháp heparin liều thấp nên được sử dụng, nhất là ở những người có yếu tố nguy cơ mắc bệnh lý tĩnh mạch, người cao tuổi, người có tiền sử tắc mạch, mất nước nặng.

#### **4. PHÒNG NGỪA NHIỄM TOAN CETON**

Nhiễm toan ceton ở người đái tháo đường có thể ngăn ngừa bằng cách giáo dục cho người bệnh những kiến thức cần thiết và sự chăm sóc của thầy thuốc.

##### **4.1. Người bệnh**

- Biết cách tự theo dõi lượng glucose máu và ceton nước tiểu.

- Liên hệ ngay với thầy thuốc khi có mắc thêm một bệnh khác, khi xuất hiện các triệu chứng bất thường như buồn nôn, sốt, đau bụng, ỉa chảy hoặc nồng độ glucose máu cao, ceton trong nước tiểu dai dẳng... Đây là những dấu hiệu báo trước khả năng nhiễm toan ceton.

- Không bao giờ được tự ý giảm liều tiêm insulin, hoặc tự ý bỏ thuốc ngay cả khi mắc một bệnh khác.

#### **4.2. Thầy thuốc**

- Thông báo cho người bệnh biết tình hình bệnh tật, cách phát hiện những triệu chứng hoặc dấu hiệu nguy hiểm cần đi khám bệnh.

- Khi thăm khám phải tỉ mỉ để phát hiện những diễn biến bất thường của bệnh. Phân loại người bệnh theo giai đoạn bệnh để có kế hoạch chăm sóc cho phù hợp.

#### **TÀI LIỆU THAM KHẢO**

1. George S. Eisenbath; Kenneth S. Polonsky; JohnB Buse: *Típe 1 Diabetes Mellitus; Williams Textbook of Endocrinology* - Edition 11(2008); p 1407- 1411.
2. Philip E. Cryer: *Glucose Homeostasis and Hypoglycemia; Williams Textbook of Endocrinology* - Edition 11(2008); p 1503-1533.
3. Saul Gennuth, MD: *Therapy for Diabetes Mellitus and related Disorders; 2004. Diabetic Ketoacidosis and Hyperosmolar Hyperglycemic State in Adults; p: 87-99.*
4. Chẩn đoán và điều trị bệnh nội tiết. Hội Nội tiết và Đái tháo đường Việt Nam 2016.