

## BÁO CÁO TRƯỜNG HỢP LÂM SÀNG NHIỄM TOAN CETON VỚI MỨC ĐƯỜNG HUYẾT BÌNH THƯỜNG TRÊN BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

*Nguyễn Tất Dũng, Trần Thị Huyền Trân, Nguyễn Xuân Khôi,  
Phan Văn Minh Quân, Nguyễn Thị Kim Oanh*  
*Bệnh viện Trung ương Huế*

DOI: 10.47122/VJDE.2023.63.14

### ABSTRACT:

#### *Case of euglycemic diabetic ketoacidosis*

Diabetic ketoacidosis (DKA) is an acute complication of diabetes mellitus, both type I and type II, as well as other types with diabetes such gestacional diabetes mellitus. It is characterized by blood glucose levels greater than 250 mg/dL and metabolic acidosis (pH < 7.3 and serum bicarbonate < 15 mEq/dL) with an increased anion gap and the presence of ketone bodies in the blood or urine. Euglycemic diabetic ketoacidosis is defined as ketoacidosis associated with blood glucose level less than 250 mg/dL. Normal blood glucose in such patients results in significant delay in diagnosis and management of diabetic ketoacidosis, thus increasing mortality and morbidity. We present a case of euglycemic diabetic ketoacidosis (EDKA) related to sepsis and fasting, together with a narrative review of the literature on the topic.

### TÓM TẮT:

Nhiễm toan ceton do đái tháo đường (DKA) là một biến chứng cấp tính của bệnh đái tháo đường, cả týp I và týp II, cũng như các loại đái tháo đường khác như đái tháo đường thai kỳ. Nó được đặc trưng bởi mức đường huyết lớn hơn 250 mg / dL và nhiễm toan chuyển hóa (pH <7,3 và bicarbonate huyết thanh <15 mEq / dL) với tăng khoảng trống anion và sự hiện diện của các thể xeton trong máu hoặc nước tiểu. Nhiễm toan ceton

do đái tháo đường với mức đường huyết bình thường (EDKA) được định nghĩa là nhiễm toan ceton liên quan đến mức đường huyết dưới 250 mg / dL. Đường huyết bình thường ở những bệnh nhân này dẫn đến sự chậm trễ đáng kể trong chẩn đoán và xử trí nhiễm toan ceton do đái tháo đường, do đó làm tăng tỷ lệ tử vong và tỷ lệ mắc bệnh. Chúng tôi trình bày một trường hợp nhiễm toan ceton do đái tháo đường với mức đường huyết bình thường liên quan đến nhiễm trùng huyết và nhịn ăn, đồng thời đề cập đến tổng quan về chủ đề này.

Tác giả liên hệ: Nguyễn Tất Dũng

Ngày nhận bài: 7/6/2023

Ngày phản biện khoa học: 8/6/2023

Ngày duyệt bài: 15/6/2023

### 1. MỞ ĐẦU

Nhiễm toan ceton do đái tháo đường (DKA) là một biến chứng đe dọa tính mạng của bệnh đái tháo đường, chủ yếu xảy ra ở bệnh nhân đái tháo đường týp I nhưng cũng có thể xảy ra ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2. DKA là một rối loạn chuyển hóa phức tạp, đặc trưng bởi nhiễm toan ceton, tăng đường huyết rõ rệt (> 250 mg / dL) và tăng các thể ceton trong máu và nước tiểu. Tăng đường huyết thường là dấu hiệu để chẩn đoán DKA[2]. Nhiễm toan chuyển hóa với khoảng trống anion tăng gây ra do thiếu hụt đáng kể insulin và tăng hormone điều hòa đường huyết. Trong một số trường hợp, nó xảy ra khi có mức đường huyết bình

thường. Dạng DKA thứ hai này được gọi là euglycemic DKA (EDKA), được định nghĩa là nhiễm toan ceton với mức đường huyết dưới 250 mg / dL.

Hiện tượng này lần đầu tiên được mô tả bởi Munro và cộng sự (1973) với 37 trong số 211 bệnh nhân DKA có mức đường huyết bình thường (<300 mg / dL) cùng với nồng độ bicarbonate huyết tương <10 mmol / L [8]. Hiện tại, người ta định nghĩa lại đường huyết bình thường là khi mức đường huyết dưới 250mg / dL. Do đó, EDKA được định nghĩa lại là một bộ ba bao gồm nhiễm toan chuyển hóa với khoảng trống anion cao và ceton huyết thanh dương tính hoặc hiện diện thể ceton trong nước tiểu khi mức đường huyết <250 mg / dL [5]. Nguyên nhân phổ biến nhất là sử dụng insulin trên đường đến bệnh viện và nhịn ăn [9]. Trong những năm gần đây, nhiều trường hợp bị EDKA khi điều trị đái tháo đường bằng SGLT- 2 đã được ghi nhận [4], [11]. Việc chẩn đoán và điều trị bệnh lý này đòi hỏi nắm vững kiến thức sinh lý bệnh , vì nó có thể được kích hoạt bởi các nguyên nhân khác nhau. Chúng tôi báo cáo về một bệnh nhân đái tháo đường tít II (T2DM) được chẩn đoán nhiễm toan ceton nặng với mức đường huyết bình thường (EDKA) để lưu ý là cần xem xét tình trạng nhiễm ceton và nên đánh giá tình trạng axit / bazơ ở bệnh nhân đái tháo đường mặc dù mức đường huyết của họ nằm trong giới hạn bình thường.

**2. TRƯỜNG HỢP LÂM SÀNG:**

Bệnh nhân nữ 61 tuổi được chẩn đoán ung thư dạ dày di căn hạch mạc treo và mạc nối, tiền sử đái tháo đường 2 năm nay không điều trị và theo dõi. Sau hóa trị lần thứ nhất bệnh nhân luôn buồn nôn và nôn nhiều lần, không ăn uống được. Sau đó 2 ngày, bệnh nhân được chuyển đến khoa Hồi sức tích cực trong tình trạng hôn mê do nhiễm toan ceton rất nặng với mức đường huyết bình thường 6,2 mmol/L, HbA1C 7,2%.

*Xét nghiệm*

Bệnh nhân vào khoa Hồi sức tích cực với tình trạng sốc nhiễm khuẩn với sốt 38,5 độ C, bạch cầu tăng 18,1 K/ $\mu$ L, bạch cầu trung tính 89,2%; Tiểu cầu 103 K/ $\mu$ L, Procalcitonin 2,72 ng/mL; huyết áp thấp 80/40 mmHg cần phải dùng thuốc vận mạch Noradrenalin 0,1 mcg/kg/ phút. Vì tình trạng mất nước lâm sàng không tương xứng với các triệu chứng, dựa trên kinh nghiệm trước đây của chúng tôi với bệnh nhân đái tháo đường tít II, chúng tôi quyết định đánh giá bệnh nhân để tìm DKA, và điều này cho thấy bệnh nhân đang bị EDKA đồng thời với nhiễm trùng đường tiết niệu, đói và mất nước nghiêm trọng (đường kính tĩnh mạch chủ dưới IVC 15 mm, chỉ số xẹp 80%). Phân tích nước tiểu xác nhận nhiễm trùng đường tiết niệu, và xét nghiệm máu cho thấy cô đặc máu, không suy thận và nhiễm toan chuyển hóa rất nặng, hạ kali máu, tăng khoảng trống anion. Hiện diện thể ceton trong nước tiểu. (Bảng 1).

**Bảng 1:** Kết quả xét nghiệm của bệnh nhân khi vào khoa Hồi sức tích cực (\*) và sau 7 ngày điều trị (\*\*)

Na+	K+	Cl-	pH	HCO <sub>3</sub>	BE	GAP	Ceton niệu	Đường huyết	Lactate máu
mEq/L	mEq/L	mEq/L		mEq/L	mEq/L			mmol/L	mmol/L
*151,5	3,01	112	6,91	4,2	-28,9	35,3	++++	6,2	1,2
**139	3,78	105	7,51	20,1	-2,9	13,9	++	5,5	0,8

Ở bệnh nhân này, các nguyên nhân khác của nhiễm toan chuyển hóa đã được loại trừ bằng xét nghiệm sàng lọc độc chất trong nước tiểu, nồng độ salicylate trong máu, axit lactic và rượu; tất cả đều nằm trong giới hạn bình thường. Không có tiền sử sử dụng thuốc ức chế SGLT-2, paracetamol.

*Điều trị*

Bệnh nhân được bù nhanh 4 lít dung dịch Ringer lactate và glucose 5% để điều trị tình trạng mất nước với theo dõi đáp ứng bù dịch, bù natri bicarbonate trong ngày đầu tiên vào Khoa Hồi sức tích cực khi pH máu dưới 7,00 và HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> thấp dưới 10 mEq/ Lít. Bệnh nhân bắt đầu truyền insulin 0,5 UI/giờ, đồng thời truyền Glucose 5- 10 % kèm dung dịch muối 0,45% (do Na<sup>+</sup> cao) để duy trì mức đường huyết bình thường 4,5-6,4 mmol/L và được bù Kali. Bệnh nhân cũng đã được điều trị bằng ceftriaxone tiêm tĩnh mạch vì nhiễm trùng đường tiểu.

*Kết quả và theo dõi*

Theo dõi đường huyết liên tục bằng freestyle libre và xét nghiệm đường huyết mao mạch khi điều trị bằng insulin và truyền glucose 5- 10%. Bệnh nhân tỉnh sau 2 ngày điều trị tích cực. Sau 7 ngày điều trị, bệnh nhân ổn định với tình trạng toan máu cải thiện và khoảng trống anion bình thường. Bệnh nhân được chuyển về bệnh phòng vào ngày thứ 10.

**3. BÀN LUẬN**

Hiệp hội Đái tháo đường Hoa Kỳ định nghĩa DKA là sự kết hợp của tăng đường huyết (glucose huyết thanh > 250 mg / dL), nhiễm toan chuyển hóa (pH máu động mạch <7,3 và bicarbonate <15 mEq / L) và nhiễm ceton (ceton niệu hoặc ceton huyết vừa phải) ([8]).

Duy trì đường huyết cân bằng trong cơ thể nhờ vào sự cân bằng giữa mức insulin trong máu và nồng độ của các hormone điều hòa đường huyết như glucagon, hormone tăng trưởng, glucocorticoid và epinephrine. DKA xảy ra khi có sự giảm insulin hoặc

khi có sự dư thừa của các hormone điều hòa ngược lại, cả hai hiện tượng này đều gây tăng đường huyết.

Mặc dù có tăng đường huyết, các cơ quan tận vẫn không thể sử dụng lượng glucose có sẵn do thiếu đáng kể lượng insulin, và điều này dẫn đến sự tăng phân giải lipid nên đã sản xuất quá nhiều thể ceton [6]. Tuy nhiên, trường hợp lâm sàng này là một bệnh nhân có DKA nhưng không tăng đường huyết.

Cơ chế cơ bản của EDKA là do gan giảm sản xuất glucose trong trạng thái đói (cơ chế chủ yếu) hoặc tăng cường bài tiết glucose qua nước tiểu do dư thừa các hormone chống điều hòa. Do đó, khi một bệnh nhân đái tháo đường có bất kỳ yếu tố kích hoạt nào gây ra DKA và họ đang nhịn ăn hoặc bị bỏ đói trong khi vẫn tiếp tục điều trị insulin đều đặn, gan sẽ ở trạng thái cạn kiệt glycogen, nên sẽ sản xuất ra một lượng glucose ít hơn. Mặt khác, sẽ có sự phân giải lipid và sản xuất axit béo, cuối cùng dẫn đến cơ thể sản xuất quá nhiều thể ceton [5]. Mất nước cũng là một yếu tố góp phần vào sự phát triển của euglycemia [7].

Hiện nay, có một số nguyên nhân phổ biến của EDKA đã được báo cáo trong y văn ; đó là lượng calo thấp, nhịn ăn hoặc đói, mang thai, viêm tụy, nhiễm độc cocaine, nôn mửa hoặc tiêu chảy kéo dài, dùng bơm insulin và sử dụng các chất ức chế SGLT2 như empagliflozin, canagliflozin (Bảng 2).

Bệnh nhân này mắc bệnh đái tháo đường tít II nhưng không điều trị, trong quá trình nằm viện đã xét nghiệm đường huyết ở mức bình thường. Sau đợt hóa trị liệu, bệnh nhân buồn nôn và nôn nhiều, không bù đủ dịch trong 24 giờ trước đó. Burge và cộng sự đã báo cáo rằng nhịn ăn trong một khoảng thời gian ngắn là một cơ chế thường gặp gây nên nhiễm toan ceton euglycemic (EDKA) khi thiếu insulin ở bệnh nhân đái tháo đường tít I [3]. Các tác giả này cũng là những người đầu tiên mô tả sự mất nước có thể gây ra sự tiến triển nhanh đến DKA trong lúc cơ thể bị thiếu insulin.

**Bảng 2:** Nguyên nhân nhiễm toan ceton với mức đường huyết bình thường [10]

Nhịn ăn hoặc đói, mất nước
Dùng insulin ngay trước khi nhập viện
Mang thai
Sử dụng các chất ức chế SGLT2
Nhiễm độc cocaine
Xơ gan
viêm tụy
Dùng bơm insulin
Nhiễm khuẩn huyết

Mất nước thường thúc đẩy sự tiến triển gây tăng đường huyết. Tuy nhiên, điều thú vị là cần lưu ý vai trò khác biệt của nó trong EDKA. Nhịn ăn chủ yếu làm tăng bài tiết các hormone chống điều hòa, đặc biệt là glucagon, làm cạn kiệt nguồn dự trữ glycogen trong gan.

Mất nước hoạt động như một kích thích để tiết glucagon hơn nữa, dẫn đến phân giải lipid và cơ thể tăng sản xuất ceton trên nền giảm sản xuất glucose dẫn đến EDKA. Trong thời gian thiếu hụt insulin, mất nước cũng làm tăng tiết các hormone chống điều hòa khác như catecholamine và cortisol, làm trầm trọng thêm EDKA [2].

Chế độ ăn kiêng hạn chế nghiêm ngặt carbohydrate hoặc bệnh nhân nhịn đói cũng có thể gây ra EDKA ở bệnh nhân không bị đái tháo đường [1]. EDKA do nhịn đói phải được phân biệt với nhiễm toan do đói, lúc đó bệnh nhân không bị nhiễm toan chuyển hóa (bicarbonat huyết thanh > 18 mmol / L). Tuy nhiên, EDKA do nhịn đói thường gặp ở bệnh nhân đái tháo đường týp I hơn là ở những người không đái tháo đường.

Trong trường hợp của chúng tôi, nhiễm trùng đường tiết niệu kết hợp với buồn nôn do nhiễm trùng làm giảm lượng calo và dẫn đến nhiễm toan ceton kèm theo euglycemia. Hơn nữa, tác dụng phụ của hóa trị liệu gây nôn nhiều ở nhiều bệnh nhân dẫn đến mất nước

trầm trọng và cũng giảm lượng nước và năng lượng nhập vào. Đây là một biểu hiện kinh điển của EDKA.

Chẩn đoán EDKA rất khó vì nó chủ yếu là chẩn đoán loại trừ. Chúng ta cần phải được loại trừ các dạng nhiễm toan ceton khác như nhiễm toan ceton do đói. Ngoài ra, phải loại trừ các nguyên nhân khác gây toan chuyển hóa tăng khoảng trống anion như nhiễm toan lactic, tăng nồng độ ceton trong huyết thanh gây độc (methanol, ethylene glycol, v.v.), ngộ độc thuốc, uống paraldehde và suy thận. Sau khi được chẩn đoán, việc điều trị EDKA rất đơn giản và gần giống với việc điều trị DKA.

Phương pháp điều trị chính bao gồm điều chỉnh nhanh tình trạng mất nước bằng cách sử dụng dịch truyền tĩnh mạch [4]. Bước quan trọng thứ hai trong xử trí là truyền insulin cùng với dung dịch chứa Glucose cho đến khi khoảng trống anion và nồng độ bicarbonate bình thường hóa [11].

Xét nghiệm nước tiểu nhiều lần để tìm thể ceton và phân tích khí máu động mạch để đánh giá khoảng trống anion theo dõi cho đến khi các giá trị về trị số bình thường [4]. Bệnh nhân này, chúng tôi đã bù dịch đầy đủ, điều chỉnh nồng độ bicarbonate, kali, natri máu và truyền tĩnh mạch insulin nhanh song song với truyền Glucose. Khoảng trống anion và tình trạng toan chuyển hóa trở về trị số bình thường sau 7 ngày điều trị. Ceton niệu chỉ còn vết sau 9 ngày.

Việc bổ sung insulin trong khi đường huyết bình thường rất dễ dẫn đến tình trạng hạ đường huyết đe dọa tính mạng bệnh nhân nhất là trong trường hợp bị suy thận; vì thế cần phải theo dõi kỹ mức đường huyết trong quá trình điều trị. Freestyle libre là một phương cách thuận lợi trong theo dõi sát đường huyết bệnh nhân.

**4. KẾT LUẬN:**

Chúng tôi đã trình bày một trường hợp bệnh nhân bị nhiễm toan ceton do đái tháo

đường euglycemic (EDKA) do nhiễm trùng, mất nước và nhịn đói. Cần phải phát hiện và xử trí sớm vì tình trạng này có thể gây tử vong. Trên lâm sàng cần phải luôn nghĩ đến chẩn đoán EDKA vì mức đường huyết bình thường có thể che lấp nhiễm toan ceton do đái tháo đường (DKA) và gây ra tình trạng khó khăn hơn trong chẩn đoán và điều trị. Tốt nhất là các bác sĩ lâm sàng nên biết về các nguyên nhân có thể gây ra EDKA ở những bệnh nhân trong nhóm bệnh nguy cơ và đặt ra các chẩn đoán gián tiếp để loại trừ, do đó giảm thiểu thời gian cần thiết để chẩn đoán EDKA. Nếu được chẩn đoán sớm và xử trí tích cực bằng bù dịch và truyền insulin, EDKA có thể được kiểm soát dễ dàng.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Barski L, Eshkoli T, Brandstaetter E, Jotkowitz A. Euglycemic diabetic ketoacidosis. *Eur J Intern Med.* 2019;**63**:9–14.
2. Burge MR, Garcia N, Qualls CR, Schade DS. 2001. Differential effects of fasting and dehydration in the pathogenesis of diabetic ketoacidosis. *Metabolism* 50 171–177.
3. Burge MR, Hardy KJ, Schade DS. 1993. Short-term fasting is a mechanism for the development of euglycemic ketoacidosis during periods of insulin deficiency. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 76 1192–1198.
4. Gelaye A, Haidar A, Kassab C, Kazmi S, Sinha P. 2016. Severe ketoacidosis associated with canagliflozin (Invokana): a safety concern. *Case Reports in Critical Care* 2016
5. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. 2009. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care* 32 1335–1343.
6. Laffel L. 1999. Ketone bodies: a review of physiology, pathophysiology and application of monitoring to diabetes. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* 15 412–426.
7. Luethi N., Cioccarri L., Crisman M., Bellomo R., Eastwood G. M., Mårtensson J. Prevalence of ketosis, ketonuria, and ketoacidosis during liberal glycemic control in critically ill patients with diabetes: an observational study. *Critical Care.* 2016;**20**(1) doi: 10.1186/s13054-016-1462-7.
8. Munro JF, Campbell IW, McCuish AC, Duncan LJ. 1973. Euglycaemic diabetic ketoacidosis. *BMJ* 2 578–580.
9. Nyenwe EA, Kitabchi AE. 2016. The evolution of diabetic ketoacidosis: an update of its etiology, pathogenesis and management. *Metabolism* 65 507–521.
10. Pablo Lucero, Sebastián Chapela. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis in the ICU: 3 Case Reports and Review of Literature, 2018. *Case Reports in Critical Care* Volume 2018, Article ID 1747850.
11. Rosenstock J, Ferrannini E. 2015. Euglycemic diabetic ketoacidosis: a predictable, detectable, and preventable safety concern with SGLT2 inhibitors. *Diabetes Care* 38 1638–1642.