**NHIỄM TOAN CETON DO ĐÁI THÁO ĐƯỜNG**

**I. Đại Cương**

Tình trạng tăng áp lực thẩm thấu do đái tháo đường (hyperosmolar hyperglycemic State - HHS) và nhiễm toan ceton do đái tháo đường (Diabetic ketoacidosis - DKA) là các biến chứng đe dọa tính mạng của bệnh nhân (BN) đái tháo đường (ĐTĐ). DKA là hậu quả của tình trạng thiếu nghiêm trọng insulin. Biến chứng này thường gặp ở BNĐTĐ típ 1, nhưng cũng có thể gặp ở BN ĐTĐ típ 2 (có thể chiếm tỷ lệ 1/3 trong tổng số trường hợp DKA). Nguyên nhân thường gặp là do BN giảm liều hay ngừng insulin đang dùng, nhiễm khuẩn...

**II. Chẩn Đoán**

**2.1 Chẩn Đoán Xác Định**

**2.1.1 Lâm Sàng**

- DKA thường phát triển nhanh trong vòng 24 giờ.

- Nôn, buồn nôn.

- Đau bụng, triệu chứng đau bụng đôi khi nổi bật khiến có thể lầm với cơn đau bụng cấp do các nguyên nhân khác như viêm tuỵ cấp, viêm ruột thừa.

- Thở nhanh và sâu kiểu Kussmaul, có mùi ceton trong hơi thở.

- Rối loạn ý thức các mức độ khác nhau, từ vật vã kích thích đến hôn mê sâu. Hôn mê sâu chiếm khoảng 10%.

- Các dấu hiệu mất nước: da khô, giảm độ chun giãn da, khô các màng niêm mạc, nước tiểu ít, huyết áp tụt hay tình trạng sốc.

- Các biểu hiện lâm sàng của các yếu tố thúc đẩy: nhiễm khuẩn, nhồi máu cơ tim.

**2.1.2 Cận Lâm Sàng**

Các xét nghiệm cần làm khi mới nhập viện: công thức máu, glycemie, HbAiC, BUN, creatinin, khí máu động mạch (KMĐM), ion đồ, tính khoảng trống anion, ceton máu và niệu, tính áp lực thẩm thấu (ALTT) máu. Có thể làm thêm các XN khác phù hợp với các nguyên nhân nghi ngờ gây DKA: cấy máu và/hoặc nước tiểu, amylase và lipase máu, điện tâm đồ, X quang phổi,.

- Tăng đường máu: thường gặp trong khoảng 250 mg/dL < đường máu <800mg/dL. Tuy nhiên, đường máu có thể > 900 ở BN hôn mê. Dường máu tăng ít cụng có thể gặp ở BN nhịn đói, có thai hoặc dùng insulin trước khi tới bệnh viện.

- KMĐM: toan chuyển hoá (pH < 7.3, BE < 15 mEq/L), PaCO2< 40 mmHg, có tăng khoảng trống anion.

- Ceton máu, ceton niệu dương tính. Thể ceton bao gồm acetoacetate, acetone và β-Hydroxybutyrate nhưng xét nghiệm hiện nay sử dụng nitroprusside chỉ phát hiện được acetoacetate và acetone. Và xét nghiệm nitroprusside để phát hiện ceton niệu có thể cho kết quả (+) giả khi BN sử dụng thuốc như captopril, penicinin.

- Natri máu thường giảm nhẹ, nhưng có thể bình thường hoặc tăng. Chú ý natri máu có thể thấp giả trong trường hợp triglyceride máu tăng cao.

- Kali máu: tổng lượng kali cơ thể thiếu hụt khoảng 300 - 600 mEq do mất qua nước tiểu và đường tiêu hoá. Tuy nhiên, nồng độ kali máu thường bình thường hoặctrong 1/3 trường hợp lại tăng do tăng ALTT máu và thiếu hụt insulin, toan máu cũng làm tăng kali máu nhưng không phải là yếu tố quan trọng trong nhiễm toan ceton và a.lactic.

- Phosphate máu tăng 6 - 7 mg/dL.

- ALTT máu thường dưới 320 mOsmol/L.

- BUN và Creatinin máu có thể tăng do giảm lượng máu đến thận.

- Amylase và lipase có thể tăng trong 15 - 25% DKA mà không phải do viêm tuỵ cấp, để chẩn đoán viêm tụy cấp chủ yếu dựa vào lâm sàng và chẩn đoán hình ảnh.

**Bảng 1: Thiếu Hụt Nước - Điện Giải Ở BN Toan Ceton Do ĐTĐ (DKA) Và Tăng ALTT Do ĐTĐ (HHS)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | DKA | HHS |
| Nước toàn bộ (L) | 6 | 9 |
| Nước (mL/kg trọng lượng cơ thể) | 100 | 100 - 200 |
| Na+ (mEq/kg) | 7 - 10 | 5 - 13 |
| Cl" (mEq/kg) | 3 - 5 | 5 - 15 |
| K+ (mEq/kg) | 3 - 5 | 4 - 6 |
| PO4 (mmol/kg) | 5 - 7 | 3 - 7 |
| Mg++ (mEq/kg) | 1 - 2 | 1 - 2 |
| Ca++ (mEq/kg) | 1 - 2 | 1 - 2 |

**2.1.3 Chẩn Đoán Xác Định:**

- Nhiễm toan: pH <7.3, tăng khoảng trống anion (thường > 20mEq/L).

- Đường máu > 250mg/dL.

- Ceton máu và niệu (+).

Chú ý: khoảng 1/3 trường hợp có sự chồng lấp giữa DKA và HHS.

**2.2Chẩn Đoán Phân Biệt**

- Tăng áp lực thẩm thấu do tăng đường huyết (xem bảng 2).

- Nhiễm toan ceton ở người nghiện rượu (thường glycemie không tăng, HbA1C bình thường) hoặc toan ceton ở người nhịn đói lâu ngày (ceton tăng không nhiều, nồng độ bicarbonat > 14mEq/L).

- Nhiễm toan có tăng khoảng trống anion: nhiễm toan acid lactic (có thể được gây ra bởi metformin, đặc biệt là ở những bệnh nhân suy thận); ngộ độc aspirin, methanol, và ethylene glycol; bệnh thận mạn tính tiến triển.

**Bảng 2: Phân biệt toan ceton do ĐTĐ (DKA) và tăng áp lực thẩm thấu do ĐTĐ (HHS)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | DKA | | | HHS |
| Nhẹ | Trung bình | Nặng |
| Đường huyết (mg/dL) | > 250 | > 250 | > 250 | >600 |
| pH máu động mạch | 7.25 - 7.30 | 7.0 - 7.24 | < 7.0 | > 7.30 |
| Bicarbonate (mEq/L) | 15 - 18 | 10 - 15 | < 10 | > 18 |
| Ceton niệu | + | + | + | Ít |
| Ceton máu | + | + | + | Ít |
| ALTT (mOsmol/L) | Thay đổi | Thay đổi | Thay đổi | > 320 |
| Khoảng trống anion | > 10 | > 12 | > 12 | Thay đổi |
| Trạng thái ý thức | Tỉnh | Tỉnh/lơ mơ | Sững sờ/Hôn mê | Sững sờ/Hôn mê |

ALTT ước tính = 2x [Na+] + glucose (mg/dL)/18 + BUN (mg/dL)/2.8 Khoảng trống anion = Na+ - (Cl- + HCO3-)

**2.3 Chẩn Đoán Nguyên Nhân Mất Bù Của Toan Ceton Do ĐTĐ**

- Bệnh nặng cấp tính như nhiễm khuẩn, nhồi máu cơ tim, tai biến mạch máu não, hoặc viêm tụy.

- Mới khởi phát ĐTĐ típ 1.

- Dùng thuốc ảnh hưởng đến sự trao đổi chất carbohydrate, bao gồm glucocorticoid, lợi tiểu thiazide liều cao, thuốc cường giao cảm (ví dụ như dobutamine và terbutaline), và thuốc chống loạn thần thế hệ thứ.

- Sử dụng cocaine.

- Vấn đề tâm lý dẫn đến ngưng dùng insulin có mục đích (sợ tăng cân, sợ hạ đường huyết...) đặc biệt là ở những BN tuổi mắc ĐTĐ típ 1.

- Kém tuân thủ phác đồ dùng insulin.

- Không tuân thủ chế độ ăn của bệnh ĐTĐ.

- Căng thẳng kéo dài.

**2.4 Chẩn Đoán Biến Chứng:**

- Hạ đường huyết.

- Hạ kali máu.

- Tăng đường huyết, tăng ceton máu bật ngược do ngưng đột ngột insulin.

- Phù não:

+ Thường gặp ở BN DKA hơn HHS và thường gặp ở BN < 20 tuổi. Tỷ lệ tử vong lên tới 20 - 40%.

+ Các triệu chứng thường gặp sau 12 - 24 giờ kể từ lúc bắt đầu điều trị. Nhức đầu là biểu hiện sớm nhất, tiếp theo là rối loạn ý thức (ngủ lịm, lơ mơ, hôn mê). Các triệu chứng thần kinh có thể tiến triển nhanh chóng với co giật, tiểu không tự chủ, thay đổi đồng tử, nhịp tim chậm và ngừng hô hấp. Những triệu chứng sẽ tiến triển nặng nếu thoát vị não xảy ra và tốc độ tiến triển nhanh chóng, ngay cả khi chưa thấy có phù gai thị.

- Phù phổi không phải do tim: giảm oxy máu và hiếm hơn là phù phổi không do tim là biến chứng có thể gặp (thường ở DKA hơn là HHS). Nguyên nhân là do giảm áp lực keo trong máu nên nước dịch chuyển ra khỏi mạch máu phế nang. Chênh lệch áp lực oxy trong phế nang và máu tăng cao và xuất hiện ran bệnh lý ở phổi chỉ ra nguy co phù phổi không do tim.

**III. Điều Trị**

**3.1 Nguyên Tắc Điều Trị**

- Đánh giá nhanh ban đầu: đường thở, hô hấp và tuần hoàn; tình trạng ý thức; tình trạng thiếu hụt thể tích; các yếu tố thúc đẩy.

- Đảm bảo A (airway) - B (breathing) - C (circulation) - D (defibrillation).

- Bù kali tích cực, bù ngay kể cả trong trường hợp xét nghiệm chưa có giảm kali.

- Điều chỉnh thiếu hụt thể tích bằng bù dịch tích cực.

- Giảm ceton máu và đường máu bằnginsulin và một phần là do bù dịch (bù dịch đầy đủ có thể làm giảm glucose huyết thanh 35-70 mg/dL mỗi giờ do pha loãng máu và tăng bài tiết qua nước tiểu khi tưới máu thận được tăng cường).

- Điều trị các yếu tố thúc đẩy (nhiễm trùng, tai biến mạch máu não, ...).

**3.2 Bù Dịch Trong 24 Giờ Đầu:**

- Bù dịch dựa trên tuổi, cân nặng, huyết động, bệnh lý đi kèm. Thận trọng trong trường hợp suy tim, suy thận.

- Lượng dịch mất trung bình khoảng 3 - 6 lít, kèm theo mất 70mEq Na+ và K+/1L dịch mất.Bù lại lượng dịch mất ước lượng này nên tính toán hoàn thành trong vòng 24 giờ đầu.

- Tốc độ bù dịch phụ thuộc tình trạng lâm sàng:

+ Nếu có tụt huyết áp, không có suy tim: dùng NaCl 0.9% truyền 1L trong 30 - 60 phút. Truyền thêm 1 - 2L trong 30 - 60 phút cho đến khi huyết động ổn định và thể tích nước tiểu tăng lên. Hoặc truyền 15 - 20mL/kg trong vài giờ đầu (tối đa <50mL/kg trong 4 giờ đầu tiên).

+ Nếu nghi ngờ có suy tim thì phải truyền theo kỹ thuật Fluid challenge cho đến khi CVP = 10 - 15cmH2O thì dùng thêm vận mạch nếu cần.

- Sau khi truyền NaCl 0.9% ban đầu như trên, tùy thuộc vào huyết động, tình trạng mất nước, nồng độ natri máu, cung lượng nước tiểu mà quyết định dùng NaCl 0.9% hay NaCl 0.45%.

+ Nếu huyết động không ổn định hoặc natri máu đã hiệu chỉnhthấp hoặc có nguy cơ phù não thì tiếp tục NaCl 0.9% 150 - 500 mL/giờ.

+ Nếu huyết động ổn định và natri máu đã hiệu chỉnh bình thường hoặc tăng thì có thể chuyển sang NaCl 0.45% 150 - 500 mL/giờ nếu không lo ngại nguy cơ phù não.

Na+ hiệu chỉnh = Na+ đo được [mEq/L] + (1.6 x đường huyết [mg/dL] -100/100

- Khi glucose máu xuống khoảng 200 mg/dLthì phải thêm glucose 5% để duy trì mức đường máu trong giới hạn 150 - 200 mg/dL. Tốcđộ dịch lúc này giảm xuống 100 -200mL/giờ.

Chú ý: phải theo dõi chặt chẽ tình trạng ran ở phổi, tình trạng hô hấp, mạch và HA, cung

lượng nước tiểu, ý thức, CVP trong khi bù dịch để điều chỉnh kịp thời, tránh suy tim ứ đọng và OAP.

**3.3 Bù Kali**

- Bù kali khi K+ máu xuống dưới < 5.3 mEq/L và không có suy thận, lượng nước tiểu > 50mL/giờ. Phải bù kali trước khi dùng insulin nếu kali máu < 5.3 mmol/L để đề phòng tụt kali máu gây loạn nhịp, ngưng tim và yếu cơ hô hấp.

+ Nếu nồng độ kali ban đầu < 3.5 mEq/L,tốc độ truyền kali khoảng 20 - 30 mmol/giờ cho đến khi nồng độ kali > 3,5 mEq/L thì giảm tốc độ truyền sao cho giữ kali trong khoảng 4 - 5 mmol/L.

- Nếu nồng độ kali ban đầu từ 3.5 - 5.3 mEq/L, truyền dịch pha kali 20 mmol/L để đảm bảo nồng độ kali máu từ 4 - 5 mEq/L, tốt nhất là pha vào NaCl 0.45% để làm cho dịch truyền có ALTT không cao quá.

- Nếu nồng độ kali ban đầu > 5.3 mEq/L, không bù kali, kiểm tra kali máu mỗi 2 giờ và theo dõi điện tâm đồ liên tục.

- Khi bệnh nhân hồi phục nên cho ăn thức ăn chứa nhiều kali như cà chua, chuối, ...

- Bù phosphate ít khi cần, tuy nhiên nên bù khi phosphate máu < 1 mg/dL (20 -30 mEq/L potassium phosphate vào dịch bù). Cẩn thận khi bù nhanh phosphate có thể gây hạ canxi máu, xuất hiện cơn tetani.

**3.4 Insulin**

- Insulin làm giảm nồng độ glucose huyết thanh (chủ yếu giảm sản xuất glucose ở gan chứ không phải là tăng cường sử dụng ở các mô), làm giảm sản xuất ceton (giảm cả phân giải lipid và tiết glucagon), và có thể làm tăng sử dụng ceton. Để ức chế phân giải lipid cần liều insulin thấp hơn nhiều so với liều để giảm nồng độ glucose huyết thanh. Vì vậy, bất kỳ liều insulin nào mà sửa chữa được tăng đường huyết cũng sẽ bình thường hóa được sự chuyển hoá ceton.

- Dùng insulin loại tác dụng nhanh (regular insulin). Dùng ngay sau khi đã bù 1 lượng dịch ban đầu bằng NaCl 0.9% để làm tăng đáp ứng với insulin (do ALTT giảm sau khi bù dịch). Chỉ có 1 trường hợp duy nhất tạm chưa sử dụng insulin là kali máu < 3.3 mEq/L.

- Bolus 0.1 - 0.15 đơn vị/kg (mục đích làm nhanh chóng kích hoạt các thụ thể insulin) sau đó truyền tĩnh mạch liên tục 0.1 đơn vị/kg/giờ. Hoặc có thể không cần bolus nếu khởi truyền liên tục ngay với liều 0.14UI/kg/giờ.

- Trong trường hợp glucose máu không giảm tối thiểu 10% trong giờ đầu tiên, lặp lại liều tiêm tĩnh mạch.

- Giảm ½ liều insulin mỗi giờ nếu đường máu giảm > 100 mg/dL/giờ (vì giảm đường máu > 100 mg/dL/giờ có thể gây phù não). Tăng ½ liều insulin mỗi giờ nếu đường máu giảm < 50 mg/dL/giờ.Theo dõi và điều chỉnh cho đến liều insulin truyền tĩnh mạch làm giảm glucose máu ổn địnhtrong khoảng 50 - 70 mg/dL/giờ.

- Khi đường máu giảm đến 200 mg/dL, phải truyền thêm glucose 5% để duy trì đường máu từ 150 - 200mg/dL (tránh phù não). Insulin truyền TM lúc này có thể giảm xuống còn 0.02 - 0.05UI/giờ.

- Chuyển sang dùng insulin tiêm dưới da khi: khoảng trống anion < 12, nồng độ bicarbonate > 15 mmo/L (hoặc > 18 mmol/L),đường máu < 200mg/dL, pH TM > 7.3,

BN có thể tự ăn được.

- Cách chuyển tiếp insulin TM sang tiêm dưới da: trước khi ngưng truyền TM, tiêm dưới da loại insulin tác dụng nhanh với liều gấp đôi liều đang truyền TM hàng giờ, ví dụ: đang truyền TM 5 đơn vị/giờ thì tiêm dưới da 10 đơn vị. Sau đó dùng insulin 0.5 -0.8 đơn vị/kg/ngày (kết hợp giữa insulin tác dụng nhanh và kéo dài) chia làm nhiều lần/ngày. Ví dụ: Insulin Mixtard tiêm dưới da sáng chiều theo tỷ lệ sáng:chiều là 2:1.

Hoặc có thể dùng insulin theo chế độ trước đó của BN. Điều chỉnh liều tùy đáp ứng của BN. Nên tiếp tục truyền insulin trong 1 - 2 giờ sau khi đã tiêm dưới da rồi mới ngưng, vì BN có thể bị DKA trở lại. Nếu BN không ăn được thì nên tiếp tục truyền insulin tĩnh mạch.

**3.5 Natribicarbonat:**

3.5.1 Chỉ định:

- pH < 7.0. Ngưng ngay khi pH > 7.1

- Khả năng đệm của cơ thể mất khi HCO3" < 5 - 10mEq/L.

- Tăng kali máu nặng.

3.5.2 Cách bù:

- Bù 1mEq/kg cân nặng hoặc bù 100mEq trong 2 giờ.

- Theo dõi KMĐM mỗi 2 giờ, nếu còn < 7.0 thì dùng tiếp như trên cho đến khi pH > 7.1

- Chú ý bù thêm kali (ví dụ 20mEq) khi dùng HCO3" nếu kali máu < 5.3 mEq/L.

**3.6 Điều Trị Nguyên Nhân Mất Bù**

- Kháng sinh phù hợp nếu co nhiễm khuẩn.

- Điều trị nhồi máu cơ tim, tai biến mạch máu não...

**3.7 Điều Trị Hỗ Trợ**

- BN hôn mê cần tư thế đầu cao ≥30° (nếu huyết áp ổn định), hút đàm nhớt.

- Đặt nội khí quản bảo vệ đường thở khi Glassgow < 9 điểm.

- Đặt ống sonde dạ dày, dẫn lưu trong trường hợp BN hôn mê, nôn ói nhiều để dự phòng biến chứng.

- Vô trùng thật kỹ các vùng tiêm chích.

- Dùng thuốc chống đông chống thuyên tắc thuyết khối ĩnh mạch.

**3.8 Xử Trí Biến Chứng Phù Não:**

- Phù não cần điều trị ngay sau khi chẩn đoán lâm sàng.Mannitol 0,5 - 1g/kg truyền tĩnh mạch trong 20 phút.Lặp lại sau 30 phút - 1 giờ nếu không cải thiện lâm sàng.

- Giảm 1/3 lượng dịch truyền.

- NaCl 3% 5 - 10 mL/kg truyền tĩnh mạch trong 30 phút, có thể thay thế mannitol khi không đáp ứng.

- Nâng đầu giường cao lên.

- Đặt nội khí quản bảo vệ đường thở, phòng ngừa suy hô hấp. Tránh tăng tần số thở duy trì PCO2 < 22 mmHg vì không có lợi.

-Sau khi điều trị ban đầu, chụp CT scan não không cản quang loại trừ nguyên nhân xuất huyết não và nhồi máu não

**IV. Theo Dõi**

- Mạch, huyết áp, nhịp thở, ý thức, lượng nước tiểu mỗi giờ cho đến khi ổn định.

- Theo dõi đường huyết mao mạch mỗi giờ (đích giảm đường huyết mỗi giờ là 50-75 mg/dL/giờ) cho đến khi 3 lần đo liên tiếp thấy đường máu giảm mỗi giờ đúng theo đích như trên thì chuyển theo dõi đường huyết mỗi 2 giờ cho đến khi ổn định. Chuyển lại theo dõi đường huyết mỗi giờ mỗi khi thay đổi tốc độ truyền insulin. Mục tiêu đường máu 150 - 200 mg/dL cho đến khi anion gap bình thường.

- Xét nghiệm BUN, creatinin, ion đồ, anion gap, ALTT máu, pH máu tĩnh mạch mỗi 2 -4 giờ/lần cho đến khi ổn định. Không cần làm KMĐM vì pH TM chỉ < 0.03 đơn vị so với pH động mạch.

**V. Phòng Bệnh**

- Bệnh nhân ĐTĐ phải được theo dõi diễn tiến bệnh chặt chẽ, khám bệnh định kỳ đầy đủ, thay đổi liều lượng thuốc điều trị tuỳ thuộc vào diễn tiến của người bệnh.

- Khám, phát hiện và điều trị các bệnh lý phối hợp như nhiễm trùng, bệnh lý tim mạch.

- Nên xét nghiệm ceton niệu khi đường máu > 16.5 mmol/L (300 mg/dL)

- Hướng dẫn, tư vấn BN không được bỏ thuốc điều trị và có chế độ ăn hợp lý nhất.