

持續代謝性酸中毒——糖尿病酮酸中毒 合併隱藏性甲狀腺毒血症

張冠群 廖為博* 余麗嬌

桃園敏盛綜合醫院 內分泌暨新陳代謝科 *重症醫學科

摘 要

糖尿病酮酸中毒 (DKA) 和甲狀腺風暴 (Thyroid storm) 二者均為內科急症，需要及時的診斷及予以適當的治療，方能避免不幸的後果。我們報告一例胰島素依賴型糖尿病 (IDDM) 女性，因糖尿病酮酸中毒入院，病人從無甲狀腺疾病史和體徵如甲狀腺腫大、眼病變等；在治療 DKA 過程中，因心搏過速、病程進展緩慢及持續酮酸中毒，因而發現甲狀腺機能亢進，且符合甲狀腺風暴診斷。經適當治療後，病況迅速緩解。在糖尿病併發甲亢症時，極易造成高酮血症，且甲狀腺風暴常見的特徵—發燒，在 DKA 之下並不一定出現；僅以非特異性的心搏過速來診斷，較為困難。DKA 病患無故的持續性酸中毒及病程延長，必須考慮有隱藏性甲狀腺機能亢進或風暴的可能。

關鍵詞：糖尿病酮酸中毒 (Diabetic ketoacidosis)
甲狀腺毒血症 (Thyrotoxicosis)
甲狀腺風暴 (Thyroid storm)

引言

糖尿病和甲狀腺機能亢進 (甲亢症) 這兩個代謝性疾病，兩者可互相加重，也常同時發生。當糖尿病和甲亢症在獨自發生時，診斷並不困難，但在同時發生時，除相互加重外，也會造成最嚴重的後果：糖尿病酮酸中毒 (DKA) 及甲狀腺風暴 (Thyroid storm)，此時病人必須立即接受適當的治療，以免悲劇發生¹。我們將報告一例持續性酮酸中毒肇因於隱藏性甲狀腺毒血症，(或甲狀腺風暴)，並做文獻回顧。

病例報告

病患為 32 歲女性，糖尿病病史有五年。起因於妊娠性糖尿病，並使用胰島素治療，自述血糖控制不良，都在 200mg/dL 以上，半年來每日劑量約 90 單位。從無甲狀腺病史，亦無濫用藥物。近因手部有化膿性傷口，曾在外科門診治療，後因噁心、嘔吐、腹痛，經急診診斷為 DKA 而入院治療。住院理學檢查：意識清楚，但反應較為遲鈍，且無表情。頸部甲狀腺觸診並未變大，亦無凸眼症。心搏快速，呼吸較急速，呼吸音正常。上

腹部有輕壓痛，四肢活動正常，無水腫。右手中指有傷口，乾淨無膿，局部有紅腫。體溫攝氏 37.2°C，血壓 130-160/50-60mmHg，心跳 120-160 次/分。

實驗室檢查：CBC：WBC=13600/mm³，Hb=15 g/dL，Glucose=406mg/dL，BUN=18mg/dL，Cr=0.8 mg/dL，GOT=59U/L，Na=129meq/L，K=4.2 meq/L，Ca=9.4 mg/dL，P=3.4 mg/dL，HbA1c=11.6%，ABG：pH=7.209，pCO₂=24.1mmHg，pO₂=107.9mmHg，HCO₃⁻= 9.4meq/L，尿生化：pH=5.0，ketone 3+；blood ketone 4+。經診斷為 DKA，乃使用低劑量胰島素靜脈輸注，及大量靜脈輸液，併用抗生素治療；治療後第 10 小時，血糖降至 151mg/dL

，但因心搏仍快且動脈血液酸鹼值（pH）仍呈酸性，故在加護病房繼續治療。第三日因為發現持續酸中毒現象，且病程進展遲緩，故懷疑可能有其他潛在病因；其間血中 pH 值在 7.165 至 7.243 之間，bicarbonate 在 6.9 至 12.5meq/L 之間，血糖則在 181 及 280mg/dL 之間。檢查乳酸稍高 3.4mmol/L，CRP 0.49mg/dL，無感染徵兆。此時病人面容淡漠，偶有焦躁不安，但經詢問，除了噁心腹痛外，無任何不適。心搏快速經使用 atenolol 每日 50mg 及 diltelan 每日 90mg 後亦有下降，約在 100 次/分。第七日檢驗室回報：T3：247.2 ng/mL（100-200），T4：16.5 μg/dL（6-12），TSH：0.05 μIU/mL（0.17-4.5），FT4：4.0 ng/dL（0.8-1.9），故依序給予 propylthiouracil 200mg q4h、propranolol 20mg q6h、

hydrocortisone 100mg q8h、Lugol's solution 5 滴每日二次，次日症狀立即大見改善，已無腸胃道症狀，心搏亦減至正常。甲狀腺超音波檢查為瀰漫性低迴音性表現，符合自体免疫性甲狀腺疾病表徵。抗甲狀腺球蛋白抗体（antithyroglobulin Ab）1600×

（<100×），TSH-receptor Ab 17%（<15%），甲狀腺過氧化氫每抗體（TPO-Ab）1267 IU/mL（<35），C-peptide <0.1ng/mL（0.3-2.5），ANA 陰性。出院前動脈血 pH 已正常，血糖降至 91mg/dL，每日胰島素使用量 84 單位。出院診斷為胰島素依賴型糖尿病及甲亢症，疑橋本氏毒血症（Hashitoxicosis）

，或 Autoimmune polyendocrine syndromes（APS-II）。門診追蹤狀況良好；使用 propylthiouracil 200mg 及 propranolol 20mg 每日各三次，心搏正常，bicarbonate 21.6meq/L；血糖控制使用預混型胰島素，每日 84 單位分兩次注射調整中。

討論

甲狀腺機能亢進和糖尿病，兩者可以互相加重並加速彼此惡化過程，當糖尿病酮酸中毒和甲狀腺機能亢進一起發生時，那將是一個迫切的災難²。甲狀腺機能亢進（甲亢症）在糖尿病患者中並不罕見，發生率約 1.1%，而甲亢症中，糖尿病患者約有 2-3.3%^{3,4}。糖尿病患者合併有甲亢症通常會使得胰島素之使用劑量增加，血糖也較不易控制。依 Oppenheimer 及 Hung 等的說法，當糖尿病患發生甲亢症時，糖尿病狀況通常會惡化，而且酮血症的傾向也會增加^{5,6}。DKA 常掩蓋甲亢症的臨床症狀，造成死亡的結局^{1,7}。原因是甲亢症不易及時獲得診斷和治療。但近年臨床上實際有 DKA 及甲狀腺風暴的病例並不常見，可能是二者均可分別被發現並予以治療。

甲亢症是糖尿病酮酸中毒的誘發因素，但糖尿病酮酸中毒卻也是甲狀腺風暴的誘發因素 3,8。要分別診斷糖尿病酮酸中毒及甲亢症並不困難，但若同時發生，必須靠病史及臨床徵象如凸眼、甲狀腺腫大、脛前粘液水腫等來作診斷。本病例無上述病史，臨床只有心搏過速，及焦慮、腹痛、噁心、嘔吐等非特異性症狀。在單純糖尿病酮酸中毒的治療過程中，一般血糖可迅速下降，血中酸鹼值也隨後正常，酮體消失較費時日 9；血糖下降到 250—300mg/dL 約在 3.1—9 小時以內，而 bicarbonate 到達 15—20meq/L 約要 8.3—13.6 小時 10；本例因為持續性酮酸中毒，經排除其他可能造成酸中毒之因素後，得以診斷甲亢症。回顧文獻中病例，大部分皆有甲狀腺腫或突眼或疾病史；僅有 2 例因病程進展緩慢及心搏過速而得到診斷，與本病例類似，有趣的是，亦無發燒現象 7,11。

在醫學進步之下，目前已經很少出現甲狀腺風暴。而甲亢症和甲狀腺風暴之間並無法用實驗室數據來作區別；依照 Burch & Wartofsky 之計分法 8，本例體溫=5，中樞神經系=10，腸胃系=10，心血管系=25，病史=10；總分可達 60 分，符合甲狀腺風暴標準；病患也在治療後，症狀有戲劇性的緩解。本病例亦無體溫升高的現象，這和一般甲狀腺風暴並不符合，但在合併 DKA 之下，這是常有的特點 7,11,12，但同時也造成診斷方面的困難。

甲亢症造成酮血症的真正原因並不十分清楚；酮血症的形成是和游離脂肪酸（free fatty acid, FFA）的代謝有重大關係；由於胰島素濃度不足以抑制脂肪細胞的脂質溶解（lipolysis）而造成游離脂肪酸增加，游離脂肪酸進入肝細胞後可再酯化形成三酸甘油酯（VLDL），或經由氧化反應（ β -oxidation）形成酮體及二氧化碳。在酮體的形成中，胰島素、兒茶酚胺（catecholamins）、升糖激素（glucagon）、糖皮質類固醇、及甲狀腺荷爾蒙均有關聯。而臨床上有所謂的正常血糖酮酸中毒（ketoacidosis without hyperglycemia）之病例 13，其成因也是胰島素的不足量，又因壓力性荷爾蒙所造成的胰島素抗性（insulin resistance），使得血中酮體增加而血糖並未大幅升高。一般說來，正常人血中胰島素濃度在 30 μ U/mL 可達 half-maximal suppression of glucose production，而 maximal suppression 約在 100 μ U/mL 以下；而脂質溶解的 maximal suppression 約在 30—50 μ U/mL，腎上腺素則可使之達 150 μ U/mL 以上 14；由此知胰島素不足時，可能血糖不高但游離脂肪酸及酮體升高。臨床上，胰島素抗性也常見到三酸甘油酯上昇；Beylot 報告甲狀腺荷爾蒙主要在控制脂質溶解（lipolysis），促進脂肪組織脂質溶解，形成游離脂肪酸，而肝臟血流灌注增加也使得游離脂肪酸來源充分，足夠產生酮體 15。其他如減弱胰島素的抗脂質溶解、放大兒茶酚胺的脂質溶解效應、協同升糖激素作用等，均有報告。這些因素歸納起來，本例中有持續性酸中毒，應該和胰島素抗性的致病因相近。此外，本例是否為 Autoimmune polyendocrine syndromes（IDDM and Hashimoto's thyroiditis）仍有待臨床觀察。

結論

我們以為在不明原因的糖尿病控制不良中，甲亢症的可能性須列入考量；在糖尿病酮酸中毒治療中，若有持續性酸中毒、或心搏過速、或病程遲緩者，也需考慮

甲亢症或甲狀腺風暴，並得以儘速處置。此外，在甲狀腺風暴中特有的發燒，在糖尿病酮酸中毒時也不必然發生，甚至較少發生，沒有發燒並無法排除發生甲狀腺風暴之可能。

參考文獻

- 1.Kunishige M, Sekimoto E, Komatsu M, Bando Y. Thyrotoxicosis masked by diabetic ketoacidosis: a fatal complication. *Diabetes Care* 2001;24:171.
- 2.Kozak GP, Cooppan R. Diabetes and other endocrinologic disorders. In : Marble A, Krall LP, Bradley RF, eds. *Joslin's Diabetes Mellitus*. 12th ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1985; 784-816.
- 3.Mouradian M, Abourizk N. Diabetes mellitus and thyroid disease. *Diabetes Care* 1983; 6:512-20.
- 4.Cooppan R, Kozak GP. Hyperthyroidism and diabetes mellitus. An analysis of 70 patients. *Arch Intern Med* 1980; 140:370-3.
- 5.Oppenheimer JH. Tissue and cellular effects of thyroid hormones and their mechanism of action. In: Burrow GN, Oppenheimer JH, Volpe R. *Thyroid Function and Disease*. Philadelphia: W.B.Saunders Co; 1989; 90-123.
- 6.Hung W, August GP, Glasgow AM. Hyperthyroidism in juvenile diabetes mellitus *Pediatr* 1978; 61:583-5.
- 7.Troen LP, Taymor RC, Goldberg BI. Thyroid crisis associated with diabetic coma. *New England* 1951; 244:394-8.
- 8.Burch HB, Wartofsky L. Life-threatening thyrotoxicosis: Thyroid storm. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1993; 22:263-77.
- 9.Walker M, Marshall SM, Alberti KGMM. Clinical aspects of diabetic ketoacidosis. *Diabet Metab Rev* 1989;5:651-63.
- 10.Kitabchi AE, Fisher JN, Murphy MB, Rumbak MJ. Diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic, hyperosmolar nonketotic state. In: Kahn CR, Weir GC, eds. *Joslin's Diabetes Mellitus*, 13th ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1994; 738-70.
- 11.Bhattacharyya A, Wiles PG. Diabetic ketoacidosis precipitated by thyrotoxicosis. *Postgrad Med J* 1999; 75:291-2.
- 12.Lakin M, Bradley RF, Bell GD. Acute hyperthyroidism in severe diabetic ketoacidosis. *Am J Med Sci* 1961; 241:443-7.
- 13.Marshall SM, Walker M, Alberti KGMM. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic non-ketotic coma. In: Alberti KGMM, DeFronzo RA, Keen H, Zimmet P, eds. *International Textbook of Diabetes Mellitus*. 1st ed. Chichester: John Wiley & Sons; 1992; 1151-64.
- 14.Miles JM, Gerich JE. Glucose and ketone body kinetics in diabetic ketoacidosis. *Clin Endocr Metab* 1983; 12:303-8.
- 15.Beylot M. Regulation of in vivo ketogenesis: role of free fatty acids and control by

epinephrine, thyroid hormones, insulin and glucagons. *Diabetes Metab* 1996; 22:299-304.

Prolonged Metabolic Acidosis — —
Thyroid Storm Masked by Diabetic Ketoacidosis

Kuan-Chun Chang, Wei-Ber Liao*, and Leay-Kian Er

Division of Endocrine & Metabolism, Department of Internal Medicine,

*Department of Critical Care Medicine,

Min-Sheng General Hospital, Taoyuan, Taiwan

Hyperthyroidism may aggravate the glycemic control of diabetic patients and the glucose intolerance of non-diabetic patients. Thyrotoxicosis may increase the tendency to ketosis, which is a precipitating factor of diabetic ketoacidosis (DKA). We reported a 32 years old female patient without the history and physical signs of thyroid disease, who had unusually prolonged metabolic acidosis and persistent vomiting during the treatment of DKA. Because of the persisted tachycardia and prolonged course of DKA treatment, we started to check the probability of thyrotoxicosis. According to the criteria of Burch and Wartofsky for thyroid storm, we made diagnosis of thyroid storm and the patient was treated promptly resulting in dramatic improvement. We suggest that if patients with tachycardia and prolonged acidosis, thyroid storm should be first considered even no history or signs of thyroid disease during the treatment of DKA. Besides, fever is not the cardinal finding of the thyroid storm with DKA. (*J Intern Med Taiwan* 2002; 13: 263-266)