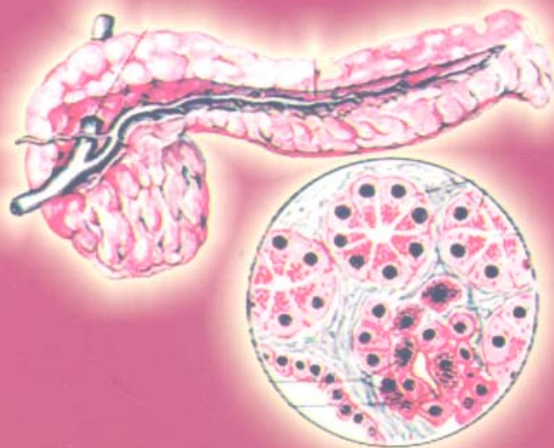


TS. ĐỖ TRUNG QUÂN
BỘ MÔN NỘI - ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

ĐÁI THÁO ĐƯỜNG và Điều trị



THƯ VIỆN
HUBT

NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

TS. ĐỖ TRUNG QUÂN
BỘ MÔN NỘI - ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

ĐÁI THÁO ĐƯỜNG và Điều trị


NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC
HÀ NỘI - 2007

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

LỜI NÓI ĐẦU

Bệnh lý nội tiết chuyển hóa nói chung, trong đó bệnh lý đái tháo đường là rất thường gặp, có xu hướng phát triển nhanh ở các nước đang phát triển. Thực sự trở thành vấn đề được các quốc gia trên toàn thế giới quan tâm bởi sự ảnh hưởng của bệnh có liên quan chặt chẽ tới địa lý - chính trị - xã hội - kinh tế cũng như chất lượng cuộc sống con người.

Đái tháo đường là một bệnh lý rối loạn chuyển hóa thường gặp nhất. Bệnh nếu không được điều trị tốt và quản lý quá trình điều trị chặt chẽ sẽ xuất hiện nhiều biến chứng trầm trọng cả cấp tính và mạn tính nguy hiểm tới người bệnh đặc biệt là các biến chứng mạn tính như mắt, tim mạch, thận, làm giảm khả năng lao động, giảm tuổi thọ và chất lượng cuộc sống người bệnh. Vấn đề cung cấp thông tin và tư vấn về bệnh đái tháo đường một cách rõ ràng, ngắn gọn, chính xác cập nhật giúp cho người thầy thuốc có thể chẩn đoán chính xác thể bệnh, tình trạng các biến chứng từ đó đưa ra các phương pháp điều trị phù hợp. Bên cạnh đó người bệnh cũng có được tài liệu tham khảo thông tin và từ đó phối hợp với thầy thuốc chuyên khoa điều trị hiệu quả hơn.



Để giúp độc giả có thêm kiến thức cập nhật về bệnh đái tháo đường, hiểu rõ hơn về cơ chế bệnh sinh, nguyên nhân, biến chứng, các yếu tố nguy cơ của bệnh, các phương pháp điều trị phối hợp, chế độ dinh dưỡng hợp lý. Mặc dù vậy, cuốn sách còn nhiều hạn chế rất mong nhận được sự góp ý của các độc giả.

Hà Nội 4/10/2007

Tác giả

TS. ĐỖ TRUNG QUÂN

BỘ MÔN NỘI - NỘI TIẾT

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



**THƯ VIỆN
HUBT**

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

MỤC LỤC

Lời nói đầu	3
Chương I: Sinh bệnh học đái tháo đường	7
Sinh lý học tụy nội tiết	7
Dịch tể học đái tháo đường	17
Chẩn đoán và phân loại đái tháo đường	21
Lâm sàng	48
Cận lâm sàng	50
Nguyên nhân cơ chế bệnh sinh	61
Chương 2: Biến chứng đái tháo đường	116
Biến chứng nhiễm toan ceton	116
Tăng áp lực thẩm thấu	135
Nhiễm toan acid lactic	151
Hạ glucose huyết	164
Biến chứng thận do đái tháo đường	201
Biến chứng mắt do đái tháo đường	227
Bệnh lý tim mạch ở người đái tháo đường	239
Một số biến chứng thường gặp khác	256
Đái tháo đường và hệ thống tiêu hóa	256



THƯ VIỆN
HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Đái tháo đường và bệnh lý da	263
Bệnh lý thần kinh tự chủ đái tháo đường	266
Nhiễm khuẩn ở bệnh nhân đái tháo đường	280
Đái tháo đường Brittle	293
Đái tháo đường và các bệnh nội tiết khác	305
Chương 3: Điều trị	315
Điều trị đái tháo đường typ 1	318
Điều trị đái tháo đường typ 2	349
Điều trị đái tháo đường thai nghén	399
Bệnh béo phì	419
Điều trị tăng huyết áp ở bệnh nhân đái tháo đường	434
Điều trị suy sinh dục nam giới bị đái tháo đường	449
Điều trị bệnh nhân đái tháo đường trước và sau phẫu thuật	480
Luyện tập và phòng bệnh đái tháo đường	485
Chế độ ăn đối với bệnh nhân đái tháo đường	500
Tài liệu tham khảo	531



Chương I

SINH BỆNH HỌC ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

I. SINH LÝ HỌC TỤY NỘI TIẾT

Chúng tôi chỉ đề cập tới tụy nội tiết

1. Cấu trúc tiểu đảo tụy nội tiết và chức năng sinh lý của insulin

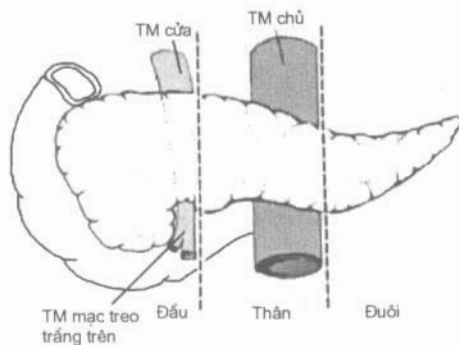
1.1. Cấu tạo

Tụy được tạo thành hai mầm phát sinh từ nội bì của đoạn sau ruột trước, các mầm đó xuất hiện trong tuần thứ 4 của quá trình phát triển phôi. Hai mầm đó là mầm bụng và mầm lưng.

– Mầm tụy bụng phát triển thành ống tụy chính (ống Wirsung)

– Mầm tụy lưng phát triển trong mạc treo dạ dày lưng và phát triển thành đầu, thân và đuôi tụy.

Tụy là cơ quan nằm sâu trong ổ bụng, phía trước các đốt sống thắt lưng 1 và 2. Mặt trước của tụy sát với mặt sau của dạ dày, từ đoạn hai của tá tràng đi chéo lên trên từ phải sang trái đến rốn lách. Phần đầu và thân tụy được dính vào thành bụng



Hình 1. Giải phẫu của tụy



THƯ VIỆN
HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

sau bởi cân mạc. Tụy nặng khoảng 70-80 gam, màu hồng nhạt, chiều dài khoảng 15-20 cm được chia làm ba phần: đầu, thân và đuôi tụy.

Những tiểu đảo tụy nội tiết phát sinh từ nhu mô tụy ngoại tiết giống các nang tụy ngoại tiết. Về sau sẽ tách ra và phân tán khắp tụy, tập trung chủ yếu ở thân và đuôi tụy. Mạch máu xâm nhập vào các nang và chia các nang thành mạng lưới tế bào xen kẽ mao mạch. tụy nội tiết phát triển rất nhanh, vào khoảng tháng thứ 4 của thai nghén, phần tụy nội tiết của thai chiếm 1/2 khối lượng toàn tụy. Tụy nội tiết bắt đầu bài tiết insulin vào tháng thứ 5 khi đó insulin của tụy nội tiết người mẹ không qua được rau thai. Khi đứa trẻ ra đời các tế bào α và β của tụy nội tiết đã được phân tách chức năng một cách rõ rệt.

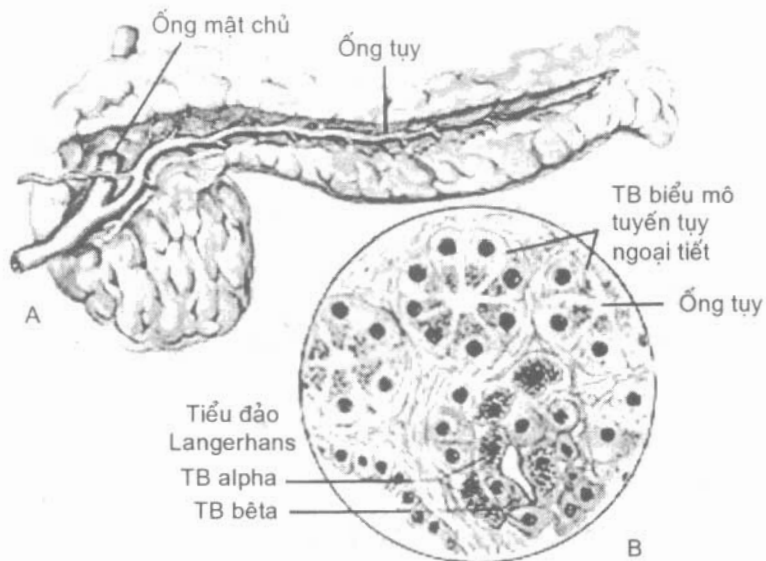
Tụy nội tiết có cấu trúc đặc trưng gọi là tiểu đảo tụy (tiểu đảo Langerhans), ở người có khoảng 1-2 triệu tiểu đảo, mỗi tiểu đảo đường kính khoảng 0,3mm.

Trong mỗi tiểu đảo bao gồm 3 loại tế bào chủ yếu, đó là tế bào alpha bài tiết glucagon, tế bào beta bài tiết insulin và amylin, tế bào delta bài tiết somatostatin chiếm 10-15%. Ngoài ra còn có một số tế bào được gọi là tế bào PP bài tiết polypeptid của tụy.

Tụy nội tiết (tiểu đảo Langerhans) ở người bình thường có khoảng 0,7-1 triệu tiểu đảo, chiếm 1-1,5% trọng lượng tụy. Ở người trưởng thành tụy nội tiết khoảng 1-2 gam, tiểu đảo tụy có bốn loại tế bào:

Tiểu đảo tụy gồm có các tiểu đảo lớn và các tiểu đảo nhỏ, tụy nhiên sự tưới máu không có sự thay đổi đáng kể. Các tiểu đảo đều được tưới máu bởi hệ động mạch và tĩnh mạch phong phú.





Hình 2. Các ống tụy và tiểu đảo tụy nội tiết

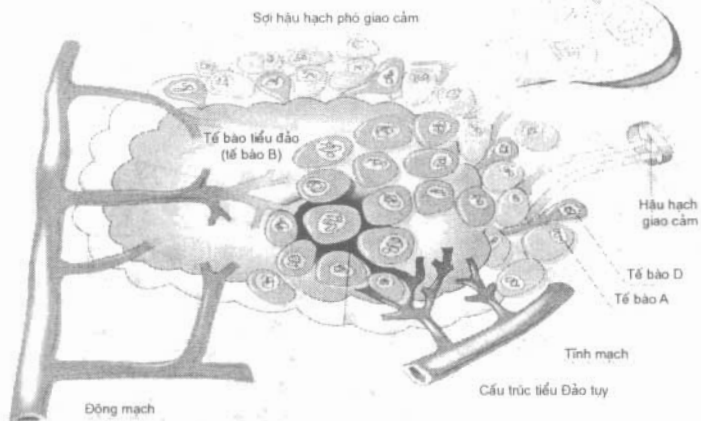
Phân loại tế bào tiểu đảo tụy

Loại tế bào	Tỷ lệ phần trăm		Loại chất bài tiết
	Vị trí tế bào	Vị trí tế bào	
A (α)	10%	< 0.5%	glucagon, proglucagon, glucagon-like (GLP-1, GLP-2)
B (β)	70-80%	15-20%	insulin, c-peptide, proinsulin, amylin, aminobutyric (GABA)
D (δ)	3-5%	<1%	somatostalin
F (PP)	<2%	80-85%	pancreatic, polypeptid



**THƯ VIỆN
HUBT**

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ



Hình 3. Cấu trúc tiểu đảo tụy nội tiết (Langerhans)

Tế bào beta chiếm 60% tổng số tế bào ở tiểu đảo Langerhans. Tế bào alpha chiếm 25-30%.

+ Insulin: là một protein 51 acid amin gồm hai nhánh:

- Nhánh A: gồm 21 acid amin
- Nhánh B gồm 30 acid amin.

Hai nhánh được nối với nhau bởi những cầu nối disulfua. Tỷ trọng insulin người khoảng 5808.

- Nồng độ lúc đói trung bình $10 \mu\text{g/ml}$ ($0,4 \text{ ng/ml}$)

Sau khi ăn nồng độ insulin bắt đầu tăng sau 8 - 10 phút và đạt tối đa trong máu ngoại vi sau ăn 30 - 45 phút. Đây là cơ sở đánh giá chức năng tế bào beta qua nghiệm pháp kích thích bằng glucose.

+ Glucagon được điều hòa tổng bởi gen nằm ở nhiễm sắc thể số 2, glucagon là polypeptid đơn nhánh gồm 29 acid amin được tổ



**THƯ VIỆN
HUBT**

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

hợp từ tế bào A của tiểu đảo langerhans. Có tác dụng tăng tạo glucose từ glycogen, tăng tạo glucose từ acid amin.

+ Amylin là một peptid 37 acid amin, được tích lũy và bài tiết bởi tế bào beta được bài tiết cùng insulin, nhưng hàm lượng rất nhỏ không tạo ra được tác dụng rõ rệt.

+ Somatostatin được điều hoà bởi gen nằm trên nhánh dài của nhiễm sắc thể thứ 3, somatostatin gồm 116 acid amin được tổng hợp và bài tiết từ tế bào D.

+ Pancreatic polypeptid bài tiết bởi tế bào F tụy nội tiết, gồm 36 acid amin với tỷ trọng 42000, nồng độ 24 ± 4 pmol/l.

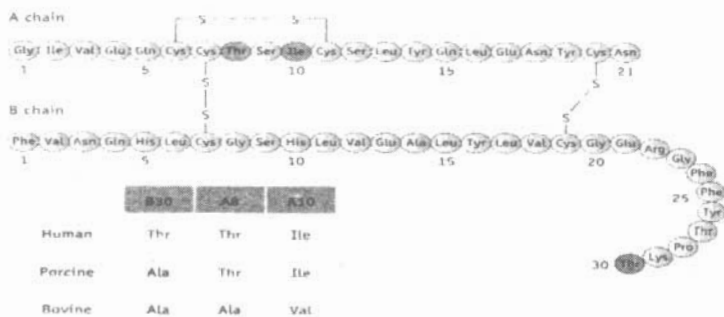
Trong quá trình phát triển thai, tụy nội tiết có thể có phát triển bất thường như dị tật tụy hình vòng mạc dù không gây ra một rối loạn sinh lý nào nhưng có thể dẫn tới tắc tá tràng hoàn toàn hoặc mô tụy lạc chỗ ở dọc ống tiêu hóa từ đoạn cuối thực quản tới đầu túi thừa meckel. Những tiểu đảo lạc chỗ có thể là nơi phát sinh bệnh lý tụy hoặc thủng dạ dày, thủng túi thừa Meckel. Đôi khi mầm tụy có thể lạc chỗ vào vùng mầm gan tạo thành một tụy phụ nằm cạnh túi mật.

1.2. Cấu trúc insulin

Insulin bản chất là một protein có trọng lượng phân tử 5808 được cấu tạo bởi 2 chuỗi acid amin nối với nhau bằng các cầu nối disulfua. Insulin được tổng hợp từ tế bào beta trong lưới nội bào ở dạng preproinsulin nằm trong các nang tiết.

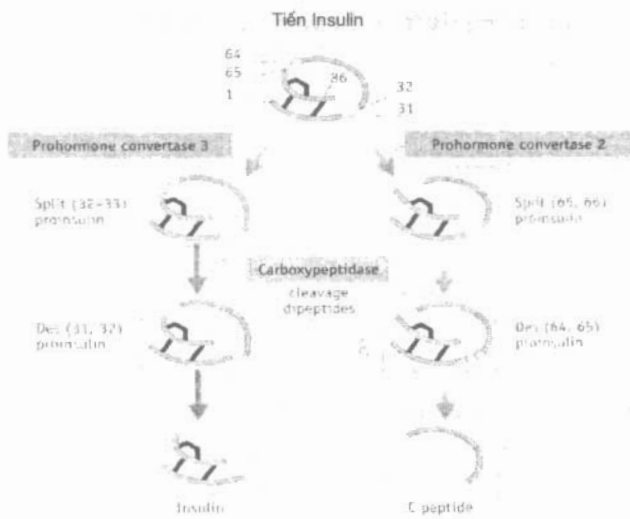
Trong huyết thanh insulin ở dạng tự do, thời gian bán hủy khoảng 4,3 - 4,8 phút và biến mất khỏi máu trong vòng 10 - 15 phút. Một phần insulin gắn vào receptor tại tế bào đích, phần còn lại bị phân hủy bởi enzym insulinase có nhiều ở gan, thận, cơ.





Hình 4. Cấu trúc phân tử insulin

Nồng độ bình thường lúc đói là 69pmol/l, insulin được bài tiết từ các nang tiết trong tế bào beta dưới kích thích sinh hóa học ở dạng proinsulin. Ở huyết tương dưới tác động của các enzym, phân cắt proinsulin thành insulin hoạt động và C-peptid (Sơ đồ dưới)



Hình 5. Sơ đồ sinh tổng hợp insulin



**THƯ VIỆN
HUBT**

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

1.3. Tác dụng của insulin

a. Chuyển hóa glucid

- Tăng thoái hóa glucose ở cơ. Insulin kích thích tế bào cơ tăng sử dụng glucose đặc biệt là sau khi ăn do nồng độ glucose tăng gây tăng tiết insulin.

- Tăng dự trữ glycogen ở cơ: glucose được vận chuyển vào tế bào cơ tăng qua nhu cầu sử dụng sẽ được tích lũy ở dạng glycogen.

- Tăng dự trữ glucose ở gan: sau ăn lượng glucose tăng cao, insulin sẽ kích thích chuyển glucose thành glycogen gần như lập tức ở tế bào gan do nhiều cơ chế khác nhau:

+ Insulin làm bất hoạt phosphorylase là men phân giải glycogen ở gan.

+ Tăng hoạt tính enzym glucokinase có tác dụng phosphoryl hóa glucose vì vậy G_6-P không trở lại dòng máu được

+ Tăng hoạt tính enzym tổng hợp glycogen là glycogensynthetase

+ Một phần glucose dưới tác dụng của insulin sẽ chuyển thành acid béo và được đưa tới mô mỡ ở dạng trọng lượng phân tử thấp. Đây cũng là một nguyên nhân gây xơ vữa động mạch khi phương thức chuyển hóa này tăng.

- Insulin ức chế tạo glucose mới theo cơ chế:

+ Giảm số lượng và hoạt tính các enzym tạo glucose mới ở gan

+ Giảm giải phóng a.amin từ cơ và các mô khác để tạo glucose mới từ nguồn acid amin.

b. *Chuyển hóa lipid*: tăng tổng hợp acid béo và vận chuyển tới mô mỡ theo cơ chế sau

- Tăng vận chuyển glucose vào tế bào gan và tăng chuyển thành acid béo theo con đường pyruvat \rightarrow acetylcoA là cơ chất tổng hợp acid béo.



THƯ VIỆN
HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

– Insulin tác động chuyển hóa glucose sẽ tạo nên một loạt các ion citrat và các isocitrat, các ion này có tác dụng hoạt hóa trực tiếp enzym acetyl- coA-carboxylase là enzym rất cần cho quá trình sinh tổng hợp acid béo.

– Các acid béo có nguồn gốc từ gan được tổng hợp thành triglycerid

– Insulin ức chế các enzym của gan phân giải triglycerid dẫn tới ứ đọng mỡ ở gan.

c. Chuyển hóa protein theo cơ chế

– Tăng vận chuyển tích cực acid amin vào tế bào

– Tác động trực tiếp lên ribosom để tăng dịch mã RNA thông tin trong quá trình tổng hợp protein

– Tăng sao chép chọn lọc phân tử DNA ở nhân tế bào dẫn tới tăng tổng hợp RNA thông tin

– Ức chế thoái hóa protein

– Giảm tạo đường mới từ nguồn acid amin tại gan

1.4. Điều hòa bài tiết insulin

– Cơ chế thể dịch

+ Vai trò của nồng độ glucose huyết là yếu tố cơ bản kích thích bài tiết insulin. Khi nồng độ glucose máu tăng cao sẽ kích thích trực tiếp tế bào beta của tiểu đảo tụy làm tăng tiết insulin.

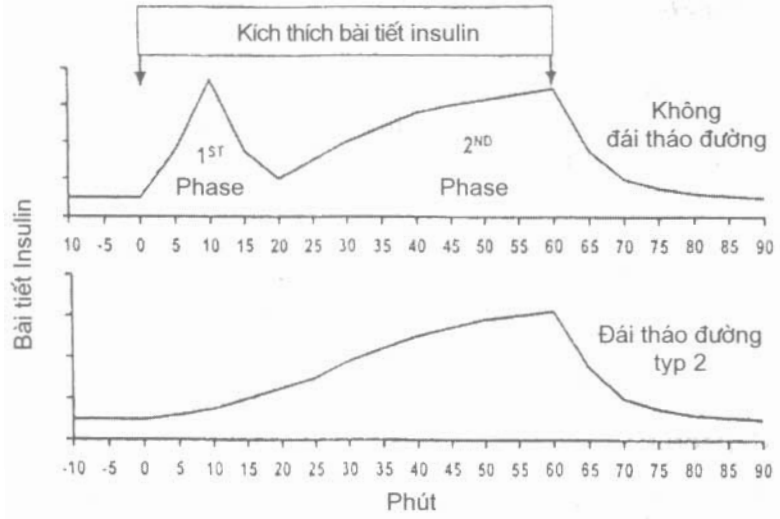
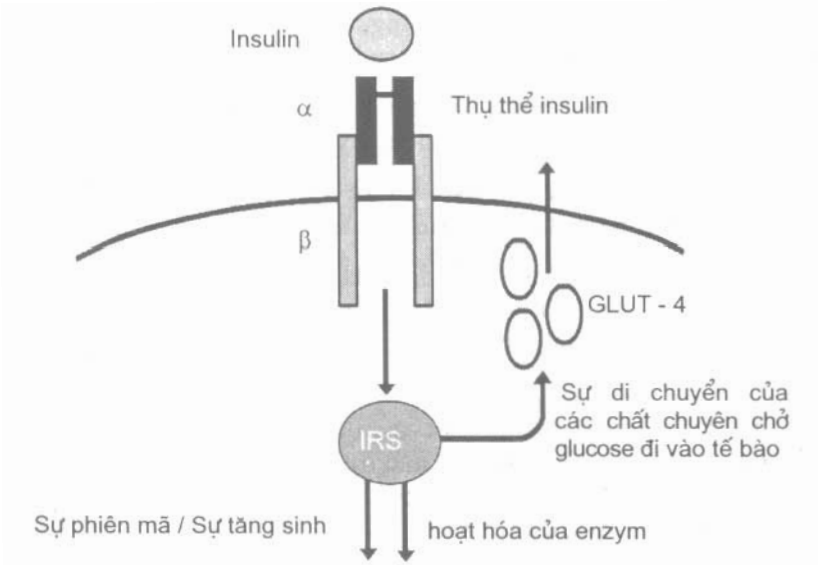
+ Nồng độ acid amin như: arginin, lysin, leucin kích thích bài tiết insulin.

+ Các hormon của ống tiêu hóa như gastrin, secretin, cholecystokinin có tác dụng kích thích bài tiết insulin.



THƯ VIỆN
HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ



Sở dĩ cơ chế tác dụng của insulin

THƯ VIỆN HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

+ Nồng độ calci huyết: nồng độ calci huyết tăng sẽ kích thích các hạt tiết chứa insulin ở ty lạp thể và gây bài tiết insulin

+ Các catecholamin, somatostatin ức chế bài tiết insulin theo cơ chế tác dụng trực tiếp lên tụy nội tiết.

+ Các thuốc hạ glucose huyết nhóm sulfonylurea có tác dụng kích thích bài tiết insulin của tụy nội tiết.

- Cơ chế thần kinh: khi kích thích sợi thần kinh giao cảm gây tác dụng co mạch, nhưng khi cắt dây X thấy có sự ức chế bài tiết insulin. Khi kích thích sợi phó giao cảm gây tăng bài tiết insulin.

Sơ đồ so sánh sự bài tiết insulin dưới sự kích thích bằng glucose ở người không bị đái tháo đường với người mắc bệnh đái tháo đường typ 2 cho thấy ở người đái tháo đường typ 2 không có pha tiết sớm insulin (phase I)

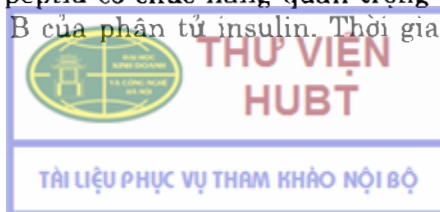
1.5. Proinsulin

Trong huyết thanh luôn tồn tại insulin và một số hạt proinsulin không bị tách ra. Trong xét nghiệm cho thấy có một số huyết thanh kháng insulin dùng trong miễn dịch phóng xạ phản ứng chéo với proinsulin rất dễ nhầm với insulin, tỷ lệ này chiếm từ 3-5%.

Proinsulin không bị phân hủy bởi gan và có thời gian bán hủy 26 phút dài hơn thời gian bán hủy của insulin (4,3-4,8 phút). Chính vì vậy, các phân tử proinsulin tồn tại trong huyết thanh chiếm từ 12-20 % tổng số insulin lưu hành. Khoảng 50 % lượng insulin trong tuần hoàn được phân hủy bởi thận.

1.6. C-peptid

C-peptid gồm polypeptid 31 acid amin, trọng lượng phân tử 3021 dalton. C-peptid có chức năng quan trọng trong lắp ghép hai chuỗi A và B của phân tử insulin. Thời gian bán hủy của



c-peptid kéo dài hơn insulin 2-5 lần. Được bài tiết qua thận ở trạng thái nguyên vẹn, không bị hủy bởi gan, do đó nồng độ c-peptid nước tiểu cao gấp 20-50 lần so với trong huyết thanh, nồng độ qua đêm khoảng 1000pmol/l.

Trước đây người ta cho rằng c-peptid không có hoạt động về mặt sinh học, nhưng nhiều nghiên cứu gần đây cho thấy vai trò của c-peptid như sau:

- Làm tăng khả năng sử dụng oxy trong khi luyện tập và tăng lưu lượng máu tuần hoàn đến chi dưới.
- Làm giảm albumin niệu và cải thiện chức năng thần kinh ngoại vi ở bệnh nhân đái tháo đường.
- Kích thích khả năng vận chuyển glucose vào trong tế bào cơ ở người

II. DỊCH TỄ HỌC ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

Đái tháo đường là một bệnh rối loạn chuyển hóa rất thường gặp ở các nước phát triển và đang phát triển và đã trở thành vấn đề y tế và xã hội nghiêm trọng.

Tốc độ phát triển của bệnh rất lớn. Nó là một trong ba bệnh (ung thư, tim mạch, đái tháo đường) phát triển nhanh nhất. Mới gần đây WHO đã lên tiếng "báo động" về mối lo ngại này trên toàn thế giới. Theo công bố của WHO 1985 có 30 triệu người trên thế giới bị đái tháo đường thì năm 1994 là 98,9 triệu người. Theo ước tính của Viện nghiên cứu đái đường quốc tế vào năm 2000 có khoảng 157,3 triệu người và năm 2010 có 215,6 triệu người bị đái tháo đường.

Bệnh có xu hướng tăng rõ rệt theo thời gian và sự tăng trưởng kinh tế. Ở các nước công nghiệp phát triển đái tháo đường type 2 chiếm 70 - 90% tổng số bệnh nhân bị đái tháo đường. Tuy nhiên có sự khác nhau vì tỷ lệ mắc bệnh giữa các vùng lãnh thổ.



Pháp	: 1,4%	Philippin:	4,27%
Châu Âu	: 3%	Thái Lan:	3,58%
Mỹ	: 6,6%	Malaysia:	3,01%
Singapor 1975	: 1,9%		
	1984:		4,7%
	1992:		8,6%

Theo số liệu công bố tại hội nghị đái tháo đường tháng 12 năm 1997 tại Singapore cho thấy số bệnh nhân bị đái tháo đường ở 10 nước điển hình như sau:

Tên nước	Số bn ĐTĐ 1995 (triệu)	Số bn ĐTĐ 2025 (triệu)
Ấn Độ	19,4	57,2
Trung Quốc	16,0	37,6
Mỹ	13,9	21,9
Nga	8,9	12,2
Nhật	6,3	8,5
Indonesia	4,5	12,4
Brazil	4,9	11,6
Mexico	3,8	11,7
Pakistan	4,3	14,5
Ukraine	3,6	8,8

Năm 1995 châu Á có khoảng 62 triệu người bị đái tháo đường và ước lượng vào năm 2010 có khoảng 130 triệu người bị đái tháo đường.

Theo thống kê về tỷ lệ bị đái tháo đường ở Trung Quốc cho thấy tỷ lệ người mắc bệnh tăng lên rõ rệt: năm 1980 có khoảng 1% dân số bị đái tháo đường.



**THƯ VIỆN
HUBT**

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Năm 1986 có > 1 %

Năm 1994 có 2, 5 %

Như vậy bệnh đái tháo đường ở Trung Quốc tính từ năm 1986 đến 1994 đã tăng 300 %.

Theo **P.Zimmet 2001** tỷ lệ đái tháo đường ở người > 25 tuổi ở Úc là 7,5 % trong đó

- Nam giới 8 %

- Nữ giới 7 %

Ở người < 45 tuổi tỷ lệ đái tháo đường 2,5 %

Người > 45 tuổi tỷ lệ đái tháo đường 23,6 %

Tỷ lệ rối loạn dung nạp glucose chiếm 16,3 % trong đó nữ chiếm 15,3 %, nam giới chiếm 17,3 %

Tỷ lệ quá cân (BMI 25- 29,9)

Nam 39,1 %

Nữ 48,2 %

Tỷ lệ béo phì BMI > 30

Nam 20,5 %

Nữ 19,1 %

Tại Mỹ năm 2001 công bố trong một nghiên cứu gồm 113.869 nữ giới tuổi từ 30 đến 55 tuổi, được theo dõi trong 8 năm cho thấy: 873 người bị đái tháo đường trong 8 năm theo dõi

- Người có BMI từ 23-23,9 có nguy cơ đái tháo đường tăng gấp 3,6 lần so với người có BMI < 22

- Nguy cơ đái tháo đường tăng lên theo tỷ lệ tăng cân

Nếu tăng từ 20-35 kg trong 8 năm thì nguy cơ đái tháo đường sẽ tăng 11,3 lần



THƯ VIỆN
HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Nếu tăng > 35 kg trong 8 năm thì nguy cơ đái tháo đường tăng 17,3 lần



Bản đồ mô tả tình hình đái tháo đường trên thế giới

Ở Việt Nam, qua số liệu thống kê ở một số các bệnh viện lớn cho thấy đái tháo đường là bệnh thường gặp nhất và có tỷ lệ tử vong cao nhất trong các bệnh nội tiết. Tỷ lệ bệnh nhân đái tháo đường nằm điều trị tăng lên từ năm này qua năm khác. Việt Nam chưa có nhiều nghiên cứu thống kê tỷ lệ đái tháo đường toàn quốc mà mới chỉ tiến hành điều tra ở một số thành phố lớn:

Hà Nội: 1,1% (ngoại thành > 0,82%, nội thành 1,6%) (1990)

Huế: 0,96% (1993)

TP Hồ Chí Minh: 2,52% (1992)

Trần Văn Huy Diễm 2003. Nghiên cứu ở tỉnh An Giang, trong số 417 trường hợp > 55 tuổi cho thấy:



**THƯ VIỆN
HUBT**

- Nhóm bị tăng huyết áp mắc đái tháo đường 20 %
- Nhóm không mắc tăng huyết áp thì đái tháo đường chiếm 15 %

Tô Hải 2001 Hà Nội

Cho thấy tỷ lệ đái tháo đường là ở Hà Nội là 3,62 %

Nữ mắc đái tháo đường 3,46 %

Nam bị đái tháo đường 3,95 %

Người có tiền sử đẻ con > 4 kg có tỷ lệ mắc đái tháo đường 27,02 %

Người bị tăng huyết áp mắc đái tháo đường 54,79 %

Trần Đức Thọ, Nguyễn Huy Cường 2002 Hà Nội

Ở người > 15 tuổi tỷ lệ đái tháo đường 2,42 %

Tỷ lệ rối loạn dung nạp glucose 2,2 %

Người < 40 tuổi tỷ lệ đái tháo đường 0,34 %

Người > 65 tuổi tỷ lệ đái tháo đường 5,7 %

> 60 % người chưa phát hiện đái tháo đường trước đó

Phạm Đình Tuấn 2001 tại thành phố Long Xuyên - An Giang

Tỷ lệ người > 15 tuổi mắc đái tháo đường 4 %

Nữ: 4,9 %

Nam: 2,8 %

Thành phố 4,6 %, nông thôn 3,5 %

Theo điều tra dịch tễ học bệnh đái tháo đường của PGS.TS Tạ Văn Bình Bệnh viện Nội Tiết năm 2001 tại 4 thành phố lớn (Hà Nội, Hải Phòng, Đà Nẵng, Thành phố Hồ Chí Minh) ở tuổi 30- 64 tuổi, cho thấy tỷ lệ đái tháo đường là 4,0 %, rối loạn dung nạp glucose là 5,1 %



THƯ VIỆN
HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Điều tra đái tháo đường toàn quốc của Bệnh viện Nội Tiết năm 2002-2003: tỷ lệ đái tháo đường chung của cả nước là 2,7 % (tỷ lệ ở nữ là 3,7 %, nam là 3,3 %). Ở vùng cao có tỷ lệ là 2,1 %, Trung du là 2,2 %, vùng đồng bằng ven biển là 2,7 %, khu đô thị và khu công nghiệp là 4,4 %.

Theo ước tính của WHO từ 1995-2025

- Tỷ lệ đái tháo đường tăng 42 % ở các nước phát triển
- Tỷ lệ đái tháo đường tăng 170 % ở các nước đang phát triển

Tổ chức Y tế Thế giới đã cảnh báo có thể xuất hiện đại dịch bệnh đái tháo đường ở châu Á vào thế kỷ tới (thế kỷ 21)

Như vậy đái tháo đường với những biến chứng tim mạch, thận, mắt, thần kinh, hoại tử bàn chân không chỉ là vấn đề quan tâm của Ngành Y tế mà còn là vấn đề kinh tế xã hội nghiêm trọng.

Vì vậy Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) và hiệp hội đái tháo đường quốc tế (IDF) chọn ngày 14 tháng 11 hàng năm là ngày quốc tế đái tháo đường.

III. CHẨN ĐOÁN VÀ PHÂN LOẠI ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

1. Định nghĩa

Đái tháo đường là một nhóm bệnh lý chuyển hóa với đặc trưng tăng glucose huyết mạn tính do giảm bài tiết insulin của tụy nội tiết hoặc hoạt động kém hiệu quả của insulin hoặc phối hợp cả hai, kèm theo thường có rối loạn chuyển hóa lipid và protid.

Tăng đường huyết mạn tính ở bệnh nhân đái tháo đường là nguyên nhân gây ra các biến chứng mạn tính tại các cơ quan trong cơ thể ở mức độ khác nhau như: tổn thương phá hủy hoặc suy yếu các mô, rối loạn chức năng các cơ quan đặc biệt là mắt, tim mạch, thận, thần kinh,...



2. Chẩn đoán: WHO 2001

a. Tiêu chuẩn chẩn đoán:

Đái tháo đường được xác định chẩn đoán khi bệnh nhân có bất kỳ một trong 3 tiêu chuẩn sau:

- Glucose huyết trên 11,1 mmol/l (200mg/dl) ở bất kỳ thời điểm nào. Kèm theo các triệu chứng uống nhiều, đái nhiều, giảm cân và có glucose niệu, có thể có ceton niệu.

- Glucose huyết lúc đói trên 7 mmol/l (>126mg/dl) xét nghiệm lúc bệnh nhân đã nhịn đói hơn 10 giờ.

- Glucose huyết sau làm nghiệm pháp tăng glucose huyết với 75 gam glucose sau 2 giờ trên 11,1 mmol/l (>200mg/dl) theo tiêu chuẩn WHO.

Bảng tóm tắt tiêu chuẩn chẩn đoán đái tháo đường của WHO 2001

Nồng độ glucose huyết mmol/l (mg/dl)			
Máu toàn phần			Huyết thanh
Đái tháo đường	Tĩnh mạch	Mao mạch	Tĩnh mạch
Glucose huyết lúc đói	$\geq 6,1$ (≥ 110)	$\geq 6,1$ (≥ 110)	$\geq 7,0$ (≥ 126)
Glucose huyết sau ăn 2 h	$\geq 10,0$ (≥ 180)	$\geq 11,1$ (≥ 200)	$\geq 11,1$ (≥ 200)
RLDNG			
Glucose huyết lúc đói	$< 6,1$ (< 110)	$< 6,1$ (< 110)	< 7 (< 126)
Glucose huyết sau ăn 2 h	$\geq 6,7$ (≥ 120)	$\geq 7,8$ (≥ 140)	$\geq 7,8$ (≥ 140)
RLGH lúc đói	$\geq 5,6 < 6,1$ ($\geq 100 < 110$)	$\geq 5,6 < 6,1$ ($\geq 100 < 110$)	$\geq 6,2 < 7,0$ ($\geq 110 < 126$)
RLGH sau ăn 2h	$< 6,7$ (< 120)	$< 7,8$ (< 140)	$< 7,8$ (< 140)

RLDNG: rối loạn dung nạp glucose

RLGH: rối loạn glucose huyết



THƯ VIỆN
HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

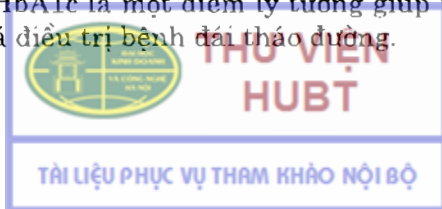
Khi bệnh nhân có biểu hiện đầy đủ triệu chứng lâm sàng và glucose huyết cao thì vấn đề chẩn đoán bệnh không khó. Nhưng đối với các trường hợp không có triệu chứng hoặc triệu chứng lâm sàng không điển hình thì vấn đề chẩn đoán phụ thuộc hoàn toàn vào xét nghiệm cận lâm sàng.

Sau khi chẩn đoán xác định đái tháo đường, thầy thuốc bắt buộc phải thăm khám kỹ bệnh nhân để chẩn đoán sớm các biến chứng như biến chứng tim mạch, mắt, thận, thần kinh ngoại vi.. từ đó lập kế hoạch điều trị và quản lý bệnh nhân phù hợp nhất. Tư vấn, giáo dục bệnh nhân về kiến thức phòng chống bệnh đái tháo đường, các phương pháp tự theo dõi và điều trị bệnh, luôn phải kiểm tra các chỉ số như:

Trọng lượng cơ thể, mạch, huyết áp, glucose huyết và glucose niệu, soi đáy mắt, kiểm tra protein niệu định kỳ...

Làm xét nghiệm HbA1c 4 lần/năm.

Trước đây người ta thường dựa vào đường máu để đánh giá sự ổn định của bệnh nhân đái tháo đường, nhưng xét nghiệm này chỉ phản ánh đường máu người bệnh trong một khoảng thời gian rất ngắn vào lúc lấy máu. Để khắc phục nhược điểm này, trong những năm gần đây người ta đã sử dụng hai phương pháp đó là: định lượng fructosamin và HbA1c huyết tương. Trong hồng cầu có nhiều loại hemoglobin HbA, HbA₀, HbH₁, HbA_{1a}, HbA_{1c}, HbA₂... nhưng chỉ có HbA1c là có khả năng gắn trực tiếp nhiều với glucose, nên còn gọi là glucohemoglobin (GH). Lợi dụng tính chất này người ta chẩn đoán đái tháo đường trong việc theo dõi và điều trị vì GH có thay đổi nồng độ máu thay rất chậm, GH là glucose nội tế bào nên không thay đổi nhiều theo lượng đường ăn vào, có sự ổn định hơn vì GH tồn tại cùng với tồn tại của hồng cầu khoảng 120 ngày, HbA1c huyết tương phản ánh đường máu trung bình của bệnh nhân trong thời gian 1- 3 tháng trước thời điểm xét nghiệm và chỉ phụ thuộc vào đường máu. Do vậy, HbA1c là một điểm lý tưởng giúp thầy thuốc theo dõi và đánh giá điều trị bệnh đái tháo đường.



Kiểm tra microalbumin niệu 1 lần/năm

- Kiểm tra sự giãn nở của mắt
- Kiểm tra bàn chân
- Theo dõi kiểm tra xác định hàm lượng cholesterol và các chất béo khác.
- Đo huyết áp
- Đo trọng lượng cơ thể
- Kiểm tra vòng hông và vòng eo.

b. Chẩn đoán sớm đái tháo đường: để chẩn đoán sớm đái tháo đường, việc cần phải thực hiện là:

- Tất cả người trên 45 tuổi đều phải xét nghiệm glucose huyết, nếu glucose huyết bình thường thì nên kiểm tra lại 3 năm 1 lần.

- Người dưới 45 tuổi, người trẻ ở nhóm nguy cơ dưới đây nên kiểm tra glucose huyết thường xuyên:

+ Người béo (BMI > 23 châu Á. BMI > 27 châu Âu)

+ Người có bố mẹ hoặc anh em ruột bị đái tháo đường.

+ Ở dân tộc có nguy cơ bị đái tháo đường cao.

+ Phụ nữ đã được chẩn đoán mắc đái tháo đường thai nghén hoặc người có tiền sử đẻ con trên 4kg.

+ Tăng huyết áp (trên 140/90mmHg)

+ Có rối loạn dung nạp glucose

Có HDL dưới 0,9 mmol/l (35mg/dl) hoặc triglycerid = 2,83 mmol/l (250mg/dl)



c. Chẩn đoán phân biệt đái tháo đường type 1 và type 2

Trong thực hành lâm sàng thể đái tháo đường type 1 và đái tháo đường type 2 là thường gặp nhất, đôi khi vấn đề chẩn đoán type 1 và type 2 gặp nhiều khó khăn. Để thuận lợi cho các bác sĩ lâm sàng trong chẩn đoán và điều trị. **Forter** (1989) đưa ra cách phân biệt đơn giản.

Bảng phân biệt đái tháo đường type 1 và type 2 theo Forter 1989

	Đái tháo đường type 1	Đái tháo đường type 2
Tuổi khởi phát	< 40 tuổi	> 40 tuổi
Tình trạng cơ thể	Bình thường hoặc gầy	Béo
Biến chứng cấp tính	Nhiễm toan ceton	Tăng áp lực thẩm thấu
Insulin huyết	Thấp hoặc không có	Cao, bình thường
Glucagon	Cao	Cao và kháng
Điều trị insulin	Đáp ứng	Đáp ứng hoặc kháng
Điều trị sulfamid hạ glucose huyết	Không đáp ứng	Đáp ứng
Nhiễm sắc thể	NST 6	NST 11
C - Peptid	Thấp	Cao

NST: Nhiễm sắc thể

Bảng Phân biệt đái tháo đường type 1 và type 2 theo Forter 1989 thực tế chỉ có tính chất tham khảo trong thực hành lâm sàng. Điều kiện thực tế là không phải tất cả chúng ta đều làm được tất cả các xét nghiệm cận lâm sàng cần thiết đặc biệt là các xét nghiệm nhiễm sắc thể.

Đái tháo đường khi xuất hiện triệu chứng lâm sàng thì thường biểu hiện điển hình, chẩn đoán xác định dựa vào tiêu



chuẩn của WHO 2001. Một số trường hợp có đường niệu cao do ngưỡng thận thấp bẩm sinh trong khi glucose huyết bình thường vì vậy không cần chẩn đoán phân biệt với đái tháo đường thực sự.

Cách chuyển đổi nồng độ glucose từ máu mao mạch sang nồng độ glucose huyết tương (EASD – 2007):

- Nồng độ glucose huyết tương (mmol/l) = 0,558 + 1,119 x nồng độ glucose máu toàn phần

- Nồng độ glucose huyết tương (mmol/l) = 0,102 + 1,066 x nồng độ glucose máu mao mạch

- Nồng độ glucose huyết tương (mmol/l) = - 0,137 + 1,047 x nồng độ glucose huyết thanh.

3. Phân loại

a. Đái tháo đường type 1

(Do tổn thương hoặc suy giảm chức năng tế bào beta nguyên phát)

Do tự miễn:

- Đái tháo đường do cơ chế miễn dịch trung gian (thể thường gặp).

- Đái tháo đường do cơ chế miễn dịch trung gian (thể ít gặp):

+ Hội chứng tự miễn với insulin (kháng thể kháng insulin).

+ Hội chứng Stiff Man.

+ Điều trị bằng alpha interferon.

Không tự miễn

- Khuyết tật về gen của tế bào beta:

Bệnh lý của insulin

+ Bất thường của pro- insulin.

+ Đột biến một nhánh của insulin



THƯ VIỆN
HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Khuyết tật của ty lạp thể liên quan đến bệnh đái.

MODY (Maturity - onset diabetes of youth): đái tháo đường khởi phát ở người trẻ.

+ Bệnh lý Nhiễm sắc thể 7 (glucokinase)

+ Bệnh lý Nhiễm sắc thể 20

+ Bệnh lý Nhiễm sắc thể 12

- Hội chứng Wolfram.

Bệnh lý của tụy

Viêm tụy, chấn thương tụy, ung thư tụy, u xơ tụy, hemochromatosis

Bệnh xơ sỏi tụy

Các loại thuốc và hóa chất độc gây rối loạn chức năng tế bào beta: Dilantin, pentamidine, vacor...

Bệnh nội tiết khác: Pheochromocytoma, somatostatinoma, aldosteronoma

Nhiễm trùng: Cytomegalovirus, congenital Rubella.

Đái tháo đường liên quan đến dinh dưỡng

Đái tháo đường type 1 không rõ nguyên nhân

b. Đái tháo đường type 2

Kháng insulin kết hợp với giảm khả năng bài tiết insulin.

- Thể thường gặp: kháng insulin

- Thể khác:

Khuyết tật về gen trong hoạt động của insulin

Kháng insulin:

+ Kháng insulin type A



- + Leprechaunism
- + Hội chứng Rabson Mendenhall
- + Nguyên nhân khác

Bệnh lý hậu thụ thể insulin

- + Hội chứng đa u nang buồng trứng
- + Đái tháo đường có teo tổ chức mỡ

Kháng thể tranh chấp với insulin tại thụ thể.

Do thuốc: acid nicotinic, glucocorticoid, đối kháng α -adrenergic và đối kháng β -adrenergic, thiazid, hormon tuyến giáp.

Bệnh lý nội tiết: hội chứng Cushing, to đầu chi, glucagonoma, u tủy thượng thận, tăng năng giáp.

Đái tháo đường liên quan các hội chứng về gen: hội chứng Down, hội chứng Klinefelter, hội chứng Turner, hội chứng Prader Willi, hội chứng Lawrence Moon Biedl, tăng Porphyrin, hemochromatosis, Friedreich's ataxia (Mất điều hoà cơ kiểu Friedrich), Huntington's chorea (chứng múa giật kiểu Huntington)

c. Thể đái tháo đường đặc biệt

- **Đái tháo đường thể MODY (Maturity onset Diabetes of the young)**

MODY (Maturity onset Diabetes of the young) là một thể bệnh đái tháo đường khởi phát thường ở người trẻ, có đặc điểm khác với thể đái tháo đường khác là không có nhiễm toan ceton. Đối tượng mắc bệnh thường dưới 25 tuổi và người trẻ tuổi cũng như tuổi thiếu niên và trẻ em. Cơ chế bệnh sinh cơ bản của thể MODY là suy giảm chức năng tế bào beta (β) của tụy nội tiết.

MODY (Maturity onset Diabetes of the young) xuất hiện do sự đột biến bất kỳ một gen nào trong nhóm 6 loại gen gây ra và hình thành 6 thể MODY khác nhau. Các nghiên cứu gần đây



cho thấy các gen này đều có mặt trong tế bào beta (β) của tụy nội tiết, đa số nằm trong nhân tế bào, vì vậy đột biến bất kỳ gen nào cũng đều có thể gây rối loạn chức năng tế bào β và hậu quả là bệnh đái tháo đường xuất hiện.

Thể MODY	Gen	Đặc điểm lâm sàng	Chế độ điều trị
MODY 1	HNF- 4 α	ĐTĐ, biến chứng vi mạch, giảm triglycerid và apolipoprotein A ₁ và C _{III} và giảm lipoprotein	Thuốc uống hạ glucose huyết hoặc insulin
MODY 2	Glucokinase	Rối loạn dung nạp glucose lúc đói, đái tháo đường. Tỷ lệ proinsulin/insulin huyết bình thường	Chế độ ăn Luyện tập
MODY 3	HNF-1 α	Đái tháo đường, biến chứng vi mạch, đường niệu tăng, nhạy cảm với thuốc uống hạ glucose huyết, tỷ lệ proinsulin/insulin huyết tăng	Thuốc uống hạ glucose huyết, insulin
MODY 4	IPF-1	Đái tháo đường	-Thuốc uống hạ glucose huyết - Dùng insulin
MODY 5	HNF-1 β	Đái tháo đường kèm theo nang thận, suy sinh dục, suy thận	Insulin
MODY 6	Neuro D ₁ BêTA ₂	Đái tháo đường	Insulin

Ngoài tế bào β tụy còn thấy một số gen được phát hiện tại tổ chức thận, gan. Khi đột biến gen này cũng có thể có nguy cơ bị



**THƯ VIỆN
HUBT**

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

đái tháo đường. Một số yếu tố ảnh hưởng tới sự nhạy cảm insulin như: nhiễm trùng, béo phì, thai nghén cũng có thể làm glucose huyết tăng cao ở bệnh nhân bị MODY.

Phân biệt thể MODY và đái tháo đường type 2

Đặc điểm	MODY	Đái tháo đường type 2
Đặc điểm di truyền	Đột biến đơn gen và mang tính trội	Có tham gia của nhiều gen Sự tác động tương hỗ giữa gen và môi trường
Tuổi khởi phát	Dưới 25 tuổi, trẻ em, thiếu niên	Trên 40 tuổi. Tuổi trẻ nếu bị béo phì
Thể trạng	Không béo	Thường béo
Hội chứng chuyển hóa (đái tháo đường, kháng insulin, tăng huyết áp, tăng triglycerid)	Không có hội chứng chuyển hóa	Thường có hội chứng chuyển hóa
Huyết thống	Thường có tính huyết thống	Hiếm có tính huyết thống

Glucose được chuyển vào trong tế bào beta bởi một loại protein vận chuyển glucose đặc biệt (GLUT-2) nằm trên bề mặt tế bào. Khi glucose vào tế bào, dưới tác dụng của glucokinase có sự tham gia của ATP, glucose chuyển thành gluco 6 phosphat (G6 - P). G6-P sẽ được vận chuyển vào ty lạp thể và chuyển hóa theo chu trình Krebs. ATP từ chuyển hóa G6-P và ATP từ ty lạp thể có tác dụng ức chế và đóng kênh kali nhạy cảm ATP nằm trên màng tế bào đồng thời kênh Ca^{++} được mở ra dẫn tới tăng vận chuyển Ca^{++} từ ngoài tế bào vào trong tế bào và các nang tiết insulin được vận chuyển ra màng tế bào và hiện tượng hòa màng dẫn tới insulin được giải phóng vào tuần hoàn.



Khi đột biến một trong nhiều aleles của gen điều chỉnh tổng hợp glucokinase sẽ dẫn tới giảm tổng hợp glucokinase của tế bào beta. Nồng độ glucokinase trong tế bào giảm làm cho tế bào beta giảm khả năng phosphoryl hóa glucose dẫn tới giảm khả năng kích thích giải phóng insulin ở bất kỳ nồng độ nào. Thể MODY HNF-4 α (hepatocyte nuclear factor 4 α), HNF-1 α , IPF-1 (insulin promoter factor-1), HNF-1 β , neuro D₁ (Neurogenic differentiation factor 1) và BETA₂ (Beta cell E-box Transactivator) đều nằm trong nhân tế bào beta. Các gen này có tác dụng điều hòa gen tổng hợp insulin ở bộ golgi, có thể điều hòa trực tiếp và gián tiếp sự tổng hợp insulin của tế bào beta. Khi bị đột biến bất kỳ một gen nào sẽ xuất hiện thể MODY tương ứng.

+ Đặc điểm lâm sàng:

MODY1 và MODY3: cơ chế sinh bệnh học của thể MODY (Maturity onset Diabets of the young) này là sự đột biến gen HNF-4 α (MODY1) và đột biến gen HNF-1 α (MODY3). Hai thể này có đặc điểm lâm sàng và cơ chế bệnh sinh tương tự nhau. Những người bị đột biến gen kiểu này thường có biểu hiện lâm sàng đái tháo đường nhẹ. Glucose huyết lúc đói thường không tăng nhiều nhưng glucose huyết sau ăn thường tăng cao giống thể MODY 2 do đột biến gen tổng hợp glucokinase. Người mắc bệnh đái tháo đường thể MODY1 và MODY3 thường đáp ứng rất tốt với thuốc uống hạ glucose huyết, chỉ khoảng 30-40% các trường hợp phải dùng insulin. Thể này thường liên quan tới giảm khả năng bài tiết insulin của tế bào beta tụy. Tình trạng suy giảm chức năng tế bào beta tăng khoảng 1-4% hàng năm vì vậy khả năng phải sử dụng insulin điều trị cũng tăng dần theo thời gian bị bệnh.

Thể MODY3 (đột biến gen HNF-1 α) là thể thường gặp nhất trong số các thể MODY được phát hiện. Bệnh mang tính chất chủng tộc rõ rệt, một số chủng tộc thường gặp như: người châu Âu, Ấn Độ, Trung Quốc, Nhật, châu Phi và người Mỹ gốc Ấn.



Trong khi đó MODY1 cho tới nay trên thế giới mới phát hiện được 13 gia đình có mắc bệnh này.

Trong quá trình tiến triển của MODY1 và MODY3, nếu không được điều trị và quản lý tốt, bệnh tiến triển và xuất hiện đầy đủ các biến chứng của bệnh đái tháo đường. Thường xuất hiện sớm các biến chứng vi mạch đặc biệt là biến chứng võng mạc, thận. Trong nhiều nghiên cứu gần đây cho thấy bệnh nhân mắc MODY1 và MODY3 có sự suy giảm bài tiết insulin của tế bào beta thông qua test kích thích bằng glucose. Các nghiên cứu còn chứng minh ngoài suy giảm chức năng tế bào beta còn kèm theo sự suy giảm hoạt động của insulin. Tuy nhiên khả năng bài tiết insulin của tế bào beta lúc đói vẫn bình thường thì ngược lại bài tiết insulin lại không tăng khi glucose huyết tăng tới 125-145 mg/dL (7-8mmol/l).

Khi nghiên cứu thể MODY1 và MODY3 ở giai đoạn tiền lâm sàng cho thấy khả năng bài tiết insulin giảm rất sớm khi kích thích bằng glucose. Sự bài tiết glucose cũng giảm khi kích thích bằng arginin. Qua những nghiên cứu trên các tác giả cho rằng khi đột biến gen HNF-4 α có thể dẫn tới suy giảm chức năng tế bào beta, tế bào alpha và cả các tế bào sản xuất các polypeptid khác của tiểu đảo tụy. Hơn nữa các gen HNF-1 α và HNF-4 α bị đột biến, ngoài ảnh hưởng tới chức năng tế bào beta còn ảnh hưởng tới cả chức năng gan và thận bởi vì các gen này cũng có mặt tại gan và thận. Khi gen HNF-1 α bị đột biến dẫn tới giảm khả năng hấp thu đường của thận kèm theo giảm ngưỡng glucose của thận và hậu quả là glucose niệu tăng cao. Đột biến gen HNF-4 α ảnh hưởng tới quá trình sinh tổng hợp triglycerid và apolipoprotein. Triglycerid giảm ở 50% các trường hợp, apolipoprotein A_{II} và C_{II}, lipoprotein giảm ở 25% các trường hợp. Có thể đây là lý do tại sao các tổn thương mạch máu ở thể MODY1 và MODY3 thường xuất hiện muộn và ít trầm trọng hơn đái tháo đường type 1 và đái tháo đường typ 2.



+ **MODY2 (Glucokinase):** thể đột biến gen tổng hợp glucokinase (Thể MODY2) là thể thường gặp ở người trẻ, đặc biệt là ở trẻ em, với các biểu hiện lâm sàng kín đáo. Glucose huyết tăng ở mức độ nhẹ và trung bình, ngoài ra thể này còn gặp ở người bị đái tháo đường thai nghén và những người có tiền sử gia đình đái tháo đường. Theo một thông báo tháng 5/2003 cho thấy hiện nay đã phát hiện được khoảng 130 trường hợp mắc MODY2.

Thể MODY2 thường có biểu hiện lâm sàng kín đáo, glucose huyết ít khi tăng cao. Bệnh có thể kiểm soát tốt qua thay đổi chế độ ăn thích hợp. Glucose huyết thường nằm trong khoảng 110-140mg/dL (6,1-8,0 mmol/l) và tỷ lệ rối loạn dung nạp glucose xuất hiện sớm ngay sau khi sinh. Các biểu hiện lâm sàng thường xuất hiện muộn ở người nhiều tuổi hoặc béo phì. Khoảng 2% trường hợp phải dùng insulin mới kiểm soát được glucose huyết. Tăng glucose huyết ở người bị đột biến gen glucokinase gây MODY2 là hậu quả của giảm sự nhạy cảm của tế bào beta với kích thích của glucose và giảm khả năng tổng hợp glycogen từ glucose sau ăn của tế bào gan. Thể MODY2 có ảnh hưởng nhiều tới tình trạng thai nghén và sự phát triển của thai, gây giảm trọng lượng thai nhi. Tác động này là do suy giảm bài tiết insulin của thai và có thể gây tình trạng đái tháo đường nặng sơ sinh. Trong trường hợp này sử dụng insulin là hết sức cần thiết để cứu sống thai nhi.

Thể MODY2 là biểu hiện tình trạng giảm khả năng hoạt động của glucokinase ở tế bào beta tụy dẫn tới giảm khả năng phosphoryl hóa glucose trong tế bào beta, giảm nhạy cảm của tế bào beta với kích thích bởi nồng độ glucose. Nhiều nghiên cứu cho thấy có sự tăng ngưỡng kích thích của tế bào beta đối với glucose. Bình thường ngưỡng tế bào beta với glucose là 90mg/dL (5,0mmol/l) đã có thể kích thích tế bào beta bài tiết insulin, nhưng đối với MODY2 thì ngưỡng kích thích tế bào beta lên tới 108-126 mg/dL (6,0-7mmol/l) mới có khả năng kích thích được tế



bào beta giải phóng insulin. Đây là nguyên nhân gây tăng glucose huyết lúc đói và sau ăn ở người mắc MODY2.

+ **MODY4 (IPF-1)**: đột biến gen IPF-1 gây ra MODY4 là thể hiếm gặp. Thể MODY4 thường xuất hiện lẻ tẻ. Người bị đột biến gen này thường có glucose huyết tăng vừa khoảng 169mg/dL (9,4mmol/l). Khi nghiên cứu khả năng bài tiết insulin của tụy qua kích thích bằng truyền glucose liên tục, kết quả cho thấy khả năng bài tiết insulin của tế bào beta tụy giảm nặng.

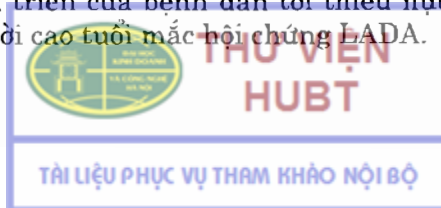
+ **MODY5 (HNF-1 β)**: đột biến gen HNF-1 β gây ra thể MODY5. Đây là thể hiếm gặp. Bệnh nhân thường có glucose huyết tăng kèm theo có u nang thận bẩm sinh, ngoài ra bệnh nhân có thể kèm theo những bất thường về bộ phận sinh dục.

+ **MODY6 (Neuro D₁ (B β T_A₂))**: đột biến gen Neuro D₁ (B β T_A₂) gần đây được phát hiện trong 2 người. Một người có đủ tiêu chuẩn để chẩn đoán thể MODY khi bệnh khởi phát < 25 tuổi, trường hợp này đã phải dùng insulin để quản lý glucose huyết. Qua nghiên cứu cho thấy có rối loạn chức năng tế bào beta. Như vậy đột biến gen Neuro D1 được gọi là thể MODY mới (thể MODY6).

Trong những nghiên cứu gần đây cho thấy một số trường hợp đái tháo đường khởi phát ở người trẻ nhưng không phát hiện thấy có bất kỳ một kiểu đột biến gen nào như đã nêu ở trên. Trong số này có khoảng 15-20% ở châu Âu và 80% gặp ở Nhật. Những trường hợp này được gọi là thể MODY mới chưa xác định được đột biến gen (MODY 7).

- Thể LADA (thể đái tháo đường type 1,5)

Thể LADA (Latent Autoimmune Diabetes in Adults), còn được gọi là thể đái tháo đường tự miễn khởi phát muộn. Thể LADA có thể xuất hiện bất kỳ ở lứa tuổi nào, tuy nhiên ở người trẻ mắc bệnh đái tháo đường thì tỷ lệ tìm thấy tự kháng thể cao hơn và sự tiến triển của bệnh dẫn tới thiếu hụt insulin nhanh chóng hơn người cao tuổi mắc hội chứng LADA.



Ở người đái tháo đường thể LADA có liên quan tới HLA thuộc genotype có nguy cơ cao (HLA-DQ.B1 0201/D302), tuy nhiên mối liên quan này không rõ nét bằng những người mắc đái tháo đường typ 1. Đặc điểm nổi bật ở người đái tháo đường thể LADA là chức năng tế bào beta của tụy nội tiết ở thời điểm chẩn đoán còn khá tốt cộng thêm có kèm theo tình trạng kháng insulin vì vậy rất dễ chẩn đoán nhầm với đái tháo đường typ 2, nếu không làm thêm xét nghiệm tìm GAD (glutamic acid decarboxylase antibody) và ICA (islet cell antibody) thì rất khó chẩn đoán xác định.

Tỷ lệ tự kháng thể ICA ở người đái tháo đường thể LADA thường thấp. Đây là một lý do để giải thích sự tiến triển của đái tháo đường tự miễn diễn biến chậm hơn so với quá trình tự miễn ở người đái tháo đường typ1, và cũng giải thích tại sao người bệnh vẫn đáp ứng với thuốc uống hạ glucose huyết trong một thời gian dài mà không cần sử dụng insulin.

Theo UKPDS, tỷ lệ tìm thấy ICA dương tính ở 5,8 % bệnh nhân, GAD dương tính chiếm 9,8 % trong số 3.672 bệnh nhân được chẩn đoán đái tháo đường typ2. Sự có mặt của tự kháng thể có liên quan tới tuổi mắc bệnh, thể trạng (BMI) và tình trạng suy giảm chức năng tế bào beta. Ở nhóm bệnh nhân bị bệnh đái tháo đường dưới 6 năm phải sử dụng insulin thì chỉ tìm thấy GAD dương tính 2.8%, ICA dương tính 5.3%. Ở nhóm bệnh nhân này nếu tuổi < 35 tuổi thì tỷ lệ ICA dương tính 94 % và GAD dương tính tới 84 %. Ở nhóm bệnh nhân > 55 tuổi bị đái tháo đường thì tỷ lệ ICA và GAD dương tính thấp hơn nhiều.

Theo Nguyễn Thy Khuê, Trần Quang Khánh (2002) cho thấy tỷ lệ LADA ở bệnh nhân đái tháo đường là rất cao, tỷ lệ GAD dương tính 13,7%, ICA dương tính 10,2%.

Thể LADA có đặc điểm rất khác biệt với đái tháo đường type 2 là có liên quan tới một số bệnh tự miễn khác như: Basedow, Hashimoto, Addison. Trong một số nghiên cứu cho



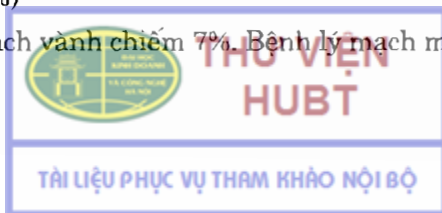
THƯ VIỆN
HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

thấy có mặt gen GAD₆₅ ở thể LADA thì liên quan chặt chẽ với bệnh lý tuyến giáp và tự miễn. Gen GAD₆₅ và TPOAb (Thyroid peroxidase) có liên quan chặt chẽ tới sự có mặt của gen HLA-DR₃DQ₂ ở bệnh nhân đái tháo đường thể LADA.

- **Thể MIDD** (Maternally inherited diabetes and deafness): đây là thể đái tháo đường có tính di truyền và bị điếc, bệnh này đã được mô tả từ những thập kỷ 90. Trong một nghiên cứu đa trung tâm phát hiện 54 bệnh nhân gồm 21 nam và 33 nữ có tuổi trung bình 50 tuổi, đái tháo đường và phát hiện có sự đột biến gen 3243 mt DNA. Theo dõi trung bình 9,9 năm cho thấy 41 % không cần dùng insulin, 46 % bị thất bại thứ phát với sulfonylurea và phải sử dụng insulin. Thể MIDD có một số đặc điểm như sau:

- + 13 % đái tháo đường phụ thuộc insulin
- + 7 % có nhiễm toan ceton
- + 100 % có kháng thể kháng tiểu đảo
- + HbA1c trung bình 7.5 %
- + 73 % đái tháo đường có tiền sử đái tháo đường thai nghén
- + 83 % có tiền sử gia đình đái tháo đường thế hệ thứ nhất
- + Thời điểm chẩn đoán < 35 tuổi chiếm 46 %
- Bệnh nhân không béo, BMI trung bình 20,2
- 100% có giảm thính lực
- 15% có bệnh lý cơ tim
- 20% có biểu hiện rối loạn tâm – thần kinh
- 8% có bệnh lý võng mạc ở thời điểm chẩn đoán
- Tăng huyết áp chiếm 28%
- Bệnh lý thận đái tháo đường chiếm 30% (microalbumin 18%, protein 5%)
- Bệnh mạch vành chiếm 7%. Bệnh lý mạch máu chi dưới 4%



Để chẩn đoán được thể bệnh này nên chú ý tới

- + Tính chất gia đình,
- + Bệnh khởi phát ở người trẻ
- + Thể trạng bình thường hoặc gầy (đái tháo đường type 2 không béo)
- + Dùng Coenzym Q10 có tác dụng tốt
- Đái tháo đường thai nghén: xem phần điều trị
- **Đái tháo đường người già:** tỷ lệ đái tháo đường và rối loạn glucose huyết lúc đói cũng như rối loạn dung nạp glucose rất khác nhau tùy theo cỡ mẫu nghiên cứu và độ tuổi nghiên cứu cũng như khác nhau giữa các chủng tộc và các nền kinh tế.

Tuổi tác là một yếu tố rất quan trọng có ảnh hưởng đến tỷ lệ mắc bệnh đái tháo đường. Trong nhiều nghiên cứu cho thấy tỷ lệ đái tháo đường tăng dần theo tuổi (Knowler 1978, Harris 1987. Ở Mỹ tuổi 45-55 có tỷ lệ mắc bệnh đái tháo đường gấp 4 lần so với nhóm từ 20-44 tuổi). Tuy nhiên ngày nay, đái tháo đường xuất hiện sớm ở người trẻ. Đái tháo đường tăng theo tuổi đạt tỷ lệ cao nhất ở tuổi 75-79 và giảm dần ở tuổi 80-84 (King 1993).

Nhiều nghiên cứu cho thấy tỷ lệ mắc đái tháo đường ở nữ cao hơn nam giới. Tuy nhiên nhiều nghiên cứu gần đây ở các nước phát triển như Mỹ, Hà Lan, Úc, New Zealand, Nhật đều cho thấy không có sự khác biệt nhiều về tỷ lệ mắc bệnh đái tháo đường giữa các giới ở cùng nhóm tuổi.

Đái tháo đường ở người cao tuổi còn có đặc điểm đặc trưng về đất nước mình sinh sống (Tỷ lệ đái tháo đường châu Âu khoảng 3-10 % trong khi đó các nước Arab, Ấn Độ có tỷ lệ mắc đái tháo đường từ 14-20 %. Nauru có 50 % dân số mắc đái tháo đường.



**THƯ VIỆN
HUBT**

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Đái tháo đường do xơ sỏi tụy: sỏi tụy gây ra bất thường về cấu trúc tụy và rối loạn chức năng tụy nội tiết và tụy ngoại tiết. Tiểu đảo tụy bị tổn thương sẽ dẫn đến hủy hoại tế bào β của tụy làm giảm tiết insulin. Khi 90% tụy nội tiết và tụy ngoại tiết bị tổn thương, Bệnh nhân sẽ có biểu hiện lâm sàng như: rối loạn hấp thu và tăng glucose huyết. Ở bệnh nhân có sỏi tụy, các tế bào α cũng bị tổn thương gây ra những bất thường về glucagon. Nồng độ glucagon ở bệnh nhân này giảm và không có phản ứng tăng tiết khi làm các nghiệm pháp truyền arginin, alanin và hạ glucose huyết. Do đó bệnh nhân mắc đái tháo đường có sỏi tụy thường bị biến chứng hạ glucose huyết.

Trong nghiên cứu về mối liên hệ giữa chuyển hóa acid béo và glucagon trong việc hình thành toan ceton cho thấy glucagon có ảnh hưởng rất lớn tới việc hình thành toan ceton. Người ta đã có những nghiên cứu giữa 2 nhóm đái tháo đường tít 1 và đái tháo đường có sỏi tụy bằng việc ngừng điều trị insulin. Kết quả cho thấy nhóm bệnh nhân đái tháo đường tít 1 nồng độ ceton trong máu và glucose máu tăng cao và tăng nhanh hơn so với nhóm đái tháo đường có sỏi tụy. Khi định lượng glucagon người ta thấy có sự thiếu hụt nồng độ glucagon ở nhóm đái tháo đường có sỏi tụy. Như vậy, do sự thiếu hụt glucagon, cho nên những bệnh nhân đái tháo đường có sỏi tụy rất hiếm khi bị biến chứng nhiễm toan ceton.

Các nghiên cứu về rối loạn chuyển hóa mỡ máu và chuyển hóa protid ở bệnh nhân đái tháo đường có sỏi tụy cho thấy: protein, cholesterol và triglycerid thường thấp. Điều này được giải thích do chế độ ăn, tình trạng nghiện rượu và rối loạn hấp thu ở bệnh nhân đái tháo đường có sỏi tụy.

Tỷ lệ mắc viêm tụy mạn cũng khác nhau giữa các vùng địa lý. Tỷ lệ mắc viêm tụy mạn ở Nhật Bản thấp hơn các vùng khác. Điều này được giải thích do tình trạng nghiện rượu ở Nhật Bản thấp hơn. Tuy nhiên, viêm tụy mạn ở Thụy Điển thấp hơn Đan



Mạch cho dù tình trạng nghiện rượu ở đây cao hơn. Nguyên nhân của sự khác nhau này còn chưa được rõ.

Cho dù các tế bào nội tiết và ngoại tiết của tụy hoạt động độc lập nhưng chúng có liên quan đến nhau về giải phẫu. Khi tế bào tụy tổn thương, gây ra những rối loạn về chức năng ngoại tiết thì chức năng nội tiết cũng bị rối loạn. Theo Ganda, 80-90% bệnh nhân mắc sỏi tụy sẽ có biến chứng đái tháo đường và rối loạn dung nạp glucose. Tỷ lệ này tăng dần theo thời gian mắc bệnh. Tại Mỹ và các nước phương Tây, tỷ lệ mắc đái tháo đường có sỏi tụy chiếm từ 1-2% các trường hợp bị đái tháo đường. Tại các nước nghèo vùng nhiệt đới, tỷ lệ mắc đái tháo đường do sỏi tụy có thể chiếm từ 10 - 15% các trường hợp bị đái tháo đường và có thể chiếm tới gần 50% các bệnh nhân dưới 30 tuổi bị đái tháo đường.

Những nghiên cứu về tỷ lệ mắc giữa nam và nữ cho thấy nam mắc nhiều hơn nữ. Một nghiên cứu tại Nhật thời gian gần đây cho kết quả nam: 45,4/100000 dân, nữ 12,4/100000 dân. Tại Mỹ, tỷ lệ mắc ở nam là 20,7/100000 dân, nữ là 14,6/100000 dân. Tỷ lệ mắc ở nam nhiều hơn nữ được giải thích do tình trạng nghiện rượu ở nam nhiều hơn.

Tuổi mắc bệnh có liên quan chặt chẽ với nguyên nhân gây bệnh. Theo Micheal và cộng sự, tuổi mắc bệnh sỏi tụy do rượu thường gặp từ 35 - 45 tuổi. Tuy nhiên ở các nước nghèo vùng nhiệt đới tại châu Phi và châu Á, sỏi tụy nằm trong bệnh cảnh viêm tụy xơ sỏi thường gặp ở lứa tuổi trẻ em và thiếu niên từ 12-20 tuổi. Khoảng 30-40% bệnh nhân viêm tụy mạn không tìm được nguyên nhân. Chúng được xếp vào nhóm nguyên nhân viêm tụy mạn vô căn. Bệnh nhân ở nhóm này thường gặp ở 2 nhóm tuổi. Nhóm tuổi trẻ (15 - 30 tuổi) thường gặp với triệu chứng đau bụng dữ dội, rối loạn chức năng tụy ngoại tiết và nội tiết nặng, nhóm tuổi già (50-70 tuổi) thường có triệu chứng lâm sàng nhẹ hơn.



THƯ VIỆN
Y HỌC

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Đặc điểm lâm sàng: đau bụng là triệu chứng thường gặp ở khoảng 80% bệnh nhân viêm tụy mạn. Triệu chứng đau thường âm ỉ nhưng kéo dài làm ảnh hưởng đến cuộc sống của người bệnh, lý do chính khiến bệnh nhân đi khám bệnh. Bệnh nhân thường đau vùng thượng vị, đôi khi đau ở vùng thượng vị lệch trái. Đau âm ỉ, kéo dài, thường lan ra sau lưng ở vị trí giữa lưng 12 và thắt lưng 2 hoặc có thể lan lên vai trái. Khi đau người bệnh phải ngồi xổm, hoặc gập người ra đằng trước. Đau sau ăn có thể xảy ra kèm theo buồn nôn và nôn. Nôn cũng không giảm được triệu chứng đau. Đây là triệu chứng lâm sàng khác với triệu chứng lâm sàng của viêm dạ dày và hẹp môn vị. Triệu chứng đau có thể khác nhau tùy từng bệnh nhân thậm chí có thể khác nhau tùy từng giai đoạn của bệnh. Đau bụng có thể giảm cùng với sự tiến triển của bệnh. Theo Ammann và cộng sự cho thấy có khoảng 50% bệnh nhân viêm tụy mạn do rượu đau bụng có thể giảm trong một giai đoạn dài của bệnh khi chức năng tụy bị suy giảm.

Có một số cơ chế được đưa ra để giải thích triệu chứng đau của viêm tụy mạn cũng để giải thích lý do tại sao triệu chứng đau bụng không giảm khi điều trị bằng các thuốc giảm đau, nội soi hay phẫu thuật:

- + Tăng áp lực trong lòng ống tụy (do sỏi hoặc do tắc nghẽn)
- + Viêm tụy hay tổ chức quanh tụy
- + Nhồi máu tụy
- + Tổn thương thần kinh ngoại vi
- + Nang giả tụy

- Sụt cân: buồn nôn, nôn, chán ăn và sụt cân là triệu chứng thường gặp của bệnh đái tháo đường có sỏi tụy. Nguyên nhân chính gây ra sụt cân do người bệnh ăn kém vì đau bụng thường tăng lên sau ăn làm người bệnh sợ ăn, do triệu chứng rối loạn hấp thu và do sụt cân cũng đồng thời là triệu chứng của đái tháo đường.



THƯ VIỆN
HUBT

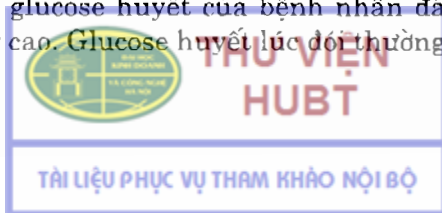
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Rối loạn tiêu hóa: triệu chứng đi ngoài phân mỡ và sống phân xảy ra khi có suy giảm men tụy. Ở bệnh nhân viêm tụy mạn, ỉa phân mỡ thường gặp sau 10 năm khởi phát bệnh, khi men tụy thiếu hụt >10% so với bình thường. Chức năng tiêu hóa mỡ sẽ giảm nhanh hơn chức năng tiêu hóa protid, cho nên ỉa phân mỡ sẽ xảy ra nhanh hơn và nặng hơn ỉa sống phân.

- Đái tháo đường: khoảng 80-90% bệnh nhân sỏi tụy có biểu hiện lâm sàng bệnh đái tháo đường. Biểu hiện lâm sàng bệnh đái tháo đường ở bệnh nhân sỏi tụy nguyên nhân do rượu thường xuất hiện sau 35 tuổi. Đối với những bệnh nhân viêm tụy xơ sỏi, biểu hiện lâm sàng bệnh đái tháo đường thường xảy ra sớm, hay gặp ở lứa tuổi từ 12-20. Theo Yajnik và cộng sự, trên 58% bệnh nhân đái tháo đường sỏi tụy có chỉ số BMI < 18. Đặc điểm lâm sàng của đái tháo đường sỏi tụy thường nặng, với các triệu chứng lâm sàng điển hình của bệnh đái tháo đường là uống nhiều, đái nhiều, giảm cân, mệt mỏi. Tuy nhiên một số bệnh nhân có thể trạng tốt triệu chứng lâm sàng thường không rõ ràng bị che lấp bởi các triệu chứng của sỏi tụy như đau bụng, rối loạn tiêu hóa. Những bệnh nhân này thường đi khám vì triệu chứng của sỏi tụy và tình cờ phát hiện đái tháo đường.

Về biến chứng cấp tính ở những bệnh nhân đái tháo đường có sỏi tụy, theo Wakagusi, hạ glucose huyết là biến chứng rất thường gặp do đó việc điều trị insulin rất khó khăn. Điều này được giải thích là do ở những bệnh nhân này tổn thương cả tế bào α và β của tiểu đảo langerhans làm giảm đồng thời cả insulin và glucagon, kèm theo thiếu năng lượng từ khẩu phần ăn nhất là những bệnh nhân nghiện rượu. Người ta thấy rằng những bệnh nhân này ít khi bị nhiễm toan ceton, mặc dù bỏ tiêm insulin trong thời gian dài và có biểu hiện lâm sàng rầm rộ uống nhiều, khát nhiều, dấu hiệu mất nước rõ và xét nghiệm có glucose huyết tăng cao.

Theo Samal, glucose huyết của bệnh nhân đái tháo đường có sỏi tụy thường cao. Glucose huyết lúc đói thường từ 11,1- 22,2



mmol/l và liều điều trị insulin trung bình hàng ngày là 40 ± 12 UI/ ngày. Trước đây người ta cho rằng bệnh đái tháo đường có sỏi tụy ít gặp các biến chứng mạn tính do bệnh nhân thường chết trước khi biến chứng mạn tính xảy ra. Tuy nhiên những nghiên cứu gần đây cho thấy cả biến chứng mạch máu lớn và nhỏ đều gặp ở bệnh nhân đái tháo đường có sỏi tụy. Theo Yajnik, khoảng 33% bệnh nhân đã biến chứng ở lần đầu tiên phát hiện đái tháo đường. Biến chứng mắt và thận là hai biến chứng hay gặp nhất. Theo Rema và cộng sự biến chứng mắt ở bệnh nhân đái tháo đường có sỏi tụy cũng giống như các trường hợp đái tháo đường khác. Biến chứng thận gặp khoảng 8,9% các trường hợp. Suy thận do đái tháo đường cũng được phát hiện ở một số bệnh nhân đái tháo đường có sỏi tụy. Các biến chứng về thần kinh ngoại vi, thần kinh tự động cũng là những biến chứng thường gặp ở bệnh nhân đái tháo đường có sỏi tụy.

Biến chứng mạch máu lớn hầu như không gặp ở bệnh nhân đái tháo đường có sỏi tụy. Điều này được giải thích do ba lý do: bệnh thường khởi phát ở bệnh nhân trẻ tuổi, thể trạng suy kiệt, nồng độ mỡ trong máu thấp. Tuy nhiên người ta cũng phát hiện ra nhiều trường hợp bệnh nhân bị nhồi máu cơ tim, biến chứng mạch máu ngoại vi, tai biến mạch máu não. Theo một nghiên cứu của Mohan thời gian gần đây so sánh về biến chứng mạch máu lớn và nhỏ giữa 2 nhóm đái tháo đường tít 2 và đái tháo đường có sỏi tụy cho thấy: các biến chứng về mạch máu nhỏ giữa 2 nhóm là như nhau, còn biến chứng mạch máu lớn của nhóm đái tháo đường có sỏi tụy thì thấp hơn.

- Đặc điểm cận lâm sàng

+ Không giống với viêm tụy cấp, ở bệnh nhân có sỏi tụy các enzym tụy như amylase, lipase, trypsin có thể tăng nhẹ, bình thường hoặc không tăng. Khi xảy ra những đợt cấp, các enzym tụy có thể tăng nhẹ nhưng không thể cao như trong viêm tụy cấp.



+ Theo Ganda, 80-90% bệnh nhân sỏi tụy có biến chứng đái tháo đường. Do đó định lượng nồng độ glucose trong máu rất có giá trị chẩn đoán và theo dõi đái tháo đường ở bệnh nhân sỏi tụy. Theo Samal, nồng độ glucose máu lúc đói ở bệnh nhân đái tháo đường có sỏi tụy thường từ 11,1mmol/l đến 22,2 mmol/l.

+ Protein toàn phần và albumin máu ở bệnh nhân đái tháo đường có sỏi tụy thường giảm do tình trạng suy dinh dưỡng kéo dài.

+ Lipid máu ở bệnh nhân đái tháo đường có sỏi tụy thường giảm do bệnh nhân suy dinh dưỡng. Khi nồng độ lipid máu tăng rất có giá trị chẩn đoán nguyên nhân gây sỏi tụy, tuy nhiên điều này hiếm gặp tăng lipid máu hiếm khi gây sỏi tụy.

+ Calci tăng có giá trị gợi ý chẩn đoán nguyên nhân sỏi tụy.

Xét nghiệm phân: để đánh giá chức năng tụy ngoại tiết người ta tiến hành định lượng các thành phần trong phân như định lượng mỡ và định lượng chymotrypsin

Định lượng mỡ trong phân: mỡ trong phân có thể được định lượng bằng nhuộm sudan phân và xác định số lượng mỡ được thải ra trong ngày. Bình thường chỉ < 7% lượng mỡ ăn vào được thải ra ngoài theo phân khi cho bệnh nhân ăn chế độ ăn kiêng 100g mỡ/ ngày. Lượng mỡ ra trong phân sẽ nhiều hơn khi có biểu hiện của hội chứng kém hấp thu.

Định lượng chymotrypsin trong phân: bằng phương pháp sắc ký màu. Đây cũng là một xét nghiệm để đánh giá chức năng tụy ngoại tiết.

Các test đánh giá chức năng tụy ngoại tiết: được áp dụng khi việc chẩn đoán bệnh viêm tụy mạn bằng các phương pháp chẩn đoán hình ảnh chưa chắc chắn hoặc để xác định có cần thiết phải dùng enzym điều trị thay thế không. Có hai loại test đánh giá chức năng tụy ngoại tiết: test gián tiếp (tubeless tests) và test trực tiếp (tube tests). Test có giá trị nhất trong đánh giá



chức năng tụy ngoại tiết là test secretin- cholecystokinin (test trực tiếp). Đặc biệt là viêm tụy mạn thể nhẹ và trung bình. Tiêm tĩnh mạch 0,6-1 đơn vị/kg/ giờ secretin và 75ng/kg/giờ cerulein hoặc 40-50ng/kg/giờ cholecystokinin trong 60 phút. Định lượng thể tích dịch tá tràng và bicarbonat để đánh giá chức năng tụy ngoại tiết.

Lundh test là thử nghiệm gián tiếp đánh giá chức năng tụy ngoại tiết. Bệnh nhân được thực hiện chế độ ăn gồm 6% mỡ, 5% protein, 15% carbohydrat để kích thích tụy. Dịch tụy được thu thập bằng phương pháp nội soi mật tụy ngược dòng để phân tích về số lượng, bicarbonat, enzym. Tuy nhiên đây là phương pháp tốn kém và có nhiều tai biến nên không còn được sử dụng rộng rãi. Ngoài ra còn có một số test khác như: bentiromid test, pancreolauryl test, fecal chymotrypsin test, schilling test...

Chẩn đoán hình ảnh:

- Chụp Xquang bụng không chuẩn bị: sỏi tụy là những vết cản quang nằm ở vùng tụy. Chụp Xquang bụng không chuẩn bị là phương pháp đơn giản, ít tốn kém và phổ biến. Chụp bụng không chuẩn bị có khả năng phát hiện khoảng 30-70% bệnh nhân sỏi tụy. Chụp bụng không chuẩn bị có những hạn chế như: không thấy được những tổn thương kèm theo ở tụy và các tạng lân cận, không phát hiện sỏi quá nhỏ hoặc tỷ lệ calci thấp.

- Siêu âm: trên siêu âm ta có thể phát hiện được sỏi tụy, kích thước, hình dáng, bờ, cấu trúc nhu mô tụy, kích thước ống tụy, nang giả tụy...Siêu âm có độ nhạy 60-70% và có độ đặc hiệu lên tới 80-90%. Tuy nhiên siêu âm có hạn chế ở những bệnh nhân béo, nhiều hơi trong ổ bụng.

- Chụp cắt lớp vi tính: phương pháp này có thể phát hiện được những viên sỏi nhỏ, những khu vực tụy bị xơ hóa mà Xquang và siêu âm không nhìn thấy được.

- Chụp mật tụy ngược dòng qua nội soi (ERCP): là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán viêm tụy mạn sỏi tụy. ERCP có độ



THƯ VIỆN
HUBT

nhậy và độ đặc hiệu lên tới 90-100%. ERCP có khả năng phát hiện những thay đổi rất nhỏ ở ống tụy: giãn nhẹ ống tụy, sỏi nhỏ trong lòng ống tụy.

Ngoài ra còn có một số phương pháp chẩn đoán khác như: siêu âm nội soi, chụp cộng hưởng từ hạt nhân.

Điều trị giảm đau

- Ngừng uống rượu: việc ngừng uống rượu sẽ làm giảm tần suất và mức độ của cơn đau bụng.

- Thuốc giảm đau: nhóm thuốc giảm đau chống viêm không steroid (NSAIDs) là sự lựa chọn đầu tiên ở bệnh nhân có sỏi tụy. Liều dùng tùy vào từng bệnh nhân, nên dùng liều thấp nhất có tác dụng. Đối với những bệnh nhân có cơn đau dữ dội và kéo dài không đáp ứng với thuốc giảm đau thông thường thuốc giảm đau gây nghiện (nhóm thuốc giảm đau có chứa opiat) nên được chỉ định và cần theo dõi tác dụng phụ của thuốc.

- Bổ sung men tụy có tác dụng giảm đau trong viêm tụy mạn do thuốc có tác dụng ức chế giải phóng men tụy làm giảm áp lực trong lòng ống tụy. Thuốc thường dùng: protease (>25000 USP đơn vị/viên), liều thường dùng 4-8 viên chia 4 lần trong ngày.

- Thuốc chống oxy hóa: cũng có tác dụng giảm đau ở bệnh nhân nghiện rượu. Tuy nhiên tác dụng của nhóm thuốc này còn chưa rõ ràng.

Điều trị rối loạn hấp thu: rối loạn hấp thu gây ra triệu chứng ỉa phân lỏng phân nát. Để điều trị triệu chứng này bệnh nhân cần được thực hiện chế độ ăn kiêng mỡ, bổ sung men tụy. Các nghiên cứu đều cho thấy việc bổ sung men tụy sớm sẽ làm giảm triệu chứng rối loạn tiêu hóa và cải thiện chất lượng cuộc sống.

Điều trị đái tháo đường: việc điều trị bệnh đái tháo đường ở bệnh nhân có sỏi tụy cũng tương tự như các bệnh nhân



đái tháo đường khác. Những bệnh nhân này phải được thực hiện chế độ ăn đủ năng lượng và protein do có thể trạng suy dinh dưỡng và suy kiệt. Đa số các bệnh nhân cần được điều trị bằng insulin, thuốc viên hạ glucose huyết chỉ có tác dụng ở một số trường hợp đái tháo đường mức độ nhẹ.

- **Phẫu thuật:** Phẫu thuật được chỉ định khi đau bụng không đáp ứng với điều trị nội khoa. Các kỹ thuật thường làm là: lấy sỏi giải phóng áp lực ống tụy, đặt drain dẫn lưu tụy- hồng tràng, cắt tụy bán phần. Tán sỏi ngoài cơ thể và nội soi gấp sỏi cũng có tác dụng, tuy nhiên không thể lấy hết sỏi trong ống tụy.

Qua nghiên cứu trên 30 bệnh nhân đái tháo đường có sỏi tụy tại khoa Nội Tiết - Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 10/2003-11/2004, của Nguyễn Bá Ngọc và Đỗ Trung Quân cho thấy:

+ Tuổi thường gặp từ 30- 59 tuổi. Tỷ lệ nam > nữ: 6,5/1.

+ Uống rượu là nguyên nhân gây sỏi tụy thường gặp: 86,7%.

+ Triệu chứng lâm sàng đái tháo đường tương tự như đái tháo đường týp 1 (uống nhiều, khát nhiều, đái nhiều, gầy nhiều) nhưng không gặp biến chứng nhiễm toan ceton cho dù bệnh nhân bỏ thuốc điều trị, là nguyên nhân chính khiến bệnh nhân nhập viện.

+ Đặc điểm lâm sàng sỏi tụy thường là đau thượng vị (66,7%), rối loạn tiêu hóa (60%), gầy sút (70%). Triệu chứng đau bụng thường nhẹ nên dễ bỏ sót chẩn đoán.

+ Biến chứng tăng áp lực thẩm thấu chiếm 36,7%.

+ Biến chứng mạn tính: bệnh lý võng mạc (20%), đục thủy tinh thể (10%), biến chứng thần kinh ngoại vi (26,7%), protein niệu (6,7%). Chưa gặp biến chứng mạch máu lớn, hội chứng thận hư và suy thận.

+ Các xét nghiệm sinh hóa áp dụng trong nghiên cứu ít có ý nghĩa trong chẩn đoán sỏi tụy nhưng có giá trị trong tiên lượng bệnh.



THƯ VIỆN
HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

+ Liều insulin điều trị: $0,65 \pm 0,26$ UI/kg/ngày. tỷ lệ khá cao bị hạ glucose huyết trong quá trình điều trị mặc dù kiểm soát glucose huyết chặt chẽ.

IV. LÂM SÀNG

A. ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYPE 1 (thể phụ thuộc insulin)

Thể này thường gặp ở người < 35 tuổi và trẻ em, khởi phát lâm sàng nói chung mang tính chất đột ngột.

Hội chứng tăng glucose huyết: đái nhiều, uống nhiều cả ngày lẫn đêm khoảng 3-4lít, trung bình đái 4-5lít/ngày, ăn khỏe, chóng đói, gầy sút nhanh, luôn có cảm giác khô miệng.

Hội chứng dị hóa biểu hiện bằng sút cân, có khi sút hàng chục cân trong vòng vài tháng, bệnh nhân mệt mỏi, suy nhược. Trong trường hợp chẩn đoán muộn bệnh nhân có thể tử vong do biến chứng hôn mê nhiễm toan. Có thể bệnh nhân bị hôn mê nhiễm toan vào viện cấp cứu mới phát hiện bị bệnh đái tháo đường. Chẩn đoán bệnh đái tháo đường đôi khi nhờ sự xuất hiện các triệu chứng nhiễm trùng như mụn nhọt ngoài da, viêm ngứa âm đạo, âm hộ, viêm quy đầu, rối loạn cương dương, giảm tình dục, viêm quanh răng...hoặc người bệnh cảm thấy gầy sút nhanh, mệt mỏi, khả năng làm việc giảm không rõ nguyên nhân.

Cận lâm sàng

- Glucose huyết lúc đói thường tăng rất cao có khi trên 300 mg/dl
- Glucose niệu nhiều: thường trên 200mg/dl
- Ceton niệu dương tính. Đây là đặc trưng của tình trạng thiếu insulin, trong những trường hợp nặng, tình trạng nhiễm toan ceton sẽ dẫn tới toan chuyển hóa nặng, pH và dự trữ kiềm hạ thấp, rối loạn nước và điện giải. Những rối loạn trên sẽ hết nhanh chóng nếu điều trị insulin kịp thời và đầy đủ.



- Nồng độ insulin huyết rất thấp có khi không đo được.
- C-Peptid huyết tương không hoặc ít đáp ứng với kích thích bằng glucagon hoặc glucose.
- HbA1c tăng cao biểu hiện của mất cân bằng glucose huyết kéo dài.
- Rối loạn lipid: triglycerid tăng, HDL giảm. LDL, tăng (HDL: lipoprotein có tỷ trọng phân tử cao, *LDL: lipoprotein có tỷ trọng phân tử thấp*)
- Kháng thể kháng tiểu đảo ICA (+)

B. ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYPE 2 (đái tháo đường thể không phụ thuộc insulin)

Thể này có thể gặp ở bất cứ lứa tuổi nào, nói chung đa số gặp ở lứa tuổi trên 35. Các trường hợp phát hiện bệnh cũng rất khác nhau. Bệnh thường tiến triển âm thầm không bộc lộ các triệu chứng lâm sàng. Trên 80% các trường hợp phát hiện bệnh là nhờ xét nghiệm máu trong khám sức khỏe định kỳ hoặc phát hiện tình cờ. Nên chú ý kiểm tra các trường hợp béo phì, phụ nữ sinh con trên 4kg hoặc trong gia đình có người bị đái tháo đường. Hiếm gặp trường hợp có triệu chứng lâm sàng điển hình như: uống nhiều, đái nhiều, gầy sút. Đôi khi chẩn đoán được bệnh đái tháo đường ở bệnh nhân đến với thầy thuốc vì lý do như: xơ tiền liệt tuyến, áp xe cơ, hậu bối, nhiễm trùng tiết niệu, viêm quanh răng, viêm phổi, tai biến mạch não, nhồi máu cơ tim, bệnh lý võng mạc mắt hoặc liệt dương.... Nhiều trường hợp vào cấp cứu vì hôn mê tăng áp lực thẩm thấu mới phát hiện bị đái tháo đường typ 2.

Đái tháo đường type 2 thường gặp trong gia đình có bố, mẹ hoặc anh chị em, họ hàng có người đã được chẩn đoán mắc bệnh đái tháo đường từ trước hoặc phụ nữ đẻ con trên 4kg.



Ở thể này có thể phát hiện được các biến chứng ngay khi mới phát hiện đái tháo đường như: tim mạch, thần kinh, nhiễm khuẩn, rối loạn chuyển hóa, rối loạn cương dương... vì vậy khi khám lâm sàng cần thăm khám và hỏi bệnh kỹ để phát hiện những yếu tố thuận lợi đối với các biến chứng như: nghiện rượu, hút thuốc lá, tăng huyết áp, thói quen ăn nhiều mỡ, thói quen ăn mặn, chất ngọt, ít vận động...

Cận lâm sàng:

- Glucose huyết thường tăng vừa (2-3g/l), bệnh nhân có thể có rất ít hoặc không có triệu chứng lâm sàng.
- Thường có kèm theo rối loạn lipid huyết: cholesterol thường tăng cao, tăng triglycerid. HDL giảm, LDL tăng đây là biểu hiện tình trạng rối loạn lipid cần điều trị.
- Soi đáy mắt và chụp động mạch võng mạc bằng fluorescein có thể phát hiện được 5-10% các trường hợp có tổn thương động tĩnh mạch võng mạc sớm.
- Protein niệu xuất hiện khi có biến chứng thận.
- Định lượng microalbumin niệu để phát hiện sớm tổn thương thận.
- Điện tâm đồ phát hiện suy động mạch vành, tăng gánh tâm thu do tăng huyết áp.
- Đối với trường hợp có đau ngực cần chú ý kiểm tra tình trạng động mạch vành: làm nghiệm pháp gắng sức, chụp mạch vành, chụp 64 lớp cắt động mạch vành.

V. CẬN LÂM SÀNG

Đối với bệnh nhân bị đái tháo đường. Các xét nghiệm cận lâm sàng rất cần thiết vì ngoài giá trị giúp cho chẩn đoán và phân loại bệnh, còn có giá trị trong quá trình theo dõi và tiên lượng bệnh.



**THƯ VIỆN
HUBT**

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

A. GLUCOSE HUYẾT

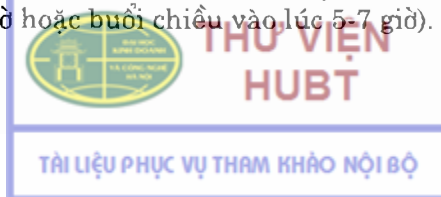
1. Xét nghiệm glucose huyết

Xét nghiệm phải tiến hành lúc đói tức là người được làm xét nghiệm đã phải nhịn đói từ 8-10 giờ trước khi lấy máu làm xét nghiệm, nếu glucose huyết trên 7 mmol/l (126mg/dl) làm ít nhất 2 lần đều trên 7 mmol/l hoặc glucose huyết 2 giờ sau uống 75 gam đường (nghiệm pháp tăng glucose huyết chuẩn. WHO) nếu trên 11,1mmol/l(200mg/dl) thì xác định chẩn đoán đái tháo đường.

Bảng chẩn đoán đái tháo đường bằng máu mao mạch

	Glucose huyết lúc đói	Glucose huyết 2 giờ sau uống 75 gam glucose
Đái tháo đường	7 mmol/l (126 mg/dl)	11,1mmol/l (200mg/dl)
RLDNG (rối loạn dung nạp glucose)	> 5,6 < 6,9 mmol/l (> 100 < 126mg/dl)	> 7,8 < 11,1 mmol/l (> 140 < 200 mg/ dl)
Bình thường	< 5,6 mmol/l (≤100mg/dl)	< 7,8 mmol/l (< 140 mg/dl)

Lấy máu ở đầu ngón tay (lấy máu toàn phần ở mao mạch) để xét nghiệm glucose huyết. Glucose huyết lúc đói ở người khỏe mạnh là từ 3,3mmol/l đến 5,6 mmol/l (60 - 100 mg/dl). Đây là phương pháp thường được áp dụng nhất đặc biệt là đối với bệnh nhân tự theo dõi glucose huyết. Cần nhớ rằng, kết quả glucose huyết chỉ phản ánh mức độ glucose huyết tại thời điểm lấy máu xét nghiệm, vì vậy ở các thời điểm lấy máu khác nhau sẽ cho kết quả glucose huyết không giống nhau. Để tránh sai sót có thể xảy ra, các bệnh nhân nên áp dụng lấy máu xét nghiệm ở điều kiện tương đối đồng nhất tức là đã nhịn đói 8-10 giờ (Buổi sáng vào lúc 6- 8 giờ hoặc buổi chiều vào lúc 5-7 giờ).



Đối với các trường hợp glucose huyết lúc đói bình thường thì không cần tiến hành nghiệm pháp tăng glucose huyết. Nếu kết quả glucose huyết ở giới hạn cao của người bình thường hoặc nghi ngờ đái tháo đường thì nên tiến hành nghiệm pháp tăng glucose huyết bằng đường uống để có chẩn đoán xác định.

Trước khi tiến hành nghiệm pháp tăng glucose huyết (NFTGH) bệnh nhân phải nhịn đói, các trường hợp glucose huyết cao nghi ngờ đái tháo đường đều phải tiến hành NFTGH theo tiêu chuẩn của WHO. Khi tiến hành nghiệm pháp phải chú ý tới một số yếu tố có thể ảnh hưởng tới kết quả của nghiệm pháp như tình trạng dinh dưỡng, các bệnh phối hợp, các loại thuốc đang được điều trị...

- Khuyến bệnh nhân ăn uống bình thường ba ngày trước khi làm nghiệm pháp.
- Không tiến hành NFTGH ở bệnh nhân có bệnh lý cấp tính kèm theo.
- Không được dùng các thuốc nhóm glucocorticoid, lợi tiểu, thuốc chẹn beta giao cảm ít nhất ba ngày trước khi làm nghiệm pháp.
- Trước khi tiến hành nghiệm pháp bệnh nhân phải nghỉ ngơi ít nhất 30 phút.

Tiến hành nghiệm pháp tăng glucose huyết (WHO)

- Lấy máu định lượng glucose huyết lúc đói.
- Cho bệnh nhân uống 75 gam glucose pha trong 250 ml nước sôi để nguội, uống trong thời gian 5 phút.
- 2 giờ sau khi uống, lấy máu định lượng glucose huyết.

Đối với một số trường hợp, có thể lấy máu định lượng glucose huyết sau uống 75 gam glucose ở các thời điểm 30-60-90-120-180 phút tùy theo mục đích chẩn đoán.



**THƯ VIỆN
HUBT**

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Bảng đánh giá nồng độ glucose huyết mao mạch sau uống 75 gam glucose (WHO)

	0 phút	30 - 90 phút	120 phút
Bình thường	5,6 – 6,7 mmol/l	< 11,1mmol/l	< 7 - 8 mmol/l
RLDNG	5,6 – 6,9 mmol/l	≥ 11,1mmol/l	7,8 - 11mmol/l
Đái tháo đường	> 6,9 mmol/l	≥ 11mmol/l	≥ 11,1mmol/l

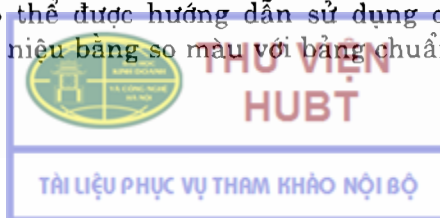
2. Hướng dẫn người bệnh tự theo dõi glucose huyết

Đối với bệnh nhân, tự theo dõi và đánh giá diễn biến của glucose huyết là rất cần thiết để điều chỉnh chế độ ăn, luyện tập và các thuốc hạ glucose huyết trước khi gặp bác sĩ chuyên khoa và người bệnh lưu kết quả để có thể tự đánh giá hiệu quả điều trị có phù hợp và tốt hay không, trên cơ sở đó người bệnh góp phần điều chỉnh chế độ ăn và luyện tập phù hợp. Nên giới thiệu và hướng dẫn cho bệnh nhân biết sử dụng các dụng cụ đo glucose huyết. Hiện nay có nhiều công ty sản xuất máy thử glucose huyết tự động đọc kết quả nhanh nhỏ gọn, thao tác dễ dàng, thường dùng để tự theo dõi glucose huyết đối với bệnh nhân đái tháo đường.

Thường lấy máu ở đầu ngón tay để xét nghiệm, vì vậy trước khi lấy máu phải kiểm tra và sát trùng đầu ngón tay cẩn thận, lau khô cồn ở đầu ngón tay nếu không giọt máu sẽ lan rộng khó lấy mẫu làm xét nghiệm.

Bệnh nhân tự theo dõi glucose huyết phải tiến hành ít nhất hai lần trong một ngày vào lúc đói và 2 giờ sau khi ăn.

Ngoài phương pháp dùng máy đo glucose huyết tự động, người bệnh có thể được hướng dẫn sử dụng que thử glucose huyết, glucose niệu bằng so màu với bảng chuẩn. Phương pháp

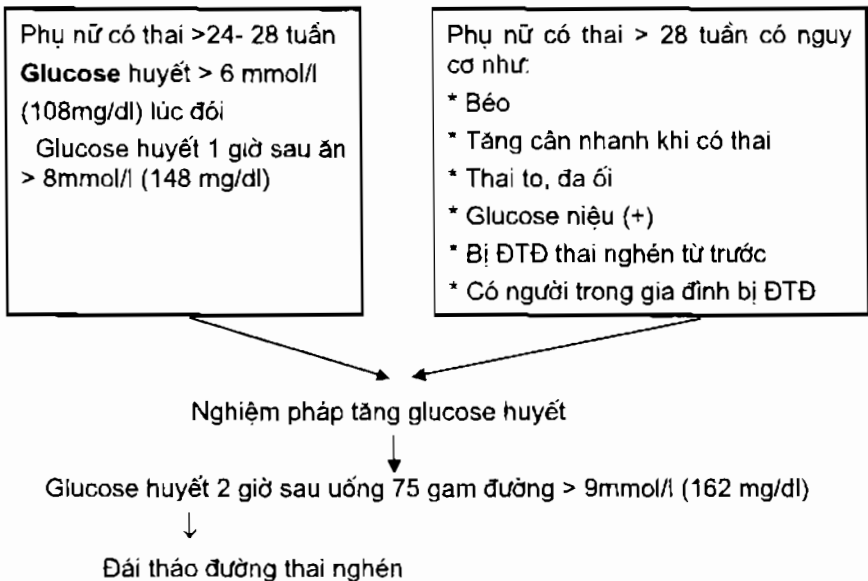


này chỉ áp dụng được với các bệnh nhân thị lực bình thường và không bị mù màu. Phương pháp này có tính chất tạm thời, kết quả thiếu chính xác do phụ thuộc vào chủ quan người đọc.

3. Chẩn đoán đái tháo đường thai nghén

Đái tháo đường thai nghén là một thể đái tháo đường không phải hiếm gặp, chẩn đoán hoàn toàn dựa vào xét nghiệm cận lâm sàng và nghiệm pháp tăng glucose huyết. Phải chú ý đặc biệt ở phụ nữ có thai nằm trong đối tượng có nguy cơ để quản lý và theo dõi.

Bảng chẩn đoán đái tháo đường thai nghén
(LOWY- Textbook of Diabetes - Oxford 1991)



B. GLUCOSE NIỆU

Ở người bình thường, trong nước tiểu không có glucose. Ngưỡng glucose của thận trung bình từ 160- 180 mg/dl (8,9 - 10mmol/l). Khi glucose huyết tăng cao vượt quá ngưỡng của thận, tức là vượt quá khả năng tái hấp thu glucose của thận, khi đó glucose sẽ xuất hiện trong nước tiểu. Ngưỡng glucose của thận thay đổi khác nhau đối với từng cá nhân, đặc biệt là người cao tuổi ngưỡng glucose thường cao. Bệnh nhân có bệnh lý cầu thận thì khả năng bài tiết glucose ra nước tiểu cũng giảm. Một số trường hợp mặc dù glucose huyết bình thường nhưng vẫn xuất hiện glucose trong nước tiểu, các trường hợp này do ngưỡng thận thấp hơn bình thường và được gọi là đái đường do ngưỡng thận thấp (bệnh hiếm gặp). Đó là một số lý do làm giảm giá trị xét nghiệm glucose niệu. Tuy nhiên xét nghiệm glucose niệu có giá trị khi làm đồng thời cùng với glucose huyết và phương pháp lấy nước tiểu xét nghiệm phải đúng là nước tiểu bài tiết ở thời điểm đó.

Phương pháp lấy nước tiểu xét nghiệm như sau: trước khi lấy nước tiểu 15-20 phút bệnh nhân phải đi tiểu hết, đảm bảo bàng quang rỗng. Cho bệnh nhân uống 1/4 lít nước sôi để nguội, sau đó đặt ống thông bàng quang lấy nước tiểu xét nghiệm, kết quả glucose niệu ở thời điểm này thường phản ánh đúng tình trạng chuyển hóa glucose trong máu.

Có thể xét nghiệm nước tiểu 24 giờ hoặc cứ 3 - 4 giờ lấy nước tiểu một lần định lượng glucose, làm như vậy trong 24 giờ, tổng số lượng glucose trong các lần xét nghiệm chia cho số lần lấy mẫu sẽ được kết quả có giá trị tương đương với xét nghiệm nước tiểu trong 24 giờ.

Có nhiều phương pháp kiểm tra nồng độ glucose trong nước tiểu giúp cho thầy thuốc và bệnh nhân trong quá trình theo dõi và điều trị, đặc biệt là các giấy thử glucose niệu như: Glukotes,



Clinites, Diastix. Trước khi dùng phải luôn kiểm tra hạn dùng, màu sắc que thử và cách sử dụng ghi trên hộp để tránh sai sót không đáng có.

C. CETON NIỆU

Thể ceton được hình thành trong cơ thể là do tăng phân hủy lipid tạo ra. Thể ceton gồm 3 thành phần: acetoacetat, aceton và β -hydroxybutyrat, chúng được đào thải ra nước tiểu. Thường gặp ở bệnh nhân đái tháo đường type 1, ở người bình thường không có thể ceton trong nước tiểu.

Trong tình trạng toan chuyển hóa do đái tháo đường, cơ thể đào thải nhiều ceton ra nước tiểu. Đây là dấu hiệu rất có giá trị báo trước tình trạng hôn mê nhiễm toan ceton có thể xuất hiện nếu không điều trị kịp thời. Đối với tất cả các bệnh nhân đái tháo đường nếu không kiểm soát tốt glucose huyết thì nên kiểm tra thể ceton trong nước tiểu thường xuyên. Khi bị nhiễm trùng, đặc biệt là các bệnh nhiễm trùng nung mủ sâu, nhiễm trùng đường tiết niệu, viêm phổi lao phổi, viêm mủ quanh răng.. Thường làm cho tình trạng nhiễm toan kéo dài dai dẳng. Vì vậy đối với các trường hợp nhiễm toan ceton sau khi điều trị tích cực nhưng không hết phải chú ý khám và phát hiện có nhiễm trùng kèm theo hay không.

Cũng có một số trường hợp có thể ceton trong nước tiểu nhưng không phải là tình trạng nhiễm toan ceton do đái tháo đường ví dụ: suy kiệt nặng do Basedow, suy kiệt do đói ăn lâu ngày, các bệnh nhiễm trùng nặng..

Hiện nay có rất nhiều loại giấy thử phát hiện thể ceton trong nước tiểu phương pháp này rất dễ sử dụng, cho kết quả nhanh và khá chính xác. Đây là phương pháp định tính rất nhạy. Các loại giấy thử ceton như: Ketur, Ketostix, Acetes, Ketodiastix...



D. HEMOGLOBIN A1- GLYCOSYLATED HEMOGLOBIN

Glycosylated hemoglobin là tên gọi đại diện cho một số các hemoglobin khác nhau xuất hiện trong huyết thanh. Kết quả của việc gắn glucose hoặc sự chuyển hóa glucose vào hemoglobulin (HbA_0), vì vậy có nhiều loại hemoglobin như HbA_{1a} , HbA_{1b} và HbA_{1c} và có tên gọi chung là HbA_1 .

Phân tử glucose được gắn vào vị trí N của acid Valyl nằm trên chuỗi B của hemoglobin bằng liên kết Aldimine (Schiff's base) sự chuyển đổi từ aldimine thành cetoamine không có tính thuận nghịch và được gọi là chuyển đổi Amadori.

Hàm lượng glycosylated hemoglobin (HbA_1 hoặc HbA_{1c}) phản ánh tổng chỉ số đường huyết ở một giai đoạn, khoảng thời gian bằng nửa đời sống của hồng cầu (khoảng 4- 6- 8 tuần). Vì vậy định lượng HbA_{1c} chỉ có giá trị đánh giá kết quả điều trị và ít có giá trị trong chẩn đoán bệnh đái tháo đường. Ở người khỏe mạnh đường huyết bình thường, HbA_{1c} chiếm 4 - 6% tổng số hemoglobin huyết thanh.

Các phương pháp định lượng HbA_{1c}

- Sắc ký cột
- Sắc ký lỏng cao áp
- Sắc ký điện di
- Kỹ thuật miễn dịch

Đặc điểm cần chú ý: glucose máu tăng, hiện tượng glycosyl hóa cũng tăng, trong khi đó đời sống hồng cầu trung bình được 120 ngày, vì vậy giá trị HbA_{1c} chỉ phản ánh tình trạng glucose huyết khoảng 2-3 tháng trước đó. Đây là giá trị thực của HbA_{1c} thường được áp dụng để đánh giá hiệu quả điều trị, đặc biệt là đánh giá hiệu quả điều trị ngoại trú đối với bệnh nhân đái tháo đường, đây cũng là yếu tố có tính tiên lượng bệnh có giá trị, HbA_{1c} ít có giá trị trong chẩn đoán bệnh đái tháo đường.



TRƯỜNG ĐẠI HỌC
HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Bình thường: HbA1c: 6,4 %,

HbA1c ở bệnh nhân đái tháo đường được coi là một tiêu chuẩn vàng đánh giá kết quả điều trị. HbA1c có tính đặc hiệu hơn HbA1. Đối với bệnh nhân đái tháo đường đang điều trị thì 3- 4 tháng nên định lượng HbA1c một lần.

Bảng giá trị HbA1 và HbA1c (M. Weck 1995)

Kết quả điều trị Xét nghiệm	Rất tốt	Tốt	Trung bình	Kém	Rất kém
HbA1 %	< 7 – 8	8 - 9	10 - 11	12 - 13	14 - 16
HbA1c %	< 6	6 - 7	8 - 9	9 - 10	> 10
glucose huyết (mmol/l)	6.1	6 - 7	8 - 9	10 - 13	> 13

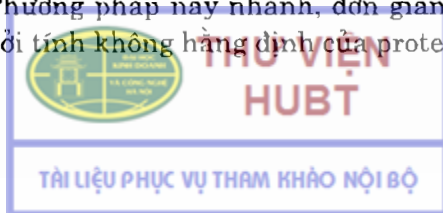
Một số yếu tố có thể ảnh hưởng tới kết quả của HbA1c và HbA1 như: mất máu cấp hoặc mạn tính, thiếu máu do nhiều nguyên nhân, giảm số lượng và chất lượng hồng cầu, thiếu máu do thiếu sắt, các bệnh lý tan máu, suy thận mạn. Bệnh lý về hemoglobin...

Đ. ALBUMIN GLYCOSYLATED VÀ PROTEIN HUYẾT THANH

Tương tự như hemoglobin, các albumin và protein huyết cũng có các aminoacid có xu hướng glycosylated.

Thời gian bán huỷ các protein huyết tương đối ngắn, khoảng 7-14 ngày, định lượng protein glycosylated sẽ phản ánh tình trạng kiểm soát glucose huyết sớm hơn HbA1c

Xét nghiệm fructosamin sử dụng khả năng ketoamin có hoạt động như chất kiềm trung gian để định lượng protein glycosylated. Phương pháp này nhanh, đơn giản nhưng thường bị ảnh hưởng bởi tính không hằng định của protein huyết tương.



E. INSULIN VÀ C-PEPTID HUYẾT: insulin và c-peptid huyết được định lượng bằng phương pháp RIA hoặc ELISA

Sự hiểu biết về sinh lý học bài tiết và bán hủy của insulin rất cần thiết cho việc xác định nồng độ insulin và c-peptid. Đối với đái tháo đường type 1, nồng độ insulin rất thấp hoặc không có trong huyết thanh, vì vậy xét nghiệm này đặc biệt có giá trị đối với đái tháo đường type 2 và phân biệt giữa type 1 và type 2. Đối với đái tháo đường Type 2 insulin huyết lúc đói bình thường hoặc cao, nhưng khi sử dụng kích thích tăng glucose huyết thì khả năng đáp ứng bài tiết insulin của tế bào beta bị thay đổi, insulin huyết tăng chậm và thường không có pha sớm, tạo nên đường cong Starling hay sóng U ngược.

Insulin được chuyển hóa một phần ở gan và phụ thuộc vào nhiều yếu tố như số lượng và ái lực của các thụ thể insulin từ đó sẽ dẫn tới tăng hay giảm chuyển hóa insulin của tế bào gan. Do đó tăng insulin huyết lúc đói cũng không cho phép kết luận khả năng bài tiết insulin của tụy.

C- Peptid được bài tiết cùng với tiền insulin (được tách ra từ proinsulin) từ tế bào của tiểu đảo tụy, đây là yếu tố liên kết giữa nhánh A và B của proinsulin. c- Peptid được bài tiết qua thận ở trạng thái nguyên vẹn, không bị biến đổi. Định lượng c- Peptid vì vậy sẽ đánh giá chính xác khả năng bài tiết insulin của tụy.

C. Peptid có thể định lượng được trong huyết thanh hoặc nước tiểu bệnh nhân. C- Peptid được bài tiết ra nước tiểu có liên kết chặt chẽ với nồng độ c- Peptid huyết. Tuy nhiên tùy theo từng cá thể và một số bệnh lý thận kèm theo, do đó c-peptid nước tiểu ít đặc hiệu hơn c-peptid huyết. C-peptid huyết có thể định lượng lúc đói hoặc sau bữa ăn chuẩn hoặc sau kích thích bằng glucagon, tất cả đều có giá trị đánh giá chức năng của tế bào tụy nội tiết.



Ở người bình thường sau bữa ăn chuẩn. Nồng độ c- peptid cao nhất sau 60-90 phút, nếu tiêm 1mg glucagon tĩnh mạch thì c- peptid tăng tối đa sau 6 phút tiến hành nghiệm pháp như sau:

- Tiêm 1mg glucagon tĩnh mạch lúc đói, sau 6 phút lấy máu định lượng c- peptid, phương pháp này được gọi là nghiệm pháp glucagon. Đây là xét nghiệm rất có giá trị trong chẩn đoán phân biệt giữa đái tháo đường type1 và type 2, nếu c- peptid dưới 0,32 nmol/l có thể chẩn đoán đái tháo đường type1 với độ đặc hiệu trên 90%. Nếu c- peptid lớn hơn 1,1 nmol/l cho phép chẩn đoán đái tháo đường type 2 với độ đặc hiệu trên 90%.

G - β 2-microglobulin: β 2- microglobulin là một protein có tỷ trọng phân tử nhỏ được lọc qua cầu thận và tái hấp thu ở ống lượn xa. Bình thường trong nước tiểu β 2-microglobulin có một lượng rất nhỏ. Nếu β 2-microglobulin tăng cao trong máu tức là có tổn thương cầu thận. β 2-microglobulin tăng cao trong nước tiểu tức là có tổn thương ống thận. Đây là xét nghiệm rất quan trọng có giá trị chẩn đoán tổn thương thận sớm ở bệnh nhân đái tháo đường.

Đối với một số trường hợp, có thể khó phân biệt giữa viêm thận kẽ do lao nguyên phát và tổn thương cầu thận nguyên phát. Tuy nhiên lao thận kẽ nguyên phát thường hiếm gặp. Ngoài một số trường hợp có thể làm tăng β 2-microglobulin trong máu như trong thời kỳ có thai, ung thư, đa chấn thương, nói chung thì các trường hợp này β 2-microglobulin tăng ít. β 2-microglobulin huyết được định lượng bằng phương pháp RIA.

H. Protein niệu: tổn thương thận ở bệnh nhân đái tháo đường không chỉ tổn thương đơn thuần ở cầu thận do bệnh lý mạch máu đái tháo đường, mà thường kèm theo viêm thận- bể thận. Bệnh lý cầu thận do đái tháo đường có liên quan chặt chẽ tới thời gian bị bệnh và khả năng kiểm soát đường huyết. Albumin niệu tăng là dấu hiệu báo trước của bệnh lý cầu thận.



- Định lượng microalbumin niệu trên 20mg/l là có giá trị chẩn đoán bệnh lý cầu thận sớm. Phương pháp bán định lượng bằng giấy thử Micraltest dễ sử dụng, cho kết quả nhanh đã được áp dụng rộng rãi nhưng có tính sàng lọc, để chẩn đoán chính xác tổn thương cầu thận sớm phải định lượng microalbumin niệu.

- Protein niệu trên 0,5g / 24giờ cho phép chẩn đoán tổn thương cầu thận,(chỉ xét nghiệm protein niệu 24 giờ mới có giá trị). Có một số yếu tố có thể làm sai lệch kết quả protein niệu như một số trường hợp sau: người già, tăng huyết áp, nhiễm khuẩn tiết niệu, trong khi đang có kinh nguyệt, u xơ tiền liệt tuyến...

Đối với bệnh nhân đái tháo đường có protein niệu trên 0,5g/24 giờ thì tiên lượng thường xấu.

VI. NGUYÊN NHÂN CƠ CHẾ BỆNH SINH

1. Bệnh sinh đái tháo đường type 1 (đái tháo đường phụ thuộc insulin - IDDM).

Nhờ có sự phát triển vượt bậc của sinh hóa, sinh học phân tử và miễn dịch học, ngày nay các tác giả đều công nhận đái tháo đường type 1 là một bệnh tự miễn dịch, có sự can thiệp của các yếu tố di truyền, miễn dịch và môi sinh trong quá trình sinh bệnh.

Ngay khi đái tháo đường type 1 xuất hiện, tại thời điểm đó hầu hết các tế bào beta của tụy nội tiết đã bị huỷ hoại, người ta tin rằng quá trình huỷ hoại này về bản chất là do tự miễn dịch, mặc dù cho tới nay vẫn còn có một số vấn đề chưa rõ ràng.

Sinh bệnh học của bệnh đái tháo đường type 1 được bắt đầu từ tính miễn cảm của các gen phụ trách về bệnh này và một số yếu tố từ môi trường có tính khởi động quá trình xuất hiện bệnh ở những cá thể có gen miễn cảm với bệnh đái tháo đường. Nhiễm virus là một trong những yếu tố khởi phát bệnh đã được công nhận nhưng cũng có một số yếu tố không nhiễm khuẩn đã được



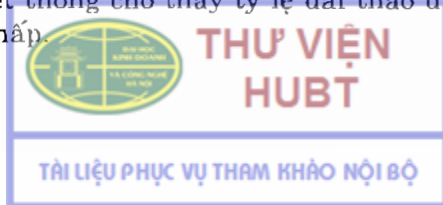
đề cập tới. Vấn đề đặt ra là nếu đái tháo đường type 1 chỉ là một bệnh lý gen thuần túy thì tỷ lệ bị đái tháo đường ở các trường hợp sinh đôi đồng hợp tử (cùng trứng) phải xấp xỉ 100% nhưng thực tế tỷ lệ đái tháo đường type 1 ở các trường hợp này ít hơn 50%. Điều này cho thấy yếu tố môi trường đóng vai trò rất quan trọng trong sự xuất hiện bệnh, tiếp sau đó là sự hoạt động của quá trình tự miễn dịch, mặc dù quá trình này diễn ra rất thầm lặng, các tiểu đảo tụy bị thâm nhiễm bởi các tế bào đơn nhân, đại thực bào và tế bào lympho T độc. Quá trình thâm nhiễm tế bào này gọi là viêm tụy hay viêm tiểu đảo tụy. Trong giai đoạn này xuất hiện rất nhiều kháng thể kháng tế bào beta (β) của tụy ở trong huyết thanh người bệnh. Khi phát hiện kháng thể kháng tế bào beta trong huyết thanh giai đoạn này thì được gọi là tiền đái tháo đường type 1.

Giai đoạn tiền đái tháo đường có thể diễn ra nhanh hay chậm, tiến triển liên tục hay ngắt quãng tùy thuộc vào từng cá thể. Quá trình sản xuất insulin giảm dần do tế bào beta bị tổn thương cho tới khi nồng độ insulin không đủ duy trì nồng độ glucose ở mức bình thường trong máu, lúc đó chúng ta mới có thể chẩn đoán được đái tháo đường thực sự.

Sinh bệnh học của đái tháo đường typ 1 có thể tóm tắt như sau:

Yếu tố gen \rightarrow tác động của môi trường \rightarrow quá trình huỷ hoại tự miễn dịch của tế bào beta \rightarrow xuất hiện đái tháo đường.

a. ***Yếu tố gen:*** cơ chế di truyền của đái tháo đường type 1 cho tới nay còn nhiều vấn đề chưa rõ, ở các thời điểm khác nhau vấn đề di truyền được xác định là do tính trội hoặc tính lặn hoặc phối hợp cả hai của nhiễm sắc thể (NST) thường, nhưng có điều không bình thường là đái tháo đường type 1 xuất hiện với tần suất ngày càng tăng ở một số gia đình, do đó xác định cơ chế di truyền của đái tháo đường type 1 là rất khó. Theo nghiên cứu và phân tích huyết thống cho thấy tỷ lệ đái tháo đường di truyền trực hệ là rất thấp.



Trong nghiên cứu 493 gia đình có hai thế hệ bị đái tháo đường thì chỉ có 79 gia đình (16%) có bố mẹ hoặc anh chị em ruột bị đái tháo đường, nguy cơ mắc bệnh của anh chị em ruột cao hơn nếu người đầu hệ mắc bệnh khi nhỏ hơn 10 tuổi. Khi có một người họ hàng đời thứ 3 bị bệnh thì khả năng 1 đứa trẻ mắc bệnh đái tháo đường type 1 chỉ chiếm 5 - 10% (Danil W. Foster 1998). Ngoài ra còn thấy rằng nếu có tính đồng nhất HLA ở anh chị em ruột sẽ làm tăng nguy cơ mắc bệnh và ngược lại nếu không có tính đồng nhất HLA ở anh chị em ruột thì làm giảm nguy cơ mắc bệnh. Bố mẹ bị đái tháo đường type 1 thì làm tăng nguy cơ con cháu bị đái tháo đường type 1. Cho đến nay vẫn chưa rõ sự xuất hiện đái tháo đường type 1 và type 2 trong cùng một gia đình là do sự hoạt động của một gen đơn độc hay là có sự đồng tồn tại của hai gen mẫn cảm cùng xuất hiện tình cờ trong một gia đình và tỷ lệ đái tháo đường type 1 do di truyền là rất thấp, điều này khẳng định rằng người mắc bệnh đái tháo đường vẫn có thể có con.

Đái tháo đường type 1 mang tính chất giới tính rõ rệt, khi bố bị đái tháo đường thì các con có nguy cơ bị đái tháo đường cao gấp 5 lần so với mẹ bị đái tháo đường. Ở những ông bố bị đái tháo đường thường có gen nhạy cảm với bệnh đái tháo đường (HLA DR4).

Gen nhạy cảm với bệnh đái tháo đường thường xuất hiện ở nhiều gen và ở các vị trí khác nhau trên nhiễm sắc thể (NST). Vị trí gen chủ yếu ở người, được đặt ở vị trí tương hợp mô nằm trên nhánh ngắn của NST thứ 6, có mối liên quan chặt chẽ giữa đái tháo đường và HLA ở vị trí tương hợp mô đã được mã hóa tương ứng trên NST thứ 6.

Các vị trí của alen được ký hiệu bằng bốn chữ cái A.B.C.D, các sản phẩm gen của vùng A.B.C gọi là lớp phân tử một, gen vùng D gọi là lớp phân tử 2. HLA là một glycoprotein ở trên màng bào tương của tế bào và cho rằng nó là những tín hiệu đã



được chương trình hóa để khởi phát các đáp ứng miễn dịch trong cơ thể.

Phân tử lớp 2 thường có mặt trong tuần hoàn, đại thực bào, tổ chức tế bào nội mô, lympho B và lympho T. Sự hoạt hóa hệ thống miễn dịch được gen quyết định và phân tử lớp 1 sẽ phát hiện kháng nguyên khi tiếp xúc với bề mặt tế bào để liên kết với alen HLA tự quản. Trong khi có sự phối hợp chặt chẽ giữa alen lớp 1 và đại tháo đường type 1 (B8, B15) thì ở vị trí D trên NST đóng vai trò quyết định và kết hợp với alen lớp 1 có chọn lọc bởi vì 95% bệnh nhân đại tháo đường type 1 xuất hiện DR3 hoặc DR4 hoặc đơn hợp tử DR3/DR4 ở trên gen nhạy cảm nằm ở vị trí DQ liên kề. Bằng các phân tích AND người ta phát hiện ra các vị trí các alen nhóm 2 có tính nhạy cảm với đại tháo đường type 1, một số nhóm khác có vai trò bảo vệ chống lại sự xuất hiện bệnh đại tháo đường type 1 và một số khác có vai trò trung lập. Ví dụ: Alen DQB1*0301 và DQB1*0302 liên quan với dưới nhóm DR4, alen DQB1*0201 liên quan dưới nhóm DR3, alen DQB1*0502 và DQB1*0602 liên quan với dưới nhóm DR2. Gen nhạy cảm với đại tháo đường type 1 chủ yếu với DQB1*0201/0302. Ở những người nằm trong nhóm này có nguy cơ cao bị đại tháo đường type 1 và người có alen nhóm DQB1*0602 rất hiếm khi gặp ở người đại tháo đường type 1 vì người ta cho rằng nó có tác dụng bảo vệ bởi do có khả năng làm mất ảnh hưởng của những gen nhạy cảm khi cả hai cùng có mặt trên alen DR2. Các alen DQB2*0301 trước đây được ký hiệu là DQWI hoặc DQW3.1. Các alen DQB1*0302 trước đây ký hiệu là DQW8 hoặc DQW3. Các alen HLA tại sao lại có thể gây đại tháo đường type 1 hoặc bảo vệ không bị đại tháo đường type 1, điều này có thể giải thích ở sự giống nhau và khác nhau giữa các peptid khi trình diện với hệ miễn dịch. HLA - DQB là một alen có giá trị chẩn đoán ở người có nguy cơ mắc bệnh đại tháo đường, tuy nhiên DQB còn bị ảnh hưởng với chuỗi DQA và vì vậy khi tế bào T có thẩm quyền miễn dịch nhận biết chuỗi DQB1*0302 sẽ khó khăn khi chuỗi DQB kết hợp với chuỗi DQA, do đó người có HLA - DQB có



nguy cơ cao bị đái tháo đường type 1 nhưng cũng có thể không bị đái tháo đường

b. Các tác nhân môi trường: sự tác động của môi trường lên sự xuất hiện đái tháo đường type 1 đã được các tác giả đề cập tới nhiều, nhưng phần lớn là giới hạn ở những trường hợp điểm. Các tác nhân môi trường tác động lên sự xuất hiện đái tháo đường type 1 trong nhiều trường hợp được quy cho nhiễm virus của tế bào beta tiểu đảo tụy nội tiết. Có nhiều lý do để nghĩ tới vai trò của virus trong quá trình khởi phát của bệnh:

- Tỷ lệ phát hiện bệnh đái tháo đường type 1 tăng theo mùa đặc biệt trong mùa dịch cúm. Có sự liên quan giữa sự xuất hiện bệnh đái tháo đường và các bệnh bị trước đó đặc biệt là bệnh: quai bị, viêm gan virus.

- Người ta phân lập được virus coxsackie loại B4 từ tiểu đảo tụy của trường hợp bị đái tháo đường type 1 tử vong do nhiễm toan ceton.

- Trong thực nghiệm ở động vật gây nhiễm với virus coxsackie cho thấy tế bào beta bị nhiễm virus và xuất hiện đái tháo đường ở động vật thí nghiệm.

- Ở một số trường hợp đái tháo đường type 1 có nhiễm toan ceton người ta thấy nồng độ kháng thể kháng virus coxsackie tăng lên đáng kể trong huyết thanh bệnh nhân.

- Nghiên cứu lâu dài thấy rằng 1/5 trẻ sơ sinh bị sởi có nguy cơ bị đái tháo đường type 1 về sau, nếu những đứa trẻ này có mang gen HLA nhạy cảm thì nguy cơ bị đái tháo đường sẽ tăng gấp đôi.

Có nhiều giả thuyết đề cập tới vai trò của virus gây ra đái tháo đường nhưng nói chung có hai cơ chế được chấp nhận hơn cả:

- + Virus xâm nhập trực tiếp vào các tế bào beta của tiểu đảo tụy dẫn tới phá hủy tế bào.



+ Virus xâm nhập vào cơ thể và khởi động hệ tự miễn dịch.

Có một số giả thuyết nói tới vai trò của sữa bò trong khởi phát bệnh đái tháo đường type 1. Người ta cho rằng albumin trong sữa bò là yếu tố môi trường gây khởi phát bệnh đái tháo đường thông qua cơ chế bất chức cấu trúc các phân tử. Ở động vật thí nghiệm các tác giả phát hiện ra kháng thể chống albumin bò và kháng thể đặc hiệu với loại albumin 17 acid amin, kháng thể này sẽ kết hợp với protein P69 nằm trên bề mặt màng tế bào beta của tiểu đảo tụy. Sự phản ứng qua lại của các kháng thể sẽ hủy hoại tế bào beta và giải phóng ra kháng nguyên P69. Kháng nguyên P69 không phải là có mặt sẵn ở tất cả các tế bào beta mà chúng có thể được tạo ra thông qua hoạt động của interferon γ (interferon được sinh ra trong cơ thể do nhiễm virus nhiều lần).

c. Viêm tiểu đảo: đó là sự phá hủy các tế bào beta thuộc cơ chế miễn dịch. Các tác giả thấy có sự thâm nhiễm các tiểu đảo bởi các lympho-T hoạt hóa và các đại thực bào đã được quan sát thấy khi mổ tử thi thực ở các bệnh nhân bị tử vong vào giai đoạn khởi bệnh, viêm tiểu đảo chỉ có thể quan sát thấy trong các tiểu đảo còn có các tế bào beta. Viêm tiểu đảo ở những mẫu súc vật cũng cho thấy rõ có một sự thâm nhiễm các đại thực bào và các tế bào viêm khác.

Nghiên cứu quá trình viêm tụy ở người trong những điều kiện hiện đại, xảy ra đồng thời với đái tháo đường type 1, thấy có sự hiện diện nổi bật của các lympho-T hoạt động biểu thị các kháng nguyên lớp II (clase II). Cả hai quần thể $CD4^+$ và $CD8^+$ đều có mặt trong lòng của ổ thâm nhiễm với sự có mặt nổi bật của tế bào CD8. Sự hiện diện độc quyền của các tế bào lympho-T thực tế là tất cả các CD8 có thể chỉ cho sự phân tích một giai đoạn đặc biệt của phản ứng tự miễn chống lại các tế bào beta.

Hình thái mô học của các tiểu đảo rất biến đổi. Phần lớn đã bị teo lại ở ngay lúc xuất hiện lâm sàng của đái tháo đường type



THƯ VIỆN
HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

1. Các hình thái điển hình của viêm tiểu đảo hiếm gặp, điều đó nói lên có sự tồn tại của một pha viêm nhiễm tiền đái tháo đường lâm sàng. Người ta biết rằng bệnh chỉ biểu hiện rõ khi 80-90% các tế bào beta tổn thương. Các tế bào beta bị tấn công trong khi các tế bào alpha và delta lại không bị động chạm đến.

Các kháng thể kháng tiểu đảo:

Những kháng thể này được phát hiện bằng phương pháp miễn dịch huỳnh quang (MDHQ) gián tiếp và phát hiện được dương tính ở 50-100% các trường hợp đái tháo đường còn mới.

* Có rất nhiều loại kháng thể:

Các kháng thể kháng nguyên sinh chất được phát hiện thấy trên các lát cắt tụy người, trên đó các kháng thể nhận biết các kháng nguyên nằm trong nguyên sinh chất. Các kháng thể được biểu thị bởi các tế bào tiết ra insulin.

- Các kháng thể kháng tiểu đảo được xem như là một markers sinh học do tính đặc hiệu và độ nhạy đối với đái tháo đường type 1, đây là một xét nghiệm có giá trị trên lâm sàng. Tần số phát hiện kháng thể kháng tiểu đảo giảm dần với thời gian mắc bệnh và thấp dưới 20% khi bệnh kéo dài trên 10 năm. Nếu bệnh mới mắc, tính đặc hiệu của xét nghiệm có thể tới 90%. Vấn đề này còn phụ thuộc vào sự chính xác của từng phòng xét nghiệm, ở những người có nguy cơ phát triển bệnh đái tháo đường type 1 ví dụ như những người có họ hàng với bệnh nhân thì xét nghiệm này rất có giá trị. Trong những trường hợp đái tháo đường type 1 mà sự thoái biến chuyển hóa thực hiện một cách chậm chạp, hoặc những trường hợp lúc khởi bệnh diễn biến như đái tháo đường type 2, xét nghiệm này cũng rất có giá trị.

- Các kháng thể chống lại kháng nguyên bề mặt được phát hiện bằng phương pháp miễn dịch huỳnh quang (MDHQ) gián tiếp trên những dịch treo các tế bào tiểu đảo. Ngược lại với các kháng thể kháng nguyên sinh chất, các kháng thể này chỉ đặc hiệu với những tế bào tiết ra insulin.



TRƯỜNG ĐẠI HỌC
HUBT

- Các kháng thể độc đối với tế bào: phân giải một cách chọn lọc những tế bào tiểu đảo bình thường hoặc những tế bào invitro, sau khi cộng thêm bổ thể. Chúng có một cơ chế tiềm tàng phá hủy hết những tế bào tiết insulin trong bệnh đái tháo đường.

- Các kháng thể kích thích các tiểu đảo phân lập invitro tìm thấy ở những người mới mắc bệnh. Ngoài những kháng thể nói trên, người ta còn lưu ý đến những kháng thể khác như: các kháng thể kháng thụ thể insulin và kháng thể kháng insulin tìm thấy khi bệnh đái tháo đường bắt đầu biểu hiện ra lâm sàng. Các tự kháng thể kháng insulin có mặt ở 30-60% các bệnh nhân, nhất là ở trẻ em. Sinh lý bệnh của chúng vẫn chưa biết rõ, có thể chúng xuất hiện sau khi các tế bào beta bị phá hủy hoặc chúng sinh ra từ những kháng nguyên riêng biệt của insulin hoặc pro-insulin.

Nghiên cứu các kháng thể song song với việc phân tích các markers di truyền cho thấy được khả năng đái tháo đường phụ thuộc insulin là một hợp chủng không đồng nhất.

Các cơ chế miễn dịch:

Hậu quả của một phản ứng miễn dịch là những tổn thương mô học, các tổn thương này cho thấy có sự tham gia của những cơ chế miễn dịch tác động chống lại một cơ quan đích.

Có nhiều bằng chứng cho thấy các cơ chế tác động bao gồm sự phá hủy tự miễn dịch (TMD) các tế bào beta là những cơ chế tế bào hoặc dịch thể của một phản ứng miễn dịch thông thường.

Sự cố định một kháng thể trên một kháng nguyên màng có thể dẫn tới phá hủy tế bào do sự hoạt hóa bổ thể (độc cho tế bào phụ thuộc vào bổ thể hoặc sự hoạt hóa của tế bào giết (kill cells) độc cho tế bào phụ thuộc vào kháng thể.

Trong bệnh đái tháo đường ở người, có sự can thiệp của hai cơ chế đó vì người ta đã chứng minh được có một độc tính cho tế bào ở huyết thanh các bệnh nhân đái tháo đường đối với những



tế bào tiểu đảo tụy trong invitro. Những xét nghiệm cổ điển trên về tính độc cho tế bào (cytotoxicite) và ở đây là độc cho tế bào beta được đánh dấu bằng Cr₅₁ ủ với huyết thanh những bệnh nhân đại tháo đường cộng với bổ thể, cho phép người ta chứng minh có sự tan những tế bào đích (các tiểu đảo Hamster, các tế bào tiểu đảo tụy của chuột bình thường hoặc tế bào khối u) bởi những kháng thể độc tế bào.

Dựa trên chức năng tiết của những tế bào tiểu đảo tụy đích, đã cho phép người ta chứng minh rằng các kháng thể độc với tế bào đều hướng một cách chọn lọc chống lại các tế bào beta và không tác động đến các tế bào tiết glucagon. Sự độc cho tế bào phụ thuộc các kháng thể cũng đã được chứng minh nhờ những kỹ thuật tương tự với tế bào. Trước những bằng chứng gián tiếp đạt được trên người, đặc biệt là gây được viêm tiểu đảo thực nghiệm hoặc hiệu ứng của cyclosporin, tất cả các bằng chứng nêu trên đều nhấn mạnh vai trò nổi bật của những cơ chế miễn dịch tác động qua trung gian tế bào trong diễn biến đại tháo đường type 1.

Người ta đã chứng minh được lympho-T lưu hành đặc hiệu của các tế bào tiểu đảo phân lập invitro. Các lympho lưu hành có khả năng phong bế tiết insulin của tế bào beta trong invitro. Các lympho tác động là những lympho thuộc về quần thể lympho hủy diệt độc cho tế bào (CD3⁺, CD4⁺). Gần đây người ta thấy ở những bệnh nhân đại tháo đường các lympho-T đặc hiệu của các tế bào tiểu đảo dính vào các tế bào tiết insulin invitro và tạo thành hình hoa hồng. Sự hạn chế tác động qua lại giữa lympho-T và tế bào đích bởi các kháng nguyên của phức hợp phù hợp mô đã nêu lên vấn đề ý nghĩa miễn dịch của những phản ứng qua lại đã được quan sát thấy trong thực nghiệm.

Những nghiên cứu gần đây cho thấy, trên cơ sở chức năng và hình thái, có sự nhạy cảm chọn lọc của các tế bào beta đối với tác dụng độc cho tế bào của một chất trung gian hoà tan, đặc biệt là tiết ra bởi các đại thực bào, đó là interleukine I (IL I). Vai

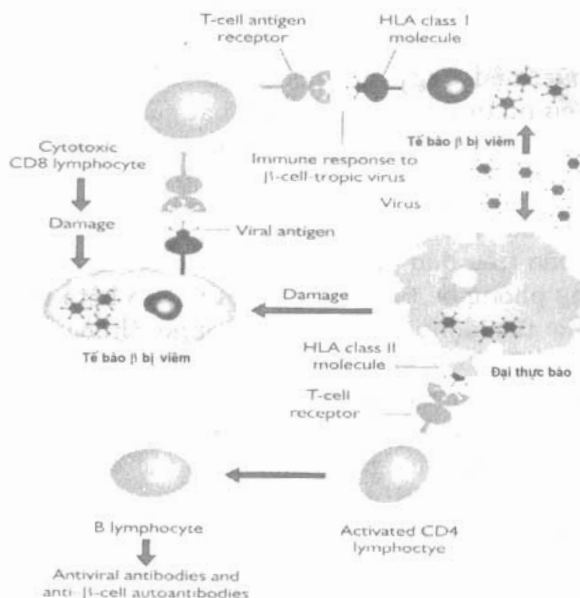


THƯ VIỆN
HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

trò của các lymphokine trong sự phá hủy các tế bào beta ở các bệnh nhân đái tháo đường vẫn đang còn nhiều vấn đề tranh luận. Tác dụng độc cho tế bào như vậy cho tới nay mới chỉ được chứng minh ở invitro. Không có một bằng chứng nào chính xác cho phép khẳng định vai trò sinh lý bệnh của nó trong invitro. Với sự nhạy cảm có tính chất độc quyền những tế bào beta đối với IL I chỉ là tương đối, nó được biến đổi theo những điều kiện thực nghiệm và chưa có bằng chứng thực nghiệm chắc chắn nào ở súc vật in vivo.

Tóm lại, vai trò gây đái tháo đường của IL I chưa được chứng minh rõ ràng: độc cho tế bào beta in vitro thì chưa xác định được.



Sơ đồ mô tả vai trò của virus trong quá trình khởi phát hệ thống tự miễn dịch và sự tổn thương tế bào beta của tiểu đảo tụy trong bệnh sinh đái tháo đường typ1



**THƯ VIỆN
HUBT**

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Các cơ chế khởi động cho phản ứng tự miễn dịch kháng tự;

Có hai loại giả thiết được đề cao nhất về tự miễn dịch để giải thích sự can thiệp của các lympho - T phụ trợ.

- Giả thiết thứ nhất nói về sự hoạt hóa các lympho - T phụ trợ đặc hiệu của các kháng thể quyết định đặc hiệu với các kháng nguyên lạ, sự hoạt hóa bản thân nó dẫn tới có trách nhiệm về sự hoạt hóa các lympho hoạt động của các kháng thể quyết định sinh ra một phản ứng chéo với một tự kháng nguyên.

- Giả thiết thứ hai đòi hỏi sự tồn tại của các dòng lympho - T phụ trợ tự phản ứng mà sự hoạt hóa trực tiếp được nối tiếp theo bởi những hiện tượng tác động.

Người ta chưa chứng minh được rằng: không có một kháng nguyên nào có khả năng đưa ra những kháng thể quyết định chung tương ứng với những tự kháng nguyên dẫn đến một phản ứng tự miễn kháng tiểu đảo.

Hiện nay có rất nhiều giả thiết có khả năng giải thích được sự hoạt hóa của các lympho -T phụ trợ tự phản ứng: sự mất điều chỉnh các mạng idiotyp, anti - idiotyp, sự thiếu hụt lympho T hủy tự miễn chẳng hạn, sự xuất hiện không bình thường của các tự kháng thể tụy xảy ra sau sự biểu lộ màng của các kháng nguyên của lớp 2 ở phức hợp trường phù hợp mô. Đã có nhiều báo cáo nói về biểu hiện bệnh học của các kháng nguyên của lớp 2 ở phức hợp trường phù hợp mô, nhưng vấn đề này chưa rõ ràng.

Sự phát hiện ra những kháng thể kháng tế bào tiểu đảo nhận biết trên các lát cắt tụy đông lạnh sau tác dụng của proteinase, sự ức chế tranh giành gắn các tự kháng thể bằng các chiết suất glyco-protein của tụy đã gợi cho thấy được bản chất glycoprotein của những kháng nguyên đã được nhận biết một kháng nguyên đơn dòng. Nó nhận biết một kháng nguyên có bản chất glycoprotein trên màng của tế bào tiểu đảo.



THƯ VIỆN
HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Phá hủy tế bào β và xuất hiện đái tháo đường:

Đái tháo đường type 1 (đái tháo đường phụ thuộc insulin) thường khởi phát đột ngột với đầy đủ các triệu chứng: đói nhiều, khát nhiều, uống nhiều, tăng glucose huyết đơn thuần hoặc có kèm nhiễm toan ceton. Điều đó chứng tỏ rằng tế bào beta bị phá hủy tương đối nhanh và cho thấy khả năng dự trữ insulin đã giảm từ một vài năm trước. Sự phá hủy tế bào beta được chia làm bốn giai đoạn:

+ *Giai đoạn một:* biểu hiện bất thường sớm nhất là sự xuất hiện kháng thể kháng tế bào tiểu đảo trong huyết thanh người bệnh, trong khi glucose máu và dung nạp glucose vẫn còn bình thường, sự đáp ứng bài tiết của insulin với nghiệm pháp tăng glucose huyết vẫn còn.

+ *Giai đoạn hai:* có sự bất thường của chuyển hóa sớm là giảm dung nạp glucose trong khi glucose máu lúc đói vẫn bình thường. Đây là giai đoạn chẩn đoán tiền đái tháo đường nhưng vẫn muộn hơn so với tìm kháng thể kháng tế bào tiểu đảo tụy.

+ *Giai đoạn ba:* là giai đoạn glucose huyết lúc đói tăng cao nhưng không có nhiễm toan mặc dù có nhiều trường hợp điều trị kém hiệu quả. Giai đoạn này có những biểu hiện lâm sàng tương tự như đái tháo đường type 2 (đái tháo đường không phụ thuộc insulin).

+ *Giai đoạn bốn:* sự phá hủy tế bào beta vẫn tiếp tục diễn ra và cuối cùng là đái tháo đường type 1 thực sự và có nhiễm toan ceton, đặc biệt khi bệnh nhân bị một stress hoặc nhiễm trùng phối hợp. Khi giai đoạn này xuất hiện thì bắt buộc phải điều trị bằng insulin suốt đời trừ khi bệnh nhân được ghép tụy. Tuy nhiên ở một số bệnh nhân sau khi dùng thuốc ức chế miễn dịch cyclosporin có thể kéo dài thời gian giai đoạn ba từ vài tháng đến hàng năm.



THƯ VIỆN
HUBT

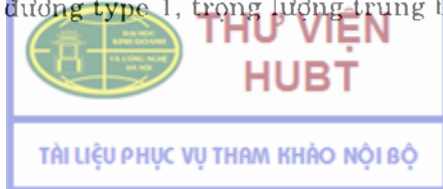
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Sự phá hủy miễn dịch trực tiếp các tế bào beta bao gồm cả 2 cơ chế dịch thể và cơ chế qua trung gian tế bào, trong đó cơ chế qua trung gian tế bào là quan trọng nhất. Kháng thể kháng các tế bào tiểu đảo tụy gồm kháng thể kháng insulin, kháng thể kháng tiền insulin, kháng thể kháng 2 dạng của acid glutamic khử carbon (GAD65 & GAD 67) carboxy peptidase H, GT3 và GM2-1, ICA 69 (kháng nguyên có phản ứng chéo với kháng thể chống lại albumin bò) và ICA 512 (có thể nó là Protein phosphat). Gần đây nhất là sự phát hiện của kháng thể kháng GAD (glutamic acid decarboxylase) có giá trị tiên lượng về sự tiến triển bệnh sau này ở những bệnh nhân có nguy cơ cao, nhưng nó không dự đoán chính xác khi nào bệnh khởi phát. Kháng thể kháng GAD dường như là phản ứng với tiểu đảo của tụy người và của thỏ, nhưng không phản ứng với tiểu đảo tụy của chuột. Sự "giới hạn" các kháng thể kháng tiểu đảo tụy này có lẽ liên quan với allen bảo vệ HLA, DQB1 * 0602 và vì vậy có thể kháng thể kháng GAD bảo vệ chống lại sự phát triển của bệnh đái tháo đường hơn là dự đoán sự phát triển của bệnh.

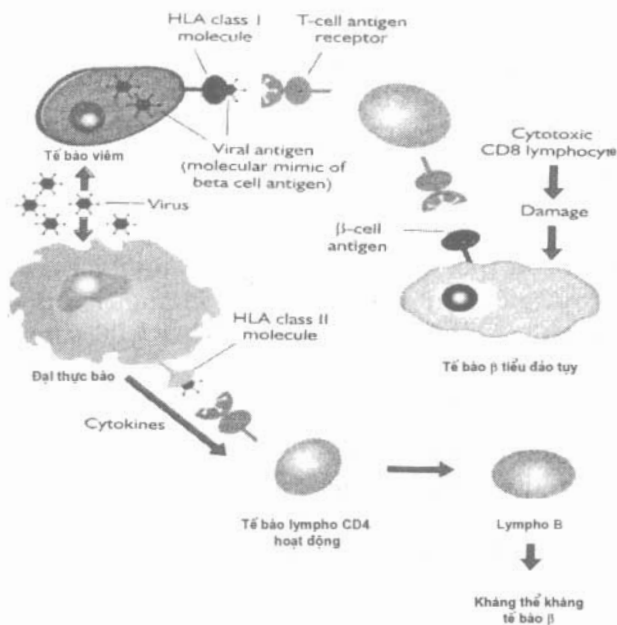
Các tế bào tham ra vào quá trình tấn công tế bào beta gồm những tế bào "độc", các lympho T độc được khóa (CD8+) và đại thực bào. Sự hủy diệt tế bào này chỉ xảy ra khi đại thực bào được hoạt hóa giải phóng ra các cytokin như interleukin I (IL I) và yếu tố phá hủy tế bào khối u α (TNF α).

Trên thực nghiệm, hỗn hợp của (IL I, TNF α , interferon và lympho T độc) nhiều yếu tố phối hợp với nhau có tác dụng mạnh hơn là chỉ một yếu tố đơn thuần. Cytokin có thể hoạt động được bằng việc sinh ra oxyt nitơ hoặc superoxid. Tế bào beta ít có khả năng chống lại sự hủy hoại của các gốc tự do và đặc biệt dễ bị thương tổn với những chất độc oxyt.

Khi đái tháo đường xuất hiện trên lâm sàng thì hầu hết những tế bào sản xuất insulin đã bị hư hại. Trong một nghiên cứu kiểm tra trọng lượng của tụy khi mổ tử thi ở những bệnh nhân đái tháo đường type 1, trọng lượng trung bình của tụy chỉ



nặng 40g so với 82g ở nhóm chứng. Trọng lượng các tiểu đảo tụy nội tiết ở những người bị đái tháo đường type 1 giảm từ 1395 mg còn 413 mg. Các tế bào α của tụy vẫn bình thường, không xác định được tỷ lệ tế bào sản xuất glucagon / tế bào sản xuất insulin bởi vì tế bào beta bị phá hủy gần như toàn bộ.



Sơ đồ cơ chế tự miễn dịch của đái tháo đường type 1

ICAs: Isletcell autoantibodies.

IAAs: Autoantibodies to Insulin.

GAD: autoantibodies to glutamic acid decarboxylase.

A- 2 và 1A-2 β : autoantibodies to the tyrosive phosphatase tìm thấy các tự chứng thể ở 85-90% các trường hợp ngay ở giai đoạn mới phát hiện đái tháo đường.

Bệnh liên quan rõ rệt với HLA mà chủ yếu ở gan DQA và β ảnh hưởng tới DRB gen.

HLA – DR/ DQ.



**THƯ VIỆN
HUBT**

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

2. Bệnh sinh đái tháo đường type 2

Bệnh sinh của đái tháo đường type 2 cho đến nay còn nhiều vấn đề chưa rõ ràng, mặc dù bệnh có tính chất gia đình rõ rệt. Song có những yếu tố đóng vai trò quan trọng trong nguyên nhân gây bệnh như:

- Yếu tố gen và môi trường.
- Hiện tượng kháng insulin
 - Các giả thiết về tính độc của glucose
- Tăng sản xuất glucose tân tạo về đêm
- Giảm bài tiết insulin của tế bào beta...

a. *Yếu tố gen và môi trường*: yếu tố gen được coi là một yếu tố quan trọng không thể thiếu đối với cơ chế bệnh sinh của đái tháo đường type 1, ngược lại yếu tố gen ít được chú ý trong bệnh sinh đái tháo đường type 2. Tuy nhiên nhiều tác giả thấy có một số yếu tố liên quan như:

- Đái tháo đường type 2, nếu sinh đôi đơn hợp tử thì phù hợp hơn 90%.
- Bệnh có tính chất gia đình rõ rệt.
- Tỷ lệ mắc đái tháo đường type 2 khác nhau giữa các dân tộc.
- Ở những người có nguy cơ cao bị đái tháo đường type 2, thấy có liên quan tới nhiễm sắc thể thường mang tính trội kiểu MODY (bệnh đái tháo đường khởi phát ở người trẻ, béo)

* Vai trò của gen trong bệnh sinh đái tháo đường type 2: Nhiều nghiên cứu cho thấy nếu hoặc bố hoặc mẹ bị đái tháo đường thì con có nguy cơ bị đái tháo đường là 40%. Nếu cả bố hoặc mẹ bị đái tháo đường thì nguy cơ con bị đái tháo đường là 70%. Tuy nhiên có khoảng 15% người không có tiền sử gia đình mắc đái tháo đường.



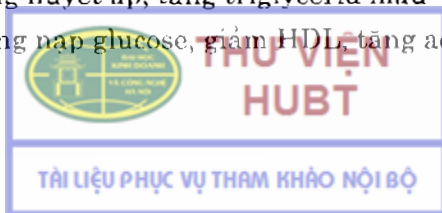
+ Các nghiên cứu gần đây công bố gen SUR1 (sulfonylurea receptor1), gen PPAR gamma và SNPs có liên quan chặt chẽ tới sự xuất hiện đái tháo đường type 2 ở người mang gen này. Trong đó SUR1 có liên quan đến tỷ lệ mắc đái tháo đường gấp hai lần so với người không mang gen này. Một số gen khác liên quan đến khả năng chuyển hóa glucose là một trong mắt xích quan trọng của bệnh sinh đái tháo đường type 2, các gen IRS1 (Insulin Receptor Substrate 1), PI 3 kinase (phosphatidylinositol-3 kinase) cũng đã được nhận dạng.

Biểu hiện kháng insulin là một trong những dấu hiệu sớm của đái tháo đường. Sự thay đổi cấu trúc, chức năng của các thụ thể insulin và các hậu thụ thể (Post receptor) của tế bào dẫn đến kháng insulin. Vì lý do này, những nghiên cứu về gen của bệnh đái tháo đường type 2 tập chung vào các thụ thể của insulin ở gen. Những đột biến khác nhau có thể dẫn tới những thay đổi chức năng quan trọng của gen điều hoà tổng hợp insulin. Có nhiều yếu tố liên quan giữa môi trường sống và bệnh sinh của đái tháo đường type 2: người cao tuổi, béo là những nguy cơ bị đái tháo đường. Rối loạn cân bằng năng lượng trong cơ thể là hậu quả của thói quen ăn nhiều, ít vận động thể lực, giảm năng lượng tiêu thụ dẫn tới tăng tích lũy mỡ, đặc biệt ở bụng (cơ thể béo hình quả táo-béo bụng). Tăng lượng thức ăn đưa vào cũng kích thích tụy tăng bài tiết insulin. Mặt khác quá trình sản sinh tế bào mỡ cũng đóng góp một phần vào hiện tượng kháng insulin và tăng insulin huyết.

Trong những năm gần đây hội chứng chuyển hóa được đề cập tới nhiều nhất là hội chứng X (Syndrom X) hay còn gọi là hội chứng kháng insulin, hội chứng này không chỉ đề cập tới rối loạn chuyển hóa carbonhydrat mà còn đề cập tới cả rối loạn chuyển hóa lipid và protid. Những bệnh liên quan tới kháng insulin như:

Béo phì, tăng huyết áp, tăng triglycerid máu

Rối loạn dung nạp glucose, giảm HDL, tăng acid uric máu.



Trong cơ thể, việc duy trì nồng độ glucose nội sinh phụ thuộc vào 3 yếu tố chính:

Sử dụng glucose ở tổ chức ngoại vi, gan, ruột.

Bài tiết insulin. Ức chế sản xuất glucose ở gan.

Sau khi glucose được đưa vào cơ thể sẽ kích thích tụy nội tiết sản xuất insulin và kết quả là insulin huyết tăng. Insulin huyết tăng sẽ kích thích tổ chức ngoại vi tăng sử dụng glucose (chủ yếu là cơ, gan, ruột...) và ức chế sản xuất glucose ở gan. Nếu một trong những cơ quan như tế bào β , tụy, cơ, gan bị tổn thương sẽ dẫn tới rối loạn dung nạp glucose, thậm chí xuất hiện đái tháo đường. Rối loạn dung nạp glucose sẽ ảnh hưởng tới bài tiết insulin hoặc kháng insulin ở cơ quan đích. Những giả thiết này đã được chứng minh trên lâm sàng. Một số trường hợp đái tháo đường type 2 mà yếu tố khởi phát là suy giảm chức năng tế bào beta của tụy nội tiết và xuất hiện bài tiết insulin giảm, thể đái tháo đường type 2 này ít gặp. Phần lớn thể đái tháo đường type 2 thường gặp là thể có biểu hiện giảm đáp ứng của tổ chức đích với insulin, đặc biệt rõ rệt ở người béo.

Ở thời điểm đái tháo đường type 2 xuất hiện điển hình trên lâm sàng, thì cả hai yếu tố giảm bài tiết insulin và kháng insulin cùng tồn tại trên một bệnh nhân.

b. Bài tiết insulin, kháng insulin: đối với đái tháo đường type 2 béo thường có insulin huyết tăng, tuy nhiên so sánh mối tương quan với tăng glucose huyết, các tác giả nhận xét rằng: tăng insulin huyết không tương xứng với mức độ tăng glucose huyết, điển hình trong nghiệm pháp tăng glucose huyết bằng đường uống (OGTT). Ở người bình thường, khi glucose huyết tăng sẽ xuất hiện tăng bài tiết insulin sớm và đủ để có thể kiểm soát nồng độ glucose huyết, nhưng đối với người bị đái tháo đường thì bài tiết insulin với kích thích tăng glucose huyết chậm hơn (không có pha sớm, xuất hiện pha muộn). Nếu glucose huyết tiếp tục tăng thì bài tiết insulin tăng tới mức tối đa tương

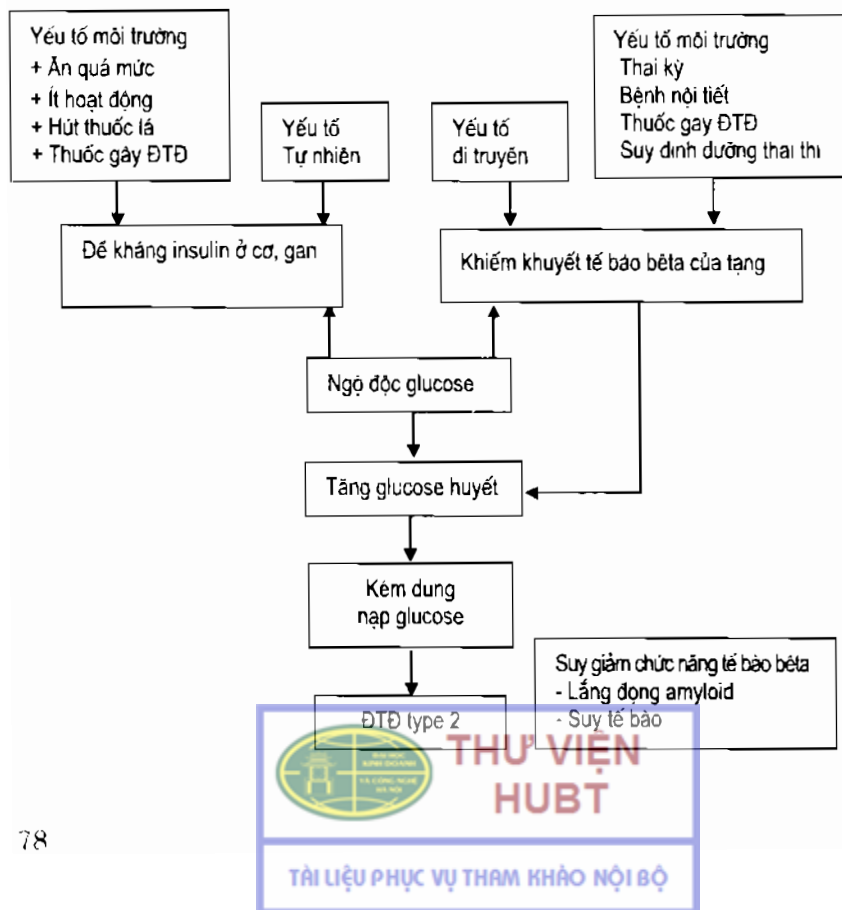


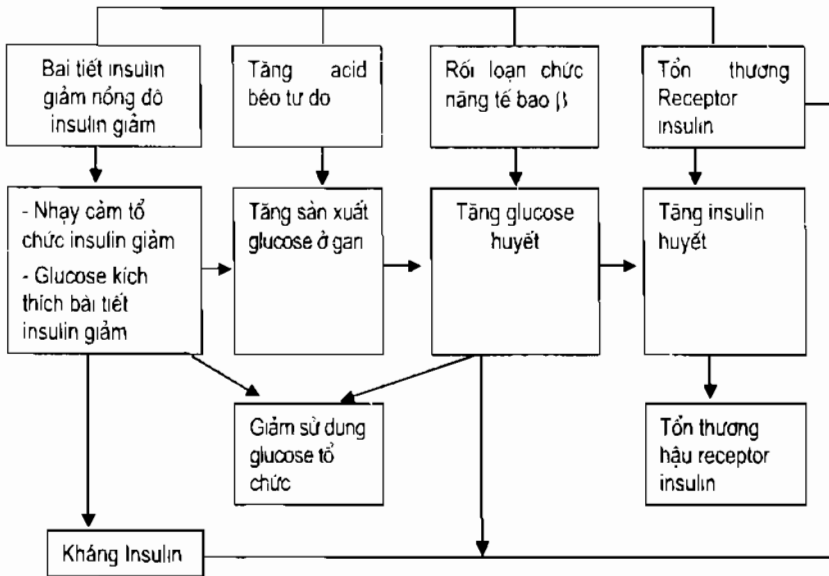
THƯ VIỆN
HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

đường với mức glucose huyết (6,6 mmol/l), sau đó nồng độ insulin giảm dần mặc dù glucose huyết vẫn tăng, như vậy khả năng bài tiết insulin của tụy không có khả năng đáp ứng với mức độ tăng glucose huyết, như vậy bài tiết insulin sẽ hình thành đường cong Starling. Khi xác định nồng độ insulin ở từng thời điểm riêng biệt thì nồng độ insulin huyết vẫn tăng. Điều đó chứng minh rằng kháng insulin đóng một vai trò hết sức quan trọng trong quá trình xuất hiện tình trạng rối loạn dung nạp glucose và đái tháo đường type 2.

3. Sơ đồ hình thành đái tháo đường type 2

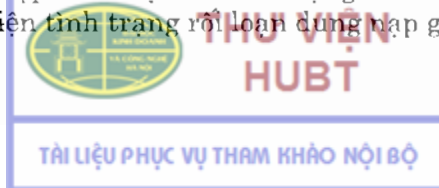


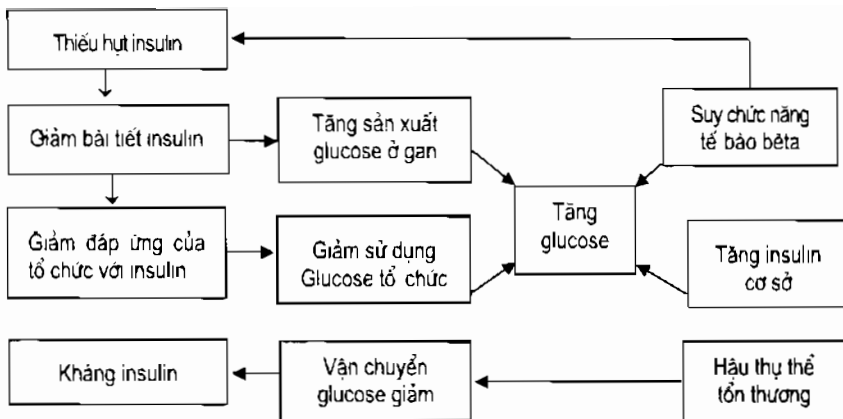


Sơ đồ bệnh sinh đái tháo đường (De Fronzo 1998)

- Khiếm khuyết chức năng tế bào beta sớm nhất được phát hiện là giảm tiết insulin ở pha đầu. Tuy nhiên nhiều nghiên cứu gần đây cho thấy là tế bào beta giảm tiết cả hai pha, ở người có glucose huyết bình thường nếu chức năng tế bào beta bị giảm tiết insulin cả hai pha từ nguy cơ xuất hiện đái tháo đường rất cao và sự thay đổi chức năng tế bào beta là yếu tố quyết định đáp ứng với điều trị hay không ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 chứ không phải là tình trạng kháng insulin ở bệnh nhân đó.

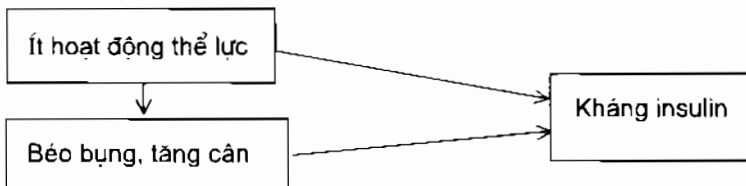
- Béo phì là nguy cơ chính gây đái tháo đường type 2.
- Giảm cân ở người béo có thể phòng và làm chậm xuất hiện đái tháo đường type 2.
- Giảm cân phòng đái tháo đường type 2 tốt hơn tập thể dục
- Luyện tập đều đặn có tác dụng tốt tới sự nhạy cảm insulin, cải thiện tình trạng rối loạn dung nạp glucose.





Sơ đồ sự hình thành kháng insulin ở đái tháo đường type 2

Các yếu tố gây kháng insulin



Kháng insulin đã được Himsworth và Kerr đề cập tới từ những năm 1930. Trong những năm đầu của thập kỷ 70, kháng insulin đã được chứng minh bằng thử nghiệm kẹp glucose (glucose clamp technique).

Vị trí kháng insulin: insulin kiểm soát glucose nội sinh qua 3 cơ quan chính, các cơ quan này đóng vai trò hết sức quan trọng trong cơ chế kháng insulin

+ Sản xuất glucose ở gan

Trong điều kiện cơ sở (lúc đói) gan sản xuất một lượng glucose đủ để cung cấp năng lượng cho nhu cầu hoạt động của tế

bào não, đặc biệt là thời gian giữa các bữa ăn. Sau khi ăn, glucose huyết tăng cao kích thích tăng bài tiết insulin của tụy nội tiết, nồng độ insulin tăng cao sẽ ức chế sản xuất glucose ở gan. Nếu insulin không đủ ức chế sản xuất glucose ở gan sẽ xuất hiện hai nguồn gây tăng glucose huyết:

Sản xuất glucose ở gan.

Glucose được hấp thụ từ đường tiêu hóa.

Giảm sử dụng glucose ở tổ chức (cơ, xương..)

Đối với bệnh nhân đái tháo đường, tăng glucose huyết lúc đói liên quan chặt chẽ với nguồn glucose được sản xuất từ tế bào gan. Các tác giả đều công nhận rằng nồng độ insulin lúc đói ở người bị đái tháo đường cao gấp hai lần nồng độ insulin lúc đói ở người bình thường. Như vậy tăng glucose huyết lúc đói chủ yếu là glucose được sản xuất từ gan kèm theo có sự kháng insulin ở tế bào gan.

Tăng glucose huyết cũng có tác dụng ức chế đối với sản xuất glucose ở gan, tác dụng này yếu ở bệnh nhân đái tháo đường, kèm theo có sự kháng đối với tác dụng ức chế của nồng độ glucose của tế bào gan.

Tăng sản xuất glucose ở gan chủ yếu vào ban đêm khi bệnh nhân đã ngủ và ở thời điểm này nồng độ insulin huyết cũng thấp nhất. Điều đó cho thấy hiệu quả kém của điều trị bằng chế độ ăn và các thuốc hạ glucose huyết ở một số bệnh nhân. Đây là cơ sở cho vấn đề áp dụng điều trị một liều nhỏ insulin vào ban đêm với mục đích làm giảm sản xuất glucose tự phát của tế bào gan và chống lại hiện tượng tăng glucose huyết vào buổi sáng sớm.

+ Sử dụng glucose ở các tạng:

Trong các nghiên cứu về hiện tượng kẹp glucose (Clamp glucose) cho thấy chỉ có 7% glucose trong máu được các tạng trong cơ thể sử dụng. Trong thực hành lâm sàng, điều này có



THƯ VIỆN
HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

nghĩa là đối với các bệnh nhân đái tháo đường type 2 thể nhẹ hoặc trung bình sẽ xuất hiện hai khả năng:

Hoặc là giảm khả năng ức chế sản xuất glucose ở gan

Hoặc là giảm sử dụng glucose ở các tạng

Sử dụng glucose ở các tạng trong cơ thể phụ thuộc vào sự nhạy cảm ở tổ chức đích và nồng độ acid béo trong huyết thanh. Ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 thì hai yếu tố này liên quan chặt chẽ với nhau. Ở người béo, tầng lớp mỡ bụng cho thấy tăng acid béo tự do trong tuần hoàn tĩnh mạch của gan. Tăng acid béo sẽ làm giảm khả năng gắn của insulin với các thụ thể của tế bào gan dẫn tới giảm khả năng tiếp nhận insulin của tế bào gan và dẫn tới tăng insulin huyết. Tăng acid béo tự do cũng làm tăng sinh glucose ở tế bào gan.

+ Sử dụng glucose ở cơ:

Ở người bình thường, cơ có khả năng sử dụng tới 75-80% nồng độ glucose tuần hoàn, tổ chức mỡ chỉ sử dụng được khoảng 1% glucose. Qua nghiên cứu kẹp glucose, các tác giả thấy tỷ lệ giảm sử dụng glucose qua tác dụng trung gian của insulin ở tế bào cơ là chủ yếu. Qua nghiên cứu kháng insulin ở các tổ chức, các tác giả kết luận:

Lúc đói gan đóng vai trò chính trong vấn đề kháng insulin, tăng sản xuất glucose ở gan là nguyên nhân chính gây tăng glucose huyết lúc đói.

Sau khi ăn, glucose máu tăng sẽ kích thích tụy nội tiết sản xuất insulin, tế bào cơ đóng vai trò chủ yếu trong kháng insulin.

Do đó điều trị đái tháo đường type 2 phải dựa trên cơ sở là làm tăng sử dụng glucose của cơ và giảm sự kháng insulin bằng cách:

- + Ức chế sản xuất glucose của gan lúc đói
- + Kích thích sử dụng glucose ở tế bào cơ.
- + Điều trị tích cực rối loạn mỡ máu.



HỘI ĐỒNG
Y HỌC THỰC HÀNH
HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

4. Cơ chế tế bào trong kháng insulin

Cơ chế tế bào trong kháng insulin bao gồm các thụ thể và hậu thụ thể của tế bào. Hai cơ quan này đóng vai trò hết sức quan trọng trong kháng insulin ở tế bào.

Insulin được gắn với thụ thể đặc hiệu trên màng tế bào sẽ hoạt hóa một loạt các tác dụng sinh học giúp cho glucose được tiếp nhận và chuyển hóa, đặc biệt là ở tế bào cơ. Ở tế bào đích, sau khi insulin được gắn với thụ thể đặc hiệu, hệ thống vận chuyển glucose được hoạt hóa và vận chuyển glucose qua màng tế bào. Glucose được chuyển hóa qua trung gian của một loạt các enzym tổng hợp glycogen hoặc theo con đường chuyển hóa pyruvate nhờ enzym oxy hóa glucose.

a. *Thụ thể*: ở bệnh nhân đái tháo đường type 2, các nghiên cứu cho thấy khả năng gắn của insulin với các thụ thể đặc hiệu trên tế bào đơn nhân và tế bào mỡ giảm từ 20-30%, nguyên nhân là do các thụ thể đặc hiệu đối với insulin ở các tế bào này bị giảm. Các tác giả còn thấy một số các tế bào khác (tế bào gan, cơ...) Thụ thể đặc hiệu của insulin cũng giảm từ 30-50%.

b. *Hậu thụ thể*: cấu trúc thụ thể của insulin gồm hai đơn vị alpha và beta. Đơn vị alpha là đơn vị dễ phát hiện vì nằm trên bề mặt tế bào, đơn vị beta là đơn vị hậu thụ thể có cấu trúc là một protein vận chuyển ở màng tế bào, insulin giảm khả năng kích thích protein này là cơ chế chính của kháng insulin tế bào ở bệnh nhân đái tháo đường type 2.

Trong những năm gần đây, có rất nhiều công trình nghiên cứu về cơ chế vận chuyển glucose qua màng tế bào và chuyển hóa glucose trong tế bào. Sự vận chuyển glucose nhờ glucoprotein ở màng tế bào, yếu tố này đã được xác định là có liên quan tới gen và thấy yếu tố này giảm rõ rệt ở bệnh nhân đái tháo đường type 2.

Chuyển hóa glucose trong tế bào có sự tham gia của các enzym. Khả năng kích thích của insulin đối với chuyển hóa



glucose trong tế bào theo con đường tổng hợp glycogen và con đường pyruvat dehydrogenase trong tế bào cơ và tế bào mỡ ở bệnh nhân đái tháo đường giảm rõ rệt.

Qua một loạt các nghiên cứu những kháng insulin ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 cho thấy:

- Trong quá trình phát triển bệnh đái tháo đường, giảm nhạy cảm của insulin với tổ chức đích xuất hiện sớm nhất so với các rối loạn chuyển hóa khác.

- Ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 không béo vẫn có kháng insulin

- Ở bệnh nhân đái tháo đường type béo, sau khi điều trị giảm cân thì sự nhạy cảm của insulin với tổ chức và khả năng bài tiết insulin pha chậm đều được cải thiện tốt.

- Ở những dân tộc có tỷ lệ đái tháo đường cao (Pima indians) hiện tượng kháng insulin có liên quan đến gen.

c. Vai trò của acid béo trong bệnh sinh kháng insulin đái tháo đường type 2:

Nồng độ acid béo cao trong máu có ảnh hưởng tới kháng insulin:

- Ức chế quá trình oxy hóa glucose.

- Giảm nhạy cảm của insulin với tổ chức mỡ.

- Ức chế gắn insulin với thụ thể đặc hiệu ở tế bào đích.

Từ hơn 20 năm trước (1977) Randle đã cho thấy mối liên quan giữa tăng acid béo và quá trình oxy hóa glucose ở cơ, đặc biệt thấy giảm hoạt động của các enzym phân hủy glucose. Ngày nay các tác giả đều khẳng định tăng acid béo tự do ảnh hưởng đến cơ chế kháng insulin trong tế bào (giảm vận chuyển glucose, giảm tổng hợp glycogen và giảm hoạt động của quá trình pyruvat dehydrogenase). Tăng acid béo tự do còn ức chế



THƯ VIỆN
HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

trực tiếp lên quá trình gắn insulin với thụ thể đặc hiệu trên màng tế bào và hoạt động của insulin tại tế bào gan.

Người ta đã xác định rõ sự đề kháng insulin là một khiếm khuyết sớm cùng với sự hiện diện của tình trạng suy yếu dung nạp glucose.

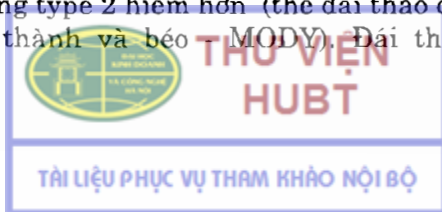
Đề kháng insulin có thể:

- Thiếu số lượng thụ thể.
- Khuyết tật của thụ thể.
- Khiếm khuyết hậu thụ thể: các chất chuyên chở glucose bị thiếu hụt.
- Thiếu insulin.
- Đáp ứng sinh học với insulin bị suy giảm tới 40 % ở bệnh nhân đái tháo đường type 2.

d. Một số giả thiết với tính độc của glucose: qua nghiên cứu về tính độc của glucose, nhiều tác giả nhận xét rằng: tăng glucose máu mạn tính có vai trò quan trọng trong bệnh sinh đái tháo đường type 2.

Nghiên cứu về quá trình vận chuyển glucose dưới tác dụng của insulin ở tế bào đích cho thấy tăng glucose huyết mạn tính sẽ làm giảm 50% khả năng vận chuyển glucose vào tế bào, glucose trong tế bào giảm sẽ dẫn tới tăng số lượng và hoạt động của chất vận chuyển glucose. Tăng glucose huyết mạn tính làm giảm nhạy cảm của tế bào (với kích thích của insulin), giảm khả năng bài tiết insulin dẫn tới giảm nồng độ insulin huyết đây là cơ sở quan trọng trong điều trị đái tháo đường type 2. Khi điều trị đường huyết trở về bình thường sẽ cải thiện tốt sự bài tiết insulin của tụy.

Đái tháo đường type 2 thường xuất hiện ở người trên 30 tuổi, những người béo thường gặp hơn. Người dưới 30 tuổi gặp đái tháo đường type 2 hiếm hơn (thể đái tháo đường khởi phát ở tuổi trưởng thành và béo MODY). Đái tháo đường type 2



thường chẩn đoán được do tình cờ khám sức khỏe định kỳ, bệnh nhân có thể có ít hoặc không có triệu chứng lâm sàng một thời gian dài và vì vậy tình trạng rối loạn chuyển hóa đã phát triển một thời gian khá dài trước khi được chẩn đoán đái tháo đường.

Chẩn đoán giai đoạn tiền đái tháo đường rất quan trọng, giai đoạn tiền đái tháo đường type 2 là giai đoạn mới xuất hiện kháng insulin và tăng insulin huyết, các yếu tố nguy cơ khác cũng đã xuất hiện ở giai đoạn này nhưng thường nhẹ và không được chẩn đoán và điều trị. Sự biến đổi về mạch máu đã xuất hiện ở giai đoạn này. Tỷ lệ đái tháo đường type 2 tăng dần theo tuổi, các yếu tố như nhiễm trùng hoặc bệnh lý khác thường là nguyên nhân làm khởi phát bệnh đái tháo đường type 2. Khi tế bào beta không còn khả năng bài tiết insulin bù vào số lượng kháng insulin, glucose huyết lúc đói sẽ tăng và xuất hiện đái tháo đường. Ở giai đoạn đầu, đái tháo đường thường được kiểm soát tốt bằng chế độ ăn, giai đoạn sau kháng insulin tăng lên, ở giai đoạn này còn có sự tham gia của yếu tố gen và béo phì, glucose huyết tăng cao không thể kiểm soát được bằng chế độ ăn đơn độc, khi đó vấn đề dùng thuốc hạ glucose huyết đường uống là cần thiết, kèm theo đó phải điều trị giảm cân và tăng cường vận động thể lực. Khả năng bài tiết insulin của tụy giảm, kháng insulin tăng theo thời gian mắc bệnh, bệnh càng bị lâu thì chức năng của tụy càng giảm và kháng insulin càng tăng. Do đó các loại thuốc uống kích thích tụy sản xuất insulin cũng giảm tác dụng. Ở giai đoạn này vấn đề phối hợp các nhóm thuốc hạ glucose huyết hoặc phối hợp điều trị bằng insulin ngoại sinh là cần thiết để kiểm soát glucose huyết. Kết quả điều trị còn phụ thuộc vào những yếu tố làm bệnh tăng lên như: tăng cân, bệnh nhiễm trùng hoặc các bệnh lý khác phối hợp. Kiểm soát tốt glucose huyết có vai trò rất quan trọng trong khả năng ngăn cản và làm chậm xuất hiện các biến chứng muộn (Bệnh lý mạch máu, thận, mắt, thần kinh...). Giảm tỷ lệ bệnh nhân đái tháo đường type 2 chết do bệnh lý tim mạch.



Sự tiến triển tự nhiên của bệnh đái tháo đường type 2

– Quá trình bệnh đái tháo đường thường tiến triển từ 10 - 15 năm trước khi được chẩn đoán.

– Thường bắt đầu là tình trạng rối loạn dung nạp glucose, biểu hiện tình trạng đề kháng insulin là đặc điểm đặc trưng. Tế bào beta tiết nhiều insulin để khắc phục tình trạng tăng glucose huyết và glucose trở về bình thường và tăng insulin huyết.

– Quá trình kích thích tế bào beta vẫn được tiếp tục sẽ dẫn tới suy kiệt trong một thời gian dài, hậu quả sớm là tăng glucose huyết sau ăn.

– Tại thời điểm chẩn đoán đái tháo đường, nhiều nghiên cứu cho thấy tế bào beta bị suy giảm tới 50 % chức năng. Vì vậy đái tháo đường ở giai đoạn này là kết hợp cả đề kháng insulin và giảm bài tiết insulin.

– Đái tháo đường type 2 sau chẩn đoán 10 -14 năm thì chức năng tế bào beta chỉ còn < 25 %. Đây là giai đoạn phải dùng insulin đối với đái tháo đường type 2.

Đái tháo đường typ 2 pha I: giai đoạn mới phát hiện đái tháo đường, ở giai đoạn này tế bào beta tuy nội tiết còn đáp ứng tốt bài tiết insulin dưới tác dụng của các thuốc kích thích bài tiết insulin.

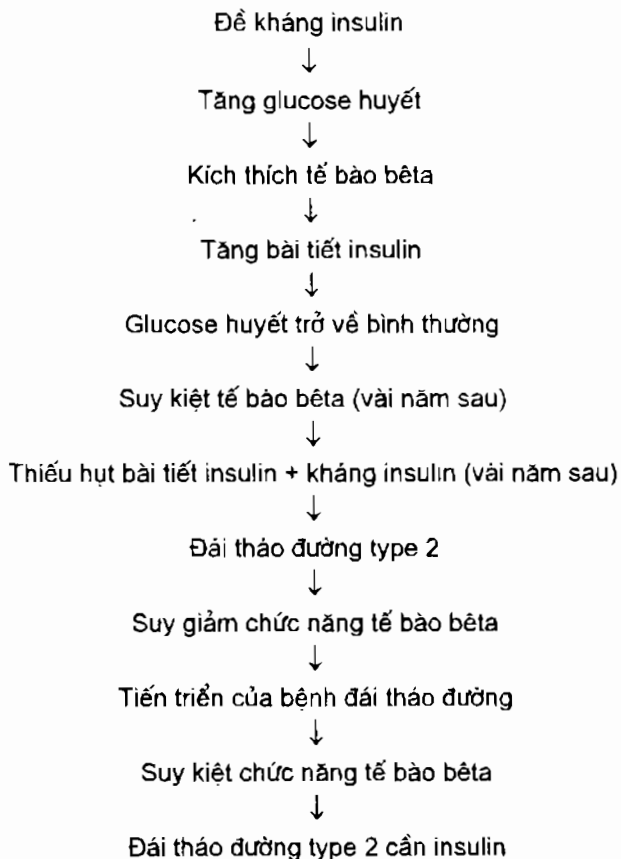
Đái tháo đường typ 2 pha II: ở giai đoạn này tế bào beta tuy nội tiết còn đáp ứng tốt bài tiết insulin dưới tác dụng của các thuốc kích thích bài tiết insulin nhưng đã bị giảm nhiều, khả năng kiểm soát đường huyết giảm. Đây là cơ sở để sử dụng insulin bedtime.

Đái tháo đường typ 2 pha III: giai đoạn này thường gặp ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2 bị mắc bệnh > 10 năm. Tế bào beta không còn khả năng bài tiết insulin hoặc khả năng bài tiết không đáng kể do đã bị suy kiệt, giai đoạn này thường phải điều trị bằng insulin thay thế mới kiểm soát được đường huyết.



Vì vậy mục tiêu điều trị đái tháo đường type 2 là bảo vệ tế bào beta và khắc phục tình trạng kháng insulin, ngăn chặn và kiểm soát các biến chứng mạn tính, đặc biệt là các biến chứng vi mạch và mạch máu lớn.

Vai trò của gốc tự do với biến chứng vi mạch máu do đái tháo đường

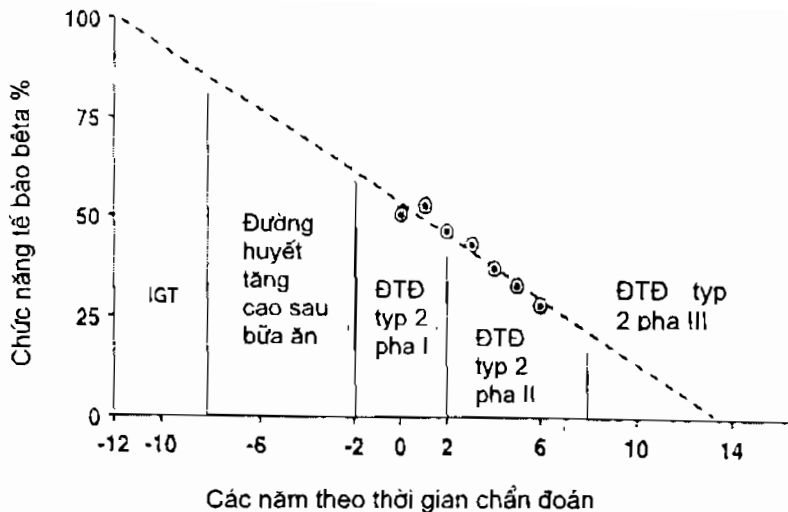


Sơ đồ tiến triển tự nhiên của đái tháo đường type 2



TRƯỜNG ĐẠI HỌC
HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ



Sơ đồ trên cho thấy sự tiến triển tự nhiên của đái tháo đường typ 2

5. Gốc tự do

5.1. Định nghĩa

Gốc tự do là những nguyên tử, những nhóm nguyên tử hay phân tử mà lớp điện tử ngoài cùng của chúng có chứa điện tử không cặp đôi. Chúng có thể mang điện tích dương, điện tích âm hoặc không mang điện.

- Gốc tự do trung tính (neutral free radical): hợp chất thiol bị mất đi nguyên tử hydro bởi gốc tự do hữu cơ sẽ hình thành gốc thyl trung tính:



Các phenol, ví dụ như vitamin E, cũng trở thành gốc tự do trung tính khi bị lấy đi nguyên tử hydro.



- Gốc cation (cation radical): được sản sinh nhiều ở bậc cầu đa nhân, có nguồn gốc hydrocarbon, chúng là yếu tố gây ung thư phổ biến.

- Gốc anion (anion radical): các gốc tự do mang điện tích âm cũng giữ vai trò sinh học quan trọng, một thí dụ tiêu biểu là gốc superoxid.

Các dạng oxy hoạt động trong cơ thể: superoxid, hydrogen peroxid, gốc hydroxyl và oxy đơn bội được xem là các dạng oxy hoạt động điển hình, nhưng theo một nghĩa rộng hơn thì các dạng khác như gốc alkoxy, gốc peroxy, dioxid nitơ, lipid hydroperoxid, protein hydroperoxid và hypochlorid cũng được coi là các dạng oxy hoạt động.

5.2. Nguồn sinh gốc tự do

Các gốc tự do và các dạng oxy hoạt động được hình thành bởi nhiều quá trình nội sinh và ngoại sinh. Các quá trình nội sinh như hô hấp tế bào, thực bào. Ngoài ra, gốc tự do còn hình thành trong cơ thể do những tác nhân của môi trường như phóng xạ, nhiệt và các chất dị sinh (các xenobiotic). Anion superoxid ($O_2^{\bullet -}$) được tạo nên trong quá trình hô hấp tế bào là gốc tự do đầu tiên, từ đó sinh ra hàng loạt các dạng oxy hoạt động khác như hydro peroxid (H_2O_2), gốc hydroxyl (HO^{\bullet}), oxy đơn bội (1O_2), gốc peroxy (LOO^{\bullet}), gốc alkyl (L^{\bullet}), gốc alkoxy (LO^{\bullet})[1,3].

Các dạng oxy hoạt động đóng vai trò sinh lý quan trọng nhưng đồng thời chúng cũng gây nhiều tác hại cho cơ thể. Các dạng oxy hoạt động là những yếu tố cơ bản trong quá trình sản sinh năng lượng, tổng hợp một số sinh chất thiết yếu, và thực bào - quá trình quan trọng của hệ thống miễn dịch. Các dạng oxy hoạt động còn đóng vai trò thiết yếu trong việc dẫn truyền tín hiệu- quá trình quan trọng trong tương tác và chức năng tế bào. Nhưng mặt khác, có nhiều bằng chứng cho thấy các dạng



oxy hoạt động có thể là tác nhân gây ra nhiều quá trình bệnh lý như bệnh tim mạch, ung thư và tuổi già 1O_2 , H_2O_2 , HO^\bullet là những chất độc đối với tế bào vì chúng sẽ tấn công các acid béo không bão hòa có trong lipid màng tế bào, gây nên những biến đổi của màng tế bào và tấn công những phân tử DNA gây đột biến gen... 1O_2 , HO^\bullet có khả năng phản ứng mạnh và là thủ phạm chính gây peroxy hóa lipid màng, một gốc HO^\bullet sẽ oxy hóa hàng trăm phân tử acid béo không bão hòa nhiều dây nối đôi theo cơ chế dây chuyền trước khi dập tắt. Vì vậy, vai trò của các chất chống oxy hóa nhằm ngăn cản các tổn hại oxy hóa đang ngày càng thu hút sự quan tâm của các nhà khoa học.

Bảng 1. Các dạng oxy hoạt động và các dạng có liên quan

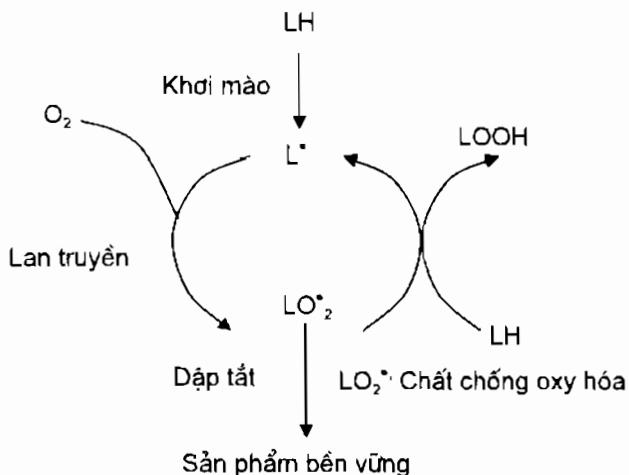
Gốc	Không gốc
$O_2^{\bullet -}$ superoxid	H_2O_2 hydrogen peroxid
HO^\bullet gốc hydroxyl	1O_2 oxy đơn bội
HO_2^\bullet gốc hydroperoxy	LOOH lipid hydroperoxid
L^\bullet gốc lipid	Fe=O phức hợp sắt – oxy
LO_2^\bullet gốc lipid peroxy	HOCl hypochlorit
LO^\bullet gốc lipid alkoxy	NO_2^\bullet dioxyd nitơ
*NO oxid nitric	
RS^\bullet Gốc thiol	
P^\bullet Gốc protein	

5.3. Quá trình peroxy hóa lipid: quá trình peroxy hóa lipid diễn ra theo ba cách thức khác nhau: phản ứng dây chuyền do gốc tự do, không cần enzym. Sự oxy hóa không gốc, không enzym, Phản ứng enzym.

- Quá trình peroxy hóa lipid (POL) xuất hiện theo cơ chế phản ứng gốc tự do



Quá trình này xảy ra theo 3 giai đoạn liên tiếp nhưng riêng biệt (khởi mào, lan truyền, dập tắt).



Oxy hóa lipid bởi cơ chế phản ứng dây truyền gốc tự do

LH: lipid; L•: gốc lipid, LO₂•: gốc lipid peroxy, LOOH: lipid hydroperoxid.

Gốc HO•, ¹O₂, dạng proton của O₂• là HO₂• và các phức hợp khác nhau của oxy với sắt có khả năng khởi mào POL, hình thành các gốc peroxy. Gốc peroxy này có khả năng lấy đi H từ một phân tử acid béo khác và gốc alkyl mới tạo nên có thể tác dụng với O₂ sinh ra một gốc peroxy khác và cứ thế phản ứng dây chuyền được nhân lên mãi. Gốc peroxy được tạo thành có hai số phận: hoặc tạo lipidhydroxid, hoặc tạo endoperoxid.

- Peroxy hóa lipid không cần enzym: điển hình là sự oxy hóa lipid bởi oxy đơn bội, nó gắn với liên kết đôi một cách nhanh chóng và sinh ra hydroperoxid và/ hoặc peroxid vòng thay vì lấy đi hydro từ lipid để tạo gốc lipid tự do. Các gốc tự do oxy hóa chủ yếu các acid béo không bão hoà có nhiều nối đôi, trong khi oxy đơn bội oxy hóa các acid béo không bão hoà có một nối đôi.



THƯ VIỆN
HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Mặc dù oxy đơn bội oxy hóa lipid nhanh hơn các gốc peroxy, nhưng một phân tử oxy đơn bội chỉ oxy hóa một phân tử lipid.

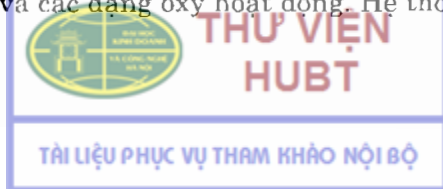
– Peroxy hóa lipid cần enzym: các lipid có thể bị oxy hóa bởi sự xúc tác của lipoxygenase và cyclooxygenase. Trái ngược với POL bởi phản ứng gốc tự do. Sự phát hiện ra các sản phẩm đặc hiệu không gian của sự oxy hóa acid béo không no có nhiều nối đôi trong các tổn thương vữa xơ động mạch (VXĐM) gợi ý rằng 15- lipoxygenase có thể tham gia vào POL trong các giai đoạn sớm của VXĐM.

– Vai trò sinh lý của quá trình peroxy hóa lipid: POL là một quá trình chuyển hóa bình thường xảy ra trong tế bào mọi cơ quan, tổ chức trong cơ thể. Quá trình peroxy hóa lipid có khả năng điều hòa tính thấm của màng, điều hòa hoạt động các enzym liên kết màng tế bào và lưới nội bào. Ở một vài giai đoạn của quá trình peroxy hóa sinh ra các dẫn chất cần thiết cho quá trình sinh tổng hợp prostaglandin, hydroperoxid cholesterolin- một trong những dẫn chất cần thiết để tạo thành hormon steroid. Khi quá trình peroxy hóa lipid xảy ra mạnh và kéo dài, ở màng tế bào xuất hiện những đám phân tử lipoperoxid, đó chính là đường dẫn nước qua màng, làm thay đổi tính thấm của màng.

Hiện nay người ta thấy quá trình peroxy hóa lipid đóng vai trò quan trọng trong bệnh căn, bệnh sinh của nhiều bệnh như VXĐM, thiếu năng động mạch vành, nhồi máu cơ tim, bệnh ung thư. Sản phẩm của quá trình peroxy hóa có liên quan đến sự tích tụ các polyme sinh học không có hoạt tính và sự hư hại DNA của tế bào. Sản phẩm cuối cùng của quá trình peroxy hóa lipid là MDA có thể gây ra sự nối chéo DNA trong chromosom.

5.4. Hệ thống chống oxy hóa của cơ thể

Cơ thể ái khí được bảo vệ để chống lại các stress oxy hóa gây ra bởi gốc tự do và các dạng oxy hoạt động. Hệ thống bảo vệ bao



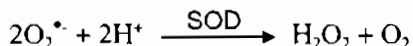
gồm nhiều loại chất chống oxy hóa với các chức năng và cơ chế hoạt động khác nhau. Theo định nghĩa, những chất có khả năng ngăn ngừa, chống lại và loại bỏ tác dụng độc hại của các dạng oxy hoạt động được gọi là các chất chống oxy hóa (antioxidant). Các chất chống oxy hóa phòng ngừa (preventive antioxidant) hoạt động như hàng rào bảo vệ thứ nhất, ức chế sự tạo thành các gốc tự do và các dạng oxy hoạt động. Các chất chống oxy hóa thu dọn gốc tự do (radical scavenging antioxidant) là rào chắn thứ hai, ức chế sự khởi phát và / hoặc dập tắt phản ứng lan truyền của gốc tự do. Các enzym chống oxy hóa như phospholipase, protease, enzym sửa chữa DNA và các transferase hoạt động như hàng rào bảo vệ thứ ba. Hơn nữa, chất chống oxy hóa thích hợp được tạo ra và vận chuyển đến đúng vị trí, đúng thời điểm, với nồng độ thích hợp tại nơi stress oxy hóa xảy ra. Cơ chế thích ứng này cũng đóng vai trò quan trọng trong hệ thống bảo vệ. Có nhiều cách phân loại các chất chống oxy hóa như: phân loại theo bản chất enzym hoặc không enzym, phân loại theo khu vực bên trong hay bên ngoài tế bào, ái nước hay kỵ nước.

5.4.1. Hệ thống chống oxy hóa có bản chất enzym

Loại này tồn tại chủ yếu trong tế bào; hoạt độ các enzym chống oxy hóa rất thấp trong huyết tương, dịch mô, dịch não tủy và bao hoạt dịch.

– Superoxid dismutase:

Enzym này có trong tất cả các tế bào có chuyển hóa oxy, xúc tác sự phân hủy anion superoxid.



Vì superoxid liên tục được sinh ra và liên tục bị phá hủy nên SOD có hoạt tính càng cao thì nồng độ superoxid càng nhỏ.



Do đó, SOD là chất chống oxy hóa cơ bản, làm hạ thấp nồng độ superoxid- gốc tự do đầu tiên- mà từ đó sẽ sinh ra các dạng oxy hoạt động khác.

SOD có 4 loại:

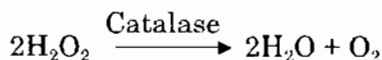
+ Một loại có chứa Cu và Zn (CuZn -SOD) có ở bào tương và khoảng giữa hai màng ty thể tế bào.

+ Hai loại chứa Mn (Mn - SOD) có ở matrix ty thể tế bào động vật và vi khuẩn.

+ Một loại chứa Fe (Fe - SOD) có ở bào tương của E. Coli.

- Catalase:

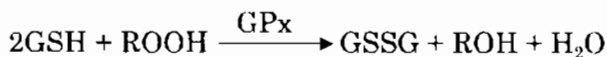
Là enzym quan trọng chống oxy hóa được biết đầu tiên, xúc tác phản ứng phân hủy hydro peroxid ở nồng độ cao. Catalase không phân hủy được peroxid hữu cơ và H_2O_2 ở nồng độ thấp vì enzym này chỉ được hoạt hóa khi H_2O_2 có nồng độ cao.



Hệ thống glutathion peroxidase:

Gồm 3 enzym: glutathion peroxidase (GPx), Glutathion reductase (GR) và Glucose 6- phosphat dehydrogenase.

GPx xúc tác phản ứng loại bỏ các peroxid hữu cơ và H_2O_2 có nồng độ thấp:



GSH là glutathion dạng khử, GSSG là glutathion dạng oxy hóa, ROOH là peroxid hữu cơ hoặc vô cơ.

Glutathion peroxidase là một tetramer với trọng lượng phân tử là 80.000 và cần selen ở bốn vị trí xúc tác của nó. Enzym này tồn tại bên trong tế bào, ở ty thể cũng như ở bào tương. Hoạt độ enzym trong dịch ngoại bào rất thấp.



THƯ VIỆN
HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

5.4.2. Hệ thống chống oxy hóa cơ bản chất không enzym

Gồm 3 nhóm chính là nhóm các polyphenol, nhóm các thiol và nhóm các phối tử của sắt hoặc đồng. Chúng có sẵn trong cơ thể hoặc được đưa từ ngoài vào theo dạng thức ăn, nước uống.

Nhóm các polyphenol:

Gồm vitamin A, vitamin E, coenzym Q, vitamin C và các bioflavonoid. Các polyphenol có khả năng biến các gốc tự do hoạt động thành các gốc trơ.

Các flavonoid rất phổ biến trong thực vật, có bản chất là polyphenol. Những flavonoid có hoạt tính sinh học được gọi là bioflavonoid, có tác dụng chống oxy hóa và được sử dụng nhiều trong y học để điều trị một số bệnh có liên quan đến gốc tự do như viêm mạn tính, bệnh tim mạch....

Vitamin E là chất chống oxy hóa hòa tan trong lipid, phân phối khắp trong tế bào, được coi như chất bảo vệ màng sinh học vì nó ngăn cản quá trình oxy hóa các acid béo không bão hòa của màng. Vitamin E có vai trò như yếu tố tận cùng chuỗi, làm dứt đoạn phản ứng lan truyền của quá trình peroxy hóa lipid, có thể phản ứng với superoxid và oxy đơn bội. Một điều đáng chú ý là vitamin E chỉ phát huy tác dụng khi có selen.

Vitamin C có vai trò đưa vitamin E từ dạng oxy hóa về dạng khử, loại bỏ hydro peroxid khi không có mặt ion sắt hoặc ion sắt đã được chelat hóa hoàn toàn.

Nhóm các thiol:

Các thiol có tính khử mạnh nên chúng có thể cùng vitamin C chuyển vitamin E từ dạng oxy hóa về dạng khử, phục hồi chức năng dập tắt quá trình peroxy hóa lipid của vitamin E.

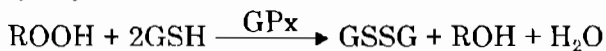
Các thiol có khả năng trung hòa các gốc tự do như gốc HO[•] tạo gốc thiyli:





Glutathion là thiol có vai trò rất quan trọng trong cơ thể. Cơ chế hoạt động của glutathion được giả thiết là có liên quan đến phản ứng chuyển một nguyên tử H tới các gốc tự do, hình thành gốc GS[•]. Gốc này lại liên kết với một gốc GS[•] khác tạo ra glutathion dạng oxy hóa GSSG.

Một cơ chế hoạt động khác của glutathion là khử các peroxid của các acid béo không bão hòa thành những hợp chất hydroxy mang ít độc tính hơn và có thể bị chuyển hóa tiếp bởi quá trình β oxy hóa.



GSH là glutathion dạng khử

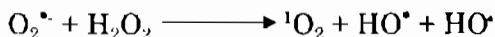
GSSG là glutathion dạng oxy hóa

ROOH là peroxid hữu cơ hoặc vô cơ.

Glutathion còn có vai trò trong sự tái sinh vitamin E dạng oxy hóa. Tóm lại glutathion là một chất khử tuyệt vời, khử hoạt tính của các gốc tự do và các peroxid, do đó ức chế quá trình peroxy hóa lipid màng tế bào.

- Nhóm các phối tử của sắt và đồng:

Ion sắt và ion đồng xúc tác phản ứng Fenton, tạo nên hai dạng oxy hoạt động rất độc hại cho cơ thể là gốc hydroxyl và oxy đơn bội.



Khi sắt tạo phức đủ sáu liên kết phối trí như trong hemoglobin, myoglobin sẽ không còn khả năng trên. Trong nhóm này có transferrin, lactoferrin, ceruloplasmin.



5.5. Nghiên cứu vai trò của gốc tự do với bệnh đái tháo đường

Đái tháo đường là một hội chứng rối loạn chuyển hóa với sự tăng glucose máu do thiếu tuyệt đối hoặc tương đối insulin. Sự thiếu hụt insulin ảnh hưởng tới chuyển hóa carbonhydrat, protein, lipid và gây ra các rối loạn của sự hằng định nội môi: nước và điện giải. Tử vong có thể do sự mất bù chuyển hóa cấp tính, còn rối loạn chuyển hóa mạn tính gây ra các thay đổi cấu trúc và chức năng một cách thường xuyên và không thể đảo ngược của các tế bào trong cơ thể, trong đó hệ thống mạch máu đặc biệt nhạy cảm. Sự thay đổi này dẫn đến các biến chứng mạn tính của bệnh đái tháo đường. Các biến chứng của đái tháo đường bao gồm bệnh mạch máu lớn (VXDM tiến triển), bệnh mạch máu nhỏ (vi mạch): ở mắt, gây chảy máu và thoái hóa võng mạc (diabetic retinopathy), đục thủy tinh thể; tổn thương thận gây suy thận và tổn thương các dây thần kinh ngoại biên (peripheral neuropathy). Võng mạc, thận và các dây thần kinh là những tổ chức mà glucose được thẩm tụy do và vì vậy chúng chịu tác động nhiều nhất. Trái lại, khi không có insulin hoặc giảm đáp ứng với insulin thì mô cơ, mô mỡ và nhiều mô khác giảm hấp thu glucose, dẫn đến nồng độ glucose máu tăng.

5.5.1. Stress oxy hóa và nguồn gốc của đái tháo đường

Một số tác nhân gây đái tháo đường (ví dụ alloxan) dường như tác động bằng cách tạo các stress oxy hóa trên tế bào β . Người ta không chắc chắn liệu các stress oxy hóa có góp phần gây đái tháo đường ở người hay không. Có yếu tố di truyền rất rõ ở một số bệnh nhân đái tháo đường, trong đó 1 - 2% trường hợp di truyền trội đơn gen thể nhiễm sắc định hình (maturity onset diabetes of the young, MODY - đái tháo đường khởi phát ở tuổi trưởng thành của thanh niên). Các gen tổn thương ở các bệnh nhân này bao gồm gen mã enzym glucokinase và sao chép yếu tố gen HNF-1 α (hepatic nuclear factor 1 α). HNF-1 α điều hòa không chỉ sao chép gen ở gan mà cả sao chép gen insulin ở tế bào β (ít nhất là ở chuột).



Trong một loài động vật xuất hiện đái tháo đường một cách ngẫu nhiên như chuột không béo phì đái tháo đường (non obese-diabetic (NOD) mouse) và chuột sinh sản sinh học (biobreeding (BB) rat), dường như bị các tấn công tự miễn trên tế bào β . Điều này gợi ý rằng các dạng oxy hoạt động (bao gồm cả ONOO⁻) được tạo thành bởi sự tấn công của các đại thực bào liên quan tới sự tiêu hủy tế bào β . Vitamin E, SOD và desferrioxamin được cho là có khả năng làm chậm sự khởi phát đái tháo đường ở chuột không béo phì đái tháo đường (NOD). Đái tháo đường typ 1 ở người cũng liên quan tới các hiện tượng tự miễn, một kháng nguyên tự thân có thể là enzym glutamat decarboxylase. Một số giả thiết cho rằng một vài tác nhân nhiễm khuẩn có thể khởi phát đái tháo đường bằng gây đáp ứng quá mức ở vật chủ và làm tổn thương mô.

Tabatabaie và cộng sự trong một nghiên cứu tìm hiểu mối liên quan giữa gốc tự do và bệnh sinh của đái tháo đường typ 1 đã cho thấy tế bào của β tiểu đảo tụy đã sản sinh gốc tự do khi đáp ứng với các cytokin gây viêm (proinflammatory cytokines). *In vivo* dùng các cytokin như yếu tố gây hoại tử khối u (tumor necrosis factor - α), interleukin-1 β và interferon- γ bơm trực tiếp vào tụy chuột qua ống mật dẫn tới hình thành các gốc tự do từ lipid ở mô tụy. Các gốc tự do này có khả năng được sinh ra bởi tế bào β vì nếu phá hủy tế bào này bởi STZ trước đó thì gốc tự do không được sản sinh. Hơn nữa, sự loại bỏ các đại thực bào trước đó cũng làm giảm việc tạo thành các gốc tự do, ức chế enzym cyclooxygenase 2 (COX-2) và yếu tố sao chép yếu tố nhân - κ B (NF- κ B) làm giảm có ý nghĩa việc tạo thành gốc tự do. Như vậy việc tạo thành các gốc tự do của tế bào β nhờ cyclooxygenase 2 gây ra bởi các cytokin gây viêm có thể liên quan đến sự phá hủy tế bào β trong tiến trình phát bệnh đái tháo đường typ 1.



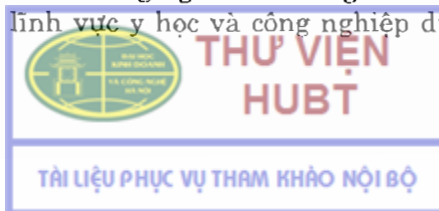
THƯ VIỆN
HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

5.5.2. Stress oxy hóa ở bệnh nhân đái tháo đường

Các bệnh nhân đái tháo đường thường được cho là chịu tác động của các stress oxy hóa. Mối liên quan giữa đái tháo đường và các stress oxy hóa đã được bàn luận rất nhiều từ nhiều năm nay; nhưng các thực nghiệm nghiêm túc để làm sáng tỏ tầm quan trọng của vấn đề này vẫn còn để ngỏ. Vậy nguồn gốc có thể của các stress oxy hóa trong đái tháo đường là ở đâu. Liệu sự gia tăng các stress oxy hóa có phải là yếu tố đóng vai trò hàng đầu trong bệnh sinh các biến chứng của đái tháo đường hay chúng chỉ là chỉ điểm thứ phát của các tổn thương mô giai đoạn cuối của bệnh đái tháo đường.

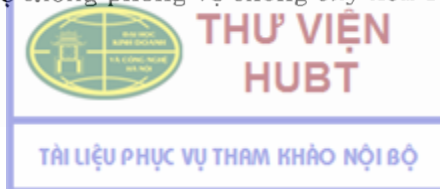
Các nghiên cứu dịch tễ học đã cho thấy rằng sự tăng glucose máu mạn tính là yếu tố nguy cơ cho sự phát triển các biến chứng của đái tháo đường. Các cơ quan và các mô bị tổn thương bởi tăng glucose máu bao gồm các cơ quan mà sự hấp thu glucose phụ thuộc vào nồng độ glucose mà không phụ thuộc vào insulin như mắt, thận, dây thần kinh, mạch máu và tế bào β của tụy. Các mô tránh được tổn thương bởi sự tăng glucose máu mạn tính bao gồm các mô mà sự hấp thu glucose không phụ thuộc vào nồng độ glucose và insulin (não), hoặc phụ thuộc vào cả hai (mô mỡ, cơ xương). Tuy nhiên, mặc dù cơ xương vẫn giữ được sự toàn vẹn về cấu trúc và chức năng trong đái tháo đường, nhưng các thích ứng về chuyển hóa ở mô này dẫn đến kháng insulin hiện tượng làm nặng thêm sự tăng glucose máu. Có rất nhiều các giả thuyết có sức thuyết phục về nguồn gốc của các biến chứng của đái tháo đường như: giả thuyết về AGE hay phản ứng Maillard, giả thuyết aldose reductase hay con đường polyol, stress oxy hóa, stress khử (giả thiếu oxy- pseudohypoxia), thiếu oxy thật sự, stress carbonyl, rối loạn chuyển hóa lipoprotein, tăng hoạt tính protein kinase C và thay đổi hoạt tính các yếu tố tăng trưởng (growth factor) hoặc cytokin. Tất cả các giả thuyết đều do những người đề xướng rất có uy tín về mặt học thuật, trong



các giả thuyết có thể vì mỗi giả thuyết phản ánh một cơ chế bệnh sinh hoặc vì các mô khác nhau nhạy cảm với các cơ chế khác nhau. Nguồn gốc có thể của các stress oxy hóa trong đái tháo đường bao gồm sự chuyển dịch cân bằng oxy hóa khử bởi các rối loạn chuyển hóa carbohydrat và lipid, tăng tạo thành các dạng oxy hoạt động và giảm mức độ các hệ thống chống oxy hóa. Sự tạo thành quá mức các dạng oxy hoạt động do nồng độ glucose trong tế bào cao có thể bằng các cơ chế như tăng chuyển hóa glucose theo con đường polyol, glucosamin, tạo thành các sản phẩm AGE, hiện tượng glycosyl hóa không enzym, tạo thành và hoạt hóa protein kinase C.

- Các bằng chứng về stress oxy hóa ở bệnh nhân đái tháo đường: tình trạng chống oxy hóa của cơ thể là cân bằng giữa hệ thống chống oxy hóa và thân oxy hóa. Cân bằng này rất động và ở cơ thể người có thể nó hơi lệch về sự oxy hóa, quá trình cần thiết cho sản sinh năng lượng. Cơ thể thích ứng với sự mất cân bằng nhẹ này bằng phát triển các cơ chế sửa chữa, bao gồm một vài enzym như ligase, nuclease, polymerase, proteinase, phospholipase.v.v. Hơn nữa, sự tăng từ từ và vừa phải sự oxy hóa sẽ cảm ứng việc tổng hợp các chất chống oxy hóa nội sinh do cơ chế điều hoà ngược (feedback). Sự mất cân bằng trầm trọng về phía oxy hóa được định nghĩa là stress oxy hóa. Sự mất cân bằng này có thể do tăng tạo quá mức các dạng oxy hoạt động và các gốc tự do và/ hoặc sự suy yếu của hệ thống chống oxy hóa do giảm hấp thu các chất chống oxy hóa nguồn gốc ngoại sinh hoặc tăng sử dụng các chất chống oxy hóa nguồn gốc nội sinh.

Các bệnh nhân đái tháo đường thường được cho là chịu tác động của các stress oxy hóa. Vai trò của stress oxy hóa trong bệnh sinh đái tháo đường không chắc chắn, nhưng thường được giả thiết là có liên quan tới tăng mức glucose máu. Có ý kiến cho rằng tăng lipid huyết tương dẫn tới tăng oxy hóa lipid (ví dụ bằng cách β - oxy hóa trong peroxisom, sinh ra H_2O_2) và sự giảm hoạt động của hệ thống phòng vệ chống oxy hóa ở những mức độ



khác nhau. Có rất nhiều nghiên cứu trên các mô hình động vật đái tháo đường thực nghiệm cũng như trên bệnh nhân đái tháo đường cho thấy các bằng chứng về sự gia tăng các stress oxy hóa trong bệnh đái tháo đường. Nồng độ vitamin C huyết tương ở bệnh nhân đái tháo đường là thấp hơn bình thường, mặc dù thực tế sự tăng glucose máu ức chế hấp thu ascorbat và dehydroascorbat vào tế bào. Nồng độ GSH hồng cầu cũng dưới mức bình thường nhẹ ở bệnh nhân đái tháo đường. Một quan sát thú vị nhận thấy rằng chuột gây đái tháo đường thực nghiệm bằng streptozotocin hấp thụ các peroxid từ chất béo bị oxy hóa trong thức ăn nhiều hơn so với nhóm chứng, điều này gợi ý rằng có sự giảm khả năng khử độc của ruột đối với các peroxid lipid trong thức ăn ở chuột gây đái tháo đường thực nghiệm. Mẹ bị đái tháo đường làm tăng tỷ lệ bất thường thai nhi và các stress oxy hóa được cho là cũng đóng vai trò trong quá trình này. Phôi chuột chuyển gen tăng tổng hợp Cu Zn-SOD biểu hiện ít bất thường hơn phôi chuột không chuyển gen khi đưa vào chuột mẹ bị tăng glucose máu bằng streptozotocin.

Nhiều tác giả còn chứng minh quá trình peroxy hóa lipid ở các mô như thận, tim, gan, động mạch chủ, võng mạc.v.v. của chuột đái tháo đường thực nghiệm bằng STZ cũng diễn ra mạnh hơn so với chuột bình thường, thể hiện qua nồng độ MDA và các sản phẩm của sự peroxy hóa lipid ở các mô tăng lên rõ rệt. Nhiều nghiên cứu khác trên người cũng cho thấy hàm lượng MDA huyết tương tăng ở bệnh nhân đái tháo đường, mức độ tăng phụ thuộc vào thời gian mắc bệnh và các biến chứng. Collier A và cộng sự nhận thấy nồng độ MDA huyết tương ở nhóm bệnh nhân đái tháo đường không phụ thuộc insulin có albumin niệu vi lượng cao hơn có ý nghĩa so với nhóm đái tháo đường không có albumin niệu vi lượng, và nhóm đái tháo đường cao hơn rõ rệt so với nhóm chứng. Sự gia tăng các sản phẩm peroxy hóa lipid trong huyết tương và trong các mô ở những cơ thể bệnh đái tháo đường gợi ý có sự tăng cao các stress oxy hóa trong đái tháo đường.



Hệ thống chống oxy hóa có vai trò ngăn ngừa, chống lại và loại bỏ tác dụng độc hại của gốc tự do; trong đó vai trò của hệ thống enzym chống oxy hóa là đặc biệt quan trọng. Đái tháo đường có sự rối loạn chuyển hóa glucid, lipid và tăng hoạt động gốc tự do làm cơ thể bệnh chịu nhiều stress oxy hóa hơn. Sự gia tăng các stress oxy hóa này có thể cảm ứng việc tổng hợp các enzym chống oxy hóa hoặc làm tăng hoạt tính xúc tác của các enzym chống oxy hóa để bảo vệ cơ thể. Nhiều nghiên cứu cho thấy có sự gia tăng hoạt độ của các enzym chống oxy hóa ở các mô của chuột đái tháo đường thực nghiệm. Hunkar và cộng sự thấy sự tăng hoạt độ GPx, catalase ở động mạch chủ, tim, gan và tăng hoạt độ GPx ở thận, phổi chuột gây đái tháo đường thực nghiệm bằng STZ. Agarh và cộng sự dùng kỹ thuật QC-PCR phân tích sự tổng hợp RNA thông tin (mRNA) của Cu-Zn SOD, MnSOD, catalase, GPx ở võng mạc và vỏ thận chuột đái tháo đường bằng STZ. Kết quả cho thấy có sự tăng tổng hợp mức vừa phải mRNA của GPx, catalase ở các mô nói trên, trong khi mRNA của SOD không có khác biệt so với lô chuột bình thường. Tuy nhiên, một số tác giả nghiên cứu trên người lại thấy hoạt độ SOD, GPx hồng cầu giảm ở bệnh nhân đái tháo đường, đặc biệt là đái tháo đường có biến chứng. Phạm Trung Hà và cộng sự thấy hoạt độ SOD giảm ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2 và giảm nhất ở nhóm có biến chứng thận, võng mạc. Kedziora K và cộng sự nghiên cứu trên bệnh nhân đái tháo đường typ 2 cũng nhận thấy hoạt độ SOD hồng cầu ở bệnh nhân đái tháo đường giảm so với nhóm chứng và giảm nhất là nhóm có biến chứng thận. Theo Naohisa và cộng sự, hoạt độ CuZn SOD hồng cầu trẻ đái tháo đường typ1 thấp hơn rõ rệt so với nhóm chứng. Sự giảm hoạt độ SOD trong hồng cầu bệnh nhân đái tháo đường được giải thích là do sự glycosyl hóa, vị trí bị glycosyl hóa chủ yếu là ở Lys¹²² và Lys¹²⁸. nằm trên vùng hoạt động của SOD. Tuy nhiên, Carmen Dominguez và cộng sự lại thấy hoạt độ SOD ở giai đoạn khởi phát đái tháo đường typ 1 cao hơn so với nhóm chứng. Như vậy, ngay trên bệnh nhân đái tháo đường, hoạt độ



THƯ VIỆN
HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

SOD cũng thay đổi theo thời gian tiến triển và mức độ bệnh. Giai đoạn đầu ở bệnh đái tháo đường có thể có sự gia tăng hoạt độ SOD để bảo vệ cơ thể theo cơ chế thích nghi, còn giai đoạn muộn mức độ glycosyl hóa enzym tăng làm giảm hoạt tính xúc tác của SOD. Carmen Dominguez nhận thấy hoạt độ GPx ở bệnh nhân đái tháo đường typ 1 tại thời điểm khởi phát và giai đoạn muộn của bệnh đều thấp hơn so với nhóm chứng. Sự giảm hoạt độ GPx này được giải thích là do lượng GSH, cofactor của GPx giảm ở bệnh nhân đái tháo đường. Tuy nhiên, một số nghiên cứu lại thấy không có sự khác biệt giữa hoạt độ GPx của bệnh nhân đái tháo đường so với nhóm chứng. Wohaiieb SA và Godin DV nghiên cứu cơ chế bảo vệ các mô chống lại gốc tự do trên chuột đái tháo đường bằng STZ nhận thấy hoạt độ catalase, GR và CuZn·SOD ở tụy, hoạt độ CAT và GR ở tim tăng. Trái lại, hoạt độ CAT, GPx và SOD ở gan lại giảm; hoạt độ CAT và SOD ở thận giảm nhưng hoạt độ GPx ở thận chuột lại tăng. Hogkinson AD và cộng sự nghiên cứu đáp ứng của các gen chống oxy hóa với sự tăng glucose máu ở bệnh nhân đái tháo đường typ 1 có và không có biến chứng thận; kết quả cho thấy sự thể hiện gen của các enzym chống oxy hóa ở các tế bào bạch cầu đơn nhân máu ngoại vi của bệnh nhân đái tháo đường typ 1 là bất thường. Dưới tác động của nồng độ glucose máu cao, sự tổng hợp các mRNA của CAT, CuZnSOD và GPx ở nhóm chứng và bệnh nhân đái tháo đường typ 1 chưa có biến chứng thận tăng gấp hai lần so với bệnh nhân đái tháo đường có biến chứng thận ($p < 0.0001$). Các kết quả nghiên cứu trên gợi ý có sự gia tăng các stress oxy hóa ở những cơ thể đái tháo đường, thể hiện bằng sự biến đổi đáng kể hoạt tính các enzym chống oxy hóa trong mô. Mẫu hình biến đổi của các enzym chống oxy hóa ở các mô rất phức tạp, có thể theo xu hướng trái ngược nhau và mức độ biến đổi liên quan đến thời điểm phát bệnh và tiến triển của bệnh. Sự tăng hoạt độ một số enzym chống oxy hóa thường gặp trong giai đoạn sớm của bệnh, khi chưa có biến chứng, có thể là do cơ chế bù trừ: tăng hoạt tính xúc tác hoặc cảm ứng tổng hợp



THƯ VIỆN
HUBT

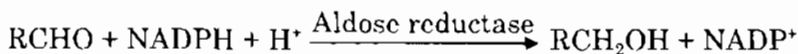
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

enzym chống oxy hóa để bảo vệ cơ thể chống lại những stress oxy hóa gia tăng trong đái tháo đường. Sự giảm hoạt độ một số enzym chống oxy hóa thường xuất hiện ở những giai đoạn muộn hơn, khi xuất hiện các biến chứng, có thể do cơ chế nhiễm độc hoặc tổn thương mô.

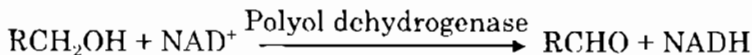
- Cơ chế gây độc của glucose

+ Cơ chế gây độc của glucose bởi con đường polyol (giả thuyết aldose reductase):

Enzym aldose reductase tìm thấy trong nhiều mô của động vật có vú, bao gồm cả thủy tinh thể và võng mạc, bình thường xúc tác phản ứng khử các aldehyd độc trong tế bào thành các alcol không độc. Khi nồng độ glucose trong tế bào quá cao, aldose reductase còn xúc tác phản ứng chuyển glucose thành polyalcol sorbitol bằng cách khử nhóm aldehyd của glucose và sử dụng cofactor NADPH.



Phản ứng này xảy ra quá mức làm cạn kiệt NADPH của tế bào. NADPH còn là cofactor thiết yếu cho sự tái tạo glutathion dạng khử. Vì vậy, bằng cách làm giảm lượng GSH, con đường polyol làm tăng tính nhạy cảm với các stress oxy hóa trong tế bào. Sorbitol sau đó bị khử thành fructose dưới tác dụng xúc tác của polyol dehydrogenase, hậu quả là tỷ lệ NADH/ NAD⁺ trong tế bào tăng gây hiện tượng giả thiếu oxy.



Các chất ức chế aldose reductase dường như làm chậm sự khởi phát đục thủy tinh thể ở động vật. Người ta vẫn chưa biết tại sao hoạt tính enzym này tăng quá mức lại có thể độc; một gợi ý là khi sorbitol tích tụ với nồng độ cao gây stress áp lực thẩm



THƯ VIỆN
HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

thấu ở thủy tinh thể. Hơn nữa, hoạt tính của aldose reductase cao làm cạn kiệt NADPH của tế bào (cần cho glutathion reductase) và làm cho thủy tinh thể dễ bị tổn thương bởi các tác nhân oxy hóa. Tuy nhiên, đục thủy tinh thể ở bệnh nhân đái tháo đường dường như không phải do tăng áp lực thẩm thấu bởi sorbitol.

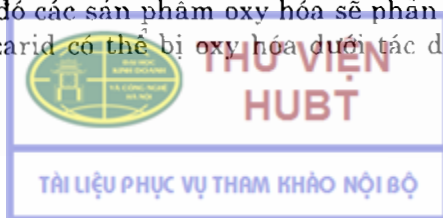
Sự tạo thành sorbitol quá mức ở thận và dây thần kinh có thể ảnh hưởng tới việc tổng hợp myo-inositol và vì vậy ảnh hưởng đến sự truyền tín hiệu trong tế bào có liên quan đến inositol phosphat. Engerman R và Kern T trong một nghiên cứu nhận thấy chó bị đái tháo đường được điều trị bằng chất ức chế aldose reductase thì tổn thương về tốc độ dẫn truyền thần kinh được ngăn ngừa. Một số các chất ức chế aldose reductase như sorbinil, epalrestat đang được thử nghiệm trên lâm sàng.

+ Hiện tượng glycosyl hóa (glycation hay glycosylation) không enzym và gluco oxy hóa (glucoxidation). Glucose có thể độc bởi vì nó cũng là một aldehyd. Các aldehyd là những chất hoạt động và có khả năng gắn với các protein, các nhóm amin của phospholipid và gắn với DNA. Mặc dù phần lớn glucose trong dung dịch tồn tại dưới dạng cấu trúc vòng không còn nhóm aldehyd tự do, glucose dưới dạng mạch thẳng là một aldehyd. Vì vậy nó có thể phản ứng một cách chậm chạp với các protein, các amin- lipid như phosphatidylethanolamin và DNA, làm thay đổi chúng bằng một quá trình được gọi là hiện tượng glycosyl hóa không enzym (hình trên). Sự glycosyl hóa là bước đầu tiên trong quá trình “làm nâu” (browning process), thường được gọi là phản ứng Maillard. Năm 1921, Louis Camille Maillard mô tả màu nâu được hình thành khi đun nóng hỗn hợp của các carbonhydrat và các amin. Quả vậy, các thực phẩm nấu chín có màu nâu vàng là các sản phẩm của phản ứng Maillard. Các sản phẩm này tạo mùi thơm dễ chịu như mùi hạt cà phê hay ca cao rang. Tuy nhiên, các amin dị vòng gây đột biến có thể được hình thành bởi phản ứng Maillard trong thịt và cá. Nhiều



chất chống oxy hóa có bản chất phenol, như các catechin và các antioxidant tổng hợp BHT và hydroxyanisol butylat, làm giảm tạo thành các sản phẩm gây đột biến này. Sự glycosyl hóa diễn ra chậm chạp và thuận nghịch ở 37°C, và chỉ có ý nghĩa khi các protein có thời gian bán hủy dài, ví dụ như collagen trong mô liên kết và đặc biệt crystallin có trong thủy tinh thể người hàng chục năm. Hiện tượng glycosyl hóa tăng khi nồng độ glucose cao và có thể phát hiện được ở nhiều protein của bệnh nhân đái tháo đường. Nồng độ hemoglobin glycosyl hóa được dùng như một chỉ số đánh giá nồng độ glucose máu đã được kiểm soát như thế nào trong một giai đoạn một tháng trước đó. HbA1c chứa sản phẩm Amadori của glucose gắn với N tận của valin của chuỗi β . Glucose còn thay đổi cả CuZnSOD trong hồng cầu, làm giảm hoạt tính của chúng ở một số bệnh nhân đái tháo đường. Transferrin bị glycosyl hóa thì giảm khả năng gắn sắt, còn ceruloplasmin bị glycosyl hóa mất hoạt tính feroxidase. Các sản phẩm glycosyl hóa có thể bị oxy hóa (ví dụ bởi các dạng oxy hoạt động) tạo các sản phẩm tận glycosyl (advanced glycation end-products – AGE). AGE tích lũy trong các protein, làm tăng tính huỳnh quang và liên kết ngang. Sự tạo thành AGE là không thuận nghịch, xảy ra trong giai đoạn hàng tháng đến hàng năm và có thể gây tổn thương mô. Sự tích lũy AGE trong collagen có thể làm giảm tính đàn hồi của mô liên kết (tổn thương chức năng mạch máu) và làm tổn thương màng đáy của thận. Ở những bệnh nhân đái tháo đường, AGE còn có mặt trong cả LDL của máu và các tổn thương vữa xơ động mạch. Sự tạo thành AGE được cho là góp phần gây tổn thương tế bào nội mạc. Sự gắn glucose với các nhóm amin của LDL có thể làm thuận lợi cho sự oxy hóa và tạo thành các các aldehyd gây độc tế bào như 4-HNE, làm thay đổi apo B. Các sản phẩm AGE còn có thể được tạo thành trực tiếp trên apoB.

Một cách thức hình thành AGE nữa là oxy hóa glucose trước rồi sau đó các sản phẩm oxy hóa sẽ phản ứng với protein. Các monosaccharid có thể bị oxy hóa dưới tác dụng xúc tác của

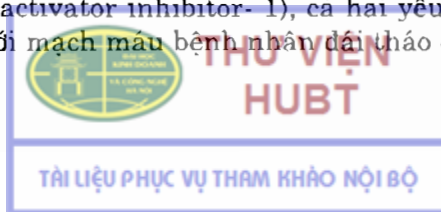


các ion kim loại chuyển tiếp như sắt hay đồng, sản sinh ra O_2^* , H_2O_2 , HO^* và các dẫn chất carbonyl độc hại có thể phá huỷ các protein; như các phản ứng Maillard. Các AGE bao gồm carboxymethyllysine và pentosidin, tạo liên kết ngang có tính huỳnh quang giữa gốc lysin và gốc arginin trong các protein bị biến đổi bởi AGE (hình trên). Nồng độ methylglyoxal được tạo thành từ các sản phẩm trung gian của quá trình đường phân tăng ở bệnh nhân đái tháo đường, nó có thể tham gia tạo AGE. Người ta cho rằng hệ thống glyoxylase có thể đóng vai trò quan trọng trong sự kiểm soát các hiện tượng này *in vivo*, mặc dù hoạt động của hệ thống bị ảnh hưởng bởi sự giảm nồng độ GSH ở bệnh nhân đái tháo đường. Các protein bị biến đổi gắn AGE và các protein bị glycosyl hóa đều có thể dẫn đến các stress oxy hóa. Chúng có thể trực tiếp giải phóng O_2^* và H_2O_2 , và có thể hoạt hóa đại thực bào. Một số tế bào bao gồm cả bạch cầu đơn nhân/ đại thực bào nhận biết các AGE bằng các receptor trên bề mặt tế bào, receptor cho AGE (RAGE). Các receptor này khác các receptor thụ dọn. RAGE liên quan đến việc di chuyển và hoạt hóa các bạch cầu đơn nhân trong đáp ứng với AGE. Bình thường RAGE giúp cho đại thực bào có khả năng nhận biết và bao bọc các tế bào bị glycosyl hóa, ví dụ như các hồng cầu bị biến đổi bởi AGE (bị loại bỏ với tốc độ cao hơn ở bệnh nhân đái tháo đường). RAGE còn được tìm thấy trên các tế bào nội mạc; khi để các tế bào này tiếp xúc với AGE gây hoạt hóa NF- κ B, tăng tạo các phân tử kết dính và có thể giảm nồng độ GSH. Các protein bị biến đổi gắn AGE có tác động đến sự tăng sinh quá mức của mạch máu trong biến chứng vông mạc ở bệnh đái tháo đường. Aminoguanidin, một hợp chất hydrazin, có khả năng phản ứng với các dicarbonyl đang được thử nghiệm ở các bệnh nhân đái tháo đường. Khả năng của thuốc ngăn cản việc tạo thành AGE có thể giúp làm chậm sự phát triển các tổn thương thận, mắt, dây thần kinh và mạch máu ở bệnh nhân đái tháo đường.



Các dicarbonyl có thể phản ứng với các nhóm amin của protein tạo các sản phẩm màu. Sự tấn công của OH[•] được tạo thành từ các phản ứng này trên các phân tử monosaccarid khác có thể sản sinh các gốc hydroxyalkyl, các gốc này phân huỷ tạo ra nhiều dẫn chất dicarbonyl nữa. Sự tăng tạo các tiền chất của AGE trong tế bào có thể gây tổn hại tế bào bởi ba cơ chế. Cơ chế thứ nhất là sự thay đổi các protein trong tế bào, quan trọng nhất là các protein liên quan đến sự điều hoà sao chép gen. Cơ chế thứ hai là các tiền chất AGE có thể khuếch tán ra ngoài tế bào và làm biến đổi các phân tử gian bào, điều này làm thay đổi sự dẫn truyền tín hiệu giữa gian bào và tế bào và gây ra rối loạn chức năng tế bào. Cơ chế thứ ba là các tiền chất AGE khuếch tán ra ngoài tế bào và làm thay đổi các protein trong máu. Các protein bị biến đổi trong tuần hoàn có thể gắn với AGE receptor và hoạt hóa chúng, làm tạo ra các cytokin gây viêm và các yếu tố tăng trưởng, những yếu tố này gây bệnh lý mạch máu.

+ Cơ chế gây độc của glucose bởi sự tăng hoạt tính của con đường hexosamin. Khi nồng độ glucose trong tế bào cao, phần lớn glucose được chuyển hóa theo con đường glycolysis, trước tiên tạo glucose- 6 phosphat, sau đó là fructose - 6 phosphat và tiếp theo phần còn lại của chu trình. Tuy nhiên, khi fructose- 6 phosphat bị đổi hướng chuyển hóa theo con đường truyền tin, enzym glutamin fructose-6 phosphat amidotransferase (GFAT) chuyển fructose-6 phosphat thành glucosamin 6- phosphat và cuối cùng thành UDP (uridin diphosphat) N- acetyl glucosamin. N- acetyl glucosamin gắn lên các gốc serin hoặc threonin của các yếu tố sao chép (transcription factors), giống như quá trình phosphoryl hóa, và sự thay đổi quá mức bởi glucosamin này thường dẫn đến những thay đổi bệnh lý trong quá trình thể hiện gen. Sự thay đổi yếu tố sao chép Sp1 tăng lên dẫn đến tăng tổng hợp yếu tố tăng trưởng chuyển dạng $\beta 1$ (transforming growth factor - $\beta 1$) và yếu tố ức chế hoạt hóa plasminogen-1(plasminogen activator inhibitor- 1), cả hai yếu tố này đều có tác dụng xấu với mạch máu bệnh nhân đái tháo đường. Mặc dù

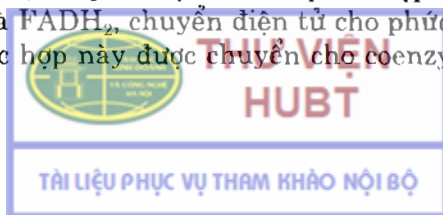


con đường hexosamin là yếu tố mới được nhận biết nhất đóng góp vào bệnh sinh các biến chứng đái tháo đường. nó dường như đóng vai trò quan trọng trong cả những bất thường về thể hiện gen ở tế bào cầu thận cũng như rối loạn chức năng tế bào cơ tim do tăng glucose máu gây ra. Ở những mảng VXĐM cảnh của bệnh nhân đái tháo đường typ 2, sự thay đổi các protein tế bào nội mô bởi con đường hexosamin cũng tăng có ý nghĩa.

+ Hoạt hóa PKC (protein kinase C) do glucose máu tăng. Trong con đường proteinkinase C(PKC),tăng glucose máu làm tăng tổng hợp diacylglycerol trong tế bào, đây là cofactor hoạt hóa chủ chốt cho các dạng protein kinase C cổ điển β , δ và α . Khi PKC bị hoạt hóa bởi tăng glucose máu, có rất nhiều tác động trên sự thể hiện gen (hình trên). Trong mỗi một tác động, cái tốt thì giảm đi còn cái xấu cho hoạt động chức năng bình thường thì tăng lên. Ví dụ nitric oxid (NO) synthase sản xuất yếu tố giãn mạch của nội mạc giảm đi, trong khi yếu tố co mạch endothelin- 1 tăng. Yếu tố tăng trưởng chuyển dạng $\beta 1$ (transforming growth factor - $\beta 1$) và yếu tố ức chế hoạt hóa plasminogen-1(plasminogen activator inhibitor- 1) cũng tăng. Những nghiên cứu trên động vật thực nghiệm chỉ ra rằng ức chế PKC ngăn ngừa được các biến đổi sớm ở võng mạc và thận trong đái tháo đường.

– Cơ chế duy nhất gây độc của tăng glucose máu:

Sự tăng glucose máu làm tăng sản xuất superoxid bởi ty thể: Browlee và cộng sự đã chứng minh được rằng tất cả các cơ chế gây độc của glucose máu cao đều có chung một tiến trình là sự tăng sản xuất superoxid bởi chuỗi vận chuyển điện tử của ty thể, gọi là cơ chế duy nhất (unified mechanism). Bốn phức hợp protein trong chuỗi vận chuyển điện tử của ty thể là phức hợp I, II, III và IV. Khi glucose được chuyển hóa qua chu trình acid tricarboxylic sẽ sinh ra các chất cho điện tử. Chất cho điện tử chính là NADH, chuyển điện tử cho phức hợp I. Chất cho điện tử khác nữa là $FADH_2$, chuyển điện tử cho phức hợp II. Điện tử từ cả hai phức hợp này được chuyển cho coenzym Q, và sau đó



từ coenzym Q chuyển cho phức hợp III, cytochrom C, phức hợp IV, và cuối cùng là oxy phân tử để tạo nước. Hệ thống vận chuyển điện tử được sắp xếp theo cách thức này để nồng độ ATP có thể được điều hoà một cách chính xác. Khi điện tử được vận chuyển trong chuỗi, một lượng năng lượng nhất định của các điện tử này được sử dụng để bơm proton qua màng tại phức hợp I, III và IV: tạo sự chênh lệch điện thế ở màng ty thể. Năng lượng của sự chênh lệch điện thế này giúp tổng hợp ATP bởi ATP synthase. Các protein phá ghép (uncoupling proteins – UCP) có thể sẽ dẫn sự chênh lệch điện thế này đi đến sinh nhiệt như một cách thức duy trì tốc độ tạo ATP hằng định. Đây là điều xảy ra trong tế bào bình thường. Vậy trong các tế bào mà tốc độ vận chuyển glucose không bị điều hoà ngược bởi sự tăng glucose máu ở những cơ thể đái tháo đường thì các quá trình này như thế nào? Khi nồng độ glucose trong tế bào cao, nhiều glucose bị oxy hóa trong chu trình tricarboxylic, tạo ra nhiều chất cho điện tử (NADH và FADH_2) đi vào chuỗi vận chuyển điện tử. Kết quả là sự chênh lệch điện thế qua màng ty thể tăng lên tới mức ngưỡng. Khi đó, sự vận chuyển điện tử trong phức hợp III bị nghẽn lại, làm điện tử được quay trở lại cho coenzym Q rồi chuyển cho oxy phân tử sinh superoxid. SOD của ty thể phân huỷ superoxid thành hydrogen peroxid, sau đó enzym khác sẽ chuyển hydrogen peroxid thành nước và oxy phân tử. Brownlee và cộng sự bằng rất nhiều thực nghiệm đã chứng minh được điều này thực sự xảy ra trong các tế bào bị tổn hại bởi tăng glucose máu. Sự tăng glucose trong tế bào do tăng glucose máu quả thực đã làm tăng sự chênh lệch điện thế qua màng ty thể tới mức ngưỡng cần thiết để sinh superoxid. Sự tăng glucose máu làm tăng sản xuất các dạng oxy hoạt động (ROS), nhưng ở các tế bào có sự tăng tổng hợp UCP hay MnSOD thì những mức độ glucose tương đương không gây tăng tạo ROS. Điều này chứng tỏ rằng: chuỗi vận chuyển điện tử của ty thể là nguồn gốc sinh superoxid bởi sự tăng glucose máu (tác động của UCP), dạng ROS được tạo thành ban đầu chính là



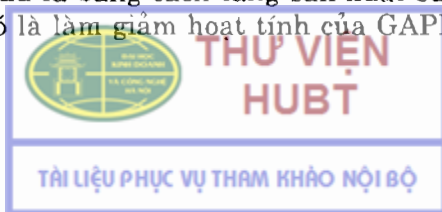
THƯ VIỆN
HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

superoxid (tác động của MnSOD). Các kết quả nghiên cứu cũng chỉ ra rằng tăng glucose máu ở tế bào không có DNA ty thể hay tế bào tăng tổng hợp UCP hay MnSOD đều không làm hoạt hóa bất cứ con đường nào trong bốn con đường kể trên (polyol, AGE, PKC, hexosamin). Như vậy, sự tăng tạo superoxid bởi ty thể do tăng glucose máu hoạt hóa bốn con đường gây độc do glucose máu cao.

Tăng tạo superoxid của ty thể bởi glucose máu tăng hoạt hóa bốn con đường gây độc bằng cách ức chế GAPDH: các nghiên cứu thực nghiệm trên động vật và bệnh nhân đái tháo đường, trên tế bào tăng glucose đã cho thấy hoạt tính enzym then chốt glyceralddehyd- 3 phosphat dehydrogenase (GAPDH) của con đường đường phân giảm. Ức chế hoạt tính của GAPDH bởi glucose máu tăng không xảy ra khi sự tăng tạo superoxid của ty thể được ngăn ngừa bằng UCP-1 và MnSOD. Vậy điều gì sẽ xảy ra khi GAPDH bị ức chế? Như chỉ ra trên hình, nồng độ của tất cả các sản phẩm của con đường đường phân phía trên GAPDH tăng. Sự tăng nồng độ glyceralddehyd 3- phosphat hoạt hóa con đường AGE vì tiền chất chính của AGE trong tế bào là metylglyoxal được tạo thành từ glyceralddehyd 3- phosphat. Đồng thời sự tăng nồng độ glyceralddehyd 3- phosphat còn hoạt hóa cả con đường PKC vì chất hoạt hóa PKC là diacylglycerol cũng được tạo thành từ glyceralddehyd 3- phosphat. Sự tăng nồng độ của fructose 6- phosphat làm tăng chuyển hóa qua con đường hexosamin, ở đây fructose 6- phosphat được chuyển thành UDP- N – acetylglucosamin bởi enzym GFAT. Cuối cùng, ức chế hoạt tính GAPDH làm tăng nồng độ glucose, glucose sẽ được chuyển hóa bằng con đường polyol.

Tăng tạo superoxid của ty thể bởi glucose máu tăng ức chế GAPDH bằng cách hoạt hóa poly(ADP-ribose)polymerase. Tăng glucose máu hoạt hóa bốn con đường chính của tổn thương do tăng glucose máu là bằng cách tăng sản xuất superoxid của ty thể, tiếp sau đó là làm giảm hoạt tính của GAPDH. Trong ống



nghiệm, superoxid trực tiếp bất hoạt GAPDH, nhưng chỉ với những nồng độ cao hơn rất nhiều nồng độ thấy trong các tế bào do tăng glucose máu. Vì vậy câu hỏi đặt ra là trong tế bào và mô, các dạng oxy hoạt động ức chế hoạt tính của GAPDH như thế nào, superoxid tạo ra bởi sự tăng glucose máu ức chế GAPDH in vivo bằng cách thay đổi enzyme này bởi polymer ADP- ribose. Bằng cách ức chế sản sinh superoxid ty thể bằng UCP-1 hay MnSOD, Brownlee và cộng sự đã ngăn ngừa được cả sự thay đổi GAPDH bởi ADP-ribose và sự giảm hoạt tính của nó bởi tăng glucose máu. Điều quan trọng nhất là cả sự thay đổi GAPDH bởi ADP- ribose và sự giảm hoạt tính của nó bởi tăng glucose máu đều được ngăn chặn bằng chất ức chế đặc hiệu poly(ADP- ribose)polymerase (PARP), enzyme tạo polymer ADP-ribose. Điều này thiết lập mối quan hệ nhân quả giữa sự hoạt hóa PARP và sự thay đổi GAPDH.

Sự tăng glucose máu hoạt hóa PARP, enzyme sửa chữa DNA tìm thấy chủ yếu trong nhân như thế nào; và PARP trong nhân cùng với GAPDH, enzyme của con đường đường phân được cho là có chủ yếu ở bào tương, như thế nào? Bình thường PARP nằm trong nhân ở dạng bất hoạt, khi có tổn thương DNA sẽ hoạt hóa nó. Khi glucose trong tế bào tăng làm tăng sinh ROS ty thể, các ROS này làm gãy sợi DNA, do đó hoạt hóa PARP. Cả hai quá trình này đều bị ngăn chặn bằng UCP-1 hay MnSOD. Khi được hoạt hóa, PARP phân cắt NAD⁺ thành acid nicotinic và ADP-ribose. Sau đó PARP xúc tác phản ứng tạo polymer ADP-ribose, polymer này tích tụ trên GAPDH và các protein khác trong nhân. Vậy GAPDH làm gì ở nhân? Mặc dù GAPDH được cho là nằm ở bào tương, thực tế nó di chuyển ra vào nhân nơi mà nó đóng vai trò quan trọng trong sửa chữa DNA.

Cơ chế gây tổn thương tế bào do glucose máu tăng. Khi glucose máu tăng làm tăng glucose trong tế bào của một số tổ chức của cơ thể, điều này dẫn đến tăng tạo ROS của ty thể. ROS bề gãy chuỗi DNA trong nhân, làm hoạt hóa PARP. PARP sau



THƯ VIỆN
HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

đó làm biến đổi GAPDH, và làm giảm hoạt tính của GAPDH. Cuối cùng, sự giảm hoạt tính GAPDH hoạt hóa con đường polyol, tăng tạo AGE trong tế bào, hoạt hóa PKC và tiếp đó là NFκB, và hoạt hóa con đường hexosamin.

Trái với các biến chứng vi mạch, các dữ liệu từ UKPDS cho thấy tăng glucose máu không phải là yếu tố quyết định chính của biến chứng mạch máu lớn trong đái tháo đường. Nếu tăng glucose máu không phải là yếu tố quyết định chính của biến chứng mạch máu lớn thì sự kết hợp giữa các yếu tố nguy cơ khác với kháng insulin và hội chứng chuyển hóa là gì? Để phân biệt nguy cơ biến chứng mạch máu lớn tăng do tăng glucose máu, San Antonio Heart Study nghiên cứu những người đàn ông không bị đái tháo đường hoặc giảm dung nạp glucose. Kết quả không có gì đáng ngạc nhiên, kháng insulin làm tăng nguy cơ bệnh tim mạch lên gấp 2,5 lần. Điều đáng ngạc nhiên là sau khi đã hiệu chỉnh 11 yếu tố nguy cơ bệnh tim mạch khác bao gồm LDL, HDL, triglycerid, huyết áp tâm thu, thuốc lá; kháng insulin vẫn làm tăng gấp hai lần nguy cơ bệnh tim mạch.

Bằng cách sử dụng nuôi cấy tế bào và mô hình thực nghiệm động vật, brownlee M và cộng sự đã nhận thấy tác hại của kháng insulin là tăng dòng acid béo tự do từ mô mỡ tới các tế bào nội mạc mạch máu. Trong các tế bào nội mạc mạch máu lớn, sự tăng dòng acid béo tự do này dẫn đến tăng oxy hóa acid béo tự do bởi ty thể. Vì cả hai quá trình β -oxy hóa acid béo và oxy hóa acetylCoA- sản phẩm của β -oxy hóa acid béo- bởi chu trình citric đều sinh ra các chất cho điện tử (NADH và FADH₂) tương tự như oxy hóa glucose, sự tăng oxy hóa acid béo tự do gây ra tăng sản xuất ROS bởi ty thể theo cơ chế tương tự như bởi glucose máu tăng như đã mô tả ở trên. Cũng như tăng glucose máu, sự tăng ROS bởi các acid béo tự do này cũng hoạt hóa những con đường tương tự gây tổn thương tế bào: AGE, PKC, hexosamin và NFκB. Trong các mô hình động vật không đái tháo đường có kháng insulin, ức chế giải phóng acid béo tự do từ



mô mỡ hay oxy hóa acid béo tự do ở nội mạc động mạch đều ngăn ngừa được sự tăng tạo ROS và các tổn thương của nó.

3.3. Rối loạn chuyển hóa lipid trong đái tháo đường và stress oxy hóa

Một số các nghiên cứu mới đây có tác động lớn đến sự giải thích giả thiết AGE. Baynes JW và cộng sự đã chứng minh rằng CML(Nε- (carboxymethyl)lysine) còn được tạo thành từ các acid béo bão hòa có nhiều nối đôi trong phản ứng peroxi hóa lipid, tức là CML là sản phẩm của cả hai quá trình glyco oxy hóa (glycooxidation) và lipo oxy hóa (lipoxidation). Vì vậy, CML phát hiện trong các mảng vữa xơ động mạch ở những bệnh nhân có glucose máu bình thường có thể được tạo ra từ quá trình peroxy hóa lipid trong lipoprotein hơn là từ glucose. Lipid cũng có thể là nguồn gốc của CML ở thành mạch của các bệnh nhân đái tháo đường. Quá thực, lipid dễ bị oxy hóa hơn glucose và rối loạn lipid máu là một đặc điểm phổ biến ở bệnh nhân đái tháo đường. Bucala và cộng sự đã chứng minh sự có mặt của AGE lipid trong lipoprotein huyết tương bệnh nhân đái tháo đường bằng phương pháp ELISA và chỉ ra rằng nồng độ của các AGE lipid có tương quan với nồng độ các sản phẩm cộng của MDA trên LDL. Vì vậy, các sản phẩm glyco oxy hóa và lipo oxy hóa dường như được tạo thành trên cả các protein và lipid. Đái tháo đường không phải chỉ là bệnh rối loạn chuyển hóa mà còn cả các rối loạn hóa học của carbonhydrat và lipid.



Chương 2

BIẾN CHỨNG ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

A. BIẾN CHỨNG CẤP TÍNH DO ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

I. BIẾN CHỨNG NHIỄM TOAN CETON

1. Khái niệm

Nhiễm toan ceton là tình trạng trầm trọng của rối loạn chuyển hóa glucid do thiếu insulin nặng gây tăng glucose huyết, tăng phân hủy lipid, tăng sinh thể ceton gây toan hóa tổ chức và hậu quả là mất nước và điện giải trong và ngoài tế bào. Rối loạn ý thức, tăng tiết các hormon như catecholamin, glucagon, cortison, GH. Đây là một trong những nguyên nhân thường khiến bệnh nhân phải vào viện và là nguyên nhân tử vong cao nhất trong các biến chứng cấp tính của đái tháo đường đặc biệt là đái tháo đường type 1. Những trường hợp nhiễm toan nặng có thể bị hôn mê và tử vong. Khoảng 20-40 % bệnh nhân mới được chẩn đoán phải vào viện điều trị do nhiễm toan.

2. Cơ chế bệnh sinh

a. *Thiếu hụt insulin*: trong hôn mê nhiễm toan ceton. Sự thiếu hụt insulin huyết thanh có nhiều nguyên nhân. Bệnh nhân bị đái tháo đường thể phụ thuộc insulin đột ngột bỏ tiêm insulin hoặc bệnh nhân bị các bệnh cấp tính khác phối hợp (Nhiễm trùng nặng, sốt cao, phẫu thuật...). Đây là các tác nhân kích thích sự giải phóng một loạt các stress hormon (catecholamin, glucagon, cortisol, GH...) có tác dụng ức chế bài tiết insulin của tụy và gây tăng glucose huyết.



Tác dụng của insulin kém hiệu quả tại tổ chức đích có thể do nhiều yếu tố tác động: xuất hiện các stress hormon có tác dụng đối kháng với insulin, các kháng thể kháng insulin lưu hành trong huyết thanh, các thụ thể đặc hiệu của insulin kém nhạy cảm.

b. Giải phóng các stress hormon: trong nhiễm toan ceton đặc biệt ở giai đoạn hôn mê cho thấy catecholamin tăng 700%, cortisol tăng trên 400%, glucagon tăng trên 400% GH tăng trên 200%. Ngoài ra còn một số yếu tố khác cũng gây tăng stress hormon như: chấn thương, phẫu thuật, ỉa chảy, nhiễm trùng, nhồi máu cơ tim cấp, sang chấn tinh thần... Các biểu hiện như nhiễm toan tổ chức, giảm thể tích tuần hoàn, thiếu hụt insulin huyết kích thích hệ thần kinh giao cảm, các yếu tố này đóng vai trò rất quan trọng trong quá trình tăng bài tiết các stress hormon.

c. Giảm thể tích tuần hoàn: trong tình trạng nhiễm toan thường kèm theo giảm thể tích tuần hoàn, đây là biểu hiện rối loạn chuyển hóa nặng của đái tháo đường nhiễm toan ceton. Nồng độ glucose trong máu tăng cao vượt quá ngưỡng hấp thu của thận, glucose được đào thải ra nước tiểu dẫn tới áp lực thẩm thấu niệu tăng cao ảnh hưởng tới cơ chế tái hấp thu nước và các chất hoà tan tại ống thận gây mất nước và các chất điện giải. Tình trạng mất nước ngoại bào và trong tế bào, giảm thể tích tuần hoàn, các yếu tố này sẽ kích thích tăng bài tiết stress hormon → Tăng sản xuất glucose ở gan và giảm sử dụng glucose ở tổ chức → Tăng tuần hoàn ở thận → Tăng áp lực thẩm thấu niệu → Mất nước và điện giải nhiều hơn. Đây là vòng xoắn bệnh lý nhiễm toan ceton mà biểu hiện lâm sàng là tình trạng mất nước, nhưng uống không đủ bù lượng nước đã mất. Tình trạng mất nước nặng hơn sẽ gây cảm giác khát, mất nước toàn thân sẽ càng trở nên trầm trọng hơn. Ở những bệnh nhân có rối loạn tiêu hóa do tổn thương thần kinh thực vật kèm theo thì triệu chứng mất nước sẽ xuất hiện rất nhanh.



Ngoài tình trạng mất natri do mất nước ở bệnh nhân hôn mê nhiễm toan còn có một số yếu tố khác thêm vào làm cho tình trạng mất natri qua đường tiêu tăng như: glucagon huyết tăng gây ức chế tái hấp thu natri ở thận, tăng bài tiết Na^+ ở nước tiểu, thận bài tiết các thể ceton kéo theo bài tiết các cation mà trong đó chủ yếu là kali.

d. Tăng glucose huyết: tăng glucose huyết trong hôn mê nhiễm toan ceton phụ thuộc rất nhiều vào các yếu tố: nhiễm toan chuyển hóa tổ chức, tăng phân huỷ lipid tạo thể ceton, tăng sản xuất glucose từ gan, giảm sử dụng glucose tổ chức, các biểu hiện này có sự tác động tương hỗ giữa sự thiếu hụt insulin. Tăng stress hormon và giảm thể tích tuần hoàn.

Có nhiều yếu tố gây tăng sản xuất glucose ở gan và giảm sử dụng glucose tổ chức trong trường hợp hôn mê nhiễm toan ceton, những yếu tố đó có vai trò hết sức quan trọng bởi vì glucose huyết tăng vượt quá ngưỡng thận ($< 200\text{mg/dl}$), khi đó thận đóng vai trò chủ yếu trong đào thải glucose. Khi thận đào thải glucose tăng sẽ gây tăng áp lực thẩm thấu niệu và một lượng lớn chất điện giải và nước sẽ mất, kèm theo thể tích tuần hoàn sẽ bị giảm trừ khi nước và điện giải được bù đủ. Một vòng xoắn bệnh lý mới sẽ xuất hiện: giảm thể tích tuần hoàn \rightarrow Giảm tuần hoàn thận \rightarrow Giảm khả năng điều hoà bài tiết glucose của thận \rightarrow Tăng glucose huyết. Vì lý do nên trong điều trị nhiễm toan ceton, vấn đề bồi phụ nước và điện giải đóng vai trò rất quan trọng trong ngăn cản xuất hiện vòng xoắn bệnh lý trên.

- Trong nhiễm toan ceton, sản xuất glucose ở gan tăng lên do tăng kích thích bởi các stress hormon trong đó có glucagon đóng vai trò quan trọng, ngoài ra các stress hormon còn ức chế các chất có tác dụng sản xuất glucose như aminoacid, glycerol và lactat.

- Trong tình trạng nhiễm toan, khả năng sản xuất glucose ở thận tăng lên. Có những bằng chứng cho thấy thận có khả



THƯ VIỆN
HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

năng sản xuất glucose, ở tổ chức thận có đầy đủ các enzym sinh tổng hợp glucose. Sự điều hoà sinh tổng hợp glucose ở thận phụ thuộc vào tình trạng pH của tổ chức thận, quá trình này hoạt động mạnh trong môi trường acid, các acid amin bị chuyển hóa tạo ra amoniac, các phân tử còn lại chuyển thành glucose, ngoài ra các stress hormon cũng có tác dụng kích thích tăng sản xuất glucose ở thận cơ chế cũng giống như ở tế bào gan.

đ. Ceton huyết: thể ceton xuất hiện trong hôn mê nhiễm toan có nguồn gốc từ tăng sản xuất ceton ở gan. Mặc dù thể ceton được hấp thu một phần bởi các tổ chức và được đào thải qua nước tiểu, nhưng tất cả các quá trình này đều giảm, kèm theo có sự tác động tương hỗ giữa thiếu hụt insulin, tăng stress hormon và giảm thể tích huyết tương gây tăng thể ceton huyết càng trầm trọng.

Thể ceton huyết bao gồm: acetoacetat, aceton, và bêtahydroxybutyrat, acid béo tự do đóng vai trò quan trọng trong quá trình sinh ceton, acid béo được tích trữ ở gan do quá trình phân huỷ triglycerid và lipid. Sự phân huỷ lipid được điều hoà bởi enzym nhạy cảm với lipid, enzym này tăng hoạt động do tác động của các hormon catecholamin, cortisol..... Và như vậy các stress hormon cũng đóng vai trò làm tăng acid béo tự do. Insulin là hormon chủ yếu có khả năng ức chế các hoạt động của enzym phân huỷ lipid, thiếu hụt insulin máu sẽ dẫn tới phân huỷ lipid tăng và tăng acid béo tự do. Acid béo tự do trong tế bào gan ở hai dạng: một là tạo thành triglycerid trong bào tương và dạng thứ hai là acid béo tự do trong ty lạp thể và sẽ bị oxy hóa thành acetyl CoA dẫn tới tạo thể ceton. Trong trường hợp insulin huyết bị thiếu, con đường chuyển hóa acid béo tự do tạo thể ceton ở trong ty lạp thể của tế bào gan là chủ yếu, quá trình này còn phụ thuộc vào một enzym CAT I (Cartinin Acetyl Transferase I) nằm ở bề mặt ngoài của màng trong ty lạp thể. Khi cartinin tổ chức tăng sẽ hoạt hóa enzym CATI và acid béo tự do được vận chuyển vào ty lạp thể một cách dễ dàng. Các tác

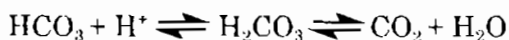


già còn thấy Malonyl - CoA là một chất ức chế có hiệu lực với CAT I.

Trong hôn mê nhiễm toan, đào thải thể ceton giảm trong khi đó sản xuất ceton tăng, sự mất cân bằng chuyển hóa này làm cho cơ thể bị nhiễm toan nhanh chóng.

Con đường đào thải thể ceton bằng sự hấp thụ của tổ chức phụ thuộc vào nồng độ insulin huyết, insulin huyết thấp thì khả năng hấp thụ thể ceton của tổ chức cũng giảm. Tốc độ đào thải ceton huyết cũng phụ thuộc vào sự cân bằng và khả năng bài tiết của thận cũng như thể tích máu, nếu chức năng thận bị suy yếu hoặc giảm thể tích tuần hoàn sẽ dẫn tới giảm lưu lượng máu tới thận. Giảm mức lọc cầu thận cũng đóng góp vào tăng ceton huyết.

Quá trình tăng sản xuất acid ceton, bêtahydroxybutyric, ccetoacetic phối hợp với sự giảm bài tiết dẫn tới thể ceton bị tích tụ trong cơ thể. Ở pH sinh lý, các acid béo bị phân huỷ hoàn toàn. Ion H⁺ được giải phóng vào máu làm pH giảm, khi đó bicarbonat đóng vai trò chính trong quá trình điều hoà này theo cơ chế:



CO₂ được đào thải qua đường hô hấp. Khi xuất hiện tình trạng nhiễm toan, hệ thống hô hấp bị kích thích gây thở nhanh và tăng đào thải CO₂. Trong khi đó bicarbonat cũng mất qua đường nước tiểu bởi cơ chế bài tiết acid của thận trong giai đoạn nhiễm toan, dẫn tới bicarbonat giảm, acid ceton bị oxy hóa và hấp thu ở tổ chức bởi sự trung hoà và tái sinh bicarbonat. Tuy nhiên thể ceton được sản xuất quá khả năng chuyển hóa của tổ chức và kèm theo insulin huyết giảm sẽ dẫn tới khả năng trung hoà thể ceton của tổ chức cũng giảm, hậu quả là thể ceton huyết tăng cao.



Bệnh nhân bị nhiễm toan chuyển hóa có thể có rối loạn về thần kinh, tâm thần ở mức độ khác nhau, tùy tình trạng nhiễm toan nặng hay nhẹ. Mức độ rối loạn tâm thần còn phụ thuộc vào nhiều yếu tố như: rối loạn áp lực thẩm thấu dịch thể, nhiễm toan nặng, tình trạng mất nước tế bào và giảm oxy tổ chức.

3. Biểu hiện lâm sàng

a. *Điều kiện xuất hiện*: bỏ điều trị insulin đột ngột ở bệnh nhân bị đái tháo đường phụ thuộc insulin có thể xuất hiện tình trạng nhiễm toan ceton trong vài giờ hoặc vài ngày.

Tình trạng nhiễm toan có thể xảy ra ở các bệnh nhân không có tiền sử đái tháo đường hoặc đái tháo đường không được chẩn đoán kịp thời. Các triệu chứng uống nhiều, đái nhiều, ăn nhiều, giảm cân có thể tiến triển một cách từ từ để bị bỏ qua hoặc khởi phát đột ngột và đến viện là tình trạng hôn mê nhiễm toan ceton điển hình.

Đái nhiều là do glucose huyết cao gây áp lực thẩm thấu niệu, uống nhiều là phản ứng của cảm giác khát do giảm thể tích huyết và tăng áp lực thẩm thấu cơ thể. Ăn nhiều là phản ứng bình thường của cơ thể do mất cân bằng năng lượng (cân bằng âm tính, giảm cân). Ở một số bệnh nhân có cảm giác chán ăn hơn là phản ứng ăn nhiều, đôi khi triệu chứng chán ăn nổi bật trên lâm sàng, chán ăn có thể do rối loạn chuyển hóa hoặc là triệu chứng bệnh lý của rối loạn tiêu hóa. Tình trạng nhiễm toan ceton thường xảy ra ở bệnh nhân đái tháo đường type 1 (đái tháo đường phụ thuộc insulin), những bệnh nhân không điều trị insulin hoặc điều trị không đều, ở bệnh nhân kiểm soát glucose huyết kém, ở bệnh nhân phải giảm liều điều trị insulin do rối loạn tiêu hóa nặng hoặc bệnh cấp tính khác phối hợp.

b. *Lâm sàng*: khám lâm sàng có thể phát hiện tình trạng nhiễm toan ceton. Các biểu hiện như: nhịp thở nhanh, sâu, kiểu thở Kussmaul biểu hiện của toan chuyển hóa, hơi thở có mùi



THƯ VIỆN
HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

trái cây thối. Khi các triệu chứng này xuất hiện tức là $\text{pH} < 7,2$ và bicarbonat $< 15 \text{ mmol/l}$. Khi $\text{pH} < 7$ nhịp thở sẽ chậm lại do tổ chức não đã bị ức chế bởi nhiễm toan nặng. Hơi thở mùi trái cây thối là do aceton được đào thải qua đường hô hấp.

Biểu hiện của tình trạng mất nước và giảm thể tích tuần hoàn như: mất sự đàn hồi da, khô niêm mạc, môi khô nứt nẻ, vể mặt hốc hác, mắt trũng, huyết áp giảm.

Biểu hiện rối loạn tâm thần: đây là dấu hiệu hết sức quan trọng trong theo dõi và tiên lượng điều trị nhiễm toan ceton. Triệu chứng này tiến triển từ nhẹ (rối loạn cảm giác, lơ mơ, giảm hoặc mất các phản xạ) dẫn tới hôn mê sâu. Trong tình trạng hôn mê nhiễm toan ceton bệnh nhân có thể bị suy tim cấp hoặc nhồi máu cơ tim do nhiễm toan, hoặc rối loạn điện giải nặng. Vì vậy theo dõi điện tâm đồ bằng monitoring là rất cần thiết. Có thể có biểu hiện rối loạn tiêu hóa hoặc triệu chứng của đau bụng cấp tính như viêm tụy cấp hoặc đau ruột thừa. Khi bệnh nhân có triệu chứng sốt cao phải nghĩ tới có một bệnh lý nhiễm trùng kèm theo, điều này hết sức quan trọng bởi vì có thể nhiễm trùng là yếu tố thuận lợi cho hôn mê nhiễm toan ceton xuất hiện và ảnh hưởng trực tiếp tới kết quả điều trị hôn mê nhiễm toan.

4. Xét nghiệm cận lâm sàng

a. *Glucose huyết*: trong hôn mê nhiễm toan ceton, glucose huyết thường không cao nhiều khoảng $200\text{mg}-400\text{mg/dl}$. Hiếm gặp trường hợp glucose huyết trên 1000mg/dl . Xét nghiệm glucose huyết bằng giấy thử (Strip test) cho kết quả nhanh, có chẩn đoán xác định sớm đặc biệt ở các bệnh nhân không có tiền sử đái tháo đường hoặc bệnh nhân đã hôn mê sâu.

Xét nghiệm glucose huyết 1 giờ/ lần trong suốt quá trình điều trị, khi bệnh nhân tỉnh có thể 3 giờ xét nghiệm 1 lần để điều chỉnh liều insulin cho thích hợp.



b. *Thử cetonic*: chẩn đoán xác định hôn mê nhiễm toan ceton khi thể ceton tăng cao trong máu và ceton niệu dương tính, có thể dùng giấy thử để phát hiện thể ceton trong nước tiểu, đây là phương pháp nhanh, nhưng có thể có dương tính giả và không cần thiết khi tình trạng hôn mê nhiễm toan xuất hiện rõ trên lâm sàng, chỉ nên dùng để theo dõi trong quá trình điều trị như vậy sẽ có hiệu quả hơn.

Thử ceton huyết có thể phát hiện bằng phản ứng tìm acid acetoacetat, nhưng đây là phương pháp bán định lượng nên cũng còn có một số hạn chế như: phụ thuộc vào kinh nghiệm đọc trên phản ứng màu của kỹ thuật viên. Chất nitroprussid không có phản ứng với bêtahydroxybutyrat, là thành phần chính của thể cetonic trong tuần hoàn, tỷ lệ bêtahydroxybutyrat và acetoacetat trong huyết thanh bệnh nhân bị hôn mê nhiễm toan ceton dao động từ tỷ lệ 3/1 đến 30/1, tỷ lệ này còn phụ thuộc vào tỷ lệ NADH/ NAD trong ty lạp thể, khi NADH tăng cao sẽ gây ra phản ứng tạo nhiều bêtahydroxybutyrat. Tăng oxy hóa acid béo tự do, giảm oxy tổ chức sẽ gây hiện tượng ứ đọng NADH và hậu quả tăng chuyển acetoacetat thành bêtahydroxybutyrat, như vậy chỉ xác định nồng độ acetoacetat có thể dẫn tới đánh giá sai lạc về mức độ nhiễm toan ceton.

Xét nghiệm sử dụng nitroprussid là phương pháp rất nhạy, kết quả dương tính ngay cả khi tỷ lệ bêtahydroxybutyrat / acetoacetat thấp. Tuy nhiên có một số yếu tố có thể làm kết quả âm tính hoặc dương tính giả vì vậy có thể dùng phương pháp định lượng enzym đặc hiệu để tránh sai sót.

c. *Các aminoacid*: các aminoacid trong nhiễm toan ceton cũng bị rối loạn, đặc biệt là các chất tiền thân sinh glucose (alanin, glycin, threonin và serin) giảm do được vận chuyển vào gan và tổ chức thận, trong khi đó các acid amin như valin, leucin, isoleucin tăng cao, sự giải phóng các acid amin này phụ thuộc vào nồng độ insulin máu.



THƯ VIỆN
HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

d. *Lactat*: trong nhiễm toan ceton cũng có hiện tượng tăng acid lactic nhưng thường tăng nhẹ ($< 1,4\text{mmol/l}$ hiếm gặp $> 7\text{mmol/l}$). Đây là tình trạng rối loạn chuyển hóa tổ chức do thiếu oxy.

đ. *Điện giải và cân bằng kiềm toan*: khi tình trạng nhiễm toan ceton xuất hiện, một lượng lớn nước và điện giải bị mất, chủ yếu do lợi niệu thẩm thấu và glucose huyết cao. Mức độ thiếu hụt nước, điện giải phụ thuộc vào thời gian bị nhiễm toan ceton sớm hay muộn và khả năng bệnh nhân tự điều chỉnh bằng ăn uống.

Khí máu: đo khí máu để xác định tình trạng nặng, nhẹ của nhiễm toan chuyển hóa và phải tiến hành ngay lập tức khi bệnh nhân có biểu hiện lâm sàng nhiễm toan ceton. Thường gặp tình trạng $\text{pH} < 7,2$, có thể gặp tình trạng nhiễm toan nặng khi $\text{pH} < 6,8$, PCO_2 tăng tới 20mmHg , bicarbonat thấp dưới 10mEq/l , PO_2 giảm chủ yếu do bệnh lý phổi hoặc bệnh lý khác phối hợp với nhiễm toan như viêm phổi, suy tim xung huyết kèm phù phổi...

Áp lực thẩm thấu máu (ALTTM): do áp lực thẩm thấu máu có thể dựa vào thành phần Na^+ và glucose máu. Cũng có thể dựa vào urê huyết, tuy nhiên nồng độ urê rất dao động do urê có thể ra vào tế bào dễ dàng, vì vậy ít có tác dụng gây tăng ALTT ngoại bào. Có thể tính áp lực thẩm thấu máu một cách đơn giản sau:

$$\text{ALTT máu} = 2 \times [\text{Na}^+ + \text{K}^+ (\text{mEq/l})] + \text{glucose mg/dl} \div 18.$$

hoặc

$$\text{ALTT máu} = \text{Na} (\text{mmol/l}) \times 2 + \text{glucose (mmol/l)} + \text{urê (mmol/l)}$$

Cũng có thể đo áp lực thẩm thấu máu bằng phương pháp sinh hóa (do trực tiếp).

Trong nhiễm toan ceton, áp lực thẩm thấu máu thường tăng nhẹ, không tăng cao như hôn mê tăng áp lực thẩm thấu.



THƯ VIỆN
HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Natri: nồng độ Na^+ huyết trong nhiễm toan ceton có thể thấp, trung bình hoặc cao phụ thuộc tình trạng mất nước và muối của cơ thể. Glucose huyết tăng cao gây tăng áp lực thẩm thấu dẫn tới kéo nước ở trong tế bào vào khoảng gian bào, nồng độ Na^+ giảm, kèm theo một lượng lớn nước và muối mất do lợi niệu thẩm thấu, nước cũng mất nhiều theo muối và vì vậy Na^+ máu có thể tăng. Vì xuất hiện tăng áp lực thẩm thấu máu do mất nước dẫn tới cảm giác khát, nước uống vào nhiều làm Na^+ máu giảm. Như vậy mặc dù nồng độ natri máu rất dao động trong tình trạng hôn mê nhiễm toan và phụ thuộc nhiều yếu tố, nhưng quan trọng nhất ở tất cả các bệnh nhân là tình trạng mất natri toàn phần. Vì tất cả các yếu tố trên, natri huyết không phải là chỉ số tin cậy trong đánh giá tình trạng mất muối và mất nước của cơ thể.

Kali: cũng như nồng độ natri huyết, nồng độ kali huyết ở bệnh nhân hôn mê nhiễm toan không phản ánh đúng tình trạng thiếu hụt kali của cơ thể, sự thiếu hụt kali toàn cơ thể có thể tới 10mEq/kg do lợi tiểu thẩm thấu, toan hóa và mất qua đường tiêu hóa ở một số bệnh nhân bị ỉa chảy. Mặc dù nồng độ kali thực tế giảm nhưng kali máu vẫn tăng ở thời điểm xuất hiện nhiễm toan ceton, tình trạng này là giảm thể tích tuần hoàn do mất nước dẫn tới hậu quả kali từ trong tế bào ra ngoài tế bào. Nếu trong hôn mê nhiễm toan ceton, xét nghiệm thấy kali máu bình thường hoặc thấp, điều này nói lên tình trạng thiếu kali cơ thể trầm trọng đòi hỏi phải bù ngay lập tức kali trong quá trình điều trị.

Phosphat: mối liên quan giữa phosphat toàn cơ thể và phospho huyết trong nhiễm toan ceton tương tự như đối với kali. Tăng áp lực thẩm thấu niệu và nhiễm toan gây tăng đào thải phosphat. Tuy nhiên ở giai đoạn sớm của nhiễm toan, phosphat thường hơi tăng hoặc bình thường.

e. Các hormon: Insulin: mặc dù hoạt động của insulin trong hôn mê nhiễm toan giảm nhiều nhưng nồng độ insulin lưu hành



trong tuần hoàn tương tự như nồng độ insulin ở người bình thường lúc đói. Rõ ràng nồng độ insulin thấp như vậy không đủ đáp ứng với nồng độ glucose máu cao, nồng độ insulin ở mức gần bình thường như vậy là do một phần máu bị cô đặc, mất nước và muối và tăng tiết các hormon khác (stress hormon).

Stress hormon: các hormon như catecholamin, glucagon, cortisol thường tăng cao gấp nhiều lần bình thường, epinephrin tăng gấp 50 lần. Aldosteron, renin hoạt động tăng gấp 5 lần bình thường.

g. Các xét nghiệm khác:

- Bạch cầu bình thường, chỉ tăng khi có nhiễm trùng kèm theo.
- Hb bình thường, tăng khi có mất nước nặng.
- Amylase huyết có thể tăng nhẹ nhưng không do viêm tụy, nguồn gốc amylase này là bắt nguồn từ gan không phải tụy.
- Creatinin, phosphat, transaminase tăng nhẹ do thiếu hụt phospho ở màng tế bào cơ trong nhiễm toan nặng gây ra.

5. Chẩn đoán phân biệt

a. Hôn mê ở bệnh nhân đái tháo đường

- Hôn mê hạ glucose huyết là quan trọng nhất, cần phải được chẩn đoán phân biệt với bất kỳ hôn mê nào ở bệnh nhân đái tháo đường. Tiêm glucose tĩnh mạch là phương pháp chẩn đoán nhanh và dễ làm cho kết quả sớm, có thể tiến hành ngay cả khi glucose huyết cao, vì vậy phải làm ngay ở bệnh nhân bị hôn mê sau khi đã lấy máu xét nghiệm glucose huyết.

- Hôn mê tăng áp lực thẩm thấu máu: dễ chẩn đoán vì glucose máu tăng rất cao và không có nhiễm toan ceton, ceton niệu âm tính.



THƯ VIỆN
HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Chấn thương sọ não hoặc tổn thương mạch máu não như chảy máu não, nhũn não... Cần chẩn đoán phân biệt nhất là khi có nhiễm toan kèm theo.

- Một số thuốc có thể gây hôn mê khi dùng quá liều lượng bằng đường uống như: salicylat, methanol, ethylen, glycol. Nhưng không có thể ceton trong máu và nước tiểu.

b. Nhiễm toan chuyển hóa: nhiễm toan acid lactic không có thể ceton trong huyết thanh và nước tiểu. Nhiễm toan acid lactic ở bệnh nhân đái tháo đường thường có yếu tố thuận lợi như bị các bệnh cấp tính, hoặc được điều trị bằng Phenformin. Tuy nhiên có thể có ceton huyết khi tỷ lệ NADH/NAD ở ty lạp thể thay đổi gây tăng quá mức bêtahydroxybutyrat nhưng không có phản ứng tạo nitroprussid. Tình trạng này phải được điều trị như hôn mê nhiễm toan ceton và chú ý tìm nguyên nhân điều trị.

Tình trạng nhiễm toan có thể xuất hiện do bệnh lý thận như viêm ống thận cấp, suy thận làm cho chức năng bài tiết acid của thận bị giảm, nhiễm toan ceton có thể phối hợp với nhiễm toan do thận, đặc biệt có thể gặp ở bệnh nhân đái tháo đường có biến chứng thận. Một số trường hợp xuất hiện toan máu nhẹ do suy kiệt do đói ăn lâu ngày đặc biệt ở những trường hợp nghiện rượu. Tình trạng nhiễm toan này không phải nhiễm toan ceton do đái tháo đường, không tăng glucose máu. Nhiễm toan do đói ăn lâu ngày ở bệnh nhân nghiện rượu là do rượu ngăn cản tạo glucose từ nguồn ngoại sinh dẫn tới tăng sinh ceton, vì vậy dễ gây cơn hạ glucose huyết. Rượu được chuyển hóa ở gan làm tăng tỷ lệ NADH/NAD dẫn đến tăng sinh bêtahydroxybutyrat và acetoacetat gây nhiễm toan.

6. Điều trị

Hôn mê nhiễm toan ceton là một tình trạng bệnh lý rất nguy hiểm cần được chẩn đoán và điều trị kịp thời. Điều trị

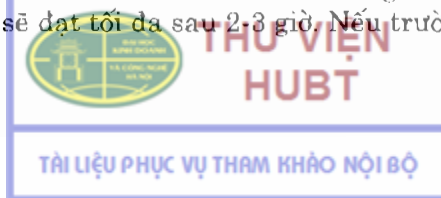


insulin đóng vai trò hết sức quan trọng. nhưng điều trị như thế nào là đủ. Bồi phụ nước, điện giải, thăng bằng kiểm toan như thế nào cho hợp lý, đặc biệt trong những trường hợp nặng, tùy từng trường hợp cụ thể để có phương pháp điều trị đạt hiệu quả cao nhất, tránh được những biến chứng đáng tiếc cho bệnh nhân. Nhiễm toan ceton nếu điều trị đúng và hợp lý có thể khỏi hoàn toàn.

a. Insulin: khi đã chẩn đoán xác định nhiễm toan ceton do đái tháo đường, insulin phải được dùng ngay lập tức theo nguyên tắc: dùng insulin loại nhanh theo đường tĩnh mạch, và dùng đủ, đồng thời bồi phụ nước và điện giải.

Phải duy trì nồng độ insulin ở tổ chức đủ để ngăn cản quá trình phân hủy lipid, sinh thể ceton, sản xuất quá mức glucose và tình trạng giảm sử dụng glucose tổ chức. Đây là cơ chế bệnh sinh chính của nhiễm toan ceton. Mặc dù nồng độ các stress hormon và các yếu tố gây kháng insulin tăng cao ở bệnh nhân nhiễm toan ceton. Nhưng ở người lớn, liều trung bình insulin có thể dùng từ 5ui-10ui trong 1giờ/lần qua đường tĩnh mạch hoặc đường dịch truyền và dùng ngay trong những giờ đầu. Những giờ sau tùy theo lượng đường huyết để tăng hoặc giảm liều insulin cho thích hợp. Có tác giả chủ trương dùng liều insulin ngay những giờ đầu 20ui -30ui để đạt được ngay mức đáp ứng chuyển hóa. Tuy nhiên với nồng độ insulin huyết thanh từ 50-150 μ ui/ml trong điều kiện không có kháng insulin cũng đủ để ức chế toàn bộ quá trình phân hủy lipid và sản xuất glucose ở gan, khả năng hấp thụ glucose ở tổ chức tăng dần, khả năng hấp thụ glucose ở tổ chức tăng lên tối đa khi nồng độ insulin huyết thanh đạt 500 μ ui/ml, vì vậy sử dụng liều thấp insulin đường tĩnh mạch được nhiều tác giả áp dụng vì tính an toàn và hiệu quả điều trị của chúng.

Trong điều kiện tuân hoàn cơ thể chưa bị suy sụp nặng, lượng insulin đưa vào với liều 5ui-10 ui bằng đường tĩnh mạch, insulin tổ chức sẽ đạt tối đa sau 2-3 giờ. Nếu trường hợp bị giảm



thể tích huyết thanh và co mạch ở giai đoạn đầu của nhiễm toan thì tình trạng này sẽ cản trở vận chuyển insulin tới tổ chức. Vì vậy phải có sự khác biệt giữa liều insulin ban đầu, sự thay đổi liều lượng và thời gian tác dụng tối đa của insulin. Nếu sử dụng liều lượng insulin ban đầu lớn và duy trì liều lượng này có thể gây hạ glucose huyết ở thời điểm sau của tình trạng nhiễm toan.

Khi triệu chứng lâm sàng của nhiễm toan ceton giảm và glucose huyết dưới 250 mg/dl có thể phối hợp truyền glucose 5 % để tránh hạ glucose huyết và duy trì liều insulin tiêm dưới da. Khi bệnh nhân đã tỉnh hoàn toàn, sau 4-6 giờ có thể cho ăn để tránh tác dụng gây hạ glucose huyết của insulin. Đối với các bệnh nhân sau điều trị tích cực như trên mà tình trạng lâm sàng không giảm có thể tăng liều lượng insulin từ 5-10 ui trong mỗi lần tiêm.

Tóm lại:

- Tiêm insulin nhanh tĩnh mạch từ 5-10 ui / giờ. Hoặc
- Truyền tĩnh mạch (Bơm tiêm điện) insulin nhanh 0,1 ui /kg (5-10 ui / giờ).
- Khi glucose huyết 250 - 300 mg/dl, tiếp tục truyền insulin bằng bơm tiêm điện liều 0,1 ui/kg, đồng thời truyền glucose 5% để tránh hạ glucose huyết.
- Nếu glucose huyết không giảm sau 2 giờ điều trị tích cực thì có thể tăng liều insulin tới 20-50 ui /giờ và theo dõi glucose huyết 1 giờ / lần
- Khi glucose huyết và bicarbonat trở về ngưỡng bình thường, liều insulin dùng 1- 3 ui / giờ

b. Dung dịch glucose: dung dịch glucose 5% có thể truyền tĩnh mạch khi glucose máu dưới 250mg/dl. Đôi khi có thể dùng 500-1000ml truyền tĩnh mạch, mỗi chai nên cho thêm 5-10 ui



insulin bởi vì giai đoạn đầu là giai đoạn hồi phục thể tích tuần hoàn là chính. Khi glucose máu dưới 250mg/dl dung dịch glucose 5% phải được dùng để tăng sử dụng glucose tổ chức và tránh nguy cơ hạ glucose huyết. Nên nhớ rằng insulin nhanh có thời gian bán hủy ở tổ chức kéo dài hơn ở huyết thanh và còn phụ thuộc vào các điều kiện sinh lý, sinh hóa ở tổ chức, vì vậy nồng độ glucose huyết vẫn tiếp tục giảm mặc dù đã cắt hoặc giảm liều insulin.

c. Bồi phụ nước và điện giải:

- Muối, nước: khi chẩn đoán xác định nhiễm toan ceton do đái tháo đường, điều đầu tiên có tính chất quyết định đến kết quả điều trị là truyền ngay dung dịch NaCl 0,9% 1lít/1giờ và ngay trong 1-2 giờ đầu. Đối với các trường hợp mất nước nặng hoặc tụt huyết áp không có bệnh lý tim mạch kèm theo, có thể truyền với tốc độ nhanh hơn.

Tuy nhiên giảm thể tích tuần hoàn còn phụ thuộc vào khả năng bệnh nhân có uống được hay không. Vì vậy trên lâm sàng có thể bù dịch bằng cách dựa vào số lượng nước tiểu và glucose máu (Phải đặt ống thông bàng quang để theo dõi nước tiểu). Nếu trong những giờ đầu glucose máu không giảm, nguyên nhân thường là bù dịch chưa đủ hơn là thiếu insulin. Khi bệnh nhân đái được và glucose máu giảm có thể giảm tốc độ truyền dịch. Trong giai đoạn này nên dùng dịch NaCl 0,45% bởi vì giai đoạn này bù nước là chủ yếu. Lượng natri thiếu hụt phải được bồi phụ trong vòng 4-6 giờ, nhưng toàn bộ dịch cơ thể có thể thay thế dần trong vòng 12-24 giờ bằng đường uống nếu bệnh nhân đã tỉnh.

Tóm lại:

- Dịch natri clorua 0,9 % truyền 1 lít / giờ trong 1-3 giờ đầu.
- Dịch natri clorua 0,9 % truyền 500 ml /giờ trong 4- 8 giờ là đã đảm bảo bù được 50 % dịch cần đối với bệnh nhân.



**THƯ VIỆN
HUBT**

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Dịch natri clorua 0,9 % lượng truyền tùy theo tình trạng bệnh nhân nhưng phải đủ đảm bảo bù được 80 % số dịch bệnh nhân cần.

- Khi glucose huyết khoảng 250 mg/dl, thay dịch truyền bằng glucose 5%
- Tăng natri huyết nên truyền dịch natri clorua 0,45 %.
- Kali: vấn đề bồi phụ kali trong nhiễm toan ceton chủ yếu là để tránh hiện tượng hạ kali quá mức. Giai đoạn đầu của nhiễm toan ceton, kali huyết thường cao, nhưng nồng độ kali trong tế bào thường thấp, mặc dù vậy không được cho kali cho tới khi bệnh nhân đái được. Khi đã có nước tiểu chứng tỏ việc bồi phụ nước đã tương đối đầy đủ, có thể cho kali. Thường kali được truyền tĩnh mạch với liều lượng 20mEq/giờ để tránh hạ kali trong máu. Bởi vì lúc này kali được vận chuyển vào tế bào do tình trạng nhiễm toan đã được cải thiện và tăng khả năng sử dụng glucose của tế bào. Trong nhiễm toan ceton, lượng kali có thể mất khoảng 5-10mEq/kg vì vậy nên cho uống kali tiếp tục về sau cho tới khi kali huyết trở lại bình thường.

Đối với bệnh nhân bị nhiễm toan ceton, khi phát hiện kali huyết bình thường hoặc giảm điều đó chứng tỏ tình trạng giảm kali cơ thể trầm trọng. Ở những trường hợp này phải bồi phụ kali ngay và theo dõi chặt chẽ mặc dù bệnh nhân đái ít hoặc không đái được. Phải theo dõi liên tục bằng điện tâm đồ. Biểu hiện trên điện tâm đồ khi kali cao sẽ xuất hiện sóng T cao nhọn và QRS rộng, khi kali hạ thấp sẽ xuất hiện Q-T kéo dài, ST chênh xuống và sóng U.

Tóm lại:

- Đa số bệnh nhân có kali tăng ở thời điểm chẩn đoán, nếu kali thấp chứng tỏ tình trạng rối loạn điện giải trầm trọng cần bù gấp.
- Chỉ bù kali khi bệnh nhân đã đái được



- Tốc độ bù kali tùy thuộc kali huyết:

* > 6 mEq/l: không bù kali

* $5-6$ mEq/l: bù 10 mEq/giờ

* $4-5$ mEq/l: bù 20 mEq/ giờ

* $3-4$ mEq/l: $30-40$ mEq/ giờ

* < 3 mEq/l: $40-80$ mEq/ giờ

- Bicarbonat: trong nhiễm toan ceton, vấn đề sử dụng bicarbonat để trung hoà acid thật sự không cần thiết bởi một số tác dụng bất lợi khi dùng, nếu có dùng phải theo dõi chặt chẽ, chỉ nên sử dụng khi $pH < 7$ bởi vì khi đó tình trạng nhiễm toan nặng có thể ức chế trung tâm hô hấp và chức năng tim. chỉ nên dùng bicarbonat trong tình trạng nhiễm toan nặng ($pH < 7$). $pH: 7-7,2$ có thể dùng một lượng nhỏ (88 mEq) hoặc không cần dùng. $pH > 7,3$ không được dùng bicarbonat.

- Phosphat: chỉ được dùng khi có hạ phospho huyết thực sự, chỉ nên cho 1 mEq/kg là đủ, với liều nhỏ sẽ có tác dụng tránh hạ phospho và rối loạn tim mạch, ngoài ra còn có tác dụng hồi phục $2,3 \cdot DPG$ và vì vậy làm tăng oxy tổ chức

d. Theo dõi bệnh nhân về lâm sàng: quan trọng nhất là theo dõi về tình trạng tâm thần, ý thức của bệnh nhân và số lượng nước tiểu. Ý thức được cải thiện dần khi điều trị hợp lý. Nếu ý thức kém đi phải chú ý hoặc là phù não hoặc tổn thương não như bệnh lý mạch máu não, nếu có thì đây là một tiên lượng xấu.

- Bệnh nhân bị hôn mê phải đặt ống thông dạ dày và bàng quang, qua ống thông dạ dày có thể bồi phụ nước, nếu bệnh nhân có vô niệu kéo dài $4-6$ giờ phải coi là suy thận chức năng

- Thở oxy nếu có suy hô hấp.

- Có thể cho heparin liều thấp đặc biệt ở người già bởi vì giảm thể tích tuần hoàn nặng, cô đặc máu có thể gây tắc mạch. Đây là một biến chứng nguy hiểm của hôn mê nhiễm toan ceton.



– Các xét nghiệm sinh hóa rất cần thiết để hướng dẫn điều trị: glucose huyết, natri, kali, pH phải kiểm tra hàng giờ để xác định lượng dịch cân bù và liều lượng insulin thích hợp. Khi lâm sàng có cải thiện tốt, các xét nghiệm trên có thể làm 2 giờ một lần. Nếu nhiễm toan nặng phải theo dõi pH 30phút-1giờ/lần cho tới khi pH > 7,2.

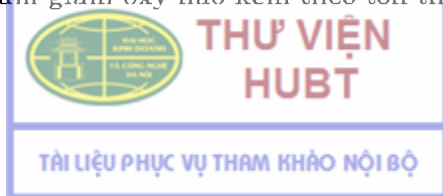
7. Biến chứng

Mặc dù điều trị tích cực, nhưng tỷ lệ tử vong trong hôn mê nhiễm toan ceton còn cao chiếm 5-10% các trường hợp. Chủ yếu do nhiễm trùng, sốc trụy mạch, suy thận, nhồi máu cơ tim, phù não thường gặp ở trẻ em, có thể sảy thai ở phụ nữ có thai. Một số yếu tố làm tiên lượng hôn mê nhiễm toan xấu là: người lớn tuổi, mất nước nặng gây trụy mạch, suy thận hoặc nhiễm trùng phối hợp....

a. Biến chứng thần kinh: hạ glucose huyết và phù não là hai biến chứng thường gặp trong hôn mê nhiễm toan tác động lên hệ thần kinh trung ương.

– Hạ đường huyết: thường hiếm gặp ở nhóm bệnh nhân điều trị insulin liều thấp và truyền glucose 5% khi glucose huyết dưới 250mg. Thường gặp ở nhóm điều trị insulin liều cao, vì vậy theo dõi glucose huyết 1giờ/ lần là rất cần thiết.

– Phù não: là một biến chứng do điều trị, hiếm gặp ở người lớn, thường gặp ở người trẻ và trẻ em. Nguyên nhân có thể là do điều trị nhiễm toan ceton làm áp lực thẩm thấu giảm đột ngột dẫn tới mất cân bằng áp lực thẩm thấu giữa huyết tương và dịch não tủy, do giảm glucose ở dịch não tủy nhanh hơn giảm glucose ở máu ngoại vi. Những thay đổi này dẫn tới tăng di chuyển của nước tới não gây phù não. Với lý do trên vấn đề điều trị làm áp lực thẩm thấu máu giảm dần dần và điều trị insulin liều thấp là rất cần thiết để tránh biến chứng này. Khi phù não xuất hiện sẽ làm giảm oxy não kèm theo tổn thương tế bào não



do kiểm hóa quá nhanh gây ứ đọng sorbitol ở tổ chức não, tổn thương não sẽ trầm trọng hơn và rất khó hồi phục.

Biểu hiện lâm sàng của phù não: thường gặp ở bệnh nhân trẻ. Khi điều trị tình trạng nhiễm toan tốt nhưng ý thức cải thiện không đáng kể hoặc không cải thiện hoặc có chiều hướng xấu đi. Soi đáy mắt có thể thấy phù gai thị, khi có phù gai thị phải tiến hành chọc dịch não tủy để chẩn đoán xác định, nếu áp lực dịch não tủy tăng, phải điều trị ngay bằng steroid và mannitol.

b. Biến chứng tim mạch: tỷ lệ tử vong do hôn mê nhiễm toan cao, một phần liên quan tới biến chứng tim mạch: nhồi máu cơ tim do giảm thể tích máu và giảm oxy tổ chức nặng, nhồi máu cơ tim trong hôn mê nhiễm toan ceton có tăng men cơ nhưng không điển hình do đó ít có giá trị trong chẩn đoán. Suy tim cấp cũng là biến chứng thường gặp và rất nặng do hạ phospho máu và tăng natri vì bồi phụ quá nhiều. Tuy nhiên suy tim và nhồi máu cơ tim thường phối hợp với nhau do giảm thể tích máu nặng.

- **Cơn tim nhịp nhanh:** do kali thay đổi trong quá trình điều trị, nói chung ít gặp và tự hết khi bồi phụ đủ kali.

- **Tắc mạch gặp trong hôn mê nhiễm toan ceton** là do giảm thể tích và cô đặc máu, thiếu máu tổ chức, thiếu oxy có thể gây rối loạn chức năng tiểu cầu và các yếu tố đông máu.

- **Nhiễm trùng và sốt:** đây là nguyên nhân gây tử vong cao nhất. Chẩn đoán và điều trị nhiễm trùng hết sức quan trọng, các triệu chứng sốt và bạch cầu tăng không đặc hiệu khi có nhiễm toan ceton, phải xét nghiệm nước tiểu và cấy máu. Phải nghĩ tới khi đã loại tất cả các nguyên nhân mà điều trị không đạt kết quả. Nhiều tác giả khuyên nên dùng kháng sinh phổ rộng đối với bệnh nhân ngay cả khi không tìm thấy ổ nhiễm khuẩn.



THƯ VIỆN
HUBT

8. Phòng bệnh

Hôn mê nhiễm toan ceton là nguyên nhân dẫn tới tử vong đứng hàng đầu ở các bệnh nhân đái tháo đường thể phụ thuộc insulin. Muốn giảm được tỷ lệ tử vong do nguyên nhân nhiễm toan ceton phải làm được các vấn đề sau:

- Đối với bệnh nhân đái tháo đường type 1 (thể phụ thuộc insulin) phải hết sức chú ý không được bỏ insulin đột ngột với bất kỳ lý do gì nếu không do thầy thuốc yêu cầu. Phải đặc biệt chú ý khi bệnh nhân bị một bệnh khác phối hợp, phải bồi phụ nước và điện giải ngay khi có rối loạn tiêu hóa.

- Chẩn đoán muộn hôn mê nhiễm toan cũng là nguyên nhân tăng tỷ lệ tử vong. Khi có dấu hiệu mất nước hoặc đái nhiều, bệnh nhân phải được điều trị tại viện. Xét nghiệm nước tiểu tất cả các bệnh nhân có nguy cơ mất nước để phát hiện tình trạng nhiễm toan sớm. Vấn đề giáo dục bệnh nhân về bệnh đái tháo đường cũng như các biến chứng có thể gặp là vấn đề hết sức quan trọng trong chẩn đoán sớm và đề phòng nhiễm toan ceton.

II. TĂNG ÁP LỰC THẨM THẤU

1. Khái niệm

Hội chứng hôn mê tăng áp lực thẩm thấu (ALTT) là tình trạng rối loạn chuyển hóa glucid nặng, có đặc điểm là đường huyết tăng cao $\geq 6\text{g/l}$, mất nước nặng và áp lực thẩm thấu huyết tương $> 320\text{-}350\text{ mosmol/kg}$, pH: 7,2-7,3. Nồng độ bicarbonat huyết khoảng 15mmol/l , không có dấu hiệu nhiễm toan ceton huyết. Bệnh nhân có biểu hiện rối loạn ý thức nhẹ (lơ mơ) đến nặng (hôn mê) tùy thuộc vào tình trạng chẩn đoán sớm hay muộn.

Hôn mê tăng áp lực thẩm thấu chiếm 5-10% trong các loại biến chứng hôn mê ở bệnh nhân đái tháo đường và là một trong những loại hôn mê nặng nhất, thường gặp ở bệnh nhân đái tháo



THƯ VIỆN
HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

đường type 2 nhiều tuổi (> 60 tuổi) tỷ lệ tử vong rất cao (30-50%). Mặc dù được điều trị tích cực, nguyên nhân tử vong thường do các biến chứng như: tắc mạch, phù não hoặc trụy mạch do điều trị bất hợp lý, nhiễm khuẩn.....

2. Nguyên nhân - Bệnh sinh

a. Nguyên nhân và các yếu tố thuận lợi: hôn mê tăng áp lực thẩm thấu thường gặp ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 cao tuổi (> 60 tuổi) nữ thường gặp nhiều hơn nam, những bệnh nhân đái tháo đường type 2 không được chẩn đoán và điều trị, chỉ chẩn đoán được khi đã bị hôn mê và vào viện, tình trạng này chiếm tới 50% các trường hợp.

- Các yếu tố khởi động cho biến chứng hôn mê tăng áp lực thẩm thấu ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 xuất hiện: bỏ thuốc điều trị hạ glucose huyết đột ngột, mất nước trầm trọng, mất khả năng bù trừ như: sốt cao, ỉa chảy, nôn mửa, dùng thuốc lợi tiểu mạnh, mất nước do không có khả năng bù ở bệnh nhân rối loạn tâm thần do mất cảm giác khát.

- Bệnh nhân đái tháo đường type 2 có nhiễm khuẩn cấp đặc biệt là viêm phế quản - phổi, bệnh lý thận hoặc đột quỵ do bệnh lý mạch máu não hoặc nghiện rượu.

- Do dùng thuốc lợi tiểu mạnh (lasix), các chế phẩm steroid, phenytoin và các thuốc ức chế miễn dịch.

- Các bệnh nội tiết có đái tháo đường: to đầu chi, hội chứng Cushing, nhiễm độc giáp...

- Hôn mê do tăng áp lực thẩm thấu còn có thể gặp ở các bệnh nhân đái tháo đường hoặc không bị đái tháo đường như: Uống nhiều rượu, lọc màng bụng bằng dung dịch ưu trương, nuôi dưỡng bằng đường tĩnh mạch các dung dịch ưu trương (glycerol, sorbitol, glucose...). Bồng diện rộng, phẫu thuật có áp dụng phương pháp hạ thân nhiệt. Đặc biệt hôn mê tăng áp lực



thẩm thấu có liên quan tới nồng độ các acid amin và các chất hoà tan trong huyết thanh được giải phóng bởi tế bào. Các yếu tố thuận lợi cho xuất hiện tăng áp lực thẩm thấu huyết ngày càng thường gặp đối với các bệnh nhân đái tháo đường type 2: Tuổi cao, điều trị kém hiệu quả và mất nước không có khả năng bù trừ bằng đường uống.

b. Cơ chế sinh bệnh của hôn mê tăng áp lực thẩm thấu: khả năng bài tiết insulin của tụy bị ức chế, có thể do suy chức năng tế bào beta hoặc bị ức chế bởi các hormon của hệ adrenergic, hậu quả là gây tăng glucose huyết. Dưới ảnh hưởng của các hormon được bài tiết bởi các kích thích (stress hormon) và suy chức năng của tế bào beta làm cho khả năng bài tiết insulin của tụy nội tiết bị giảm, dẫn tới sử dụng glucose của tổ chức giảm, tăng sản xuất glucose ở gan và cơ, những rối loạn này tạo vòng xoắn bệnh lý như sau:

Tăng glucose huyết → Tăng bài niệu thẩm thấu → Mất nước và điện giải → Giảm thể tích huyết tương → Giảm mức lọc cầu thận → Tăng giải phóng các stress hormon → Tăng glucose huyết nặng hơn → Tăng ALTT máu.

Ở một số bệnh nhân đái tháo đường type 2 đặc biệt khi có các bệnh lý khác kèm theo như nhiễm trùng, bệnh tim mạch hoặc biến chứng thận sẽ là điều kiện thuận lợi cho hôn mê tăng áp lực thẩm thấu xuất hiện sớm hơn và tiến triển nhanh hơn.

Hôn mê tăng áp lực thẩm thấu có giảm insulin huyết nhưng không có toan huyết hoặc chỉ có nhiễm toan nhẹ, là do đối với bệnh nhân đái tháo đường type 2 insulin ở tổ chức còn đủ để ức chế sự phân huỷ quá mức lipid và sinh ceton, nhưng nồng độ insulin thấp không đủ để cân bằng rối loạn glucid, không đủ để tăng sử dụng glucose ở tổ chức, ở tế bào cơ và ức chế sản xuất glucose ở gan. Một số nghiên cứu cho thấy nồng độ insulin ở tĩnh mạch gan cao và có sự tăng nhạy cảm của tế bào mỡ và tế bào gan đối với insulin ở bệnh nhân bị hôn mê tăng áp lực thẩm



THƯ VIỆN
HUBT

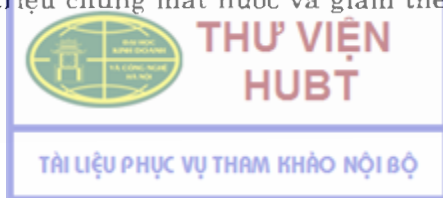
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

thấu hơn là ở bệnh nhân nhiễm toan ceton. Ngoài ra trong huyết thanh của bệnh nhân bị tăng áp lực thẩm thấu do đái tháo đường có một số chất có tác dụng ức chế phân huỷ lipid và sinh ceton. Nồng độ acid béo tự do trong huyết tương bệnh nhân hôn mê tăng áp lực thẩm thấu thấp hơn nhiều so với bệnh nhân nhiễm toan ceton. Các chất ức chế phân huỷ lipid và ngăn cản quá trình sinh ceton trong huyết tương ở bệnh nhân bị hôn mê tăng áp lực thẩm thấu cao điển hình là Prostaglandin E_2 .

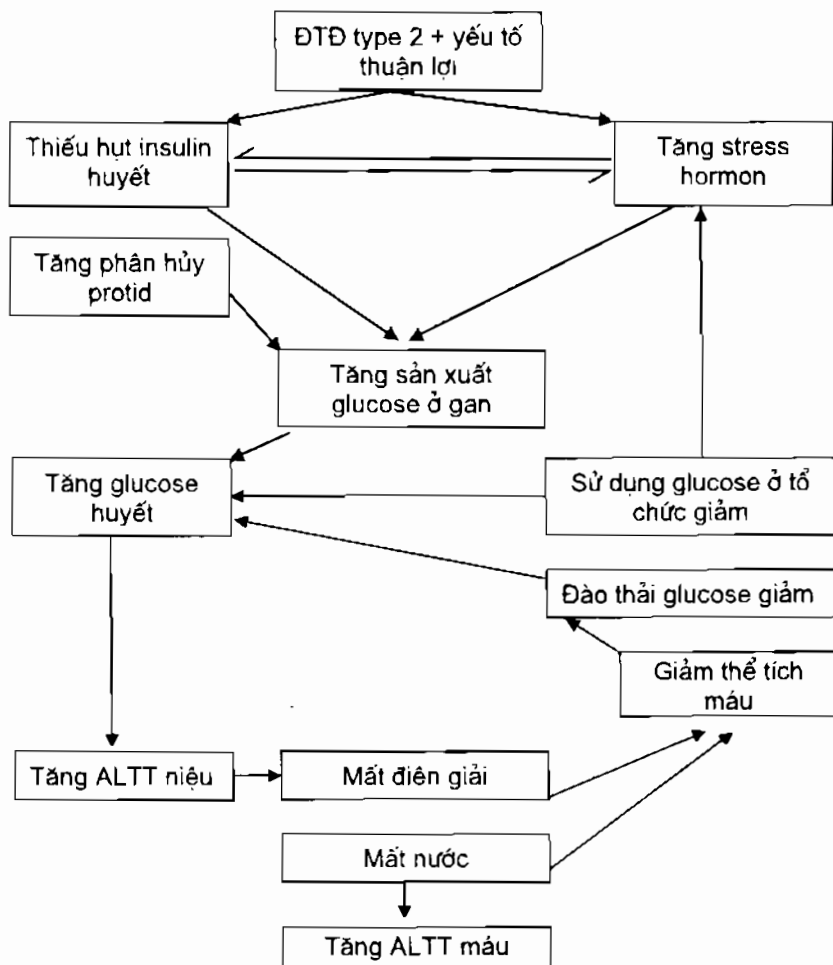
3. Lâm sàng và cận lâm sàng

a. Dấu hiệu khởi phát: các dấu hiệu khởi phát bệnh thường xuất hiện trước khi hôn mê thực sự xảy ra đôi khi từ vài ngày đến hàng tuần như các triệu chứng: đái nhiều nên mệt lử, thay đổi tính tình, vẻ mặt mệt mỏi, đường niệu cao, đường huyết cao phối hợp với natri huyết bình thường đôi khi cao ít, sút cân nhanh. Bệnh thường gặp ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 trên 60 tuổi không được theo dõi và điều trị tích cực, phần lớn bệnh nhân bị hôn mê tăng áp lực thẩm thấu không được chẩn đoán đái tháo đường trước đó (2/3 các trường hợp). Các yếu tố thuận lợi khởi phát bệnh thường gặp các bệnh nhân có bệnh lý tim mạch, bệnh lý thận, nhiễm trùng kèm theo hoặc dùng một số thuốc như: thuốc lợi tiểu mạnh, chế phẩm steroid.... Giai đoạn tiền triệu này thường xuất hiện chậm và khó phát hiện. Khi các triệu chứng như uống nhiều, đái nhiều, sút cân nhanh hoặc các rối loạn ý thức như vô cảm, ly bì lẫn lộn thì khi đó diễn biến bệnh đã ở giai đoạn lâm sàng và tiến triển rất nhanh, đôi khi các bệnh nhân bị bệnh cấp tính (sốt cao, ỉa chảy...). Các triệu chứng của bệnh cấp tính xuất hiện rầm rộ có thể che lấp triệu chứng của bệnh và chỉ chẩn đoán được khi xét nghiệm phát hiện glucose huyết cao.

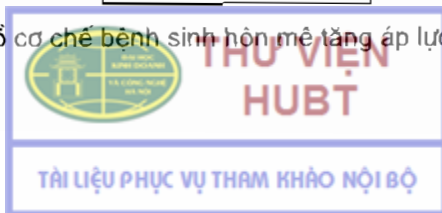
b. Lâm sàng: bệnh nhân có thay đổi ý thức rõ rệt: lơ mơ, rối loạn tri giác, tình trạng mất nước toàn thể rất nặng. Khi thăm khám sẽ thấy triệu chứng mất nước và giảm thể tích huyết rất



diện hình: da khô, mặt hốc hác, môi khô nứt nẻ, khả năng chun giãn da giảm rất rõ, sút cân nhiều, tụt huyết áp. giai đoạn này bắt đầu thiếu niệu và có thể xuất hiện vô niệu sớm tùy tình trạng mất nước nặng hay nhẹ.



Sơ đồ cơ chế bệnh sinh hôn mê tăng áp lực thẩm thấu



Dấu hiệu thần kinh: thay đổi ý thức di từ dạng ý thức u ám, lơ mơ có những giai đoạn tỉnh xen kẽ và cuối cùng dẫn tới tình trạng hôn mê sâu. Đôi khi có cơn vật vã, run rẩy hoặc co giật, có thể biểu hiện bệnh lý thần kinh trung ương không phải do bệnh lý mạch máu não, cũng có thể biểu hiện thần kinh khu trú như: rối loạn cảm giác, hoặc yếu nửa người, tăng phản xạ tứ chi. Đây là tình trạng của rối loạn nội mô nặng nề, có thể có biểu hiện của chảy máu não và nhồi máu não nhiều ổ và chỉ phát hiện được khi mổ tử thi. Đây là hậu quả của giảm thể tích tuần hoàn trầm trọng có thể có toan máu nhẹ nhưng không có kiểu thở Kussmaul và hơi thở không có mùi ceton.

Nói chung triệu chứng lâm sàng của hôn mê tăng áp lực thẩm thấu nổi bật là tình trạng mất nước toàn thể rất nặng, bệnh nhân sút cân nhanh do mất nước, không có tình trạng nhiễm toan.

c. Cận lâm sàng:

+ Glucose huyết tăng cao trên 10g/l có khi trên 20g/l.

+ Natri (Na^+) huyết có thể bình thường hoặc hơi tăng, đôi khi giảm.

Natri huyết không phản ánh đúng tình trạng natri dự trữ trong cơ thể, ngoài ra tăng glucose huyết còn kéo nước từ trong tế bào ra ngoại bào gây pha loãng nồng độ natri. natri huyết tương chỉ phản ánh một phần cân bằng nước và điện giải ở giai đoạn sớm của hôn mê, natri huyết thường hơi giảm hoặc bình thường nhưng đôi khi tăng rất cao tới (190mEq/dl) ở giai đoạn muộn của hôn mê.

Áp lực thẩm thấu máu tăng cao, có thể tính áp lực thẩm thấu huyết tương dựa vào glucose huyết và natri huyết, có nhiều công thức tính, nhưng phổ biến nhất là công thức tính áp lực thẩm thấu huyết tương dựa vào đường huyết, Na^+ K^+ .



$$\text{ALTT huyết tương} = 2 \times (\text{K}^+ + \text{Na}^+) + \frac{\text{urea}}{2.8} + \frac{\text{Glucose (mg/dl)}}{18}$$

hoặc

$$\text{ALTT máu} = 2 \times [\text{Na}^+ + \text{K}^+ (\text{mEq/l})] + \text{glucose mg/dl} \div 18.$$

hoặc

$$\text{ALTT máu} = (\text{Na (mmol/l)} \times 2) + \text{glucose (mmol/l)} + \text{urê (mmol/l)}$$

- Áp lực thẩm thấu huyết bình thường từ 290-310 mosmol/kg. Trong hôn mê tăng áp lực thẩm thấu, áp lực thẩm thấu có thể trên 330mosmol/kg.

- Kali (K^+) huyết có thể bình thường, tăng nhẹ hoặc giảm nhưng thông thường kali huyết giảm.

- Hematocrit và protid huyết tăng do tình trạng mất nước nặng gây cô đặc máu.

- Urê, creatinin tăng do thiếu niệu, vô niệu thường là biểu hiện của suy thận chức năng, nếu tình trạng vô niệu kéo dài sẽ gây suy thận thực thể

4. Thể lâm sàng

- Thể hôn mê tăng áp lực thẩm thấu điển hình: thường gặp ở người nhiều tuổi có thể đã được điều trị hoặc không, với biểu hiện mất nước nặng và có biểu hiện rối loạn ý thức. Phải nghĩ tới tăng áp lực thẩm thấu và xét nghiệm ngay đường huyết và áp lực thẩm thấu để điều trị kịp thời.

- Thể hỗn hợp:

+ Tăng áp lực thẩm thấu huyết + Tăng ceton huyết

+ Tăng áp lực thẩm thấu huyết + Tăng acid lactic huyết

Những trường hợp này phải được chú ý khi bệnh nhân có kiểu thở Kussmaul, thường chỉ chẩn đoán được khi định lượng



THƯ VIỆN
HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

lactat hoặc 3-hydroxybutyrat huyết bằng phương pháp miễn dịch men (ELISA).

- Thể hôn mê tăng áp lực thẩm thấu huyết không có tăng glucose huyết: thường gặp trong trường hợp đái tháo nhạt thể trung ương hoặc mất cảm giác khát do tâm thần hoặc u tuyến tùng. Natri huyết có thể tăng rất cao ($> 200\text{mmol/l}$) và áp lực thẩm thấu huyết tương tăng trên 400mosmol/kg . Thể tăng áp lực thẩm thấu này nói chung ít gặp.

- Thể tăng áp lực thẩm thấu huyết do điều trị: do truyền dung dịch natri ưu trương nhiều và nhanh hoặc truyền dung dịch bicarbonat ưu trương (sau ngừng tim) hoặc nuôi dưỡng các bệnh nhân bằng đường tĩnh mạch và đường uống các dung dịch muối không đúng chỉ định. Trong các trường hợp này, natri huyết tăng rất cao, tiên lượng xấu.

- Thể tăng áp lực thẩm thấu huyết do lọc màng bụng: ở các bệnh nhân suy thận có chỉ định lọc màng bụng, có thể xuất hiện đường huyết tăng cao, natri huyết giảm, áp lực thẩm thấu huyết tăng cao ít, thường ở trong giới hạn của bình thường.

5. Biến chứng

- Truy tim mạch: tình trạng truy tim mạch do mất nước và natri huyết. Giai đoạn đầu của hôn mê tăng áp lực thẩm thấu có thể có giảm khối lượng tuần hoàn tiềm tàng, tình trạng này sẽ xuất hiện điển hình rất nhanh nếu điều trị bằng insulin mà không bù đủ natri. Bởi vì insulin sẽ kéo glucose và nước từ ngoại bào vào trong tế bào, sự chuyển nhanh nước vào tế bào sẽ thúc đẩy tình trạng truy mạch sớm xuất hiện.

- Phù não: phù não thường gặp trong trường hợp điều trị hạ glucose huyết quá nhanh, phù não thường nhẹ nhưng đôi khi cũng gặp phù não nặng gây tử vong.



THƯ VIỆN
HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Tăng áp lực thẩm thấu ngoại bào sẽ làm tăng áp lực thẩm thấu trong các tế bào thần kinh vì vậy các tế bào thần kinh được bảo vệ không bị tổn thương, nhưng khi áp lực thẩm thấu ngoại bào giảm nhanh sẽ có hiện tượng nước vào trong tế bào thần kinh do chênh lệch áp lực thẩm thấu và gây phù não. Vì vậy khi điều trị tăng áp lực thẩm thấu nên điều trị sao cho áp lực thẩm thấu huyết tương giảm từ từ trong nhiều giờ để tránh phù não.

- Giảm kali huyết: kali huyết tương thường giảm giống như hôn mê nhiễm toan ceton. Vấn đề bù kali phải dựa vào tình trạng nước tiểu và làm điện tâm đồ để theo dõi.

- Nhiễm khuẩn: có thể nhiễm khuẩn là yếu tố khởi phát hôn mê tăng áp lực thẩm thấu và cũng có thể nhiễm khuẩn xuất hiện trong quá trình điều trị như: nhiễm khuẩn do đặt ống thông bàng quang để theo dõi nước tiểu, đặt ống thông tĩnh mạch để bù dịch. Tình trạng nhiễm trùng này làm cho glucose huyết tăng và có thể gây nhiễm khuẩn huyết.

- Tắc mạch và rối loạn nhịp tim: tắc các mạch máu nhỏ đã được phát hiện ở não khi mổ tử thi, hiện tượng tắc mạch thường xảy ra ở giai đoạn hôn mê nặng hoặc giai đoạn phục hồi, gây ra các biểu hiện thần kinh khu trú ở bệnh nhân hôn mê tăng áp lực thẩm thấu.

Các rối loạn tim mạch có thể xuất hiện như: nhịp nhanh kịch phát, rung nhĩ. Vấn đề điều trị heparin liều thấp đã được áp dụng để tránh tắc mạch đạt được một số kết quả nhất định.

- Tổn thương nhiều cơ quan:

+ Tắc phế quản nhỏ gây xẹp phổi do tăng tiết chất nhầy phế quản.

+ Viêm tuyến mang tai do giảm tiết nước bọt.

+ Viêm niêm mạc miệng do vi khuẩn hoặc nấm.

+ Khô kết mạc.



+ Gây viêm tụy cấp....

- Tiêu cơ: tăng men của cơ (CPK, LDH) thường vào ngày thứ 3 của quá trình điều trị và có myoglobin nước tiểu.

- Hemoglobin niệu: vỡ hồng cầu trong lòng mạch do truyền quá nhanh các dung dịch nhược trương.

- Suy ống thận cấp: giảm thể tích quá nhanh mất bù gây vô niệu và gây suy ống thận cấp.

- Các di chứng sau điều trị: đa số bệnh nhân sau khi được bù đủ dịch và điện giải, glucose huyết được kiểm soát, ý thức bệnh nhân phục hồi trở lại bình thường nhưng một số bệnh nhân có thể có các di chứng như: rối loạn ý thức kéo dài, hội chứng ngoại tháp, tình trạng giả mất não, có thể có máu tụ dưới màng cứng.

6. Theo dõi và tiên lượng

- Theo dõi:

+ Glucose huyết, huyết áp, số lượng nước tiểu và tình trạng ý thức phải được theo dõi liên tục (30 phút-1giờ / lần) cho tới khi bệnh nhân hồi phục.

+ Kiểm tra kali và điện tâm đồ thường xuyên để kịp thời phục hồi kali.

+ Các xét nghiệm nên làm như: transaminase, triglycerid, amylase và các men có nguồn gốc cơ như LDH, CPK.

- Tiên lượng

+ Hôn mê tăng áp lực thẩm thấu, mặc dù được điều trị tích cực nhưng vẫn là một trong những biến chứng cấp tính ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 đáng sợ nhất. Tỷ lệ tử vong năm 1985 là 40-70%, năm 1988 là 36-41% (Willamms 1988). Khoảng 50% các dấu hiệu cho thấy tiên lượng nặng nhất xuất hiện trong



vòng 2-3 ngày đầu. Không thấy có mối liên quan giữa tình trạng tăng glucose huyết và tăng áp lực thẩm thấu huyết tương với các dấu hiệu sinh tồn. Thể có tăng glucose huyết và tăng áp lực thẩm thấu mà không có rối loạn ý thức nặng thì tiên lượng tốt.

+ Tình trạng hôn mê tăng áp lực thẩm thấu ở bệnh nhân đái tháo đường được phát hiện sớm và không có bệnh lý khác (bệnh lý thận, tim mạch) kèm theo thì tiên lượng tốt.

+ Việc bù dịch muối nhược trương hay đẳng trương trong tình trạng mất nước nặng của hôn mê tăng áp lực thẩm thấu trong nhiều giờ đều không làm thay đổi tiên lượng bệnh tốt hay xấu.

7. Giai đoạn của hôn mê tăng áp lực thẩm thấu do đái tháo đường

Giai đoạn 1: glucose huyết tăng cao sẽ dẫn tới áp lực thẩm thấu máu tăng cao và xuất hiện đái nhiều thẩm thấu, mất nước dẫn đến cảm giác khát gây uống nhiều. Nếu cảm giác khát còn và bệnh nhân uống nước nhiều đủ bù lượng nước mất do đái nhiều thì sẽ không xuất hiện hôn mê tăng áp lực thẩm thấu trừ khi bệnh nhân mất cảm giác hoặc uống nhiều nước có chứa các loại đường hấp thu nhanh làm glucose huyết tăng cao.

Giai đoạn 2: nếu như bệnh nhân không uống nước đủ hoặc không có cảm giác khát (không dám uống nhiều nước do sợ đi tiểu nhiều hoặc rối loạn cảm giác khát do tâm thần). Tình trạng tăng glucose huyết nhẹ sẽ qua nhanh và thay vào đó là tình trạng tăng glucose huyết nặng kéo theo tăng áp lực thẩm thấu huyết tương. Hậu quả là mất nước toàn thể, giảm thể tích huyết tương, giảm dòng máu thận và dẫn tới suy thận chức năng. Suy thận xuất hiện sẽ làm giảm khả năng đào thải glucose được tích lũy ở ngoài tế bào. Ở các trường hợp giảm thể tích dẫn tới giảm dòng máu thận sẽ làm cho tăng glucose huyết nặng lên.

Trong các trường hợp hôn mê tăng áp lực thẩm thấu, lượng nước mất trung bình 25% tổng lượng nước toàn cơ thể (tương đ-



THƯ VIỆN
HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

ương giảm 10kg trọng lượng cơ thể). Trong đó 1/3 lượng nước ngoài tế bào và 2/3 lượng nước trong tế bào vì vậy phải bù nước trong giai đoạn hồi sức tương đương 9-11 lít và $\text{Na}^+ \approx 400\text{-}500\text{mmol}$. K^+ tương đương 140-215mmol. Không có thể ceton.

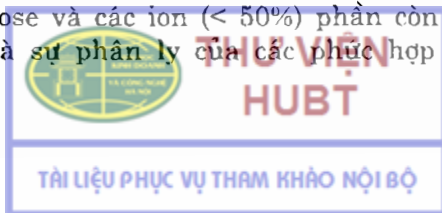
Nồng độ của các acid béo tự do, ceton, insulin, GH, cortisol và glucagon đều cao trên mức bình thường nhưng thấp hơn nhiều so với các bệnh nhân nhiễm toan ceton, nồng độ acid béo tự do trong nhiễm toan ceton trung bình là $2256 \pm 250 \text{ mmol/l}$ so với $727 \pm 91 \text{ mmol/l}$ ở bệnh nhân hôn mê tăng áp lực thẩm thấu. Tương tự như vậy, thể cetonic cũng thấp hơn nhiều so với hôn mê nhiễm toan ceton.

Khi có sự thay đổi cân bằng oxy hóa khử do thiếu oxy tổ chức, chất 3 - hydroxybutyrat cũng tăng nhẹ nhưng khả năng định lượng rất khó.

Nồng độ hormon GH, glucagon và cortisol đều tăng. Điều này phù hợp với cơ chế tiêu lipid và sinh ceton yếu hơn so với hôn mê nhiễm toan ceton. Trên thực nghiệm cho thấy tăng áp lực thẩm thấu ức chế quá trình tiêu lipid và sinh ceton dẫn tới tổng hợp quá nhiều triglycerid ở gan, tác dụng của glucagon trên các tế bào gan bị giảm. Trong nhiều trường hợp thấy có sự giảm cartinin và không có khả năng tổng hợp cartinin từ lysin. Điều này gợi ý sự vắng mặt hoặc nồng độ ceton thấp là do thiếu hụt một cofacteur trong gan tham gia vào quá trình sinh ceton.

Ảnh hưởng lên thần kinh trung ương: glucose dịch não tủy tăng ít hơn so với glucose huyết, nồng độ natri và clo tăng cao hơn nhiều so với huyết tương, áp lực dịch não tủy vẫn duy trì ở trạng thái bình thường.

Sự tiến triển của tăng áp lực thẩm thấu huyết tương sẽ dẫn tới tăng áp lực thẩm thấu dịch não tủy. Cơ chế của sự cân bằng này đến nay chưa rõ ràng, áp lực thẩm thấu của tế bào não chủ yếu là do glucose và các ion (< 50%) phần còn lại là các acid amin GABA và sự phân ly của các phức hợp protein -muối.



Trong tế bào các men của lysosom, sorbitol và fructose cũng có thể đóng vai trò trong tăng áp lực thẩm thấu dịch não tủy

Ảnh hưởng của tăng áp lực thẩm thấu tới tế bào: nghiên cứu các yếu tố ảnh hưởng tới tế bào trong hôn mê tăng áp lực thẩm thấu cho thấy ngưỡng kích thích của tế bào thần kinh bị giảm, hiệu năng tế bào cơ tim giảm, độ nhớt của máu tăng là yếu tố chính gây tắc mạch, tăng triglycerid huyết với hiện tượng thoái hóa mỡ ở gan. Bài tiết insulin bị ức chế điều này có thể giải thích hiện tượng glucose huyết tăng tạm thời ở các trường hợp hôn mê tăng áp lực thẩm thấu không phải đái tháo đường.

Các yếu tố do điều trị:

- Phù não: trong giai đoạn điều trị tăng áp lực thẩm thấu, áp lực thẩm thấu trong tế bào sẽ giảm chậm hơn áp lực thẩm thấu ngoài tế bào. Khi điều trị làm giảm quá nhanh áp lực thẩm thấu ngoài tế bào sẽ gây hiện tượng nước được chuyển vào tế bào nhiều do chênh lệch áp lực thẩm thấu, Vì vậy sẽ có nguy cơ phù não.

- Truy mạch: dùng insulin liều cao để điều trị sẽ dẫn tới giảm đường huyết quá nhanh gây nên hiện tượng chuyển glucose và nước vào tế bào trong khi đó thể tích tuần hoàn đã bị giảm do mất Na^+ tiềm tàng, cuối cùng các yếu tố này sẽ gây giảm thể tích tuần hoàn và truy mạch xuất hiện. Do đó vấn đề bồi phụ nước, điện giải. các tác giả khuyến nên dùng dung dịch muối đẳng trương tốt hơn là dùng dung dịch muối nhược trương để điều trị trong giai đoạn đầu của hôn mê tăng áp lực thẩm thấu.

- Biến chứng của liệu pháp insulin: liều lượng insulin điều trị phải hết sức chú ý vì các lý do sau:

+ Liều insulin nhiều và nhanh ở giai đoạn sớm có thể gây tăng áp lực thẩm thấu trong tế bào do giảm nhanh glucose huyết ở ngoài tế bào.



THƯ VIỆN
HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

+ Sự hồi phục của tế bào, huyết tương sẽ pha loãng nồng độ glucose ngoài tế bào. Dòng máu thận tăng cũng góp phần đào thải glucose tăng lên qua đường nước tiểu.

+ Khi áp lực thẩm thấu huyết tương giảm, bài tiết insulin của tụy sẽ phục hồi

8. Điều trị

a. Phục hồi cân bằng nước - điện giải

Giai đoạn 1: đây là giai đoạn rất quan trọng, quyết định kết quả điều trị, nguyên tắc của điều trị giai đoạn này là phục hồi nhanh sự mất nước nặng ngoài tế bào và giảm thể tích tuần hoàn. Phải chú ý đề phòng trụy mạch có thể xuất hiện bất cứ lúc nào. Nhanh chóng truyền dịch, truyền dịch tích cực và điều chỉnh một cách hợp lý sự thiếu hụt nước toàn thể. Giảm dần glucose máu và áp lực thẩm thấu huyết tương.

+ Tái lập thể tích tuần hoàn là rất cần thiết để điều chỉnh quá trình tưới máu tổ chức, pha loãng nồng độ glucose ngoài tế bào và phục hồi chức năng thận.

+ Trong 1-2 giờ đầu có thể truyền 1-2 lít dung dịch muối đẳng trương, giữ nguyên tốc độ truyền để đạt được huyết áp động mạch trở về bình thường và ổn định. Trong những trường hợp mất nước nặng, trong 1-2 giờ đầu có thể truyền tĩnh mạch tới 2-4 lít dung dịch muối đẳng trương (NaCl 0,9%).

Trong 1-2 giờ đầu, vấn đề bù dịch loại nào còn một số ý kiến khác nhau. Một số tác giả dùng dung dịch muối nhược trương (0,45% có 75mmol/l Na^+) hoặc nước cất để truyền khi Na^+ huyết tăng cao. Nhưng khi dùng dung dịch nhược trương có một số nguy cơ như: cùng với liệu pháp insulin, glucose huyết giảm nhanh sẽ gây giảm thể tích ngoài tế bào do nước và glucose vào tế bào nhanh. Nguy cơ trụy mạch có thể xảy ra do giảm thể tích huyết tương. Vì những lý do trên việc dùng dung dịch muối



THƯ VIỆN
HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

đang trương được ưa dùng hơn cả, nhất là trong giai đoạn đầu của điều trị. Đặt ống thông dạ dày truyền nước, ống thông phải có bóng để tránh nước trào ngược vào phổi.

Giai đoạn 2: sau khi đã bồi phụ đủ thể tích tuần hoàn, huyết áp động mạch ổn định tốt. Tiếp tục bồi phụ lượng nước mất trong cơ thể, trong thời gian 12 giờ tiếp theo. Lượng dung dịch muối đẳng trương khoảng 6- 8 lít và pha thêm khoảng 10-30 mmol kali. Tuy nhiên bù K^+ trong hôn mê tăng áp lực thẩm thấu không quan trọng bằng bù K^+ trong hôn mê nhiễm toan ceton. Có thể truyền dung dịch glucose 5% khi glucose huyết xuống dưới 2,5 g/l (13,9mmol/l), bởi lý do pha loãng glucose huyết quá nhanh có thể gây phù não. Với tốc độ truyền dịch 6-8 lít/ 12giờ cần thận trọng, phải theo dõi áp lực tĩnh mạch trung tâm để tránh suy tim xung huyết. Ở giai đoạn bù nước chậm này có thể dùng 2-3 lít glucose 5% trong số 6-8 lít dịch cần phải bù, nhưng nên pha mỗi lít glucose 5% từ 10 – 15ui insulin nhanh sẽ được một dung dịch tương đương với dung dịch nhược trương.

Nếu có trụy mạch, truyền ngay plasma và dùng các thuốc trợ tim mạch: dopamin 3-5 μ g/kg/phút.

b. Liệu pháp insulin: trong các trường hợp hôn mê tăng áp lực thẩm thấu do đái tháo đường, chủ yếu là giai đoạn cấp tính của đái tháo đường không phụ thuộc insulin và các trường hợp này nhạy cảm với điều trị insulin hơn là các bệnh nhân hôn mê nhiễm toan ceton.

– Liều ban đầu: insulin nhanh 5-10 ui tiêm tĩnh mạch và nhắc lại 1 giờ/lần. Theo dõi đường huyết 1giờ/ lần để điều chỉnh liều insulin cho thích hợp, nên duy trì lượng đường huyết dao động khoảng 250 mg /dl để tránh phù não.

c. Liệu pháp heparin: có thể dùng liều thấp nếu có nguy cơ tắc mạch do giảm thể tích trầm trọng và tăng độ nhớt của máu, heparin liều 5000 ui / 6 giờ / lần



THƯ VIỆN
HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

d. kháng sinh: nên dùng kháng sinh cho tất cả các bệnh nhân bị tăng áp lực thẩm thấu máu. Bệnh nhân có nhiễm trùng thì dùng kháng sinh theo kháng sinh đồ, những bệnh nhân không tìm thấy ổ nhiễm trùng nên dùng kháng sinh phổ rộng.

Tóm lại:

Truyền dịch: dung dịch muối 0,9 %

- 01 lít trong 1 giờ đầu
- 01 lít trong 2 giờ sau
- 02 lít trong 8 giờ tiếp sau
- 01 lít trong 8 giờ

Nếu bệnh nhân bị tụt huyết áp có thể truyền dịch cao phân tử hoặc truyền máu 1-2 lít

Bù kali:

- kali huyết > 6 mEq/ l: không bù
- Kali 5-6 mEq/ l : bù 10 mEq/ giờ
- kali 3.5-5 mEq/ l : bù 20 mEq/ giờ
- Kali 3- 3.5 mEq/ l: bù 40 mEq/ giờ
- Kali < 3 mEq/ l : bù 60 mEq/ giờ

Insulin:

- Truyền insulin nhanh 3-4 ui / giờ (bơm tiêm điện)
- Glucose máu < 300 mg /dl cho 2 ui insulin nhanh / giờ
- Truyền dung dịch dextrose 10% tốc độ 80 ml/ giờ

9. Phòng bệnh

- Điều trị dự phòng là rất quan trọng đối với tất cả các bệnh nhân bị đái tháo đường đang điều trị nội khoa hoặc ngoại khoa



- Bệnh nhân lớn tuổi (> 50 tuổi) đều có nguy cơ hôn mê tăng áp lực thẩm thấu, phải theo dõi diễn biến bệnh, sự thay đổi ý thức, kiểm tra glucose huyết một cách chặt chẽ và có hệ thống. Hướng dẫn sử dụng các khẩu phần ăn, uống hợp lý, đảm bảo đưa vào cơ thể một lượng nước đủ. Phải dùng insulin ngay khi có dấu hiệu đái nhiều thẩm thấu và glucose huyết cao.

- Khám toàn thể và phát hiện bệnh lý phối hợp như nhiễm trùng. Điều trị tích cực và phòng ngừa tác phế quản ở bệnh nhân tăng áp lực thẩm thấu.

- Không được bỏ thuốc điều trị một cách đột ngột. Thay thuốc phải có chỉ định của bác sĩ chuyên khoa.

- Trong những trường hợp nôn mửa, ỉa chảy phải bù ngay lượng nước và điện giải bị mất bằng ORS đường uống.

Chú ý: khi dùng các loại lợi tiểu mạnh, các chế phẩm steroid và các thuốc ức chế miễn dịch ở bệnh nhân đái tháo đường type 2.

III. NHIỄM TOAN ACID LACTIC

Nhiễm toan acid lactic là một rối loạn chuyển hóa nặng thường gặp khi có rối loạn cung cấp oxy tổ chức, acid lactic được sản xuất tăng lên ở các tổ chức như cơ, xương và ở tất cả các tổ chức khi bị thiếu oxy trầm trọng. Đây là một bệnh rối loạn chuyển hóa nặng, mặc dù được điều trị tích cực, tỷ lệ tử vong rất cao (trên 50% các trường hợp).

1. Nguyên nhân

a. Thiếu oxy tổ chức.

- Vận động quá mức

- Thiếu oxy hoặc giảm tưới máu tổ chức: nhồi máu cơ tim, xuất huyết nặng, tụt huyết áp do giảm thể tích máu, nhồi máu phổi, thiếu máu mạn tính, suy tim hoặc bị bệnh phổi nặng.



THƯ VIỆN
HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

b. *Nhiễm acid lactic không do thiếu oxy*

- Nhiễm kiềm huyết (do hô hấp, chuyển hóa).
- Điều trị đái tháo đường không ổn định.
- Bệnh bạch cầu cấp, viêm gan nặng, thiếu thiamin...

c. Do thuốc: phenformin, biguanid, salicylat, ethanol, sorbitol, glucagon, epinephrin, fructose, muối nitroprusside.

d. Thiếu enzym: G-6PD, fructose, 1-6 Phosphat, pyruvat, carboxylase, pyruvat-dehydrogenase.

d. Một số bệnh lý cơ nguyên phát.

e. Không rõ nguyên nhân.

2. Bệnh sinh

a. *Lactat huyết thanh*: nồng độ trung bình của lactat huyết lúc nghỉ khoảng 0,75mmol/l (0,5-1,5mmol/l), pyruvat: 0,07mmol/l (0,05-0,15mmol/l).

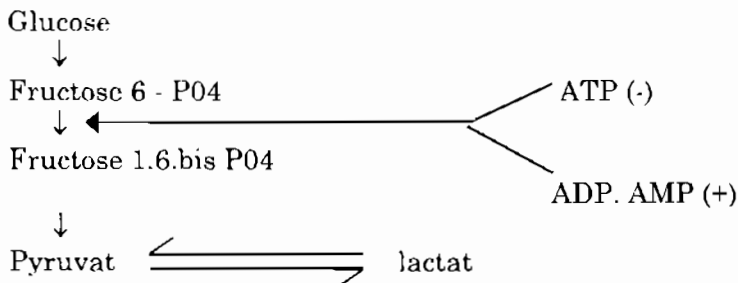
Tỷ lệ lactat/pyruvat = 10. Lactat huyết thay đổi nhiều trong 24 giờ có liên quan tới chế độ hoạt động của cơ thể. Khi vận cơ nhiều lactat huyết có thể lên tới 22mmol/l nhưng trở về bình thường sau vài phút nghỉ ngơi. Lactat huyết cũng tăng trong cơn co giật do sản xuất lactat của cơ tăng.

b. *Sinh lactat*: phân hủy glucose đóng vai trò rất quan trọng trong sinh acid lactic. Lactat được hình thành từ pyruvat dưới ảnh hưởng của NAD^+ .

Phản ứng (pyruvat \leftrightarrow lactat) hai chiều có thể xảy ra trội về bên trái ở trong nguyên sinh chất tế bào, nhờ có phản ứng hai chiều mà cân bằng $L/P=10$ được duy trì. Trong tình trạng thiếu oxy, cân bằng này thay đổi theo chiều tạo lactat, acid lactic là sản phẩm chuyển hóa cuối cùng của phân hủy glucose trong điều kiện yếm khí (pH của acid lactic: 3,88), quá trình này chỉ



giải phóng một ít năng lượng. Trong tình trạng dị hóa protid mạnh, các acid amin đặc biệt là alanin đóng vai trò quan trọng tạo pyruvat và lactat, phần lớn các mô của cơ thể đều có khả năng sinh lactat, đặc biệt là các mô có sự phân huỷ glucose như: cơ vân, cơ bám xương, cơ ở đường tiêu hóa, da, võng mạc.



Sơ đồ sinh acid Lactic

c. Chuyển hóa lactat: chuyển hóa lactat chủ yếu ở gan chiếm từ 30-70% và phần còn lại được bài tiết ở thận, ở gan phần lớn lactat chuyển thành pyruvat do ảnh hưởng của NAD^+ . Khi thiếu oxy tổ chức (thiếu NAD^+) sẽ ức chế chuyển lactat thành pyruvat, do đó lactat sẽ bị tích lũy ở tổ chức và gây tăng acid lactic huyết thanh.

Trong ty lạp thể, pyruvat chuyển thành acetyl CoA trước khi vào chu kỳ 3 carbon, enzym PDH phụ thuộc vào hoạt động của insulin và vitamin B1.

Thận với chức năng bình thường có thể bài tiết ra nước tiểu một lượng lactat khoảng 0,5mmol/24giờ, lactat huyết thanh tăng, thận đào thải tăng, nhưng sự bài tiết lactat ở thận bị cạnh tranh bởi các anion chuyển hóa khác như: thể ceton, acid uric

Tăng NADH ở ty lạp thể gây tăng lactat huyết thanh khi:

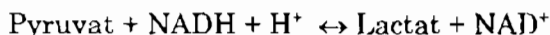
- Có sự thay đổi cân bằng lactat / pyruvat theo hướng tăng lactat.



- Giảm hoạt động của enzym PDH và giảm oxy hóa pyruvat trong chu trình Krebs.

Tàng NADH trong ty lạp thể có liên quan đến các phản ứng dehydrogenase trong tế bào và giảm NADH khi tổ chức bị thiếu oxy, khả năng tạo glucose bị ức chế bởi một số chất (rượu, Biguanide...)

d. Phân loại nhiễm toan acid lactic: vấn đề xác định thời điểm tăng acid lactic không phải dễ dàng, đặc biệt đối với thầy thuốc lâm sàng. Huckabee năm 1961 đề xuất cách phân loại nhiễm toan acid lactic dựa vào tỷ lệ lactat / pyruvat (L/P) và tính lượng lactat dư.



Cách phân loại này có một số hạn chế vì có một số yếu tố ảnh hưởng tới tỷ lệ L/P như pH ngoại bào, khi pH ngoại bào giảm đi 0,3 thì tỷ lệ L/P tăng gấp đôi, nồng độ pyruvat thường rất thấp khoảng 0,1mmol/l (0,05 - 0,15mmol/l) và rất không ổn định vì vậy định lượng nồng độ pyruvat rất khó khăn.

Bảng 3.1. Nồng độ pyruvat và lactat

Pyruvat	Lactat
Người bình thường : 0,1mmol/l	1,0 mmol/l
Bệnh lý : 0,3mmol/l	11,0mmol/l

Cohen và Woods 1976 phân loại nhiễm toan acid lactic trên cơ sở lâm sàng, chia 2 type:

* **Type A:** thường xuất hiện ở những trường hợp thiếu máu nặng, thiếu oxy tổ chức, giảm thể tích máu tuần hoàn gây tụt huyết áp cũng thường gặp. Bất kỳ tình trạng đột quỵ nào (nhồi máu cơ tim, nhồi máu phổi, xuất huyết nặng, shock nhiễm khuẩn, nhiễm độc) đều có thể xuất hiện tình trạng nhiễm toan acid lactic.



* **Type B:** tất cả các bệnh nhân có tăng lactat huyết không do nguyên nhân thiếu oxy, thì pyruvat và lactat đều tăng, nhưng tỷ lệ L/P chỉ tăng khi nhiễm toan nặng. Trên lâm sàng thường gặp tăng acid lactic huyết ở những trường hợp: đái tháo đường, bệnh gan nặng, thiếu hụt thiamin, kiềm chuyển hóa hoặc kiềm hô hấp. Đặc biệt điều trị đái tháo đường type 2 bằng biguanid thường gặp nhiễm toan acid lactic, điều trị cao huyết áp bằng nitroprussid cũng có thể gặp...

Ethanol là một nguyên nhân thường gặp, do ethanol bị oxy hóa ở gan làm tăng tỷ lệ NADH/ NAD trong tế bào và hậu quả là giảm sinh glucose từ lactat. Các hormon và glucagon, epinephrin gây tăng acid lactic huyết qua con đường phân hủy glucose.

Nhiễm toan acid lactic ở bệnh nhân đái tháo đường thường gặp hơn ở người bị các bệnh khác do nhiều nguyên nhân, có thể do giảm PDH (Pyruvat dehydrogenase) hoặc kém nhạy cảm với insulin. Nhưng có một nguyên nhân thường gặp đó là do thuốc phenformin là thuốc điều trị đái tháo đường type 2 có tỷ lệ gây nhiễm toan acid lactic huyết cao vì vậy hiện nay ít được sử dụng. Biguanid sử dụng trong điều trị đái tháo đường type 2 có tỷ lệ gây biến chứng nhiễm toan acid lactic thấp hơn 10 lần so với phenformin và hiện nay vẫn còn được sử dụng (Metformin).

Qua nghiên cứu và theo dõi trên lâm sàng ở nhiều trung tâm đã chứng minh vai trò của biguanid làm giảm sinh glucose và tăng sản sinh lactat ở ruột. So sánh 3 chất metformin, phenformin và biguanid cho thấy cơ chế hạ đường huyết và tăng lactat tương tự nhau. Biguanid được tập trung ở màng ty lạp thể do đó làm giảm vận chuyển oxy vào tế bào, chậm tân tạo glucose và tích lũy lactat. Khi bệnh nhân dùng biguanid và uống rượu sẽ làm tăng khả năng tạo lactat.



đ. Vấn đề nuôi dưỡng bằng đường tinh mạch và nhiễm toan acid lactic

Khi nuôi dưỡng bằng đường tinh mạch dùng các chất như fructose, sorbitol, xylitol. Các chất này được ưa dùng bởi chuyển hóa của chúng không phụ thuộc insulin và kích thích hệ mạch máu tốt hơn glucose. Tuy nhiên các loại đường nuôi dưỡng này đều kích thích sản xuất lactat. 35% lượng fructose chuyển thành lactat chủ yếu theo con đường yếm khí. Vì vậy khi thiếu oxy tổ chức fructose sẽ nhanh chóng chuyển hóa tạo lactat, đặc biệt ở trường hợp có suy gan kèm theo. Sorbitol và xylitol cũng có nguy cơ tương tự. Các bệnh nhân nghiện rượu, nuôi dưỡng bằng fructose, sorbitol và đồng thời sử dụng biguanid thì nguy cơ nhiễm toan acid lactic tăng rất cao.

Uống rượu: rượu được chuyển hóa ở tế bào gan, làm tăng tỷ lệ NADH/NAD⁺ trong tế bào gan dẫn tới ức chế tạo glucose từ lactat hậu quả cuối cùng là tăng tỷ lệ Lactat / pyruvat huyết. Ở người bình thường, sau uống rượu có tăng nhẹ lactat huyết thanh. Người bị bệnh gan khi uống rượu + dùng biguanid + dùng fructose, sorbitol hoặc xylitol có thể xuất hiện nhiễm toan acid lactic gấp 50-60 lần so với người không có bệnh gan kèm theo.

3. Triệu chứng lâm sàng

a. Tiền triệu: các dấu hiệu báo trước của tình trạng nhiễm toan acid lactic thường xuất hiện đột ngột như: đau bụng dữ dội và lan toả khắp bụng, mệt xỉu, co rút các cơ chi, buồn nôn, nôn.... Khi xuất hiện các triệu chứng này phải hết sức chú ý đặc biệt là các bệnh nhân đái tháo đường đang dùng metformin. Nếu có thì phải dừng thuốc ngay và định lượng lactat huyết thanh để có chẩn đoán sớm.

b. Tình trạng nhiễm toan điển hình: rối loạn ý thức thường xuất hiện muộn, bởi tình trạng lơ lửng, kích thích, vật vã thờ



nhanh kiểu Kussmaul, hơi thở không có mùi ceton. Dấu hiệu mất nước không điển hình hoặc không có dấu hiệu mất nước, nhưng dấu hiệu thiếu niệu hoặc vô niệu xuất hiện sớm, truy tìm mạch xuất hiện sớm và rất nặng, tụt huyết áp đôi khi phối hợp với các rối loạn nhịp tim nặng như: phân ly nhĩ thất, nhịp nút, tình trạng này do nhiễm toan nặng và tăng kali huyết. Các triệu chứng truy mạch và rối loạn sẽ hết khi hết nhiễm toan và kali trở về bình thường, đôi khi xuất hiện hạ nhiệt độ.

c. Xét nghiệm:

– Nhiễm toan rất nặng khi $\text{pH} < 7$, PCO_2 và CO_2 giảm trong máu toàn phần.

– Kali huyết tăng cao, tăng cao nhiều khi có vô niệu kèm theo, khoảng trống anion tăng cao tới 40mmol/l [$\text{Na}^+ - \text{Cl}^- - \text{HCO}_3^-$] bình thường khoảng $(8-16\text{mmol/l})$ do tăng lactat, pyruvat, phosphosulfat, bêta-hydroxybutyrat.

Lactat huyết tăng $>7\text{mmol/l}$ có thể tăng tới 30mmol/l trong những trường hợp nặng, tăng tỷ lệ L/P.

Thể cetonc cũng có thể tăng do tăng 3-hydroxybutyrat, nó phản ánh tình trạng thay đổi tỷ lệ % các điện thế oxy hóa khử trong ty lạp thể. Trong lâm sàng chỉ định lượng được acetoacetat. Khó định lượng được 3-hydroxybutyrat vì vậy tình trạng nhiễm toan ceton thường bị bỏ qua. Tăng ceton huyết không tỷ lệ thuận với phân huỷ lipid trong nhiễm toan acid lactic (trở về bình thường rất nhanh khi điều trị bằng insulin)

Tăng ceton huyết là biểu hiện các rối loạn nặng của chuyển hóa các phân tử có gốc carbon ở gan. Glucose huyết có thể tăng, bình thường, đôi khi giảm trong nhiễm toan acid lactic, khi có vô niệu thì glucose huyết sẽ tăng cao.

(Pyruvate) (NADH) (H +)

Lactat = K



4. Điều trị

a. *Điều trị triệu chứng*: chủ yếu là điều trị nhiễm toan và tăng acid lactic huyết, khôi phục tình trạng huyết động và phòng, điều trị thiếu niệu, vô niệu.

Điều trị nhiễm toan: đây là tình trạng nhiễm toan nặng, vấn đề đặt ra là có cần phải trung hoà acid không và bằng cách nào. Tình trạng nhiễm toan nặng gây nên những hậu quả rất nặng nề như: có thể là nhịp chậm nút, ức chế trung tâm hô hấp, nhịp tim bị rối loạn có thể xuất hiện kiểu 2 pha, nhịp tim nhanh do kích thích giải phóng các catecholamin khi $\text{pH} = 7,1$. Khi $\text{pH} < 7,1$ thì nhịp tim bị chậm lại, tình trạng toan máu nặng có thể gây giảm khả năng co bóp cơ tim, gây giãn các động mạch. Loại dịch và số lượng dịch để kiểm hóa máu dùng cho tình trạng nhiễm toan còn nhiều tranh cãi, sử dụng dịch bicarbonat đã được áp dụng trên 50 năm đã cải thiện tốt tình trạng này. Khoảng 20 năm trở lại đây vấn đề dùng một lượng lớn bicarbonat (trung bình 600mmol/l) đã làm thay đổi tiên lượng bệnh.

Cotten 1976 dùng bicarbonat liều cao truyền tĩnh mạch điều trị đã khôi phục được pH trong vòng 2-6 giờ và cải thiện tốt tình trạng bệnh nhân.

Tuy nhiên dùng NaHCO_3 để trung hoà tình trạng nhiễm toan có thể có nguy hiểm khi bệnh nhân có tình trạng thiếu oxy tổ chức nặng. Nếu sử dụng NaHCO_3 với số lượng lớn và trong thời gian ngắn có thể gây ra tình trạng bất thường pH nội bào, gây tăng pH nội bào, tình trạng này có thể gây tăng PCO_2 (do ảnh hưởng của enzym A-C) do khuếch tán nhanh CO_2 qua bào tương, trong khi đó HCO_3^- lại kích thích rất chậm dẫn tới khả năng tăng phân ly lactat ở gan, tăng sản xuất lactat ở tổ chức, giảm công cơ tim. Các hậu quả này đã được chứng minh khi dùng một lượng lớn HCO_3^- và kiểm hóa máu nhanh. Đặc biệt nhiễm toan acid lactic do biguanid khi kiểm hóa ngoại bào



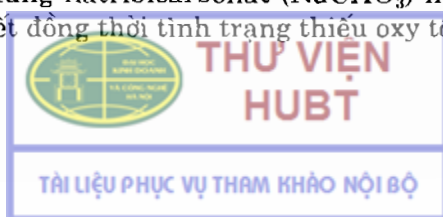
nhanh sẽ làm cho biguanid (một loại kiềm yếu) tăng vận chuyển vào trong tế bào nơi biguanid gây độc mạnh, tình trạng này xảy ra ngược lại với ngộ độc barbituric khi điều trị kiềm hóa máu. Ngoài ra khi kiềm hóa bằng một lượng lớn NaHCO_3 có thể gây nhiễm toan nghịch ở dịch não tủy, biểu hiện lâm sàng bệnh nhân có tình trạng sững sờ, cơn co giật, có thể ảnh hưởng lên hệ thần kinh trung ương làm tăng CO_2 tĩnh mạch và ức chế trung tâm hô hấp, thêm vào đó có sự thay đổi về phân ly oxy-Hb và gây ra tính thấm thấu huyết thanh. Cho tới nay vấn đề sử dụng NaHCO_3 (bicarbonat) để trung hoà tình trạng toan, các tác giả khuyên nên dùng liều lượng vừa phải và theo dõi pH máu để điều chỉnh kịp thời lượng NaHCO_3 . Hiện nay có hai chất đệm có thể thay thế NaHCO_3 : THAM (ít được dùng) và carbicab.

Carbicab hay còn gọi là carbonat - bicarbonat là một dung dịch gồm hai phân tử CO_3HNa và CO_3Na_2 có thể dùng với liều 2,5 mEq/kg/giờ. Trong tình trạng nhiễm toan, dung dịch đệm này có tác dụng làm tăng pH trong và ngoài tế bào, giảm lactat và cải thiện tốt huyết động. Nhưng có hạn chế là dung dịch carbicab khó sản xuất và bảo quản.

Chất đệm THAM là một chất tổng hợp, có khả năng khuếch tán vào tế bào 20% do đó làm giảm khả năng thẩm thấu ngoại bào, giúp cân bằng pH. Dung dịch THAM dùng đường tĩnh mạch liều lượng 500ml/2- 4 giờ, dung dịch 3,6% là loại dung dịch nhiễm kiềm ưu trương vì vậy có thể gây viêm tại chỗ nếu tiêm truyền bị chệch ven.

Dùng NaCHO_3 (natribicarbonat) để trung hoà tình trạng toan đối với nhiễm toan acid lactic còn nhiều bàn cãi bởi một số tác dụng bất lợi. Đối với các trường hợp nhiễm toan nặng pH < 7,2 có thể dùng chất này nhưng nên chú ý một số điểm sau.

- Không dùng natribicarbonat (NaCHO_3) liều cao quá mà không giải quyết đồng thời tình trạng thiếu oxy tổ chức.



- Nếu không có tình trạng nhiễm toan nặng và thiếu oxy tổ chức trầm trọng thì chỉ nên dùng natri bicarbonat với liều vừa phải ($\text{NaHCO}_3 = 10\text{mmol/l}$)

-- Phải theo dõi pH, HCO_3^- , PCO_2 ở động mạch và tĩnh mạch 2 giờ/lần để xác định lượng bicarbonat cần truyền, phải theo dõi chức năng hô hấp.

Đối với nhiễm toan do biguanid, lọc máu là phương pháp chống nhiễm toan tốt nhất vừa có tác dụng loại bỏ cation (H^+) loại bỏ biguanid và lactat thừa cũng như các chất độc hại khác khi phối hợp dùng bicarbonat càng thuận lợi hơn. Phương pháp lọc máu trong nhiễm toan biguanid nên dùng chu kỳ mở bởi vì khi dùng chu kỳ đóng thì biguanat sẽ ứ đọng lại trong bình lọc và giảm kết quả lọc khi thời gian lọc kéo dài.

Điều trị tăng lactat huyết: DCA (Desoxycorticosterone acetate) được sử dụng để điều trị có kết quả tốt với tình trạng tăng lactat huyết. DCA có tác dụng hoạt hóa enzym pyruvat dehydrogenase của cơ vân và cơ tim, kích thích pyruvat tăng vận chuyển vào chu trình Krebs, giảm lactat huyết và tăng tạo thể ceton vừa phải, ức chế tân tạo glucose. DCA còn có tác dụng tăng bicarbonat huyết ngay cả trong điều kiện thiếu oxy, tăng pH trong máu và tế bào cơ, tăng phân ly lactat ở gan, làm giảm nồng độ lactat trong gan. Cơ chế giảm sản xuất lactat là do ức chế quá trình phân hủy glucose. Tuy vậy DCA cũng không thể coi là phương pháp điều trị thay thế cho điều chỉnh huyết động và điều chỉnh vô niệu được.

Điều chỉnh tình trạng rối loạn huyết động: hồi phục huyết động phụ thuộc rất lớn vào tình trạng giải quyết nhiễm toan, chống tình trạng sốc do giảm thể tích máu bằng dịch truyền là rất cần thiết. Dung dịch NaCl 0,9%, các dung dịch đẳng trương khác (glucose 5%) truyền tĩnh mạch giai đoạn đầu của sốc quyết định tới kết quả điều trị sốc trụ mạch. Theo dõi huyết áp, áp lực tĩnh mạch trung tâm liên tục để bù dịch đủ.



THƯ VIỆN
HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Các chất giãn mạch (Natri nitroprussiate) nên dùng vì có thể chống lại tình trạng co mạch, tăng cường vận chuyển oxy và tăng sử dụng oxy ở tổ chức, có thể dùng thuốc làm giảm hậu gánh như dopamin 10-15mg/kg/phút. Sau khi phục hồi huyết động và rối loạn chuyển hóa đã được ngăn chặn, có thể xuất hiện một tình trạng kiềm hóa thứ phát, cần theo dõi kali huyết và đặc biệt trong các trường hợp có nguy cơ rung thất thì phải dùng ngay chế phẩm digitalis.

Có thể dùng lợi tiểu vừa phải, đặc biệt khi điều trị nhiễm toan bằng lượng lớn natri bicarbonat. Ngoài tác dụng tăng lưu lượng tuần hoàn, dopamin còn có tác dụng phân bố máu ở thận tốt do đó tăng hồi phục chức năng thận và chức năng chuyển hóa lactat của thận. Theo dõi mức lọc cầu thận, số lượng nước tiểu 24 giờ, urê, creatinin huyết để có đánh giá đúng và kịp thời can thiệp khi có suy thận chức năng.

Đảm bảo thông khí tốt để loại trừ tình trạng thiếu oxy tổ chức, nhưng nếu tăng không khí quá mức có thể gây kiềm hóa hô hấp và kích thích sản xuất lactat vì vậy phải theo dõi pH, PCO_2 , HCO_3^- huyết 1-2 giờ lần khi bệnh nhân hôn mê.

b. Điều trị nguyên nhân: khi tình trạng nhiễm toan do dùng chế phẩm của biguanid thì phương pháp điều trị tối ưu là lọc máu. Kỹ thuật này cùng lúc loại bỏ được chế phẩm biguanid, lactat và ion H^+ . Ở bệnh nhân đái tháo đường sử dụng insulin nên thận trọng, chỉ nên dùng insulin liều thấp và phối hợp với truyền glucose 5% sẽ có tác dụng hoạt hóa pyruvat dehydrogenase. Khi điều trị insulin liều cao có thể xuất hiện những bất lợi như: insulin gây phân hủy glucose (nhiều hơn lượng pyruvat được tạo ra) ức chế tạo glucose dẫn tới tích lũy lactat. Khi xuất hiện thiếu B1 nặng (Beriberi) có thể dùng B1 đường tĩnh mạch (Liều lượng 250-1000mg/ngày)



5. Theo dõi và chăm sóc

a. Theo dõi:

Các thông số cần theo dõi chặt chẽ:

- Tình trạng ý thức.
- Tình trạng huyết động.
- Lactat và PO_2 , PCO_2 , HCO_3^- huyết.
- Điện giải đồ, creatinin, uré.

Lactat huyết là yếu tố quan trọng nhất, nó phản ánh tình trạng sản xuất lactat của cơ thể. Tình trạng nhiễm toan, tình trạng huyết động, tình trạng cung cấp và sử dụng oxy của tổ chức. Tất cả các tình trạng trên được giải quyết tốt, lactat huyết sẽ giảm.

b. Chăm sóc bệnh nhân nhiễm toan acid lactic có hôn mê: biến chứng tắc mạch, đặc biệt tắc mạch phổi do đó phải hết sức chú ý, biến chứng này xuất hiện do máu bị cô đặc và lưu lượng máu giảm nặng. Tình trạng tắc động mạch, tĩnh mạch có thể xuất hiện bất kỳ lúc nào, đây là một trong những nguyên nhân có thể gây tử vong. Vì vậy vấn đề chống đông bằng heparin liều thấp được nhiều tác giả áp dụng sớm ngay trong những giờ đầu của quá trình điều trị. Những việc cần làm sớm như:

- Giải phóng đường hô hấp khi có tăng tiết đờm dãi.
- Chú ý vấn đề dinh dưỡng sau điều trị.
- Chống bội nhiễm phổi.....

6. Phòng bệnh

Đối với bệnh nhân đái tháo đường, nhiễm toan acid lactic và hôn mê tăng áp lực thẩm thấu là những biến chứng cấp tính chuyển hóa nặng nhất, tỷ lệ tử vong rất cao (50%) mặc dù được điều trị tích cực.



Để đề phòng hôn mê nhiễm toan acid lactic có hiệu quả ở bệnh nhân đái tháo đường tốt nhất là không nên dùng các chế phẩm buformin và phenfomin đặc biệt là ở các bệnh nhân có suy thận dù là nhẹ (creatinin huyết < 150mmol/l) và các bệnh nhân đái tháo đường nhiều tuổi (> 65 tuổi) ở những bệnh nhân này thường có giảm chức năng thận sinh lý.

Không dùng biguanid cho bệnh nhân đái tháo đường trong các trường hợp sau:

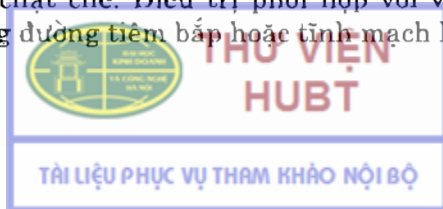
- Giảm huyết áp, mất nước và suy chức năng gan.
- Những bệnh nhân đái tháo đường có suy thận cấp.
- Phẫu thuật lớn, ỉa chảy cấp.
- Dùng thuốc cản quang có iode.
- Dùng dung dịch dextran, vì các phân tử này gắn với các biguanid. Không nên dùng lợi tiểu mạnh có thể dẫn tới mất nước nặng.
- Điều trị cao huyết áp bằng các thuốc ức chế men chuyển.

Các trường hợp dùng metformin (biguanid) khi xuất hiện các dấu hiệu báo trước như mệt mỏi, đái ít, đau ngực, hoặc kèm theo nhiễm trùng phải ngừng thuốc ngay.

Không được dùng biguanid cho phụ nữ có thai, không phối hợp điều trị biguanid với các kháng sinh độc cho thận (nhóm aminosides) các thuốc chống viêm không phải nhóm steroid cũng nên hạn chế.

- Bệnh nhân dùng biguanid không được uống rượu và dùng các chất có ảnh hưởng tới hệ thần kinh trung ương, thận trọng khi dùng các thuốc an thần.

+ Thận trọng khi dùng fructose, sorbitol, xylitol, theo dõi creatinin máu chặt chẽ. Điều trị phối hợp với vitamin B1 cho bệnh nhân bằng đường tiêm bắp hoặc tĩnh mạch là cần thiết.



IV. HẠ GLUCOSE HUYẾT

Hạ glucose huyết là một trong những biến chứng cấp tính rất nguy hiểm ở bệnh nhân đái tháo đường, có thể dẫn tới tử vong nhanh chóng nếu không được phát hiện và điều trị kịp thời. Ở các bệnh nhân lớn tuổi và có bệnh tim mạch từ trước, biến chứng này có thể làm phức tạp thêm bệnh cảnh và góp phần làm tăng tỷ lệ tử vong. Hạ glucose máu còn gây suy giảm khả năng nhận biết của cơ thể và mất cơ chế tự điều hoà bảo vệ và dẫn tới tình trạng kiểm soát glucose huyết kém hơn do ảnh hưởng của các hormon bài tiết khi hạ glucose huyết.

– 2001 Lawrence SP David CZ nghiên cứu 500 bệnh nhân đái tháo đường type 2 bị hạ glucose huyết cho thấy nguyên nhân hạ glucose huyết chủ yếu là bệnh nhân bỏ bữa hoặc ăn ít hơn ngày thường trong khi đó vẫn sử dụng thuốc uống hạ glucose huyết, một số trường hợp bị nhiễm khuẩn hoặc có bệnh lý tim mạch đi kèm.

– 2003 Vũ Thị Thanh Huyền, Đỗ Trung Quân, Trần Đức Thọ qua nghiên cứu 65 bệnh nhân hạ glucose huyết cho thấy nam 41,5% nữ 58,5%. Tuổi trung bình $52,6 \pm 13,8$ chủ yếu là đối tượng nông dân và cán bộ hưu 67,7% có 84,6% bệnh nhân bị hạ glucose huyết tại bệnh viện và 15,4% hạ glucose huyết tại nhà phải vào cấp cứu tại bệnh viện. Hạ glucose huyết nặng có hôn mê 70%. Hạ glucose huyết từng xảy ra vào ban đêm gần sáng 49,2%. Nguyên nhân sau tiêm insulin chưa kịp ăn sáng là 67,9%. Hạ glucose huyết nặng gặp 16,9% trung bình 60,5% nhẹ gặp 21,6%.

1. Định nghĩa: hạ glucose huyết là khi glucose máu giảm < 70mg/dl (<3,9mmol/l)

Hạ glucose huyết ở bệnh nhân đái tháo đường bản thân nó không phải là một bệnh. Hạ glucose huyết là một hiện tượng sinh hóa và tình trạng một số yếu tố gây mất cân bằng giữa tốc độ



THƯ VIỆN
HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

glucose được giải phóng vào tuần hoàn và tốc độ tiêu thụ glucose làm cho lượng glucose tiêu thụ lớn vào hệ tuần hoàn. Cũng cần chú ý là định nghĩa lâm sàng của hạ glucose huyết không cần đo mức glucose máu. Nếu các triệu chứng và dấu hiệu hồi phục nhanh nhờ các biện pháp làm tăng glucose máu tức là có cơn hạ glucose máu.

2. Sinh lý bệnh của hạ glucose huyết

Nồng độ glucose máu giảm sẽ xảy ra các đáp ứng theo thứ tự. Khi glucose máu giảm xuống $1,1\text{mmol/l}$ (20mg/dL) có thể làm giảm lượng glucose qua hàng rào máu não, ức chế bài tiết insulin, và làm khởi động sự giải phóng ra hormon điều hòa ngược ở mức glucose máu khoảng 4mmol/l . Trong điều kiện sinh lý bình thường thì đáp ứng này ngăn cản sự giảm glucose máu xuống thấp hơn nữa và duy trì glucose máu ở mức bình thường. Khi glucose máu giảm xuống còn $1,7 - 3,4\text{mmol/l}$ sẽ phát động các dấu hiệu thần kinh tự động báo hiệu (như đói, lo sợ, hoảng hốt, hồi hộp đánh trống ngực, vã mồ hôi, có thể hơi sốt) làm cho bệnh nhân có các hành động phòng tránh như ăn và ngăn ngừa được hạ glucose máu. Tuy nhiên, biểu hiện của hạ glucose máu rất khác nhau ở mỗi cá thể. Khi glucose máu giảm xuống dưới 3mmol/l thì xuất hiện ruồi bay trước mắt, lẫn lộn, khó tập trung) đồng thời thấy có các biểu hiện thay đổi trên diện não đồ và rối loạn nhận thức. Khi glucose máu giảm xuống dưới $2,5\text{mmol/l}$ thì xuất hiện dấu hiệu ngủ gà và rối loạn hành vi. Nếu như tiếp tục giảm có thể gây hôn mê, khi glucose giảm dưới $1,6\text{mmol/l}$, và kéo dài có thể gây co giật, tổn thương thần kinh không hồi phục và cuối cùng dẫn đến tử vong. Ở các bệnh nhân có kèm bệnh tim mạch, có thể làm khởi phát các loạn nhịp nặng đe dọa tính mạng, nhồi máu cơ tim và đột quy dẫn đến các bệnh cảnh nặng nề và phức tạp hơn.

Các bệnh nhân đái tháo đường thường có hạ glucose máu tái phát nhiều lần và do đó giới hạn ngưỡng của hạ glucose máu



cũng thấp hơn do cơ chế hormon điều hoà ngược, cũng như sự thích nghi của cơ thể đối với các dấu hiệu hạ glucose máu. Hiện tượng này được gọi là hạ glucose máu không triệu chứng do sự thích nghi đối với sự vận chuyển glucose qua hàng rào máu não và giảm nhạy cảm của hệ beta - adrenergic với mô ngoại vi. Ngược lại ở những bệnh nhân đái tháo đường mà mức glucose máu không được kiểm soát chặt có thể thấy xuất hiện dấu hiệu của hạ glucose máu và sự hoạt hóa hệ thống điều hoà ngược ở mức glucose máu cao hơn bình thường. Ngoài ra các dấu hiệu, triệu chứng, cũng như hậu quả của hạ glucose máu cũng bị ảnh hưởng bởi các yếu tố như: tuổi, giới, các thuốc đang sử dụng (như thuốc chẹn beta) và tình trạng sức khỏe (mang thai, bệnh thần kinh thực vật).

Cơ chế điều hoà đáp ứng với tình trạng glucose huyết

Cơ chế điều hoà là cơ chế bảo vệ của cơ thể ngăn cản hạ glucose máu và duy trì trạng thái glucose máu bình thường. Các quá trình tương tự xuất hiện có liên quan đến glucose máu bình thường và chủ yếu là do cơ chế ức chế bài tiết insulin và kích thích giải phóng hormon điều hoà ngược.

- Vai trò của insulin: sự bài tiết insulin nội sinh giảm là do giảm sự kích thích của glucose đối với sự kết hợp giữa tác dụng của alpha - adrenergic lên hệ thần kinh và tăng giải phóng các catecholamin vào tuần hoàn. Giảm insulin máu phản ứng là yếu tố quan trọng để duy trì lượng glucose máu cần thiết, do có sự huy động năng lượng từ các kho dự trữ (thủy phân glycogen và mỡ); tăng các enzym ở vùng vỏ thận, thúc đẩy sự tân tạo glucose, đồng thời ngăn cản sự huy động lượng glucose được giải phóng của tế bào cơ và ở gan vào tuần hoàn.

- Vai trò của các catecholamin: các catecholamin trong tuần hoàn và noradrenalin được sản xuất ra ở các đầu tận cùng của thần kinh giao cảm - cung cấp năng lượng cho mô cơ thông qua sự hoạt hóa các receptor beta - adrenergic, dẫn đến sự huy



động glycogen ở cơ, làm tăng các acid béo tự do do thủy phân các triglycerid ở mô mỡ. Các acid béo tự do này thúc đẩy sự tân tạo đường ở gan và thận, do đó làm glucose máu tăng kết hợp với tác dụng thủy phân glycogen của catecholamin ở gan và kích thích trực tiếp tân tạo đường ở vỏ thận.

- Vai trò của glucagon: glucagon được giải phóng do tác dụng của beta - adrenergic kích thích thần kinh giao cảm và các catecholamin được giải phóng ra trong tuần hoàn ở tủy thượng thận. Và các tế bào A của đảo tụy cũng bị kích thích bởi nồng độ glucose máu thấp. Sự giải phóng glucagon làm tăng lượng glucose ở gan thông qua sự thủy phân trực tiếp glycogen cũng như hoạt hóa các enzym tham gia vào quá trình tân tạo glucose ở gan chứ không phải ở thận. Glucagon huyết tương là một hormon quan trọng khi có hạ glucose máu cấp, tuy nhiên, ở hầu hết các bệnh cảnh lâm sàng khi hạ glucose máu thường tiến triển từ từ như khi dùng insulin hay các thuốc viên hạ glucose máu với liều không phù hợp, thì ít có vai trò của glucagon.

- Vai trò của corticotropin và hydrocortison: ACTH của tuyến yên được giải phóng kết hợp với sự kích thích thần kinh giao cảm khi có biểu hiện thần kinh của hạ glucose máu. Nó làm tăng nồng độ cortisol máu và sẽ kích thích thủy phân các chất béo, thúc đẩy quá trình chuyển hóa protein và chuyển các acid amin thành glucose ở gan và thận.

Vai trò của hormon tăng trưởng GH: GH của tuyến yên được giải phóng để đáp ứng với nồng độ glucose máu giảm. Vai trò của nó trong sự điều hoà khi glucose máu giảm không rõ ràng, nhưng GH được biết đến như một chất có tác dụng trực tiếp lên sự thủy phân mô mỡ, làm tăng nguồn acid béo cho gan và thận kích thích tân tạo glucose.

- Vai trò của các chất dẫn truyền thần kinh cholinergic: acetylcholin được giải phóng ở các đầu tận cùng thần kinh phó



giào cảm, tác dụng của nó là gây cảm giác đói cần thức ăn khi có hạ đường máu. Ngoài ra các sợi sau synáp của thần kinh giao cảm kích thích các tuyến mô hôi để báo hiệu hạ đường máu cũng giải phóng acetylcholin.

- Duy trì đường máu ở mức bình thường sau ăn: thông thường sau bữa ăn khoảng 4-6 giờ thì cơ thể ngừng hấp thu đường từ hệ tiêu hóa. Sau khi ăn glucose phải được chuyển thành dạng năng lượng dự trữ để đáp ứng cho nhu cầu của hệ thần kinh trung ương và các mô phụ thuộc glucose khác. Não và tủy sống cần 125mg glucose trong một phút, còn hồng cầu và tủy thận cần 25mg glucose trong một phút. Gan là cơ quan duy nhất có thể tổng hợp được glucose lúc đói thông qua sự phân hủy glycogen ở gan. Như vậy gan giữ vai trò rất quan trọng trong sự duy trì thăng bằng glucose huyết. Sự ly giải glycogen ở gan được kích thích bởi adrenalin, glucagon và bị ức chế bởi insulin. Tuy nhiên tác dụng chuyển đổi này bị hạn chế ở mức 80-100g. Sau đó tác dụng tạo glucose ở gan được gia tăng bằng sự tân tạo đường - sự tạo glucose từ acid amin, lactat và glycerol. Các chất này được đưa đến gan và thận từ các kho ngoại vi. Sự thay đổi của các hormon bắt đầu sớm sau bữa ăn sẽ điều hoà các enzym cần thiết cho sự thủy phân glycogen ở gan, sự tân tạo glucose ở gan và thận. Ở các bệnh nhân đái tháo đường trên lâm sàng thường thấy hạ glucose huyết trong các tình huống lâm sàng:

- Sử dụng thuốc viên hạ glucose máu hay tiêm insulin quá liều.
- Bỏ bữa sau khi dùng thuốc
- Tập luyện gắng sức kéo dài không bù thêm năng lượng
- Các tình trạng bệnh lý cấp tính như nhiễm khuẩn, hay sự thay đổi của cơ thể như có thai...



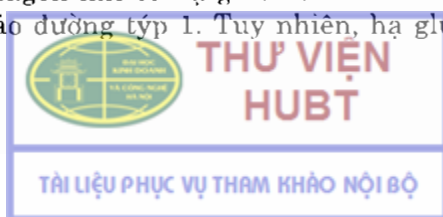
3. Nguyên nhân gây hạ glucose huyết

3.1. Quá liều insulin

Hấp thu insulin giữa các lần tiêm ở một bệnh nhân rất khác biệt và các bệnh nhân thì sự khác biệt còn nhiều hơn nữa. Các yếu tố phối hợp có thể làm tăng nồng độ đỉnh huyết tương, tốc độ hấp thu từ da và thời gian tác dụng xấp xỉ 30%. Do đó, khoảng 2 lần trong cùng một tháng một bệnh nhân tiêm hàng ngày 20 đơn vị 2lần/ngày có thể có nồng độ insulin đỉnh trong huyết tương bằng một bệnh nhân tiêm 32 đơn vị 2lần/ngày. Các thay đổi không mong muốn này thường không ngăn ngừa được, các đợt tăng hấp thu insulin dẫn đến tăng insulin máu tương đối hay tuyệt đối và là nguyên nhân chính gây hạ glucose máu. Tăng insulin tương đối còn gặp do giảm tính kháng insulin khi bị nhiễm trùng hay phụ nữ có thai, hoặc do tăng nhạy cảm với insulin (xảy ra khi giảm cân hay vận động quá mức). Cuối cùng là do sự hấp thu của cơ thể đối với các loại insulin khác nhau do công thức hóa học của chúng có điểm khác biệt, ví dụ như bệnh nhân tự thay đổi từ insulin người sang insulin động vật mà không có sự giám sát của bác sĩ. Các loại insulin khác nhau không được hấp thu tương tự như nhau. Nhiều khi dùng liều insulin cao hơn một chút và lùi bữa ăn lại khoảng 1 giờ để điều chỉnh tăng glucose máu tốt hơn là tăng liều insulin nhanh và sau đó phải chịu tình trạng tăng insulin máu một vài giờ sau đó.

3.2. Hạ glucose máu do sulfonylurea

Hạ glucose máu ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2 ít gặp hơn so với đái tháo đường typ 1 do sự kháng insulin, và các cơ chế điều hoà khi có hạ glucose máu còn tương đối toàn vẹn nhất là ở bệnh nhân bị đái tháo đường mới phát hiện. Khi thời gian mắc đái tháo đường tăng lên và chức năng của các tế bào beta đã suy giảm nhiều (nồng độ peptid C huyết tương $< 0,1$ nmol/l), đáp ứng glucagon khi có hạ glucose máu có thể suy giảm như trong đái tháo đường typ 1. Tuy nhiên, hạ glucose máu có thể



xảy ra ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2, nhất là khi điều trị theo các mục tiêu của xu hướng điều trị tích cực.

3.3. Giảm khẩu phần ăn hay giờ ăn muộn hơn thường ngày

Nếu mức insulin sau bữa ăn đủ cao, đỉnh glucose máu sau ăn thường không cao hơn glucose huyết trước ăn quá 100mg/dl. Nồng độ insulin cao sau ăn làm giải phóng glucose của gan và làm tăng tốc độ sử dụng glucose của cơ thể gấp 3 đến 5 lần, ý nghĩa thực tiễn của việc tăng insulin sau ăn là nếu bệnh nhân không ăn, giảm hay chậm hấp thu sẽ làm giảm glucose máu 100mg/dl hoặc hơn trong vòng 1 giờ và vì vậy nguy cơ hạ glucose huyết sẽ tăng rất cao.

3.4. Gắng sức

Khi một người nặng 60kg tập gắng sức khoảng 60 - 75% mức tối đa, tốc độ tiêu thụ glucose gấp 3 đến 5 lần khi nghỉ ngơi, từ 7,2gam glucose/giờ lên 21,6 - 36gam glucose/giờ. Tuy nhiên glucose máu vẫn ổn định vì gan tăng giải phóng glucose để đạt tốc độ sử dụng glucose của cơ gắng sức. Đáp ứng bình thường này của gan nhờ 2 yếu tố. Do tăng catecholamin và glucagon làm tăng phân hủy glycogen và tăng tạo glucose mới. Thứ hai là tăng catecholamin và các cơ chế thần kinh khác làm ức chế sản xuất insulin. Giảm nồng độ insulin trong huyết tương có thể làm tăng giải phóng glucose từ gan cho cơ chế điều hoà ngược có liên quan đến hormon.

Bệnh nhân đái tháo đường týp 1 thường có giảm glucose máu trong khi gắng sức. Về cơ bản đáp ứng này là do giảm giải phóng glucose của gan, do không có tác dụng ức chế sản xuất insulin khi gắng sức. Hơn nữa gắng sức làm tăng hấp thụ insulin từ vị trí tiêm dưới da, do đó thực tế là trong khi gắng sức bệnh nhân có tăng insulin máu. Tăng insulin máu ở người 60 kg tập gắng sức làm giảm giải phóng glucose từ gan từ 35g xuống 20g/giờ, trong khi tăng sử dụng là 35g/giờ. Thiếu 15g



glucose/giờ sẽ làm giảm mức glucose máu khoảng 75mg/dl. Sự thiếu hụt này làm cho bệnh nhân đái tháo đường type 1 gắng sức cần tiêu thụ 15g đường trong mỗi giờ gắng sức để duy trì nồng độ glucose máu.

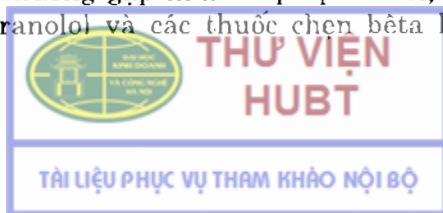
Trong trường hợp gắng sức nặng và kéo dài, tăng tốc độ sử dụng glucose có thể kéo dài vài giờ sau gắng sức. Tuy nhiên, nếu gắng sức trong khi có giảm insulin máu nặng và không có tăng huy động insulin từ vị trí tiêm, có thể có tăng nghịch thường glucose máu cũng như toan ceton nặng ở bệnh nhân đái tháo đường typ 1.

3.5. Rượu

Rượu làm tăng nguy cơ hạ glucose máu ở bệnh nhân đái tháo đường tít 1 ít nhất do hai lý do. Thứ nhất, do rượu ngăn cản quá trình tân tạo glucose là yếu tố chính duy trì glucose máu khi không hấp thu được thức ăn. Thứ hai, rượu làm mất hay lẫn lộn các triệu chứng cảnh báo hạ glucose máu. Một điều khác cũng rất quan trọng là bệnh nhân say rượu đi ngủ đặc biệt nguy hiểm vì tốc độ tân tạo glucose giảm nhanh, đây là yếu tố quan trọng nhất duy trì nồng độ glucose máu ngăn ngừa hạ glucose máu sau một đêm không ăn.

3.6. Hạ glucose máu do thuốc

Thuốc dùng quá liều do vô tình hay cố ý, hoặc do tác dụng độc với gan (acciminophen), hoặc do gây tình trạng suy dinh dưỡng (rượu) là nguyên nhân thường gặp gây hạ glucose máu. Selter nghiên cứu hồi cứu các trường hợp hạ glucose máu từ 1994 - 1998 thấy rằng insulin, sulfonylurea và rượu dùng phối hợp hay đơn độc là nguyên nhân chính gây hạ glucose máu ở trên 70% các trường hợp. Ngoài insulin, sulfonylurea và rượu, sử dụng các thuốc khác gây hạ glucose máu chiếm chưa đến 10%, trong đó thường gặp nhất là propranolol, sulfonamid, và salicylat. Propranolol và các thuốc chẹn beta không chọn lọc



khác làm giảm khả năng của gan và thận trong đáp ứng tăng sản xuất glucose, làm tăng sự nhạy cảm của các tổ chức ngoại vi với insulin và làm che khuất các triệu chứng của hạ glucose máu. Salicylat ức chế sản xuất glucose ở gan và làm tăng bài tiết insulin, mặc dù cơ chế chính xác của các tác dụng này vẫn còn nhiều điểm chưa rõ ràng. Sulphonamid có thể tác dụng gây tăng bài tiết insulin tương tự như sulfonylurea. Thuốc ức chế men chuyển angiotensin (ỨCMC) và pentamidin gây hạ glucose máu ngày càng được thông báo nhiều hơn cùng với việc ngày càng sử dụng nhiều hơn cho bệnh nhân đái tháo đường và AIDS. Thuốc ỨCMC làm tăng sự nhạy cảm với insulin, và làm giảm sự thoái giáng của bradikinin là thuốc gây độc với tế bào beta của tụy và hạ glucose máu xảy ra khi tăng insulin máu do giải phóng từ các tế bào bị phân hủy. Nhiều thuốc khác được liệt kê, được thông báo là gây ra hạ glucose máu chỉ khi dùng phối hợp với thuốc hạ glucose máu, tuy nhiên có nhiều thuốc dùng đơn độc cũng có khả năng gây hạ glucose máu.

Các thuốc điều trị đái tháo đường: insulin, sulfonylurea

Các dẫn chất của acid benzoic

Các thuốc khác: rượu, salicylat, propranolol, sulphonamid, pentamidin, quinin, propoxyphen, acid para – aminobenzoic, perherxilin, thuốc chuột vacor

Các thuốc chỉ gây hạ glucose máu khi dùng phối hợp với thuốc hạ glucose máu: biguanid, thuốc ức chế men chuyển angiotensin (ACE), phenylbutazon, lidocain warfarin, ranintidin, cimetidin, doxepin, danazol, azopropazon, oxytetracyclin clofibrat, benzofibrat, colchicin, ketocnazol, chloramphenicol, haloperidol

Thuốc ức chế MAO, thalidomid, orphendrin, selegilin

Đối với các thuốc gây hạ glucose máu khác ngoài insulin, sulfonylurea và dẫn chất của acid benzoic, các yếu tố thuận lợi thường gặp là chế độ ăn kiêng quá khắt khe, cao tuổi, có bệnh



gan, và bệnh thận kèm theo. Do đó bước đầu tiên khi đánh giá bệnh nhân hạ glucose máu là xác định các thuốc bệnh nhân đã dùng và cũng phải chú ý đôi chiều các thứ thuốc bệnh nhân thực sự uống với đơn thuốc kê của bác sĩ.

4. Yếu tố thuận lợi của hạ glucose máu

- Bệnh nhân không hiểu biết hoặc không được hướng dẫn đầy đủ: bệnh nhân không tuân theo hướng dẫn, thay đổi liên tục chế độ ăn, insulin, hoạt động thể lực và chế độ theo dõi glucose máu là các nguyên nhân thường gặp của hạ glucose máu. Các lỗi thường thấy khi dùng insulin là lấy liều insulin, nhầm liều buổi sáng với liều buổi chiều, cố giảm mức glucose máu nhanh bằng cách tăng liều insulin nhanh và dùng liều trước khi đi ngủ quá cao. Tương tự bệnh nhân có thể thay đổi giờ ăn, bỏ hoặc lùi bữa ăn, giảm lượng carbonhydrat trong chế độ ăn, và không bù thêm khi tăng hoạt động cũng là các nguyên nhân thường gặp.

- Cố gắng duy trì mức đường máu bình thường: một yếu tố nguy cơ gây hạ glucose máu là cố gắng một cách không phù hợp và không thực tế để duy trì sự kiểm soát glucose máu chặt hay mức HbA_{1c} bình thường. Đôi khi mục tiêu này có thể do sự lo ngại quá đáng của bản thân bệnh nhân, của bố mẹ hay là vợ chồng bệnh nhân, hoặc do nhân viên y tế ít kinh nghiệm. Một vài trường hợp bệnh nhân tự đặt mục tiêu để tránh các biến chứng mạn tính của đái tháo đường. Mặc dù duy trì mức HbA_{1c} gần bình thường là mục đích cần đạt được, đôi khi có thể đạt được trong vài tháng đầu khi mới bắt đầu điều trị ở các bệnh nhân đái tháo đường typ 1, các cố gắng đưa mức HbA_{1c} về bình thường sau tháng đầu tiên thường cho thấy kết quả thực tế rất khác biệt. Tỷ lệ hạ glucose máu do thầy thuốc gặp gấp 3 lần thậm chí gặp ngay cả các bệnh nhân được tích cực, theo dõi kỹ, được tiêm insulin 3 hay 4 lần/ngày hoặc dùng bơm tiêm insulin liên tục, sau bữa ăn và hoạt động thể lực và đo glucose máu



hàng tháng tới 120 lần hay hơn. Nguy cơ hạ glucose máu có thể còn tăng hơn nữa nếu đích điều trị là đưa đường máu về bình thường với phương pháp dùng chế độ điều trị cứng nhắc và ở các bệnh nhân không cẩn thận hay không được hướng dẫn chi tiết.

- Mắc đái tháo đường thời gian dài: bệnh nhân đái tháo đường thời gian dài hơn, thì sẽ tăng nguy cơ hạ glucose máu nặng do một vài lý do. Thứ nhất, như đã đề cập ở trên, mất khả năng bài tiết insulin nội sinh. Thứ hai, đôi khi sau khi kết thúc “thời kỳ trắng mắt” có thể kéo dài 3-12 tháng hay hơn, bệnh nhân đái tháo đường typ 1 cũng mất dần khả năng giải phóng glucagon đáp ứng với hạ glucose máu. Glucagon là hàng rào đầu tiên của cơ thể chống lại hạ glucose máu do insulin tiết quá mức. Thứ ba, sau 10 - 15 năm đái tháo đường typ 1, một phần nhỏ bệnh nhân bị mất khả năng bài tiết adrenalin đáp ứng với hạ glucose máu. Đây là một dạng của bệnh thần kinh thực vật và/hoặc điều chỉnh lại sự hoạt hóa của hệ thần kinh trung - ương trong điều hoà glucose. Adrenalin bù lại sự thiếu hụt glucagon và có vai trò cơ bản chống lại hạ glucose máu. Khi mất khả năng bài tiết adrenalin, bệnh nhân đái tháo đường typ 1 mất đi hàng rào chống lại tình trạng tăng insulin vừa phải trong quá trình điều trị. Các bệnh nhân này được xem là điều hoà glucose kém “tăng đáng kể nguy cơ hạ đường máu khi điều trị tích cực”. với thời gian người bệnh nhân đái tháo đường typ 1 thường bị những cơn hạ glucose máu nặng sẽ mất nhận cảm các dấu hiệu hạ glucose máu. Có các hành động nguy hiểm, không nhận biết được các dấu hiệu cảnh báo của hạ glucose máu, và khuynh hướng “tạm nghỉ” các triệu chứng cảnh báo của hạ glucose máu.

- Hạ glucose máu không có triệu chứng cảnh báo: bệnh nhân đái tháo đường type 1 đôi khi hôn mê, co giật mà không có dấu hiệu cảnh báo trước. Các bệnh nhân này không chỉ mất khả năng điều hoà glucose cũng không thể xác định được các dấu hiệu cảnh báo thông thường, triệu chứng thần kinh hoặc triệu



chúng do thiếu glucose của hệ thần kinh trước khi bị các triệu chứng nặng của bệnh xuất hiện, chính vì vậy các bệnh nhân này thường không có được các hỗ trợ cần thiết. Tuy nhiên, may mắn là hội chứng này không thường gặp.

Bệnh cảnh thường gặp hơn là các triệu chứng và dấu hiệu của hạ glucose máu đơn giản là thay đổi theo thời gian trở nên khó nhận biết được. Một vài trường hợp các dấu hiệu và triệu chứng bị che khuất bởi các hoạt động thường nhật như gắng sức, lo lắng, nhưng vẫn có thể phát hiện được nếu người khám có kinh nghiệm.

5. Hạ glucose huyết ban đêm - bệnh cảnh lúc rạng đông

Trên 50% các cơn hạ glucose máu nặng xảy ra trong đêm trước ăn sáng. Các nguyên nhân bao gồm.

- Bệnh nhân thường không tỉnh dậy vì hạ glucose máu ban đêm.

- Chỉ cần tăng insulin vừa phải cũng có thể gây hạ glucose máu ở bệnh nhân mà có các cơ chế điều hoà glucose bị suy giảm.

- Insulin cần thiết để duy trì glucose máu bằng định trước bình minh ít hơn khoảng 20- 30% so với bình minh.

- Insulin tác dụng chậm dùng trước bữa tối vì vậy thường gây tăng insulin máu khoảng từ 1 đến 3 giờ sáng (giai đoạn trước bình minh) và sẽ thấp hơn trước bữa sáng. Khi dùng liều cao hơn để đạt được mức glucose máu bình thường, do vậy buổi sáng sẽ gây tăng insulin vào khoảng 1 đến 3 giờ sáng và tăng nguy cơ hạ glucose máu ban đêm.

- Tiền sử có hạ glucose huyết nặng

Một khi bệnh nhân đã bị cơn hạ glucose máu nặng, nguy cơ xuất hiện các cơn hạ glucose máu nặng tiếp theo trong năm sau đó tăng gấp vài lần. Do đó bệnh nhân bị các cơn hạ glucose máu



THƯ VIỆN
HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

nặng tái phát cần điều trị hết sức thận trọng, thậm chí kể cả khi các cơn hạ glucose máu được xem là do thầy thuốc gây ra. Các cơn hạ glucose máu tái phát nhiều lần gây ra 2 lần hậu quả.

- Làm giảm đáp ứng hormon với hạ glucose máu.
- Làm tăng các nguy cơ hạ glucose máu không phát hiện được.
- Suy thận và suy gan: gan và thận là những cơ quan duy nhất có khả năng giải phóng glucose vào tuần hoàn vì các mô khác thường không có hoặc chỉ có một lượng nhỏ enzym glucose - 6 - phosphatase. Do đó rõ ràng là các bệnh nhân bị bệnh gan, thận rất dễ bị hạ glucose máu. Tuy nhiên, hiếm gặp hạ glucose máu đơn thuần chỉ do mất khối lượng hoặc chức năng của các tạng này, và khi hạ glucose máu xảy ra thường là do phối hợp nhiều yếu tố. Khả năng sản xuất glucose rất lớn của các tạng này vào tuần hoàn cũng như khả năng bù khi mỗi tạng bị suy giải thích bệnh cảnh lâm sàng này.

Bình thường, gan chiếm khoảng 80 - 85% lượng glucose giải phóng vào tuần hoàn, gan cũng có khả năng tăng lượng glucose cung cấp cho cơ thể bằng cách tăng huy động từ kho dự trữ glycogen và bằng sự tân tạo glucose gấp khoảng hai lần bình thường và duy trì trong một khoảng thời gian (ít nhất một vài ngày như ở bệnh nhân bị bỏng). Do đó hạ glucose máu không thể xuất hiện ở bệnh nhân không còn thận nếu chức năng gan còn tăng bù tốt vì thận chỉ chiếm khoảng 15 - 20% lượng glucose giải phóng vào tuần hoàn. Mặt khác, thận cũng có thể tăng cung cấp glucose gấp 2 hoặc 3 lần bình thường trong một thời gian dài, ví dụ như khi cơ thể bị đói trong một vài tuần. Nghiên cứu trên súc vật thí nghiệm thấy rằng thận có thể tăng giải phóng glucose cấp vào hoàn toàn để bù khi gan giảm giải phóng glucose. Hơn nữa, các nghiên cứu công bố gần đây thông báo là trong giai đoạn không gan trong khi ghép gan, thận có thể duy trì glucose máu bình thường mà không cần cung cấp thêm glucose từ bên ngoài. Do đó, hạ glucose máu ít có thể xảy ra ở



THƯ VIỆN
HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

bệnh nhân bị bệnh gan trừ khi giảm giải phóng glucose của gan vượt quá khả năng bù nhận của thận. Trên thực tế, các thí nghiệm trên súc vật cho thấy là hạ glucose máu chỉ xảy ra khi lấy đi 80% tổ chức gan.

Nguyên nhân hạ glucose máu ở bệnh nhân suy thận rất phức tạp. Nhiều yếu tố làm cho bệnh nhân tăng urê máu dễ bị hạ glucose máu, bao gồm do thay đổi chuyển hóa thuốc, suy dinh dưỡng, nhiễm khuẩn, lọc máu, tăng nhạy cảm với insulin, liên quan với bệnh gan và bệnh tim, và suy giảm cả giải phóng glucose từ thận và gan. Các thuốc có thể là nguyên nhân gây hạ glucose huyết xảy ra tức thời. Các thuốc gây hạ glucose máu có thể gây hạ glucose máu do thời gian bán hủy kéo dài (ví dụ insulin, một số loại sulfonylurea đặc biệt là chlorpropamid) hoặc do giảm khả năng gắn protein do giảm albumin máu. Mặc dù hạ glucose máu có thể xảy ra ở bệnh nhân không có đái tháo đường và ở bệnh nhân đái tháo đường bị suy thận, nhưng thường thì hạ glucose máu xảy ra ở bệnh nhân đái tháo đường do dùng thuốc và suy giảm các cơ chế điều hoà khi có hạ glucose máu. Phần lớn các bệnh nhân này có suy dinh dưỡng mặc dù cũng có báo cáo các trường hợp xảy ra ở bệnh nhân được nuôi dưỡng tốt. Suy dinh dưỡng, chán ăn và nôn, có thể làm giảm dự trữ glycogen ở gan là kho dự trữ cho quá trình phân hủy glycogen tạo glucose, và đây là đặc điểm thường thấy làm tăng nguy cơ hạ glucose máu. Cùng với các phát hiện trên là sự giảm chuyển tiền chất của quá trình tân tạo glucose - alanin thành glucose. Các bệnh nhân này có nồng độ và sự chuyển đổi của alanin trong huyết tương đều giảm. Điều này dẫn đến kết luận là giảm lượng các tiền chất của quá trình tân tạo glucose cũng góp phần gây hạ glucose máu ở loại đối tượng này. Do alanin không phải là tiền chất của quá trình tân tạo glucose ở thận, do đó phải là do suy cơ chế bù của gan. Tuy nhiên các nghiên cứu khác đã không làm tăng được nồng độ glucose máu ở các bệnh nhân tăng urê máu tương tự bằng cách sử dụng các tiền chất cho quá trình



THƯ VIỆN
HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

tân tạo glucose như alanin và glycerol đã dẫn đến kết luận là không phải đơn thuần là do thiếu mà chủ yếu là do ức chế quá trình tân tạo glucose, có lẽ đơn giản là do toan máu.

6. Phân loại hạ glucose huyết

- Hạ glucose mức độ nhẹ: cơn hạ glucose huyết có biểu hiện cơn cường giao cảm nhịp tim nhanh, run tay đánh trống ngực và vã mồ hôi. Cơ thể tự điều chỉnh được.

- Hạ glucose huyết trung bình: cơn hạ glucose huyết có biểu hiện thần kinh: giảm độ tập trung, lú lẫn nhìn mờ, tiếp xúc chậm, lơ mơ cần sự hỗ trợ một phần của người khác hoặc cán bộ y tế.

- Hạ glucose huyết nặng: cơn hạ glucose huyết gây ra tình trạng thần kinh nặng cần sự hỗ trợ của người khác các triệu chứng như co giật, mất ý thức, mất định hướng và rối loạn hành vi nặng, không tỉnh khi kích thích hoặc hôn mê.

7. Các triệu chứng lâm sàng

- Bệnh nhân cảm thấy mệt đột ngột không giải thích được.
- Có cảm giác chóng mặt, đau đầu, lo âu
- Cảm giác tay chân nặng nề, yếu

Dấu hiệu thần kinh thực vật

- Da xanh tái
- Vã mồ hôi thường ở lòng bàn tay, trán, nách
- Hở hộp đánh trống ngực, lo âu, hốt hoảng, mất bình tĩnh
- Có hiện tượng tăng tiết nước bọt
- Cảm giác ớn lạnh trong người chạy dọc sống lưng
- Run tay



Dấu hiệu tim mạch

- Nhịp tim nhanh, thường nhanh xoang, có thể gặp cơn nhịp nhanh thất hoặc trên thất
- Tăng huyết áp tâm thu
- Có thể có cơn đau thắt ngực. Cảm giác nặng ngực vùng tim.

Dấu hiệu tiêu hóa

- Cảm giác đói cồn cào, cảm giác nóng rát vùng dạ dày
- Có thể có cơn đau co thắt dạ dày, đau vùng thượng vị
- Có thể có buồn nôn, nôn, ỉa chảy ít gặp

Dấu hiệu thần kinh

- Nặng có thể gây co giật toàn thân hoặc co giật kiểu động kinh khu trú.

- Dấu hiệu thần kinh khu trú: liệt 1/2 người, tổn thương thần kinh sọ, rối loạn cảm giác, vận động.

- Hội chứng tiểu não (ít gặp)
- Nhìn mờ, nhìn đôi, hoa mắt

Dấu hiệu tâm thần

- Có thể có biểu hiện kích động, rối loạn nhân cách.
- Nói cười vô cơ
- Có thể có biểu hiện ảo giác.

Hôn mê hạ glucose huyết:

- Thường là giai đoạn nặng của hạ glucose huyết có thể xuất hiện đột ngột không có dấu hiệu báo trước nhưng ít gặp, hôn mê thường xuất hiện nối tiếp các triệu chứng có trước nhưng không được điều trị kịp thời.



**HỘI VIỆN
HUBT**

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Tình trạng hôn mê thường yên lặng, hôn mê sâu không kèm theo các triệu chứng mất nước và đái nhiều. Không có biểu hiện nhiễm trùng.

- Có thể có biểu hiện thần kinh khu trú kèm theo
- Babinski + hai bên

Hôn mê sâu có thể phản xạ gân xương giảm

- Co giật toàn thân, có thể gặp co giật khu trú kiểu động kinh
- Không có rối loạn nhịp thở
- Tăng trương lực cơ toàn thân

8. Chẩn đoán xác định

- Glucose máu $< 70\text{mg/dl}$ ($< 3,9\text{mmol/l}$)
- Trong trường hợp nghi ngờ giảm glucose máu không cần chờ kết quả xét nghiệm mà điều trị thử bằng truyền dung dịch glucose 20% hoặc tiêm glucagon, nếu bệnh nhân tỉnh chẩn đoán được xác định.

9. Điều trị: đây là một cấp cứu nội khoa ảnh hưởng tới tính mạng bệnh nhân vì vậy phải điều trị ngay khi có triệu chứng hạ glucose máu.

- Đối với trường hợp hạ glucose huyết nhẹ và trung bình
- + Cần cho ăn ngay tối thiểu 15g đường (3 miếng đường)
- + 100ml nước ngọt (cocacola) 110g đường/1 lít cocacola
- + Uống 100 - 150ml nước hoa quả (Cam) (100g đường/lít)
- Đối với trường hợp hạ glucose huyết nặng:
- + Tiêm tĩnh mạch dung dịch đường 20-30% (40-60ml) có thể tiêm nhắc lại nếu bệnh nhân chưa tỉnh.



THƯ VIỆN
HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

+ Nếu bệnh nhân ở trạng thái kích thích vật vã khó tiêm truyền tĩnh mạch có thể tiêm glucagon 1mg tiêm bắp, sau 10 phút có thể tiêm nhắc lại nếu bệnh nhân chưa tỉnh.

- Bệnh nhân bị hạ glucose huyết kéo dài (thuốc uống hạ glucose huyết) sau cấp cứu như trên để tránh tái phát có thể truyền:

+ Glucose 10% 1000ml/4 giờ; 1000ml/12giờ sau.

+ Bệnh nhân tỉnh: cho uống hoặc ăn thêm bữa, kiểm tra glucose huyết 4giờ/lần để tránh glucose huyết quá cao.

+ Hôn mê kéo dài do cấp cứu muện hoặc do tai biến như phù não hoặc tai biến mạch não.

+ Duy trì glucose máu bằng glucose 10%.

+ Chống phù não bằng hydrocortison 100mg 4giờ/lần hoặc truyền mannitol.

- Xử trí nguyên nhân

Bệnh nhân sử dụng insulin phải hướng dẫn lại phương pháp lấy thuốc, bảo quản và cách tiêm, lấy đúng liều lượng, cách dự phòng và xử lý khi bị hạ glucose huyết.

Bệnh nhân do dùng sulfamid hạ glucose huyết đặc biệt người già thì phải truyền glucose 10% liên tục 24 giờ và chuyển phòng cấp cứu để theo dõi.

- Bệnh nhân có rối loạn ý thức nặng phải vào viện để điều trị và theo dõi.

- Phải hướng dẫn phòng hạ glucose huyết với bệnh nhân.

- Nếu nghi tới hạ glucose huyết thì người bệnh phải làm ngay việc sau:

+ Ăn ngay 1 bữa ăn, uống nước hoa quả hoặc nước đường

+ Báo ngay cho bác sĩ hoặc y tá điều trị bệnh của mình



- + Kiểm tra việc đem theo vài miếng đường khi đi ra khỏi nhà.
- + Cho bạn bè, người thân, đồng nghiệp biết mình mắc đái tháo đường và nói cho họ biết cách xử trí khi bị hạ glucose huyết.
- + Phải kiểm tra glucose huyết nếu bạn cảm thấy ăn không ngon miệng hoặc ăn ít hơn thường ngày, hoặc vận động quá mức.
- + Hạn chế uống rượu đặc biệt là uống rượu mà không ăn hoặc ăn ít.
- + Đối với phụ nữ phải đặc biệt chú ý những ngày có kinh nguyệt.
- + Luôn mang theo người thẻ đái tháo đường hoặc số điện thoại người thân và bác sĩ của mình.

B. BIẾN CHỨNG MẠN TÍNH DO ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

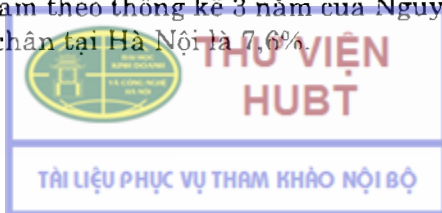
I. BỆNH LÝ BÀN CHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

1. Đại cương

Bệnh lý bàn chân là một biến chứng mạn tính thường gặp ở bệnh nhân đái tháo đường. Đây là một trong những biến chứng nặng mà hậu quả là loét hoại tử bàn chân khiến bệnh nhân phải vào viện điều trị. Theo Martin 2001 cho thấy ở Tây Ban Nha tỷ lệ biến chứng bàn chân là 14%. Ở Ấn Độ, nguyên nhân bệnh lý bàn chân khiến bệnh nhân phải vào viện chiếm 10% và chiếm trên 70% các trường hợp này phải can thiệp ngoại khoa. Trong nghiên cứu tại Manchester, Young và cộng sự theo dõi 496 bệnh nhân đái tháo đường cho thấy 10,2% bị loét bàn chân.

Ở Mỹ hàng năm có tới 50000 trường hợp cắt cụt chi dưới ở bệnh nhân đái tháo đường, trong đó 24% cắt cụt ngón chân, 6% cắt cụt nửa bàn chân, 39% cắt cụt dưới gối và 21% cắt cụt 1/3 dưới đùi.

Ở Việt Nam theo thống kê 3 năm của Nguyễn Thế Anh, tỷ lệ bệnh lý bàn chân tại Hà Nội là 7,6%.



Mặc dù có nhiều tiến bộ trong phương pháp điều trị cũng như các biện pháp phòng ngừa tích cực nhưng vẫn có khoảng 10-15% các bệnh nhân đái tháo đường phải cắt cụt chi trong suốt cuộc đời họ.

Vấn đề điều trị các tổn thương loét bàn chân ở bệnh nhân là hết sức khó khăn và tốn kém tiền bạc lẫn công sức bởi thời gian nằm viện kéo dài, chi phí thuốc men đắt tiền và chi phí chăm sóc người bệnh. Theo Levin 1998, ở Mỹ ước tính chi phí cho một trường hợp loét bàn chân phải cắt cụt chi dưới là 22.000 usD.

Bệnh lý bàn chân do đái tháo đường là hậu quả của nhiều bệnh lý phối hợp nhau:

- Tổn thương thần kinh ngoại biên
- Tổn thương mạch máu
- Nhiễm trùng làm nặng thêm bệnh lý bàn chân

2. Cơ chế bệnh sinh

Bệnh lý bàn chân ở bệnh nhân đái tháo đường gây nên chủ yếu bởi hai nguyên nhân có ảnh hưởng tương hỗ nhau: bệnh thần kinh và mạch máu. Các chấn thương đóng vai trò như yếu tố thuận lợi cho loét xuất hiện. Nhiễm trùng làm trầm trọng thêm vết loét, đây là yếu tố nguy cơ cao cho cắt cụt chi dưới và thậm chí tử vong do nhiễm trùng huyết.

2.1. Bệnh lý thần kinh

Biến chứng thần kinh ngoại biên là biến chứng xuất hiện sớm và thường gặp nhất ở bệnh nhân đái tháo đường. Bệnh sinh của biến chứng thần kinh do đái tháo đường bản chất là do tích lũy sorbitol trong hệ thống dây thần kinh bởi ảnh hưởng của tăng glucose máu mạn tính và sự thiếu hụt myo- inositol tại chỗ, nhiễm độc bởi các sản phẩm của quá trình đường hóa, các stress oxy hóa và vai trò rất quan trọng của các gốc oxy tự do (NO) (nitrit oxid).



Đặc điểm tổn thương thần kinh dài tháo đường là sự mất myelin từng đoạn trên sợi trục thần kinh, rối loạn nhạy cảm, rối loạn thần kinh tự động.

Thần kinh cảm giác- vận động: giảm cảm giác bản thể và các cơ bàn chân bị suy yếu dẫn tới biến dạng bàn chân (ngón chân hình búa, hình vuốt, sập vòm bàn chân) làm thay đổi điểm tựa đè bàn chân.

- Tổn thương thần kinh cảm giác- vận động kéo dài dẫn tới thay đổi tư thế bàn chân và bàn chân sẽ phải chịu những trọng lực bất thường khi đi đứng. Mất và thay đổi các động tác co duỗi ngón chân làm cho các bàn ngón chân có dạng vuốt động vật, các động tác đối lập của gân dài ngón chân làm cho các đốt bàn chân bị nhô ra dẫn tới các phần nhô ra này chịu áp lực lớn của bàn chân nhất là ở phía dưới các đầu xương bàn chân.

- Bàn chân chịu áp lực liên tục lên một điểm nào đó sẽ dẫn tới giảm tưới máu và có thể gây hoại tử do thiếu máu (đi giày dép chật)

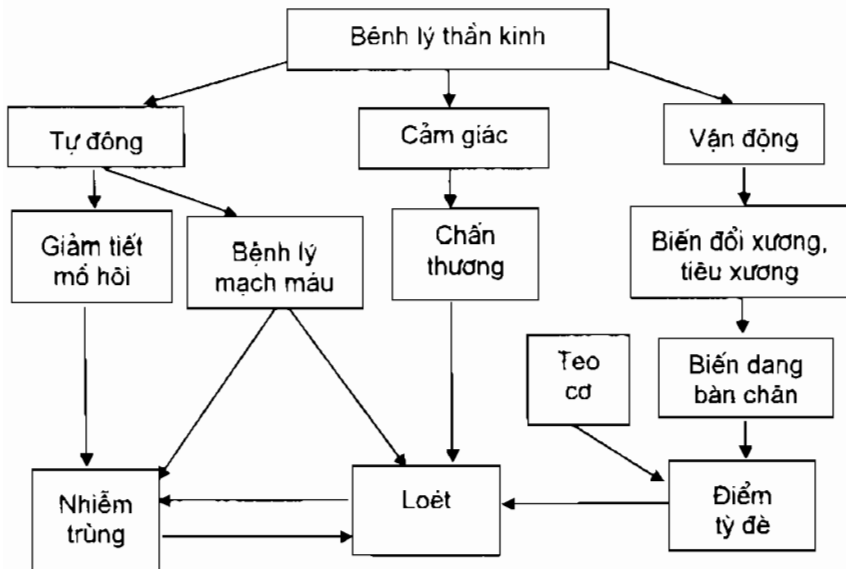
- Giảm nhạy cảm cảm giác đau và cảm nhận bản thể phối hợp với áp lực lớn bất thường lên bàn chân đặc biệt là các đầu xương bàn chân làm cho các vị trí này dễ loét, cảm giác đau bị giảm khiến cho người bệnh không phát hiện ra loét nhỏ và vì vậy đến khám và điều trị muộn dẫn tới loét càng trầm trọng hơn.

Thần kinh tự động:

- Khi thần kinh tự động bị tổn thương, các nối động- tĩnh mạch được mở ra dẫn tới rối loạn tuần hoàn bàn chân, tăng nhiệt độ da, tăng quá trình tiêu xương cổ chân, phù nề bàn chân. Khi rối loạn tuần hoàn bàn chân sẽ dẫn tới giảm dòng máu tại các mao mạch dinh dưỡng bàn chân gây hiện tượng thiếu máu vùng da của bàn chân.

- Rối loạn thần kinh tự động gây giảm tiết mồ hôi bàn chân, bàn chân khô, da nứt nẻ, tạo thuận lợi cho bội nhiễm vi khuẩn và bắt đầu xuất hiện điểm bất thường ở gan bàn chân.





Sơ đồ loét bàn chân do bệnh lý thần kinh

2.2. Bệnh lý mạch máu

Tổn thương mạch máu gây thiếu máu bàn chân và làm nặng thêm tình trạng dinh dưỡng bàn chân, chủ yếu liên quan tới hệ động mạch chi dưới.

- Bệnh lý mạch máu lớn: thường phát hiện sớm bằng siêu âm Doppler màu cho thấy lớp áo giữa động mạch dày lên (động mạch chày mác, khoeo đùi) muộn hơn có thể thấy mảng xơ vữa. Lòng mạch hẹp đôi khi có thể tắc bởi mảng xơ vữa. Biểu hiện lâm sàng sớm của bệnh lý mạch máu lớn là đau cách hồi (đau vùng cơ cẳng chân và bàn chân khi đi bộ).

- Tổn thương mạch máu đóng vai trò ít quan trọng hơn trong hoại tử bàn chân: bất thường về hoại tử bàn chân đã được xác định nhưng vai trò của tổn thương vi mạch bàn chân còn



nhiều điều chưa sáng tỏ. Có một vấn đề rõ ràng là ở bệnh nhân có tổn thương vi mạch nhiều có loét bàn chân thì vùng thiếu máu ở loét thường rộng, khi cắt bỏ ngón chân hoại tử hoặc bàn chân thì vết mổ thường lâu hồi phục.

2.3. Vai trò của chấn thương: là yếu tố thuận lợi để hình thành loét bàn chân.

- Chấn thương động: sang chấn từ ngoài tác động vào bàn chân như:

+ Vấp phải vật nhọn: gai nhọn, mảnh thủy tinh.

+ Vấp phải vật cản gây chầy xước bàn chân: gạch, đá, bậc cửa, đồ chơi trẻ em có cạnh sắc

+ Giấy dép quá chật tạo lực ép lên một vài điểm ở bàn chân, tại chỗ đó sẽ gây loét.

- Chấn thương tĩnh:

+ Tổn thương thần kinh vận động- cảm giác làm yếu cơ và mất cân bằng trong động tác co duỗi ngón chân, tạo điểm tỳ đè mới ở bàn chân.

+ Tổn thương thần kinh tự động làm mở các nối động- tĩnh mạch gây tiêu xương, tăng dòng máu bàn chân gây phù nề, tổn thương khớp, hình thành bàn chân Charcot, tạo các điểm tỳ đè mới đặc biệt là vị trí các đầu ngón chân và đầu dưới xương bàn chân. Đây là những điểm tỳ đè dễ loét nhất.

2.4. Vai trò của nhiễm trùng

Nhiễm trùng làm nặng thêm tổn thương bàn chân cho dù đó là tổn thương thần kinh hay mạch máu.

- Nhiễm trùng vẫn luôn là nguy cơ phải cắt cụt rộng bàn chân ở người đái tháo đường cho dù điều trị kháng sinh tích cực: glucose máu cao là môi trường thuận lợi cho vi khuẩn phát



triển. Chức năng bạch cầu da nhân và hệ tự miễn ở người đái tháo đường giảm. Tổn thương vi mạch nhiều làm hạn chế tới máu vùng tổn thương. Tất cả các yếu tố trên phối hợp với nhau tạo điều kiện cho nhiễm trùng phát triển mạnh.

- Các nhiễm trùng lan rộng và sâu vào mô mềm, viêm xương là nguyên nhân chính phải cắt cụt chi dưới

- Có nhiều kiểu tổn thương bàn chân đái tháo đường:

+ Loét gan bàn chân ở vị trí đầu xương bàn ngón số 1,2,5.

+ Sưng tấy mu bàn chân thường do vi khuẩn kỵ khí sinh hơi.

+ Áp xe bàn chân.

+ Nhiễm trùng kẽ ngón chân do nấm Candida Albican.

+ Nấm móng, nhiễm trùng thứ phát do Proteus hoặc Pseudomonas

+ Viêm tủy xương, viêm khớp nhiễm trùng.

- Loại vi khuẩn thường gặp trong nhiễm trùng bàn chân (Bùi Minh Đức 2002):

+ Phối hợp hai loại vi khuẩn: 30% (E.coli, Krebsiella, Proteus)

+ Tụ cầu vàng: 20%

+ Trục khuẩn mũ xanh: 10%

2.5. Các yếu tố nguy cơ

- Glucose huyết cao.

- Thời gian mắc bệnh đái đường

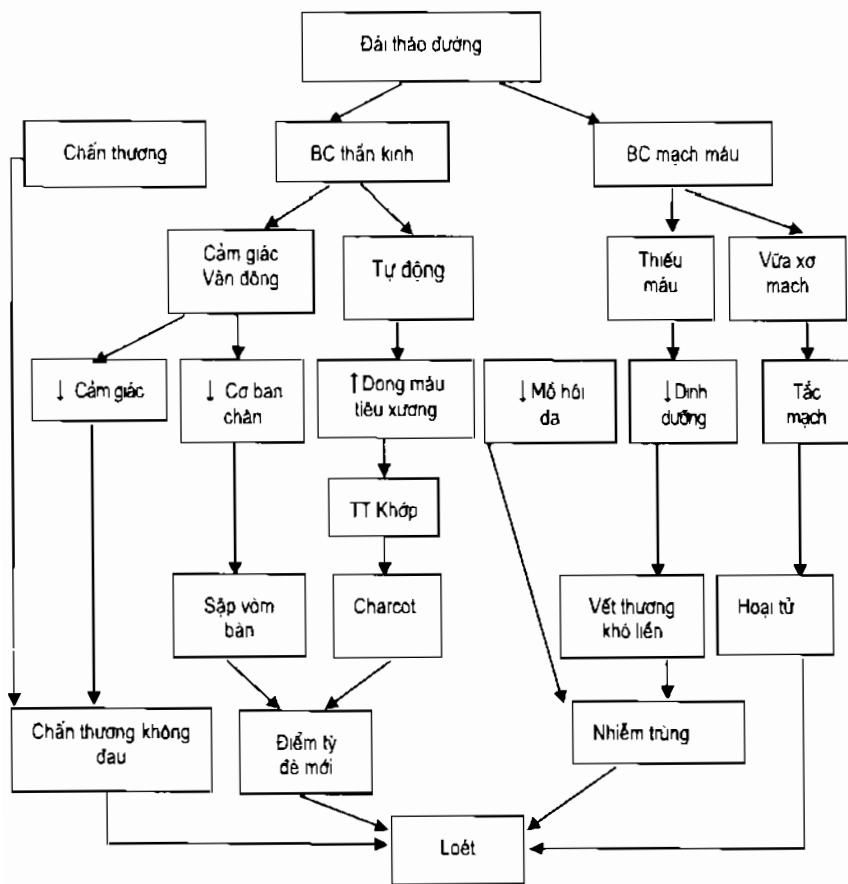
- Tăng huyết áp.

- Đã có nhiều biến chứng: mắt, thận, mạch máu.

- Biến chứng thần kinh ngoại biên

- Tiền sử nhiễm trùng: da, tiết niệu...





Sơ đồ bệnh sinh loét bàn chân

BC: Biến chứng

TT: Tổn thương



3. Triệu chứng lâm sàng

Triệu chứng lâm sàng của bệnh lý bàn chân rất đa dạng, đôi khi kín đáo nên cần thăm khám kỹ để phát hiện sớm tổn thương mạch máu và thần kinh.

3.1. Tổn thương mạch máu

- Dấu hiệu đau cách hồi: bệnh nhân có cảm giác đau bó căng chân, đi lại tập tễnh.

- Cảm giác tê bì hai chân: cảm giác nặng hai chi dưới đặc biệt là hai bàn chân. Hai chi dưới có biểu hiện đau hoặc mỏi sớm khi vận động hoặc đi bộ.

- Cơn đau hai chân hoặc một chân xuất hiện cả lúc nghỉ, đây là biểu hiện muộn của bệnh, đau tăng lên khi thời tiết lạnh.

- Phải khám hết sức kỹ về tim mạch, các mạch máu lớn (động mạch cảnh, bẹn, khoeo) và áp lực mạch mu chân, chày sau hai bên để so sánh.

- Kiểm tra hai chân về màu sắc da bàn chân, nhiệt độ da. Khi có rối loạn tuần hoàn da thì da bàn chân thường trắng bệch, lạnh, khi nâng lên cao sẽ có thể có màu tím nhẹ.

- Bệnh lý mạch máu chia làm 4 giai đoạn:

+ Giai đoạn 1: ít triệu chứng lâm sàng.

+ Giai đoạn 2: đau cách hồi, đi một đoạn ngắn bệnh nhân có cảm giác đau phải nghỉ sau đó lại đi tiếp.

Giai đoạn IIa: đau khi đi bộ trên 100m

Giai đoạn IIb: đau khi đi bộ dưới 100m

+ Giai đoạn 3: đau cả khi nghỉ ngơi.

+ Giai đoạn 4: bàn chân teo đét, loét hoại tử.

Da khô bong vảy, teo cơ, loét do loạn dưỡng, mạch khó bắt (mạch mu chân, chày sau)



THƯ VIỆN
HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

3.2. Tổn thương thần kinh

Bao gồm cả thần kinh cảm giác và thần kinh tự động. Biểu hiện sớm của tổn thương thần kinh là giảm cảm giác xúc giác (đau ít)

- Triệu chứng cơ năng:
 - + Cảm giác tê bì, buồn như kiến bò hoặc bỏng rát.
 - + Đau: đau âm ỉ, có cảm giác bỏng rát tăng về đêm
 - + Dị cảm: đi không thật chân, bước đi có cảm giác hụt hẫng, có biểu hiện tăng cảm giác đau khi chạm vào da.
 - + Giảm cảm giác: bệnh nhân không cảm nhận được các cảm giác đau khi bị chấn thương nhẹ.
- Triệu chứng thực thể:
 - + Giảm hoặc mất phản xạ gân gót, phản xạ cơ tứ đầu đùi.
 - + Giảm cảm giác: dùng dụng cụ monofilamen để khám cảm giác và so sánh hai bên. Dùng sợi bông hoặc kim đầu tù để phát hiện giảm cảm giác.
- Những dấu hiệu thường gặp nhưng không đặc hiệu:
 - + Dày sừng bàn chân.
 - + Móng chân mọc quặp.
 - + Tĩnh mạch bàn chân nổi to.
 - + Biến dạng các ngón chân, mất cấu trúc giải phẫu bình thường

4. Cận lâm sàng

4.1. Đánh giá tổn thương mạch máu

- Thăm dò không xâm lấn: đánh giá tình trạng thiếu máu bàn chân.
- + Đo áp lực tâm thu mắt cá chân so với áp lực cánh tay:



Bình thường: chỉ số mắt cá/cánh tay >1

Thiếu máu: chỉ số mắt cá/cánh tay <1

+ Đo áp lực tâm thu ngón cái so với áp lực cánh tay:

Bình thường: chỉ số ngón cái/cánh tay >1

Thiếu máu: chỉ số ngón cái/cánh tay < 0,5

+ Đo áp lực oxy (TcPO₂): điện cực thăm dò đặt trên da vùng cần kiểm tra. Số lượng oxy cung cấp cho da phụ thuộc số lượng máu được cấp bởi dòng máu tới và phần sử dụng do nhu cầu chuyển hóa tại chỗ. Khi cấp máu giảm, áp lực oxy qua da giảm đi nhanh chóng. Chỉ số này bình thường >140 mmHg, nếu giảm từ 25-30 mmHg thì tiên lượng xấu.

- Siêu âm Doppler: cho thấy rõ tổn thương sớm của mạch máu.

- Chụp động mạch: đánh giá cụ thể vị trí mạch, đây là biện pháp áp dụng trước phẫu thuật cắt cụt chi nhưng hết sức chú ý đối với các trường hợp suy thận. Nếu suy thận độ 2 trở lên thì không nên chụp mạch máu có thuốc cản quang.

4.2. Đánh giá tổn thương thần kinh

- Đo tốc độ dẫn truyền thần kinh: đánh giá vị trí thương tổn thần kinh.

Nguyên lý: cơ thể là môi trường dẫn điện, khi kích thích điện vào một điểm của dây thần kinh sẽ tạo ra một xung điện lan dọc theo sợi trục tới cực tận cùng thần kinh, điện thế này được ghi lại trên da thông qua điện cực bề mặt, qua đó đánh giá tình trạng dẫn truyền của dây thần kinh theo công thức:

$$V = D / L_2 - L_1$$

L_1 : thời kỳ tiềm tàng để xuất hiện đáp ứng R_1 khi kích thích vị trí S_1 .



I_2 : thời kỳ tiềm tàng để xuất hiện đáp ứng R , khi kích thích vị trí S_2 .

D: khoảng cách giữa 2 điểm S_1 và S_2 .

V: tốc độ dẫn truyền thần kinh từ S_1 đến S_2 .

- Phản xạ Hoffman (phản xạ H): đánh giá tổn thương gốc thần kinh.

- Ghi điện cơ: mỗi neuron vận động ngoại biên chi phối một nhóm cơ tạo nên một đơn vị vận động. Khi điện cực được cắm vào cơ giúp đánh giá chức năng đơn vị vận động quanh điện cực. Phương pháp này dùng để đánh giá các tổn thương thoái hóa thần kinh và thoái hóa sợi cơ.

4.3. Chụp Xquang bàn chân

- Tổn thương xương khớp, biến dạng khớp, gãy xương, viêm xương.

- Điểm calci hóa mạch máu.

- Túi khí: cho phép nghĩ đến nhiễm trùng kỵ khí.

4.4. Cây mù vết loét

- Tìm vi khuẩn gây bệnh.

- Làm kháng sinh đồ.

5. Phân loại loét bàn chân: theo Wagner 1970

- Giai đoạn 0: không có tổn thương hở nhưng có thể có biến dạng xương hoặc dày sừng bàn chân.

- Giai đoạn 1: loét nông, chưa có thâm nhập vào mô ở sâu.

- Giai đoạn 2: loét sâu lan tới gân, xương hoặc khớp.

- Giai đoạn 3: viêm gân, xương, áp xe hoặc viêm mô tế bào.

- Giai đoạn 4: hoại tử ngón chân kèm nhiễm trùng bàn chân.



- Giai đoạn 5: hoại tử rộp bàn chân phối hợp với tổn thương hoại tử và nhiễm trùng mô mềm.

Bàn chân Charcot: do tổn thương thần kinh tự động bàn chân. Rối loạn vận mạch bàn chân làm tăng dòng máu tới bàn chân gây tăng nhiệt độ da, bàn chân ấm và phù nề có màu tím. Phù nề có thể toàn bộ bàn chân lan tới vùng cổ chân và không có nhiễm trùng, dễ nhầm với viêm mô tế bào. Tổn thương xương hay gặp là xương cổ chân, xương gót. Trên phim thấy xương bị phân thành đoạn, có thể có những gãy đoạn xương hoặc sai khớp, xơ hóa khớp.

6. Điều trị

6.1. Vết loét bàn chân

- Cấy mũ tìm vi khuẩn
- Chụp Xquang xương bàn chân kiểm tra tình trạng tổn thương xương

Kháng sinh: nên phối hợp kháng sinh.

- Cephalosporin thế hệ 3 + nhóm quinolon
- Cephalosporin thế hệ 3 + amikacin

Khi có kháng sinh đồ thì nên điều trị theo kháng sinh đồ

Cắt lọc vết thương: cắt hết tổ chức hoại tử, cắt tới tổ chức lành, nếu là ổ áp xe phải chích rạch rộng, rạch nhiều đường, phá hết các góc ngách và đặt dẫn lưu. Nhỏ giọt liên tục dung dịch NaCl 0,9% hoặc dung dịch sát khuẩn vào vết loét.

Nên để hở vết loét, có thể đắp gạc tẩm NaCl 10%. Kiểm tra và thay gạc hàng ngày.

6.2. Chỉ định cắt cụt

- Vết loét rộng quá 1/3 bàn chân, viêm mô tổ chức nặng.
- Tổn thương xương, viêm xương.



- Doppler màu: lòng mạch hẹp >80%.
- Hoại tử khô ngón chân hoặc bàn chân.
- Tổn thương hoại tử sinh hơi lan rộng nhanh.
- Cắt trên chỗ tổn thương ít nhất 5 cm.

6.3. Vết loét nhỏ

- Đối với một bệnh nhân đái tháo đường bị các vết thương bàn chân dù nhỏ cũng phải điều trị cẩn thận.
- Rửa bằng thuốc sát khuẩn nhẹ và băng vết thương bằng gạc vô trùng.
- Không dùng thuốc đỏ hay iode vì màu của thuốc làm che lấp tổn thương.
- Các vết mụn cơm, mụn cóc, vết chai ở chân không được tự ý cắt.
- Phải đến khám bác sĩ nếu tự điều trị 2 ngày mà vết thương không có tiến triển tốt.

6.4. Để phòng loét bàn chân

- Rửa chân sạch và kỹ.
- Không nên rửa chân bằng xà phòng.
- Không ngâm chân trong nước nóng quá 5 phút.
- Kiểm tra các kẽ chân, nếu da khô, nứt nẻ nên dùng kem làm cho mềm da, không dùng bột talc làm cho da khô thêm.
- Kiểm tra bàn chân hàng ngày: các vết nứt, vết xước, vết phỏng, vết thâm tím hay chỗ da thay đổi màu sắc. Xem bàn chân có bị lạnh, tê bì hay mất cảm giác.

Biểu hiện lâm sàng của tổn thương mạch máu chi dưới do đái tháo đường thường kín đáo. Thăm khám và hỏi kỹ bệnh sử mới có thể phát hiện được. Dấu hiệu đầu cách hỏi khiến bệnh



THƯ VIỆN
HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

nhân đi tập thể là biểu hiện sớm của tổn thương mạch máu, nguyên nhân do vận động làm tăng nhu cầu oxy tại cơ trong khi đó mạch máu bị tổn thương không có khả năng đáp ứng, thiếu oxy sẽ tăng chuyển hóa yếm khí và tăng chuyển hóa glucose theo con đường tạo lactat... Ngoài nguyên nhân trên còn phải chú ý các yếu tố làm tăng tổn thương mạch máu ở bệnh nhân đái tháo đường được xếp vào nhóm nguy cơ cao như: hút thuốc lá, rối loạn lipid...

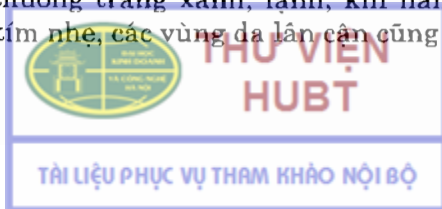
Khi có sự phối hợp giữa tổn thương thần kinh và mạch máu, có thể xuất hiện cơn đau vùng bắp chân, đau như bó lấy bàn chân, bắp chân. Tuy nhiên cũng có thể xuất hiện cơn đau, có thể không xuất hiện vì vậy rất dễ bỏ qua khi thăm khám.

Cảm giác lạnh hoặc tê bì hai chân, cảm giác nặng hai bàn chân có thể xuất hiện sớm, hai chi dưới có biểu hiện mỗi sớm khi đi bộ hoặc vận động.

Cơn đau hai chân hoặc một chân xuất hiện cả lúc nghỉ, đây là biểu hiện của giai đoạn muộn. Đau thường tăng lên khi đưa chân lên cao hoặc thời tiết lạnh. Nếu tổn thương mạch máu ngoại vi kèm theo bệnh lý thần kinh thì vết thương khó lên sẹo, vết thương có thể tiến triển thành loét và hoại tử nếu không điều trị đúng và kịp thời. Đối với một số trường hợp đái tháo đường typ 2 không có biểu hiện lâm sàng, chỉ chẩn đoán được khi có biến chứng vì vậy đối với bệnh nhân có vết loét lâu liền cần phải kiểm tra glucose huyết.

Khi khám phải hết sức tỉ mỉ về tim và áp lực mạch máu hai chân để so sánh. Sở các mạch máu hai chân, động mạch cảnh, động mạch dưới đòn, động mạch quay, động mạch chày trước, động mạch bẹn, động mạch đùi và so sánh hai bên.

Kiểm tra kỹ mạch máu mu chân hai bên, màu sắc da bàn chân, vết thương, nhiệt độ da. Khi có rối loạn tuần hoàn thì da ở bàn chân thường trắng xanh, lạnh, khi nâng lên cao thì xuất hiện xanh tím nhẹ, các vùng da lân cận cũng bị ảnh hưởng theo.



Kiểm tra chức năng thận (ure, creatinin), định lượng microalbumin niệu, protein niệu 24 giờ, nuôi cấy nước tiểu tìm vi khuẩn.

Phải kiểm tra thường xuyên: điện tâm đồ, siêu âm tim, soi đáy mắt, đo dao động động mạch cảnh, lipid huyết, điện giải, công thức máu, kiểm tra tình trạng đông máu.

Phải chú ý phân biệt với triệu chứng đi tập tễnh cách hồi xa (đi bộ 120 bước/phút) trong bệnh lý tim, bệnh cột sống hoặc bệnh lý thần kinh do đái tháo đường không phải do nguyên nhân mạch máu. Nếu chân đau vừa và nhiệt độ vùng thấp cao thường là bệnh lý tĩnh mạch hoặc do bệnh lý khớp, cột sống.

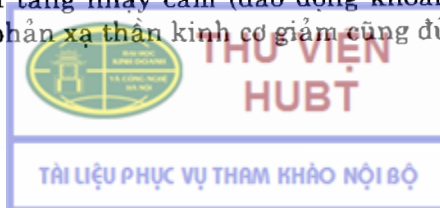
Đề phòng loét bàn chân: đề phòng loét bàn chân phụ thuộc nhiều vào nhóm bệnh nhân có yếu tố nguy cơ và những hoạt động thích hợp cũng như tình trạng kiểm soát glucose huyết, trình độ hiểu biết về bệnh tật của bệnh nhân.

Nhóm bệnh nhân có nguy cơ đó là:

+ Biến chứng thần kinh ngoại vi: rối loạn cảm giác bàn chân và chi dưới. Mạch mu chân, mạch mắt cá trong yếu, khó bắt. Dẫn truyền thần kinh cơ chi dưới giảm, phản xạ gân xương chi dưới mất.

+ Có vết xước, chầy da bàn chân, đi dày, dép chật, bị chai ở chân. Vấn đề giáo dục và hướng dẫn cho bệnh nhân đái tháo đường và đặc biệt là nhóm có nguy cơ làm sao cho họ phải nắm vững được kiến thức cơ bản và chọn lọc ra được các phương thức hiệu quả trong vấn đề chăm sóc, bảo vệ bàn chân để phối hợp với thầy thuốc điều trị có kết quả nhất.

Để xác định nguy cơ mắc bệnh lý bàn chân đái tháo đường có thể khám phản xạ gân xương, cảm giác sờ mó và độ nhạy cảm bàn chân xem có thay đổi không. Nếu thấy giảm, nên đo điện cơ để xác định sự tăng nhạy cảm (dao động khoảng 128Hz). Tuy nhiên chỉ cần phản xạ thần kinh cơ giảm cũng đủ để xác định có



nguy cơ bệnh lý bàn chân do đái tháo đường. Ở bệnh nhân có thời gian dẫn truyền > 25 có nguy cơ xuất hiện bệnh lý bàn chân gấp 7 lần người bình thường và nguy cơ này tăng gấp 10 lần ở bệnh nhân có tiền sử loét trước đó. Phải hạn chế xuất hiện loét bằng cách giáo dục bệnh nhân về cách bảo vệ bàn chân như đi giày hợp lý, không nên quá chật để tránh xây xước cho bàn chân, phải điều trị và quản lý tốt glucose huyết.

Điều trị bệnh lý thần kinh ngoại vi đái tháo đường bằng thuốc ức chế sản xuất aldose (aldoreductase inhibitors) và acid gama linoleic. Thuốc này có tác dụng cải thiện thần kinh chức năng tốt và còn có tác dụng cải thiện máu nuôi dưỡng các sợi thần kinh. Điều trị các chứng đau nhức do nguyên nhân thần kinh đái tháo đường, một trong nhóm thuốc phổ biến là thuốc các hỗn hợp vitamin B như: B1, B6, B12. Thuốc nevramin ngoài các vitamin trên còn có dẫn xuất của thiamin là thiamin tetrahydrofurfuryl disulfid. Có tác dụng giảm đau rõ rệt nhờ tăng hoạt động của acetylcholin, cải thiện tuần hoàn máu đến các mô ngoại biên, giảm sinh lactat và pyruvat, tăng dinh dưỡng sợi thần kinh.

Phát hiện sớm tổn thương bệnh lý mạch máu ngoại vi, có thể phát hiện bằng khám đơn giản như: sờ mạch mu chân, mạch mắt cá trong, bàn chân có bị tím tái không, bàn chân có bị teo cơ không. Đối với trường hợp nặng phải chụp mạch máu bàn chân bằng thuốc cản quang để phát hiện chỗ hẹp hoặc tắc nhờ đó có thể phục hồi lại mạch máu tổn thương tránh xuất hiện hoại tử do thiếu máu.

Đi giày, dép thích hợp, giày cao cổ hơn bình thường, có đệm trong phần mũi, giày phải rộng tránh bó các ngón chân.

- Bỏ các tác nhân có hại như: hút thuốc, uống rượu....

+ Cách chăm sóc bàn chân ở bệnh nhân đái tháo đường: trong các nghiên cứu mới đây của các tác giả nước ngoài cho thấy bệnh nhân bị cắt cụt chân do loét có tới trên 50% bệnh



THƯ VIỆN
HUB

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

nhân không được khám và điều trị bệnh lý bàn chân do đái tháo đường trước đó. Phần lớn bệnh nhân bị đái tháo đường (>80%) cho rằng khám chân không quan trọng mặc dù có tới trên 50% bệnh nhân phần này có rối loạn cảm giác bàn chân sau khi bị đái tháo đường trên 5 năm.

Phần lớn bệnh nhân đái tháo đường không hiểu biết các yếu tố chính gây loét. Vấn đề xác định các yếu tố gây loét bàn chân và chăm sóc bàn chân đơn giản cho thấy rõ tỷ lệ loét bàn chân và tỷ lệ phải cắt cụt chi dưới giảm rõ rệt.

+ Công việc hàng ngày: đối với bệnh nhân bị đái tháo đường thường có tuần hoàn nuôi dưỡng bàn chân kém nên da bàn chân có khuynh hướng dễ bị nhiễm khuẩn và nhiễm các loại nấm. Sự xuất hiện của glucose trong mồ hôi và bụi bẩn ở chân tạo môi trường lý tưởng cho các mầm bệnh phát triển vì vậy hàng ngày bệnh nhân nên làm như sau:

- Rửa chân sạch sẽ và kỹ, nên dùng xà phòng trung tính.
- Không nên ngâm chân trong nước lâu quá 5 phút và nước nóng quá.
- Chú ý đến các lớp da kẽ chân và khi lau khô chân nên dùng khăn bông mềm.

Những biến chứng thường xuất hiện chậm, tổn thương mạch máu do xơ vữa nên da chân bị kém dinh dưỡng thường bị khô và nứt nẻ, để chống khô da nên dùng các thuốc rửa dạng nước hoặc kem để làm da mềm mại, không nên dùng bột tan để làm da khô.

+ Kiểm tra và bảo vệ bàn chân: chọn nơi đầy đủ ánh sáng để quan sát kỹ bàn chân và kẽ ngón chân, gan bàn chân để tìm:

- + Các vết nứt nẻ trên da, ngón chân
- + Vết xước, vết phỏng rộp, vết thâm và những chỗ đau trên da, chỗ chai chân.



THƯ VIỆN
HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

+ Kiểm tra xem có rối loạn cảm giác nóng lạnh bất thường ở bàn chân hoặc từng vùng khác nhau.

– Không nên đi chân trần trong nhà hoặc ngoài đường, nên dùng loại tất bông, sợi, để hút mồ hôi giúp cho bàn chân thoáng và khô.

– Không nên dùng bít tất chặt để máu lưu thông dễ dàng, thay bít tất hàng ngày.

– Chọn giày đúng cỡ, đi vào chân thấy thoải mái

+ Chữa vết thương bàn chân tại nhà: đối với bệnh nhân đái tháo đường các vết thương ở bàn chân dù nhỏ nhưng điều trị rất lâu lành và đòi hỏi chăm sóc cẩn thận. Nếu bị tổn thương thần kinh, người bệnh khó phát hiện được các tổn thương. Các tổn thương trên da rất dễ bị lan rộng do các vết thương rất dễ bị nhiễm trùng.

– Nên rửa sạch vết thương bằng thuốc sát khuẩn nhẹ không có iod và băng lại bằng băng sạch.

– Trong những ngày đầu chăm sóc như trên, nếu vết thương không khỏi nên hỏi ý kiến bác sĩ không nên tự ý tiếp tục điều trị tại nhà.

Phương pháp làm giảm tối đa các nguy cơ gây biến chứng: Đối với bệnh nhân bị đái tháo đường phải luôn được nhắc nhở là kiểm tra glucose huyết thường xuyên, qua đó đánh giá và duy trì được tốt kết quả điều trị, điều này mang tính chất quyết định, vì kiểm soát tốt glucose huyết sẽ ngăn cản các biến chứng do glucose huyết cao gây nên (biến chứng cấp tính). Glucose huyết cao gây đái nhiều, mờ mắt, sụt cân, mệt mỏi. Những triệu chứng này sẽ ảnh hưởng tới tình trạng sức khỏe và chứng tỏ rằng bệnh được kiểm soát kém, không có hiệu quả, nếu không được điều trị kịp thời bệnh sẽ tiến triển nhanh chóng và dẫn đến những hậu quả nghiêm trọng.



Glucose huyết cao thường xuyên sẽ gây ra những rối loạn mà nhiều năm sau mới bộc lộ (Biến chứng mạn tính) chủ yếu ảnh hưởng tới mắt, thận, tim mạch, nếu kiểm soát tốt glucose máu và kiểm tra thường xuyên sẽ ngăn cản hoặc làm chậm xuất hiện những biến chứng mạn tính. Phải thường xuyên kiểm tra mỡ máu như: cholesterol, triglycerid, LDL, HDL..... Nếu thấy mỡ máu cao phải điều trị kịp thời để tránh xơ vữa động mạch.

- **Mắt:** nếu có thay đổi thị lực phải khám ngay tại chuyên khoa mắt, soi đáy mắt, đồng thời kiểm tra glucose huyết, huyết áp.

- **Thận:** nên 3 tháng kiểm tra protein niệu một lần. Kiểm tra huyết áp và nếu có biến chứng thận phải giảm ăn thịt.

- **Tim, mạch:** thấy tức ngực, có cơn đau thắt ngực, cơn khó thở khi gắng sức phải kiểm tra glucose huyết, huyết áp, điện tâm đồ, hạn chế sử dụng lipid (mỡ), không hút thuốc lá và luyện tập theo sự hướng dẫn của bác sĩ.

- **Bàn chân:** nếu thấy tê bì hoặc vết loét lâu lành phải kiểm tra glucose huyết, hạn chế ăn mỡ, chăm sóc bàn chân kỹ, tập thể dục theo hướng dẫn của bác sĩ

Bảo vệ bàn chân:

- Không đi chân đất ở ngoài đường và cả khi ở nhà.

- Không dùng tất nylon mà dùng tất len sợi. Tất không chật quá và phải thay hàng ngày.

- Kiểm tra giày dép trước khi đi để tránh có dị vật trong đó.

- Cắt móng chân, móng tay không sát da quá gây chảy máu. Dũa móng sau khi cắt.

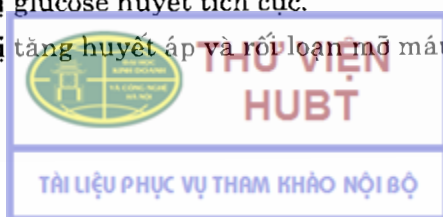
- Bỏ thuốc lá.

- Tập thể dục đều đặn.

- Nếu béo phải giảm cân

- Điều trị glucose huyết tích cực.

- Điều trị tăng huyết áp và rối loạn mỡ máu tích cực



II. BIẾN CHỨNG THẬN DO ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

Biến chứng thận do đái tháo đường được các nhà lâm sàng và bệnh học (Cotunnius và Bright) đề cập rất sớm vào đầu thế kỷ 19. Biến chứng thận do đái tháo đường là một trong những biến chứng rất quan trọng trong số biến chứng mạn tính bởi những đặc điểm của nó là ngoài tổn thương thận dẫn tới tàn phế và tử vong đối với bệnh nhân mà còn ảnh hưởng rất sâu tới sự xuất hiện và tiến triển của các biến chứng mạn tính khác: tăng huyết áp, bệnh lý mạch máu lớn, nhiễm toan, bệnh lý võng mạc mắt...

Đơn vị giải phẫu và chức năng thận được gọi là nephron, mỗi thận chứa khoảng 750.000 - 1200.000 nephron. Mỗi nephron cấu tạo gồm cầu thận và ống thận (ống lượn gần, quai Henle, ống lượn xa, ống góp, ống thẳng). Bao quanh hệ thống ống thận có một mạng mao mạch rất phong phú, lưu lượng máu qua cả hai thận vào khoảng 1200 ml/ phút. Áp suất các động mạch nhỏ và tiểu động mạch đến vào khoảng 100mmHg, khi đến mao mạch quanh ống thận áp suất chỉ còn 13 mmHg, áp suất trong mao mạch cầu thận cao (do tiểu động mạch đi có sức cản lớn) làm cho dịch lọc liên tục vào bao Bowman, áp suất trong mao mạch quanh ống thận thấp giúp cho dịch được tái hấp thu liên tục vào các mao mạch. Lưu lượng lọc cầu thận là lượng dịch lọc được tạo ra trong một phút ở cả hai thận: khoảng 125 ml/phút. Một ngày lượng dịch lọc được tạo ra từ cầu thận khoảng 180 lít ở người bình thường.

Biến chứng thận do đái tháo đường là một trong những biến chứng mạn tính hay gặp nhất ở bệnh nhân đái tháo đường. Tỷ lệ người mắc bệnh đái tháo đường ngày một tăng, kèm theo cuộc sống được cải thiện, tuổi thọ của người đái tháo đường tăng cũng làm cho tỷ lệ biến chứng mạn tính có điều kiện xuất hiện và ngày càng tăng theo thời gian bị bệnh. Trong năm đầu của thế kỷ 21, đái tháo đường được coi là nguyên nhân hàng đầu gây suy thận giai đoạn cuối.



THƯ VIỆN
HUYẾT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

1998, theo báo cáo của US. RDS (US. Renal data system) trong số 283.932 bệnh nhân phải chạy thận nhân tạo hoặc ghép thận thì có tới 92.211 bệnh nhân mắc đái tháo đường trước đó với tỷ lệ 32,4%. Trong một nghiên cứu năm 1996 ở Mỹ cho thấy tỷ lệ đã cao hơn là 43% người phải lọc máu hoặc ghép thận bị đái tháo đường.

Tỷ lệ biến chứng thận nặng ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2 thường thấp hơn so với đái tháo đường typ 1, trong nhiều nghiên cứu cho thấy tiến triển tự nhiên của bệnh thận do đái tháo đường bắt đầu là microalbumin niệu → protein niệu → suy thận. Hạn chế tổn thương thận do đái tháo đường, ngoài vấn đề điều trị đường huyết còn phải phối hợp điều trị tốt các yếu tố nguy cơ và tăng huyết áp. Quan tâm tới một chế độ ăn hạn chế đạm và muối khi có suy thận.

1882 Lundback và Ehrlich, dùng iod phát hiện sự lắng đọng nhiều glycogen tế bào ở ống thận ở bệnh nhân đái tháo đường.

1883, Ebstein cho thấy có hiện tượng giãn mạch, hoại tử và lắng đọng nhiều glycogen ở cầu thận, được gọi là “Glycogen nephrosis”.

1936, sau 53 năm kể từ nghiên cứu của Ebstein, Kimmelstiel và Wilson mô tả cầu thận ở bệnh nhân đái tháo đường có biểu hiện lắng đọng nhiều hyalin ở mạch máu cầu thận và tổ chức liên kết cầu thận. Cầu thận có hiện tượng hoại tử đám và hoại tử lan tỏa.

1951 Iversen và Brun: áp dụng phương pháp sinh thiết thận qua da để chẩn đoán bệnh lý cầu thận do đái tháo đường.

1969 Keen và cộng sự: áp dụng phương pháp mới để chẩn đoán sớm bệnh lý cầu thận do đái tháo đường typ 1 bằng định lượng vi đạm niệu trong nước tiểu. Kết luận với lượng vi đạm niệu từ 30-150 μ g/ ngày được chẩn đoán là có tổn thương cầu thận. Vi đạm niệu này được gọi là microalbumin niệu.



THƯ VIỆN
HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

1971 Mogensen có nhiều nghiên cứu về microalbumin niệu và đã phân loại cụ thể từng mức độ của vi đạm niệu ở bệnh nhân đái tháo đường. Ông nhận thấy rằng ở giai đoạn có vi đạm niệu thì mức lọc cầu thận ở bệnh nhân đái tháo đường typ 1 tăng tới trên 40% so với bình thường.

1973 Mogensen và Andersen nghiên cứu bệnh lý cầu thận ở bệnh nhân đái tháo đường cho thấy ở giai đoạn microalbumin niệu thì có hiện tượng thận to ra. Bệnh nhân được điều trị tích cực bằng insulin thì microalbumin niệu giảm xuống và kích thước thận cũng nhỏ lại.

1984 Mauer và cộng sự: xác định ở giai đoạn sớm của biến chứng thận do đái tháo đường cho thấy có microalbumin niệu, tăng mức lọc cầu thận và thận to ra. Nghiên cứu ở mặt mô học phân tử của cầu thận do đái tháo đường các tác giả đều xác định vai trò của tăng đường huyết lên tổn thương cầu thận rất đặc trưng và tăng nhanh tổn thương nếu không được quản lý tốt đường huyết.

1. Các yếu tố nguy cơ

Bệnh lý cầu thận do đái tháo đường bao gồm cả đái tháo đường typ 1 và đái tháo đường typ 2. Trong một số nghiên cứu lớn cho thấy có vai trò của gen và sự kích hoạt các gen này bởi yếu tố bên ngoài như:

- Tăng glucose huyết mạn tính
- Tăng huyết áp
- Hút thuốc lá
- Nhiễm virus.

Các gen này được xác định ở đái tháo đường typ 1 là tổn thương một đoạn trên nhánh ngắn của nhiễm sắc thể thứ 6. Đây cũng là gen được xác định ở bệnh nhân đái tháo đường typ 1 tự miễn dịch.



- Hút thuốc lá là một yếu tố nguy cơ làm tăng bệnh lý cầu thận do đái tháo đường đã được công nhận, trong nhiều nghiên cứu cho thấy ở người đái tháo đường typ 2 có hút thuốc lá, khi có biến chứng cầu thận do đái tháo đường thì mặc dù điều trị tích cực, khả năng giảm creatinin huyết kém hơn so với người không hút thuốc. Creatinin clearance giảm $1,24 \pm 0,34$ ml/phút/ tháng ở người không hút thuốc lá so với $0,99 \pm 0,35$ ml/phút/tháng ở người có hút thuốc lá ($P < 0,25$).

Nghiên cứu ở bệnh nhân đái tháo đường typ 1 với nhịp tim và huyết áp 24 giờ cho thấy nhịp tim tăng về đêm cao hơn ở nhóm hút thuốc so với nhóm không hút thuốc. Huyết áp ở nhóm hút thuốc là $94 \pm 6,7$ mmHg so với $90 \pm 5,8$ mmHg ở nhóm không hút thuốc với $P=0,4$. Huyết áp tâm trương ban đêm ở người hút thuốc cũng cao hơn so với người không hút thuốc $68 \pm 7,3$ mmHg so với $64 \pm 5,2$ mmHg ở người không hút thuốc. $P = 0,3$

2. Dịch tễ học bệnh lý thận do đái tháo đường

Suy thận do bệnh đái tháo đường là một trong những biến chứng mạn tính thường gặp nhất ở bệnh nhân đái tháo đường.

Ở Mỹ: khoảng 4000 trường hợp suy thận giai đoạn cuối do đái tháo đường mới xuất hiện hàng năm.

Karam 1992: 11% các bệnh nhân phải chạy thận nhân tạo và ghép thận hàng năm ở Mỹ và châu Âu bị đái tháo đường.

Mỹ, theo USRDS 1991 trong số tổng số 41.317 bệnh nhân bị suy thận giai đoạn cuối phải chạy thận nhân tạo thì có 13.597 bệnh nhân (32,9%) bị đái tháo đường.

Mỹ 1989 theo phân tích số liệu Medicare cho thấy bệnh nhân bị đái tháo đường có biến chứng suy thận giai đoạn cuối chiếm 20,7% tổng số bệnh nhân phải chạy thận hoặc ghép thận.

1996 Tỷ lệ này tăng lên 24,2% (2896 bệnh nhân/tổng số 1196 bệnh nhân suy thận giai đoạn cuối).



Mazze và cộng sự cho thấy tỷ lệ hàng năm số bệnh nhân mới bị biến chứng:

- Mù: 5800 bệnh nhân
- Cắt cụt chi dưới: 40 000 trường hợp.
- Chết non: 4500 trường hợp.
- 3000 trường hợp chết do hôn mê đái tháo đường.

Từ 1980-1994, tỷ lệ chết do đái tháo đường đã tăng 27% (từ 15,3/1000.000 đến 19,5/1000.000) ở Mỹ. Năm 1982 theo báo cáo ở Mỹ cho thấy bệnh thận đái tháo đường là nguyên nhân tử vong ở 14,9% nam giới và 11,5% nữ ở Anh. Có tới khoảng 50% tổng số tử vong của bệnh nhân đái tháo đường typ 1 do suy thận ở bệnh nhân được chẩn đoán đái tháo đường trước 17 tuổi và suy thận thấy 30-40% bệnh nhân đái tháo đường typ 1 trong khi đó đái tháo đường typ 2 chỉ khoảng 5-10%.

Theo CDC Mỹ 1997 (Center for disease control and prevention) cho thấy nguyên nhân tử vong do suy thận đái tháo đường chiếm hàng thứ 7 trong số nguyên nhân tử vong thường gặp ở Mỹ. Trong một nghiên cứu biến chứng thận và mắt ở 1.048 bệnh nhân da trắng cho thấy các yếu tố nguy cơ biến chứng mắt và thận là như nhau.

Knuiman và cộng sự cho thấy:

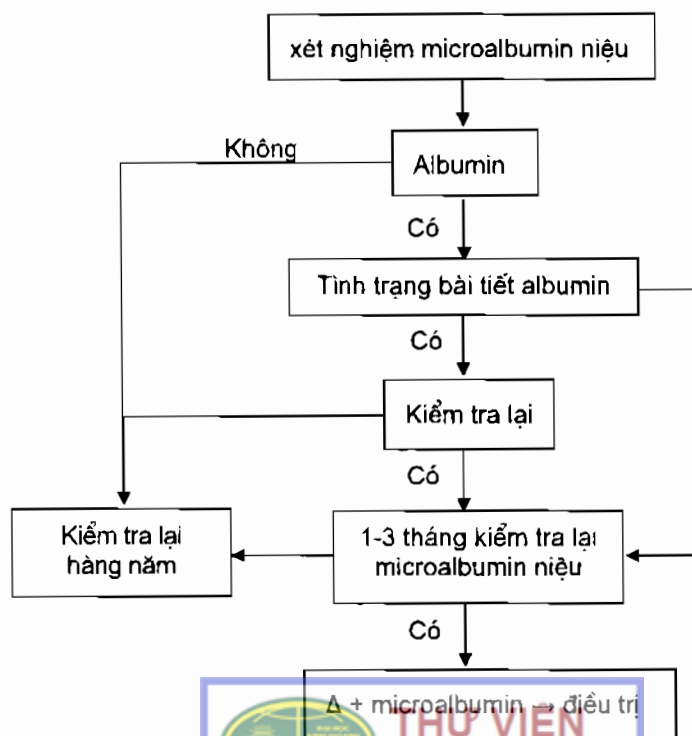
- Cứ 100 bệnh nhân đái tháo đường ở Mỹ có 95 bệnh nhân đái tháo đường typ 2 và 5 bệnh nhân đái tháo đường typ 1.
- 5-10% bệnh nhân đái tháo đường typ 2 có biến chứng thận
- 30-40% bệnh nhân đái tháo đường typ1 có biến chứng thận
- Tỷ lệ biến chứng thận chung khoảng 28%.



3. Chẩn đoán bệnh lý thận đái tháo đường (ADA-Diab care 2003)

- Đái tháo đường typ 1 thường mắc bệnh đái tháo đường sau 5 năm sẽ xuất hiện microalbumin niệu

Giá trị	Nước tiểu bất kỳ μg/mg creatinin	Nước tiểu 24 giờ mg/24 giờ	Nước tiểu buổi sáng (μg/phút)
Bình thường	< 30	< 30	< 20
Microalbumin	30 – 299	30 – 299	20 – 199
Protein	≥ 300	≥ 300	≥ 200



- Đái tháo đường typ 2 thường xuất hiện microalbumin niệu ngay vào thời điểm chẩn đoán.

Có 3 phương pháp xác định microalbumin niệu (lấy mẫu nước tiểu)

- Lấy nước tiểu đo tỷ lệ albumin/creatinin (thời điểm bất kỳ)
- Lấy nước tiểu 24 giờ đo độ thanh thải creatinin

Lấy nước tiểu buổi sáng lúc đói để đo nồng độ microalbumin niệu.

4. Cơ chế bệnh sinh

Những thay đổi về giải phẫu bệnh ở bệnh thận đái tháo đường tập trung ở cầu thận và mạch máu nhỏ của cầu thận. Kimmelstiel và Wilson trong các xét nghiệm sinh thiết tử thi thận ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 đã chứng minh những tổn thương dạng nốt và xơ hóa cầu thận trong mao mạch, xơ hóa động mạch đến và đi của cầu thận là đặc trưng của bệnh thận đái tháo đường. Những nghiên cứu siêu cấu trúc của thận đái tháo đường cho thấy sự dày trung mô, dày màng đáy cầu thận và những động mạch nhỏ. Các tổn thương đầu tiên xuất hiện là sự dày trung mô cầu thận gây tổn thương đơn hình thái hoặc đa hình thái, gây xâm lấn thành mao mạch. Xơ hóa cầu thận lan toả và phì đại trung mô kết hợp với dày màng đáy cầu thận chứa đầy các chất ái toan lên màu khi nhuộm PAS. Trong cầu thận xuất hiện tổn thương xuất tiết gọi là sự hyalin hóa.

Ở bệnh thận đái tháo đường, sau thời gian dài bị đái tháo đường các cầu thận chứa đầy một hỗn hợp dạng nốt hoặc lan toả phản ánh sự sản xuất chất mới của màng đáy cầu thận. Trong thực nghiệm trên chuột các protein và collagen của màng đáy cầu thận ở chuột có bệnh thận đái tháo đường được tổng hợp tăng gấp đôi so với những con chuột không đái tháo đường. Kích



thước, đường kính cầu thận, kích thước ống thận gần và diện tích bề mặt lọc của mao mạch cầu thận đều tăng khoảng 130% trong bệnh nhân đái tháo đường typ 1. Thể tích cầu thận tăng cùng với thời gian bị đái tháo đường. Độ dày của lớp biểu bì cũng tăng. Ngoài ra còn có sự lắng đọng của immunoglobulin và albumin trong màng cơ bản của ống thận và trong bao Bowman.

Gần đây, các nghiên cứu sinh thiết thận đã cho thấy các khác biệt về siêu cấu trúc thận có ý nghĩa giữa bệnh nhân đái tháo đường typ 1 và đái tháo đường typ 2 với sự tăng giống nhau AER. Trong các bệnh nhân đái tháo đường typ 1 có vi đạm niệu, sinh thiết thận thường cho thấy các bất thường siêu cấu trúc trong cầu thận. Trong đái tháo đường typ 2 với vi đạm niệu có 3 kiểu siêu cấu trúc được xác định: bệnh thận đái tháo đường điển hình (29,4%), bệnh thận không điển hình với không có hoặc có ít thay đổi cầu thận và những thay đổi mô kẽ ống thận trầm trọng không cân đối và hoặc sự hyalin hóa động mạch, hoặc xơ hóa cầu thận (41,2%) và cấu trúc thận bình thường chiếm 29,4%. Các nghiên cứu cùng nhóm gợi ý rằng có hai dạng vi đạm niệu trong đái tháo đường typ 2: một dạng kết hợp với mức tăng của yếu tố Von Willebrand, tổn thương thận và bệnh võng mạch đái tháo đường và dạng khác có đặc trưng bởi lượng yếu tố Von Willebrand bình thường, cấu trúc thận bình thường, không có hoặc có bệnh võng mạc đái tháo đường nhẹ.

Trong khoảng mười năm gần đây cho thấy nhiều nghiên cứu về bệnh thận đái tháo đường. Về cơ chế sinh bệnh, mối quan hệ cấu trúc - chức năng ở cầu thận. Bệnh thận đái tháo đường biểu hiện bởi sự kết hợp những thay đổi cấu trúc và chức năng tại thận dẫn tới sự to ra của thận và sự tăng khả năng lọc máu, tiếp theo là triệu chứng đạm niệu tăng tiến, sự phát triển lớp trung mô, dày màng đáy mao mạch cầu thận và xơ hóa mô kẽ ống thận. Tất cả các hình ảnh sớm của quá trình này đều được tìm thấy trong các thí nghiệm ở động vật bị đái tháo đường. Có hai thay đổi chức năng chủ yếu trong bệnh nhân đái tháo đường



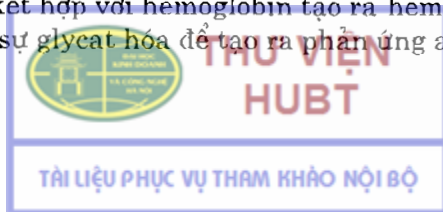
là thay đổi chuyển hóa và thay đổi huyết động của bệnh thận dài tháo đường tới những thay đổi các yếu tố tăng trưởng và cơ chế kích hoạt mạch máu cũng như tác động của tăng glucose huyết và sự glycat hóa.

4.1. Cơ chế chuyển hóa

Ở những bệnh nhân dài tháo đường được ghép thận, suy thận vẫn tiếp tục tiến triển, như nếu bệnh nhân đồng thời được ghép tụy thành công, sẽ có thể ngăn chặn hoặc ngừng diễn tiến của bệnh lý cầu thận. Lấy thận của bệnh nhân dài tháo đường đã có xơ hóa cầu thận lan toả và đạm niệu để ghép cho người không bị dài tháo đường thì sau 14 tháng ghép thận đã xuất hiện các biểu hiện suy thận. Giai đoạn đầu của bệnh thận dài tháo đường là sự liên quan tới thời gian mắc bệnh và mức độ của các loạn chuyển hóa. Gần đây người ta đưa ra một số quan điểm về cơ chế, giải thích tác động của tăng glucose huyết tới những thay đổi cấu trúc và chức năng protein kinase C trong mạch máu thận và sự kích hoạt theo con đường polyol. Các cơ chế này có thể kích hoạt các thay đổi huyết động, tác động những thay đổi trong yếu tố tăng trưởng và biểu hiện cytokin.

- Sự glycat hóa bậc cao: quá trình glycat hóa bậc cao đại diện cho một dãy các phản ứng phức tạp xảy ra khi glucose và các loại đường khử khác phản ứng với protein, lipid và các acid nucleic, cả ngoài và trong tế bào. Sự glycat hóa bậc cao là một cơ chế liên quan tới tăng glucose huyết dẫn tới những bất thường cấu trúc và chức năng của thận dài tháo đường. Nhưng hiện tượng này cũng có trong quá trình lão hóa và suy thận trên những người không dài tháo đường. Trong môi trường thích hợp, sự glycat hóa dẫn tới các biến chứng dài tháo đường được phát triển thông qua 3 giai đoạn, thường kéo dài khoảng 20 năm.

+ Giai đoạn đầu vào những năm 1970 là các nghiên cứu cho rằng glucose kết hợp với hemoglobin tạo ra hemoglobin A_{1c}, một phức hợp của sự glycat hóa để tạo ra phản ứng amadori.

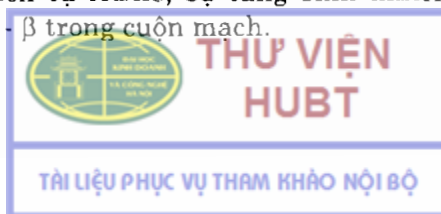


+ Giai đoạn 2 vào khoảng những năm 80 của thế kỷ phát hiện được các sản phẩm amadori được oxid hóa thành các chất trung gian có hoạt tính như deoxyglucoson, gắn kết với những protein có đời sống dài như collagen và cuối cùng tạo ra các sản phẩm của quá trình glycat hóa bậc cao (Advanced Glycation End Products - AGE).

+ Giai đoạn 3, các nghiên cứu chứng minh rằng các AGEs (Advanced Glycation End Products). Gắn vào các thụ thể đặc biệt trong đại thực bào, các tế bào nội mạc và những tế bào trung mô nuôi cấy. Sự kết hợp của các AGEs (Advanced Glycation End Products).

Các thụ thể của chúng trong tế bào trung mô dẫn đến sự tăng tạo các yếu tố tăng trưởng biến hình (Transforming Growth Factor β , TGF - β) và sự tăng tổng hợp các thành phần của màng nhầy nền gian mạch (matrix) ngoài tế bào.

Những nghiên cứu được tiến hành trên các tế bào trung mô chỉ ra rằng các kháng thể kháng yếu tố tăng trưởng nguồn gốc tiểu cầu (Platelet Derived Growth Factor, PDG - F) và TGF - β sẽ dẫn tới tăng sinh trung mô. Người ta chắc chắn rằng TGF - β là một cytolin tạo mảng xơ vữa, trong khi PDG - F tạo ra sự tăng sinh trong thận được chứng minh bằng thực nghiệm những thận của chuột bình thường. Có sự củng cố đối với vai trò gây bệnh của AGEs (Advanced Glycation End Products) trong thận đái tháo đường được cung cấp bởi các nghiên cứu aminoguanidine, một chất ức chế của sự glycat hóa bậc cao trong các mẫu chuột gây đái tháo đường và cho thấy strept aminoguanidine làm chậm sự phát triển albumin niệu và sự phát triển trung mô với sự làm giảm mức tăng AGEs (Advanced Glycation End Products). Liên quan đến đái tháo đường trong cầu thận và ống thận, các nghiên cứu tương tự cho thấy chất aminoguanide có tác dụng chống lại sự tích tụ AGEs, sự tăng sinh matrix ngoại bào và biểu hiện TGF - β trong cuộn mạch.



Bằng chứng trên thực nghiệm ủng hộ giả thuyết AGEs (Advanced Glycation End Products). Có vai trò gây bệnh trong bệnh thận đái tháo đường có thể là các sản phẩm glycat hóa sớm được quy cho là gây bệnh cho thận. Các protein đã được đổi theo con đường amadori cho thấy yếu tố gây ra sự biểu hiện gene collagen type IV trong tế bào trung mô nuôi cấy, chống lại bởi các kháng thể đơn dòng đi tới các protein này. Sự hiểu rõ hơn vai trò của sự glycat hóa và sự glycat hóa bậc cao trong bệnh thận đái tháo đường đòi hỏi sự chứng minh về các AGEs (Advanced Glycation End Products) và khảo sát tác động của chất ức chế trong quá trình glycat hóa bậc cao trong cả thực nghiệm và ở người đái tháo đường.

Tác động của protein kinase C: protein kinase C (PKC) là các serinethreonin kinase, chất này điều khiển các chức năng khác nhau của các tế bào mạch máu bao gồm sự co mạch, dòng máu chảy, sự tăng trưởng và sự tăng sinh tế bào, độ thấm thấu mạch máu và sự tổng hợp các protein matrix ngoại tế bào. Sự kích hoạt tính PKC (Protein kinase C) là cơ chế chủ yếu gây biến đổi chức năng trong bệnh nhân thận đái tháo đường. Một số nghiên cứu cho thấy rằng sự tăng glucose huyết làm tăng sự tổng hợp de-novo diacylglycerol gây ra sự hoạt hóa PKC trong dây mắt, động mạch chủ, tim, cầu thận của các động vật thí nghiệm gây đái tháo đường. Trong nghiên cứu gần đây chứng minh sự kích hoạt ưu tiên dạng β - II của PKC (Protein kinase C) trong động mạch chủ, tim, dây mắt và kích hoạt β -I trong cầu thận dẫn tới sự giảm albumin niệu và sự tăng lọc.

Con đường Polyol: trong các mô không phụ thuộc insulin để hấp thu glucose, sự tăng glucose huyết sẽ kích thích con đường polyol và kết quả là sự tích tụ sorbitol và giảm myoinositol tự do, giảm hoạt tính men ATP - ase Na/K. Con đường polyol được quy cho là gây bệnh thận đái tháo đường trên người.

Khi ức chế men khử aldose (men này điều chỉnh sự chuyển đổi glucose thành sorbitol) cho thấy có tác dụng làm giảm



protein niệu trong đái tháo đường thực nghiệm. Tuy nhiên, một số nghiên cứu khác với ức chế men khử aldose, sorbinil được sử dụng các liều khác nhau đủ để làm giảm mức sorbitol thận, không chỉ tác động có ý nghĩa trên độ lọc cầu thận, độ bài tiết albumin, mà còn trên mức lọc cầu thận và phì đại thận sau 7 tháng trên các chuột đái tháo đường do streptozotocin. Gần đây, một ức chế men khử aldose khác là epalrestat cho thấy làm giảm bớt sự tăng hoạt tính TGF - β và PKC (Protein kinase C) gây bởi glucose trên các tế bào trung mô nuôi cấy. Con đường polyol được quy cho gây ra những thay đổi mạch máu sớm của bệnh thận đái tháo đường. Ủng hộ điều này, một số nghiên cứu đã chứng minh rằng sự tăng lọc cầu thận trên các chuột đái tháo đường có thể phòng ngừa được khi sự ức chế men khử aldose.

4.2. Cơ chế huyết động

- Yếu tố tăng áp lực cầu thận: áp lực trong cầu thận tăng kết hợp với giãn mạch của tiểu động mạch đến cầu thận và co các tiểu động mạch đi là hình ảnh đặc trưng của bệnh thận đái tháo đường giai đoạn sớm. Cơ thể được điều chỉnh một phần bởi hệ thống renin-angiotensin trong thận. Nhóm Dzau's đã giới thiệu quan niệm của sự điều chỉnh tăng trưởng tế bào cơ trơn của mạch máu bởi angiotensin II, với VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) gây tăng sinh và TGF - β gây tác động kháng tăng sinh trong các nghiên cứu tế bào được phân lập. Quan niệm chung là chất co mạch như angiotensin II, endothelin, vasopressin và noradrenalin đưa tới sự tăng sinh cơ trơn và các chất giãn mạch như bradkinin, atrial natriuretic peptide (ANP) và prostacyclin dẫn tới các thay đổi đối ngược trong sự tăng trưởng cơ trơn của mạch máu. Cái này cũng được áp dụng với cầu thận cái giống như một mạng lưới mao mạch với tế bào trung mô hiện diện quanh tế bào biệt hóa.



Người ta chứng minh rằng hệ thống renin - angiotensin trong thận được hoạt hóa trong đái tháo đường. Angiotensin ngoại sinh được cho là làm tăng tổng hợp matrix ngoại bào bởi sự kích thích sản xuất fibrogenic cytokine TGF - β cũng như kích hoạt TGF - β trong các tế bào trung mô chuột nuôi cấy và do đó không phụ thuộc vào áp lực máu hệ thống hay áp lực trong cầu thận. Điều quan trọng của hệ thống renin - angiotensin của môi trường in vivo trong bệnh sinh của bệnh thận đái tháo đường được ủng hộ bởi phát hiện rằng renin huyết thanh toàn phần tăng trước khi có vi đạm niệu trong đái tháo đường, có tác dụng gián tiếp bảo vệ thận thông qua ức chế men chuyển trong bệnh thận đái tháo đường. Các chất kích hoạt mạch máu không phải peptid có thể cũng liên quan tới sự điều chỉnh những thay đổi mạch máu kết hợp với bệnh thận đái tháo đường. Sự tổng hợp nitric oxid (NO) tăng kết hợp với sự tăng lọc. Tuy nhiên, khó mà xác định những thay đổi trong sự sản xuất NO đóng vai trò có tính nguyên nhân hay chúng chỉ là thứ phát làm tăng dòng máu thận gây ra bởi một cơ chế khác.

Cơ chế huyết động điều khiển trong cầu thận cung cấp bởi sự tác động các tế bào trung mô dẫn tới sự sản xuất tăng matrix ngoại bào và được điều chỉnh bởi TGF - β , angiotensin II cho thấy có tác động ngoài cầu thận cũng như cầu thận, angiotensin kích thích TGF - β và sự sản xuất matrix protein trong gian bào tế bào fibroblast của thận và các tế bào biểu bì ống lượn gần của thận. Như vậy hệ thống renin - angiotensin liên quan tới sự làm dày màng đáy ống thận và xơ hóa mô kẽ là đặc trưng của bệnh thận đái tháo đường. Trong đái tháo đường thực nghiệm, việc ngăn chặn hệ thống renin - angiotensin dẫn tới không chỉ sự giảm sao chép gen tạo matrix ngoại tế bào cầu thận mà còn làm giảm sự hiện diện gen TGF - β và collagen trong mô kẽ ống thận. Các nghiên cứu mới này làm tăng khả năng làm chậm xuất hiện triệu chứng vi đạm niệu bởi ức chế men chuyển được điều chỉnh không bởi tác động cầu thận mà cả tác động mô kẽ ống thận.



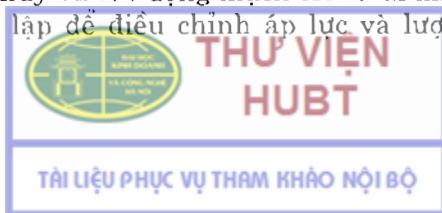
THƯ VIỆN
HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

+ Yếu tố tăng tưới máu: bất thường đầu tiên của bệnh nhân đái tháo đường có thể là sự tăng tưới máu thận mạn tính. Sự giãn động mạch cầu thận đến và đi khỏi cầu thận làm tăng lưu lượng huyết tương qua thận, làm tăng gradien áp lực thủy tĩnh qua mao mạch, qua màng đáy cầu thận, gây ra protein niệu. Trên người da đỏ (bộ tộc) Pima bị đái tháo đường typ 2 qua nghiên cứu cho thấy có sự biến đổi của hàng rào lọc và độ lọc cầu thận làm tăng lượng protein được lọc. Sự thiếu máu thận có thể dẫn tới sự tăng tưới máu thận. Mức hemoglobin glucid hóa tăng, mức 2,3 - diphosphoglycin của tế bào hồng cầu giảm sẽ làm tăng độ nhớt của huyết tương và làm giảm sự biến dạng của tế bào hồng cầu. Thêm vào đó, glucagon và hormon tăng trưởng tăng trong bệnh nhân đái tháo đường kiểm soát kém và tăng glucose huyết sẽ làm tăng tưới máu thận. Các yếu tố khác đóng vai trò trong sự tăng tưới máu thận: thể ceton, khẩu phần nhiều protein, giảm renin, đáp ứng kém với catecholamin hay angiotensin làm thay đổi chuyển hóa calcium - sự sản xuất kinin tăng có thể làm giãn mao mạch cầu thận prostaglandin. Vai trò tăng tưới máu thận được ủng hộ bởi những quan sát về sự giảm tưới máu thận đường như bảo vệ khỏi bệnh thận đái tháo đường.

Ở mô hình chuột bị đái tháo đường hẹp động mạch thận một bên có sự giảm dày lên của lớp trung mô và giảm sự tích tụ các aminoglobulin và các bỏ thể trong thận, giảm tưới máu nhưng bệnh cầu thận đái tháo đường vẫn tiến triển trong khi đó thận được tưới máu bình thường. Người ta thấy một bệnh nhân đái tháo đường với hẹp động mạch thận một bên đã có tổn thương bệnh thận đái tháo đường trong thận có động mạch bình thường nhưng không phát hiện bệnh thận đái tháo đường trong thận bị giảm tưới máu do hẹp động mạch thận.

+ Yếu tố tăng huyết áp: ở thận các tiểu động mạch liên thủy, liên tiểu thủy và các động mạch tới và đi khỏi cầu thận có thể co giãn độc lập để điều chỉnh áp lực và lượng máu ở cầu



thận. Nếu huyết áp hệ thống giảm, động mạch tới cầu thận sẽ giãn nở để duy trì độ lọc cầu thận. Khi huyết áp hệ thống tăng, động mạch tới cầu thận sẽ co thắt để giảm áp lực ở cầu thận. Trên bệnh nhân đái tháo đường do ảnh hưởng của prostaglandin tại chỗ và một số yếu tố như atrial natriuretic peptid động mạch tới cầu thận giãn nở nhiều hơn, do đó áp huyết hệ thống được quyền trực tiếp đến cầu thận và tăng huyết áp hệ thống là mối đe dọa trực tiếp làm tăng áp lực cầu thận.

Sự dày lên của lớp trung mô và xâm lấn của nó trên bề mặt mao mạch khi đạt đến mức bệnh lý sẽ kết hợp với tăng huyết áp, giảm độ lọc cầu thận và albumin niệu, tức là xuất hiện bệnh thận đái tháo đường lâm sàng. Ở giai đoạn này của bệnh thận đái tháo đường hiệu quả của các thuốc điều trị cao huyết áp sẽ làm chậm sự tiến triển của bệnh thận đái tháo đường. Parving và cộng sự đã chứng minh sự giảm albumin niệu và làm chậm lại sự giảm độ lọc cầu thận bằng kiểm soát tốt cao huyết áp.

+ Yếu tố tăng trưởng: liên quan đến bệnh thận đái tháo đường là đặc trưng bởi sự tổng hợp tăng và sự thoái biến giảm của matrix ngoại bào, gây ra sự phát triển trung mô và xơ hóa mô kẽ ống thận. Sự giảm độ lọc cầu thận do mất bề mặt lọc cầu thận là kết quả của sự tăng sinh trung mô ngoài ra còn có mối quan hệ gần gũi thể tích mô kẽ và chức năng thận suy giảm. Có bằng chứng rằng các ống thận góp phần trong sự bài tiết albumin và dẫn tới sự tiến triển của đạm niệu trong đái tháo đường thực nghiệm. Các tài liệu này gợi ý rằng sự kích thích các yếu tố tăng trưởng và các cytokin trong mô kẽ thận cũng có tầm quan trọng như vai trò của cầu thận.

Cả trên người đái tháo đường và trên mô hình đái tháo đường thực nghiệm đều hiện diện tình trạng phì đại thận. Các yếu tố tăng trưởng kết hợp với sự phì đại thận trong các mô hình chuột đái tháo đường, bao gồm các yếu tố tăng trưởng giống insulin (IGF – I), yếu tố tăng trưởng biểu bì (Epidermal Growth Factor, EGF) và TGF – β . Tuy nhiên, trong các yếu tố



THƯ VIỆN
HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

tăng trưởng này chỉ TGF - β là có ý nghĩa trong bệnh sinh của xơ hóa cầu thận và xơ hóa mô kẽ ống thận phát triển trong quá trình tiến triển lâu dài bệnh đái tháo đường. Cơ chế của tác động gây xơ hóa của TGF - β là có nhiều và bao gồm cả kích thích sự tổng hợp matrix ngoài tế bào và sự ức chế thoái giáng của chúng. Mức TGF - β tăng trong đái tháo đường trên cả người và trên cả mô hình đái tháo đường thực nghiệm. Trong đái tháo đường mức TGF - β tăng được tìm thấy cả trong cầu thận và trong mô kẽ ống thận. Glucose, angiotensin II, sự kéo căng tế bào, cao huyết áp và AGEs đều dẫn đến điều chỉnh sự hiện diện của TGF - β . Sự điều trị với insulin, ức chế men chuyển và aminoguanidin cho thấy làm giảm TGF phát triển trong đái tháo đường. Mặc dù đã có những bước tiến trong mối quan hệ giữa cơ chế chuyển hóa và cơ chế huyết động. Các cơ chế liên quan đến sự phì đại thận sớm và phì đại cầu thận, trong khi thận còn giữ cấu trúc bình thường liên quan thế nào tới quá trình xơ hóa cầu thận trong các giai đoạn bệnh thận đái tháo đường là vẫn chưa rõ.

+ Yếu tố di truyền: có sự ấn định trước về di truyền đối với bệnh thận đái tháo đường. Có tỷ lệ xuất hiện bệnh thận đái tháo đường khác nhau trong những dân tộc khác nhau. Sự khác nhau đó khiến người ta nghĩ tới các yếu tố di truyền. Người ta tìm thấy khoảng 65% bệnh nhân đái tháo đường typ 2 người da đỏ pima có bằng chứng về sự xơ hóa cầu thận trên sinh thiết tử thi thận, mặc dù tỷ lệ bệnh nhân thận giai đoạn cuối trên đái tháo đường typ 2 là không nhiều, cũng có một số gia đình có nhiều thành viên bị đái tháo đường nhưng có ít người bị bệnh thận đái tháo đường, trong khi đó ở các gia đình khác hơn 80% bị ảnh hưởng bởi bệnh thận đái tháo đường. Ở đây, nguyên nhân di truyền bệnh thận đái tháo đường được mô tả bởi sự khác biệt DNA trong gen của men chuyển angiotensin (ACE), tăng kích hoạt angiotensin I thành angiotensin II có tính chất co mạch và kích hoạt bradykinin có tính chất giãn mạch. Tuy



nhiên môi liên quan giữa gen men chuyển AGE và sự tiên đoán bệnh thận đái tháo đường vẫn là vấn đề còn đang được bàn cãi.

+ Yếu tố rối loạn lipid máu: tăng lipid máu được coi là nguyên nhân gây tổn thương cầu thận tiến triển trong bệnh thận đái tháo đường. Sự phát triển bệnh thận đái tháo đường có thể dẫn tới tăng lipid máu, tuy nhiên có một số tài liệu gợi ý rằng tăng lipid máu được quy là gây ra sự phát triển bệnh thận đái tháo đường. Trên các động vật thí nghiệm sự tăng cholesterol khẩu phần ăn dễ gây phát triển xơ hóa cầu thận, nhiễm urê máu và hội chứng thận hư, trong khi điều trị giảm lipid máu sử dụng clofibrate hay lovastatin làm giảm tổn thương cầu thận. Lovastatin cũng làm giảm sự phát triển xơ hóa cầu thận ở những con chuột Zucker mập phì có tính chất di truyền, một mẫu động vật đái tháo đường typ 2.

Đối với bệnh thận đái tháo đường, sự lắng đọng lipid ống thận, mạch máu và cầu thận đã được tìm thấy dẫn đến giả thuyết rằng lipid có thể giữ một vai trò bệnh sinh quan trọng trong tổn thương thận tiến triển, đó là sự dày trung mô đặc trưng có thể là do sự kết hợp của tăng lipid máu và tăng áp lực cầu thận. Trong nghiên cứu 94 bệnh nhân đái tháo đường typ 2 theo dõi trong 5 năm, người ta thấy rằng sự phát triển albumin niệu 24h liên quan tới mức cholesterol toàn phần trung bình ban đầu và trong suốt quá trình nghiên cứu, gợi ý rằng tăng cholesterol máu có thể thúc đẩy sự phát triển bệnh thận đái tháo đường. Nồng độ cholesterol toàn phần huyết thanh tăng là một yếu tố nguy cơ độc lập đối với sự phát triển bệnh thận đái tháo đường khởi phát và rõ rệt trong nghiên cứu 191 bệnh nhân đái tháo đường typ 2 với đạm niệu lúc đầu bình thường theo dõi trong khoảng 5-8 năm. Những số liệu cùng với tác động của điều trị giảm lipid máu trên động vật thí nghiệm, gợi ý rằng điều trị tăng lipid máu có thể cải thiện sự phát triển bệnh thận trong các bệnh nhân đái tháo đường typ 2.



THƯ VIỆN
HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

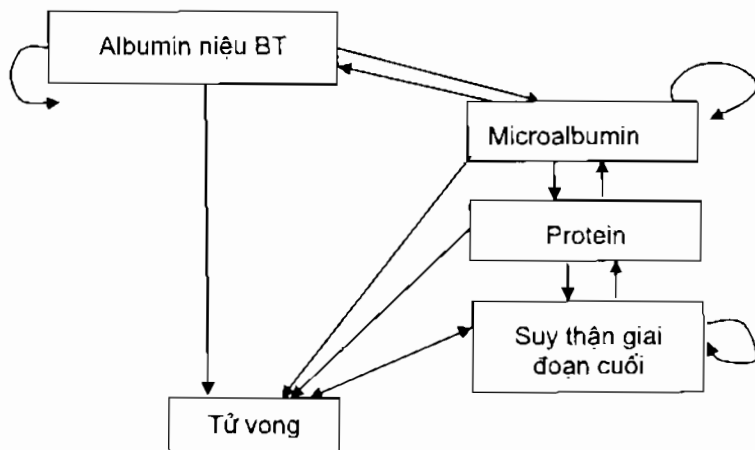
Tác động có lợi trên sự bài tiết albumin của việc làm giảm mức cholesterol và triglycerid đã được thông báo trong những nghiên cứu thời hạn ngắn có số lượng ít bệnh nhân đái tháo đường typ 2 được điều trị với pravastatin. Gần đây hơn tác động bảo vệ thận của điều trị giảm lipid máu đã được phát hiện trong nghiên cứu kiểm soát với giả dược ngẫu nhiên ở 36 bệnh nhân đái tháo đường typ 2 có tăng cholesterol máu và protein niệu lớn hơn 0,15g/ngày đã được điều trị với lovastatin hay giả dược trong 2 năm. Điều trị với lovastatin làm giảm 26%, 30% và 18% cholesterol toàn phần, LDL - cholesterol và ApoB. Không có thay đổi có ý nghĩa LDL -cholesterol, cholesterol toàn phần và ApoB được thấy trong nhóm dùng giả dược. Bởi vì khuynh hướng tăng trong nhóm giả dược. Triglycerid huyết tương trở nên thấp hơn một cách có ý nghĩa thống kê trong nhóm dùng lovastatin tới 46% ở tháng 24. Mức lọc cầu thận được đo sử dụng EDAT có đánh dấu Cr⁵¹ khác biệt có ý nghĩa thống kê trong nhóm giả dược được sau 24 tháng, nhưng sự thay đổi không có ý nghĩa trong nhóm thống kê trong những bệnh nhân được điều trị với lovastatin. Sự tăng creatinin máu là có ý nghĩa ở nhóm giả dược ở tháng 12 và 24, nhưng trở nên có ý nghĩa ở nhóm dùng lovastatin chỉ sau 24 tháng. Những phát hiện này gợi ý rằng sự đưa về bình thường trong các trường hợp có tăng lipid máu có thể làm chậm sự tiến triển của bệnh thận đái tháo đường ở những bệnh nhân đái tháo đường typ 2, mặc dù tác động trực tiếp của lovastatin trên sự tăng sinh tế bào trung mô thì chưa được kết luận.

Cơ chế tăng lipid máu làm thế nào dẫn tới tổn thương thận là vẫn chưa rõ, mặc dù các thụ thể LDL và các thụ thể quét dọn được chứng minh trên tế bào trung mô và biểu bì cầu thận trên thận người, sự hấp thu thụ thể của VLDL và LDL bởi các tế bào biểu bì cầu thận đã được thông báo là bị rối loạn trong môi trường in vitro. Các cấu trúc cầu thận phần trung mô và các tế bào nội mạc được biết là có khuynh hướng gắn các lipoprotein đã bị biến đổi.



Giai đoạn bệnh lý cầu thận và điều trị

Điều trị	Phân loại giai đoạn cầu thận				
	I	II	III	IV	V
Giai đoạn					
Kiểm soát glucose máu	→				
Kiểm soát huyết áp		→			
Chế độ ăn ↓ protein			→		
Lọc máu ghép thận				→	



Sơ đồ diễn biến bệnh lý cầu thận



Sự tiến triển tự nhiên của bệnh lý thận do đái tháo đường

	Bình thường	Bệnh lý cầu thận sớm	Bệnh lý cầu thận tiến triển
Áp lực lọc cầu thận	35 mmHg	45 mmHg	> 45 mmHg
Độ dày lòng mạch cầu thận (vùng cơ bản)	5,5 mm	5,5 mm	10 – 20 mm
Nồng độ albumin niệu	Nồng độ bình thường	- Macroalbumin niệu Tăng áp lực mao mạch	- Macroalbumin - Tăng kích thước lỗ lọc màng cơ bản - Tăng áp lực mao mạch

Mức độ albumin niệu (định lượng phương pháp miễn dịch)

Thận	BT	Microalbumin	Macroalbumin	
Tỷ lệ bài tiết albumin bất kỳ	< 30	30 - 300µg/ phút	> 300 µg/ phút	Bất kỳ
Bài tiết qua đêm	< 20	20 – 200 µg/ phút	> 200 µg/ phút	Qua đêm
Tỷ lệ bài tiết albumin, creatinin	< 1,9 < 2,8	1,9 – 28µg/ phút 2,8 - 40µg/ phút	> 28 µg/ mol	nam
			> 40 µg/ mol	nữ

Yếu tố di truyền tới bệnh lý thận do đái tháo đường:

- Tăng huyết áp
- Bệnh lý mạch máu con



**THƯ VIỆN
HUBT**

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Bệnh lý võng mạc mắt
- Bệnh lý thần kinh
- Rối loạn mỡ máu

5. Tiến triển biến chứng thận do đái tháo đường

5.1. Giai đoạn 1

Thận to ra và tăng mức lọc cầu thận. Đây là giai đoạn sớm nhất của bệnh lý cầu thận do đái tháo đường là tăng mức lọc cầu thận và thấy thận to ra. Cho tới nay chưa có giả thuyết nào có thể giải thích một cách đầy đủ về hiện tượng này. Tuy nhiên khi sử dụng insulin để điều trị tích cực glucose huyết thì hiện tượng này được cải thiện một cách rõ rệt. Sau 8 ngày điều trị thì áp lực lọc cầu thận đã giảm và giảm rõ rệt sau 3 tháng điều trị.

5.2. Giai đoạn 2

Có hiện tượng giãn màng nang mao mạch cầu thận và dày lên màng cơ bản cầu thận. Hiện tượng này xuất hiện sau 18-36 tháng xuất hiện đái tháo đường typ 1 và rõ nhất từ 3-5 năm sau khi mắc bệnh đái tháo đường typ 1, lòng mạch cầu thận bị hẹp lại.

5.3. Giai đoạn 3: giai đoạn xuất hiện microalbumin niệu.

Giai đoạn này chức năng của cầu thận chưa thay đổi và chưa có mối tương quan chặt chẽ giữa tổn thương cầu thận và chức năng của cầu thận, về mặt mô học cho thấy có sự xơ hóa tổ chức gian mạch cầu thận nhiều, chỉ có một số ít mạch máu là chưa tổn thương.

Khi bài tiết $> 30 \mu\text{g}/24$ giờ, microalbumin được gọi là biểu hiện sớm bệnh lý cầu thận do đái tháo đường.

Tỷ lệ có microalbumin niệu tăng lên có liên quan chặt chẽ tới tình trạng tăng huyết áp, không kiểm soát tốt glucose huyết,



chế độ ăn tăng đạm, hoạt động thể lực quá mức, nhiễm khuẩn đường tiết niệu.

Ở bệnh nhân đái tháo đường typ 1 sau 5-15 năm mắc bệnh sẽ có khoảng 25-40% bệnh nhân có microalbumin niệu > 30 μ g/24 giờ.

5.4. Giai đoạn 4

Có biểu hiện lâm sàng bệnh lý cầu thận do đái tháo đường. Ở giai đoạn này bắt đầu xuất hiện protein niệu và mức lọc cầu thận bắt đầu giảm.

Phần lớn bệnh nhân giai đoạn này có tăng huyết áp, phù nhẹ mắt cá chân, đầu gối. Bài xuất protein qua nước tiểu > 500mg/24giờ

Bệnh nhân đái tháo đường typ 1 mắc bệnh trên 10 năm thì có khoảng 28% bệnh nhân có protein niệu > 200mg/24 giờ (Macroalbumin)

5.5. Giai đoạn 5: suy thận giai đoạn cuối

- Khoảng 30-40% bệnh nhân đái tháo đường typ 1 sau thời gian bị bệnh từ 20-30 năm bị suy thận giai đoạn cuối cần lọc thận hoặc ghép thận.
- Bệnh nhân có biểu hiện lâm sàng rõ rệt của suy thận giai đoạn cuối: thiếu máu, phù toàn thân, urê creatinin tăng cao trong máu, đái ít, mức lọc cầu thận giảm nặng.

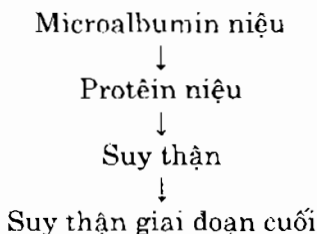
5.6. Đái tháo đường typ 2 và bệnh lý thận

Theo nghiên cứu của Haris và cộng sự tại Western Australia cho thấy bệnh nhân bị đái tháo đường type 2 tiến triển âm thầm từ 9-12 năm mới có biểu hiện lâm sàng, do đó đa số bệnh nhân đái tháo đường typ 2 được chẩn đoán ở giai đoạn này đã có biến chứng vi mạch phụ bệnh lý võng mạc đái tháo



đường. bệnh lý cầu thận đái tháo đường chiếm tỷ lệ 2,5-10% ở thời điểm chẩn đoán. Theo Nelsson và cộng sự thì ở giai đoạn chẩn đoán đái tháo đường type 2 có khoảng 10% bệnh nhân có microalbumin niệu và tiến triển tới suy thận giai đoạn cuối chỉ trong vòng 5-25 năm.

Damsgaard và cộng sự 2001 nghiên cứu 223 người 60-70 tuổi ở Đan Mạch cho thấy nhóm đái tháo đường có microalbumin niệu chết trong vòng 63 tháng đến 83 tháng ở 23 trường hợp so với 8 trường hợp tử vong không có microalbumin niệu. Các yếu tố tăng huyết áp, chế độ ăn tăng đạm cũng ảnh hưởng tới tiên lượng bệnh.



Sơ đồ tiến triển bệnh lý thận đái tháo đường.

6. Điều trị

Điều trị bệnh lý thận đái tháo đường hết sức phức tạp, đặc biệt là suy thận giai đoạn cuối. Để điều trị bệnh lý cầu thận đái tháo đường có hiệu quả phải có sự phối hợp của các chuyên gia trong nhiều lĩnh vực như:

- Nội tiết, Tim mạch, Thần kinh, Dinh dưỡng, Nhân khoa, Tiêu hóa, Thận học
- Phẫu thuật

Chỉ có sự phối hợp chặt chẽ và hiệu quả của các chuyên gia chúng ta mới có hy vọng việc điều trị bệnh lý cầu thận đái tháo đường có hiệu quả.



Điều trị tăng huyết áp: nhiều nghiên cứu cho thấy rõ vai trò của tăng huyết áp tới sự tiến triển của bệnh lý cầu thận đái tháo đường. Đối với những trường hợp có sự tiến triển của bệnh lý cầu thận đái tháo đường. Đối với những trường hợp quản lý glucose huyết và huyết áp tốt thì bệnh lý cầu thận giảm 50-70% so với chỉ quản lý tốt glucose huyết thì đạt 18% có cải thiện bệnh lý cầu thận đái tháo đường.

Thuốc được lựa chọn hàng đầu là ức chế men chuyển do có tác dụng làm giảm mức lọc cầu thận → giảm microalbumin niệu → giảm sự tiến triển của bệnh lý cầu thận đái tháo đường. Tuy nhiên phải hết sức lưu ý ở những người nhiều tuổi, người bị hẹp động mạch thận hoặc người già có xơ hóa động mạch thận lan tỏa, ở phụ nữ có thai và cho con bú.

Theo nghiên cứu UKPDS so sánh khả năng giảm microalbumin niệu của hai nhóm ức chế men chuyển và chẹn beta giao cảm, cho thấy kết quả tương đương nhau, tuy nhiên số lượng bệnh nhân nghiên cứu chưa nhiều.

Nhóm chẹn kênh calci ít được chọn.

Tăng mỡ máu được coi là yếu tố nguy cơ cao và là yếu tố nguy cơ độc lập của bệnh lý cầu thận đái tháo đường vì vậy phải điều trị tích cực tình trạng rối loạn mỡ máu đặc biệt là bệnh nhân đái tháo đường typ 2.

Kiểm soát glucose huyết: glucose huyết tăng cao mạn tính gây tổn thương các cơ quan và tổ chức của cơ thể, đặc biệt là tổn thương các vi mạch máu. Theo DCCT nghiên cứu cho thấy nếu quản lý tốt glucose huyết sẽ giảm 54% albumin niệu và 39% microalbumin niệu, nếu giảm $HbA_{1c} < 7,2\%$ thì giảm mù tới 72%, suy thận giai đoạn cuối giảm 87%, cắt cụt chân giảm 67% ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2.

UKPDS thì cứ giảm HbA_{1c} được 1% thì giảm nguy cơ biến chứng vi mạch tới 20-30% và do đó giảm được tổn thương cầu thận do đái tháo đường.



THƯ VIỆN
HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Đối với bệnh nhân đái tháo đường typ 1: phải sử dụng insulin điều trị tích cực để kiểm soát tốt glucose huyết.

Đối với bệnh nhân đái tháo đường typ 2:

- Chưa có suy thận: phối hợp thuốc để điều trị, bằng mọi giá phải quản lý tốt glucose huyết, nhóm thuốc được ưa dùng là rosiglitazone (avandia), Sulfonylurea.

- Bệnh nhân có suy thận độ II: nên dùng insulin. Nhiều tác giả khuyên nên mạnh dạn sử dụng insulin sớm ngay khi bệnh nhân có biểu hiện thất bại thứ phát với thuốc sulfonyl-urea hoặc không đáp ứng với bất kỳ thuốc nào (rosiglitazone, metformin) mặc dù chưa có suy thận.

Nhiễm khuẩn tiết niệu: khi chẩn đoán nhiễm khuẩn tiết niệu ở bệnh nhân đái tháo đường là phải điều trị ngay không chờ kết quả cấy nước tiểu, đồng thời điều trị ngay các yếu tố tổn thương cơ của nhiễm khuẩn tiết niệu.

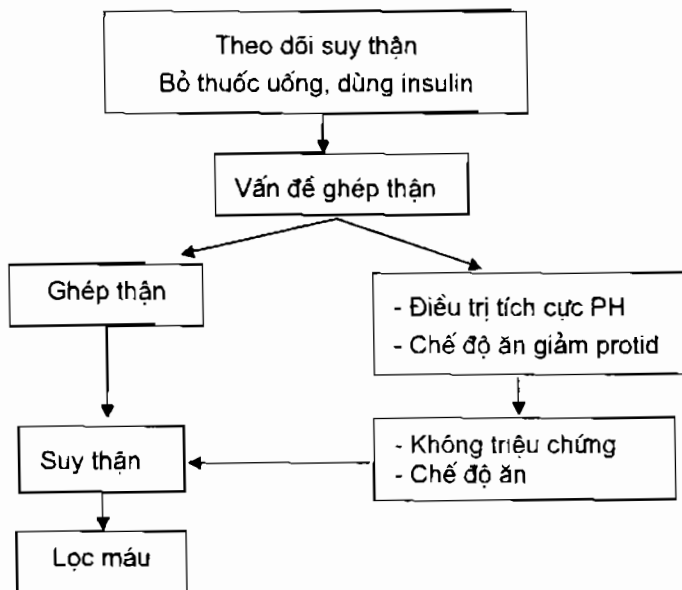
Chế độ ăn hạn chế protid: nhiều nghiên cứu cho thấy chế độ ăn giảm protid có tác dụng giảm tình trạng tăng mức lọc cầu thận, giảm áp lực cầu thận, làm chậm sự tiến triển của bệnh lý cầu thận đái tháo đường. Lượng protid khuyên dùng từ 0,6-0,8 gam/kg/ngày. Tuy nhiên có một số trường hợp do chế độ ăn giảm đạm có thể gây mệt mỏi, yếu cơ, giảm khả năng vận động và làm việc. Để tránh tình trạng này, tùy trường hợp cụ thể để có chế độ ăn đạm thích hợp.

- Kiểm tra nồng độ microalbumin niệu hàng năm
- Điều trị tăng urê, creatinin:
- Lọc máu: lọc máu chu kỳ, lọc máu tại nhà
- Lọc màng bụng: lọc màng bụng chu kỳ, lọc màng bụng liên tục qua đêm



Điều trị microalbumin niệu: có microalbumin niệu nhưng huyết áp bình thường

	Theo dõi	Ngừng điều trị
Microalbumin niệu > 30 µg/phút	<ul style="list-style-type: none"> - Đo huyết áp hàng ngày - Siêu âm tim - Định lượng albumin niệu - XN lipid, creatinin, điện giải - HbA1c - Kiểm soát glucose máu hàng ngày 	<ul style="list-style-type: none"> - Huyết áp < 130/ 80 - AF < 7 mm - Yếu tố nguy cơ: mỡ máu, hút thuốc - Điều trị các biến chứng mạn tính tích cực - Dùng ức chế men chuyển liều thấp để làm giảm microalbumin



Sơ đồ điều trị suy thận do đái tháo đường khi creatinin > 250 mmol/l



Theo hiệp hội thận lọc châu Âu cho thấy tỷ lệ bệnh lý thận giai đoạn cuối ở dải tháo đường là:

- Lọc máu: 60 %
- Ghép thận: 18 %
- Lọc máu ngoài thận chu kỳ: 3 %
- Lọc màng bụng: 19 %

III. BIẾN CHỨNG MẮT DO ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

Từ năm 1877 Mackenzie đã phát hiện các phình mao mạch và xuất huyết võng mạc ở bệnh nhân đái tháo đường. Đến năm 1938 Khein và Hanum mô tả chi tiết bệnh lý võng mạc tăng sinh. Ngày nay người ta biết rằng có tới 10% bệnh nhân đái tháo đường có bệnh lý võng mạc và sau 10 năm là 30% đến 50%, sau 20 - 30 năm là 80%.

Biến chứng mắt do đái tháo đường là một trong những biến chứng mạn tính thường gặp. Biến chứng sớm xuất hiện như giảm thị lực, đục thủy tinh thể, glaucome. Đặc biệt là gây mù mắt, đây là nguyên nhân chủ yếu gây mù lòa hàng năm ở tuổi 20-74 ở Mỹ (Diabetes care 2003).

Nghiên cứu WESDR ở Mỹ (Wisconsin Epidemiologic study of diabetic retinopathy) cho thấy từ 1980-1982 có khoảng 700.000 người bị bệnh lý võng mạc tăng sinh do đái tháo đường. Theo WESDR xác định, có 63.000 trường hợp mắc bệnh lý võng mạc tăng sinh mới xuất hiện hàng năm, 29.000 người mắc bệnh lý võng mạc tăng sinh có nguy cơ mù. 50.000 người có phù nề võng mạc do đái tháo đường xuất hiện hàng năm tại Mỹ.

Theo Dolnald 2003 cho thấy thời gian mắc bệnh > 20 năm thì có khoảng 10% bệnh nhân đái tháo đường type 1 có biến chứng võng mạc và trên 60% bệnh lý võng mạc ở bệnh nhân đái tháo đường type 2.



THƯ VIỆN
HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Nghiên cứu WESDR Mỹ cho thấy trên 86% người trẻ bị mù là do biến chứng võng mạc đái tháo đường. Ở người già khoảng 1/3 trường hợp mù là do bệnh lý võng mạc đái tháo đường.

Gardner, Jerry 10/ 2003 cho thấy 21% bệnh nhân đái tháo đường type 2 phát hiện bệnh lý võng mạc do đái tháo đường ngay ở thời điểm mới chẩn đoán đái tháo đường. Trong vòng 20 năm mắc bệnh thì 100% bệnh nhân đái tháo đường type 1 có biến chứng võng mạc do đái tháo đường.

1. Sinh bệnh học

Sinh bệnh học của bệnh lý võng mạc do đái tháo đường cho tới nay còn nhiều vấn đề chưa thống nhất. Sự xuất hiện và tiến triển của bệnh lý võng mạc do đái tháo đường có thể là hậu quả của một loạt các yếu tố tác động lẫn nhau và thay đổi rất khác nhau tùy từng cá nhân. Các yếu tố glycosylation, proteinkinase C và phân bố dòng máu có thể đóng vai trò rất quan trọng trong sự xuất hiện bệnh lý võng mạc đái tháo đường. Trước khi xuất hiện phình mạch máu võng mạc thì các yếu tố tăng trưởng I, VEGF có vai trò nhất định trong bệnh sinh của bệnh lý võng mạc.

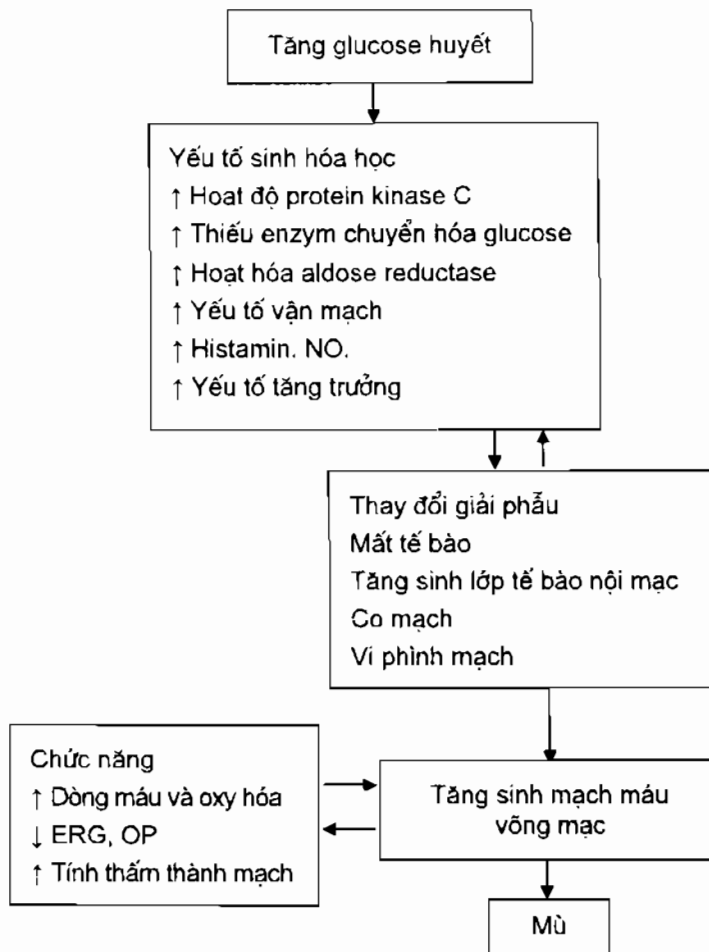
Tổn thương mạch máu:

- Những thay đổi về thành mạch: có sự giảm hoặc biến mất trước lâm sàng của các tế bào Pericyte (tế bào trong thành mạch) dẫn đến sự hình thành các vi phình mạch.
- Những thay đổi về sinh huyết học (hemobiological) dẫn đến tăng kết dính tiểu cầu và hồng cầu, tăng sức cản dòng máu.
- Những thay đổi về huyết động học: tăng glucose huyết gây tăng dòng máu và giảm sự điều hoà của tuần hoàn võng mạc.
- Tăng tính thấm mao mạch.
- Thiếu máu do vi tắc các mao mạch: khi hẹp, tắc các vi mạch kéo dài sẽ có phản ứng tự sửa chữa bằng cách phát triển các mạch máu tân tạo.



THƯ VIỆN
HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ



Sơ đồ bệnh sinh bệnh lý võng mạc do đái tháo đường:

– Vai trò của tăng glucose huyết: trực tiếp hoặc gián tiếp tác động lên thành mạch và dòng tuần hoàn vi mạch.

Hậu quả: từ tất cả những thay đổi trên sẽ dẫn đến 3 hậu quả chính:



- Tăng tính thấm mao mạch gây phù và xuất tiết.
- Tác nghẽn mao mạch gây thiếu máu, dẫn đến hình thành các mạch máu tân tạo.
- Giãn mạch dẫn đến hình thành các vi phình mạch.

2. Các yếu tố nguy cơ và phương pháp điều trị

2.1. Thời gian mắc bệnh đái tháo đường

Thời gian mắc bệnh đái tháo đường luôn là yếu tố nguy cơ cao nhất của bệnh lý võng mạc đái tháo đường. Thời gian mắc đái tháo đường càng dài thì tỷ lệ và mức độ nặng của bệnh lý võng mạc càng tăng.

Ronald Klein 2001 cho thấy thời gian mắc bệnh càng dài thì tỷ lệ mắc bệnh lý võng mạc càng tăng như sau:

- Thời gian mắc đái tháo đường
 - < 5 năm: tỷ lệ bệnh lý võng mạc đái tháo đường: 20%
 - 5-10 năm: 26-30%
 - > 10-15 năm: 80%
 - > 20 năm: 100%

- Tỷ lệ bệnh lý võng mạc tăng sinh ở bệnh nhân đái tháo đường có liên quan tới thời gian mắc bệnh như sau:

- Từ 5-10 năm: bệnh võng mạc tăng sinh 4-7%
- >10-15 năm: 20%
- >15-20 năm: 60%
- >20 năm: 63-80%

Theo Jerry, Fredrick 2003: ở người trẻ bị đái tháo đường, tỷ lệ bệnh lý võng mạc là:



Thời gian mắc bệnh >3 năm: 8%

> 5 năm: 25%

> 10 năm: 60%

> 15 năm: 80%

Theo nghiên cứu WESDR cho thấy ở người trẻ mắc đái tháo đường thì tỷ lệ bệnh lý võng mạc:

Trong 5 năm đầu là 0%

Từ 13-14 năm: 27,9%

Trên 15 năm: 70-80%

Đối với người có tuổi, người mắc bệnh đái tháo đường typ 2, do bệnh đái tháo đường đã tiến triển nhiều năm trước khi được chẩn đoán vì vậy đa số bệnh nhân đã có biểu hiện của bệnh lý võng mạc do đái tháo đường. Các biểu hiện thường gặp là giảm thị lực, tăng nhãn áp. Vì vậy phải khám các bác sĩ chuyên khoa mắt ngay sau khi đái tháo đường được chẩn đoán.

2.2. Khả năng kiểm soát glucose huyết

Các nghiên cứu dịch tễ học cho thấy tăng glucose huyết mạn tính có liên quan chặt chẽ tới tỷ lệ và sự tiến triển của bệnh lý võng mạc do đái tháo đường.

Theo Klein & WESDR nghiên cứu ở người >29 tuổi gồm 673 trường hợp phải dùng insulin mới quản lý tốt glucose huyết và 697 trường hợp không điều trị bằng insulin cho thấy tỷ lệ bệnh lý võng mạc liên quan rất rõ rệt tới tình trạng bệnh nhân phải dùng insulin để quản lý glucose huyết hơn là những bệnh nhân chỉ dùng thuốc uống hạ glucose huyết đơn thuần.

Thomas. Garner 2003 trong nghiên cứu DCCT. Nghiên cứu 1.441 bệnh nhân đái tháo đường type 1 được điều trị tích cực bằng insulin tiêm 3-4 lần trong ngày. Theo dõi trong vòng 36



THƯ VIỆN
HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

tháng cho thấy bệnh lý võng mạc đái tháo đường được cải thiện tới 76% (95% CI. 62-85) và giảm nguy cơ tiến triển của bệnh lý võng mạc tới 54% (95% CI.31-66).

Thời gian	Nhóm phải dùng insulin (% bệnh lý võng mạc) (BLVM)		Nhóm không phải dùng insulin (% bệnh lý võng mạc)	
	%BLVM chung	% BLVM tăng sinh	% BLVM chung	% BLVM tăng sinh
5 năm	40	4	22	2
5-10 năm	59	10	42	4
10-15 năm	80	12	60	6
15-20 năm	90	18	62	5-7
> 20 năm	100	30	70	10

BLVM: Bệnh lý võng mạc

UKPDS nghiên cứu 3867 bệnh nhân đái tháo đường type 2 mới được chẩn đoán được điều trị tích cực glucose huyết bằng thuốc uống (gliclazid, chlorpropamid, glibenclamid) và một số trường hợp dùng thêm insulin cho kết quả:

- Quản lý tốt glucose máu sẽ giảm nguy cơ mắc bệnh lý vi mạch (mắt, thận, bệnh lý thần kinh).
- Giảm 25% nguy cơ bệnh lý vi mạch ở bệnh nhân đái tháo đường nếu quản lý glucose huyết tốt.
- Giảm 1% HbA_{1c} (8%-7%) thì giảm được 35% nguy cơ biến chứng vi mạch.



**THƯ VIỆN
HUBT**

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

2.3. Tăng huyết áp

Các nghiên cứu lâm sàng đều cho thấy lợi ích rất rõ rệt của điều trị tăng huyết áp tới các nguy cơ biến chứng mạch não, đột quỵ, nhồi máu cơ tim. Tăng huyết áp → tăng áp lực vi mạch → phá hủy tế bào nội mạc mạch máu → xuất hiện và tiến triển của bệnh lý vồng mạch do đái tháo đường.

Nghiên cứu WESDR cũng cho thấy tầm quan trọng của tình trạng quản lý huyết áp ở bệnh nhân đái tháo đường có liên quan tới tỷ lệ bệnh lý vồng mạch. Nghiên cứu kéo dài trong 14 năm cho thấy nếu quản lý tốt glucose huyết thì giảm 50% tỷ lệ tiến triển của bệnh lý vồng mạch, kết quả tương tự như nghiên cứu EUCLID (Eurodia controlled trial of Lisinopril in Insulin-dependent Diabetes mellitus)

UKPDS nghiên cứu 1.148 bệnh nhân đái tháo đường type 2 bị tăng huyết áp có sử dụng ức chế men chuyển và chẹn beta giao cảm với mục đích quản lý huyết áp liên tục < 150/85 mmHg trong 8-4 năm cho thấy giảm 34% tiến triển bệnh lý vồng mạch và 47% cải thiện thị lực rõ rệt. Đồng thời giảm tất cả các nguy cơ đột quỵ và tử vong khác do đái tháo đường.

ABCD (the Appropriate Blood pressure Control in Diabetes trial) của Estacio và Jeffer năm 2000, qua 470 bệnh nhân được chẩn đoán là tăng huyết áp khi huyết áp tâm trương ≥ 90 mmHg được điều trị bằng nifedipin hoặc enalapril chia hai nhóm với huyết áp tâm trương đạt < 75mmHg và nhóm huyết áp tâm trương đạt 80-89mmHg sau điều trị. Nhóm nghiên cứu này kéo dài trung bình 5,3 năm. Huyết áp trung bình ở nhóm điều trị tích cực là 132/78mmHg (nhóm 1 và nhóm kiểm soát bình thường huyết áp trung bình là 132/86mmHg (nhóm 2). Cho kết quả giảm tỷ lệ chết giữa 2 nhóm là 10,7%(N1) so với 5,5% (N2) với $P=0,037$. Tuy nhiên không có sự khác biệt về sự tiến triển bệnh lý vồng mạch và bệnh lý thần kinh giữa 2 nhóm.



THƯ VIỆN
HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

2.4. Lipid huyết

Có nhiều nghiên cứu cho thấy có mối liên quan giữa tình trạng tăng mỡ máu và sự xuất hiện và tiến triển của bệnh lý võng mạc do đái tháo đường. Tình trạng tăng mỡ máu đặc biệt là triglycerid, LDL, cholesterol có liên quan chặt chẽ tới tình trạng xuất tiết tăng nặng ở võng mạc người đái tháo đường. Khi điều trị tốt tình trạng rối loạn mỡ máu thì có sự chậm tiến triển bệnh lý võng mạc do đái tháo đường cả type 1 và type 2.

2.5. Suy thận và protein niệu

Bệnh lý thận do đái tháo đường có cơ chế bệnh sinh tương tự như bệnh lý võng mạc do đái tháo đường. Nhiều nghiên cứu cho thấy nếu bệnh nhân mắc bệnh lý thận càng nặng, mức độ protein niệu nhiều thì mức độ tổn thương võng mạc do đái tháo đường càng nặng.

2.6. Rượu và thuốc lá

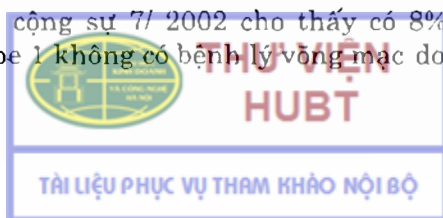
Đối với thuốc lá chưa có bằng chứng rõ ràng về sự liên quan này nhưng rõ ràng là thuốc lá làm tăng nguy cơ bệnh lý phổi tắc nghẽn và nguy cơ tim mạch.

– Đối với rượu, một số nghiên cứu cho thấy rượu có tác dụng làm giảm độ kết dính tiểu cầu và mức độ ngưng tập tiểu cầu. Tuy nhiên còn một số nghiên cứu chưa đồng ý với kết quả trên. Các tác giả đều khuyên nên hạn chế rượu đối với bệnh nhân đái tháo đường.

2.7. Thai nghén

Các thay đổi về mặt sinh hóa học của thời kỳ thai nghén đều có ảnh hưởng tới tình trạng tiến triển bệnh lý võng mạc do đái tháo đường.

Ronald và cộng sự 7/ 2002 cho thấy có 8% phụ nữ bị đái tháo đường type 1 không có bệnh lý võng mạc do đái tháo đường



sẽ xuất hiện bệnh lý võng mạc khi có thai. Tỷ lệ bệnh lý võng mạc tăng sinh ở nhóm nữ đái tháo đường type 1 cao hơn nhóm không có thai (7,3% so với 3,7%). Tình trạng bệnh lý võng mạc nặng ở phụ nữ có thai được coi như một yếu tố tiên lượng bệnh về tình trạng bất thường ở thai nhi.

3. Phân loại: cách đơn giản và được biết đến nhiều nhất là cách phân loại của DRS (Diabetic Retinopathy Study-1978)

- Bệnh lý võng mạc không tăng sinh
- Bệnh lý võng mạc tiền tăng sinh
- Bệnh lý võng mạc tăng sinh

Bệnh lý võng mạc không tăng sinh (Nonproliferative): bệnh lý võng mạc không tăng sinh (Background) có biểu hiện như: vi phình mạch, xuất tiết, phù gai. Đây là thể bệnh lý võng mạc do đái tháo đường nhẹ nhất, ít ảnh hưởng tới thị lực người bệnh vì vậy cũng ít được quan tâm phát hiện sớm và điều trị kịp thời. Ở giai đoạn này tổn thương điển hình là xuất hiện các vi phình mạch võng mạc. Có hai nguyên nhân gây nên tổn thương:

- Thành mạch bị mất tổ chức đệm có tác dụng nâng đỡ thành mạch.
- Thành mạch yếu và giãn ra.

Các tổn thương này thể hiện rõ khi chụp mạch máu võng mạc bằng fluorescein. Vi phình mạch võng mạc là tổn thương đặc hiệu của bệnh lý võng mạc do đái tháo đường, còn các tổn thương phình mạch lớn không đặc hiệu cho bệnh lý mạch máu đái tháo đường. Ngoài các tổn thương vi phình mạch đặc hiệu, võng mạc còn có thể xuất hiện các xuất huyết nhỏ và xuất tiết võng mạc.

Xuất tiết võng mạc do đái tháo đường thường có màu vàng nhạt có bờ rõ ràng, biểu hiện thành từng đám hoặc tập trung hình nốt nhỏ. Đây là hậu quả của sự lắng tính thấm thành



mạch, huyết tương thấm qua thành mạch ra ngoài theo hướng lan rộng có tâm là mạch máu tổn thương. Tổn thương này không cần điều trị cũng tự hết sau vài tuần tới vài tháng.

Bệnh lý võng mạc tiền tăng sinh (Preproliferative): với thiếu máu ngoại vi rộng, các thay đổi vi mạch trong võng mạc, xuất huyết lan toả trong võng mạc, giãn tĩnh mạch.

Bệnh lý võng mạc tăng sinh (proliferative): đây là biến chứng võng mạc nặng nề nhất mà nguyên nhân là do đái tháo đường. Các tổn thương nặng lên nhanh như xuất huyết lan toả, các tổn thương sẹo do xuất huyết cũ và bị mù. Khoảng 10 % bệnh nhân đái tháo đường typ 1 xuất hiện tổn thương này trong vòng 15 năm và tăng lên 20-30 % trong vòng trên 20 năm bị bệnh. Trên 5 năm bị bệnh thì có khoảng 60 % bệnh nhân đái tháo đường typ 2 bị bệnh lý võng mạc tăng sinh do các trường hợp này thường phối hợp với bệnh lý thận và bệnh lý mạch vành, đái tháo đường. Bệnh lý võng mạc tăng sinh cho thấy tiên lượng rất xấu về thị lực và chất lượng cuộc sống người bệnh. Sự hình thành các mạch máu tân tạo có xu hướng lan rộng từ đĩa thị giác ra xung quanh hoặc xuất phát từ các mạch máu ngoại vi và lan rộng ra xung quanh, xâm nhập vào đĩa thị giác, phá hủy tổ chức liên kết gây dày dính, xuất huyết võng mạc và mù.

4. Bệnh có liên quan tới đái tháo đường

Đục thủy tinh thể thường gặp ở người đái tháo đường, ở người < 65 tuổi bị đục thủy tinh thể gặp 3-4 lần người không mắc đái tháo đường. Tỷ lệ đục thủy tinh thể ở người đái tháo đường còn liên quan tới tuổi, thời gian bị bệnh, tình trạng hút thuốc lá, dùng lợi tiểu. Theo UKPDS nếu quản lý tốt glucose huyết cũng làm giảm tỷ lệ đục thủy tinh thể mắt ở người đái tháo đường.

Glaucoma (tăng nhãn áp): Glaucoma là nguyên nhân gây giảm thị lực đột ngột bởi tổn thương các sợi dây thần kinh thị



giác do tăng áp lực nhãn cầu. Theo PES (Pramingham eye study) cho thấy tỷ lệ glaucoma thường gặp ở người đái tháo đường trẻ hơn người không đái tháo đường. Ở người đái tháo đường cao tuổi thì làm tăng nguy cơ bị glaucoma tới 84%.

Giảm thị lực: ở người trẻ đái tháo đường bị giảm thị lực do nguyên nhân đái tháo đường chiếm 84%. Người nhiều tuổi giảm thị lực do đái tháo đường chiếm 33%.

5. Điều trị

Điều trị bằng aspirin: theo Donald, Fong 10/ 2003 cho thấy qua kết quả nghiên cứu về điều trị sớm bệnh lý võng mạc do đái tháo đường ETDRS (Early treatment diabetic retinopathy study). Aspirin với liều nhỏ 650mg/ngày điều trị kéo dài có tác dụng làm chậm sự tiến triển của bệnh lý võng mạc do đái tháo đường.

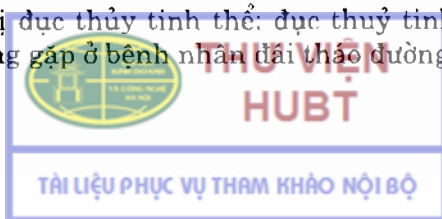
Nhiều nghiên cứu sử dụng aspirin (aspegic) liều 100mg hàng ngày kéo dài cho thấy không có bất kỳ một tác dụng phụ cũng như không có chống chỉ định ở bệnh nhân đái tháo đường có biến chứng bệnh lý võng mạc đái tháo đường.

Điều trị glucose huyết: để giảm biến chứng võng mạc do đái tháo đường phải điều trị glucose huyết và tăng huyết áp một cách tích cực.

Điều trị quang đông: theo nghiên cứu DRS (Diabetic Retinopathy Study) sau 2 năm điều trị bằng quang đông cho thấy thị lực của bệnh nhân được cải thiện rõ rệt. So sánh giữa hai nhóm được nghiên cứu cho thấy giảm rõ rệt tình trạng xuất tiết và phù nề võng mạc tới 24% so với 12% không điều trị quang đông mà chỉ quản lý glucose huyết đơn thuần.

Điều trị sớm giai đoạn chưa tăng sinh có hiệu quả hơn so với ở giai đoạn bệnh lý võng mạc tăng sinh.

Điều trị đục thủy tinh thể: đục thủy tinh thể, đây là biến chứng thường gặp ở bệnh nhân đái tháo đường cả typ 1 và typ 2.



Đối với người nhiều tuổi bị đái tháo đường thì đục thủy tinh thể sẽ tiến triển nhanh hơn người không bị đái tháo đường và là nguyên nhân phổ biến gây mù loà. Ở người lớn, thủy tinh thể chứa 66 % là nước và khoảng 33 % protein. Sự xuất hiện và tiến triển của đục thủy tinh thể rất phức tạp, sự thoái dưỡng của protein và tăng cao nồng độ glucose đóng vai trò quan trọng sự hình thành và tiến triển của đục thủy tinh thể. Catalin một trong những thuốc được sử dụng nhằm ngăn chặn sự tiến triển của đục thủy tinh thể dựa trên cơ sở:

- Ngăn chặn sự biến thể protein không hoà tan của thủy tinh thể gây ra do 1.2-naphthaquinon. nhờ đó ngăn sự hóa đục của thủy tinh thể.

- Ngăn chặn sự thoái hóa vỏ bọc thủy tinh thể do ngăn chặn các rối loạn vận chuyển cation gây ra do quinoid ở màng tế bào.

- Ngăn chặn hiện tượng quang oxy hóa tryptophan và sự thành lập lipid peroxid của thủy tinh thể.

- Giảm sự tích tụ sorbitol trong thủy tinh thể từ nguồn chuyển hóa glucose sang glucose -6- phosphate dưới tác dụng của enzym hexokinase

Lời khuyên cần thiết:

- Đối với bệnh nhân đái tháo đường type 1 khám chuyên khoa mắt sau khi mắc bệnh 3-5 năm để phát hiện sớm biến chứng vi mạch võng mạc.

- Đái tháo đường type 2 phải khám chuyên khoa mắt ngay sau khi đái tháo đường được chẩn đoán.

- Cả hai thể đái tháo đường type 1 và type 2 phải được kiểm tra thị lực hàng năm.

- Đối với phụ nữ có thai phải khám mắt ngay để đánh giá tình trạng tiến triển của bệnh lý võng mạc. Ở phụ nữ đái tháo đường thai nghén thì không cần thiết phải kiểm tra mắt.



**TRƯỜNG VIỆN
HUBT**

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Khi bệnh nhân đã có bệnh lý võng mạc do đái tháo đường phải được điều trị ngay và tích cực có thể giảm tới 50% nguy cơ mù về sau.

- Bệnh nhân phải được bác sĩ chuyên khoa mắt khám, điều trị và tư vấn thường xuyên.

IV. BỆNH LÝ TIM MẠCH Ở NGƯỜI ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

1. Bệnh lý tim ở bệnh nhân đái tháo đường

Nhiều nghiên cứu gần đây cho thấy tim ở người đái tháo đường khá đặc biệt khi nghiên cứu về chuyển hóa cơ tim cho thấy cơ tim ở người đái tháo đường có rối loạn chuyển hóa glucose. Các nghiên cứu về cơ chế sinh hóa gây ra các khiếm khuyết chuyển hóa và tuần hoàn trong bệnh lý cơ tim. Người đái tháo đường thường bị nhồi máu cơ tim cấp, sau nhồi máu thường xuất hiện suy tim xung huyết nặng góp phần tăng tỷ lệ tử vong sau nhồi máu.

Đái tháo đường là yếu tố nguy cơ độc lập của bệnh lý tim mạch, đặc biệt là bệnh mạch vành, người bị đái tháo đường có nguy cơ tử vong vì bệnh tim mạch cao gấp 3 - 4 lần người không bị đái tháo đường. Ở bệnh nhân đái tháo đường cao tuổi có nguy cơ suy tim xung huyết cao gấp 3 lần, đái tháo đường được coi là yếu tố nguy cơ độc lập so với các yếu tố nguy cơ khác như: tuổi, giới, BMI, tình trạng rối loạn mỡ máu, hút thuốc lá, tăng huyết áp.

Một nghiên cứu trong 9 năm cho thấy tỷ lệ tử vong hàng năm do thiếu máu cơ tim cục bộ ở người đái tháo đường so với người không đái tháo đường có độ tuổi 65-74 tuổi như sau: nam giới: tỷ lệ 4,9% so với ở người không đái tháo đường, nữ: tỷ lệ 3,2% so với 0,9%

Tỷ lệ người đái tháo đường bị nhồi máu cơ tim cấp hoặc có hội chứng vành không ổn định chiếm tỷ lệ đáng kể. Một số



THƯ VIỆN
HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

ngiên cứu dịch tễ cho thấy 20% số người bị nhồi máu cơ tim cấp và 1/5 người bị nhồi máu cơ tim không có sóng Q hoặc cơn đau thắt ngực không ổn định được xác định ở bệnh nhân đái tháo đường vào thời điểm khám.

1.1. Rối loạn chuyển hóa cơ tim bị đái tháo đường

Điều hoà chuyển hóa cơ tim rất phức tạp vì có liên quan với nồng độ cơ chất và hormon cộng với lưu lượng mạch vành, tình trạng cơ lực và dinh dưỡng của mô. Tình trạng nhịn đói và đái tháo đường sẽ làm tăng dung nạp acid béo. Khi acid béo được vận chuyển vào tế bào sẽ được chuyển thành acyl - CoA và được oxy hóa trong ty lạp thể hoặc được dự trữ ở dạng triglycerid nội bào.

- Chuyển hóa carbohydrate ở cơ tim được cung cấp từ 3 nguồn chính: glucose ngoại bào, glucose nội bào và một số chất khác. Vận chuyển glucose ngoại bào được protein vận chuyển ở tế bào cơ tim là GLUT 1 và GLUT4, ở cơ tim GLUT 1 chiếm ưu thế, glucose vào tế bào được chuyển thành G6-P. Sự vận chuyển này có sự tác động insulin glucose không được chuyển vào tế bào dẫn tới glucose ngoại bào tăng trong khi đó tế bào cơ tim thiếu glucose để tạo năng lượng hoạt động.

Insulin giúp cơ tim dung nạp và oxy hóa nhiều glucose và lactat thông qua cơ chế trực tiếp là kích thích trực tiếp cơ tim hoà nhập GLUT4 và GLUT 1 vào màng tế bào và từ đó giúp glucose vào tế bào cơ tim nhiều hơn. Insulin có tác dụng ức chế sự phóng thích acid béo ở tế bào mỡ - giảm nồng độ acid béo và giảm khả năng oxy hóa acid béo ở cơ tim.

- Hậu quả chính của bệnh đái tháo đường lên chuyển hóa cơ tim chủ yếu là:

+ Giảm tác dụng của insulin lên cơ tim, gan và tế bào mỡ dẫn tới tăng nồng độ acid béo, thể ceton có nguồn gốc glucose trong máu, suy giảm khả năng vận chuyển của glucose vào tế bào cơ tim.



**THƯ VIỆN
HUBT**

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

+ Giảm protein vận chuyển glucose (GLUT4, GLUT1) và giảm PDH ở cơ tim.

- Sự bất thường chuyển hóa cơ tim có thể phòng được bằng cách điều trị sớm bằng tiêm insulin. Vận động đều đặn và kiểm soát tốt glucose huyết cũng giúp giảm nguy cơ tổn thương cơ tim.

1.2. Tổn thương tim ở bệnh nhân đái tháo đường: nghiên cứu tim ở bệnh nhân đái tháo đường cho thấy giảm tốc độ co giãn của sợi tim:

- Rối loạn chuyển hóa calci (Ca^{++}) tại tế bào cơ tim

- Giảm thụ thể beta và alpha ở tế bào cơ tim phối hợp với giảm nồng độ catecholamin trong máu dẫn tới giảm khả năng co bóp của cơ tim, giảm đáp ứng của cơ tim với các thuốc chủ vận α và β adrenergic

- Thay đổi về mặt mô học như dày thất trái, tăng sinh tổ chất xơ dẫn tới tăng độ cứng của tổ chức ngoài tế bào cơ tim, giảm độ đàn hồi tâm thất, rối loạn vận chuyển calci trong bào tương cơ tim \rightarrow giảm khả năng giãn chủ động của cơ tim, hậu quả là làm rối loạn quá trình đổ đầy thất trái do giãn chủ động thất trái thời kỳ tâm trương hậu quả là suy chức năng tâm trương ở người đái tháo đường dẫn tới suy tim xung huyết ở bệnh nhân đái tháo đường.

2. Bệnh mạch máu lớn ở bệnh nhân đái tháo đường

2.1. Mạch vành ở bệnh nhân đái tháo đường

Đái tháo đường là một bệnh lý chuyển hóa thường gặp nhất với tốc độ tăng hàng năm rất lớn. Bệnh gây nhiều biến chứng vì mạch máu bao gồm bệnh động mạch vành, bệnh mạch máu não và bệnh mạch máu ngoại tại biên. Bệnh lý mạch máu là nguyên nhân tử vong của hơn 75% số bệnh nhân đái tháo đường, trong đó hơn 55% bệnh nhân tử vong có liên quan tới bệnh lý mạch vành.



THƯ VIỆN
HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Bệnh đái tháo đường làm tăng nguy cơ bệnh lý mạch vành tăng hơn hai lần ở nam và hơn 3 lần ở nữ so với người không bị đái tháo đường. Hơn nữa, mức độ tổn thương động mạch vành ở bệnh nhân đái tháo đường nặng hơn, lan rộng và đa dạng hơn nhiều so với người không bị đái tháo đường. Ngày nay đều coi đái tháo đường là một nguy cơ độc lập của bệnh lý động mạch vành.

Nhiều nghiên cứu cho thấy, ở người bị đái tháo đường mạch vành bị tổn thương, chít hẹp nhiều nơi và mức độ hẹp cũng nhiều hơn so với người không bị đái tháo đường. Ngoài tổn thương mạch vành, các mạch máu lớn cũng bị tổn thương nhiều hơn so với người không bị đái tháo đường cùng tuổi. Hiện tượng calci hóa trong các mảng xơ vữa thường gặp ở bệnh nhân đái tháo đường hơn bệnh nhân không bị đái tháo đường. Ngoài ra mức độ tái cấu trúc và tổn thương các đoạn mạch vành trên bị tái hẹp sau nong mạch vành ở bệnh nhân bị đái tháo đường, tỷ lệ bị cũng cao hơn nhiều so với người không bị đái tháo đường nhưng tỷ lệ tái hẹp trong khung đỡ nhân tạo ở động mạch vành tương đương nhau, nhiều nghiên cứu cho thấy mạch vành có sự tăng sinh lớp áo trong sau nong mạch vành ở bệnh nhân đái tháo đường mạnh hơn so với người không bị đái tháo đường đây là nguyên nhân dẫn tới tiên lượng xấu ở bệnh nhân đái tháo đường.

2.2. Cơ chế rối loạn nội mạc động mạch vành ở bệnh nhân đái tháo đường

Lưu lượng máu ở cơ tim được điều hoà một cách chặt chẽ và sự điều hoà đó xảy ra ở các vi mạch có đường kính dưới $150\mu\text{m}$. Một số yếu tố có thể ảnh hưởng tới trương lực vi mạch như:

- Prostanoid gây giãn mạch và tăng phân cực nội mạc mạch máu.
- Nitric oxid nguồn gốc nội mạc mạch máu là yếu tố chính ảnh hưởng tới trương lực mạch máu. Nhiều nghiên cứu chứng minh có hiện tượng thoái điều hoà giãn mạch do nitric oxid của nội mạc mạch máu ở bệnh nhân đái tháo đường.



- Sự không nhạy cảm tương đối với nitric oxid ngoài việc sản sinh yếu tố cơ mạch có nguồn gốc nội mạc liên quan tới suy giảm chức năng nội mạc mạch máu ở bệnh nhân đái tháo đường. Tăng sản xuất các gốc tự do từ oxy ở bệnh nhân đái tháo đường.

- Tăng sản xuất nitric oxid nguồn gốc nội mạc mạch máu. Tăng nhu cầu oxy cơ tim gây giãn vi mạch vành gây giãn mạch trong vi tuần hoàn, cơ chế này phụ thuộc nitric oxid, hiện tượng này giảm ở bệnh nhân đái tháo đường là do giảm khả năng vận chuyển nitric oxid từ nơi sản xuất tới mô đích.

- Ở bệnh nhân đái tháo đường, còn cho thấy tăng sản xuất chất cơ mạch và tăng sản xuất các gốc oxy tự do từ oxy. Sản xuất các chất prostaglandin và prostanoïd qua phản ứng xúc tác bởi cyclo - oxygenase tạo ra các gốc tự do có nguồn gốc từ oxy. Phản ứng glycosyl hóa của peroxid (tác dụng phục hồi giãn vi tuần hoàn) làm giảm chức năng của enzym này.

- Suy giảm tuần hoàn vành còn liên quan tới protein kinase C, tăng glycosyl hóa các sản phẩm cuối cùng hoặc các gốc tự do khác có nguồn gốc từ oxy.

- Ở bệnh nhân đái tháo đường cũng tồn tại nhiều bệnh lý khác nhau có thể tham gia vào gây rối loạn chức năng nội mạc như tăng lipid máu, xơ vữa mạch máu, tăng huyết áp và có thể các yếu tố này phối kết hợp với nhiều mức độ stress oxy hóa khác nhau và làm tổn thương nội mạc mạch máu càng trầm trọng hơn.

- Thay đổi vi thể trong thành mạch máu nhỏ:

+ Phì đại và phát triển của tế bào nội mạc của lớp nội mạc mạch máu và sau đó có sự lắng đọng chất đang thoái hóa kính khi nhuộm PAS (+) (acid periodic shift) dẫn tới lòng mạch bị hẹp dần.



+ Tế bào nội mạc màng đáy tăng, lớp tổ chức chun giãn không bị tổn thương

+ Lớp giữa của mạch máu thường bị teo hơn là phì đại

+ Có hiện tượng xâm nhập tế bào quanh mạch máu gồm những tế bào lớn

+ Tổn thương xơ các cầu thận và động mạch vòng mạc.

+ Rối loạn chuyển hóa cơ tim ở bệnh nhân đái tháo đường: do giảm khả năng chuyển hóa glucose ở cơ tim của người bị đái tháo đường do thiếu insulin hoặc kháng insulin cơ tim tăng chuyển hóa acid và thể ceton là do:

- Giảm tác động của insulin lên tim, gan và tế bào mỡ dẫn tới tăng nồng độ acid béo, thể ceton và glucose trong máu, giảm tác động của insulin lên chuyển hóa glucose ở cơ tim.

- Giảm hàm lượng các chất vận chuyển glucose và hoạt tính PDH ở tim

- Thay đổi các enzym điều hoà chuyển hóa và các chất vận chuyển chính ở tim người đái tháo đường.

+ Pyruvat dehydro genase kinase (có tác dụng ức chế PDH)

+ Giảm chất vận chuyển glucose (GLUT 1 và GLUT 4)

+ Giảm pyruvate dehydrogenase (PDH)

- Chuyển hóa cơ tim phụ thuộc vào chuyển hóa toàn thân, đặc biệt là phụ thuộc tốc độ giải phóng acid béo từ nguồn triglycerid có trong tế bào mỡ và vào khả năng sản xuất ceton ở gan. Khi glucose huyết tăng sẽ tăng nồng độ acid béo và thể ceton trong huyết tương dẫn đến ức chế sự dung nạp và oxy hóa glucose và lactase ở tim.

- Tăng tích tụ collagen cơ tim ở người bị đái tháo đường dẫn tới làm tăng độ cứng cơ học và giảm đổ đầy máu kỳ tâm trương, làm giảm vận tốc dẫn truyền ở tim, nguyên nhân chủ yếu là do giảm phân hủy collagen

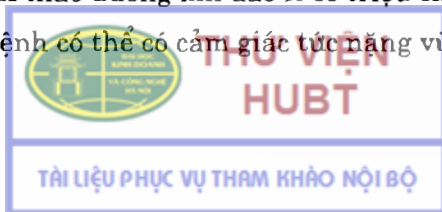
2.3. Yếu tố nguy cơ

- Tuổi, giới, chủng tộc
- Tăng huyết áp
- Hút thuốc lá
- Béo phì kiểu nam
- Nhẹ cân lúc sinh
- Các bệnh lý mạch máu khác kèm theo
- Bệnh vông mạc do đái tháo đường
- Tăng acid béo tự do
- Tăng glucose huyết
- Suy thận
- Rối loạn mỡ máu
- Tăng tính đông máu
- Kháng insulin, hội chứng chuyển hóa (hội chứng X)
- Tiền sử gia đình
- Tăng homocystein
- Tăng insulin và kháng insulin được coi là yếu tố nguy cơ độc lập ở bệnh nhân bị động mạch vành.

2.4. Chẩn đoán bệnh lý mạch vành ở bệnh nhân đái tháo đường

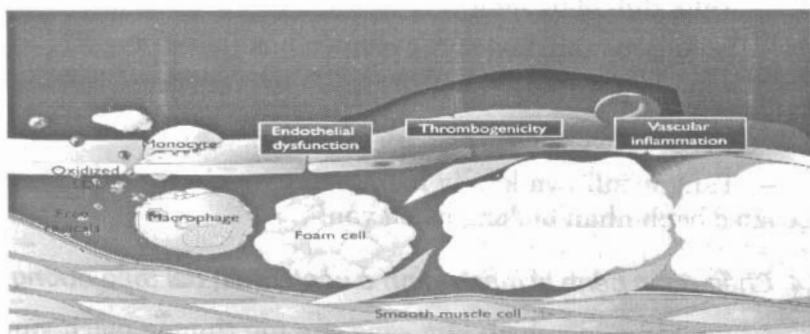
* Lâm sàng: biểu hiện lâm sàng của tổn thương mạch vành ở bệnh nhân đái tháo đường kín đáo ít có triệu chứng lâm sàng.

- Người bệnh có thể có cảm giác tức ngực vùng ngực



- Cơ đau ngực không ổn định
- Phải coi bệnh nhân bị đái tháo đường là một yếu tố nguy cơ cao của bệnh lý động mạch vành để chú ý phát hiện sớm tổn thương động mạch vành.
- Các yếu tố nguy cơ phối hợp ở bệnh nhân đái tháo đường làm cho tăng nguy cơ mắc bệnh lý mạch vành như:
 - Tăng huyết áp
 - Rối loạn mỡ máu
 - Hút thuốc
 - Bệnh lý mạch máu ngoại vi
 - Bệnh lý vi mạch thận và võng mạc
 - Mắc đái tháo đường > 10 năm
 - Quản lý glucose huyết kém
 - Yếu tố gia đình

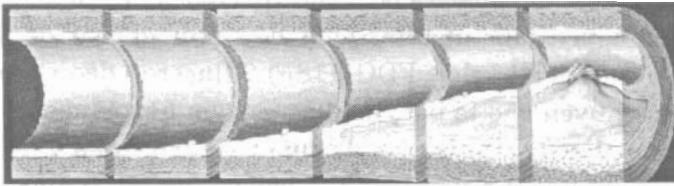
Ở những trường hợp trên, chỉ cần có một đến hai yếu tố nguy cơ trên đều phải hết sức chú ý phát hiện sớm tổn thương động mạch vành.



Mô hình tổn thương xơ vữa mạch máu



**THƯ VIỆN
HUBT**



Mô hình sự hình thành và tiến triển mảng xơ vữa mạch máu

Cận lâm sàng

+ Điện tâm đồ: thường biểu hiện muộn với ST chênh xuống, âm và đoạn ST cứng

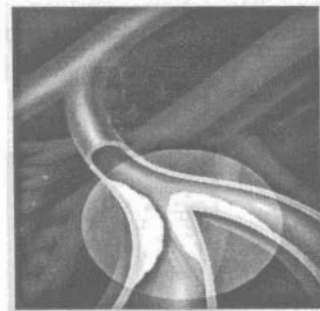
+ Nghiệm pháp gắng sức: đây là phương pháp đánh giá không xâm lấn thường áp dụng ở bệnh nhân có biểu hiện cơn đau thắt ngực không điển hình.

+ Chụp cắt lớp điện toán phát xạ photon đơn (Spect) bằng trallium - 201 hoặc sectaruibi với độ nhạy 80% và độ đặc hiệu 84% phương pháp này an toàn đối với bệnh nhân đái tháo đường đặc biệt đối với bệnh nhân không tiến hành được nghiệm pháp gắng sức.

+ Siêu âm gắng sức với dobutamin an toàn hơn là nghiệm pháp gắng sức chạy trên thảm do giảm tình trạng thiếu máu cục bộ cơ tim.

+ Chụp động mạch vành: là phương pháp thăm dò chảy máu tiến hành khi đã chẩn đoán có hẹp tắc động mạch vành qua đó có thể can thiệp bằng nong (đặt khung stent).

+ Siêu âm động mạch vành: đánh giá chính xác tình trạng lòng mạch vành nhưng hạn chế là đối với nhánh động mạch nhỏ hơn 3mm không tiến hành được.



Mô hình mảng xơ vữa mạch máu

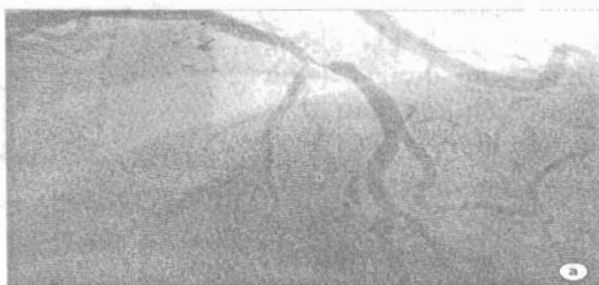


**THƯ VIỆN
HUBT**

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

+ Chụp cắt lớp phát xạ positron với chất tương đồng glucose ở các mô nhạy cảm insulin. Qua đó đánh giá sự đề kháng insulin ở cơ tim. Khi chất FDG [(18F)-2-fluoro - deoxyglucose) được vận chuyển vào tế bào, nó được enzym hexokinase chuyển thành fluorodeoxy glucose - 6 phosphat và tích tụ lại ở tế bào cơ tim qua đó chất đánh dấu trong tế bào cơ tim sẽ đo được tốc độ thu nạp glucose ở cơ tim tại nhiều vị trí khác nhau để đánh giá tình trạng cơ tim.

+ Chụp CT với 64 lớp cắt, giúp xác định rõ tổn thương động mạch vành bằng công nghệ dựng ảnh 3D.



In this diabetic patient, silent myocardial ischemia was detected by myocardial scintigraphy. What abnormality is shown in the coronary angiogram (a)? What does (b) show?

Hình ảnh hẹp động mạch vành (a) và sau khi hẹp động mạch vành (b)



**THƯ VIỆN
HUBT**

2.5. Các yếu tố nguy cơ độc lập

- Tăng huyết áp: ở bệnh nhân đái tháo đường có >70% trường hợp có tăng huyết áp, nhiều nghiên cứu cho thấy huyết áp tăng 10mmHg thì nguy cơ tim mạch tăng 20%. Điều trị tích cực huyết áp cho thấy rõ rệt nguy cơ tai biến tim mạch ở bệnh nhân đái tháo đường. Trong nghiên cứu SHEP (Systolic in the elderly program) cho thấy điều trị huyết áp tích cực bằng atenolol làm giảm nguy cơ tim mạch xuống gấp 2 lần so với nhóm chứng. Trong nghiên cứu UKPDS công bố 1998 cho thấy điều trị tăng huyết áp bằng captopril và chẹn beta đã làm giảm nguy cơ mạch máu lớn và cả tổn thương mạch máu nhỏ, chính vì vậy thầy thuốc nên điều trị phối hợp thuốc để đạt được huyết áp tối ưu.

Cho tới nay theo khuyến cáo của JNC 7 thì thuốc điều trị hàng đầu tăng huyết áp ở bệnh nhân đái tháo đường là ức chế men chuyển, chẹn beta và lợi tiểu, nếu không đạt yêu cầu có thể phối hợp thêm thuốc chẹn kênh calci. Mục tiêu là đưa huyết áp tối đa ở bệnh nhân đái tháo đường xuống < 138mmHg, chỉ có như vậy mới có thể hạn chế được tối đa các biến chứng.

- Rối loạn lipid máu: rối loạn lipid máu trong đái tháo đường đặc trưng bởi tăng triglycerid và giảm HDL - cholesterol. Tăng triglycerid máu được coi là yếu tố nguy cơ độc lập bệnh tim mạch ở bệnh nhân đái tháo đường.

Trong nhiều nghiên cứu dự phòng cấp một cho thấy điều trị tích cực rối loạn lipid máu đặc biệt là giảm LDL oxy hóa có thể làm giảm tình trạng biến chứng tim mạch một cách rõ rệt. Trong các nghiên cứu dự phòng cấp 2:4S, CARE, lipid cho thấy giảm 29% yếu tố nguy cơ bệnh mạch vành đối với tăng triglycerid đơn độc bằng cách sử dụng nhóm hạ lipid máu



librate (lypanthyl), đối với nhóm rối loạn mỡ máu hỗn hợp thì nhóm hạ mỡ máu statin có tác dụng tốt hơn (Sinvastatin, Atorvastatin)

- Thiếu máu cơ tim cục bộ trầm lắng ở người đái tháo đường thường gặp hơn người không bị đái tháo đường. Thường phát hiện thiếu máu cơ tim thầm lắng qua nghiệm pháp gắng sức do điện tâm đồ liên tục sẽ xuất hiện đoạn ST chênh xuống trong khi đó bệnh nhân không có triệu chứng cơn đau thắt ngực, ngày nay người ta còn gọi là nhồi máu cơ tim thầm lắng đây là một tiên lượng xấu ở bệnh nhân đái tháo đường.

2.6. Các yếu tố ảnh hưởng tới tiên lượng ở bệnh nhân bị bệnh mạch vành: bệnh mạch vành có tính phổ biến và rất đa dạng, tổn thương mạch vành thường nặng ở bệnh nhân đái tháo đường

- Tổn thương vi mạch
- Tổn thương mạch máu lớn, xơ vữa, hẹp...
- Giảm hoạt tính tiêu sợi huyết.
- Tăng khả năng kết tập tiểu cầu
- Rối loạn mỡ máu
- Biến chứng thần kinh thực vật do đái tháo đường
- Bệnh lý cơ tim do đái tháo đường kèm theo

Các yếu tố chuyển hóa góp phần cho tiên lượng xấu

- Giảm sản xuất insulin của tụy
- Tăng kháng insulin
- Giảm sản xuất acid béo tự do



Các yếu tố lâm sàng có thể biểu hiện như là yếu tố tăng nặng bệnh.

- Căng thẳng, stress do suy tim nặng
- Đau ngực điển hình, đau ngực không điển hình
- Lo lắng sợ nhồi máu cơ tim sắp xảy ra, mất ngủ, stress tâm lý.

2.7. Điều trị

Mặc dù việc điều trị bệnh tim mạch đã có nhiều tiến bộ, tuy nhiên ở bệnh nhân đái tháo đường bị tử vong do bệnh lý tim mạch vẫn tăng hàng năm. Tỷ lệ nhồi máu cơ tim cấp được thống kê tại Thụy Điển năm 1997 cho thấy 21% là ở bệnh nhân có đái tháo đường, tỷ lệ tử vong/năm ở Thụy Điển tại các đơn vị chăm sóc tim mạch cho thấy khoảng 15 - 20% người không bị đái tháo đường và 25 - 40% tử vong ở người có đái tháo đường.

- Tiêu huyết khối: thường áp dụng trong 5 tuần đầu tiên khi bị nhồi máu cơ tim.

- Aspirin: sử dụng aspirin (aspergic 100mg/ ngày) sử dụng đều đặn có tác dụng giảm kết tập tiểu cầu đã giảm cơ bản tỷ lệ biến chứng và tử vong ở mọi bệnh nhân có bệnh lý mạch vành, đặc biệt là giai đoạn sau nhồi máu cơ tim. Aspirin có tác dụng ức chế Thromboxan A2 của tiểu cầu, ức chế khả năng kết tập tiểu cầu. Cần lưu ý là dùng liên tục và kéo dài ở cả bệnh nhân có nguy cơ mạch vành cao.

- Thuốc ức chế men chuyển: nghiên cứu GISSI là nghiên cứu duy nhất sử dụng ức chế men chuyển sớm sau khi nhồi máu cơ tim. Nghiên cứu 18.131 bệnh nhân bị nhồi máu cơ tim, trong đó có 15% bệnh nhân có đái tháo đường. Sử dụng lisinopril liều thấp đã làm giảm tỷ lệ tử vong trong vòng sáu tuần sau nhồi



THƯ VIỆN
HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

máu ở bệnh nhân đái tháo đường hơn so với người không đái tháo đường, lý do là bệnh nhân đái tháo đường có tỷ lệ suy tim cao sau nhồi máu cơ tim cấp.

So sánh giảm tỷ lệ tử vong trong 6 tháng điều trị lisinopil ở bệnh nhân đái tháo đường và không đái tháo đường sau nhồi máu cơ tim cấp.

- Thuốc chẹn beta: nhiều nghiên cứu cho thấy sử dụng thuốc chẹn beta làm giảm tử vong sau nhồi máu cơ tim và giảm cả tỷ lệ nhồi máu mới trên bệnh nhân đái tháo đường.

Kết quả nghiên cứu của Gottnenburg, tương tự như kết quả nghiên cứu của Timolol Nauy và nghiên cứu Betablocker Heart Attalk Trial cho thấy giảm tỷ lệ tử vong ở nhóm đái tháo đường rõ rệt hơn nhóm không bị đái tháo đường.

Thuốc chẹn beta đã được chứng minh là làm thay đổi chuyển hóa cơ tim theo hướng tăng sử dụng glucose, giảm sử dụng acid béo, giảm tiêu thụ oxy cơ tim và như vậy có thể bảo toàn được mô cơ tim.

Chẹn beta cũng cải thiện chức năng thần kinh thực vật bằng cách giảm trương lực phế vị và tăng trương lực giao cảm. Thuốc chẹn beta làm tim đập chậm lại bảo vệ được cơ tim. Vì vậy ở bệnh đái tháo đường có bệnh lý mạch vành được khuyến khích sử dụng chẹn beta

- Các can thiệp vào quá trình chuyển hóa: trong nhồi máu cơ tim có hiện tượng tăng chuyển hóa acid béo và suy giảm sử dụng glucose - tăng tiêu thụ oxy cơ tim. Vì vậy kiểm soát chuyển hóa có ý nghĩa rất lớn đối với điều trị nhồi máu cơ tim.

Truyền glucose + insulin: có tác dụng giảm oxy hóa chất béo, điều chỉnh nồng độ lipoprotein, và giảm hoạt tính PAI - 1,



THƯ VIỆN
HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

qua đó cải thiện hiện tượng tiêu sợi huyết tự nhiên. Trong nghiên cứu DIGAMI qua 620 bệnh nhân được dùng insulin tích cực cộng với truyền glucose trong 24 giờ sau nhồi máu và theo dõi một năm sau cho thấy giảm 30% tử vong so với nhóm không can thiệp chuyển hóa. Ngoài ra nghiên cứu còn cho thấy các yếu tố ảnh hưởng tới tỷ lệ tử vong như:

- Tuổi cao
- Có suy tim trước đó
- Mức bệnh đái tháo đường đã lâu
- Đường huyết và HbA1c lúc nhập viện cao

Đây là các yếu tố tiên lượng độc lập ảnh hưởng tới tỷ lệ tử vong, nếu kèm theo các yếu tố như: hút thuốc lá, rối loạn mỡ máu hoặc có nhồi máu cơ tim cũ thì tỷ lệ tử vong rất cao.

- Nghiên cứu sử dụng GIK trên 1932 bệnh nhân cho thấy tỷ lệ tử vong giảm 28%. Khi áp dụng phương pháp này sẽ giúp cho vùng tái tưới máu ở cơ tim tốt hơn, có tác dụng bảo vệ cơ tim bị thiếu máu cục bộ. Nghiên cứu ECLA trên 400 bệnh nhân cho thấy khi sử dụng phác đồ GIK truyền tĩnh mạch cho kết quả rất khả quan là làm giảm được một số tai biến khi bệnh nhân nằm viện, cơ tim được tái tưới máu tốt hơn.

- Điều trị suy tim xung huyết

Theo khuyến cáo của hội tim mạch học châu Âu.

- Lợi tiểu tăng thải natri (Hypothiazid) liều thấp, làm giảm đáng kể các biến chứng lớn về tim mạch, kể cả tỷ lệ tử vong, tình trạng suy tim được cải thiện đáng kể. Các loại lợi tiểu quai thường xuyên dùng vì ít ảnh hưởng tới chuyển hóa glucose.

- Ức chế men chuyển liều thấp cải thiện tốt chức năng tưới máu thất trái sau nhồi máu cơ tim (chức năng tưới máu thất trái



THƯ VIỆN
HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

bị giảm). Tuy nhiên chú ý ở một số bệnh nhân đái tháo đường có thể bị hạ glucose huyết do dùng ức chế men chuyển bởi lý do ức chế men chuyển có thể làm giảm kháng insulin, nguy cơ càng cao khi bệnh nhân đang dùng thuốc uống hạ glucose huyết.

- Có thể dùng chẹn beta, nhưng phải theo dõi chặt chẽ nhịp tim và điện tâm đồ.

- Phải kiểm soát chặt chẽ glucose huyết, HbA1c ở bệnh nhân đái tháo đường ngay khi bị nhồi máu cơ tim và sau nhồi máu.

- Dichloroacetat: kích thích hoạt tính pyruvat dehydrogenase qua đó tạo thuận lợi cho quá trình oxy hóa glucose đồng thời ức chế chuyển hóa acid béo tự do. Tăng loại bỏ lactat ở cơ tim, cải thiện thể tích máu và tăng công suất thất trái.

- Trimetazidin: ức chế oxy hóa acid béo và kích thích gián tiếp oxy hóa glucose của cơ tim vì vậy giảm nhu cầu oxy của cơ tim khi cơ tim đang bị tổn thương.

3. Thiếu máu cơ tim cục bộ

- Thiếu máu cơ tim cục bộ ở bệnh nhân đái tháo đường: là tình huống xảy ra khi lưu lượng mạch vành không đủ cung cấp nhiên liệu cho sự tổng hợp ATP trong ty lạp thể để đáp ứng nhu cầu bình thường cho công cơ học của cơ tim.

+ Thiếu máu cục bộ do lưu lượng máu giảm nguyên nhân thường do huyết khối gây hẹp lòng mạch vành hoặc tắc mạch vành gây nhồi máu cơ tim cấp.

Khi tình trạng thiếu máu cơ tim cục bộ xuất hiện sẽ ảnh hưởng nghiêm trọng việc sử dụng các chất chuyển hóa của cơ tim, đặc biệt là những chuyển hóa kỵ khí của glucose và giảm oxy hóa pyruvat, từ đó sẽ làm cạn kiệt ATP và glycogen dự trữ.



Tăng tích tụ lactat và H^+ , không còn công cơ bóp cơ tim. Glucose không tới được mô do đó dự trữ glycogen giảm nhanh, không thải trừ được chất có hại như CO_2 , H^+ , PH nội bào có xu hướng toan do kém tưới máu và theo thời gian hoại tử mô sẽ xuất hiện và gọi là bị nhồi máu cơ tim. Triệu chứng choáng cơ tim xảy ra khi giai đoạn tưới máu sau thiếu máu cục bộ là khi lưu lượng máu trong cơ tim được phục hồi, tốc độ tiêu thụ oxy cơ tim và chức năng hô hấp của ty lạp thể trở lại bình thường, nồng độ lactat trong cơ tim giảm, suy giảm hiệu suất cơ học (công suất cơ học/ tiêu thụ oxy cơ tim) sẽ gây choáng cơ tim.

- Trimetazidin ức chế sự oxy hóa acid béo ở cơ tim mà không ảnh hưởng tới lưu lượng mạch vành và chức năng cơ tim. Giảm cơn đau thắt ngực nhưng không ảnh hưởng tới nhịp tim và huyết áp như thuốc chẹn beta hoặc chẹn kênh calci vì vậy được ưa dùng chống cơn đau thắt ngực trong thiếu máu cơ tim cục bộ.

- Đối với bệnh nhân có thiếu máu cục bộ cơ tim, phải sử dụng insulin để quản lý glucose huyết một cách tích cực nhằm bình thường hóa nồng độ acid béo và thể ceton trong máu và ngăn chặn sự ức chế oxy hóa pyruvat. Nhiều nghiên cứu cho thấy ở bệnh nhân suy vành có thiếu máu cục bộ (cơn đau thắt ngực xuất hiện). Tăng acid béo được coi là yếu tố tiền loạn nhịp ở bệnh nhân sau thiếu máu cục bộ và cũng là nguyên nhân xuất hiện ngoại tâm thu thất ở bệnh nhân đái tháo đường type 2.



MỘT SỐ BIẾN CHỨNG THƯỜNG GẶP KHÁC

I. ĐÁI THÁO ĐƯỜNG VÀ HỆ THỐNG TIÊU HÓA

1. Thực quản

Từ 1967 Mandelstam đã mô tả triệu chứng của rối loạn vận động thực quản ở bệnh nhân đái tháo đường như giảm hoặc mất sóng nhu động của thực quản, có cơn co thắt thực quản thứ phát ở 12/14 bệnh nhân đái tháo đường có biến chứng thần kinh ngoại vi. Các triệu chứng này phát hiện khi chụp Xquang hoặc ghi xạ hình hoặc bằng phương pháp đo và ghi áp lực thực quản liên tục.

Sự bất thường về áp lực thực quản chiếm 50 % bệnh nhân đái tháo đường, bao gồm biểu hiện tăng cơn nhu động một cách tự phát, xuất hiện cơn nhu động bất thường, làm giảm khả năng co bóp của cơ thắt phần dưới thực quản, dẫn tới làm hẹp thực quản và vùng hầu, cuối cùng sẽ làm kéo dài thời gian co thắt của thực quản. Một số nghiên cứu ở bệnh nhân đái tháo đường có biến chứng thần kinh tự chủ, những bệnh nhân này được áp dụng phương pháp ghi áp lực thực quản có độ nhạy cao cho thấy có rất nhiều điểm nhu động bất thường ở những đoạn cơ trơn của thực quản khi thực quản rỗng, một số nghiên cứu khác cho thấy một số triệu chứng đi kèm thường gặp như: nói không ra hơi (câm tiếng), đau ngực hoặc có cảm giác nóng rát ở ngực, người bệnh thường phàn nàn là khó nuốt.

Phương pháp chụp thực quản quay phim hoặc ghi xạ hình thực quản đều cho thấy có sự giảm khả năng nhu động của thực quản, rối loạn nhu động thực quản trong khi vận chuyển thức ăn, chậm vận chuyển thức ăn ở 30-45 % bệnh nhân đái tháo đường cả hai thể.



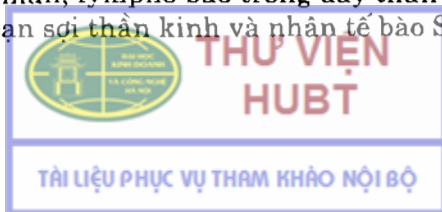
Hiện tượng trào ngược dạ dày thực quản cũng thường gặp ở bệnh nhân đái tháo đường. Bằng phương pháp kiểm soát pH thực quản 24 giờ cho thấy > 60 % bệnh nhân đái tháo đường có hiện tượng trào ngược. Điều này được giải thích là do dạ dày bị giãn và cơ thắt dạ dày thực quản bị rối loạn chức năng, rối loạn nhu động thực quản có vai trò quan trọng của bệnh lý thần kinh, có sự liên quan chặt chẽ giữa bệnh lý thần kinh tự động, bệnh lý thần kinh ngoại vi và rối loạn nhu động của thực quản.

Viêm thực quản do nấm: triệu chứng thường là khó nuốt thức ăn đặc, thức ăn lỏng nuốt vẫn bình thường. Vị trí tổn thương thường ở giữa và một phần ba dưới thực quản. Cần phân biệt nhiễm nấm ở bệnh nhân đái tháo đường với nhiễm nấm trong một số bệnh nặng khác: ung thư, suy giảm miễn dịch, dùng corticoid, xơ gan...

2. Dạ dày

Bệnh lý dạ dày do đái tháo đường chiếm 20-30 % bệnh nhân đái tháo đường. Các triệu chứng thường gặp gồm: nôn, buồn nôn, nóng rát vùng thượng vị, ăn cảm thấy chónh no, chán ăn, hôi miệng, nấc, giảm cân, ăn vào thấy khó tiêu, những trường hợp nặng dạ dày giãn to có biểu hiện lâm sàng giống với hẹp môn vị, hội chứng dạ dày rỗng.

- Cơ chế bệnh sinh: nhiều tác giả cho rằng tổn thương dây thần kinh phế vị (dây X), dây thần kinh phế vị có vai trò quan trọng điều hoà hoạt động cơ bóp của dạ dày đưa thức ăn xuống hệ thống ruột và làm rỗng dạ dày. Một số nghiên cứu thực nghiệm sau cắt dây thần kinh phế vị, bệnh nhân có biểu hiện bệnh lý dạ dày tương tự như bệnh nhân đái tháo đường. Khi rối loạn chức năng dây thần kinh phế vị có hiện tượng giảm tiết acid của dạ dày khi ăn và tăng nồng độ gastrin trong dạ dày ở bệnh nhân đái tháo đường. Có hiện tượng xâm nhập bạch cầu đơn nhân, lympho bào trong dây thần kinh phế vị, rối loạn và đứt đoạn sợi thần kinh và nhân tế bào Schwann bị mất



myelin được phát hiện ở bệnh nhân đái tháo đường có biến chứng dạ dày. Một số yếu tố làm ảnh hưởng tới cơ bóp của dạ dày như: kiểm soát glucose huyết kém, nhiễm toan, rối loạn nước điện giải.

+ Chẩn đoán:

Chụp dạ dày với thuốc cản quang, nếu còn thức ăn sau 12 giờ nhịn đói, cho phép chẩn đoán xác định.

Chụp dạ dày với thuốc cản quang: bệnh nhân nhịn đói, dạ dày rỗng. Cho uống 250 ml dung dịch barit, sau 30 phút chụp lại, nếu dạ dày còn > 50 % thuốc cản quang, cho phép chẩn đoán.

Phương pháp ghi xạ hình dạ dày:

- Đối với thức ăn đặc: người bình thường dạ dày rỗng sau 4-6 giờ, người bị đái tháo đường có 50 % trường hợp dạ dày vẫn còn thức ăn sau 6 giờ.

- Đối với thức ăn lỏng: bệnh nhân nhịn đói, cho uống lòng trắng trứng có đánh dấu phóng xạ, bình thường dạ dày rỗng sau 15 phút, ở bệnh nhân đái tháo đường chất này tồn tại lâu hơn.

Đo áp lực dạ dày: cho thấy giảm áp lực gần tâm dạ dày, hoạt động của môn vị cũng bị rối loạn.

Điện dạ dày đồ: ở bệnh nhân đái tháo đường cũng bị rối loạn. Khi tiêm glucagon thì rối loạn nhịp này hết.

+ Chẩn đoán phân biệt với: bệnh lý loét dạ dày - tá tràng. Khối u dạ dày, môn vị hẹp,... bằng soi dạ dày, CT-scan..

+ Điều trị:

- Phải điều trị tích cực glucose huyết

- Bệnh nhân ngoại trú khuyên nên ăn thức ăn lỏng, bệnh nhân nội trú bệnh viện nên nuôi dưỡng bằng đường tĩnh mạch.

- Bethanechol (urecholine) là một cholinergic



- Mytelase: loại ức chế cholinesterase

- Loại hay được dùng trong điều trị bệnh lý dạ dày do đại tháo đường đó là: erythromycin, metoclopramid (reglan) và domperidon, cisaprid. các thuốc này có chung cơ chế là kích thích cơ bóp cơ trơn của dạ dày.

Metoclopramid: có tác dụng giải phóng acetylcholin từ đám rối thần kinh ở cơ, đối kháng với thụ thể dopamin, ức chế tác dụng của dopamin lên sự co bóp của dạ dày, tác động trực tiếp lên sự co bóp của cơ trơn, ức chế trung tâm thần kinh chi phối cảm giác nôn. Liều lượng 30 -40 mg / ngày chia 4 lần, trước ăn 15-30 phút.

Domperidon: tăng khả năng co bóp của dạ dày, thuốc không qua hàng rào máu não vì vậy thuốc không có tác dụng lên các triệu chứng như nôn, buồn nôn.. liều lượng từ 40-120 mg /ngày chia 3-4 lần.

Erythromycin: có tác dụng tăng khả năng co bóp của dạ dày do tranh chấp với thụ thể của motilin, là chất có tác dụng làm giảm sự co bóp của dạ dày, liều lượng 250mg, 3 lần ngày trước ăn.

3. Ruột non: ỉa chảy do đại tháo đường.

Triệu chứng ỉa chảy được Bergen và cộng sự ở Mayo clinic mô tả lần đầu tiên năm vào 1936. Triệu chứng ỉa chảy là triệu chứng thường gặp chiếm tỷ lệ 10-20 % các trường hợp đại tháo đường. (Schiller.1983). Bệnh thường gặp ở nam nhiều hơn nữ, phân thường có màu vàng và nhiều nước, đi ỉa nhiều lần trong ngày và luôn có cảm giác mất ỉa, những trường hợp này phải phân biệt với trường hợp rối loạn cơ thắt hậu môn ở người cao tuổi. Ỉa chảy do đại tháo đường có thể xảy ra bất kỳ lúc nào và không kiểm chế được, số lượng phân thường > 200gr/ ngày. Số lần có thể > 10 lần / ngày. Triệu chứng báo trước là cảm giác bụng căng chướng lên và sôi bụng, thường xuất hiện sau khi ăn.



THƯ VIỆN
HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Ỉa chảy xảy ra từng đợt kéo dài vài ngày tới hàng tuần đôi khi hàng tháng, xen kẽ từng đợt táo bón sau đó là ỉa chảy nặng hơn, ỉa chảy nhiều có thể bị giảm cân

Cơ chế bệnh sinh ỉa chảy có thể do nhiều yếu tố phối hợp:

- Rối loạn thần kinh tự chủ của phủ tạng
- Vi khuẩn đường ruột phát triển mạnh
- Giảm hấp thu acid mật
- Tụy ngoại tiết suy giảm
- Rối loạn nước điện giải
- Liên quan tới sự giải phóng hormon hệ tiêu hóa.
- Rối loạn thần kinh tự chủ đóng vai trò quan trọng, đặc biệt là biểu hiện giao cảm như: liệt dương, rối loạn chức năng cơ bóp bàng quang khi đi tiểu, không ra mồ hôi, xuất tinh ngược, hạ huyết áp tư thế đứng
- Một số nguyên nhân khác gây rối loạn chức năng thần kinh tự chủ cũng gây ỉa chảy như: cắt thần kinh phế vị, cắt hạch giao cảm, u tủy thượng thận, thuốc ức chế hạch giao cảm, bệnh xâm nhiễm hạch giao cảm như amyloidosis.
- Về mặt tế bào học cho thấy không có tổn thương niêm mạc ruột, cơ và hệ mạch máu, hạch giao cảm và các tiểu thể thần kinh như Meissner, Auerbach cũng không bị tổn thương.
- Ỉa chảy trong đái tháo đường ngoài vai trò của bệnh lý thần kinh tự chủ (ĐAN: diabetes autonomic neuropathy) còn có sự tham gia của suy giảm khả năng cơ bóp của ruột và sự vận chuyển các ion, trong đó có sự mất điều hoà vận chuyển ion ở niêm mạc ruột do rối loạn thụ thể alpha 2-adrenergic ở ruột non và ruột già dẫn tới kích thích hấp thu clo và ức chế bài tiết bicarbonat, hậu quả là dịch và ion không hấp thu được.



Ở người bình thường, ruột non có cơ chế bảo vệ chống lại sự phát triển của vi khuẩn như: cơ chế miễn dịch, đào thải, nồng độ acid từ dạ dày, vì vậy khi bất kỳ cơ chế nào bị tổn thương đều tạo điều kiện cho vi khuẩn phát triển và gây ỉa chảy. Nhu động ruột già bị rối loạn, chất cặn bã lưu lại lâu tạo điều kiện cho vi khuẩn phát triển, giảm hấp thu chất béo do giảm hấp thu acid mật dẫn tới ỉa chảy.

+ Điều trị: điều trị ỉa chảy ở bệnh nhân đái tháo đường phải kiểm soát đồng bộ các phương pháp: kiểm soát glucose huyết, nước, điện giải, dinh dưỡng, xác định được nguyên nhân ỉa chảy.

- Clonidin có tác dụng đối kháng với thụ thể alpha 2-adrenergic ở ruột, làm tăng khả năng hấp thu dịch và điện giải ở niêm mạc ruột, ức chế sự bài tiết các anion, giảm tình trạng ỉa chảy. Tác dụng phụ có thể gặp như hạ huyết áp tư thế, khô miệng, có tính an thần nhẹ.

- Somatostatin (Octreotid): có tác dụng ức chế bài tiết nước ở niêm mạc ruột, tăng khả năng hấp thu nước, ức chế bài tiết các hormon của hệ thống dạ dày – ruột. Octreotide tiêm dưới da từ 50-75 microgram hai lần / ngày.

- Do vi khuẩn: dùng Metronidazon + quinolon.

Metronidazon + cephalosporin,

Metronidazon + tetracyclin

Điều trị khoảng 7- 10 ngày, có thể phối hợp thêm men tụy..

4. Đường mật

- Sỏi mật: bình thường khi ăn kích thích túi mật co bóp theo 3 cơ chế chính:

+ Sự kích thích của thần kinh phế vị

+ Phản xạ của hệ cholinergic kích thích hệ tiêu hóa giãn ra



THƯ VIỆN
HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

+ Phản ứng hóa học xảy ra khi có sự tác động của thức ăn với hormon hệ tiêu hóa đặc biệt là cholecystokinin, chất này điều hoà hoạt động của túi mật.

- Ở bệnh nhân đái tháo đường có biến chứng thần kinh tự chủ cho thấy có sự rối loạn và giảm sự co bóp của túi mật. Nghiên cứu các cơ trơn thành túi mật ở bệnh nhân đái tháo đường có biến chứng thần kinh tự chủ cho thấy kém đáp ứng với các hormon cholecystokinin. Giảm khả năng co bóp túi mật dẫn tới ứ đọng dịch mật và tạo sỏi túi mật.

- Béo phì cũng là một yếu tố làm tăng tỷ lệ sỏi túi mật, sỏi túi mật thành phần chủ yếu là nhân cholesterol.

- Sỏi túi mật ở bệnh nhân đái tháo đường thường gặp ở nữ, thể trạng béo, tỷ lệ cao hơn so với người không bị đái tháo đường (30,2 % so với 11,6 %. đây là nghiên cứu khi mổ tử thi).

- Cơ chế bệnh sinh của sỏi túi mật rõ ràng có liên quan tới khả năng co bóp của túi mật do bệnh lý thần kinh, ứ đọng dịch mật kéo dài tại túi mật và tình trạng tăng insulin huyết.

- Insulin, tự bản thân có tác dụng kích thích men ở gan làm giảm tổng hợp cholesterol đó là men hydroxymethyl glutamyl co-enzym A reductase.

- Đa số các trường hợp sỏi túi mật không có triệu chứng lâm sàng, vì vậy chỉ phát hiện được khi làm siêu âm túi mật hoặc viêm túi mật do sỏi.

- Điều trị: cắt túi mật bằng phương pháp nội soi (Laparoscopic)

5. Gan

- Gan nhiễm mỡ: khoảng 50 % bệnh nhân đái tháo đường được sinh thiết gan cho thấy có hiện tượng thoái hóa mỡ, đặc biệt là ở người béo. Nguyên nhân là do ứ đọng triglycerid ở gan dẫn tới hiện tượng nhiễm mỡ.



THƯ VIỆN
HUBT

- Ở đái tháo đường typ1: ứ đọng chất béo ở gan là do thiếu hụt insulin và tăng glucose máu, cả hai yếu tố này làm tăng giải phóng acid béo tự do từ tổ chức mỡ và tăng tổng hợp triglycerid ở gan từ nguồn acid béo tự do này, thiếu hụt insulin làm giảm khả năng giải phóng triglycerid từ gan ra máu tuần hoàn, cuối cùng gây ứ mỡ ở gan.

- Đái tháo đường typ 2: ứ đọng mỡ ở gan là do béo phì, chế độ ăn nhiều chất béo và glucid dẫn tới tăng tổng hợp triglycerid ở gan.

- Về lâm sàng cho thấy gan to do ứ mỡ, sờ đôi khi thấy chắc, chức năng gan bình thường hoặc tăng nhẹ men gan.

- Xơ gan cũng có thể gặp, nguyên nhân là do có sự ứ mỡ ở gan lâu ngày, dưới kính hiển vi điện tử, các tác giả phát hiện sự kính hóa trong tế bào gan và sự phát triển của tổ chức xơ ở các bè gan. Tuy nhiên để phân biệt với nguyên nhân xơ gan khác nhiều khi rất khó khăn. Khoảng 50 % bệnh nhân bị bệnh gan có rối loạn dung nạp glucose và 80 % bệnh nhân xơ gan có rối loạn dung nạp glucose, thậm chí đái tháo đường thực sự.

II. ĐÁI THÁO ĐƯỜNG VÀ BỆNH LÝ DA

Da là cơ quan lớn nhất cơ thể, ở một 100 % bệnh nhân đái tháo đường, bằng cách này hay cách khác, da đều bị tổn thương. Rối loạn điều hoà glucose, lipid, insulin dẫn tới tổn thương trực tiếp lên da.

- Tăng glucose huyết mạn tính dẫn tới protein của da bị gắn với glucose không có sự tham gia của enzym, mà cuối cùng dẫn tới quá trình tạo sản phẩm không đảo ngược được mà có đuôi glucose như chất AGEs (advance glycosylation end products). Các cấu trúc protein như collagen dưới ảnh hưởng glycogen hóa trở nên không hoà tan và không giáng hóa được. Chất này được coi như cơ chế bệnh sinh để giải thích hiện tượng



dày da và hiện tượng xơ hóa da, hạn chế vận động các khớp ở bệnh nhân đái tháo đường.

- Hoạt động bình thường của insulin và enzym phân hủy lipoprotein cần thiết cho quá trình tạo sản phẩm và phân hủy bình thường của một số thành phần lipid trong huyết thanh, đặc biệt là VLDL (very low density lipoprotein). Bệnh nhân đái tháo đường, nhiều trường hợp tăng triglycerid nặng kèm theo nhiều cục mỡ nổi dưới da (xanthomas). Kháng insulin và tăng insulin máu cũng gây hiện tượng này.

+ Loét chân (xem phần bệnh lý bàn chân)

+ Dày lớp gai biểu bì da nigrican là biểu hiện thường gặp ở bệnh nhân kháng insulin và tăng insulin máu, các biểu hiện lâm sàng gồm: vùng da mịn và bị thâm màu, vùng xơ chai thường sẫm màu hoặc màu đen hay gặp ở lưng hoặc sau gáy, vùng tăng sinh mô, bẹn hoặc những vùng nếp gấp da.

+ Hiện tượng dày của da: nhiều nghiên cứu cho thấy da của người đái tháo đường thường dày hơn người không bị đái tháo đường.

+ Hội chứng bàn tay đái tháo đường: thường gặp ở trẻ em và người trẻ bị đái tháo đường, kèm theo hạn chế vận động các khớp, da mu bàn tay dày hơn nhiều so với người trẻ không bị đái tháo đường. Dày da này thường bắt đầu từ ngón 5 ở bàn tay và sẽ tiến triển dần theo thời gian bị bệnh. Nguyên nhân là do sự phát triển mạnh của tổ chức liên kết dưới da.

+ Xơ cứng bì: đây là biến chứng hiếm gặp, có đặc điểm là da cứng lại không bấu lên được, mất độ mềm mại của da, vị trí thường gặp là sau gáy, phần bả vai hai bên, lưng phần trên. Tình trạng xơ cứng này có thể gây hạn chế sự vận động của cổ, vai. Bệnh thường gặp ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2, tế bào học vùng da này cho thấy chứa nhiều acid mucopolysaccharid và nguyên bào sợi xâm nhập.



THƯ VIỆN
HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

+ Nhiễm trùng da

+ Nhiễm nấm da

+ Hiện tượng phát ban u vàng: thường ở mặt trước cánh tay, chân, mông. Khối u này thường có đường kính 1-4 mm, màu vàng xen lẫn đỏ sẫm ở giữa. Đây là biểu hiện của tăng triglycerid huyết. Điều trị mỡ máu tốt, khối u tự hết sau 6-8 tuần.

+ Hoại tử tổ chức mỡ dưới da tiến triển: biểu hiện lâm sàng rất đa dạng và không có triệu chứng điển hình:

- Mảng hình tròn, bờ rõ ràng

- Màu đỏ sẫm vùng trước cẳng chân, có thể cả hai bên

- Tỷ lệ nữ / nam: 3/1

- Mảng hoại tử tiến triển chậm

- Vùng trung tâm có màu vàng sẫm và lấp lánh như men sứ và bờ xung quanh có hiện tượng giãn mạch làm cho có màu đỏ sẫm.

- Có thể có loét kèm theo

- Vị trí đôi khi xuất hiện ở mặt, cánh tay, bàn tay, ngón tay, da đầu, núm vú.

- Tổn thương chủ yếu ở lớp sâu của da, nhuộm PAS dương tính, mạch máu có hiện tượng sưng phồng nội mạc, xâm nhập tổ chức xơ và kính hóa. Có hiện tượng tăng sản xuất chất fibronectin của tế bào nội mạc. Tăng yếu tố VIII, rối loạn chức năng tiểu cầu, tăng hoạt động của collagen và phản ứng miễn dịch trung gian tế bào.

- Điều trị: Aspirin, corticoid có tác dụng tốt

+ U hạt hình khuyên: đó là những mảng hình khuyên ở mu tay, chân, khớp gối, đặc điểm điển hình của mảng hình khuyên



THƯ VIỆN
HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

là xung quanh màu hồng đỏ, ở vùng trung tâm phẳng và sáng màu hơn, chúng có thể dạng nốt chắc nổi trên mặt da hoặc dạng các hạt. Khoảng 5-10 % có dạng tổn thương da kiểu này, cơ chế bệnh sinh còn chưa rõ, có thể do tình trạng kháng insulin. Điều trị bằng corticoid bằng đường tiêm hoặc uống đều có tác dụng.

+ Bệnh lý da đái tháo đường: Melin là người đầu tiên mô tả tổn thương teo tổ chức da có giới hạn trong một phạm vi nhất định, thường gặp ở cẳng chân ở bệnh nhân đái tháo đường. Tổn thương màu nâu sẫm, hình tròn, teo tổ chức da thường gặp ở mặt trước xương chày có đường kính 2-10 mm. Tổn thương này còn được gọi là vết đốm ở da, tỷ lệ gặp ở bệnh nhân đái tháo đường 30-65 %, ở người bình thường gặp xấp xỉ 7 %. những trường hợp này không cần điều trị.

III. BỆNH LÝ THẦN KINH TỰ CHỦ ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

1. Khái niệm

Bệnh lý thần kinh tự chủ hay rối loạn chức năng của hệ thần kinh tự chủ rất hay gặp cả hai typ đái tháo đường (typ 1 và typ 2) bao gồm cả hệ giao cảm và hệ phó giao cảm. Tỷ lệ mắc bệnh lý thần kinh tự chủ tăng lên theo thời gian bị bệnh và theo đường máu. Hệ thần kinh tự chủ bao gồm một hệ thống hướng tâm và một hệ thống ly tâm gồm những sợi thần kinh không myelin hóa ly tâm dài trong dây phế vị (x) và các sợi ngắn sau hạch thần kinh của hệ thần kinh giao cảm chỉ có tính chất trung gian thần kinh trội như acetylcholin, norepinephrin và epinephrin là các chất trung gian của chức năng thần kinh tự chủ. Dưới 10% của sợi dây phế vị được tạo ra bằng sợi thần kinh sinh cholin, phần còn lại là hệ thần kinh peptid. Trong số các peptid này có những peptid gây tác động gồm chất cần bản P, peptid thần kinh K, peptid gắn gen sinh calcitonin (CGKP) và polypeptid tụy. Một số peptid hiệu ứng với các mạch vùng sâu cơ trơn chuyên hóa một số chất nhạy cảm với sự hoạt hóa thần



kinh tự chủ và là những thành phần quan trọng của hệ thần kinh tự chủ.

1974 Ewing và cộng sự nghiên cứu trên 124 bệnh nhân với test kể cầm tay.

1980 Ewing, Campllell, Clarke có công trình đánh giá ảnh hưởng tim mạch ở thần kinh tự chủ đái tháo đường và các vấn đề liên quan chẩn đoán.

Ảnh hưởng tim mạch của thần kinh tự chủ đái đường gồm hạ huyết áp tư thế, nhịp nhanh khi nghỉ và có thể nhồi máu cơ tim im lặng. Các test có thể sử dụng để đánh giá phản xạ tim mạch ở người đái tháo đường gồm: nghiệm pháp Valsalva, nghiệm pháp hít thở sâu, đo R – R, đáp ứng nhịp tim tư thế đứng, hạ huyết áp tư thế và test bóp tay bằng lực kế. Nhưng test chức năng thần kinh phó giao cảm xuất hiện với dấu hiệu bất thường có tần số cao hơn và sớm hơn trong mối liên quan với thần kinh tự chủ tim, tuy vậy sự bất thường hệ giao cảm thường xảy ra muộn và khi có dấu hiệu lâm sàng.

1992 Ziegler và cộng sự nghiên cứu 22 trung tâm đái đường ở Đức, Úc với 1.171 bệnh nhân đái tháo đường (647 đái tháo đường typ 1, 524 đái tháo đường typ 2). Đã chỉ ra 25,3% số bệnh nhân typ 1 và 34,2% bệnh nhân typ 2. Có biểu hiện bất thường nhiều hơn 2 trong 6 test chức năng tự chủ. Nếu tiêu chuẩn chặt chẽ hơn được sử dụng (sự bất thường có ít nhất 3 trong 6 test chức năng tự chủ), hiện diện của thần kinh tự chủ tim mạch khoảng 16,8% cho riêng typ 1 và 22,1 % riêng cho typ 2.

Nghiên cứu của bệnh thần kinh tự chủ tim mạch với thiếu máu cơ tim im lặng. Hume và cộng sự đã sử dụng 3 test: biến đổi tần số trong khi hít sâu, nghiệm pháp Valsalva và tỷ số 30:15. Xác định của rối loạn thần kinh tự chủ tim mạch: ít nhất 2 trong 3 có dấu hiệu bất thường. Kết quả cho thấy tỷ lệ bệnh thiếu máu cơ tim/ bệnh thần kinh tự chủ tim mạch chiếm 36%



(5/14) và tỷ lệ bệnh thiếu máu cơ tim/ không có bệnh thần kinh tự chủ tim 20% (9/46).

Nghiên cứu của bệnh thần kinh tự chủ tim mạch với tỷ lệ tử vong. Ewing và cộng sự theo dõi 5 năm liên bằng nghiệm pháp Valsalva, lực kế tay và hạ huyết áp tư thế đứng đã phát hiện tỷ lệ tử vong/ bệnh nhân không có biểu hiện thần kinh tự chủ tim mạch là 15% (5/33). Các tác giả như Sampson, Rathaman, Orchard và Navaro đều có những nghiên cứu về mối liên quan trên. Kết quả các nghiên cứu đều cho thấy ở bệnh nhân có biểu hiện thần kinh tự chủ tim mạch.

2. Nhắc lại phân bố và chức năng của hệ thần kinh tự chủ

Phân bố và chức năng của hệ thần kinh giao cảm.

- Hệ giao cảm với hai chuỗi hạch cạnh sống, trước sống và các sợi từ hạch đến các tạng.

- Synap nằm giữa hai sợi. Sợi trước hạch là sợi cholinergic có myelin (sợi trắng). Chất truyền đạt thần kinh acetylcholin sợi sau hạch là adrenergic, chất truyền đạt thần kinh là noadrenalin ở tận cùng là sợi hậu hạch.

- Chức năng: giãn đồng tử, tăng tiết mồ hôi, giảm nhu động và trương lực ruột, giảm bàng quang, xuất tinh, co tiểu động mạch, giãn phế quản, tăng nhịp tim và tăng lực co các tâm thất.

Phân bố và các chức năng hệ thần kinh phó giao cảm.

- Hệ phó giao cảm xuất phát từ sọ và tủy. Dây III, VII, IX và X. Dây X là dây phó giao cảm chính, chiếm 75%, xuất phát từ C2 - C4.

- Hệ phó giao cảm có sợi trước hạch và sợi sau hạch nằm sau hay sát tạng nên sợi hậu hạch ngắn. Chất trung gian dẫn truyền là acetylcholin.



THƯ VIỆN
HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Chức năng của phó giao cảm ngược với giao cảm. Các phản xạ phó giao cảm lên tim mạch chỉ tác động lên tim để tăng hoặc giảm nhịp tim.

* Sinh lý bệnh: nguyên nhân của rối loạn thần kinh tự chủ đái đường chưa được biết đến, nhưng 3 yếu tố mà mọi người thừa nhận hơn cả là do giảm trương lực mạch máu, giảm trương lực sợi trục và giảm trao đổi chất (giảm chuyển hóa).

- Thiếu máu động mạch là bệnh được biết đến có tính phổ biến cũng như tính kinh điển. Bệnh tim mạch cũng coi là bệnh có tính kinh điển với các biểu hiện khác của thần kinh.

- Giảm dẫn truyền sợi trục là những thay đổi chức năng sớm, làm giảm sự dẫn truyền tận cùng thần kinh được tạo ra bởi sự thoái hóa cấu trúc.

- Sự trao đổi chất được nghiên cứu từ chuột. Có thể tóm tắt: do glucose máu cao mạn tính nên chuyển hóa glucose theo con đường đa đường, mặt khác protein bị glycosyl hóa làm giảm myo- inositol.

Ở dây thần kinh: sorbitol là chất háo nước, kéo nước vào tế bào gây phù myelin và tế bào Schwann, gây chết tế bào và mất myelin hóa từng phần. Giảm sự đi vào của myo- inositol và làm giảm sự hoạt động enzym (Na-K) AT Pase → trao đổi năng lượng không bình thường dẫn tới làm thay đổi chức năng thần kinh, hậu quả làm giảm tốc độ dẫn truyền thần kinh cơ.

Tế bào Schwann là tế bào bao quanh sợi trục có myelin. Giữa các tế bào có khoảng trống không có chất myelin gọi là Ranvier, tại đây tính thấm với ion của màng cao hơn 500 lần, ion qua lại dễ dàng, điện thế hoạt động theo kiểu nhảy từ Ranvier này sang Ranvier khác dọc theo chiều dài sợi trục.

* Bệnh thần kinh tự chủ ở bệnh nhân đái tháo đường: bệnh thần kinh tự chủ do đái đường là một biến chứng nguy hiểm và thường gặp trên bệnh nhân đái tháo đường. Tuy nhiên mối liên



THƯ VIỆN
HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

quan giữa sự tăng tỷ lệ tử vong tim mạch kết hợp với các triệu chứng khác của bệnh thần kinh tự chủ đái tháo đường chưa được nghiên cứu đầy đủ. Bệnh thần kinh tự chủ do đái tháo đường có mối liên hệ với các biến chứng thần kinh ngoại biên và các biến chứng đái tháo đường khác, nhưng đôi khi nó xuất hiện một cách đơn lẻ, có khi nó đến trước các biến chứng khác.

- Tỷ lệ bệnh: bệnh thần kinh tự chủ đái tháo đường hay gặp trong đái tháo đường typ 1, tần suất của bệnh lớn hơn những bệnh nhân typ 2. Sự phối hợp đái tháo đường typ 2. Cao huyết áp, béo phì trội hơn ở nữ. Tăng LDL cholesterol, giảm LDL cholesterol và những yếu tố nguy cơ độc lập cho sự phát triển của bệnh thần kinh tự chủ đái đường. Tuổi là tác nhân quan trọng hơn so với thời gian bị đái tháo đường.

Thần kinh tự chủ đái tháo đường xuất hiện phổ biến hơn ở những người có chỉ số khối cơ thể (BMI) cao hơn.

- Các yếu tố nguy cơ: tỷ lệ sống thêm sau 5 năm ở bệnh nhân đái tháo đường mà không có biến chứng thần kinh là lớn hơn 99%, trong khi bệnh nhân có biểu hiện lâm sàng thần kinh tự chủ đái tháo đường có nguy cơ tử vong trong vòng 5 năm từ 25-40%. Những nghiệm pháp đánh giá chuyên sâu về chức năng thần kinh tự chủ (polypeptid tụy đáp ứng với hạ glucose huyết máu hay mất biến thiên khoảng R-R trên điện tâm đồ khi thở sâu) phát hiện ở bệnh nhân không có triệu chứng lâm sàng ít tạo nguy cơ cho sự phát triển của bệnh, chỉ những người có biểu hiện lâm sàng của bệnh lý thần kinh tự chủ đái tháo đường mới có nguy cơ đột tử, nhồi máu cơ tim và suy thận.

- Tần số đánh giá: thần kinh tự chủ đái tháo đường ít gặp trong 5 năm đầu khi mắc đái tháo đường typ 1. Trái lại ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2 bệnh thường có lâu trước khi xác định chẩn đoán lâm sàng do đó thần kinh tự chủ đái tháo đường có thể hiện ngay vào thời điểm đầu của biểu hiện bệnh. 5 năm sau khi có chẩn đoán đái tháo đường typ 1, bệnh nhân cần được



THƯ VIỆN
HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

đánh giá về sự có mặt của bệnh thần kinh tự chủ đái tháo đường hay không.

- Chẩn đoán phân biệt: cần phân biệt với

+ Hạ huyết áp tư thế đứng.

+ Hội chứng Drager (hạ huyết áp tư thế đứng, dấu hiệu thấp và tiểu não gồm run, cứng cơ, tăng phản xạ, mất điều hoà vận động, rối loạn cơ năng ruột và tiết niệu).

+ Hội chứng giảm nội tiết toàn thể tuyến yên.

+ U bất màu chrom.

+ Giảm thể tích tuần hoàn do điều chỉnh không hiệu quả glucose máu hoặc do lợi tiểu.

+ Dùng các thuốc insulin, giãn mạch (nitrat, chẹn calci, hydralazin). Chẹn giao cảm (methyldopa, clonidin, guanethidin...).

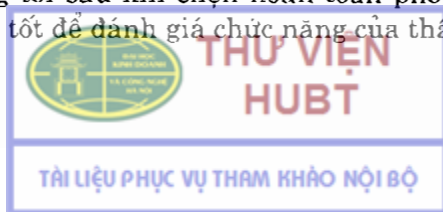
+ Bệnh lý thần kinh do rượu

Cần hỏi kỹ về bệnh sử, khám lâm sàng kỹ càng, hỏi tiền sử sử dụng thuốc, đánh giá lâm sàng để loại trừ các nguyên nhân khác. Chẩn đoán bệnh lý thần kinh tự chủ đái tháo đường là một chẩn đoán loại trừ.

- Những bất thường liên quan của hệ thống đặc hiệu trong thần kinh tự chủ.

+ Bất thường về đồng tử: giảm khả năng co đồng tử trước ánh sáng đèn rọi vào mắt, giảm thị lực trong bóng tối. Đo kích thước đồng tử và phản xạ thích nghi trong bóng tối chỉ thực hiện ở những viện nghiên cứu chuyên sâu, không thực hiện được ở cơ sở đa khoa.

+ Thay đổi móng mắt: kích thước đồng tử sau khi thích nghi với bóng tối sau khi chẹn hoàn toàn phó giao cảm là một phương pháp tốt để đánh giá chức năng của thần kinh tự chủ.



- Bất thường về tiết niệu sinh dục:

+ Liệt dương là dấu hiệu xuất hiện sớm hơn so với các dấu hiệu khác. Giảm dần sự cương cứng về buổi sáng một cách tự phát sau đó mất đi sự cương cứng về ban đêm, tiến triển dần đến liệt dương hoàn toàn.

+ Rối loạn chức năng bàng quang cũng xuất hiện sớm. Có thể bí đái, kích thích bàng quang to dần, đi tiểu không hết để lại thể tích nước tiểu tồn dư. Đi tiểu không kiểm chế được.

- Bất thường về dạ dày ruột: xảy ra trên 3/4 bệnh nhân đại tháo đường, từ thực quản đến hậu môn đều có thể liên quan.

+ Thực quản: ợ nóng, khó nuốt khác với co thắt tâm vị, xơ cứng bì và nấm thực quản.

+ Liệt dạ dày: cảm giác no sớm, chán ăn, buồn nôn, nôn, đau thượng vị, chướng bụng.

+ Táo bón: từng lúc có thể xen kẽ ỉa chảy không tự chủ.

- Viêm đa dây thần kinh ngoại vi đối xứng: biểu hiện chung nhất là mất cảm giác đối xứng trong những đầu mút tận cùng thần kinh ngoại biên. Thường gặp tê cứng hoặc nóng rát về đêm nhiều hơn. Có thể mất cảm giác đau. Có thể làm tổn hại da và khớp mà không nhận thấy được.

- Bất thường tim mạch.

Hệ tim mạch là cơ quan hay bị tác động nhất do bệnh thần kinh tự chủ. Biến chứng này cũng nặng nề nhất và nguy hiểm nhất.

3. Bệnh lý thần kinh tự chủ tim mạch

Đó là giảm phân số tổng máu và rối loạn chức năng tâm thu cũng như giảm đổ đầy tâm trương, giảm chịu đựng thể lực.

Tình trạng mất từng phần dẫn truyền thần kinh giao cảm ở tim và kéo dài khoảng QT là những yếu tố xuất hiện sớm dẫn đến loạn nhịp chậm.



Tình trạng cơ mạch giao cảm với ứ máu ngoại biên dẫn đến hạ huyết áp tư thế đứng và là tiền đề cho hạ huyết áp khi gây mê. Hạ huyết áp thường tăng lên (tăng tình trạng hạ huyết áp) sau dùng insulin, nhất là ở tư thế đứng. Sau tiêm insulin cảm thấy chóng mặt vài phút không phải hạ đường máu.

Phù là tình trạng hay gặp ở bệnh nhân đái tháo đường có bệnh lý thần kinh tự chủ tim mạch vì ứ máu tĩnh mạch, ứ Na^+ ở thận do dùng insulin hoặc do bệnh thận. Bệnh nhân có bệnh lý thần kinh tự chủ tim mạch có thể bị hội chứng đột tử mà cơ chế của nó chưa giải thích thỏa đáng. Bệnh nhân có thể bị cơn nhồi máu cơ tim im lặng. Có thể có loạn nhịp thể hiện trên lâm sàng. Cao hơn huyết áp ban đêm có thể làm tổn thương cùng loại với hạ huyết áp tư thế ở bệnh nhân bị rối loạn thần kinh tự chủ tim mạch.

3.1. Biểu hiện lâm sàng bệnh thần kinh tự chủ

- Mạch nhanh: nhanh thường xuyên hoặc từng lúc nhờ phát hiện do điện tim 24h bằng máy holter.
- Hạ huyết áp tư thế đứng: nhức đầu, chóng mặt, ngất khi thay đổi tư thế, dễ bị tai biến mạch máu não, khi bệnh nhân từ tư thế nằm sang tư thế đứng.
- Phù phần thấp.
- Thiếu máu cơ tim và nhồi máu cơ tim im lặng, tỷ lệ tử vong cao gấp 6-7 lần so với người không bị đái tháo đường.
- Rối loạn nhịp tim: quá trình kéo dài dễ gây ngất và ngừng tim. Giảm hoạt động giao cảm dễ gây rối loạn nhịp tim.
- Tử vong đột ngột là biến chứng dễ sợ nhất.
- Mất nhịp điệu huyết áp ngày đêm. Biến chứng này làm tăng nguy cơ tai biến mạch máu não vào cuối đêm.



3.2. Các nghiệm pháp chẩn đoán xác định biến chứng thần kinh tự chủ tim mạch

- Tần số tim lúc nghỉ: tần số tim lúc nghỉ > 100 ck/phút là bất bình thường (bình thường là < 100 ck/phút) (sau khi nghỉ 30- 45 phút).

- Thay đổi tần số tim theo khoảng thời gian giữa hai chu chuyển tim (nghiệm pháp thở sâu) của Wilson & Foster.

Bệnh nhân nằm ngửa và thở chậm sâu với chu kỳ 6 lần/phút, theo dõi nhịp tim bằng điện tâm đồ. Những thay đổi khoảng R-R được coi là sự khác nhau giữa ảnh hưởng của hệ thần kinh giao cảm và hệ thần kinh phó giao cảm. Khác biệt khoảng R-R (tối đa – tối thiểu) trong tần số tim lớn hơn 15 nhịp đập/phút là bình thường. Thay đổi R-R được coi là yếu tố dành riêng cho hệ thần kinh phó giao cảm.

$$\text{Đo tỷ số} = \frac{R - R \text{ dài nhất lúc thở ra}}{R - R \text{ ngắn nhất lúc hít vào}}$$

Kết quả: < 1 là bệnh lý.

- Nghiệm pháp Valsalva (của Ewing và cộng sự).

Nó bao gồm một cung phản xạ liên quan đến cả hai hệ thần kinh giao cảm và thần kinh phó giao cảm đối với tim. Những đường truyền hệ thần kinh giao cảm đến mạch máu và các bộ phận thụ cảm áp lực ở quai động mạch chủ và cung động mạch phổi.

Người bệnh thổi vào một ống nối với áp lực kế đạt mức 40mmHg trong 15 giây, ghi điện tâm đồ liên tục trong và sau khi thổi. Bệnh nhân ngồi hoặc nằm ngửa. Người khỏe sẽ xuất hiện nhịp nhanh và co mạch ngoại biên trong lúc gắng sức và khi ngừng nghiệm pháp sẽ xuất hiện tăng huyết áp + nhịp chậm. Tỷ lệ khoảng R – R dài nhất so với khoảng R – R ngắn nhất gọi là tỷ lệ Valsalva.



$$\text{Tỷ số Valsalva} = \frac{R - R \text{ dài nhất}}{R - R \text{ ngắn nhất}}$$

Kết quả: người bình thường $\geq 1,2$

Bất thường $\leq 1,1$ là bất thường

Nghi ngờ khoảng 1,11 – 1,2

Đáp ứng nhịp tim lúc đứng

Đáp ứng tim mạch của giá trị thử nghiệm này được trình bày bởi sự thay đổi từ tư thế nằm sang tư thế đứng. Ở người khỏe mạnh, có sự tăng nhanh đặc thù của nhịp tim đáp ứng tư thế đứng lớn nhất xấp xỉ vào giây thứ 15 sau khi đứng. Và sau đó nhịp chậm dần, chậm nhất xấp xỉ vào giây thứ 30 sau khi đứng. Ở người bệnh có biến chứng thần kinh tự chủ thì chỉ có tăng dần nhịp tim.

$$\text{Tỷ số} = \frac{R - R \text{ dài nhất (giây thứ 30)}}{R - R \text{ ngắn nhất (giây thứ 15)}}$$

Kết quả

Người bình thường $\geq 1,04$

Bất thường $\leq 1,00$

Nghi ngờ = 1,01 – 1,03

Ziegler và cộng sự đã giới hạn tỷ lệ 30: 15 là khoảng R – R dài nhất trong khoảng nhịp 20 – 40 và khoảng R – R ngắn nhất trong khoảng nhịp 5 – 25 [6 trang 26].

Đáp ứng áp lực tâm thu ở tư thế đứng: ở người bình thường, áp lực tâm thu giảm xuống ít hơn 10mmHg với thời gian đứng 30 giây. Đáp ứng bất thường nếu áp lực tâm thu giảm xuống > 20mmHg được coi là bệnh lý; nếu sự giảm áp này đi kèm theo triệu chứng lâm sàng đồng thời với những bất thường thấy trên các thử nghiệm khác có thể coi là bệnh lý.



THU VIỆN
HUBT

Đáp ứng áp lực tâm trương đối với chịu đựng thể lực: ở test này, sự chịu đựng của cơ được đo bằng áp lực kế cầm tay, là nguyên nhân tăng lên áp lực tâm thu, tâm trương và nhịp tim. Sự tăng lên này được gây bởi cung phản xạ từ hoạt động cơ đến trung tâm điều khiển và quay dọc theo sợi thần kinh đi ra. Kết quả làm tăng cung lượng tim, huyết áp và nhịp tim. Bệnh nhân bóp áp lực kế cầm tay để xác định áp lực tối đa sau đứng 1 phút. Sau đó yêu cầu bệnh nhân bóp áp lực kế ở mức 30% của chỉ số tối đa nói trên giữ trong 5 phút. Đáp ứng tâm trương ở người bình thường là tăng lên ở mức trên 16mmHg. Đáp ứng bất thường khi tăng < 10mmHg. Nghi ngờ khi tăng: 11 – 15mmHg.

Đáp ứng gia tăng huyết áp tâm thu ít nhất là 20mmHg so với huyết áp trước khi làm nghiệm pháp và mạch tăng > 101/phút, ở mỗi phút so mạch ban đầu, nếu tăng > 1001 / phút là bất thường.

Đáp ứng nghiêng: đáp ứng nghiêng động với tư thế đứng là một phạm vi thực hiện chính xác của chức năng tự chủ. Bản nghiêng cung cấp mức độ chính xác hơn những kích thích tư thế chuẩn và giảm cơ cơ của chân, nó có thể giảm ứ máu chân. Góc nghiêng khoảng 60° thường sử dụng để làm test. Nghiêng có thể tiến hành 10 – 60 phút hoặc đến khi các triệu chứng tư thế của bệnh nhân có thể được xuất hiện. Tư thế cố gắng của nghiêng nói lên sự nối tiếp bù trừ đáp ứng tim mạch để duy trì hằng định nội môi. Về phần đáp ứng đứng phản xạ nghiêng bình thường gồm sự nâng nhịp tim và cơ mạch. Nếu các đường mòn phản xạ bị hỏng áp lực máu giảm xuống rõ rệt với ứ huyết động.

- Khoảng QT_c (chu kỳ tim đã hiệu chỉnh): bình thường < 440 msec. Trên điện tâm đồ có thể thấy khoảng thời gian QT kéo dài ở bệnh nhân bị thần kinh tự chủ tim mạch.

Từ những năm 1960 Sharpey – Schafer và Taylor đã nghiên cứu trên 337 bệnh nhân sử dụng test nghiệm pháp Valsalva thì phát hiện 21% tổng số có biểu hiện bất thường.



THƯ VIỆN
HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

3.3. Điều trị

Biến chứng thần kinh tự chủ tim mạch là hậu quả của tình trạng tăng glucose huyết kéo dài không kiểm soát được do không tuân thủ điều trị. Đây là một biến chứng nặng có thể gây đột tử mà trước đó được cho là không rõ nguyên nhân. Vấn đề cần bản nhất của điều trị biến chứng thần kinh tự chủ tim mạch là điều trị tích cực glucose huyết và đưa HbA1c về bình thường càng nhanh càng tốt và duy trì lâu dài tình trạng kiểm soát glucose huyết mục tiêu. Phải tư vấn đầy đủ cho bệnh nhân về tình trạng bệnh để đạt được sự phối hợp điều trị tối ưu.

- Đối với trường hợp hạ huyết áp tư thế, phải hướng dẫn người bệnh không được thay đổi tư thế đột ngột, mà phải từ từ. Người bệnh đang nằm tại giường không được ngồi dậy đột ngột, mà phải ngồi dậy từ từ, ngồi trên giường buông thông chân xuống khoảng vài phút, sau đó mới được đi lại.

- Điều trị tích cực các yếu tố nguy cơ: rối loạn mỡ máu, bỏ hút thuốc, bỏ rượu, tránh vận động nặng..

- Điều trị bệnh lý thần kinh tự động. Bệnh lý thần kinh tự động của hệ thống tiêu hóa ở bệnh nhân đái tháo đường. Biến chứng thần kinh tự động của hệ thống tiêu hóa ở bệnh nhân đái tháo đường là rất thường gặp.

Trong nghiên cứu Cohort, biến chứng này gặp 10 – 35 % ở người già bị đái tháo đường, biến chứng táo bón kéo dài gặp tới lớn hơn 80%.

+ Rối loạn chức năng thực quản: thường có biểu hiện khó nuốt và đau ngực là do rối loạn cơ bóp đoạn dưới thực quản. Nhiều trường hợp đau ngực dễ nhầm với triệu chứng bệnh lý mạch vành ở người đái tháo đường. Vì vậy khi không tìm thấy nguyên nhân do mạch vành thì dễ bỏ qua bệnh lý của thực quản. Bệnh nhân phải được kiểm tra bởi các chuyên gia tiêu hóa để xác định bệnh lý rối loạn cơ bóp thực quản. Ăn lỏng và thức ăn mềm sẽ giúp giảm triệu chứng của bệnh này.



THƯ VIỆN
HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

+ Liệt dạ dày (Gastroparesis)

- Bệnh dạ dày rỗng nhanh sau ăn thì ít có triệu chứng lâm sàng. Bệnh nhân thường cảm giác trong bụng còn chưa no sau ăn, ở những trường hợp này nên tăng cường ăn thức ăn nhiều xơ có thể hạn chế cảm giác này.

- Liệt dạ dày: triệu chứng của liệt dạ dày là bệnh nhân sau ăn thường cảm thấy ậm ạch, khó tiêu, có cảm giác buồn nôn và nôn sau ăn 1-2 giờ. Nôn được bệnh nhân cảm thấy dễ chịu.

- Xác định liệt dạ dày có thể bằng cách đo khả năng co bóp dạ dày, trong trường hợp này thì khả năng co bóp của dạ dày giảm.

- Dùng chất phát xạ cho vào thức ăn và tính thời gian thức ăn lưu lại trong dạ dày.

* Điều trị liệt dạ dày:

- Erythromycin liều 125 mg uống hoặc tiêm tĩnh mạch. Thuốc có tác dụng trực tiếp lên khả năng co bóp của cơ trơn thành dạ dày.

- Octreotid có tác dụng trực tiếp lên khả năng co cơ của cơ trơn thành dạ dày và ức chế bài tiết dịch vị dạ dày và ức chế polypeptid inhibitor của dạ dày → dạ dày tiêu hóa thức ăn nhanh hơn. Liều lượng thuốc octreotid từ 100- 150 mg uống trong khi ăn.

- Bethanechol có tác dụng trực tiếp lên trương lực cơ của dạ dày. Tác dụng phụ có thể gây ỉa chảy hoặc hạ glucose huyết nhẹ, với các liều cao có thể gây co thắt phế quản. Liều khởi đầu bethanechol 10-25 mmg trước ăn tăng dần liều tác dụng tới 50-75 mg trước ăn.

- Metoclopramid: thuốc có tác dụng ức chế thụ thể dopamin và tăng nhạy cảm thụ thể acetylcholin → thức ăn qua dạ dày nhanh hơn, liều điều trị 10- 30mg trước ăn chia 4 lần/ngày.



- Domaperidon: thuốc có tác dụng lên thần kinh trung ương giống metoclopramid liều lượng 20mg trước ăn chia 4 lần/ ngày.

- Cisaprid: có tác dụng kích thích trực tiếp lên hạch giao cảm giải phóng acetylcholin và tác động lên hoạt động đối kháng thụ thể serotonin ở cơ dạ dày → tăng khả năng co của cơ trơn dạ dày. Liều 10mg trước ăn và chia 4 lần / ngày.

- Giảm chất xơ sợi trong khẩu phần ăn hàng ngày.

- Chia nhiều bữa ăn nhỏ trong ngày, giúp cho bệnh nhân dễ chịu hơn.

- Kiểm soát chặt chẽ glucose huyết, tốt nhất nên sử dụng insulin tiêm nhiều mũi trong ngày tùy tình trạng glucose huyết.

* Ỉa chảy.

- Có nhiều nguyên nhân gây ỉa chảy ở bệnh nhân đái tháo đường như: viêm tụy mạn, vi khuẩn phát triển mạnh ở đường ruột, gia tăng độ muối mật từ đường mật vào ruột, giảm muối mật tuần hoàn.

- Nếu bệnh nhân có tiền sử táo bón mạn tính, nhưng đến nay bị ỉa chảy thì nguyên nhân chủ yếu là vi khuẩn phát triển mạnh sau khi bị táo bón kéo dài. Trong những trường hợp này có thể sử dụng kháng sinh.

Tetracyclin 250mg 3lần/ ngày/ 7ngày.

Hoặc metronidazol 250 mg 3lần/ ngày/ 7lần.

- Trường hợp không tìm thấy nguyên nhân có thể có hai thuốc có tác dụng tốt ở bệnh nhân ỉa chảy do đái tháo đường.

+ Clonidin: có tác dụng ức chế giao cảm.

Liều 0,1 – 0,4 mg/ ngày.

+ Octreotid: tăng khả năng hấp thu nước ở ruột non.

Liều 100- 300 µg tiêm dưới da 4- 6 giờ/ lần.



IV. NHIỄM KHUẨN Ở BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

Nhiễm khuẩn là biến chứng thường gặp ở bệnh nhân đái tháo đường, chiếm tỷ lệ 50 - 60% và luôn là nguy cơ cao đe dọa cuộc sống người bệnh. Nhiễm khuẩn tiết niệu, lao, nhiễm khuẩn huyết, nhiễm nấm candida, nhiễm khuẩn phổi do vi khuẩn đều không phải là các nhiễm khuẩn đặc hiệu cho bệnh đái tháo đường nhưng luôn xảy ra với tần suất cao ở người đái tháo đường hơn người không mắc đái tháo đường.

Helenc và cộng sự cho thấy ở người bị đái tháo đường có nguy cơ bị nhiễm khuẩn cao gấp 3 - 4 lần so với người bình thường. Những nhiễm khuẩn hay gặp như: nhiễm khuẩn huyết, viêm thận bể thận là những nhiễm khuẩn nặng có thể là nguyên nhân tử vong ở những bệnh nhân bị đái tháo đường. Theo ROST (Mỹ), có tới 18% bệnh nhân bị đái tháo đường tử vong do nhiễm khuẩn. Nguyễn Khoa Diệu Vân, Nguyễn Thị Nga, Nguyễn Thế Anh (2003) biến chứng nhiễm khuẩn chiếm 47,5% tổng số bệnh nhân nhập viện, chủ yếu gặp tuổi trên 60 ($62,9 \pm 9,9$ tuổi), nữ 68,7%, nam 31,7%.

Bản thân nhiễm khuẩn là một yếu tố rất quan trọng gây rối loạn glucose huyết và ngược lại, quản lý glucose huyết không tốt cũng là yếu tố thuận lợi cho nhiễm khuẩn xuất hiện.

1. Yếu tố thuận lợi

Giảm khả năng miễn dịch: một trong những nguyên nhân làm tăng tỷ lệ nhiễm khuẩn ở bệnh nhân đái tháo đường là tình trạng rối loạn khả năng tự miễn của cơ thể. Nhiều nghiên cứu về cơ chế miễn dịch dịch thể và miễn dịch tế bào cho thấy hệ thống miễn dịch dịch thể ở người đái tháo đường thường có đáp ứng chậm hơn so với người bình thường, nồng độ bổ thể C4 giảm, đáp ứng interleukin 1 (IL1) và IL6 của các tế bào đơn nhân trong máu ngoại vi sau kích thích bởi lipopolysaccarid giảm nhiều so với người không bị đái tháo đường. Chức năng



của bạch cầu đa nhân cũng bị thay đổi nhiều: quá trình hóa ứng động, gắn kết đại thực bào, tiêu diệt vi khuẩn giảm. Các chức năng này của bạch cầu đa nhân càng giảm khi glucose huyết tăng cao kéo dài. Chức năng lympho T cũng bị rối loạn. Tất cả các rối loạn trên có thể được cải thiện khi glucose huyết được quản lý tốt.

Bệnh lý mạch máu: khi tổn thương mạch máu (hẹp lòng mạch) dẫn tới tuần hoàn tổ chức và ngoại vi giảm. Tổ chức mô sẽ bị thiếu dinh dưỡng, giảm oxy tổ chức, các yếu tố bảo vệ tổ chức giảm chức năng. Đây là yếu tố thuận lợi cho vi khuẩn phát triển, đặc biệt là vi khuẩn kỵ khí. Nhiễm khuẩn kỵ khí là một nhiễm khuẩn rất nặng ở bệnh nhân đái tháo đường, tiên lượng xấu và điều trị khó khăn.

Biến chứng thần kinh: bệnh nhân đái tháo đường bị biến chứng thần kinh ngoại vi và biến chứng thần kinh thực vật tạng, bệnh lý đơn dây thần kinh. Đây cũng là yếu tố hết sức thuận lợi cho nhiễm trùng da, bàn chân và nhiễm khuẩn tiết niệu.

Tổn thương da: tổn thương da gặp 1/3 bệnh nhân đái tháo đường. Tổn thương thường gặp ở da như:

- Teo tổ chức mô dưới da
- Hoại tử tổ chức mô

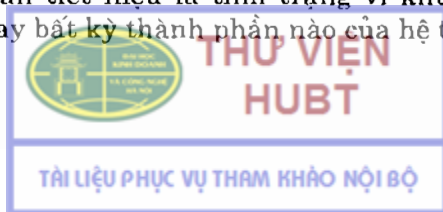
Những tổn thương này làm cho da giảm khả năng bảo vệ dẫn tới dễ bị nhiễm khuẩn.

Glucose huyết cao: glucose huyết cao gây tình trạng ngộ độc glucose tế bào làm giảm khả năng hoạt động chức năng của tế bào. Là môi trường dinh dưỡng thuận lợi cho vi khuẩn phát triển

2. Một số nhiễm khuẩn thường gặp

2.1. Nhiễm khuẩn tiết niệu

Nhiễm khuẩn tiết niệu là tình trạng vi khuẩn xâm nhập vào nước tiểu hay bất kỳ thành phần nào của hệ thống tiết niệu



từ vỏ thận tới lỗ niệu đạo bao gồm cả tổ chức xung quanh như tiền liệt tuyến, tinh hoàn, ...

- Đường vào của vi khuẩn: vi khuẩn vào hệ tiết niệu theo các đường sau:

+ Nhiễm khuẩn ngược dòng: vi khuẩn đi ngược dòng qua lỗ niệu đạo từ nguồn lây bên ngoài là hay gặp nhất, đặc biệt là các vi khuẩn có nguồn gốc đường ruột như E.coli. Người phải đặt ống thông bàng quang và phụ nữ dễ bị nhiễm khuẩn tiết niệu hơn. Ở phụ nữ có cấu tạo giải phẫu niệu đạo ngắn nên có nhiều khả năng lây nhiễm các vi khuẩn cư trú ở vùng da tầng sinh môn. Niệu đạo nam giới dài hơn và khả năng kháng khuẩn tự nhiên của dịch tiết tuyến tiền liệt tốt hơn nên vi khuẩn ít có khả năng xâm nhập theo con đường ngược dòng.

+ Nhiễm khuẩn máu gây nhiễm khuẩn tiết niệu: nhiễm khuẩn tiết niệu do vi khuẩn theo đường máu ở người chỉ khoảng 3%, chủ yếu là do vi khuẩn tụ cầu, Salmonella, M.tuberculosis. Các loại vi khuẩn này gây nhiễm tại tổ chức nào đó trong cơ thể sau đó theo đường máu đến gây nhiễm khuẩn hệ tiết niệu. Thông thường lưu lượng máu qua thận rất lớn, chiếm khoảng 20 - 25% lưu lượng máu từ tim; vì vậy khả năng vi khuẩn tới thận là rất lớn. Nhiễm khuẩn thận theo đường máu thường dẫn tới áp xe vỏ thận, quanh thận, đôi khi là ổ nhiễm khuẩn tiên phát tại thận, vi khuẩn theo đường máu và quay lại tái nhiễm ở thận.

+ Nhiễm khuẩn theo đường bạch huyết: có thể các vi khuẩn từ manh tràng ruột thừa hoặc viêm cổ tử cung qua hệ bạch mạch tới hệ tiết niệu.

+ Nhiễm khuẩn từ các cơ quan lân cận: các ổ áp xe trong ổ bụng như áp xe ruột thừa, viêm túi thừa đại tràng sigma...

- Các yếu tố thuận lợi gây nhiễm khuẩn tiết niệu.

+ Phụ nữ có thai: do thai chèn ép gây ứ nước thận, niệu quản. Thay đổi về mặt giải phẫu, sinh lý hormon trong thai kỳ cũng giúp cho sự xâm nhập và phát triển vi khuẩn ở hệ tiết niệu.



+ Hoạt động tình dục ở nữ tạo điều kiện cho vi khuẩn từ tầng sinh môn vào niệu đạo và bàng quang do tăng tính nhạy cảm của niệu đạo. Các phương tiện tránh thai cũng tạo điều kiện thuận lợi cho nhiễm khuẩn tiết niệu.

+ Phụ nữ sau mãn kinh: giảm estrogen dẫn tới tăng pH trong âm đạo, mất lactobacilli, thay đổi vi khuẩn trí âm đạo. Tồn dư nước tiểu ở bàng quang cũng đóng vai trò đáng kể làm tăng tỷ lệ nhiễm khuẩn tiết niệu sau mãn kinh.

+ Tuổi: tuổi càng cao, nguy cơ nhiễm khuẩn tiết niệu càng tăng. Nguyên nhân có thể do:

- Do bệnh lý thần kinh bàng quang dẫn tới khả năng làm trống rỗng bàng quang sau đi tiểu giảm → nước tiểu tồn dư bàng quang nhiều → nhiễm khuẩn.

- Tắc nghẽn đường niệu do bệnh lý tiền liệt tuyến và các can thiệp tại niệu đạo.

- Giảm khả năng tiết các chất diệt khuẩn của tiền liệt tuyến.

- Tăng nguy cơ xâm nhập vi khuẩn từ vùng tầng sinh môn (ở nữ).

+ Hiện tượng trào ngược bàng quang - niệu quản: do bất thường về van ở niệu quản - bàng quang, bàng quang - niệu đạo. Vi khuẩn có cơ hội xâm nhập vào đài bể thận gây viêm thận bể thận và suy thận.

+ Sỏi đường tiết niệu: sỏi hệ tiết niệu gây cản trở dòng nước tiểu, tăng nhạy cảm của niêm mạc đường tiết niệu tạo điều kiện cho vi khuẩn kết dính vào niêm mạc và xâm nhập vào tổ chức gây viêm nhiễm.

+ Tắc hẹp đường niệu do u tuyến tiền liệt, u bàng quang.

+ Các thủ thuật đường tiết niệu không đảm bảo vô khuẩn, đặc biệt là đặt ống thông bàng quang và để ống thông dài ngày.

+ Đái tháo đường.



c. Cơ chế bảo vệ của cơ thể với vi khuẩn gây nhiễm khuẩn tiết niệu:

- Cơ chế bảo vệ không đặc hiệu:

+ Vi khuẩn bị bài tiết theo nước tiểu khi đi tiểu. Uống nước nhiều và thường xuyên có tác dụng rửa trôi vi khuẩn niệu.

+ Bàng quang: niêm mạc bàng quang được bao phủ bởi một lớp glucocalyxan ngậm nước, thành phần gồm Polysaccharid sulfate kết hợp với glucosaminoglycan có tác dụng ngăn cản vi khuẩn xâm nhập vào tổ chức dưới niêm mạc bàng quang. Sự bong của tế bào niêm mạc bàng quang cũng giúp đẩy vi khuẩn ra ngoài.

+ Nước tiểu: trong điều kiện nhất định, nước tiểu là môi trường không thuận lợi cho vi khuẩn phát triển, thậm chí còn tiêu diệt vi khuẩn. Các yếu tố đó là:

Áp lực thẩm thấu niệu cao có tác dụng ức chế phát triển vi khuẩn và ngược lại áp lực thẩm thấu niệu thấp có tác dụng kích thích vi khuẩn phát triển.

Urê, natri niệu tăng làm tăng áp lực thẩm thấu niệu.

PH nước tiểu khoảng 5. Các acid hữu cơ yếu sẽ chuyển thành dạng ion hóa có tác dụng diệt vi khuẩn.

+ Niệu quản: nhu động niệu quản tống nước tiểu xuống bàng quang giúp ngăn chặn vi khuẩn lên dài bề thận.

+ Thận: vùng vỏ thận có khả năng đề kháng vi khuẩn cao hơn vùng tủy thận.

- Cơ chế bảo vệ đặc hiệu: đáp ứng miễn dịch có vai trò nhất định trong nhiễm khuẩn thận và bàng quang. Khi bị nhiễm khuẩn, kháng thể tại chỗ và kháng thể hệ thống đều được tạo ra. Các IgA và JgG ở niệu đạo tạo ra hàng rào bảo vệ chống lại sự xâm nhập của vi khuẩn ngược dòng, kháng thể



xuất hiện ở trong nước tiểu có tác dụng ngăn cản vi khuẩn kết dính vào niêm mạc đường tiết niệu. Đáp ứng miễn dịch này có cả miễn dịch dịch thể và miễn dịch tế bào cùng xuất hiện nhưng cơ chế chưa rõ ràng.

d. Phân loại nhiễm khuẩn tiết niệu:

– Nhiễm khuẩn tiết niệu không triệu chứng: trong nước tiểu, vi khuẩn sau 2 lần nuôi cấy liên tiếp có cùng một loại với số lượng $\geq 10^5$ vi khuẩn trên 1 ml nước tiểu, nhưng bệnh nhân không có triệu chứng lâm sàng.

– Nhiễm khuẩn tiết niệu không biến chứng: đa số gặp ở nữ có hệ thống tiết niệu về mặt cấu trúc giải phẫu và chức năng hoàn toàn bình thường nhưng nhiễm khuẩn tái đi tái lại nhiều lần, dễ điều trị và không để lại biến chứng.

e. Chẩn đoán nhiễm khuẩn tiết niệu:

* Tiêu chuẩn chẩn đoán:

– Lâm sàng:

+ Hội chứng nhiễm khuẩn: sốt 37 - 40°C, đôi khi không có sốt, hoặc sốt cao, rét run phải nghi tới viêm thận bể thận.

+ Hội chứng bàng quang:

Đau vùng bàng quang, đái buốt, đái dắt.

Nước tiểu có thể đục hoặc có máu.

Rối loạn cảm giác vùng khớp vệ: đau, tức trên khớp vệ, ấn tức vùng khớp vệ.

– Cận lâm sàng: quyết định chẩn đoán.

+ Cấy nước tiểu: $\geq 10^5$ vi khuẩn/ml nước tiểu (≤ 2 khuẩn lạc phân lập được). Đây là tiêu chuẩn quyết định chẩn đoán.

+ Xét nghiệm nước tiểu:



Soi tươi thấy > 3 bạch cầu đa nhân/vi trường.

Cận nước tiểu (cận addis): bạch cầu niệu > 10 bạch cầu /ml hoặc > 5000 bạch cầu/phút.

Các xét nghiệm này chỉ có giá trị gợi ý, định hướng, không có giá trị chẩn đoán xác định.

- Chẩn đoán vị trí nhiễm khuẩn tiết niệu:

Các triệu chứng lâm sàng giúp gợi ý vị trí tổn thương trong nhiễm khuẩn tiết niệu.

+ Nhiễm khuẩn thấp (1/3 dưới niệu quản, bàng quang, niệu đạo tinh hoàn, tiền liệt tuyến).

Nhiễm khuẩn thấp hay gặp nhất là viêm bàng quang và viêm niệu đạo. Tuy nhiên trên lâm sàng khó phân biệt chính xác vị trí từng nơi bị nhiễm khuẩn. Các biểu hiện lâm sàng của nhiễm khuẩn vùng thấp là:

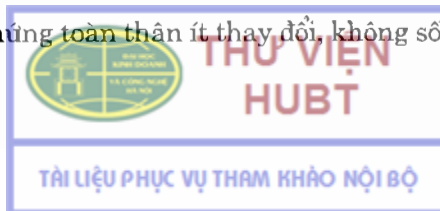
Đái khó, có cảm giác nóng rát trong khi đi đái hay ngay sau khi đi đái. Kèm theo với đái khó là đái gấp, đái nhiều lần, đái buốt. Đây là các triệu chứng thường gặp trong viêm bàng quang. Đối với người bị đái tháo đường, các triệu chứng này thường không điển hình hoặc xuất hiện thoáng qua, tái đi tái lại nhiều lần, đặc biệt ở các bệnh nhân có biến chứng thần kinh thực vật bàng quang.

Nước tiểu có thể có máu, mủ hoặc mùi hôi. Viêm bàng quang cấp có thể đái máu đại thể, nhưng chủ yếu là đái máu vi thể chiếm 50% các trường hợp.

Có cảm giác đau tức vùng trên khớp vệ, cảm giác tức nặng khi ấn hạ vị.

Những bệnh nhân đặt ống thông bàng quang, thường chỉ có triệu chứng tức, đau vùng trên xương mu và nước tiểu đục, có mủ.

Triệu chứng toàn thân ít thay đổi, không sốt hoặc chỉ sốt nhẹ.



Thăm khám phải chú ý tiền liệt tuyến ở nam và viêm âm đạo ở nữ.

+ Xét nghiệm: - Soi tươi: có bạch cầu niệu.

- Cây nước tiểu: $\geq 10^5$ vi khuẩn/ml nước tiểu.

+ Nhiễm khuẩn tiết niệu cao: thường viêm thận bể thận, áp xe thận.

Triệu chứng:

Sốt cao, rét run 39 - 40°C.

Toàn thân mệt mỏi, đau đầu, buồn nôn.

- Hội chứng nhiễm khuẩn: môi khô, lưỡi bẩn.

- Đau vùng hố sườn lưng một bên hoặc cả hai bên, đau âm ỉ, đôi khi dữ dội.

- Giai đoạn cấp có thể đái mù.

- Dấu hiệu đái buốt, đái dắt cũng có thể cùng xuất hiện.

- Khám thực thể:

- Dấu hiệu vỡ sườn lưng thấy đau.

- Thận có thể to do ứ nước, ứ mủ.

- Xét nghiệm nước tiểu:

- Bạch cầu niệu nhiều.

- Cây nước tiểu $\geq 10^5$ vi khuẩn/ml nước tiểu.

Siêu âm: thận to, ứ nước, có thể thấy tác nhân gây nhiễm khuẩn như sỏi, thận đa nang, ...

* Biến chứng của nhiễm khuẩn tiết niệu:

- Viêm bàng quang khí thũng: đây là nhiễm khuẩn thường gặp ở bệnh nhân đái tháo đường. Nguyên nhân là do E.coli sinh khí ở bàng quang. Cũng có thể nguyên nhân do proteus, Klebsiella nhưng ít gặp hơn E.coli. Bệnh thường gây đái máu. X.quang, siêu âm có thể thấy hơi ở bàng quang.



THƯ VIỆN
HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Hoại tử nhú thận gặp ở bệnh nhân đái tháo đường tới 60% các trường hợp hoại tử nhú thận. Hoại tử nhú thận thường kèm theo suy thận và kém đáp ứng với kháng sinh.

- Viêm thận bể thận khí thũng: đây là nhiễm khuẩn rất nặng, hầu như chỉ gặp ở bệnh nhân đái tháo đường. Mô thận bị hủy hoại nặng và xuất hiện túi hơi ở trong nhu mô thận, nguyên nhân thường do E.coli, E.aerogenes. Triệu chứng lâm sàng tương tự như viêm thận bể thận cấp hoặc áp xe thận. 50% thận to có thể sờ thấy. Trên Xquang, siêu âm, CT-scanner thấy túi hơi trong nhu mô thận, điều trị kháng sinh phổ rộng đường tĩnh mạch liều cao. Tuy nhiên tiên lượng thường rất dè dặt tỷ lệ tử vong tới 33%.

- Áp xe quanh thận nguyên nhân chủ yếu là E.coli, S.aureus, Pseudomonas. Thường chẩn đoán khi đau nhiều vùng hông lưng. Thất lưng vùng hố thận rất đau. Bệnh nhân sốt cao 39-40°C. Tình trạng nhiễm trùng nặng. Siêu âm sẽ cho chẩn đoán chính xác.

+ Điều trị nhiễm khuẩn tiết niệu:

Nguyên nhân: Chủ yếu E.coli 55 - 60% các trường hợp

Enterococcus 10 - 20%

Klebsiella 5 - 10%

Enterobacter 5 - 10%.

E.coli: các kháng sinh amikacin, imipenem có tác dụng rất tốt.

Nhóm ceftazidin đạt 85 - 90%, liều lượng 2 - 3 g /ngày.

Nhóm cefepirin đạt 80 - 90%, liều lượng 2 - 3 g /ngày.

Enterocexen: Nitrofurantoin và Vancomycin có tác dụng tốt.

Gentamycin 80 - 160 - 240 mg/ngày.

Ciprofloxacin 2 - 4 gr/ngày.



THƯ VIỆN
HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

2.2. Lao phổi

Lao phổi là bệnh chứng được y văn mô tả như là bệnh đồng hành của đái tháo đường. Trong nhiều nghiên cứu cho thấy tỷ lệ mắc lao phổi ở bệnh nhân đái tháo đường cao gấp 3 - 4 lần ở người không bị đái tháo đường. Trước khi có thuốc điều trị đặc hiệu, bệnh nhân đái tháo đường thường bị suy kiệt và tử vong sớm. Đặc điểm nổi bật của lao phổi ở người đái tháo đường là lao phổi thường nặng, ít triệu chứng, tiến triển nhanh và tỷ lệ tìm thấy vi khuẩn (BK) trong đờm cao. Hiện nay tình trạng lao kháng thuốc rất phổ biến và đây là yếu tố nguy cơ làm người đái tháo đường dễ mắc lao và điều trị khó khăn.

- Triệu chứng lâm sàng:

+ Toàn thân: bệnh nhân mệt mỏi, suy kiệt, da xanh xao, niêm mạc nhợt nhạt, thường ra nhiều mồ hôi về đêm, ho sốt kéo dài dai dẳng.

+ Cơ năng: ho khan kéo dài, có thể ho ra máu. Đau ngực thường khu trú ở một vị trí cố định. Khó thở ít, tổn thương phổi lan rộng, bệnh nhân có thể có khó thở nhiều.

+ Thực thể:

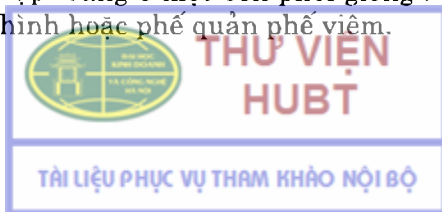
Có thể thấy ran ẩm nhỏ hạt vùng đỉnh phổi. Đôi khi có tiếng thổi hàng.

Đa số phát hiện được nhờ chụp X quang phổi hàng loạt ở bệnh nhân đái tháo đường.

+ X.quang: trên phim phổi thẳng, nghiêng có 3 tổn thương cơ bản:

Thâm nhiễm: hình đám mờ nhạt dưới xương đòn, giới hạn không rõ gọi là thâm nhiễm assman đường kính 1 - 2 cm.

Dạng nốt: kích thước trung bình 5 - 10 mm rải rác hai phổi hoặc có thể tập trung ở một bên phổi giống hình ảnh viêm phổi không điển hình hoặc phế quản phế viêm.



Hang: hình ảnh sáng bờ khép kín, có thể to nhỏ khác nhau.

– Phản ứng mantoux: ít giá trị.

– Xét nghiệm đờm tìm BK (AFP) là xét nghiệm đơn giản, cho kết quả nhanh. Tuy nhiên chỉ tìm thấy BK ở 15 - 20% bệnh nhân lao thực sự.

Kết quả nhuộm Zehn - Jensen:

10 - 99 vi khuẩn kháng cồn kháng acide/100 vi trường: dương tính.

1 - 10 vi khuẩn kháng cồn kháng acid/1 vi trường: ++.

> 10 vi khuẩn/1 vi trường: +++.

– Xét nghiệm Elisa. PCP:

Chú ý: những bệnh nhân có glucose huyết cao kéo dài khó kiểm soát nên kiểm tra xác định có nhiễm lao hay không.

2.3. Viêm phổi

Viêm phổi ở bệnh nhân đái tháo đường thường nặng vì tổn thương nhu mô phổi lan rộng. Thường gây các biến chứng nặng như áp xe, nhiễm khuẩn huyết. Viêm phổi do vi khuẩn Gram (-) cũng thường gặp ở người bị đái tháo đường hơn người không bị đái tháo đường.

+ Biểu hiện lâm sàng:

Bệnh nhân mệt mỏi, tức ngực khó thở.

Ho khạc đờm.

Sốt 39°C - 40°C. Những bệnh nhân đái tháo đường nặng đôi khi sốt nhẹ hoặc không có sốt nhưng biểu hiện suy hô hấp thường rõ rệt.

+ Khám thực thể:



Viêm phổi thùy: có hội chứng đông đặc (rì rào phế nang giảm, gõ đục, rung thanh tăng), ran nổ ở cuối kỳ thở vào đôi khi có tiếng thổi ống.

Phế quản phế viêm: ran ẩm, ran nổ rải rác cả hai bên phổi. Thường biểu hiện suy hô hấp kèm theo. Trên Xquang phổi thấy các nốt mờ rải rác cả hai phổi, mật độ và đậm độ các nốt mờ không đều nhau.

Viêm phổi người dài tháo đường thường nặng. Sử dụng kháng sinh, phổ rộng và phối hợp kháng sinh kết hợp với điều trị đường huyết tích cực.

2.4. Viêm quanh cuống

- Giai đoạn cấp: bệnh nhân mệt mỏi, sốt. Có hạch góc hàm hoặc dưới cằm. Đau răng nhiều, nhiều răng lung lay cùng một lúc, chạm vào đau.

+ Răng có thể bị đổi màu thành màu xám đục.

+ Lợi sưng nề, đỏ đau.

+ Gõ dọc răng rất đau. Thử nghiệm tủy (điện, lạnh) âm tính.

+ Xquang: có hình sáng quanh cuống, có khi còn lan cả sang vùng cuống răng bên cạnh, giới hạn không rõ rệt.

+ Sau 5 - 6 ngày viêm cấp, ấn vùng lợi mũ chảy ra. Răng rụng do áp xe lợi.

- Giai đoạn mạn tính:

+ Dấu hiệu toàn thân bình thường.

+ Gõ dọc răng không đau hoặc đau ít.

+ Có thể có lỗ rò ở lợi tương ứng vùng cuống răng.

+ Thử nghiệm tủy (điện, lạnh) âm tính.



**THƯ VIỆN
HUBT**

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- + Thăm khám lỗ rò không đau.
- + Chụp Xquang thấy hình ảnh nhạt hoặc nang chân răng.

2.5. Các nhiễm trùng khác

- Viêm ống tai ngoài cấp tính: thường gặp ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2. Nguyên nhân là do pseudomonas aeruginosa. Nếu không điều trị kịp thời tổn thương viêm có thể lan tới xương chũm, xương sọ.

Triệu chứng khởi phát âm thầm, khi toàn phát với triệu chứng sốt cao liên tục, chảy mủ tai, đau vùng tai, nổi hạch.

Điều trị: Gentamycin 2 - 3 mg/ kg/24 giờ.

Carbenicillin 2 - 4 mg/ ngày.

- Viêm túi mật sinh hơi: đây là biến chứng ít gặp, chủ yếu ở nam.

+ Thường do vi khuẩn chostridium perfringens. Đôi khi cả vi khuẩn kỵ khí lẫn yếm khí.

+ Phát hiện hơi trong túi mật qua phim Xquang ổ bụng.

+ Cắt túi mật càng sớm càng tốt.

- Viêm tuỷ xương hay gặp trong bệnh lý bàn chân nhiễm trùng.

- Viêm do nấm: thường bắt đầu từ mũi và xoang vùng mặt, mũi xung huyết đỏ, đau trong các xoang. nhức hố mắt.

Mũi chảy máu đen, phù nề mặt, lồi mắt, liệt thân kinh sọ.

+ Xương cuốn mũi hoại tử đen.

+ Viêm âm đạo do nấm, điều trị nizoral 200 mg 3 - 4 viên/ngày.



ĐÁI THÁO ĐƯỜNG BRITTLE

Đái tháo đường Brittle là một biến chứng hiếm gặp của bệnh đái tháo đường do thiếu hụt insulin, thường chỉ gặp ở đái tháo đường typ 1. Ở bệnh nhân đái tháo đường typ 1, glucose huyết luôn dao động không kiểm soát được nhưng không phát hiện được nguyên nhân rõ ràng. Những tình trạng như vậy được gọi là đái tháo đường Brittle.

Thuật ngữ Brittle áp dụng cho bệnh nhân đái tháo đường có glucose huyết cao thấp thất thường không dự đoán trước được, loại trừ các trường hợp glucose huyết không kiểm soát được do chế độ ăn, luyện tập hay dùng thuốc hạ glucose huyết không đúng.

1. Phân loại

- Tattersall 1977 người đầu tiên đưa khái niệm Brittle diabetes: bệnh nhân đái tháo đường có cuộc sống luôn luôn bị đảo lộn bởi tình trạng lúc thì hạ glucose huyết, lúc thì tăng glucose huyết bởi bất kỳ nguyên nhân gì.

- Việc chẩn đoán Brittle diabetes phải hết sức thận trọng, phải có tiêu chuẩn lâm sàng thống nhất và rõ ràng bởi vì có rất nhiều nguyên nhân khiến cho bệnh nhân có glucose huyết dao động không kiểm soát được, khi chẩn đoán Brittle diabetes, thì chiến lược điều trị khác hẳn với bệnh nhân đái tháo đường typ 1 thông thường. Để chẩn đoán Brittle diabetes, bệnh nhân phải có tiêu chuẩn là đã được tư vấn đầy đủ về chế độ ăn, luyện tập, kỹ thuật tiêm và phương pháp điều trị insulin tích cực, phương pháp giải toả và điều trị các stress mà glucose huyết lúc tăng lúc hạ ít nhất 3 lần trong tuần và phải được bác sĩ chuyên khoa điều trị và xác nhận. Bởi vì có nhiều bệnh nhân đã được chẩn đoán Brittle diabetes đã trở thành không phải Brittle diabetes



THƯ VIỆN
HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

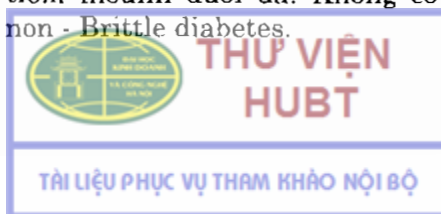
khi được hướng dẫn chế độ ăn, tự quản lý glucose huyết tại nhà và insulin được chia nhiều lần tiêm trong ngày.

- Phân loại Brittle diabetes của Tattersall và Schade 1988.
- + Brittle diabetes typ A: mất khả năng kiểm soát glucose huyết
 - Tăng glucose huyết nguyên phát
 - Hạ glucose huyết nguyên phát
 - Hỗn hợp cả hai thể tăng và hạ glucose huyết nguyên phát
- + Brittle diabetes typ B: cuộc sống bị ảnh hưởng bởi không kiểm soát được glucose huyết dẫn tới mất bù xảy ra ít nhất 3 lần trong tuần.
 - Tăng đường huyết nguyên phát
 - Hạ đường huyết nguyên phát
 - Hỗn hợp cả hai thể tăng và hạ đường huyết nguyên phát
- + Brittle diabetes typ C: không xác định.

2. Nguyên cứu về mặt chuyển hóa

Có những vấn đề đặt ra là Brittle diabetes có phải là bệnh tồn tại trong thực tế lâm sàng hay không khi Brittle diabetes được chẩn đoán là nguyên phát, người bệnh có rối loạn glucose huyết trầm trọng nhưng điều trị thành công và kiểm soát tốt glucose huyết thì liệu Brittle diabetes có còn tồn tại hay không. Để trả lời câu hỏi này đã có một số nghiên cứu về Brittle diabetes:

Service 1978 nghiên cứu 5 bệnh nhân Brittle diabetes được điều trị tại bệnh viện. Chia 2 nhóm điều trị tích cực: nhóm tiêm insulin dưới da bằng insulin nhanh và insulin bán chậm, nhóm thứ hai điều trị bằng insulin nhanh tiêm tĩnh mạch trước các bữa ăn. Nhóm tiêm insulin tĩnh mạch kiểm soát glucose huyết tốt hơn nhóm tiêm insulin dưới da. Không có nghiên cứu so sánh với nhóm non - Brittle diabetes.



Conner và cộng sự 1982 cho kết quả tương tự như Deckert khi nghiên cứu 11 trường hợp Brittle diabetes được kiểm soát glucose huyết bằng bơm tiêm điện tại bệnh viện đều có kết quả kiểm soát glucose huyết tốt hơn nhóm tiêm insulin dưới da. Tuy nhiên phương pháp truyền insulin tĩnh mạch kéo dài có nguy cơ nhiễm trùng cao, không thuận lợi khi bệnh nhân ngoại trú.

- Cơ chế bệnh sinh của Brittle diabetes: Williams và cộng sự cho thấy sự cung cấp máu cho tổ chức da ở Brittle diabetes kém hơn nhiều so với người đái tháo đường không bị Brittle diabetes, đặc biệt là tại vị trí tiêm insulin dưới da, nhưng không có sự bất thường nào về khả năng hấp thụ insulin tiêm dưới da so với nhóm chứng.

- Taylor và cộng sự sinh thiết da của bệnh nhân bị đái tháo đường có Brittle diabetes, nghiên cứu khả năng gắn insulin với tổ chức mỡ dưới da và độ nhạy cảm của insulin với kích thích tạo lipid ở tổ chức da. Kết quả cho thấy insulin ít gắn với tế bào mỡ dưới da và có hiện tượng kháng insulin với vai trò tạo lipid ở tổ chức da sinh thiết ở người bệnh Brittle diabetes so với bệnh nhân đái tháo đường typ1 không có Brittle diabetes. Có thể sự xuất hiện kháng insulin ở tổ chức mỡ dưới da tạo ra hội chứng Brittle diabetes ở bệnh nhân đái tháo đường.

- Husband và cộng sự 1986: cho thấy bệnh nhân bị Brittle diabetes, khi bỏ insulin, glucose máu huyết tương tăng nhanh trở lại hơn so với người không bị hội chứng Brittle diabetes, mặc dù các chỉ số sinh hóa khác không có gì thay đổi (thể ceton niệu, pH máu).

- David, Schad 1997, cho thấy có sự khác nhau về tỷ lệ Brittle diabetes trong số bệnh nhân đái tháo đường. Sự khác nhau một cách chính xác về mặt chuyển hóa giữa người đái tháo đường có hội chứng Brittle diabetes và người đái tháo đường không có hội chứng Brittle diabetes cho tới nay còn nhiều điểm chưa rõ, nhưng tất cả các chuyên gia đái tháo đường đều công nhận có hội chứng này trong thực hành lâm sàng



THƯ VIỆN
HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

3. Một số giả thiết về cơ chế của hội chứng Brittle diabetes

Tất cả các nghiên cứu về hội chứng Brittle diabetes đều khẳng định có sự hoạt động bất thường của insulin dẫn tới không kiểm soát được glucose huyết, tuy nhiên có một số nghiên cứu cho thấy một số trường hợp áp dụng điều trị tích cực insulin kéo dài không đạt hiệu quả ở hội chứng Brittle diabetes.

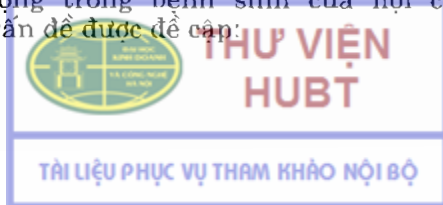
Nhiều nghiên cứu về hội chứng Brittle diabetes, đều kết luận đây là một hội chứng kháng insulin tiềm dưới da. Hội chứng này được Paulsen 1977 đề cập đầu tiên trên cơ sở sự rối loạn hấp thụ insulin dưới da dẫn tới tình trạng không xác định được nồng độ insulin tự do trong huyết thanh. Thiếu hụt insulin huyết dẫn tới tình trạng rối loạn chuyển hóa mất bù.

Một số nghiên cứu gắn insulin với chất khi tiêm dưới da có tác dụng tăng phân hủy protein làm giải phóng insulin vào tuần hoàn nhanh hơn, cho thấy có sự rối loạn hấp thụ insulin ở tổ chức dưới da.

Một nghiên cứu tại Mỹ 1982 do Mark và cộng sự tiến hành nghiên cứu khả năng hấp thụ insulin tiêm dưới da ở nhóm người khác nhau, người khỏe mạnh, nhóm đái tháo đường typ1, nhóm đái tháo đường typ1 có hội chứng Brittle diabetes, insulin được đánh dấu iode, mỗi người đều được tiêm theo kỹ thuật chuẩn 8 ui insulin người có đánh dấu phóng xạ. Kết quả cho thấy không có sự khác biệt nào giữa các nhóm nghiên cứu. Nghiên cứu kết luận vị trí tiêm insulin, độ sâu của mũi tiêm và khả năng hấp thụ insulin dưới da không phải là nguyên nhân gây hội chứng Brittle diabetes.

Moller 1988 cho rằng tình trạng kháng insulin tại thụ thể và hậu thụ thể insulin gây hội chứng Brittle diabetes, nghiên cứu chứng minh được sự có mặt của kháng thể kháng insulin ở bệnh nhân đái tháo đường có hội chứng Brittle diabetes.

Một số nghiên cứu gắn dây cho thấy yếu tố tâm thần đóng vai trò quan trọng trong bệnh sinh của hội chứng Brittle diabetes, có hai vấn đề được đề cập:



- Thứ nhất: đái tháo đường typ1 là một bệnh mạn tính cho tới nay chưa có khả năng chữa khỏi hẳn được. vì vậy người bệnh phải biết tự tham gia trong suốt quá trình điều trị. Đây là một áp lực tâm lý rất lớn đối với người bệnh, bất kỳ một sự thực hiện nào bị sai so với hướng dẫn của thầy thuốc cũng như sự kết hợp các phương pháp điều trị thì đều có thể dẫn tới rối loạn chuyển hóa mất bù và hội chứng Brittle diabetes. Như vậy bất kỳ một rối loạn tâm thần tiên phát nào cũng như rối loạn tâm thần thứ phát cũng đều gây hội chứng Brittle diabetes.

- Thứ 2: chưa chứng minh được yếu tố tâm thần luôn là nguyên nhân khởi phát hội chứng Brittle diabetes ở bệnh nhân đái tháo đường typ 1. Những stress của hội chứng Brittle diabetes làm trầm trọng thêm tình trạng rối loạn tâm thần. Vì vậy nếu bệnh nhân đái tháo đường có hội chứng Brittle diabetes được xác định do nguyên nhân tâm thần thì các nguyên nhân khác như kháng insulin, kháng thể kháng insulin... phải loại bỏ. Những rối loạn tâm thần ở bệnh nhân đái tháo đường có hội chứng Brittle diabetes thường được xếp vào 3 thể cơ bản:

Bệnh hoang tưởng

Giả bệnh

Rối loạn hành vi giao tiếp, đôi khi có rối loạn nhân cách.

Nguyên nhân của bệnh tưởng tượng không phải là nguyên nhân chính gây hội chứng Brittle diabetes nhưng luôn đi kèm trong các nguyên nhân khác của bệnh nhân, điều này có thể giải thích tại sao bệnh nhân có một số hành vi tự hủy hoại bản thân như bỏ tiêm insulin và hậu quả là tình trạng rối loạn chuyển hóa mất bù xảy ra. Trong báo cáo của hội tâm thần Mỹ 1980 báo cáo bệnh nhân có hội chứng Brittle diabetes, rối loạn tâm thần kiểu giả bệnh bằng cách pha nước vào insulin để tiêm. Giả bệnh thường gặp ở bệnh nhân trẻ tuổi, những người bệnh trẻ tuổi này thường áp dụng để trốn học, không muốn tiếp xúc với cha mẹ. tránh áp lực của cuộc sống và tình trạng kiểm soát glucose huyết tất yếu sẽ kém và hội chứng Brittle diabetes xuất hiện



THƯ VIỆN
HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Rối loạn hành vi giao tiếp là nguyên nhân thường gặp nhất ở bệnh nhân đái tháo đường có hội chứng Brittle diabetes (David, Schade). Người bệnh muốn có khả năng tự quản lý bệnh, người bệnh phải có khả năng tiếp nhận thông tin theo từng bước như sau: nhận được thông tin hướng dẫn của bác sĩ bằng nghe và quan sát – nhớ các thông tin dạng trí nhớ ngắn hạn – trí nhớ dài hạn – chọn lọc thông tin đúng và thời gian thích hợp nhất – thực hiện đúng phương pháp và có kỹ năng. Tuy nhiên, người bệnh bị rối loạn hành vi sẽ khó thực hiện kỹ năng của một số phương pháp thực hành phức tạp. Ví dụ kỹ năng tiêm insulin theo các bước sau: rửa tay – lắc đều insulin – sát trùng nắp lọ – rút không khí vào bơm tiêm – bơm không khí vào lọ insulin – rút insulin vào bơm tiêm – kiểm tra lượng thuốc trong bơm tiêm - đẩy nắp kim – sát trùng da – cắm kim qua da – bơm thuốc – rút kim – đặt bông tẩm thuốc sát trùng lên chỗ tiêm. Chỉ cần nhớ không chính xác từng bước hoặc thực hiện không đúng cũng có kết quả sai lệch. Bệnh nhân bị rối loạn hành vi giao tiếp thường không có khả năng thực hiện đúng vì vậy hội chứng Brittle diabetes xuất hiện là điều hiển nhiên.

Bệnh giãn dạ dày, nổi thông dạ dày: do mất sự tương xứng giữa quá trình hấp thu thức ăn và hấp thu insulin tiêm dưới da cũng có thể gây đường huyết dao động không kiểm soát được, có nguy cơ hạ glucose huyết khi xa bữa ăn, vì vậy cũng có thể gây hội chứng Brittle diabetes. Ví dụ như tiêm insulin NPH trước ăn 30 phút ở bệnh bị bệnh lý thần kinh tự động dạ dày làm cho dạ dày giãn, thức ăn lưu ở dạ dày lâu, trong khi đó insulin có tác dụng mạnh nhất 2 giờ sau tiêm sẽ dẫn tới hạ glucose huyết và sau đó là tình trạng tăng glucose huyết.

Hiện tượng rạng đông (The dawn phenomenon) có nhiều bệnh nhân có glucose huyết sáng sớm tăng rất cao, có liên quan tới nồng độ insulin giảm và nồng độ hormon GH tăng cao lúc đêm.

Hiện tượng Somogyi: đây là cơ chế gây hội chứng Brittle diabetes được tranh luận sôi nổi nhất. Hiện tượng này xuất hiện



khi bệnh nhân dùng liều insulin cao hơn nhu cầu cơ thể gây hạ glucose huyết, dẫn tới tăng bài tiết các hormon có cơ chế điều hoà ngược gây tăng glucose huyết sau đó.

Hiện tượng quá tiết hoặc thiếu hụt các hormon có cơ chế điều hoà ngược đều ảnh hưởng tới nồng độ glucose huyết và đóng vai trò quan trọng trong bệnh sinh của hội chứng Brittle diabetes. Các khối u tăng tiết hormon điều hoà ngược, như u tủy thượng thận gây tăng catecholamin tác động tới cả chuyển hóa lipid và carbonhydrat, sự kết hợp thiếu hụt nhiều hormon cũng được nghiên cứu có ảnh hưởng tới chuyển hóa glucid.

Hội chứng Brittle diabetes phải được coi như là một biến chứng nặng ở bệnh nhân đái tháo đường như các biến chứng thận, mắt, tim mạch, thần kinh. Với những lý do như vậy, những bệnh nhân này nên phải nằm viện và điều trị insulin tích cực, nếu không điều trị kịp thời bệnh nhân có thể tử vong nhanh chóng do hạ glucose huyết, tăng glucose huyết gây nhiễm toan ceton. Tỷ lệ tử vong của hội chứng Brittle diabetes chiếm 15 % trong số bệnh nhân được chẩn đoán.

4. Chẩn đoán: (David) qua 50 bệnh nhân bị hội chứng Brittle diabetes tác giả đưa ra từng bước chẩn đoán như sau:

- *Bước một*, bệnh nhân phải được khám kỹ lâm sàng loại bỏ các bệnh nhiễm trùng mạn tính kèm theo, xét nghiệm cơ bản, xét nghiệm nước tiểu tìm các chất gây nghiện, gây ảo giác ở tất cả bệnh nhân nghi ngờ có hội chứng Brittle diabetes. Đồng thời tìm kỹ phát hiện vết kim chích ở tay, bẹn, tĩnh mạch cổ... xét nghiệm và đánh giá chức năng các tuyến nội tiết. Theo Gill 1980 đã gặp 2 bệnh nhân nghiện amphetamin có hội chứng Brittle diabetes.

Hỏi tiền sử gia đình, người thân bệnh nhân, vợ hoặc chồng về bệnh nhân, điều này hết sức quan trọng để tìm nguyên nhân. Phải chính bác sĩ chuyên khoa đái tháo đường trực tiếp hỏi và



đánh giá thông tin (tiền sử bệnh, thuốc dùng, liều lượng, đường dùng, thuốc phối hợp, tình trạng tâm lý, nghề nghiệp. Tình trạng sử dụng insulin ở trường hay nơi làm việc như thế nào, glucose huyết, quan hệ gia đình, xã hội, tình trạng tư vấn, tình trạng cán bộ y tế đang điều trị cho bản thân....) đặc biệt là tình trạng bản thân bệnh nhân với môi trường xã hội xung quanh.

- *Bước hai:* xác định tình trạng tư vấn bệnh đái tháo đường và hiểu biết cũng như khả năng thực hiện phác đồ điều trị trước đó, để xác định bệnh nhân tuân thủ hay không tuân thủ điều trị.

+ Xác định tình trạng hiểu biết cơ bản về bệnh đái tháo đường.

+ Thực hiện chế độ ăn, luyện tập như thế nào.

+ Tình trạng tự kiểm tra glucose máu

+ Phương pháp tiêm insulin, cách pha trộn insulin

Nếu bệnh nhân không đạt yêu cầu bất cứ điều kiện nào ở trên thì không được chẩn đoán hội chứng Brittle diabetes. Nếu bệnh nhân đạt tất cả yêu cầu trên sẽ tiến hành tiếp bước ba:

- *Bước ba:* đánh giá về mặt tâm thần bởi các chuyên gia

+ Đánh giá khả năng ngôn ngữ

+ Đánh giá về mặt rối loạn tâm thần

Sau khi yếu tố tâm thần được loại bỏ, sẽ tiến hành bước tiếp theo

- *Bước 4:* đánh giá độ nhạy cảm insulin tiêm dưới da ở bệnh nhân. Định lượng insulin tự do trong máu bệnh nhân sau tiêm. Bệnh nhân phải được kiểm soát chặt chẽ, bởi vì nhiều trường hợp giả bệnh với nhiều lý do vì vậy người bệnh sẽ cố gắng làm sai kết quả. 90 % bệnh nhân có độ nhạy cảm insulin bình thường.



THƯ VIỆN
HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- *Bước 5*: chẩn đoán biến chứng thần kinh tự động, rối loạn thần kinh tự chủ là nguyên nhân quan trọng của hội chứng Brittle diabetes, như giãn dạ dày, thần kinh tự chủ kiểm soát bài tiết glucagon và epinephrin (xem phần dạ dày và đại tháo đường).

5. Điều trị: có hai phương pháp điều trị hội chứng Brittle diabetes chính như sau:

- Điều trị theo kinh nghiệm: thường chỉ áp dụng khi nguyên nhân gây hội chứng Brittle diabetes không xác định được trong thời gian đầu mới nhập viện. Phương thức điều trị không nên lan tràn mang tính chất bao vây trong điều kiện có thể được. Chế độ ăn và liều lượng insulin tiêm dưới da phải thay đổi, bệnh nhân được theo dõi chặt chẽ vừa có tác dụng đánh giá tác dụng của điều trị vừa có thời gian đánh giá chính xác nguyên nhân gây hội chứng Brittle diabetes.

+ Bệnh nhân được truyền insulin bằng bơm tiêm điện để kiểm soát tốc độ truyền, liều lượng insulin cần trong ngày và kiểm soát được glucose huyết nhanh, tuy nhiên phương pháp này thường chỉ áp dụng tại bệnh viện và không áp dụng lâu dài ở bệnh nhân được. Phương pháp này có một số nhược điểm như: không phải bệnh nhân bị hội chứng Brittle diabetes nào cũng thiếu insulin thực sự, nhu cầu về liều lượng insulin xác định ở bệnh viện không phù hợp với điều kiện bệnh nhân tại nhà và môi trường làm việc của người bệnh. Liều lượng tiêm insulin dưới da cũng phải tương đương với liều insulin truyền tĩnh mạch vì vậy sẽ rất lớn khó thực hiện.

+ Phương pháp tiêm nhiều mũi insulin trong ngày cũng được áp dụng tuy nhiên tỷ lệ thành công không đáng kể, cũng có một số trở ngại cần chú ý: tiêm nhiều lần trong ngày khó thích ứng đối với đa số bệnh nhân. Về mặt chuyển hóa lâu dài gây tăng insulin máu. Phương pháp này chỉ áp dụng tốt cho bệnh



nhân bị hội chứng Brittle diabetes có thiếu hụt insulin. tuy nhiên vấn đề này không phải luôn đúng trong mọi trường hợp.

+ Một phương pháp điều trị theo kinh nghiệm nữa là dùng insulin loại nồng độ cao 500ui/ml, phương pháp này cũng có một vài báo cáo thành công, tuy nhiên trong thời gian gần đây không được áp dụng ở Mỹ.

- Điều trị theo bệnh sinh: vấn đề điều trị theo bệnh sinh là vấn đề cơ bản nhất, tuy nhiên tìm được nguyên nhân chủ yếu ở bệnh nhân đái tháo đường có hội chứng Brittle diabetes không phải dễ. Vấn đề chẩn đoán phụ thuộc khả năng và kinh nghiệm của các chuyên gia thuộc nhiều lĩnh vực nội khoa – tâm thần (xem phần chẩn đoán).Tuy nhiên khi xác định được nguyên nhân gây hội chứng Brittle diabetes thì vấn đề điều trị không phải trường hợp nào cũng thành công, đặc biệt là những trường hợp giả bệnh và bệnh tương. Những trường hợp này thường gặp ở bệnh nhân nữ trẻ tuổi, ít đáp ứng với liệu pháp tâm thần và luôn phải nằm tại viện, đôi khi thích nằm viện.

Một nguyên nhân làm giảm kết quả điều trị thường gặp là thiếu hiểu biết, có thể có cả sự đóng góp của bác sĩ do không tư vấn đầy đủ cho bệnh nhân. Nguyên nhân này để giải quyết phải có sự phối hợp của bệnh nhân và thầy thuốc có kinh nghiệm.

+ Kháng insulin: khoảng 10 % bệnh nhân bị hội chứng Brittle diabetes có kháng insulin được xác định bằng đo lượng insulin cơ bản qua đêm hoặc đánh giá đáp ứng qua tiêm insulin

+ Kháng thể kháng insulin – kháng insulin qua trung gian: Davidson gặp một trường hợp hội chứng Brittle diabetes phải điều trị insulin liều 200ui/ngày nhưng glucose huyết không kiểm soát được. Tìm thấy kháng thể kháng insulin trong huyết thanh bệnh nhân với lượng insulin gắn với kháng thể lên tới 18,5 μui/ml. Khi thay loại insulin, tình trạng giảm rõ rệt chỉ còn 5 μui/ml.



+ Trường hợp giả bệnh: phải có sự phối hợp của thầy thuốc và chuyên gia tâm lý học tư vấn mới giải quyết được nguyên nhân

+ Bệnh tương: đây là nguyên nhân thường gặp ở bệnh nhân đái tháo đường có hội chứng Brittle diabetes, thường gặp ở tuổi thanh thiếu niên. Ở tuổi này điều trị thường rất khó bởi vì bệnh nhân rất hay bỏ quên thuốc và ngại tiêm insulin. Điều trị phải phối hợp nhiều biện pháp:

Bệnh nhân – cha mẹ bệnh nhân.

Chuyên gia tư vấn tâm lý

Điều trị bệnh đái tháo đường tích cực.

Tư vấn đái tháo đường

+ Rối loạn hành vi giao tiếp: để điều trị nguyên nhân này phải có sự tham gia của chuyên gia tâm thần kinh có kinh nghiệm. Bệnh nhân phải được dạy các kỹ năng giao tiếp bù lại những vấn đề bệnh nhân bị khiếm khuyết. Thầy thuốc dạy bệnh nhân tất cả kỹ năng, kỹ thuật điều trị liên quan tới bệnh đái tháo đường như phương pháp tiêm insulin... và bệnh nhân phải viết lại và luôn mang theo người khi quên có thể xem lại. Phương pháp này đạt kết quả > 75 % bệnh nhân hội chứng Brittle diabetes có rối loạn hành vi giao tiếp (David 1988)

+ Hiện tượng Somogyi: đây là nguyên nhân ít gặp của hội chứng Brittle diabetes, đặc biệt là thường xảy ra ở bệnh nhân đã được tư vấn đầy đủ về bệnh đái tháo đường. Biểu hiện ban đầu của hiện tượng này là liều lượng insulin rất cao nhưng không kiểm soát được glucose huyết, càng tăng liều insulin dẫn tới glucose huyết càng dao động khó kiểm soát. Phương pháp điều trị tối ưu của hiện tượng này là giảm liều insulin và thay đổi loại insulin đang dùng cũng như thay đổi thời gian tiêm insulin cho thích hợp, có thể chia ra tiêm nhiều mũi insulin trong ngày.



+ Hiện tượng **Dawn**: (hiện tượng rạng đông - dawn phenomenon). Hiện tượng tăng glucose huyết buổi sáng, có thể gặp cả người đái tháo đường và không bị đái tháo đường. Trong trường hợp này c-peptid có tác dụng ngăn cản bài tiết insulin nội sinh, nhưng nguyên nhân quan trọng nhất của hiện tượng này là sự quá tiết hormon GH về đêm ở những bệnh nhân này, vì vậy glucose huyết buổi sáng sớm tăng rất cao. Điều trị hiện tượng này bằng phương pháp truyền insulin dưới da liều cao về đêm. Tiêm liều cao insulin NPH bedtime có nguy cơ hạ glucose huyết vào khoảng 4 giờ sáng. Điều trị những trường hợp này, trước hết phải kiểm tra ngay glucose huyết lúc mới ngủ dậy, nếu glucose huyết tăng cao dùng insulin nhanh tiêm dưới da, liều lượng tùy mức độ glucose huyết, bệnh nhân chỉ ăn sáng khi glucose huyết đã xuống dưới 200mg/dl.

+ Thuốc gây nghiện: những bệnh nhân này phải được điều trị cai nghiện, một số thuốc giảm đau sử dụng trong bệnh lý thần kinh ngoại vi do đái tháo đường cũng phải được hết sức chú ý, bởi thuốc này cũng có thể là nguyên nhân gây hội chứng Brittle diabetes.

+ Tiêm octreotid (Somatostatin) cũng được áp dụng điều trị hội chứng Brittle diabetes, có tác dụng ức chế bài tiết glucagon và GH hormon, tuy nhiên thuốc quá đắt (7000 us / năm).

- Các phương pháp điều trị hội chứng Brittle diabetes có xâm nhập:

Ghép tụy

Truyền insulin tĩnh mạch bằng catheter Hickman.

Cấy bơm insulin dưới da

Truyền insulin dưới da liên tục.

Điều trị tích cực tình trạng mất nước và nhiễm toan ceton.



THƯ VIỆN
HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

ĐÁI THÁO ĐƯỜNG VÀ CÁC BỆNH NỘI TIẾT KHÁC

1. Đái tháo đường - hormon tăng trưởng

- Trục hormon tăng trưởng (GH) - IGF 1 (insulin like growth factor 1) được chú ý đặc biệt ở bệnh nhân đái tháo đường, đặc biệt là bệnh nhân đái tháo đường typ 1, cho thấy có sự rối loạn bài tiết hormon GH nhịp ngày đêm, nồng độ GH tăng cao trong những trường hợp quản lý glucose huyết kém, và nồng độ GH trở về bình thường khi kiểm soát tốt glucose huyết. Điều này được giải thích hormon GH tăng là do đáp ứng với kích thích sinh lý học như giấc ngủ, mức độ luyện tập, có sự thay đổi của các tác nhân ảnh hưởng lên vùng dưới đồi và tuyến yên như: dopamin, arginin, clonidin, LHRH, TRH gây tăng hormon GH. Thiếu hụt insulin ở bệnh nhân đái tháo đường không kiểm soát được là nguyên nhân chính gây tăng hormon GH bởi lý do IGF1 giảm, đây là hormon chính có tác dụng ức chế ngược âm tính đối với GH. Tăng tiết GH ở bệnh nhân đái tháo đường gây ra hai vấn đề:

+ Quá tiết GH gây nên khó kiểm soát glucose huyết do làm tăng tình trạng kháng insulin.

+ Hormon GH và IGF1 đóng vai trò quan trọng trong sự xuất hiện bệnh lý vồng mạc do đái tháo đường, đặc biệt bệnh lý vồng mạc tăng sinh, vấn đề này đã được quan sát và nghiên cứu cho thấy bệnh lý vồng mạc đặc biệt giai đoạn tăng sinh đã thoái triển rõ rệt khi cắt bỏ tuyến yên ở động vật. Ở bệnh nhân đái tháo đường có bệnh lý vồng mạc tăng sinh cho thấy nồng độ GH tăng cao hơn nhiều so với nhóm người không có bệnh lý vồng mạc đái tháo đường.



- Đái tháo đường và to đầu chi: to đầu chi là bệnh do u tuyến yên tăng tiết hormon GH, đôi khi do tăng tiết GHRH do u hệ thống tụy - tiêu hóa. Đái tháo đường và rối loạn dung nạp glucose thường gặp ở bệnh nhân to đầu chi, khi chẩn đoán đái tháo đường ở bệnh nhân to đầu chi tức là bệnh to đầu chi đã tiến triển được từ 5- 10 năm, tỷ lệ đái tháo đường ở bệnh nhân to đầu chi khoảng 15-30 %, biểu hiện đái tháo đường tương tự như đái tháo đường typ 2 với biểu hiện biến chứng vi mạch sớm đó là bệnh lý võng mạc. Bệnh đái tháo đường xuất hiện ở bệnh nhân to đầu chi là do tăng GH gây kháng insulin với tình trạng tăng insulin huyết tương lúc đói. Tình trạng này được cải thiện nhanh chóng khi khối u tiết GH được cắt bỏ hoặc tia xạ hoặc điều trị bằng bromocriptin hoặc somatostatin.

2. Đái tháo đường - bệnh lý tuyến giáp

Phải thừa nhận rằng các yếu tố như stress, bệnh tật, suy dinh dưỡng có ảnh hưởng tới chuyển hóa hormon tuyến giáp ngoại vi, nồng độ T3 giảm nhưng FT3 tăng, nồng độ T4 trong giới hạn bình thường. Những thay đổi này gây nên hội chứng giảm T3 ở bệnh nhân đái tháo đường cả typ1 và typ2. Sự thay đổi này do giảm FT3 và 5-monodeiodination -T4 ở ngoại vi.

Nghiên cứu trực điều hoà dưới đồi - tuyến yên - tuyến giáp cho thấy nồng độ TSH bình thường, nồng độ TSH bình thường sau truyền TRH ở bệnh nhân đái tháo đường typ1 và typ2. Tuy nhiên có sự kém đáp ứng của TSH với TRH ở bệnh nhân đái tháo đường bị nhiễm toan ceton và không kiểm soát tốt glucose huyết.

Đái tháo đường và cường chức năng tuyến giáp: ở bệnh nhân nhiễm độc giáp thường có biểu hiện rối loạn dung nạp glucose thậm chí đái tháo đường thực sự, khi tình trạng cường giáp được điều trị khỏi thì đái tháo đường cũng tự hết (phải phân biệt bệnh đái tháo đường phối hợp với bệnh cường giáp: hai bệnh cùng tồn tại ở một bệnh nhân), không có bằng chứng



kháng định là tỷ lệ đái tháo đường ở bệnh nhân cường giáp cao hơn người bình thường. Bệnh nhân cường giáp - đái tháo đường thường xuất hiện triệu chứng giảm cân nhanh, tăng nhu cầu insulin để kiểm soát glucose huyết, rung nhĩ, nhịp tim nhanh. Nguyên nhân đái tháo đường và rối loạn dung nạp glucose ở bệnh nhân cường giáp là:

- Tăng hấp thu glucose ở ruột.
- Cường giao cảm dẫn tới giảm tiết insulin.
- Tăng sản xuất glucose ở gan
- Giảm sử dụng glucose ở tổ chức ngoại vi
- Đáp ứng bất thường của glucagon đối với glucose hấp thu từ đường tiêu hóa.

3. Đái tháo đường - bệnh tuyến thượng thận

- Bệnh Addison: vỏ thượng thận bị phá hủy do bệnh lý tự miễn, chiếm 80% nguyên nhân suy thượng thận mạn. Bệnh thường liên quan tới một số bệnh lý nội tiết tự miễn đặc hiệu khác. Nguyên nhân thứ hai của suy thượng thận là do lao. Bệnh thường gặp ở nữ tuổi 30-40 tuổi, khoảng 40-50 % bệnh nhân suy thượng thận mạn có kèm theo các bệnh nội tiết khác như: suy sinh dục, cường giáp, suy giáp, viêm giáp Hashimoto, đái tháo đường, bệnh bạch biến, suy cận giáp trạng, xuất hiện kháng thể kháng tổ chức hoặc tuyến nội tiết lưu hành trong máu. Có sự liên quan giữa suy thượng thận mạn với hội chứng Schmidt (thực sự hội chứng Schmidt là bao gồm: đái tháo đường typ1 + suy thượng thận mạn tự miễn, có cơn suy thượng thận cấp tính hoặc sau khi điều trị bằng hormon thượng thận thay thế và bù muối quá mức ở bệnh nhân có hiện tượng tăng natri máu và nhiễm toan)

Trong bệnh lý tự miễn suy thượng thận mạn tính có khoảng 10 % bệnh nhân mắc bệnh đái tháo đường, thường đái tháo



THƯ VIỆN
HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

đường typ1. Những trường hợp này thường cần lượng insulin nhỏ hơn và dễ bị hạ glucose huyết hơn. Khi điều trị bằng corticoid thì liều lượng insulin sẽ phải tăng hơn. Nguyên nhân tăng liều insulin là do tác dụng sinh glucose của corticoid.

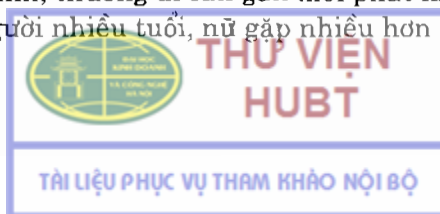
- Hội chứng Cushing: hội chứng Cushing gây đái tháo đường khoảng 25 %, glucocorticoid gây tăng sinh glucose qua hai con đường: tăng sinh glucose từ cơ và tổ chức mỡ do tăng dị hóa và giảm tổng hợp glycogen ở gan, giảm khả năng sử dụng glucose của tổ chức, kháng insulin và tăng insulin máu. Đái tháo đường do hội chứng Cushing thường không nhiễm toan, điều trị như đái tháo đường typ2.

- Hội chứng Conn: do u tế bào tuyến (adenoma) hoặc quá sản lớp cầu vỏ thượng thận hai bên. Bệnh có đặc điểm tăng huyết áp, tăng natri huyết và giảm kali huyết, yếu cơ, có thể liệt cơ chu kỳ. Khoảng 50 % hội chứng conn có rối loạn dung nạp glucose, có thể bị đái tháo đường typ2.

- Khối u tủy thượng thận (pheochromocytoma): gây tăng tiết catecholamin (adrenalin, noradrenalin) do tế bào ưa sắc của tủy thượng thận, rối loạn dung nạp glucose chiếm tới 75 % các trường hợp. Tăng glucose máu do catecholamin tăng phân huỷ glycogen thành glucose và ức chế bài tiết insulin qua thụ thể alpha 2 - adrenergic

- Khối u hệ tiêu hóa - tụy: hội chứng này gặp tỷ lệ 1/100.000 người, do sự tổng hợp và bài tiết peptid từ khối u tế bào thần kinh nội tiết có nguồn gốc từ hệ thống tiêu hóa từ thời kỳ bào thai.

- Khối u tiết glucagon (glucagonoma): do tế bào A tụy nội tiết gây tăng tiết glucagon, khối u này phát triển chậm nhưng phần lớn là ác tính, thường di căn gan mới phát hiện bệnh, bệnh thường gặp ở người nhiều tuổi, nữ gặp nhiều hơn nam.



Bệnh thường biểu hiện lâm sàng đột ngột với biểu hiện ban đỏ lan toả bong vảy, thường gặp ở thân và vùng tăng sinh môn kèm theo viêm dạ dày cấp và viêm thanh quản. Giảm cân và teo cơ do tăng dị hóa, thiếu máu không điển hình và đái tháo đường cũng có thể kèm theo. Đái tháo đường thường là thứ phát do tăng sinh glucose do tăng glucagon huyết, nồng độ insulin bình thường hoặc tăng nhẹ, glucose huyết tăng ít và hiếm khi bị nhiễm toan, glucagon kích thích gan tạo glucose từ nguồn acid amin và nồng độ a.amin trong huyết tương giảm. Biến chứng của bệnh thường do di căn gan và cục máu đông gây tắc mạch, chết thường do nhồi máu phổi, thông thường bệnh nhân chỉ sống được vài năm từ khi chẩn đoán.

Chẩn đoán xác định khi glucagon huyết $> 50\text{pmol/l}$, tăng gastrin và polypeptid của tụy trong máu.

Điều trị: phẫu thuật khối u kết hợp tia xạ và hóa trị liệu, uống somatostatin ít tác dụng.

- Khối u tiết somatostatin (somatostatinoma): bệnh bao gồm đái tháo đường, sỏi mật, ỉa phân mỡ, ăn không tiêu, hạ clo máu và thiếu máu. Somatostatin ức chế bài tiết insulin, nồng độ somatostatin trong máu tăng cao. Bệnh thường phát hiện được u tế bào delta tụy khi phẫu thuật cắt túi mật hoặc lấy sỏi mật.

4. Đái tháo đường và chức năng dưới đồi - yên - buồng trứng

- Bài tiết gonadotrophin: đa số bệnh nhân nữ đái tháo đường thường bị mất kinh nguyệt hoặc thiếu kinh, có hiện tượng không phóng noãn do nồng độ gonadotrophin giảm và dẫn tới nồng độ oestrogen giảm. Có hiện tượng giảm đáp ứng của LH đối với LHRH, nồng độ FSH bình thường. Khi glucose huyết được kiểm soát tốt thì hiện tượng rối loạn này sẽ trở về bình thường, ở nam giới bị đái tháo đường typ1 hiện tượng này không điển hình.



- Bài tiết prolactin: nồng độ prolactin cơ sở nằm trong giới hạn bình thường.

- Rối loạn hệ sinh dục nguyên phát: bệnh nhân bị Turner và Klinefelter có tỷ lệ đái tháo đường typ 1 cao nhưng cơ chế chưa rõ ràng.

- Hội chứng DIDMOAD (Diabetes insipidus - Diabetes mellitus - Optic atrophy - Deafness) Đây là bệnh di truyền do nhiễm sắc thể, bệnh được chẩn đoán khi đái tháo đường typ1 ở trẻ em kết hợp với đái tháo nhạt thể trung ương - điếc do tổn thương thân kinh thính giác và mù do teo gai thị, hệ thống đường tiết niệu bị giãn do bài niệu nhiều.

- Hội chứng POEMS (polyneuropathy - Organomegaly- Endocrinopathy - Myeloma protein - Skin changes). Bệnh biểu hiện có hiện tượng suy tế bào huyết, suy sinh dục nguyên phát, bệnh lý đa rễ thần kinh tự động - cảm giác, gan - lách- hạch to và đái tháo đường.

5. Đái tháo đường và bệnh lý gen

5.1. Bệnh rối loạn nhiễm sắc thể

- Hội chứng DOWN: hội chứng DOWN là do hiện tượng lưỡng bội nhiễm sắc thể 21 hoặc thay thế một phần nhiễm sắc thể này. Thông thường sự lưỡng bội này xảy ra từ người mẹ tuổi sinh đẻ, chiếm 0,5/1000 nữ tuổi 20 và trên 33.1000 tuổi 40.

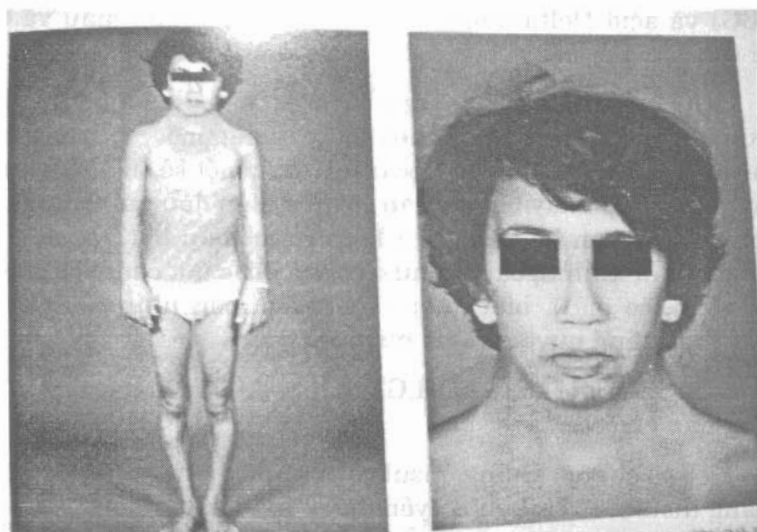
+ Đặc điểm lâm sàng: thể trạng thấp và béo, đầu lười nút, giảm trương lực cơ, sọ ngắn, cổ ngắn tạo ra bộ mặt rất điển hình, bàn tay rộng với ngón thứ 5 uốn vào trong, tổn thương vách liên thất kèm theo.

+ Tỷ lệ đái tháo đường ở bệnh nhân Down trên 14 tuổi khoản 0,21%. Trong số 88 bệnh nhân Down bị đái tháo đường 50% tuổi < 20, 74 % phải dùng insulin, 12 % dùng thuốc viên hạ đường huyết và 14 % chỉ sử dụng chế độ ăn đơn thuần.



- Hội chứng TURNER: tỷ lệ khoảng 1/2500 trẻ gái mới sinh do không có nhiễm sắc thể giới tính: 45,XO, khoảng 40 % có nhiễm sắc thể kiểu 46XX/45.XO. Buồng trứng hai bên teo nhỏ và thay thế bằng tổ chức xơ, bộ phận sinh dục ngoài không phát triển, suy sinh dục và mất kinh tiên phát. Lâm sàng trẻ gái mới sinh có hiện tượng phù bạch mạch ở tay và chân, có màng (webbed) da ở cổ, tóc mọc thấp, ngực và vai hình cái khiên làm cho ngực như rộng ra, tai có hình nếp quạt, miệng giống miệng cá, sa mi mắt, xương bàn tay thứ tư bị ngắn, móng tay bị khô dễ gãy, động mạch chủ bị hẹp, trên người có nhiều nốt ruồi.

+ Đái tháo đường gặp ở bệnh nhân hội chứng Turner ít gặp, thường gặp tình trạng rối loạn dung nạp glucose, bệnh lý viêm tuyến giáp tự miễn cũng hay gặp ở các bệnh nhân này.



Bệnh nhân bị hội chứng Turner với hình ảnh màng da cổ



**THƯ VIỆN
HUBT**

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Hội chứng KLINEFELTER: hội chứng Klinefelter thường gặp ở nam giới, với nhiễm sắc thể kiểu 47,XXY hoặc 47XY/47XXY. Biểu hiện lâm sàng có chiều cao cân đối với tình trạng vú to nam giới (55 % các trường hợp) kiểu quan hoạn, tinh hoàn nhỏ và mềm do bị hyalin hóa ống sinh tinh. Ở bệnh nhân bị hội chứng Klinefelter có 7 % đái tháo đường biểu hiện lâm sàng và 26 % được phát hiện qua nghiệm pháp tăng đường huyết. Dùng thuốc uống hoặc insulin điều trị đái tháo đường tùy từng trường hợp.

5.2. Tổn thương đơn gen

- Tăng porphyrin cấp tính từng đợt, do tổn thương nhiễm sắc thể thường, bệnh thường gặp và thể nặng ở nữ hơn ở nam giới. Con đường chuyển hóa porphyrin theo con đường sinh tổng hợp Haem bị tổn thương do thiếu enzym phosphobilinogen deaminase. Tỷ lệ xác định sự bất thường gen này chiếm từ 1/10.000 - 1/50.000 người, bệnh gây tăng nồng độ phosphobilinogen (PBG) và acid Delta-aminolaevulinic (ALA) trong máu và tăng bài tiết ra nước tiểu.

Cơn porphyrin cấp thường xảy ra khi gặp điều kiện thuận lợi như: nhiễm trùng, thai nghén hoặc dùng một số thuốc như: barbiturat, sulphonamid, thuốc tránh thai, một số sulphonylureas. Trong giai đoạn này bệnh nhân có biểu hiện đau vùng đại tràng, táo bón, rối loạn hệ tâm thần kinh (tâm thần bất ổn, cảm giác đau do thần kinh ngoại vi như ở cổ tay hoặc mu chân, chứng liệt hai chân, co giật), biểu hiện tim mạch (cơn nhịp nhanh kịch phát thất, tăng huyết áp, hạ huyết áp)

Biểu hiện nội tiết: ADH, GH giảm, ACTH giảm và rối loạn dung nạp glucose.

- Hội chứng kháng insulin có tính di truyền: hội chứng kháng insulin có tính di truyền được chia làm 2 nhóm:

+ Nhóm 1: gồm những bệnh sau



Hội chứng **Alstrom**: hội chứng Alstrom là tình trạng rối loạn tính trạng gen lặn ở nhiễm sắc thể thường, có biểu hiện lâm sàng như: mù xuất hiện sớm ở trẻ em do nhiễm sắc tố gây viêm võng mạc, điếc do tổn thương thần kinh, béo phì, đái tháo đường gặp ở 90 % các trường hợp, đái tháo nhạt suy sinh dục.

Hội chứng **Laurence – Moon – Biedl**: đây là tình trạng tổn thương gen lặn của nhiễm sắc thể thường. Biểu hiện lâm sàng gồm béo phì, chậm phát triển trí tuệ, bất thường về số lượng ngón tay ngón chân, suy sinh dục nguyên phát, mù do nhiễm sắc tố gây viêm võng mạc, bệnh thận do xơ hóa cầu thận, đái tháo đường chỉ chiếm 6 % các trường hợp.

Hội chứng **Pardner – Willi**: hội chứng này có biểu hiện lâm sàng như béo phì, suy sinh dục tiên phát do thiếu yếu tố giải phóng từ vùng hạ đồi, bệnh nhân bị giảm trương lực cơ, chậm phát triển trí tuệ. Nguyên nhân do nhiễm sắc thể 15 bị tổn thương hoặc có sự thay đổi vị trí các gen. Đái tháo đường chiếm 10 % các trường hợp.

Hội chứng **Werner**: có đặc điểm lão hóa sớm, chậm phát triển chiều cao, rụng tóc, tóc có màu xám, đục thủy tinh thể, suy sinh dục, teo cơ và tổ chức mỡ dưới da, có sự calci hóa tổ chức mô mềm. Bệnh có xu hướng phát triển khối u như khối u tổ chức liên kết (sarcoma) và u màng não (meningioma). Đái tháo đường xuất hiện 20-45% các trường hợp, nguyên nhân do tính trạng lặn của nhiễm sắc thể thường bị tổn thương.

Hội chứng **Cockayne**: nguyên nhân do tính trạng lặn của nhiễm sắc thể thường bị tổn thương, bệnh thường gặp ở trẻ em. Biểu hiện lâm sàng: thường lùn, gù lưng, thoái hóa võng mạc, điếc, não nhỏ, chậm phát triển trí tuệ, suy thận do viêm cầu thận, da teo và phản ứng bất thường với ánh sáng, bệnh nhân



này thường yếu ớt. Bệnh nhân thường chỉ có rối loạn dung nạp glucose ít khi đái tháo đường thực sự.

Hội chứng loạn dưỡng cơ: do rối loạn tính trội của nhiễm sắc thể, thường của nhiễm sắc thể 19, biểu hiện lâm sàng: hói trán, đục thủy tinh thể, bệnh lý cơ tim, teo cơ và loạn dưỡng cơ, tinh hoàn xơ teo, vú to nam giới, rối loạn dung nạp glucose chiếm 20-30 % các bệnh nhân.

+ Nhóm 2: gồm những bệnh sau

Hội chứng **Rabson – mendenhall**: có biểu hiện lâm sàng da khô, móng chân, móng tay dày, rậm lông, bộ phận sinh dục ngoài phì đại, quá sản tuyến tụy, đái tháo đường, tình trạng đái tháo đường thường nặng.

Hội chứng **Leprechaunism**: hội chứng hiếm gặp do tổn thương thụ thể insulin có tính chất di truyền, bệnh xuất hiện ngay từ thời kỳ bào thai. Hội chứng có biểu hiện lâm sàng: bộ mặt yêu tinh (elfin facies) giảm tổ chức mỡ dưới da, rậm lông, dày lớp gai của biểu bì da và tử cung, chậm phát triển cơ thể khi mới sinh.

Hội chứng teo tổ chức mỡ ở bệnh nhân đái tháo đường: trong đó hội chứng Seip-berardnelli: hội chứng này gây mất lớp mỡ dưới da toàn thân, làm lộ rõ hệ cơ xương, tuyến giáp và các tĩnh mạch. Chậm phát triển trí tuệ, rối loạn tâm thần, xương phát triển nhanh gây biểu hiện to đầu chi, gan to do tăng tích trữ lipid và glycogen ở gan, triglycerid máu tăng rất cao, đa u buồng trứng và rối loạn kinh nguyệt.



Chương 3

ĐIỀU TRỊ

Đái tháo đường là một bệnh rối loạn chuyển hóa glucid mạn tính gây tăng glucose huyết do thiếu insulin hoặc insulin hoạt động không hiệu quả. Nếu không được điều trị và quản lý tốt bệnh gây nhiều biến chứng trầm trọng, thậm chí tử vong nhanh chóng. Đây là một bệnh mà cho tới nay chưa có phương pháp điều trị khỏi hẳn, vì vậy gây chi phí điều trị cao đặc biệt là điều trị các biến chứng, chất lượng sống giảm rõ rệt, tuổi thọ giảm nhiều so với người không bị đái tháo đường. Mục tiêu quan trọng nhất của điều trị đái tháo đường là đưa glucose huyết trở về mức bình thường và ổn định kéo dài, điều trị tích cực các yếu tố nguy cơ cũng như các yếu tố thuận lợi nhằm ngăn ngừa và hạn chế, làm chậm sự xuất hiện của các biến chứng cấp và mạn tính, nâng cao chất lượng cuộc sống người bệnh. Nguyên tắc điều trị đái tháo đường là phối hợp các phương pháp điều trị: thay đổi lối sống tĩnh tại – tư vấn – chế độ ăn – luyện tập – thuốc hạ đường huyết, phải đánh giá cụ thể và chi tiết tình trạng biến chứng, mức glucose huyết tại thời điểm phát hiện bệnh hoặc thời điểm khám bệnh. Mỗi một bệnh nhân phải có một phương pháp điều trị phù hợp mới có kết quả. Tuy nhiên phải có mục đích điều trị chung và thống nhất, chính vì vậy hiệp hội đái tháo đường quốc tế và WHO năm 2002 đưa ra mục tiêu kiểm soát ở bệnh nhân đái tháo đường như sau



Chỉ số	Đơn vị	Tốt	Chấp nhận	Kém
Glucose huyết	mmol/l	4,4 – 6,1	< 7,0	>7,0
Lúc đói				
Sau ăn		4,4- 8,0	< 10,0	>10,0
HbA1c	%	< 6,5	6,5 -7,5	> 7,5
Huyết áp	mmHg	< 130/80	130/80-140/90	> 140/90
BMI	kg/m	18.5- 22.9	18,5-22,9	> 23
Cholesterol TP	mmol/l	< 4,5	4,5- 6,0	> 6,0
HDL-c	mmol/l	> 1,1	1,1- 0,9	< 0,9
Triglycerid	mmol/l	< 1,5	1,5- < 2,2	> 2,2
LDL-c	mmol/l	< 2,5	2,5- 4,0	> 4,0

Tại Việt Nam, Hội Nội Tiết - Đái tháo đường Quốc gia cũng đưa ra mục tiêu điều trị ở bệnh nhân đái tháo đường phù hợp với người Việt Nam như sau

Chỉ số	Đơn vị	Tốt	Chấp nhận	Kém
Glucose huyết	mmol/l	4,4 – 6,1	< 7,0	> 7,0
Lúc đói				
Sau ăn		4,4- 8,0	< 10,0	> 10,0
HbA1c	%	< 6,5	< 7,5	> 7,5
Huyết áp	mmHg	< 130/80	130/80-140/90	> 140/90
BMI	kg/m ²	18,5- 22,9	18,5-22,9	> 23
Cholesterol TP	mmol/l	< 4,5	4,5- < 5,2	> 5,3
HDL-c	mmol/l	> 1,1	> 0,9	< 0,9
Triglycerid	mmol/l	< 1,5	1,5- < 2,2	> 2,2
LDL-c	mmol/l	< 2,5	2,5-3,4	> 3,4



**THƯ VIỆN
HUBT**

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Có nhiều các khuyến cáo khác nhau về mục tiêu điều trị đái tháo đường, nhưng đều có chung một mục đích là nâng cao chất lượng cuộc sống người bệnh và hạn chế tối đa các biến chứng cấp tính, mạn tính của bệnh đái tháo đường. Tôi xin đưa ra một số khuyến cáo mới năm 2007 của một số Tổ chức Quốc tế mới đề nghị để đọc giả tham khảo.

Khuyến cáo 2007

Tổ chức	HbA1c %	Glucose lúc đói	Glucose sau ăn
ADA	< 7	< 6,7 mmol/l (120 mg/dl)	Không
IDF-Europe	< 6.5	< 6,0 mmol/l (108 mg/dl)	< 7,5 mmol/l (135 mg/dl)
AACF	< 6.5	< 6,0 mmol/l (108 mg/dl)	< 7,8 mmol/l (140 mg/dl)

Mục tiêu kiểm soát rối loạn chuyển hóa ở bệnh nhân đái tháo đường của châu Âu (EASD) năm 2007:

- Kiểm soát huyết áp:

Huyết áp < 130/80 mmHg

Tăng HA + suy thận hoặc protein niệu > 1 g/24 giờ thì HA < 125/75 mmHg

- Kiểm soát chuyển hóa glucose:

HbA1c < 6,5 %

Glucose lúc đói < 6,0 mmol/l (108 mg/dl)

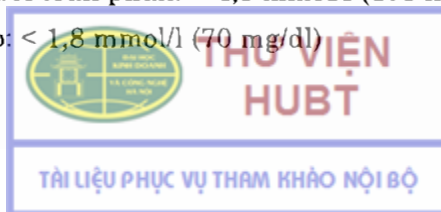
Glucose sau ăn < 7,5 mmol/l (135 mg/dl) đối với đái tháo đường typ 2

< 7,5 - 9,0 mmol/l (135 - 160 mg/dl) đối với đái tháo đường typ 1

- Kiểm soát lipid máu:

Cholesterol toàn phần: < 4,5 mmol/l (175 mg/dl)

LDL-cho: < 1,8 mmol/l (70 mg/dl)



HDL - cho: nam: > 1,0 mmol/l (40 mg/dl)

nữ: > 1,2 mmol/l (46 mg/dl)

Triglycerid: < 1,7 mmol/l (150 mg/dl)

Cho/HDL: < 3

- Bỏ thuốc lá
- Thể dục hàng ngày (phút / ngày) > 30-45 phút
- Kiểm soát cân nặng: BMI < 25. châu Á < 23
- Vòng eo: nam < 94, nữ < 80
- Thói quen ăn uống: lượng muối hàng ngày < 6g

I. ĐIỀU TRỊ ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYP 1

Đái tháo đường typ1 chỉ chiếm từ 10-15 % trong tổng số bệnh nhân mắc bệnh. Cơ chế bệnh sinh chính là tụy không còn khả năng bài tiết được insulin đáp ứng nhu cầu của cơ thể, vì vậy nguyên tắc điều trị đái tháo đường typ 1:

- Điều trị insulin thay thế suốt đời.
- Phối hợp chế độ ăn và luyện tập thể lực hợp lý theo từng trường hợp cụ thể.

1. Điều trị bằng insulin

1.1. Lịch sử phát hiện ra insulin

Trước khi phát hiện tác dụng của insulin, tất cả bệnh nhân đái tháo đường typ1 được chẩn đoán thời kỳ đó đều áp dụng điều trị bằng chế độ ăn nghiêm ngặt, hạn chế tối đa các thức ăn nhằm giảm glucose niệu và do đó kéo dài được cuộc sống người bệnh thêm vài tháng. Một số bệnh nhân mới phát hiện đái tháo đường được áp dụng chế độ ăn này đã kéo dài cuộc sống được thêm 2 - 3 năm.



THƯ VIỆN
HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Ý tưởng đầu tiên trong việc áp dụng chất chiết xuất của tụy để điều trị đái tháo đường được hình thành sau khi hai tác giả là Minkowski và Von Mering tiến hành cắt bỏ tụy gây đái tháo đường nặng ở chó thí nghiệm tại Đại học Strasbourg năm 1889. Cơ sở dùng các chất bài tiết của tụy để điều trị dựa trên sự suy đoán rằng các chất bên trong hoặc các chất nội tố của tụy có tác dụng điều hoà hoạt động chuyển hóa glucose.

Một số nhà nghiên cứu như Zuler (đức – 1906), Scott (Mỹ - 1911-1912), Nicola Paulesco (Rumania – 1921) đều khẳng định là đã chiết xuất được từ tụy chất làm giảm glucose niệu và glucose máu khi áp dụng cho người bệnh, tuy nhiên những kết luận của họ mới chỉ có tính chất khoa học thuần túy. Người đầu tiên tiến gần tới thành công nhất là Kleiner người Israel làm việc tại Đại học tổng hợp Rockefeller, ông là một trong những người đầu tiên tiến hành hàng loạt thí nghiệm xác định nồng độ glucose máu để kiểm tra tác dụng các chất chiết xuất của tụy sau khi sử dụng, sau khi thông báo kết quả nghiên cứu này ông đã bị cấm và chuyển sang trường đại học khác mà ở nơi đó chỉ có những dụng cụ thí nghiệm dùng thử nghiệm trên súc vật. Sau đó nhiều nhà khoa học lớn tại châu Âu vẫn tiếp tục tiến hành nghiên cứu tiếp, tuy nhiên đã bị gián đoạn bởi chiến tranh thế giới thứ nhất.

Theo y văn ghi lại là vào khoảng 2 giờ chiều ngày 31 tháng 10 năm 1920 Federick Grant Banting đang thực hành nội – ngoại khoa tại London (Anh) đã ghi vào sổ tay một nhận xét (đái tháo đường. Thất ống tụy của chó, chó vẫn sống cho tới khi các nang bị thoái hóa hết, phân lập được các chất trong nang đó thì các chất phân lập được này có tác dụng làm giảm glucose niệu). Nhờ những ý tưởng này mà ông được giáo sư sinh lý học Maccleod tại Đại học Toronto mời ông tới và cho phép ông sử dụng phòng thí nghiệm của mình, cung cấp chó thí nghiệm và cho sinh viên trợ lý cho ông tiếp tục nghiên cứu trong mùa hè 1921 ông cùng các cộng sự tiến hành cấy tổ chức tiểu đảo khỏe

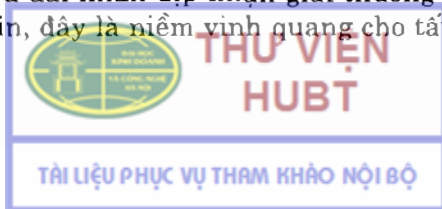


mạnh sau khi thất và làm teo sang vật thí nghiệm gây đái đường bằng cách cắt bỏ tụy nhưng không thành công. Vào ngày 17/5/1921 ông và các cộng sự từ bỏ việc cấy ghép tiểu đảo mà chuyển sang tiêm tổ chức tiểu đảo đông lạnh vào vật thí nghiệm gây đái tháo đường bằng cắt bỏ tụy theo sự gợi ý của giáo sư Macleod và kết quả cho thấy nồng độ glucose máu giảm xuống rõ rệt.

Ngày 11 tháng giêng 1922 Banting và Best lần đầu tiên tiêm chất chiết xuất tụy cho cậu bé 14 tuổi bị đái tháo đường tên là Leonard Thoson tại bệnh viện đa khoa Toronto tuy có giảm triệu chứng của bệnh nhưng lại gây ra áp xe vô khuẩn và làm giảm kết quả điều trị.

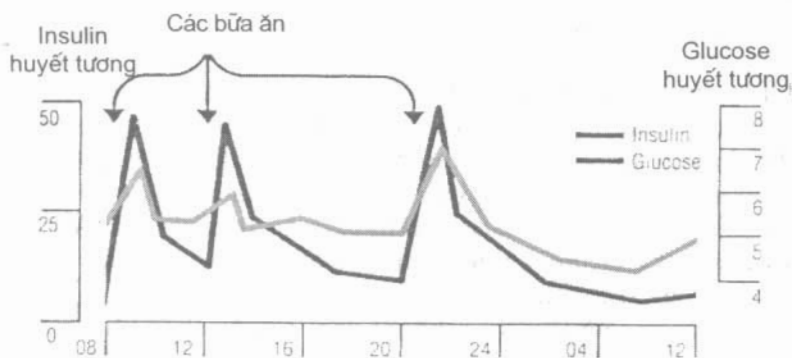
Ngày 23 tháng giêng 1922, ông và các cộng sự tiến hành tiêm chất chiết xuất tụy do nhà sinh hóa học Collip chiết xuất, glucose máu của bệnh nhân Thomson đã trở về bình thường, đường niệu và ceton niệu cũng âm tính, từ đây mở ra kỷ nguyên mới trong điều trị đái tháo đường phụ thuộc insulin. Tháng 10/2003 insulin đã được sản xuất với công nghệ chiết xuất hiện đại hơn bằng kỹ thuật di truyền và được sử dụng rộng rãi tại Bắc Mỹ và châu Âu.

Năm 1923, Banting và Macleod đồng nhận giải thưởng Nobel về sinh lý và y học. Banting chia sẻ giải thưởng với Best và Macleod chia giải thưởng với Collip, sau đó có sự tranh cãi về việc ai là người thực sự tìm ra insulin. Sự thật, insulin được phát hiện tại trường Đại học Toronto dưới sự giúp đỡ, hợp tác của giáo sư Macleod trên cơ sở nghiên cứu ban đầu của Banting cùng cộng sự Best. Nhưng tạo ra bước đột phá lớn nhất trong nghiên cứu tìm ra insulin là nhà hóa sinh học Collin người xứng đáng được nhận đồng giải thưởng Nobel. Tuy nhiên sự tranh luận kéo dài cũng tạo nên sự thành công thứ hai của sự kiện phát hiện ra insulin, như người dẫn chương trình trong buổi tiệc buổi tối chiêu đãi nhân dịp nhận giải thưởng Nobel này đã nói: tìm ra insulin, đây là niềm vinh quang cho tất cả mọi chúng ta.



Người được hưởng lớn nhất thành tựu khoa học này chính là người bệnh đái tháo đường và gia đình họ.

1990 Elliot Joslin, chuyên gia đái tháo đường nổi tiếng của Mỹ đã mô tả ảnh hưởng của việc phát hiện ra insulin như sau: đối với người đái tháo đường như là nhận được hơi thở, luồng sinh khí mới cho cuộc sống, họ sống và tự đứng được bằng đôi chân của mình.



Các sự thay đổi vào ban ngày trên nồng độ glucose và insulin huyết tương của những người không mắc bệnh đái tháo đường

1.2. Phân loại insulin

Insulin là một protein gồm 51 acid amin, có hai chuỗi polypeptid A và B. Chuỗi A gồm 21 acid amin, chuỗi B gồm 30 acid amin nối với nhau bởi hai cầu nối disulfua ở vị trí acid amin thứ 7 (cystein – cystein) và vị trí 20 của nhánh A với 19 của nhánh B (cystein – cystein).

a. Phân chia theo nguồn gốc

- Insulin nguồn gốc động vật: lợn, bò
- Insulin nguồn gốc tái tổ hợp ADN người (insulin người – Human insulin)



**THƯ VIỆN
HUBT**

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

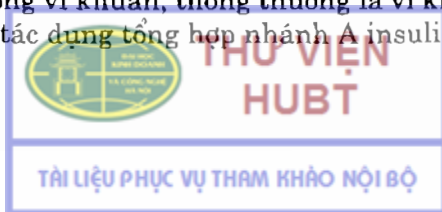
Sự khác nhau giữa insulin người và insulin có nguồn gốc động vật chính là ở vị trí phân bố các acid amin tại các nhánh

Insulin	Nhánh A		Nhánh B
	Vị trí số 8	số 10	số 30
Insulin bò	Alanin	Valin	Alanin
Insulin lợn	Threonin	Isoleucin	Alanin
Insulin người	Threonin	Isoleucin	Threonin

Insulin nguồn gốc động vật: insulin bò, insulin lợn. Các loại insulin này được chiết xuất từ tụy bò, tụy lợn bằng phương pháp chiết xuất sử dụng acid-ethanol theo từng bước như sau: lấy tụy bò, lợn sau giết mổ cho và giữ ở nhiệt độ âm 20°C, sau đó làm tan đông và chộn vào với acid ethanol và nước, chiết xuất ở pH 1-3 và nồng độ ethanol chiếm khoảng 60 %, tiếp theo trung hoà dịch chiết xuất, thu lấy chất kết tủa và cô đặc chất chiết xuất, loại bỏ chất mỡ và thu lại ethanol, loại bỏ các chất không phải protein và một số polypeptid. Từ đó người ta tạo ra dung dịch chứa 15-20 % insulin, bước tiếp theo là điện phân để đạt độ tinh khiết 50-60 %. Cuối cùng là tinh thể hóa với citrat và chất đệm acetat để đạt độ tinh khiết 80-90 %.

Insulin người: insulin người đầu tiên ở dạng insulin chiết xuất từ tụy của tử thi. Ngày nay insulin người được sản xuất theo hai phương pháp chủ yếu là: phương pháp sinh tổng hợp và phương pháp chuyển đổi nhờ công nghệ enzym từ insulin lợn. Bán tổng hợp insulin: công nghệ enzym chuyển insulin lợn thành insulin người (công nghệ bán tổng hợp) chuyển vị trí a.amin alanin ở nhánh B vị trí 30 của tiền insulin lợn bằng a.amin threonin và tạo ra tiền insulin người.

Sinh tổng hợp insulin: quá trình sinh tổng hợp được tiến hành bên trong vi khuẩn, thông thường là vi khuẩn E.coli. Đoạn gen ADN có tác dụng tổng hợp nhánh A insulin được đưa vào vi



khuẩn, tương tự tổng hợp nhánh B insulin cũng như vậy. Quá trình tổng hợp hai nhánh trong hai môi trường khác nhau. Khi quá trình tổng hợp hoàn thành, vi khuẩn E.coli trong hai môi trường được phân hủy tách ra được insulin nhánh A và nhánh B. Hai dung dịch này được trộn lẫn và tiếp tục tinh khiết sau đó thu được insulin người.

Cho tới những năm 70, việc sử dụng insulin cũng chỉ với mục đích quản lý glucose huyết trong giới hạn bình thường trong ngày ở đa số bệnh nhân, vì vậy thường phải tiêm nhiều lần trong ngày dẫn tới hậu quả hạ glucose huyết cũng như không kiểm soát tốt glucose huyết ở nhiều bệnh nhân. Tuy nhiên trong những thập kỷ qua, có nhiều công trình nghiên cứu mới và đạt nhiều thành công trong quản lý chặt chẽ, kéo dài mức glucose huyết trong giới hạn cho phép ở bệnh nhân khi dùng insulin đường tiêm, cuộc sống người bệnh được kéo dài hơn và chất lượng cuộc sống được cải thiện rõ rệt. Những điểm mốc có ảnh hưởng lớn tới nghiên cứu và phương pháp sử dụng insulin đó là:

Có nhiều nghiên cứu cho thấy biến chứng vi mạch liên quan chặt chẽ với thời gian mắc bệnh và mức độ kiểm soát glucose huyết lâu dài kèm theo đó nhiều cơ quan bị tổn thương do glucose huyết tăng cũng mới được phát hiện. Từ thực tế này đặt ra vấn đề là phải quản lý glucose huyết tăng theo bữa ăn, phương pháp cung cấp insulin 24 giờ với liều nhỏ và tăng lên tại các bữa ăn ra đời với sự đóng góp lớn của các nhà sinh lý học.

Phương pháp truyền insulin dưới da một cách liên tục tạo ra bước đột phá mới trong kiểm soát glucose huyết và rối loạn chuyển hóa.

Phương pháp tự kiểm tra glucose huyết mao mạch bằng que thử trở nên phổ biến vào cuối những năm 70, cho phép người thầy thuốc cùng bệnh nhân đánh giá được hiệu quả của phác đồ điều trị và tăng giảm liều insulin theo mức độ glucose huyết.



Gần đây, nhiều công trình nghiên cứu đánh giá đúng vai trò quyết định của bệnh nhân trong việc thành công hay thất bại của phác đồ điều trị. Các chương trình đào tạo, tư vấn cho bệnh nhân ra đời nhằm cung cấp thông tin cập nhật về các phương pháp điều trị mới và chia sẻ với họ về các vấn đề duy trì quản lý tốt glucose huyết.

b. Phân loại theo màu sắc:

- Insulin nhanh: màu trong suốt
- Insulin bán chậm: màu trắng đục
- Insulin chậm: màu trắng đục
- Insulin hỗn hợp (premixed insulin formulations): là insulin được chộn lẫn giữa insulin nhanh + isophane insulin hoặc insulin nhanh + lente insulin. Nhóm insulin nhanh + insulin bán chậm là nhóm insulin hỗn hợp thông dụng nhất và thường được pha trộn tỷ lệ N/B: 10/90-20/80 -30/70 – 50/50, cho phép bệnh nhân chỉ phải tiêm hai lần trong ngày và ngay trước bữa ăn. Insulin nhanh có tác dụng đối với glucose huyết ngay sau ăn và insulin bán chậm có tác dụng với glucose huyết hai giờ sau ăn và những giờ xa bữa ăn.

c. Phân loại theo tác dụng:

- Insulin nhanh: dung dịch không màu. thời điểm tác dụng 5 - 10 phút tùy theo đường tiêm. Tác dụng tối đa 2-4 giờ, tác dụng kéo dài 5 - 8 giờ.
- Insulin bán chậm: màu trắng đục, do insulin kết hợp với protein isophane, thời điểm tác dụng 1-2 giờ. Tác dụng tối đa 4-10 giờ, tác dụng kéo dài 12 - 24 giờ. (insulin NPH: Neutral Protamin Hagedorn) tác dụng như insulin isophane: semilente, isophan.
- Insulin chậm: insulin kết hợp với protamin và ion kẽm (PZI. insulin protamin zinc) có tác dụng 3-4 giờ, tác dụng tối đa 14-20 giờ, kéo dài 12-24 giờ. Ultralente, Protamine Zinc.



Được lý học các loại insulin thông thường

Loại insulin	Thời gian hoạt động			
	Bắt đầu (giờ)	Đỉnh (giờ)	Thời gian tác dụng (giờ)	Thời gian hết tác dụng (giờ)
Tác dụng nhanh				
Lispo	< 0,25	0,5 - 1,5	3 - 4	4 - 6
Regular	0,5 - 1	2 - 3	3 - 6	6 - 8
Tác dụng trung gian				
NPH	2 - 4	6 - 10	10 - 16	14 - 18
Lent	3 - 4	6 - 12	12 - 18	16 - 20
Tác dụng kéo dài				
Ultralente	6 - 10	10 - 16	18 - 20	20 - 24
Glargine *	4	*	24	>24
Kết hợp:				
75/25-75%NPH, 25% regular	0,5 - 1	2 đỉnh	10 - 16	14 - 18
70/30-70%NPH, 30% regular	0,5 - 1	2 đỉnh	10 - 16	14 - 18
50/50-50%NPH, 50% regular	0,5 - 1	2 đỉnh	10 - 16	14 - 18

- Glargine có đỉnh tác dụng thấp.

- Insulin là một hormon có tác dụng làm giảm glucose máu do tế bào β tụy tiết ra.

- Insulin được tụy tiết ra liên tục suốt 24 giờ trong ngày. Ngoài ra, insulin còn được tiết theo nhu cầu từng lúc của cơ thể, sự tăng glucose máu sẽ kích thích tụy sản xuất insulin, nhất là tăng glucose máu sau các bữa ăn.



- Nhu cầu insulin trong 24 giờ ở người bình thường là 0,7 - 0,8 đơn vị/kg.

- Insulin là một protein (chất đạm) nên khi uống vào đường tiêu hóa sẽ bị phân huỷ vì vậy cần phải tiêm. Các loại insulin uống và xịt qua đường hô hấp vẫn còn trong giai đoạn thử nghiệm. Gần đây các nhà khoa học của trường Đại học Cardiff (Anh) có nhiều nghiên cứu dùng insulin dưới dạng viên. Viên thuốc insulin có lớp phủ bên ngoài để tránh bị acid của dạ dày phá huỷ, qua đó giúp insulin vào ruột non và hấp thu tốt hơn.

Nồng độ insulin dựa theo số đơn vị trong 1ml:

- Loại dùng cho bơm tiêm: 1ml có 40 đơn vị insulin đựng trong lọ 10ml (400 đơn vị insulin/lọ). Hiện nay có loại đóng lọ 1ml có 100 đơn vị nên khi dùng phải hỏi ý kiến bác sĩ.

- Loại dùng cho bút tiêm: 1ml có 100 đơn vị insulin đóng trong ống 3ml (300 đơn vị insulin/ bơm tiêm)

- Loại insulin đóng lọ 1000 ui

1.3. Chỉ định điều trị

Tất cả các loại insulin đều được dùng để điều trị cho tất cả các thể đái tháo đường, tùy từng trường hợp cụ thể thầy thuốc sẽ có chỉ định phù hợp.

- Bệnh nhân đái tháo đường type 1 bắt buộc phải sử dụng insulin để điều trị.

- Đối với bệnh nhân đái tháo đường type 2 cần được điều trị bằng insulin khi:

+ Trong trường hợp cấp cứu: hôn mê, hôn mê do biến chứng cấp tính của bệnh đái tháo đường

+ Bệnh nhân sút cân nhiều, suy dinh dưỡng, có các bệnh nhiễm khuẩn cấp và mạn tính kèm theo...



+ Chuẩn bị can thiệp phẫu thuật, trong thời gian phẫu thuật và hậu phẫu

+ Có biến chứng nặng đái tháo đường: bệnh lý võng mạc, suy gan, suy thận nặng, nhồi máu cơ tim, bệnh lý tim mạch nặng...

+ Bệnh nhân mắc các bệnh lý cấp tính: viêm phổi, áp xe, bệnh lý bàn chân có nhiễm trùng..

+ Bệnh nhân cần thực hiện các thăm dò hình ảnh, can thiệp có sử dụng thuốc cản quang.

+ Khi dùng thuốc uống liều tối đa không có tác dụng, bệnh nhân thất bại thử phát với thuốc uống hạ glucose huyết.

+ Bệnh nhân có thai

a. Tác dụng không mong muốn: nhìn chung, insulin rất ít độc, nhưng cũng có thể gặp:

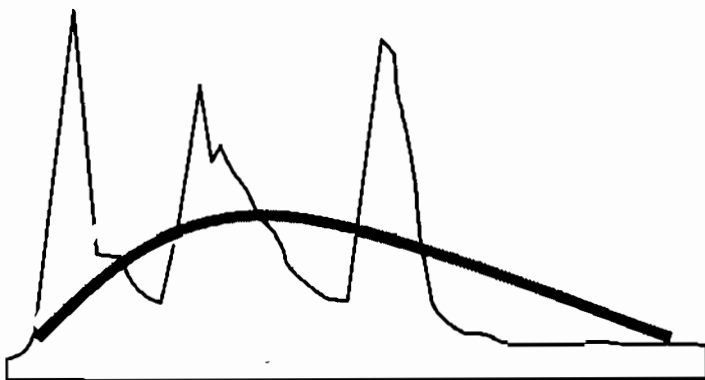
- Hạ glucose huyết: thường gặp khi tiêm insulin quá liều, hoặc tiêm insulin xong nhưng ăn muộn, bỏ bữa, vận động quá sức kéo dài không bổ sung thêm năng lượng. Các triệu chứng thường gặp như: gầy vã mồ hôi, hạ thân nhiệt, co giật, thậm chí hôn mê.

- Dị ứng: có thể xuất hiện sau khi tiêm lần đầu hoặc sau nhiều lần tiêm insulin, tỷ lệ dị ứng nói chung thấp.

- Phản ứng tại chỗ tiêm: ngứa, đau, cứng hoặc u mỡ vùng tiêm. Để tránh tác dụng phụ này, nên thay đổi vị trí tiêm thường xuyên và các mũi tiêm cách nhau 3 - 4cm (hoặc 2 - 3 khoát ngón tay)

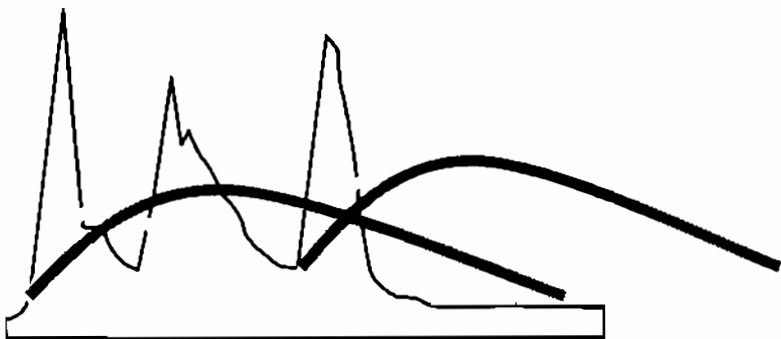
b. Liều lượng: liều lượng insulin ở mỗi bệnh nhân đều rất khác nhau tùy theo thể trạng bệnh nhân, mức đường huyết, tình trạng các biến chứng, các bệnh lý phối hợp, thói quen ăn





Phác đồ 2: tiêm hai mũi insulin. Có nhiều cách chọn lựa sự phối hợp (sơ đồ dưới)

- Hai mũi insulin bán chậm vào trước ăn sáng và ăn tối: thường áp dụng nhất.
- Hai mũi insulin nhanh vào trước bữa ăn sáng và tối: ít áp dụng vì khó quản lý đường huyết trong ngày và nguy cơ hạ đường huyết buổi tối.



Phác đồ 3: tiêm ba mũi insulin: hai mũi tiêm insulin nhanh trước bữa ăn và một mũi insulin bán chậm



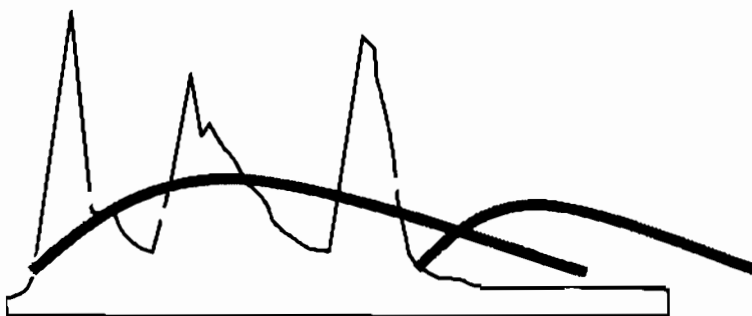
**THƯ VIỆN
HUBT**

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Tiêm hai mũi insulin nhanh trước ăn sáng và ăn tối và một mũi insulin bán chậm liều thấp sau ăn tối (thường là 2-3 giờ sau ăn hoặc trước khi đi ngủ). Phác đồ này thường áp dụng cho bệnh nhân có đường huyết cao và dao động khó quản lý, glucose huyết phải được kiểm tra liên tục nhiều lần trong ngày để điều chỉnh liều insulin cho phù hợp.

- Tiêm hai mũi insulin nhanh trước bữa ăn sáng và ăn tối, đồng thời tiêm một mũi insulin bán chậm trước ăn sáng. Phác đồ này có ưu điểm là tránh được hạ glucose huyết về ban đêm, nhưng có nhiều nguy cơ hạ đường huyết xa bữa ăn, đặc biệt vào thời điểm gần bữa ăn trưa.

- Tiêm một mũi insulin nhanh ngay trước ăn sáng, một mũi insulin bán chậm trước ăn sáng và một mũi insulin bán chậm trước khi đi ngủ. Phác đồ này thường áp dụng cho các trường hợp glucose huyết tăng cao buổi sáng.

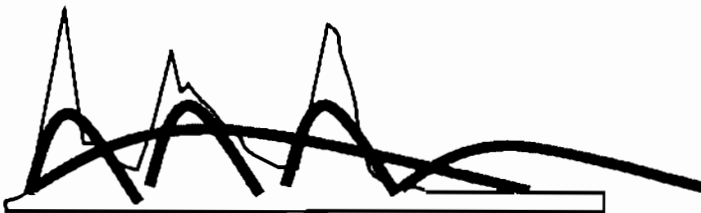


Phác đồ 4: phác đồ tiêm bốn mũi insulin

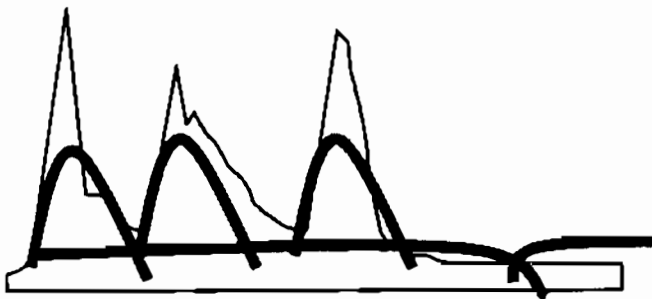
- Tiêm insulin nhanh ngay trước ba bữa ăn và một mũi insulin bán chậm trước khi đi ngủ hoặc sau ăn 2-3 giờ. Phác đồ này thường áp dụng cho những trường hợp glucose huyết tăng cao liên tục kèm theo biến chứng như nhiễm trùng, các biến chứng mạn tính khác hoặc bệnh nhân có chỉ định phẫu thuật hoặc thủ thuật can thiệp khác cần phải quản lý đường huyết

sớm. Phác đồ tiêm bốn mũi insulin thường áp dụng cho bệnh nhân đang điều trị nội trú tại bệnh viện.

– Phác đồ tiêm ba mũi insulin nhanh ngay trước ba bữa ăn và một mũi insulin bán chậm trước ăn sáng. Tuy nhiên phác đồ này ít được áp dụng.



Phác đồ 5: tiêm ba mũi insulin nhanh trước các bữa ăn và một mũi insulin chậm trước bữa ăn sáng.



1.5. Hướng dẫn sử dụng insulin

– Đường đưa insulin vào cơ thể:

+ Đường tĩnh mạch: sử dụng insulin tác dụng nhanh, thường áp dụng trong điều trị cấp cứu. Có thể tiêm từng giai đoạn theo nhu cầu điều trị (tiêm bolus) hoặc truyền tĩnh mạch bằng bơm tiêm điện. Chỉ được dùng insulin nhanh (dung dịch không màu). Tiêm tĩnh mạch, truyền tĩnh mạch trong trường



THƯ VIỆN
HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

hợp cấp cứu. Tiêm dưới da ngay trước các bữa ăn với sự chỉ định của bác sĩ.

+ Tiêm dưới da: tất cả các loại insulin (nhanh, bán chậm, chậm) đều có thể tiêm dưới da, đây là đường đưa insulin vào cơ thể thông dụng nhất, tất cả các loại insulin đều được chỉ định. Vị trí tiêm insulin dưới da: vị trí chọn để tiêm insulin dưới da tốt nhất thường được chọn là các vị trí: vùng bụng quanh rốn, cách rốn 3-5 cm, mặt ngoài của đùi, mông, mặt ngoài trên cánh tay. Tiêm dưới da đúng là khi tiêm vào đúng tổ chức dưới da chứ không phải tiêm trong da hoặc tiêm vào tối cơ.

Cách tiêm: mỗi vùng chỉ định tiêm insulin, nên chia ước lệ thành các vùng nhỏ khác nhau, khi tiêm, mỗi lần tiêm vào một vùng và thay đổi vùng khi tiêm với mục đích tránh các mũi tiêm trùng lặp nhau, hết khu vực tiêm, ta có thể chuyển vùng khác và quay vòng các vị trí tiêm với mục đích tránh được tổn thương vùng tiêm và teo tổ chức vùng tiêm và có sự tích lũy insulin vùng tiêm do giảm hấp thu.

Kim tiêm thường dùng loại 8-12mm, sau khi sát trùng vùng tiêm, dùng hai ngón tay làm căng da và đâm kim thẳng góc với mặt da với độ sâu hết độ dài của kim đối với người béo, tổ chức dưới da dày. Đối với người gầy, tổ chức dưới da mỏng, nên kéo cuộn da lên và tiêm thẳng góc với mặt da với mục đích tránh tiêm vào cơ.

+ Tiêm bắp: thường áp dụng với insulin bán chậm và insulin chậm, tác dụng kéo dài.

Tiêm vào tối tổ chức cơ ít áp dụng bởi vì nguy cơ hạ glucose huyết cao.

Các loại phương tiện tiêm insulin.

- Bút tiêm insulin: có chứa sẵn lọ insulin trong bút.

Bút tiêm chứa insulin.

Bút tiêm chứa insulin Mixtard



Bút tiêm chứa insulin bán chậm

Bút tiêm chứa insulin chậm

– Bơm tiêm: chia vạch trên đỉnh đơn vị insulin

Loại bơm tiêm: 30 đơn vị

Loại bơm tiêm: 50 đơn vị

Loại bơm tiêm: 100 đơn vị: thường dùng nhất.

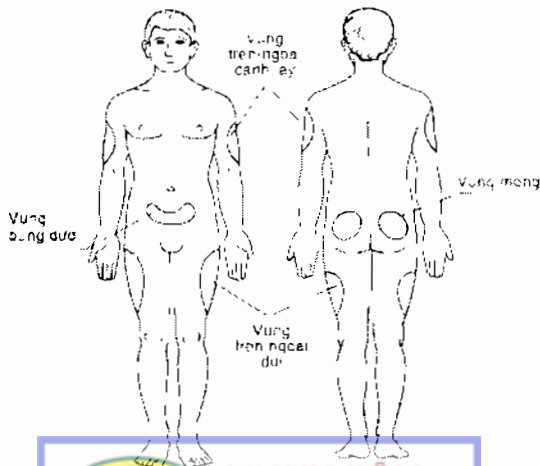
Chọn bút tiêm insulin hoặc bơm tiêm insulin phụ thuộc vào hướng dẫn của y tá và bác sĩ chuyên khoa phù hợp với tình trạng thực tế của bệnh nhân.

– Chọn kim tiêm:

Nên chọn kim 8mm là tốt nhất vì kim nằm trong tổ chức dưới da.

Loại kim 12,7 mm: thường mũi tiêm sẽ tới tận tổ chức cơ. Vì vậy nếu sử dụng kim này nên bầu da trước khi tiêm hoặc tiêm ở tư thế kim 45° so với mặt da.

– Vị trí tiêm: (sơ đồ)

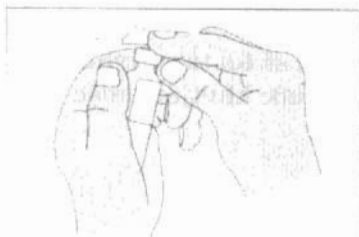


+ Vị trí chọn vùng cơ delta hai bên, quanh rốn, mặt trước đùi, để tránh tác dụng phụ của tiêm insulin có thể gây rối loạn tổ chức dưới da hoặc rối loạn phân bố mỡ dưới da vùng tiêm, khi tiêm nhiều lần vào một chỗ. Nên chia mỗi vùng thành nhiều ô nhỏ, mỗi lần tiêm vào một ô tương ứng, chuyển vùng từ phải sang trái hay ngược lại đều có thể được.

+ Sau khi tiêm xong chỉ nên dùng bông cotton quệt qua vết tiêm, không nên ấn chườm vết tiêm vì động tác này có thể giúp phóng thích nhanh insulin vào máu gây hạ đường huyết.

- Cách lấy thuốc (sử dụng bơm tiêm)

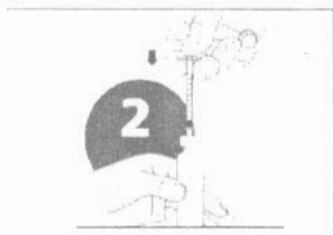
Chọn kim tiêm, bơm tiêm 1ml, kim loại 8mm hoặc 12,7 mm dụng cụ phải vô trùng.



Bước 1: sát trùng nắp lọ insulin.



Bước 2: kéo pít tông hút không khí tương đương với lượng insulin định lấy.

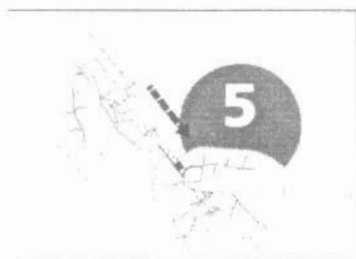


Bước 3: đưa kim qua nút cao su của lọ insulin và đẩy pít tông đưa lượng khí vào lọ insulin.

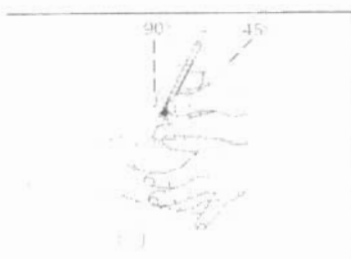


Bước 4: lật ngược lọ insulin và kéo ngược pít tông lấy đủ lượng insulin định lấy.

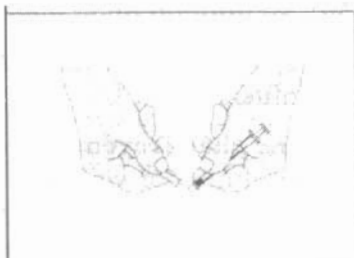
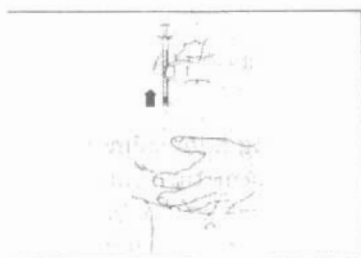




Bước 5: rút kim và chuẩn bị tiêm.



Tiêm insulin



Chú ý:

Đối với insulin NPH, Mixtard hoặc loại insulin chậm, nên lần lợ insulin trong lòng bàn tay cho tới khi lợ insulin đục đều và tạo cho nhiệt độ insulin tương đương nhiệt độ bên ngoài.

Những lợ insulin nhanh thì phải có màu trong suốt, lợ insulin bán chậm và chậm phải đục đều. Nếu thấy bất kỳ sự thay đổi màu sắc nào phải loại bỏ ngay.

Kiểm tra hạn sử dụng và cách bảo quản thuốc trước khi sử dụng.

Kiểm tra lại liều lượng thuốc trong bơm tiêm trước khi tiêm.

- Yếu tố ảnh hưởng tới tác dụng của insulin:

+ Loại insulin (nhanch, NPH, Lyspro, siêu chậm).

+ Nồng độ insulin (40 ui/ml, 80 ui/ml, 100ui/ml)



THƯ VIỆN
HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- + Phụ thuộc vào sự tưới máu của tổ chức dưới da.
 - + Mức độ nông hay sâu của kim khi tiêm.
 - + Phụ thuộc vào vị trí tiêm.
 - + Vận động sau khi tiêm insulin nhiều hay ít.
 - + Quá sản hoặc teo tổ chức mỡ nơi tiêm.
 - + Xuất hiện kháng thể kháng insulin (nguồn gốc bò, lợn)
- Chú ý: không được xoa bóp hoặc chườm sau khi tiêm.

1.6. Một số phương pháp điều trị mới

a. *Truyền insulin liên tục dưới da* (CSII-continuous subcutaneous insulin infusion):

Phương pháp truyền insulin liên tục bằng bơm tiêm tự động thường áp dụng đối với bệnh nhân nặng nằm tại viện đã đạt hiệu quả quản lý glucose huyết tốt, trên cơ sở đó bơm tiêm insulin dưới da tự động được áp dụng đối với những bệnh nhân đái tháo đường typ1 khó quản lý glucose huyết.

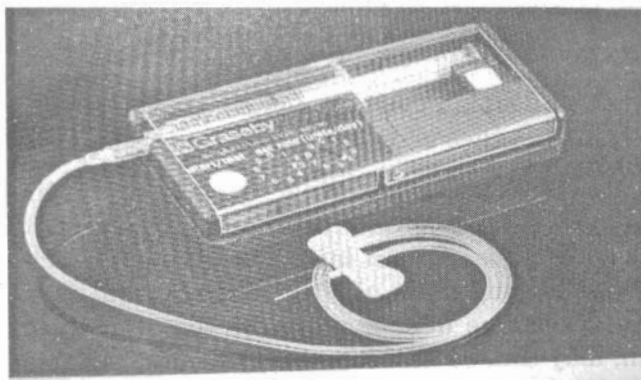
Hệ thống CSII là một máy nhỏ chạy pin, trong đó có một bơm tiêm chứa insulin nối với một dây truyền nhỏ và kim tiêm. Liều lượng insulin được cài đặt sẵn, máy có hệ thống báo hiệu khi pin yếu hoặc hệ thống kim và dây truyền bị tắc hoặc hết insulin. Trước khi ăn bệnh nhân tự động bấm vào nút khởi động máy.

Cố định máy vào thành bên của bụng bằng băng keo, sát trùng chỗ chọc kim, kim của máy thường là loại kim nhỏ như kim bướm, người bệnh có thể tự làm được. Sau khi chọc kim đúng vị trí, cố định kim bằng băng keo và có thể bấm nút khởi động máy. Vị trí kim có thể thay đổi ngày hai ba lần hoặc vài ngày thay một lần tùy tình trạng chỗ đặt kim.

- + Thường khởi động máy trước bữa ăn từ 15-45 phút.



- + Liều lượng truyền insulin khoảng 1,1 ui/ giờ, tương đương với nửa liều insulin bệnh nhân vẫn tiêm hàng ngày
- + Đa số tác giả khuyên chỉ nên dùng insulin nhanh
- + Nên kiểm tra glucose huyết mao mạch trước ăn và 2 giờ sau ăn để điều chỉnh liều insulin cho phù hợp.



Máy bơm tiêm truyền insulin dưới da liên tục

Lợi ích của hệ thống CSII: đây là hệ thống tiêm truyền insulin thuận lợi, dễ thực hiện đối với bệnh nhân nội trú và ngoại trú.

- Duy trì nồng độ glucose trong giới hạn bình thường tốt hơn phương pháp tiêm dưới da, nồng độ HbA1c giảm rõ rệt hơn so với phương pháp tiêm dưới da. Nhiều nghiên cứu tại Mỹ cho thấy glucose huyết người bệnh được quản lý tốt trong nhiều tháng theo dõi, mỡ máu giảm rõ rệt sau vài tháng, rất ít gặp tai biến.

- Bệnh nhân chỉ cần thao tác đơn giản, ít phải chọc kim nhiều lần như tiêm insulin, người bệnh có thể mang máy và sinh hoạt, hoạt động bình thường. Phương pháp này đã được áp dụng rộng rãi tại Anh và Bắc Mỹ hàng chục năm nay.



**THƯ VIỆN
HUB**

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Tai biến

- Chủ yếu là máy bị hỏng hóc do bảo quản kém và liên quan tới pin, kim, bơm tiêm insulin.
- Nhiễm trùng vị trí chọc kim, teo tổ chức mỡ dưới da do chọc kim nhiều lần một chỗ và để kim lưu lại quá lâu.
- Hạ glucose huyết ít gặp.

b. Tụy nội tiết nhân tạo

- 1964 Kadish lần đầu tiên nghiên cứu chế tạo máy tự điều chỉnh liều insulin theo nồng độ glucose trong máu.
- 1974 Albisser và cộng sự chế tạo máy tụy nhân tạo hoàn chỉnh, nguyên lý hoạt động cơ bản như sau: một ống thông đặt vào tĩnh mạch ngoại vi dẫn máu qua máy phân tích nồng độ glucose theo chương trình cài đặt sẵn một phút một lần. Kết quả nồng độ glucose được đưa vào hệ thống máy tính đã lập trình sẵn, máy tính sẽ tính toán lượng insulin cần thiết và kích hoạt bơm đưa insulin vào máu qua đường tĩnh mạch khác.
- Hệ thống tụy nội tiết nhân tạo chỉ được áp dụng tại các bệnh viện lớn và các trung tâm điều trị tích cực.

c. Cấy bơm insulin dưới da

- Dựa trên những hạn chế nhiều mặt của phương pháp CSII như các biến chứng nhiễm trùng, đường truyền insulin và một số biến chứng đã nêu ở phần CSII, các tác giả đã nghiên cứu phương pháp cấy máy bơm insulin vào dưới thành bụng.
- 1980 Schade và cộng sự tiến hành ca cấy đầu tiên cho bệnh nhân đái tháo đường typ 1 tại Albuquerque – New Mexico, tiếp theo ở Vienna, Munich. Tất cả các nghiên cứu này đều sử dụng hệ thống điều khiển bơm tự động đã được cài đặt chương trình cung cấp insulin nền theo bữa ăn, về sau nhờ nền công nghiệp phát triển đã ra đời nhiều loại bơm insulin hiện đại hơn.

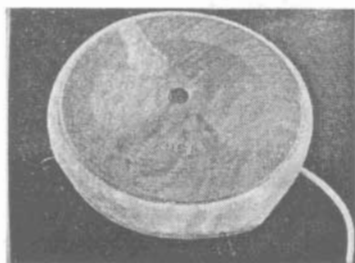


- Hãng Siemens cho ra đời hệ thống máy Promedos IP 1, máy gồm hai ngăn, một ngăn chứa insulin, một ngăn chứa dung dịch làm lạnh mà ở nhiệt độ cơ thể sẽ biến thành hơi, khi biến thành hơi sẽ tạo nên một áp lực bên dưới có tác dụng đẩy insulin từ ngăn chứa liên tục được truyền vào máu.

- Kỹ thuật: máy được đặt chế độ bơm insulin theo số lượng đơn vị trên giờ tùy theo bệnh nhân. Vị trí chọn đặt máy thường là vị trí 1/4 trên bên trái thành bụng (hình ảnh chụp bên dưới) hoặc ở thành ngực. Quá trình phẫu thuật đặt máy phải được gây mê, tuy nhiên đặt máy ở hai vị trí không có gì khác nhau. Một đầu catheter đặt vào tĩnh mạch chủ bụng. Bể chứa insulin của máy luôn được làm đầy bởi catheter xuyên qua da được nối với khớp nối để cung cấp insulin từ ngoài vào khi cần thiết.

- Biến chứng: biến chứng do phẫu thuật không đáng kể. Trong một 100 trường hợp đặt máy chỉ có tám trường hợp chảy máu, một trường hợp nhiễm trùng, hai trường hợp dính, hai trường hợp bị sẹo xơ vùng vết mổ. Tỷ lệ bị nhiễm toan ceton thấp hơn so với đặt máy bơm insulin dưới da và các phương pháp khác: trong 100 trường hợp so sánh thấy: bị nhiễm toan ceton được so sánh giữa nhóm cấy máy và truyền tĩnh mạch là 3/8.

- Có thể gặp cục máu đông tĩnh mạch, viêm phúc mạc, tắc catheter đã được giải quyết bằng catheter silicon hoặc catheter polyethylen trong lòng tráng silicon.



Hình ảnh máy tiêm insulin dùng để cấy dưới da.

Hình ảnh máy tiêm insulin được cấy dưới thành bụng



**THƯ VIỆN
HUBT**

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chỉ định

– Có tình trạng kháng insulin ở bệnh nhân đái tháo đường typ 1

– Đái tháo đường typ 1 không ổn định (thể Brittle)

– Bệnh lý thần kinh ngoại vi nặng

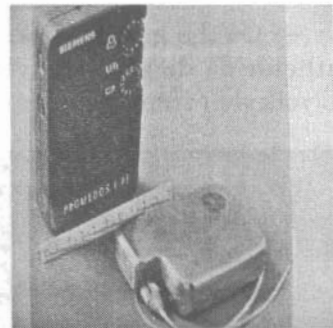
– Đái tháo đường typ 2 giai đoạn cần insulin, thể bệnh này đã có nghiên cứu trên 54 bệnh nhân cấy máy trong vòng 38 tháng cho thấy kết quả quản lý glucose huyết rất tốt và không có biến chứng nào được ghi nhận.

Chi phí: bệnh nhân không phải nằm viện, giá đặt máy là 7000 USD năm 1990. Hiện nay khoảng 4.300 USD. Tuy nhiên trong quá trình điều trị còn phải chi phí cho việc thay các catheter và các y tá chuyên ngành, bác sĩ chăm sóc hàng ngày.

d. Sự phát triển trong tương lai:

– Nghiên cứu thứ nhất: nghiên cứu 20 bệnh nhân đái tháo đường typ 1 trong vòng một năm. Sử dụng insulin sinh tổng hợp, sử dụng thể hệ máy Promedos ID1 của Siemens Đức. Kết quả cho thấy có một trường hợp máy bị hỏng, một trường hợp nhiễm trùng vị trí cấy máy, một trường hợp viêm da hoại tử chỗ chọc catheter. Tình trạng kiểm soát glucose huyết và HbA1c rất tốt, có 2,6 % bị hạ glucose huyết nhẹ và 0,22 % hạ glucose huyết nặng.

– Nghiên cứu thứ 2: gồm 18 bệnh nhân đái tháo đường typ 1 trong vòng một năm. trang bị máy với hệ thống PIMS, insulin sinh



Hình ảnh máy tiêm insulin cấy dưới da thể hệ mới công nghệ Sylma



**THƯ VIỆN
HUBT**

tổng hợp người loại 400ui/ml (H-tronin). Cho thấy kết quả quản lý glucose huyết tốt, không có trường hợp nào bị hạ glucose huyết cũng như các biến chứng khác, chỉ có một trường hợp máy bị hỏng sau đặt sáu tháng và phải thay máy khác.

- Ngày nay có nhiều tiến bộ, hệ thống điều khiển máy được thay thế bằng công nghệ Sylma của Mỹ được FDA chấp nhận, kích thước máy nhỏ hơn rất nhiều so với trước đây, giá thành đặt máy giảm chỉ khoảng 2000 USD ở Bắc Mỹ.

đ. Các phương pháp đưa insulin vào cơ thể ở bệnh nhân đái tháo đường đã được nghiên cứu

- Phương pháp tiêm insulin dưới da là phương pháp được áp dụng đầu tiên từ khi phát hiện ra insulin. Cho tới nay vẫn là phương pháp đưa insulin vào cơ thể đơn giản nhất, rẻ tiền nhất, dễ áp dụng cho mọi đối tượng bệnh nhân, mọi thành phần và mọi đối tượng trong xã hội.

- Phương pháp tiêm áp lực: một bút tiêm được trang bị hệ thống áp lực khi điều chỉnh liều insulin. Khi ấn nút bấm, kim phóng ra nhanh xuyên qua da và insulin được đẩy qua kim theo liều lượng đã được định sẵn. Phương pháp này ít đau hơn so với phương pháp tiêm dưới da thông thường, ngoài ra còn có một loại bơm tiêm insulin với áp lực cao không cần kim tiêm nhưng ít được sử dụng.

- Tạo điểm cấy kim dưới da để tiêm insulin: thường áp dụng cho bệnh nhân rối loạn chuyển hóa nặng, qua điểm cấy kim đó có thể đưa insulin vào tổ chức dưới da từng đợt theo yêu cầu điều trị, thời gian cấy kim thường 4-5 ngày để tránh nhiễm trùng.

- Cấy nang chứa insulin dưới da: nang chứa insulin được chế tạo như màng bán thấm sinh học, cho phép insulin giải phóng dần dần vào máu tương tự như viên nang testosterone. Kết quả cho thấy có thể kéo dài tùy theo lượng insulin chứa trong viên nang (lượng insulin nên cần cung cấp trong 12 tháng tương đương 0,3 ml).



g. Các phương pháp khác:

- Tiêm insulin vào cơ: cho thấy insulin được hấp thu vào máu nhanh hơn, thường áp dụng trong trường hợp đường máu cao hoặc bị toan chuyển hóa hoặc bị bệnh cấp tính kèm theo cần quản lý glucose huyết nhanh hơn, trong khi đó nếu tiêm insulin tĩnh mạch có nguy cơ hạ glucose huyết cao hơn. Tuy nhiên phương pháp này ít được áp dụng trong lâm sàng.

- Tiêm insulin tĩnh mạch: dùng trong cấp cứu.

- Truyền insulin qua tĩnh mạch bằng bơm tiêm điện: phương pháp áp dụng rộng rãi trong mọi trường hợp đái tháo đường khó quản lý glucose huyết như: biến chứng chuyển hóa cấp tính, bệnh Bittle.. Điều chỉnh liều lượng insulin một cách dễ dàng, tuy nhiên nguy cơ nhiễm trùng huyết qua vết chọc khá cao.

- Đưa insulin qua mạc treo ruột: phương pháp này dựa trên cơ sở mạc treo ruột giàu mạch máu, mạch máu đều đổ về tĩnh mạch cửa tới gan và cung cấp insulin qua đường này là sinh lý nhất, bề mặt mạc treo ruột lớn hy vọng sự phát tán và hấp thu insulin nhanh hơn. Cấu đường dẫn insulin ít bị tắc hơn so với đặt vào lòng tĩnh mạch.

- Phương pháp đưa insulin hấp thu qua niêm mạc: trên cơ sở nhiều loại thuốc có thể hấp thu qua niêm mạc ruột, vì vậy 1924 Fisher nghiên cứu sử dụng insulin qua đường âm đạo nhưng không đạt kết quả bởi vì tổ chức này chủ yếu là biểu mô sừng hóa không cho các phân tử có trọng lượng lớn và các phân tử không tan trong lipid đi qua.

- Đưa insulin qua niêm mạc mũi: nồng độ insulin trong huyết tương đạt cao nhanh và trở về bình thường trong vòng một giờ, tuy nhiên insulin phải kết hợp với chất làm tăng tính hấp thu như acid mật và các chất chuyển hóa của nó như fusidic acid, oxyethylen ester.. Tuy nhiên cũng chỉ 10-30 % lượng insulin là được hấp thu vào máu vì vậy hiệu quả không đạt yêu



THƯ VIỆN
HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

cầu. Ngoài ra khả năng hấp thu insulin của niêm mạc mũi còn phụ thuộc vào tình trạng viêm hay không viêm và nhiều yếu tố khác vì vậy phương pháp này ít có tính khả thi như phương pháp đưa insulin hấp thu qua phổi bằng phương pháp hít vì đa số lượng insulin bám vào thành phế quản, chỉ một số lượng nhỏ vào tới phế nang vì vậy khả năng hấp thu vào máu rất thấp. Chính vì vậy phương pháp đưa insulin vào cơ thể bằng đường hít không được áp dụng.

- Đưa insulin qua đường tiêu hóa: đưa insulin hấp thu qua trực tràng cũng đã được nghiên cứu và cho thấy phải đưa một lượng lớn insulin vào niêm mạc trực tràng (liều lượng gấp 3-4 lần so với tiêm dưới da) mới đạt nồng độ yêu cầu, nguy cơ hạ glucose huyết rất cao. Đưa insulin qua đường ruột không khả thi bởi nhiều nghiên cứu cho thấy insulin khi đưa vào đường tiêu hóa đều bị hủy bởi men tiêu protein. Một số nghiên cứu khi sử dụng insulin chứa trong nang bảo vệ sự hủy của men tiêu protein cấu tạo bởi lipoprotein dưới dạng liposome mà có khả năng hấp thu được qua niêm mạc ruột dễ dàng vào hệ thống bạch huyết - tới hệ tuần hoàn và cuối cùng được chuyển hóa ở gan, phương pháp này còn đang trong giai đoạn nghiên cứu chưa có kết quả cụ thể (cho tới 2/10 /2005 tại Úc, Mỹ chưa có thông tin mới nào về nghiên cứu này).

1.7. Điều trị bằng Amylin (islet amyloid polypeptid: iapp)

Amylin là một peptid có 37 acid amin được bài tiết từ tế bào beta của tụy nội tiết, được phát hiện trong huyết tương từ 1987. Amylin là một hormon cùng với insulin đóng vai trò hết sức quan trọng trong cơ chế điều hòa đường huyết.

Ở người Amylin được tổng hợp từ một gen đơn trên nhiễm sắc thể 12. Insulin được tổng hợp từ một đoạn gen của nhiễm sắc thể 11. Trong tế bào beta, insulin và amylin cùng được chứa trong một nang tiết. Cả hai hormon này cùng được bài tiết bởi kích thích tăng đường huyết.



Người khỏe mạnh, nồng độ amylin lúc đói là 4-8 pM, nồng độ amylin cao nhất là 2 giờ sau ăn: 15-25pM.

a. Tác dụng của amylin

Amylin đóng vai trò quan trọng trong điều hoà bài tiết glucagon giai đoạn sau ăn.

- Làm chậm tiêu hóa thức ăn ở ruột.
- Làm chậm hấp thu glucose ở ruột non.

Amylin có tác dụng ức chế bài tiết glucagon sau ăn và làm chậm tiêu hóa thức ăn ở dạ dày, chậm hấp thu glucose ở ruột vì vậy làm cho glucose huyết tăng chậm và kéo dài. Trong khi đó insulin có tác dụng tăng dự trữ glucose ở tổ chức mỡ, cơ, xương và giảm sản xuất glucose ở gan, giảm tiết glucagon, cả hai hormon này hoạt động tương trợ nhau giúp cho kiểm soát glucose huyết tốt hơn.

Ở người đái tháo đường type 1, amylin không thấy trong huyết tương là do tế bào beta bị phá hủy.

Ở người đái tháo đường type 2, nồng độ amylin thấp có thể do khả năng tổng hợp và bài tiết amylin của tế bào beta giảm.

b. Chế phẩm

Amylin ngày nay được tổng hợp với tên chế phẩm là Pramlintid, tiêm dưới da liều 30-60 μ g có tác dụng kiểm soát tốt glucose huyết (Nyholm 1997, Kong M-F 1997). Ngoài tác dụng kiểm soát glucose huyết, amylin còn có tác dụng giảm nồng độ HbA1c, giảm cholesterol huyết lúc đói, giảm cân, giảm fructosamin.

Chỉ định:

- Đái tháo đường type 2 kém đáp ứng với các sulfonylurea.
- Phối hợp với insulin trong điều trị đái tháo đường type 1



1.8. vấn đề kháng thể kháng insulin

Insulin là một polypeptid có trọng lượng phân tử lớn xấp xỉ 6KDA, có thể gây nên phản ứng tự miễn dịch, hoặc tự bản thân hoặc hoạt động như một kháng nguyên. Điều này có thể xảy ra đối với bệnh nhân sử dụng insulin ngoại lai có nguồn gốc từ động vật như: bò, lợn. Loại insulin này có cấu trúc phân tử khác insulin người. Trong nhiều trường hợp người ta đã phát hiện phức hợp kháng thể gắn với insulin lưu hành trong máu bệnh nhân đái tháo đường dùng insulin bò, tuy nhiên có rất ít hoặc không có biểu hiện lâm sàng nào dẫn tới khó chẩn đoán sớm được các trường hợp này. Đôi khi quá trình sinh kháng thể chống lại insulin ngoại lai, kháng thể này chống lại cả insulin nội sinh như là một quá trình tự đáp ứng miễn dịch.

- Kháng thể kháng insulin ngoại sinh: khi xuất hiện hiện tượng này sẽ có các phản ứng dị ứng bao gồm các biểu hiện như: nổi mề đay, phản ứng sốc phản vệ nhẹ xuất hiện sớm lúc tiêm. Từ những năm 1930, khi sử dụng insulin gây hạ glucose huyết trong điều trị rối loạn tâm thần, Banting nhận thấy hiện tượng phải tăng liều insulin trong những lần điều trị sau.

+ Năm 1950 Berson và Yalow sử dụng insulin gắn I^{131} để xác định điểm kháng thể kháng insulin in vitro, sử dụng phương pháp RIA để xác định kháng thể kháng insulin và nhận thấy đa số bệnh nhân sử dụng insulin động vật có xuất hiện kháng thể này.

- Nhiều nghiên cứu về sau này xác định những người có HLA B8/DR3 có nguy cơ xuất hiện kháng thể kháng insulin hơn ở những người có HLA B15/DR4. Người có IgG với halotype Gm-xag có nguy cơ xuất hiện kháng thể cao hơn.

- Tự kháng thể kháng insulin là loại kháng thể xuất hiện một cách tự nhiên, ở những bệnh nhân này thường có biểu hiện lâm sàng kín đáo với sự rối loạn glucose huyết sau ăn và hạ glucose huyết lúc đói.



- Các biểu hiện lâm sàng của kháng insulin

+ Dự ứng: phản ứng nổi mề đay và sốc phản vệ rất hiếm xảy ra đối với các bệnh nhân đặc biệt là sử dụng insulin có độ tinh khiết cao và insulin người. Đối với người bị dị ứng với insulin thì nồng độ IgE trong máu cao và có thể xác định bằng test lấy da đối với insulin.

+ Phản ứng teo tổ chức mỡ tại nơi tiêm là phản ứng thường gặp (> 10 % bệnh nhân dùng insulin bò, lợn) Reeves và cộng sự nhận thấy nồng độ insulin và IgG tăng cao tại vị trí tổ chức mỡ bị teo và nồng độ kháng thể kháng insulin lưu hành trong huyết tương cũng tăng cao ở bệnh nhân này.

+ Kháng insulin: kháng insulin được xác định là do sự xuất hiện kháng thể đa dòng tác động trực tiếp lên phân tử insulin tạo thành thể vũng chắc có trọng lượng phân tử lớn với hai hoặc nhiều phân tử IgG gắn vào làm bất hoạt insulin. Phức hợp này phát hiện nhờ phương pháp sắc ký (Chromatographically) và độ thanh thải hệ thống lưới nội mô bằng phương pháp gắn insulin với I^{123} và được đo bằng phương pháp RIA. Trường hợp này có thể được điều trị bằng prednisolon 40mg/ngày trong vòng 14 ngày. Kháng insulin được xác định khi bệnh nhân dùng > 2 ui/kg/ ngày. Có những báo cáo bệnh nhân dùng tới vài nghìn đơn vị insulin/ngày.

1.9. Các phương pháp điều trị hiện đại đối với đái tháo đường typ 1

a. Ghép tụy

- Ca ghép tụy đầu tiên trên thế giới là vào năm 1966 tại Đại học Minnesota, sau đó việc cấy ghép tụy đã phát triển nhanh chóng, đến 1994 có 190 cơ sở cấy ghép tụy được thông báo với 6000 trường hợp đã được cấy ghép tụy thành công, trong đó 2/3 số trường hợp được ghép tụy đồng thời với ghép thận và chỉ một số trường hợp ghép tụy đơn thuần và một số trường hợp



được ghép tụy sau khi đã ghép thận. Hơn 2/3 số trường hợp được ghép tại Mỹ, số còn lại ghép tụy tại châu Âu.

- Mục đích chính của ghép tụy là cải thiện cuộc sống và hạn chế những biến chứng mạn tính của bệnh nhân đái tháo đường typ1. Tất cả bệnh nhân này đều phải sử dụng nội tiết tố ngoại sinh ngay sau khi cắt bỏ tụy hoàn toàn để chuẩn bị ghép tụy mới với mục đích tránh sự thiếu hụt nội tiết tố đột ngột.

- Ghép tụy chỉ áp dụng với trường hợp đái tháo đường typ1. Sau ghép tụy, nồng độ HbA1c đều đạt được tiêu chuẩn cho phép và phụ thuộc vào sự tồn tại của mô ghép, tất cả bệnh nhân sau ghép tụy đều phải dùng thuốc ức chế miễn dịch, vì vậy tất cả các bệnh nhân ghép tụy đều phải có chức năng thận bình thường, không có urea máu cao. Đây chính là nguyên nhân chủ yếu giải thích tại sao đa số bệnh nhân đều được ghép tụy và ghép thận đồng thời tại Mỹ.

- Tất cả các bệnh nhân đái tháo đường typ 1 đều là hậu quả của quá trình tự miễn dịch trực tiếp đánh vào tế bào beta của tiểu đảo tụy. Vì vậy thuốc ức chế miễn dịch đối với các trường hợp này phải hết sức chú ý bởi vì nó quyết định tới thành công hay thất bại của phương pháp ghép tụy.

- Chọn bệnh nhân: theo nghiên cứu của DCCT (Diabetes control complication trial) cho thấy tỷ lệ biến chứng và mức độ của biến chứng hoàn toàn phụ thuộc vào khả năng kiểm soát glucose huyết từ khi mới phát hiện bệnh, tuy nhiên để phát hiện sớm bệnh nhân đái tháo đường typ 1 áp dụng cho việc ghép tụy sớm rất khó khăn. Vì vậy đa số bệnh nhân được ghép tụy đều đã bị bệnh nhiều năm và có thể đã có nhiều biến chứng mạn tính mà những sàng lọc thông thường khó phát hiện được. Những bệnh nhân chỉ ghép tụy đơn thuần trong khi suy thận và urea máu tăng thì chất lượng cuộc sống của bệnh nhân không được cải thiện nhiều bởi vì vẫn phải chạy thận nhân tạo. Trong khi đó những bệnh nhân có urea máu tăng được ghép cả thận và



tụy đồng thời thì chất lượng cuộc sống bệnh nhân tốt hơn rõ rệt đồng thời không phải chạy thận nhân tạo.

- Nguồn tụy ghép có thể từ người hiến tụy khỏe mạnh hoặc từ tụy tử thi được bảo quản tốt. Phần lớn các ca ghép tụy ở Mỹ trong những năm gần đây là nguồn tụy từ tử thi.

- Đối với bệnh nhân đã được ghép tụy, nếu thấy tăng nồng độ creatinin huyết, đây là biểu hiện sớm nhất của hiện tượng loại mảnh ghép, biểu hiện này xuất hiện sớm trước khi chức năng tụy ghép thay đổi. Đây là tiêu chuẩn đánh giá hiệu quả lâu dài của cơ quan ghép chứ không phải đánh giá chức năng đào thải của tụy ghép như trước kia, tụy nhiên có những trường hợp có biểu hiện thải ghép ở thận chứ không phải ở tụy ghép, vì vậy phải luôn đánh giá đồng thời cả hai cơ quan ghép. Hiện nay phương pháp ghép tụy mới là đặt ống dẫn lưu từ ống tụy tới bàng quang, vì vậy đánh giá chức năng tụy qua phân tích nước tiểu dễ dàng hơn nhiều so với phương pháp đặt ống dẫn lưu tụy qua ruột.

- Điều trị chống thải ghép tụy cũng như chống thải ghép các tạng đặc khác là phối hợp thuốc: cyclosporin với azathioprin và prednisolon. Dùng thuốc chống tế bào T (thuốc FK506), nếu trong trường hợp ghép tụy và thận đồng thời thì liều lượng thuốc ức chế miễn dịch phải tăng lên.

- Tỷ lệ sống sau ghép tụy trên 1 năm là > 90 %, glucose huyết và HbA1c được cải thiện 100 % bệnh nhân, không ảnh hưởng tới chức năng gan, chuyển hóa lipid có cải thiện rõ rệt với tăng HDL, giảm triglycerid, protein huyết có xu hướng giảm. Nồng độ insulin máu đạt mức bình thường. Các biến chứng mạn tính như bệnh lý thận, mạch máu, thần kinh được cải thiện rõ rệt so với nhóm chứng. Bệnh lý võng mạc có sự cải thiện không rõ ràng so với nhóm chứng.



b. Ghép tiểu đảo tụy

- Người đầu tiên thực hiện tách tiểu đảo tụy ở chuột là Heller.
- Người đầu tiên thực hiện ghép tiểu đảo tụy vào hệ thống tiêu hóa là Lacy và Kostianovsky.
- Người thành công đầu tiên trong kỹ thuật ghép tiểu đảo tụy là Banllinger và Lacy năm 1972. Các tác giả đã ghép khoảng 40-600 tiểu đảo vào ổ phúc mạc và cơ vân chuột, kết quả cho thấy glucose máu và glucose niệu giảm rõ rệt. Sau đó có nhiều nghiên cứu trên chuột với số lượng tiểu đảo lớn hơn (800-1200 tiểu đảo) kết quả thu được rất khả quan. Phương pháp đưa tiểu đảo tụy vào lách qua đường tĩnh mạch của cũng đã được nghiên cứu.
- Tuy nhiên tất cả những nghiên cứu gần đây đều mang tính chất khoa học thực nghiệm trên súc vật. Để có thể áp dụng thành công trên người còn phải có nhiều công trình nghiên cứu sâu hơn phối hợp như chống loại mảnh ghép – sinh học phân tử - miễn dịch học - gen học..

II. ĐIỀU TRỊ ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYP 2

Đái tháo đường typ 2 là thể đái tháo đường thường gặp nhất, chiếm tới 90% các thể đái tháo đường. Cơ chế bệnh sinh chính của đái tháo đường typ 2 là kháng insulin, giảm bài tiết insulin của tụy. Thuốc điều trị đái tháo đường typ 2 rất đa dạng và phong phú, tác dụng của từng loại thuốc đều có cơ chế tác dụng và tương tác khác nhau thuận lợi cho người thầy thuốc có thể chọn lựa phù hợp với từng đối tượng người bệnh. Tuy nhiên thay đổi lối sống và nâng cao chất lượng cuộc sống của người bệnh có tính chất quyết định tới thành công hay thất bại của phương pháp điều trị. Mỗi một người bệnh đái tháo đường nói chung và đái tháo đường typ 2 nói riêng đều phải có phương pháp điều trị riêng phù hợp với điều kiện kinh tế, thói quen ăn



uống, nghề nghiệp, cường độ làm việc và loại hình chơi thể thao, loại thuốc hạ đường huyết đang sử dụng và ngay cả tôn giáo người bệnh đang theo. Vì những lý do đó, mỗi người bệnh phải được các thầy thuốc chuyên khoa áp dụng một phương pháp điều trị phù hợp và không thể có phương pháp điều trị giống nhau mà chỉ có chung nguyên tắc điều trị. Để đạt được mục tiêu điều trị, người bệnh phải được tư vấn đầy đủ các vấn đề về chế độ ăn, luyện tập, sử dụng thuốc, cách phòng và phát hiện sớm, điều trị các biến chứng một cách chi tiết, cập nhật thường xuyên với mong muốn chính đáng là mỗi bệnh nhân có những kiến thức tốt về bệnh của mình như một người thầy thuốc cho chính bản thân mình.

Các chuyên gia về đái tháo đường đều nhận thức rõ vai trò của HbA1c trong theo dõi hiệu quả điều trị đái tháo đường và coi đây là một tiêu chuẩn vàng để đánh giá kết quả điều trị. Nghiên cứu về sử dụng thuốc hạ glucose huyết ở bệnh nhân đái tháo đường của các tác giả trên thế giới cho thấy khả năng làm giảm HbA1c như sau (EASD 2007).

Loại thuốc	Giảm HbA1c
Sulfonylurea	1,0- 1,5
Biguanid	1,0- 1,5
Glinid	0,5-1,5
Glitazon	1,0-1,5
Ức chế alpha glucosidase	0,5-1,0
Insulin	1,0-2,0

EASD năm 2007 còn đưa ra khuyến cáo chọn lựa thuốc điều trị đái tháo đường tùy theo tình trạng rối loạn chuyển hóa nào là nổi bật ở bệnh nhân.



Tình trạng chuyển hóa	Thuốc nên chọn
Tăng glucose huyết lúc đói	Biguanid, glitazon, sulfonyleurea tác dụng chậm, insulin tác dụng chậm hoặc bán chậm
Tăng glucose huyết sau ăn	Glinid, ức chế alpha glucosidase, sulfonyleurea tác dụng ngắn, insulin nhanh hoặc bán chậm
Kháng insulin	Biguanid, glitazone, ức chế alpha glucosidase
Thiếu hụt insulin	Glinid, ức chế alpha glucosidase, sulfonyleurea, insulin

A. THUỐC UỐNG HẠ ĐƯỜNG HUYẾT

Thuốc viên hạ đường huyết sử dụng trong điều trị đái tháo đường type 2 được chia làm 3 nhóm chính: nhóm kích thích bài tiết insulin như sulfonyleurea, meglinid; nhóm chống lại tình trạng kháng insulin tại cơ quan đích và tăng tác dụng insulin tại cơ quan đích như metformin, thiazolidindion và nhóm ức chế hấp thu glucose tại ruột: acarbose và miglitol.

1. Nhóm kích thích bài tiết insulin

1.1. Sulfonyleurea

Các sulfamid hạ đường huyết: năm 1942 Jabon và cộng sự thấy khi sử dụng sulfamid để điều trị bệnh thương hàn đã phát hiện ra tác dụng gây hạ glucose huyết của chúng. Năm 1954 Franke và Fuch lần đầu tiên áp dụng sulfamid điều trị đái tháo đường.

Năm 1967 glibenclamid được áp dụng điều trị rộng rãi với đái tháo đường type 2. Ngày nay sulfamid là thuốc điều trị hạ glucose huyết bằng đường uống được dùng phổ biến nhất đối



với dải tháo đường thể không phụ thuộc insulin (dải tháo đường typ 2).

Trong trạng thái sinh lý, glucose huyết tăng cao sẽ có hiện tượng khóa kênh K^+ -ATP, dẫn tới K^+ trong tế bào tăng đột ngột sẽ kích thích hoạt động của kênh Ca^{++} dưới tác động của AMP vòng, Ca^{++} vào tế bào tăng. Kích thích quá trình phosphoryl hóa và giải phóng insulin từ nang tiết vào máu. Sulfonylurea có tác dụng như một cái khóa hoạt động trên kênh K^+ -ATP và vì vậy có tác dụng kích thích bài tiết insulin.

Tác dụng chính của sulfonylurea là kích thích bài tiết insulin, không có tác dụng lên quá trình tổng hợp insulin. Sulfonylureas được gắn lên thụ thể đặc hiệu nằm ở màng tế bào beta và kích thích giải phóng insulin. Khả năng kích thích giải phóng insulin từ tế bào beta của sulfonylurea phụ thuộc vào khả năng gắn với các thụ thể đặc hiệu. Như vậy sulfonylurea chỉ có tác dụng khi tế bào beta không bị tổn thương.

Các yếu tố ảnh hưởng tới tác dụng của sulfonylurea:

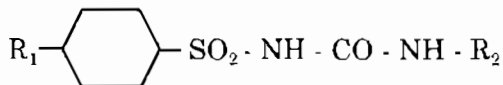
- Khả năng bài tiết insulin của tế bào beta, bài tiết insulin của tế bào beta giảm dần theo thời gian và như vậy tác dụng của thuốc cũng giảm dần.
- Thời gian mắc bệnh dải tháo đường, mới mắc bệnh thuốc có tác dụng tốt, càng mắc bệnh lâu kèm theo nhiều biến chứng thì tác dụng kích thích bài tiết insulin của sulfonylurea càng giảm.
- Các bệnh lý phối hợp: khi có bệnh lý khác phối hợp sẽ dẫn tới tình trạng kháng insulin ở ngoại vi tăng lên và giảm tác dụng của sulfonylurea. Vì vậy bệnh nhân dải tháo đường type 2 khi có bệnh lý khác phối hợp nên điều trị bằng insulin.

Tương tác thuốc: một số thuốc làm giảm tác dụng của sulfonylurea như: propranolol, steroid, ethanol, salicyles...



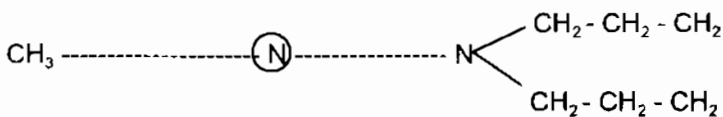
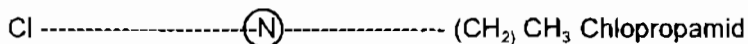
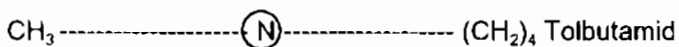
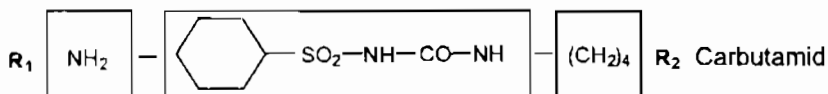
1.1.1. Phân loại Sulfonylurea (theo Jackson và Bressler 1990)

Cấu trúc hóa học của sulfonylurea



Phân chia Sulfamid thành thế hệ 1 và 2 dựa vào vị trí gắn các gốc hóa học R_1 và R_2

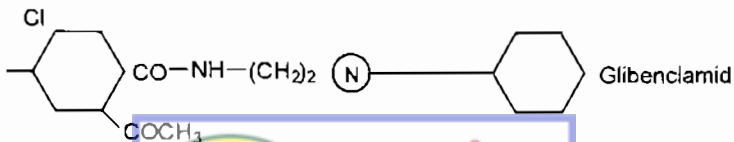
- Sulfonylurea thế hệ 1



Tolazamid

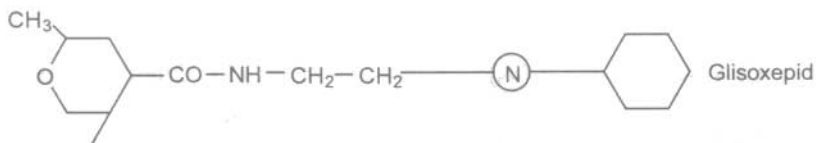
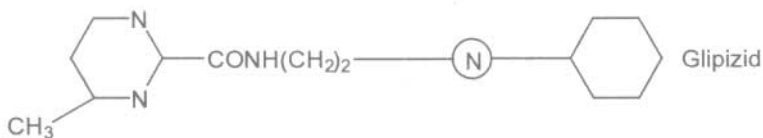
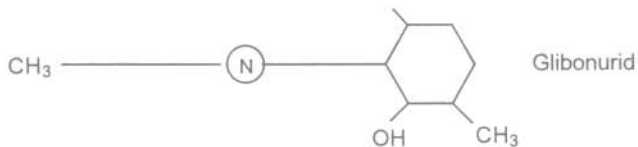
- Sulfonylurea thế hệ 2:

Các sulfonylurea thế hệ 2 đều có nhân giống thế hệ 1 nhưng ở vị trí R_1 và R_2 có các gốc khác được gắn.



THƯ VIỆN
HUBT

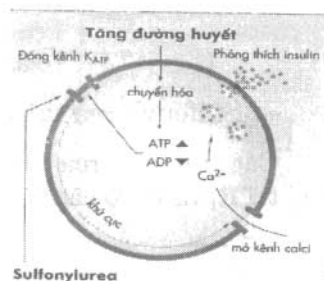
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ



(N) : Nhân của Sulfonylureas

1.1.2. Cơ chế tác dụng của sulfonylurea

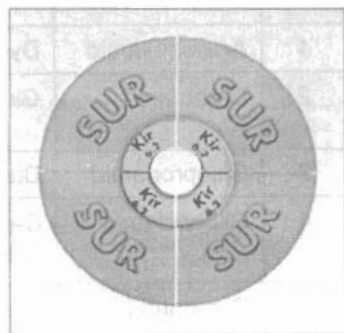
Trên màng các tế bào beta của tuyến tụy nội tiết có những kênh kali (K) phụ thuộc ATP (ký hiệu K_{ATP}), là nơi để cho dòng ion kali đi qua mà sự đóng mở của chúng phụ thuộc nồng độ ATP nội bào. Khi nồng độ glucose trong máu tăng, sự tổng hợp ATP nội bào tăng gây đóng các kênh K_{ATP} , khi đó các ion kali tích điện dương tập trung nhiều ở phía



Sơ đồ tác dụng của sulfonylurea

trong màng tế bào gây khử cực màng tế bào beta. Hậu quả của khử cực là các kênh calci phụ thuộc điện thế mở ra làm các ion calci đi vào trong tế bào và gây phóng thích insulin từ các hạt tiết trong tế bào (hình dưới).

Kênh K_{ATP} được cấu tạo bởi hai loại tiểu đơn vị. Loại tiểu đơn vị thứ nhất là các kênh điều chỉnh dòng ion kali (ký hiệu Kir 6.2) và tiểu đơn vị thứ hai là các thụ thể sulfonylurea (ký hiệu SUR). Mỗi kênh K_{ATP} được cấu tạo bởi 4 tiểu đơn vị Kir 6.2 chụm lại với nhau tạo thành lỗ cho ion kali đi qua, có 4 tiểu đơn vị SUR bao quanh (hình dưới)



Kênh K_{ATP} hiện diện với mật độ cao ở nhiều loại tế bào khác nhau trong cơ thể ngoài tế bào beta của tụy, như tế bào cơ tim, tế bào cơ trơn mạch máu. Ở những mô khác nhau thì kênh K_{ATP} được cấu tạo các thụ thể sulfonylurea khác nhau như

- Ở tụy là thụ thể SUR 1
- Tế bào cơ tim là thụ thể SUR 2A
- Tế bào cơ trơn mạch máu là thụ thể SUR 2B

Khi một thuốc nhóm sulfonylurea gắn lên tiểu đơn vị SUR của kênh K_{ATP} của tế bào tuyến tụy nội tiết, kênh này sẽ đóng lại dẫn tới phóng thích insulin từ tế bào. Như vậy các thuốc thuộc nhóm sulfonylurea kích thích bài tiết insulin và gây hạ glucose huyết thông qua cơ chế đóng kênh kali ATP ở các tế bào beta của tụy.



1.1.3. Sự hấp thu và đào thải thuốc

Sự hấp thu và đào thải của các sulfonylurea

STT	Gốc	Biệt dược	Gắn với protein	Thời gian bán hủy	Đào thải
1	Acetohexamid	Dymelor		6 - 8 Giờ	Thận
2	Carbutanid	Glucidoral	50-75%	44	Thận 40-70%
3	Chlopropamid	Diabines	90-95%	25 - 40	Thận
4	Glibenclamid	Daonil, maninil	99%	7 - 15	60% mật 40% thận
5	Glibornurid	Glutril	95%	8	70% thận 30% mật
6	Gliclazid	Diamicon Diamicon MR predian	93%	12	70% thận 30% mật
7	Glipizid	Glibenes, Minidiab	92-96%	3 - 7	90% thận 10% mật
8	Glisoxepid	Pro-Diaban		17 - 20	55% mật - thận
9	Tolazamid	Tolinase		7	100% thận
10	Tolbutamid	Dolipol	95%	4 - 8	70% thận 30% mật
11	Gliquidon	Glurenom	90%	24	Thận- Mật

1.1.4. Chỉ định và chống chỉ định

– Chỉ định: đái tháo đường type 2 khi áp dụng chế độ ăn đơn thuần không kiểm soát được glucose huyết.

– Chống chỉ định:



**THƯ VIỆN
HUBT**

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- + Đái tháo đường type 1.
- + Đái tháo đường type 2 có các biến chứng nặng kèm theo: suy gan, suy thận, nhiễm trùng, hôn mê do rối loạn chuyển hóa nặng (nhiễm toan...)
- + Có thai.
- + Dị ứng thuốc.
- + Đối với các trường hợp cần phẫu thuật, giai đoạn phẫu thuật nên dùng insulin điều trị.
- **Gliclazid:** là một nhóm sulfonylurea được sử dụng rộng rãi và có đặc điểm
 - Hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa
 - Đỉnh cao nhất của nồng độ thuốc trong huyết tương sau uống 2-6 giờ.
 - Gắn vào protein huyết tương đạt 94%.
 - Thời gian bán hủy 10-12 giờ, sử dụng thuốc 2 lần / ngày.
 - Thuốc được chuyển hóa qua gan thành tám chất chuyển hóa, các chất này không có tác dụng gây hạ glucose huyết. Một chất có tác dụng có lợi trên mạch máu.
 - Thuốc được đào thải qua thận 60-70 % trong đó có 1% được đào thải ở dạng không thay đổi. Đào thải qua phân khoảng 20-30 %.
 - Thuốc được thải trừ hoàn toàn sau 48 giờ ở liều thông thường.

Tính chất:

- Trên chuyển hóa: đối với tụy, thuốc có tác dụng khôi phục lại đỉnh sớm của bài tiết insulin, tức là giúp tụy bài tiết insulin đúng lúc và đúng mức. Vì vậy có khả năng làm giảm nguy cơ hạ glucose huyết, không gây tăng cân ở bệnh nhân béo.



- Tại gan và các mô ngoại biên: thuốc làm tăng hiệu quả của insulin, giảm sự đề kháng insulin.

- Trên máu và mạch máu: có tác dụng chống lại sự hình thành các vi huyết khối bằng cơ chế:

- + Giảm kết tập tiểu cầu.
- + Giảm kết dính tiểu cầu.
- + Tăng hủy kết tập tiểu cầu.
- + Giảm β - thromboxan.
- + Tăng phân hủy fibrin.

Chỉ định:

- Đái tháo đường type 2: là chỉ định thông dụng nhất ở tất cả các dạng.

- Đái tháo đường thể béo phì.

- Đái tháo đường ở người lớn tuổi, người có cân nặng bình thường.

- Đái tháo đường không triệu chứng.

- Đái tháo đường có biến chứng thận nhưng chưa có suy thận.

Chống chỉ định

- Ở phụ nữ có thai.

- Nhiễm toan, nhiễm ceton nặng, tiền hôn mê.

- Đái tháo đường cần phải phẫu thuật, bị chấn thương hay nhiễm trùng nặng, suy thận nặng.

- Có tiền sử dị ứng với sulfonylurea.

Tác dụng phụ: hiếm gặp, có thể gặp như: nôn, buồn nôn, nhức đầu, rối loạn tiêu hóa nhưng phần lớn các trường hợp tự khỏi sau khi cắt bỏ thuốc.

Tương tác thuốc: các thuốc làm tăng tác dụng hạ đường huyết: sulfamid kháng khuẩn, thuốc kháng viêm loại NON -



STEROID (salicylat), chẹn beta giao cảm. IMAO, thuốc điều trị nấm (miconazol, ketonazol), thuốc kháng sinh (tetracyclin, chloramphenicol). Thuốc điều trị tăng lipid huyết (nhóm thuốc clofibrat) và rượu.

- Thuốc làm giảm tác dụng hạ đường huyết như: thiazid, corticosteroid, oestrogen, barbiturat.

Liều lượng: có thể dùng 1-4 viên / ngày tùy theo sự đáp ứng của thuốc. Thông thường dùng 2 viên / ngày.

1.2. glitinid

Cơ chế tác dụng: tương tự như sulfonylurea, nhưng do nhanh chóng được hấp thu tại ruột và đào thải hoàn toàn tại gan nên thuốc có tác dụng nhanh và đào thải nhanh hơn nhóm sulfonylurea. Như vậy so với nhóm sulfonylurea, meglitinide ít gây biến chứng hạ glucose huyết hơn.

Chỉ định: đái tháo đường tít 2

Thuốc: repaglinid: 0,5mg; 1mg; 2mg. Liều dùng: 1 – 4mg chia 2 lần uống trước bữa ăn sáng, tối 15 phút

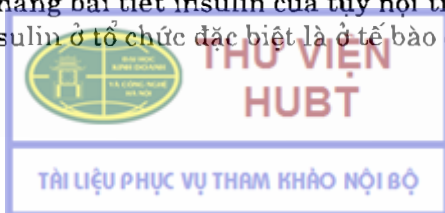
Tác dụng phụ

- Hạ glucose huyết: nhưng ít hơn nhóm sulfonylurea
- Tăng cân

2. Nhóm chống kháng insulin

2.1. Biguanid

Biguanid được phát hiện từ 1918. Từ những năm 1950, biguanid đã được chỉ định điều trị đái tháo đường thể không phụ thuộc insulin (đái tháo đường type 2) có tác dụng làm giảm đường huyết nhưng không gây hạ glucose huyết, không tác dụng lên chức năng bài tiết insulin của tụy nội tiết. Có tác dụng giảm kháng insulin ở tổ chức đặc biệt là ở tế bào cơ.



Biguanid gồm 3 nhóm chính: metformin, buformin và phenformin. Vì nguy cơ gây nhiễm toan acid lactic nên buformin và phenformin ngày nay ít được sử dụng.

Metformin là nhóm duy nhất còn được chỉ định trong điều trị đái tháo đường type 2 sử dụng. Metformin hiện nay được coi là thuốc hàng đầu trong điều trị đái tháo đường type 2 thể béo. Biến chứng nhiễm toan acid lactic ít gặp. Theo kinh nghiệm sử dụng Metformin của giáo sư Bernado Wachenberg (IDF.Helsinki-Finland 23-7-1997) qua 38 năm sử dụng metformin cho thấy đây là thuốc có tác dụng tốt với đái tháo đường type 2 thể béo phì, có tác dụng giảm glucose huyết tốt không gây tăng cân trong quá trình điều trị và không gây tăng insulin huyết. Có thể áp dụng điều trị đơn độc hoặc phối hợp với các loại sulfamid hoặc insulin, nhiễm toan acid lactic rất thấp chỉ gặp 0,08%/1000 bệnh nhân/năm. Ngoài các tác dụng chủ yếu như trên, metformin còn có tác dụng tốt với bệnh lý mạch máu đái tháo đường: giảm huyết áp, tăng tốc độ tuần hoàn ngoại vi, tăng hoạt động của hủy fibrin, giảm độ kết dính tiểu cầu thông qua giảm nồng độ của beta-Thromboglobulin và thromboxane B₂, giảm LDL-Cholesterol.

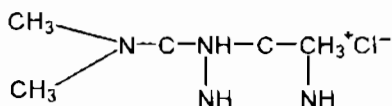
Biguanid có tác dụng làm giảm glucose huyết nhưng không gây hạ glucose huyết, do thuốc tăng tác dụng của insulin tại mô đích nhưng không kích thích tăng tiết insulin tại tụy nội tiết. Phenformin do tác dụng phụ gây toan acid lactic đặc biệt ở những bệnh nhân có bệnh lý gan, thận cho nên hiện nay không còn được sử dụng. Metformin do có ít độc tính hơn là nhóm duy nhất được sử dụng điều trị đái tháo đường type 2.

Metformin làm tăng tác dụng insulin tại mô đích (gan, cơ). Metformin ức chế ly giải glucose tại gan, làm chậm hấp thu glucose tại ruột và tăng sử dụng glucose tại cơ, do đó có tác dụng giảm glucose huyết lúc đói và glucose máu sau ăn ở bệnh nhân đái tháo đường type 2.



Công thức hóa học của metformin:

N-1,1-diruea thylbiguanid hydro chlorid



- Cơ chế tác dụng:

- + Làm tăng tác dụng của insulin tại thụ thể và hậu thụ thể.
- + Tăng sử dụng glucose ở tổ chức ngoại vi, đặc biệt ở tế bào cơ.
- + Giảm sinh glucose ở gan.
- + Giảm hấp thu glucose ở ruột.
- + Tăng sự nhạy cảm của insulin ở thụ thể và hậu thụ thể.
- + Không có tác dụng bài tiết insulin ở tụy.

- Tác dụng phụ:

+ Nói chung ít gặp, có thể gặp một số tác dụng phụ như rối loạn tiêu hóa, đau bụng, đau dạ dày... Các tác dụng này sẽ tự hết khi bỏ thuốc không cần điều trị.

+ Nhiễm toan acid lactic ít gặp.

Cần thận trọng khi điều trị phối hợp với một số thuốc khác như: thuốc chống viêm steroid, aminozid, thận trọng đối với các bệnh nhân khi cần làm các xét nghiệm thăm dò với chất cản quang có iod.

- Các chế phẩm của metformin:

Metforal: 850mg 1-2 viên/ngày, uống sau bữa ăn

Glucophage: 500mg, 850mg, 1000mg: 1-2viên /ngày, 500mg: 2-3 viên/ngày



Stagid: 700mg 2-3 viên/ngày.

Glucinan: 205mg 2-3 viên/ngày

Thuốc uống qua dạ dày thời gian bán hủy 3 giờ, thuốc tác dụng 3-5 giờ, trong huyết thanh thuốc không bị chuyển hóa và không bị gắn với protein huyết tương, thuốc được đào thải qua ruột ở dạng hoạt động.

– Chỉ định: đái tháo đường type 2 đặc biệt là bệnh nhân đái tháo đường type 2 béo.

– Chống chỉ định:

+ Suy gan, suy thận

+ Tình trạng giảm oxy máu

+ Nghiện rượu

+ Tiền sử nhiễm toan ceton

+ Sử dụng thuốc cản quang đường tĩnh mạch

+ Bệnh nhân nhạy cảm với metformin.

+ Các trường hợp nhiễm toan, nhiễm trùng nặng.

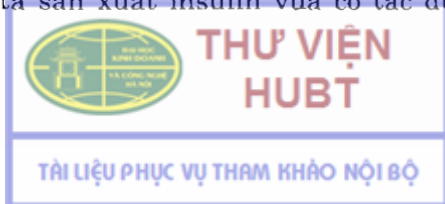
Cần thận khi dùng với các trường hợp thai nghén, dùng thuốc lợi tiểu phối hợp, ăn kém, uống rượu...

Dạng kết hợp

– **Glibomet**: được hãng dược phẩm Menarini International Italy sản xuất năm 1992.

Glibomet là sự kết hợp của glibenclamid 2.5mg + metformin 400mg

Glibomet có ưu điểm là phát huy được cả tác dụng của hai nhóm sulphonylurea và biguanid tức là vừa có tác dụng kích thích tế bào beta sản xuất insulin vừa có tác dụng tăng hoạt



động của insulin tại tổ chức đích và giảm sản xuất glucose ở gan, ngoài những ưu điểm trên glibomet còn có một số tác dụng có lợi như:

- Thời gian tác dụng của thuốc sớm và kéo dài giúp cho quản lý glucose huyết tốt hơn.

- Nguy cơ nhiễm toan acid lactic thấp do giảm liều metformin (Melander1992).

Glibomet viên chứa 400mg metformin hydrochlorid chứa 2,5mg glibenclamid

- + Chỉ định: đái tháo đường type 2.

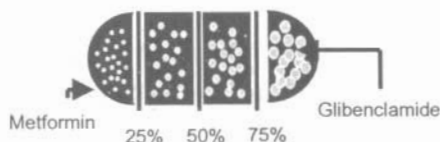
- + Chống chỉ định: dị ứng với metformin và glibenclamid, bệnh gan, thận mạn tính, có thai, nhiễm toan ceton, nghiện rượu...

- + Liều lượng: 2 viên ngày chia 2 lần uống ngay sau bữa ăn chính.

- + Tác dụng phụ:

- Ìa chảy, buồn nôn, rối loạn tiêu hóa, chán ăn

- **Glucovance:** là sự kết hợp của hai thành phần metformin và glibenclamid. Thuốc tác động lên cả hai khiếm khuyết của đái tháo đường týp 2 là đề kháng insulin (metformin) và gây tăng bài tiết insulin (glibenclamid).



Trong viên glucovance, metformin là chất nền giúp glibenclamid hòa tan dễ dàng hơn, glibenclamid được bào chế dưới dạng các hạt có kích thước khác nhau giúp thuốc phóng thích từ từ, giảm thiểu tác dụng phụ gây tụt đường huyết. Kỹ thuật bào chế hiện đại giúp cho glibenclamid đạt nồng độ đỉnh trong máu khoảng



THƯ VIỆN
HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

2,5h sau khi uống thuốc, sớm hơn 1h so với dùng phối hợp rời. Thuốc được uống trong bữa ăn hoặc ngay sau khi ăn. Glucovance được chỉ định trong các trường hợp bệnh nhân có đường huyết cao, cần kiểm soát đường huyết tích cực như bệnh nhân thất bại với đơn trị liệu, bệnh nhân đang dùng metformin và sulfonylurea kết hợp rời. Hiện nay trên thị trường Việt Nam, glucovance có hai loại hàm lượng là metformin/glibenclamid 500/5 mg và 500/2,5mg.

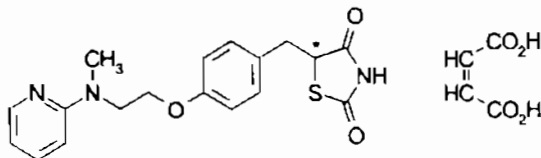
2.2.Thiazolididione

Hiện nay chủ yếu có hai nhóm được áp dụng rộng rãi cho bệnh nhân đái tháo đường typ2 đó là

- Rosiglitazon (avandia): 4 – 8mg
- Pioglitazon (pioz): 15 – 30mg

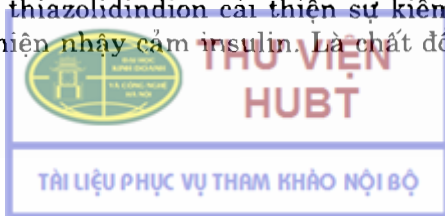
2.2.1.Rosiglitazon (avandia): nhóm thuốc này có tác dụng chủ yếu là làm tăng sự nhạy cảm của insulin với thụ thể đặc biệt là ở mô cơ và mô mỡ.

- Cấu trúc hóa học của rosiglitazon



Công thức phân tử: $C_{18}H_{19}N_3O_3S \cdot C_4H_4O_4$ Rosiglitazon là một chất rắn màu trắng ngà có điểm nóng chảy khoảng 122-123°C. Trị số pKa của chúng là 6,8 và 6,1, chúng có đặc tính tan trong ethanol và dung dịch đệm có nước với pH = 2,3

- Cơ chế tác dụng: rosiglitazon là thuốc chống đái tháo đường thuộc họ thiazolidindion cải thiện sự kiểm soát glucose huyết nhờ cải thiện nhạy cảm insulin. Là chất đồng vận mạnh



và rất chọn lọc với thụ thể γ được hoạt hóa bởi chất tăng trưởng peroxisome (PPAR γ). Ở người, thụ thể PPAR được tìm thấy chủ yếu ở các mô đích của insulin như mô mỡ, cơ vân và gan. Sự hoạt hóa thụ thể nhận PPAR γ điều hoà sự sao chép các gen đáp ứng với insulin có vai trò kiểm soát sản xuất, vận chuyển và sử dụng glucose, ngoài ra các gen đáp ứng với PPAR γ cũng tham gia vào việc điều hoà chuyển hóa acid béo.

Thiazolidindion (Rosiglitazone) có tác dụng làm tăng hoạt tính của insulin tại cơ quan đích. Thiazolidindione sẽ gắn vào receptor ở nhân tế bào: PPAR γ và làm tăng hoạt tính của insulin tại cơ quan đích như tăng số lượng các GLUT 1 và 4 (glucose transporter) vận chuyển glucose vào trong tế bào, giảm nồng độ acid béo tự do, giảm tân tạo glucose tại gan. Thuốc còn được chứng minh cải thiện chức năng tế bào beta của tiểu đảo tụy. Tương tự như metformin, nhóm thuốc này cũng không có tác dụng phụ gây hạ glucose huyết.

- Dược động học và chuyển hóa thuốc:

Thời gian bán thải của thuốc là 3-4 giờ và không phụ thuộc liều lượng.

Thông số	1mg đói	2mg đói	8mg đói	8mg no
AUC _{0-∞} đỉnh (ng.giờ/ml)	358 (112)	733 (184)	2971 (730)	2890 (795)
C _{max} (ng/ml)	76 (13)	156 (42)	598 (117)	432 (92)
Thời gian bán huỷ (giờ)	3,16 (0,72)	3,15 (0,39)	3,37 (0,63)	3,59 (0,70)
Độ thanh thải sau uống (1 giờ)	3,03 (0,87)	2,89 (0,71)	2,85 (0,69)	2,97 (0,81)



THƯ VIỆN
HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Hấp thu: có khả năng hấp thu tới 99%, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được khoảng một giờ sau uống. Thuốc ít thay đổi khi uống kèm thức ăn hay không kèm thức ăn.

Phân bố: gắn với protein huyết tương khoảng 99,8 %, chủ yếu là albumin.

	Nghiên cứu so sánh giả được tuần 26			Nghiên cứu so sánh với glyburid tuần 26 và tuần 52			
	Avandia			Glyburid thay đổi liều		Avandia 8mg	
	Giả được	4mg/ngày	8mg/ngày	Tuần 26	Tuần 52	Tuần 26	Tuần 52
Acid béo tự do							
N	207	428	436	181	168	166	145
Khởi đầu (trung bình)	18,1	17,5	17,9	26,4	26,4	26,9	26,6
% biến đổi so với ban đầu (trung bình)	+0,2%	-7,8%	-14,7%	-2,4%	-4,7%	-20,8%	-21,5%
LDL							
N	190	400	374	175	160	161	133
Khởi đầu (trung bình)	123,7	126,8	125,3	142,7	141,9	142,1	142,1
% biến đổi so với ban đầu (trung bình)	+4,8%	+14,1%	+18,6%	-0,9%	-0,5%	+11,9%	+12,1%
HDL							
N	208	429	436	184	170	170	145
Khởi đầu (trung bình)	44,1	44,4	43,0	47,2	47,7	48,4	48,3
% biến đổi so với ban đầu (trung bình)	+8,0%	+11,4%	+14,2%	+4,3%	+8,7%	+14,0%	+18,5%



THƯ VIỆN
HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chuyển hóa: được đào thải qua nước tiểu ở dạng bị biến đổi chiếm 64 %, 23% thải qua phân.

Trong nhiều nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng với quy mô lớn cho thấy được động học của thuốc không bị ảnh hưởng bởi tuổi, chủng tộc, hút thuốc lá hay uống rượu. Tuy nhiên độ thanh thải thuốc bị ảnh hưởng bởi trọng lượng cơ thể và giới tính.

Một số nghiên cứu tác dụng của Rosiglitazone cho thấy thuốc có tác dụng tốt lên chuyển hóa acid béo so với các thuốc hạ glucose huyết khác:

Nhóm thuốc dùng 1 lần / ngày và dùng 2 lần / ngày.

Ngoài ra còn nhiều nghiên cứu cho thấy phối hợp với thuốc nhóm metformin làm tăng tác dụng kiểm soát glucose huyết lúc đói và HbA1c ở bệnh nhân đái tháo đường của avandia.

Nhiều nghiên cứu cho thấy avandia có thể phối hợp với các thuốc thuộc nhóm sulfonylurea, làm tăng khả năng quản lý glucose huyết và giảm HbA1c một cách có ý nghĩa.

- Chỉ định: điều trị đái tháo đường typ2

+ Có thể dùng đơn trị liệu phối hợp chế độ ăn và luyện tập phù hợp

+ Có thể phối hợp với nhóm metformin

+ Có thể phối hợp với nhóm sulfonylurea

- Chống chỉ định:

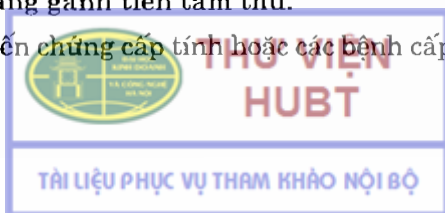
+ Chủ yếu là đái tháo đường typ 1

+ Người có tiền sử mẫn cảm với thuốc avandia hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc

+ Suy gan, suy thận.

+ Suy tim mất bù: do làm tăng thể tích huyết tương và phì đại cơ tim do tăng gánh tiền tâm thu.

+ Có các biến chứng cấp tính hoặc các bệnh cấp tính kèm theo



	Metformin	Avandia 4mg liều duy nhất + metformin	Avandia 8mg liều duy nhất + metformin
N	113	116	110
Glucose huyết tương lúc đói FPG (mg/dl)			
Khởi đầu (trung bình)	214	215	220
Thay đổi so với ban đầu (trung bình)	6	-33 -40*	-48 -53*
Khác biệt so với nhóm chứng (trị số trung bình đã điều chỉnh)			
Tỷ lệ có đáp ứng (giảm $\geq 30\text{mg/dl}$ so với ban đầu)	20%	45%	61%
HbA1c (%)			
Khởi đầu (trung bình)	8,6	8,9	8,9
Thay đổi so với ban đầu (trung bình)	0,5	-0,6	-0,8
Khác biệt so với nhóm chứng (trị số trung bình đã điều chỉnh)		-1,0*	-1,2*
Tỷ lệ có đáp ứng (giảm $\geq 0,7\%$ so với ban đầu)	11%	45%	52%
* < 0,0001 so với metformin			

- + Có chỉ định phẫu thuật
- + Rối loạn tiêu hóa, rối loạn hấp thu
- + Có biến chứng thần kinh tự chủ da dày, ruột



- Một số điểm cần lưu ý khi dùng thuốc:
+ Avandia có thể gây rụng trứng ở phụ nữ giai đoạn tiền mãn kinh

+ Có thể dùng thuốc lúc đói hoặc sau ăn đều được

+ Phải chú ý tư vấn cho người bệnh về phối hợp các phương pháp điều trị đối với đái tháo đường typ 2 (luyện tập, ăn uống hợp lý)

- Liều lượng: avandia 4mg và 8 mg.

+ Đơn liệu pháp: thường áp dụng đối với bệnh nhân mới mắc bệnh, thể trạng trung bình hoặc béo, chưa có nhiều biến chứng mạn tính trầm trọng có thể khởi đầu 4 mg được chia 1-2 lần / ngày. Nếu sau 2 tuần không kiểm soát được glucose huyết có thể tăng liều điều trị lên 8 mg / ngày. Tuy nhiên luôn phải chú ý tư vấn cho người bệnh chế độ ăn và luyện tập hợp lý.

+ Phối hợp với metformin: thường phối hợp với metformin với liều khởi đầu là 4 mg avandia uống một lần / ngày. Sau đó có thể tăng liều lên 8 mg / ngày nếu sau 12 tuần vẫn chưa kiểm soát được glucose huyết.

+ Phối hợp với sulfonylurea: khi dùng đơn trị liệu bằng sulfonylurea không kiểm soát tốt glucose huyết, có thể phối hợp với avandia 4mg x 1 lần / ngày và có thể tăng dần liều tới 8mg x 2 lần / ngày tùy theo tình trạng kết quả xét nghiệm glucose huyết.

- Tương tác thuốc: ít có sự tương tác thuốc.

Các thuốc được chuyển hóa bởi cytochrom P450

- Tác dụng phụ:

Thiếu máu chiếm 1,9 % so với dùng giả dược là 0,7 %.
Metformin là 2,2 %, sulfamid là 0,6 %.

Phù chiếm 4,8% so với giả dược là 1,3%, sulfamid là 1%, metformin là 2,2%.



Giảm nhẹ bạch cầu hạt

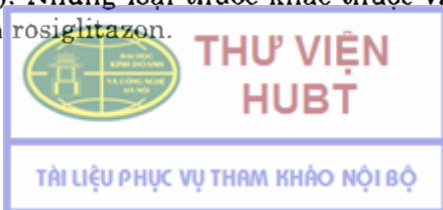
Tăng bilirubin 0,3 % thấp hơn so với giả dược (0,9 %)

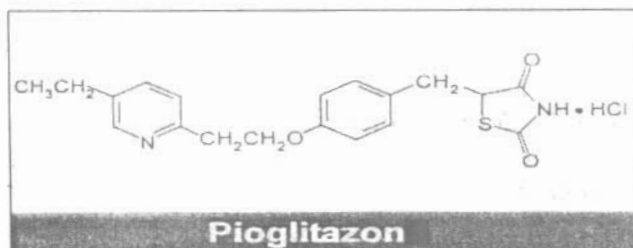
- Một số tác dụng phụ có thể gặp.

Tác dụng phụ thường gặp	Avandia N: 2526 - %	giả dược N: 601 - %	Metformin N: 225 - %	Sulfonylurea * N:626 - %
Viêm đường hô hấp trên	9,9	8,7	8,9	7,3
Tổn thương	7,6	4,3	7,6	6,1
Nhức đầu	5,9	5,0	8,9	5,4
Đau lưng	4,0	3,8	4,0	5,0
Tăng glucose huyết	3,9	5,7	4,4	8,1
Mệt mỏi	3,6	5,0	4,0	1,9
Viêm xoang	3,2	4,5	5,3	3,0
Tiêu chảy	2,3	3,3	15,6	3,0
Hạ glucose	0,6	0,2	1,3	5,9
* Glyburide (N: 514) gliclazid (N:91) glipizid (N: 21)				

2.2.2. Nhóm - Pioglitazon (pioz): viên 15 - 30mg

Cấu trúc hóa học: pioglitazone là một thiazolidindion làm nhạy cảm insulin đã được sử dụng điều trị đái tháo đường type 2, dạng uống. Đây là một chất chống kháng insulin gây hạ glucose máu. Thuộc nhóm thuốc mới chống đái tháo đường tức là những chất chủ vận Peroxisome Proliferator Activated Receptor gamma (PPAR - gamma). Những loại thuốc khác thuộc vào nhóm này là troglitazone và rosiglitazon.





[(- +) - 5 [[4-[2- (5- ethyl-2- pyridinyl) ethoxyl] phenyl]methyl] - 2,4-] thiazolidindion mono hydrochlorid

PPAR nhóm của những yếu tố phiên mã:

- Các thụ thể đã được hoạt hóa Peroxisome Proliferator (PPARs) là những thành viên của họ thụ thể steroid.
- Chúng liên quan đến khả năng thích ứng của sự biểu hiện ở một số gen mã hóa cho protein kết hợp vào glucose và cho sự chuyển hóa lipid.
- Chúng truyền những tín hiệu bắt nguồn từ những yếu tố tan được trong lipid (như những hormon, vitamin và acid béo) đến hệ gen (DNA).
- Những thụ thể nhận biết và kết hợp với DNA ở những vị trí đặc biệt, được gọi là những phần tử đáp ứng (REs) gồm những chất dẫn xuất của chuỗi AGGTCA.
- Trong suốt sự tiến hóa, đột biến, sao chép, và cộng thêm vào những chuỗi kèm đã tạo thành những RE riêng biệt với những thụ thể khác.
- Khi kết hợp với RE của nó, phức hợp thụ thể có thể hoạt hóa hoặc kiểm chế sự biểu hiện của một gen mục tiêu.
- Đến thời điểm 3 gen PPAR khác nhau (α , γ và δ) đã được nhận dạng, các PPAR này biểu lộ những kiểu



**THƯ VIỆN
HUBT**

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

thể hiện khác nhau cho ra những sự khác biệt chức năng quan trọng.

- PPAR- α phần lớn được biểu hiện ở trong những mô dễ chuyển hóa một số lượng lớn acid béo, như ở gan, thận, tim và cơ. Nó chịu trách nhiệm cho sự beta oxid của những acid béo để cho hiệu quả giảm lipid máu.

- Sự biểu hiện của PPAR - gamma là cao ở trong mô mỡ và cơ xương nơi mà nó tạo ra sự phân biệt tế bào mỡ, sự tích trữ lipid và sự nhạy cảm của insulin.

- Fas và các chất chuyển hóa như prostaglandin J2 cho PPAR - α hoặc 8 (S) hydroxyeicoasatetraenoic acid, 8(S) hydroxyeicosapentaenoic acid, và leukotriene B4 cho PPAR - γ đã được dính líu đến như là các PPAR ligand.

- Các fibrat là những ligand tổng hợp cho PPAR- α .

- Các thiazolidindion là những ligand tổng hợp cho PPAR-gamma.

Phương thức hoạt động của Pioglitazon: pioglitazon hoạt hóa Peroxisom Prolifetator Activated Receptor gamma (PPAR - gamma) của nhân và nó cũng có hoạt tính chủ vận một phần đối với PPAR alpha.

- Ligand kết hợp lại với PPAR và trở thành hoạt hóa.

- Các PPAR dị nhị trùng hóa với thụ thể X dạng vòng mạch (RXR).

- Rồi chúng kết hợp lại với các RE (các phân tử đáp ứng) trong những phạm vi điều chỉnh của những gen mục tiêu thuật ngữ là Peroxisom Prolifetator Activated Response element (P.P.REs). PPAR (trong nhân) Pioglitazone kết hợp lại với PPAR - gamma, PPAR- gamma trở nên hoạt hóa. Chúng kết hợp với thụ thể X dạng vòng mạch (RXR) và chúng kết hợp với những chỗ đặc biệt ở DNA (những yếu tố đáp ứng) dẫn tới hoạt hóa gen mục tiêu.



Sự hoạt hóa của PPAR- gamma dẫn đến sự phiên mã gia tăng của nhiều protein khác nhau điều chỉnh sự chuyển hóa glucose và lipid. Những protein này mở rộng những hoạt động hậu thụ thể của insulin trong gan và những mô ngoại vi, điều đó dẫn đến cải thiện sự kiểm soát glucose trong máu mà không gia tăng sự bài tiết nội sinh của insulin. Sự hoạt hóa PPAR-gamma kích thích sự tách biệt của tiền tế bào mỡ trở thành các tế bào mỡ trưởng thành. Hầu hết các sự chuyển đổi được gây ra bởi thiazolidindion hình như được điều hành thông qua sự hoạt hóa của thụ thể này. Một phần sự hoạt hóa của PPAR- α dẫn tới sự giảm của triglycerid và một sự gia tăng của mức HDL bởi pioglitazon. Hoạt hóa PPAR – α dẫn tới gia tăng hoạt tính của LPL, sự ức chế Apo CIII và gia tăng sự tổng hợp Apo AI. Các tác dụng này dẫn tới sự giảm mức độ triglycerid và gia tăng mức độ HDL. Nó làm giảm sự tổng hợp triglycerid của gan và gia tăng sự thanh thải của chất này từ ngoại biên.

Những hiệu quả thuộc dược lực học: pioglitazon làm giảm chứng tăng insulin huyết, tăng đường huyết và tăng triglycerid huyết, đó là những đặc tính của sự đề kháng insulin.

– Pioglitazon đã cho thấy làm gia tăng thụ thể insulin trong những tế bào mỡ và tế bào gan.

– Thuốc hầu như không tác động đến sự kết nối insulin hoặc cũng không tác động đến sự biểu hiện của những thụ thể insulin ở cơ xương.

– Sự biểu hiện của những protein chuyên chở glucose GLUT1 và GLUT4 được gia tăng.

– Sự biểu hiện của hoán vị acid béo và protein chuyên chở những acid béo trong mô mỡ trắng gia tăng (gia tăng sự hấp thụ acid béo vào mô mỡ).

– Pioglitazon gây ra sự tăng mỡ và sự biến đổi hình thái học của tế bào mỡ kết quả từ sự phát triển của những tế bào



THƯ VIỆN
HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

nhậy cảm insulin nhỏ hơn và nhiều hơn. Điều này rất quan trọng bởi vì những những tế bào mỡ lớn dẫn đến sự phóng thích TNF alpha nhưng những tế bào tạo mỡ nhỏ thì không. Bằng hiệu quả này, nó làm giảm sự đề kháng insulin. (TNF alpha dẫn đến sự phân huỷ lipid và sự sản xuất những acid béo tự do để đưa tới sự đề kháng insulin). Tác dụng này trong mô mỡ dưới da trội hơn trong mô mỡ thuộc phủ tạng.

- Pioglitazon làm giảm mức độ của yếu tố alpha hoạt tử khối u ở huyết tương và cơ xương (TNF alpha). Sự phóng thích TNF alpha gia tăng được kết hợp với các bất thường chuyển hóa trong bệnh đái tháo đường và chứng béo phì, sự ngăn chặn sản xuất TNF alpha là một phần của hoạt tính chống đái tháo đường của pioglitazon.

- Pioglitazon làm tăng đáp ứng của gan đối với insulin. Nó làm giảm HGO bằng cách ức chế sự phân hủy glycogen.

- Các sự tổng hợp glycogen với insulin hoạt tính, sự phân hủy glucose ở các cơ biệt lập, sự oxid hóa glucose và sự tạo thành lipid máu trong những tế bào mỡ được gia tăng.

- Nó gia tăng hoạt tính của lipoprotein lipase và Apo AI và AIII

Mô mỡ trắng (WAT) và mô mỡ nâu (BAT), chúng đóng vai trò đối nghịch nhau trong việc cân bằng năng lượng. WAT tích trữ năng lượng dưới dạng triglycerid trong khi BAT làm tiêu năng lượng dạng sức nóng để đối phó lại với cái lạnh hoặc nhu cầu sử dụng nhiều năng lượng.

Những hiệu quả trên glucose, insulin và mức độ lipid: pioglitazon 30mg/ 1 ngày trong 87 ngày đã kết hợp với sự gia tăng đáng kể sự loại bỏ glucose bởi insulin được kích thích (từ 5,5 đến 8,3mg/kg/phút; $p < 0,01$ đối với đường chuẩn). Trong tình trạng kẹp glucose máu bình thường, insulin huyết tăng ở 20 bệnh nhân bệnh đái tháo đường tít 2. (ở đây, insulin được



truyền từ một cánh tay với liều cao hơn (tăng insulin máu) và bị kẹp hoặc được duy trì. Sau đó glucose được truyền từ một cánh tay khác. Do có sự hiện diện của insulin, glucose sẽ được bố trí vào những cơ. Tỷ lệ của sự bố trí này sẽ có nhiều ở bệnh nhân nhạy cảm với insulin hơn là ở những người đề kháng insulin).

Những bệnh nhân được chọn là những người không béo phì, với một chỉ số khối có thể trung bình (BMI) $23,9\text{kg/m}^2$; bệnh nhân đái tháo đường chỉ được kiểm soát bởi chế độ ăn kiêng cho các bệnh nhân và bởi chế độ ăn kiêng có thêm vào sulphonylurea cho 17 người.

Pioglitazon làm giảm đáng kể glucose huyết ($p < 0,01$ đối với đường chuẩn)

- Nồng độ glucose trong máu lúc đói (từ 200 đến 162mg/dl)
- Nồng độ insulin huyết thanh lúc đói (từ 83 đến 66pmol/l)
- Acid béo tự do huyết thanh (từ 1,3 đến $0,8\text{mEq/l}$)
- Mức độ triglycerid huyết thanh (từ 168 đến 115mg/dl)

(Những mức độ huyết thanh của lipoprotein trọng lượng phân tử cao (HDL)- cholesterol đã gia tăng từ 46,6 đến $58,33\text{mg/dl}$ ($p < 0,01$).

Những nghiên cứu trên động vật: sự giảm huyết áp. Nó ngăn chặn phóng thích endothelin 1 từ những tế bào nội mô mạch máu của bò.

Pioglitazon ưu tiên ức chế chất chủ vận (PDGF và vasopressin) gây ra sự thâm nhập của calci và sự tăng sinh ở các tế bào cơ trơn mạch máu của con chuột cống.

Vì thế nó có thể tác dụng chống tăng huyết áp và chống xơ vữa động mạch.

Khía cạnh dược động học: sau khi điều trị bằng đường uống, pioglitazon có thể đo được trong 30 phút. Pioglitazon được



chuyển hóa thành hai chất chuyển hóa có hoạt tính trong gan đó là M-III và M-IV. Ở tình trạng ổn định (7ngày), những nồng độ cực đại của thuốc trong máu (Cmax) là 0,7 và 1,2mg/l, và thời gian đạt Cmax (tmax) là 4,8 và 3,giờ, đối với Pioglitazon 15 và 30mg/ ngày tương ứng. Sau 7 ngày dùng thuốc, thời gian bán hủy của Pioglitazon là 3 –7 giờ và của toàn bộ Pioglitazon (với những chất chuyển hóa) là 16 –24 giờ. Pioglitazon và những chất chuyển hóa của nó được kết nối rộng rãi với albumin của huyết thanh (> 98%). Theo sau điều trị bằng liều uống, khoảng 15 – 30% liều pioglitazon được tìm lại trong nước tiểu. Sự bài xuất pioglitazon bởi thận là không đáng kể và thuốc được bài xuất trước ở dạng như những chất chuyển hóa những chất kết hợp.

Pioglitazon trải qua sự chuyển hóa rộng rãi ở gan, chủ yếu là qua hệ thống cytochrom P 450 (CPY) 2C8. Những con đường thứ hai gồm CPY3a4, CPY2C9 và CPY1A1/2.

Một nghiên cứu trên 21 cá nhân suy thận nghiêm trọng [creatinin clearance (CrCl) < 18 l/ giờ] hoặc vừa phải (CrCl 1,8 đến 3,6 l/ giờ) và 6 người tình nguyện khỏe mạnh cho thấy những giá trị về AUC về Pioglitazon (uống một lần hoặc nhiều lần với liều 45mg một ngày) và những chất chuyển hóa chính của nó MIII và MIV giảm xuống cùng với sự gia tăng suy chức năng thận. Điều này đề xuất sự thanh thải pioglitazon ở gan gia tăng, thứ nữa sự kết nối với protein máu giảm mà không có sự thay đổi nồng độ thuốc trong máu ở các bệnh nhân suy thận dùng thuốc.

– Biệt dược: PIOZ, mỗi viên không bao PIOZ chứa pioglitazon hydrochlorid 15 mg và 30 mg

– Chỉ định. PIOZ được chỉ định như là một chất bổ sung cho chế độ ăn uống và luyện tập cho những bệnh nhân đái tháo đường týp 2 như là thuốc đơn liệu pháp hoặc kết hợp với sulfonylurea (SU), metformin, insulin hay những chất ức chế alpha glucosidase.



THƯ VIỆN
HUYẾT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Liều dùng và cách điều trị: PIOZ phải dùng mỗi ngày một lần không cần quan tâm đến những bữa ăn. Việc điều trị lần đầu tiên phải là liều 15mg/ngày và gia tăng từ từ đến liều tối đa 45 mg/ ngày. Sự đáp ứng của thuốc được nhận thấy ở tuần thứ hai điều trị và sự đáp ứng tối đa đạt được ở tuần thứ 10 – 14. Liều lượng có thể được gia tăng sau 3 – 4 tuần điều trị.

- Liều pháp kết hợp: PIOZ 15 hoặc 30 mg/ ngày có thể được thêm vào với sulfonylurea, metformin hoặc liệu pháp insulin. Giữ nguyên liều lượng của những thuốc khác. Nhưng cũng có thể yêu cầu giảm liều lượng của những thuốc khác khi sử dụng PIOZ.

- Tác dụng của thức ăn trên dược động học: Pioglitazon có thể dùng với thức ăn hay không. Có một sự gia tăng nhỏ về Cmax (18%) nếu dùng chung với thức ăn, tuy nhiên AUC vẫn như nhau dù với thức ăn hay là không.

- Những bệnh nhân có tình trạng đặc biệt

+ Suy thận: không có sự điều chỉnh liều dùng cho những bệnh nhân có rối loạn chức năng thận. Thời gian bán hủy của Pioglitazon, M-III, M-IV vẫn không thay đổi ở những bệnh nhân suy thận vừa phải (CrCl 30 – 60ml/phút) hoặc suy thận nghiêm trọng (độ thanh thải creatinin < 30ml/ phút).

+ Suy gan: những bệnh nhân bị suy yếu chức năng gan có một sự suy giảm khoảng 45% trên nồng độ đỉnh của Pioglitazon và Pioglitazon toàn bộ nhưng không có sự thay đổi ở những giá trị AUC trung bình.

+ Người cao tuổi: không có những sự khác biệt trên lâm sàng về thời gian bán hủy, AUC được khám phá.

+ Giới tính: mặc dù phụ nữ có những đáp ứng tốt hơn nam giới nhưng vì liệu pháp được cá nhân hóa cho từng bệnh nhân để đạt được sự kiểm soát glucose máu, không có liều điều chỉnh có thể được đề nghị dựa trên giới tính đơn thuần insulin.



THƯ VIỆN
HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Sự tương tác thuốc: điều trị bằng pioglitazon không có tác động đáng kể (liên quan đến vạch chuẩn) trên những đặc tính dược động học của glibenclamid từ 5 đến 10 mg/ngày, gliclazid 160mg/ngày, warfarin, phenprocoumon, glipizid. Metformin hay digoxin, những sự kết hợp ethynylestradiol/norethindron và ethynylestradiol/ estrone khi dùng để tránh thai bằng đường uống hoặc chế độ điều trị hormon thay thế.

- Thận trọng: pioglitazon thể hiện tác dụng kháng tăng glucose huyết chỉ với sự hiện diện của insulin, vì thế nó không nên dùng một mình trong bệnh đái tháo đường típ 1.

Khi dùng liệu pháp đơn pioglitazon không làm hạ glucose huyết, nhưng trong sự kết hợp, nó có thể gây ra và vì thế liều của những thuốc khác phải giảm.

Điều trị với pioglitazon có thể dẫn đến sự bắt đầu lại của sự rụng trứng không đều đặn. Những bệnh nhân có thể ở nguy cơ mang thai.

PIOZ gây ra sự giảm hemoglobin và thể tích huyết cầu tố. Những giá trị trung bình Hb giảm dần xuống 2 -4%. Những thay đổi này xảy ra trong 4 - 12 tuần đầu của liệu pháp.

Nên dùng thận trọng cho những bệnh nhân bị phù. Trọng lượng cơ thể phải được giám sát.

Trong những thử nghiệm tiền lâm sàng, PIOZ đã được báo cáo là nguyên nhân gây ra sự tăng thể tích huyết tương và tăng tiền gánh gây ra sự phì đại tim. Không nên dùng cho những bệnh nhân có bệnh lý tim mạch được phân loại theo NYHA loại III và IV. Nên dùng thận trọng cho những bệnh nhân suy tim giảm cung lượng.

Những bệnh nhân dùng Pioglitazon phải có sự đánh giá mức ALT (men gan) huyết thanh trước khi khởi đầu điều trị, mỗi hai tháng của năm đầu tiên điều trị và định kỳ sau đó. Liệu pháp không nên bắt đầu với PIOZ nếu bệnh nhân có biểu lộ



những tình huống lâm sàng của bệnh gan hoạt tính hay những nồng độ ALT vượt quá giới hạn trên của tình trạng bình thường.

Nếu nồng độ ALT duy trì trên giới hạn của tình trạng bình thường hoặc nếu bệnh nhân bị vàng da, nên bỏ điều trị bằng PIOZ.

Chống chỉ định

- Quá mẫn cảm với PIOZ hay những thành phần của nó
- Phụ nữ mang thai
- Phụ nữ đang cho con bú
- Trẻ em, lọc máu nhân tạo, suy gan suy tim hay có tiền sử về suy tim

Dung nạp: theo số liệu thu được từ các nghiên cứu lâm sàng của Hoa Kỳ thực hiện ngẫu nhiên có so sánh placebo

- Nhiễm khuẩn vùng hô hấp trên
- Nhức đầu, viêm xoang, đau cơ, nhức răng
- Làm trầm trọng thêm bệnh đái tháo đường và viêm họng

Được báo cáo ít nhất 5% xảy ra cho người nhận Pioglitazon (606 bệnh nhân). Hạ glucose huyết từ nhẹ đến vừa đã được báo cáo với những bệnh nhân trải qua điều trị với Pioglitazon có kết hợp với sulfonylurea hoặc insulin trong những nghiên cứu lâm sàng. Dữ liệu thu được cho thấy những tỷ lệ hạ glucose huyết là 2 và 1% tương ứng với sự thêm vào của Pioglitazon hoặc placebo trong điều trị sulfonylurea. Toàn bộ những tỷ lệ hạ glucose huyết ở bệnh nhân dùng insulin là 5% với sự thêm vào placebo, 8% với Pioglitazon 15 mg/ngày và 15% với Pioglitazon 30mg/ngày.

Triệu chứng phù với Pioglitazon được báo cáo thường xuyên hơn là với placebo trong tất cả những nghiên cứu lâm sàng của



**THƯ VIỆN
HUBT**

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Hoa Kỳ. Những bệnh nhân dùng thuốc trong những nghiên cứu đơn liệu pháp, có 4,8% được báo cáo trường hợp phản ứng phụ này, trong khi chỉ có 1,2% ở bệnh nhân nhận placebo. Triệu chứng phù được báo cáo thường xuyên nhất là trong nghiên cứu về Pioglitazon được kết hợp với insulin; trường hợp phản ứng phụ này là 8% cao hơn về phía Pioglitazon so với placebo.

Những kết quả từ chương trình nghiên cứu có kiểm soát với placebo của Hoa Kỳ đã cho thấy một tổng số 4 báo cáo về mức độ huyết thanh cao hơn giới hạn trên của trường hợp bình thường của ALT sau khi điều trị bằng Pioglitazon trong 1526 BN được đánh giá (0,26% trường hợp). Hai người trong số 793 bệnh nhân điều trị với placebo (0.25%) đã có tăng cao mức độ ALT huyết thanh. Tỷ lệ bệnh nhân rút lui khỏi nghiên cứu lâm sàng bởi kết quả xét nghiệm chức năng gan không bình thường là dưới 0,12%.

- Sự tăng cao của những mức độ creatine phosphokinase huyết thanh lớn hơn 10 lần giới hạn trên của phạm vi bình thường đã được báo cáo trong 7 bệnh nhân dùng Pioglitazon trong những nghiên cứu lâm sàng của Hoa Kỳ. Thuốc đã không phải chấm dứt trị liệu trong bất kỳ những bệnh nhân này, và tất cả những tăng cao này đã được giải quyết mà không có sự cố nào.

- Pioglitazon cho thấy được dung nạp tốt ở những bệnh nhân 65 tuổi và trên 65 tuổi, không có những sự khác biệt đáng kể trên phương diện lâm sàng về hiệu lực và sự dung nạp đã được báo cáo giữa những người già và người trẻ qua những nghiên cứu lâm sàng.

- Những trường hợp phản ứng phụ kết hợp với metformin là bệnh thiếu máu, tăng cân, đau đầu, rối loạn thị giác, đau khớp, huyết niệu, bất lực và bị phù.

- Những trường hợp phản ứng phụ với liệu pháp sulphonylurea là tăng cân, choáng váng, đầy hơi và bị phù.



THƯ VIỆN
HUBT

vụ tách các đường phức. Kết quả là kéo dài thời gian giáng hóa đa phân tử các đường đôi dẫn đến việc tiêu hóa các đường này bị chậm lại. Tác dụng của ăn kiêng sẽ được nâng đỡ và tăng cường nhờ ảnh hưởng của sự hấp thụ glucose này. Dòng glucose đi vào máu sau khi ăn sẽ giảm và vì thế nồng độ glucose trung bình cũng giảm.

Nhiều nghiên cứu lâm sàng cho thấy có sự cải thiện điều hoà các giá trị glucose huyết và ổn định chung ở cả đái tháo đường đường type 1 và type 2. Sau một thời gian điều trị, lượng protein gắn kết với glucose giảm xuống biểu hiện qua nồng độ HbA1 và HbA1c.

Khác với sulfonylurea và insulin, acarbose không gây hạ glucose huyết nhưng có tác động chống lại tình trạng tăng glucose huyết nhanh sau ăn (antihypergaemia) acarbose có một số ưu điểm khi sử dụng.

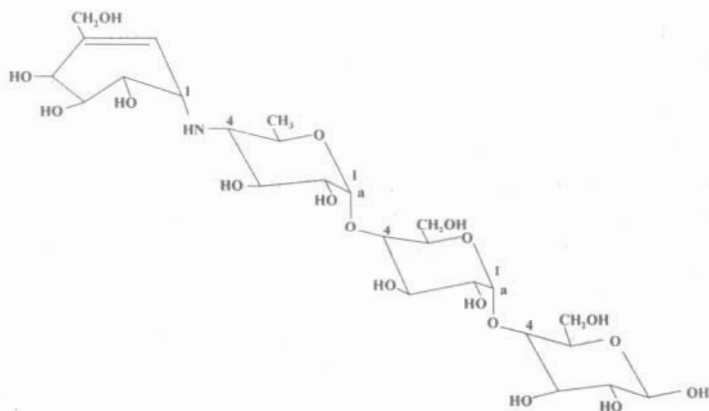
- Điều hoà mức glucose huyết sau khi ăn, giảm sự gia tăng glucose huyết.
- Giảm lượng hemoglobin liên kết với glucose.(HbA1c)
- Không có nguy cơ hạ glucose huyết khi dùng đơn trị liệu, giảm lượng insulin phải dùng hàng ngày.
- Giảm tình trạng tăng insulin huyết ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2.
- Cải thiện việc sử dụng insulin, cải thiện tình trạng chuyển hóa bệnh nhân về lâu dài.

Trong các thử nghiệm lâm sàng người ta thấy acarbose có hiệu quả cả khi sử dụng đơn trị ở bệnh nhân tiểu đường không phụ thuộc insulin. Ngoài các biện pháp ăn kiêng, khi sử dụng kết hợp với insulin và các thuốc điều trị đái tháo đường dạng uống khác. Khi thêm acarbose vào điều trị, có sự cải thiện tình trạng chuyển hóa, được đánh giá qua tổng quan glucose huyết và nồng



3. Nhóm làm giảm hấp thu glucose ở ruột

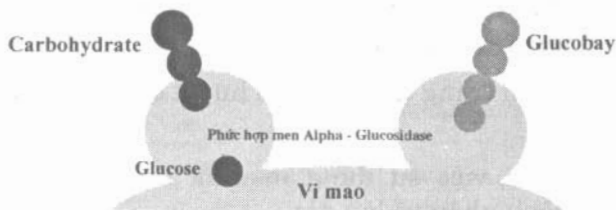
3.1. Acarbose



Công thức hóa học của acarbose

3.1.1. Cơ chế tác dụng

ỨC CHẾ CẠNH TRANH SỰ PHÂN GIẢI ĐƯỜNG PHỨC



Cơ chế tác dụng của Acarbose

Acarbose là một đường giả 4 phân tử được tổng hợp từ atinoplan (Vi khuẩn) bằng kỹ thuật sinh học. Hoạt động của nó là làm chậm tiêu hóa đường bằng cách ức chế cạnh tranh men α -glucosidase ở ruột và các yếu tố (enzym) ở ruột non có nhiệm



**THƯ VIỆN
HUBT**

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

2.2.3. Những sự khác nhau giữa Rosiglitazon và Pioglitazon

	Rosiglitazon	Pioglitazon
Cơ chế tác động	Chủ vận PPAR gamma	Chủ vận PPAR gamma và chủ vận một phần PPAR alpha
Những hiệu quả	Về phương diện lâm sàng, hiệu quả bằng nhau trong việc làm giảm tăng đường huyết và tăng insulin huyết, 8 mg của Rosiglitazon là tương đương với 45 mg của Pioglitazon	
Hiệu quả trên những lipid		
cholesterol	27%	-10,1%
HDL	1,1%	12,8%
LDH	11,2%	-1,1%
Những chất chuyển hóa	Không hoạt động	Hoạt động
Liều dùng	4 - 8 mg hàng ngày (ngày 1 lần hoặc chia liều)	15 - 45 mg (1 lần/ ngày)
Độc tính với gan	Những trường hợp tổn hại gan đã báo cáo (3 ca)	Những trường hợp tổn hại gan không được báo cáo
Trọng lượng cơ thể tăng	2 - 3 kg	2 - 4,6 kg
Tăng ALT	0,2%	0,25%
Sự chấp nhận của ADA -Hoa Kỳ	Đơn liệu pháp, kết hợp với metformin	Đơn liệu pháp, kết hợp với metformin, SU, insulin
Năm nghiên cứu	USA, 1999 (đơn) UK, Europe, 2000 (kết hợp)	USA, 1999 (đơn) UK, Europe, 2000 (kết hợp)
Với insulin	Cấm chỉ định bởi vì nó gia tăng các tình huống suy tim	Được chỉ định
Số bệnh nhân được đánh giá	2.300 (đến 11/2000)	3.500 (đến 11/2000)



**THƯ VIỆN
HUBT**

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

độ HbA1/HbA1c. Acarbose làm chậm và giảm sự gia tăng glucose huyết sau khi ăn và điều hoà glucose huyết trong ngày.

3.1.2. Các chế phẩm, chỉ định và chống chỉ định

- Glucobay 50 (acarbose 50mg) x 3 lần/ngày dùng với miếng ăn đầu tiên hoặc ngay trước bữa ăn.

- Glucobay 100 (acarbose 100) x 2 lần/ngày.

Chỉ định: dùng kết hợp với chế độ ăn kiêng trên bệnh nhân đái tháo đường type 1 và type 2.

Chống chỉ định:

- Nhạy cảm với acarbose hoặc các thành phần khác, bệnh nhân dưới 18 tuổi.

- Các bệnh lý ruột mạn tính có rối loạn tiêu hóa và giảm hấp thụ nặng.

- Các tình trạng bệnh lý có thể nặng thêm khi sự sinh hơi trong ruột già tăng (hội chứng dạ dày, tim mạch, thoát vị cơ hoành, hẹp đường kính ruột hay loét).

- Có thai, cho con bú.

Tác dụng phụ: đầy hơi ở bụng, sôi bụng là tác dụng phụ thường gặp tiêu chảy và đau bụng thỉnh thoảng xảy ra. Bệnh nhân có thể bị tác dụng phụ nặng hơn ở ruột nếu không tôn trọng chế độ ăn kiêng đã được chỉ định.

3.1.3. Tương tác thuốc

Đường mía (sucrose), các thực phẩm có đường dễ gây đau bụng và tiêu chảy khi đang dùng glucobay vì sự lên men đường phức ra tăng ở ruột già. Glucobay có tác dụng chống lại tăng glucose huyết và khi dùng đơn độc không gây hạ glucose huyết. Nếu nồng độ glucose huyết giảm tới mức độ hạ glucose huyết khi đang dùng sulphonylureas, metformin hoặc insulin và



glucobay thì phải giảm liều sulphonylurea, metformin hoặc insulin cho thích hợp. Nếu xuất hiện cơn tụt glucose huyết cấp tính điều quan trọng cần phải nhớ là sucrose được phân giải thành fructose và glucose lâu hơn khi đang điều trị với glucobay, do đó không thể dùng sucrose để điều trị nhanh cơn hạ glucose huyết. Phải dùng glucose (dextrose). Các chất chống acide cholestiramin, các chất hấp thụ trong ruột và các thuốc chứa men tiêu hóa, không được dùng khi đang uống glucobay vì có thể làm giảm hiệu quả của acarbose.

4. Aspirin trong điều trị đái tháo đường

Đái tháo đường có nguy cơ tử vong vì bệnh lý tim mạch gấp 2- 4 lần so với người không đái tháo đường, xơ vữa mạch và tắc mạch là nguyên nhân chính. Tiểu cầu đóng vai trò chính trong cơ chế bệnh sinh huyết khối mạch máu ở bệnh nhân đái tháo đường. Trong nhiều nghiên cứu ở bệnh nhân đái tháo đường cả hai giới cho thấy có sự tăng kết dính tiểu cầu. Cơ chế chủ yếu là tăng sản xuất thromboxan là chất gây co mạch và tăng độ kết dính tiểu cầu, đặc biệt ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 có bệnh lý tim mạch. Aspirin có tác dụng ức chế tổng hợp thromboxan tới nay được áp dụng trong chiến lược phòng và chống bệnh lý tim mạch do đái tháo đường.

4.1. Các nghiên cứu đánh giá tác dụng của aspirin

- Nghiên cứu phòng bệnh cấp 2

+ Nghiên cứu APT (anti - platelet trial) qua 145 người đái tháo đường bị nhồi máu cơ tim hoặc thiếu máu cơ tim. Cho thấy giảm bệnh lý mạch máu tới 1/4 các trường hợp so với nhóm không bị đái tháo đường với liều aspirin là 325 mg/ ngày.

+ Nghiên cứu ETDRS (Early treatment diabetes Retinopathy Study) ở cả hai nhóm đái tháo đường type 1 và type 2, trong đó 48 % có bệnh lý tim mạch, nghiên cứu trong năm năm cho thấy



giảm nguy cơ tim mạch ở nhóm dùng aspirin hơn nhóm không dùng aspirin là tới 0,72 (CI 0,55 – 0,95).

+ Nghiên cứu HOT (Hypertension optimal Treatment trial) nghiên cứu 18.790 tăng huyết áp có 1.501 bệnh nhân bị đái tháo đường dùng aspirin 75 mg/ ngày so với nhóm placebo. Kết quả cho thấy nhóm dùng aspirin giảm nguy cơ tim mạch là 15% và giảm tỷ lệ nhồi máu cơ tim 36%. Cả nhóm đái tháo đường và nhóm không đái tháo đường có dùng aspirin có kết quả tương tự nhau. Chảy máu não ở cả hai nhóm dùng aspirin và không dùng aspirin tương tự nhau.

– Nghiên cứu phòng bệnh cấp 1

Trong nghiên cứu US. Physicians' health study cho thấy dùng liều thấp aspirin 325 mg hàng ngày so với nhóm dùng placebo cho thấy giảm nguy cơ tim mạch tới 44% ở nhóm dùng aspirin và giảm nhồi máu cơ tim 10,1% so với nhóm placebo 4%.

4.2. Tính an toàn của aspirin: tác dụng phụ chủ yếu của aspirin là tổn thương niêm mạc dạ dày và chảy máu đường tiêu hóa, tác dụng phụ này liên quan tới liều cao aspirin.

4.3. Chống chỉ định

- Dị ứng với aspirin
- Chảy máu đường tiêu hóa
- Đang dùng thuốc chống độc
- Mới chảy máu đường tiêu hóa
- Viêm gan hoạt động.

+ Nghiên cứu ETDRS cho thấy dùng aspirin liều thấp hàng ngày không có liên quan tới bệnh lý võng mạc và chảy máu dịch kính. Liều thấp aspirin có tác dụng yếu lên ức chế tổng hợp prostaglandin của thận và không ảnh hưởng tới chức năng thận và không ảnh hưởng tới chức năng thận và không ảnh hưởng tới kết quả điều trị tăng huyết áp.



THƯ VIỆN
HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

+ Liều lượng: để giảm thiểu tác dụng phụ của thuốc và phát huy tác dụng của thuốc, nhiều nghiên cứu cho thấy nên dùng liều 75 mg/ hàng ngày.

4.4. Chỉ định dùng aspirin

* Dùng aspirin điều trị được coi là chiến lược phòng bệnh cấp 2 ở những bệnh nhân đái tháo đường có biểu hiện biến chứng mạch máu lớn.

- Có tiền sử nhồi máu cơ tim.
- Bác cầu động mạch vành.
- Đột quỵ, cơn thiếu máu thoáng qua.
- Bệnh lý mạch máu ngoại vi: đau cách hồi.
- Đau ngực do bệnh lý mạch vành.

+ Sử dụng aspirin như là chiến lược phòng bệnh cấp 1 ở bệnh nhân đái tháo đường type 1 và type 2.

- Tiền sử gia đình có bệnh lý mạch vành.
- Hút thuốc lá.
- Tăng huyết áp.
- Béo, thừa cân. BAI > 23
- Protein niệu (microalbumin niệu, macroalbumin niệu)
- Rối loạn lipid.
 - Cholesterol > 200 mg/dl.
 - LDL – cholesterol \geq 100 mg/dl
 - HDL – cholesterol < 45 mg/dl
 - Triglyceride > 200 mg/dl
 - Trên 3 tuổi.

* Liều lượng: viên aspirin 81 – 325 mg/ngày.



B. CƠ SỞ ĐIỀU TRỊ ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYPE 2 TIÊM INSULIN

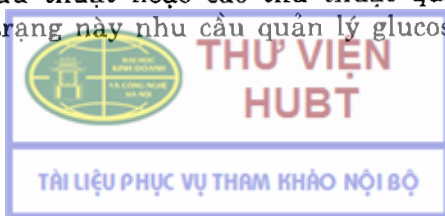
Đái tháo đường là một bệnh mạn tính có tỷ lệ mắc tăng cao. Theo nghiên cứu lớn từ 1988 – 1994 của hội dinh dưỡng và sức khỏe Hoa Kỳ cho thấy cứ một trăm người > 20 tuổi ở Mỹ có 15,6 người bị đái tháo đường trong đó 90 – 95 % là đái tháo đường type 2. Tỷ lệ đái tháo đường tăng cao ở người Mỹ gốc phi và gốc Mexico. Tỷ lệ đái tháo đường tăng từ 4,9 % năm 1990 đến 6,9 năm 1999, nghiên cứu cho thấy chủ yếu người mắc bệnh đái tháo đường là người mắc bệnh béo phì và cho rằng với tỷ lệ béo phì thì đái tháo đường là một vấn đề nghiêm trọng đối với sức khỏe. Đái tháo đường type 2 nếu không điều trị tốt là nguyên nhân gây tử vong và các bệnh mạn tính, các bệnh lý rối loạn chuyển hóa có thể sẽ xuất hiện ở bệnh nhân như: bệnh lý vông mạc, bệnh lý thần kinh ngoại biên và thần kinh tự chủ các tạng, bệnh lý thận, bệnh lý mạch máu ngoại vi, loét và cắt cụt bàn chân, bệnh lý tim, đột quy, bệnh lý tiêu hóa, nhiễm trùng, biến chứng răng miệng, trầm cảm, và tỷ lệ chết hàng năm là 5,5 %.

1. Những lý do tại sao lại dùng insulin điều trị đái tháo đường typ 2

- Ở tại thời điểm chẩn đoán đái tháo đường typ 2, đa số bệnh nhân đái tháo đường typ 2 đã có sự giảm bài tiết insulin của tụy do tế bào beta của tụy nội tiết đã suy giảm.

- Lượng insulin do tế bào beta còn khỏe mạnh bài tiết không đủ lượng insulin theo nhu cầu của cơ thể.

- Đối với những trường hợp đái tháo đường typ 2 không béo thì tình trạng thiếu insulin thực tế nhiều hơn so với đái tháo đường typ 2 béo. Những trường hợp đái tháo đường typ 2 bị nhiễm toan, glucose huyết tăng quá cao nguy cơ gây mất nước, rối loạn điện giải hoặc mắc các bệnh cấp tính kèm theo, nhu cầu cần phải phẫu thuật hoặc các thủ thuật quan trọng. Trong những tình trạng này nhu cầu quản lý glucose huyết hết sức



chặt chẽ, hạn chế tối đa các tác dụng phụ của thuốc uống hạ glucose huyết trong một số các trường hợp đặc biệt (gây mê..)

- Trường hợp thuốc uống hạ đường huyết xuất hiện tác dụng phụ, tăng men gan, suy gan suy thận.
- Thất bại thứ phát với nhóm thuốc sulfonylurea
- Có biến chứng cấp tính
- Có biến chứng mạn tính nặng: bệnh lý thần kinh ngoại vi, bệnh lý thần kinh tự chủ, bệnh lý võng mạc, bệnh lý thận, bệnh lý tim mạch, đột quỵ....
- Ưu chế sản xuất nhiều glucose tân tạo từ gan về ban đêm (tiêm insulin trước khi đi ngủ - insulin bedtime)
- Dùng mũi tiêm insulin buổi sáng để quản lý glucose huyết ngay sau ăn và giảm bài tiết insulin trong ngày.
- Có nhiều nghiên cứu lâm sàng cho thấy quản lý glucose huyết sớm, chặt chẽ ở mức glucose huyết bình thường có thể phòng và hạn chế được tối đa các biến chứng cấp tính và đặc biệt là các biến chứng mạn tính nguy hiểm, nhiều bệnh nhân đái tháo đường typ 2 mới chẩn đoán đã phải sử dụng insulin mới có thể kiểm soát được glucose huyết.
- Dùng insulin đối với bệnh nhân đái tháo đường typ 2 càng sớm càng có lợi (kết luận của nhiều nghiên cứu –DCCT. HANE...). Tuy nhiên, dùng insulin có thể gây tăng cân ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2. Vì vậy việc lựa chọn insulin, liều lượng insulin, phối hợp với loại thuốc hạ glucose huyết nào phải tùy thuộc từng cá nhân bệnh nhân cụ thể, không có công thức chung cho tất cả bệnh nhân.

Theo nghiên cứu DCCT (The Diabetes control and complications trial) và UKPDS (The U.K prospective Diabetes Study) cho thấy vai trò quan trọng của việc tích cực kiểm soát glucose làm giảm tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân đái tháo đường type 2. Nghiên cứu UKPDS là nghiên cứu lớn nhất và dài nhất về kiểm



THƯ VIỆN
HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

soát đái tháo đường type 2 cho thấy cứ giảm được 1% HbA1c sẽ giảm được 21% tử vong, giảm 14% chết vì nhồi máu cơ tim, giảm 43% tỷ lệ cắt cụt chi dưới và chết do bệnh lý mạch máu ngoại vi, giảm 37% bệnh lý vi mạch. Một nghiên cứu ở Nhật đó là nghiên cứu Kamatomo cũng cho thấy nếu kiểm soát tích cực glucose huyết cũng làm giảm nguy cơ bệnh lý võng mạc, bệnh lý thần kinh và bệnh lý thận ở bệnh nhân mắc đái tháo đường type 2.

Mặc dù trong đái tháo đường type 2 ở người > 40 tuổi thì sulfonylurea là thuốc chính. Theo UKPDS cho thấy rằng những người bị đái tháo đường type 2 trên 6 năm thì có tới 53% bệnh nhân cần phối hợp thêm insulin hàng ngày.

Theo cơ chế bệnh sinh đái tháo đường type 2, tăng glucose huyết là do giảm bài tiết insulin (suy giảm chức năng tế bào beta và suy giảm hoạt động của insulin), (Kháng insulin tại cơ và gan). Những biểu hiện này xuất hiện sớm khi mới được phát hiện đái tháo đường. Theo nghiên cứu về bài tiết insulin bằng kẹp glucose cho thấy khả năng bài tiết insulin của tế bào beta tụy, người bệnh bị đái tháo đường bị giảm tới hơn 70% so với người bình thường. Cơ sở dùng insulin và thuốc hạ glucose huyết đường uống là tuân theo phương pháp điều trị truyền thống từng bước như sau: thay đổi lối sống tĩnh tại, tăng cường vận động → chế độ ăn → uống thuốc hạ glucose huyết → phối hợp thuốc uống → insulin phối hợp thuốc uống hạ glucose huyết → insulin. Tuy nhiên nhiều nghiên cứu cho thấy để hạn chế và phòng được tối đa biến chứng ở bệnh nhân đái tháo đường, nên sử dụng insulin phối hợp với thuốc uống hạ glucose huyết càng sớm càng tốt đối với bệnh nhân đái tháo đường typ 2. Nhiều nghiên cứu cho thấy có thể áp dụng điều trị insulin đơn độc liều thấp ngay đối với bệnh nhân mới phát hiện đái tháo đường khi áp dụng phương pháp thay đổi lối sống và chế độ ăn thích hợp không hiệu quả, tuy nhiên đa số nghiên cứu cho thấy insulin bán chậm hoặc insulin hỗn hợp (Mixtard loại 30/70, 50/50) là phù hợp hơn cả.



THƯ VIỆN
HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

2. Những nghiên cứu sử dụng insulin ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2

– Nghiên cứu UGDP (university group diabetes program) là nghiên cứu ngẫu nhiên, thời gian nghiên cứu 6 năm. Nghiên cứu so sánh mức độ quản lý glucose huyết, nồng độ HbA1c giữa hai nhóm đái tháo đường typ 2 dùng insulin và sulfonylurea và chế độ ăn. Kết quả cho thấy chế độ ăn chỉ có tác dụng giảm cân và glucose huyết trong năm đầu tiên nghiên cứu, thuốc uống hạ glucose huyết có tác dụng tốt trong 3-4 năm đầu, các năm sau có tới 50 % không quản lý được glucose huyết, nồng độ HbA1c tăng dần từ năm thứ 3. Nhóm sử dụng insulin quản lý glucose huyết tốt hơn nhiều, tỷ lệ thất bại < 10 % do một số nguyên nhân như: không tuân thủ chế độ ăn, luyện tập, bỏ thuốc hạ glucose huyết..

– Nghiên cứu UKPDS (united kingdom prospective diabetes study) cho thấy tất cả bệnh nhân chỉ quản lý được glucose huyết bằng chế độ ăn trong năm đầu của nghiên cứu, nhóm sử dụng thuốc uống hạ glucose huyết 50 % có biểu hiện thất bại thứ phát với thuốc sulfonylurea và phải tăng liều sulfonylurea trong 3 năm đầu nghiên cứu. Trong khi đó nhóm sử dụng insulin để quản lý glucose huyết tốt và không phải tăng liều insulin, với liều trung bình 58 ui/ ngày chia 2 lần tiêm dưới da loại mixtard hoặc NPH, người béo phải tăng liều cao hơn một chút.

Có nhiều nhóm insulin có thể áp dụng điều trị, tuy nhiên đa số tác giả đồng ý lựa chọn giải pháp tiêm insulin dưới da ngày một đến hai lần là phù hợp nhất. Insulin tác dụng trung gian như NPH, lent được lựa chọn..

– Nhóm insulin:

Insulin NPH hoặc lente: tiêm trước bữa ăn sáng

Insulin NPH hoặc lente: trước khi ngủ

Mixtard: sáng, Insulin NPH: bedtime (trước khi đi ngủ)



THƯ VIỆN
HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Insulin nhanh bữa sáng, insulin NPH trước bữa tối

Insulin nhanh trước bữa ăn sáng và tối. Insulin NPH buổi sáng và bedtime.

Có thể có nhiều phương pháp phối hợp, tôi xin giới thiệu một số phương pháp phối hợp thuốc thông dụng dưới đây:

Insulin bán chậm + glipizid (hoặc gliclazid)

Insulin bán chậm bedtime + metformin

Insulin bán chậm 2 lần/ ngày + glyburid

Insulin NPH hoặc lente bedtime + sulfonylurea sáng

Insulin NPH hoặc lente bedtime + metformin

Insulin NPH hoặc lente bedtime + acarbose

- Liều lượng trung bình 0,5-0,7 ui / kg, tuy nhiên liều lượng này chỉ có tính chất tương đối, liều lượng cụ thể phải tùy từng tình trạng bệnh nhân cụ thể. Nhiều tác giả lựa chọn liều 10-15 ui NPH trước ăn sáng hoặc bedtime, sau đó tùy tình trạng glucose huyết cụ thể để tăng hay giảm liều insulin. Tăng liều insulin nên tăng từ từ từng đợt điều trị hoặc sau 2-3 ngày điều trị, mỗi lần tăng nên từ 2-4 ui.

Chỉ định dùng insulin ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2:

Có thể ceton niệu, glucose huyết tăng khó kiểm soát bằng chế độ ăn, thuốc uống.

Đái tháo đường typ 2 không béo, không kiểm soát được sự giảm cân và tăng glucose huyết, mất nước thứ phát, thất bại thứ phát của sulfonylurea.

Rối loạn mỡ máu, đặc biệt tăng triglycerid không đáp ứng với chế độ ăn và thuốc hạ mỡ máu.

Bệnh lý cấp tính kèm theo, biến chứng cấp tính, phẫu thuật, suy gan thận. Bệnh lý mạch máu đái tháo đường nặng (mắt, tim, thận, não, tắc mạch chi...)



THƯ VIỆN
HUYẾT

Có thể phối hợp insulin bán chậm với các thuốc uống hạ glucose huyết nhằm mục đích quản lý glucose huyết tối ưu hạn chế tối đa biến chứng và ngăn chặn sự tiến triển của các biến chứng đặc biệt là các biến chứng mạn tính. Để hạn chế tác dụng không mong muốn ở bệnh nhân đái tháo đường typ2 là tăng cân và tăng liều insulin ngoài ý muốn do sử dụng insulin, kết quả nghiên cứu 518 bệnh nhân theo dõi 28 tuần tiến hành đa trung tâm cho thấy: insulin bán chậm NPH dùng 1 – 2 lần/ ngày so với insulin glargin 1 lần bedtime cho thấy tỷ lệ HbA1c giảm tương đương nhau nhưng nguy cơ hạ hạ glucose huyết của insulin glargine giảm hơn insulin NPH (26,5% so với 35,5%) và insulin glargine không gây tăng cân so với insulin NPH (0,4 kg so với 1,4 kg).

Không có một phương pháp nào chung cũng như không có một phác đồ điều trị chung nào đơn giản và tốt nhất cho việc xác định liều điều trị insulin khởi đầu ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 mà phải phụ thuộc hoàn toàn vào tình trạng bệnh nhân, tình trạng glucose huyết lúc đói và sau ăn, điều kiện làm việc, khả năng rèn luyện thể lực, thói quen ăn uống, điều kiện kinh tế và khả năng hấp thu và đáp ứng thuốc của từng bệnh nhân. Đối với bệnh nhân đái tháo đường typ2 thất bại thứ phát với nhóm thuốc sulfonylurea hạ glucose huyết đường uống, phương pháp phối hợp insulin bán chậm tiêm trước khi đi ngủ (bedtime) đã được nhiều nghiên cứu trong nước và trên thế giới xác định hiệu quả quản lý glucose huyết tốt và ít gây hạ glucose huyết với liều insulin tối thiểu. Cơ chế tác dụng chính của mũi tiêm liều nhỏ insulin bán chậm trước khi đi ngủ là nhằm ức chế tác dụng sản xuất glucose của gan về ban đêm nhờ đó glucose huyết buổi sáng giảm đi và do đó glucose huyết trong ngày cũng được cải thiện. Theo nghiên cứu của chúng tôi về vai trò và liều lượng insulin bán chậm tiêm trước khi đi ngủ là 8-10 đơn vị là phù hợp với người Việt Nam,



THƯ VIỆN
HUBT

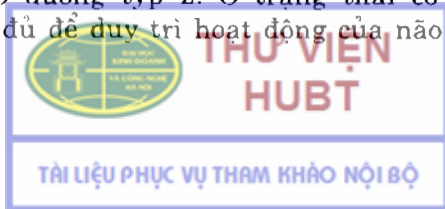
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

tuy nhiên liều lượng có thể thay đổi cao hay thấp phụ thuộc vào sự đáp ứng của từng bệnh nhân với nguyên tắc dò liều từ thấp đến cao dựa vào kết quả glucose huyết và khả năng quản lý chế độ ăn và luyện tập của bệnh nhân.

3. Cơ sở áp dụng phương pháp điều trị insulin bedtime ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2

Sử dụng insulin bedtime điều trị đái tháo đường type 2 thất bại thứ phát với sulfonylurea, tức là dùng liều tối đa sulfonylurea không quản lý được glucose huyết. Cho đến nay, người ta cho rằng trong cơ chế bệnh sinh của đái tháo đường type 2 có 3 yếu tố chính, đó là: tăng sản xuất glucose ở gan, giảm tiết insulin ở tụy và tình trạng kháng insulin ngoại vi xảy ra chủ yếu ở gan, cơ. Tình trạng kháng insulin ngoại vi và giảm tiết insulin của tế bào beta tụy là những bất thường sớm và tiên phát, nhưng tăng tổng hợp glucose ở gan là sự xuất hiện muộn và thứ phát. Ở bệnh nhân đái tháo đường typ2, trong giai đoạn sớm ở bệnh, tế bào β tụy tăng tiết insulin để đáp ứng với tình trạng kháng insulin ở mô ngoại vi. Khi sự tăng tiết insulin của tế bào beta tụy không thể kéo dài tương ứng để thắng tình trạng kháng insulin ngày càng tăng thì glucose máu bắt đầu tăng. Trong quá trình tiến triển của bệnh, khả năng tiết insulin của tế bào beta tụy giảm dần và kết quả cuối cùng là hầu hết bệnh nhân đái tháo đường typ 2 không thể đạt được sự kiểm soát glucose máu tốt với nhóm sulfonylurea (thuốc kích thích tế bào beta tụy tiết insulin).

Ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2, bên cạnh sự giảm tiết insulin và tình trạng kháng insulin ngoại vi, tăng sản xuất glucose ở gan đồng thời có vai trò quan trọng trong nguyên nhân của tăng glucose máu vì sản xuất glucose ở gan là yếu tố quyết định tiên phát của nồng độ glucose máu lúc đói ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2. Ở trạng thái cơ bản, sản xuất glucose ở gan đủ để duy trì hoạt động của não giữa và xa các



bữa ăn. Sau khi ăn, glucose máu tăng, insulin được tiết ra sẽ ức chế gan sản xuất glucose. Nếu không có hiện tượng này glucose máu sẽ tăng cao do hai nguồn gốc: glucose sản xuất từ gan và hấp thu từ ruột.

Ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2, glucose máu lúc đói liên quan mật thiết tới sự sản xuất glucose từ gan. Về đêm, khi bệnh nhân ngủ, nồng độ insulin máu ở mức thấp nhất do đó glucose của gan đặc biệt tăng mạnh. Vì vậy, giảm sản xuất glucose ở gan ban đêm có tính chất quyết định cải thiện việc kiểm soát glucose máu ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2. Do đó khi bệnh nhân đái tháo đường typ 2 không còn đáp ứng với sulfonylurea có thể tiêm thêm insulin trước khi đi ngủ nhằm ức chế sản xuất glucose ở gan và sự tăng glucose máu vào buổi sáng. Nếu mức glucose máu lúc đói giảm, thì glucose máu trong ngày thường được cải thiện. Bằng sự kết hợp sulfonylurea với insulin ban đêm buổi tối khi đi ngủ, sản xuất glucose ở gan có thể bị ức chế và cải thiện sự tăng glucose máu lúc đói và đạt được kiểm soát glucose máu tốt.

Điều trị kết hợp một sulfonylurea với insulin lúc đi ngủ là một biện pháp có hiệu quả để cải thiện kiểm soát glucose máu và tránh sự thất bại thứ phát sulfonylurea. Cơ sở hợp lý của sự điều trị kết hợp sulfonylurea với insulin được đặt trên sự giả định rằng: nếu insulin buổi tối làm giảm nồng độ glucose máu lúc đói về bình thường, thì sau đó sulfonylurea ban ngày sẽ có hiệu quả nhiều hơn trong kiểm soát tăng glucose máu sau ăn và duy trì glucose máu tốt suốt cả ngày. Mức glucose huyết lúc đói giảm xuống sẽ giúp cho sulfonylurea đạt hiệu quả kích thích tế bào β tụy tiết insulin tốt hơn. Mặt khác, điều trị sulfonylurea làm tăng nồng độ insulin trong tĩnh mạch cửa ở gan do đó làm tăng nồng độ insulin đi vào gan và vì vậy có tác dụng làm giảm sản xuất glucose ở gan sau khi ăn. Hơn thế nữa, sulfonylurea có thể làm tăng hiệu lực tác dụng của insulin trên mô đích (cơ vân) do đó gián tiếp làm tăng chuyển hóa glucose. Mức glucose máu



THƯ VIỆN
HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

giảm sẽ cải thiện được tình trạng ngộ độc glucose của tế bào bêta và các mô nhạy cảm insulin do glucose huyết tăng.

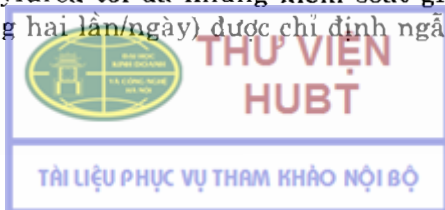
Về mặt chuyển hóa của đái tháo đường typ 2 đã chứng minh rõ ràng rằng, glucose máu lúc đói chi phối nhiều đến glucose máu trong ngày, làm thay đổi glucose máu sau ăn. Ngoài ra, nồng độ glucose máu lúc đói cao liên quan với mức độ sản xuất glucose ở gan giảm do tác dụng trực tiếp của insulin, và gián tiếp bởi tác dụng giảm ly giải mô mỡ của insulin, do đó làm giảm nồng độ acid béo tự do và làm giảm sự tân tạo glucose.

Mặt khác, glucose máu được kiểm soát chính xác bằng hoạt động cân bằng của insulin và các hormon đối lập, như glucagon, epinephrin, norepinephrin, cortisol và hormon tăng trưởng. Insulin bán chậm tiêm vào lúc đi ngủ có đỉnh tác dụng trùng hợp với hiện tượng kháng insulin buổi sáng sớm, thường xảy ra trong khoảng từ 3-7 giờ sáng. Tiêm insulin bán chậm lúc đi ngủ làm tăng nồng độ insulin máu buổi sáng và vì vậy có thể giúp giảm glucose máu sau ăn sáng ngoài việc giảm glucose máu lúc đói.

Ngoài ra, tiêm insulin bán chậm lúc đi ngủ (9-10 giờ tối) có khả năng đạt đỉnh tác dụng khi bệnh nhân ngủ dậy (khoảng 6 giờ sáng), do đó không gây hạ glucose máu trong khi ngủ, đặc biệt ở người già.

Một số nghiên cứu đã chứng minh sự thành công của chế độ điều trị kết hợp sulfonylurea và insulin bedtime ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2 không đáp ứng với sulfonylurea khi đã dùng tới liều tối đa.

Riddle và cộng sự năm 1995 đã tiến hành nghiên cứu đánh giá hiệu quả lâm sàng của điều trị kết hợp sulfonylurea và insulin. Trong nghiên cứu này, có 20 bệnh nhân đái tháo đường typ 2 béo phì vừa phải, có thời gian bị bệnh dưới 15 năm và điều trị liều sulfonylurea tối đa nhưng kiểm soát glucose máu kém (glyburid 10mg hai lần/ngày) được chỉ định ngẫu nhiên trong 4



tháng, mù đôi, kiểm soát suốt quá trình nghiên cứu. Trong một mục đích của nghiên cứu, những người tham dự sử dụng một mũi tiêm insulin NPH vào buổi tối và glyburid 10mg vào buổi sáng. Bên cạnh đó, những người tham dự dùng insulin giả được. Liều lượng insulin được điều chỉnh bởi các bác sĩ nội tiết có kinh nghiệm để đảm bảo kiểm soát glucose trong máu an toàn. Kết thúc nghiên cứu cho thấy, điều trị kết hợp glyburid và insulin buổi tối là tốt hơn so với dùng insulin buổi tối đơn độc (HbA1c: $9,8 \pm 0,1$ so với $10,6 \pm 0,2\%$). Mặc dù cân nặng, huyết áp và nồng độ lipid máu là tương tự ở hai chế độ điều trị. Kết quả từ nghiên cứu này cho một số gợi ý, ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2 không đáp ứng với điều trị sulfonylurea liều tối đa, sự thêm vào của một liều insulin NPH vào buổi tối tốt hơn nhiều mũi tiêm insulin hoặc mũi tiêm insulin đơn độc ban ngày và có thể là một quan điểm điều trị đơn giản để đạt được kiểm soát glucose máu.

De Fronzo và đồng nghiệp năm 1995 là những người đầu tiên chứng minh hiệu quả lâu dài của chế độ điều trị insulin khi đi ngủ kết hợp với sulfonylurea ban ngày. Trong nghiên cứu này, 30 bệnh nhân đái tháo đường typ 2 không đáp ứng điều trị với một sulfonylurea đường uống chuyển sang glipizide trong 2 tháng (nhóm 1) để xác nhận sự thiếu đáp ứng với sulfonylurea, sau đó được phân ngẫu nhiên thành 3 nhóm: insulin khi đi ngủ kết hợp với sulfonylurea ban ngày (nhóm 2), Insulin khi đi ngủ không dùng sulfonylurea ban ngày (nhóm 3), và sulfonylurea ban ngày không dùng insulin khi đi ngủ (nhóm 4). Trong thời gian nhóm 2 (3 tháng), liều insulin khi đi ngủ được xác định ở mức độ thấp ($20^U/1,73m^2$). Trong thời gian tiếp theo 3 tháng, ở nhóm 3 liều insulin khi đi ngủ là cao ($40^U/1,73m^2$) để đạt được kiểm soát glucose máu tốt hoặc đến khi các triệu chứng hạ glucose huyết đã xuất hiện có xu hướng tăng lên. Trong nhóm 4 (6 tháng), 25 người trong số 30 người tham dự đầu tiên được nhận nhãn hiệu mở, liều cao insulin khi đi ngủ + sulfonylurea ban ngày. Kết thúc của nhóm 2, liều thấp insulin khi đi ngủ +



THƯ VIỆN
HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

sulfonylurea ban ngày làm giảm có ý nghĩa glucose máu lúc đói từ $244 \text{ mg/dl} \pm 14$ xuống $144 \pm \text{mg/dl}$, HbA_{1c} từ $8,9 \pm 0,7\%$ đến $7,6 \pm 0,3\%$, và giảm sản xuất glucose ở gan. Có một sự tương quan dương tính mạnh ($r = 0,69$; $p < 0,05$) giữa giảm glucose máu lúc đói và sản xuất glucose ở gan. Ngược lại, liều thấp insulin khi đi ngủ đơn độc và liều cao sulfonylurea ban ngày đơn độc không làm giảm glucose máu lúc đói, HbA_{1c} , hoặc sản xuất glucose ở gan. Ở nhóm 3, liều cao ($40 \pm 5\text{U/ngày}$) insulin khi đi ngủ với sulfonylurea ban ngày làm giảm có ý nghĩa glucose máu lúc đói đến $113 \pm 11\text{mg/dl}$, HbA_{1c} đến $7,1 \pm 0,3$, và giảm sản xuất glucose ở gan. Mặt khác, mặc dù liều cao insulin khi đi ngủ đơn độc ($38 \pm 4\text{U/ngày}$) đã cải thiện glucose máu lúc đói, HbA_{1c} , và sản xuất glucose ở gan cơ bản tương tự như liều thấp insulin khi đi ngủ phối hợp với sulfonylurea ban ngày, sự cải thiện đó tuy nhiên kém hơn so với liều cao insulin khi đi ngủ với sulfonylurea ban ngày. Trong nhóm 4, glucose máu lúc đói và HbA_{1c} được kiểm soát trong tất cả các đối tượng nghiên cứu. Tương tự như một số nghiên cứu khác cho thấy các đối tượng trong nghiên cứu này cân nặng tăng lên trong điều trị insulin khi đi ngủ + sulfonylurea ban ngày. Các tác giả khác đã kết luận rằng: mặc dù cả hai nhóm dùng insulin khi đi ngủ với sulfonylurea ban ngày và liều cao insulin khi đi ngủ ($40\text{U}/1,73\text{m}^2$) cải thiện glucose máu ở những bệnh nhân không đáp ứng với điều trị sulfonylurea, insulin khi đi ngủ với sulfonylurea ban ngày cả liều thấp và liều cao đều đạt hiệu quả hơn insulin đơn độc. Hơn nữa, nghiên cứu này đã chứng minh rằng kiểm soát glucose máu tốt trong thời gian dài (trên 12 tháng).

Qua các nghiên cứu, các tác giả đã thống nhất những lợi ích của insulin bán chậm lúc đi ngủ:

- Tác dụng trên chuyển hóa.
- + Giảm glucose máu lúc đói và sau ăn.



+ Trực tiếp ức chế quá trình tân tạo đường ở gan.

+ Làm giảm nồng độ acid béo tự do, do đó gián tiếp ngăn sự sản xuất glucose ở gan. Giảm hiện tượng kháng insulin buổi sáng sớm.

Tác dụng thực tế.

+ Đơn giản dễ hướng dẫn cho bệnh nhân, dễ dàng áp dụng cho bệnh nhân ngoại trú.

+ Bệnh nhân không cần phải biết thêm các loại insulin khác như thế nào.

+ Bệnh nhân với một mũi tiêm có thể chấp nhận dễ dàng hơn so với hai hoặc nhiều mũi tiêm mỗi ngày. Tổng liều insulin cần thiết ít hơn hai hoặc nhiều mũi tiêm hàng ngày, và thường ít gây tăng cân.

Liều lượng: thường dùng loại insulin bán chậm. Tiêm 8-12 đơn vị, tiêm dưới da vào khoảng 21 giờ đến 22 giờ (trước khi đi ngủ), sau tiêm insulin không nên ăn gì thêm.

III. ĐIỀU TRỊ ĐÁI THÁO ĐƯỜNG THAI NGHÉN

1. Khái niệm

Đái tháo đường thai nghén (Gestational Diabetes Mellitus) được xác định là tình trạng rối loạn dung nạp glucose được chẩn đoán lần đầu lúc mang thai dù cho diễn biến sau đẻ như thế nào.

Khái niệm này không loại trừ các trường hợp đã bị đái tháo đường từ trước khi có thai nhưng chưa được chẩn đoán. Sáu tuần sau sinh đẻ, người bệnh sẽ được làm xét nghiệm chẩn đoán và đánh giá lại để xếp vào nhóm đái tháo đường hoặc rối loạn dung nạp glucose hay người bình thường.



2. Dịch tễ bệnh đái tháo đường thai nghén (ĐTĐTN)

Từ những năm đầu của thế kỷ 19. Các nhà lâm sàng đã quan sát thấy ở một số phụ nữ mang thai có biểu hiện bất thường giống như triệu chứng của bệnh đái tháo đường nhưng có những hậu quả nặng nề đối với thai nhi và sản phụ.

1828 Benewitz thông báo một trường hợp nữ 22 tuổi có thai lần thứ 5, thai được 7 tháng. Ba lần mang thai đầu sinh đẻ hoàn toàn bình thường. Lần thứ tư bệnh nhân mang thai có biểu hiện uống nhiều, đái nhiều và lần mang thai thứ 5 khi thai 7 tháng tuổi, các triệu chứng rất rầm rộ như uống nhiều, đái nhiều, ăn nhiều, da khô và xét nghiệm glucose niệu dương tính. Được điều trị bằng ăn kiêng, khi đẻ thai đủ tháng và bị chết, thai nặng 5,4 kg.

1882 Matthews Ducan lần đầu tiên công bố nghiên cứu bệnh đái tháo đường ở phụ nữ có thai tại hội nghị sản khoa Anh Quốc. Nghiên cứu cho thấy rằng ở 15 phụ nữ nghiên cứu với 22 lần mang thai thì kết quả là 13 thai tử vong và 1 phụ nữ chết sau đó một năm do đái tháo đường. Vào những năm 40 của thế kỷ 20 các nghiên cứu tại Mỹ và Scotland khẳng định tăng glucose máu ở mẹ là một nguy cơ đối với thai, làm tăng tỷ lệ tử vong chu sinh, nghiên cứu ở thời kỳ này cũng cho thấy rằng người phụ nữ khi mang thai có thay đổi sự nhạy cảm, kém đáp ứng insulin.

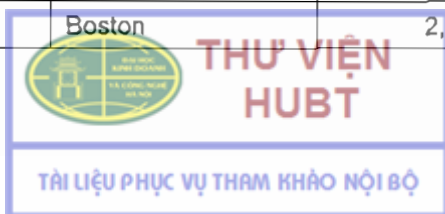
1954 một nghiên cứu thực hiện tại Boston về những bất thường chuyển hóa carbohydrat ở phụ nữ có thai. Nghiên cứu áp dụng test sàng lọc với 50 g glucose và định lượng glucose huyết sau 1 giờ uống glucose, nghiên cứu này được O'sullivan và Mahan hoàn thiện năm 1964 kết quả công bố tiêu chuẩn chẩn đoán của nghiệm pháp gây tăng glucose huyết bằng đường uống ở phụ nữ có thai như một tiêu chuẩn dự báo đái tháo đường. Tiêu chuẩn này thực hiện với 100 gam glucose đường uống sau 3 giờ định lượng glucose huyết, đến 1978 tiêu chuẩn này được hội sản phụ khoa Mỹ công nhận và đến 1979 Ủy ban quốc gia đái tháo đường Mỹ công nhận.



Thuật ngữ đái tháo đường thai nghén “Gestational Diabetes mellitus” được Jorgen Pedersen đưa ra nhưng mãi tới 1980 tại Hội nghị quốc tế lần thứ nhất về đái tháo đường thai nghén tại Chicago mới công nhận thuật ngữ này. Năm 1982 Coustan và Carpenter đưa ra tiêu chuẩn chẩn đoán đái tháo đường thai nghén và tại Hội nghị quốc tế lần thứ 4 về đái tháo đường thai nghén năm 1998 đã công nhận nghiên cứu này.

Tỷ lệ đái tháo đường thai nghén thay đổi rất khác nhau tùy theo quốc gia, theo vùng, theo chủng tộc và theo tiêu chuẩn được áp dụng trong các nghiên cứu. Tỷ lệ dao động từ 1 - 14%. Theo một số nghiên cứu cho thấy ở phụ nữ da trắng tỷ lệ đái tháo đường thai nghén thấp hơn ở nhóm phụ nữ Ấn Độ và Thổ dân Canada (tỷ lệ 2 - 4% so với 10%). Theo Freinkel tại Mỹ có khoảng 30.000 đến 90.000 trường hợp đái tháo đường thai nghén mới xuất hiện hàng năm. Theo điều tra cơ bản về sức khỏe quốc gia tại Mỹ 1993 cho thấy tỷ lệ đái tháo đường thai nghén ở phụ nữ có thai khoảng 3 - 5%, tại Pháp tỷ lệ này xấp xỉ 3 - 6% vào năm 1994. Australia năm 1993 - 1994 cho thấy tỷ lệ khá cao khoảng 4 - 5% và tỷ lệ khác nhau giữa các chủng tộc.

Tên nước	Thành phố	Tỷ lệ ĐTĐ TN
Đan Mạch 1975	Copenhagen	1 - 7%
Bắc Ailen 1980	Belfast	0,2 - 3,5%
Anh 1985	Birmingham	1,2 % + 8,1 % GDNG
Thụy Điển 1984	Stockholm	1,3%
Anh 1984	Aberdeen	4%
Australia 1988	Woodville	2,4%
Mỹ 1980	Cleveland	12,3%
Mỹ 1980	Los Angeles	3,1- 11,5%
Mỹ 1964	Boston	2,5 - 7,5%



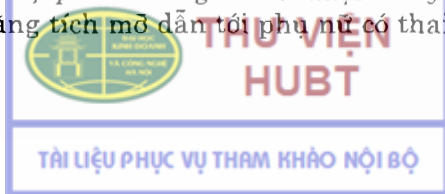
Theo nghiên cứu của Moses năm 1998 trên các nhóm chủng tộc khác nhau cho thấy tỷ lệ mắc đái tháo đường thai nghén khác nhau rõ rệt.

Nhóm chủng tộc	N	Tỷ lệ %
Australians	2114	6,1
Châu Âu	534	7,1
Aboriginal	20	5,0
Pacific Islanders	21	9,5
Asian	90	12,2
Nhóm khác	129	3,1

3. Bệnh sinh đái tháo đường thai nghén

Thai nghén có sự thay đổi cơ bản về cân bằng chuyển hóa năng lượng và hormon. Khi có thai, có sự tăng sản xuất glucose ở gan làm tăng tiết insulin cơ sở và trong giai đoạn này người ta còn phát hiện có hiện tượng kháng insulin ở tế bào gan. Tuy nhiên nồng độ glucose lúc đói vẫn thấp là do rau thai tăng cường sử dụng glucose.

Sự cân bằng chuyển hóa năng lượng cũng rất khác nhau tùy từng giai đoạn của thai kỳ. Trong giai đoạn thai kỳ các tác giả thấy có sự tăng phân hủy lipid và tăng hấp thụ lipid sau ăn dẫn tới tăng acid béo tự do, glycerol, giảm sử dụng glucose ở hệ cơ và xương đặc biệt ở 3 tháng cuối của thai kỳ. Hiện tượng kháng insulin ở phụ nữ có thai còn có liên quan tới một số hormon như: lactogen của rau thai, progesterone, cortisol, prolactin và có sự tổn thương đồng thời kém đáp ứng của hậu thụ thể insulin tại tế bào gan và cơ. Trong thời kỳ có thai, hormon glucagon bị ức chế bởi glucose. Một số nghiên cứu còn cho thấy ở phụ nữ có thai, sau bữa ăn, phần lớn glucose được chuyển hóa thành triglycerid và tăng tích mỡ dẫn tới phụ nữ có thai béo lên. Thai



ngheén là điều kiện thuận lợi thúc đẩy sự xuất hiện các rối loạn điều hoà glucose huyết do tăng tình trạng kháng insulin sinh lý, song song với sự thiếu hụt insulin tương đối do nhu cầu cơ thể khi mang thai.

Trong cả quá trình mang thai, người phụ nữ trung bình tăng 10 kg (9 - 12 kg), ở nửa đầu của thai kỳ có sự tăng nhạy cảm của insulin tạo điều kiện cho sự tích lũy mỡ của cơ thể người mẹ, sự tích mỡ đạt tối đa vào giữa thai kỳ. Đến nửa sau của thai kỳ xuất hiện sự kháng insulin, song song với sự phát triển của thai nhi dẫn tới nhu cầu insulin của người mẹ cũng tăng lên, trong khi đó sự kháng insulin tại tổ chức ngoại vi tăng dẫn tới sử dụng glucose ở tổ chức ngoại vi giảm. Những thay đổi của chuyển hóa glucose và tác dụng của insulin sẽ được phục hồi dần sau khi đẻ.

3.1. Ảnh hưởng của chuyển hóa thai nhi với cơ thể mẹ

Thai nhi được coi là cấu trúc lạ và phát triển liên tục vì vậy có sự tác động lớn đến cân bằng năng lượng người mẹ. Thai nhi có chức năng tổng hợp hormon, sự bài tiết hormon của rau thai được thể hiện bởi sự tăng dần nồng độ hormon progesteron, estrogen, hPL trong thời kỳ thai nghén song song với sự phát triển của thai và bài tiết insulin. Trong các nghiên cứu từng hormon riêng rẽ cho thấy các nồng độ hormon tăng theo với các nồng độ khác nhau đặc biệt giai đoạn đầu thai kỳ. Sự không đồng thời và chênh lệch về nồng độ các hormon của thời kỳ thai nghén có tầm quan trọng đối với hình thức chuyển hóa của người mẹ giai đoạn đầu của thai kỳ. Prolactin được chứng minh có ảnh hưởng làm giảm nhẹ độ dung nạp glucose và tăng insulin trong huyết tương. Các hormon estrogen, progesteron, hPL có khả năng tăng kích thích đảo tụy và người ta còn thấy nhiều thụ thể của estrogen và progesteron tại tế bào tiểu đảo langerhans thai nhi. Estrogen có thể gây tăng đáp ứng của cơ với tác dụng của insulin, trong khi đó progesteron là chất đối

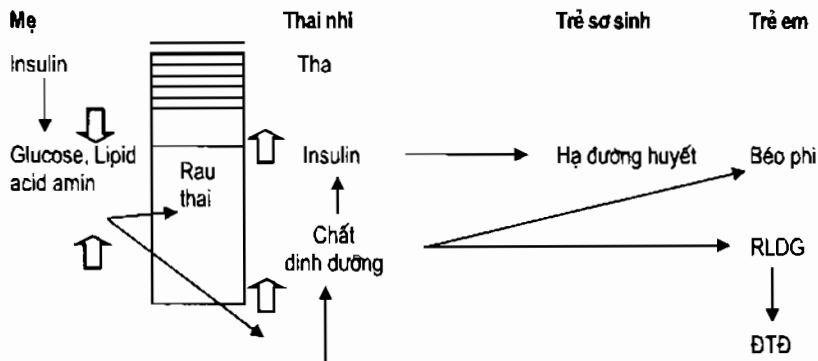


**THƯ VIỆN
HUBT**

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

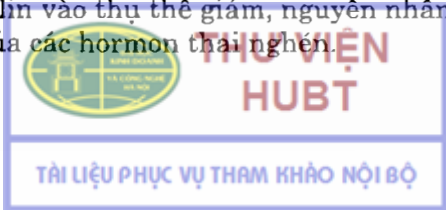
kháng với insulin, trong chừng mực nào đó tác dụng của hai hormon này có thể trung hoà nhau. Các hormon này làm tăng triglycerid, tăng glycerol, tăng acid béo tự do nhưng không làm thay đổi glucose huyết.

Glucocorticoid cũng tham gia vào chuyển hóa năng lượng. Cortisol gây kháng insulin ở giai đoạn cuối thai kỳ. Ở phụ nữ mang thai, cortisol huyết tăng cao và sự nhạy cảm của tổ chức với cortisol huyết tăng cao. Sự nhạy cảm của tổ chức với cortisol tăng cao gấp 2 lần, vai trò của các hormon progesteron, estrogen là làm tăng chuyển hóa toàn bộ ở giai đoạn đầu của thai kỳ, sau đó là tăng hPL đã làm giảm đáp ứng chuyển hóa của cơ thể với các hormon thượng thận -sinh dục. Sự tương tác này là yếu tố quyết định tới sự kháng insulin.



Sơ đồ Freinkel về ảnh hưởng chuyển hóa năng lượng của cơ thể mẹ lên sự phát triển thai nhi

Insulin không qua được hàng rào sau thai và insulin bị giáng hóa tại rau thai. Nồng độ insulin nên và nồng độ kích thích tăng lên do glucose huyết tăng ở cuối thời kỳ thai nghén. Sự thay đổi đáp ứng của insulin trong thời kỳ thai nghén và tăng kháng insulin cuối giai đoạn thai kỳ là sự phản ánh, sự gắn của insulin vào thụ thể giảm, nguyên nhân có thể có vai trò trung gian của các hormon thai nghén.



Đối với cơ thể mẹ, sự tiêu thụ năng lượng của thai nhi có vai trò rất đặc biệt, trong điều kiện đói, thấy tăng nồng độ acid béo tự do dẫn tới tăng tạo glycogen dưới áp lực cao của dòng máu rau thai, thai nhi được cung cấp rất dồi dào và liên tục các chất dinh dưỡng (glucose, acid amin, carbohydrat...) trong khi đó người mẹ chỉ ăn một số bữa trong ngày. Như vậy cơ thể người mẹ không còn nguồn năng lượng dự trữ cần cho những lúc đói đặc biệt ở giai đoạn cuối của thai kỳ. Khi đó có sự chuyển đổi nhanh sang chuyển hóa chất béo do chuyển hóa protid và carbohydrat bị hạn chế đến mức tối thiểu. Các hormon của thai cũng có tác dụng làm tăng phân hủy lipid và đối kháng tác dụng của insulin. Giai đoạn này có hiện tượng tăng cường chuyển hóa chất béo, huy động mỡ nhiều hơn từ tổ chức mỡ, tăng tạo carbon, giảm nồng độ glucose trong máu, tăng tạo glycogen, tăng thải nitơ qua nước tiểu, giảm tạo acid amin có nguồn gốc từ glucose dẫn tới rối loạn sinh tổng hợp glycogen ở giai đoạn cuối của thai nghén. Để bù lại năng lượng đã mất xuất hiện sự tiêu cơ của người mẹ tăng trong giai đoạn đói.

Người ta nhận thấy có những thay đổi đáng kể trong điều kiện sử dụng 100gam glucose để làm test dung nạp glucose uống ở giai đoạn cuối của thai kỳ. Kết quả cho thấy có sự tăng glucose nhiều hơn và kéo dài hơn ở phụ nữ có thai so với phụ nữ không có thai. Có tăng đồng thời triglycerid và giảm glucagon. Giảm dự trữ glucose sau ăn mặc dù trong điều kiện có đủ insulin có liên quan tới tình trạng tăng lipid huyết - sự tương quan giữa acid béo tự do và trọng lượng thai lúc đẻ ở bà mẹ bị đái tháo đường có thể là hậu quả của sự kéo dài tình trạng tăng glucose máu sau ăn do các acid béo tự do gây ra và là hậu quả của tăng vận chuyển glucose qua rau thai.

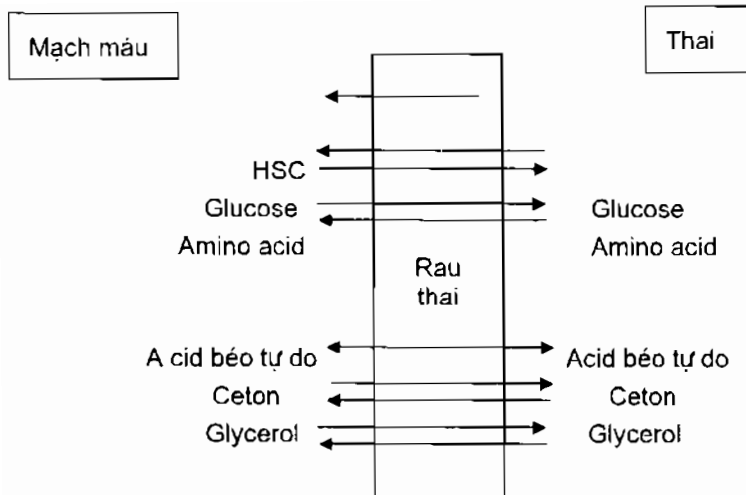
3.2. Ảnh hưởng chuyển hóa năng lượng của mẹ với thai nhi

Khi có thai, thai làm thay đổi một cách toàn diện chuyển hóa của mẹ, vì vậy các tiêu chuẩn đánh giá áp dụng cho phụ nữ bình thường sẽ không áp dụng được đối với người phụ nữ có thai.



**THƯ VIỆN
HUBT**

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ



Sơ đồ các chất vận chuyển từ mẹ - thai qua rau thai.

Bài tiết insulin là một yếu tố chính quyết định tới môi trường tồn tại của thai. Sự đáp ứng bài tiết insulin chậm sau ăn và bài tiết không đủ insulin lúc đói dẫn tới hậu quả tăng glucose huyết kéo dài và tăng lượng glucose tới thai.

Insulin trong huyết thanh người mẹ ảnh hưởng lớn tới nguồn năng lượng nội sinh, đặc biệt là ceton qua rau thai dễ dàng và đây là nguồn cung cấp năng lượng đáng kể cho thai.

Sự hình thành và hoạt động sớm của tiểu đảo tụy nội tiết của thai có ảnh hưởng lớn tới mối quan hệ qua lại giữa nguồn năng lượng mẹ và con. Tăng cung cấp năng lượng có nguồn từ mẹ làm tăng tiết insulin ở thai, lượng insulin thêm này làm tăng quá trình giữ các chất dinh dưỡng do mẹ cung cấp.

Giai đoạn đầu thai nghén: các rối loạn chuyển hóa trong giai đoạn hình thành cơ quan của cơ thể liên quan tới việc tăng tần suất các tổn thương di truyền ở người mẹ bị đái tháo đường.



Sự điều hoà glucose ở giai đoạn này có ý nghĩa rất quan trọng tới sự hình thành và đóng ống thần kinh. Nếu tăng glucose huyết nặng có thể dẫn tới rối loạn hình thái thai nhi như: ống Thần kinh mở, sọ nhỏ, phù màng ngoài tim, tăng nồng độ ceton huyết có thể gây một số quái thai khác.

Giai đoạn giữa của thời kỳ thai nghén: giai đoạn này có vai trò quan trọng tới sự hình thành và hoàn thiện bộ não. Toàn bộ các tế bào não trong cuộc đời được tạo ra ở giai đoạn này. Não người trưởng thành và não thai đều sử dụng ceton làm nguồn năng lượng nếu nồng độ ceton trong giới hạn cho phép, nếu nồng độ ceton tăng ở thai nhi có thể ảnh hưởng tới trí thông minh của trẻ. Người ta cho rằng tăng ceton và nhiều thể ceton có thể làm giảm hình thành pyrimidin trong não của thai chuột và gây sự ức chế vào các bước phản ứng hình thành carotie và hậu quả là số lượng và chất lượng tế bào não sẽ giảm.

Giai đoạn cuối của thai nghén: thời kỳ này có sự phát triển nhanh chóng của các tế bào mỡ, tế bào cơ, tế bào bêta của tiểu đảo tụy. Thai phát triển nhanh là do tình trạng tăng glucose huyết ở người mẹ đã cung cấp quá nhiều glucose cho thai nhi. Tình trạng tăng glucose huyết thai sẽ tăng kích thước tế bào bêta tụy nội tiết của thai dẫn tới tăng tỷ lệ tạo mỡ và glycogen, cơ chế này càng được củng cố khi người ta phát hiện ở người mẹ bị đái tháo đường thường đẻ con to, tụy nội tiết thai bị quá sản và tăng khối lượng tổ chức nhạy cảm với insulin ở thai.

4. Yếu tố nguy cơ của đái tháo đường thai nghén

- Béo phì: ở người béo phì có tình trạng kháng insulin, tăng tiết insulin qua test dung nạp glucose, người béo phì có tỷ lệ bị đái tháo đường cao và có tới 80- 90% người bị đái tháo đường có béo phì ở Mỹ.

Rất nhiều nghiên cứu cho thấy tỷ lệ nữ béo phì bị đái tháo đường khi mang thai rất cao so với nhóm không béo phì.



+ Tiền sử gia đình: tiền sử gia đình có người bị đái tháo đường, đặc biệt là có người đái tháo đường thế hệ thứ nhất. Phụ nữ có thai ở gia đình có người bị đái tháo đường thì nguy cơ bị đái tháo đường thai nghén chiếm 50 - 60% so với nhóm không có tiền sử đái tháo đường.

+ Tiền sử đẻ con ≥ 4 kg: cân nặng trẻ lúc đẻ vừa là hậu quả của đái tháo đường thai nghén vừa là yếu tố nguy cơ cho đái tháo đường thai nghén đối với người mẹ mang thai lần sau. Khái niệm thai to > 4 kg là tiêu chuẩn của châu Âu trước kia. Ở Việt Nam có thể coi khi trẻ sơ sinh $> 3,5$ kg đã được coi là thai to. Theo Nguyễn Thị Kim Chi, Đỗ Trung Quân, Trần Đức Thọ nghiên cứu 196 sản phụ có một trường hợp con > 4 kg và bị đái tháo đường thai nghén chiếm 100%.

+ Có tiền sử có bất thường về dung nạp glucose: đây là yếu tố nguy cơ rất cao của đái tháo đường thai nghén. Đa số người có tiền sử bất thường về dung nạp glucose thì khi có thai đều bị đái tháo đường thai nghén.

+ Đường niệu dương tính: đây cũng là một yếu tố nguy cơ cao đối với đái tháo đường thai nghén. Tuy nhiên có khoảng 10 - 15% phụ nữ mang thai có glucose niệu dương tính mà không phải đái tháo đường thai nghén. Đây có thể do ngưỡng glucose của thận ở một số người mang thai thấp. Tuy nhiên khi glucose niệu dương tính thì tỷ lệ có kết quả test dung nạp glucose bất thường tăng rất cao. Vì vậy khi người phụ nữ có glucose niệu dương tính bắt buộc phải tiến hành test dung nạp glucose để có chẩn đoán xác định. Theo Welsh nghiên cứu 101 sản phụ có glucose niệu dương tính thì 64/101 người (61,4%) được chẩn đoán đái tháo đường thai nghén. Theo Nguyễn Thị Kim Chi, Trần Đức Thọ, Đỗ Trung Quân 2001 nghiên cứu 196 sản phụ, có 32 sản phụ có glucose niệu dương tính thì có 6/32 người bị đái tháo đường thai nghén chiếm 18,8% và 3/32 người có rối loạn dung nạp glucose chiếm 9,4% và tỷ lệ đái tháo đường và RLDNG là 28,1%.



+ Tuổi thai: theo hiệp hội sản khoa Mỹ thì người mẹ mang thai ở tuổi < 25 được coi là ít có nguy cơ đái tháo đường thai nghén, khi người phụ nữ > 35 tuổi mang thai thì nguy cơ đái tháo đường thai nghén cao hơn hẳn. Tiền sử sản khoa bất thường ít liên quan tới đái tháo đường thai nghén được thể hiện qua nhóm nghiên cứu. Magree 1993. Moses 1997, Nguyễn Thị kim Chi, Trần Đức Thọ, Đỗ Trung Quân - 2001.

+ Chủng tộc: nhiều nghiên cứu cho thấy tỷ lệ đái tháo đường thai nghén có tỷ lệ rất khác nhau tùy chủng tộc. Chủng tộc có nguy cơ thấp như: người da đen, thổ dân châu Mỹ, dân đảo Thái Bình Dương, Nam Á.

Nhóm người có nguy cơ cao là người Mỹ gốc châu Á. Người ở Trung và Nam Mỹ, người vùng gốc Ấn Độ...

Bảng phân loại nguy cơ đái tháo đường thai nghén.

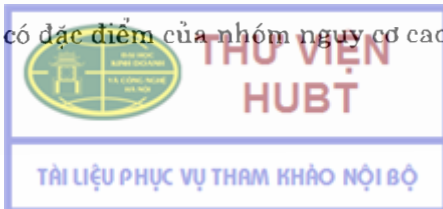
Nhóm ít nguy cơ: không cần làm test sàng lọc.

- Nữ mang thai tuổi < 25
- Nhóm chủng tộc có nguy cơ thấp.
- Cân nặng trước khi mang thai bình thường BMI < 23
- Cân nặng tăng trong thời kỳ mang thai bình thường (8 - 12 kg)
- Không có tiền sử rối loạn dung nạp glucose.
- Không có tiền sử gia đình bị đái tháo đường
- Không có tiền sử sản khoa bất thường.
- Mang thai lần đầu.

Nhóm nguy cơ trung bình:

Phải tiến hành test sàng lọc vào tuần thứ 24 - 28 của thai kỳ.

- Không có đặc điểm của nhóm nguy cơ cao và thấp.



Nhóm nguy cơ cao:

– Phải đến khám và thực hiện test sàng lọc càng sớm càng tốt và nhắc lại ở tuần thứ 24 - 28 của thai kỳ nếu test sàng lọc sớm không phát hiện đái tháo đường.

- Béo phì
- Có tiền sử gia đình có người bị đái tháo đường thế hệ thứ nhất.
- Có tiền sử bất thường về dung nạp glucose.
- Tiền sử đẻ con to.
- Glucose niệu dương tính.

5. Hậu quả của đái tháo đường thai nghén

5.1. Hậu quả đối với mẹ

– Nhiễm độc thai nghén. Thai to do đó tăng nguy cơ phải mổ lấy thai, đẻ khó do thai to, đa ối, nhiễm trùng tiết niệu.

– Khoảng 30 - 50% người mẹ sẽ bị đái tháo đường type 2 trong khoảng 10 - 15 năm.

– Tăng nguy cơ đái tháo đường thai nghén đối với những lần có thai về sau;

- Béo phì, tăng quá cân trong quá trình mang thai.
- Tăng glucose huyết gây nhiễm toan ceton, tăng áp lực thẩm thấu, suy kiệt...

5.2. Hậu quả đối với thai nhi và trẻ sơ sinh

– Thai to gây đẻ khó và sang chấn do đẻ như liệt đám rối thần kinh cánh tay, gãy xương đòn, gãy tay...

- Tổn thương thần kinh trung ương, não úng thủy.



**THƯ VIỆN
HUBT**

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Bất thường về tim mạch: thông động tĩnh mạch, tổn thương vách liên thất, bất thường về thận, đại tràng, trực tràng, u nang thận có tỷ lệ 3-6% theo Baker, Goldman 1979.

- Tăng tỷ lệ tử vong khi sinh
- Tăng nguy cơ béo phì ở trẻ em.
- Tăng nguy cơ đái tháo đường type 2 sau 10 - 20 năm.
- Biến chứng chuyển hóa.

+ Hạ glucose huyết sơ sinh trong những ngày đầu sau đẻ do tăng insulin thai để đáp ứng với tăng glucose huyết của mẹ.

- + Hạ calci huyết sơ sinh (suy cận giáp chức năng)
- + Đa hồng cầu do giảm oxy huyết
- + Tăng bilirubin huyết do tăng erythropoietin
- + Tăng nguy cơ đẻ non, hội chứng suy hô hấp trẻ sơ sinh.

6. Chẩn đoán đái tháo đường thai nghén

Chẩn đoán đái tháo đường thai nghén cho tới nay có nhiều tiêu chuẩn chẩn đoán mỗi một tiêu chuẩn đáp ứng một tiêu chí nhất định.

Bảng 1. Tiêu chuẩn của Coustan và Carpenter, NDDG
(National data Diabetes Group)

Thời gian	NDDG	Cous tan and Carpenter
Lúc đói	≥ 105 mg % (5,8 mmo1/l)	≥ 95 mg % (5,3 mmo1/l)
60 phút	≥ 190 mg % (10,6 mmo 1/l)	≥ 180 mg % (10,0 mmo1/l)
120 phút	≥ 165 mg % (9,2 mmo 1/l)	≥ 155 mg % (8,6 mmo1/l)
180 phút	≥ 145 mg % (8,1 mmo 1/l)	≥ 140 mg % (7,8 mmo1/l)



Bệnh nhân uống 100 gam glucose và tiến hành xét nghiệm ở các thời điểm lúc đói 60 phút, 120 phút và 180 phút. Bệnh nhân được chẩn đoán là bị đái tháo đường thai nghén khi có ít nhất 2 giá trị trong bảng trên, nếu có một giá trị được chẩn đoán là rối loạn dung nạp glucose.

Bảng 2. So sánh các tiêu chuẩn chẩn đoán của đái tháo đường thai nghén nghiệm pháp gây tăng đường huyết bằng đường uống 100 gam đường

Thời gian	O'sullivan - Mahan định lượng glucose ở máu toàn phần (mg/dl)	NDDG, định lượng glucose ở huyết tương mg/dl	Carpenter - Coustan định lượng glucose ở huyết tương mg/dl
Lúc đói	90	105	95
1h	165	190	180
2h	145	165	155
3h	125	145	140

Nghiệm pháp này phải được tiến hành khi người bệnh đã nhịn đói qua đêm ít nhất là 8 giờ và không quá 14 giờ. Ba ngày trước bệnh nhân phải thực hiện chế độ ăn chuẩn với ≥ 150 gam carbohydrat / ngày.

Khi người bệnh có từ 2 giá trị trong bảng trở lên, được chẩn đoán là đái tháo đường thai nghén.

Một số tiêu chuẩn mới được đề nghị áp dụng trong chẩn đoán đái tháo đường thai nghén gần đây.

* **Tiêu chuẩn ADIPS 1991** (Australian Diabetes in pregnancy Society)

- Bệnh nhân uống 75 g glucose đánh giá kết quả chẩn đoán đái tháo đường thai nghén khi glucose huyết lúc đói ≥ 99 mg/dl (5,5 mmol/l) hoặc glucose huyết sau uống 75g glucose 2 giờ ≥ 144 mg/dl (8,0 mmol/l).



**THƯ VIỆN
HUBT**

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

* **Theo ADA 2000:** American Diabetes Association.

Được chẩn đoán là đái tháo đường khi glucose huyết lúc đói ≥ 126 mg /dl (7,0 mmol/l) hoặc glucose huyết ở thời điểm bất kỳ ≥ 200 mg/dl(11,1 mmol/l) kiểm tra ít nhất hai lần. Nếu không có kết quả trên thì đối với nhóm nguy cơ trung bình và nguy cơ cao có thể tiến hành theo các cách sau:

Cách 1: Thực hiện nghiệm pháp chẩn đoán mà không cần áp dụng test sàng lọc trước.

Cách 2: Thực hiện test sàng lọc với 50 g glucose và định lượng glucose huyết sau 1 giờ. Tiếp tục thực hiện nghiệm pháp chẩn đoán nếu glucose huyết > 130 mg/dl.

- + Nghiệm pháp chẩn đoán có thể áp dụng theo phương pháp:
 - Tiêu chuẩn coustan - Carpenter: uống 100g glucose
 - ADA, WHO: uống 75 g glucose và đánh giá kết quả như sau:

Lúc đói	≥ 95 mg /dl (5,3 mmol / l)
60 phút	≥ 180 mg /dl (10,0 mmol / l)
120 phút	≥ 155 mg /dl (8,6 mmol / l)

Được chẩn đoán đái tháo đường thai nghén khi có từ 2 giá trị trong bảng trở lên.

* Test sàng lọc đái tháo đường thai nghén: áp dụng test sàng lọc của O'sullivan 1964 cho sản phụ uống 50 gam glucose ở thời điểm bất kỳ. Định lượng glucose máu tĩnh mạch sau 1 giờ.

Đánh giá kết quả như sau;

- Lấy ngưỡng glucose ≥ 140 mg /dl (7,8 mmol / l) độ nhạy của test $\approx 80\%$.
- Lấy ngưỡng glucose ≥ 130 mg /dl (7,2 mmol / l) độ nhạy của test $\approx 90\%$.



* Test sàng lọc còn được áp dụng rộng rãi với đối tượng có nguy cơ trung bình và cao.

+ **Đối tượng có nguy cơ trung bình:** tiến hành ở tuần thứ 24 - 28 của thai kỳ:

- **Bước 1:** Test dung nạp glucose với 75 g glucose uống cho tất cả các đối tượng.

Nếu kết quả ĐH đói < 95 mg % (5,3 mmol/l)

1 h < 180 mg % (< 10 mmol/l)

2 h < 155 mg % (< 8,6 mmol/l)

Tiếp đó tiến hành bước thứ hai:

- **Bước 2:** Uống 50 gam glucose định lượng glucose huyết tĩnh mạch sau 1 giờ nếu:

lúc đói glucose huyết > 130 mg % (7,2 mmol/l)

lúc no glucose huyết > 140 mg % (7,8 mmol/l)

=> Tiến hành nghiệp pháp uống 100 g glucose lúc đói và đánh giá.

Lúc đói < 95 mg % (5,3 mmol/l).

1h < 180 mg % (< 10 mmol/l).

2h < 155 mg % (< 8,6 mmol/l).

3h < 140 mg % (< 7,8 mmol/l).

Nếu có bất kỳ một giá trị nào bất thường mà bệnh nhân có thì phải tiến hành lại nghiệm pháp tăng glucose huyết đường uống 100 g glucose trong vòng 4 tuần sau để đánh giá lại và xác định chẩn đoán.



7. Điều trị ĐTD thai nghén

7.1 Chế độ ăn

Khi được chẩn đoán đái tháo đường thai nghén hoặc rối loạn dung nạp glucose khi có thai phải được điều trị, biện pháp điều trị đầu tiên là chế độ ăn. Một chế độ ăn phù hợp với tình trạng mang thai ở người phụ nữ phải đạt được những mục tiêu sau:

- Không gây tăng glucose huyết lúc đói và glucose huyết sau ăn.
- Không ảnh hưởng tới sự tăng cân của mẹ, đảm bảo thai nhi phát triển bình thường.
- Bữa ăn chia nhỏ làm nhiều lần trong ngày.
- Đảm bảo đủ vitamin và các yếu tố vi lượng.

Đã có nhiều nghiên cứu về chế độ ăn đối với người bị đái tháo đường thai nghén nói chung các kết quả nghiên cứu đều cho kết luận tương tự nhau về chế độ ăn như sau: (Taylor, Mary 2001)

Chế độ ăn đảm bảo năng lượng 25 - 35 Kcal / kg cân nặng lý tưởng.

Thành phần:

Carbonhydrat: chiếm 40 - 55%

Protid: chiếm 20%

Chất béo: chiếm 25 - 40%

Chia làm 3 bữa chính và 3 bữa phụ. Người bệnh phải được chuyên gia dinh dưỡng tư vấn một cách cụ thể về phương pháp tính toán thành phần thực phẩm và chia các bữa cho phù hợp.

- Xác định nhu cầu năng lượng với trọng lượng lý tưởng.
- + Nhu cầu năng lượng từ 25 - 35 Kcal/ kg trọng lượng lý tưởng.



+ Chỉ tăng 0,45 kg/tháng ở tháng đầu thai kỳ, tăng 0,2 - 0,35 kg/tuần trong những tháng cuối kỳ (6 tháng).

- Chia 6 bữa/ngày, 3 bữa chính và 3 bữa phụ.

Thành phần thực phẩm được phép sử dụng:

- Carbonhydrat 40 - 55% hoặc ≥ 150 gam /ngày

- Protein 20 % hoặc ≥ 74 gam /ngày

- Béo chiếm 25 - 40 %

Tăng chất xơ trong thực phẩm: rau xanh, loại củ, quả...

Kiểm tra đường huyết lúc đói và sau ăn thường xuyên để đánh giá hiệu quả của chế độ ăn.

7.2. Luyện tập

Đối với phụ nữ có thai, vấn đề luyện tập phải hết sức thận trọng bởi tác động của luyện có thể gây tăng cơn co tử cung, tăng nhịp nhanh, đặc biệt đối với tim thai, gây ceton niệu ở người mẹ. Hình thức luyện tập với người phụ nữ mang thai bị đái tháo đường thai nghén là đi bộ chậm hàng ngày đi 15 - 20 phút hoặc đạp xe dạo chơi 20 - 30 phút/ngày.

7.3. Thuốc hạ đường huyết

- Sulfonylurea: nói chung thuốc Sulfonylurea ít qua rau thai. Đã có nhiều nghiên cứu về vấn đề sử dụng thuốc hạ glucose huyết bằng đường uống, chưa có nghiên cứu nào cho thấy ảnh hưởng thuốc này lên sự phát triển bất thường của thai. Nhưng các tác giả đều khuyến cáo không nên sử dụng thuốc uống hạ glucose huyết đường uống cho phụ nữ có thai bị đái tháo đường thai nghén.

- Insulin: các tác giả đều thống nhất nếu sử dụng chế độ ăn phù hợp nhưng glucose huyết lúc đói vẫn cao > 126 mg /dl (7,0 mmo l/l) hoặc glucose huyết sau ăn 2 giờ > 155 mg/dl (8,6 mmo l/l) ta nên bắt đầu điều trị bằng insulin.

+ Liều điều trị insulin /ngày: theo Metzger Boyd năm 2001. Liều insulin khởi đầu 0,5 – 1,4 UI/kg/ngày, có thể chia 2 lần/ngày trước khi ăn nếu dùng insulin bán chậm, có thể chia 3 - 4 lần nếu dùng insulin nhanh.

Mục tiêu phải đạt được:

- Glucose huyết lúc đói < 100 mg /dl (5,0 mmo l/l)
- Glucose huyết sau ăn 2 giờ < 130 mg/dl (7,2 mmo l/l).

Tổng liều iusulin theo glucose huyết mao mạch

Thời gian	Glucose huyết mao mạch	Iusulin
Glucose lúc đói	148 mg/dl (8,2 mmo l/l)	28 ui bán chậm, chia 2 lần
1 giờ sau ăn sáng	206 mg/dl (11,4 mmo l/l)	28 ui bán chậm, chia 2 lần
1 giờ sau ăn trưa	152 mg/dl (8,4 mmo l/l)	14 ui nhanh, 28 ui bán chậm
1 giờ sau ăn tối	198 mg/dl (11,0 mmo l/l)	9 ui nhanh, 10 ui bán chậm

Liều lượng insulin ở mỗi bệnh nhân đều rất khác nhau, vì vậy liều lượng insulin trong bảng chỉ để tham khảo. Muốn đạt liều điều trị cho từng bệnh nhân cụ thể phải dò từ liều thấp và tăng dần cho tới khi đạt mục tiêu điều trị thì duy trì liều điều trị.

Liều điều trị cũng rất thay đổi từng ngày phụ thuộc vào mức độ glucose huyết.

7.4. Điều trị lúc chuyển dạ và đẻ

Trong quá trình chuyển dạ ở phụ nữ đái tháo đường thai nghén, người mẹ có thể xuất hiện hạ glucose huyết do chuyển dạ kéo dài hoặc do liều lượng insulin quá cao gây chuyển dạ



sớm. Vì vậy trong quá trình chuyển dạ nên luôn duy trì glucose huyết người mẹ ở khoảng 110 mg % (6,1. mmo l/l) kèm theo 1 - 2 ui insulin nhanh 1 giờ/ lần và truyền tinh mạch 7,5 gam dextrose /giờ.

Hướng dẫn dùng iusulin giai đoạn chuyển dạ:

- Truyền dịch tinh mạch:

+ Glucose huyết > 130mg % (7,2. mmo l/l) truyền ringer lactat với tốc độ 125ml/giờ và duy trì đường truyền tinh mạch.

+ Glucose huyết < 130 mg% (7,2 mmo l/l). Truyền Ringerlactate để giữ ven và truyền dextrose 5% tốc độ 125 ml/giờ.

- Truyền insulin:

+ 25 ui insulin nhanh trong 250 ml NaCl 0,9% tùy lượng glucose huyết ở bảng dưới để quyết định liều lượng truyền.

Glucose mg% (mmo l/l)	Đơn vị insulin/giờ ui/giờ	Tốc độ truyền (ml /giờ)
< 70 mg% (< 3,9 mmo l/l)	Không	Không
71 -90 mg% (3,9 - 5,0)	0,5	5
91 -110 mg% (5,1 - 6,1)	1	10
111 -130 mg% (6,2 - 7,2)	2	20
131 -150 mg% (7,3 - 8,3)	3	30
151 -170 mg% (8,4 - 9,4)	4	40
171 -190 mg% (9,5 - 10,1)	5	50
> 190 mg %(> 10,6)	5 - 6 và kiểm tra ceton niệu	60 - 7 0 kiểm tra tình trạng toan máu



7.5. Hạ glucose huyết

Thai nhi có thể bị hạ glucose huyết trong vòng 48 giờ sau đẻ, được chẩn đoán là hạ glucose huyết khi đường huyết < 30 mg% (< 1,7 mmol/l). Nguyên nhân hạ glucose huyết ở trẻ sơ sinh là do tăng insulin máu ở trẻ sơ sinh, giảm tiết glucagon và catecholamin dẫn tới giảm sản xuất glucose ở gan và giảm oxy hóa acid béo tự do. Để tránh hạ glucose huyết cho trẻ sơ sinh ở người mẹ bị đái tháo đường thai nghén, nên cho trẻ uống sớm dung dịch glucose 10% ngay sau đẻ hoặc truyền glucose 5% tinh mạch.

IV. BỆNH BÉO PHÌ

1. Đại cương

Béo phì là một hội chứng đặc trưng bởi sự tăng tuyệt đối của khối mỡ cơ thể: béo phì là một triệu chứng do nhiều nguyên nhân và sinh lý bệnh cho tới nay chưa sáng tỏ hoàn toàn.

- Béo phì là một tình trạng bệnh lý bị tác động bởi nhiều yếu tố.

Sự thay đổi trọng lượng cơ thể cho thấy nếu năng lượng đưa vào lớn hơn năng lượng tiêu thụ thì sự tăng cân sẽ xuất hiện. Điều hoà trọng lượng cơ thể là phức hợp tương hỗ của nhiều yếu tố: dinh dưỡng, yếu tố về gen, xã hội, hành vi, tâm sinh lý và nhiều yếu tố khác chưa hiểu rõ hết.

Đây là một bệnh rất thường gặp và là một yếu tố làm tăng tỷ lệ bệnh tật, tăng tỷ lệ tử vong, giảm năng suất lao động ở người mắc bệnh.

Nói chung béo phì là nguồn gốc của vấn đề sức khỏe cộng đồng bởi các hậu quả của nó ảnh hưởng lên các cá nhân về mặt thể chất, tâm lý xã hội. Điều trị cho tới nay còn nhiều khó khăn và tốn tiền của.



2. Đặc điểm dịch tễ

Tăng cân quá mức và bệnh béo phì hiện nay là một bệnh về dinh dưỡng thường gặp nhất và mang tính chất toàn cầu. Đối với các nước phát triển cho thấy tỷ lệ mới mắc và tần suất của bệnh tăng rõ rệt theo thời gian. Các thông số dịch tễ học về béo phì cũng được thay đổi theo thời gian kể cả tiêu chuẩn chẩn đoán béo phì. Từ 1997 đến nay: Theo NHAS (National Health Assessment Survey) cho thấy có 64 triệu người mắc bệnh béo phì chiếm 1/3 số người lớn trên thế giới.

Tỷ lệ bệnh béo phì tăng nhanh. (Carroll)

1960 - 1962 người từ 20 - 70 tuổi: 43,3%.

1988 - 1994 người > 20 tuổi: 54,9%.

Song song với tỷ lệ bệnh béo phì tăng nhanh thì chi phí cho điều trị cũng tăng vọt, từ năm 1995 đến 1997 toàn bộ chi phí cho chăm sóc sức khỏe ở người béo phì là 100 tỷ đô la, trong đó 500 triệu USD được sử dụng trực tiếp cho điều trị bệnh liên quan tới béo phì.

Ở Pháp 1998: tỷ lệ béo phì chiếm 17% dân số, sự chênh lệch tỷ lệ còn tùy theo từng vùng, tỷ lệ cao ở phía đông và thấp nhất ở vùng Paris.

Bệnh béo phì thường gặp ở nữ > nam và tăng theo tuổi, tuy nhiên trong một số nghiên cứu gần đây cho thấy tỷ lệ trẻ em béo phì tăng một cách đáng chú ý.

Các nước châu Âu và nước công nghiệp phát triển có tỷ lệ gặp trên 20% dân số.

Điều kiện kinh tế xã hội: chế độ dinh dưỡng tăng, phong cách sống với hưởng thụ nhiều và ít vận động cũng làm cho tỷ lệ bệnh tăng.



– Ở Việt Nam: thống kê của BS Trần Thị Ngọc Bích Bệnh viện Nhi Đồng 1.

+ 1994: trẻ em béo phì gặp 2,2% số trẻ em đến khám tại viện

+ 1995: trẻ em béo phì 5,4% số trẻ em đến khám

+ 1996: trẻ em béo phì 7,9% số trẻ em đến khám tại viện

3. Nguyên nhân - bệnh sinh

3.1. Nguyên nhân

a. Béo thường có tính chất gia đình:

– Do ăn nhiều và thức ăn có nhiều năng lượng, đặc biệt ở các nước phát triển sử dụng các thức ăn nhanh có chứa > 35% chất béo.

– Yếu tố di truyền:

69% người béo phì có bố, mẹ béo phì.

18% bố hoặc mẹ béo phì.

7% người bệnh béo phì trong khi bố mẹ bình thường.

– Ít vận động đóng vai trò rất quan trọng trong quá trình xuất hiện béo phì, sự phát triển khoa học, sự tiến bộ trong kỹ thuật thông tin và giao thông làm cho con người càng ít vận động. Trẻ em tăng cân nhanh một phần có vai trò của phương tiện nghe nhìn: ti vi, video, game và ngay cả trường học cũng ít quan tâm tới môn học hoạt động thể lực.

b. Do thần kinh nội tiết:

– Vùng dưới đồi: gây béo phì khi bị tổn thương, bệnh ít gặp.

– Đa nang buồng trứng: đa nang buồng trứng gây rối loạn kinh nguyệt, rậm lông, tăng huyết áp, tăng androgen, kháng insulin và béo phì gặp 50% bệnh nhân



- Cường vỏ thượng thận (H. C Cushing).
- Suy giáp: suy giáp làm rối loạn chuyển hóa nước điện giải, làm giảm natri và giữ nước gây tăng cân, điều này hoàn toàn khác với tăng cân do béo.
- U tụy nội tiết (insulinoma): do tăng insulin gây hạ glucose và bệnh nhân phải ăn nhiều dẫn tăng cân.
- Hội chứng phì sinh dục (Babinski - Froehlich).

c. Béo phì do gen:

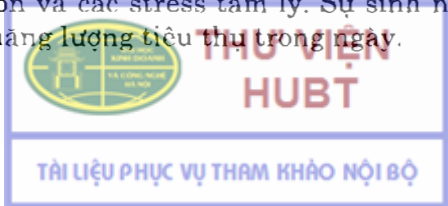
- Đột biến gen sản xuất leptin hoặc đột biến receptor của leptin.
- Đột biến gen khác:
 - + Gen tổng hợp POMC.
 - + Gen sản xuất Prohormone convertase - 1 (PC - 1).
 - + Me - 4 Receptor.
 - + PPAR - 2 (Peroxisome Proliferator Activator - receptor 2).

d. Bệnh hiếm gặp:

- Hội chứng Laurence - Moon, Biedl - Bardet.
- Hội chứng Prader - Willi.

3.2. Sinh bệnh học của béo phì

Sự tiêu thụ năng lượng của cơ thể được chia làm nhiều thành phần khác nhau, chuyển hóa cơ sở là năng lượng được tiêu thụ ở trạng thái không hoạt động và là tiêu thụ năng lượng do quá trình hoạt động sinh lý để duy trì nhiệt độ cơ thể. Tiêu thụ năng lượng trạng thái cơ sở (CHCS) chiếm xấp xỉ 60 - 70 % tổng số năng lượng tiêu thụ trong cả ngày. Một số yếu tố làm tăng quá trình sinh nhiệt như: tiêu hóa thức ăn, thay đổi nhiệt độ môi trường xung quanh cơ thể, một số thuốc, sự thay đổi nồng độ hormon và các stress tâm lý. Sự sinh nhiệt này chiếm 20- 30% tổng năng lượng tiêu thụ trong ngày.



Cơ thể sống và tồn tại trong môi trường luôn biến đổi và rất năng động, vì vậy năng lượng tích lũy và tiêu thụ phải được cân bằng theo thời gian cũng như với trọng lượng cơ thể. Nếu năng lượng đưa vào cao hơn năng lượng tiêu thụ dẫn tới hình thành cân bằng dương tính và sẽ xuất hiện sự tích lũy ở dạng mỡ tạng (mỡ trắng) và tăng cân. Theo thời gian thì sự tăng cân diễn ra từ từ bởi có sự bù trừ để tạo cân bằng giả giữa năng lượng tiêu thụ và năng lượng tích lũy.

Ở người béo phì có sự cân bằng dương tính và sự tích lũy năng lượng tăng do năng lượng nạp vào quá nhiều trong khi đó năng lượng tiêu thụ giảm do nhiều yếu tố kết hợp: ăn nhiều, ít vận động... cơ chế này nói chung là phù hợp với trẻ em và thiếu niên nhưng khó giải thích đầy đủ ở người lớn bởi ảnh hưởng của nhiều yếu tố phối hợp (gen, môi trường, giảm hormon sinh dục do mãn kinh...). Béo phì xảy ra khi cung cấp năng lượng vượt trội so với tiêu thụ năng lượng và tiến triển thành nhiều giai đoạn:

a. Cân bằng năng lượng dương tính: (dư thừa)

- Tăng cung cấp thức ăn:
- + Ăn nhiều quá mức cần thiết hàng ngày.
- + Thức ăn nhiều mỡ (mỡ động vật).
- + Lipid: ít sinh nhiệt và ít gây ngán trong khi ăn. Cho nhiều năng lượng (9 Kcal/gr). Lipid luôn có xu hướng tích lũy, càng tích lũy nhiều khi kèm theo uống bia, rượu.
- + Ăn ít thức ăn sinh nhiệt nhanh (Protid).
- + Có thể do vùng hạ đồi (trung tâm chỉ huy cảm giác no/đói) giảm tiết serotonin làm mất cảm giác no/đói.
- Giảm tiêu tốn năng lượng:
- + Ít hoạt động thể lực dẫn tới giảm khối cơ và do đó giảm tiêu tốn năng lượng.



- + Tạo cân bằng mới (cân bằng dương tính).
- + Tăng cân dẫn tới tăng tuyệt đối khối tế bào hoạt động, nếu chế độ ăn ổn định phải vận động để duy trì cân nặng.

b. Chóng quá cân: giảm chế độ ăn sẽ dẫn tới giảm sinh nhiệt sau ăn → giảm khối lượng cơ thể → giảm CHSH và tăng chuyển hóa do vận động thể lực, hai cơ chế này cạnh tranh nhau để hạn chế sự giảm cân quá mức.

c. Điều hoà chế độ ăn sinh lý: vai trò thần kinh nội tiết “Nút Leptine - Neuropeptide Y- **NPY**”.

NPY là một Neuropeptide của vùng hạ đồi, đây là chất kích thích ăn mạnh nhất và điều hoà bởi nồng độ leptin có tác dụng ức chế bài tiết NPY. Hormon leptin do mô mỡ tiết ra có vai trò thông tin cho vùng hạ đồi về khối lượng mỡ tích lũy trong cơ thể. Béo phì gia đình người ta thấy có sự đột biến gen **Ob** sản xuất leptin và thụ thể Leptin.

d. Điều hoà tiêu tốn năng lượng: chủ vận thụ thể beta-adrenergic gây tăng tiêu thụ năng lượng và giảm glucose huyết.

Tăng nồng độ leptin do tăng khối mỡ dự trữ dẫn tới giảm cảm giác ngon miệng, tăng phân hủy mỡ và tăng sinh nhiệt.

4. Chẩn đoán và phân loại

4.1. Lâm sàng

a. Hỏi bệnh

Xuất hiện và diễn biến của béo phì: cân nặng lúc sinh và thời gian bắt đầu tăng cân, thời gian ngừng hút thuốc lá, chơi thể thao hay không, cường độ và loại thể thao đang chơi..

- Giai đoạn nào tăng cân, giảm cân, ổn định, cân nặng tối đa đã đạt được.
- Số lần tác dụng của phương pháp làm giảm cân trước đó.



- Hiện tại: cân nặng, phương pháp giảm cân được áp dụng.
- Tiền sử gia đình: béo phì, tăng huyết áp, đái tháo đường, bệnh chuyển hóa khác.

* Chế độ ăn: rất cần thiết để tiên lượng hậu quả điều trị bằng ăn kiêng.

- Chất lượng thức ăn: mỡ, thịt, rau (chú ý mỡ bão hòa)
- Ăn thêm nhiều bữa: chủ yếu ăn thêm glucid.
- Cơn thèm ăn vô độ.
- Ăn quá nhiều trong các bữa.

* Tiêu tốn năng lượng:

- Nghề nghiệp và hoạt động xã hội.
- Chơi thể thao.

* Diễn biến tâm lý: để xác định tính mềm dẻo trong chế độ ăn kiêng:

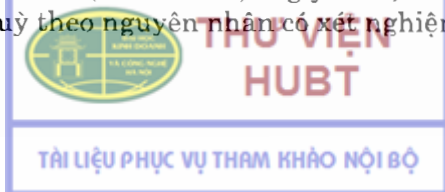
- Nhu cầu giảm cân.
- Yếu tố xã hội: hoà nhập.
- Tài chính.

b. Khám:

- Xác định chẩn đoán (cân nặng, chiều cao).
- Chẩn đoán phân biệt.
- Phân độ béo phì.
- Đo huyết áp.
- Tìm biến chứng.

4.2. Xét nghiệm

a. *Xét nghiệm cơ bản:* glucose huyết lúc đói và 2 giờ sau ăn, thành phần mỡ máu (cholesterol, triglycerid, HDL, LDL) A. uric, creatinin và tùy theo nguyên nhân có xét nghiệm phù hợp.



b. Phương pháp xác định béo phì:

– Theo lý thuyết:

+ Đo tỷ trọng cơ thể (dùng Hêlium).

- Siêu âm, cắt lớp vi tính: tính độ dày lớp mỡ dưới da.
- Nghiên cứu chuyển hóa nước, điện giải bằng đồng vị phóng xạ trong cơ thể.

– Phương pháp nhân trắc học: áp dụng rộng rãi

+ Đo nếp da vùng cơ tam đầu bằng dụng cụ đặc biệt:

Béo phì: Nam > 20 mm.

Nữ > 25 mm.

– **Đo tỷ lệ vòng eo/ hông:** (ngang rốn/ ngang háng chỗ to nhất).

Béo phì: Nam > = 1.

Nữ > = 0.85.

+ Công thức dùng để ước lượng béo phì:

– Công thức Lorentz: cân nặng lý tưởng.

$$P = T(\text{cm}) - 100 - (T(\text{cm}) - 150) / N$$

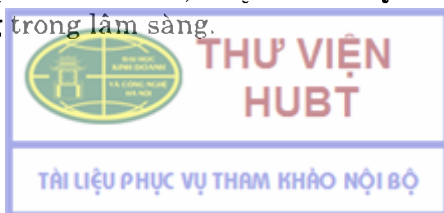
N: 2 ở nữ.

4 ở nam.

Theo công thức này thì béo phì được xác định khi $P > 20\%$ cân nặng lý tưởng.

+ Chỉ số khối cơ thể: đây là chỉ số chủ yếu được dùng để đánh giá béo phì và tỷ số tương hợp với khối mỡ cơ thể.

BMI (Body Mass Index) hay chỉ số **Quetelet**. Là chỉ số thường áp dụng trong lâm sàng.



BMI = cân nặng(kg)/ chiều cao(m²)

Theo số liệu của Viện dinh dưỡng Hà Nội người 26 - 40 tuổi sống tại miền Bắc.

BMI ở nam: $19,72 \pm 2,81$.

ở nữ: $19,75 \pm 3,14$.

Theo WHO: người bình thường: BMI: 25 (23 - 25) ở nam.

BMI: 21 (18,7 - 23,8) ở nữ.

BMI > 25: quá cân.

BMI > 27: béo phì.

4.3. Chẩn đoán phân biệt

- Phù: suy tim, hội chứng thận hư, xơ gan....
- Hội chứng Cushing: lớp mỡ tập trung ở vùng trung tâm (mặt, cổ, thân).
- Khối u mỡ: không có tăng cân, khối u khu trú một vị trí có thể to gây biến dạng.

4.4. Phân loại

- Phân độ béo phì:

Độ	BMI	Lâm sàng
Độ I	25 - 30	Quá cân
Độ II	31 - 35	Béo phì
Độ III	36 - 40	Béo phì vừa
Độ IV	> 40	Béo phì nặng



Phân loại BMI theo WHO 1998

Xếp loại	BMI
Gầy	< 18,5
Trung bình	18,5 – 24,9
Thừa cân	25 – 29,9
Béo phì:	30
Trung bình	30 – 34,9
Nặng	35 – 39,9
Rất nặng	40

Phân loại theo sự phân bố khối mỡ: sự phân bố khối mỡ này có vai trò của cơ địa di truyền và yếu tố môi trường chi phối.

Béo phì dạng nam: mô mỡ chiếm ưu thế phần trên cơ thể, bụng và các tạng. Dễ có các biến chứng chuyển hóa và tim mạch.

Tỷ lệ eo/ vòng hông ≥ 1 .

5. Biến chứng

5.1. Tăng nguy cơ tử vong

Tăng cân quá mức và béo phì bản thân không phải là nguyên nhân trực tiếp gây tử vong mà do quá trình biến chứng chuyển hóa: tăng lipid huyết, đái tháo đường ...và do bệnh thường diễn biến nặng trên người béo phì như:

- Ngoại khoa: nguy cơ khi gây mê, phẫu thuật.
- Nội khoa: nhiễm khuẩn nặng.
- Sản khoa: đẻ khó.

Do nguy cơ ung thư hóa: tăng tỷ lệ ung thư vú và nội mạc tử cung do chuyển androgen ở mô mỡ thành oestrogen tương đối nhanh, ung thư đại tràng tăng ở người béo phì, bệnh lý buồng trứng (đa u nang buồng trứng).



5.2. Biến chứng tim mạch, bệnh lý mạch máu não

Béo phì và béo bụng là yếu tố nguy cơ rất rõ rệt tới bệnh lý tim mạch và mạch máu não, mà nguyên nhân chính là do tăng huyết áp, tăng LDL - C, tăng triglycerid, tăng VLDL-c, tăng cholesterol, tăng fibrinogen huyết, tăng PAI - 1 (plasminogen Activator Inhibitor -1) và tăng insulin.

Qua nghiên cứu Framingham(26 năm) cho thấy ở người có BMI > 30 có nguy cơ bệnh lý tim mạch từ 26 - 46% so với người có cân nặng lý tưởng.

Theo Nurses health Study nghiên cứu 10.000 phụ nữ trong 14 năm cho thấy nguy cơ tim mạch ở người có BMI từ 25-28,9 cao gấp 2 lần so với nhóm có BMI < 21, ở nhóm BMI > 29 thì nguy cơ tim mạch cao gấp 3 lần so với nhóm có BMI < 21. Trong nghiên cứu Cohort cho thấy ở người có BMI > 22 thì khi cứ tăng BMI lên 1 thì nguy cơ tim mạch tăng 10%.

a. **Tăng huyết áp:** cân nặng và huyết áp tiến triển một cách song song, theo nghiên cứu Intersalt trên 10.000 người cho thấy khi tăng 10 kg trọng lượng cơ thể thì huyết áp tâm thu tăng 3mmHg và huyết áp tâm trương tăng 2,3 mmHg và tăng 12% nguy cơ mạch vành và tăng 24% nguy cơ đột quỵ.

b. **Suy tim:** béo phì là yếu tố nguy cơ độc lập đối với suy tim xung huyết và mạch vành (đau thắt ngực, đột tử, nhồi máu cơ tim).

- Suy tim trái: do béo phì, tăng huyết áp và suy vành
- Suy tim phải: trong trường hợp có suy hô hấp.
- Tai biến mạch máu não: chảy máu não, nhồi máu não.

c. **Suy tĩnh mạch:** thường do cơ học mà nguyên nhân là do béo phì kiểu nữ gây viêm tĩnh mạch, rối loạn dinh dưỡng chi dưới (loét các chỗ tĩnh mạch giãn).



5.3. Biến chứng chuyển hóa

Chuyển hóa glucid: tình trạng tăng insulin, kháng insulin và cuối cùng là đái tháo đường type 2, vì vậy phải coi béo phì là yếu tố nguy cơ cao của đái tháo đường.

Chuyển hóa lipid: thường tăng mỡ máu type 4 (tăng triglycerid, tăng VLDL - c) và thường đáp ứng tốt với điều trị.

Thoái hóa mỡ ở gan do rối loạn chuyển hóa mỡ.

Chuyển hóa a.uric: a.uric huyết thường tăng do tăng triglycerid trong quá trình điều trị béo phì vì vậy phải đề phòng cơn tăng a.uric đột ngột do thoái giáng protid có thể gây cơn gút cấp tính.

5.4. Biến chứng cơ học do béo phì

a. *Hô hấp*: hội chứng hạn chế (do lồng ngực di động kém) gây giảm thông khí phế nang tối đa → giảm oxy mô và cơ mạn tính.

Hội chứng khó thở khi ngủ (H.C Pick Wick) gây ngủ gà ban ngày, nhức đầu về buổi sáng, tăng hồng cầu, tăng CO₂, cần kiểm tra thường quy nồng độ oxy máu về đêm. Hội chứng này gặp 50% trường hợp béo phì nặng.

b. *Xương khớp*: do các khớp xương chịu áp lực cao.

- Thoái hóa khớp háng, khớp gối.
- Hoại tử do thiếu máu cục bộ đầu xương đùi.
- Đau lưng, đau thắt lưng, thoát vị đĩa đệm, trượt đốt sống.
- Viêm thần kinh tọa.

5.5. Biến chứng nội tiết

- Đái tháo đường typ 2.
- Rối loạn chức năng sinh dục.
- Rối loạn kinh nguyệt, rụng lông, giảm khả năng sinh sản.



THƯ VIỆN
HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

5.6. Biến chứng khác

- Nhiễm trùng các nếp gấp da nhất là nhiễm nấm.
- Ung thư: đặc biệt là ung thư đại tràng đoạn cuối, ung thư vú gặp cao ở người tuổi mãn kinh.
- Tăng nguy cơ thai sản ở người béo phì có thai: tăng huyết áp, đái tháo đường thai nghén, nhiễm độc thai nghén, thai chết lưu, sảy thai, dị dạng thai.
- Sỏi mật: người béo phì có nguy cơ mắc sỏi mật cao, gan nhiễm mỡ.
- Thận: tắc tĩnh mạch thận, thận hư, suy thận.....

6. Điều trị

6.1. Nguyên tắc điều trị

- Phải điều trị kiên trì, lâu dài, phối hợp nhiều phương pháp.
- Phải điều trị tích cực khi có tăng huyết áp, suy tim.....
- Điều trị phải giảm được cân một cách từ từ đáp ứng được nhu cầu của người bệnh.

6.2. Chế độ ăn giảm năng lượng

- Giảm lượng thức ăn hàng ngày xuống còn 1/4 -1/3 so với trước (khoảng 800-1200 kcal/kg).
- Điều chỉnh hành vi ăn uống của cá nhân và phải thay đổi dần dần cộng với sự giúp đỡ của xã hội, môi trường sống....
- Chế độ ăn hàng ngày: giảm glucid < 60%, lipid hạn chế tối đa, protid có thể dùng 1 gam/kg/ngày.
- + Cung cấp đủ vitamin cần thiết: vitamin tan trong dầu, kali, sắt, acid.amin.



Hạn chế số bữa ăn trong ngày (3 bữa là đủ) tránh ăn loại glucid hấp thu nhanh và các chất béo bão hoà, muối chỉ dùng khoảng 2-4 g/ngày.

Chất dinh dưỡng	500-1000 Kcal/ngày và giảm dần
Lipid	< 30%
Protid	15%
Glucid	55%
Muối	2- 4 g
Calci	1000-1500 mg
Xơ	20-30 g

Cách tính thực đơn dành cho người béo muốn giảm cân được tính theo cân nặng lý tưởng:

Cân nặng lý tưởng = (chiều cao) 2×22

Chế độ ăn:

Lao động nhẹ = IBM \times (20-25 calo)

Lao động trung bình = IBM \times (25- 30 calo)

Lao động nặng = IBM \times (30-35 calo)

Mục tiêu là giảm cân từ từ khoảng 2 - 3 kg/tháng. Phối hợp giáo dục với đề nghị chế độ ăn kiêng cho bệnh nhân, phải theo dõi thường xuyên cân nặng và có biện pháp hỗ trợ tâm lý cho bệnh nhân.

Tăng cường vận động và tập thể dục: áp dụng tùy theo tuổi và các biến chứng đã có ở bệnh nhân hay không, tập thể lực rất hữu ích mặc dù tiêu tốn năng lượng tương đối ít trong khi tập luyện.

Phải chia chế độ ăn làm 2 giai đoạn: giai đoạn giảm cân và giai đoạn củng cố kết quả.



6.3. Điều trị nội khoa

Thuốc dùng để điều trị béo phì đã được áp dụng trên 50 năm. 1995 ở Mỹ riêng tiền chi phí cho dùng thuốc điều trị béo phì là 500 triệu đô la. Có nhiều thuốc trước kia được sử dụng điều trị béo phì ngày nay đã không được FDA công nhận và cấm sử dụng như: ephedrin, fluoxetin, caffein. Một số thuốc khuyến hạn chế sử dụng như: mazindol, phenternin, benzaphetamin và Phendinetrazi.

a. *Các dẫn xuất Amphetamin* (amferamom, mefenorex) có tác dụng làm giảm cảm giác thèm ăn, không nên dùng kéo dài (15 ngày) vì nguy cơ quen thuốc, rối loạn trí nhớ.

b. *Fenfluramine và deFenfluramine* (isemeride, Ponderal) thuốc có tác dụng lên trung tâm hoạt động của serotonin và ức chế cảm giác thèm ăn nhất là đồ ngọt. Thuốc điều trị sau 28 tuần giảm được 15,6% trọng lượng so với trước điều trị.

Thuốc có thể có tác dụng phụ gây tổn thương van tim (báo cáo 1997 có 24 trường hợp) nhưng sau đó FDA nghiên cứu hồi cứu 113 trường hợp cho thấy không có trường hợp nào tổn thương van tim do thuốc.

Tuy nhiên vẫn khuyến cáo cẩn thận khi sử dụng.

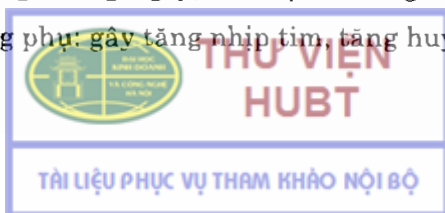
c. *Orlistat*: có nguồn gốc tổng hợp từ lipstatin, thuốc có tác dụng ức chế hoạt động của enzym lipase của dạ dày và tụy dẫn tới giảm khả năng hấp thu chất béo của ruột, tăng bài tiết triglycerid qua phân. Sau điều trị 24 tuần giảm được 9,8% trọng lượng cơ thể. liều lượng: 120 mg/ngày chia 3 lần

Tác dụng phụ: giảm vitamin hoà tan trong mỡ: P. E.carotin, ia phân mỡ.

d. *Sibutranin*: thuốc có tác dụng ức chế vòng vào lại của serotomin, dopamin và ephedrin, tác dụng chính là gây chán ăn.

Liều lượng: 15 mg/ ngày, điều trị 12 tuần giảm 6% trọng lượng.

Tác dụng phụ: gây tăng nhịp tim, tăng huyết áp nhẹ.



e. *Thuốc chủ vận adrenergic*: có tác dụng giảm cân, tăng tiêu thụ năng lượng, chống tăng glucose huyết, tăng lượng mỡ vàng (Brown adipostise).

f. *Leptin*: có tác dụng gây chán ăn, tăng tiêu phí năng lượng.

g. *Thuốc choán chỗ dạ dày*: là loại khi ăn vào sẽ hút nước làm dạ dày căng to.

h. *Thuốc an thần*: khi béo phì có nhiều liên quan tới trầm cảm, stress tâm thần.

i. *Vận động thân thể*: có lợi nhiều mặt, tùy từng trường hợp cụ thể để áp dụng, tâm lý liệu pháp cũng rất cần thiết để giảm cảm giác bệnh tật, tạo phần khởi trong điều trị, đặc biệt nên tạo thành nhóm điều trị sẽ hữu ích hơn.

6.4. Điều trị phẫu thuật

Chỉ áp dụng trong một số trường hợp đặc biệt khi áp dụng phương pháp tiết chế và dùng thuốc đúng mức bị thất bại.

Phẫu thuật tạo hình dạ dày: hạn chế chỉ định (nên áp dụng người béo phì nặng).

Nối tắt đường tiêu hóa (By-pass): nối hồng-hồi tràng nhưng có nguy cơ mất calci, tiêu chảy, giảm protid huyết, hấp thu vitamin B12 giảm, giảm cân nhanh.

Phẫu thuật cắt mỡ (chính hình thẩm mỹ), chỉ áp dụng sau khi đã giảm cân, cắt mỡ bụng, mỡ

V. ĐIỀU TRỊ TĂNG HUYẾT ÁP Ở BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

1. Đại cương

Con người phát hiện tăng huyết áp cách đây 100 năm và tăng huyết áp đã được đề cập. Khoảng 50 năm trở lại đây thuốc điều trị huyết áp mới được phát hiện, đã cải thiện đáng kể tỷ lệ biến chứng tim mạch do tăng huyết áp.



Tăng huyết áp ở bệnh nhân đái tháo đường rất thường gặp và là yếu tố làm tăng mức độ nặng của đái tháo đường. Tỷ lệ tăng huyết áp ở các bệnh nhân này cao hơn ở người không bị đái tháo đường. Tăng huyết áp ở bệnh nhân đái tháo đường làm tăng nguy cơ tim mạch, bệnh lý mạch vành và đột quỵ lớn 2-3 lần so với ở người không mắc đái tháo đường. Ở Mỹ tăng huyết áp chiếm tỷ lệ hơn 20% dân số trên 15 tuổi. Khi tuổi thọ trung bình tăng kèm theo tỷ lệ bệnh lý chuyển hóa và tăng huyết áp sẽ trở thành vấn đề lớn của chăm sóc sức khỏe cộng đồng.

Bệnh thận do đái tháo đường là một nguyên nhân làm tăng huyết áp ở bệnh nhân đái tháo đường, tỷ lệ này tăng theo thời gian bị bệnh đái tháo đường và có tương quan chặt chẽ với các biến chứng mạn tính khác. Ở các nước công nghiệp phát triển thì bệnh thận do đái tháo đường là một nguyên nhân thường gặp của suy thận giai đoạn cuối, chiếm 1/4 trường hợp cần lọc máu hoặc ghép thận. Microalbumin niệu dương tính thường xuất hiện sớm và là yếu tố dự đoán rất có giá trị về nguy cơ tim mạch sớm ở bệnh nhân đái tháo đường.

Bệnh nhân đái tháo đường có nguy cơ mắc bệnh lý mạch máu lớn cao gấp 2-3 lần người không mắc đái tháo đường. Đây có thể là hậu quả của bệnh đái tháo đường nhưng cũng có sự góp phần quan trọng của các yếu tố nguy cơ: béo phì, tăng huyết áp, rối loạn mỡ máu, kháng insulin. Tăng huyết áp sẽ làm cho tổn thương mạch máu trầm trọng.

Tỷ lệ tăng huyết áp chung ở bệnh nhân đái tháo đường tăng gấp đôi so với người không bị đái tháo đường. Tuy nhiên có khác nhau ở thể đái tháo đường. Ở bệnh nhân đái tháo đường type 1 nếu không có biến chứng thận thì tỷ lệ tăng huyết áp tương đương với người bình thường. Đái tháo đường type 2 cho thấy 50% trường hợp có tăng huyết áp ngay ở thời điểm chẩn đoán đái tháo đường.



Mỹ: nam da trắng béo:	30% tăng huyết áp.
Nam da trắng không béo:	20% tăng huyết áp.
Nữ da trắng béo:	18% tăng huyết áp.
Nữ da trắng không béo:	30% tăng huyết áp
Nam da đen béo:	47% tăng huyết áp.
Nam da đen không béo:	28% tăng huyết áp.
Nữ da đen béo:	35% tăng huyết áp.
Nữ da đen không béo:	27% tăng huyết áp.

2. Chẩn đoán và phân loại

2.1. Chẩn đoán

Nếu đo huyết áp ở bệnh nhân tư thế ngồi, bệnh nhân được nghỉ ngơi ít nhất 5 phút trước đó. Bệnh nhân ngồi ngay ngắn, tay đặt lên mặt bàn ở tư thế ngang tim. Đo tối thiểu 2 lần. Huyết áp tâm thu là khi nghe thấy tiếng đập đầu tiên, huyết áp tâm trương là khi nghe tiếng đập biến mất. Đo 2 lần liên tiếp và lấy trung bình sẽ được huyết áp bệnh nhân.

Có thể đo huyết áp tư thế đứng khi có nghi ngờ bệnh nhân có hạ huyết áp tư thế. Khi huyết áp tâm thu khi đứng < 20mmHg so với huyết áp tâm thu tư thế nằm thì được coi là hạ huyết áp tư thế. Khi bệnh nhân bị hạ huyết áp tư thế sẽ làm tăng nguy cơ đột tử do tim mạch ở bệnh nhân đái tháo đường.

- Đo huyết áp liên tục: đo huyết áp 24 giờ có giá trị loại trừ tăng huyết áp (áo choàng trắng) do tâm lý bệnh nhân. Ngoài ra còn giúp cho việc đánh giá tác dụng điều trị có tốt hay không một cách rõ ràng và chính xác. Bình thường huyết áp khi ngủ giảm 10-20% so với lúc thức, ở người huyết áp khi ngủ không giảm sẽ tăng nguy cơ gây biến chứng tim mạch. Trị số đo huyết



THƯ VIỆN
HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

áp liên tục cho giá trị tương quan chặt chẽ với tổn thương mô đích hơn là đo huyết áp thông thường.

- Tự đo huyết áp:

- Tự đo huyết áp tại nhà giúp bệnh nhân đánh giá chính xác huyết áp hơn do loại trừ nguy cơ “áo choàng trắng”.

- Giúp bệnh nhân đạt tới kết quả điều trị huyết áp.

- Dụng cụ đo huyết áp tại nhà phải được kiểm tra độ tin cậy thường xuyên.

- Huyết áp lớn hơn 135/85mmHg được coi là tăng huyết áp.

- Thăm khám bệnh nhân:

- Đánh giá lối sống và phát hiện các yếu tố nguy cơ tim mạch.

- Phát hiện những rối loạn ảnh hưởng tới kết quả điều trị và tiên lượng.

- Phát hiện nguyên nhân tăng huyết áp

- Tiến hành các thăm dò và các xét nghiệm thường quy để đánh giá tình trạng chung của bệnh nhân.

- Các xét nghiệm thường quy nên làm:

- Điện tâm đồ

- Tổng phân tích nước tiểu

- Glucose huyết, HbA_{1c}

- Kali huyết, urê, creatinin huyết.

- Calci huyết

- Mỡ máu (cholesterol, triglycerid, LDL, HDL)

- Các thăm dò tìm nguyên nhân tăng huyết áp.



2.2. Phân loại tăng huyết áp (JNC 7/2003)

Phân loại HA	HA tâm thu mmHg	HA tâm trương mmHg	Xử lý		
			Hội chứng lâm sàng	Điều trị bằng thuốc	
				Không bắt buộc	Bắt buộc
Bình thường	< 120	< 80	Nên	Không	Không
Tiến THA	120-139	80-90	Phải	Không	Không
THA giai đoạn 1	140-159	90-99	Phải	Lợi tiểu thiazid, chẹn beta, ức chế men chuyển, kênh calci, phối hợp	Sử dụng theo chỉ định Bắt buộc: lợi tiểu, ức chế men chuyển beta chẹn kênh calci.
THA giai đoạn 2	≥ 160	≥ 100	Phải	Phối hợp ít nhất 2 thuốc như trên	Phối hợp 2-3 thuốc như trên

Phân loại nguy cơ theo hướng dẫn WHO/ISH

Các yếu tố nguy cơ	Độ 1 140-159 hoặc 90-99	Độ 2 160-179 100-109	Độ 3 ≥180 ≥110
Không có yếu tố nguy cơ	Nguy cơ thấp	Nguy cơ trung bình	Nguy cơ cao
1-2 yếu tố nguy cơ (đàn ông > 55 ^T , nữ >65 hút thuốc, cholesterol >6,5 mmol/l Tiểu sử gia đình có bệnh tim mạch)	Nguy cơ trung bình	Nguy cơ trung bình	Nguy cơ cao
Có >3 yếu tố nguy cơ, ĐTD, tình trạng cơ quan đích	Nguy cơ rất cao	Nguy cơ rất cao	Nguy cơ rất cao
Có bệnh đi kèm (bệnh mạch não, tim, thận, bệnh mạch máu)	Nguy cơ rất cao	Nguy cơ rất cao	Nguy cơ rất cao



**THƯ VIỆN
HUBT**

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

3. Các yếu tố nguy cơ tim mạch

a. Các yếu tố nguy cơ chính:

- Tăng huyết áp
- Hút thuốc lá
- Béo phì BMI > 27
- Ít tập thể dục
- Rối loạn lipid máu
- Đái tháo đường
- Có vi đạm niệu
- Nam >55 tuổi, nữ > 65 tuổi
- Tiền sử gia đình có bệnh lý tim mạch

b. Tổn thương cơ quan đích:

- Tim
- Phì đại thất trái
- Tiền sử nhồi máu cơ tim, đau ngực
- Tiền sử tái lưu thông mạch vành, cầu nối
- Suy tim
- Bệnh lý não do tăng huyết áp
- Thiếu máu não thoáng qua, đột quỵ.
- Bệnh lý suy thận mạn.
- Bệnh lý động mạch ngoại biên
- Bệnh lý võng mạc
- Hội chứng chuyển hóa



THƯ VIỆN
HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

4. Bệnh sinh tăng huyết áp

4.1. Tăng huyết áp đái tháo đường type 1

Phải có thời gian dài tăng đường huyết trước khi có biến chứng thận. Glucose huyết cao kéo dài tạo ra sản phẩm glycate hóa (AGE) tích tụ ở thận và gây tổn thương cầu thận, làm tăng tính thấm mao mạch, tăng proteinkinase C, chính chất này làm tăng yếu tố tăng trưởng nội mạc mạch máu và yếu tố tăng cường chuyển dạng beta → tăng chất đệm ngoại bào → mức độ lọc cầu thận tăng → tăng áp lực lọc cầu thận, tổn thương cấp tiến triển → mất albumin càng tăng. Đây là cơ chế tăng huyết áp điển hình ở bệnh nhân đái tháo đường type 1. Tăng huyết áp là yếu tố quan trọng làm tăng tiến triển tổn thương thận.

4.2. Tăng huyết áp ở bệnh nhân đái tháo đường type 2

Ở bệnh nhân đái tháo đường type 2, sự tương quan giữa albumin niệu và tăng mức lọc cầu thận - tăng huyết áp không rõ rệt như đái tháo đường type 1, có nhiều bệnh nhân đái tháo đường type 2 chết vì bệnh lý mạch máu lớn trước khi có suy thận. Nhiều bệnh nhân tăng huyết áp trước khi phát hiện bệnh đái tháo đường. Có hai vấn đề được đề cập đến cơ chế tăng huyết áp ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 là:

- Ảnh hưởng của kháng insulin lên tăng huyết áp:

+ Kích thích tái hấp thu natri: ở nồng độ sinh lý, insulin kích thích tái hấp thu natri ở thận bằng tác động trực tiếp lên ống thận qua thụ thể đặc hiệu. Tăng insulin huyết làm tăng hấp thu natri ở ống thận. Tăng glucose huyết càng góp phần làm tăng tái hấp thu natri ở ống lượn gần. Hậu quả là làm tăng 10% lượng natri toàn cơ thể ở bệnh nhân ĐTD → tích tụ dịch ngoại bào → tăng huyết áp.

- Hệ thần kinh giao cảm: tăng insulin huyết làm tăng hoạt tính giao cảm → tăng sức cản ngoại vi → tăng huyết áp.



THƯ VIỆN
HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Insulin kích thích tăng trưởng cơ trơn thành mạch → tăng trương lực động mạch → tăng sức cản ngoại vi → tăng huyết áp.

- Insulin tăng vận chuyển calci từ ngoài vào trong tế bào → tăng calci nội bào → tăng phản ứng co mạch → tăng huyết áp.

- Insulin tăng → kích thích giải phóng nitric oxid từ nội mạc mạch máu → giãn mạch phụ thuộc nội mạc, nhưng ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 có tăng chất tự do và giảm sản xuất nitric oxid → khả năng giãn mạch giảm → tăng huyết áp.

+ Bệnh nhân đái tháo đường rất nhạy cảm với chất gây co mạch như angiotensin II và noradrenalin, giảm sản xuất chất gây giãn mạch phụ thuộc nội mạc (nitric oxid -NO) → tăng trương lực mạch máu → tăng sức cản ngoại vi → tăng huyết áp.

+ Amylin là một chất được bài tiết cùng insulin có tác dụng kích hoạt renin → tăng sản xuất angiotensin, insulin → co mạch → tăng huyết áp.

- Ảnh hưởng của huyết áp lên sự đề kháng insulin:

+ Trong nhiều nghiên cứu cho thấy ở người tăng huyết áp và béo phì có tăng nồng độ insulin huyết

+ Suy giảm tuần hoàn tổ chức do tăng huyết áp được coi là cơ chế đề kháng insulin, bởi vì khi sử dụng thuốc giãn mạch → tình trạng kháng insulin được cải thiện.

+ Tăng huyết áp thúc đẩy tiến triển của tổn thương thận do đái tháo đường và cả bệnh lý vông mạch → suy thận → tăng huyết áp hơn nữa.

+ Tăng huyết áp làm tăng nguy cơ đái tháo đường.

- Hội chứng chuyển hóa (hội chứng X)

+ Giảm nhạy cảm insulin gây đái tháo đường.



– Giảm nhạy cảm + rối loạn mỡ máu. Các yếu tố trên dẫn tới xơ vữa mạch máu do tăng chất ức chế hoạt hóa Plasminogen 1 dẫn tới giảm ly giải fibrin → xơ vữa mạch máu → tăng huyết áp.

– Béo phì, béo trung tâm → giảm nhạy cảm insulin → tăng acid béo tự do

– Đề kháng insulin tăng → giảm chuyển hóa glucose

– Xơ vữa mạch máu → hẹp động mạch thận → tăng huyết áp

5. Điều trị

5.1. Các nghiên cứu giá trị của điều trị tăng huyết áp

– Nghiên cứu SHEP (Systolic hypertensin in the Elderly program) gồm 4763 bệnh nhân ≥ 60 tuổi. Thời gian điều trị trung bình 4,5 năm cho thấy giảm 36% tỷ lệ đột quỵ và 32% tất cả các biến chứng tim mạch (1991).

– Nghiên cứu HOT (1998) gồm 18.790 bệnh nhân, thời gian theo dõi 6,8 năm nhóm 1.501 bệnh nhân tăng huyết áp có đái tháo đường giảm 51% biến chứng tim mạch, giảm 50% tỷ lệ nhồi máu cơ tim, giảm 30% đột quỵ.

– UKPDS 2000 qua 4.585 bệnh nhân đái tháo đường type 2 cho thấy giảm 1% HbA_{1c} sẽ giảm 25% biến chứng do đái tháo đường, giảm 21% tử vong do đái tháo đường, giảm 14% nhồi máu cơ tim, giảm 37% biến chứng vi mạch.

5.2. Nguyên tắc và mục tiêu điều trị

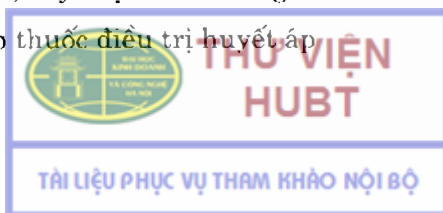
– Điều trị glucose huyết tích cực

– Điều trị huyết áp $< 130/80$ mmHg (JNC 7-2003)

– Điều trị lối sống, chế độ ăn

– Điều trị tích cực các yếu tố nguy cơ. Giảm tối đa biến chứng tim mạch, suy thận và tử vong.

– Phối hợp thuốc điều trị huyết áp



5.3 Chế độ ăn và thay đổi hành vi sống

Tuân thủ lối sống lành mạnh và chế độ ăn phù hợp có thể giảm được huyết áp và nguy cơ tim mạch. Đây là phương pháp không thể thiếu trong toàn bộ quá trình điều trị tăng huyết áp đặc biệt tăng huyết áp do đái tháo đường.

- Giảm cân ở người thừa cân và béo phì giảm được huyết áp và glucose huyết một cách rõ rệt (tham khảo chế độ ăn đái tháo đường). Một chế độ ăn giàu kali và calci giảm natri rất có lợi đối với huyết áp
- Luyện tập thể dục đều đặn giúp giảm cân và cải thiện chức năng tim mạch nói chung. Cơ thể khỏe mạnh, nhanh nhẹn hơn, giảm được nhiều stress.
- Hạn chế muối ăn hàng ngày, theo DASH ăn chế độ giảm natri có hiệu quả tương đương một thứ thuốc điều trị hạ huyết áp.
- Ăn nhiều rau, trái cây giúp hạ huyết áp
- Hạn chế rượu

Kết quả điều chỉnh lối sống để điều trị tăng huyết áp (INC 7-2003)

Điều chỉnh	Khuyến cáo	HA tâm thu giảm
Giảm cân	Duy trì BMI bình thường 18,5 - 24,4	5 - 20mmHg/10kg cân giảm
Tuân thủ chế độ ăn DASH	Ăn nhiều hoa quả, rau, bơ sữa ít chất béo, giảm mỡ bão hoà, mỡ toàn phần	4-14mmHg
Giảm natri ăn vào	dùng 2,4g natri → < 6g NaCl (<100mEq/l)	2-8mmHg
Hạn chế uống rượu	Không quá 2 ly rượu nhỏ/ngày (30ml) hoặc <750 ml bia	2-4mmHg



5.4. Điều trị bằng thuốc

- Lợi tiểu: thiazid: viên 25 mg là thuốc được sử dụng rộng rãi trong điều trị tăng huyết áp thiazid có tác dụng tăng thải natri và nước ở thận, giãn cơ trơn mạch máu và giảm phì đại thất trái tương đương ức chế men chuyển.

- Thuốc chẹn beta: được sử dụng rộng rãi.

Thuốc ức chế tác dụng giao cảm lên tim. Giảm lực co cơ tim, giảm nhịp tim, thuốc ngăn chặn giải phóng renin qua trung gian thần kinh giao cảm. Thuốc chẹn beta có thể che lấp triệu chứng hạ glucose huyết ở bệnh nhân đái tháo đường qua trung gian thần kinh giao cảm như run tay, nhịp nhanh. Một số nghiên cứu còn cho thấy thuốc chẹn beta gây giảm bài tiết insulin và gây rối loạn mỡ máu, gây tăng cân, tuy nhiên atenolol ít có tác dụng này (xem bảng thuốc hạ huyết áp).

- Thuốc chẹn alpha: thuốc chẹn alpha hiện nay ít được dùng

- Thuốc ức chế men chuyển: có tác dụng hạ áp do giãn mạch, ngăn chặn chuyển angiotensin I thành angiotensin II, ức chế men chuyển ức chế tác dụng phóng thích aldosteron của angiotensin insulin.

+ Làm giảm phì đại thất trái, bảo vệ thận do giảm mức lọc cầu thận bởi cơ chế giãn cả động mạch đến và đi của cầu thận

Tác dụng phụ: có thể gây ho

Hạ glucose huyết

Chống chỉ định: bệnh mạch máu thận có từ trước

Phụ nữ có thai

- Ức chế calci

+ Tác dụng: giãn mạch

+ Tác dụng phụ: phù chân



THƯ VIỆN
HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Ức chế thụ thể angiotensin II: là những chất ức chế chọn lọc thụ thể angiotensin II type 1 ở tế bào cơ trơn mạch máu gây giãn mạch, tác dụng ngăn ngừa tiến triển bệnh lý thận.

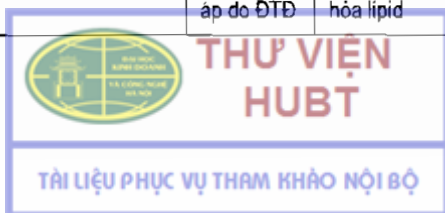
Không dùng ở bệnh nhân bị hẹp động mạch thận và có thai

- Thuốc tác dụng trung ương: thuốc tác dụng lên thụ thể imidazolin làm điều hoà hệ giao cảm và huyết áp.

- Indapamid: thuốc lợi tiểu liên quan thiazid có tác dụng kéo dài, giảm bài tiết albumin ở thận (natrilix SR).

Hướng dẫn sử dụng thuốc điều trị tăng huyết áp theo WHO/ISH

Nhóm thuốc	Chỉ định bắt buộc	Chỉ định tương đối	Chống chỉ định	Chống chỉ định tuyệt đối
Chẹn alpha	Bệnh tiến liệt tuyến	Rối loạn lipid	Hạ huyết áp tư thế	Tiểu không tự chủ
Ức chế men chuyển	Suy tim, bệnh thận do đái tháo đường	- Suy thận mạn	Suy thận mạn Bệnh mạch máu ngoại biên	Có thai Bệnh mạch máu thân
Ức chế calci	- Lớn tuổi - Tăng huyết áp tâm thu đơn thuần	- Lớn tuổi - Đau thắt ngực		
Đối kháng thụ thể angiotensin II	- Ho do dùng ức chế men chuyển	- Suy tim	Bệnh mạch máu ngoại biên	Có thai, bệnh mạch máu ngoại biên
Chẹn beta	Nhồi máu cơ tim đau thắt ngực	Suy tim	Suy tim nặng Tăng lipid máu Bệnh ngoại mạch máu ngoại biên	- Hẹn phế quản - COPD, rối loạn dẫn truyền tim
Thiazid	Lớn tuổi	Tăng huyết áp do ĐTĐ	Rối loạn chuyển hóa lipid	gút



Hướng dẫn sử dụng thuốc theo JNC 7-2003

Tình trạng nguy cơ cao với chỉ định bắt buộc	Lợi tiểu	Chẹn β	Ức chế men chuyển	Ức chế angiotensin	Ức chế calci	Đối kháng aldosteron
Suy tim	x	x	x	x		x
Sau nhồi máu cơ tim		x	x			x
Bệnh mạch vành	x	x	x		x	
Đái tháo đường	x	x	x	x	x	
Bệnh thận mạn			x	x		
Phòng tái phát đột quỵ	x		x			

Điều trị cao huyết áp cấp cứu: giảm huyết áp từ từ, trong hai giờ đầu không hạ quá 35% so với huyết áp ban đầu và 2-6 giờ sau nên chỉ hạ tới 160/100mmHg, các giờ sau và ngày sau đưa dần huyết áp trở về bình thường.

- Nifedipin (tác dụng nhanh) nhỏ dưới lưỡi: 5mg, 10mg, 15mg, 20mg.
- Nitroglycerin: xịt hoặc ngậm dưới lưỡi, 0,4mg; 0,8mg; 0,12mg.
- Captopil: tác dụng sau 15 phút: 6,5mg; 50mg.
- Clonidin tác dụng sau 30 phút: 0,2mg - 0,8mg.

5.5. Nguyên nhân của tăng huyết áp khó điều trị: JNC 7 - 2003

- Đo huyết áp không đúng.
- Quá tải dịch.
- Tiêu thụ nhiều natri.



THƯ VIỆN
HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Ứ nước do sinh lý thận.
- Liều lợi tiểu không đủ.
- Do thuốc, những nguyên nhân khác.
- + Không tuân thủ điều trị, không đủ liều
- + Kết hợp muối không phù hợp
- + Thuốc ngừa thai, dùng steroid
- + Thuốc giống giao cảm (thuốc gây chán ăn).
- + Cocain, amphetamin
- + Cyclosporin
- + Béo phì, uống rượu

5.6. Phối hợp thuốc: sau đơn trị liệu thất bại

- + Lợi tiểu + chẹn bê ta
 - + Lợi tiểu + ức chế calci
 - + Chẹn bêta + ức chế calci
 - + Ức chế calci + ức chế men chuyển
- Phối hợp 3 thuốc.
- + Lợi tiểu + ức chế men chuyển + ức chế calci
 - + Lợi tiểu + chẹn bêta + ức chế calci

5.7. Các thuốc tác dụng chia theo nhóm

5.7.1. Lợi tiểu

- Thiazid: chlorothiazid, cyclothiazid, hydrochlorotria.
- Nhóm cấu trúc sulfonamid: chlorthilion, indapamid (NatriliX MR).
- Lợi tiểu quai: furosemid, Etranynic
- Lợi tiểu ít thải kali: amilorid, Spironolacton, triarutoicue



5.7.2. Nhóm tác động thần kinh giao cảm

a. Nhóm chẹn bêta giao cảm

- Chẹn bêta giao cảm không chọn lọc
- + Có tác dụng thần kinh giao cảm nội tại: pindolol, canteolol...
- + Thuốc không có tác dụng thần kinh giao cảm nội tại (ISA): propranolol, nadolol, timolol, sotalol, tertalolol.

- Chẹn bê ta chọn lọc.

+ Có ISA: acebutolol, practolol, celiprolol.

+ ISA (-): atenolol, metoprolol, bisoprolol

- Chọn alpha và bêta, cabetalol, carvedilol, bucindolol.

b. Nhóm tác động lên đồng vận alpha giao cảm trung ương

- Prethyldopa: độc gan, hạ huyết áp tư thế, giữ nước, buồn ngủ.

- Clonidin: tác dụng nhanh, thường trong cấp cứu tăng huyết áp.

- Đồng vận imidazolin: natrilix.

c. Nhóm ức chế adrenergic ngoại biên:

- Neserpin: gây ngạt mũi, suy sinh dục

d. Nhóm men alpha giao cảm.

- Prazosin, terazosin, trimazosin, huyết áp vừa phải có thể gây nhức đầu, hạ huyết áp tư thế.

5.7.3. Nhóm thuốc gây giãn mạch

a. Nhóm giãn mạch trực tiếp.

- Hydralazin, minoxidil, nitrat: thuốc thông dụng

- Flosequinon, endralazin: tác dụng nhanh, mạnh



b. Nhóm đôi kháng calci

- Diltiazem, verapamyl, nifedipin

c. ức chế men chuyển angiotensin:

- Coversyl, perindopril, bezalepril, fosilopril, captopil...

d. Ức chế thụ thể angiotensin II

- Losartan: ức chế chọn lọc AT1 (valsartan, irbesastan).

VI. ĐIỀU TRỊ SUY SINH DỤC NAM GIỚI BỊ ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

1. Đại cương

1.1. Định nghĩa

Liệt dương là tình trạng mất khả năng đạt được và duy trì sự cương cứng trong quá trình giao hợp.

Rối loạn cương dương (erectil dysfunction E.D) hay còn gọi là rối loạn cương cứng của dương vật là một cụm từ dùng để chỉ cho một nhóm bệnh lý: bất lực, liệt dương, thiếu năng sinh dục nam giới. Dùng từ rối loạn cương dương có vẻ nhẹ nhàng hơn từ liệt dương để tránh tổn thương tâm lý cho người bệnh. Đây là một tình trạng bệnh lý không phải hiếm gặp ở nam giới được biểu hiện ở nhiều dạng.

- Không ham muốn tình dục nên dương vật không cương cứng để giúp giao hợp. Có ham muốn tình dục nhưng dương vật không đủ độ cương cứng để tiến hành hành giao hợp.

- Dương vật cứng không đúng lúc: khi định tiến hành giao hợp thì dương vật không cứng lên được, nhưng trong hoàn cảnh tự nhiên lại cương cứng được như trong tình trạng đang ngủ hoặc khi đi lại, ngồi chơi dù không kích thích về tình dục.

- Dương vật cứng lên trong một thời gian rất ngắn, có thể đưa vào âm đạo được nhưng sau đó nhanh chóng mềm dần và xui đi hẳn trong âm đạo vì vậy cuộc giao hợp hoàn toàn không được thực hiện một cách trọn vẹn.



**THƯ VIỆN
HUBT**

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

1.2. Dịch tễ

Rối loạn cương dương (rối loạn cương cứng) là một bệnh phổ biến ở nam giới, tuy không phải là bệnh có thể gây tử vong nhưng dần dần bệnh gây ra những tổn thương về mặt tinh thần, người bệnh luôn có sự mặc cảm về tình trạng bất lực của mình và coi như một phế nhân. Bệnh gây ra tâm lý chán nản trong công việc hàng ngày, chán sống và dễ dẫn tới những tiêu cực. Đối với bệnh nhân bị đái tháo đường (ĐTĐ), rối loạn cương là một biến chứng thường xuất hiện sớm, trong một nghiên cứu 541 bệnh nhân được phỏng vấn thì 35 % có rối loạn cương dương, tỷ lệ rối loạn cương dương tăng dần theo tuổi.

- 20 - 24 tuổi bị đái tháo đường → bị rối loạn cương dương là 5,7%

- 55 - 59 tuổi bị đái tháo đường → bị rối loạn cương dương là 52,4%

Thời gian bị đái tháo đường càng lâu thì tỷ lệ rối loạn cương dương càng tăng, những yếu tố ảnh hưởng tới tình trạng rối loạn cương dương là tuổi tác, uống rượu, kiểm soát glucose huyết kém và bệnh lý vi mạch.

Tỷ lệ rối loạn cương cứng ở bệnh nhân đái tháo đường cao hơn nhiều so với nhóm bệnh nhân không bị đái tháo đường cùng lứa tuổi từ 15 - 18 lần.

Theo thông báo của Viện sức khỏe quốc gia Mỹ: rối loạn cương cứng ảnh hưởng tới 30 triệu nam giới. Tây Âu 17,5 triệu, khu vực Thái Bình Dương 10,7 triệu, Đông Nam Á 19 triệu.

Xếp theo tuổi đàn ông từ 21 - 70 tuổi:

Mỹ: 18% Đông Nam Á 10%

Châu Âu: 17% Trung Quốc 28%

Châu Á: 14% Việt Nam 15,7% (Trần Quán Anh).



Và ước tính năm 2000 toàn thế giới có khoảng 300 triệu nam giới bị rối loạn cương dương.

Xếp theo chủng tộc, màu da qua nghiên cứu 1517 nam giới tại Mỹ.

Người gốc Caucasia	1068 người	70%
Người nói tiếng Tây Ban Nha:	47 người	3%
Người da đen	378 người	25%
Người Ả rập	8 người	1%
Chủng tộc khác	6 người	0,4%

Khoảng 8% những người đàn ông này không thể cương cứng được dương vật khi có kích thích tình dục đã kéo dài trên 12 tháng trước nghiên cứu.

Rối loạn cương cứng và nghề nghiệp (Trần Quán Anh 1995)

Nghiên cứu 100 người bị rối loạn cương cứng cho thấy:

Lao động trí óc	44%
Bộ đội, cựu chiến binh	14%
Ở thành phố	24%
Công nhân	14%
Nông dân	2%

Rối loạn cương cứng xếp theo lứa tuổi.

Felman (Mỹ) nghiên cứu 1290 nam tuổi 40 - 70 tuổi cho thấy có 52% nam giới bị rối loạn cương cứng ở mức độ khác nhau.

Rối loạn cương cứng độ nhẹ:	17%
Rối loạn cương cứng độ trung bình:	25%
Rối loạn cương cứng độ nặng:	10%



Ở tuổi 40 tuổi tỷ lệ	39%
50 tuổi tỷ lệ	48%
60 tuổi	57%
70 tuổi	67%
80 tuổi	75%

Tại Pháp nghiên cứu 986 nam từ 18 - 94 tuổi có tỷ lệ chung: 42%

18 - 35 tuổi:	35%
36 - 94 tuổi	47%

Tại Nhật nghiên cứu 3490 nam có vợ cho thấy tỷ lệ cương cứng:

20 - 44 tuổi	2,5%
45 - 59 tuổi	10%
60 - 64 tuổi	23%
65 - 69 tuổi	30,4%
> 70 tuổi	44,3%

Thượng Hải - Trung Quốc 1997: nghiên cứu 1582 nam giới

18 - 40 tuổi	10,8%
41 - 50 tuổi	44%
>60 tuổi	57%

Khi nghiên cứu trên các bệnh nhân nam giới bị bệnh đái tháo đường, tỷ lệ rối loạn về khả năng cương cứng ở bệnh nhân đái tháo đường tăng khá cao, qua 541 người bị bệnh đái tháo đường cho thấy tỷ lệ rối loạn cương cứng chung là 35% và tăng theo tuổi:

Tuổi 20 - 24 tuổi chiếm 5,7% bị bất lực

Từ 55 - 59 tuổi chiếm 52,4% bị bất lực



**THƯ VIỆN
HUB**

Tổng số người trong nhóm nghiên cứu không bị bất lực thì sau đó năm năm tỷ lệ bị bất lực là 28%.

Các yếu tố ảnh hưởng tới rối loạn cương cứng dương vật là: tuổi, số lượng rượu uống, khả năng kiểm soát glucose huyết ban đầu, các biến chứng của bệnh đái tháo đường.

Bảng dịch tễ rối loạn cương dương theo tuổi của một số tác giả

Tác giả Năm	Nước	Đối tượng nghiên cứu	Tỷ lệ và tuổi bị rối loạn cương dương
Kinsey và CS 1958	USA	4108 nam từ >25 tuổi	25 - 30 tuổi: < 1% 30 - 35 tuổi: < 3% 45 - 55 tuổi 6,7% > 65 tuổi 25% > 70 tuổi 55%
Feld man và CS 1994	USA	1290 nam 40 - 70 tuổi	40 tuổi: 39% 50 tuổi: 48% 60 tuổi: 57% 70 tuổi: 67% 80 tuổi: 75%
Sato và cộng sự 1995	Nhật	3490 nam có vợ 20 - 90 tuổi	20 - 44 tuổi: < 25% 45 - 59 tuổi: 10% 60 - 64 tuổi: 23% 65- 69 tuổi: 30,4% ≥ 70 tuổi > 44,3%
Wang và CS 1997	Trung Quốc (Thương Hải)	1258 người trưởng thành ≥ 40 tuổi	40- 49 tuổi: 32,8% 50- 59 tuổi: 36,4% 60- 69 tuổi: 74,2% ≥70 tuổi: 86,3%
Phạm Văn Thịnh 1997	Việt Nam	764 nam có vợ	18 - 30 tuổi: 10,8% 40 - 45 tuổi: 44% > 60 tuổi: 57 % Tỷ lệ chung: 15,7%



THƯ VIỆN
HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

2. Bệnh sinh

2.1. Sinh lý cương dương

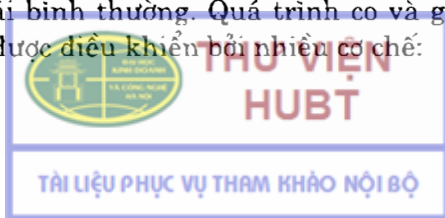
Dương vật được cấu tạo bởi hai thể hình trụ ở hai bên lưng dương vật gọi là vật hang và một thể xốp nằm ở giữa và dưới bao quanh niệu đạo gọi là vật xốp, hai vật hang được một bao xơ dày hai lớp bao bọc lại có các lỗ thông giữa hai vật hang và toàn bộ vật hang và vật xốp được bao bởi cân Buck.

Máu cung cấp cho dương vật là động mạch dương vật được tách ra từ động mạch thẹn trong. Động mạch dương vật chia thành nhiều động mạch nhỏ như: động mạch hang, động mạch lưng dương vật, động mạch niệu đạo và động mạch hành. Động mạch hang đi vào vật hang và chia thành nhiều nhánh xoắn mở vào các khoảng hang.

Ở trạng thái bình thường của dương vật thì dương vật mềm, nhỏ lại là do sự co thắt của các cơ trơn của động mạch dương vật dẫn tới hạn chế lưu lượng máu vào vật hang làm vật hang xẹp xuống.

Khi bị kích thích, các lớp cơ trơn của động mạch dương vật giãn ra và máu dồn về vật hang làm dương vật phồng to dần lên. Khi vật hang đầy căng máu làm các bó sợi cơ trơn dương vật căng ra tạo nên một áp lực lớn ở vật hang gây chèn ép vào các tĩnh mạch dương vật → máu không thoát khỏi vật hang, như vậy các tĩnh mạch càng bị chèn ép thì dương vật càng cương cứng.

Dương vật mềm trở lại khi nhu cầu được thoả mãn, hết kích thích (xuất tinh, đi tiểu hết khi buồn tiểu) trừ các cơ trơn động mạch dương vật co thắt trở lại dẫn tới áp lực vật hang giảm → giảm chèn ép tĩnh mạch dương vật → máu thoát đi → dương vật trở lại trạng thái bình thường. Quá trình co và giãn của mạch máu dương vật được điều khiển bởi nhiều cơ chế:



a. Cơ chế thần kinh - nội tiết

- Hệ thống thần kinh trung ương: vỏ não
- Hệ thống thần kinh ngoại vi: tuỷ sống
 - Điều hoà bởi hệ thần kinh trung ương:
 - + Các kích thích từ vỏ não: những ngẫu hứng, trí tưởng tượng như đang vui cùng người đẹp, hồi ức lại những giây phút đã trải qua về mặt tình dục, hoàn cảnh sống gợi cảm...
 - + Những tác động khách quan: hình hoặc ảnh khiêu dâm, văn hóa phẩm đồi trụy có đoạn mô tả cảnh làm tình... ngửi mùi hương quyến rũ, hôn, ôm một người phụ nữ, âm thanh cũng có những tác động nhất định đến sự kích dục.

Tất cả hưng phấn kích thích từ vỏ não đều được truyền xuống trục hạ - đồi yên tới hệ thống thần kinh ngoại vi.

- Thần kinh ngoại vi:

+ Trung tâm giao cảm: từ đốt sống lưng 11 - thắt lưng 2 (D11-L2) tiết adrenalin gây co mạch.

+ Trung tâm phó giao cảm: từ đốt xương cùng 2 đến đốt xương cùng 4 (S2 - S4) tiết acetylcholin có tác dụng giãn mạch.

b. Cơ chế sinh hóa

Sau khi có các kích thích về tình dục, No (oxyd nitric) tổng hợp từ L.arginin được sinh ra từ tế bào nội mạc mạch máu và tế bào cơ trơn vật hang, neuron thần kinh. No được giải phóng sẽ kích hoạt enzym guanylate cyclase của tế bào để sản xuất ra GMPc vòng (guanosin monophosphate) là chất truyền tin thứ phát, chất GMPc giữ vai trò chính trong sự giãn cơ trơn của vật hang và làm dương vật cứng lên. Khi GMPc bị hủy bởi enzym phosphodiesterase thì cơ trơn mạch máu co lại dẫn tới dương vật mềm trở lại.



2.2. Nguyên nhân rối loạn cương dương

Nguyên nhân của rối loạn cương dương có nhiều nguyên nhân, các nguyên nhân đan xen hoặc phối hợp nhau tạo nên bệnh lý rất phức tạp, tìm hiểu nguyên nhân rối loạn cương cứng dương vật đóng vai trò rất quan trọng trong điều trị. Có 5 nguyên nhân chính: nguyên nhân do bệnh lý mạch máu dương vật, nội tiết, thần kinh, tâm thần, dị dạng giải phẫu dương vật.

2.2.1. Nguyên nhân do bệnh lý mạch máu

– Cơ địa huyết áp thấp: huyết áp thấp dẫn tới tưới máu dương vật không đầy đủ.

- Chít hẹp động mạch tưới máu dương vật
- Chít hẹp động mạch dương vật
- Chít hẹp động mạch vùng chậu do xơ vữa động mạch
- Chít hẹp động mạch chủ chỗ phân nhánh động mạch chậu
- Thoát máu nhanh vùng vật hang do:
 - + Nhiều tĩnh mạch tân tạo ở vật hang
 - + Rò tĩnh mạch - động mạch vật hang

2.2.2. Nguyên nhân nội tiết

– Testosteron giảm: đây là hormon giữ vai trò chủ đạo chức năng hoạt động tình dục nam giới, testosteron cùng với FSH tác động lên tế bào sertoli ở tinh hoàn để sản xuất tinh trùng và có tác dụng tăng ham muốn tình dục → kích thích vỏ não dẫn tới tăng tiết No → giãn động mạch dương vật → dương vật cương cứng.

– Androgen: androgen có vai trò biệt hóa giới tính nam và duy trì giới tính thứ cấp, có tác dụng sinh sản tinh trùng;



Androgen chỉ có tác dụng gián tiếp lên sự cương cứng dương vật.

Androgen làm tăng khối lượng cơ bắp, tăng trọng lượng, các phần xạ cơ, khớp linh hoạt và mạnh mẽ, làm tăng phát triển nang lông, tuyến bã.

- Các bệnh nội tiết khác:
- + Suy tuyến yên → giảm LH → giảm testosterone
- + U tiết prolactin: tăng prolactin ức chế tiết LH, FSH → giảm tiết testosterone.
- + Suy giáp, suy thượng thận → giảm tiết androgen
- + Tăng tiết estrogen ở nam → nữ tính hóa → rối loạn cương cứng dương vật.
- + Teo dương vật trong bệnh lý bẩm sinh
- + Bị thiếu, cắt bỏ do bệnh lý hoặc chấn thương
- + Người cao tuổi: hội chứng PADAM (partial Androgen Deficiency of the aging Male).

2.2.3. Nguyên nhân thần kinh

- Nhiễm độc thần kinh: rượu, nghiện thuốc lá, các chất ma túy
- Bệnh đái tháo đường: tổn thương hệ thần kinh giao cảm và phó giao cảm ngoại vi.
- Bệnh lý tổn thương tủy sống: chấn thương, gãy cột sống...
- Bệnh lý não: xuất huyết, nhồi máu não, viêm màng não, lao màng não, giang mai, Parkinson, bệnh Alzheimer....

2.2.4. Nguyên nhân tâm thần

- Do Stress: cuộc sống có những căng thẳng tinh thần do quá tải công việc.



THƯ VIỆN
HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

– Do chấn động tâm thần đột ngột trong sinh hoạt tình dục hoặc có mặc cảm nặng nề về bất lực.

– Bệnh tâm thần: Hysteria, tâm thần phân liệt

2.2.5. Do dị dạng về giải phẫu

– Bệnh bẩm sinh: dương vật nhỏ, dương vật quá ngắn...

– Bệnh xơ cứng vật hang

Benkert chia độ cương cứng của dương vật làm 5 độ:

Độ 1: mềm xỉn

Độ 2: mềm

Độ 3: dương vật nở to

Độ 4: dương vật cương đủ để giao hợp

Độ 5: dương vật cương rất cứng.

3. Chẩn đoán rối loạn cương dương

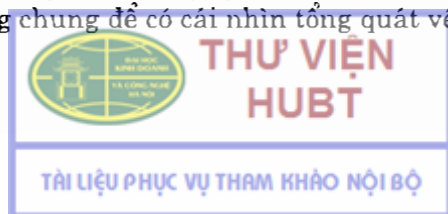
3.1. Triệu chứng lâm sàng

Để có một chẩn đoán xác định, vấn đề khám và hỏi kỹ mỉ, tạo được niềm tin cho bệnh nhân thì khi đó bệnh nhân mới mô tả trung thực triệu chứng, tốt nhất là nên khám khi có cả hai vợ chồng bệnh nhân.

a. Lý do đến khám

Xác định rối loạn cương dương là một phần quan trọng trong khám bệnh nhân đái tháo đường nam giới.

– Những câu hỏi đầu tiên cần thiết là: bạn có vấn đề như thế nào, tại sao đó lại là vấn đề bạn quan tâm, nó xảy ra lâu chưa, có còn ham muốn tình dục không hay là mất hẳn ham muốn. Thái độ của bạn tình đối với vấn đề này như thế nào, người bệnh mong muốn được gì khi nêu vấn đề này ra, nên đặt câu hỏi chung chung để có cái nhìn tổng quát về bệnh này.



- Hồi về tốc độ của rối loạn chức năng cương cứng dương vật:
- + Biểu hiện mạnh, nhanh thường do stress về tâm lý
- + Biểu hiện âm thầm, từ từ và tiến tới hoàn toàn bị liệt dương thường do bệnh lý thần kinh, mạch máu.
- Có sự cương cứng vào buổi sáng, buổi tối hoặc cương cứng trong hoàn cảnh không đúng lúc không: khả năng cương cứng của dương vật ở những thời điểm khác nhau ngoài quá trình giao hợp cho thấy nguyên nhân chủ yếu là tâm lý.

b. Khám

Hầu hết các trường hợp bệnh nhân đái tháo đường bị rối loạn cương dương là do yếu tố thần kinh hoặc mạch máu hoặc phối hợp cả hai vì vậy phải khám kỹ.

- Thần kinh: thần kinh chi phối bàng quang và dương vật là chung nhau nếu có triệu chứng bàng quang sẽ chỉ ra nguyên nhân rối loạn cương dương.

- + HA: hạ huyết áp tư thế, nguyên nhân mạch máu - thần kinh tim.

- + Khám dây thần kinh sọ, cột sống, rối loạn tiêu hóa...

- Mạch máu:

- + Kiểm tra sự co thắt mạch máu: cơn đau cách hồi, cao HA, bệnh thận hoặc bệnh vông mạc do đái tháo đường.

- Glucose huyết: đo glucose huyết, HbA_{1c}

Glucose huyết tăng cao là nguyên nhân gây rối loạn cương dương, kiểm soát glucose huyết tốt tình trạng đó có thể trở về bình thường.

- Bệnh lý nội tiết khác: suy giáp, cường giáp, u tuyến yên, suy tuyến yên...

- + Kiểm tra đặc tính sinh dục phụ thứ phát

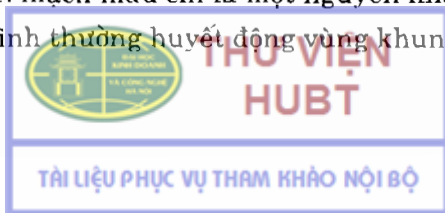
- + Định lượng testosterone, FSH, LH và prolactin



- + Đánh giá chức năng gan, thận
- + Đánh giá biến chứng của đái tháo đường: có thể đây là nguyên nhân gây rối loạn cương dương.
 - Khám phát hiện bệnh lý thần kinh ngoại vi, thần kinh tự động của tim.
 - Đánh giá sức khỏe hiện tại: liệt dương trong thời gian ngắn có thể gặp sau khi bệnh nhân vừa bị ốm nặng.
 - Tiền sử dùng thuốc: có loại thuốc nào đang dùng và được dùng trong khoảng thời gian xuất hiện rối loạn cương dương lần đầu không, lượng rượu uống hàng ngày.
 - Đánh giá về tâm lý:
 - + Cả bệnh nhân và bạn tình có hợp nhau không về vấn đề này:
 - + Hiểu sai lệch về sinh hoạt tình dục bình thường
 - + Thiếu sự tôn trọng và hoà hợp tình dục
 - + Quá lo lắng về khả năng tình dục
 - + Vấn đề kinh tế, hoàn cảnh khó khăn
 - + Thiếu sự tự tin của bản thân, không có sự phối hợp động viên của bạn tình.

3.2. Cận lâm sàng

- Xét nghiệm: albumin niệu, creatinin huyết, testosterone, LH, FSH, prolactin, điện tâm đồ, X quang hố yên... HIV.
- Siêu âm Doppler dương vật: đo áp lực tâm thu dương vật so với áp lực tâm thu cánh tay (chỉ số dương vật/cánh tay) cho biết có thiếu hụt máu dương vật hay không.
 - + Chỉ số dương vật/cánh tay $< 0,6$: Nguyên nhân mạch máu
 - 0,6 - 0,91: mạch máu chỉ là một nguyên nhân
 - $> 0,91$: bình thường huyết động vùng khung chậu



- Đánh giá thần kinh tự động:
- + Đánh giá tỷ lệ % đường kính đồng tử và sự giãn đồng tử trong bóng tối.
- + Test đánh giá phản ứng tuyến mô hôi
- Đo độ cứng của dương vật ban đêm.

Sự cương cứng của dương vật thường xảy ra trong giấc ngủ sâu về đêm, người ta đánh giá sự cương cứng ban đêm bằng máy đo lực căng và chu vi của dương vật lúc nó cương lớn nhất, máy đồng thời ghi lại biểu đồ chuyển động giãn nở của dương vật trong suốt quá trình cương cứng, độ 3 là khả năng cương cứng của dương vật bình thường, độ 0 - 1 là bất lực thực thể.

- Chụp động mạch: + Chụp động mạch khung chậu
+ Chụp chọn lọc động mạch dương vật.
- Chụp vật hang: khi có nghi ngờ rò tinh mạch hang, sẽ không đáp ứng với test papaverin.

3.3. Đánh giá chức năng cương dương qua chỉ số IIEF

(International Index Erectil Function)

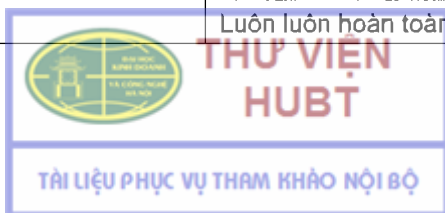
Thang điểm IIEF từ 1997 đã được áp dụng rộng rãi và giúp cho lượng hóa thông tin trong vấn đề chẩn đoán và xếp loại độ nặng nhẹ của rối loạn cương dương. Đây là thang điểm rất có giá trị thực tiễn trong lâm sàng và nghiên cứu, đã được quốc tế hóa. Thang điểm IIEF đánh giá năm lĩnh vực đời sống tính dục nam:

- Chức năng cương của dương vật (6 câu hỏi)
- Độ khoái cảm (2 câu hỏi)
- Ham muốn tình dục (2 câu hỏi)
- Sự thoả mãn trong giao hợp (3 câu hỏi)
- Sự thoả mãn toàn diện (2 câu hỏi)



Bảng thang điểm. IIEF

TT	Câu hỏi IIEF	Câu trả lời	Điểm
1	Trong 4 tuần lễ qua, bạn có thường cương được dương vật trong lúc hoạt động tình dục hay không?	Không hoạt động tình dục/ không giao hợp	0
		Gần như không bao giờ/ không bao giờ	1
		Dưới 1/ 2 số lần	2
		Thỉnh thoảng (khoảng 1/2 số lần)	3
		Gần hầu hết (hơn 1/2 số lần)	4
		Luôn luôn hoàn toàn	5
2	Trong 4 tuần lễ qua, khi bạn có cương dương vật do kích thích tình dục. Dương vật của bạn có đủ cứng để đưa vào âm đạo không?	Không hoạt động tình dục/ không giao hợp	0
		Gần như không bao giờ/ không bao giờ	1
		Dưới 1/2 số lần	2
		Thỉnh thoảng (khoảng 1/2 số lần)	3
		Gần hầu hết (hơn 1/2 số lần)	4
		Luôn luôn hoàn toàn	5
3	Trong 4 tuần lễ qua, khi muốn giao hợp, bạn có đưa được dương vật vào âm đạo người phụ nữ không?	Không hoạt động tình dục/ không giao hợp	0
		Gần như không bao giờ/ không bao giờ	1
		Dưới 1/2 số lần	2
		Thỉnh thoảng (khoảng 1/2 số lần)	3
		Gần hầu hết (hơn 1/2 số lần)	4
		Luôn luôn hoàn toàn	5



TT	Câu hỏi IIEF	Câu trả lời	Điểm
4	Trong 4 tuần lễ qua, suốt trong lúc giao hợp, bạn có duy trì được độ cương sau khi đã đưa được dương vật vào âm đạo người phụ nữ hay không?	Không hoạt động tình dục/không giao hợp	0
		Gần như không bao giờ/không bao giờ	1
		Dưới 1/2 số lần	2
		Thỉnh thoảng (khoảng 1/2 số lần)	3
		Gần hầu hết (hơn 1/2 số lần)	4
		Luôn luôn hoàn toàn	5
5	Trong 4 tuần lễ qua, bạn có thấy khó khăn khi duy trì cương dương vật để giao hợp trọn vẹn không?	Không hoạt động tình dục/không giao hợp	0
		Gần như không bao giờ/không bao giờ	1
		Dưới 1/2 số lần	2
		Thỉnh thoảng (khoảng 1/2 số lần)	3
		Gần hầu hết (hơn 1/2 số lần)	4
		Luôn luôn hoàn toàn	5
6	Trong 4 tuần lễ qua, bạn - ước lượng sự tin tưởng mà bạn có được trong việc duy trì cương dương vật như thế nào?	Rất ít / không có	1
		ít	2
		Vừa phải	3
		Cao	4
		Rất cao	5



**THƯ VIỆN
HUBT**

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

TT	Câu hỏi IIEF	Câu trả lời	Điểm
7	Trong 4 tuần lễ qua, có bao nhiêu lần giao hợp?	Không lần nào	0
		1 - 2 lần	1
		3 - 4 lần	2
		5 - 6 lần	3
		7 - 10 lần	4
		Hơn 11 lần	5
8	Trong 4 tuần lễ qua, bạn có thấy thoải mái khi giao hợp không?	Không giao hợp	0
		Gần như không bao giờ	1
		Dưới 1/2 số lần	2
		Khoảng 1/2 số lần	3
		Gần hầu hết (hơn 1/2 số lần)	4
		Luôn luôn - hoàn toàn	5
9	Trong 4 tuần lễ qua, bạn có thấy thích thú trong khi giao hợp không?	Không giao hợp	0
		Không thấy thích	1
		Không thích lắm	2
		Tạm tạm	3
		Rất thích thú	4
		Cực kỳ thích thú	5
10	Trong 4 tuần lễ qua khi được kích thích tình dục hay giao hợp, bạn có xuất tinh hay không?	Không hoạt động tình dục/không giao hợp	0
		Gần nh ư không bao giờ	1
		Dưới 1/2 số lần	2
		Khoảng 1/2 số lần)	3
		Gần hầu hết (hơn 1/2 số lần)	4
		Luôn luôn - Hoàn toàn	5



**THƯ VIỆN
HUBT**

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

TT	Câu hỏi IIEF	Câu trả lời	Điểm
11	Trong 4 tuần lễ qua khi được kích thích tình dục hay giao hợp bạn có cảm giác cực khoái hay không?	Không giao hợp	0
		Gần như không bao giờ	1
		Dưới 1/2 số lần	2
		Khoảng 1/2 số lần)	3
		Gần hầu hết (hơn 1/2 số lần)	4
		Luôn luôn - Hoàn toàn	5
12	Trong 4 tuần lễ qua, bạn có thấy ham muốn tình dục không?	Gần như không bao giờ	1
		Dưới 1/2 số lần	2
		Khoảng 1/2 số lần	3
		Gần hầu hết (trên 1/2 số lần)	4
		Luôn luôn - Hoàn toàn	5
13	Trong 4 tuần lễ qua, sự ham muốn tình dục của bạn gia tăng đến độ nào?	Rất ít - không có	1
		ít	2
		Vừa phải	3
		Cao	4
		Rất cao	5
14	Trong 4 tuần lễ qua bạn có cảm thấy hài lòng với cuộc sống tình dục của mình không?	Không hài lòng	1
		Hơi hài lòng	2
		Tạm hài lòng	3
		Khá hài lòng	4
		Rất hài lòng	5
15	Trong 4 tuần lễ qua, trong quan hệ tình dục với phụ nữ có làm cho người phụ nữ hài lòng không?	Rất ít - không có	1
		ít	2
		Vừa phải	3
		Cao	4
		Rất cao	5



**THƯ VIỆN
HUBT**

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

15 câu hỏi bao gồm trong 5 lĩnh vực của đời sống tình dục nam giới có tổng số điểm từ 6 - 75 điểm (chín câu hỏi có điểm 0).

Số điểm được phân phối cho từng lĩnh vực như sau:

Bảng các lĩnh vực của I.I.E.F về chức năng tình dục ở nam giới

Lĩnh vực	Câu hỏi	Tổng số điểm
Chức năng cương dương vật	1, 2, 3, 4, 5, 6	1 - 30
Thoả mãn giao hợp	7, 8, 9	0 - 15
Tốt đỉnh khoái cảm	10, 11	0 - 10
Ham muốn tình dục	12, 13	2 - 10
Thoả mãn toàn diện	14, 15	2 - 10

Lĩnh vực chức năng cương dương của IIEF gồm 6 câu hỏi đầu có điểm số tối đa là 30 điểm, là tiêu chuẩn để định giá trị và phân hóa mức độ của rối loạn cương dương bởi vì độ cương cứng của dương vật là một yếu tố quyết định cho một cuộc giao hợp. Còn cuộc giao hợp là do ham muốn hay gượng ép? Cuộc giao hợp có đạt tới độ khoái cảm và làm thoả mãn người phụ nữ hay không? Đó là chi tiết các bệnh lý khác trong đời sống tình dục.

Sự phân loại độ nặng, nhẹ của rối loạn cương dương theo điểm số như sau:

Bảng Phân loại rối loạn cương dương bằng cách sử dụng lĩnh vực chức năng cương của IIEF'

Điểm số (Tổng số 30 điểm) Lĩnh vực chức năng cương dương vật	Phân loại Rối loạn cương dương
1 - 10	Nặng
11 - 16	Vừa
17 - 25	Nhẹ
26 - 30	Không có rối loạn chức năng cương



Đánh giá chung trong toàn bộ 15 câu hỏi mức độ rối loạn cương dương được phân loại như sau:

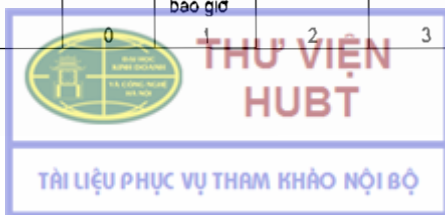
- 6 - 20 điểm : Mức độ nặng
- 21 - 30 điểm : Mức độ trung bình
- 31 - 59 điểm : Mức độ nhẹ
- 60 - 75 điểm : Không có rối loạn cương dương

Trong quá trình điều tra dịch tễ học, đơn giản hơn, có thể thay thế bộ 15 câu hỏi bằng bộ 5 câu hỏi tóm tắt như sau:

Bảng liệt kê sức khỏe tình dục dành cho nam giới. (IIEF).

* Trong 6 tháng qua:

1. Bạn ước lượng sự tự tin có thể đạt và duy trì cương dương vật nh thế nào?	0	Rất thấp 1	Thấp 2	Vừa phải 3	Cao 4	Rất cao 5
2. Khi bạn cương dương do kích thích tình dục, dương vật bạn thường có đủ cứng để đưa vào âm đạo không?	0	Gần như không hoạt động tình dục	Một vài lần (ít hơn 1/2 số lần)	Thỉnh thoảng khoảng 1/2 số lần)	Hầu hết mọi lần (hơn 1/2 số lần)	Gần như luôn luôn/ luôn luôn
3. Trong lúc giao hợp, bạn có thường duy trì được cương sau khi đưa dương vật vào âm đạo không?	0	Gần như không bao giờ/ không bao giờ	Một vài lần	Thỉnh thoảng	Hầu hết mọi lần	Gần như luôn luôn/ luôn luôn
4. Bạn có thấy khó khăn khi duy trì sự cương dương để giao hợp trọn vẹn không?	0	Cực kỳ khó khăn	Rất khó khăn	Khó khăn	Hơi khó khăn	Không khó khăn
5. Khi giao hợp, bạn có thấy thỏa mãn không?	0	Gần như không bao giờ/ không bao giờ	Một vài lần	Thỉnh thoảng	Hầu hết mọi lần	Gần như luôn luôn/ luôn luôn
	0	1	2	3	4	5



Bộ thang điểm: IIEF mỗi câu từ 1 - 5 điểm

- O điểm chỉ ra trường hợp không có khả năng hoạt động tình dục, không giao hợp được hoặc không có ý muốn giao hợp trong ít nhất 4 tuần.
- Khoanh tròn số điểm mỗi câu hỏi
- Một số khái niệm giải thích:
 - + Hoạt động tình dục gồm giao hợp, vuốt ve, thủ dâm, dạo đầu
 - + Giao hợp: đưa được dương vật vào âm đạo phụ nữ.
 - + Kích thích tình dục: như lúc dạo đầu, ảnh khêu gợi, phim khêu gợi.
 - + Xuất tinh: phóng tinh ra khỏi dương vật, khoái cảm tột độ
- Tổng kết các điểm để đánh giá chức năng cương dương vật.

4. Điều trị rối loạn cương dương

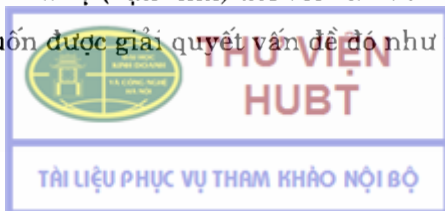
4.1. Điều trị nội khoa

a. Tư vấn và thảo luận với người bệnh

Tư vấn và thảo luận vấn đề bệnh nhân quan tâm là điều đầu tiên và có tính quyết định tới kết quả điều trị, tạo cho bệnh nhân môi trường tự nhiên tin tưởng và cởi mở với bác sĩ và người bệnh sẽ tự nói vấn đề của mình với thầy thuốc.

Thầy thuốc nên đặt câu hỏi đầu tiên một cách tự nhiên và đặt câu hỏi đơn giản, những câu hỏi này là rất cần thiết cho những đánh giá đầu tiên, ví dụ như:

- Vấn đề chính xác của bạn là gì
- Tại sao đó lại là vấn đề đối với bạn
- Thái độ của vợ (bạn tình) đối với vấn đề đó như thế nào?
- Bạn muốn được giải quyết vấn đề đó như thế nào.



Những cách đặt câu hỏi như trên rất quan trọng, cho biết bệnh nhân thực sự mất khả năng cương cứng hay là bị vấn đề khác chi phối do nhận thức không đúng hoặc hành vi tình dục không bình thường hoặc:

- Đau do hẹp bao quy đầu.
- Do bệnh xơ vật hang (peyronie)
- Xuất tinh sớm...

Trong thực tế lâm sàng, khi khám bệnh thì rất nhiều bệnh nhân nam giới không muốn bị thăm khám bằng biện pháp kỹ thuật song lại rất sẵn lòng trò chuyện về vấn đề này, thích được nghe giải thích và cần được tìm hiểu hoàn cảnh của vấn đề. Người bệnh rất cần tư vấn về tình trạng sức khỏe chung và các vấn đề hoạt động tình dục, cần được xóa tan những nghi ngờ, gạt bỏ những huyền thoại về hoạt động tình dục. Những huyền thoại như: “mọi đàn ông đều có khả năng hoạt động tình dục cho tới khi xuống lỗ”, huyền thoại như: “mọi phụ nữ đều phụ thuộc vào việc có được thỏa mãn hay không”, nên xóa tan sự nghi ngờ về người bạn tình của mình đến nay không còn hấp dẫn nữa hay là sự không chung thủy của cô ta. Nhiều đàn ông cảm thấy xấu hổ và không chịu nói ra vấn đề của mình và như vậy vấn đề càng nghiêm trọng hơn. Người bệnh phải hiểu rằng quan hệ vợ chồng là một phần của cuộc sống lứa đôi và không phải là một vấn đề nghiêm trọng đến nỗi phải bị phán xử với những mục tiêu không thực tế mà chúng ta vẫn thấy, nghe, đọc trên các phương tiện thông tin đại chúng.

Điều quan trọng nhất là qua những cuộc trao đổi và tư vấn này, chúng ta có thể có được một bức tranh toàn cảnh về vấn đề mà bệnh nhân quan tâm lo lắng. Nếu như không có vấn đề thực sự thì không cần điều trị mà chỉ tư vấn cũng đạt hiệu quả. Một điều hết sức lưu ý khi tư vấn là không nên gửi ngay bệnh nhân tới một bác sĩ lạ mặc dù là bác sĩ chuyên khoa khi bệnh nhân vừa tiết lộ điều thầm kín với mình, mà phải giải thích, động



THƯ VIỆN
HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

viên, gây cảm tình với bệnh nhân và như vậy tư vấn và điều trị mới đạt hiệu quả, một điều hết sức quan trọng là mọi bác sĩ đều phải chuẩn bị để cung cấp dịch vụ này cho người bệnh.

b. Trị liệu tâm lý: trong một xã hội lý tưởng, mọi người dần ông đến tuổi trưởng thành đều có một đội ngũ bác sĩ đa khoa tư vấn, kể cả các chuyên gia tâm lý, nhưng thực tế điều này khó thành hiện thực. Vì vậy mọi cán bộ y tế đều phải có một số hiểu biết về tâm lý trị liệu. Mặc dù đa số bệnh nhân đái tháo đường có rối loạn cương dương nhưng vẫn kèm theo đó là các vấn đề tâm lý khá nghiêm trọng. Điều trị nội khoa chỉ có thể phục hồi sự cường dương mà không phục hồi được các quan hệ cần thiết, chính vì vậy phải có sự hỗ trợ về tâm lý.

Những người có vấn đề về tâm lý nghiêm trọng hoặc bệnh lý tâm thần phải được giới thiệu đến các chuyên gia đánh giá và tư vấn trước khi áp dụng các biện pháp điều trị nội khoa.

Có nhiều phương pháp trị liệu tâm lý có hiệu quả cho một người hoặc cả hai vợ chồng, dưới cách nhìn của các nhà tâm lý, điều quan trọng là phải thấu hiểu nguyên tắc của "trị liệu tình dục". Phải xác định được một số yếu tố liên quan:

- Yếu tố ảnh hưởng
- Các yếu tố tích tụ
- Các yếu tố tiềm năng
- Các yếu tố kéo dài dai dẳng

Phải tìm được thời gian hợp lý để thảo luận và quyết định điều trị cho bệnh nhân và hướng dẫn cho bác sĩ nội khoa có được phương pháp điều trị thích hợp nhất.

Phương pháp điều trị không dùng thuốc của Masters and Johnson có cải tiến dựa trên "trị liệu cả đôi" rất có hiệu quả và logic, biện pháp này không nhất thiết là mong muốn khôi phục hoàn toàn khả năng cương cứng, song có thể khôi phục lại quan niệm hạnh phúc lứa đôi, phương pháp này khuyến khích sự giao



tiếp, trao đổi, tìm hiểu nhu cầu, sở thích và không thích của người bệnh, làm dịu đi sự lo lắng của bệnh nhân. Phương pháp điều trị bao gồm một số bài tập cùng với việc cấm quan hệ trong một thời gian nhất định, bài tập này gồm 3 phần:

- Không phải cơ quan sinh dục (Bài 1)
- Cơ quan sinh dục (Bài 2)
- Có tham gia của sự giao hợp (Bài 3)

Bài tập 1: vợ chồng sẽ tâm sự, vuốt ve, đụng chạm nhau

Bài tập 2: cho phép đụng chạm cơ quan sinh dục nhưng không giao hợp

Bài tập 3: trước khi giao hợp, giai đoạn này phải duy trì thời gian hợp lý.

Khi thảo luận phương pháp Master and Johnson với người bệnh, phải thảo luận, hướng dẫn kỹ càng, những cuộc thảo luận như vậy sẽ giúp cả bác sĩ và bệnh nhân có cách nhìn rộng hơn về vấn đề và mục đích điều trị.

Bất cứ phương pháp gì gây được sự tin tưởng và xóa bỏ được những mặc cảm bất lực ở người bệnh đều có thể được sử dụng.

c. Thảo dược

Ở một số nước có kinh nghiệm dùng thảo dược giúp cho người đàn ông đạt được mong muốn.

- Thổ dân nam Mỹ có loại cây làm đồ trang sức đeo ở thắt lưng nam.

- Brazil có cây muira puama làm nước uống.

- Việt Nam có kinh nghiệm dùng nhân sâm, ba kích, dâm dương hoắc, nhân sâm đỏ.

d. Các cơ quan động vật

- Ngâm rượu: mật gấu, máu rắn, máu ba ba, tâm chím, cá ngựa, tắc kè, rắn độc, sừng tê giác...



THƯ VIỆN
HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Ngâm rượu, rượu thuốc tình hoàn cá sấu, dê, bò rừng, lười chim, mào gà trống.

e. Điều trị bằng thuốc

Trước khi quyết định dùng thuốc điều trị phải đánh giá chi tiết toàn bộ tình trạng bệnh nhân về bất kỳ yếu tố gây mất khả năng cương cứng của dương vật.

- Tiền sử dùng thuốc ảnh hưởng tới rối loạn cương cứng.

+ Thuốc điều trị tăng huyết áp loại chẹn beta giao cảm, thuốc lợi tiểu, methyldopa

+ Bệnh nhân nghiện rượu, thuốc lá...

f. Thuốc nội tiết:

- Testosteron: đã được dùng từ lâu

+ Thuốc uống: andriol viên 40mg của organon - Hà Lan, liều tấn công 4 viên/ngày/21 ngày, liều duy trì 1 - 2 viên /ngày/ 30 ngày.

Thuốc có tác dụng làm tăng ham muốn tình dục và độ cương của dương vật, tăng trương lực cơ.

+ Mesterolone: liều 75 mg/ ngày

+ Thuốc tiêm: Propionate testosteron 25 mg/ống

2 ống/tuần; tiêm bắp.

+ Cao dán testosteron ở da bìu cũng có tác dụng tốt.

- Tác dụng phụ: dùng nhiều gây phì đại tiền liệt tuyến, ung thư tiền liệt tuyến.

- Chống chỉ định: bệnh nhân bị bệnh tim mạch, suy tim.

Đối với bệnh nhân đái tháo đường bị rối loạn cương dương, thuốc này kém hiệu quả, chỉ có tác dụng làm giảm bớt sự lạnh cảm, nhưng lại làm cho bệnh nhân thêm chán nản vì khả năng cương cứng của dương vật vẫn kém.



THƯ VIỆN
HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

g. Thuốc tác động thần kinh trung ương

-- Yohimbine:

Là hoạt chất chiết xuất từ vỏ cây *Corynanthe Yohimbe* *Rubia cecac* ở Tây Phi, có tác dụng đối kháng thụ thể alpha2 adrenergic dẫn tới giãn mạch ngoại vi.

Biệt dược Dynaton, ngày 2 - 3 viên / 30 ngày.

- Trazodone: ức chế alpha 2 adrenergic gây giãn mạch, liều 40 - 80mg/ngày

- Apomorphin: 2 - 4 mg/ngày

- Bromocriptin: khôi phục chức năng cương cứng và lãnh cảm ở bệnh nhân tăng prolactin huyết.

- Onaprubasic: 18 mg/ngày hoặc 6 - 12 mg trước khi quan hệ

- Viagra: (silde nafil) thuốc ức chế men phosphodiesterase type 5 trong chu trình chuyển hóa nitrogen oxyd làm giãn mạch.

Viên 25 mg - 50 mg - 100mg

Liều dùng: 1 viên x 2 lần/tuần x 5 tuần

Một số testosterone thường dùng

STT	Đường dùng	Biệt dược
1	Dạng uống	. Andriol, Halolestin . Metandren . Virilon, Mesterolol
2	Dạng tiêm	Testosteron, Delatestryl Sustanon 250
3	Dạng cao dán ngoài da	Testoderm Androderm



h. Thuốc an thần:

Mặc dù thuốc an thần có liên quan tới những nguyên nhân liệt dương nhưng đôi khi thuốc an thần rất có ích trong điều trị đặc biệt là những trường hợp có liên quan tới sự quá lo lắng, chán nản, bi quan của bệnh nhân. Tác dụng chủ yếu là làm thay đổi về trạng thái tâm lý, tỉnh tỉnh, giảm trạng thái lo âu.

Trazodon 50mg/ngày có thể gây chứng cương cứng và đau dương vật. Thuốc có tác dụng an thần và ức chế alpha adrenergic.

* Thuốc dùng tại chỗ: thuốc dùng tại chỗ đã được áp dụng ở những bệnh nhân đái tháo đường bị rối loạn cương dương, đã có một số hiệu quả nhất định.

– Nitrat transdermal: dán vào bìu hoặc dương vật.

– Ninoxidil dạng kem bôi vào dương vật nhưng ít hiệu quả hơn.

i. Điều trị bằng tiêm thuốc vào vật hang

Nguyên tắc: khi thuốc tiêm vào vật hang, thuốc làm tăng thể tích vật hang do giãn cơ trơn và gây giãn mạch dẫn tới máu đến vật hang nhiều hơn → cương cứng vật hang.

Các thuốc thường dùng:

• Papaverin

– Prostaglandin E₁

– Kết hợp Papaverin và phentolamin.

+ Papaverin là loại thường dùng nhất hiện nay, liều dùng 40 - 60mg/lần có thể gây tai biến như cương đau dương vật, có thể gây xơ cứng vật hang do dùng nhiều lần.

Có thể phối hợp Papaverin và phentolamin khi dùng đơn độc papaverin kém hiệu quả thì nên phối hợp papaverin 30 mg + 1 mg phentolamin.



THƯ VIỆN
HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

+ Prostaglandin E1 (alprostadil) biệt dược Caverject của Công ty Up John. Thuốc có tác dụng làm giãn mạch ngoại vi và giãn cơ trơn do ức chế bài tiết noradrenalin và ức chế bài tiết angiotensin.

– Liều lượng: 2,5 mg - 60 mg/ 1 lần, liều tiêm tăng dần cho tới khi đáp ứng được sự cương dương, sau khi tiêm dương vật cương được 60 - 90 phút.

– Tác dụng không mong muốn: cương đau dương vật, tụ máu chỗ tiêm, xơ cứng vật hang, đau chỗ tiêm, nhiễm khuẩn...

– Tác dụng: sau tiêm 10 phút thuốc có tác dụng làm dương vật cương cứng vì vậy phải tiêm tại nhà và gây bất tiện cho người bệnh nếu chưa có sự chuẩn bị trước.

k. Hướng dẫn ban đầu cho bệnh nhân

Quan trọng nhất là bệnh nhân phải được tư vấn, hướng dẫn kỹ lưỡng về kỹ thuật tiêm, liều lượng thuốc mỗi lần tiêm. Bệnh nhân phải được hướng dẫn bằng hình ảnh, giải thích kỹ về mặt kỹ thuật và được thực hành tại chỗ với liều nhỏ. Tốt nhất là bệnh nhân tự tiêm lấy như hướng dẫn tiêm insulin vậy. Bệnh nhân tự đánh giá đây là kỹ thuật đơn giản, không đau. Bệnh nhân phải được hướng dẫn sử dụng thuốc tăng liều dần và phải hiểu rằng thoát đầu với liều nhỏ có thể không đáp ứng, nhưng khi tăng dần với liều nhỏ 10 mg papaverin hoặc 5 mg prostaglandin E1, người bệnh sẽ tìm được liều đạt hiệu quả nhất và tác dụng tăng dần liều cũng là để tránh sự cương cứng kéo dài có thể xảy ra. Nhưng phương pháp tăng dần liều thì người bệnh sẽ phải mất thời gian đến khám nhiều lần tại phòng khám và như vậy sẽ khó khăn cho quan hệ sau khi sử dụng thuốc.

Phương pháp dùng liều cao ngay (80 mg papaverin hoặc 30 mg PGE1) kiểm tra xem có đáp ứng hay không, nếu không đáp ứng thì loại bỏ phương pháp điều trị này. Nhưng phương pháp



**THƯ VIỆN
HUBT**

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

này có những phiền phức là nguy cơ gây cương cứng kéo dài và bên cạnh đó phải có sẵn phương tiện để làm giảm sự cương cứng rất khó thực hiện tại bệnh viện.

- Thiết bị tiêm: hướng dẫn cho người bệnh thiết bị cho điều trị.

+ Papaverin: dùng bơm kim tiêm insulin là phù hợp.

+ Prostaglandin E1 (PGE1) có bơm kim tiêm riêng.

+ Bơm kim tiêm tự động

- Số lần dùng: thông thường nên khuyên bệnh nhân hạn chế tiêm, không nên dùng quá 3 lần/tuần. Nên dùng càng ít lần càng tốt, tuy nhiên người bệnh cũng rất mừng khi biết rằng nếu cần họ có thể tạo ra sự cương cứng dương vật như ý.

1. Những biến chứng của phương pháp tiêm vật hang

Phải giải thích cho bệnh nhân biết rõ về các biến chứng khi tiêm vào vật hang để tạo sự cương dương.

- Thâm tím: thường thâm tím nhỏ chiếm 25% trường hợp

- Xơ hóa và sẹo nơi tiêm: ít gặp

- Nhiễm trùng: rất hiếm gặp

- Cơn cương cứng dương vật kéo dài: đây là biến chứng thường gặp ở bệnh nhân dùng liều cao và 2 lần/24 giờ. Không được dùng 2 lần/24 giờ. Nếu cơn cương cứng kéo dài có thể vận động hoặc chạy cho máu lưu thông bớt đi ở dương vật hoặc đắp đá lạnh. Nếu cương cứng quá 4 giờ phải tới bác sĩ chuyên khoa.

- Ngát: có thể xảy ra ở những trường hợp quá lo lắng, căng thẳng không phải tác dụng phụ của thuốc. Thường xảy ra ở bệnh nhân tiêm lần đầu.

- Tổn thương niệu đạo và mạch lưng do tiêm không đúng vị trí.



- Rách bao quy đầu: thường ở trường hợp có hẹp bao quy đầu, sau khi tiêm dương vật cương cứng gây rách bao quy đầu.

Nói chung ở bệnh nhân dài tháo dương bị rối loạn cương dương, kết quả đạt từ 65% - 75% hài lòng với phương pháp điều trị này trong vòng ít nhất là 6 tháng.

m. Viên đặt niệu đạo

Viên đạn alpostadil được đặt vào niệu đạo sẽ khuyếch tán vào tĩnh mạch vật xốp và vào vật hang gây giãn mạch vật hang → cương dương. Viên 250 - 500mg/đặt 1 lần.

n. Thiết bị tạo cương cứng bằng chân không

Đây là phương pháp điều trị rất an toàn và hiệu quả ở đa số bệnh nhân nam giới. Được coi là phương pháp điều trị đầu tay. Dụng cụ hình trụ tạo chân không được hoạt động theo nguyên tắc: một ống hình trụ được bôi trơn, đặt chụp lên dương vật, kèm theo một vòng cao su. Bơm có thể hoạt động bằng tay hoặc pin. Sau khi bơm hút hết không khí tạo ra chân không hút máu vào dương vật làm dương vật cương cứng, vòng cao su sẽ tuột xuống gốc dương vật và thắt chặt tại đó, bỏ trụ chân không và tháo dụng cụ ra, tạo ra sự cương dương vật có thể đạt 30 - 45 phút.

Hạn chế: thiết bị này không tạo ra sự cương cứng đầy đủ. Góc dương vật vẫn mềm nhũn, dương vật cương cứng như treo vào gốc dương vật, tuy nhiên kết quả đạt được cuộc giao hợp là > 90% ở đàn ông.

Có 3 loại thiết bị trên thị trường: ERE CAID, ACTIVE/impulse và RAPPORT giá thành cao từ 119 - 250 us

Nói chung muốn đạt kết quả tốt phải có dụng cụ tốt và phải được hướng dẫn và luyện tập thành thục.

Tác dụng phụ:

- Thâm tím
- Không dùng cho trường hợp hẹp bao quy đầu



- Không xuất tinh được
- Không thoải mái, cương cứng không như tự nhiên
- Thiết bị kông kên, đất.

p. Vòng co khí

Vòng co khí chỉ là phương tiện hỗ trợ giúp cho sự cương cứng kéo dài ở những trường hợp sự cương cứng không đạt yêu cầu hoặc cương cứng quá ngắn. Trong trường hợp nào đó vòng co thít có thể coi như thiết bị chân không giúp đỡ sự cương cứng một cách hạn chế.

Sau khi tạo ra sự cương cứng của dương vật thì người bệnh đeo vòng này vào sát gốc dương vật.

4.2. Điều trị bằng phẫu thuật

Phương pháp điều trị bằng phẫu thuật thường có 3 loại:

- Sửa lại những bất thường của dương vật
- Phẫu thuật mạch máu
- Ghép dương vật nhân tạo (tạo bộ phận giả).

4.2.1. Phẫu thuật sửa lại bất thường dương vật

- Sửa lại bất thường bẩm sinh: ngắn, bé, dị tật
- Các tình trạng gây đau đớn khi giao hợp: rách bao quy đầu, hẹp
- Bệnh Peyronie: xơ hóa vật hang
- Chấn thương dương vật

4.2.2. Phẫu thuật mạch máu

Chỉ định:

- Tổn thương mạch máu vùng khung chậu sau chấn thương



- Bệnh lý mạch máu vùng khung chậu
- Bệnh lý mạch máu bẩm sinh vùng khung chậu
- Thông động tĩnh mạch dương vật.

4.2.3. Tạo bộ phận giả trong dương vật

Chỉ tiến hành khi bệnh nhân không đáp ứng với phương pháp điều trị kể trên:

- Đặt vào vật hang 2 thỏi Silicon được bơm phồng và điều khiển bằng tay hoặc máy khi có yêu cầu.

Liệt dương không phải là vấn đề hiếm gặp ở đàn ông nói chung và đặc biệt ở đàn ông bị đái tháo đường thì tình trạng này còn nghiêm trọng hơn nhiều. Trong những năm gần đây, rối loạn cương dương được coi là một bệnh có tính xã hội thực sự; hầu như tất cả các bác sĩ ở tất cả các vùng đều đã từng được ít nhất một lần bệnh nhân phản nản về vấn đề của mình và yêu cầu điều trị. Vì vậy vấn đề chăm sóc sức khỏe ban đầu và các cơ sở khám chữa bệnh chuyên khoa phải có sự phối hợp và có tầm nhìn chiến lược trong chăm sóc sức khỏe. Các bác sĩ đặc biệt là bác sĩ trong hệ thống chăm sóc sức khỏe ban đầu phải:

- Có hiểu biết về vấn đề này, nguyên nhân và phương pháp điều trị.
- Được trang bị kiến thức để tư vấn cho người bệnh.
- Có bài báo, tài liệu, tờ rơi cho bệnh nhân.
- Giới thiệu đầy đủ, chi tiết các phương pháp điều trị cho người bệnh.
- Có sự tham khảo, tư vấn phương pháp điều trị tối ưu với các chuyên gia.

Các bác sĩ nội khoa trong các bệnh viện cũng phải được trang bị các kiến thức về vấn đề này. Chỉ nên chuyển bệnh nhân



đến khoa ngoại khi có những điều kiện thích hợp nhất. Chỉ có như vậy kết quả điều trị mới có thể dễ được bệnh nhân chấp nhận và phổ biến, mục tiêu là nâng cao chất lượng cuộc sống cho người bệnh, giúp họ xóa bỏ mặc cảm tàn phế chức năng đàn ông của mình.

VII. ĐIỀU TRỊ BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TRƯỚC VÀ SAU PHẪU THUẬT

Như người không mắc bệnh đái tháo đường, người mắc bệnh đái tháo đường cũng luôn phải đối mặt với bất kỳ bệnh lý ngoại khoa nào. Đặc biệt còn phải đối mặt với nhiều nguy cơ phẫu thuật khác:

- Các biến chứng mạn tính cần can thiệp ngoại khoa: tim mạch, thận, mắt..
- Bệnh ngoại khoa cấp.
- Cắt cụt chi.

Bệnh nhân đái tháo đường khi phải phẫu thuật sẽ phải đối mặt với nhiều nguy cơ làm giảm kết quả điều trị:

- Mất cân bằng giữa insulin và hormon stress
- Tăng hormon stress khi gây mê và phẫu thuật
- Bệnh nhân đái tháo đường không có khả năng tăng tiết insulin để duy trì các cân bằng động, dẫn tới tăng đường huyết và gây tăng ALTT hoặc DKA

Vai trò của kiểm soát glucose huyết là quan trọng nhất vì glucose huyết tăng làm chậm quá trình lên sẹo do:

- Cản trở sự hình thành sợi collagen
- Làm giảm độ bền của vết sẹo
- Làm tăng nguy cơ nhiễm trùng vết mổ



- Làm giảm chức năng bạch cầu
- Làm rối loạn chức năng tiểu cầu, rối loạn đông máu

1. Đánh giá trước phẫu thuật: bác sĩ gây mê phải biết rõ nhất về tình trạng bệnh lý của bệnh nhân trước khi tiến hành gây mê về:

- Glucose huyết, chức năng thận, gan, tim mạch, biến chứng thần kinh tự động, HbA1c..

Bảng điểm đánh giá tim mạch

(Goldman Cardiac Risk Index - 5/ 2001)

- 1- > 70 tuổi: 5 đ
- 2- NMCT trên 6 tháng: 10 đ
- 3- Bệnh lý tĩnh mạch: 11 đ
- 4- Hẹp động mạch chủ: 3 đ
- 5- Rối loạn nhịp tim: 7 đ
- 6- Ngoại tâm thu thất > 5 %: 7 đ
- 7- Bệnh lý phúc mạc, lồng ngực: 3 đ
- 8- Mổ cấp cứu: 4 đ
- 9- $PO_2 < 60$. $PCO_2 > 50$. $K < 3$. $BUN > 50$: 5 đ

Nguy cơ tử vong:

- Mức 1: thấp: 0- 5 đ
- Mức 2: trung bình: 6 - 12 đ
- Mức 3: cao: 13 - 25 đ
- Mức 4: rất cao: > 26 đ

Đánh giá các chức năng khác

- Thận: microalbumin, protein /24 giờ, BUN, creatinin
- HA: < 140/90 mmHg



- Bệnh lý thần kinh tự động: dạ dày, bàng quang, hạ huyết áp khi đứng
- Bệnh lý rỗng dạ dày ở đái tháo đường: nguy cơ gây mê NKQ, dinh dưỡng sau mổ.
- XN thường quy trước mổ: công thức máu, sinh hóa, chức năng gan, thận, X.Q phổi.

2. Vấn đề thuốc trong phẫu thuật

- Thuốc uống hạ đường huyết
 - Bỏ trước 24 giờ: metformin
 - Bỏ trước 4-8 giờ: sulfamid hạ đường huyết. Glucobay...
- Thuốc tiêm:
 - Insulin chậm phải bỏ trước 24 giờ và thay bằng insulin nhanh hoặc NPH.
- Trong quá trình phẫu thuật phải kiểm tra glucose huyết 1 giờ / lần

3. Phương pháp điều trị trong ngày phẫu thuật (Ray mond 6 / 2001)

3.1. Đái tháo đường typ 2 béo điều trị bằng chế độ ăn

- Tiểu phẫu hoặc phẫu thuật ngắn, nhỏ: không dùng thuốc
- Kiểm tra glucose huyết trước phẫu thuật nếu:
 - + Glucose < 70 mg/dl. Cho 150 - 200 ml dextrose loại 5 - 10 %
 - + 70 - 250 mg/dl: NaCl 0,9 % giữ ven
 - + 251- 300 mg/dl: cho 4 - 6 ui nhanh tiêm dda
 - + 3001 - 350 mg/dl: cho 6 - 8 ui nhanh tiêm dda
 - + Glucose > 350 mg/l: dùng insulin nhanh truyền tĩnh mạch (bơm tiêm điện 5 ui/giờ)



THƯ VIỆN
HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

3.2. Đái tháo đường typ 2 đang uống thuốc

+ Phẫu thuật nhỏ, ngắn thời gian: không ngừng thuốc trừ metformin phải bỏ trước 24 giờ.

+ Kiểm tra đường huyết trước phẫu thuật và xử trí như trên

3.3. Đái tháo đường đang dùng insulin

Kiểm tra glucose huyết và xử trí như sau:

Glucose huyết	Insulin NPH (tổng liều hàng ngày)	Insulin nhanh
70 -150 mg /dl	50	không dùng
151 - 250 mg /dl	67	3- 4 ui
251- 350 mg/dl	75	5 - 8 ui
> 350 mg/dl	không dùng	truyền insulin

Chú ý: đối với người béo nhu cầu insulin trong phẫu thuật cao hơn người đái tháo đường thể gầy, phải kiểm tra glucose huyết ngay sau khi kết thúc phẫu thuật và điều trị cho tới khi glucose huyết được kiểm soát tốt.

4. Phác đồ điều trị đái tháo đường có chỉ định phẫu thuật

4.1. Trước mổ

– Chỉ định mổ phiên:

Bệnh nhân vào viện 1-2 ngày trước phẫu thuật

Kiểm tra điện giải, cân bằng kiềm toan,

Bỏ thuốc:

+ Insulin chậm



- + Sulfamid hạ đường huyết: bỏ 1 ngày trước phẫu thuật
- + Chlopropamid, nhóm metformin: bỏ 2-3 ngày trước phẫu thuật
- + Dùng thuốc: insulin bán chậm hoặc nhanh (NPH hoặc actrapid) 20-24 ui tiêm dưới da chia 2-3 lần / ngày
- + Đưa glucose huyết về bình thường trước phẫu thuật
- Mô cấp cứu:
 - Kiểm tra cấp: glucose huyết, urê, điện giải, PH máu
 - Kiểm tra: mạch, HA.
 - Truyền insulin (bơm tiêm điện 1-2 U/giờ)
 - Truyền NaCl 0,9% duy trì thể tích dịch.
 - Truyền kết hợp glucose 5% nếu glucose huyết giảm < 6 mmol/l.
 - Kiểm tra glucose huyết 1 giờ/lần trong suốt quá trình theo dõi.
 - Điện giải 4 giờ/lần.

Trong mổ: tùy theo glucose huyết, có thể pha 50 đơn vị insulin nhanh trong 50 ml NaCl 0,9%, truyền bằng bơm tiêm điện

Glucose huyết (mg/dl)	Lượng insulin
< 70	- Bỏ truyền insulin truyền 10 gam glucose.
70-120	- Truyền 0,3 U/ giờ + glucose 5%.
121-180	- Truyền 0,3 U/ giờ
181-240	- Truyền 0,6 U/giờ
241-300	- Truyền 1U/giờ
300-400	- Truyền 1 U/giờ
> 400	- Truyền 1,5U/giờ



**THƯ VIỆN
HUBT**

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

4.2. Sau phẫu thuật

24-48 giờ:

- Duy trì truyền insulin 0,6 ui/giờ.
- Kiểm tra glucose huyết 1-2 giờ / lần/ ngày đầu. 4 giờ / lần/ ngày sau.
- Kiểm tra ngay điện giải, cân bằng dịch, chú ý K^+ thường giảm sau phẫu thuật.
- Định lượng ceton niệu trong ngày.

Sau 48 giờ:

- Truyền tiếp tục cho tới khi bệnh nhân ăn đặc được và chuyển tiêm insulin dưới da loại NPH 15-20 phút trước ăn.
- Kiểm tra glucose huyết để chỉnh liều insulin

VIII. LUYỆN TẬP VÀ PHÒNG BỆNH ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

1. Vai trò của luyện tập

Luyện tập thể lực ở bệnh nhân đái tháo đường được coi là một trong ba biện pháp điều trị đái tháo đường cơ bản: chế độ ăn - luyện tập - thuốc. Trong nhiều thập kỷ qua đã có nhiều công trình nghiên cứu trên thế giới cũng như nhiều hội nghị quốc tế bàn về vai trò của luyện tập đối với quá trình chuyển hóa ở bệnh nhân đái tháo đường. Vai trò của luyện tập có ảnh hưởng tốt lên chất lượng cuộc sống đã được khẳng định. Tuy nhiên còn có những vấn đề tồn tại như ảnh hưởng của mức độ và phương pháp luyện tập lên hệ thống tuần hoàn, sự tiêu thụ năng lượng khi luyện tập, tiêu thụ oxy cũng như ảnh hưởng của nó lên hệ thống chuyển hóa, huyết học, tuần hoàn, kiểm soát nhiệt độ cơ thể.

Ảnh hưởng của luyện tập lên chuyển hóa phụ thuộc vào mức độ, thời gian luyện tập, loại hình luyện tập, khả năng đáp



THƯ VIỆN
HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

ứng của cơ, yếu tố môi trường, tình trạng dinh dưỡng và từng cá nhân cụ thể, thể dài tháo đường cũng có tác dụng khác nhau. Sự đáp ứng nhanh cũng như lâu dài của hệ thống các hormon trong và sau luyện tập cũng khác nhau ở các cá nhân và thể bệnh. Vì vậy nghiên cứu sự sử dụng glucose và các chất chuyển hóa trong khi luyện tập giúp cho thầy thuốc có sự tư vấn cụ thể hơn với từng bệnh nhân.

2. Sinh lý học của chuyển hóa năng lượng khi luyện tập

Trong quá trình vận động thể lực, cơ cần tăng cường nhu cầu năng lượng, vì vậy có một lượng carbohydrat, chất béo và cả một lượng acid amin được huy động từ nơi dự trữ đưa tới tổ chức cơ. Trong giai đoạn đầu của vận động thể lực, cơ sử dụng nguồn năng lượng chủ yếu là nguồn glucose từ ngoài vào và acid béo tự do, nguồn glycogen của cơ. Khi vận động kéo dài, nguồn năng lượng dự trữ ở cơ đã cạn, nguồn năng lượng được cung cấp chủ yếu là acid béo trong máu và huy động từ tổ chức mỡ dự trữ, glucose được cung cấp từ nguồn glycogen dự trữ tại gan. Tại gan còn xuất hiện sự tăng tổng hợp glucose từ nguồn glucid 3 carbon để cung cấp cho cơ hoạt động và quá trình oxy hóa carbohydrat ở tế bào cơ tăng lên. Khi vận động thể lực, hoạt động tương hỗ giữa insulin và glucagon có tác dụng tăng tạo glucose từ tế bào gan, trong khi đó insulin và epinephrin có tác dụng tăng khả năng lấy glucose của tế bào cơ từ tuần hoàn. Não đóng vai trò điều hoà các hoạt động này. Đáp ứng về mặt chuyển hóa trong quá trình luyện tập còn phụ thuộc vào nhiều yếu tố như: tình trạng dinh dưỡng, tuổi, loại hình luyện tập, tình trạng sức khỏe, mức độ và thời gian luyện tập. Có ba điểm đặc biệt cần chú ý như sau:

- Khả năng duy trì cân bằng nồng độ glucose: gan tạo glucose đi vào tuần hoàn để duy trì nồng độ glucose máu tương đối hằng định, bù vào lượng glucose đã được tiêu thụ bởi tế bào cơ trong quá trình luyện tập. Tuy nhiên ngay cả ở người bình



thường đòi hỏi glucose huyết cũng bị giảm, vì vậy đối với người đái tháo đường phải chú ý tình trạng hạ glucose huyết xuất hiện khi luyện tập kéo dài làm giảm nguồn carbonhydrat dự trữ.

- Hiệu quả của quá trình chuyển hóa: khi luyện tập tăng và kéo dài, quá trình phân hủy ATP tăng, lượng oxy cung cấp sẽ bị giảm đi. Quá trình tạo ATP từ quá trình oxy hóa glucose ở bào tương sẽ diễn ra nhanh hơn là ở ty thể, quá trình chuyển hóa này đòi hỏi ít oxy hơn là chuyển hóa carbon bão hòa ở xương và tổ chức mỡ, vì vậy trong điều kiện hoạt động thể lực thì glucose là nguồn cung cấp năng lượng chủ yếu.

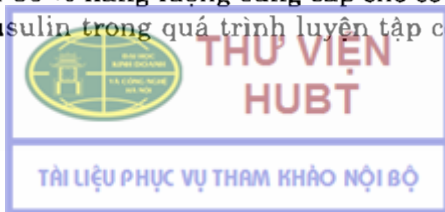
- Khi vận động kéo dài thì lượng glucose dự trữ sẽ giảm dần, sẽ có hiện tượng chuyển hóa các acid béo tự do và phân hủy triglycerid tạo năng lượng cho cơ hoạt động, năng lượng do triglycerid, acid béo tự do gấp đôi so với glucose.

- Mệt mỏi: mệt mỏi do luyện tập không phải nguyên nhân tim mạch hoặc hô hấp thì thường là do dự trữ glycogen của cơ đã bị cạn kiệt. Một số các chất như: glycerol, lactat, pyruvat, alanin, và một số acid amin khác tham gia vào con đường tổng hợp glucose, oxy hóa acid béo tăng lên

3. Điều hoà chuyển hóa trong khi luyện tập

Điều hoà chuyển hóa trong khi luyện tập có sự kết hợp hoạt động của các hormon nội tiết: insulin, glucagon, catecholamin, cortisol, GH, tăng nhạy cảm thần kinh ở đầu mút thần kinh, synáp, tăng lưu lượng tuần hoàn.

- Trong khi luyện tập thể lực có hiện tượng tăng glucagon và giảm bài tiết insulin, chính cơ chế này có tác dụng tăng tạo glucose ở gan và tăng tổng hợp glucose ở cơ. Trong quá trình luyện tập tích cực, vai trò của glucagon tăng tạo glucose ở gan đóng vai trò tới 60 % năng lượng cung cấp cho cơ hoạt động. Vai trò giảm tiết insulin trong quá trình luyện tập có tác dụng làm



tăng tạo glucose ở gan tăng và giảm tạo glycogen ở gan, đây cũng là vai trò rất quan trọng cơ chế tự bảo vệ tránh cơn hạ glucose huyết cấp ở bệnh nhân hoạt động thể dục thể thao.

- Vai trò của thần kinh: khi vận động thể lực, có hiện tượng tăng tạo glucose ở gan do có hiện tượng kích thích đám rối thần kinh trước gan, có nhiều nghiên cứu chứng minh giả thiết này. Có hiện tượng xuất hiện nhanh với nồng độ cao của glucagon và các hormon catecholamin ở động mạch gan, ở đây vai trò của hệ thần kinh giao cảm và tuỷ thượng thận đóng vai trò quan trọng trong cơ chế tăng tạo glucose ở gan khi luyện tập thể lực.

- Sự giải phóng các acid béo tự do từ tổ chức mỡ được điều hoà bởi insulin và các hormon catecholamin khi luyện tập, đặc biệt là catecholamin làm tăng phân huỷ lipid và insulin máu giảm làm giảm ức chế phân huỷ lipid. Hiện tượng tăng thể keton trong máu là do tăng phân huỷ lipid từ tổ chức mỡ và tăng acid béo tự do có nguồn gốc từ gan..

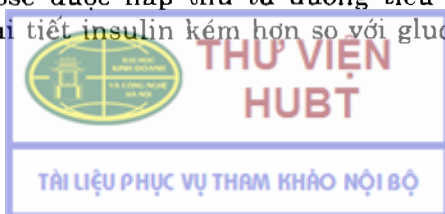
- Trong quá trình luyện tập, có hiện tượng tăng sử dụng glucose có vai trò của insulin và tăng hoạt động có hiệu quả của insulin. Đối với bệnh nhân đái tháo đường có hiện tượng giảm khả năng vận chuyển glucose tới tổ chức và tăng tạo lipid tại tế bào mỡ có vai trò của insulin.

3.1.Vai trò của năng lượng tiêu thụ với quá trình chuyển hóa

khí luyện tập: năng lượng ăn vào bổ sung sự thiếu hụt năng lượng dự trữ khi luyện tập, tránh được cơn hạ glucose huyết và cơn mệt mỏi.

- Glucose hấp thu từ đường tiêu hóa 30 phút trước luyện tập có tác dụng tăng tích lũy ở dạng glycogen ở cơ và tăng bài tiết insulin.

- Fructose được hấp thu từ đường tiêu hóa có tác dụng kích thích bài tiết insulin kém hơn so với glucose, đây là lý do



tại sao đa số tác giả khuyên bệnh nhân đái tháo đường trước luyện tập nên dùng các sản phẩm có chứa fructose

- Các sản phẩm ít gây tăng bài tiết insulin có lợi là làm tăng acid béo tự do được phân hủy từ tổ chức mỡ, đây là nguồn năng lượng quan trọng cung cấp cho cơ khi luyện tập và làm giảm sự sử dụng glycogen ở cơ, do đó làm giảm nguy cơ hạ đường huyết, mệt quá sức và giúp cho tăng thời gian luyện tập thể lực.

Trong thời gian luyện tập, sử dụng oxy của toàn thể cơ thể có thể tăng hơn 20 lần so với bình thường. Khi luyện tập có tác dụng:

- Tăng hoạt động của hệ xương

- Tăng giải phóng glucose ở trạng thái dự trữ glycogen ở gan.

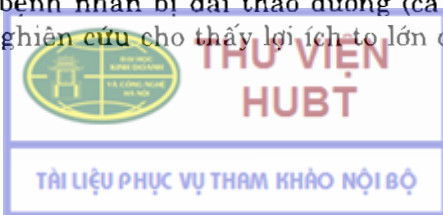
- Tăng giải phóng acid béo tự do từ sự phân hủy triglycerid của tổ chức mỡ, tất cả các chất này sẽ được đưa vào tế bào cơ thể tạo năng lượng cho tế bào cơ hoạt động. Nồng độ glucose được duy trì ở mức bình thường trong quá trình luyện tập có thể tránh cho cơ thể không bị hạ đường huyết và còn có vai trò rất quan trọng của chức năng thần kinh trung ương. Vì vậy ở người bình thường rất hiếm khi xảy ra hạ đường huyết trong thời gian luyện tập. Ngoài nguyên nhân thần kinh thì vai trò hormon cũng rất quan trọng, trong khi luyện tập có hiện tượng:

- Giảm nồng độ insulin huyết tương.

- Tăng nồng độ glucagon sớm dẫn tới tăng tạo đường mới từ gan dẫn tới đường máu tăng do đó có tác dụng chống lại tình trạng hạ đường huyết.

- Khi luyện tập kéo dài, thì hormon glucagon và catecholamin đóng vai trò quan trọng làm duy trì cân bằng đường huyết

Đối với bệnh nhân bị đái tháo đường (cả type 1 và type 2) qua nhiều nghiên cứu cho thấy lợi ích to lớn của việc luyện tập



thể dục thể thao trong việc phòng bệnh đái đường ở những người có nguy cơ bị đái tháo đường. Ở những người bị đái tháo đường thì luyện tập thể dục thể thao giúp chậm và ngăn chặn các biến chứng mạn tính, giúp cơ thể khỏe mạnh, giúp cho cơ thể hấp thụ và phát huy tác dụng thuốc hạ đường huyết hiệu quả hơn và luyện tập thể dục thể thao còn được coi là một trong những phương pháp điều trị hiệu quả và ít tốn tiền nhất đối với bệnh nhân đái tháo đường. Mặc dù hiệu quả của việc rèn luyện thể lực là rất lớn đối với mọi người nhưng ở người bị bệnh đái tháo đường là một trường hợp đặc biệt, luyện tập là rất cần thiết nhưng phải hết sức lưu ý bởi vì có thể xuất hiện các biến chứng như: hạ đường huyết, đột quy, nhồi máu cơ tim. Nếu như luyện tập quá sức và không hiểu biết về tình trạng bệnh của cá nhân. Vì vậy để luyện tập đạt hiệu quả tốt nhất. Người bệnh cần được sự phối hợp tư vấn của các thầy thuốc chuyên khoa đái tháo đường, các nhà dinh dưỡng, các điều dưỡng viên, các bệnh nhân phải được nhóm tư vấn này kiểm tra và huấn luyện các bài tập thể dục phù hợp với tình trạng bệnh của mình.

3.2. Đánh giá tình trạng bệnh trước khi luyện tập

- Trước khi luyện tập người bệnh phải được khám kỹ để được đánh giá xem bệnh nhân có biến chứng chưa, đặc biệt là các biến chứng mạch máu, thận, mắt, thần kinh, tim mạch.

- Bệnh lý tim mạch: trước khi lập chương trình luyện tập đối với bệnh nhân phải xác định xem đối tượng bệnh nhân đã có các yếu tố nguy cơ về tim mạch, để lập một chương trình phù hợp. Các yếu tố nguy cơ ở bệnh nhân đái tháo đường là:

- Người > 35 tuổi
- Nếu người > 25 tuổi khi
- + Bị ĐTĐ type 2 > 10 năm.
- + ĐTĐ type 1 > 15 năm.



- Có biểu hiện bệnh lý mạch vành: đau ngực, điện tâm đồ có biểu hiện suy vành....

- Có biến chứng vông mạc, thận do đái tháo đường.

- Có biểu hiện bệnh lý mạch máu ngoại vi: đau cách hồi, mất mạch ngoại vi.

- Có bệnh lý thần kinh thực vật do đái tháo đường: thần kinh tự động tim, hạ huyết áp tư thế, thần kinh tự động hệ tiêu hóa, hệ tiết niệu...

Tác dụng của luyện tập đối với bệnh nhân đái tháo đường type 2: luyện tập có tác dụng ngăn chặn và làm chậm các biến chứng của bệnh. Kiểm soát glucose huyết tốt hơn.

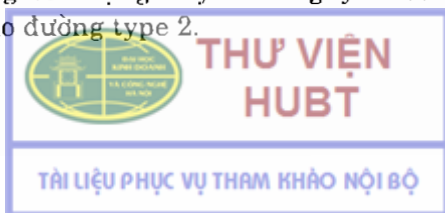
Kiểm soát đường huyết: trong một số nghiên cứu kéo dài hơn 5 năm cho thấy thời gian tập luyện 30 – 60 phút/lần tập và 4 lần/tuần cho thấy HbA1c giảm 10 – 20%. Những môn thể thao được khuyến áp dụng đó là:

- Đi bộ
- Đạp xe đạp
- Đi bộ nhanh

4. Phòng biến chứng tim mạch

Luyện tập đều đặn sẽ làm giảm tình trạng kháng insulin, giảm cholesterol, triglycerid, tăng HDL, giảm LDL, giảm cân, giảm huyết áp và bởi vì giảm được các yếu tố có nguy cơ của bệnh lý tim mạch sẽ dẫn tới phòng được các biến chứng tim mạch.

- Béo phì: luyện tập thể thao nhẹ và trung bình không làm giảm cân nếu không phối hợp với tiết chế. Tuy nhiên sẽ giảm được tình trạng béo bụng là yếu tố nguy cơ của kháng insulin dẫn tới đái tháo đường type 2.



- Phòng đái tháo đường: luyện tập thể dục thể thao đều đặn có tác dụng phòng và làm chậm sự xuất hiện bệnh đái tháo đường đã được chứng minh, đây cũng là một trong những phương pháp chủ yếu trong chiến lược phòng và điều trị đái tháo đường.

- Luyện tập đối với bệnh nhân đái tháo đường type 1:

Đối với bệnh nhân đái tháo đường type 1 (người trẻ tuổi) nếu không có biến chứng thì không có phương pháp luyện tập nào bị cấm. Tuy nhiên để đảm bảo kết quả tốt của luyện tập bệnh nhân phải được nhóm chuyên gia tư vấn cụ thể và quan trọng nhất là phải biết tự kiểm tra glucose huyết để tránh hạ glucose huyết.

Những vấn đề cần lưu ý trước khi luyện tập.

* Không được luyện tập khi:

- Glucose huyết > 250 mg/ dl và có thể ceton niệu.

- Glucose huyết > 300 mg/ dl và không có thể ceton niệu

+ Phải kiểm tra glucose huyết trước và sau khi luyện tập.

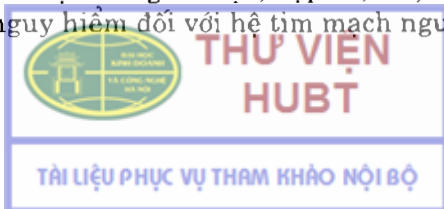
+ Phải hiểu rõ khi nào thì thay đổi liều tiêm insulin và lượng thức ăn cần thiết phải ăn.

+ Phải hiểu rõ tình trạng thay đổi glucose huyết khi luyện tập.

- Khi luyện tập phải ăn nhiều hơn ngày không luyện tập để tránh hạ glucose huyết.

- Số lượng thực phẩm sử dụng phải được đánh giá trước và sau khi luyện tập.

- Luyện tập đối với đái tháo đường cao tuổi: người cao tuổi cho thấy tình trạng nhạy cảm insulin giảm theo tuổi và giảm vận động. Đối với người cao tuổi chỉ nên luyện tập thể dục thể thao đều đặn và nhẹ nhàng: đi dạo, đạp xe, bơi, tránh luyện tập nặng, quá sức nguy hiểm đối với hệ tim mạch người cao tuổi.



5. Các BN cần tuân thủ đầy đủ hướng dẫn sau

- Trước khi bắt đầu chế độ tập luyện cần được thăm khám cẩn thận để phát hiện các biến chứng, nhất là các biến chứng tim mạch, mắt, bàn chân, bệnh lý thần kinh.

- Chọn lựa phương pháp tập luyện thể dục nhịp điệu cường độ trung bình trong ít nhất 30 phút. Một số môn không thích hợp với các bệnh nhân đái tháo đường như cử tạ vì nguy cơ gây biến chứng mạch máu cao. Các môn có thể gây chấn thương bàn chân như chạy hoặc đi bộ nên hạn chế cho những người đã có biến chứng thần kinh ngoại biên ở bàn chân...

- Phương thức tập luyện: chia làm 3 giai đoạn, gồm phần khởi động trong 5-10 phút bằng bài thể dục nhịp điệu nhẹ để phòng ngừa bị chấn thương cơ. Phần tập nặng chính trong khoảng 20-45 phút. Phần kết thúc bằng cách giảm dần khối lượng vận động trong 5-10 phút bằng cách đi bộ, co duỗi chân tay hoặc các động tác thể dục chậm khác. **Chú ý:** nên hạn chế cường độ tập không để huyết áp tâm thu vượt quá 180 mmHg và nhịp tim chỉ nên tăng đến khoảng 50-70% mức cho phép tối đa.

Tính nhịp tim cho phép theo công thức $= 0,5 (\text{đến } 0,7) \times (\text{nhịp tim tối đa} - \text{nhịp tim lúc nghỉ}) + \text{nhịp tim lúc nghỉ} \dots$ Ví dụ 1 bệnh nhân đái tháo đường có nhịp tim lúc nghỉ là 80, nhịp tim tối đa lúc tập là 140 thì chỉ nên tập cho đến khi nhịp tim lên đến $= 0,5 (\text{đến } 0,7) \times (140 - 80) + 80 = 110 - 122$ lần/ phút.

- Tần suất tập: để có thể đạt được những lợi ích về tim mạch hoặc kiểm soát glucose máu tốt hơn thì các bệnh nhân cần phải tập ít nhất 3 ngày/ tuần hoặc tập cách ngày. Còn để đạt được mục đích giảm cân, cần phải tập ít nhất 5 ngày/ tuần.

- Lưu ý: cần kiểm tra bàn chân sau mỗi lần tập xem có bị tổn thương gì không. Không nên tập trong môi trường quá nóng hoặc quá lạnh, và khi đường glucose cao.



- Để có hứng thú tập thể dục đều đặn, nên chọn môn thể thao mình ưa thích hoặc các môn thể thao theo nhóm có sự tham gia của cả những người thân trong gia đình hoặc bạn bè. Điều quan trọng nhất là bắt đầu từ từ, tăng dần dần khối lượng vận động, và không nên theo đuổi những mục tiêu quá cao và phi thực tế.

6. Để phòng hạ glucose máu

- Ăn một bữa vào trước hoặc sau tập từ 1-3 giờ.
- Nếu tập nặng hoặc kéo dài thì sau mỗi 30 phút cần ăn thêm một bữa nhẹ carbonhydrat.
- Tiêm insulin ít nhất một giờ trước khi bắt đầu tập. Nếu phải tiêm trước khi tập chưa đến một giờ thì nên tiêm vào các vùng ít vận động (như da bụng), không nên tiêm ở đùi, tay.
- Thay đổi chế độ điều trị insulin hàng ngày và thường là phải giảm liều mũi tiêm insulin trước khi tập.
- Đo glucose máu nhiều lần, tốt nhất là cả trước, trong và sau khi tập. Trường hợp với glucose máu trước khi tập:
 - + Nếu < 5,5 mmol/l: cần ăn 1 bữa nhẹ trước khi tập
 - + Nếu: 5,5-14 mmol/l: có thể tập bình thường
 - + Nếu > 14 mmol/l: cần kiểm tra ceton trong nước tiểu. Nếu ceton niệu dương tính thì không nên tập, mà cần tiêm 1 mũi insulin rồi kiểm tra lại glucose máu và ceton niệu, chỉ tập nếu ceton niệu trở thành âm tính.
 - + Không tập khi glucose huyết > 15 mmol/l, ceton niệu dương tính.
- Cần có kiến thức về khả năng thay đổi đường máu theo mỗi bài tập và mỗi môn thể thao khác nhau để phần nào có thể tự theo dõi và đánh giá được tác dụng, nguy cơ của tập luyện thể dục thể thao.



THƯ VIỆN
HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Tập thể dục thể thao là một phương pháp điều trị đơn giản và không mất tiền nhưng có thể đem lại hiệu quả cao trong ca kiểm soát glucose huyết, hạn chế các biến chứng của đái tháo đường nhất là các biến chứng tim mạch, và góp phần duy trì khả năng lao động, nâng cao chất lượng sống cho người bệnh đái tháo đường. Hầu như tất cả các bệnh nhân đái tháo đường đều có thể và nên tập thể dục thể thao. Tuy nhiên để đạt hiệu quả cao và an toàn, họ cần có sự hướng dẫn của các thầy thuốc và sự hỗ trợ, khuyến khích của gia đình.

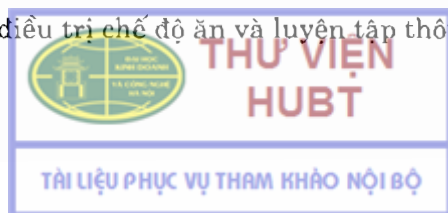
7. Phòng bệnh đái tháo đường

Đái tháo đường type 2 ngày càng tăng và là một bệnh cho tới nay chưa có khả năng chữa khỏi hoàn toàn. Nếu không phát hiện sớm và điều trị tích cực, bệnh có thể gây tổn thương nhiều cơ quan trong cơ thể như: mắt, thận, thần kinh, tim mạch, mạch vành, bệnh lý mạch máu ngoại vi và đột quy. Đặc biệt ở người có tăng huyết áp, rối loạn mỡ máu và béo phì kèm theo.

Đái tháo đường type 2 là một trong những bệnh chuyển hóa mạn tính điều trị lâu dài và chi phí cao trong số những bệnh lý mạn tính. Là nguyên nhân chính gây tình trạng suy giảm sức khỏe và tử vong ở người trên 40 tuổi. Có nhiều nghiên cứu cho thấy hiệu quả rất rõ rệt của điều trị tích cực glucose huyết, đặc biệt là những người mới ở giai đoạn rối loạn dung nạp glucose. Tỷ lệ biến chứng mạn tính cũng như cấp tính giảm một cách rõ rệt, chất lượng cuộc sống được cải thiện tốt, người bệnh có thể sống hoàn toàn khỏe mạnh và giá thành điều trị giảm một cách đáng kể.

- Linstrom 5- 2001, nghiên cứu 522 người tuổi trung bình 55 tuổi béo phì ($BMI \geq 31\text{kg/m}^2$) bị rối loạn dung nạp glucose, được chia 2 nhóm:

+ Nhóm điều trị chế độ ăn và luyện tập thông thường.



+ Nhóm điều trị tích cực để giảm cân, tăng cường luyện tập và quản lý chế độ ăn chặt chẽ.

+ Cả 2 nhóm theo dõi trung bình 3,2 năm cho thấy nhóm điều trị tích cực giảm 58% tỷ lệ mắc đái tháo đường so với nhóm điều trị thông thường. Những yếu tố quan trọng ảnh hưởng tới điều trị tích cực là giảm cân tốt nhất là 5% trọng lượng ở người béo, giảm mỡ và các thực phẩm chứa chất béo, tăng thực phẩm chứa nhiều chất xơ như các loại rau quả, tăng luyện tập thể dục thể thao > 150 phút/ tuần.

- Kết quả chương trình phòng chống bệnh đái tháo đường ở Mỹ năm 2000. Qua nghiên cứu 3234 người với tuổi trung bình 51 tuổi và BMI > 34 và được chẩn đoán rối loạn dung nạp glucose được chia các nhóm như sau:

+ Nhóm thay đổi hành vi sống, tăng cường luyện tập và chế độ ăn chặt chẽ.

+ Nhóm điều trị với metformin.

+ Nhóm điều trị giả dược - đối chứng.

Nghiên cứu trung bình 2,8 năm (1,8- 4,6 năm).

Kết quả:

+ Nhóm điều trị chế độ ăn, luyện tập và thay đổi hành vi cho thấy giảm được 58% nguy cơ mắc đái tháo đường (cả nhóm này tỷ lệ mắc đái tháo đường là 4,8%).

+ Nhóm điều trị metformin chỉ giảm được nguy cơ mắc đái tháo đường là 31% (tỷ lệ mắc đái tháo đường 7,8%).

- Nhóm dùng giả dược và đối chứng thì tỷ lệ mắc đái tháo đường là 11%.

Để có kết quả trên, nhóm sử dụng chế độ ăn và thay đổi hành vi sống giảm được $\geq 7\%$ trọng lượng cơ thể và 74% người duy trì ít nhất 150 phút trong một tuần. Không thấy có bất kỳ một tác dụng phụ nào ở cả 3 nhóm.



- Buchanan 2002 tiến hành nghiên cứu TRIPOD (Troglitazon in prevention of Diabetes) nghiên cứu 235 phụ nữ tiền sử mắc đái tháo đường thai nghén chia 2 nhóm:

- Nhóm dùng Troglitazon.
- Nhóm dùng giả dược.

Theo dõi 30 tháng, kết quả cho thấy nhóm sử dụng troglitazon tỷ lệ mắc đái tháo đường 5,4% so với 12,3 % nhóm giả dược. Như vậy sử dụng troglitazon có thể giảm được 56% nguy cơ xuất hiện đái tháo đường và làm chậm lại sự khởi phát đái tháo đường.

- Chiasson JL. Josse RG. 2002. Trong nghiên cứu ngăn chặn sự xuất hiện bệnh đái tháo đường “stop-WIDDM trial”. Nghiên cứu 1.429 người bị rối loạn dung nạp glucose chia 2 nhóm ngẫu nhiên và mù đôi.

- + Nhóm sử dụng ức chế α -glucosidase.
- + Nhóm giả dược.

Đối tượng nghiên cứu tuổi trung bình 55. BMI \geq 31. Theo dõi trung bình 3,3 năm. Kết quả cho thấy nhóm dùng thuốc giảm nguy cơ đái tháo đường 25% so với nhóm giả dược.

7.1. Các bước tiến hành trong phòng tránh bệnh đái tháo đường

- Phòng bệnh đái tháo đường phải được coi như là một vai trò quan trọng của sức khỏe cộng đồng. Người dân phải được cung cấp đầy đủ thông tin trung thực về mối nguy hiểm của bệnh đái tháo đường. Chương trình phòng chống bệnh đái tháo đường phải được sự ủng hộ của các ngành có liên quan: y tế, thông tin đại chúng và đặc biệt là sự ủng hộ của người dân và ý thức chăm sóc sức khỏe của đại bộ phận dân chúng.

- Hiểu rõ vì sự tiến triển và xuất hiện sớm của bệnh đái tháo đường để từ đó đưa ra được kế hoạch xác định sớm tình



trạng bệnh. Tỷ lệ xuất hiện của bệnh đái tháo đường có dấu hiệu báo trước rất rõ rệt, đó là tình trạng rối loạn đường huyết lúc đói, rối loạn dung nạp glucose và còn phụ thuộc vào một số yếu tố khác như: tuổi, tiền sử gia đình, BMI, tỷ số co- hông, tăng huyết áp, rối loạn mỡ máu.

- Phải tiến hành các biện pháp để phát hiện sớm tình trạng bệnh, phát hiện yếu tố tiền triệu, yếu tố báo trước. Hai nghiệm pháp thường được áp dụng đó là:

- + Đo glucose huyết lúc đói.
- + Nghiệm pháp tăng glucose huyết với 75 gam glucose.

Cả hai xét nghiệm này đều có giá trị để đánh giá và tiên lượng bệnh.

- Các phương pháp phòng bệnh hoặc làm chậm sự tiến triển của bệnh phải an toàn, hiệu quả và dễ áp dụng. Qua một số nghiên cứu về phòng bệnh đái tháo đường cho kết quả tốt. Gần đây có nghiên cứu phòng chống bệnh đái tháo đường đều chọn BMI thấp hơn nhiều so với các nghiên cứu trước (BMI > 25 so với BMI \geq 30). Các nghiên cứu mới đầu cho thấy vai trò của thay đổi hành vi sống, tăng cường vận động thể lực là các yếu tố rất quan trọng để ngăn và làm chậm sự xuất hiện bệnh đái tháo đường.

7.2. Yếu tố nguy cơ đái tháo đường type 2

- Người trên 45 tuổi.
- Béo BMI trên 25 người châu Âu. BMI trên 23 người châu Á.
- Tiền sử gia đình bị đái tháo đường.
- Ít vận động.
- Người ở chủng tộc có nguy cơ cao (người Latino, người vùng gốc Phi, người Mỹ gốc Á).



- Được chẩn đoán rối loạn glucose huyết lúc đói hoặc rối loạn dung nạp glucose.
- Tiền sử đái tháo đường thai nghén hoặc tiền sử đẻ con trên 4 kg.
- Tăng huyết áp (trên 140/90mmHg)
- HDL cholesterol dưới 0,9 mmol/l
- Triglycerid trên 2,82 mmol/l.
- Tiền sử có bệnh lý mạch vành.

7.3. Những điều cần thực hiện để phòng tránh bệnh đái tháo đường

- Những người có yếu tố nguy cơ cao bị đái tháo đường phải giảm cân và tăng cường chơi thể dục thể thao.
- Phải kiểm tra glucose huyết ở người trên 45 tuổi, người trẻ béo phải kiểm tra glucose huyết thường xuyên.
- Những người có glucose huyết bình thường thì 3 năm lại xét nghiệm lại một lần.
- Xét nghiệm glucose huyết và nghiệm pháp dung nạp glucose với 75 gam glucose, nếu chỉ xét nghiệm glucose huyết đơn thuần trên 7mmol/l, thì phải kiểm tra lại.
- Người bị rối loạn dung nạp glucose phải được tư vấn về chế độ ăn và luyện tập tích cực để giảm cân.
- Tư vấn liên tục khi đạt được kết quả và cân nặng lý tưởng.
- Loại bỏ các yếu tố nguy cơ đối với bệnh lý tim mạch: thuốc lá, tăng huyết áp, rối loạn mỡ máu.
- Tuyên truyền, tư vấn cho mọi đối tượng về bệnh lý đái tháo đường và nguy cơ của bệnh cũng như phương pháp phòng tránh đơn giản bằng thay đổi lối sống có lợi cho sức khỏe.



IX. CHẾ ĐỘ ĂN ĐỐI VỚI BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

1. Các bước cơ bản thực hiện chế độ ăn điều trị bệnh đái tháo đường

Cơ thể chúng ta cần thêm nhiều năng lượng để đối phó và tình trạng căng thẳng tinh thần. Để có thêm số năng lượng đó, cơ thể phải tạo thêm chất đường. Vì vậy sự căng thẳng tinh thần làm tăng lượng đường trong máu.

Nhiều điều thường làm tinh thần căng thẳng:

- Công ăn việc làm.
- Vấn đề rắc rối trong gia đình.
- Vấn đề kinh tế.
- Có thay đổi lớn trong cuộc sống.
- Về hưu.
- Sống cô đơn, xa lánh xã hội.

Ăn uống có thể làm giảm sự căng thẳng tinh thần. Một số sinh tố và thực phẩm có thể làm giảm bớt căng thẳng tinh thần. Khi nào bạn thấy tinh thần căng thẳng thì nên nghỉ ngơi, thoải mái. Nhạc êm dịu, thể thao nhẹ, một ly trà ấm có thể có ích cho một số người.

Từ năm 1994, hiệp hội tiết chế Hoa kỳ (ADA), dựa trên những dữ liệu mới nhất của khoa học Dinh dưỡng đã quy định protein nên trong khoảng 10 -20% tổng số năng lượng, số còn lại 80 -90% phân bổ cho chất bột đường và chất béo, tùy thuộc vào từng cá nhân.

Việc xây dựng chế độ ăn phải tùy từng cá nhân để phù hợp từng người và không có mẫu thực đơn riêng cho từng bệnh nhân bị đái tháo đường, với những lý do sau: mỗi người đều có thể trạng khác nhau, kinh tế sinh hoạt khác nhau, và tình trạng



THƯ VIỆN
HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

bệnh lý không giống nhau. Ngoài ra còn tuổi tác, khẩu vị, tôn giáo, thói quen tập quán ăn uống từng địa phương khác nhau.

Khuyến cáo mới của các nhà chuyên môn thì chế độ ăn ở bệnh đái tháo đường cũng giống như những người bình thường, nhưng cần chú ý để tránh biến chứng.

- Đánh giá tình trạng dinh dưỡng như: cân nặng, phân bố mỡ cơ thể (vòng eo, vòng hông), chỉ số BMI đưa về tối ưu là 22. Cụ thể nếu thừa hoặc thiếu cân đều phải đưa về cân nặng lý tưởng theo công thức $BMI \times \text{chiều cao}^2$

Ví dụ bệnh nhân cao 1.60, cân nặng hiện có 64kg, cân nặng lý tưởng của bệnh nhân = $1.60^2 \times 22 = 2.56 \times 22 = 56,3\text{kg}$.

- Xây dựng thực đơn tổng số calo/ ngày theo cân nặng lý tưởng (CNLT= 56kg). Tổng số calo của bệnh nhân sẽ phụ thuộc vào tình trạng lao động, sinh hoạt, kinh tế, phong tục tập quán ăn uống của bệnh nhân.

- Tổng số calo được tính theo / ngày là = (CNLT) 56,3 kg x 20 -25 Kcalo/ ngày

(bệnh nhân có thừa cân, béo phì, lao động nhẹ)

$E = (CNLT) \times 26 -30$ Kcalo/ ngày (bệnh nhân lao động vừa phải, thể trạng trung bình)

$E = (CNLT) \times 30 -35$ Kcalo / ngày (bệnh nhân lao động nặng, thể trạng gầy, thiếu dinh dưỡng).

- Phân bố các chất đạm và chất béo, chất bột đường dựa vào cân nặng lý tưởng, và theo chỉ định của bác sĩ dinh dưỡng, phụ thuộc tình trạng bệnh lý của bệnh nhân và các xét nghiệm glucose máu, mỡ máu hiện tại.

- Chọn thực phẩm tối ưu đối với chế độ ăn đái tháo đường

- Cách ăn, phương pháp nấu các món ăn và phân bố bữa ăn cho hợp lý như 3 bữa chính và 1 bữa phụ.



THƯ VIỆN
HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Tăng vận động và hoạt động thể lực.
- Theo dõi glucose huyết để đánh giá cách kiểm soát glucose huyết.
- Nếu glucose sau ăn cao thì nên chia nhỏ các bữa ăn thành 5 -6 bữa.

2. Nguyên tắc dinh dưỡng trong bệnh đái tháo đường

Chế độ ăn hợp lý, thể thao và uống thuốc sẽ giúp kiểm soát lượng glucose trong máu ở mức điều hoà. Giữ mức glucose trong máu không cao sẽ ngăn ngừa hoặc làm chậm sự xuất hiện của các biến chứng do bệnh đái tháo đường gây ra.

Lượng glucose trong máu có thể lên cao nếu bạn ăn nhiều. Nó cũng có thể xuống thấp quá và làm bạn cảm thấy run rẩy do hạ glucose huyết nếu bỏ bữa ăn.

Để điều hoà lượng glucose trong máu cần phải:

- Ăn một số lượng thực phẩm bằng nhau mỗi ngày.
- Ăn những bữa ăn chính và bữa ăn phụ (ăn vặt) và cùng giờ mỗi ngày.
- Đừng bỏ bữa ăn chính hoặc bữa phụ.
- Hãy uống thuốc vào cùng giờ giấc mỗi ngày.
- Tập thể thao vào cùng giờ mỗi ngày.

Yếu tố quan trọng giúp giáo dục được bệnh nhân đái tháo đường thành công là sự hiểu biết về trình độ văn hóa của bệnh nhân, tôn giáo, phong tục, tập quán của từng địa phương và cá thể để phối hợp áp dụng chế độ dinh dưỡng điều trị.

Việc quản lý dinh dưỡng cần dựa trên sự đánh giá về dinh dưỡng của từng cá nhân, sự kiểm soát đường huyết và giảm nguy cơ bệnh tim mạch, và các biểu hiện bệnh lý khác... Từ đó



**THƯ VIỆN
HUBT**

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

đưa ra chỉ dẫn, khuyến cáo về khẩu phần ăn hàng ngày với từng thành phần dinh dưỡng như protein, chất bột - đường, chất béo...chất xơ, vitamin, khoáng chất...

- Xác định được các nguyên tắc cơ bản của chế độ ăn lành mạnh.

- Xác định được các mục tiêu và nguyên tắc dinh dưỡng đối với bệnh đái tháo đường.

+ Biết được khuyến cáo về tỷ lệ protein, chất béo, chất bột đường, đường sucrose, đồ uống có cồn.

+ Biết được các vai trò của đường và các chất thay thế.

+ Biết cách đọc các nhãn mác thực phẩm.

+ Giải thích tầm quan trọng của mô hình tháp dinh dưỡng theo nguyên tắc ăn uống lành mạnh.

+ Đánh giá thực phẩm, chọn thực phẩm theo chỉ số glucose huyết.

Can thiệp sớm và theo dõi phù hợp là rất cần thiết để đạt được và duy trì kiểm soát glucose huyết và giảm nguy cơ bệnh tim mạch. Các nghiên cứu gần đây cho thấy khuyến cáo dinh dưỡng điều trị đái tháo đường phải theo hoàn cảnh sở thích của từng cá nhân, yếu tố văn hóa, dân tộc, phong tục, tập quán địa phương...

Một chế độ dinh dưỡng tốt là chế độ thực hiện các bữa ăn cân đối trong ngày hoặc có thể phức tạp khi bệnh nhân đang tiêm truyền insulin.

3. Mục tiêu của dinh dưỡng điều trị đái tháo đường

- Đạt được và duy trì các kết quả tối ưu như:

+ Glucose huyết trong giới hạn bình thường, hoặc gần bình thường nhất để nhằm ngăn ngừa hoặc giảm nguy cơ các biến chứng của bệnh đái tháo đường.



+ Lipid máu giảm để giảm nguy cơ bệnh tim mạch.

+ Huyết áp giảm để giảm nguy cơ bệnh lý mạch máu.

- Dự phòng và điều trị các biến chứng mạn tính của bệnh đái tháo đường. Điều chỉnh các chất dinh dưỡng đưa vào cơ thể và có lối sống phù hợp để phòng ngừa và điều trị bệnh béo phì, rối loạn mỡ máu, bệnh tim mạch, cao huyết áp và bệnh lý thận.

- Nâng cao sức khỏe thông qua việc lựa chọn thức ăn lành mạnh và hoạt động thân thể.

- Xem xét nhu cầu dinh dưỡng của từng cá nhân, sở thích, văn hóa, lối sống, tôn trọng nguyện vọng và tính tự giác chấp hành của họ.

4. Khuyến cáo chung về dinh dưỡng điều trị đối với bệnh đái tháo đường type 1 và type 2

- Thực phẩm chứa carbohydrat từ các loại ngũ cốc nguyên hạt, các loại rau, quả và sữa ít béo cần được đưa vào chế độ ăn lành mạnh. Các loại carbohydrat và chất béo từ thực vật nên chiếm 60 - 70% năng lượng khẩu phần.

- Chất béo từ nguồn gốc động vật chỉ nên chiếm 10 % năng lượng khẩu phần. Cholesterol trong khẩu phần ăn chỉ nên dưới 300mg/ngày.

- Chất đạm 15 - 20% tổng năng lượng / ngày (khoảng 1g/kg/ngày) nếu chức năng thận bình thường hay bệnh lý cần phải thay đổi.

- Rượu, bia vừa gây hạ hoặc cũng gây tăng glucose huyết ở bệnh nhân đái tháo đường. Những hậu quả này được quyết định do lượng bia rượu uống vào trong một lần có kèm theo thức ăn hay không? Hoặc uống lâu dài quá nhiều. Vậy đối với bệnh nhân đái tháo đường lượng uống vào mỗi ngày đối với bia là



**THƯ VIỆN
HUBT**

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

335 - 340 ml, hoặc 145 - 150ml rượu mạnh. Để giảm nguy cơ hạ glucose huyết nên uống cùng thức ăn.

- Ăn uống lành mạnh: là ăn uống bổ dưỡng nhiều loại chất thực phẩm khác nhau có nhiều chất xơ, ít chất béo và cholesterol, chia đều các bữa ăn trong ngày.

Các thực phẩm nên dùng

- Các loại hạt, đậu và các rau, củ có chất bột, ngũ cốc: 60 - 70 %

- Rau lá: 300g/ngày

- Trái cây:

- Chất đạm: 1g/kg/ngày (thịt, cá = 100g -150g/ngày, thay thế 200g đậu phụ, 100g lạc vừng)

- Chất béo và chất ngọt hạn chế: dùng chất béo dưới 20%

- Sữa bổ sung đạm và calci: 200mg/ngày.

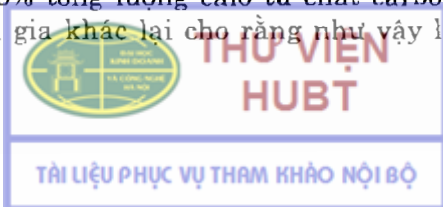
5. Thành phần thực phẩm trong chế độ dinh dưỡng ở người đái tháo đường

- Ăn vừa đủ số lượng và chất lượng thực phẩm năng lượng theo nhu cầu và hoạt động thể lực.

- Ăn đều đặn và chia làm nhiều bữa mục đích tránh tăng glucose huyết quá cao sau ăn nhưng cũng phải đảm bảo tránh hạ glucose huyết lúc xa bữa ăn nhất là đối với những người điều trị bằng insulin.

5.1. Nhóm các glucid (chất bột)

Trong nhiều năm qua, Hiệp hội tiểu đường Hoa Kỳ đã khuyên những người mắc bệnh đái tháo đường nên đưa vào cơ thể từ 50 - 60% tổng lượng calo từ chất carbonhydrat. Nhưng nhiều chuyên gia khác lại cho rằng như vậy lại là quá nhiều,



hoặc quá ít... Năm 1998 (Clinical practice recommendations) cho rằng: lượng carbohydrat sẽ thay đổi và được định rõ tùy theo từng người dựa trên tập quán ăn uống cá nhân và những nhu cầu về lượng đường và chất béo trong cơ thể.

Carbonhydrat là nguồn năng lượng từ glucose. Thông thường là bánh mì, khoai củ ngũ cốc và gạo, bánh ngọt, kẹo.

a. Chức năng của carbohydrat trong cơ thể như:

- Là nguồn năng lượng chủ yếu cho cơ bắp vận động
- Glucose từ carbohydrat kích thích tuyến tụy tiết ra chất insulin.
- Khi sử dụng quá nhiều là nguyên nhân gây tăng lượng mỡ trong máu đặc biệt là triglycerid.
- Khi cơ thể thiếu hụt, hoặc thiếu, giảm insulin thì carbohydrat làm lượng glucose trong máu tăng cao hơn.
- Trong những năm gần đây phương pháp đo chỉ số glucose huyết (Glycemic GI) nhằm định hướng carbohydrat. Tất cả carbohydrat đều không giống nhau về mức độ tăng lượng glucose trong máu.
- Điểm chính là lựa chọn carbohydrat có chỉ số glucose (Glycemic GI) thấp nhằm giữ lượng glucose huyết trong máu càng thấp càng tốt.
- Chỉ số GI vào cơ thể nó được hấp thu sử dụng như sau:
- Chỉ số GI của một carbohydrat có thể tăng khi nó được ăn riêng lẻ, hoặc sẽ giảm khi dùng nhiều thức ăn hỗn hợp.
- Chỉ số GI của thức ăn sẽ thay đổi khi chế biến theo cách khác nhau.
- Một số thực phẩm có GI thấp nhưng lại chứa nhiều chất béo.



Những thực phẩm thay thế đơn giản

Thực phẩm có chỉ số GI cao	Thực phẩm có chỉ số GI thấp
Bánh mì, bột ngô, bánh mì trắng	Bánh mì làm bằng bột gạo
Ngũ cốc bột chế biến cho buổi ăn sáng	Ngũ cốc chế biến thô, hạt củ, yến mạch
Các loại bánh quy thông thường	Bánh quy làm bằng trái cây, ngũ cốc, bột gạo...
Các loại bánh ngọt, bánh nướng	Bánh làm bằng trái cây, ngũ cốc bột gạo
Trái cây nhiệt đới: chuối	Trái cây ôn đới như táo, mận...
Khoai tây	Mỳ, rau, đậu
Gạo trắng	Gạo xay, gạo lứt

Các thực phẩm thay thế trong nhóm chất bột.

Một suất cung cấp 20g glucid, 2g protid và 88 calo.

Tên thực phẩm	Đương lượng 20g glucid	Tên thực phẩm	Đương lượng 20g glucid
Gạo	25g	Bún	90g
Cơm	62g	Bánh cuốn	100g
Cháo (1gạo + 7 nước)	200g	Miến	24g
Ngô	30g	Bánh mì	30g
Xôi	35g	Khoai các loại	55 -70g
Bánh chưng	60g	Bánh các loại	25 -30g



**THƯ VIỆN
HUBT**

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Nên sử dụng bảng sau để thay đổi các thực phẩm trong nhóm chất glucid

- Sử dụng gạo lứt, gạo sát rồi, hoặc bánh mì đen thì tốt hơn.
- Ăn chất bột vừa phải.
- Ăn ít món bột rán có nhiều dầu, mỡ: bánh quẩy, bánh rán, bánh ngọt, khoai tây khô rán, bánh bích quy.
- Dùng sữa chua đậu tương, sữa chua tách béo.
- Dùng dầu thực vật như dầu đậu tương, hạt cải, lạc, vừng... thay cho đậu thông thường, mỡ bơ.

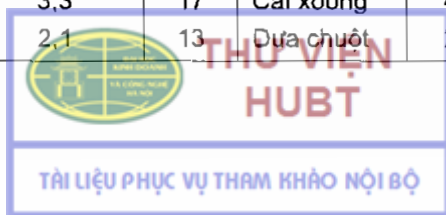
b. Nhóm rau. Một khẩu phần rau là bao nhiêu: khoảng 100g/ khẩu phần:

- 1 khẩu phần rau = 1/2 bát rau nấu chín: carot, đậu quả luộc...
- 2 khẩu phần rau = 1/2 bát carot luộc + 1/2 bát hoa lơ luộc
Hoặc 1/2 bát rau muống luộc + 100g dưa chuột trộn salat.

Hãy ăn rau sống và rau chín mỗi ngày. Rau mang lại cho người bệnh các vitamin, chất khoáng và chất xơ, với rất ít năng lượng. Có thể ăn 2 -3 khẩu phần rau mỗi bữa và từ cùng một loại rau hoặc các loại rau khác nhau.

Nhóm rau có hàm lượng glucid thấp $\leq 4\text{g}/100\text{g}$ rau

Tên loại rau	Glucid (gam)	Calo	Tên loại rau	Glucid (gam)	Calo
Cải bẹ trắng	2,5	15	Dưa cải củ	2,9	17
Rau muống	4,0	23	Mướp	2,8	12
Rau xà lách	2,2	15	Đậu xanh	3,2	23
Rau dền	3,3	17	Cải xoong	4,0	19
Rau mồng tơi	2,1	13	Dưa chuột	2,7	12



Nhóm rau (mỗi suất ăn cung cấp 10g glucid)

Tên loại rau	Đường lượng 10g glucid (gam)	Đơn vị tương đương	Tên loại rau	Đường lượng 10g glucid (gam)	Đơn vị tương đương
Cải bẹ	250		Rau lang	178	
Bầu, bí	220		Giá đậu xanh	178	
Cải bắp	210		Đu đủ xanh	135	
Măng	220		Su su	135	
Đậu đũa	220	6 quả	Rau dền	128	
Cà chua	220	4 quả	Cà rốt	125	
Mướp đắng	200	2 - 3 quả	Bí ngô	120	
Cà tím	200	2 quả	Rau ngót	104	
Đậu cove	180	8 - 9 quả			

c. Các phương pháp mua, nấu và ăn rau

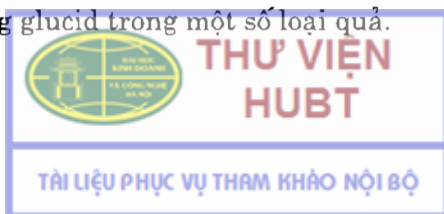
- Ăn rau sống và chín với ít hoặc không có dầu mỡ.
- Rau luộc với ít nước.
- Nên trộn với dạng salad, với tỏi, chanh hoặc ít dấm, rắc thêm rau thơm và gia vị.
- Nếu cần dùng dầu thì dùng các loại đã nêu ở trên.

Một số loại rau không nên nấu chín như quá vì có thể làm tăng lượng đường ở một số loại rau như: cà rốt, ngô, khoai lang, khoai tây, đậu hạt

d. Nhóm trái cây: một khẩu phần trái cây là bao nhiêu

Một khẩu phần cung cấp 10g glucid theo bảng sau.

Hàm lượng glucid trong một số loại quả.



Tên quả	Đường lượng 10g glucid (gam)	Đơn vị tương đương	Tên quả	Đường lượng 10g Glucid (gam)	Đơn vị tương đương
Mận	150	4 – 5 quả	Dứa	75	
Cam	100	1/2 quả	Xoài	67	
Quýt	100	1/2 quả	Chuối tây	60	
Bưởi	100	4 múi	Mãng cầu xiêm	60	
Khế	100	2 quả nhỏ	Hồng xiêm	63	1/2 quả
Mơ	100		Bưởi	60	
Vải	100		Hồng tươi	50	1 quả
Dưa gang	100		Nhãn	50	6 quả
Dưa hấu	100		Chôm chôm	50	2 -3 quả
Táo tây	90	1/2 quả	Mít	50	3 múi
Nho tươi	80		Chuối tiêu	43	1 trái nhỏ
Mãng cụt	80		Sầu riêng	30	
Đu đủ	80				

– Một khẩu phần có thể là 1/2 quả cam, hoặc 1 quả chuối nhỏ, hoặc 1/2 quả táo vừa.

– Trái cây cung cấp năng lượng, vitamin, khoáng chất và chất xơ, hãy ăn trái cây tươi theo từng miếng nhỏ, hơn là uống nước trái cây.

– Mỗi khẩu phần trái cây cung cấp 10g glucid tương đương 40g calo ngoài ra còn một số vitamin khác. Quả khô có tỷ lệ glucid rất cao nên những người bị đái tháo đường không nên ăn.

Ví dụ: vải khô, có 42% glucid, chuối khô 70 -75% glucid, các loại đồ hộp thường chiếm 20 – 30% glucid.

5.2. Một khẩu phần sữa

Thực phẩm nhóm sữa. Một xuất cung cấp 10g glucid, 7g protid, 3 -8g lipid, 140g calo.



Tên loại sữa	Tương đương lượng 10g Glucid	Đơn vị tương đương
Sữa bò tươi	200g	
Sữa bột toàn phần	30g	6 thìa/100ml
Sữa bột tách béo	20g	4 thìa/100ml
Sữa đậu nành (200g đậu/l)	200g	

Một khẩu phần sữa tương đương: một cốc sữa đậu tương, một cốc sữa chua tách béo, hoặc một cốc sữa tách béo (làm từ 20g sữa bột tách béo)

Nhóm sữa cung cấp năng lượng, chất đạm, calci (cần cho xương) vitamin A,D và một số khoáng chất khác. Nên uống sữa đậu nành, sữa tách bơ hoặc sữa chua làm từ sữa tách béo, vì chúng có tổng lượng mỡ và mỡ bão hoà ít cholesterol hơn.

Ngoài sữa cung cấp calci, người bệnh có thể sử dụng các loại rau giàu calci như: rau muống, rau hoa lơ, hành, rau thơm, sà lách... và ăn cá nhỏ kho nhừ (ăn cả xương), đậu phụ...

5.3. Chất béo

5.3.1. Các loại chất béo

a. *Chất béo bão hoà*: là loại chất béo thường tìm thấy ở mỡ động vật như thịt mỡ, sữa béo và bơ.

Có hai loại dầu thực vật và dầu cọ, dầu dừa cũng nhiều acid béo bão hoà.

- Loại chất béo này thường đông đặc ở nhiệt độ bình thường.
- Chúng làm tăng loại cholesterol xấu trong máu.

b. *Chất béo không bão hoà có một nối đôi*:

- Thường tìm thấy trong dầu thực vật như: dầu ô - liu, dầu đậu nành, dầu lạc.



- Loại dầu này thường lỏng ở nhiệt độ thường.
- Nếu ăn nhiều chúng có thể làm giảm cholesterol xấu.

c. Chất béo không bão hoà có nhiều nối đôi

- Thường tìm thấy trong dầu thực vật, như: dầu hướng dương, dầu ngô, dầu hạt cải.
- Loại dầu này thường lỏng ở nhiệt độ thường.
- Nếu ăn nhiều chúng có thể làm giảm cholesterol xấu.

5.3.2. Các loại acid béo khác

a. Acid béo thể Trans.

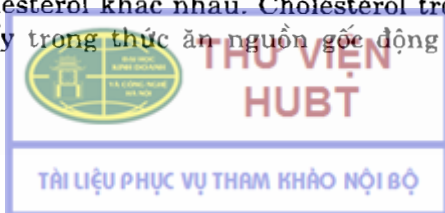
- Có tự nhiên trong một số thực phẩm động vật như các thực phẩm bằng sữa.
- Cũng được tìm thấy trong một số thực phẩm chế biến sẵn
- Chúng có thể làm tăng LDL – cholesterol (xấu) và làm giảm HDL – cholesterol (tốt) trong máu.

b. Các loại acid béo cần thiết: acid béo không bão hoà nhiều nối đôi như acid linoleic acid, và alpha – linoleic acid cơ thể không tự sản xuất được, chúng phải được cung cấp qua thực phẩm mà ta ăn hàng ngày. Chúng rất cần thiết cho cấu trúc của tế bào, và sự tạo các hormon của cơ thể.

Dầu hạt cải là một loại dầu tốt nhất. Nó có ít acid béo bão hoà, nhiều acid béo không bão hoà có một nối đôi, và có nhiều nối đôi. Không có cholesterol, giống như tất cả các loại dầu thực vật khác.

5.3.3. Cholesterol

Chất cholesterol trong máu và cholesterol trong thực phẩm là hai loại cholesterol khác nhau. Cholesterol trong thực phẩm có thể tìm thấy trong thức ăn nguồn gốc động vật như trong



lòng đỏ trứng gà, phủ tạng và động vật, và thực phẩm nhiều chất béo làm từ sữa.

Cholesterol trong máu do gan sản xuất và rất cần thiết cho hoạt động của cơ thể.

Cholesterol trong máu gồm các chất lipoprotein có tỷ trọng cao HDL – cholesterol (cholesterol tốt) và cholesterol có tỷ trọng thấp LDL – cholesterol (cholesterol xấu)

Quá nhiều LDL – cholesterol có thể làm tăng nguy cơ gây xơ vữa động mạch và nhồi máu cơ tim. Hãy hạn chế các thực phẩm có nhiều cholesterol sau đây:

Cholesterol có trong các thức ăn nguồn gốc động vật, nhất là não (2500mg %), bầu dục bò (400mg%), bầu dục lợn (375mg%), tim (140mg%), trứng gà toàn phần (600mg %), gan lợn (300mg), gan gà (440mg%) do đó hạn chế các thức ăn này góp phần làm giảm lượng cholesterol trong khẩu phần ăn. Lòng đỏ trứng có nhiều chất cholesterol, nhưng đồng thời có nhiều lecithin là một chất điều hoà chuyển hóa cholesterol trong cơ thể. Do đó, ở những người có cholesterol máu cao, không nhất thiết phải kiêng hẳn trứng mà chỉ nên ăn trứng 1 - 2 lần

Các ủy ban chuyên viên quốc tế đều khuyên lượng cholesterol trong chế độ ăn trung bình nên dưới 300mg/ngày/người.

5.3.4. Một khẩu phần chất béo

Một khẩu phần bằng một thìa cà phê = 5 ml

Nên ăn ít mỡ và dầu vì chúng chứa nhiều năng lượng dễ gây thừa cân, béo phì. Một số mỡ và dầu cũng chứa acid béo bão hoà và cholesterol không tốt cho sức khỏe.

Thực phẩm nhiều mỡ rất quyến rũ. Chế độ ăn giảm thực phẩm nhiều mỡ sẽ giúp bạn giảm cân nặng, giữ lượng đường và



mỡ trong máu của bạn ở trong ngưỡng kiểm soát, và góp phần làm giảm huyết áp của bạn.

Một vài chất béo có mức độ nguy hiểm gây nguy cơ xơ cứng động mạch hơn những loại chất béo khác. Những loại như vậy nên bớt đi trong khẩu phần ăn so với các loại chất béo khác an toàn hơn. Và lượng sử dụng chất béo trong khẩu phần khuyến nghị là từ 15 – 20% calo/nhu cầu năng lượng/ngày.

– Cholesterol: là chất béo có nhiều trong thực phẩm từ nguồn động vật, như: trứng, các loại phủ tạng, óc, thịt bò, hải sản... Mỗi ngày không nên quá 200mg. 1 quả trứng đã chứa (300mg cholesterol) lượng chất béo này.

– Triglycerid, nó tồn tại dưới nhiều dạng:

+ Chất béo no: là chất béo từ nguồn động vật, nằm ở mỡ, bơ, thịt lợn hun khói, muối, bơ phomat dạng kem... Khi hấp thụ quá nhiều chất béo no này trong khẩu phần làm tăng lượng cholesterol trong máu.

+ Chất béo không no: là chất béo từ nguồn thực vật như dầu, lạc, vừng, đậu tương... Chất béo này có hai dạng: chất béo đơn và chất béo hỗn hợp. (**Chất béo đơn** không làm tăng lượng cholesterol như trong quả bơ, dầu ôliu, hạnh nhân, lạc vừng. **Chất béo hỗn hợp** cũng không làm tăng lượng cholesterol nhưng lại làm giảm HDL là loại cholesterol tốt. Có trong thực phẩm như dầu ngô, margarin, sốt mayonaise.

Phần lớn người dân thành phố hiện nay đang ăn chất béo với tỷ lệ rất tốt. So với tỷ lệ yêu cầu đặt ra người dân ở nông thôn cần tăng năng lượng chất béo ăn vào để đạt tỷ lệ hợp lý, ưu tiên dùng chất béo có nguồn gốc thực vật như các loại dầu ăn, nhưng không có nghĩa là loại bỏ hoàn toàn nguồn chất béo từ động vật, chỉ có kết hợp hai loại chất béo này mang lại hiệu quả cao.



5.4. Chất đạm (Protein)

- Chất protein ở cơ thể người, chỉ có thể tạo thành từ protein của thực phẩm. Chất protein không thể tạo thành từ chất lipid và glucid.

- Vai trò: là vật liệu xây dựng nên các tế bào và các mô, cơ quan.

+ Vai trò tạo hình của protein đặc biệt quan trọng đối với trẻ em, phụ nữ có thai và cho con bú, bệnh nhân trong thời kỳ phục hồi dinh dưỡng

+ Protein cung cấp các nguyên liệu cần thiết cho sự tạo thành các dịch tiêu hóa, các nội tiết tố, các protein của huyết thanh, các men và vitamin.

+ Protein cũng là nguồn cung cấp năng lượng, 1 gam protein cho 4Kcalo.

+ Trong 100g đạm thường cung cấp 17 -20 g protein, 25-30g lipid.

Việc lựa chọn chất đạm rất quan trọng vì có một số chất đạm giàu chất béo, có loại lại ít hơn.

Thực phẩm thay đổi trong nhóm đạm: thịt, cá, trứng và sản phẩm của đậu.

Mỗi xuất cung cấp 10g protid, 4g lipid, 76 calo, lượng glucid không đáng kể

Tên thực phẩm	Đương lượng 10g protid	Tên thực phẩm	Đương lượng 10g protid
Thịt nạc	55g	Trứng	75g
Gan	55g	Đậu phụ	85g
Nội tạng	55g	Tương	60g
Thịt bò	55g		

Cần lưu ý các thực phẩm cũng rất giàu đạm:

+ Lạc 100g: protid: 27,5g; lipid: 44,5g; glucid: 15,5g; Kcalo: 573



THƯ VIỆN
HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

+ Vừng 100g (đen và trắng): protid: 20,1; lipid: 46,4g, glucid:17,6. Kcalo: 568

+ Cá thu (chìm): 100g: protid: 18,2g, lipid: 10,3g, glucid: 0, Kcalo:166

+ Cá nục (hồng) 100g: protid 17,4g, lipid: 0,4g, glucid; 0, Kcalo: 84

Chất đạm gồm thịt các loại, cá, thịt gà, vịt, trứng, pho mát, và đậu phụ... Chúng giúp cơ thể tạo các mô, và bắp thịt, tạo chất kháng thể, các men tiêu hóa, chuyển hóa, các enzym... và còn cung cấp các vitamin, khoáng chất.

Cách mua, nấu và ăn các món ăn nhóm chất đạm:

- Mua thịt lợn, bò, cừu nạc.
- Ăn thịt gà, vịt, ngan nên bỏ da.
- Nấu thịt, trứng theo kiểu dùng ít mỡ, dầu

Ví dụ: xào, hầm nhừ, luộc, hấp, nướng trên vỉ.

Ví dụ thực phẩm = 35g đạm có 7g protein.

Loại 7g chất đạm thịt nạc/1g mỡ	Loại 7g chất đạm nạc/3g mỡ	Loại chất đạm 1/2 nạc và mỡ (7 đạm/ 5 mỡ)	Loại chất đạm nhiều mỡ (7g đạm /8g mỡ)
Thịt gà trắng, gà tây không da. Cá biển... cá bơn, cá ngừ, tôm hùm, trai sò. Pho mát không mỡ	Bò, dê, lợn nạc, cừu nạc. Thịt gà đen không da, hay thịt gà trắng có da. Cá mòi, cá ngừ, hồi đóng hộp với dầu Thịt và phomat khác	Các loại thịt bò, thịt lợn, bê, cừu có mỡ thông thường. Thịt gà đen có da, hoặc gà rán, cá rán. Pho mát béo > 5g	Sườn lợn, xúc xích, lạp sườn. Thịt lợn muối xông khói. Các loại phomat thông dụng. Các loại bánh sandwich chế biến...



Vì có sự khác biệt rất lớn giữa nguồn đạm ít, nhiều chất béo mà có liên quan nhiều đến thành phần calo/ngày. Nên việc xác định lượng đạm trong khẩu phần ăn hàng ngày là rất quan trọng, và nên lựa chọn các loại thực phẩm giàu đạm ít béo. Và khuyến nghị đối với người Việt Nam là 20% calo từ nguồn đạm.

Nhiều nghiên cứu cho thấy ăn quá nhiều chất đạm trong khẩu phần, lượng calo từ đạm > 30% có ảnh hưởng xấu đến thận.

5.5. Vai trò của chất xơ

Chất xơ là một phần của carbonhydrat nhưng không được tiêu hóa và vì thế mà nó không tạo ra calo. Chất xơ có trong trái cây, thóc lúa, gạo, rau, các loại rau củ, đậu đỗ.

Nếu sử dụng ít gây tăng GI, táo bón và ung thư ruột, nhưng nếu sử dụng quá nhiều gây rối loạn tiêu hóa, đầy hơi.

Chất xơ có dưới hai dạng: chất xơ hoà tan và chất xơ không hoà tan.

- Chất xơ hoà tan: dưới dạng này, chất xơ có thể tan trong nước và không có ảnh hưởng lớn đến lượng đường và mỡ trong máu, đặc biệt là cholesterol.

- Chất xơ không hoà tan: dưới dạng này, chất xơ không thể hoà tan trong nước và nằm lại tại ruột. Chất xơ hấp thụ nước và kích thích sự chuyển động trong ruột.

Chất xơ không hoà tan giúp ngăn chặn hội chứng táo bón và ung thư đại tràng.

Chất xơ có trong rau xanh, măng, cám gạo làm thức ăn lưu lại ở dạ dày lâu hơn, ngăn cản men tiêu hóa tác dụng với thức ăn dẫn đến làm chậm lại quá trình tiêu hóa và hấp thụ đường vào trong máu. Chế độ ăn truyền thống của người Việt Nam thường có nhiều chất xơ đó là điểm tốt cần được khuyến khích duy trì.



5.6. Vitamin và muối khoáng

Vitamin, chất khoáng cần thiết và nước

Các loại vitamin	Chức năng	Nguồn thực phẩm
Vitamin A	Để chắc xương, da	Sữa và rau quả
Vitamin B1	Chuyển hóa carbohydrat thành năng lượng	Thịt, thóc, ngũ cốc
Vitamin B2	Giúp hấp thụ thức ăn	Sữa, phomat, rau quả
Vitamin B6	Cần thiết cho sự tăng trưởng	Gan, men bia, rượu và trong các loại thực phẩm
Vitamin B12	Giữ cho tế bào máu và hệ thống thần kinh	Thịt động vật
Acid folic	Giữ cho tế bào máu và hệ thần kinh	Rau quả xanh
Niacin	Giúp giải phóng năng lượng	Thịt nạc, cá, rau đậu
Vitamin C	Nhằm duy trì các mô	Trong trái cây và khoai tây
Vitamin D	Giúp hấp thụ calci	Sữa, và các sản phẩm từ sữa
Vitamin E	Duy trì các tế bào	Dầu thực vật, ngũ cốc, đậu, giá đậu xanh
Vitamin K	Cần thiết cho sự đông máu do vi khuẩn trong đường gây ra	
Chất khoáng		
Ca, phospho, magiê	Giúp xương phát triển và răng	Sữa và sản phẩm từ sữa
Chất sắt	Cần cho tế bào máu	Thịt, tiết...
Natri	Điều hoà nước trong cơ thể	Muối, bột canh, gia vị, trong thực phẩm
Nước:		
Cần dùng 2000-3000ml/ ngày	Hoà tan tăng hấp thụ các chất dinh dưỡng trong cơ thể. Giúp có cảm giác no, làm giảm sự thèm ăn	Dùng trong chế biến cá dạng món ăn, canh, súp, món luộc, chè không đường, nước uống



Người đái tháo đường nên ăn uống đầy đủ và hợp lý không bị thiếu vitamin. Tuy nhiên nếu dùng dài ngày biguanid có thể dẫn đến thiếu vitamin B12 và acid folic.

Đối với muối khoáng: người ta có thể thiếu calci nếu ăn quá nhiều chất xơ.

5.7. Đồ ngọt

Đường ngọt glucose gây tăng glucose máu rất mạnh, người đái tháo đường không nên dùng loại này. Trừ khi bệnh nhân có hạ glucose huyết. Tuy người bệnh đái tháo đường tuyệt đối không ăn các sản phẩm có glucose (nước giải khát có đường, bánh kẹo ngọt, xi rô, mật ong...), nhưng hoa quả tươi thì vẫn cần ăn với mức độ hợp lý. Bởi ngoài chất đường, hoa quả tươi cũng cung cấp nhiều vitamin C và chất khoáng, những quả có màu vàng (đu đủ chín, xoài, hồng, lê- ki-ma, thanh trà...) cung cấp nhiều caroten rất cần cho cơ thể. Bởi vậy người bệnh đái tháo đường nên dùng mỗi ngày ít nhất một suất hoa quả tươi. Các loại quả chín có vị ngọt nhiều (chuối, na, xoài, lê, táo, cam, quýt...) mỗi ngày ăn một quả chia làm 2 lần. Dưa hấu mỗi ngày ăn 2 – 3 lần, mỗi lần chỉ một miếng nhỏ bằng 3 ngón tay. Bưởi có thể ăn 4 – 6 miếng/ngày và chia làm 2 lần. Những loại hoa quả rất ít vị ngọt (mơ, mận, nhót, quả điều, quả bơ...) thì có thể ăn tự do. Những loại hoa quả phơi khô, sấy khô làm bốc hơi nước đi nhiều tỷ lệ glucid cao thì cần ăn kiêng. Các loại hoa quả đóng hộp (dứa, cam, na, vải, nhãn...) có hàm lượng đường cao có thể tới 20 – 30% do chế biến có cho thêm đường, người bệnh cũng không nên ăn.

5.8. Rượu đối với người đái tháo đường

Người mắc bệnh đái tháo đường không bị cấm hoàn toàn việc uống rượu, tuy nhiên cần phải tuân thủ các nguyên tắc sau:



- Glucose máu đang được cân bằng tốt: không tăng quá cao và hạ quá thấp.
- Không uống rượu vào lúc bụng hoàn toàn trống rỗng.
- Uống với lượng vừa phải tránh lạm dụng.
- Tuyệt đối tránh say rượu.
- Không nên uống rượu có nhiều đường như vang ngọt, rượu Porto.
- Uống rượu có nguy cơ bị hạ glucose huyết.

Đối với bệnh nhân đái tháo đường tuổi trưởng thành thỉnh thoảng sử dụng rượu có thể chấp nhận, nhưng chú ý cần phải theo hướng dẫn. Những bệnh nhân bị đái tháo đường type 1 có thể sử dụng rượu theo cách như sau:

- + Để ăn khi họ uống, bởi vì thức ăn làm giảm hấp thu rượu.
- + Để không tăng liều insulin bởi vì rượu làm ảnh hưởng hoàn toàn làm giảm đường máu.

Sử dụng rượu thỉnh thoảng với khẩu phần ăn trung bình (dưới 6% tổng kcal/ngày) và không sử dụng cao hơn 1 hoặc 2 phần tương đương với 1 hoặc 2 lần/ tuần. Phần tương đương là 1 của rượu trắng, 4 của rượu vang và 12 của bia. Các chú ý phòng ngừa tương tự để sử dụng rượu đó là để áp dụng cộng đồng chung tới bệnh nhân bị đái tháo đường. Khi bệnh nhân đái tháo đường type 1 sử dụng một lượng rượu nhỏ, không nên thay thế đối với hệ thống trao đổi thức ăn trong khẩu phần, nhưng chỉ sử dụng bổ sung thêm, nhằm tránh phản ứng tăng glucose trong máu. Rượu có thể sử dụng trong nấu nướng vì nó sẽ bốc hơi trong quá trình nấu nướng và nó chỉ góp phần tăng thêm mùi vị cho thức ăn khi nấu xong.



**THƯ VIỆN
HUBT**

6. Chế độ ăn cho từng đối tượng cụ thể

6.1. Chế độ ăn cho bệnh nhân tiểu đường thể gầy, và không béo phì

– Nguyên tắc: chế độ ăn cung cấp năng lượng bình thường, tùy theo phong tục tập quán địa phương, cách sống và hoạt động thể lực.

– Chất bột đường: 60 – 65% (chủ yếu từ các loại củ, chất bột, đường thô có nhiều chất xơ...)

– Chất béo: 20% (chất béo dùng 50% từ chất béo thực vật, cá, đậu đỗ).

– Chất đạm: 15 -20% (chất đạm chủ yếu từ đạm sữa, cá, đậu)

– Chế độ ăn nên chia 3 lần/ngày và đa dạng hóa các loại thức ăn, cân bằng đều giữa 3 nhóm đạm, chất béo, chất bột đường.

6.2. Chế độ ăn cho bệnh nhân tiểu đường béo phì

– Nguyên tắc: chế độ ăn cung cấp năng lượng giảm 25 – 30% so với nhu cầu đề nghị/ngày, chế độ ăn này cung cấp từ 1200 kcalo/ngày. Chế độ ăn tùy theo phong tục, tập quán địa phương, cách sống, và không ảnh hưởng đến hoạt động thể lực hàng ngày.

– Chất bột đường: 55 - 60% là thành phần chủ yếu chất bột đường là các loại ngũ cốc toàn phần, từ các loại củ, là loại có nhiều chất xơ làm chậm sự hấp thu các chất bột đường và chống tình trạng táo bón. Nhưng việc sử dụng nhiều mà không phân bổ nhiều bữa sẽ làm hạn chế sự dung nạp glucose ở đường tiêu hóa. Không nên dùng các loại đồ uống có cồn như rượu, bia. Đặc biệt là các loại đường đơn như mía, mật ong, quả ngọt không dùng quá 5% tổng số năng lượng.



- Chất béo: 20% (giảm chất béo từ động vật, chất béo dùng từ chất béo thực vật, cá, đậu đỗ. Không sử dụng các thức ăn xào rán, nướng, quay và thực phẩm nội tạng như gan, tim, bầu dục, óc, tràng...)

- Chất đạm: chiếm từ 20- 25%, chất đạm chủ yếu từ đạm, sữa, cá, đậu, khi giảm tổng số calo tiêu thụ cần bảo đảm cung cấp đủ lượng đạm, chất này giúp hạn chế tình trạng tăng glucose huyết kịch phát sau ăn.

- Chế độ ăn nên chia 3 lần và đa dạng hóa các loại thức ăn, cân bằng đều giữa 3 nhóm đạm, chất béo, chất bột đường.

6.3. Chế độ ăn cho bệnh nhân đái tháo đường có tăng huyết áp

- Giảm muối, không nên ăn mỳ chính, lượng muối (NaCl) tiêu thụ nên khoảng 4 - 6g/ngày.

- Ăn nhiều rau và các loại củ quả nhiều chất xơ.

- Không dùng các chất kích thích gia vị, rượu, bia, chè.

6.4. Chế độ ăn cho bệnh nhân đái tháo đường có thai và cho con bú

- Nhu cầu năng lượng cho phụ nữ có thai và cho con bú cần cung cấp đủ nhu cầu cho sự phát triển của mẹ và con lên cân theo đúng tiến trình của từng thời kỳ mang thai. Thông thường đạt từ 1800kcalo– 2000kcalo/ ngày. Trong 3 tháng đầu không cần bổ sung năng lượng, trong những tháng tiếp theo cần bổ sung 300kcalo/ngày.

Đạm 0,75g - 0,85g/kg/ngày.

- Chất béo: 25 - 30%

- Chất bột đường: 55 - 60%



**THƯ VIỆN
HUBT**

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Phân bố năng lượng về các chất bột đường, đạm, béo vào cả 3 bữa chính và các bữa phụ để tránh tăng nhiều đường máu sau khi ăn, hoặc hạ đường máu. (Vi thai nhi luôn lấy đường từ mẹ cần cho tăng trưởng, hoặc khi bà mẹ cho con bú đường thường được chuyển vào sữa).

- Kiểm tra đường máu 4 ngày/ lần

Tại một hội nghị với bệnh nhân và gia đình, các nhà dinh dưỡng điều trị lâm sàng đã chọn phương pháp này, phương pháp hệ thống trao đổi thức ăn được sử dụng bởi cả hai phía các nhà dinh dưỡng lâm sàng và bệnh nhân. Các nhà dinh dưỡng điều trị sử dụng mọi công cụ quen thuộc để tính toán năng lượng và nhu cầu cần thiết cho bệnh nhân, cũng như là đưa ra loại thức ăn nhẹ đảm bảo cân bằng hợp lý về dinh dưỡng. Vì vậy, người ta gọi đây là hệ thống trao đổi thức ăn với lý do người bị mắc bệnh đái tháo đường sử dụng hệ thống này nhằm chọn lựa được nhiều thức ăn trong các nhóm thức ăn đa dạng. Mà sự lựa chọn này được các nhà dinh dưỡng điều trị đưa ra theo kế hoạch sử dụng thực phẩm của từng cá nhân.

Trong hệ thống này, các thức ăn phổ biến được hợp thành 3 nhóm danh sách thức ăn trao đổi cơ bản, bằng cách tính toán tỷ lệ giá trị thức ăn xấp xỉ gần bằng nhau được xếp thành một nhóm. Vì vậy, bệnh nhân có thể chọn lựa được rất nhiều loại thức ăn từ các bảng danh sách này, đảm bảo theo đúng kế hoạch sử dụng thức ăn do các nhà dinh dưỡng điều trị đã đưa ra, mà vẫn đảm bảo về tổng số năng lượng và tỷ lệ các chất dinh dưỡng trong thực đơn khẩu phần của bệnh nhân. Danh sách trao đổi này được dựa trên nguyên tắc hiện đại và được khuyến cáo cho việc kiểm soát bệnh nhân đái tháo đường và tăng cường sức khỏe. Cuốn sách "Danh sách thức ăn trao đổi cho thực đơn bữa ăn" được xuất bản từ cả hai hiệp hội: Hiệp hội Đái tháo đường Mỹ và Hiệp hội Dinh dưỡng điều trị Mỹ. Đó là bức tranh minh họa đầy màu sắc, thành phần rõ ràng, và cung cấp các kiểu dụng cụ hữu ích cho bệnh nhân và giáo dục khách hàng.



THƯ VIỆN
HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

6.5. Chế độ ăn cho bệnh nhân đái tháo đường có bệnh thận

- Nguyên tắc: chế độ ăn cung cấp năng lượng bình thường, tùy theo phong tục, tập quán địa phương, cách sống và hoạt động thể lực.

- Chất bột đường: 55 - 60 % (thành phần chủ yếu chất bột đường là các loại ngũ cốc toàn phần, từ các loại củ, là loại có nhiều chất xơ làm chậm sự hấp thu các chất bột đường và chống tình trạng táo bón. Nhưng việc sử dụng nhiều mà không phân bố nhiều bữa sẽ làm hạn chế sự dung nạp glucose ở đường tiêu hóa. Không nên dùng các loại đồ uống có cồn như rượu, bia. Đặc biệt các loại đường đơn như mía, mật ong, quả ngọt không dùng quá 5% tổng số năng lượng).

- Chất béo: 20% (giảm chất béo từ động vật, chất béo dùng từ chất béo thực vật, cá, đậu đỗ. Không sử dụng các thức ăn xào rán, nướng, quay, và thực phẩm nội tạng như gan, tim, bầu dục, óc, tràng...)

- Chất đạm: 20 - 25% (chất đạm chủ yếu từ sữa, cá, đậu, khi giảm tổng số calo tiêu thụ cần đảm bảo cung cấp đủ năng lượng đạm, chất này giúp hạn chế tình trạng tăng đường huyết kích phát sau ăn). Người có microalbumin niệu... ăn giảm đạm 0,6 - 0,8g/ ngày.

- Chế độ ăn nên chia 3 lần và đa dạng hóa các loại thức ăn, cân bằng đều giữa 3 nhóm đạm, chất béo, chất bột đường.

6.6. Chế độ ăn cho bệnh nhân đái tháo đường khi mắc bệnh nhiễm trùng

Bệnh nhân mắc bệnh đái tháo đường, gây sút cân, thường mắc các bệnh nhiễm trùng. Suy dinh dưỡng thiếu protein - năng lượng đồng thời kéo theo suy giảm hệ miễn dịch khiến cho bệnh thêm trầm trọng.



**THƯ VIỆN
HUBT**

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Đảm bảo nhu cầu năng lượng/ngày, từ 30-35 kcalo/kg/ngày. Nên dựa vào cân nặng “nên có” để xây dựng nhu cầu cụ thể cho bệnh nhân.

- Chất đạm cần thiết từ 1,0 – 1,5g/kg/ ngày, (25 – 30 % so với tổng năng lượng)

- Chất béo 20 – 25%

- Chất bột đường 45 – 55% so với tổng năng lượng/ngày.

- Số bữa trong ngày nên chia nhỏ 4 – 6 bữa/ngày, trường hợp bệnh nặng, nuốt khó nên cho ăn hỗn hợp xay, nghiền nát.

- Bổ sung thêm quả, vitamin để tăng cường vi chất.

6.7. Chế độ ăn cho bệnh nhân cao tuổi

Người cao tuổi thường chán ăn, không được lựa chọn món ăn, răng kém, hoặc do tình trạng mệt mỏi thường xuyên, hoặc do các bệnh mạn tính khác, thời tiết, môi trường...

Do vậy đối với người cao tuổi nguyên tắc thực hiện chế độ ăn như sau:

- Nhu cầu năng lượng phụ thuộc cân nặng “nên có”. Đối với người cao tuổi nên cần 1500kcalo/ngày.

- Các loại thực phẩm nên lựa chọn dễ tiêu hóa và hấp thu, và dễ chế biến.

- Chất đạm 0,8g/kg/ngày. Chủ yếu dùng đạm thực vật, sữa, cá...

- Chất béo: cần hạn chế các thực phẩm dùng như đậu đỗ, lạc vừng, dầu thực vật.

- Đối với chế độ ăn người cao tuổi nên bổ sung vitamin tổng hợp với liều bổ sung chia nhỏ.



- Cần uống đủ nước 900ml – 1,5l/ngày (3 – 5 cốc/ngày)
- Các thực phẩm nên tránh: đường sẽ làm cho lượng glucose trong máu tăng cao quá nhanh sau khi ăn nên phải tránh hoặc giới hạn những thực phẩm chứa nhiều đường.

Những thực phẩm chứa nhiều đường bao gồm:

- Các loại đường: trắng/ nâu hoặc mật ong
- Mứt và kẹo
- Nước ngọt đóng chai/ lon
- Sữa đặc có đường
- Kem các loại, bánh ngọt các loại
- Chuối rán
- Mít, vải, nhãn và các loại trái cây đóng hộp
- Các loại quả khô: nhãn, vải, mít, nho...

Cũng nên hạn chế uống rượu, bia, sâm banh. Nếu uống chỉ nên uống ít: < 300ml bia, < 140 ml rượu vang, < 30ml rượu mạnh... chỉ nên uống trong bữa ăn. Không được uống rượu cùng với một số thuốc điều trị bệnh đái tháo đường.

7. Mẫu thực đơn để tham khảo

Để giúp người bệnh đái tháo đường thay đổi những thực phẩm và món ăn lành mạnh, nên ăn đa dạng thực phẩm, sẽ cung cấp cho cơ thể những vitamin và khoáng chất cần thiết. Nên sử dụng các bảng danh sách thực phẩm thay thế trong từng nhóm để thay đổi thực phẩm cho từng bữa ăn và có bữa đa dạng thực phẩm.



7.1. Áp dụng đối với bệnh nhân cân nặng từ 43 - 45kg

Giờ ăn	Thứ 2 + 5	Thứ 3 + 6 + chủ nhật	Thứ 4 + 7
7 giờ	Phở thịt Bánh phở 150g Thịt nạc 30g Hành 5g	Xôi đậu xanh Gạo nếp 30g Đậu xanh 10g Vừng 10g	Bánh mì 1/2 cái Giò lụa 50g Dưa chuột 100g
11 giờ	Cơm 2 bát lưng Gạo tẻ 70g Cá kho 70g Đậu phụ luộc 5 miếng nhỏ (60g) Canh cải cúc nấu thịt Cải cúc 2 mớ (150g) Thịt săn 30g	Cơm 2 lưng bát Gạo tẻ 70g Trứng vịt luộc: 1 quả (80g) Bắp cải cuốn thịt: Bắp cải luộc 200g Thịt lợn nạc vai 50g Đu đủ 50g	Cơm 2 lưng bát Gạo tẻ 70g Mướp đắng nhồi thịt Mướp đắng 200g Thịt nạc 100g Măng luộc 200g Chuối tây 1 quả
3 giờ	Khoai lang luộc 100g Bưởi 100g	Sữa đậu nành 200ml Khoai sọ 150g	Cam 1 quả (100g) Khoai sọ luộc 150g
19h	Cơm: 2 lưng bát Gạo tẻ 70g Thịt nạc rim 6 miếng (50g) Canh rau ngót (50g) Già + dưa chuột trộn (150g) + dầu thực vật 5g	Cơm 2 lưng bát Gạo tẻ 70g Đậu quả xào gan Đậu xanh cove 150g Gan lợn 30g Canh rau cải nấu thịt: Rau cải 100g Thịt lợn nạc 30g	Cơm 2 lưng bát Gạo tẻ 70g Đậu phụ nhồi thịt rán sốt cà chua 3 miếng nhỏ Thịt nạc 50g Cà chua 50g Dầu thực vật 10g Canh bí xanh Bí xanh 200g Tôm khô 10g
21 giờ	Sữa đậu nành 200ml (Loại 150g/l)	Khoai sọ 100g	Mỳ ăn liền 1/2 gói Rau cải xanh 100g
Giá trị dinh dưỡng	Năng lượng 1514 kcal Protid 75,7 g Lipid 32,5g Glucid 210,3g	Năng lượng 1512 kcal Protid 73,8 g Lipid 34,4g Glucid 218,3g	Năng lượng 1529 kcal Protid 75,3 g Lipid 33,2g Glucid 224,1g



**THƯ VIỆN
HUBT**

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

7.2. Áp dụng đối với bệnh nhân cân nặng từ 46 -52kg

Gồm 1400 Kcal. Trong đó: protid 52g, lipid 23g, glucid 245g

Giờ ăn	Thứ 2 + 5	Thứ 3 +6 + chủ nhật	Thứ 4 + 7
7 giờ	Bánh mỳ 1/2 cái Sữa đậu nành 1 cốc (200ml)	Phở thịt Bánh phở 200g Thịt 50g Hành 5g	Cháo thịt Gạo 30g Thịt nạc 30g
11 giờ	Cơm 2 lưng bát cơm (100g gạo) Rau cải nấu với thịt Rau cải xanh 200g Thịt 30g	Cơm 2 lưng bát cơm (100g gạo) Thịt bò xào giá Thịt bò 50g Giá đậu xanh 100g Canh rau ngót nấu cua Rau ngót 50g Cua 5 con	Cơm 2 lưng bát cơm (100g gạo) Thịt băm viên hấp với đậu phụ Thịt 30g Đậu phụ 50g Đậu quả luộc 200g
15 giờ	Chuối tây 1 quả (70g)	Quýt 1 quả (100g)	Sữa đậu nành 1 cốc 200ml
19 giờ	Cơm 2 lưng bát cơm (100g gạo) Cá kho củ cải Cá 50g Củ cải 100g Su hào luộc 150g	Cơm 2 lưng bát cơm (100g gạo) Tôm rang 50g Bắp cải 200g	Cơm 2 lưng bát cơm (100g gạo) Thịt gà 50g Canh cải củ nấu tôm Cải cúc 2 mớ (100g) Tôm 5 con (10g)
21 giờ	Khoai sọ 150g	Chuối tây 1 quả (70g)	Đu đủ 50g

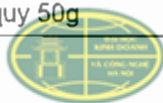


THƯ VIỆN
HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

7.3. Áp dụng đối với bệnh nhân cân nặng từ 46 – 53 kg. Gồm: 1600Kcal. Trong đó: protid 60g, lipid 27g, glucid 280g

Giờ ăn	Thứ 2 + 5	Thứ 3 +6 + chủ nhật	Thứ 4 + 7
7 giờ	Xôi đỗ xanh Gạo nếp 30g Đỗ xanh 20g	Phở thịt: Bánh phở 150g Thịt 50g Sữa đậu nành một cốc 200ml	Bánh mỳ một chiếc Sữa đậu nành một cốc 200ml
11 giờ	Cơm 2 lưng bát cơm (100g gạo) Đậu phụ sốt cà chua, thịt Đậu phụ 60g Cà chua 50g Thịt sấn 40g Bắp cải luộc 100g	Cơm 2 lưng bát cơm (100g gạo) Cá kho 50g Cải bắp luộc 200g Quýt 100g (1quả)	Cơm 2 lưng bát cơm (100g gạo) Canh rau cải nấu cua Rau cải 200g Cua 10 con Thịt lợn rim 5 miếng Quýt 100g (1quả)
15 giờ	Sữa đậu nành một cốc (300ml)	Chuối 2 quả	Sữa đậu nành không đường một cốc 200ml
19h	Cơm 2 lưng bát cơm (100g gạo) Súp rau, gà Thịt gà 50g Su hào 100g Măng luộc trộn với vừng lạc: Măng 100g Vừng + lạc 50g	Cơm 2 lưng bát cơm (100g gạo) Thịt lợn sấn 3 miếng (30g) Tôm rang 30g Đỗ xào 200g Dầu 5g	Cơm 2 lưng bát cơm (100g gạo) Măng xào gan lợn Măng 100g Gan lợn 50g Canh cải cúc 100g Chuối 70g
21 giờ	Bịch quy 50g	Sấn luộc 100g	Khoai sọ 200g



THƯ VIỆN
HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

7.4. Áp dụng đối với bệnh nhân cân nặng từ 54 – 60 kg. Gồm: 1800Kcal. Trong đó: protid 68g; lipid 30g; glucid 315g

Giờ ăn	Thứ 2 + 5	Thứ 3 +6 + chủ nhật	Thứ 4 + 7
7 giờ	Mỳ ăn liền 1 gói Sữa đậu nành 1 cốc 200ml	Xôi đỗ xanh Gạo nếp 30g Đỗ xanh 20g Sữa đậu nành 1 cốc (200ml)	Bánh mỳ 1 chiếc Sữa đậu nành 1 cốc (200ml)
11 giờ	Cơm 2 lưng bát cơm (100g gạo) Thịt lợn rim 50g Bắp cải luộc 200g Cam 100g (1/2 quả)	Cơm 2 lưng bát cơm (100g gạo) Thịt rim 5 miếng Bí xanh nấu tôm Bí xanh 200g Tôm 20g	Cơm 2 lưng bát cơm (100g gạo) Súp Sườn 100g Khoai tây 30g Cà rốt 30g Su hào 30g Đậu phụ luộc 3 cái
15 giờ	Khoai sọ 50g	Đu đủ 100g	Quýt 100g (1 quả)
19 giờ	Cơm 2 lưng bát cơm (100g gạo) Cá kho nhạt 60g Bí đỏ 100g Giá đậu xanh 70g Chuối tây 1 quả	Cơm 2 lưng bát cơm (100g gạo) Trứng vịt đực thịt: Thịt lợn: 30g Trứng vịt 1 quả Canh rau cải 200g Chuối tây 1 quả	Cơm 2 lưng bát cơm (100g gạo) Thịt gà 50g Đậu quả luộc 200g Quýt 100g (1 quả)
21 giờ	Bánh mỳ một cái	Bánh bích quy 50g	Khoai lang 200g

Các thực đơn trên chỉ có tính chất tham khảo, tùy theo khẩu vị của từng người và tôn giáo, thói quen ăn uống, địa dư từng vùng, mùa trong năm và điều kiện kinh tế có thể thay đổi các thức ăn tương đương (theo danh sách các thực phẩm thay thế trong từng nhóm).



TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Stephans Fasan.MD.Molecular mechanism and clinical pathophysiology of Maturity onset Diabetes of the young. N.Engl J. Med vol 345 No 13.2003.
2. Bell GL Fajans etal. Natural history, genetics and pathogenesis of HNF-4 α /MODY1—a 40 years prospective study of the RW pedigree in Matschinsky FM. Magnuson MA. Vol 15 of Frontiers in diabetes. Basel.S Witzerland Karger 2002.1.15
3. Nijolstad PR sovik.O. Neonatal diabetes militus due to complete glucokinase deficiency. N.Engl.J.Med.2002.344.1588.0,2.
4. Ellard S.Beards. Allen LI. A high Prevalence of Glucokinase mutations in gestational Diabets Subjects selected by clinical citeria diabetologia 2002. 43. 250-3.
5. Clocquet AR.EganJM. Stoffers DA: Impaired insulin secretion and increased insulin sensitivity in familial maturity- onset diabetes of young 4 (insulin promoter factor 1 gen). Diabets 2001. 49-1856-64.
6. American diabetes Association: physical activity/ Exercise and diabetes mellitus S 73 - S 77 1/ 2003. volum 26. Suppe 1.
7. Schneider SH. Rederman NB: Exercise and NIDDM. Diabetes care 13.785 - 789. 1990.
8. 8.Devlin JT. Ruderman N: Diabetes and exercise: The Risk - benefit profile Revisited. In hand book of Exercise in diabetes. American diabetes Association. 2002.
9. Tuomilehto J. Lindstrom J. Erksson JG: prevention of type 2 diabetes mellittus by changes in lifestyle amony subjects



- with impaired glucose tolerance. N. Engl Med 344: 1343 – 1350. 2001.
10. Diabetes prevention program Resecarch Group: Reduction in The incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N. Engl. J. Med. 346: 393 – 403. 2002.
 11. Klein R. Mosse. Davis MD. The Wiscosin epidemiologic study of Diabetic Retinopathy. Prevelence and risk of diabetic retinopathy when age at dianosis is less than 30 years. Arch ophthanol 102.520-526.1984
 12. Donald S. Fong. Diabetic retinopathy. Diabetes care Suppl 1. S99-S102.2003
 13. Estacio RO. Jeffers BW.Gifford N. Effect of blood pressure control of diabetic Microvascular complication in patients with hypertension and type 2 diabetes. Diabetes care 23 (Suppl. 2) B54-B64.2000
 14. Vijam S. Hofer TP. Cost - utility analysis of screening internal for diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus. JAMA 283. 889-896.2000.
 15. Chew EY et al. Metabolic control and progression of retinopathy diabetes care 18.631.2002
 16. Klein BEK. MOSS SE. Effect of pregnancy on progression of diabetic retinopathy. Diabetes care 13-34.1999
 17. Browlee M: Glycation products and the pathogenesis of diabetes complication S. Diabetes care 15.1835.2000
 18. Deckert T. Microalbuminuria implications for Micro-Macro vascular disease- Diabetes care 15.1182.2000.
 19. Statton IM Adler AI. Neil HA: Association of glyceamia with macrovascular and microvascular complication of type 2



- diabetes (UKPPS₃₅) prospective observational study. *BMJ*. 321: 405- 412-2000.
20. Turuer RC.cull CA. Frighi V. Holman RR: Glycemic control with diet, sulfonylurea. Metfomn or Insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive Requirement for multiple Therapies UKPDS 49. *JAMA*.281.2005 –2012.2001.
 21. American Diabetes Association: Diabetes Nephropathy. Supp 1 S94-S99.2003
 22. American Diabetes Association. Treatment of hypertension in adult with diabetes. Supp 1. S80-S83.2003.
 23. Stout LC. Knumars. whotorn EB. Focal uresangiolyis and the pathogenesis of the Kimmelstiel - Wilson nodule. *Hum-pathol*. 24.77.89.1993
 24. Elia. Friedman. Nephropathy: A Major diabetic complication. *Endocrinology* Vol. 1. 879-902.2001.
 25. The seventh Report of the Joint national committee on prevention detection, Evaluation and treatment of High blood pressure JNC VII - 2003.
 26. William. B. Glucose induced vascular smooth muscle dysfunction the Role of protein kinase C.J. *Hypertension* 2002.11.337.406.
 27. Diabetes mellitus - the Merck manual of diagnosis and therapy. 18th edition. 1274- 1293. 2006
- Carpenter M.W. 1998: Gestational diabetes as forme fruste of type 2 diabetes. *International Diabetes Monitor*. Volume10.N1. p 10-12.
- Coustan D.R. 1996: using the screening test for gestational diabetes mellitus as a diagnostic test. *International Diabetes Monitor*. V8.N8.p 5-6.



Coustan. Donald. Marshall W. 1998. The diagnosis of gestational diabetes. Diabetes Care. Vol 21, Supplement. P 5p-8p.

Freinkel N. Metzger B.E. 1994. Metabolic changes in pregnancy. Text book of endocrinology p 993-1002.

Garner P. Keely. 1997. Gestational diabetes: management. American Journal of Obstetrics and Gynecology 177. p 190 – 195.

Hedden. David R.A. 1998. Historical perspective on gestational diabetes. Diabetes Care. Vol. Supplement. P 3-4.

Kjos S.L. Buchanan. 1999. Gestational diabetes mellitus. The new E. J. Med. Vol 341. N23. p 1749-1754.



NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC

ĐÁI THÁO ĐƯỜNG VÀ ĐIỀU TRỊ

Chịu trách nhiệm xuất bản

HOÀNG TRỌNG QUANG

<i>Biên tập:</i>	BS. VŨ THỊ BÌNH
<i>Sửa bản in:</i>	VŨ THỊ BÌNH
<i>Trình bày bìa:</i>	CHU HÙNG
<i>Kt vi tính:</i>	BÙI THỊ THƯƠNG



**THƯ VIỆN
HUBT**

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

In 1000 cuốn, khổ 14,5x20,5cm tại Xưởng in Nhà xuất bản Y học.
Số đăng ký kế hoạch xuất bản: 22-2007/CXB/527-151/YH.
In xong và nộp lưu chiểu quý IV năm 2007.

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ



TS. ĐỖ TRUNG QUÂN

Giảng viên bộ môn nội - Chuyên ngành nội tiết - Đái tháo đường Trường Đại Học Y Hà Nội.

Trưởng khoa khám chữa bệnh theo yêu cầu Bệnh viện Bạch Mai - Hà Nội

Các sách đã xuất bản:

- | | |
|---|-----------------------------|
| Đái tháo đường - một số vấn đề bạn cần biết | (1998) |
| Bệnh đái tháo đường | (2001) |
| Dược lâm sàng và điều trị | (2001) |
| Điều trị học nội khoa tập II | (2002) |
| Bài giảng nâng cao kỹ năng lâm sàng | (2003) |
| Bệnh học nội khoa tập I | (dành cho sau đại học 2004) |
| Bệnh nội tiết chuyển hoá thường gặp | (2005) |



NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC

Địa chỉ: 352 Đội Cấn - Ba Đình - Hà Nội
 Điện thoại: 04.7 625 9223 * Fax: 04.7 623 623
 Website: www.cimsi.org.vn
 Email: xuatbanyhoc@fbp.vn
 Chi nhánh: 699 Trần Hưng Đạo - Quận 5 - TP Hồ Chí Minh
 Điện thoại: 08.9 235 648 * Fax: 08.9 230 562



đái tháo đường và điều trị



1803080000025

64,000

GIÁ: 64.000Đ