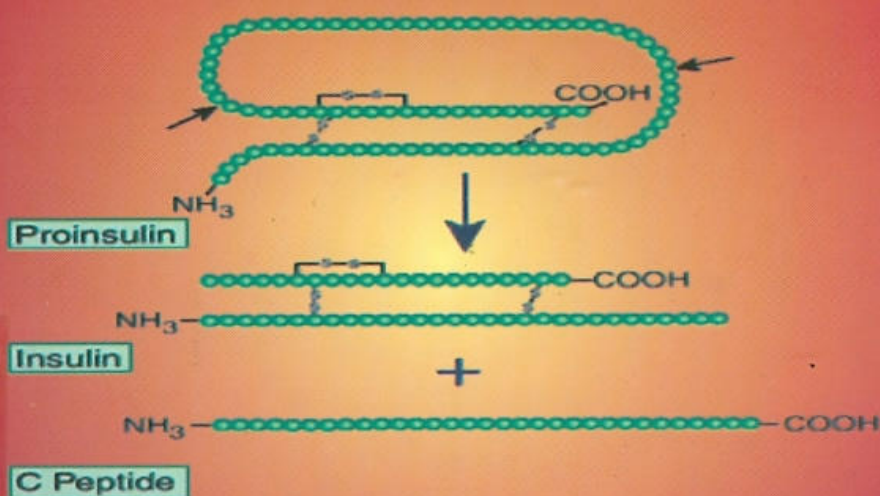


**YH1.73**

**GS.TS. THÁI HỒNG QUANG**

# Thực Hành Lâm Sàng BỆNH ĐÁI THÁO ĐƯỜNG



**NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC**



**THƯ VIỆN  
HUBT**

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

**GS.TS. THÁI HỒNG QUANG**

**THỰC HÀNH LÂM SÀNG**  
**BỆNH ĐÁI THÁO ĐƯỜNG**

**NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC**  
**HÀ NỘI - 2012**



## Tóm tắt sơ lược lý lịch khoa học của tác giả

GS.TS. Thái Hồng Quang

Sinh năm: 1940

Tốt nghiệp Đại học Y-Dược Hà Nội năm 1965

Tiến sĩ Y học: 1989

Phó Giáo sư: 1991

Giáo sư : 1996

Đã tu nghiệp sau đại học tại Liên Xô cũ 1967-1970 và 1985 -1986 về chuyên Ngành "Nội tiết học".

Nguyên Giám đốc Bệnh viện 103 - Học viện Quân Y.

Chủ nhiệm Bộ môn Nội - HVQY.

Ủy viên Hội đồng khoa học Cục Quân Y (Phó tiểu ban Nội).

Phó Chủ tịch Hội Nội tiết- Đái tháo đường Việt Nam.

Chủ tịch Hội Nội tiết - Đái tháo đường Hà Nội.

Tổng biên tập Tạp chí Nội tiết - Đái tháo đường Việt Nam.

Ủy viên ban chấp hành Hội Nội khoa Việt Nam.

Ủy viên thường trực Hội Tim mạch học Việt Nam.

Ủy viên Hội đồng khoa học Hội Nội tiết - Đái tháo đường và Hội Tim mạch học Việt Nam.

Đã hướng dẫn 13 Nghiên cứu sinh bảo vệ thành công luận án tiến sĩ Y học, nhiều thạc sĩ, bác sĩ chuyên khoa 2. Đã có trên 90 công trình khoa học được đăng tải trong các tạp chí khoa học trong nước.

Tham gia nhiều hội nghị khoa học Y học trong nước, khu vực và quốc tế.

Tham gia chấm luận án tiến sĩ Y học ở các Trường Đại học Y Hà Nội, Đại học Y Dược Thành phố HCM, Đại học Y Huế, Đại học Y Hải Phòng và Học viện Quân Y.

*Sách đã viết:*

Bệnh nội tiết- Xuất bản HVQY năm 1989 - Nhà xuất bản Y học (2001, tái bản 2003, 2008)

Thực hành lâm sàng bệnh đái tháo đường. 2011- NXB Y học - Hà Nội

*Sách viết cùng các tác giả khác:*

Nội khoa cơ sở, 1986 HVQY; Bệnh học nội khoa, 1986 HVQY; Bài giảng bệnh học nội khoa sau đại học, 1992 HVQY; Bài giảng tập huấn Nội khoa Cục Quân Y 1995; Cấp cứu nội khoa Nhà xuất bản Y học, 2005.



## LỜI NÓI ĐẦU

Bệnh Đái tháo đường (ĐTĐ) là bệnh nội tiết - chuyển hóa, gây nên nhiều biến chứng, đặc biệt các biến chứng tim mạch, đang là vấn đề sức khỏe toàn cầu của thế kỷ XXI. Bệnh có chiều hướng gia tăng không chỉ ở các nước phát triển mà cả các nước đang phát triển. Theo công bố của Hiệp hội Đái tháo đường quốc tế, năm 2006 toàn thế giới có 246 triệu người mắc bệnh ĐTĐ. Dự báo của Tổ chức Y tế thế giới, tới năm 2025 sẽ có 300 - 330 triệu người mắc bệnh ĐTĐ, chiếm tỷ lệ 5,4% dân số toàn cầu.

Các công trình nghiên cứu trong nước từ năm 1990 tới nay cho thấy bệnh ĐTĐ đã tăng gần gấp 2 lần. Ngành Y tế nước nhà đã và đang cố gắng về nhiều mặt để hạn chế gia tăng, dự phòng và điều trị bệnh cũng như biến chứng của bệnh.

Kiến thức, hiểu biết về mọi lĩnh vực đối với bệnh ĐTĐ tăng lên không ngừng, những khái niệm về nội tiết - chuyển hóa, liên quan chặt chẽ giữa nội tiết- chuyển hóa với tim mạch, những hội chứng mang tính phối hợp như hội chứng chuyển hóa, kháng insulin làm cho quan niệm điều trị và dự phòng bệnh ĐTĐ đã thay đổi cơ bản... Chính vì vậy, đòi hỏi các thầy thuốc lâm sàng nội tiết cần phải theo kịp được những hiểu biết hiện nay để phục vụ tốt công việc của mình.

Cuốn sách *Thực hành lâm sàng bệnh đái tháo đường* đã cung cấp phần nào một số vấn đề về bệnh ĐTĐ cũng như các vấn đề liên quan mà các bác sĩ thực hành lâm sàng đang quan

tâm. Tuy tác giả đã có nhiều cố gắng trong quá trình biên soạn, khối lượng kiến thức quá lớn, lại phải viết và trình bày sao cho bảo đảm được tính cơ bản, hệ thống, cập nhật kiến thức. Vì vậy, cuốn sách khó tránh khỏi những thiếu sót, mong các đồng nghiệp đóng góp ý kiến để lần tái bản sau được tốt hơn.

Tác giả chân thành cảm ơn TS. Trương Ngọc Dương đã giúp tôi sắp xếp lại bản thảo và chân thành cảm ơn Nhà xuất bản Y học đã xuất bản cuốn sách để sớm đến tay bạn đọc.

*Tác giả*

**GS.TS. THÁI HỒNG QUANG**

# MỤC LỤC

<i>Lời nói đầu</i>	3
<b>Chương 1: PHẦN ĐẠI CƯƠNG</b>	9
1. Tên bệnh "Đái tháo đường"	9
2. Lịch sử bệnh	10
3. Tóm tắt giải phẫu và sinh lý tuyến tụy	13
4. Những rối loạn trong quá trình tổng hợp và tiết insulin	17
5. Quá trình tiết insulin và tác dụng của insulin	20
6. Các protein vận chuyển glucose	28
7. Vai trò của một số hormon trong cơ chế bệnh sinh bệnh đái tháo đường	30
8. Vai trò của polypeptid tụy và amylin	38
9. Vai trò của một số yếu tố không phải hormon trong cơ chế bệnh sinh đái tháo đường	39
<b>Chương 2: PHÂN LOẠI NGUYÊN NHÂN BỆNH ĐTD</b>	41
1. Phân loại	41
2. Giải thích một số chỉ tiết trong bảng phân loại ĐTD	44
3. Đái tháo đường tít 1 (ĐTD miễn dịch trung gian tế bào)	46
4. Đái tháo đường tít 2 (kháng insulin gây nên thiếu insulin tương đối đến thiếu hụt về tiết insulin)	48
5. Các tít đặc hiệu khác của bệnh đái tháo đường	49

<b>Chương 3: BỆNH ĐÁI THÁO ĐƯỜNG</b>	<b>53</b>
1. Định nghĩa và khái niệm chung về bệnh ĐTĐ	53
2. Nguyên nhân và cơ chế sinh bệnh	58
3. Giải phẫu bệnh	75
4. Triệu chứng lâm sàng	76
5. Đặc điểm tiến triển ĐTĐ týp 1	165
6. Các bệnh tuyến tụy là nguyên nhân của bệnh ĐTĐ	167
7. Chẩn đoán bệnh đái tháo đường	169
8. Điều trị bệnh ĐTĐ	178
<b>Chương 4: BIẾN CHỨNG ĐÁI THÁO ĐƯỜNG</b>	<b>236</b>
1. Hôn mê do nhiễm toan ceton ở bệnh ĐTĐ	236
2. Hôn mê tăng áp lực thẩm thấu ở bệnh ĐTĐ	242
3. Hôn mê tăng lactat huyết ở bệnh nhân ĐTĐ. Hôn mê tăng lactat huyết	247
4. Nhiễm khuẩn ở bệnh nhân ĐTĐ	249
5. Vấn đề bàn chân ở bệnh nhân ĐTĐ	258
<b>Chương 5: CƠ CHẾ BỆNH SINH MỘT SỐ THỂ ĐTĐ</b>	<b>280</b>
1. Đái tháo đường có cơ chế tự miễn, tiềm tàng ở người trưởng thành (Latent Autoimmune Diabetes in Adults - LADA)	280
2. Cơ chế phân tử, sinh lý bệnh, lâm sàng của thể MODY	287
3. Đái tháo đường và thai sản	300
4. Đái tháo đường và phẫu thuật	331
5. Điều trị rối loạn lipid máu ở người lớn và bệnh nhân ĐTĐ	345

<b>Chương 6: BỆNH BÉO PHÌ</b>	379
1. Đại cương bệnh béo phì	379
2. Kháng insulin	397
3. Hội chứng chuyển hóa	413
<b>Chương 7: SĂN SÓC VÀ ĐIỀU TRỊ BỆNH ĐÁI THÁO ĐƯỜNG Ở NGƯỜI GIÀ VÀ ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYP 2</b>	433
1. Săn sóc và điều trị bệnh ĐTD ở người già	433
2. Dự phòng hoặc làm chậm xuất hiện bệnh ĐTD typ 2	454
<b>Chương 8: HEMOGLOBIN GLYCOSYL HOÁ</b>	470
1. Lịch sử	471
2. Nguyên tắc cơ bản	472
3. Đọc kết quả	472
4. Chỉ định và áp dụng	473
5. Fructosamin	474
<i>Tài liệu tham khảo chính</i>	477





# Chương 1. PHẦN ĐẠI CƯƠNG

---

## 1. TÊN BỆNH "ĐÁI THÁO ĐƯỜNG"

Từ "*Diabetes*" xuất xứ từ tiếng Hy Lạp "*Diabainein*", nghĩa đen của nó là "đi qua - passing through" hay "xi phông - siphon", theo từ điển y học Việt Nam có nghĩa là "đái tháo", là một trong những triệu chứng chính của bệnh, bài tiết một số lượng lớn nước tiểu ra ngoài.

Năm 1675, Thomas Willis dùng từ "*Mellitus*" để chỉ bệnh ĐTD. "*Mellitus*" xuất phát từ tiếng Latin nghĩa là "ngọt", nước tiểu có vị ngọt, triệu chứng này đã được các nhà y học Hy Lạp cổ đại, Trung Quốc, Ả Rập và Ấn Độ thông báo từ thời cổ xưa.

Năm 1776, Matthew Dobson xác nhận rằng, vị ngọt trong nước tiểu là do có quá nhiều các loại đường trong nước tiểu và trong máu của bệnh nhân.

Những người Ấn Độ cổ đại đã quan sát thấy rằng những con kiến tụ tập đến nước tiểu người bệnh và tên bệnh được gọi là "bệnh nước tiểu ngọt". Người Trung Quốc, Nhật Bản, Hàn Quốc dùng từ "*Diabetes*" cũng dựa trên những dữ kiện tương tự, nghĩa là bệnh đái nhiều, có đường trong nước tiểu, nước tiểu có vị ngọt.

Từ "Đái tháo" (*Diabetes*) thường để chỉ bệnh ĐTD, nhưng cũng có một số tình trạng tuy rất hiếm gặp cũng dùng từ "*diabetes*", thường gặp nhất trên lâm sàng là bệnh đái tháo nhạt (*diabetes insipidus* - theo tiếng Latin nghĩa là đái tháo, nước tiểu không có vị), trong bệnh này, nước tiểu không có vị

ngọt, nguyên nhân có thể do thận (nephrogenic DI), hoặc do tổn thương tuyến yên (central DI).

Cụm từ ĐTĐ týp 1 thay thế những tên gọi trước đây, bao gồm ĐTĐ xuất hiện ở tuổi thiếu niên, ĐTĐ tuổi vị thành niên và ĐTĐ phụ thuộc insulin.

Cụm từ ĐTĐ týp 2 cũng thay thế một vài tên gọi trước đây như ĐTĐ xuất hiện người lớn, ĐTĐ liên quan với béo và ĐTĐ không phụ thuộc insulin, một số cơ sở đã đưa ra các định nghĩa ĐTĐ khác như:

- Đái tháo đường người mang thai.
- Đái tháo đường týp 1 kháng insulin (hoặc ĐTĐ kép) "double diabetes".
- Đái tháo đường týp 2 tiến triển nặng cần phải tiêm insulin.
- Đái tháo đường tự miễn, xuất hiện muộn ở người lớn (LADA) hoặc ĐTĐ týp 1,5.

Như vậy, từ trước tới nay y văn thế giới đều dùng tên để gọi là "bệnh đái tháo đường (diabetes mellitus)", tùy theo giai đoạn, đặc điểm lâm sàng và những biến đổi sinh bệnh lý, mức độ nặng nhẹ khác nhau của từng hoàn cảnh cụ thể để thêm những cụm từ trước hoặc sau đó để diễn giải cụ thể, chính xác hơn.

## 2. LỊCH SỬ BỆNH

Mặc dù bệnh ĐTĐ đã được ghi nhận từ cổ xưa, nhiều phương pháp điều trị ở những địa phương khác nhau, với những hiệu quả khác nhau đã tồn tại trong truyền thuyết từ rất lâu. Cơ chế bệnh sinh của bệnh chỉ được biết qua thực nghiệm vào khoảng năm 1900. Tất cả các y văn đều công nhận vai trò của Joseph von Mering và Oskar Minkowski trong việc phát minh về vai trò của tuyến tụy trong bệnh ĐTĐ vào năm 1889, các tác giả này đã phát hiện những con chó bị lấy mất tuyến tụy sẽ

phát sinh tất cả các dấu hiệu và triệu chứng bệnh ĐTD và chết sau thời gian ngắn. Năm 1910, Sir Edward Albert Sharpei - Schafer đã có nhận xét rằng, những người bị ĐTD thiếu một chất, chất này được tụy tạng tiết trong cuộc sống bình thường. Tác giả đề nghị đặt tên chất này là insulin, xuất phát từ tiếng Latin "insula" nghĩa là đảo (island), ý nói rằng insulin được tiết ra từ các tiểu đảo Langerhans của tuyến tụy.

Vai trò nội tiết của tuyến tụy trong chuyển hóa và sự cân thiết ổn định của insulin đã không được làm sáng tỏ. Cho tới năm 1921, khi Sir Frederick Grant Banting và Charles Herbert Best lập lại công trình của Von Mering và Minkowski, nghiên cứu sâu hơn, và các tác giả này đã chứng minh họ có thể phục hồi lại sức khỏe cho những con chó bị ĐTD bằng cách tiêm cho chúng chất chiết xuất từ đảo Langerhans tuyến tụy lấy ra từ những con chó khỏe mạnh. Banting Best và cộng sự (đặc biệt nhà hóa học Collip) đã tiến hành tinh chế hormon insulin từ tụy bò tại Trường đại học Toroto, Canada và đã áp dụng điều trị có hiệu quả bằng cách tiêm insulin. Bệnh nhân đầu tiên đã được điều trị vào năm 1922. Với thành tựu này, Banting và giám đốc phòng nghiên cứu MacLeod đã được nhận giải thưởng Nobel về y học vào năm 1923. Từ đó phương pháp điều trị bệnh ĐTD bằng insulin đã nhanh chóng phổ biến khắp thế giới.

Năm 1936, Sir Harold Percival (Harry) Himsworth lần đầu tiên đưa ra phân loại giữa ĐTD tít 1 và tít 2 như hiện nay chúng ta đang sử dụng và đã có nhiều sửa đổi.

Năm 1936, H. C. Hagedorn sản xuất ra insulin tác dụng trong thời gian dài rất thuận lợi.

Năm 1942, M. Janbon nhấn mạnh tác dụng hạ đường huyết của một trong các sulfonamid chữa bệnh thương hàn. Lần đầu tiên phát minh ra sulfonylureas, một nhóm thuốc uống chữa bệnh ĐTD tồn tại cho tới ngày nay.

Năm 1943, Dunn, Sheehan, và MacLetchie phát minh phương pháp gây đái tháo đường thực nghiệm bằng alloxan.

Năm 1944, A. Loubatieres xác định cách tác động của một số thuốc uống hạ đường huyết.

Năm 1955, F. Sanger phát minh ra cấu trúc phân tử của insulin.

Năm 1957, G. Unger giới thiệu phenethyl biguanid vào trong công thức điều trị bệnh ĐTD.

Năm 1957, S. A Berson và R. Yalow định lượng nồng độ insulin huyết tương bằng phương pháp miễn dịch phóng xạ (radioimmunological methods). Với phát minh này, năm 1977 hai ông đã được nhận giải thưởng Nobel về y học.

Năm 1964, H. Zahn (Đức), Katsoyannis (Hoa Kỳ), và Niu Ching-i (Trung Quốc 1965) đã độc lập phát minh và thành công tổng hợp insulin.

Năm 1967, D. F. Steiner và P. Oyer biệt lập được proinsulin.

Năm 1969, Mrs. D.G. Hodgkin phát minh cấu trúc 3 chiều của insulin lợn.

Năm 1980, Công ty kỹ thuật sinh học Genetech đã phát triển insulin người (human insulin). Insulin được biệt lập từ vi khuẩn đã được biến đổi về di truyền (genetically-altered bacteria) - vi khuẩn chứa gen người để tổng hợp insulin người, các vi khuẩn này sản xuất một số lượng lớn insulin, các nhà khoa học sau đó đã tinh chế insulin và phân phát để sử dụng cho bệnh nhân ĐTD.

Năm 1988, Gerald Reaven tập hợp nhóm các rối loạn đi cùng thành một hội chứng, tác giả gọi là " Hội chứng chuyển hóa" (metabolic syndrome).

Năm 1993, DDCT (The Diabetes Control and Complications Trial Research Group) nghiên cứu tác dụng của điều trị tích cực

đối với sự phát triển và tiến triển các biến chứng mạn tính ở bệnh nhân ĐTĐ týp 1.

Những năm 1990 đã xác định được thiazolidindion có tác dụng trên tính nhạy cảm của insulin.

Năm 1998, một loạt các công trình nghiên cứu của UKPDS về bệnh ĐTĐ týp 2, đã chứng minh vai trò điều trị tích cực trong điều trị bệnh và đề phòng các biến chứng mạn tính bệnh ĐTĐ týp 2. Đây là những công trình lớn đã đóng góp rất nhiều trong chẩn đoán, điều trị và dự phòng bệnh ĐTĐ týp 2.

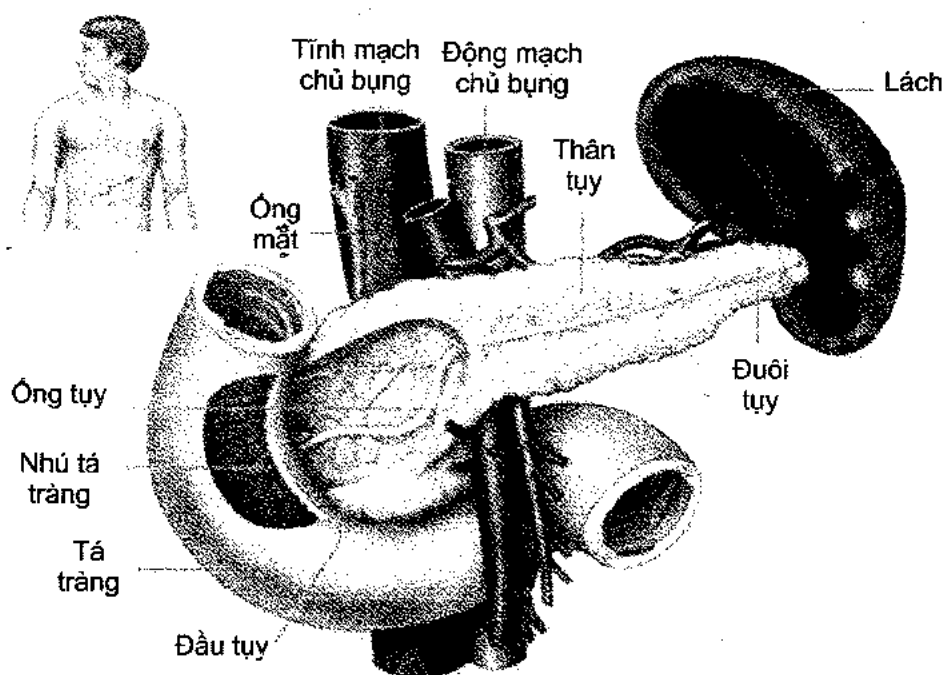
Những năm tiếp theo sau đó là những nghiên cứu, thử nghiệm lâm sàng lớn như: Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD), Action in Diabetes and Vascular disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE), Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT), Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events (PROACTIVE), và Rosiglitazone Evaluated for Cardiovascular Outcomes in Oral Agent Combination Therapy for Type 2 diabetes (RECORD), The Diabetes Control and Complications Trial/ Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DDCT/EDIC). Và nhiều công trình khác. Đây là những công trình nghiên cứu về các biến chứng liên quan đến bệnh ĐTĐ, đặc biệt biến chứng tim mạch, nghiên cứu các phương pháp điều trị tích cực để kéo dài và nâng cao chất lượng cuộc sống cho người bệnh.

### **3. TÓM TẮT GIẢI PHẪU VÀ SINH LÝ TUYẾN TUY**

Tuyến tụy có ba phần: đầu, thân và đuôi tụy, nằm sau phúc mạc ngang với đốt sống thắt lưng I - II, phía trước tụy là dạ dày. Đầu tụy được tá tràng ôm, đuôi tụy nằm sát lách. Tuyến tụy nặng 80 - 100g, dài 15 - 23cm.

Phần tụy nội tiết bao gồm các đảo tụy, chiếm khoảng 1 - 2% trọng lượng toàn tuyến, phần còn lại thực hiện chức năng ngoại tiết, tiết các enzym tiêu hóa, các enzym này theo ống tụy đổ vào tá tràng.

Đảo tụy (đảo Langerhans) có từ 500.000 đến 1.500.000 đảo. Mỗi một đảo gồm 3 loại tế bào, những tế bào beta tiết ra insulin chiếm 60 - 70% các tế bào đảo tụy, nằm chủ yếu ở vùng trung tâm. Các tế bào alpha tiết glucagon chiếm trung bình 1/5, các tế bào này nằm ở ngoại vi đảo tụy. Phần còn lại là tế bào delta, chiếm khoảng 1/10, tiết ra chất serotonin và somatostatin. Trong quá trình phát triển của thai người, ở tuần thứ 8 - 9 bắt đầu xuất hiện tế bào alpha và beta, nằm dọc theo đường đi của ống tụy, vào tuần thứ 10 - 11 bắt đầu phát triển các tế bào beta. Trong quá trình phát triển về sau, các tế bào này là chủ yếu. Người ta cho rằng, các tế bào nội tiết của tụy được hình thành từ những tế bào ống bài tiết của tuyến tụy.



Hình 1.1. Tuyến tụy và các cơ quan lân cận.

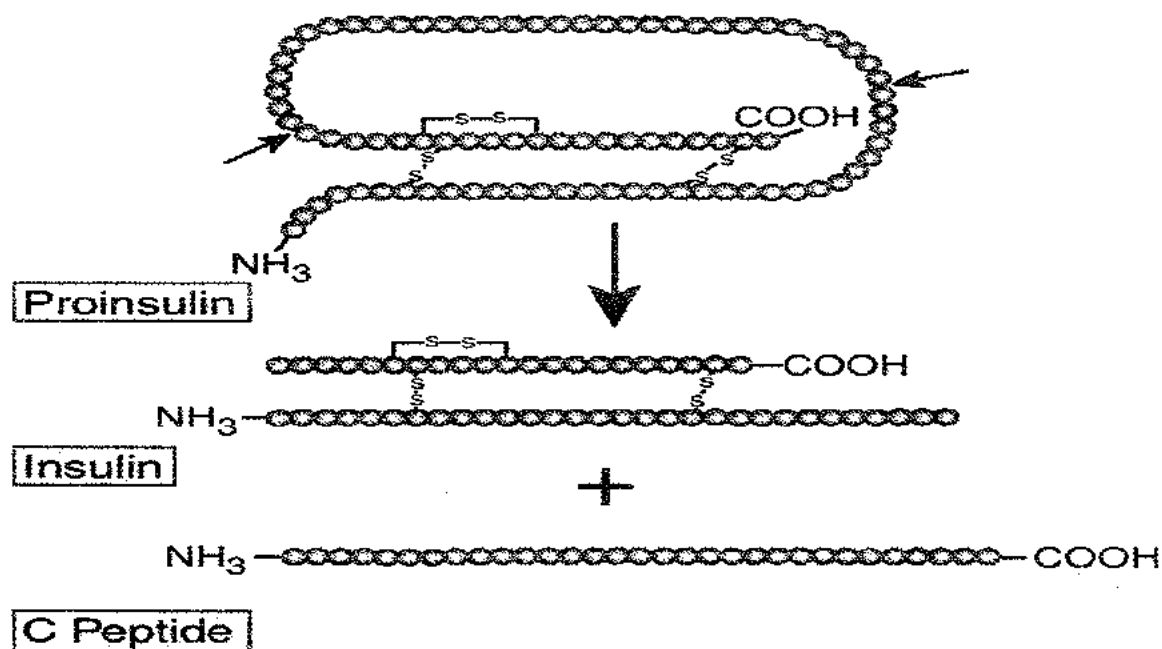
Tuyến tụy được cung cấp máu bằng những nhánh của động mạch tá tụy, động mạch lách. Các tĩnh mạch đổ vào tĩnh mạch lách hoặc tĩnh mạch cửa.

Thần kinh phân bố vào tuyến tụy là các nhánh thần tạng, gan và nhánh mạc treo tràng trên.

Trong các bệnh nội tiết tuyến tụy, thường gặp nhất là bệnh gây nên do rối loạn chức năng tế bào beta tiết insulin. Cuốn sách này chỉ trình bày bệnh gây nên do rối loạn chức năng này là chính.

### 3.1. Tổng hợp Insulin

Ở người, insulin là một polypeptid phức tạp gồm 51 acid amin (a.a) tạo thành hai chuỗi A và B gắn với nhau bởi hai cầu disulfit. Tiền chất của insulin là proinsulin. Proinsulin khác với insulin ở chỗ, chuỗi A và B được nối bằng C - peptid. Proinsulin là chất có hoạt tính sinh học không mạnh (bằng 5% hoạt tính của insulin) mặc dù tính chất miễn dịch của proinsulin giống với insulin.



Hình 1.2. Proinsulin, Insulin và C-peptid.



Bằng phương pháp soi kính hiển vi điện tử, y học ngày nay đã nghiên cứu biết được quá trình tổng hợp insulin trong tế bào beta của đảo Langerhans. Theo sơ đồ của Cerasi và Luft (1970), quá trình tổng hợp insulin được minh họa như sau:

Chất kích thích điều hòa tổng hợp và tiết insulin là glucose. Glucose hoạt hóa thụ cảm thể (receptor) nhận dạng nó nằm trên mặt màng tế bào beta, những kích thích ở thụ cảm thể được truyền vào màng trong tế bào bằng yếu tố vận chuyển (transductor) và hoạt hóa adenylcyclase, adenylcyclase sẽ kích thích chuyển ATP thành 3',5' AMP vòng (cycle 3',5' adenosin monophosphat), 3',5' AMP vòng làm tăng quá trình phân hủy glucogen trong tế bào. Những chất chuyển hóa trong quá trình chuyển hóa glucose sẽ kích thích tổng hợp và tiết insulin trong các ribosom.

### 3.2. Tổng hợp insulin trong tế bào beta đảo Langerhans

Insulin được tách ra từ một polypeptid là proinsulin (Lacy 1968). Proinsulin được tổng hợp trong ribosom và được tích lại ở các hạt trung gian trong bộ Golgi. Sau đó là quá trình sắp xếp vị trí các a.a, các cầu disulfit để hình thành các chuỗi A và B. Cuối cùng các enzym phân hủy protein tách C-peptid (của proinsulin) để hình thành insulin hoàn chỉnh. Insulin sau khi tổng hợp được tích lại trong các hạt "beta chín", các hạt này được bọc trong một màng mỏng. Các hạt "beta chín" tiến đến hệ thống ống vi mô và sợi vi mô (microtubular microfilament system), dưới dạng của ion  $Ca^{++}$ , chuyển các hạt beta đến bề mặt của tế bào và giải phóng insulin vào hệ tuần hoàn.

Theo Mater (1969), trong các đảo Langerhans, insulin được tích trữ ở hai vị trí: ở những hồ nhỏ (small storagepool) có tác dụng tiết insulin ngay lập tức để đáp ứng lại các tác nhân kích thích (một số tác giả cho rằng, đây là insulin thật sự, insulin dự trữ). Ở những hồ lớn, đáp ứng lại những kích thích yếu hơn, giải phóng insulin trong điều kiện cơ sở và tiết kéo dài (insulin mới

được tổng hợp và đang được tổng hợp trong quá trình có tác nhân kích thích). Về hiện tượng tiết insulin như trên có thể thấy được rất rõ khi truyền dịch glucose. Khi glucose được truyền vào, trước hết một tỷ lệ rất ít insulin của tụy (insulin dự trữ) được giải phóng một cách nhanh chóng. Tiếp tục, khoảng 30 - 60 phút, insulin được tiết ra nhiều hơn (insulin đang được tổng hợp). Giai đoạn thứ hai này có thể bị ức chế bởi puromycin, là chất có tác dụng ngăn cản quá trình tổng hợp protein trong tế bào, và có lẽ, nó cũng có tác dụng ức chế tổng hợp insulin mới. Người ta đã tính được nửa thời gian của phản ứng để tiết insulin vào trong máu là 2 - 3 giờ. Ngược lại, nửa thời gian để chuyển proinsulin thành insulin là khoảng một giờ.

Trong quá trình tổng hợp phức tạp như vậy có thể xảy ra những "thiếu sót", chính những "thiếu sót" đó là nguyên nhân của những rối loạn tổng hợp và tiết ra insulin, tất nhiên đó là những nguyên nhân gây nên một bệnh thường gặp nhất trên lâm sàng "Bệnh ĐTĐ".

## **4. NHỮNG RỐI LOẠN TRONG QUÁ TRÌNH TỔNG HỢP VÀ TIẾT INSULIN**

### **4.1. Tổn thương hệ thống receptor tiếp nhận glucose**

Tổn thương các receptor này sẽ làm mất khả năng nhận dạng glucose của tế bào beta, hậu quả là có glucose nhưng insulin không được tiết để đáp ứng. Theo dõi lâm sàng, nhiều nhà nghiên cứu bệnh ĐTĐ ở trẻ em thấy rằng: có những đứa trẻ mới sinh, trong 24 giờ đầu, bộ phận tiết insulin không phản ứng (để tiết một lượng insulin thích hợp) khi thay đổi nồng độ glucose trong máu, phản ứng này chỉ xuất hiện ở ngày thứ hai, ba và được duy trì suốt đời. Ngược lại, những đứa trẻ bị bệnh ĐTĐ bẩm sinh, mặc dù tuổi đã 1,5 - 2 tháng, phản ứng để tiết insulin thích ứng với thay đổi nồng độ glucose trong máu không có (do rối loạn di truyền), và đó có thể là nguyên nhân sinh

bệnh. Cùng với tình trạng rối loạn di truyền, có rất nhiều chất hóa học có khả năng làm thay đổi tính nhận dạng của glucoreceptor đối với glucose.

Trong lâm sàng, có thể gặp ĐTD thoáng qua khi cho uống một liều glucose khá cao. Trong trường hợp này tăng glucose không chỉ làm cho tế bào beta quá tải, mà còn phát sinh tính trở của thụ cảm thể của màng tế bào đối với glucose, trong khi đó tổ chức ngoại vi lại ngừng hoặc đồng hóa glucose không kịp.

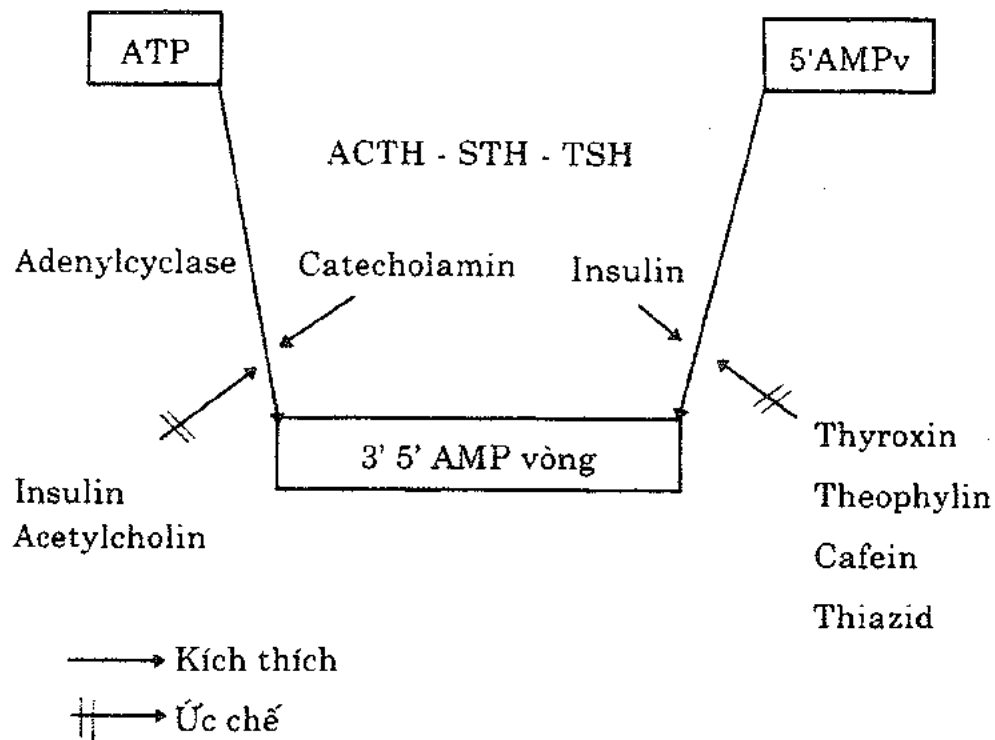
#### **4.2. Rối loạn cơ chế thấm calci vào trong tế bào**

Thay đổi tương quan giữa calci với magnesie, những rối loạn này sẽ cản trở việc truyền các thông tin từ các receptor vào trong tế bào. Nồng độ calci trong tế bào có thể giảm do tác động của glucagon, thyrocalcitonin.

#### **4.3. Rối loạn hệ thống adenylcyclase**

Như thiếu adenylcyclase hay ATP, quá nhiều phosphodiesterase làm cho quá trình chuyển từ 3', 5' AMP sang 5' AMP quá nhanh, hoặc adenylcyclase bị ức chế (bởi theophylin), hoặc do thiếu, hay quá thừa các hormon có tác dụng làm thay đổi hoạt tính của hệ thống này. Hệ thống 3',5' AMP chịu kích thích của một số hormon và một số chất được lý. Ví dụ: adenylcyclase được hoạt hóa bởi ACTH, GH, TSH, glucagon, adrenalin, serotonin, nhưng bị acetylcholin và insulin ức chế. Ngược lại, phosphodiesterase được hoạt hóa bởi insulin và bị ức chế bởi thyroxin, theophylin, cafein và các thiazid.

Trong thực nghiệm có thể thấy loại ĐTD theo cơ chế này là ĐTD sau khi tiêm alloxan do alloxan ức chế 3', 5' AMP vòng.



Sơ đồ 1.1. Các yếu tố điều hoà hoạt động của hệ thống 3', 5' AMP vòng.

#### 4.4. Rối loạn quá trình phân hủy glucose (glucolysis)

Rối loạn quá trình phân hủy glucose xảy ra trong những trường hợp sau:

- Quá thừa hoặc thiếu một số hormon.
- Rối loạn các hệ thống enzym.
- Rối loạn chuyển hóa điện giải, chủ yếu là  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ , và chất đối kháng với  $\text{Na}^+$  và  $\text{K}^+$ .

#### 4.5. Những rối loạn bẩm sinh hoặc mắc phải ở các bộ phận bảo đảm cho tổng hợp và tiết insulin

ADN, ribosom, ARN mã thông tin và truyền đạt thông tin, hoặc thiếu các aa cần thiết để tổng hợp insulin, đặc biệt là leucin và arginin.

#### **4.6. Rối loạn quá trình chuyển từ proinsulin thành insulin**

Vì rối loạn này có thể đưa vào máu tuần hoàn chuỗi beta - insulin và proinsulin. Ở trong máu chuỗi beta - insulin sẽ kết hợp với albumin thành một chất mà Vallance và Owen gọi là synalbumin. Đây là chất kháng insulin, có tác dụng ngăn cản tác dụng của insulin trên tổ chức cơ, ngăn cản quá trình oxy hóa của glucose.

#### **4.7. Rối loạn quá trình tách insulin từ các hạt beta của tế bào beta đảo Langerhans và cản trở quá trình chuyển insulin vào trong khoang giữa tế bào**

#### **4.8. Rối loạn quá trình vận chuyển insulin từ khoang giữa tế bào vào trong lưới mao mạch**

#### **4.9. Tế bào beta mất tính nguyên vẹn do u, nang (kyste), chấn thương, xơ hóa, viêm tụy**

Thường gặp trong lâm sàng thể ĐTĐ xảy ra do ung thư tụy tạng, ung thư nướu Vater, viêm tụy mủ cấp.

Tổn thương tế bào beta có thể do phản ứng miễn dịch vì tiêm insulin. Viêm các tế bào đảo tụy (insulitite) nếu không được điều trị thì sẽ làm cho chức năng tiết insulin giảm. Mặc dù còn phải tiếp tục nghiên cứu, những insulitit do cơ chế miễn dịch có cơ sở để đề nghị, là một trong các yếu tố tham gia vào cơ chế bệnh sinh bệnh ĐTĐ.

### **5. QUÁ TRÌNH TIẾT INSULIN VÀ TÁC DỤNG CỦA INSULIN**

#### **5.1. Quá trình tiết của insulin**

Tuyến tụy người bình thường tiết khoảng 40 - 50 đơn vị insulin/ngày. Nồng độ insulin nền trong máu lúc đói ở người trung bình  $10\mu\text{U/ml}$  ( $0,4\text{ng/ml}$  hoặc  $69\text{pmol/l}$ ). Ở người bình thường insulin huyết tương ít khi tăng tới  $100\mu\text{U/ml}$  (600

pmol/l) sau bữa ăn thông thường. Nồng độ insulin ở máu ngoại vi bắt đầu tăng 8 - 10 phút sau khi ăn và đạt tới đỉnh cao sau 30 - 45 phút, sau đó giảm nhanh cùng với giảm nồng độ glucose trong huyết tương sau khi ăn, và nồng độ glucose sẽ trở về giá trị ban đầu sau 90 - 120 phút.

- Tiết insulin trong điều kiện cơ bản: nghĩa là hiện tượng tiết insulin không chịu ảnh hưởng của những kích thích ngoại lai, là lượng insulin được tiết ra khi đói. Người ta đã biết rằng, nồng độ glucose dưới 80 - 100mg/dl (4,4 - 5,6 mmol/l) không kích thích giải phóng insulin, sự hiện diện của glucose là hết sức cần thiết đối với hầu hết những yếu tố điều hòa tiết insulin.

- Kích thích tiết insulin: Insulin được tiết để đáp ứng với những kích thích từ bên ngoài *in vivo*, là đáp ứng của tế bào  $\beta$  với thức ăn đưa từ ngoài vào cơ thể. Glucose là chất kích thích mạnh nhất để giải phóng insulin. Ở con chuột được truyền glucose thấy có hai pha giải phóng insulin.

Khi glucose máu tăng lên đột ngột sẽ xuất hiện pha sớm giải phóng insulin. Nếu nồng độ glucose vẫn giữ ở nồng độ cao như vậy thì giải phóng insulin sẽ hạ xuống dần dần, sau đó lại bắt đầu tăng lại để đạt được nồng độ bền vững (pha muộn). Tuy nhiên, nồng độ insulin được duy trì ở nồng độ glucose cao kéo dài ( $\geq 4$  giờ *in vitro* hoặc  $> 24$  giờ *in vitro*) sẽ làm mất tính nhạy cảm và không hồi phục được của tế bào beta với glucose.

Glucose đi vào tế bào beta bằng khuếch tán thụ động, sự khuếch tán này có sự tham gia của một protein màng đặc biệt, đó là glucose transporter - 2 (GLUT<sub>2</sub>).

Vì ái lực của GLUT<sub>2</sub> với glucose tương đối thấp, do vậy nó chỉ vận chuyển glucose trong tình trạng nồng độ glucose máu tăng như sau khi ăn.

## 5.2. Cơ quan thụ cảm (receptor) và tác động của insulin

Tác động của insulin bắt đầu bằng sự gắn insulin với receptor trên bề mặt của màng tế bào đích (xin đọc thêm ở các phần sau về tác động của insulin, kháng insulin), nhiều tế bào của cơ thể hình như cũng có receptor tiếp nhận đặc hiệu insulin trên bề mặt. Trong tổ chức mỡ, gan và các tế bào cơ, khi gắn insulin với receptor sẽ xảy ra hàng loạt phản ứng sinh học của tổ chức này với insulin. Các receptor gắn với insulin rất nhanh, tính đặc hiệu cao, ái lực mạnh đủ để gắn một số lượng phân tử cực nhỏ. Người ta đã xác định được receptor tiếp nhận insulin là những glycoprotein màng gồm hai tiểu đơn vị. Tiểu đơn vị alpha, có trọng lượng phân tử lớn là 130.000, nằm ở ngoài tế bào, tham gia vào quá trình gắn với phân tử insulin.

Tiểu đơn vị beta, có trọng lượng phân tử nhỏ hơn là 90.000, nằm trong bào tương chứa tyrosinkinase, enzym tyrosinkinase được hoạt hóa trong quá trình insulin gắn với receptor và đưa đến quá trình tự hoạt hóa bản thân các tiểu đơn vị beta.

Sau khi gắn với receptor, insulin có hai cách tác động.

- Cách thứ nhất: tham gia vào quá trình phosphoryl hóa xuất phát từ vùng kinase được hoạt hóa, vùng này tạo ra khoang trong tế bào của các protein, bao gồm chất vận chuyển glucose 4 - GLUT<sub>4</sub> (glucose transporter 4), transferrin, receptor tiếp nhận lipoprotein tỉ trọng thấp và receptor tiếp nhận yếu tố tăng trưởng giống insulin II (IGF<sub>II</sub>). Những protein này được vận chuyển tới bề mặt tế bào trong bữa ăn, tạo điều kiện vận chuyển các chất dinh dưỡng vào trong các tổ chức đích của insulin, kích thích sự phát triển bằng cách chuyển IGF<sub>II</sub> lưu hành trong máu đến receptor trên bề mặt tế bào. Theo cách tác động này, những thiếu sót di truyền sau receptor tiếp nhận insulin sẽ gây nên tình trạng kháng insulin sau receptor. Những thiếu sót đó có thể là:

+ Bất thường ở các enzym chịu trách nhiệm phosphoryl hóa protein vận chuyển glucose, như đột biến bất thường bản thân protein vận chuyển glucose hoặc bất thường trong quá trình vận chuyển của nó.

+ Chính bất thường các enzym phosphatase có thể là nguyên nhân làm chậm quá trình phục hồi lại bình thường receptor tiếp nhận insulin ở vị trí của nó trên bề mặt màng tế bào, kết quả là gây nên kháng tác dụng của insulin sau này.

- Cách thứ hai: thủy phân (hydrolysis) của glycolipid màng bởi hoạt tính của enzym phospholipase C kích thích insulin. Những chất truyền tin thứ cấp mạnh như inositol monophosphat hoặc diacylglycerol có thể làm trung gian cho đáp ứng trong tế bào đối với insulin. Diacylglycerol kích thích quá trình phosphoryl hóa trong tế bào bằng hoạt hóa protein kinase C.

Những bất thường của receptor tiếp nhận insulin về nồng độ, về ái lực hoặc cả hai đều sẽ ảnh hưởng đến tác động của insulin.

### 5.3. Cơ chế tác dụng của insulin

Insulin là một hormon mạnh, có tác dụng nhiều mặt. Bằng trực tiếp hay gián tiếp nó có tác dụng trên cấu trúc, chức năng của các cơ quan trong cơ thể, đến mỗi một cấu trúc sinh hóa.

Tác dụng của insulin mạnh hay yếu phụ thuộc trước hết vào:

- Khối lượng insulin được tiết ra.
- Phân bố của insulin.
- Loại (týp) insulin.
- Số lượng insulin kết hợp với các receptor đặc hiệu của nó.
- Loại và số lượng các chất dinh dưỡng trong và ngoài tế bào.
- Các loại ion và nồng độ của chúng.



- Số lượng và loại các hormon khác.

Chức năng chủ yếu của insulin là kích thích phản ứng đồng hóa các chất carbohydrat, lipid, protid và acid nucleic. Insulin làm xúc tác để tạo nên các phân tử lớn (macromolecule) trong tế bào, chính các macromolecule này sẽ được sử dụng trong cấu trúc của tế bào.

- Tích trữ năng lượng.
- Điều hòa nhiều chức năng của tế bào.

Insulin có tác dụng kích thích để tổng hợp protein từ aminoacid, tổng hợp các acid nucleic từ mononucleotid, tổng hợp polysaccharid từ monosaccharid, và tổng hợp lipid từ các acid béo.

Có thể tóm tắt một số tác dụng chính của insulin như sau:

- Insulin sẽ làm tăng:
  - + Vận chuyển glucose qua màng tế bào.
  - + Tăng hoạt tính ATPase.
  - + Tăng quá trình oxy hóa glucose.
  - + Tăng tạo protein.
  - + Tăng quá trình tạo ATP, ADN và ARN.
- Insulin sẽ làm giảm:
  - + Giảm phân hủy glucose, lipid, protid.
  - + Giảm quá trình tân tạo glucose (gluconeogenesis).
  - + Giảm quá trình tạo ure và ceton.

Một số tác dụng của insulin là ức chế hình thành AMP vòng và đây là nguyên nhân làm giảm hoạt tính của proteinkinase, giảm sự phosphoryl hóa, nhưng lại tăng hoạt tính của một số enzym không tham gia vào quá trình phosphoryl hóa. Các enzym này có thể sẽ kích thích sự đồng hóa (anabolism) như tạo

glycogen, protein, lipid, tăng số lượng acid nucleic và gián phân (mitogenesis).

Insulin không có tác dụng kích thích vận chuyển glucose vào trong tế bào hồng cầu hoặc trong tế bào não. Insulin cũng không có tác dụng trên quá trình tái hấp thu glucose ở ống thận hoặc quá trình hấp thu glucose của các chất nhầy tại ruột.

- *Tác dụng của insulin tại gan*

Cơ quan quan trọng mà insulin đến trước hết từ dòng máu là gan. Insulin có hai cách tác động trên gan:

- Insulin kích thích quá trình đồng hóa:

- + Kích thích tổng hợp và dự trữ glycogen, đồng thời ngăn cản quá trình thoái giáng glycogen. Gan là cơ quan dự trữ glycogen nhiều nhất (100 - 110g glycogen), tương đương với 440 kcal năng lượng.

- + Insulin làm tăng tổng hợp protein, triglycerid và hình thành VLDL (very low density lipoprotein) trong gan.

- + Insulin ức chế quá trình tân tạo đường, kích thích phân hủy glucose thông qua tác dụng của nó trên các enzym trong quá trình phân hủy glucose.

- Insulin ức chế quá trình dị hóa

- Insulin tác động để phục hồi quá trình dị hóa giai đoạn sau hấp thụ bằng cách ức chế quá trình phân hủy glycogen, quá trình tạo ceton và quá trình tân tạo đường.

- *Tác dụng của insulin trên tổ chức cơ*

- Insulin kích thích tổng hợp protein trong cơ bằng cách tăng vận chuyển a.a, cũng như kích thích tổng hợp protein trong ribosom.

- Insulin kích thích tổng hợp glycogen để thay thế, bổ sung cho lượng glycogen đã cung cấp cho hoạt động của cơ, làm tăng hoạt tính của glycogen synthase và ức chế hoạt tính của

glycogen phosphorylase. Ở nam giới khỏe mạnh bình thường, nặng 70 kg, trong tổ chức cơ dự trữ tới 500 - 600g glycogen, nhưng trong cơ không có enzym glucose - 6 - phosphatase nên cơ không thể sử dụng glucose nguồn gốc từ máu, trừ trường hợp gan cung cấp gián tiếp bằng lactat để sau đó chuyển thành glucose.

#### • Tác dụng của insulin tổ chức mỡ

Mỡ dưới dạng triglycerid là thức ăn hiệu quả nhất về cung cấp năng lượng, mỡ cung cấp 9kcal/gam chất dự trữ, trong khi đó đạm và đường chỉ cung cấp được 4kcal/gam. Ở người nam giới khỏe mạnh nặng 70kg lượng năng lượng của tổ chức mỡ vào khoảng 100.000 kcal.

Insulin tác động để tích trữ triglycerid trong tế bào mỡ bằng nhiều cơ chế:

- Insulin cảm ứng tạo lipoprotein lipase, enzym này gắn với các tế bào nội mạc trong tổ chức mỡ và lưới mao mạch, nó làm thủy phân triglycerid từ các lipoprotein lưu hành trong máu.

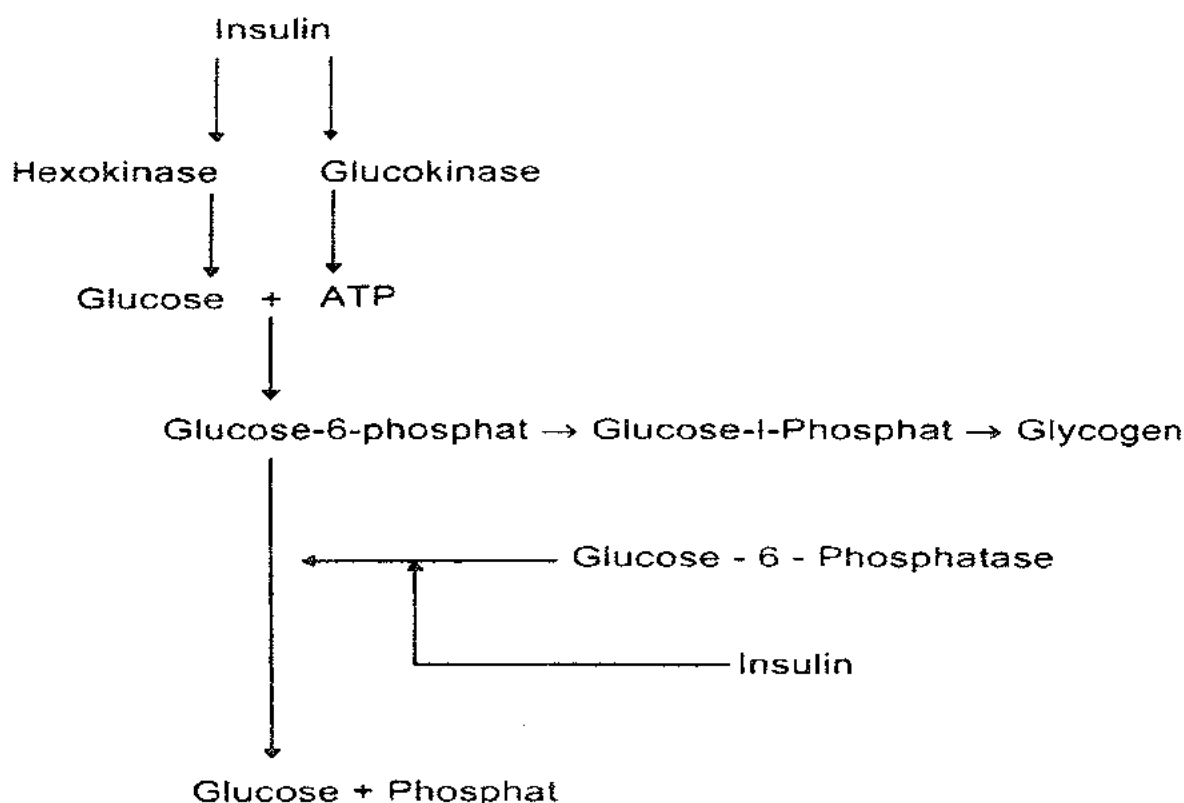
- Bằng cách tăng vận chuyển glucose vào trong các tế bào mỡ, insulin làm tăng tính khả dụng của  $\alpha$ - glycerol - phosphat - là chất tham gia vào quá trình este hóa acid béo tự do thành triglycerid.

- Insulin kìm hãm hiện tượng phân hủy mỡ (lipolysis) trong tế bào của các triglycerid dự trữ bằng ức chế enzym lipase trong tế bào, enzym này được gọi là lipase miễn cảm hormon.

#### • Tác dụng của insulin đối với chuyển hóa đường

Khi tác dụng trên màng tế bào tổ chức cơ, insulin làm tăng tính thấm của tổ chức đó, làm cho tốc độ vận chuyển glucose vào trong tế bào nhanh hơn. Ngay lập tức sau khi vào trong tế bào, glucose được ATP phosphoryl hóa ở vị trí thứ 6 với sự có mặt của hexokinase và  $Mg^{++}$  tạo nên glucose - 6 - phosphat (G - 6 - P). Đây

là hợp chất chìa khóa quan trọng trong quá trình chuyển hóa glucose. G - 6 - P được biến đổi tiếp thành glucose - 1 - phosphat (G - 1 - P) và sau đó là glycogen được tích lại trong cơ.



**Sơ đồ 1.2. Tác dụng của Insulin**

Khi hoạt tính của enzym glucose - 6 - phosphatase tăng có thể chuyển G - 6 - P thành glucose + phosphat. Insulin có tác dụng ức chế enzym này, khi thiếu insulin, enzym này tăng, quá trình tạo glucose càng tăng, G - 6 - P có thể đi vào quá trình oxy hóa để cung cấp năng lượng cho rất nhiều quá trình sinh hóa xảy ra trong tế bào.

Như vậy khi thiếu insulin sẽ xảy ra những rối loạn sau đây:

- Làm chậm quá trình phosphoryl hóa glucose do giảm hoạt tính của hexokinase và mất hoàn toàn hoạt tính của glucokinase, vì vậy glucose từ ngoài vào vẫn ở trong trạng thái tự do.

- Thiếu insulin, glucose phosphatase tăng hoạt tính. Vì vậy, một số G - 6 - P đã được tạo nên bị phân hủy (để tách G - 6 - P thành glucose và phosphat), kết quả là tăng glucose máu, cơ thể sẽ ở trong tình trạng đảo lộn: trong máu thì glucose cao, nhưng trong tế bào lại thiếu glucose.

- Thiếu insulin sẽ tăng quá trình phân hủy lipid, các acid béo không được oxy hóa dần để đến chất cuối cùng vào chu trình Krebs. Một phân acid acetic có coenzym A chuyển thành acid acetoacetic và sau đó chuyển thành aceton.

- Khi thiếu insulin, các quá trình tăng, giảm do tác dụng của insulin sẽ bị rối loạn.

## 6. CÁC PROTEIN VẬN CHUYỂN GLUCOSE

Oxy hóa glucose là con đường cung cấp năng lượng chủ yếu cho nhiều tế bào của cơ thể, đặc biệt đối với chức năng não, vì các màng tế bào không có khả năng thấm đối với các phân tử ưa nước như glucose, tất cả các tế bào đòi hỏi phải có những protein mang để vận chuyển glucose qua hai lớp lipid (lipid bilayers) vào cytosol; trong khi ruột và thận có chất đồng vận chuyển Na - glucose phụ thuộc năng lượng, tất cả các tế bào khác có các chất vận chuyển không phụ thuộc năng lượng, chúng tạo thuận lợi cho việc khuếch tán glucose từ nồng độ cao sang nồng độ thấp qua màng tế bào. Ít nhất có 5 chất vận chuyển glucose được nghiên cứu nhiều nhất, mỗi một chất vận chuyển có ái lực khác nhau đối với glucose, chúng được đặt tên GLUT<sub>1</sub> (glucose transporter 1), GLUT<sub>2</sub>, GLUT<sub>3</sub>, GLUT<sub>4</sub>, GLUT<sub>5</sub>. Đặc điểm của mỗi một chất đó như sau:

### 6.1. GLUT<sub>1</sub>

Có trong tất cả các tổ chức của người, hình như nó là chất trung gian hấp thu glucose cơ sở, vì GLUT<sub>1</sub> có ái lực rất cao đối với glucose, nên nó có khả năng vận chuyển glucose khi nồng độ glucose tương đối thấp như đã thấy trong trạng thái cơ sở (basal

state), vì vậy GLUT<sub>1</sub> là thành phần quan trọng của hệ thống mạch máu não (hàng rào chắn máu não) để bảo đảm vận chuyển một cách đầy đủ glucose huyết tương vào trong hệ thống thần kinh trung ương.

## 6.2. GLUT<sub>2</sub>

GLUT<sub>2</sub> có ái lực rất thấp với glucose, nó tác động như là một chất vận chuyển chỉ khi nồng độ glucose huyết tương tương đối cao, như sau khi ăn, GLUT<sub>2</sub> là chất vận chuyển chính glucose trong tế bào beta tụy và tế bào gan, sự khuếch tán của glucose vào trong các tế bào này chỉ dễ dàng khi có nồng độ glucose vào trong máu tăng, điều đó ngăn cản được sự hấp thu glucose của gan hoặc tiết insulin không thích hợp ở trạng thái cơ sở hoặc trong khi đói.

## 6.3. GLUT<sub>3</sub>

Cũng có trong tất cả các tổ chức, là chất vận chuyển chính glucose trên bề mặt tế bào thần kinh. GLUT<sub>3</sub> cũng có ái lực rất cao với glucose và có trách nhiệm vận chuyển glucose từ dịch não tủy vào trong các tế bào thần kinh.

## 6.4. GLUT<sub>4</sub>

Có trong tổ chức cơ và tổ chức mỡ, khu trú chủ yếu trong các vách ngăn trong tế bào, nó thực hiện chức năng vận chuyển glucose khi nhận được những tín hiệu sau khi insulin kết hợp với receptor trên màng tế bào; GLUT<sub>4</sub> được vận chuyển đến màng tế bào để thực hiện chức năng vận chuyển của mình.

## 6.5. GLUT<sub>5</sub>

Có trên niêm mạc ruột của các tế bào ruột non người và tinh trùng, nó là chất vận chuyển chủ yếu của fructose.

## 7. VAI TRÒ CỦA MỘT SỐ HORMON TRONG CƠ CHẾ BỆNH SINH BỆNH ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

### 7.1. Glucagon

Sinh tổng hợp: gen của glucagon tụy nằm ở chromosom - 2 của người, là một chuỗi polypeptid đơn gồm có 29 a.a, có trọng lượng phân tử là 3485. Glucagon được tổng hợp trong tế bào alpha (viết tắt là tế bào A) của đảo tụy, nó được tách ra từ một tiền chất (proglucagon), trong proglucagon có một vài peptid liên hệ khác như peptid liên hệ glicentin related polypeptid - (GRP), peptid 1 giống glucagon (glucagon - like - peptid 1 -  $GLP_1$ ) và glucagon like peptid 2 ( $GLP_2$ ). Hai thành phần Glicentin - related polypeptid (GRP) và glucagon có tất cả 69 a.a, các a.a này có trong thành phần của glicentin, là một hormon được tiết ra tại ruột non, tụy không tiết hormon này. Hai chất  $GLP_1$  và  $GLP_2$  tăng lên sau khi ăn.

$GLP_1$  khi cắt bớt 6 a.a đầu tiên trong số 37 a.a của nó  $GLP_1$  (7 - 37), là một chất kích thích rất mạnh tế bào beta tụy và là yếu tố sinh lý chủ yếu của ruột (incretin), nó làm tăng tiết insulin bởi kích thích glucose sau khi ăn.  $GLP_1$  (7 - 37) được tiết ra từ các tế bào L nhỏ tá tràng trong bữa ăn hỗn hợp.  $GLP_1$  (7 - 37) tác dụng mạnh hơn glucagon nhiều lần, nó như là một chất kích thích tiết insulin. Ngược lại,  $GLP_1$  có đầy đủ 37 a.a, (1 - 37) và  $GLP_2$  thì lại không có tác dụng kích thích tiết insulin.

Ở người bình thường, nồng độ glucagon lúc đói trong huyết thanh đo bằng phương pháp miễn dịch, trung bình là 75pg/ml (25pmol/l). Chỉ có 30 - 40% trong số này là glucagon của tụy, phần còn lại là những hợp chất không đồng nhất của những phân tử có phân tử lượng cao như proglucagon, glicentin,  $GLP_1$  đã mất 6 a.a đầu,  $GLP_2$ .

Thời gian bán hủy của glucagon tụy từ 3 - 6 phút, chuyển hóa chủ yếu của glucagon ở gan và thận. Glucose ức chế tiết

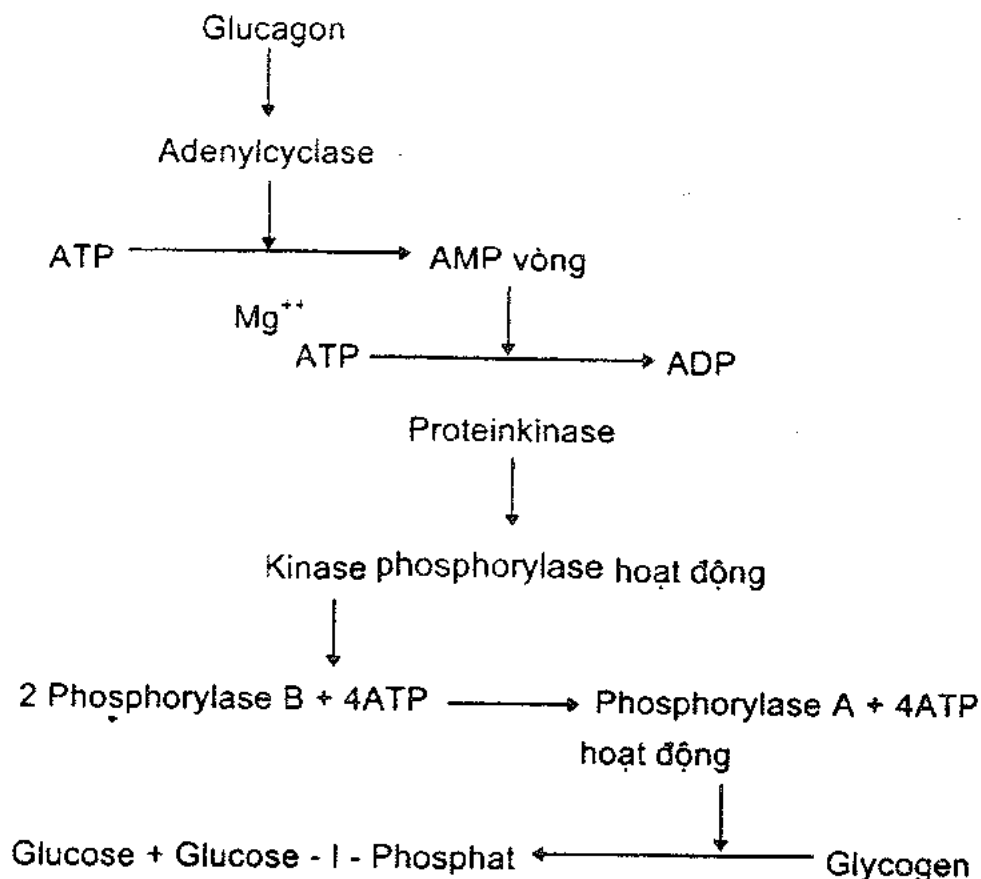
glucagon, ngược lại glucose kích thích tiết insulin. Người ta cũng chưa rõ, có phải tác động của glucose đối với glucagon là trực tiếp trên tế bào A hay là thông qua việc giải phóng insulin hoặc somatostatin, cả hai hormon này đều có tác dụng ức chế tiết của tế bào A.

Ngoài ra  $\gamma$  aminobutyric acid (GABA) được tiết ra từ tế bào beta, và receptor của acid này nằm trên tế bào A có thể tham gia vào việc ức chế tiết của tế bào A trong khi kích thích tế bào beta.

Nhiều a.a kích thích giải phóng glucagon ở những mức độ khác nhau, ví dụ: arginin kích thích giải phóng cả glucagon và insulin, các a.a khác (như alanin) kích thích chủ yếu tiết glucagon, leucitin kích thích mạnh giải phóng insulin, không có tác dụng kích thích giải phóng glucagon. Một số chất kích thích tiết glucagon là: catecholamin, các hormon đường tiêu hóa như cholecystinin (CCK), gastrin, peptid ức chế dạ dày (gastric inhibitory polypeptid (GIP), glucorticoid, kích thích giao cảm và phó giao cảm đều kích thích giải phóng glucagon, điều này hết sức quan trọng trong việc làm tăng đáp ứng của tế bào A đối với tình trạng hạ đường huyết.

Cũng như các hormon khác, trước hết glucagon hoạt hóa adenylcyclase nằm trong màng trong tế bào. Dưới tác dụng này, ATP sẽ chuyển thành AMP vòng. AMP vòng một lần nữa dưới tác dụng của ATP chuyển proteinkinase hoạt động thành kinase -phosphorylase hoạt động. Dưới tác động của enzym này, khi có tham gia của 4 phân tử ATP, phosphorylase B không hoạt động chuyển thành phosphorylase A hoạt động. Chính phosphorylase A này sẽ phân ly phospho của glycogen để cho glucose tự do.





**Sơ đồ 1.3. Tác dụng của glucagon.**

Như vậy, glucagon kích thích hoạt động tạo glucose từ glycogen, quá trình ngược lại do insulin tác động.

Nếu như insulin làm tăng vận chuyển glucose từ dạng tự do vào trong tế bào, thì ngược lại glucagon lại chuyển glycogen vào tế bào thành glucose tự do để đi vào các khoang gian bào và vào máu. Glucagon là yếu tố làm tăng đường máu nội sinh, nó có thể làm tăng đường máu ngay cả khi glucose không được đưa từ ngoài vào.

Glucagon cũng có tác dụng ngược với insulin trên chuyển hóa lipid, insulin làm tăng nhanh quá trình chuyển hóa lipid, thì glucagon làm tăng quá trình phân hủy lipid và tích lại trong máu các sản phẩm của chuyển hóa lipid, là nguồn gốc tạo thể ceton - là nguyên nhân của hôn mê do tăng ceton máu.

Ở người, vì hệ thống nội tiết hoàn chỉnh, nên tương quan giữa insulin và glucagon chỉ có cảm giác như là chất đối kháng, trong chừng mực nào đó là những chất hỗ trợ cho nhau. Ví dụ: khi nồng độ glycogen trong máu giảm, glucagon có tác dụng chuyển glycogen trong gan sang thể glucose tự do, đưa vào trong máu, trong tổ chức cơ để đáp ứng nhu cầu hoạt động sống của tế bào dưới tác dụng của insulin. Đối với chuyển hóa lipid cũng vậy. Nhưng sự điều chỉnh này sẽ bị rối loạn khi có những quá trình bệnh lý, đặc biệt khi thiếu insulin. Khi thiếu insulin thì glucagon thường tăng tiết, trong trường hợp này có thể sẽ lâm vào những rối loạn rất nặng nề: thiếu insulin sẽ tăng glucose và các sản phẩm chuyển hóa lipid. Tăng glucagon lại càng tăng quá trình tạo glucose và các sản phẩm phân hủy của chuyển hóa lipid. Vì vậy, các tác giả (Unger et al, Buchanan, Mc. Carroll) cho rằng, hiện tượng tăng đường máu ở bệnh nhân ĐTD, có vai trò quan trọng bậc nhất là glucagon.

Bất kỳ tăng đường huyết do bệnh ĐTD hay tăng đường huyết không phải do bệnh ĐTD (như chấn thương, do bỏng và nhiều nguyên nhân khác) đều xảy ra trên cơ sở tăng glucagon.

Người ta cũng phát hiện thấy glucagon không chỉ được tiết ra từ tế bào alpha tụy, mà còn được tiết ra ở tế bào alpha của đáy dạ dày. Glucagon của tế bào alpha dạ dày cũng có chức năng giống như glucagon của tụy như đã trình bày trên đây.

Tỷ số insulin/glucagon có ảnh hưởng đến những cơ quan đích quan trọng, nó điều chỉnh quá trình phosphoryl hóa (phosphorylation) hoặc quá trình loại bỏ phospho (dephosphorylation) (từng quá trình một hoặc cả hai) của những enzym quan trọng tham gia trong quá trình chuyển hóa năng lượng.

Ngoài ra, tỷ số này làm tăng hoặc làm giảm số lượng đích thực của những enzym nhất định, bằng cách đó kiểm tra được

sự di chuyển của các chất dinh dưỡng này đi vào hoặc đi ra khỏi những nơi dự trữ.

## 7.2. Catecholamin

Adrenalin cũng có tác dụng làm tăng đường máu bằng cách: tăng phân hủy glycogen trong gan và cơ, tăng phân hủy lipid. Cơ chế tác dụng của adrenalin cũng giống như glucagon.

## 7.3. Vai trò của hormon tăng trưởng (GH)

- Trong thực nghiệm: Haussay, Biosotii Young... tiêm tinh chất tuyến yên cho súc vật gây được bệnh ĐTD, sau đó đã xác định được tác dụng chính là do GH. Nếu tiêm GH trong thời gian ngắn sẽ gây được rối loạn chuyển hóa glucid tạm thời. Nếu như tiêm kéo dài, khi ngừng tiêm GH thì ĐTD vẫn kéo dài vĩnh viễn.

- Trong lâm sàng: thường gặp bệnh nhân to đầu chi (acromegalia) có kèm theo bệnh ĐTD. Hơn nữa, điều trị bệnh to đầu chi, làm giảm hoặc ngừng hoạt động tiết GH sẽ làm giảm quá trình bệnh lý các vi mạch máu do ĐTD (diabetic microangiopathy).

- Cơ chế tác dụng của GH trong quá trình chuyển hóa ở bệnh nhân ĐTD chưa rõ và rất khác nhau. Một mặt, làm tăng tiết insulin và tăng sử dụng glucose ở tổ chức lipid, mặt khác, GH làm tăng điều động glucose từ gan, tạo chất ức chế beta lipoprotein do phản ứng hexokinase ức chế quá trình oxy hóa ngoại vi trong cơ, và kéo dài quá trình chuyển từ glucose sang lipid, hoạt hóa enzym insulinase của gan.

Khi tiêm (hay tiết) GH kéo dài, với nồng độ cao sẽ làm kiệt sức tế bào beta đảo Langerhans, và đây là nguyên nhân đưa đến bệnh ĐTD vĩnh viễn.

- Đối với chuyển hóa lipid, GH làm tăng quá trình phân hủy lipid, tăng nồng độ acid béo không este hóa trong máu.

- Đối với chuyển hóa protid, GH làm tăng quá trình tổng hợp protid. Nồng độ GH trong máu bệnh nhân ĐTĐ trong giai đoạn còn bù thường không thay đổi. Nhưng nếu máu toan hóa do tăng ceton thì nồng độ GH trong máu tăng nhiều.

Tăng GH trong máu thường thấy ở những bệnh nhân có rối loạn bệnh lý trong các vi mạch máu, và là nguyên nhân của hiện tượng kháng insulin ở bệnh nhân ĐTĐ.

#### **7.4. Vai trò của ACTH**

ACTH tác dụng trên chuyển hóa glucose là do tăng tiết glucocorticoid vỏ thượng thận. Tăng tiết glucocorticoid sẽ làm tăng glucose huyết, khi tăng thường xuyên sẽ gây ra ĐTĐ do thượng thận như trong bệnh Cushing, u thượng thận tiết corticoid (corticosteroma). Trong điều trị nếu dùng corticoid liều cao, kéo dài cũng có thể gây nên ĐTĐ.

Cơ chế chủ yếu của glucocorticoid trên chuyển hóa glucose như sau:

- Glucocorticoid dị hóa các a.a tạo glycogen và đồng thời có tác dụng tạo glucose mới từ các a.a đó.
- Tác dụng ngược lại với tác dụng của insulin:
  - + Giảm quá trình chuyển glucose qua màng tế bào.
  - + Hoạt hóa enzym glucose - 6 - phosphatase.
  - + Ức chế enzym hexokinase của gan.

Nhưng khi chức năng của tế bào beta đảo Langerhans bình thường, thì tác dụng tăng glucose huyết của ACTH (hay glucocorticoid) sẽ không rõ ràng. Chính vì glucocorticoid có tác dụng làm tăng đường huyết khi suy chức năng tế bào beta, nên tác dụng này được dùng để làm test để chẩn đoán tình trạng rối loạn dung nạp glucose. Cũng vì trong tình trạng stress một số lượng khá lớn corticoid được tiết ra, nên những người có rối

loạn dung nạp glucose (tiền ĐTD, ĐTD chưa có triệu chứng lâm sàng) có thể chuyển thành ĐTD lâm sàng.

### 7.5. Vai trò của TSH

Tác dụng thông qua T3 - T4 làm tăng glucose máu. Cơ chế tác dụng chủ yếu của T3 - T4 trên chuyển hóa glucose là:

- Làm tái hấp thu nhanh glucose trong ống tiêu hóa.
- Tăng tân tạo glucose từ các sản phẩm phân hủy protid (ví dụ prolin).
- Tăng điều động glucose từ gan vào máu
- TSH làm tăng tốc độ chuyển hóa của insulin, hoạt hóa enzym insulinase.

Vì vậy, trong lâm sàng bệnh cường chức năng tuyến giáp thường có tăng glucose trong máu, mặc dù chuyển hóa glucose trong bệnh này rất mạnh.

### 7.6. Somatostatin

Gen của somatostatin nằm trên cánh dài của chromosom - 3, tiền chất của somatostatin có 116 amino - acid, peptid là preprosomatostatin, từ đây, các carboxyl tận cùng được tách ra để thành hormon somatostatin là đa peptid vòng có 14 a.a, với trọng lượng phân tử 1640. Ở tụy tạng người, somatostatin được tiết ra từ tế bào D, nằm ở ngoại vi các tiểu đảo tụy.

Somatostatin trước hết được phát hiện trong vùng hypothalamus và đặt tên cho nó là do khả năng của somatostatin kìm hãm giải phóng hormon tăng trưởng (GH), về sau somatostatin còn được phát hiện trong một số tổ chức nhiều vùng của não, ống tiêu hóa và tụy. Trong hệ thần kinh trung ương và trong tụy tạng, chủ yếu là somatostatin có 14 a.a (somatostatin - 14) nhưng có khoảng 5 -10% somatostatin trong não là somatostatin có 28 a.a (somatostatin - 28), gồm có vùng

amin tận cùng chứa 14 a.a và đoạn carboxyl tận cùng có somatostatin - 14.

Ở ruột non, 70 – 75% là somatostatin 28, chỉ có 25 -30% là somatostatin -14, trong khi tế bào D tụy tạng chỉ tổng hợp somatostatin -14.

Somatostatin - 28 có tác dụng ức chế GH và insulin gấp 10 lần hơn so với somatostatin -14, ngược lại somatostatin -14 có tác dụng ức chế glucagon mạnh hơn.

Các yếu tố kích thích để giải phóng insulin như glucose, arginin, các hormon ống tiêu hóa và tolbutamid cũng kích thích giải phóng somatostatin.

Vai trò của somatostatin thực ra chưa hiểu hết, vai trò chủ yếu của nó có lẽ là tác dụng cận tiết đến các tế bào đảo tụy và tổ chức của ống tiêu hóa. Nồng độ sinh lý ở người bình thường ít khi vượt quá 80pg/ml (49pmol/l). Somatostatin đưa từ ngoài vào có thể chuyển hóa rất nhanh, thời gian bán hủy của nó chỉ dưới 3 phút.

Hiện nay, đã xác định được có ít nhất 5 receptor tiếp nhận somatostatin (somatostatin receptor - SSTR) được đánh số từ 1 đến 5 (SSTR 1 - 5), chúng là những receptor cặp đôi với protein G (G.protein - couple receptors) với 7 vùng cặp trên màng tế bào. Các receptor này biến đổi trong giới hạn từ a.a 364 đến 418 (trong đó có 105 a.a không biến đổi), chúng được phát hiện thấy trong hệ thần kinh trung ương và nhiều nơi khác ở các tổ chức ngoại vi như tuyến yên, ruột non, tụy tạng.

Các receptor này bằng cách hoạt hóa enzym tyrosin phosphatase, làm mất phospho của protein (dephosphorylating protein), do vậy sẽ làm cản trở quá trình tiết của somatostatin. Khi somatostatin gắn với SSTR<sub>5</sub> sẽ ức chế tiết insulin, khi gắn với SSTR<sub>2</sub>, somatostatin kìm hãm tiết hormon tăng trưởng, điều này giải thích tại sao octreotid, một chất giống somatostatin lại có tác dụng mạnh trong điều chỉnh tiết hormon tăng trưởng,

ngược lại không có ảnh hưởng trên chuyển hóa đường khi điều trị bệnh Acromegalia, vì nó có ái lực rất mạnh với SSTR<sub>2</sub> hơn là với SSTR<sub>5</sub>.

Somatostatin tác động bằng nhiều đường để kiểm chế sự vận chuyển các chất dinh dưỡng từ ống ruột non vào tuần hoàn, nó kéo dài thời gian trống dạ dày, giảm tiết acid dạ dày, giảm sản xuất gastrin, hạn chế tiết enzym tụy, giảm dòng máu trong lách và làm chậm hấp thu cylose.

Trên thực nghiệm người ta thấy rằng, ở con chó, trung hòa somatostatin bằng huyết thanh kháng somatostatin sẽ làm tăng hấp thu các chất dinh dưỡng. Điều đó chứng tỏ rằng, somatostatin vừa là hormon nội tiết vừa là hormon tác dụng cận tiết (paracrine effect).

## **8. VAI TRÒ CỦA POLYPEPTID TỤY VÀ AMYLIN**

### **8.1. Polypeptid của tụy (pancreatic polypeptid - PP)**

Các polypeptid tụy được phát hiện trong tế bào F nằm chủ yếu trong các đảo tụy phần dưới đầu tụy, đa peptid này có tất cả 36 a.a, trong lượng phân tử 42.000. Còn rất ít biết về sinh tổng hợp polypeptid này. Nồng độ của nó tăng trong máu để đáp ứng với bữa ăn hỗn hợp, tụy nhiên truyền glucose hoặc truyền triglycerid vào tĩnh mạch không làm tăng nồng độ PP trong máu, truyền a.a tĩnh mạch làm tăng PP rất ít. Cắt dây X sẽ làm mất đáp ứng với thức ăn.

Ở người khỏe mạnh, nồng độ của PP trung bình là  $24 \pm 4$  pmol/lít. PP tăng trong máu do nhiều yếu tố như tuổi già, uống rượu, ỉa lỏng, suy thận mạn tính, hạ đường huyết hay những rối loạn do viêm.

Nồng độ 300 pmol/lít, thường gặp ở hầu hết bệnh nhân có u tụy nội tiết như glucagonoma, VIPoma và các khối u tế bào F

tụy, trên 20% bệnh nhân có insulinoma và 1/3 có gastrinomas có nồng độ PP trên 300 pmol/lít.

Tác dụng sinh lý của PP chưa rõ.

## **8.2. Polypeptid dạng bột của đảo tụy (islet Amyloid polypeptid - IAPP) hay amylin**

IAPP hay amylin được xác định là peptid có 37 a.a, được tích trữ cùng với insulin trong tế bào  $\beta$  tụy, nhưng chỉ với tỉ lệ rất thấp so với insulin (khoảng 1%), nó cùng tiết với insulin để đáp ứng với glucose và các yếu tố kích thích đối với tế bào  $\beta$ . Chức năng của amylin chưa xác định được nhưng hình như nó gây ra sự lắng đọng các chất dạng tinh bột (amyloid) trong đảo tụy ở hầu hết bệnh nhân bị bệnh ĐTĐ tít 2. Các chất dạng tinh bột này là những sợi protein không hòa tan, thành phần chủ yếu là amylin và các peptid tiền chất của nó.

Cũng đã có ý kiến cho rằng, amylin gây nên tình trạng kháng insulin khi cho sinh vật thực nghiệm liều amylin trên sinh lý, nhưng hiện nay chưa chứng minh được trên người.

Đảo tụy của người lớn tuổi không bị bệnh ĐTĐ có chứa một số amyloid giống như người bị bệnh ĐTĐ, chỉ khác là với quy mô ít hơn. Quan sát này, cùng với sự thất bại trong việc xác định hiện tượng đột biến (mutation) của amylin ở bệnh nhân ĐTĐ tít 2 làm cho ta nghĩ rằng, sự lắng đọng quá nhiều chất dạng tinh bột (amyloid) trong đảo tụy bệnh nhân ĐTĐ tít 2 là do rối loạn về di truyền trực tiếp tạo nên phân tử amylin bất thường.

## **9. VAI TRÒ CỦA MỘT SỐ YẾU TỐ KHÔNG PHẢI HORMON TRONG CƠ CHẾ BỆNH SINH ĐÁI THÁO ĐƯỜNG**

### **9.1. Rối loạn di truyền**

Rất nhiều tác giả cho rằng, những rối loạn di truyền hoạt tính của enzym phân hủy protein (các enzym này có tác dụng tách



C-peptid và giải phóng phân tử insulin) có ý nghĩa rất lớn trong cơ chế bệnh ĐTĐ. Khi nồng độ proinsulin, các thể trung gian, và C-peptid tăng trong máu thì nồng độ insulin lại rất thấp.

## **9.2. Kháng thể kháng insulin khi tiêm insulin không tinh khiết**

## **9.3. Lipoprotein**

Có tác dụng kháng insulin: loại lipoprotein đã phát hiện thấy ở những con vật thí nghiệm gây ĐTĐ bằng alloxan, ĐTĐ do tăng GH kéo dài. Những bệnh nhân khi có tình trạng hạ đường huyết kéo dài, nặng (ví dụ: khi hạ đường huyết do gây sốc để điều trị bệnh tâm thần), lipoprotein ngăn cản insulin hoạt hóa hexokinase khi tạo nên những phức hợp với GH và glucocorticoid.

## **9.4. Acid béo không este hóa**

Nồng độ acid béo không este hóa thường thấy tăng trong máu bệnh nhân ĐTĐ và có thể là một trong những yếu tố sinh bệnh ĐTĐ.

## **9.5. Biến đổi tốc độ phân hủy insulin**

Đặc biệt rối loạn phân hủy tại gan. Trong gan có nhiều hệ thống enzym có tác dụng trên từng giai đoạn khác nhau của quá trình thoái hóa insulin. Những bệnh nhân ĐTĐ, hoạt tính của các enzym này có thể bị biến đổi.

Thời gian phân hủy của insulin, một mặt phụ thuộc vào tốc độ và cường độ tiết insulin, mặt khác phụ thuộc vào sự phân hủy của nó ở trong gan và ở các tổ chức ngoại vi. Thời gian bán hủy này khoảng 35 phút. Ở những con vật bị ĐTĐ, thời gian bán hủy của insulin thay đổi lớn hơn nhiều so với những con vật khác.

## Chương 2. PHÂN LOẠI NGUYÊN NHÂN BỆNH ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

---

### 1. PHÂN LOẠI

#### 1.1. Đái tháo đường tít 1

Là bệnh do tế bào beta tụy bị phá hoại đưa đến thiếu insulin hoàn toàn.

- Miễn dịch trung gian tế bào
- Không rõ nguyên nhân

#### 1.2. Đái tháo đường tít 2

ĐTĐ tít 2 có thể từ tình trạng kháng insulin là chính với thiếu insulin tương đối đến tình trạng thiếu hụt về tiết insulin là chủ yếu cùng với tình trạng kháng insulin.

#### 1.3. Các tít ĐTĐ đặc hiệu khác

##### 1.3.1. Thiếu hụt di truyền chức năng tế bào beta

- Chromosome 12. HNF - 1 $\alpha$ . (Thể MODY. 3).
- Chromosome 7. glucokinase (Thể MODY. 2).
- Chromosome 20. HNF - 4 $\alpha$ . (Thể MODY. 1).
- AND của ty lập thể (mitochondrial ADN).
- Các thể khác.

### **1.3.2. Thiếu hụt di truyền về tác động của insulin**

- Kháng insulin tít A.
- Hội chứng Leprechaunism.
- Hội chứng Rabson- Mendenhall.
- Đái tháo đường teo tổ chức mỡ (lipoatrophic diabetes).
- Các thể khác.

### **1.3.3. Bệnh tuyến tụy ngoại tiết**

- Viêm tụy.
- Chấn thương, cắt tụy toàn bộ.
- Ung thư tụy.
- Xơ nang tụy (cystic fibrosis).
- Nhiễm sắc tố sắt (hemochromatosis).
- Xơ sỏi tụy (fibrocalculous pancreatopathy).
- Các bệnh khác.

### **1.3.4. Các bệnh nội tiết**

- Bệnh to đầu chi.
- Hội chứng Cushing.
- U tế bào tiết glucagon (glucagonoma).
- U tủy thượng thận (pheochromocytoma).
- Cường giáp (hyperthyroidism).
- U tiết somatostatin.
- U tiết aldosteron.
- Các bệnh khác.

### **1.3.5. Thuốc hoặc hóa chất**

- Vacor.

- Pentamidin.
- Acid nicotinic.
- Hormon tuyến giáp.
- Diazoxid.
- Các chất đồng vận  $\beta$  adrenergic.
- Thiazid.
- Dilantin.
- Interferon  $\alpha$ .
- Các chất khác.

### **1.3.6. Nhiễm khuẩn**

- Bệnh sởi (rubella) bẩm sinh.
- Cytomegalovirus.
- Các loại nhiễm khuẩn khác.

### **1.3.7. Những thể ĐTĐ miễn dịch trung gian ít gặp**

- Hội chứng Stiff - man.
- Các kháng thể kháng receptor tiếp nhận insulin.
- Các thể khác.

### **1.3.8. Một số hội chứng di truyền kết hợp với ĐTĐ**

- Hội chứng Down.
- Hội chứng Klinefelter.
- Hội chứng Turner.
- Hội chứng Wolfam.

## 2. GIẢI THÍCH MỘT SỐ CHI TIẾT TRONG BẢNG PHÂN LOẠI ĐTĐ

- Cụm từ ĐTĐ phụ thuộc insulin (insulin - dependent Diabetes mellitus - IDDM) và ĐTĐ không phụ thuộc insulin (non - insulin - dependent Diabetes mellitus (NIDDM)). Hiện nay người ta không dùng vì những cụm từ trên gây ra sự nhầm lẫn, và phân loại như vậy dựa trên nhu cầu điều trị insulin hơn là theo cơ chế bệnh sinh.

- Cụm từ tít 1 và tít 2 ĐTĐ được giữ lại, các con số I và II bằng số La Mã trước đây được thay bằng số Ả Rập 1, 2 để tránh nhầm con số "II" sang số 11.

Đái tháo đường tít 1 gồm những trường hợp mà nguyên nhân trước hết là do phá hoại tế bào bêta, có xu hướng nhiễm toan ceton, cơ chế sinh bệnh liên quan đến quá trình tự miễn dịch. Khi không có những nguyên nhân kể trên ĐTĐ tít 1 được xếp vào một loại riêng: ĐTĐ tít 1 không rõ nguyên nhân (tít 1 idiopathic).

+ Đái tháo đường tít 1 không gồm nhưng thể bệnh tụy tế bào bêta cũng bị hủy hoại hoặc suy giảm chức năng nhưng trong cơ chế bệnh sinh không phải do tự miễn dịch đặc hiệu (như xơ nang tụy).

+ Hầu hết ĐTĐ tít 1 thường có các tự kháng thể sau đây: kháng thể kháng tế bào đảo tụy, kháng thể kháng GAD, IA - 2, IA - 2 $\beta$ , hoặc tự kháng thể kháng insulin. Các quá trình tự miễn dịch này sẽ phá hoại tế bào bêta. Những trường hợp không có bằng chứng về tự miễn, sẽ được xếp vào loại ĐTĐ tít 1 không rõ nguyên nhân.

- Đái tháo đường tít 2 chiếm tỉ lệ đa số trong thống kê chung bệnh ĐTĐ, cơ chế bệnh sinh chủ yếu của tít 2 là kháng insulin cùng với thiếu hụt về tiết insulin.

- Về bệnh ĐTD do kém dinh dưỡng (malnutrition related diabetes) được loại bỏ, vì tình trạng kém dinh dưỡng có thể ảnh hưởng đến sự xuất hiện của các tít khác của bệnh ĐTD, những bằng chứng về thiếu protein là nguyên nhân trực tiếp gây ra bệnh ĐTD thì chưa thuyết phục.

Bệnh xơ sỏi tụy (fibrocalculous pancreatopathy) trước đây được xếp vào một nhóm nhỏ của của ĐTD liên quan đến kém dinh dưỡng, nay được xếp vào “bệnh của tụy ngoại tiết”.

- Tình trạng rối loạn dung nạp glucose (impaired glucose Tolerance - IGT) được giữ nguyên khái niệm này. Tình trạng trung gian lúc đói được đặt tên là “rối loạn đường huyết lúc đói” (impaired fasting glucose - IFG).

- Đái tháo đường ở thời kì có thai (gestational diabetes mellitus - GDM) được giữ lại như định nghĩa của Tổ chức Y tế thế giới (WHO) và của Nhóm tư liệu ĐTD quốc gia (National Diabetes Data group - NDDG) trước đây. Để sàng lọc và phát hiện, khuyến nên tiến hành nghiệm pháp tăng đường huyết.

- Về tình trạng tăng đường huyết có thể thay đổi theo thời gian, phụ thuộc vào diễn biến bệnh cơ bản. Trong quá trình tiến triển của bệnh ĐTD, có thể chưa có triệu chứng lâm sàng về ĐTD, nhưng làm xét nghiệm đã có tình trạng IGF và/ hoặc IGT (rối loạn dung nạp glucose).

+ Một số bệnh nhân ĐTD, nhất là ĐTD tít 2, kiểm soát glucose có thể đạt hiệu quả bằng các biện pháp giảm trọng lượng cơ thể, tập luyện, và/ hoặc uống các thuốc hạ đường huyết, mà không cần đến insulin.

+ Nhưng ở một số bệnh nhân, chức năng tiết insulin của tế bào beta tụy bị suy giảm chưa thật nghiêm trọng có thể phải dùng insulin, để giúp kiểm soát, điều chỉnh. Một số bệnh nhân, tế bào beta bị phá hoại nặng, không còn khả năng tiết insulin, cần phải dùng insulin để tồn tại, sống còn.

+ Mức độ nặng của quá trình rối loạn chuyển hóa cơ thể nặng dần lên (progress), giảm dần (regress), hoặc không biến đổi. Như vậy, mức độ tăng đường huyết phản ánh mức độ nặng của quá trình rối loạn chuyển hóa. Do vậy điều trị để ổn định mức đường huyết là mục đích hàng đầu trong điều trị bệnh ĐTD.

- Xác định tít ĐTD đối với từng bệnh nhân phụ thuộc vào hoàn cảnh ở thời điểm đặt chẩn đoán, nhiều trường hợp không phải dễ dàng xếp vào một loại nào cho thật chính xác. Ví dụ: người phụ nữ có ĐTD ở thời kỳ có thai (GMD) có thể tiếp tục tăng đường huyết sau khi đã sinh con, trên thực tế những bệnh nhân đó được xếp vào ĐTD tít 1. Ở một số bệnh nhân khác, bị ĐTD vì dùng liều quá lớn glucocorticoid có thể trở lại tình trạng đường huyết bình thường sau khi bệnh nhân ngừng uống thuốc, nhưng sau đó có thể bị ĐTD vài năm sau khi có viêm tụy tái phát. Hoặc một số người điều trị bằng thiazid xảy ra ĐTD vài năm sau. Thiazid bản thân nó hiếm khi là nguyên nhân làm tăng đường huyết nặng, do vậy những người này có lẽ đã có bệnh ĐTD tít 2 và thuốc thiazid là nguyên nhân làm bệnh ĐTD nặng lên.

### **3. ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TÍT 1 (ĐTD MIỄN DỊCH TRUNG GIAN TẾ BÀO)**

Trong phân loại cũ, tít 1 ĐTD được gọi là ĐTD phụ thuộc insulin, hoặc ĐTD người trẻ. Nguyên nhân là do tế bào beta bị phá hủy do quá trình miễn dịch trung gian tế bào. Các dấu ấn của quá trình gồm có: các tự kháng thể kháng tế bào đảo tụy, tự kháng thể kháng insulin, tự kháng thể kháng glutamic acid decarboxylase (GAD), tự kháng thể kháng tyrosin phosphatase IA - 2 và IA - 2 $\beta$ . Có đến 85 - 90% người có tăng đường huyết lúc đói, trong thời gian đầu phát hiện được một hay nhiều các dấu ấn (makers) nói trên.

Bệnh ĐTD týp 1 có mối liên kết rất chặt chẽ với HLA, với gen DQA, gen B, các gen DRB. Các allel HLA - DR/DQ này có thể là tiền tố (predisposing) hoặc là các yếu tố bảo vệ (protective).

Đái tháo đường týp 1 có tốc độ tế bào beta bị hủy hoại rất khác nhau, có thể nhanh ở một số người này (chủ yếu là ở trẻ nhỏ và tuổi thanh niên) nhưng có thể chậm với những người khác (chủ yếu ở người lớn tuổi). Trẻ em và thanh thiếu niên có thể ở tình trạng nhiễm toan ceton là triệu chứng đầu tiên của bệnh. Một số bệnh nhân lúc ban đầu tăng đường huyết lúc đói chỉ ở mức vừa phải, nhưng có thể biến đổi rất nhanh thành tăng đường huyết nặng và/ hoặc có toan hóa chuyển hóa tăng acid ceton khi bị nhiễm khuẩn hoặc stress khác. Còn một số người khác, đặc biệt ở người lớn, chức năng tế bào beta còn duy trì được phần nào đủ để ngăn chặn tình trạng toan hóa chuyển trong nhiều năm, nhưng càng về sau sẽ trở nên phụ thuộc insulin để sống nhất là nguy cơ nhiễm ceton.

Vào giai đoạn muộn hơn của bệnh, insulin được tiết ra rất ít hoặc tế bào beta hoàn toàn không còn chức năng tiết insulin nữa, định lượng C peptid huyết tương thấp hoặc không xác định được.

Bệnh ĐTD týp 1 thường xảy ra ở người trẻ và vị thành niên, nhưng nó cũng có thể xảy ra ở bất kỳ lứa tuổi nào ngay ở những người 80 - 90 tuổi.

Rối loạn tự miễn đưa đến hủy hoại tế bào beta có đa bẩm tố di truyền, đồng thời liên quan đến các yếu tố môi trường, những yếu tố này còn ít được xác định.

Mặc dù bệnh nhân ĐTD týp 1 ít khi có béo phì, nhưng nếu có béo cũng không phải không gặp trên lâm sàng.



Đái tháo đường tít 1 có xu hướng kết hợp với các bệnh tự miễn khác như bệnh Basedow (bệnh Graves), bệnh Hashimoto, Addison, bệnh bạch biến, thiếu máu ác tính.

Đái tháo đường không rõ nguyên nhân (idiopathic diabetes): một số thể ĐTD tít 1 cơ chế bệnh sinh chưa rõ, có giảm insulin thường xuyên và có xu hướng nhiễm toan do tăng acid cetoníc. Nhưng không có bằng chứng về rối loạn tự miễn trong tế bào beta tụy, không có kết hợp với HLA. Bệnh nhân cần phải điều trị insulin.

#### **4. ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TÍT 2 (KHÁNG INSULIN GÂY NÊN THIẾU INSULIN TƯƠNG ĐỐI ĐẾN THIẾU HỤT VỀ TIẾT INSULIN)**

Phân loại cũ gọi thể bệnh này là ĐTD không phụ thuộc insulin, ĐTD tít 2, hoặc ĐTD người lớn tuổi.

Đái tháo đường tít 2 là cụm từ để chỉ người có tình trạng kháng insulin và thường có kháng insulin tương đối (hơn là tuyệt đối), ít nhất là lúc bắt đầu bị bệnh không cần phải điều trị bằng insulin để duy trì sự sống.

Bệnh có rất nhiều nguyên nhân, xác định được nguyên nhân sinh bệnh đặc hiệu còn khó khăn. Nhưng không có hiện tượng hủy hoại tế bào beta tự miễn.

Hầu hết bệnh nhân ĐTD tít 2 có béo, và béo bản thân nó đã là nguyên nhân ở mức độ nhất định của kháng insulin, những bệnh nhân không béo (tính theo cân nặng lý tưởng, tính theo chỉ số khối cơ thể - BMI) có thể có tăng tập trung mỡ vùng bụng. Tình trạng toan hóa chuyển hóa do tăng acid cetoníc ít khi xảy ra một cách tự nhiên, thường xảy ra khi có stress hoặc kết hợp với những bệnh khác như nhiễm khuẩn.

Đái tháo đường tít 2 diễn biến chậm, ít có triệu chứng rõ rệt nên người bệnh không biết mình bị bệnh, nhưng lại tiềm ẩn nguy cơ phát triển các biến chứng máu.

Nồng độ insulin, huyết tương bình thường hoặc tăng. Tình trạng kháng insulin có thể được cải thiện bằng các biện pháp giảm cân và/ hoặc bằng thuốc hạ đường huyết, nhưng ít khi trở lại được trạng thái bình thường. Nguy cơ phát triển ĐTD tít 2 tăng lên theo tuổi, béo phì, không hoạt động thể lực, tăng HA, rối loạn chuyển hóa lipid, có sự tham gia của yếu tố chủng tộc và địa lý.

Yếu tố di truyền trong ĐTD tít 2 mạnh hơn ĐTD tít 1, di truyền của ĐTD tít 2 đa dạng, phức hợp và còn chưa xác định rõ ràng.

## 5. CÁC TÍT ĐẶC HIỆU KHÁC CỦA BỆNH ĐTD

- Thiếu hụt di truyền tế bào beta: Một số thể ĐTD là do khiếm khuyết di truyền đơn gen (monogenetic defect) trong chức năng tế bào beta. Những thể này của ĐTD có đặc điểm tăng đường huyết vừa phải, thường bắt đầu bệnh ở tuổi trẻ (thường dưới tuổi 25) nên được gọi là thể ĐTD xuất hiện ở người trẻ (Maturity - onset diabetes of the young - MODY), có đặc điểm chủ yếu là rối loạn tiết insulin. Bệnh di truyền chủ yếu là rối loạn tiết insulin. Bệnh di truyền theo kiểu trội, tự thân (autosomal dominant pattern). Những bất thường ở 3 locus di truyền trên các chromosom khác nhau gây nên những hội chứng lâm sàng khác nhau đã được xác định; thường gặp nhất là thể liên quan đến đột biến chromosom 12 trong yếu tố sao chép của tế bào gan, còn được gọi là “yếu tố nhân” của tế bào gan (Hepatocyte Nuclear factor (HNF) 1 -  $\alpha$ ).

- Thể thứ hai do đột biến gen glucokinase ở chromosom 7p: gây nên sự thiếu hụt phân tử glucokinase, enzym này có nhiệm vụ chuyển glucose thành glucose - 6 - phosphat, chuyển

hóa của nó, ngược lại, kích thích tế bào beta tiết insulin. Như vậy, glucokinase có vai trò như yếu tố “dò tìm” glucose (glucose sensor) cho tế bào beta. Vì thiếu gen glucokinase nên tăng nồng độ glucose là cần thiết để kích thích tế bào beta tiết insulin.

- Thể thứ ba là do đột biến gen HNF - 4 $\alpha$  (Hepatocyte Nuclear factor 4 -  $\alpha$ ) trên chromosom 20 - q. HNF - 4 $\alpha$  là yếu tố sao chép tham gia điều hòa sự trình diện của HNF - 1 $\alpha$ .

- Đột biến trên AND của mitochondria: cũng đã được phát hiện có liên quan đến ĐTD và điếc. Đột biến thường gặp nhất ở vị trí 3243 trong gen tRNA leucin làm chuyển từ A  $\rightarrow$  G. Các tổn thương biểu hiện các triệu chứng bệnh lý tương ứng trong hội chứng MELAS: (Mitochondrial myopathy, Encephalopathy, lactic acidosis and stroke - like - syndrome). Bệnh cơ do ty lạp thể; bệnh não, nhiễm toan acid lactic, hội chứng giống đột quy. Tuy nhiên ĐTD không có trong hội chứng này, chứng tỏ sự khác biệt của những biểu hiện kiểu hình của rối loạn di truyền này.

- Những bất thường gây nên tình trạng mất khả năng chuyển proinsulin thành insulin: cũng đã xác định được ở một vài gia đình, những bất thường này cũng được di truyền theo kiểu trội, tự thân. Những rối loạn có thể thấy được là: rối loạn dung nạp glucose vừa phải, có những phân tử insulin đột biến, bất thường về hiện tượng gắn insulin với receptor.

- Khiếm khuyết di truyền về tác động của insulin: đái tháo đường có thể xảy ra do những bất thường về quyết định di truyền về tác động của insulin. Những bất thường về chuyển hóa kết hợp với đột biến receptor tiếp nhận insulin có thể đưa đến tình trạng tăng insulin huyết tương và tăng đường huyết vừa phải đến ĐTD mức độ nặng. Một số bệnh nhân bị những đột biến này có thể mắc bệnh gai đen (acanthosis nigricans), phụ nữ có thể bị nam hóa, to các nang buồng trứng. Hội chứng này trước đây gọi là hội chứng kháng insulin tít A.

- Hội chứng Leprechaunism và Rabson - Mandenhall: là hai hội chứng nhi khoa, xảy ra do đột biến trong gen receptor

tiếp nhận insulin, làm biến đổi chức năng của receptor tiếp nhận insulin và gây nên tình trạng kháng insulin mạnh.

Hội chứng Leprechaunism có những triệu chứng đặc trưng về bộ mặt và trẻ thường chết ở tuổi nhũ nhi, còn hội chứng Rabson - Mandenhall đặc trưng bởi những bất thường về răng, móng tay, chân và quá sản tuyến tụy. Người ta cho rằng những tổn thương gây nên những hội chứng lâm sàng trên đây có lẽ khu trú trong những đường truyền đạt tín hiệu thông tin sau receptor.

- Bệnh của tụy ngoại tiết:

Bất cứ quá trình bệnh lý nào gây tổn thương lan tỏa ở tụy đều có thể gây nên bệnh ĐTĐ. Các bệnh lý mắc phải ở tụy như viêm tụy, chấn thương, nhiễm khuẩn, cắt bỏ tụy, ung thư tụy, các bệnh xơ nang tụy (cystic fibrosis) và bệnh nhiễm sắc tố sắt mô tụy cũng có thể gây tổn thương tế bào beta và làm rối loạn tiết insulin.

- Các bệnh nội tiết: các bệnh được liệt kê trong bảng phân loại.

- Thuốc và hóa chất.

- Nhiễm khuẩn.

- Những thể ít phổ biến của ĐTĐ miễn dịch trung gian tế bào.

- Hội chứng Stiff-man: là một rối loạn tự miễn của hệ thần kinh trung ương, có đặc điểm co cứng các cơ trực, cơ thắt gây đau, thường có hiệu giá cao về tự kháng thể kháng GAD và có khoảng 1/3 phát triển thành bệnh ĐTĐ.

Kháng thể kháng receptor tiếp nhận insulin có thể là nguyên nhân gây nên ĐTĐ, vì khi gắn với receptor sẽ ngăn chặn gắn insulin với receptor của insulin ở cơ quan đích. Tuy nhiên, trong một số trường hợp, các kháng thể này có thể tác động như một chủ vận (agonist) của insulin sau khi gắn với receptor, bằng cách đó, có thể là nguyên nhân gây hạ đường huyết.

Kháng thể kháng receptor tiếp nhận insulin đôi khi phát hiện thấy ở những bệnh nhân bị bệnh lupus ban đỏ hệ thống và các bệnh tự miễn dịch khác.

Những bệnh nhân này thường bị bệnh gai đen (acanthosis nigricans).

Trước đây thể bệnh này được gọi là “kháng insulin tít B”.

– Các hội chứng di truyền khác kết hợp với bệnh ĐTĐ:

Những hội chứng di truyền đó là hội chứng Down (bất thường về chromosome).

Hội chứng Klinefelter, hội chứng Turner, hội chứng Wolfam là do rối loạn di truyền kiểu lặn, tự thân, đặc trưng bởi thiếu trầm trọng insulin và không thấy tế bào beta khi làm giải phẫu bệnh.

Một số biểu hiện khác như đái tháo nhạt, suy chức năng sinh dục, teo thị thần kinh, điếc thần kinh và nhiều hội chứng khác đã được liệt kê trong bảng phân loại.

– Đái tháo đường trong thời gian có thai:

Chẩn đoán ĐTĐ trong thời kỳ có thai ở bất kỳ mức độ nào của rối loạn dung nạp glucose, xuất hiện lần đầu tiên hay đã được xác định trong thời kỳ có thai. Khái niệm này bao gồm cả những người đã được xác định có rối loạn dung nạp glucose đã được điều trị bằng tiết chế hay bằng insulin, ngay cả khi đường huyết tăng sau khi đã sinh, cả những bệnh nhân bị ĐTĐ trước khi chưa có thai nhưng chưa được chẩn đoán.

6 tuần sau khi sinh tất cả các bệnh nhân này phải được kiểm tra lại để đánh giá tiến triển của bệnh, có thể có những kiểu diễn biến như: rối loạn dung nạp glucose, rối loạn đường lúc đói, trở lại trạng thái bình thường (thông thường nhất).

Nếu lần sinh tiếp theo, có rối loạn dung nạp glucose thì từ 30 - 50% sẽ chuyển sang bệnh ĐTĐ thực thụ tít 1 hoặc tít 2.

## **Chương 3. BỆNH ĐÁI THÁO ĐƯỜNG**

---

### **1. ĐỊNH NGHĨA VÀ KHÁI NIỆM CHUNG VỀ BỆNH ĐTD**

Đái tháo đường là bệnh của nhóm các bệnh chuyển hóa, có đặc điểm tăng đường huyết do thiếu hụt về tiết insulin, về tác động của insulin hoặc cả hai. Tăng đường huyết kéo dài gây nên những tổn thương, rối loạn chức năng, suy giảm các cơ quan trong cơ thể, đặc biệt là mắt, thận, thần kinh, tim và mạch máu.

Một vài quá trình bệnh lý tham gia trong sự phát triển bệnh ĐTD, từ hủy hoại tế bào beta do cơ chế tự miễn dịch, hậu quả là thiếu insulin, đến những rối loạn do hiện tượng đề kháng (resistance) tác động của insulin. Cơ sở của những rối loạn chuyển hóa đường, đạm, mỡ ở bệnh nhân ĐTD là do sự thiếu hụt về tác động của insulin ở các tổ chức đích.

Sự thiếu hụt đó là do tiết insulin không đầy đủ và/hoặc giảm đáp ứng của tổ chức đối với insulin, ở một hoặc nhiều khâu trong quá trình tác động của nó. Rối loạn quá trình tiết insulin và thiếu hụt về tác động của nó thường xảy ra trên một bệnh nhân và thường khó xác định nguyên nhân nào xảy ra trước gây nên tình trạng tăng đường huyết. Những triệu chứng gây nên tình trạng tăng đường huyết bao gồm đói nhiều, uống nhiều, sút cân, đôi khi ăn nhiều, mờ mắt, rối loạn về sự phát triển và sức chống đỡ đối với nhiễm khuẩn.

Những biến chứng cấp đe dọa đến cuộc sống do tăng đường huyết là biến chứng tăng acid cetonc hoặc hội chứng tăng áp lực thẩm thấu.

Những biến chứng mạn tính của ĐTD bao gồm: bệnh võng mạc làm mất thị lực, bệnh thận đưa đến suy thận, bệnh thần kinh ngoại vi là nguyên nhân của loét chân, đau khớp, thậm chí phải cắt cụt chi, bệnh thần kinh thực vật (autonomic neuropathy) là nguyên nhân của các triệu chứng về đường tiêu hóa, tiết niệu sinh dục, các triệu chứng tim mạch và rối loạn chức năng tình dục (Sexual dysfunction).

Hiện tượng gắn đường (glycation) của protein tổ chức, của các phân tử lớn khác và việc sản xuất quá nhiều các phức hợp polyol từ glucose là một trong những cơ chế đưa đến tổn thương tổ chức do tăng đường huyết.

Ở bệnh nhân ĐTD thường tăng tỉ lệ mới mắc hàng năm (incidence) về các bệnh tim mạch do vữa xơ động mạch, các bệnh mạch máu ngoại vi, bệnh mạch máu não, tăng HA, những rối loạn về chuyển hóa lipoprotein, các bệnh quanh răng, là những bệnh lý thường gặp ở bệnh ĐTD.

Ảnh hưởng về tâm lý, xã hội và nhu cầu điều trị của bệnh ĐTD có thể là nguyên nhân của những rối loạn tâm sinh lý của bệnh nhân và người thân của họ.

Phần lớn bệnh nhân ĐTD rơi vào trong hai nhóm lớn trong phân loại bệnh. Loại ĐTD tít 1 là thể bệnh thiếu hoàn toàn insulin do rối loạn tiết insulin. Các nguy cơ phát triển ĐTD tít 1 thường có thể xác định được bằng huyết thanh học về các quá trình miễn dịch bệnh lý xảy ra ở các tiểu đảo tuyến tụy và bằng các dấu ấn di truyền (genetic markers).

Nhóm thứ hai chiếm tỉ lệ đa số bệnh ĐTD là ĐTD tít 2, mà nguyên nhân sinh bệnh là sự phối hợp của tình trạng kháng insulin và tình trạng đáp ứng insulin mất bù. Thể bệnh này

thường tồn tại trong thời gian dài mà không có triệu chứng lâm sàng. Trong suốt thời kì không có triệu chứng lâm sàng đó, có thể phát hiện được sự bất thường về chuyển hóa glucose bằng định lượng glucose huyết tương lúc đói hoặc sau khi làm nghiệm pháp tăng đường huyết.

Năm 2000, theo WHO, toàn thế giới có ít nhất khoảng 171 triệu người bị bệnh ĐTĐ, tỷ lệ này tăng rất nhanh, dự đoán tới năm 2030, con số này sẽ tăng gấp đôi (khoảng trên 340 triệu người trên toàn cầu). Bệnh ĐTĐ xảy ra khắp các châu lục, thường là ĐTĐ tít 2, đặc biệt ở các nước phát triển. Tuy nhiên, tỷ lệ bệnh tăng nhanh nhất là các nước thuộc châu Phi và châu Á, dự báo tới năm 2030 số bệnh nhân ĐTĐ chủ yếu ở hai châu lục này. Tăng tỷ lệ bệnh ĐTĐ ở các nước đang phát triển do di dân ra thành thị, thay đổi lối sống, có lẽ quan trọng nhất là áp dụng chế độ ăn theo Phương Tây, ĐTĐ có lẽ là một trong 5 bệnh quan trọng hàng đầu ở thế giới phát triển, đang tăng lên một cách nghiêm trọng ở nơi này hay nơi khác, ít nhất 20 năm gần đây, tốc độ phát triển của bệnh ĐTĐ ở Bắc Mỹ đã và đang tăng liên tục. Năm 2005 ở Mỹ đã có khoảng 20,8 triệu người bị bệnh ĐTĐ. Theo Hội Đái tháo đường Hoa Kỳ (ADA), có khoảng 6,2 triệu người không được chẩn đoán và khoảng 41 triệu người trong nhóm tiền ĐTĐ.

ĐTĐ tít 1 chiếm từ 5 -10%, còn lại là ĐTĐ tít 2. Năm 2003, theo đánh giá của Trung tâm kiểm soát và dự phòng bệnh Hoa Kỳ (Centers for Control and Prevention) thì một trong ba người Mỹ sinh ra sau năm 2000 sẽ phát sinh bệnh ĐTĐ trong cuộc sống của họ.

Theo ADA, khoảng 18,3% (8,6 triệu) người Mỹ ở độ tuổi bằng hoặc trên 60 bị bệnh ĐTĐ. Bệnh ĐTĐ tăng theo tuổi, theo NHANES III (The national health and nutrition examination survey), những người trên 65 tuổi 18 - 20% bị ĐTĐ, với 40% có hoặc là ĐTĐ hoặc rối loạn dung nạp glucose.



Tỷ lệ mắc bệnh thay đổi theo từng nước có nền công nghiệp phát triển hay đang phát triển, thay đổi theo từng dân tộc, từng vùng địa lý khác nhau. Theo tài liệu của “nhóm nghiên cứu Servier” thì ở các nước châu Âu (Tây Ban Nha tỷ lệ ĐTD tít 2: 1%, Vương quốc Anh 1,2%, Đan Mạch 1,6%, Pháp 2%). Ở Nam và Bắc Mỹ (Argentina 5%, Mỹ 6,6%).

Châu Phi (Tunisia 3,8% thành phố, 1,3% nông thôn; Mali 0,9%).

Theo thống kê của Liên đoàn ĐTD quốc tế (1991), tỷ lệ mắc bệnh một số nước châu Á như sau: Thái Lan 3,58%, Philippin 4,27%, Malaysia 3,01%, Nam Triều Tiên 2,08%, Đài Loan 1,6%, Hồng Kông 3%.

Ở Việt Nam, theo tài liệu nghiên cứu thống kê của ba nhóm tác giả nghiên cứu trên ba vùng khác nhau của đất nước vào đầu những năm 90 thế kỷ trước cho thấy: ở Hà Nội tỷ lệ ĐTD từ 15 tuổi trở lên là 1,1%, nội thành 1,44%, ngoại thành 0,63%, tỷ lệ giảm dung nạp glucose là 1,6% (Lê Huy Liệu và CS. 1991).

Ở thành phố Hồ Chí Minh theo Mai Thế Trạch và cộng sự (1993): tỷ lệ mắc bệnh ĐTD ở thành phố Hồ Chí Minh ở người trên 15 tuổi: ở nội thành  $2,52 \pm 0,4\%$ , tỷ lệ giảm dung nạp glucose là  $0,96 \pm 0,2\%$ .

Tại Huế: theo kết quả nghiên cứu của Trần Hữu Dàng (1996) tỷ lệ mắc bệnh ĐTD ở người trên 15 tuổi là  $0,96 \pm 0,14\%$ , tỷ lệ giảm dung nạp glucose  $1,45 \pm 0,17\%$ .

Năm 2002 - 2003, công trình nghiên cứu cấp quốc gia do Bệnh viện Nội tiết Trung ương tiến hành cho thấy:

Tỷ lệ bệnh ĐTD toàn quốc là 2,7 %, nữ 3,7%, nam 3,3%. Vùng núi cao 2,1%, vùng trung du 2,2%, vùng đồng bằng ven biển 2,7%, vùng đô thị, khu công nghiệp 4,4%.

Tỷ lệ rối loạn dung nạp glucose toàn quốc là 7,3%, thành phố 6,5%, đồng bằng 7%, miền núi 7,1%, trung du 8,3%.

Tỷ lệ rối loạn đường máu khi đói: toàn quốc là 1,9%, miền núi 2,2%, đồng bằng 1,4%, trung du 2,4%, thành phố 1,8%.

So với tỷ lệ ở những năm đầu thế kỷ trước, bệnh ĐTD ở nước ta đã tăng gấp 2 lần.

Ở tuổi càng lớn tỷ lệ mắc bệnh càng cao, từ 65 tuổi trở lên tỷ lệ bệnh lên tới 16%. Tỷ lệ bệnh ĐTD cao ở những người bệnh béo, ví dụ: ở những người béo trung bình, tỷ lệ mắc bệnh tăng lên 4 lần, nếu bị bệnh béo mức độ nặng, tỷ lệ mắc bệnh ĐTD tăng tới 30 lần so với người bình thường. Như vậy tuổi già và bệnh béo liên quan với những yếu tố nguy cơ phát triển bệnh ĐTD ở những người có tố bẩm đối với bệnh này. Theo tài liệu nghiên cứu tính chất dịch tễ bệnh ĐTD, thì tỷ lệ bệnh tăng lên hàng năm, cứ 15 năm thì tỷ lệ bệnh tăng lên 2 lần, ĐTD được xếp vào một trong ba bệnh gây tàn phế và tử vong nhất (xơ vữa động mạch, ung thư, ĐTD). Vì tỷ lệ bệnh ngày càng tăng, đặc biệt tăng trong số những người đang tham gia lao động sản xuất, cho nên phòng chống bệnh ĐTD trở thành vấn đề y học xã hội. Nhiều quốc gia đã tiến hành chương trình nghiên cứu tính phổ biến của bệnh này, trước hết là để phát hiện sớm ở giai đoạn tiền ĐTD để dự phòng ngăn chặn bệnh từ giai đoạn tiền lâm sàng sang lâm sàng, và điều trị kịp thời, quản lý ngoại trú tích cực, nhằm để phòng được các biến chứng do bệnh gây nên.

Những nguyên nhân tạo điều kiện làm tăng tỷ lệ bệnh ĐTD bao gồm những yếu tố sau đây:

- Tăng số người có tố bẩm di truyền đối với bệnh ĐTD trong dân số.
- Tăng tuổi thọ do điều kiện sống và sinh hoạt tốt hơn.
- Tổ chức điều trị tốt bệnh ĐTD.

- Điều kiện dinh dưỡng ngày càng tốt, tăng bệnh béo, nhịp điệu sống thay đổi, tăng tần số các bệnh tim mạch (bệnh vữa xơ động mạch, bệnh cao HA...) là những yếu tố nguy cơ phát triển bệnh ĐTĐ.

- Y tế ngày càng phát triển, nên tổ chức phát hiện ngày càng sớm bệnh ĐTĐ trong dân số. Tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh ĐTĐ được WHO thông qua 1997 (chẩn đoán ĐTĐ khi glucose huyết tương lúc đói  $\geq 126\text{mg/dl}$  ( $7\text{mmol/l}$ )), Hội ĐTĐ Hoa Kỳ (ADA) năm 2003 đưa mức glucose huyết bình thường xuống  $100\text{mg/dl}$  ( $5,6\text{mmol/l}$ ), chắc chắn bệnh sẽ được phát hiện sớm và tỷ lệ bệnh cũng sẽ tăng.

Nguyên nhân phát triển bệnh ĐTĐ trong đa số trường hợp là sự kết hợp tính tố bẩm di truyền và các yếu tố nguy cơ từ ngoài.

## 2. NGUYÊN NHÂN VÀ CƠ CHẾ SINH BỆNH

### 2.1. Cơ chế bệnh sinh ĐTĐ týp 1

Vào thời điểm ĐTĐ týp 1 xuất hiện, hầu hết các tế bào beta trong tuyến tụy đã bị thương tổn. Quá trình gây thương tổn này, thực chất là một quá trình tự miễn dịch, mặc dù từng chi tiết nhỏ còn đang được thảo luận. Nhiều ý kiến cho rằng, quá trình sinh bệnh được minh họa như sau:

- Bước 1: tính mẫn cảm di truyền (genetic susceptibility) đối với bệnh là cần phải có.

- Bước 2: môi trường sống thường khởi xướng quá trình bệnh ở những cá thể có mẫn cảm di truyền. Nhiễm virus được xem là cơ chế gây bệnh thường gặp. Bằng chứng để khẳng định cho môi trường sống tham gia vào cơ chế bệnh sinh bệnh ĐTĐ týp 1 là những nghiên cứu từ những cặp đẻ sinh đôi cùng trứng. Trong số trẻ sinh đôi này, tỷ lệ phù hợp với bệnh ĐTĐ không

quá 50%. Nếu ĐTĐ nguyên nhân chỉ là do di truyền, thì tỷ lệ phù hợp phải là 100%.

- Bước 3: phản ứng viêm trong tuyến tụy là “insulitis”. Các tế bào gây viêm trong đảo tụy là các tế bào lympho được hoạt hóa.

**Bảng 3.1.** Tóm tắt về cơ chế bệnh sinh bệnh ĐTĐ typ 1.

Các bước	Quá trình sinh bệnh	Tác nhân hoặc phản ứng
1	Tính mẫn cảm di truyền ↓	HLA, DR3, DR4 (cơ quan cảm thụ tế bào lympho T) ↓
2	Môi trường sống ↓	Virus (?) ↓
3	Viêm đảo tụy (insulitis) ↓	Thâm nhiễm các tế bào lympho T hoạt hóa ↓
4	Hoạt hóa hệ thống miễn dịch ↓	Của mình biến thành không phải của mình ↓
5	Tấn công của miễn dịch trên tế bào beta ↓	Kháng thể kháng tế bào đảo tụy, miễn dịch trung gian tế bào ↓
6	Đái tháo đường	Trên 90% tế bào beta bị phá hủy

- Bước 4: sự biến đổi hay biến chất bề mặt tế bào beta, làm cho các tế bào miễn dịch đã nhận dạng cái của mình thành cái không phải của mình (self → nonself).

- Bước 5: phát triển các phản ứng miễn dịch vì các đảo tụy bây giờ được xem như “không phải của mình” (nonself), các kháng thể độc tế bào phát triển và hoạt động trong sự phối hợp với cơ chế miễn dịch trung gian tế bào. Kết quả cuối cùng là phá hoại các tế bào beta và xuất hiện bệnh ĐTĐ.

Tuy nhiên, trong thực tế lâm sàng, ĐTD týp 1 có thể xảy ra chỉ do môi trường sống (như ngộ độc thuốc diệt chuột...) cũng có thể ĐTD týp 1 xảy ra chỉ do cơ chế miễn dịch, hoàn toàn do yếu tố di truyền mà không có tác động của môi trường. Nhưng nhìn chung quá trình sinh bệnh ĐTD týp 1 là theo một quá trình: tổ bảm di truyền → tác động của môi trường sống → viêm đảo tụy → chuyển tế bào beta của mình thành không phải của mình → hoạt hóa hệ thống miễn dịch - phá hoại tế bào beta → ĐTD.

Đái tháo đường týp 1 là thể bệnh nặng, diễn biến không ổn định, thường có tăng ceton huyết khi không được điều trị, bệnh xuất hiện ở tuổi thanh thiếu niên, nhưng đôi khi cũng có thể gặp ở người lớn, đặc biệt không có béo bệu, và triệu chứng tăng đường huyết là triệu chứng khởi đầu của bệnh.

Đây là một tình trạng rối loạn chuyển hóa dị hóa (catabolic disorder), trong đó insulin lưu hành trong máu hầu như không có, ngược lại, tăng nồng độ glucagon. Tế bào beta đảo Langerhans không đáp ứng với những kích thích nhằm tổng hợp và tiết insulin. Vì vậy insulin từ ngoài đưa vào là cần thiết để phục hồi lại tình trạng dị hóa, để phòng tình trạng toan hóa do tăng acid ceton, giảm glucagon huyết, và làm hạ đường huyết.

Tỷ lệ ĐTD týp 1 khác nhau tùy tài liệu công bố, cao nhất là ở Scandinavia chiếm 20% trong tổng số bệnh nhân bị ĐTD (cả týp 1 và týp 2).

Ở Nam châu Âu là 13%, Hoa Kỳ 8%, trong khi đó ở Nhật Bản và Trung Quốc ĐTD týp 1 chỉ dưới 1%.

Kháng nguyên bạch cầu người - HLA (Human Leucocyte Antigen) chắc chắn có liên quan rất chặt chẽ với sự xuất hiện ĐTD týp 1. Khoảng 95% ĐTD týp 1 có HLA DR3 hoặc DR4, so với những người nhóm chứng chỉ 45 - 50% (nghiên cứu ở Caucasian). Gen HLA - DQ là những dấu ấn (makers) đặc hiệu hơn về tính mẫn cảm của ĐTD týp 1. Những gen đặc biệt như

HLA DQw 3.2 (còn gọi là DQw8) thường xuyên phát hiện thấy ở bệnh nhân ĐTĐ týp 1 có HLADR4, còn gen DQw 3.1 (còn gọi là DQw7) là gen bảo vệ, thường xuyên thấy ở những người nhóm chúng có HLA DR4. Người ta còn cho rằng HLA DR2 là gen bảo vệ chung chống bệnh ĐTĐ týp 1, vì thường có sự liên kết với các gen DQ bảo vệ như DQw 3.1.

Các kháng thể kháng tế bào bêta lưu hành được phát hiện ở khoảng 85% bệnh nhân ĐTĐ týp 1 khi làm xét nghiệm miễn dịch nhạy cảm (sensitive immunoassay), phần lớn những bệnh nhân này đã phát hiện được kháng thể kháng insulin trước khi bệnh nhân được điều trị bằng insulin. Người ta đã thấy rằng, hầu hết các kháng thể kháng tế bào đảo tụy là trực tiếp kháng lại acid glutamic decarboxylase (GAD), enzym có trọng lượng phân tử 64.000 MW này khu trú trong tế bào đảo tụy.

Chính vì đặc điểm về miễn dịch này, người ta thấy ĐTĐ týp 1 thường xảy ra sau nhiễm khuẩn hoặc sau nhiễm độc. Người ta còn thấy, bệnh ĐTĐ phát sinh có liên quan với mùa, tăng tần số phát sinh bệnh vào mùa thu, đông (trong thời gian dễ bị các bệnh nhiễm virus) và giảm vào mùa hè. Những yếu tố nhiễm khuẩn hoặc nhiễm độc làm tổn thương tế bào bêta tụy tạng ở những người mà hệ thống miễn dịch của họ có tổ bẩm di truyền mạnh đối với sự phát triển phản ứng miễn dịch, hoặc là kháng lại các kháng nguyên là tế bào bêta đã bị biến đổi, hoặc là kháng lại những phân tử tế bào bêta giống với protein của virus.

Những yếu tố trong môi trường tác động lên chức năng tế bào bêta tụy tạng bao gồm: các virus như quai bị, hoặc Coxsackie B4, các tác nhân hóa học, hoặc bởi chính các độc tố của tế bào do tế bào bị phá hủy (destructive cytokins), và các kháng thể được giải phóng từ các tế bào miễn dịch đã được cảm thụ (sensitized immunocytes).

**Bảng 3.2. Tóm tắt nguyên nhân ĐTĐ tít 1.**

### **Đái tháo đường tít 1**

Tên gọi trước đây:

- Đái tháo đường phụ thuộc insulin
- Đái tháo đường bắt đầu ở tuổi trẻ.

• Nguyên nhân: Tế bào  $\beta$  đảo tụy bị hủy hoại do cơ chế miễn dịch trung gian tế bào.

- Những dấu ấn của quá trình miễn dịch trung gian tế bào
  - Có kháng thể tế bào đảo tụy
  - Có tự kháng thể kháng insulin
  - Tự kháng thể kháng glutamin acid decarboxylase (GAD)
  - Tự kháng thể kháng tyrosin phosphatase IA2 và IA2  $\beta$

Một hoặc nhiều kháng thể trên đây phát hiện được ở 85 – 90% bệnh nhân ĐTĐ ở thời điểm phát hiện bệnh.

• Bệnh ĐTĐ tít 1 có liên quan với HLA: Các gen DQA và B, có thể bị ảnh hưởng bởi các gen DRB. Các allele HLA DR/ DQ có thể là mở đường (predisposing) hoặc bảo vệ (protection).

• Hủy hoại tế bào  $\beta$  do tự miễn có nhiều tổ bảm di truyền đa dạng, có liên quan đến môi trường (mặc dù chưa xác định đầy đủ).

• Đái tháo đường tít 1 có khuynh hướng bị các bệnh tự miễn khác như bệnh Graves, viêm tuyến giáp Hashimoto, bệnh Addison, Vitiligo, thiếu máu ác tính.

Các gen HLA đặc hiệu có thể làm tăng tính mẫn cảm của tế bào beta đối với virus gây bệnh ĐTĐ, hoặc được liên kết với những gen phản ứng miễn dịch nhất định đưa bệnh nhân đến phản ứng tự miễn phá hủy, kháng lại các tế bào đảo tụy của chính bản thân mình, quá trình tự xâm lấn (autoaggression).

Trên lâm sàng, sự cải thiện tình trạng tăng đường huyết ở những bệnh nhân ĐTĐ týp 1 được điều trị bằng các thuốc ức chế miễn dịch như cyclosporin một thời gian ngắn sau khi bệnh xuất hiện là một bằng chứng trong tương lai về vai trò tự miễn dịch trong cơ chế bệnh sinh của thể bệnh này.

## **2.2. Cơ chế bệnh sinh ĐTĐ týp 2**

Đái tháo đường týp 2 là bệnh không đồng nhất, không phải là một bệnh duy nhất, mà là một tập hợp các hội chứng khác nhau. Bệnh có những bất thường quan trọng về sự tiết và về tác dụng của insulin. Dù cho bản chất của sự bất thường ban đầu là gì cũng đều dẫn đến kháng insulin và giảm tiết insulin; tương tác lẫn nhau trong quá trình phát triển của bệnh, cuối cùng suy giảm tiết insulin do suy kiệt tế bào beta là điều tất yếu xảy ra. Thêm vào đó, một khi đã tăng đường huyết, độc tính glucose sẽ gây ra thêm sự bất thường về tác động và bài tiết insulin.

### **2.2.1. Rối loạn tiết insulin**

Nghĩa là tế bào beta tụy bị rối loạn về khả năng sản xuất insulin bình thường về mặt số lượng cũng như chất lượng để đảm bảo cho chuyển hóa glucose bình thường. Những rối loạn đó có thể là:

- Bất thường về nhịp tiết và động học bài tiết insulin: mất pha sớm.

- Bất thường về số lượng tiết insulin: Theo P.J. Guillausseau (2000) vào cuối những năm 80, sự phát triển những phương pháp nhạy cảm và đặc hiệu hơn để định lượng insulin và các peptid khác thuộc “gia đình insulin” trong bệnh nhân ĐTĐ týp 2, cho phép nhìn nhận mới về sinh lý bệnh của ĐTĐ týp 2 và những rối loạn liên quan. Sử dụng phương pháp immunoradiometric assay; Templ. RC và cộng sự (1989) đã



chứng minh rằng, kết quả mà trước đây làm bằng phương pháp radioimmunoassay gọi là insulin. Thực tế là một hỗn hợp những peptid khác nhau thuộc “gia đình insulin” gồm: insulin thực sự, proinsulin nguyên và proinsulin được tách ra ở vị trí 32 - 33, do đó trong bệnh ĐTD týp 2, nồng độ insulin huyết tương đối đã được ước lượng quá mức bằng radioimmunoassay cổ điển. Bệnh nhân ĐTD týp 2 thực sự có giảm insulin trong tình trạng cơ bản sau khi uống glucose (Templ. RC 1989 và Davies MJ et al - 1993), sự giảm số lượng insulin quan sát thấy ở bệnh nhân ĐTD týp 2 có béo hoặc không béo và không có sự trùng hợp giữa những trị số insulin ở người ĐTD và người bình thường.

– Những bất thường về chất lượng của những peptid có liên quan đến insulin trong máu: tăng proinsulin nguyên và proinsulin tách ra ở vị trí 32 - 33 tăng gấp 2 - 3 lần ở bệnh nhân ĐTD týp 2 so với người không bị ĐTD.

Tại sao có rối loạn tiết insulin? Nghĩa là tại sao tế bào bêta lại kém nhận biết glucose, và do vậy tiết insulin của tế bào này trở nên kém: có thể có những rối loạn sau đây:

- Giảm sự xuất hiện GLUT<sub>2</sub>.
- Sự tích tụ triglycerid và acid béo tự do trong máu đưa đến sự tích tụ triglycerid trong tụy, là nguyên nhân gây “ngộ độc lipid” ở tụy.
- Vai trò của amylin.
- Tăng nhạy cảm của tế bào bêta với chất ức chế trương lực  $\alpha$  adrenergic.

### **2.2.2. Kháng insulin (Đọc thêm bài “kháng insulin” ở phần sau)**

Ở bệnh nhân ĐTD týp 2, insulin không có khả năng thực hiện những tác động của mình như ở người bình thường. Kháng insulin chủ yếu được nghiên cứu nhiều ở hai cơ quan là cơ và gan.

### a. Kháng insulin ở cơ

Ở bệnh nhân ĐTĐ típ 2, chuyển hóa glucose trong tổ chức cơ kém vì không tổng hợp được glycogen từ glucose và rối loạn quá trình oxy hóa glucose trong các tế bào cơ.

- Bình thường glucose từ máu vào tổ chức cơ thì 35% được tổng hợp thành glycogen, 15% được phân hủy để thành lactat, 50% được oxy hóa. Ở bệnh nhân ĐTĐ típ 2, hai quá trình tổng hợp glycogen và oxy hóa bị rối loạn, chỉ còn quá trình phân hủy glucose để thành lactat là còn nguyên vẹn.

- Vậy tại sao có sự kháng insulin ở tổ chức cơ. Các nghiên cứu đã đề xuất những ý kiến sau đây:

- Vai trò của di truyền: có 3 rối loạn sau đây không hồi phục lại được sau khi người bệnh đã được điều chỉnh nồng độ glucose huyết trở về bình thường, liên quan đến di truyền:

+ Giảm quá trình chuyển GLUT4 từ khoang trong bào tương ra màng tế bào để vận chuyển glucose dưới tác dụng của insulin. Nồng độ GLUT4 trong tế bào và sự thuận lợi trong vận chuyển glucose của các tế bào cơ và tế bào mỡ giảm 40% ở những người béo không bị bệnh ĐTĐ và 85% ở những người béo có ĐTĐ típ 2.

+ Giảm hoạt động của enzym chịu trách nhiệm tổng hợp glycogen (enzym glycogenosynthase).

+ Giảm khả năng phosphoryl hóa để chuyển glucose thành G - 6 - P ở cơ.

- Ngoài ra, còn thấy có hiện tượng giảm hoạt tính enzym chủ yếu trong quá trình oxy hóa glucose (enzym pyruvat - dehydrogenase) (PDH) do tăng acid béo tự do sinh ra từ quá trình phân hủy lipid.

- Một số cơ chế phân tử trong hiện tượng kháng insulin tại cơ.

+ Rối loạn chức năng tại receptor tiếp nhận insulin do giảm hoạt tính của tyrosin - kinase của tiểu đơn vị beta và trong IRS1 (insulin receptor substance 1).

+ Một số cytokin có ảnh hưởng tới tyrosin kinase của tiểu đơn vị beta.

- PC - 1 - là một glucoprotein màng, tăng trong tế bào cơ bệnh nhân ĐTĐ tít 2, nó ức chế hoạt động của enzym tyrosin kinase, tác động như thế nào chưa rõ nhưng có lẽ là sự tương tác giữa PC - 1 với receptor tiếp nhận insulin.

- Yếu tố hủy hoại u alpha (TN F $\alpha$  - Tumor Necrosis Factor alpha) là một cytokin do tế bào mỡ tiết, TN F $\alpha$  ức chế hoạt động của tyrosin kinase của tiểu đơn vị alpha khi phosphoryl hóa tiểu đơn vị beta trên serin - threonin dư. TN F $\alpha$  có thể là một yếu tố liên kết bệnh béo phì với kháng insulin ở bệnh nhân ĐTĐ tít 2.

Leptin là một cytokin cũng do các tế bào mô mỡ tiết ra, có tác dụng làm giảm phosphoryl hóa của IRS-1, làm giảm tác dụng của insulin đối với enzym phosphoenol pyruvat carboxykinase (PEP. CK) trong tế bào gan, enzym có tác dụng làm tăng quá trình tân tạo đường trong gan. Cytokin này có lẽ là cầu nối giữa bệnh béo phì với ĐTĐ tít 2.

#### *b. Kháng insulin ở gan*

Có hai yếu tố được đề cập đến là:

- Vai trò tăng glucagon
- Tăng hoạt tính enzym phosphoenol pyruvat carboxykinase (PEP - CK).

### 2.2.3. Vai trò của di truyền và môi trường

#### a. Bệnh ĐTD týp 2 xảy ra khi có đột biến một gen

Loại ĐTD týp 2 này thường chỉ chiếm khoảng 5 - 15% trong số bệnh nhân ĐTD.

Thường là một gen trội, ví dụ: đột biến gen của insulin hay gen của receptor tiếp nhận insulin, những đột biến gen này có liên quan đến tình trạng kháng insulin. Một số đột biến khác gây nên một số thể bệnh “ĐTD” týp 2 ở người trẻ - MODY (Maturity onset diabetes of the young).

- MODY - 1: đột biến tại gen quy định yếu tố nhân 4  $\alpha$  tại gan (hepatic nuclear factor - 4 alpha = HNF 4 $\alpha$ ) nằm trên nhánh dài của nhiễm sắc thể 20.q. khiếm khuyết trước hết là làm giảm tiết insulin.

- MODY - 2: đột biến vị trí gen quy định tổng hợp enzym glucokinase, nằm trên cánh ngắn của nhiễm sắc thể 7.p, chiếm gần 50% mọi phả hệ MODY. Bệnh thường bắt đầu ở tuổi trẻ (tuổi 10 - 15), bệnh nhân gây HA không tăng, nguy cơ bị biến chứng thấp, các triệu chứng lâm sàng ĐTD xuất hiện đầy đủ ở tuổi dậy thì chủ yếu là giảm tiết insulin.

- MODY - 3: đột biến gen quy định yếu tố nhân 1 alpha tại tế bào gan - HNF - 1 $\alpha$ , nằm trên cánh dài của nhiễm sắc thể 12, chiếm 1/4 mọi trường hợp ĐTD týp 2 được chẩn đoán trước tuổi 30. Biểu hiện trên lâm sàng là tình trạng thiếu insulin trầm trọng, thường xuyên cần phải điều trị bằng insulin, nguy cơ bị các biến chứng bệnh vi mạch (biến chứng mắt, thận).

- Bệnh ĐTD liên quan đến đột biến ADN của ty Lạp thể (Diabetes mellitus associated with a mutation of mitochondrial ADN). Vì tinh trùng không có ty Lạp thể nên chỉ có mẹ truyền cho con qua ty Lạp thể, do đột biến (32 - 43 tRNA leucine gen). Thường kèm theo điếc, các rối loạn chuyển hóa như nhiễm toan ceton và một hội chứng bệnh rất đa dạng bao gồm: bệnh cơ do ty

lạp thể (mitochondrial myopathy), bệnh não (encephalopathy), toan hóa tăng acid lactic (lactic acidosis), và những đợt giống đột quy não (stroke - like- episodes). Hội chứng được viết tắt: LELAS - Syndrome.

#### *b. Đái tháo đường do đột biến nhiều gen*

Đây là thể bệnh thường gặp, chiếm 85 - 95% bệnh ĐTD týp 2. Kiểu hình thường gặp nhất là “hội chứng X” (tên thông dụng hiện nay: Hội chứng chuyển hóa). Nhiều tác giả cho rằng, gen kháng insulin cùng tồn tại với các gen khác như tăng HA, tăng lipid, ĐTD týp 2 có trong hội chứng này.

Một loại hình đa gen khác là ĐTD týp 2 xuất hiện muộn ở những người từ 65- 70 tuổi. Bệnh nhân thường gầy, thiếu insulin trầm trọng, không hoặc rất ít có tình trạng kháng insulin. Cần được điều trị ngay cho bệnh nhân bằng insulin sau khi được chẩn đoán. Các xét nghiệm miễn dịch thấy có dấu ấn miễn dịch gợi ý tình trạng phá hủy tế bào beta.

Người ta cũng đã phát hiện thấy một số đột biến gen ở bệnh nhân ĐTD týp 2 như đột biến gen thụ thể glucagon, gen thụ thể sulfamid hạ đường huyết trên tế bào beta, đột biến gen của IRS - 1 của glycogensynthase và gen RAD (Ras Associated with diabetes).

Chắc chắn rằng, nếu như chỉ đột biến một gen có thể không đủ gây bệnh ĐTD thì sự kết hợp nhiều gen đột biến xảy ra yếu tố thuận lợi làm xuất hiện bệnh ĐTD.

Hai dưới nhóm của ĐTD týp 2 là ĐTD týp 2 có béo và không béo. Mức độ và tỷ lệ của béo thay đổi trong số các nhóm chủng tộc khác nhau. Ví dụ: ĐTD týp 2 có béo ở người Trung Quốc và Nhật Bản chỉ dưới 30%, ở Nam Mỹ, châu Âu và châu Phi là 80%, 100% trong số những Pima Indians.

**Bảng 3.3. Tóm tắt nguyên nhân ĐTĐ tít 2.**

**Đái tháo đường tít 2**

Tên gọi trước đây: Đái tháo đường không phụ thuộc insulin - Đái tháo đường người lớn tuổi

- Thiếu insulin tương đối (rất ít khi thiếu hoàn toàn)
- Liên quan đến:
  - + Tình trạng kháng insulin và rối loạn tiết insulin
  - + Béo (chủ yếu béo bụng)
  - + Ảnh hưởng của di truyền và môi trường rất mạnh
- Tỷ lệ phù hợp trẻ sinh đôi cùng trứng bị ĐTĐ tít 2 là 90 - 100%
- Liên quan trực hệ cùng bị ĐTĐ
  - Các chủng tộc khác nhau có tỷ lệ mắc bệnh ĐTĐ tít 2 khác nhau
  - Di truyền theo gen thường – trội như kiểu MODY
  - Ảnh hưởng của sự phát triển lúc bào thai và tuổi thiếu niên.

- Đái tháo đường tít 2 không béo: ở nhóm bệnh nhân này, người ta thấy:

Phải sớm giải phóng insulin sau kích thích bằng glucose thấp không có. Nhưng sẽ xuất hiện khi kích thích tụy tiết insulin bằng truyền sulfonylurea nhanh vào tĩnh mạch, hay glucagon hoặc secretin.

Bệnh nhân đáp ứng tốt với điều trị bằng thuốc uống hạ đường huyết, đôi khi chỉ bằng chế độ ăn. Cũng có khi phải điều trị bằng insulin để kiểm soát được đường huyết tốt hơn, mặc dù tình trạng tăng ceton huyết ít xảy ra hơn.

- Đái tháo đường tít 2 có béo: đái tháo đường tít này là thứ phát sau những yếu tố ngoài tụy, gây nên tình trạng mất nhạy cảm đối với insulin nội sinh. Đặc điểm của tít này là:

ĐTĐ nhẹ, không có toan hóa chuyển hóa tăng acid ceton, chủ yếu gặp ở người lớn tuổi.

Tổn thương đầu tiên là ở cơ quan mà insulin tác động (cơ quan đích), gây nên tình trạng mất hiệu lực tác động của insulin. Những yếu tố làm giảm đáp ứng của cơ quan đích đối với insulin như sau:

+ Những yếu tố ức chế trước receptor: các kháng thể kháng insulin.

+ Những yếu tố ức chế tại receptor:

- Các kháng thể kháng receptor tiếp nhận insulin.

- “Giảm sự điều hòa” của các receptor vì tăng tiết insulin (hyperinsulinism).

- Cường tiết insulin tiên phát (adenoma tế bào beta).

- Cường tiết insulin thứ phát đưa đến khuyết tật sau receptor (béo bệu, hội chứng Cushing, bệnh to đầu chi, có thai) hoặc tăng đường huyết kéo dài (bệnh ĐTĐ, nghiệm pháp dung nạp sau khi tiêm (uống) glucose).

+ Những ảnh hưởng sau receptor:

Các cơ quan đích ở ngoại vi đáp ứng kém với insulin: béo bệu, bệnh gan, tình trạng không hoạt động cơ bắp, tăng đường huyết kéo dài.

Tiết quá nhiều các hormon sau đây: glucocorticoid, hormon tăng trưởng, uống các thuốc ngừa thai, progesteron, catecholamin, thyroxin.

Những yếu tố này sau đó có thể ảnh hưởng đến chức năng tế bào beta tụy tạng. Do giảm đáp ứng đối với insulin ở tổ chức ngoại vi (tổ chức cơ, mỡ...), đường huyết ngày càng tăng, khi tăng vừa phải, tuyến tụy cường sản, tăng tiết nhiều insulin hơn nữa để trung hòa được tình trạng tăng đường huyết, những trường hợp nặng, nồng độ glucose huyết luôn luôn tăng, tế bào

bêta “mất mẫn cảm” (desensitization), không còn đáp ứng để tiết insulin. Tính mẫn cảm này của tế bào bêta đối với kích thích của glucose sẽ được phục hồi một khi tình trạng tăng đường huyết được điều chỉnh bằng bất kì phương pháp nào (chế độ ăn, sulfonylurea và insulin).

Béo thường phân bố mỡ ở bụng, làm cho tỷ lệ bụng/mông tăng hơn bình thường, dùng kỹ thuật CT. Scan xác định mỡ tập trung ở mạc nối và mạc treo ruột, béo bụng thường liên quan với hiện tượng kháng insulin. Người ta cho rằng, hiện tượng kháng insulin có lẽ do thiếu hụt sau receptor trong tác dụng của insulin. Vì vậy sẽ làm nặng hơn lên tình trạng tăng đường huyết.

Nếu như bệnh nhân theo một chế độ ăn nghiêm chỉnh, bớt được sự ăn uống quá mức, các kho dự trữ mỡ ít bão hòa hơn, vòng tròn bệnh lý bị ngắt sẽ cải thiện được “tính mẫn cảm của insulin” và như vậy sẽ giảm tình trạng tăng insulin huyết và tăng đường huyết.

Béo có vai trò không nhỏ trong cơ chế sinh bệnh ĐTĐ.

Béo sẽ đưa đến thiếu tương đối insulin, chủ yếu do giảm số lượng receptor ở các tổ chức phụ thuộc insulin.

Do không đủ insulin trong cơ thể sẽ giảm tính thấm của màng tế bào đối với glucose ở tổ chức cơ và tổ chức mỡ, ức chế quá trình phosphoryl hóa glucose (giảm hoạt tính men hexokinase) và oxy hóa glucose làm chậm quá trình chuyển hóa hydratcarbon thành mỡ, giảm tổng hợp glycogen trong gan, tăng tân tạo đường mới. Tất cả những rối loạn trên đây là nguyên nhân làm tăng đường huyết, là triệu chứng cơ bản của bệnh.

+ Rối loạn chuyển hóa hydratcarbon trong bệnh ĐTĐ: bao gồm chủ yếu các rối loạn sau đây:

- Cản trở vận chuyển glucose vào tổ chức cơ và mỡ.



- Ức chế oxy hóa glucose theo con đường phosphoryl hóa vì giảm hoạt tính của enzym chìa khóa hexokinase, glycolinase...
  - Giảm tổng hợp glycogen trong gan do giảm hoạt tính của enzym glucagonsentease.
- + Tăng tân tạo đường mới (tạo đường từ đạm và mỡ).

Hậu quả của những rối loạn trên sẽ làm cho tăng đường máu.

Con đường cơ bản để biến đổi glucose trong điều kiện sinh lý là con đường phosphoryl hóa, thực hiện dưới tác dụng của insulin, khi không đủ insulin chuyển hóa đường theo con đường này sẽ bị rối loạn, ngược lại sẽ tăng chuyển hóa theo đường khác, như chuyển hóa glucose theo đường kị khí, do vậy trong các tổ chức sẽ tăng số lượng acid lactic, tăng acid lactic trong máu sẽ làm nặng thêm chuyển hóa glucose theo đường nối sorbitol. Sorbitol sẽ tích lại ở động mạch chủ, thần kinh, thủy tinh dịch. Vì sorbitol là chất rất hút nước, nên các tổ chức này bị phù nề, gây nên nhiều rối loạn chuyển hóa khác.

Nồng độ glucose máu khi cao hơn ngưỡng đường của thận 9,5 - 10mmol/lít (170 -180mg%) glucose sẽ bài tiết ra ngoài theo nước tiểu (glucose niệu), glucose niệu càng cao chứng tỏ nồng độ glucose máu càng cao, glucose trong nước tiểu sẽ làm tăng áp suất thẩm thấu của nước tiểu, giảm tái hấp thu nước tại ống thận, do vậy một số lượng lớn nước tiểu sẽ được bài tiết ra ngoài. Người ta tính được: cứ 1g glucose sẽ kéo thêm 20 - 40ml nước tiểu bài xuất: mất nước sẽ tăng nồng độ  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  trong máu, khô niêm mạc miệng, tăng chức năng các tuyến nước bọt, là nguyên nhân làm cho bệnh nhân cảm thấy khát.

**Bảng 3.4.** Tóm tắt lâm sàng ĐTĐ tít 1 và tít 2.

	Tít 1	Tít 2
Lâm sàng	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Khởi bệnh &lt; 20 tuổi</li> <li>- Cân nặng: bình thường</li> <li>- Giảm nồng độ insulin huyết</li> <li>- Có kháng thể kháng tế bào tiểu đảo</li> <li>- Tăng ceton máu: hay gặp</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Khởi bệnh &gt;30 tuổi</li> <li>- Béo</li> <li>- Nồng độ insulin huyết bình thường hoặc tăng</li> <li>- Không có kháng thể kháng tế bào tiểu đảo</li> <li>- Ít gặp tăng ceton máu</li> </ul>
Di truyền	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 50% phù hợp ở trẻ sinh đôi</li> <li>- Kết hợp với HLA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 60- 80% phù hợp ở trẻ sinh đôi</li> <li>- Không kết hợp với HLA</li> </ul>
Cơ chế bệnh sinh	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tự miễn. Cơ chế tự miễn dịch bệnh lý</li> <li>- Thiếu insulin nặng</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Kháng insulin</li> <li>- Thiếu insulin tương đối</li> </ul>
Các tế bào tiểu đảo	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Viêm đảo tụy ở giai đoạn sớm</li> <li>- Teo và xơ hóa</li> <li>- Suy kiệt tế bào <math>\beta</math> nặng</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Không có insulinitis</li> <li>- Teo từng vùng và lắng đọng amyloid</li> <li>- Suy kiệt tế bào <math>\beta</math> vừa phải</li> </ul>

- Rối loạn chuyển hóa lipid:

Không đủ insulin, tổng hợp mỡ sẽ giảm, ngược lại tăng phân hủy mỡ, tăng điều động mỡ từ các kho dự trữ, hậu quả sẽ tăng lipid máu. Tăng lipid huyết quá nhiều, lipid được tích trữ lại trong tế bào gan, đưa đến tình trạng thâm nhiễm mỡ gan, là một tình trạng thường gặp trong bệnh ĐTĐ.

Trong máu tăng một số lượng acid béo không este hóa, các acid này thay thế glucose với tư cách là những chất cung cấp năng lượng.

Trong gan, trong điều kiện glycogen thấp: giảm quá trình biến đổi acetyl - coA vào vòng Kreb, do vậy sẽ tăng các sản phẩm chuyển hóa mỡ không được oxy hóa đầy đủ, tăng thể ceton (acid acetoacetic, acid bêta hydroxybutoric...) đưa đến tình trạng toan hóa, tăng acid cetonic rất đặc trưng trong bệnh ĐTD.

- Rối loạn chuyển hóa protid:

Không đủ insulin sẽ ức chế quá trình tổng hợp đạm, tăng phân hủy đạm. Do quá trình tổng hợp đạm bị ức chế, các trẻ bị bệnh ĐTD không phát triển lớn lên được. Trong gan, đạm chuyển thành đường; do vậy sẽ đưa đến loạn dưỡng protein, nhất là thành phần globulin. Tăng các sản phẩm trong quá trình phân hủy đạm: amoniac, urê, các a.a, các chất này đi vào trong máu là nguyên nhân làm tăng azôt huyết.

**Bảng 3.5. Tóm tắt ĐTD không rõ nguyên nhân.**

**Đái tháo đường không rõ nguyên nhân (Idiopathic diabetes)**

- Diễn biến lâm sàng như ĐTD tít 1
- + Insulin máu hạ thường xuyên (permanent insulinopenia)
- + Có xu hướng toan hóa chuyển hóa, tăng acid cetonic (nhiễm toan- ceton)
- + Cần điều trị insulin thay thế, nhưng có lúc không cần.
- Nhưng lại không giống ĐTD tít 1
- + Không có bằng chứng về tự miễn dịch trong cơ chế sinh bệnh.
- + Có yếu tố di truyền mạnh
- + Không có liên quan đến HLA
- Thường gặp người gốc châu Phi hoặc châu Á

Ngoài ra, trong cơ chế sinh bệnh ĐTD, ngoài nguyên nhân do thiếu insulin, các hormon kháng insulin hoặc các chất kháng insulin không phải hormon cũng có vị trí rất quan trọng.

### 3. GIẢI PHẪU BỆNH

#### 3.1. Tuyến tụy

– Đại thể: tuyến tụy nhàn nheo, thể tích bị teo nhỏ, những biến đổi của phần tụy ngoại tiết không thường xuyên, có thể thấy teo đét, u mỡ biến đổi thành nang, xuất huyết...

– Vi thể: giảm số lượng tế bào beta đảo Langerhans, thoái hóa tế bào beta, thoái hóa trong (hyalinose) và xơ hóa các đảo tụy, thoái hóa phù (hydropic degeneration), lắng đọng glucose ở các tế bào beta và biểu mô của ống tụy. Đôi khi trong các đảo tụy có hiện tượng thâm nhiễm tế bào lympho, xuất huyết, hoại tử, vôi hóa, cùng với hiện tượng teo và thoái hóa các đảo tụy thường có những dấu hiệu tái tạo, nhiều trường hợp những biến đổi bệnh lý trong đảo tụy là bệnh chính: bệnh nhiễm sắc tố sắt mô, viêm tụy cấp... những người trẻ bị bệnh ĐTĐ thời gian ngắn thường trong các đảo tụy chưa có những biến đổi bệnh lý gì rõ rệt.

#### 3.2. Các cơ quan khác

– Những biến đổi ở các tuyến nội tiết khác không thường xuyên. Tuyến yên, tuyến cận giáp có thể có kích thước nhỏ, đôi khi trong tuyến yên có hiện tượng thoái hóa giảm tế bào ái toan, nhiều trường hợp giảm cả tế bào ái kiềm.

– Trong tinh hoàn có thể thấy giảm quá trình tạo tinh trùng, trong buồng trứng có hiện tượng teo đét các nang trứng.

– Phổi: thường có lao phổi xác định được cả bằng đại thể và vi thể.

– Thận: thâm nhiễm glycogen trong nhu mô thận, nhiều trường hợp có xơ tiểu cầu thận trong lòng mạch.

– Gan: to, màu sáng hoặc vàng phớt hồng do thâm nhiễm mỡ, giảm nồng độ glycogen trong gan, có thể có xơ gan.

- Thường có hiện tượng thâm nhiễm glycogen ở hệ thần kinh trung ương và nhiều cơ quan khác.

- Những bệnh nhân chết vì hôn mê do ĐTD có bệnh u mỡ (lipomatose), những hình ảnh viêm hay hoại tử trong tuyến tụy, loạn dưỡng mỡ trong gan, xơ thận, các triệu chứng của hiện tượng nhuyễn xương, chảy máu trong ống tiêu hóa, thận to và sung huyết thận. Nhiều trường hợp có nhồi máu cơ tim.

Nghẽn tắc các động mạch mạc treo, động mạch phổi, viêm phổi, phù não.

#### 4. TRIỆU CHỨNG LÂM SÀNG

Triệu chứng lâm sàng rất đa dạng. Ở bệnh nhân (BN) ĐTD typ 1, bệnh thường xảy ra đột ngột sau nhiễm khuẩn hoặc siêu vi khuẩn, khai thác kỹ tiền sử có thể BN nhớ được giai đoạn mình bị bệnh. Triệu chứng chủ yếu và cũng là triệu chứng quan trọng để chẩn đoán ĐTD typ 1 là tăng glucose huyết, có glucose trong nước tiểu. Các triệu chứng thường rầm rộ: BN ăn nhiều, uống nhiều, đái nhiều, khô mồm, khô da, mệt mỏi, gầy sút cân. Ngược lại BN ĐTD typ 2: bệnh diễn biến từ từ, BN không biết mình bị bệnh từ bao giờ, phát hiện bệnh một cách ngẫu nhiên khi đi khám bệnh định kỳ hay đã có biến chứng. 50% BN ĐTD typ 2 ở thời điểm phát hiện bệnh đã có biến chứng.

##### 4.1. Triệu chứng ngoài da

Hay gặp nhất là các triệu chứng: ngứa ngoài da, trên da thường hay bị mụn nhọt, một cái nhọt rất nhỏ ở bệnh nhân ĐTD có thể trở thành rất nặng, một số trường hợp có thể có những biểu hiện đặc biệt sau đây:

- Da lòng bàn tay, bàn chân có màu ánh vàng, nguyên nhân là do rối loạn chuyển hóa vitamin A, tích lại trong lớp sâu của da nhiều carotin.

- Nhiều u vàng (xanthoma): có thể thấy trong vài ngày, nó là những gò nổi lên cứng, tản mạn, gồm những hạt màu vàng, hồng nhạt, có những vòng màu hồng nhạt có ngứa. Vị trí thường hay gặp các u vàng là ở vùng mắt, gan bàn tay, bàn chân, phía các cơ duỗi. Có những u vàng này là do sự tập trung các tổ chức bào (hystiocyte) có chứa triglycerid và cholesterol. Xanthoma thường gặp ở bệnh nhân nam hơn là nữ.

- Hoại tử mỡ da: thường thấy ở mặt trước cẳng chân, nó là những hạch cứng không lớn lắm, to lên dần dần đến 5 -10cm đường kính, có màu vàng sáng, bên ngoài có những viền đỏ, thường các hạch này tồn tại lâu nhưng không loét. Về tổ chức học, đây là hiện tượng hoại tử tổ chức liên kết, tích lại bên ngoài tế bào các phospholipid và cholesterol. Thường gặp hoại tử mỡ da ở những bệnh nhân ĐTĐ nữ dưới 40 tuổi.

- Do giảm sức đề kháng của cơ thể nên bệnh nhân ĐTĐ thường hay bị nhiễm khuẩn thứ phát: viêm mủ da, nhọt, nấm da.

## 4.2. Triệu chứng hô hấp

Trước đây khi chưa có insulin, bệnh ĐTĐ thường tử vong vì lao phổi (5% trong số nguyên nhân tử vong do bệnh ĐTĐ). Sau thời đại insulin và kháng sinh chống lao, các bệnh lao phổi giảm hẳn, tỷ lệ tử vong do lao phổi trên dưới 1%. Tuy nhiên, tỷ lệ lao phổi ở BN ĐTĐ còn khá cao, theo tài liệu của một số tác giả nước ngoài tỷ lệ này từ 8,2 đến 17,4%. Một công trình nghiên cứu trong nước của Đậu Quang Minh (2007) tỷ lệ lao phổi ở BN ĐTĐ là 18,4%. Đặc điểm lâm sàng bệnh lao phổi ở BN ĐTĐ thường có hội chứng nhiễm trùng mạn tính, bệnh cảnh lâm sàng thường nặng hơn lao phổi đơn thuần, thường gặp nhiều ở tuổi trên 40, nam bị bệnh nhiều hơn nữ. Bệnh lao thường tiến triển âm thầm trên BN đã có bệnh ĐTĐ từ trước. Bệnh lao thường xuất hiện khi bệnh ĐTĐ đã kéo dài từ 1-5 năm. Bệnh lao nói chung khởi phát thường bán cấp, nhưng BN ĐTĐ bị lao

phổi thường khởi phát cấp tính hơn. Diễn biến lâm sàng lao phổi ở BN ĐTĐ cũng nặng và phức tạp hơn: tỷ lệ AFB (+) trong đờm, ho ra máu, tái phát đều cao hơn so với người không bị ĐTĐ. Mặc dù nhiều công trình nghiên cứu cho thấy các hình thái tổn thương lao ở BN ĐTĐ không khác với người không bị ĐTĐ. Tuy nhiên, cũng có thể thấy ở BN ĐTĐ thường gặp tổn thương phổi trái, vùng thấp, tổn thương rộng, hang lao nhiều hơn. Điều trị bệnh lao ở BN ĐTĐ thường khó khăn và phức tạp hơn, tỷ lệ kháng thuốc và kháng đa thuốc cao hơn so với nhóm BN lao phổi không bị ĐTĐ.

Người bị bệnh ĐTĐ thường dễ bị viêm phổi, viêm phế quản do các tạp khuẩn khác.

### 4.3. Triệu chứng cơ quan tiêu hóa

Trong rất nhiều năm, người ta vẫn cho rằng tỷ lệ các triệu chứng tiêu hóa ở BN ĐTĐ không lớn hơn so với dân số chung. Tuy nhiên, từ hơn 10 - 15 năm gần đây, những tiến bộ, hiểu biết về sinh lý ống tiêu hóa và cách phân loại các triệu chứng đã cho thấy: thực tế BN ĐTĐ là nguyên nhân của nhiều triệu chứng tiêu hóa do rối loạn về cảm giác và vận động. Sự thống nhất các triệu chứng tiêu hóa liên quan đến bệnh ĐTĐ còn phức tạp; ví dụ: ruột có hệ thống thần kinh phức hợp với nhiều neuron thần kinh thuộc hệ thống thần kinh ruột, thần kinh tủy sống. Nếu cho rằng, rất nhiều biến chứng do ĐTĐ ở một cơ quan nào khác trong cơ thể là do bệnh lý thần kinh, thì bệnh lý thần kinh do ĐTĐ cũng tác động đến chức năng ống tiêu hóa ở rất nhiều mức độ khác nhau.

Về lịch sử, các triệu chứng chính tiêu hóa liên quan với bệnh ĐTĐ là nôn liên tục do chậm trống dạ dày hoặc liệt nhẹ dạ dày. Sự kết hợp giữa ĐTĐ với chậm trống dạ dày đã được Boas mô tả từ rất lâu (1925), 30 năm sau Kassander đã dùng cụm từ "liệt nhẹ dạ dày do ĐTĐ" (Gastroparesis diabetorum), và cụm từ này vẫn tồn tại cho đến ngày nay. Liệt nhẹ dạ dày điều trị còn khó khăn, không chỉ ở dạ dày, bệnh ĐTĐ ảnh hưởng đến

toàn bộ ống tiêu hóa. Cũng đã có ý kiến cho rằng, sẽ là sai lầm khi chỉ quan tâm đến các triệu chứng ống tiêu hóa như là biến chứng của bệnh ĐTD mà quên mất các nguyên nhân khác, vì vậy khi khám xét những BN này cần khai thác đầy đủ lịch sử bệnh, tiến hành những biện pháp thăm dò thích hợp như những người không bị ĐTD có triệu chứng tiêu hóa.

#### **4.3.1. Sinh lý bệnh rối loạn chức năng tiêu hóa ở bệnh nhân ĐTD**

##### **– Bệnh lý thần kinh:**

Nhiều nghiên cứu đã phát hiện rối loạn ở những mức độ khác nhau bệnh lý thần kinh ở BN ĐTD. Liệt nhẹ dạ dày là biểu hiện rõ ràng nhất ảnh hưởng của ĐTD đối với ruột và là tình trạng được nghiên cứu nhiều nhất. Ban đầu người ta cho rằng, tác dụng có hại chủ yếu của ĐTD đối với ruột là do bệnh lý thần kinh phế vị (vagal neuropathy), phẫu thuật cắt dây mười (vagotomy) có triệu chứng rất giống với những dấu hiệu sinh lý ở BN bị liệt nhẹ dạ dày. BN bị liệt nhẹ dạ dày có những rối loạn ở cả hệ thần kinh phó giao cảm và giao cảm kết hợp với rối loạn hệ thần kinh ruột.

##### **– Mức độ của rối loạn:**

Bệnh thần kinh tự động do ĐTD là biến chứng thường gặp và nghiêm trọng, trong đó có hệ thống thần kinh tự động của ruột (ANS), gây khó chịu và làm giảm chất lượng sống của BN ĐTD. Hầu hết các nghiên cứu đã cho thấy, sự hiện diện của bệnh lý thần kinh tự động tim làm tăng nguy cơ tương đối tử vong trong thời kỳ 5 năm, nguy cơ tương đối cao nhất đã được ghi nhận gấp tới 9.2 lần. Đã có nhiều giải thích về hiện tượng này như do chuyển hóa ảnh hưởng đến các sợi thần kinh, suy mạch nuôi thần kinh, do tự miễn và thiếu yếu tố phát triển thần kinh hormon. Cũng như nhiều nguyên nhân sinh bệnh đa dạng, bệnh lý thần kinh này có thể ảnh hưởng đến chức năng ruột.

##### **– Những rối loạn ở ruột:**



Cũng đã có nhiều nghiên cứu về vai trò bệnh lý thần kinh nội tạng ruột trong bệnh ĐTĐ. Kỹ thuật nhuộm bạc tổ chức để đánh giá đám rối thần kinh ruột đã cho thấy ở BN ĐTĐ những đám rối thần kinh này bình thường. Ngược lại, Burnstock và cộng sự đã chứng minh những rối loạn thần kinh nội tạng và vai trò bảo vệ của gangliosides, nghiên cứu trên mô hình chuột thực nghiệm bằng streptozotocin đã chứng minh sự thiếu hụt neuron nội tạng trong cơ thắt môn vị cũng như giảm chất dẫn truyền thần kinh ức chế và tăng chất dẫn truyền kích thích trong cơ không co thắt. Ngoài ra, một số nghiên cứu gần đây đã chứng minh rối loạn trong các tế bào điều hòa của phần trên ruột. Nghiên cứu trên súc vật. Ordog và cộng sự đã chứng minh những rối loạn về điện sinh lý kết hợp với giảm thể tích các tế bào Pacemaker trong ruột, tế bào kẽ Cajal (ICC) trong hang vị và vùng đáy dạ dày. Nghiên cứu độc lập từ các Bệnh viện Cleveland và Mayo đã cho thấy giảm mạng lưới ICC (ICC network) trong hồng tràng ở BN ĐTĐ, điều này liên quan với giảm số lượng các neuron nhuộm màu với neuronal nitric oxid synthase (nNOS) và polypeptid ruột có tác dụng hoạt mạch (VIP). Nồng độ thấp của nNOS cũng đã được ghi nhận trong các công trình trước đây về ĐTĐ thực nghiệm trên động vật, những rối loạn này được phục hồi bằng insulin.

Những nghiên cứu này cũng đã chứng minh giảm số lượng, giảm tái cấu trúc của tế bào Cajal. Những nghiên cứu trên BN ĐTĐ cũng đã cho thấy giảm phân bố thần kinh ức chế (inhibitory innervation) ở ruột, tăng phân bố thần kinh kích thích (excitatory innervation). Vì vậy, những rối loạn hệ thần kinh ruột chắc chắn có vai trò nhất định.

– Rối loạn thần kinh tự chủ:

Người ta đã ghi nhận rằng, BN ĐTĐ bị liệt nhẹ dạ dày có rối loạn chức năng và một vài rối loạn vận động. Những triệu chứng ở phần ruột thấp do bệnh lý thần kinh hơn là do bệnh lý của cơ, vì kích thích cơ trơn trực tiếp ở BN ĐTĐ và người khỏe

mạnh bình thường có kết quả giống như nhau. Trên mô hình thực nghiệm chuột bị đi lỏng do ĐTĐ, tương lực của  $\alpha 2$ -adrenergic bị rối loạn, người ta cho rằng đây là nguyên nhân gây nên rối loạn nước và điện giải và do vậy gây nên đi ỉa lỏng. Sự phối hợp giữa bệnh thần kinh ruột với bệnh thần kinh tự động tim là không rõ. Tỷ lệ về sự phối hợp này khác nhau phụ thuộc vào định nghĩa bệnh lý thần kinh tự động tim như thế nào và BN đưa vào nghiên cứu ra sao? Ví dụ: nghiên cứu trong cộng đồng bệnh thần kinh do ĐTĐ ở Oxford đã ghi nhận tỷ lệ 16,7%, so với nghiên cứu đa trung tâm khác, tỷ lệ này là 25,3% ở ĐTĐ tít1 và 34,3% tít 2. Xác định bệnh lý thần kinh đặc hiệu của ruột ở những BN này cho tới bây giờ vẫn còn khó khăn do không có đầy đủ những dụng cụ để đo dẫn truyền thần kinh tự động đặc hiệu của ruột. Tiến bộ về kỹ thuật nghiên cứu về sinh lý thần kinh ruột, chức năng tự động đặc hiệu của ruột và hoạt động của thần kinh trung ương sẽ tạo cơ hội để phân loại phức hợp triệu chứng này trong sinh lý học và áp dụng trên lâm sàng.

- Rối loạn thần kinh trung ương:

Càng ngày người ta càng hiểu rõ hơn về sự quan trọng của hệ thần kinh trung ương trong những rối loạn chức năng khác của ruột, hệ thần kinh trung ương cũng quan trọng trong sinh lý bệnh các triệu chứng ruột do ĐTĐ. Những nghiên cứu hình ảnh chức năng gần đây đã quan sát được cấu trúc và chức năng của não ở BN ĐTĐ tít 1. Người ta đã thấy rằng, hạ đường huyết cấp có ảnh hưởng đến mất ý thức (detrimental effect), mặc dù nghiên cứu gần đây đã ghi nhận, hạ đường huyết nặng tái diễn ở những người trẻ tuổi bị ĐTĐ tít 1 không phải là nguyên nhân mất ý thức, cấu trúc hoặc chức năng của não. Tuy nhiên, tăng đường huyết mạn kéo dài hình như có ảnh hưởng đến cấu trúc và chức năng não, nó kết hợp với những thay đổi chất trắng tiêu điểm nhỏ trong hạch nền và ảnh hưởng nhiều đến hiểu biết.

### 4.3.2. Những biến chứng thực quản

#### - Rối loạn nhu động:

Nghiên cứu thực quản bằng đo áp suất khí và nhấp nháy độ (manometric and scintigraphic) cho thấy thực quản BN ĐTĐ dịch chuyển chậm 40-60%, giảm biên độ và số lượng các sóng nhu động, không có sóng truyền lại, những rối loạn rõ về nhu động như co thắt thực quản lan tràn cũng có thể gặp. Ngoài ra, áp lực cơ thắt thực quản giảm thấp hơn so với nhóm chứng. Cũng đã có ý kiến cho rằng, tác dụng này là do bệnh lý thần kinh phế vị, dây mười là thần kinh ly tâm chính điều hành thực quản. Có hiện tượng mất myelin và mất tế bào Schwann ở sợi phó giao cảm (parasympathetic fibres) ở những BN ĐTĐ tít 1 bị bệnh đã lâu.

#### - Rối loạn cảm giác:

Giảm nhận cảm của thực quản cũng đã được mô tả ở BN ĐTĐ, vì vậy có thể hiểu tại sao rối loạn vận động có tỷ lệ cao, nhóm rối loạn cảm giác thường không có triệu chứng. Về cơ bản, tính chất mạn tính của bệnh ĐTĐ có thể gây nên rối loạn cảm giác, trong khi tăng đường huyết cấp làm tăng nhận biết cảm giác.

#### - Trào ngược dạ dày thực quản:

Nhu động thực quản không có hiệu lực, giảm áp lực thực quản, trào ngược dạ dày thực quản thường gặp ở BN ĐTĐ hơn là người không bị ĐTĐ. Ngay như những BN không có triệu chứng, nhiều nghiên cứu đã ghi nhận có tới 40% BN ĐTĐ có trào ngược dạ dày thực quản nghiêm trọng, mặc dù tỷ lệ viêm thực quản không cao.

#### - Chứng khó nuốt (Dysphagia):

Chúng khó nuốt là mất khả năng nuốt chất rắn hoặc chất lỏng, cảm giác khó chịu như có cái dùi trong thực quản trước khi xuống tới dạ dày, khu trú của cảm giác này rất mơ hồ. Chúng khó nuốt thường xảy ra sau tắc cơ học như hẹp ống tiêu hóa (peptic stricture) hoặc u hơn là do rối loạn nhu động thực quản. Không có bằng chứng tăng tình trạng ác tính thực quản ở BN ĐTD, nhưng thăm dò nội soi khi có khó nuốt, đặc biệt ở BN ĐTD týp 2 có béo phì nên chỉ định rộng hơn, về mặt lý thuyết những người này có nguy cơ ác tính nhiều hơn.

- Viêm thực quản do nấm *Candida*:

Đây là tình trạng không phải gặp thường xuyên ở BN ĐTD. Sẽ nghi ngờ có viêm thực quản ở bất kỳ BN ĐTD nào có nuốt đau (odynophagia), nặng sẽ có triệu chứng khó nuốt. Những trường hợp như vậy phải tiến hành nội soi. Nội soi bằng sợi mềm có thể thấy dịch tiết trắng trên niêm mạc thực quản, có thể chải thực quản lấy bệnh phẩm xét nghiệm để phát hiện nấm. Điều trị như các điều trị nấm thông thường khác.

- Những ảnh hưởng của tâm thần (Psychological effects)

Tỷ lệ lo âu, trầm cảm ở BN ĐTD bị cơ thắt thực quản (87%) cao hơn nhiều có ý nghĩa so với BN không có những rối loạn này (21%). Người ta cho rằng, có thể có sự kết hợp tâm thần với rối loạn nhu động thực quản ít nhất ở một số BN ĐTD, điều đó có thể phát sinh từ những rối loạn hoạt động tỉnh thức (arousal) và rối loạn thần kinh tự động từ những trung tâm cao hơn.

- Thăm khám:

Các triệu chứng thực quản bao gồm: cảm giác nóng, ợ chua, trào ngược acid, nuốt đau, nuốt khó. BN ĐTD thường có tỷ lệ cao trào ngược dạ dày thực quản, khi có cảm giác nóng, ợ chua nhiều cần tiến hành nội soi sớm để xác định viêm thực quản hoặc Barrett "s oesophagus (những biến đổi loạn sản tiền ác tính phần dưới thực quản do trào ngược mãn tính acid). Khi không có viêm hoặc khi các triệu chứng vẫn còn mặc dù đã điều

trị ức chế acid đầy đủ, phải tiến hành đo áp lực thực quản (manometry) và theo dõi pH 24 giờ, ngoài ra để xác định số acid trào ngược vào thực quản, theo dõi pH liên tục 24 giờ để phát hiện liệu có hay không, các triệu chứng xảy ra đồng thời với tình trạng trào ngược acid vào thực quản, nghĩa là mối liên hệ giữa tình trạng acid với các triệu chứng lâm sàng. Có thể có nuốt đau khi không có triệu chứng viêm thực quản, nhưng sự hiện diện của nó ở BN ĐTD có khả năng do nấm *Candida*, BN cần được soi thực quản và điều trị thích hợp nếu triệu chứng kéo dài. Nuốt khó, BN ĐTD cũng như không bị ĐTD cần phải soi thực quản để tìm nguyên nhân cơ học. Một số nhà tiêu hóa học cho uống thuốc cản quang soi hoặc chụp X quang trước khi soi thực quản để xác định về giải phẫu thực quản. Khi không có tác do nguyên nhân cơ học sẽ phải tiến hành thăm khám sâu hơn như đo áp lực, chụp nháy nháy để xác định rối loạn nhu động thực quản. Tuy nhiên, vì những test này là những thủ thuật xâm lấn, không được áp dụng rộng rãi, do vậy cần cân nhắc trước khi chỉ định.

– Điều trị:

Triệu chứng nóng, ợ chua sẽ được điều trị theo các phương pháp truyền thống bằng trung hòa acid dạ dày. Nuốt đau do nấm *Candida* điều trị bằng các thuốc chống nấm như nystatin 1-3 triệu đơn vị trong 6 giờ hoặc fluconazol 100mg/ngày. Điều trị rối loạn nhu động thực quản khó khăn hơn. Có những bằng chứng hạn chế tác dụng của các thuốc được sử dụng đầu tiên điều trị các triệu chứng thực quản ở BN ĐTD. Hiện nay cisaprid, 5HT4 agonist đã không được sử dụng trên thị trường vì tác dụng độc đối với tim, nó có tác dụng cấp thời trên sự vận chuyển (transit) của thực quản, nhưng hình như không cải thiện được triệu chứng khi dùng kéo dài. Domperidon đã được chứng minh làm tăng trống thực quản ở những BN vận chuyển của thực quản chậm, có tác dụng cải thiện các triệu chứng. Metoclopramid hoặc erythromycin có áp dụng điều trị, nhưng còn ít các công trình tổng hợp đánh giá.

### **4.3.3. Biến chứng dạ dày (Stomach complications)**

Chứng liệt dạ dày (Gastroparesis): là một hội chứng có đặc điểm chậm trống dạ dày (thức ăn ra khỏi dạ dày chậm) mà không phải do tắc cơ học dạ dày. Các triệu chứng chủ yếu bao gồm: đầy bụng sau khi ăn, buồn nôn, nôn, trướng bụng. Trong nhiều nghiên cứu, ĐTD hầu như chiếm tới 1/3 các nguyên nhân gây chứng liệt dạ dày. Một số nguyên nhân khác như phẫu thuật dạ dày trước đó, những rối loạn thần kinh, những bệnh do thấp khớp, nhiều nguyên nhân khác không rõ (có khả năng xảy ra sau nhiễm virus).

BN ĐTD có biến chứng liệt dạ dày thường đã bị ĐTD ít nhất 10 năm, có các biến chứng khác như bệnh võng mạc, bệnh thần kinh và bệnh thận. Liệt dạ dày có thể gây nên những triệu chứng nặng về rối loạn dinh dưỡng, rối loạn kiểm soát glucose, giảm chất lượng cuộc sống, độc lập với các yếu tố khác như tuổi, hút thuốc, uống rượu hoặc tỳ của ĐTD. Những triệu chứng có liên quan với liệt dạ dày được ghi nhận gặp từ 5-12% ở BN ĐTD.

Nghiên cứu lịch sử tự nhiên liệt dạ dày còn bị hạn chế vì số BN ít, nhiều yếu tố liên quan, hoặc thời gian theo dõi ngắn. Nhiều nghiên cứu đã ghi nhận, trống dạ dày và những triệu chứng của nó nhìn chung ổn định trong thời gian theo dõi 12 năm hoặc lâu hơn. Trong nghiên cứu 86 BN ĐTD được theo dõi ít nhất 9 năm, liệt dạ dày không liên quan với tỷ lệ tử vong sau khi điều chỉnh với những rối loạn khác.

– Trống dạ dày bình thường:

Dạ dày gần (proximal) có trách nhiệm dự trữ thức ăn, phân xa dạ dày như cái máy nghiền. Tính chất vật lý, kích thước thức ăn, thành phần mỡ và calori của thức ăn quyết định tốc độ trống dạ dày. Chất lỏng không dinh dưỡng làm trống dạ dày nhanh,

tốc độ nhanh nhất khi thể tích lớn. Nếu như tăng calori trong giai đoạn dịch lỏng của thức ăn, trống dạ dày tương đối ổn định theo thời gian, với tốc độ tối đa 200kcal/giờ. Thức ăn rắn lúc đầu lưu lại trong dạ dày, sau đó được nhào trộn khi hàng vị co bóp và đẩy thức ăn xuống môn vị đang bị đóng. Các thành phần thức ăn được làm trống một khi chúng được cắt nhỏ kích thước khoảng 2mm, thức ăn rắn làm trống trong 2 pha trong khoảng từ 3 - 4 giờ, pha chậm ban đầu, tiếp theo là giai đoạn trống dạ dày tương đối ổn định.

Các hormon điều hòa chuyển hóa được giải phóng khi thức ăn đến trong những vùng khác nhau của ruột. Glucagon và incretins (như amylin và glucagon-like peptid-1) làm chậm trống dạ dày, cho phép phân phối thức ăn ở tốc độ mà tốc độ đó làm tăng tiêu hóa và kiểm tra đường huyết sau khi ăn.

- Rối loạn trống dạ dày ở BN ĐTĐ:

Ở BN liệt dạ dày do ĐTĐ, rối loạn phần lớn là do bệnh lý thần kinh (giảm số lượng sợi thần kinh ức chế nội tạng, là những sợi thần kinh quan trọng điều hòa nhu động, số các tế bào Pacemaker [ trong tế bào kẽ Cajal]), và những thay đổi về hormon (như tăng nồng độ glucagon). Tăng nồng độ glucose máu mạn tính làm tăng nguy cơ bệnh lý thần kinh. Tăng nồng độ HbA1c liên quan với tăng tỷ lệ các triệu chứng tiêu hóa. Tăng glucose máu cấp tính cũng có thể làm rối loạn nhu động dạ dày ở BN ĐTĐ. Trên thực nghiệm, nửa thời gian thức ăn rắn đưa vào và được đưa ra khỏi dạ dày (the half time) khoảng 15 phút lâu hơn ở BN tăng đường huyết (nồng độ glucose huyết trên 180mg/dl (10mmol/l) so với người có glucose huyết bình thường. Rối loạn thần kinh nội tiết và tăng đường huyết làm giảm tần số co bóp hàng vị (cần thiết để nhào trộn thức ăn) ở BN ĐTĐ. Ngược lại, thức ăn lỏng đi khỏi dạ dày thường bình thường ở BN ĐTĐ.

Thức ăn qua dạ dày chậm có thể là nguyên nhân hoặc tăng lên do các thuốc chữa ĐTD như: amylin analogues (như pramlintide) và glucagon-like peptid 1 (như exenatide). Thức ăn đi ra khỏi dạ dày chậm có tác động trực tiếp trên chuyển hóa đường, giảm mức độ glucose sau ăn. Trong một thử nghiệm lâm sàng về exenatid, buồn nôn gặp 57%, nôn 19% làm ngừng điều trị tới 1/3 BN. Những rối loạn tâm thần phối hợp có thể góp phần gây ra các triệu chứng tiêu hóa. Trong một nghiên cứu cắt ngang, tăng những tình trạng lo âu, trầm cảm và rối loạn thần kinh (neuroticism) liên quan với tăng gần gấp đôi tỷ lệ các triệu chứng tiêu hóa ở BN ĐTD. Cũng chưa rõ, các triệu chứng tâm thần gây nên những rối loạn tiêu hóa, hay ngược lại ?

- Chẩn đoán:

Tiền sử về bệnh vông mạc, bệnh thận và bệnh thần kinh, kể cả thần kinh tự động thường gặp ở BN có liệt dạ dày do ĐTD, mặc dù liệt dạ dày có thể xảy ra mà không có các biến chứng khác một cách rõ ràng. Nôn vào buổi sáng trước khi ăn có thể do nhiều nguyên nhân khác (như có thai, tăng urê máu, u sọ não). Chứng ợ nóng, khó tiêu, hoặc sử dụng các thuốc non-steroid có thể có loét tiêu hóa kể cả hẹp môn vị. Khai thác kỹ tiền sử đặc biệt quan trọng để phát hiện triệu chứng chưa rõ như: trào ngược thức ăn nhiều, sớm sau khi ăn, xảy ra hàng ngày sau mỗi bữa ăn, kéo dài hàng tháng, chất trào ngược có thể không đắng không chua, phụ thuộc vào tình trạng xã hội, BN có thể khạc nhổ thức ăn ra ngoài hoặc nuốt lại, khi liệt dạ dày đã nặng sẽ nôn hàng ngày.

Khám thực thể sẽ phát hiện sự kết hợp bệnh lý thần kinh ngoại vi và thần kinh tự động (như đồng tử phản ứng với sự điều tiết nhưng không với ánh sáng và bệnh lý thần kinh cảm giác ngoại vi), bệnh vông mạc nền hoặc tiến triển nhiều hơn, trướng bụng vùng thượng vị, tiếng óc ách khi lắc bụng. Không có tiếng óc ách dịch tiết trong bụng 1 giờ sau khi ăn chứng tỏ lưu thông dịch qua dạ dày bình thường.



– Các xét nghiệm để chẩn đoán:

Trước khi đánh giá liệt dạ dày, điều quan trọng là phát hiện có tắc hay không bằng nội soi thực quản, dạ dày, hành tá tràng hoặc chụp dạ dày cản quang. Thức ăn lưu lại trong dạ dày sau ăn 12 giờ chứng tỏ có liệt dạ dày.

Đo lường các thức ăn rắn có thể tiêu hóa là biện pháp chủ yếu để chẩn đoán liệt dạ dày. Đây thường vị, trướng hơi, buồn nôn có thể do thức ăn qua dạ dày chậm hoặc nhanh, thức ăn qua dạ dày nhanh cũng có thể là biến chứng thần kinh do ĐTĐ. Những tư liệu về thức ăn chậm qua dạ dày cần được nắm chắc trước khi bắt đầu điều trị.

Chụp nhấp nháy khoảng cách 15 phút trong 4 giờ liên sau khi ăn được cho là tiêu chuẩn vàng để đánh giá trống dạ dày một cách chi tiết. Tuy nhiên, xét nghiệm đơn giản hơn bằng quét hàng giờ để đo thức ăn trong dạ dày còn lại thường được áp dụng trong lâm sàng. Thức ăn còn lại trên 10% sau 4 giờ là bất thường. Khi so sánh với tiêu chuẩn vàng xét nghiệm này có độ đặc hiệu 62%, độ nhạy 93%.

Nghiệm pháp thở để đo trống dạ dày bao gồm cho ăn thức ăn giàu isotope bền, theo dõi các mẫu thở để phân tích carbon dioxid kết hợp với isotope ( $^{13}\text{CO}_2$ ). Phần  $^{13}\text{CO}_2$  bài xuất được sử dụng để đánh giá nửa thời gian trống dạ dày. So sánh với chụp nhấp nháy 15 phút một lần trong thời gian 4 giờ, test thở có độ nhạy 86%, độ đặc hiệu 80%. Trống dạ dày có thể được đánh giá bằng sử dụng chụp X quang 6 giờ sau khi đưa vào các marker không tiêu hóa và cản tia X. Xét nghiệm này đơn giản, hữu dụng và không đắt, nhưng nó chỉ đánh giá trống dạ dày thức ăn rắn không tiêu hóa hơn là những thức ăn rắn tiêu hóa được. Áp lực gian miệng ống (intraluminal pressure) và các thành phần điện giải trên bề mặt có thể sử dụng để đánh giá chức năng vận động của dạ dày. Tuy nhiên

những biện pháp này không nên đưa vào xét nghiệm thường quy hàng ngày.

- Săn sóc điều trị:

Nguyên tắc cơ bản điều trị liệt dạ dày do ĐTD là điều chỉnh glucose và điện giải máu, cung cấp đầy đủ dinh dưỡng, điều trị bằng động lực học (prokinetic) và điều trị triệu chứng. Điều trị cần theo mức độ nặng của tình trạng liệt dạ dày, mức độ này được chia ra tùy theo khả năng duy trì dinh dưỡng đầy đủ và đáp ứng với điều trị.

- Liệt dạ dày nhẹ: các triệu chứng được điều chỉnh dễ dàng bằng duy trì cân nặng và dinh dưỡng bằng điều chỉnh chế độ ăn hoặc thay đổi chế độ ăn tối thiểu.

- Liệt dạ dày trung bình, liệt dạ dày còn bù. Các triệu chứng vừa phải, điều chỉnh được bằng thuốc, dinh dưỡng được duy trì bằng chế độ ăn và thay đổi lối sống, ít khi phải điều trị nội trú trong bệnh viện.

- Liệt dạ dày nặng: suy dạ dày, các triệu chứng trở, không đáp ứng mặc dù điều trị bằng thuốc, dinh dưỡng không thể duy trì qua đường uống, BN cần phải nhập viện để điều trị.

- Các yếu tố làm bệnh nặng thêm:

Các thuốc như các thuốc hạ HA (thuốc chẹn kênh calci hoặc clonidin), anticholinergic agents (như thuốc chống trầm cảm) và exenatid hoặc pramlintid (điều trị để kiểm soát tăng đường huyết sau ăn) cần phải ngừng bất cứ lúc nào có thể. Mặc dù còn thiếu các thử nghiệm lâm sàng để chứng minh rằng, phục hồi lại đường huyết bình thường, hoặc điều chỉnh rối loạn điện giải sẽ bình thường lại trống dạ dày hoặc làm giảm các triệu chứng. Thử nghiệm lâm sàng cũng như các tư liệu đã quan sát cho thấy, kiểm soát chuyển hóa tốt là rất có lợi. Ví dụ: trong một nghiên cứu, những BN tăng ure huyết do ĐTD, ghép thận và ghép tụy đã cải thiện được tình trạng liệt dạ dày và các triệu chứng tiêu hóa.

- Điều trị bằng thuốc:
- + Các thuốc động lực học (prokinetic agents):

Các thuốc động lực học thường được sử dụng nhiều nhất để điều trị liệt dạ dày bao gồm: metoclopramid và erythromycin. Những thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên đã chứng minh lợi ích về mặt triệu chứng đối với các thuốc này, cũng như của cisaprid và domperidon. Nhìn chung, khi so sánh với placebo, những thuốc này làm tăng trống dạ dày khoảng 25-72% và làm giảm mức độ nặng của các triệu chứng (được đo đặc hiệu bằng cân Likert) khoảng 25-68%. Tuy nhiên, nhiều trong các thử nghiệm này còn nhỏ, một số không áp dụng phương pháp mù đôi, và một số bao gồm những BN liệt dạ dày do những nguyên nhân khác hơn là do ĐTD. Ngoài ra, tư liệu từ những so sánh giữa các loại thuốc này còn hạn chế. Trong một thử nghiệm như vậy gồm những đứa trẻ bị ĐTD, domperidon có tác dụng tốt hơn cisaprid, trong một thử nghiệm khác, metoclopramid và domperidon giảm được triệu chứng, nhưng lại có tác dụng phụ trên hệ thần kinh trung ương (buồn ngủ, chức năng tâm thần, lo lắng, trầm cảm) gặp nhiều hơn ở những BN điều trị bằng metoclopramide, gần đây domperidon, cisaprid làm tăng nguy cơ rối loạn nhịp tim như xoắn đỉnh, vì vậy chỉ định rất hạn chế và chỉ sử dụng khi các thuốc khác điều trị bị thất bại. Tiêm tĩnh mạch erythromycin (liều 3mg/kg cân nặng cơ thể, cứ 8 giờ tiêm một lần) có tác dụng mạnh hơn so với giả dược trong những trường hợp xảy ra liệt dạ dày cấp BN nằm trong bệnh viện. Tuy nhiên, cũng chưa có một thử nghiệm nào so sánh erythromycin với các loại thuốc khác.

Các thuốc tiết acetylcholin muscain (bethanechol), anticholinesterase (như pyridostigmin), và 5- hydroxytryptamin (5-HT<sub>4</sub>) agonist tegaserod có thể làm tăng trống dạ dày, nhưng tư liệu từ những thử nghiệm đánh giá hiệu quả trên các triệu chứng liệt dạ dày đang còn thiếu.

- + Các thuốc khác:

Các thuốc chống nôn cũng có lợi để làm giảm các triệu chứng. Mặc dù còn có ít công trình thử nghiệm so sánh các loại thuốc khác nhau của nhóm thuốc này trên BN bị liệt dạ dày, nhưng đây là phương pháp điều trị ít tốn kém nhất (như dimenhydrinat hoặc meclizin), nếu như các loại thuốc này không có hiệu quả, 5-hydroxytryptamin 3 (5-HT<sub>3</sub>) antagonist có thể thử điều trị, mặc dù thuốc nhóm này đã không được nghiên cứu rõ ràng để điều trị liệt dạ dày.

Đôi khi cũng cần điều trị giảm đau, cũng chưa có tư liệu nghiên cứu để hướng dẫn chọn thuốc điều trị cho BN liệt dạ dày. Thuốc được sử dụng trong lâm sàng là thuốc chống trầm cảm (thuốc 3 vòng liều thấp hoặc duloxetine) và pregabalin (cho phép sử dụng cho BN bị bệnh thần kinh do ĐTD). Các thuốc non-steroid đặc biệt cần phải tránh vì dễ gây nên tổn thương thận ở BN ĐTD. Tramadol và thuốc phiện cũng chống chỉ định vì tác dụng ức chế nhu động ruột và nguy cơ gây nghiện.

+ Cung cấp dinh dưỡng:

Chọn thực phẩm và đường cung cấp phụ thuộc vào mức độ nặng của bệnh. Những chỉ định để bồi phụ dinh dưỡng trong ruột bao gồm mất không rõ nguyên nhân  $\geq 10\%$  cân nặng bình thường trong thời gian từ 3-6 tháng, mất khả năng để đạt được cân nặng theo yêu cầu bằng đường miệng, cần cho BN nhập viện để điều trị các triệu chứng kéo dài ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống như nôn, buồn nôn. Nội soi hoặc phẫu thuật đặt ống mở thông dạ dày (để giải phóng chèn ép, không cung cấp thức ăn) hoặc ống cung cấp thức ăn hồng tràng để dự trữ cho BN liệt dạ dày nặng. Bất lợi nhất đối với mở thông dạ dày là có thể ảnh hưởng sau này đặt điện cực để kích thích điện dạ dày, đặt vĩnh cửu dưới da ống hồng tràng. Hầu hết BN cho ăn thường xuyên qua hồng tràng làm giảm được triệu chứng, giảm tỷ lệ phải vào viện do bùng phát các triệu chứng. Theo dõi nhiều BN, mở hồng tràng trực tiếp qua da có thể làm được tới 68% trong số 307 thử nghiệm liên tiếp, 10% BN có biến chứng, trong

2% BN đã có biến chứng nặng như: thủng ruột, xoắn ruột, chảy máu nhiều.

+ Kích thích điện dạ dày:

Kích thích điện dạ dày bằng sử dụng các điện cực đặt trong thành cơ khi soi thành bụng. Số liệu còn hạn chế, nhưng cũng đã cho thấy phương pháp này có thể kiểm soát được triệu chứng liệt nhẹ dạ dày. Cơ chế tác dụng kích thích điện dạ dày chưa rõ, đặt điện cực ở những vị trí khác nhau có thể có hiệu quả trên lâm sàng, tuy nhiên đòi hỏi phải nghiên cứu nhiều hơn nữa.

+ Phẫu thuật:

Rất ít chỉ định phẫu thuật để điều trị liệt dạ dày trừ khi do những nguyên nhân khác hoặc phải giải phóng chèn ép, hoặc đặt ống để nuôi dưỡng.

#### **4.3.4. Bệnh tuyến tụy ngoại tiết**

Tuyến tụy có vai trò trung tâm trong cơ chế bệnh sinh bệnh ĐTD, vì vậy những bệnh tuyến tụy khác có thể gây nên tình trạng ĐTD như trong viêm tụy (cả cấp và mạn), đặc biệt viêm tụy cấp. Trong viêm tụy cấp, khởi đầu do tăng nồng độ glucagon và epinephrin hơn là giảm tiết insulin. Trong viêm tụy mạn tính, tình trạng xơ mạn tính toàn bộ tuyến tụy làm tổn thương tế bào tiểu đảo tụy làm giảm tiết insulin.

Trong giai đoạn cấp của viêm tụy, nồng độ amylase tăng nhiều, nhưng có thể giảm ở BN ĐTD có thời gian bị bệnh đã lâu, do tuyến tụy tiết amylase số lượng thấp; ngược lại, BN ĐTD toan hóa do tăng acid cetonc (cetoacidosis) tăng nồng độ amylase huyết thanh có lẽ không phải do viêm tụy, tăng amylase huyết thanh xảy ra khi toan hóa tăng cetonc mà không có triệu chứng viêm tụy, phải nhớ khi đánh giá BN toan hóa tăng cetonc có đau bụng. Bắt đầu điều trị thông thường sẽ điều trị tình trạng toan hóa tăng cetonc.

Cũng như rối loạn chức năng nội tiết (chủ yếu ở tít 1, đôi khi có thể cả tít 2) có tăng tỷ lệ rối loạn chức năng ngoại tiết tuyến tụy ở BN ĐTD. Suy giảm chức năng ngoại tiết tụy gặp khoảng 60-80% BN ĐTD, mặc dù vậy, suy tụy ngoại tiết triệu chứng thực tế rất ít gặp vì có dự trữ lớn trong hệ thống tiêu hóa, tụy nhiên, chúng đi ngoài phân mỡ (steathorrhoea), đặc biệt ăn chế độ có lượng mỡ cao, có thể xảy ra.

Nguyên nhân suy chức năng ngoại tiết tuyến tụy là đa yếu tố. Tăng đường huyết bản thân nó đã có tác dụng ức chế trên chức năng ngoại tiết ở những người bình thường. Thiếu hụt insulin (là một yếu tố dinh dưỡng (trophic factor) ở BN ĐTD tít 1 có lẽ có đóng góp), bệnh vi mạch và xơ chung quanh các tế bào tiểu đảo sẽ ảnh hưởng đến các tế bào ngoại tiết tụy.

Ung thư tụy (pancreatic carcinoma) thường gặp ở BN ĐTD nhiều hơn khi so sánh với người không bị ĐTD (OR =2,1). Ung thư tụy cũng có thể đưa đến tình trạng ĐTD kháng insulin, tình trạng này sẽ hết khi phẫu thuật khối ung thư.

#### Chẩn đoán:

Suy chức năng ngoại tiết tụy nghi ngờ khi có triệu chứng đi ngoài phân mỡ, xác định bằng thu gom phân 3 ngày liên để đo khối lượng (đi ngoài phân mỡ được xác định nếu như khối lượng phân hàng ngày trên 200g) và mỡ kém hấp thu (trên 3g mỡ/ngày đối với chế độ ăn bình thường). Xét nghiệm chuẩn vàng để xác định suy chức năng ngoại tiết tụy là hút dịch tá tràng, tụy nhiên đây là xét nghiệm xâm, gây nhiều khó chịu cho người bệnh. Elastase-1 trong phân là marker của sự suy giảm chức năng ngoại tiết tụy, có thể sử dụng để chứng minh mỡ trong phân. ở những người viêm tụy mạn tính Elastase-1 trong phân có khoảng nhạy cảm 0-60% khi bệnh vừa phải. 33-100% khi bệnh nặng với độ đặc hiệu 29-95%. Trong một nghiên cứu gần đây, 36% BN ĐTD không triệu chứng có nồng độ elastase-1 trong phân thấp so với 5% người khỏe mạnh bình thường. Cũng

có nhiều test không xâm trực và gián tiếp khác để xác định suy chức năng ngoại tiết tụy. Ngoài elastase-1 trong phân, test không xâm phạm trực tiếp bao gồm định lượng trypsin huyết thanh và chymotrypsin trong phân. Test gián tiếp bao gồm xét nghiệm pancreolauril, bentiromid, số lượng bài xuất mỡ trong phân và phân tích mỡ trong phân. Tuy nhiên độ nhạy trung bình đối với tất cả những test không xâm này khi không bị viêm tụy mạn nặng là 50%, do vậy rất hạn chế sử dụng các test này để sàng lọc. Làm siêu âm tụy để phát hiện tổn thương mạn tính, nếu nghi ngờ có khối u, cần chụp cắt lớp vi tính tụy.

Điều trị:

Bổ sung enzym tụy

Cho thuốc ức chế bơm proton để đề phòng bệnh loét

#### **4.3.5. Bệnh gan mật ở BN ĐTĐ**

– Gan trong bệnh ĐTĐ:

Thâm nhiễm glucogen. Ở BN ĐTĐ tít1 điều chỉnh đường huyết không tốt gan to gặp tới 60% BN do thâm nhiễm glucogen, gan to có thể phục hồi và đáp ứng với điều trị insulin để duy trì tốt đường huyết.

Biện pháp chẩn đoán tốt nhất là sinh thiết gan, tuy nhiên không cần phải làm nếu như điều trị có hiệu quả (gan nhỏ lại) và siêu âm không phát hiện thấy bất kỳ tổn thương nào khác trong gan.

– Bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (non-alcoholic fatty liver disease):

Bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (BGNMKDR) bao gồm các bệnh gan từ nhiễm mỡ gan (hepatic steatosis) đến viêm gan do nhiễm mỡ (steatohepatitis) và có thể xơ gan. Bệnh có tỷ lệ cao ở các nước Phương Tây, ở Mỹ tỷ lệ này tới 23%. Bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu chỉ có thể chẩn đoán khi người bệnh

không nghiện rượu, do vậy phải khai thác tiền sử rất kỹ, BGNMKDR có kèm theo viêm có thể đưa đến xơ gan, khoảng 10-40% tiến triển thành bệnh gan mạn tính.

Sinh lý bệnh của BGNMKDR chưa hiểu biết được đầy đủ, mặc dù có thể gặp ở BNĐTĐ týp 1, nhưng chủ yếu gặp ở BNĐTĐ týp 2 có béo phì. Insulin chẹn (block) quá trình oxy hóa acid béo (fatty acid) trong ty thể (mitochondrial) làm tăng tích lũy acid béo trong tế bào, quá trình bệnh lý thường tăng ở những BNĐTĐ týp 2 kháng insulin -tăng insulin huyết, kháng insulin và rối loạn chuyển hóa acid béo đóng vai trò trung tâm trong tình trạng này. Yếu tố nào khởi xướng viêm, hoại tử, xơ sau đó thì chưa biết được, nhưng sản xuất các cytokin bất thường và stress oxy hóa đưa đến peroxyt hóa lipid đã được giải thích có quan hệ nhân quả.

Chẩn đoán gan nhiễm mỡ trước hết dựa vào siêu âm. Siêu âm chẩn đoán có độ nhạy 80%, độ đặc hiệu 100% đối với gan sáng kết hợp những thay đổi do thâm nhiễm mỡ. CT Scan không tiêm thuốc cản quang cho thấy tăng độ sáng (increased attenuation) của gan khi so sánh với lách, tuy nhiên, hình ảnh siêu âm không cung cấp liệu có tổn thương viêm hay không? Muốn chẩn đoán viêm phải sinh thiết. Khoảng 8% BN bị BGNMKDR có rối loạn về enzym gan. Trong bệnh cảnh bệnh ĐTĐ có rối loạn enzym gan, không có tiền sử nghiện rượu và không có bằng chứng hình ảnh viêm gan khuyên nên làm sinh thiết để xác định các dấu hiệu về viêm và xơ gan.

Bước điều trị quan trọng đầu tiên là kiểm soát chặt các tình trạng kết hợp đặc biệt ĐTĐ và tăng lipid máu, giảm cân từ từ cũng giúp cải thiện, nhưng không được giảm quá nhanh vì có thể làm suy gan nặng lên ở một số trường hợp.

Một số thuốc được áp dụng để điều trị với mục đích làm giảm nồng độ triglycerid và cholesterol cũng đã được chứng minh trên động vật thực nghiệm, tuy nhiên, một thử nghiệm



điều trị clofibrat 12 tháng đã không chứng minh được có bất kỳ cải thiện nào về enzym và tổ chức học của gan ở 16 BN bị BGNMKDR. Atovastatin đã được chứng minh có tác dụng cải thiện được các thông số trên, nhưng chỉ ở một nghiên cứu nhân hiệu-mở rất nhỏ.

Để giảm tình trạng kháng insulin chỉ định biguanid hoặc thiazolidindion. Trong một nghiên cứu nhỏ, metformin có tác dụng trên nhạy cảm insulin ở tổ chức đích ngoại vi và giảm sản xuất glucose tại gan, tuy nhiên không cải thiện được tổn thương tổ chức học của gan. Thiazolidinedion là thuốc có tác dụng trực tiếp trên nhạy cảm insulin ở tổ chức đích ngoại vi, hy vọng các loại thuốc này sẽ có hiệu lực hơn. Tuy nhiên, troglitazon đã không được sử dụng vì gây suy gan, các loại thuốc mới như rosiglitazon và pioglitazon hiện nay đang được phép lưu hành và sử dụng trên lâm sàng, nhưng cần thiết phải nghiên cứu sâu hơn để xác định hiệu quả và tính an toàn của nó. Hiện nay, chỉ định nhóm thuốc này để điều trị thường quy cho BN bị BGNMKDR không khuyến dùng trừ mục đích nghiên cứu.

Điều trị bằng các loại thuốc bảo vệ tế bào như vitamin E và ursodeoxycholic acid cũng không có tác dụng cải thiện enzym và tổ chức học gan.

Nói chung, điều trị hiện nay còn hạn chế. BN ĐTD khuyến nên giảm cân, ăn chế độ ăn hạn chế lipid, kiểm soát tốt đường huyết. Tỷ lệ cộng đồng bị bệnh gan không do rượu mạn tính cao hơn có ý nghĩa ở BN ĐTD.

- Những bệnh gan khác:

Tăng nhẹ tỷ lệ viêm gan tự miễn trong quần thể người bị ĐTD như đã phát hiện có kháng thể kháng ty thể (anti-mitochondrial gây bệnh xơ gan mật tiên phát) và kháng thể kháng cơ trơn.

Bệnh viêm gan B và C cũng có tỷ lệ cao hơn trong quần thể người bị ĐTD. Đối với bệnh nhân không có viêm gan B hoặc C,

ngiên cứu gần đây đã cho thấy nguy cơ carcinoma tế bào gan tăng 2,16 lần (OR = 2,16) ở BN ĐTĐ so với nhóm chứng.

Bệnh nhiễm sắc tố sắt (hematochromatosis) có thể gây bệnh ĐTĐ thứ phát do tích lũy sắt trong tụy và gan, đồng thời tích lũy sắt trong da gây nên bệnh đái tháo đường da đồng đen (diabete bronze). Chẩn đoán bằng định lượng sắt huyết thanh. Tiêu chuẩn vàng là sinh thiết gan. Xét nghiệm phát hiện đột biến thường gặp nhất của gen HFE.

- Bệnh gan là nguyên nhân của tăng và hạ đường huyết:

Bệnh xơ gan có thể gây nên cả tăng và hạ đường huyết. Tăng đường huyết thường xảy ra sau ăn, có thể phản ánh một phần tình trạng kháng insulin ngoại vi và rối loạn tổng hợp glycogen. Hạ đường huyết thường gặp trong tình trạng não-gan khi giảm cung cấp năng lượng, rối loạn phân hủy insulin, rối loạn sản xuất glucose.

#### **4.4. Triệu chứng tim mạch**

Thường được chia ra hai nhóm lớn:

- Tổn thương các vi mạch máu, chủ yếu là các mao mạch (microangiopathy).
- Tổn thương các mạch máu lớn (macroangiopathy).

#### **4.5. Bệnh mạch máu lớn ở bệnh nhân đái tháo đường (diabetic macroangiopathy)**

Trên cả hai tít, ĐTĐ tác động lên mạch máu lớn đều đưa đến hai hậu quả:

- Thúc đẩy quá trình vữa xơ động mạch
- Tăng hiện tượng tắc mạch do huyết khối (thrombosis).

Những mạch máu thường hay bị tổn thương như là: mạch vành, mạch não, các mạch máu ngoại vi.

Về bệnh lý mạch máu lớn ở bệnh nhân ĐTD có những điểm đáng lưu ý sau đây:

- Người bị ĐTD, bệnh vữa xơ động mạch thường gặp hơn và xuất hiện sớm hơn người không bị ĐTD.

- Phụ nữ không bị bệnh ĐTD bị bệnh mạch vành tim tỷ lệ thấp hơn so với nam giới không bị ĐTD. Nhưng khi bị bệnh ĐTD thì tỷ lệ bệnh mạch vành tim nam và nữ ngang nhau, nguy cơ này sẽ tăng cao hơn, nhanh hơn ở phụ nữ sau khi mãn kinh.

- Những yếu tố sau đây sẽ làm cho bệnh vữa xơ động mạch xuất hiện sớm hơn ở bệnh nhân ĐTD: tăng HA, rối loạn chuyển hóa lipid, béo bệu, hút thuốc lá, tố bẩm di truyền, gia đình, tuổi tác.

- Những yếu tố kết hợp với ĐTD hình như có tác dụng tương tác làm cho bệnh vữa xơ động mạch tiến triển ngày càng nặng: tăng đường huyết, tăng insulin huyết, tăng đông máu.

- Tăng triglycerid huyết tác động như một yếu tố nguy cơ độc lập gây vữa xơ động mạch ở bệnh nhân ĐTD, nhưng ở người không bị ĐTD tác dụng độc lập này không rõ.

- Vữa xơ động mạch và tắc mạch ở bệnh nhân ĐTD làm giảm kết quả các biện pháp kỹ thuật tái lập tuần hoàn để điều trị bệnh mạch vành như nong mạch qua da và đặt stent hoặc kỹ thuật bắc cầu do phì đại nội mạc mạch máu.

#### **4.6. Những yếu tố tham gia hình thành mảng vữa xơ động mạch**

- Các tế bào tham gia vào quá trình vữa xơ động mạch.

Tham gia vào cơ chế hình thành mảng vữa xơ trước hết phải kể đến là các tế bào, các tế bào này có thể là thành phần trong cấu trúc thành mạch máu, các tế bào viêm (các tế bào này đi vào trong thành động mạch) và những thành phần lưu hành trong máu (như tiểu cầu, bạch cầu). Các tế bào thành mạch bao gồm:

tế bào nội mạc (endothelium cells), tế bào cơ trơn mạch máu (vascular smooth muscle cells - VSMC). Nội mạc mạch máu hiện nay được xem như một cơ quan động tham gia trong các chức năng metacrin, paracrin và endocrin, không đơn giản như quan niệm trước đây cho nội mạc chỉ là một cơ quan thụ động. Thành mạch và dòng máu lưu hành có mối tương tác rất chặt chẽ, các tế bào nội mạc luôn biến đổi để đáp ứng với những kích thích bệnh lý như tăng HA, tăng đường huyết, hút thuốc. Đáp ứng của nội mạc sẽ cảm ứng các phân tử kết dính và đó là bước khởi đầu cho quá trình hình thành vữa xơ động mạch (VXDM) sau này. Một đáp ứng quan trọng khác là sự biến đổi sản xuất nitric oxid (NO), là những phân tử có thời gian sống ngắn, nhưng lại rất quan trọng duy trì phản ứng bình thường của nội mạc, hạn chế hiện tượng viêm và tắc mạch. Sản xuất NO là một ví dụ về vai trò quan trọng của nội mạc trong cơ chế hoạt động của mạch máu.

Tế bào cơ trơn mạch máu (VSMC) ở lớp trung mạc thành mạch máu lớn và mạch máu trung bình, bình thường không tăng sinh và không di trú (migration), chúng có tác dụng co và giãn đáp ứng với các tác nhân như NO. Khi các tế bào cơ trơn mạch máu được hoạt hóa, do chấn thương, hoặc stress chuyển hóa như ĐTĐ, hoặc môi trường lipid cao thì VSMC được hoạt hóa và có xu hướng tăng sinh và di trú. Ngoài ra, các tế bào cơ trơn mạch máu cũng tiết ra các cytokin IL-1, IL-6, cũng như một số các cytokin khác như endothelin-1, yếu tố phát triển tiết ra từ tiểu cầu (Platelet-derived growth factor - PDGF) và receptor - alpha của yếu tố này (PDGF receptor -alpha) là những chất có tác dụng gián phân (mitogen) mạnh.

VSMC là thành phần cấu trúc đặc biệt giúp duy trì trương lực mạch máu, là thành phần không thể thiếu trong nhiều quá trình bình thường cũng như bệnh lý (như VXDM, THA).

VXĐM có thể đặc trưng bởi hiện tượng di trú của tế bào cơ trơn từ trung mạc đến nội mạc, sau đó là sự tăng sinh của VSMC ở nội mạc.

VSMC cung cấp các thành phần chính cho matrix ngoài tế bào (extracellular matrix), các matrix này sẽ hình thành các mũ xơ (fibrous cap), sau đó thành các lõi lipid của mảng vữa xơ. Có thể thấy, VSMC có chức năng đặc biệt khi phản ứng với tình trạng bệnh lý.

VSMC có thể làm yếu, mất tính ổn định của mũ xơ vì giảm sản xuất các matrix (như giảm tổng hợp collagen), tuy nhiên, các yếu tố kích thích viêm như interleukin-1 lại có tác dụng ngăn chặn việc giảm sản xuất các matrix này.

VSMC kích thích các enzym như matrix metalloproteinases tham gia vào tái cấu trúc thành mạch máu.

Các tế bào viêm bao gồm monocyte, macrophage và lymphocyte (chủ yếu là T-Cells) đóng vai trò quan trọng trong sự phát sinh và phát triển VXĐM.

Các tế bào monocyte và lymphocyte bị thu hút đến các vị trí mạch máu bị tổn thương bởi các cytokin hóa ứng động (chemoattractant cytokin), và gia đình các protein nhỏ, là tín hiệu thông qua các cơ quan thụ nhận chemokine đặc hiệu (specific chemokine receptors) trên bề mặt các tế bào viêm.

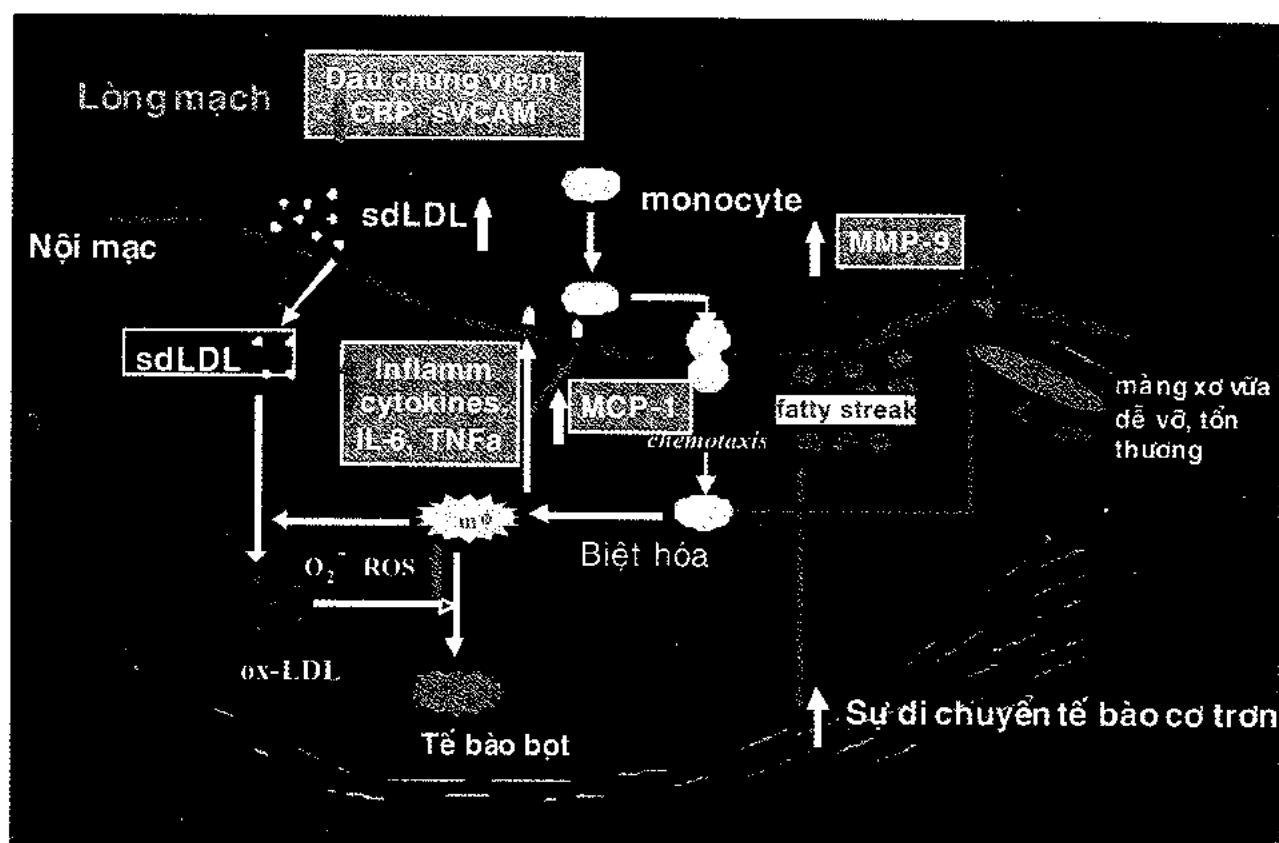
Các phân tử kết dính nội mạc bao gồm: E. Selectin, các phân tử kết dính trong tế bào (Intercellular Adhesion Molecules - ICAM) và phân tử kết dính tế bào mạch máu (Vascular Cell Adhesion Molecule-1 - VCAM-1). Vai trò của các yếu tố này là làm dính, cuốn, cứng để các tế bào đi vào trong thành động mạch.

Trong cơ chế bệnh sinh VXĐM, vai trò của monocytes và macrophages được tập trung nghiên cứu nhiều, tế bào lympho T có vai trò cung cấp những tín hiệu quan trọng đối với quá trình

VXĐM; ví dụ: những tế bào này tiết ra các cytokin viêm tham gia vào hoạt hóa các monocyte, VSMCs và tế bào nội mạc.

- Quá trình hình thành vữa xơ động mạch (VXĐM).

Giai đoạn sớm của VXĐM là sự hiện diện của các vạch mỡ hoặc các mảng mỡ trên thành động mạch, theo thời gian các mảng mỡ phát triển to dần đủ để làm hẹp lòng mạch máu, đây là nguyên nhân gây xáo trộn dòng chảy trong lòng mạch, gây chấn thương nội mạc. Tổn thương VXĐM ngày càng nặng, đứt, vỡ tạo thành những cục nghẽn gây tắc mạch, gây ra những tình trạng bệnh lý cấp như nhồi máu cơ tim cấp.



Hình 3.1. Các yếu tố chính của quá trình xơ vữa động mạch.

Quá trình hình thành mảng VXĐM ở người bị bệnh ĐTD và không bị ĐTD giống nhau, nhưng người bị ĐTD tổn thương VXĐM xảy ra sớm, nhanh hơn, biến chứng do nó gây nên cũng thường gặp hơn; chính vì vậy, các bệnh tim mạch ở bệnh nhân ĐTD nặng hơn, tỷ lệ tử vong cao hơn.

- Cơ chế hình thành VXĐM:

+ Rối loạn chức năng nội mạc: những biến đổi đầu tiên gây nên VXĐM là những biến đổi ở nội mạc mạch máu. Mạch máu khỏe mạnh, nội mạc nguyên vẹn, mềm mại và trơn, dòng máu chảy qua không bị xáo trộn. Nội mạc nguyên vẹn duy trì sự thống nhất phản ứng giữa nội mạc và thành mạch. Nội mạc kiểm tra trương lực mạch máu bằng những tác nhân gây co và giãn mạch của nó như: nitric oxid (NO), yếu tố giãn mạch tiết ra từ nội mạc (Endothelium derived relaxing factor), khi nội mạc bị tổn thương, như do tăng HA, stress gây viêm và rối loạn giãn mạch. Viêm (inflammation) là đồng nhất với rối loạn chức năng nội mạc, dấu ấn để xác định là nồng độ C-reactive Protein (CRP) tăng trong máu.

+ Hình thành mảng vữa xơ: khi nội mạc bị tổn thương, mặt trong nội mạc trở nên dính (sticky) do có mặt của các phân tử kết dính, đây là nguyên nhân làm cho các tế bào như monocyct, LDL tụ tập lại ở vùng đã bị tổn thương trên nội mạc, làm kéo dài một quá trình viêm mạn tính. Các chất trung gian gây viêm như alpha tumor necrosis factor (TNF- $\alpha$ ) kích thích LDL dính vào nội mạc, sau đó đi qua nội mạc vào phần dưới nội mạc, ở đây LDL bị oxy hóa bởi các các phân tử oxygen phản ứng (reactive oxygen species - ROS), cùng thời điểm đó chemokin monocyct chemoattractant protein -1 (MCP-1) kích thích monocyct di chuyển vào khoang dưới nội mạc, các monocyct này được biệt hóa thành đại thực bào (macrophage), macrophage "ăn" các LDL đã bị oxy hóa thành những tế bào lớn hơn, gọi là tế bào bọt. Các tế bào này tập trung và dính vào thành mạch máu hình thành những vệt mỡ, những vệt mỡ này về sau sẽ trở thành các mảng vữa xơ.

+ Phát triển và vỡ mảng vữa xơ: LDL đã bị oxy hóa, các yếu tố phát triển và các cytokin kích thích các tế bào cơ trơn mạch máu di chuyển ra lớp dưới nội mạc. Các tế bào bọt bị chết và hoại tử tạo nên lõi lipid (lipid core), bao quanh nó là các tế bào cơ trơn mạch máu để hình thành mũ xơ (fibrous cap). Các tế bào bọt tiết ra các cytokin như TNF- $\alpha$  duy trì quá trình viêm.

Các tổn thương như vệt mỡ, mũ xơ, lõi lipid, mảng vữa xơ càng ngày càng lớn thành động mạch dày lên, thành mạch thối nghi bằng cách dẫn ra để duy trì được được kích thước bình thường của động mạch (remodeling). Khi thành mạch không còn giãn được nữa, mảng vữa xơ sẽ nhô vào trong lòng mạch cản trở dòng máu lưu hành.

Sự hiện diện của Matrix Metallo-Proteinases (MMPs), đặc biệt MMP-9 tăng trong mảng VXĐM làm tiêu collagen, làm mỏng các mũ xơ. Kết quả cuối cùng của mảng vữa xơ là nứt, vỡ, các thành phần của mảng vữa xơ giải phóng vào máu gây nên tắc nghẽn. Biến chứng thường gặp tắc mạch như nhồi máu cơ tim, đột quỵ.

Những người bị ĐTD, nồng độ PAI-1 (một yếu tố ức chế tiêu fibrin) tăng, do vậy việc hình thành các cục gây tắc nghẽn thường xảy ra nhiều hơn so với người không bị ĐTD. Insulin là hormon gây giãn mạch, kích thích giải phóng NO từ nội mạc, trong tình trạng kháng insulin, giãn mạch do tác động của insulin bị giảm, do vậy phản ứng của mạch máu cũng bị giảm... Mặt khác, trong tình trạng kháng insulin gây nên dày trung nội mạc động mạch cảnh, là yếu tố tham gia và quyết định tỷ lệ các biến cố tim mạch. Tất cả các thành phần trong HCCH (hội chứng kháng insulin) đều tham gia vào quá trình VXĐM.

- Vữa xơ động mạch - một bệnh lý do viêm:

Hiện nay, viêm được xem như là yếu tố chính thúc đẩy quá trình VXĐM. Sự tham gia của các tế bào viêm, những chất trung gian tiền viêm (proinflammatory mediators) như các



cytokin, chemokin là những yếu tố kích thích hình thành và vỡ mảng vữa xơ. Các cytokin như interleukin, interferon - gamma, TNF- $\alpha$  (Tumor necrosis factor alpha) là những yếu tố kích thích mạnh, đưa đến những đáp ứng đa dạng của các tế bào mạch máu và các tế bào có liên quan đến VXDM. Những đáp ứng này như: cảm ứng các phân tử kết dính, tăng stress oxy hóa, giảm tiết NO và tăng sinh tế bào.

Việc ức chế sản xuất collagen và các thành phần khác của matrix, tăng tiết MMPs sẽ làm vỡ mảng vữa xơ.

Gần đây đã phát hiện một số nguồn gốc mới của một số chất trung gian (mediators) tiền viêm như: tương tác giữa CD 40 với ligand của nó có thể là mối liên kết quan trọng giữa viêm và tắc mạch.

Tế bào mỡ tiết nhiều cytokin có tác dụng khác nhau, những cytokin này có thể tham gia vào quá trình VXDM.

Vữa xơ động mạch lại thường xảy ra ở bệnh ĐTD do những lý do sau đây:

+ AGEs (Advanced Glycation End products), được tạo thành bởi phản ứng không enzym (nonenzymatic reaction) giữa glucose với các nhóm amino của protein, lipid và acid nucleic, bình thường chúng được tạo thành trong cơ thể với tốc độ chậm. Nhưng trong bệnh ĐTD, glucose máu cao, AGEs được tạo thành càng nhanh. AGEs làm rối loạn chức năng nội mạc, tế bào gian mạch, đại thực bào, làm biến đổi LDL, LDL bị oxy hóa và tích lại trong thành mạch, là nguyên nhân tạo nên mảng vữa xơ, sinh ra các mẫu oxygen phản ứng (ROS).

+ Các gốc tự do (Free radicals). Hiện tượng oxy hóa trong tế bào của glucose sẽ sinh ra các gốc tự do oxygen (oxygen radicals) đưa đến oxy hóa các lipoprotein. LDL bị oxy hóa, những LDL bị oxy hóa này được bẫy (trappe) trong tế bào cơ trơn thành mạch, các đại thực bào tham gia hình thành mảng vữa xơ.

+ Các protein matrix đã bị biến đổi (altered matrix proteins). AGEs phản ứng với các protein ngoài tế bào, gây nên liên kết chéo của một số protein; ví dụ: liên kết chéo collagen týp 1, làm giảm tính mềm mại, bảo trước tổn thương nội mạc.

+ Tế bào nội mạc, tế bào cơ trơn mạch máu, đại thực bào đã bị biến đổi. Các protein lưu hành trong huyết tương như LDL bị biến đổi bởi AGEs, những protein đã bị biến đổi này gắn kết với đại thực bào, tế bào cơ trơn mạch máu để tiết ra những cơ chất gọi là các cytokin. Những cytokin này gây viêm và tổn thương tế bào nội mạc. Những protein đã bị biến đổi do AGEs cũng làm tăng tính thấm của tế bào nội mạc, tăng hoạt tính đông máu của đại thực bào và tế bào nội mạc.

Tất cả những những yếu tố trên đây đều tăng lên trong bệnh ĐTD, đặc biệt những người đã bị bệnh ĐTD týp 2 trong thời gian dài.

Một số yếu tố khác như THA, tình trạng tăng đông cũng gây tổn thương nội mạc đưa đến tăng tính thấm, tăng lắng đọng mỡ trong mạch máu và hình thành mảng vữa xơ.

#### **4.7. Một số yếu tố nguy cơ tim mạch ở bệnh nhân ĐTD**

- Những yếu tố nguy cơ truyền thống và không truyền thống đối với bệnh tim mạch ở bệnh nhân ĐTD:

Các yếu tố nguy cơ truyền thống:

- + Tăng HA
- + Rối loạn chuyển hóa lipid máu
- + Béo phì
- + Hút thuốc

Các yếu tố nguy cơ không truyền thống:

- + Rối loạn tiêu sợi huyết (fibrinogen, PAI-1)
- + Vi đạm niệu (microalbuminuria)

- + Rối loạn chức năng nội mạc
- + Các marker viêm (CRP, TNF alpha, IL-6)
- + Tăng đông máu
- + Homocystein
- Rối loạn chức năng nội mạc ở bệnh nhân ĐTD:

Bình thường, tế bào nội mạc là điểm then chốt của chức năng mạch máu, nó điều hòa trương lực mạch máu bằng sản xuất NO. NO có những tác dụng sinh lý trên thành mạch như hạn chế tăng sinh tế bào cơ trơn, duy trì các kiểu hình cơ mạch ở mạch máu trưởng thành (mature contractile phenotyp). Các tế bào nội mạc cũng tiết ra các protein có tác dụng chống đông như: yếu tố hoạt hóa urokinase-plasminogen (Urokinase plasminogen activator) và yếu tố hoạt hóa plasminogen tổ chức (Tissue plasminogen activator - tPA). Trong huyết tương tPA lưu hành chủ yếu ở dạng phức hợp với chất kìm hãm nó là Plasminogen Activator Inhibitor - 1 (PAI-1) được tế bào nội mạc tiết ra với số lượng nhiều hơn so với tPA để kiểm soát tiêu fibrin tự phát. Nội mạc bình thường cũng có chức năng chống oxy hóa và chống viêm, nội mạc có thể xem là nơi đầu tiên bảo vệ thành mạch, duy trì chức năng mạch máu bình thường. Nhưng nội mạc lại rất nhạy cảm với các stress chuyển hóa và các biến đổi về hóa sinh. Các thành phần của HCCH đều có thể gây rối loạn chức năng nội mạc như: rối loạn giãn mạch qua trung gian dòng chảy, giảm tiết tPA, tăng tiết các chất tiền đông máu PAI-1 và fibrinogen.

Những stress mạn tính như tăng nồng độ glucose máu, tăng acid béo tự do (FFAs) và rối loạn lipid máu sẽ làm tăng tiết các phân tử kết dính (như E.Selectin, ICAM, VCAM-1), các phân tử này làm tăng khả năng gắn và hoạt hóa các đại thực bào, tiểu cầu đến các tổn thương VXDM.

Các tế bào nội mạc bị tổn thương tiết ra một số cytokin như: Interleukin-6 (IL-6), Interleukin-1 (IL-1), TNF alpha, và CPR.

Bệnh ĐTĐ và kháng insulin có nhiều yếu tố nguy cơ làm rối loạn chức năng nội mạc, làm cho nội mạc từ chỗ có chức năng chống VXDM thành nội mạc gây tiền vữa xơ.

Tham gia vào chức năng nội mạc (cả sinh lý và bệnh lý) có sự tham gia của tế bào cơ trơn mạch máu (VSMC) (xem phần các tế bào tham gia VXDM).

Những bệnh nhân bị ĐTĐ và HCCH cơ chế tác dụng của insulin trên mạch máu bị rối loạn. Trong tình trạng sinh lý bình thường, insulin là yếu tố gây giãn mạch mạnh và cũng là một tác nhân chống viêm: insulin kích thích tiết NO, làm giảm tiết các cytokin và các phân tử kết dính. Trong tình trạng kháng insulin và ĐTĐ, nội mạc tiết NO bị rối loạn, do vậy giãn mạch cũng bị rối loạn. Những rối loạn này khởi động một loạt các biến cố vượt ra ngoài rối loạn giãn mạch như: tăng tiết các phân tử kết dính, hoạt hóa tiểu cầu và đại thực bào, chuyển các đại thực bào thành tế bào bọt, kích thích tiết cytokin và tăng sinh tế bào cơ trơn mạch máu tham gia vào hình thành và phát triển tổn thương VXDM, tăng tắc mạch.

- Vai trò của các acid béo tự do đối với bệnh ĐTĐ và bệnh tim mạch:

Nhiều công trình nghiên cứu đã chứng minh rằng, các acid béo tự do (FFAs - Free Fatty Acids) rất cần thiết đối với việc tiết insulin:

+ Khi tăng một cách cấp tính FFAs trong huyết tương, nồng độ insulin trong máu sẽ tăng, hiện tượng này xảy ra ngay cả khi tình trạng dung nạp glucose còn bình thường. Nhưng nếu tăng FFAs thường xuyên, kéo dài sẽ làm nhiễm độc mỡ (lipotoxicity) tế bào tuyến tụy, tế bào beta tuyến tụy sẽ chết theo chương trình. Hiện tượng này được giải thích như sau: khi tăng FFAs huyết tương, leptin mất chức năng sinh lý của nó là bảo vệ tế bào beta tụy (và một số tổ chức khác). Do tích lũy quá nhiều mỡ, xảy ra đột biến receptor tiếp nhận leptin, cho phép

tích lũy một số lượng lớn FFAs và triglyceride trong tế bào beta tụy. FFAs trong tế bào beta tụy chuyển hóa theo con đường không oxy hóa thành các ceramid, làm tăng tổng hợp NO synthase dễ cảm ứng (iNOS), làm tăng tổng hợp NO trong tế bào beta, làm rối loạn chức năng và cuối cùng làm tế bào này chết theo chương trình, số lượng tế bào beta bị giảm. Tế bào bị tổn thương, lại giảm số lượng làm mất khả năng duy trì tốc độ tiết insulin để bù trừ cho tình trạng kháng insulin. Các nhà nghiên cứu cho rằng, bệnh nhân bị bệnh ĐTD tít 2, tuyến tụy đã mất bù hàng chục năm trước khi bệnh ĐTD xuất hiện và được chẩn đoán. Giai đoạn này, tổn thương tế bào beta không phải do ngộ độc glucose, không phải do glycosyl hóa protein, hay do tích tụ các amyloid trong đảo tụy mà có lẽ do ngộ độc lipid, điều dễ thấy là tăng nồng độ FFAs trong huyết tương.

Nhiều công trình nghiên cứu đã chứng minh, tăng FFAs huyết tương cấp tính ở người không có rối loạn dung nạp glucose sẽ kìm hãm sử dụng glucose trong tổ chức cơ, điều này gợi ý rằng, kháng insulin trong tổ chức cơ có lẽ có rất sớm từ khi còn ở giai đoạn rối loạn dung nạp glucose, cũng có thể có trước giai đoạn này. Một khi bệnh ĐTD đã xảy ra thì nồng độ FFAs huyết tương có tương quan tuyến tính với nồng độ glucose máu, với quá trình tổng hợp glucose tại gan bất kể bệnh nhân béo hay gầy.

Về ảnh hưởng của FFAs đối với phản ứng mạch máu nhiều nghiên cứu cho thấy:

- + Tăng FFAs cấp là nguyên nhân gây phản ứng viêm, biểu hiện bằng tăng các dạng oxygen phản ứng (reactive oxygen species - ROS). Yếu tố nhân kB (intracellular nuclear factor - kappa B).

- + Tăng FFAs làm tăng yếu tố kìm hãm di chuyển đại thực bào (macrophage migration inhibitory factor), tăng C- Reactive Protein, giảm giãn mạch sau thiếu máu cục bộ động mạch vành

tay, tăng FFAs cũng làm rối loạn giãn mạch phụ thuộc nội mạc động mạch đùi.

+ Tăng FFAs ở bệnh nhân ĐTD, béo phì có thể làm cho phản ứng mạch máu bị rối loạn, vì FFAs có tác động đến từng giai đoạn của quá trình viêm, kháng insulin, giảm giải phóng NO nội mạc. FFAs cũng làm giảm tiết prostacyclin (PGI<sub>2</sub>) của mạch máu tham gia giãn mạch.

- Béo phì và bệnh tim mạch:

Béo phì, đặc biệt béo trung tâm liên quan với bệnh tim mạch hình như đã có từ khi tuổi còn trẻ. Những người bị bệnh béo phì từ tuổi 15 - 34 đã có vữa xơ động mạch vành. Tỷ lệ béo phì tăng ở phụ nữ liên quan đến kháng insulin cũng như tăng tỷ lệ HCCH, béo trung tâm thường kết hợp với các yếu tố khác trong hội chứng này. Nhiều yếu tố nguy cơ cũng là yếu tố nguy cơ độc lập đối với bệnh tim mạch, béo phì thường kết hợp với tăng đông máu, rối loạn chức năng nội mạc, viêm, rối loạn lipid máu và tăng HA.

Những nghiên cứu gần đây đã phát hiện thấy rằng, tế bào mỡ tiết nhiều chất có hoạt tính sinh học cao như: adiponectin, resistin, leptin, plasminogen activator inhibitor - 1 (PAT - 1), TNF - alpha và interleukin - 6.

+ Adiponectin được phát hiện gần đây là một peptid được tế bào mỡ tiết ra, tham gia điều hòa tính nhạy cảm của insulin và quá trình oxy hóa lipid. Adiponectin liên quan nghịch với các yếu tố nguy cơ tim mạch như: tăng HA, nhịp tim, cholesterol toàn phần, LDL, triglycerid và liên quan thuận với HDL cholesterol.

Adiponectin có tác dụng chống VXDM, chống viêm; vì vậy nó được xem là một protein có tác dụng chống VXDM. Nghiên cứu trên lâm sàng cho thấy những người tăng cân, béo phì nồng độ adiponectin trong máu giảm, tăng tình trạng kháng insulin; ngược lại khi giảm cân, nồng độ adiponectin máu tăng, có thể do

nồng độ adiponectin cao trong máu liên quan đến giảm nguy cơ bệnh mạch vành tim.

+ Resistin là một protein đặc biệt, cũng được tế bào mỡ tiết, được biệt lập từ tế bào mỡ chuột, có liên quan đến kháng insulin. Resistin được tế bào mỡ người tiết cũng có tác dụng như resistin từ tế bào mỡ chuột, hiện nay đang có nhiều công trình nghiên cứu giải thích cơ chế tác dụng của adiponectin và resistin.

+ Béo phì hình như cũng tham gia làm tăng PAI-1 huyết tương, vì người ta nhận thấy rằng, các sinh vật cũng như người béo phì nồng độ PAI-1 trong máu tăng. Tổ chức mỡ là một nguồn gốc quan trọng tiết PAI-1, điều trị phẫu thuật béo phì bằng lấy bớt mỡ, hoặc ăn chế độ ăn giảm mỡ, nồng độ PAI-1 huyết tương giảm. Béo nội tạng hay béo ngoại vi (tích mỡ dưới da) đều tăng tiết PAI-1. tuy nhiên béo nội tạng (béo trung tâm) có liên quan rõ với tăng PAI-1 và HCCH.

+ TNF-a được tiết ra từ tế bào mỡ, có tác dụng kích thích tiết PAI-1 trong tổ chức mỡ, trong tế bào cơ trơn mạch máu và trong một số tổ chức khác. Ngược lại, những tác nhân ức chế tác dụng của TNF-a cũng ức chế tổng hợp và tiết PAI-1. Trên súc vật thực nghiệm, những con gây, tổng hợp và giải phóng PAI-1 tăng khi truyền TNF-a.

Những kết quả nghiên cứu trình bày trên đây chứng tỏ các cytokin và các protein được tiết ra từ tế bào mỡ có thể tác động tại chỗ theo cách tự tiết (autocrine) hoặc tác động xa như một hormon nội tiết để điều hòa tiết PAI-1 trong tổ chức mỡ.

- Vai trò của plasminogen activator inhibitor -1 (PAI-1) ở bệnh nhân ĐTD và bệnh tim mạch:

PAI-1 là thành viên của các chất ức chế resineprotease, có tác dụng trên tim mạch và thận, kích thích cả hai quá trình tắc mạch (thrombosis) và xơ hóa (fibrosis).

Trong huyết tương, PAI-1 kích thích hình thành các "cục" (clot), những cục này đóng vai trò chìa khóa trong hình thành VXDM và các biến chứng như nhồi máu cơ tim, đột quỵ và các biến chứng tim mạch khác.

Trong tổ chức, PAI-1 kích thích sự tích lũy matrix ngoài tế bào, điều hòa quá trình tái cấu trúc mạch máu, xơ cứng tim (cardiac fibrosis) và xơ tiểu cầu thận. Những quá trình này tăng lên ở bệnh nhân bị ĐTD, nhiều tác giả cho rằng, PAI-1 có thể là thủ phạm, đóng vai trò quan trọng trong các biến chứng mạch máu do ĐTD. Nhiều công trình nghiên cứu lâm sàng đã chứng minh liên quan chặt chẽ giữa nồng độ PAI-1 huyết tương với các biến cố và tử vong do tim mạch. Do vậy, quan tâm hiện nay của y học là nghiên cứu điều hòa gen PAI-1 và chiến lược điều trị làm giảm PAI-1 trong máu.

Nhiều thành phần tham gia sản xuất PAI-1.

+ Tế bào gan, tế bào cơ trơn mạch máu, tế bào nội mạc, các nguyên sợi bào (fibroblasts), tế bào gian mạch (mesangial cells) và tế bào mỡ (adipocyte).

+ Một số yếu tố như: insulin, angiotensin II (cả insulin và angiotensin II kích thích tiết PAI-1 qua con đường MARK (mitogen activated protein kinase pathway), TNF- $\alpha$  kích thích sao chép gen PAI-1.

+ Một số sản phẩm chuyển hóa như triglycerid, acid béo tự do (FFAs) và glucose cũng kích thích tiết PAI-1.

+ Nồng độ sinh lý của các glucocorticoid kích thích tiết và giải phóng PAI-1 từ tổ chức mỡ in-vitro, cortisol tự do cũng liên quan chặt chẽ với một vài quá trình bệnh lý trong HCCH. Người ta cũng thấy rằng, nồng độ cortisol và PAI-1 trong huyết tương có nhịp sinh học ngày - đêm tương tự như nhau, cả hai đều có đỉnh cao vào sáng sớm. Vì vậy, có lẽ, cortisol có vai trò điều hòa nhịp sinh học tiết PAI-1; do vậy, có thể có liên quan đến việc



tăng tần suất nhồi máu cơ tim và đột quỵ thường xảy ra vào sáng sớm.

Tăng nồng độ PAI-1 huyết tương có liên quan với rối loạn chức năng nội mạc, PAI-1 kìm hãm tiết NO, là một yếu tố giãn mạch phụ thuộc nội mạc.

Quan sát lâm sàng cho thấy, nhiều biến chứng do bệnh ĐTD có liên quan đến vai trò của PAI-1.

#### **4.8. Bệnh cơ tim ở bệnh nhân ĐTD**

Nhiều công trình nghiên cứu đã chứng minh rằng, tương quan giữa tăng glucose máu và bệnh tim mạch ở bệnh nhân ĐTD có tính liên tục. Chỉ tăng 1% HbA1c làm tăng nguy cơ tim mạch (loại 1, mức A).

#### **Bảng 3.6. Phân loại của khuyến cáo dựa theo quy ước quốc tế.**

---

Loại I: chứng cứ và/hoặc sự đồng thuận về chẩn đoán và điều trị đã được chứng minh hiệu quả, hữu ích.

Loại II: chứng cứ còn đối nghịch và /hoặc cần có quan điểm khác nhau về sự hữu ích và hiệu quả của điều trị hoặc phương tiện

Loại IIa: mức độ chứng cứ / quan điểm thiên về hiệu quả / hữu ích.

Loại IIb: hữu ích / hiệu quả ít có chứng cứ / quan điểm ủng hộ.

Loại III: chứng cứ hoặc ý kiến chung là biện pháp điều trị này không hiệu quả, đôi khi có hại.

Mức độ chứng cứ của khuyến cáo cũng được chia ra 3 mức độ A, B, C.

Mức độ chứng cứ A: dữ kiện xuất phát từ nhiều nghiên cứu lâm sàng phân phối ngẫu nhiên hoặc nghiên cứu gộp.

Mức độ chứng cứ BM: dữ kiện 1 nghiên cứu lâm sàng phân phối ngẫu nhiên hoặc nhiều nghiên cứu lớn không phân phối ngẫu nhiên.

Mức độ chứng cứ C: có sự đồng thuận của chuyên gia và /hoặc vài nghiên cứu nhỏ, hồi cứu nghiên cứu sơ bộ.

---

Nguy cơ bệnh tim mạch ở người bị ĐTD tăng từ 2-3 lần ở nam và 3-5 lần ở nữ giới so với người không bị ĐTD (loại 1, mức A). Đường máu sau ăn có giá trị dự báo nguy cơ bị bệnh tim mạch tốt hơn đường máu lúc đói. Những phụ nữ bị rối loạn chuyển hóa glucose thường có nguy cơ cao, đặc biệt đối với bệnh tim mạch.

Khoảng 20 năm lại đây, y văn thế giới đề cập nhiều về bệnh cơ tim do ĐTD, hầu như đều ghi nhận có mối liên hệ giữa bệnh ĐTD và tổn thương cơ tim, được gọi là bệnh cơ tim do ĐTD (BCTĐTD), hình như bệnh độc lập với tăng HA và bệnh mạch vành, nhưng chắc chắn tăng HA và bệnh mạch vành thúc đẩy tiến triển bệnh. Những thay đổi về tim ở bệnh nhân ĐTD không chỉ do tăng tốc độ tiến triển quá trình VXDM, mà còn do bệnh vi mạch (microangiopathy) trong cơ tim, tăng lắng đọng glucose và các aminoglycan ở mô liên kết tim, đồng thời rối loạn chức năng nội mạc vi mạch tim. Người ta cũng đã chứng minh được sự thoái biến cấu trúc, rối loạn chức năng lưới mạch cơ tim ở bệnh nhân ĐTD. Có khoảng 70% tổn thương cơ tim là do bệnh vi mạch, đặc trưng bởi xơ hóa quanh mạch máu và tổ chức kẽ, dày màng nền, phình vi mạch dạng túi, giảm mật độ các mao mạch, làm cho dự trữ mạch vành giảm.

Những yếu tố tham gia vào rối loạn chức năng cơ tim ở bệnh nhân ĐTD là: rối loạn chuyển hóa tại cơ tim (giảm quá trình oxy hóa, tăng phân hủy glucose). Ở người bình thường, trong trạng thái gắng sức, chuyển hóa tế bào cơ tim sử dụng glucose và lactat như là những chất cung cấp năng lượng, ngược lại, ở bệnh nhân ĐTD vẫn tiếp tục chuyển hóa theo con đường oxy hóa acid béo tự do, sản xuất ATP từ thoái biến glucose giảm, cơ tim mất một lượng coenzym A (CoA) và carnitin, nhu cầu oxy tăng làm cho hoạt tính oxyglutarat dehydrogenase giảm và sản xuất ATP ở ty thể giảm. Sự tích tụ các acyl - CoA chuỗi dài và các dẫn chất acylcarnitin góp phần làm tăng calci bào tương, làm kéo dài thời gian tâm trương, rối loạn nhịp tim. Các stress oxy hóa ở bệnh

nhân ĐTD xảy ra sớm, làm rối loạn chức năng nội mạc không chỉ ở hệ thống mạch ngoại vi mà ngay ở tuần hoàn vành, giảm sinh khả dụng của NO đưa đến hoạt hóa tế bào nội mô, bộc lộ các yếu tố tiền viêm ICAM-1, VICAM-1, E-selectin, làm cho tế bào chết theo chương trình.

Bệnh cơ tim ở bệnh nhân ĐTD, không chỉ đơn thuần chỉ là bệnh của cơ tim mà là sự phối hợp của của nhiều yếu tố khác như tổn thương mạch máu, rối loạn chuyển hóa trong và ngoài tế bào cơ tim, những yếu tố này đều xuất hiện sớm và tiến triển nhanh, có thể tóm tắt như sau:

- + Phì đại tế bào cơ tim (myocellular hypertrophy).
- + Xơ hóa cơ tim (myocardial fibrosis).
- + Tăng collagen tít 4 (là một protein cơ bản ngoại tế bào, trong khe kẽ thành thất).
- + Ngoài ra, rối loạn chuyển hóa các acid béo.
- + Rối loạn cân bằng các vi lượng (calci...).
- + Hậu quả là thành thất bị xơ cứng, rối loạn chức năng co bóp của cơ tim.

Các triệu chứng lâm sàng dễ nhận thấy là:

- + Giảm đường kính cuối tâm trương thất trái.
- + Kéo dài thời gian cơ đẳng tích.
- + Kéo dài vận tốc đổ đầy tối đa.
- + Cuối cùng, giảm chức năng tâm trương thất trái.

#### **4.9. Bệnh động mạch vành ở bệnh nhân ĐTD**

Bệnh mạch vành có tỷ lệ từ 1 - 4% dân số chung. Bệnh nhân ĐTD có nguy cơ mắc bệnh mạch vành cao gấp 2-3 lần so với người không bị ĐTD cùng tuổi. Tỷ lệ này có thể tăng gấp 4 lần ở những người ĐTD lớn tuổi, nữ bị ĐTD tít 2 bị bệnh mạch vành cao hơn nam. Theo thống kê của Viện Tim mạch Quốc gia Việt

Nam từ tháng 1-1991 đến 10-1995, trong số 113 bệnh nhân nhồi máu cơ tim được xét nghiệm glucose máu, có 45,1% tăng đường huyết. Trong năm 1999-2000, 8,6% trường hợp hẹp động mạch vành phát hiện bằng chụp động mạch vành có kèm theo ĐTĐ tít 2. Một số yếu tố như thời gian bị bệnh, kiểm soát glucose, mức độ kháng insulin, các biến chứng mạn tính của bệnh ĐTĐ đều đóng vai trò quan trọng đối với xuất hiện, tiến triển và tiên lượng bệnh mạch vành ở bệnh nhân ĐTĐ tít 2.

– Cơ đau thất ngực:

Ở bệnh nhân ĐTĐ, đau thất ngực không phải lúc nào cũng gặp ngay cả khi tình trạng bệnh mạch vành đã nặng. Triệu chứng có thể là cơn đau thất ngực điển hình, hoặc đau ngực thoáng qua, hoặc đơn thuần chỉ biểu hiện mệt mỏi. Nếu đau ngực chỉ xảy ra khi gắng sức thì bệnh mạch vành có thể đã ở giai đoạn nặng vì tình trạng thiếu máu cơ tim im lặng đã diễn ra liên tục trước đó. Kết quả khảo sát bệnh lý mạch vành cho thấy nghiệm pháp gắng sức bằng thảm chạy có kết quả dương tính đến 25% bệnh nhân ĐTĐ tít 2 không có triệu chứng lâm sàng bệnh lý động mạch vành. Do vậy, chỉ định chụp động mạch vành sớm để xét chỉ định tái tạo mạch bằng phẫu thuật hoặc tạo hình lòng mạch qua da là hết sức cần thiết.

– Nhồi máu cơ tim (NMCT) ở bệnh nhân ĐTĐ tít 2:

Triệu chứng đau ngực trong NMCT ở bệnh nhân ĐTĐ tít 2 có thể không điển hình, thường ít hoặc không có đau ngực, ngược lại suy tim có thể xuất hiện ngay từ thời điểm chẩn đoán, do bệnh được phát hiện muộn và điều trị ban đầu không phù hợp. Bệnh nhân có thể có triệu chứng đau ngực không rõ ràng, cảm giác khó thở nhiều hơn là đau ngực, có khi chỉ tình cờ phát hiện dấu hiệu NMCT cũ trên điện tâm đồ. Nhiều trường hợp, nhờ những triệu chứng NMCT mà phát hiện ra bệnh ĐTĐ tít 2.

NMCT ở bệnh nhân ĐTĐ tít 2 có tiên lượng xấu vì:

+ Suy tim xuất hiện sớm.

+ NMCT im lặng (không có cơn đau thắt ngực) + kiểm soát kém đường huyết nên dễ có tình trạng toan hóa tăng ceton. NMCT ở bệnh nhân ĐTD khi đã có toan hóa tăng ceton sẽ là một tình trạng rất nặng vì những rối loạn nguy hiểm có thể xảy ra như: nguy cơ tụy mạch nhiều hơn, tăng nguy cơ phù phổi do suy tim, là một khó khăn cho việc bồi phụ nước và điện giải khi điều trị tình trạng toan hóa tăng ceton.

+ Kiểm soát đường huyết khó khăn hơn.

Nguy cơ tử vong do NMCT tăng 2 lần ở nam và 3 lần ở nữ so với người không bị ĐTD, tỷ lệ tử vong trực tiếp do NMCT ở bệnh nhân ĐTD tít 2 là 34%, so với người không bị ĐTD- 18%. Tỷ lệ sống còn sau nong động mạch vành qua da là 65,5%, sau phẫu thuật cầu nối chủ - vành 80,6%, thấp hơn nhiều so với người không bị ĐTD. NMCT ở bệnh nhân ĐTD kích thích mô nhồi máu có thể không lớn, nhưng mức độ suy tim và sốc tim lại có thể rất nặng, có thể bệnh cơ tim đã có trong thời gian dài do tổn thương vi mạch, chuyển hóa. Sự kết hợp bệnh thần kinh tự chủ làm tăng tác động thần kinh giao cảm, làm tăng nhịp tim và giảm biến thiên nhịp tim, rối loạn nhịp tim là những yếu tố làm tăng nguy cơ tử vong sau NMCT ở bệnh nhân ĐTD.

+ Suy tim do bệnh mạch vành ở bệnh nhân ĐTD.

Nguy cơ suy tim tăng gấp 2 lần ở nam, 5 lần ở nữ so với người không bị ĐTD. Đau thắt ngực, NMCT làm cho suy tim càng trầm trọng. Bệnh mạch vành đóng vai trò quan trọng trong tiến triển suy tim sau NMCT, hay gia tăng những cơn đau thắt ngực, một số trường hợp, tình trạng thiếu máu cơ tim không được phát hiện cho tới khi suy tim xảy ra. Xơ hóa cơ tim lan tràn là hậu quả của thiếu máu cơ tim, bên cạnh đó có thể có những ổ nhồi máu nhỏ trước đó.

Cơ chế sinh bệnh suy tim ở bệnh nhân ĐTD phức tạp.

Tác động của bệnh mạch vành là yếu tố đầu tiên, chức năng cơ tim còn bị suy yếu trực tiếp bởi hậu quả của các quá trình rối loạn chuyển hóa. Tăng glucose máu, tăng nồng độ acid béo tự do, tăng các hormon dị hóa, lắng đọng glycoprotein.. là những yếu tố làm nặng thêm rối loạn nhịp tim, giảm co bóp cơ tim, suy tim càng nặng hơn.

Sự kết hợp với tăng HA, bệnh thần kinh tự chủ góp phần làm nặng thêm tổn thương cơ tim đã có sẵn, làm chức năng tim suy giảm nhanh chóng.

Bệnh vi mạch cũng là một yếu tố tham gia làm suy cơ tim.

Khi biểu hiện suy tim đã rõ hơn, thường xảy ra những đợt suy thất trái cấp, bệnh nhân thường có những cơn khó thở, phù phải nhập viện.

Những biện pháp điều trị triệt để như tái tạo mạch máu nuôi dưỡng cơ tim, phẫu thuật bắc cầu nối, mang lại lợi ích không nhiều. Phẫu thuật ghép thay tim có lẽ chỉ áp dụng cho những bệnh nhân suy tim nặng. Tuy nhiên, bản thân bệnh ĐTD, các biến chứng mạn tính của bệnh đã là những rào cản để chọn các biện pháp trên đây điều trị suy tim cho bệnh nhân ĐTD.

Theo khuyến cáo của ESC và EASD (2007): thuốc nhóm ức chế men chuyển là thuốc được lựa chọn hàng đầu để điều trị cho bệnh nhân ĐTD có giảm chức năng thất trái, có hoặc không có triệu chứng suy tim (loại I, mức C). Thuốc chẹn thụ thể angiotensin II có thể dùng luân phiên hoặc bổ sung với thuốc ức chế men chuyển (loại I, mức C). Trong các thuốc chẹn beta, các thuốc metoprolol, bisoprolol, carvedilol là những thuốc hàng đầu chỉ định điều trị suy tim cho bệnh nhân ĐTD (loại I, mức C). Lợi tiểu quai là thuốc quan trọng điều trị triệu chứng phù, dữ nước do suy tim (loại IIa, mức C), và các thuốc kháng aldosteron chỉ định bổ sung cùng với thuốc ức chế men chuyển, chẹn beta và lợi tiểu quai có tác dụng điều trị suy tim nặng ở bệnh nhân ĐTD (loại IIa, mức C).

#### 4.10. Bệnh mạch máu não ở bệnh nhân ĐTD

Tổn thương động mạch cảnh ở bệnh nhân ĐTD type 2 là những biến đổi nặng nề với nhiều đoạn hẹp dài. Vữa xơ động mạch là nguyên nhân gây hẹp hoặc tắc mạch, càng bất lợi hơn khi tuần hoàn bên kém, hậu quả là suy hệ động mạch đốt sống thân nền, với những triệu chứng như đi loạng choạng và những triệu chứng về tiểu não khác. Đặc điểm chung nhất của bệnh lý động mạch cảnh là những cơn thiếu máu não thoáng qua với những triệu chứng như liệt đột ngột, rối loạn cảm giác vùng chi bên đối diện, cũng có thể là rối loạn thị lực tạm thời. Trong nhiều trường hợp có thể xảy ra đột quy tạm thời, có hoặc không để lại di chứng thần kinh, báo trước về khả năng xảy ra đột quy nặng trong tương lai, so với những người không bị ĐTD, đột quy ở những bệnh nhân ĐTD có tổn thương thần kinh nặng hơn, tử vong cao hơn, nguy cơ tái phát cao hơn và tiên lượng lâu dài xấu hơn.

Tiến triển của bệnh mạch máu não ở bệnh nhân ĐTD có thể âm thầm, các mảng vữa xơ làm giảm dần lưu lượng tuần hoàn não đưa đến giảm trí nhớ. Chứng mất trí nhớ do nhồi máu não đa ổ giai đoạn khởi phát với những triệu chứng suy giảm chức năng thần kinh trung ương như mất tập trung, thay đổi tính tình, hành vi..., nặng hơn nữa là tắc mạch, xuất huyết não.

Về dự phòng đột quy ESC và EASD (2007) khuyến cáo: điều trị để đưa HA trở về mức bình thường cho tất cả bệnh nhân ĐTD để đề phòng đột quy (loại I, mức A), hạ HA quan trọng hơn là chọn thuốc hạ HA, thuốc ức chế hệ thống renin-angiotensin-aldosterone (RAAs) ngoài tác dụng hạ HA còn có tác dụng khác (loại IIa, mức B), thuốc nhóm này cũng được xem xét chỉ định cho bệnh nhân ĐTD có HA bình thường (loại IIa, mức B). Thuốc statin được chỉ định tương tự như chỉ định cho bệnh nhân đột quy không bị ĐTD (loại I, mức B). Aspirin chỉ định để đề phòng đột quy cấp 1 và cấp 2.

Điều trị cơn đột quy cấp: bệnh nhân bị ĐTD bị đột quy cấp được điều trị như người bị đột quy không bị ĐTD (loại IIa, mức C). Kiểm soát tối ưu chuyển hóa tương tự như kiểm soát chuyển hóa trong các bệnh cấp tính khác (loại IIa, mức C).

#### 4.11. Bệnh mạch máu ngoại vi chi dưới

Viêm động mạch gây thiếu máu chi dưới là biến chứng thường gặp ở bệnh nhân ĐTD týp 2, hậu quả cuối cùng là cắt cụt chi. Tần suất mắc bệnh nam và nữ ngang nhau, khoảng 25% bệnh nhân ĐTD týp 2 phải nhập viện do các biến chứng chi dưới, chiếm 50% trong nguyên nhân cắt cụt chi không phải do chấn thương. Những yếu tố nguy cơ đối với bệnh mạch máu chi dưới ở bệnh nhân ĐTD týp 2 là sự kết hợp bệnh lý thần kinh, viêm động mạch, suy động mạch và nhiễm khuẩn, mức độ khác nhau tùy từng cá thể. Loét bàn chân là một biến chứng nặng.

Tổn thương mạch máu chi dưới điển hình là tổn thương kiểu Monckeberg, là tổn thương do calci hóa lớp áo giữa của thành mạch kích thước trung bình, biểu hiện lâm sàng bằng các triệu chứng: đau cách hồi, đau chi tư thế nằm, chân lạnh, tím đỏ ở phần dưới, động mạch mu chân yếu, hoặc không bắt được, teo các cơ liên đốt, cuối cùng là loét, hoại tử.

Trên lâm sàng có thể gặp hai thể:

- Tổn thương bàn chân do bệnh lý thần kinh đơn thuần, biểu hiện bằng tổn thương thần kinh chiếm ưu thế, tuần hoàn nuôi dưỡng chi vẫn tốt. Thể bệnh này ít gặp hơn trên lâm sàng.
- Tổn thương bàn chân do kết hợp giữa bệnh lý thần kinh với bệnh mạch máu gây thiếu máu, mất mạch chi.

Kết quả ghi điện cơ đồ và đo tốc độ dẫn truyền thần kinh cho thấy, ở bệnh nhân ĐTD phối hợp tổn thương myelin và sợi trục đối xứng, lan tỏa, chiếm ưu thế ở chi dưới. Hậu quả loét bàn chân và nhiễm khuẩn lan rộng, sau đó là hoại tử, phải cắt cụt chi.



Khuyến cáo của ESC và EASD (2007) khuyên rằng: đối với bệnh động mạch ngoại vi cho aspirin liều thấp nên chỉ định cho tất cả bệnh nhân ĐTD týp 2 có bệnh tim mạch (loại IIa, mức B). Những bệnh nhân có kèm bệnh mạch máu ngoại vi một số trường hợp cho clopidogrel hoặc heparin trọng lượng phân tử thấp (loại I, mức B), bệnh nhân có thiếu máu cục bộ cấp ở chi cần tái lập lại tuần hoàn (loại I, mức A).

## **4.12. Đái tháo đường và tăng HA**

### **4.12.1. Một số đặc điểm chung**

Một thực tế là những bệnh nhân ĐTD týp 2 thường có tăng HA, ở týp 1 nếu có tăng HA, trước hết phải làm đầy đủ các xét nghiệm thăm dò để phát hiện bệnh thận, phải làm xét nghiệm định lượng microalbumin niệu, protein niệu, có khoảng 50% bệnh nhân ĐTD týp 1 có microalbumin niệu và hầu hết bệnh nhân có protein niệu hiện tại hoặc tương lai sẽ có tăng HA.

Gần 50% bệnh nhân ĐTD týp 2 có tăng HA, khác với týp 1, bệnh nhân ĐTD týp 2 có bệnh thận thì sẽ có tăng HA, nhưng không nhất thiết phải có bệnh thận những bệnh nhân này mới có tăng HA. Trên thực tế, cơ chế bệnh sinh tăng HA ở bệnh nhân ĐTD týp 2 chưa phải đã hiểu biết một cách cặn kẽ, người ta thấy nó liên quan đến các yếu tố nguy cơ như béo phì, tăng lipid huyết tương. Tăng HA ở ĐTD týp 2 gặp nhiều gấp 10 lần so với ĐTD týp 1.

Tăng HA, rối loạn chuyển hóa lipid, rối loạn dung nạp glucose hoặc ĐTD týp 2, kháng insulin nằm trong một hội chứng mà hiện nay được gọi là “Hội chứng X chuyển hóa”.

Tăng HA ở bệnh nhân ĐTD sẽ làm tăng phát triển các biến chứng cả bệnh lý mạch máu lớn và vi mạch như: nhồi máu cơ tim, suy tim, bệnh võng mạc, bệnh xơ tiểu cầu thận.

Để làm giảm những tác hại gây nên ở bệnh nhân ĐTD, các nhà Đái đường học và Tim mạch học đề nghị mức HA ở bệnh nhân ĐTD cần phải đạt được và duy trì là 130mmHg HA tâm thu và 80mmHg HA tâm trương.

#### **4.12.2. Tỷ lệ tăng HA ở bệnh nhân ĐTD týp 2**

Tăng HA (THA) ở bệnh nhân ĐTD tăng gấp 2 lần so với người không bị ĐTD. Ở Mỹ, trong quần thể người da trắng, tỷ lệ THA do ĐTD týp 1 là 10 - 13 %, tỷ lệ này ở nhóm rối loạn dung nạp glucose là 20 - 40%.

Tỷ lệ THA ở bệnh nhân ĐTD týp 2 tùy thuộc vào con số xác định chẩn đoán THA, ví dụ: Nếu chẩn đoán THA khi HA  $\geq$  160/95mmHg, tỷ lệ THA ở bệnh nhân ĐTD týp 2 trên 55 tuổi, nam giới 43%, nữ giới 51% (hypertension in diabetes study - 1992). Theo UKPDS, tỷ lệ THA ở đối tượng mới được chẩn đoán ĐTD týp 2 là 39%.

Nếu chẩn đoán THA khi HA  $\geq$  140/90mmHg thì có tới 80% bệnh nhân ĐTD týp 2 bị THA ở những giai đoạn khác nhau.

Vừa có THA, vừa bị ĐTD sẽ liên quan đến 85% các nguy cơ biến cố tim mạch.

Nghiên cứu lâm sàng cho thấy, người bị THA có xu hướng bị bệnh ĐTD hơn người không bị THA. THA, ĐTD bản thân đều là những yếu tố nguy cơ tim mạch, sẽ nguy hiểm hơn khi phối hợp với các thành phần khác trong Hội chứng chuyển hóa (HCCH).

#### **4.12.3. Cơ chế THA ở bệnh nhân ĐTD**

Cơ chế chính xác giải thích nguyên nhân THA ở bệnh nhân ĐTD còn chưa sáng tỏ. Người bị ĐTD, ngẫu nhiên có thể bị bệnh THA (essential hypertension), tỷ lệ này trong số người bị ĐTD là 10%. Yếu tố di truyền có vai trò trong phát sinh bệnh THA trong cộng đồng, những yếu tố này cũng có thể tham gia vào phát sinh tình trạng kháng insulin, và như vậy sẽ làm tăng

nguy cơ phát triển bệnh ĐTD tít 2. Trong y văn cũn đả ghi nhận, các yếu tố di truyền và môi trường tác động vào giai đoạn bào thai và sơ sinh có thể là nguồn gốc của cả THA và ĐTD. Một số cơ chế khác có thể liên quan đến THA ở bệnh nhân ĐTD như: tăng tái hấp thu muối, tăng tính co bóp của cơ trơn mạch máu, tăng hoạt tính thần kinh giao cảm, rối loạn chức năng nội mạc, bệnh thận do ĐTD.

HA tăng theo tuổi càng rõ hơn ở người bị ĐTD, vì người bị ĐTD, các mạch máu bị già sớm hơn do nhiều yếu tố như rối loạn chức năng nội mạc và / hoặc viêm mạch, đưa đến tăng quá trình làm cứng động mạch, trên thực tế lâm sàng, tăng HA tâm thu đơn độc, đặc trưng bởi cứng động mạch lớn, thường gặp ở bệnh nhân ĐTD tít 2.

Inssulin có tác dụng làm giảm cứng động mạch lớn, tác dụng này sẽ giảm ở những người béo có kháng insulin.

Một số bệnh nội tiết làm THA cũng có thể xảy ra cùng với ĐTD như: bệnh nhiễm độc hormon tuyến giáp, hội chứng Cushing, u tủy thượng thận, bệnh to đầu chi. Vì vậy, khả năng tăng HA thứ phát cũng cần phải đặt ra và tâm soát, đặc biệt hẹp động mạch thận là bệnh thường gặp hơn ở những bệnh nhân bị ĐTD.

#### **4.12.4. Chọn thuốc điều trị tăng HA ở bệnh nhân ĐTD**

Nhiều công trình nghiên cứu đã chứng minh lợi ích giảm HA ở bệnh nhân ĐTD, như UKPDS và HOT (hypertension optimal treatment), trong công trình của UKPDS sử dụng beta blocker (atenolol) và thuốc ức chế men chuyển angiotensin (ACEi) captopril cho thấy, kiểm soát chặt HA có tác dụng giảm các biến cố tim mạch hơn là kiểm soát chặt glucose máu. Một số công trình quy mô nhỏ hơn tiến hành ở bệnh nhân ĐTD như công trình FACET (Fosinopril versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial), và công trình ABCD (Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes study) đã ghi

nhận rằng, có thể có khác nhau về hiệu quả giữa các thuốc hạ HA được sử dụng; tuy nhiên, nhận xét này không chắc chắn ở những công trình được tiến hành với quy mô rộng lớn, toàn diện hơn. Các beta blocker có thể ít thích hợp hơn so với các thuốc hạ áp khác đối với bệnh nhân ĐTD. Trong một số trường hợp cụ thể không phải là chống chỉ định, ACEi và ARAs (angiotensin receptor antagonists) thích hợp và có lợi ngoài tác dụng hạ HA còn có tác dụng bảo vệ thận.

*a. Các thuốc ức chế men chuyển angiotensin (ACE inhibitors)*

ACEi là nhóm thuốc có tác dụng hạ HA tốt, ngoài ra còn có tác dụng làm giảm albumin niệu và làm chậm tiến triển bệnh thận. ACEi đã được chứng minh làm giảm nguy cơ tim mạch ở những người bị ĐTD trong cả hai công trình CAPP (Captopril Prevention Project trial) và MICRO HOPE (Heart Outcome Prevention Evaluation sub-study), trong nghiên cứu của HOPE đã chứng minh ACEi cải thiện tình trạng kháng insulin và đề phòng sự phát triển bệnh ĐTD, ACEi làm giảm tỷ lệ suy tim.

ACEi là thuốc được chọn đầu tiên để điều trị cho bệnh nhân có microalbumin niệu hoặc protein niệu.

Trong trường hợp bệnh nhân không dung nạp với ACEi, có thể thay bằng các thuốc angiotensin II receptor antagonists.

Chú ý: Khi bắt đầu điều trị bằng ACEi cần phải loại trừ những bệnh nhân có bệnh mạch máu thận và mạch máu ngoại vi, những bệnh nhân có tăng nồng độ creatinin huyết tương; vì vậy, nồng độ creatinin và điện giải máu phải được kiểm tra sau 1 tuần bắt đầu điều trị và phải kiểm tra lại sau mỗi một lần tăng liều.

*b. Các chất đối kháng thụ thể angiotensin II (Angiotensin II receptor antagonists)*

Đây là nhóm thuốc được khuyến dùng đầu tiên cho những bệnh nhân ĐTD có microalbumin niệu không dung nạp với

ACEi, nhóm thuốc này cũng thích hợp đối với những bệnh nhân có protein niệu thường xuyên, suy tim, sau nhồi máu cơ tim và suy thận. Có 3 công trình nghiên cứu về lợi ích của các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II ở nhóm bệnh nhân ĐTD có microalbumin niệu hoặc có bệnh thận do ĐTD.

Nghiên cứu RENAAL (Reduction of Endpoint in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan trial), nghiên cứu tác dụng của Losartan.

Nghiên cứu IRMA2 (the Irbesartan Microalbuminuria type 2 diabetes in Hypertensive Patients trial), nghiên cứu tác dụng của Irbesartan.

– Nghiên cứu tác dụng của Irbesartan ở bệnh nhân bị bệnh thận do ĐTD (The Irbesartan in diabetic Nephropathy Trial).

Tất cả những công trình này đều chứng minh tác dụng giảm tiến triển bệnh thận ở bệnh nhân ĐTD type 2 và tăng HA, giảm HA tương tự giữa 2 nhóm placebo và nhóm điều trị thuốc đối kháng receptor angiotensin II. Tác dụng bảo vệ thận cũng giống như ACEi độc lập với tác dụng hạ HA. Nghiên cứu LIFE (The Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension study) ghi nhận losartan tác dụng tốt hơn atenolol về giảm tỷ lệ bệnh và tỷ lệ tử vong ở nhóm bệnh nhân bị ĐTD có tăng HA và phì đại thất trái. Losartan làm giảm tỷ lệ mới mắc bệnh ĐTD mới được chẩn đoán 25% so với atenolol trong nhóm không bị ĐTD trong nghiên cứu LIFE.

### *c. Thuốc chẹn beta (Beta blockers)*

Mặc dù kết quả trong nghiên cứu của LIFE và trong thực tế thuốc nhóm này không phải là thuốc được chọn đầu tiên để điều trị tăng HA ở bệnh nhân ĐTD; tuy nhiên, nó vẫn có tác dụng hạ HA ở bệnh nhân ĐTD. Trong nghiên cứu của UKPDS, atenolol có tác dụng tương đương như captopril, giảm đột quy 44%, giảm tỷ lệ tử vong liên quan đến ĐTD 32%, đặc biệt, các biến chứng vi mạch do ĐTD giảm 37%.

Số liệu từ phân tích dưới nhóm của một số công trình nghiên cứu khác ghi nhận rằng, những người bị tăng HA được điều trị bằng beta blocker có nguy cơ cao hơn xuất hiện ĐTD mới so với nhóm đối chứng hoặc những người điều trị bằng các thuốc hạ HA khác. Tác dụng chuyển hóa có thể thay đổi tùy thuộc vào loại beta blocker khác nhau. Nghiên cứu GEMINI (Glycemic Events in Diabetes mellitus: Carvedilol-Metoprolol Comparison in Hypertensives trial) gần đây so sánh tác dụng của của carvedilol và metoprolol đối với kiểm soát glucose huyết ở 1235 bệnh nhân ĐTD tít 2 và tăng HA được điều trị bằng các thuốc chặn hệ thống renin-angiotensin. Công trình này đã chứng minh rằng, sau thời gian theo dõi 35 tuần, carvedilol có tác dụng cao hơn metoprolol về mức độ nhạy cảm insulin, ổn định HbA1c và tiến triển của microalbumin niệu trong nhóm nghiên cứu. Nhìn chung, có nhiều bằng chứng tốt về lợi ích trong thời gian dài về mức độ giảm bệnh tim mạch ở bệnh nhân tăng HA bị ĐTD, vì vậy không có chống chỉ định loại thuốc này để điều trị tăng HA ở bệnh nhân ĐTD và tăng HA. Tuy nhiên phải ghi nhớ rằng, các thuốc chặn beta không chọn lọc, về lý thuyết có thể làm tăng nguy cơ hạ đường huyết, mặc dù trên thực tế điều này cũng ít xảy ra, tác dụng này không xảy ra khi chỉ định thuốc chặn beta có chọn lọc, có thể làm giảm sự xuất hiện các triệu chứng dự báo hạ đường huyết.

#### *d. Thuốc chặn kênh calci (calcium channel blockers)*

Không giống như các thuốc nhóm ACEi và beta blocker, các thuốc chặn kênh calci chưa được nghiên cứu rộng ở bệnh nhân ĐTD, tuy nhiên, trong nghiên cứu Syst-Eur cho thấy thuốc chặn kênh calci có tác dụng giảm nguy cơ tương đối lớn hơn về các biến cố tim mạch trong số 492 người bị ĐTD được điều trị bằng thuốc chặn kênh calci tác dụng dài nicardipin so với người không bị ĐTD. Một số điểm cần lưu ý khi chỉ định điều trị bằng các thuốc thuộc nhóm này:

- Thuốc tác dụng kéo dài có thể chỉ định tốt đối với bệnh nhân ĐTD lớn tuổi có tăng HA tâm thu đơn độc, tuy nhiên, thuốc có tác dụng ngắn là chống chỉ định, vì nhóm thuốc loại này có thể làm tăng nguy cơ nhồi máu cơ tim.

- Vì thuốc chẹn kênh calci có một số tác dụng hướng cơ âm tính (negative inotropic), cho nên không được chỉ định cho bệnh nhân ĐTD có suy tim nặng.

- Một số thuốc chẹn kênh calci có tác dụng giãn mạch (vasodilation), do vậy có thể gây nên hạ HA tư thế. Phải hết sức cẩn trọng khi chỉ định cho bệnh nhân ĐTD bị bệnh thần kinh tự chủ (autonomic neuropathy).

- Cũng như thuốc beta blocker, thuốc chẹn kênh calci chỉ định tốt cho bệnh nhân ĐTD có cơn đau thắt ngực.

#### *e. Thuốc lợi tiểu*

Người ta đã ghi nhận thuốc lợi tiểu thiazid có tác dụng hạ HA ở bệnh nhân ĐTD, có thể có vài tác dụng phụ về chuyển hóa, nhưng chỉ khi chỉ định với liều cao (20-500mg hydrochlorothiazid, trên 5mg bendrofluazid), nhưng khi cho với liều thấp có tác dụng hạ HA. Trong nghiên cứu SHEP (the systolic hypertension in the Elderly Program study) trên 538 người bị ĐTD có tăng HA tâm thu đơn độc, điều trị bằng liều lợi tiểu nên đã giảm 2 lần các biến cố tim mạch so với nhóm không bị ĐTD.

#### *f. Thuốc chẹn alpha (alpha blockers)*

Các thuốc thuộc nhóm này có tác dụng hạ HA qua giãn mạch ngoại vi, thuốc chưa được đánh giá đầy đủ về tác dụng giảm biến cố tim mạch ở người bị ĐTD, tuy nhiên có thể có lợi đối với bệnh nhân ĐTD vì thuốc có tác dụng làm giảm triglycerid và tăng HDL.C.

**Bảng 3.7. Bảng tóm tắt hướng dẫn điều trị.**

Mục tiêu điều trị THA ở BN ĐTD	HA tâm thu	HA tâm trương
Mục tiêu điều trị	$\leq 130$ mmHg	$\leq 80$ mmHg
BN có bệnh thận	$\leq 120$ mmHg	$\leq 75$ mmHg
Phác đồ điều trị		
Thay đổi lối sống, sinh hoạt đơn thuần (tối đa 3 tháng) sau đó điều trị phối hợp thuốc.	130-139mmHg	80-89mmHg
Điều trị: thay đổi sinh hoạt + điều trị bằng thuốc.	$\geq 140$ mmHg	$\geq 90$ mmHg

*g. Hướng dẫn thực hành*

- BN ĐTD sẽ điều trị để HA tâm thu < 130mmHg, HA tâm trương < 80mmHg.
- BN ĐTD có tăng HA (HA tâm thu  $\geq 140$ mmHg hoặc HA tâm trương  $\geq 90$ mmHg sẽ điều trị bằng thuốc kết hợp với điều trị lối sống và sinh hoạt.
- BN có HA tâm thu 130-139mmHg, hoặc HA tâm trương 80-89mmHg sẽ được điều trị bằng thay đổi lối sống, tập quán sinh hoạt đơn thuần tối đa trong thời gian 3 tháng, sau đó nếu không đạt được mục tiêu sẽ phối hợp điều trị với các thuốc chặn hệ thống renin-angiotensin (block the RAS).
- Khi bắt đầu điều trị bằng thuốc có thể chỉ định loại thuốc đã được chứng minh làm giảm các biến cố tim mạch đối với bệnh nhân ĐTD (như ACEi, ARBs, beta blocker, lợi tiểu).
- Tất cả bệnh nhân ĐTD và THA sẽ được điều trị bằng các thuốc, hoặc là ACEi, hoặc ARBs, nếu như một trong hai loại bệnh nhân không dung nạp được, sẽ thay thế bằng thuốc khác. Thuốc lợi tiểu thiazid có thể bổ sung nếu như cần thiết để đạt được mục tiêu hạ HA.



- Nếu như chỉ định ACEi, ARBs, hoặc lợi tiểu, phải kiểm tra thường xuyên chức năng thận, nồng độ kali máu.

- Mặc dù chưa có những công trình nghiên cứu so sánh trực tiếp giữa ACEi và ARBs, nhưng những thử nghiệm lâm sàng đã đưa ra một số thông báo sau:

+ BN ĐTĐ týp 1, có THA, nồng độ albumin niệu bất kỳ ở mức độ nào, ACEs đã được chứng minh có tác dụng làm chậm quá trình tiến triển bệnh thận do ĐTĐ.

+ BN ĐTĐ týp 2, có THA và có microalbumin niệu, ACEi và ARBs đã được chứng minh có tác dụng làm chậm sự tiến triển của microalbumin niệu.

+ BN ĐTĐ týp 2, THA, có microalbumin niệu và suy thận, ARBs đã được chứng minh có tác dụng làm chậm tiến triển bệnh thận do ĐTĐ.

Đối với phụ nữ có thai bị ĐTĐ và THA mạn tính, mục tiêu HA của Hội tim châu Âu (European society of cardiology) và Hội nghiên cứu ĐTĐ châu Âu (European Association for the study of diabetes) về mục tiêu điều trị bệnh nhân ĐTĐ và bệnh tim mạch (European Heart Journal (2007), 28. 88-136).

**Bảng 3.8.** Mục tiêu điều trị bệnh nhân ĐTĐ có biến chứng tim mạch.

Các thông số	Các chỉ tiêu	Mục tiêu điều trị
HA	Tâm thu/Tâm trương Khi có bệnh thận hoặc có protein niệu > 1g/24giờ	< 130/80mmHg < 125/75mmHg
Kiểm soát	HbA1c	≤ 6,5%
Glucose máu	Glucose tĩnh mạch: Khi đói Sau ăn: týp 1	< 6,0mmol/l (108mg/dl) 7,5-9,0mmol/l (135 - 160mg/dl)
Nhóm mỡ	Týp 2 Cholesterol toàn phần LDL.Cholesterol	7,5mmol/l (135mg/dl) ≤ 4,5mmol/l(175mg/dl) <, 8mmol/l(70mg/dl)

	HDL.Cholesterol: Nam giới Nữ giới Triglycerid Cholesterol toàn phần/HDL,C	> 1,0mmol/l(40mg/dl) > 1,2mmol/l(46mg/dl) <1,7mmol/l150mg/dl) < 3
Thay đổi lối sống	Cai thuốc lá Hoạt động thể lực BMI Cần giảm khi tăng cân Vòng eo: Nam giới (Châu Âu) Nữ giới (Châu Âu)	Bắt buộc > 30-45 phút/ngày < 25 10% < 94mm < 80 mm
Thói quen ăn uống	Muối Chất xơ Mỡ (% năng lượng ăn vào) Mỡ bão hoà Trans - fat Polyunsaturated n-6 Polyunsaturated n-3	< 6g / ngày > 30g / ngày ≤ 30 - 35 <10 <2 4 - 8 2g/ngày
	linolenicacid và 200mg/ngày acid béo chuỗi rất dài.	

#### 4.13. Bệnh vi mạch máu ở bệnh ĐTĐ (diabetic microangiopathy)

Tổn thương bệnh lý các vi mạch máu ở bệnh nhân ĐTĐ ngày càng tăng, nguyên nhân có lẽ do bệnh được điều trị ngày càng tốt, tuổi thọ của người bệnh ngày càng cao. Mặt khác, phát minh ra kính hiển vi điện tử đã cho phép chẩn đoán sớm và chính xác. Nhiều tác giả đã phát hiện thấy những biến đổi bệnh lý ở các mạch máu võng mạc mắt, ở các tiểu cầu thận từ những ngày đầu khi phát hiện ra bệnh, thậm chí có trường hợp bệnh còn ở trong giai đoạn chưa có triệu chứng lâm sàng (rối loạn dung nạp với glucose) cũng đã có tổn thương các vi mạch máu.

Tổn thương mô học nói chung là: dày và giãn màng nền của các mao mạch, ứ lại trong màng nền chất giống hyalin bất màu

khi nhuộm PAS (như các glucoprotein). Các chất lipid và nhiều hợp chất protein khác. Tăng sinh tế bào nội mạc và tăng cytoplasma của tế bào này. Những tế bào này sản xuất ra các prostaglandin và yếu tố hồi phục tế bào nội mạc, nó là yếu tố ức chế hiện tượng dính của tiểu cầu vào thành mạch. Gần đây người ta còn cho rằng, việc tiết ra yếu tố giãn mạch từ nội mạc mạch máu ở bệnh nhân ĐTD bị giảm, giảm số lượng các tế bào pericyt, nặng hơn là mất hoàn toàn loại tế bào này. Rối loạn tính thấm thấu của màng tế bào. Những tổn thương mô học như trên có thể thấy ở cơ, cơ tim, mao mạch võng mạc mắt, thận...

- Ở võng mạc mắt có thể thấy những chỗ phồng rất nhỏ của mao mạch (capillary microaneurism). Tế bào nội mạc, tế bào pericyt giảm. Nhiều mao mạch tân tạo, do phản ứng với tình trạng thiếu oxy, các mạch máu tân tạo rất dễ vỡ, có thể là nguyên nhân của hiện tượng kéo bong võng mạc, tăng sinh mô liên kết xâm nhập vào trong thủy tinh dịch. Ở mao mạch tiểu cầu thận, các tiểu cầu thận méo mó, tăng sinh mô liên kết ở nhu mô thận, hình thành những tổn thương hạt Kimmelstiel - Wilson (K - W nodular lesions). Xơ và hẹp nhánh đến và nhánh đi của cầu thận.

- Ở những động mạch lớn thường có rối loạn bệnh lý các mao mạch nuôi dưỡng các mạch máu (động hay tĩnh mạch) (vasa vasorum), đó là nguyên nhân gây nên những rối loạn bệnh lý như tắc ở động mạch đùi làm hoại tử các phần chi dưới.

- Đối với cơ tim: xơ cơ tim lan tỏa, các mảng vữa (atherom) có thể gây nên nhồi máu cơ tim.

Giải thích cơ chế bệnh sinh và tổn thương các mạch máu nhỏ trong bệnh ĐTD còn đang bàn cãi, có thể tóm tắt mấy quan điểm sau đây:

- *Do rối loạn chuyển hóa vì thiếu insulin sẽ đưa đến:*
  - Tăng glucose trong máu.

- Tăng triglycerid máu.
- Rối loạn thành phần các chất protid, lipid.
- Tăng glucoprotein, hexosamin máu.
- Tăng cholesterol máu.
- Có vai trò tham gia của các hormon kháng insulin.
- Hormon tăng trưởng (GH) có tác động trực tiếp trên nhu mô của thành mạch máu, trên chuyển hóa các chất trong màng nền.

+ Bằng thực nghiệm: sau khi cắt bỏ tuyến yên của con vật thí nghiệm, GH kích thích trên chuyển hóa của acid hyaluronic và các mucoit có chứa lưu huỳnh trong thành mạch.

+ Trên lâm sàng, những bệnh nhân ĐTD có triệu chứng bệnh lý các mạch máu nhỏ, sau khi cắt bỏ tuyến yên, hay bị bệnh Sheehan, các triệu chứng bệnh lý ở võng mạc mắt ngừng phát triển, hoặc giảm đi rõ rệt. Nhưng vai trò của GH không phải quyết định, vì ở một số bệnh nhân bị bệnh to đầu chi lại thấy tổn thương vi mạch máu rất ít.

- Glucocorticoid: các hormon glucocorticoid khi tác động lên hệ thống hyaluronidase - acid hyaluronic sẽ phá trùng hợp phức hợp glucoprotein ở các thành mạch máu, dẫn đến rối loạn cấu trúc màng nền mạch máu và tính thấm của thành mạch.

+ Trên thực nghiệm: ở con vật gây ĐTD bằng alloxan, tiêm glucocorticoid sẽ làm xuất hiện những rối loạn bệnh lý các mạch máu nhỏ ở võng mạc mắt, ứ trệ trong thành mạch máu những chất giống hyalin, tăng lipid và  $\alpha$  globulin trong máu.

+ Trên lâm sàng: theo dõi lâm sàng thấy những bệnh nhân ĐTD có glucose huyết luôn luôn dao động (lúc cao, lúc thấp), hay có những rối loạn bệnh lý ở các vi mạch máu. Vì lúc tăng hay hạ đường huyết đối với bệnh nhân ĐTD như là một stress đối với cơ thể, cơ thể sẽ tăng tiết cả catecholamin và glucocorticoid.

Nhưng theo dõi lâm sàng các thể ĐTĐ người ta thấy rằng, ĐTĐ do steroid (như do uống liều lượng cao và kéo dài cortisol) lại rất ít gặp các rối loạn bệnh lý ở các vi mạch máu. Vì vậy, chỉ có một mình GH, hay một mình steroid thì không thể gây được tổn thương bệnh lý ở các mạch máu nhỏ, mà phải trên cơ sở của thiếu insulin trong máu thì GH hoặc steroid mới gây tổn thương bệnh lý các vi mạch máu.

• *Biến đổi trong máu*

- Ở bệnh nhân ĐTĐ, nồng độ của hemoglobin A1c (HbA1c) rất cao so với bình thường: hemoglobin này khác với các hemoglobin bình thường là có thêm glucose và manose ở vị cuối cùng của chuỗi beta, là hemoglobin tiêu thụ rất nhiều oxy. Những bệnh nhân được điều trị tốt, hiện tượng hao phí oxy sẽ được bù bằng tăng nồng độ 2 - 3 DPG (2 - 3 diphosphoglycerat). Nhưng ở những bệnh nhân nặng có tình trạng toan hóa do tăng ceton máu, trong huyết tương giảm nồng độ phosphat, giảm nồng độ 2 - 3 DPG theo Ditreli thì đó là nguyên nhân làm tăng tình trạng thiếu oxy tổ chức.

- Tế bào hồng cầu của bệnh nhân ĐTĐ có xu hướng tăng kết tập (aggregation), tăng tính biến dạng của hồng cầu sẽ làm rối loạn tính lưu thông trong mạch máu, trước hết là các vi mạch máu.

- Tăng khả năng dính của tiểu cầu, tăng kết tập tiểu cầu sẽ làm trở ngại cho những cơ chế tự điều chỉnh mạch máu tại chỗ, điều này rất quan trọng trong bệnh lý vi mạch máu ở võng mạc mắt.

- Thuyết di truyền: là thuyết được nói đến nhiều trong cơ chế sinh bệnh của bệnh lý các mạch máu ở bệnh nhân ĐTĐ. Người ta cho rằng, có một gen đặc hiệu làm rối loạn chuyển hóa màng nên các mạch máu, khác với gen gây nên bệnh ĐTĐ. Trên thực tế lâm sàng bệnh lý các vi mạch máu gặp ở những người có

khả năng bị bệnh ĐTĐ (potential diabetes), khi mà chưa có một biểu hiện gì về lâm sàng cũng như cận lâm sàng (sinh hóa).

– Vai trò của miễn dịch: khi thiếu insulin, sẽ làm rối loạn quá trình tổng hợp protein, các paraprotein sẽ được hình thành, nó là những kháng nguyên thực sự. Cơ thể sẽ tạo nên những kháng thể kháng lại các kháng nguyên đó, và như vậy sẽ hình thành phản ứng ngưng kết kháng nguyên kháng thể. Tổn thương các mao mạch là hậu quả của các phản ứng ngưng kết đó.

#### **4.14. Tăng đường huyết và các rối loạn chức năng mạch máu**

– Biểu hiện của bệnh lý mạch máu do ĐTĐ hai tổn thương chính như đã trình bày trên, đó là:

- + Xuất hiện và nặng lên bệnh vữa xơ động mạch.
- + Tắc mạch do huyết khối.

Những rối loạn chức năng mạch máu do ĐTĐ là do tăng chuyển hóa glucose ở tế bào và những biến đổi đó liên quan đến chức năng tế bào mạch máu.

– Những tế bào chịu ảnh hưởng là:

- + Tế bào nội mạc.
- + Tế bào cơ trơn.
- + Thân kinh trong thành mạch.
- + Nguyên bào xơ.

– Những biến đổi chức năng tế bào là nguyên nhân của những biến đổi muộn hơn về:

- + Tính thấm thấu (permeability)
- + Tính co bóp (contractility)
- + Sự phát triển (growth)
- + Và huyết khối mạch (thrombosis)

Được biểu hiện bằng các triệu chứng trên lâm sàng:

- Tế bào nội mạc (endothelium) có vai trò quan trọng kiểm soát mỗi một trong nhiều chức năng của mạch máu bằng tiết ra những chất (substances) có tác dụng rất mạnh lên chức năng của các tế bào lân cận trong thành mạch cũng như trong lòng ống mạch. Những chất (yếu tố) này bao gồm:

- + Nitric oxyd (endothelium derived relaxing factor (EDRF)).
- + Prostacyclin (PGI<sub>2</sub>).
- + Các yếu tố co mạnh như:
  - Endothelin.
  - Eisocanoids.
  - Hyperpolarizing factors.
- + Nitric oxyd: được tạo nên từ L. arginin.
  - Biến đổi calcium trong tế bào nội mạc điều chỉnh tổng hợp NO
  - Những tác động do dòng chảy của máu trong lòng mạch có tác dụng điều chỉnh sự biến đổi calci.
- + Bình thường:
  - NO là một chất điều chỉnh quan trọng về áp lực máu.
  - Ức chế sự co cơ của tế bào cơ trơn.
  - Ngăn chặn sự kết dính của các tế bào nội mạc mạch máu với tiểu cầu và bạch cầu.
  - Thời gian dài hơn NO điều biến sự xuất hiện các thành phần cấu trúc như các phân tử kết dính, sự phát triển tế bào và sửa chữa mạch máu.
  - NO hoạt hóa men guanylatcyclase chuyển guanosin triphosphat thành cyclic guanosin monophosphat (cGMP).

- Làm giảm calcium trong tế bào, các kênh calci bị ức chế bởi NO và cGMP, do đó hạn chế sự đi vào của calcium vào trong tế bào.
- NO cùng hoạt hóa kênh ion kali, tăng phân cực (hyperpolarization) do hạn chế sự đi vào trong tế bào của calci qua các kênh calcium phụ thuộc điện thế.

NO được phát hiện đầu tiên như là một chất trung gian chính yếu cho hiện tượng giãn mạch phụ thuộc nội mạc của các cơ trơn mạch máu, chức năng này bị rối loạn trong các mạch máu ở bệnh nhân ĐTD và trong những hình thức khác nhau của mô hình ĐTD thực nghiệm trên súc vật, chứng tỏ rằng: rối loạn chức năng NO có thể đưa đến rất sớm có tính nguyên tắc diễn biến bệnh mạch máu do ĐTD.

Chức năng giãn mạch bị rối loạn có thể liên quan đến sự giảm tổng hợp, tăng phá hủy, hoặc kháng lại tác dụng của NO, cũng do tổng hợp các chất khác như vasoconstrictor eicosamids hoặc endothelin, các chất này có thể làm mất tác dụng của NO.

#### • *Quá trình gắn đường không enzym*

Tiếp xúc lâu dài các protein màng tế bào với tình trạng tăng đường huyết đưa đến việc hình thành nhiều sản phẩm, trong đó có các sản phẩm cuối của quá trình glycosylation bậc cao (AGEs) (Advanced glycosylation end products) qua quá trình hình thành các protein liên kết chéo và hàng loạt phản ứng sinh hóa mà cho tới nay chưa hiểu hết được. Các receptor tiếp nhận AGE có trên tế bào đại thực bào (macrophage) và các tế bào nội mạc. Khi gắn AGEs với các receptor của nó có thể tổng hợp hoặc giải phóng các cytokin, các phân tử kết dính của mạch máu (vascular adhesion molecule), endothelin - 1 và các yếu tố tổ chức.

AGEs làm mất tác dụng của nitric oxyd (NO). Người ta cho rằng, AGEs có thể là nguyên nhân làm rối loạn chức năng tế bào nội mạc.

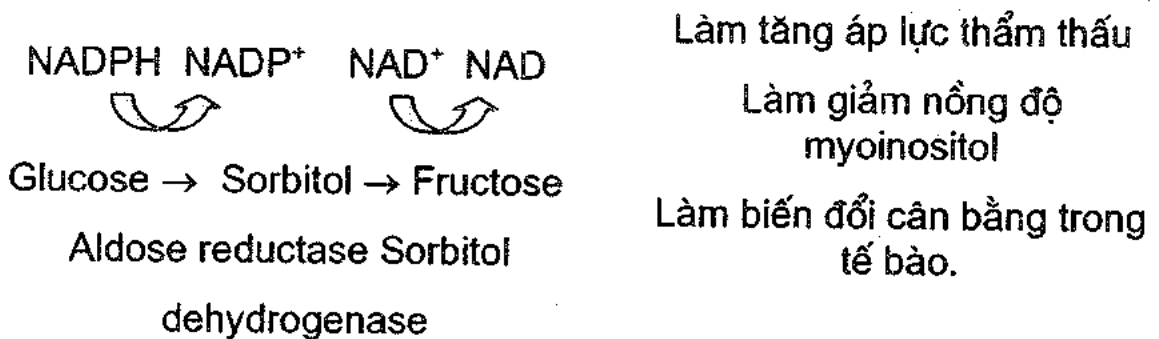


Aminoguanidin là chất ức chế sự hình thành AGEs, phục hồi lại một phần chức năng tế bào nội mạc trên động mạch chủ chuột ĐTD thực nghiệm.

Nhiều công trình nghiên cứu đã đi đến kết luận: bệnh lý vi mạch là do rối loạn đường chuyển hóa polyol và bệnh mạch máu lớn là do hiện tượng gắn glucose (glycation) tạo AGEs.

• *Chuyển hóa sorbitol*

Tăng đường huyết và tăng chuyển hóa glucose có thể đưa đến tích lũy sorbitol qua aldose reductase, sau đó sorbitol chuyển hóa thành fructose nhờ men sorbitol dehydrogenase, tăng chuyển hóa theo con đường sorbitol:



Cũng con đường chuyển hóa này làm tăng nồng độ sorbitol trong tổ chức như thủy tinh thể (lens), nhưng vai trò trong các tế bào mạch máu của nó chưa rõ, vì cả hoạt tính của aldose reductase và nồng độ sorbitol rất thấp trong các tế bào mạch máu ở người.

Mặc dù các yếu tố ức chế aldose reductase làm giảm một cách chắc chắn các rối loạn bệnh lý thần kinh và thận ở chuột ĐTD thực nghiệm, những nghiên cứu còn rất ít về lâm sàng đã chứng minh: các thuốc ức chế này không có tác dụng trên các biến chứng mạch máu do ĐTD.

- Diacylglycerol:

Phân hủy glucose (glycolysis) là con đường chuyển hóa của glucose.

+ Một vài công trình nghiên cứu chứng minh rằng: tăng glucose huyết sẽ làm tăng nồng độ diacylglycerol trong một vài loại tế bào mạch máu và tổ chức.

+ Các kết quả nghiên cứu khác xác nhận rằng: tăng nồng độ diacyl glycerol là do tổng hợp qua bậc thang acid hóa của ba chất trung gian được tạo ra trong quá trình phân hủy glucose, diacylglycerol là một Co - factor, khi diacylglycerol gắn và hoạt hóa proteinkinase C, làm giảm cung cấp  $Ca^{++}$  cho men ATPase, hoạt động của ATPase giảm sẽ làm giảm hấp thu myoinositol (Myoinositol là nền tảng để tổng hợp phospho - myoinositol và các phosphoisositid khác của màng tế bào, và chính các chất này điều hòa hoạt động men  $Na^+ K^+ ATPase$ , là loại men cung cấp năng lượng cho hoạt động tế bào).

- Protein kinase C:

Protein kinase C là yếu tố điều hòa chủ yếu của rất nhiều chức năng quan trọng của mạch máu, mà những chức năng này hay bị rối loạn trong bệnh ĐTD bao gồm: sự phát triển tế bào, tính thấm, sự co cơ và tổng hợp các protein cơ bản ngoài tế bào.

Nghiên cứu tác dụng của hiện tượng ức chế enzym này trên những rối loạn khác của mạch máu do ĐTD và tác dụng của nó trên bệnh nhân ĐTD sẽ là vấn đề rất quan trọng.

Nhiều nghiên cứu đã ghi nhận rằng, tăng đường huyết kết hợp với tăng các chất oxy hóa (oxidants) cả trong và ngoài tế bào. Các sản phẩm của quá trình oxy hóa có thể tăng là do glycation hoặc là do tăng hoạt tính men protein kinase C.

Điều trị bằng các chất chống oxy hóa như vitamin E, acid thioctic cải thiện được cả rối loạn chức năng vi mạch và tim mạch ở ĐTD do ngăn chặn được quá trình hoạt hoạt protein kinase C.

• *Các cytokin*

Ngoài hậu quả của tình trạng tăng đường huyết và mất cân bằng insulin nội mô, ĐTD gây nên những rối loạn về sự bộc lộ (expression) và tác động của các cytokin khác nhau, các peptid tác động trên mạch máu như VEGF (vascular endothelial cell growth factor), TGF $\beta$  (transforming growth factor -  $\beta$ ), TNF $\alpha$  (tumour necrosis factor -  $\alpha$ ), angiotensin II, Endothelin I. Các hormon có tác động mạnh trên mạch máu này được tiết ra trong tổ chức mạch máu, chúng tác động qua các receptor trên bề mặt tế bào bằng cách tự tiết (autocrin) hoặc cận tiết (paracrin).

Một vai trò đã được xác định rõ của các yếu tố phát triển trong biểu hiện bệnh lý mạch máu do ĐTD bao gồm:

- VEGF: trong bệnh võng mạc mắt tăng sinh do ĐTD, tình trạng thiếu oxy (hypoxia), tăng đường huyết, qua hoạt hóa protein kinase C sẽ làm tăng sự xuất hiện VEGF võng mạc và làm tăng nồng độ yếu tố này, tăng tính thấm thành mạch và tăng hình thành các mạch máu tân tạo.

- TGF $\beta$  là một yếu tố điều chỉnh quan trọng của quá trình tổng hợp và chuyển hóa chất cơ bản ngoài tế bào. Tăng sự xuất hiện của TGF $\beta$  hình như tham gia gián tiếp vào quá trình dày màng nền, phát triển gian mạch trong tiểu cầu thận do ĐTD.

Tăng nồng độ TGF $\beta$  thường kết hợp với giai đoạn xơ (fibrotic phase) của biểu hiện võng mạc tăng sinh và bệnh cơ tim do ĐTD. Các kháng thể trung hòa kháng TGF $\beta$  làm giảm sự phát triển gian mạch ở những con vật ĐTD thực nghiệm. Điều đó chứng tỏ rằng cytokin này là một yếu tố tham gia quan trọng biến chứng thận ở bệnh nhân ĐTD.

- Rối loạn hệ thống renin - angiotensin thường đi kèm với sự nặng lên của bệnh thận do ĐTD. Các chất ức chế men chuyển angiotensin đã được chứng minh là làm giảm quá trình ngày càng nặng, mất chức năng thận ở bệnh nhân ĐTD tít 1. Các thuốc này cũng làm giảm tỷ lệ mắc bệnh và tỷ lệ tử vong ở

bệnh nhân suy tim vì thế thuốc cũng có tác dụng bảo vệ, chống lại biểu hiện vi mạch và bệnh mạch máu lớn ở bệnh nhân ĐTĐ.

Angiotensin II làm tăng một số quá trình biểu hiện bệnh lý khác trong vữa xơ động mạch như sự phát triển tế bào cơ trơn và di chuyển tế bào này làm bộc lộ các gen được coi là gây vữa xơ động mạch và gây tắc mạch như PAI1.

- Tương tự như vậy, endothelin I là một peptid co mạch mạnh, sự xuất hiện của endothelin I tăng lên do tăng angiotensin II và insulin trong tế bào nội mạc mạch máu. Endothelin I có tham gia trong cơ chế bệnh sinh của bệnh tim mạch và bệnh thận do ĐTĐ.

- Tăng hoạt tính của các peptid làm co mạch, kết hợp với giảm tác dụng của nitric oxyd có thể là nguyên nhân làm tăng tỷ lệ tăng HA trong tình trạng kháng insulin và ĐTĐ.

#### **4.15. Tổn thương thận ở bệnh nhân đái tháo đường**

Năm 1936 Kimmelstiel và Willson đã mô tả 7 bệnh nhân bị bệnh ĐTĐ, diễn biến lâm sàng ngoài triệu chứng ĐTĐ còn có: albumin niệu, phù, HA cao, tử vong vì suy thận. Hình ảnh mô học của những bệnh nhân này là tổn thương thành hạch (nodule) ở các cầu thận. Vì vậy ba triệu chứng albumin niệu, phù, HA cao ở bệnh nhân ĐTĐ được mang tên là hội chứng Kimmelstiel - Willson. Năm 1942, Far đã mô tả xơ cầu thận lan tỏa, thường gặp chủ yếu ở những bệnh nhân ĐTĐ.

Để chỉ các tổn thương đặc hiệu do ĐTĐ người ta dùng danh pháp “xơ cầu thận do ĐTĐ” (diabetic glomerulosclerosis).

Về mô học: chia xơ cầu thận do ĐTĐ thành ba loại: khu trú (hay thành hạch), lan tỏa và xuất tiết.

- Thể xơ tiểu cầu thận khu trú (nodular glomerulosclerosis): bên ngoài lưới mao mạch các cầu thận, tạo nên những hạch tròn đường kính từ 100 - 150 micron, màng nền mao mạch dày lên,

trong lưới mao mạch có nhiều chỗ phình (aneurism), dần dần các mao mạch bị tắc lại và hyalin hóa (hyalinose).

- Thể xơ tiểu cầu thận lan tỏa (diffuses glomerulosclerosis): tổn thương lan tỏa xâm lấn tất cả các lưới mao mạch tiểu cầu thận. Bằng phương pháp sinh thiết và soi kính hiển vi điện tử người ta thấy: trong giai đoạn đầu, các mao mạch bị thương tổn không đồng đều: màng nền các mao mạch dày lên, trong màng nền lắng đọng các sản phẩm của chuyển hóa lipid, các phức hợp glucoprotein. Dần dần tổn thương tiến tới nội mô và sau đó đến tế bào biểu mô. Giai đoạn cuối của xơ tiểu cầu thận lan tỏa là các mao mạch.

- Thể xơ tiểu cầu thận xuất tiết (exudative glomerulosclerosis): không đặc hiệu đối với bệnh ĐTD, trên cơ sở các tổn thương khu trú thành hạch hay lan tỏa, xuất hiện những chất bất màu khi nhuộm acid, cùng với những chất ngưng đọng dạng fibrin ở trong khoang Bowman sát với lưới mao mạch tiểu cầu thận. Những biến đổi bệnh lý ở các mạch máu nhỏ: hyalin hóa các động mạch nhỏ, lắng đọng trong thành động mạch các chất bất màu khi nhuộm PAS, và nhiều triệu chứng thoái hóa khác cũng thấy ở trong vùng tủy thận.

#### **4.15.1. Cơ chế bệnh sinh bệnh thận do ĐTD**

Khi bàn về cơ chế bệnh sinh bệnh thận do ĐTD y văn thế giới đề cập tới một số vấn đề sau đây:

##### **a. Vai trò của di truyền**

Yếu tố bẩm di truyền được ủng hộ bởi những quan sát sau đây:

Biến chứng này thường gặp trong những gia đình bệnh nhân ĐTD týp 1 và cả týp 2. Người ta cho rằng, các yếu tố di truyền có vai trò quan trọng với tính mẫn cảm (Susceptibility) bệnh thận ở bệnh nhân ĐTD.

- Điều tra yếu tố gia đình về HA cho thấy: HA động mạch ở bố mẹ bệnh nhân ĐTD có protein niệu cao hơn ở những bố mẹ của bệnh nhân không có protein niệu. Nguy cơ tương đối của phát triển bệnh thận lâm sàng (Overt nephropathy) vào khoảng 3,3 nếu có một trong hai bố hoặc mẹ có tăng HA. Như vậy tăng HA không chỉ là biến chứng của bệnh thận do ĐTD, mà nó đã có bản tố sẵn, tiềm ẩn, có thể xuất hiện rất sớm ở cả bệnh nhân tít 1 và tít 2 khi albumin niệu còn bình thường.

- Gia đình có tiền sử mắc bệnh tim mạch, sẽ tăng mỗi nguy cơ về biến chứng thận ở bệnh nhân ĐTD, ngược lại tăng khả năng bị bệnh tim mạch ở bệnh nhân ĐTD có biến chứng thận.

### *b. Rối loạn huyết động*

Trên mô hình thực nghiệm hay ĐTD tự nhiên đều thấy tăng lưu lượng huyết tương qua thận (glomerular plasma flow), giảm kháng mạch máu trong thận, áp lực hệ thống truyền đến mao mạch tiểu cầu thận được thuận lợi nhờ giảm kháng mạch đến (afferent) so với mạch đi (efferent) mạch thận, tăng áp lực thủy tĩnh mao mạch tiểu cầu thận (glomerular capillary hydraulic pressure). Tăng áp lực trong tiểu cầu thận có thể gây tổn thương bề mặt nội mô, phá vỡ cấu trúc bình thường của hàng rào chắn tiểu cầu thận (glomerular barrier), cuối cùng đưa đến tăng sinh gian mạch (mesangial proliferation), tăng tổng hợp các matrix ngoài tế bào (extra cellular matrix production) và kết quả làm dày màng nền cầu thận.

Rối loạn huyết động thường kết hợp với tăng sản (hyperplastic) các tiểu cầu thận. Một số tác giả còn cho rằng tăng sản (hyperplastic) và phì đại tiểu cầu thận ở bệnh nhân ĐTD có thể xảy ra trước khi xảy ra rối loạn huyết động.

Mặc dù vai trò chính xác của các yếu tố phát triển trong quá trình phát triển bệnh thận do ĐTD cho tới nay vẫn còn chưa biết được một cách đầy đủ. Nhưng chắc chắn các hormon phát

triển (GH), các yếu tố phát triển giống insulin (insulin like growth factors), yếu tố phát triển nguồn gốc từ tiểu cầu (platelet derived growth factor PDGF), yếu tố phát triển biến đổi (transforming growth factor -  $\beta_1$  - TGF  $\beta_1$ ), yếu tố phát triển của nội mạc mạch máu (vascular endothelial growth factor - VEGF), là những chất kích thích phát triển đối với những biến đổi ở thận trong thời gian bị bệnh ĐTD. Các yếu tố này có thể hoạt hóa hiện tượng tăng sinh tế bào gian mạch, tăng tổng hợp các matrix ở gian mạch, hoặc làm giảm quá trình thoái hóa matrix (matrix degradation), do đó làm tăng những biến đổi về tổ chức học đặc trưng đối với bệnh thận do ĐTD.

### *c. Vận chuyển ngược natri - lithium ( $\text{Na}^+$ - Li countertransport)*

Tăng hoạt tính vận chuyển ngược  $\text{Na}^+$  - Li của tế bào hồng cầu, hệ thống vận chuyển cation màng tế bào có liên quan chặt chẽ với bệnh tăng HA và các biến chứng của nó, có tới 80% những biến chứng này trong từng cá thể được giải thích do ảnh hưởng của di truyền.

Tăng tốc độ vận chuyển ngược  $\text{Na}^+$  - Li đã được nhiều tác giả ghi nhận có ở cả ĐTD týp 1 và týp 2 có micro và macroalbumin niệu (Mangili. R. Bending. JJ et al 1988, Morocultt. A. et al 1992).

Mối liên quan đặc biệt giữa tính hoạt động của hệ thống vận chuyển này ở những đầu hệ đái tháo đường (diabetic probands) có biến chứng thận với bố mẹ của họ chứng tỏ rằng tính di truyền về tăng hoạt tính của hệ thống vận chuyển này trong bệnh nhân do ĐTD. Người ta cũng nhận thấy sự kết hợp chặt chẽ hoạt tính vận chuyển ngược  $\text{Na}^+$  - Li ở những đứa trẻ sinh đôi cùng trứng bị ĐTD.

Tăng hoạt tính vận chuyển ngược  $\text{Na}^+$  - Li có thể làm tăng nguy cơ đối với bệnh thận và các biến chứng mạch máu ở những bệnh nhân ĐTD.

#### d. Chất vận chuyển ngược chiều sodium - hydrogen (sodium - hydrogen antiporter)

Những điểm rất giống nhau giữa vận chuyển ngược  $\text{Na}^+$  -  $\text{Li}$  và hoạt tính của chất trao đổi màng tế bào sinh học, chất vận chuyển ngược  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  (Na - H - antiporter) đã thúc giục các nhà khoa học nghiên cứu khám phá những rối loạn trong bệnh thận do ĐTD.

Vận chuyển ngược chiều hai chất  $\text{Na}^+$  và  $\text{H}^+$  ( $\text{Na}^+$  -  $\text{H}^+$  - antiport) đảm nhiệm ba chức năng quan trọng của tế bào:

- Điều chỉnh pH trong tế bào.
- Kiểm soát thể tích tế bào.
- Điều chỉnh cặp ghép “kích thích - đáp ứng” và tăng sinh tế bào.

Trong thận, isoform  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  exchanger - 2 ( $\text{NHE}_2$ ) nằm ở trên màng đỉnh (apical membrane) biểu mô đã bị phân cực (polarized epithelia) tham gia trực tiếp quá trình tái hấp thu  $\text{Na}^+$ . Tăng hoạt tính  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  antiport cũng xảy ra ở một số tủy tế bào ở bệnh nhân ĐTD tủy 1 có biến chứng thận, cũng như ở bệnh nhân bị bệnh tăng HA (essential hypertension).

Nhiều công trình nghiên cứu trong thời gian gần đây đã đi đến nhận xét: những bệnh nhân ĐTD có tăng quá mức hoạt tính của các chất vận chuyển (transport) ion màng này có thể làm tăng tái hấp thu  $\text{Na}^+$  ở ống thận, như vậy sẽ làm tăng dòng máu qua thận, đưa đến làm tăng lọc tiểu cầu thận để duy trì cân bằng natri (sodium balance) kết hợp với tăng hoạt tính  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  antiport sẽ đưa đến tăng trương lực mạch máu, tăng HA hệ thống và tăng áp lực trong tiểu cầu thận, một quá trình tương tự sẽ là nguyên nhân làm tăng vùng gian mạch.

Rối loạn tổng hợp matrix ngoài tế bào kết hợp với hoạt hóa quá mức  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  antiport sẽ là nguyên nhân tích lũy quá nhiều matrix ở gian mạch và tổ chức kẽ thận.



Những rối loạn trên đây sẽ là khởi điểm cho chu trình các hiện tượng gây nên tăng HA hệ thống và tăng HA trong tiểu cầu thận, nặng hơn là xơ tiểu cầu thận (glomerulosclerosis) và cuối cùng bị tắc (occlusion) các tiểu cầu thận và suy thận.

#### **4.15.2. Những rối loạn chức năng sớm của thận**

Khoảng 40% bệnh nhân ĐTD có tăng dòng máu qua thận và tăng mức lọc cầu thận (MLCT) ( $MLCT > 135\text{ml/phút}/1,75\text{m}^2$ ). Tăng mức lọc cầu thận xảy ra khi mới bắt đầu và trong quá trình phát triển của biến chứng này. Mô hình thực nghiệm trên súc vật về bệnh ĐTD thấy rằng, những yếu tố huyết động, đặc biệt áp lực trong tiểu cầu thận đóng vai trò quan trọng trong sự phát triển bệnh lý ở tiểu cầu thận. Nhưng ý nghĩa tiên lượng của hiện tượng tăng lọc cầu thận trên người còn đang được bàn cãi. Một số công trình nghiên cứu cho kết luận, không thấy sự liên quan giữa tình trạng tăng lọc với sự tiến triển của protein niệu, với tăng HA, nhưng một số công trình khác lại thấy có liên quan rõ rệt. Tuy nhiên cả hai nhóm nghiên cứu có những kết luận ngược nhau này đều ghi nhận hiện tượng suy giảm với tốc độ nhanh mức lọc cầu thận ở bệnh nhân ĐTD là có hiện tượng tăng lọc, ý nghĩa lâu dài của hiện tượng này cho tới nay chưa rõ.

Một số rối loạn chuyển hóa xảy ra ở bệnh nhân ĐTD làm tăng lọc cầu thận như tăng đường huyết, tăng thể ceton, rối loạn tổng hợp prostaglandin của thận, tăng peptid đào thải  $\text{Na}^+$  của nhĩ, rối loạn tổng hợp NO, rối loạn cơ chế ngược ống thận - cầu thận, đưa vào cơ thể khối lượng protein cao.

#### **4.15.3. Vai trò của microalbumin niệu ở bệnh nhân ĐTD**

Năm 1969 Keen và Cholouverakis lần đầu tiên đưa ra kỹ thuật đồng vị phóng xạ (RIA) để định lượng albumin trong nước tiểu với nồng độ thấp. Đến năm 1982, danh từ “microalbumin niệu” được chính thức sử dụng trong lâm sàng. Microalbumin

niệu được xác định bằng tốc độ bài xuất albumin qua nước tiểu giữa 20 và 200 mg/phút hoặc khoảng 30 - 300mg/24giờ.

- Nghiên cứu theo chiều dọc các nhóm bệnh nhân ĐTD týp 1 đã chứng minh microalbumin niệu là yếu tố dự đoán (predictor) về sự xảy ra bệnh thận lâm sàng của ĐTD, khi có microalbumin niệu nguy cơ xảy ra bệnh thận lâm sàng tăng lên gấp 20 lần.

- Mức bài tiết albumin ở người khỏe mạnh dao động từ 1,5 - 20 $\mu$ g/phút, trung bình khoảng 6,5 $\mu$ g/phút, dao động giữa các ngày vào khoảng 40 - 45%, do vậy để giảm mức tối thiểu sự dao động này nên tiến hành đo nhiều lần vào nhiều thời điểm khác nhau (có thể đo 3 mẫu nước tiểu trong thời gian vài tuần).

- Microalbumin niệu thường xuyên thường phát hiện sau 1 năm - được chẩn đoán bệnh ĐTD týp 1 và cũng có thể phát hiện thấy ngay khi chẩn đoán bệnh ĐTD týp 2. Ý nghĩa của sự xuất hiện microalbumin niệu ở người mới bị ĐTD trong thời gian ngắn chưa rõ, nhưng ở một số bệnh nhân, thời gian bị bệnh  $\geq$  5 năm có albumin niệu, được xem là đã có tổn thương thận (Viberti. GC. 1987). Một khi microalbumin niệu được xác nhận, thì bài xuất albumin theo nước tiểu có chiều hướng tăng lên theo thời gian, tốc độ trung bình khoảng 15% hàng năm.

- Microalbumin niệu có liên quan với tăng HA. Những bệnh nhân ĐTD có microalbumin niệu, HA thường cao hơn bệnh nhân albumin niệu còn bình thường (Feldt - Rasmussen. B et al 1982), con số HA thường xấp xỉ 10 - 15% mức HA của bệnh nhân ĐTD albumin niệu bình thường.

Khoảng 25% bệnh nhân ĐTD có biến chứng thận rõ trên lâm sàng nhưng HA bình thường, và những tổn thương về hình thái học của thận có thể không liên quan với tình trạng tăng HA ở những bệnh nhân týp này.

Người ta cũng chưa biết một cách chắc chắn, liệu có phải là một bệnh thận đang phát triển ở những bệnh nhân ĐTD thúc

đẩy biến chứng thận do ĐTD hoặc vừa do ĐTD vừa do tăng HA thúc đẩy nhanh sự phát triển của biến chứng thận.

Mối liên quan nhân quả giữa tăng HA hệ thống và microalbumin niệu là không chắc chắn, vì người ta thấy rằng tăng áp lực mao mạch da (trong khi HA động mạch hệ thống bình thường) có trước khi có tăng HA hệ thống ở bệnh nhân ĐTD típ 1.

Tuy nhiên, mức độ HA tăng có thể là một yếu tố tham gia làm tổn thương thận, hoặc tăng HA và tăng bài xuất albumin niệu là những quá trình cùng đồng thời xảy ra đưa đến tổn thương thận ở bệnh nhân ĐTD.

Hồ Sĩ Thống (1999) nghiên cứu hồi cứu trên 218 bệnh nhân ĐTD được theo dõi liên tục, hệ thống từ 1996 tới 1999 thấy rằng, trong số bệnh nhân ĐTD có protein niệu (137 bệnh nhân), trong 5 năm đầu có 40%, > 5 năm, 46,2%, > 10 năm 78,8% và > 15 năm có 100% bệnh nhân có tăng HA; sau 15 năm có tới 40% trong số này xuất hiện suy thận giai đoạn III - IV. So sánh giữa hai nhóm bệnh nhân có và không có microalbumin niệu, tác giả này cho thấy tăng HA gặp 12,5% ở nhóm không có, và 67,9% ( $p < 0,05$ ) ở nhóm có microalbumin niệu.

Các công trình nghiên cứu về hình thái học cho thấy những tổn thương về cấu trúc như tăng thể tích gian bào (Mesangial fractional volume), giảm diện tích lọc của cầu thận gặp ở tỷ lệ cao khi albumin niệu vượt quá 45mg/24giờ, chúng tỏ microalbumin niệu là dấu ấn rất sớm của tổn thương cầu thận.

Khi microalbumin niệu ở bệnh nhân ĐTD cùng xảy ra với những tình trạng sau đây sẽ làm tăng mối nguy cơ đối với biến chứng thận và tim mạch, đó là:

- Kiểm soát kém đường huyết.
- Tăng HA.
- Tăng các thành phần lipid gây vữa xơ động mạch.

- Tình trạng kháng insulin.
- Tăng tỷ lệ các biến chứng: bệnh võng mạc, bệnh thần kinh, bệnh mạch máu ngoại vi, phì đại thất trái, bệnh thiếu máu cơ tim thâm lặng.

Những bệnh nhân ĐTĐ có microalbumin niệu có tỷ lệ kháng insulin cao hơn bệnh nhân có albumin niệu bình thường, nhận xét này có thể giúp để giải thích tại sao những người có microalbumin niệu có khuynh hướng kiểm soát chuyển hóa kém hơn và HA động mạch cao hơn khi so sánh với bệnh nhân ĐTĐ albumin niệu bình thường. Từ lâu người ta đã biết kháng insulin là yếu tố nguy cơ độc lập đối với bệnh mạch vành ở những người không bị ĐTĐ. Như vậy, mối nguy cơ cho cả bệnh thận và tim mạch có sẵn ở những bệnh nhân ĐTĐ có microalbumin niệu.

Nguyên nhân làm tăng bài xuất albumin niệu: tư thế, tập thể dục, nhiễm khuẩn đường tiết niệu, suy tim ứ huyết, tăng ceton huyết. Kiểm soát đường huyết có ảnh hưởng đến tốc độ bài xuất albumin theo nước tiểu, nếu kiểm soát đường huyết tốt, chặt chẽ và sớm sẽ làm giảm bài xuất albumin niệu.

Chế độ ăn cũng ảnh hưởng đến bài xuất albumin, ví dụ: chế độ ăn hạn chế protein sẽ giảm protein niệu ở bệnh nhân ĐTĐ so với nhóm chứng. Trên lâm sàng cũng như thực nghiệm đều thấy loại protein cũng như tổng số năng lượng đưa vào có ảnh hưởng đến tốc độ bài xuất albumin và có thể tham gia làm cho quá trình bệnh thận ở bệnh nhân ĐTĐ nặng lên. Hạn chế  $\text{Na}^+$  trong chế độ ăn làm hạ HA. Nghiên cứu trong thời gian dài của nhiều tác giả đã khẳng định vai trò của chế độ ăn hạn chế  $\text{Na}^+$  đối với tiến triển của microalbumin niệu hoặc biến chứng thận ở bệnh nhân ĐTĐ týp 2.  $\text{Na}^+$  còn ảnh hưởng tới tác dụng điều trị của thuốc ức chế men chuyển trên thực nghiệm ĐTĐ bằng streptozocin và ở bệnh nhân bị bệnh cầu thận không do ĐTĐ.

Rối loạn chuyển hóa lipid thường gặp ở bệnh nhân ĐTD. Người ta thấy rằng: lipoprotein (a) quyết định tính di truyền có thể tăng ở cả bệnh nhân ĐTD týp 1 và týp 2 có microalbumin niệu. Một số nghiên cứu về điều trị cho thấy: điều trị các thuốc hạ lipid huyết cải thiện được các thành phần lipid ở bệnh nhân ĐTD týp 1, và không có hoặc tác dụng không rõ đối với týp 2; như vậy có thể lipid có trong về bản tố dễ mắc các bệnh mạch máu ở bệnh nhân ĐTD. Tuy nhiên, vai trò của lipoprotein (a) và các lipoprotein khác tham gia như thế nào trong cơ chế bệnh sinh biến chứng thận ĐTD còn đang được nghiên cứu sâu hơn nữa.

#### **4.15.4. Lâm sàng bệnh thận do ĐTD**

##### **a. Một số điểm chung**

- Bệnh thận do ĐTD (ĐTD) (có thể gọi là “biến chứng” thận do ĐTD, là một hội chứng lâm sàng đặc trưng bởi có albumin niệu liên tục ( $\geq 300\text{mg/dl}/24\text{giờ}$ , hoặc  $\geq 200\text{mg/phút}$ ), được xác định ít nhất 2-3 lần thử riêng biệt, cách nhau 3 - 6 tháng, mức lọc cầu thận (MLCT) giảm nghiêm trọng và tăng HA.

- Bệnh thận ĐTD là nguyên nhân hàng đầu gây suy thận mạn ở Mỹ và các nước châu Âu, và cũng là một trong những biến chứng mạn tính quan trọng nhất gây tử vong đối với bệnh ĐTD. Ở Mỹ, 30-40% bệnh thận giai đoạn cuối là do ĐTD. Mặc dù cả ĐTD týp 1 và ĐTD týp 2 bệnh thận đều đưa đến bệnh thận giai đoạn cuối, nhưng chủ yếu vẫn là do ĐTD týp 2 vì tỷ lệ bệnh ĐTD ngày càng tăng (chủ yếu tăng ĐTD týp 2). Hiện nay, BN ĐTD sống thọ hơn và BN ĐTD nói chung và BN bị bệnh thận do ĐTD nói riêng được chăm sóc tốt hơn.

- Biến chứng thận do ĐTD thường xảy ra sớm hơn, chưa đến 10 năm sau khi bị bệnh ĐTD týp 1, khoảng 3% BN ĐTD týp 2 mới được chẩn đoán có triệu chứng bệnh thận lâm sàng. Tỷ lệ bệnh cao nhất vào thời điểm đã bị bệnh ĐTD 10 - 20 năm, sau tuổi này tỷ lệ bệnh giảm dần. Đỉnh điểm xuất hiện bệnh thận

ĐTĐ ở người bị ĐTĐ tít 1 là 10-15 năm sau khi bị ĐTĐ, BN ĐTĐ không có protein niệu, sau 20-25 năm nguy cơ xảy ra bệnh thận lâm sàng khoảng 1% năm.

- Những nghiên cứu hiện nay cho thấy, xuất hiện và diễn tiến bệnh thận do ĐTĐ có thể được cải thiện tốt nhờ những biện pháp can thiệp ngày càng hiện đại, nhưng những biện pháp này sẽ phát huy tác dụng tốt nhất nếu được tiến hành sớm nhất trong quá trình phát triển biến chứng này.

#### *b. Diễn biến tự nhiên của bệnh thận do ĐTĐ*

- Triệu chứng lâm sàng sớm nhất của tổn thương thận là xuất hiện albumin trong nước tiểu với lượng rất nhỏ  $\geq 30\text{mg/ngày}$  hoặc  $20\text{mg/phút}$ , được gọi là albumin niệu vi thể, BN khi đã có albumin niệu vi thể chứng tỏ bắt đầu có bệnh thận (biến chứng thận), nếu không được can thiệp đặc hiệu, gần 80% BN ĐTĐ tít 1 có albumin niệu vi thể kéo dài bài xuất albumin theo nước tiểu sẽ tăng dần, hàng năm có từ 10-20% tiến tới bệnh thận lâm sàng (albumin niệu  $300\text{mg}/24$  giờ hoặc  $200\mu\text{g}/\text{phút}$ ) trong thời gian từ 10-15 năm, cùng với tăng HA. Một khi bệnh thận lâm sàng đã xảy ra, nếu không có những biện pháp can thiệp đặc hiệu, MLCT giảm dần trong vài năm tùy từng BN (từ 2-20ml/phút/năm). Bệnh thận giai đoạn cuối xảy ra ở 50% BN. ĐTĐ tít 1 khi bệnh thận lâm sàng kéo dài trong 10 năm và  $> 75\%$  sau 20 năm.

- BN ĐTĐ tít 2 có tỷ lệ albumin niệu vi thể cao và bệnh thận lâm sàng có thể phát triển ngay sau khi chẩn đoán bệnh ĐTĐ, vì bệnh ĐTĐ tít 2 thực tế đã có nhiều năm trước khi được chẩn đoán, có thể albumin niệu chưa nhiều nhưng khi sinh thiết, thận đã có tổn thương. Nếu không có biện pháp can thiệp, 20-40% BN ĐTĐ tít 2 có albumin niệu vi thể sẽ chuyển sang bệnh thận lâm sàng, 20% sẽ tiến triển thành bệnh thận giai đoạn cuối. Khi MLCT bắt đầu giảm, tốc độ giảm cũng khác nhau tùy từng BN, nhưng nói chung không khác nhau mấy giữa ĐTĐ tít 1 và tít 2. Phải đề phòng nguy cơ tử vong khi kết hợp

với bệnh mạch vành ở BN ĐTD lớn tuổi, phải đề phòng ngay từ giai đoạn sớm hơn khi bệnh thận chuyển sang bệnh thận giai đoạn cuối. Vì điều trị và can thiệp mạch vành ngày càng được cải thiện, BN ĐTD tít 2 sống lâu hơn và tỷ lệ suy thận cũng sẽ cao hơn.

- Albumin niệu còn là một dấu ấn (marker) về tăng tỷ lệ tử vong và tỷ lệ bệnh tim mạch ở cả BN ĐTD tít 1 và tít 2.

- Như vậy, albumin niệu vi thể là một thông số để sàng lọc không những đối với bệnh thận, mà cả đối với các bệnh tim mạch, giúp có những biện pháp dự phòng thích hợp và kịp thời.

- Cũng đã có những bằng chứng bước đầu cho thấy điều trị giảm cholesterol máu cũng có thể làm giảm protein niệu.

### c. Sàng lọc albumin niệu

- ĐTD tít 1, albumin niệu vi thể ít xảy ra khi mới bị bệnh, do vậy đối với ĐTD tít 1 sẽ bắt đầu sàng lọc albumin niệu vi thể sau 5 năm bị bệnh.

- ĐTD tít 2, vì không xác định được bệnh xảy ra vào lúc nào nên xét nghiệm để phát hiện albumin niệu vi thể sẽ làm ngay sau khi chẩn đoán bệnh ĐTD. Nếu kết quả âm tính, làm lại xét nghiệm hàng năm.

- Sàng lọc albumin niệu vi thể sẽ được tiến hành theo 3 phương pháp sau đây:

- + Đo tỷ lệ albumin/creatinin ở mẫu nước tiểu bất kỳ (phương pháp thích hợp).

- + Định lượng creatinin ở mẫu nước tiểu 24 giờ, cho phép đồng thời đo được độ thanh thải creatinin.

- + Định lượng mẫu nước tiểu lấy trong thời gian 4 giờ qua đêm

Phân tích tỷ số albumin/creatinin trong mẫu nước tiểu bất kỳ được nhiều nhà thận học khuyến áp dụng, hai phương pháp sau ít được áp dụng hơn. Định lượng albumin trong mẫu nước

tiểu bất kỳ, hoặc là bằng xét nghiệm miễn dịch (immunoassay), hoặc bằng que thử (dipstick test) là thích hợp để phát hiện albumin niệu vi thể, nhưng không đo được đồng thời creatinin nước tiểu, tuy có hơn các phương pháp khác nhưng lại hay cho kết quả dương và âm tính giả vì sự khác nhau về nồng độ nước tiểu.

- Xét nghiệm sàng lọc albumin niệu vi thể ít nhất 6 tháng làm 1 lần.

- Sàng lọc albumin niệu vi thể cần được thực hiện cho những phụ nữ mang thai có liên quan đến bệnh ĐTD. Khi có albumin niệu vi thể mà không có nhiễm khuẩn đường tiết niệu là một dự báo tốt nhất về tiền sản giật. Khi có albumin niệu đại thể hoặc protein niệu phát hiện bằng que thử, cần đánh giá MLCT bằng creatinin huyết tương hoặc độ thanh thải creatinin niệu trong 24 giờ để chẩn đoán giai đoạn, các xét nghiệm khác cũng cần làm để chuẩn đoán tiền sản giật.

- Nhiều công trình nghiên cứu cho thấy, có một tỷ lệ nhất định người lớn bị ĐTD có giảm MLCT mà không có albumin niệu. Như vậy, có thể giảm nghiêm trọng MLCT ở người lớn bị ĐTD tít 1 và tít 2 mà không có albumin niệu. Điều này đã được sáng tỏ rằng, giai đoạn 3 hoặc cao hơn (MLCT < 60ml/phút/1,73m<sup>2</sup>) có thể xảy ra mà không có albumin niệu ở một tỷ lệ khá lớn người lớn bị ĐTD. Khi sàng lọc quần thể này chỉ có xác định albumin niệu một đơn thuần, có thể sẽ bỏ qua một số lượng đáng kể trường hợp CKD.

- Nồng độ creatinin huyết tương sẽ phải kiểm tra ít nhất hàng năm để đánh giá MLCT ở tất cả người lớn bị ĐTD bất kể nồng độ albumin niệu như thế nào. Chỉ có xét nghiệm creatinin huyết thanh một mình không thể đánh giá được chức năng thận, nhưng nó được sử dụng để đánh giá MLCT và giai đoạn mức độ CKD. MLCT có thể sử dụng công thức COCKROFT-GAULT hoặc công thức của LEVEY.



– Theo dõi albumin niệu vi thể hàng năm để chẩn đoán bệnh thận do ĐTD, để chỉ định điều trị bằng UCMC hoặc ARBs, điều trị THA. Tuy nhiên các chuyên gia khuyến cáo tiếp tục theo dõi là để đánh giá cả đáp ứng đối với điều trị và quá trình nặng lên của bệnh thận. Một số chuyên gia ghi nhận giảm được albumin niệu vi thể tới mức bình thường hoặc gần bình thường (nếu như có thể làm được), có thể cải thiện được tiên lượng BN bị bệnh thận và bệnh tim mạch, nhận định này chưa được đánh giá trong các nghiên cứu tiến cứu.

**Bảng 3.9. Rối loạn bài tiết albumin niệu**

Phân loại	Mẫu bất kỳ ( $\mu\text{g}/\text{mg}$ creatinin)	Mẫu ( $\text{mg}/24\text{giờ}$ )	Mẫu theo khoảng thời gian ( $\mu\text{g}/\text{phút}$ )
Bình thường	< 30	< 30	< 20
Albumin niệu vi thể	30 - 299	30 - 299	20 - 199
Albumin niệu lâm sàng	300	300	200

Vì sự bài tiết albumin niệu hay dao động nên chỉ được phép chẩn đoán khi 2 trong 3 mẫu nước tiểu được xét nghiệm trong vòng 3 - 6 tháng có bất thường. Các yếu tố có thể làm tăng bài tiết albumin niệu là vận động thể lực nhiều trong vòng 24 giờ, nhiễm trùng, sốt, suy tim sung huyết, tăng đường máu nặng, tăng HA nặng, đái mỡ, đái máu.

#### **4.15.5. Giai đoạn tiến triển của bệnh thận ĐTD**

– Giai đoạn 1 (giai đoạn sớm của ĐTD): nhu cầu tăng trên thận được xác định bằng MLCT trên bình thường.

– Giai đoạn 2 (giai đoạn phát triển bệnh ĐTD): MLCT duy trì mức tăng hoặc giảm xuống bình thường, những tổn thương cầu thận tiến triển, xuất hiện albumin niệu vi thể, bài xuất albumin > 30mg trong nước tiểu 24 giờ. Microalbumin dần dần sẽ

tiến triển thành bệnh thận giai đoạn cuối. Vì vậy, tất cả BN ĐTD sẽ phải xét nghiệm microalbumin thường xuyên hàng năm.

- Giai đoạn 3: bệnh thận lâm sàng (hoặc xét nghiệm que thử dương tính). Tổn thương cầu thận biểu hiện bằng albumin lâm sàng, thử nước tiểu bằng que thử dương tính, albumin máu  $\geq 30\text{mg}/24\text{giờ}$ . Tăng HA bắt đầu xuất hiện trong giai đoạn này.

- Giai đoạn 4: giai đoạn muộn của ĐTD. Tổn thương cầu thận ngày càng nặng, albumin niệu tăng, khả năng lọc của thận bắt đầu giảm liên tục, nitơ phi protein (BUN) và creatinin máu bắt đầu tăng, MLCT giảm khoảng 10% hàng năm. Hầu hết các BN ở giai đoạn này có tăng HA.

- Giai đoạn 5 (bệnh thận giai đoạn cuối): MLCT giảm còn khoảng 10ml/phút, các biện pháp điều trị thay thế khác như lọc máu, thẩm phân phúc mạc, ghép thận là cần thiết.

Sự tiến triển qua 5 giai đoạn như trên có thể xác định được dễ dàng đối với ĐTD týp 1, vì ĐTD týp 1 có thể xác định được thời điểm mắc bệnh và hầu hết BN ĐTD týp 1 thường ít liên quan đến sử dụng thuốc men do tuổi tác.

Khoảng 5 -15% ĐTD týp 2 có tiến triển qua 5 giai đoạn kể trên, theo trình tự thời gian là khá rõ ràng, một số BN tiến triển qua các giai đoạn một cách rất nhanh.

#### **4.15.6. Để phòng và điều trị bệnh thận do ĐTD**

- Tác dụng của kiểm soát đường huyết:

+ BN bị ĐTD týp 1 hoặc týp 2 tăng đường huyết được chứng minh là một yếu tố quan trọng trong tiến triển của bệnh thận ĐTD, rõ nhất là ở ĐTD týp 1.

+ Người ta đã chứng minh được rằng, điều trị ĐTD tích cực có thể phục hồi từng phần tình trạng phì đại (glomerular hypertrophy) và tăng lọc (hyperfiltration) của tiểu cầu thận, làm chậm sự tiến triển của albumin niệu ví thể, làm ổn định

hoặc có thể làm giảm nồng độ protein ở BN có albumin niệu vi thể.

+ Kết quả từ những BN ĐTD được ghép tụy: BN có bệnh thận lâm sàng sau ghép tụy đường máu trở về hoàn toàn bình thường, chức năng thận ổn định, chứng tỏ kiểm soát chặt đường huyết và chuyển hóa có thể làm chậm tốc độ tiến triển của tổn thương thận đang tiến triển.

+ BN ĐTD tít 2 điều trị tích cực bằng insulin có tỷ lệ biến chứng vi mạch thấp hơn so với BN ĐTD tít 1. Phân tích về kết quả, kinh phí có hiệu quả của nghiên cứu UKPDS, các tác giả đã kết luận rằng kiểm soát đường huyết tích cực đối với BN ĐTD tít 2 làm tăng chi phí điều trị, nhưng làm giảm quan trọng chi phí điều trị các biến chứng và làm chậm xuất hiện của các biến chứng.

+ Có thể thấy rằng, điều trị bệnh ĐTD tích cực có thể làm giảm nhiều nguy cơ phát triển albumin niệu vi thể và bệnh thận lâm sàng ở BN ĐTD.

- Kiểm soát huyết áp (HA):

+ BN ĐTD tít 1 tăng HA thường là do ĐTD.

+ BN ĐTD tít 2, 1/3 tăng HA phát hiện được ở thời điểm chẩn đoán bệnh ĐTD, thường có sự kết hợp giữa: rối loạn dung nạp glucose, tăng HA, tăng LDL-C và triglycerid, giảm HDL-C, béo phì và nhạy cảm với các bệnh tim mạch. Chứng tỏ rằng, các rối loạn bệnh lý trên có liên quan đến một cơ chế cơ bản là kháng insulin, hiện nay được gọi với tên: Hội chứng chuyển hóa.

+ Tăng HA ở BN ĐTD tít 2 có thể do bệnh thận do ĐTD cũng có thể xảy ra cùng với bệnh tăng HA (essential hypertension), hoặc do nhiều nguyên nhân thứ phát khác như bệnh mạch máu thận, tăng HA tâm thu đơn độc làm mất tính đàn hồi (elastic compliance) của các mạch máu lớn bị vữa xơ... Nói chung, tăng HA ở BN cả 2 tít ĐTD đều liên quan đến tăng

thể tích huyết tương, tăng kháng mạch ngoại vi và giảm hoạt tính renin.

+ Cả tăng HA tâm thu và HA tâm trương đều đẩy nhanh tiến triển bệnh thận do ĐTD, điều trị tích cực HA có thể làm chậm tốc độ giảm MLCT. Điều trị tăng HA thích hợp có thể kéo dài cuộc sống trung bình của BN ĐTD tít 1, tỉ lệ tử vong giảm từ 94% xuống 45% và giảm nhu cầu lọc máu và ghép thận từ 73% xuống 31% mười sáu năm sau bị bệnh thận lâm sàng.

- Mục tiêu đầu tiên điều trị cho BN ĐTD không có thai,  $\geq 18$  tuổi là giảm HA và duy trì HA tâm thu  $< 130\text{mmHg}$  và HA tâm trương  $< 80\text{mmHg}$ .

- Đối với BN tăng HA tâm thu đơn độc, có HA  $\geq 180\text{mmHg}$ , mục tiêu đầu tiên của điều trị là giảm từ từ HA tâm thu từng giai đoạn, nếu như mục tiêu ban đầu là phù hợp và BN dung nạp được, thử tiếp tục điều trị cho HA hạ hơn nữa để đạt được mục tiêu.

- Những biện pháp chủ yếu điều trị ban đầu là thay đổi lối sống như giảm cân, giảm chế độ ăn muối, giảm uống rượu, tập thể dục. Những BN bị bệnh thận, điều trị bằng ACE inhibitors và ARBs được chỉ định như là một phần của điều trị ban đầu. Nếu sau 4-6 tuần mà HA không giảm tới mức yêu cầu, cho thuốc điều trị bổ sung. Các thuốc bổ sung này cho tăng dần (stepwise), tùy từng BN có hay không một số yếu tố khác như phù, giữ nước, bệnh mạch máu v.v..

- Sử dụng các thuốc hạ HA:

+ Tổn thương tiểu cầu thận làm thay đổi vi tuần hoàn, đưa đến tăng lọc xảy ra trong các tiểu cầu thận còn lại do tăng áp lực trong tiểu cầu thận và tăng nhạy cảm với angiotensin II. Tăng lọc trong mỗi một nephron, cùng với tăng HA trong tiểu cầu thận gây tổn thương cho bản thân nephron. Rất nhiều nghiên cứu đã chứng minh rằng, BN ĐTD tít 1 có tăng HA, các thuốc ức chế men chuyển (UCMC) có thể làm giảm albumin

niệu và giảm tốc độ tiến triển của bệnh thận tốt hơn so với các thuốc hạ HA khác (các thuốc này có tác dụng hạ HA ngang UCMC). Một số nghiên cứu khác, cũng đã chứng minh rằng UCMC làm giảm tiến triển của albumin niệu vi thể ở BN ĐTD tít 1 không tăng HA và ở BN ĐTD tít 2 có hoặc không có tăng HA.

+ Phải chú ý khi sử dụng thuốc UCMC hoặc thuốc chẹn thụ thể angiotensin (ARB) vì các thuốc này có thể làm tăng kali huyết ở BN suy thận đang tiến triển và/ hoặc giảm aldosteron do giảm renin máu. Những BN lớn tuổi có hẹp động mạch thận hai bên và những BN có bệnh thận đang tiến triển ngay khi không có hẹp động mạch thận, UCMC có thể là nguyên nhân làm giảm nhanh chức năng thận, liệu có xảy ra như vậy với ARB thì chưa rõ.

+ Ho là một tác dụng không muốn của UCMC. Chống chỉ định UCMC đối với người có thai, cũng phải rất cẩn thận đối với người đang cho con bú. Không có tư liệu về ARB sử dụng cho người có thai.

+ Tỷ lệ chuyển từ albumin niệu vi thể thành bệnh thận lâm sàng và sau đó tiến triển tới bệnh thận giai đoạn cuối còn cao vì vậy nên chỉ định thuốc UCMC và ARBs cho tất cả BN có albumin niệu vi thể hoặc giai đoạn tiến triển của bệnh thận. Tác dụng của UCMC hình như là tác dụng nhóm (class effect), vì vậy có thể chọn thuốc cùng nhóm căn cứ vào giá cả và khả năng kinh tế của người bệnh.

+ Kết quả của nghiên cứu UKPDS gần đây so sánh điều trị hạ HA bằng UCMC với  $\beta$ -blockes, cả hai đều có tác dụng tương đương về hạ HA và không có sự khác biệt lớn về tác động trên microalbumin hay protein niệu, nhưng vì tỷ lệ thấp bệnh thận trong quần thể nghiên cứu nên chưa đủ bằng chứng để xác định tác dụng dương tính của các thuốc  $\beta$ -block đối với sự tiến triển của bệnh thận.

+ Một số nghiên cứu cũng đã chứng minh rằng các thuốc chẹn kênh calci non-dihydropyridin (NDCCB) có thể làm giảm

mức độ albumin niệu, nhưng không có tài liệu nào chứng minh là làm giảm tốc độ suy giảm MLCT khi sử dụng các thuốc này.

- Hạn chế protein:

+ Nghiên cứu trên động vật đã chứng minh rằng, hạn chế protein trong chế độ ăn cũng làm giảm tình trạng tăng lọc, giảm áp lực trong cầu thận, làm chậm tiến triển bệnh thận ở một vài mô hình thực nghiệm như bệnh thận do ĐTD.

+ Xu hướng chung khuyến cáo: đối với những BN có bệnh thận lâm sàng, lượng protein đưa vào là 0,8g/kg/ngày (~ 10% số calories ngày). Tuy nhiên một số nghiên cứu đã ghi nhận rằng, một khi MLCT bắt đầu giảm thì hạn chế nhiều hơn protein (0,6g/kg/ngày) có thể làm chậm quá trình giảm MLCT trên một số BN chọn lọc.

+ Mặt khác, thiếu dinh dưỡng có thể xảy ra ở một vài người như các tính chất yếu cơ, mệt mỏi.

- Điều trị một số yếu tố nguy cơ liên quan đến bệnh thận như tăng lipid máu, hút thuốc lá, tăng HA.

- Điều trị thay thế thận (Renal replacement therapies).

- Ghép thận và ghép tử thận.

**Bảng 3.10.** Khuyến cáo về điều trị can thiệp làm chậm tiến triển của bệnh thận ở các BN ĐTD týp 2.

Can thiệp	Mục tiêu
Kiểm soát HA	< 130/ 80mmHg
Ức chế hệ thống renin-angiotensin	Bài tiết protein niệu < 0,3g/24 giờ
Điều trị rối loạn lipid máu	LDL-C < 100mg/dl (2,6mmol/l)
Kiểm soát đường máu	HbA <sub>1c</sub> < 7%

- Biến chứng:

+ Bệnh võng mạc mắt do ĐTD thường gặp ở hầu hết BN ĐTD týp 1 có biến chứng thận và 50-60% BN ĐTD týp 2 có

protein niệu. Khi không có bệnh võng mạc mắt cần phải nghiên cứu sâu hơn bệnh thận không phải nguyên nhân do ĐTD. Mù do bệnh võng mạc tăng sinh nặng hoặc bệnh điểm vàng (maculopathy) nhiều gấp 5 lần ở BN ĐTD tít 1, tít 2 có biến chứng bệnh thận hơn người không có albumin niệu.

+ Bệnh mạch máu lớn (đột quy, hẹp động mạch cảnh, bệnh mạch vành tim, bệnh mạch máu ngoại vi) gặp nhiều hơn 2-5 lần ở những người có bệnh thận.

+ Bệnh thần kinh ngoại vi thường gặp ở hầu hết BN bệnh thận tiến triển, loét bàn chân và nhiễm khuẩn đưa đến cắt cụt chi thường gặp (> 25%), có thể do phối hợp với bệnh thần kinh và bệnh mạch máu.

+ Bệnh thần kinh tự chủ có tỷ lệ thấp, nếu có triệu chứng cũng nghèo nàn.

+ Triệu chứng bàng quang gặp > 30%.

- Phân cấp điều trị:

+ Điều trị nội trú: bệnh thận giai đoạn cuối đã có nhiều biến chứng như suy thận giai đoạn 4-5, kết hợp hội chứng thận hư, tắc tĩnh mạch thận. BN chuẩn bị và tiến hành điều trị thay thế thận (lọc máu, thẩm phân, ghép thận...).

+ Điều trị ngoại trú: theo dõi ngoại trú thường xuyên, hệ thống là hết sức quan trọng, một trong những yếu tố kéo dài cuộc sống người bệnh bằng xét nghiệm, theo dõi định kỳ albumin niệu vi thể, kiểm soát chặt glucose máu và HA, phát hiện những biến chứng khác của bệnh ĐTD, hay các biến chứng khác mới nảy sinh (như bệnh tim mạch, bệnh bàn chân do ĐTD, bệnh võng mạc mắt, nhiễm khuẩn...).

+ Chuyển BN vào điều trị nội trú khi có biến chứng bệnh thận giai đoạn cuối.

#### **4.15.7. Tóm tắt sàng lọc, chẩn đoán, điều trị bệnh thận do ĐTD**

- Điều trị để làm giảm nguy cơ và/hoặc làm chậm tiến triển của bệnh thận, kiểm soát đường huyết tối ưu (A).
- Điều trị để làm giảm nguy cơ và/hoặc làm chậm tiến triển bệnh thận, kiểm soát HA tối ưu.

##### **a. Sàng lọc**

Tiến hành xét nghiệm hàng năm về albumin niệu vi thể:

- ĐTD týp 1 đã bị bệnh > 5 năm.
- Tất cả BN ĐTD týp 2 ngay khi được chẩn đoán.

##### **b. Điều trị**

- Để điều trị albumin niệu/bệnh thận cả thuốc ức chế men chuyển và thuốc chẹn thụ thể angiotensin (ARBs) đều có thể chỉ định.

- Tăng HA ở BN ĐTD týp 1 có albumin niệu ở bất kỳ mức độ nào: UCMC có tác dụng làm chậm quá trình tiến triển của bệnh thận.

- Tăng HA ở BN ĐTD týp 2 có albumin niệu vi thể: UCMC và ARBs có tác dụng làm chậm tiến triển albumin niệu vi thể sang albumin niệu đại thể. (A)

- BN ĐTD týp 2, có tăng HA, có albumin niệu đại thể và suy thận (creatinin huyết thanh > 1,5mg/dl): ARBs có tác dụng làm chậm quá trình tiến triển của bệnh thận.

- Nếu BN không dung nạp một loại thuốc, nghiên cứu để chỉ định thay thế loại thuốc khác.

- Với mục đích làm chậm quá trình tiến triển bệnh thận nếu chỉ định DCCBs là thuốc điều trị đầu tiên, kết quả sẽ không khác placebo. Các loại thuốc này chỉ được sử dụng bổ sung để đạt được HA thấp hơn ở những BN đang điều trị UCMC hoặc ARBs.



- Khi có albumin niệu hoặc bệnh thận, những BN không dung nạp được UCMC và/ hoặc ARBs, cân nhắc sử dụng non-DCCBs,  $\beta$ -blockers, hoặc lợi tiểu để điều trị HA. (E)

- Khi đã có bệnh thận lâm sàng, khởi đầu hạn chế protein trong khẩu phần ăn  $\leq 0,8\text{g/kg/ngày}$  (gần 10% calories ngày). Hạn chế protein niệu thấp hơn nữa có thể có lợi làm chậm quá trình suy giảm MLCT ở một số BN chọn lọc. (B)

- Khi cho UCMC hoặc ARBs cần phải theo dõi sát Kali huyết tương để phòng tăng kali máu (B).

- Hội chẩn chuyên gia về bệnh thận ĐTĐ khi hoặc MLCT giảm tới  $< 60\text{ml/phút}/1,73\text{m}^2$ , hoặc khó khăn xảy ra trong quá trình điều trị tăng HA hoặc tăng kali máu. (B)

- Chuyển BN vào điều trị nội trú khi có triệu chứng bệnh thận giai đoạn cuối.

#### **4.16. Tổn thương thần kinh ở bệnh nhân ĐTĐ**

Những rối loạn trong hệ thần kinh ở bệnh nhân ĐTĐ cũng rất hay gặp và có rất sớm, đến nỗi có tác giả đã cho rằng, nó là một triệu chứng chứ không phải là biến chứng như trước đây vẫn quan niệm.

Tổn thương thần kinh đặc hiệu nhất trong bệnh ĐTĐ là tổn thương thần kinh ngoại vi. Tổn thương vỏ não trong bệnh ĐTĐ là không đặc hiệu, thường là hậu quả của tình trạng vữa xơ động mạch não.

Có thể chia ra ba thể lâm sàng về tổn thương thần kinh trong bệnh ĐTĐ: triệu chứng thần kinh ngoại vi, thần kinh sợ não, thần kinh thực vật.

- Triệu chứng thần kinh ngoại vi: tổn thương chủ yếu ở chi trên và chi dưới, đặc biệt các dây thần kinh mác, đùi, ở chi dưới; thần kinh trụ ở chi trên.

Triệu chứng chủ yếu là đau, liệt, có cảm giác rát bỏng, kiến bò, kim châm, nóng bừng, lạnh giá... Những cảm giác này thường biểu hiện ở các phần xa của chi, các ngón.

Cảm giác đau thường có tính chất tự phát, xảy ra ban đêm, tản mạn hoặc di chuyển, thay đổi luân luân, cũng có lúc đau rất kịch liệt. Đau không lan theo một đường dây thần kinh nào riêng biệt, cũng không lan theo rễ dây thần kinh nào riêng biệt, thường không đau khi sờ, đi lại đỡ đau, kèm theo triệu chứng yếu cơ nhất là các cơ chi dưới.

Đau tăng lên về đêm, lúc nghỉ ngơi, nhưng lại giảm đi khi đi lại là triệu chứng đặc hiệu để chẩn đoán phân biệt giữa tổn thương thần kinh với các triệu chứng bệnh lý các vi mạch máu chi dưới trong bệnh ĐTĐ.

Tuy vậy, teo cơ trong bệnh ĐTĐ thường ít gặp, nếu có, thường ở những bệnh nhân ĐTĐ đứng tuổi bị bệnh nhẹ hoặc trung bình.

- Tổn thương các dây thần kinh sọ não: ít gặp hơn so với rối loạn thần kinh ngoại vi (gặp khoảng 0,5 -1%), thường gặp nhất là tổn thương các đôi dây thần kinh V,VI,VII, III, IV.

- Tổn thương hệ thần kinh thực vật: thường kết hợp với tổn thương thần kinh ngoại vi, tổn thương rất nhiều cơ quan và hệ thống cơ quan nên thường gọi là rối loạn thần kinh nội tạng (visceral neuropathy). Bao gồm các thể sau đây:

+ Tổn thương ở mắt có thể gặp:

Liệt hoặc bán liệt các cơ nhãn cầu và những triệu chứng bệnh lý của đồng tử.

Thường liệt hoặc bán liệt dây III,VI.

Hội chứng Argyll - Robertson; phản xạ rất yếu hoặc mất phản xạ đồng tử với ánh sáng, các phản xạ hội tụ, điều tiết còn.

Hai đồng tử co không đều nhau, phản ứng rất yếu với các thuốc giãn đồng tử.

+ Rối loạn tiêu hóa: bao gồm các triệu chứng như rối loạn nhu động ruột, thường hay táo bón, có lúc đi lỏng sau khi ăn; những đặc hiệu đối với bệnh nhân ĐTD là đi lỏng ban đêm.

+ Cơ quan sinh dục: triệu chứng hay gặp là liệt dương (gặp 5 - 10% bệnh nhân nam giới), hoặc phóng tinh ra quá sớm. Cơ chế của tình trạng liệt dương trong bệnh ĐTD là do rối loạn phân bố thần kinh mạch máu và rối loạn nội tiết.

+ Bàn chân do rối loạn chức năng thần kinh, có các đặc điểm:

- Giảm nhận cảm kiểu bít tất ngắn.
- Tăng sừng hóa rất mạnh, đặc biệt ở bàn chân, giữa các mảng sừng hóa có những ổ loét sâu, lúc ban đầu tại các ổ loét này bệnh nhân không cảm thấy đau. Loét có thể phát sinh tự phát hay sau một chấn thương nhỏ.
- Mạch máu của mu chân hoàn toàn bình thường.

#### 4.17. Tổn thương mắt trong bệnh ĐTD

- Tổn thương các mạch máu võng mạc mắt:

Tổn thương các mạch máu lưới võng mạc mắt ở bệnh nhân ĐTD là một trong những biểu hiện lâm sàng rõ nhất của những rối loạn bệnh lý các vi mạch máu trong bệnh này. Dựa trên cơ sở các triệu chứng của võng mạc mắt, người ta chẩn đoán được những rối loạn bệnh lý các mạch máu nhỏ do ĐTD. Mặt khác, thông qua đánh giá tình trạng võng mạc có thể hiểu được chức năng thận. Như Kimmelstiel đã viết: "Theo nhiều tài liệu thống kê khác nhau, sự kết hợp Mắt - Thận trong bệnh ĐTD gặp ở 68,8 - 93%. Hai tình trạng bệnh lý này hầu như luôn đi song song với nhau".

Về mô học, tổn thương có các đặc điểm sau đây:

+ Tổn thương bắt đầu từ mao mạch võng mạc phía sau.

Màng nền các mạch máu dày lên, chứa nhiều chất lắng đọng không kết tinh: protein, các giọt lipid, đôi khi có cả chất tạo keo.

Tổn thương không thuần nhất, bên cạnh những mao mạch bị biến đổi, có những mao mạch hoàn toàn bình thường.

Các tiểu động mạch trước mao mạch cũng bị hẹp lại, đường kính lòng mạch không bằng nhau, thành mao mạch không bằng phẳng.

+ Đặc hiệu nhất đối với bệnh ĐTD là rối loạn tương quan giữa tế bào trong thành mạch (pericytes hay còn gọi là intramural cells) và tế bào nội mô (endothelial cells). Bình thường tỷ lệ giữa hai loại tế bào này là 1/1. Trong bệnh ĐTD, tế bào thành mạch thường giảm. Mất hoặc giảm tế bào thành mạch làm các mao mạch sưng huyết, thành mao mạch phình lên, về sau, các chỗ phình này sẽ thành những chỗ phình động mạch nhỏ (microaneurism). Khi soi đáy mắt thấy những điểm sáng, tối, hoặc thành từng chùm sáng, tối.

+ Những hình ảnh trên đây có thể bị biến đổi rất nhanh trong một thời gian ngắn. Các chỗ phình nhỏ ở mao mạch có thể bị tắc lại, mất đi và lại xuất hiện phình ở những chỗ khác trên dưới võng mạc. Tính thấm thành mạch rất tăng, ngay cả với huyết tương và hồng cầu.

+ Giữa các mao mạch (có thành mạch đã bị biến đổi) và những chỗ phình nhỏ của mao mạch hình thành những nối tắt (shunt). Các shunt này có tính thấm thành mạch rất tăng. Khi soi đáy mắt sẽ thấy trên đáy mắt có nhiều mạch máu nhỏ rất ngoằn ngoèo.

Chính vì những biến đổi bệnh lý trên (biến đổi ở thành mạch máu, tăng tính thấm thành mạch, hình thành nhiều shunt mới) đưa đến hiện tượng xuất tiết và xuất huyết ở võng mạc. Đó là nguyên nhân làm biến đổi nhanh chóng nhiều hình ảnh khi soi đáy mắt và làm giảm thị lực.

+ Muộn hơn, các tổn thương bệnh lý tại võng mạc là do tạo nên những mạch máu mới, giống như những nhánh thông động - tĩnh mạch, thành mạch của các mạch máu này dày, mỏng không đều nhau, tăng tính thấm, có nhiều chỗ phình và không có tế bào thành mạch (pericyte). Những mạch máu với cấu trúc như vậy là mối đe dọa thường xuyên tạo nên những ổ xuất huyết mới, đôi khi rất nặng, làm giảm rất nhanh thị lực.

– Mức độ tổn thương:

Theo MG. Margolis (1966 - 1977) và nhiều tác giả khác chia tổn thương võng mạc mắt trong bệnh ĐTD (diabetic retinopathy) ra 3 giai đoạn:

+ Giai đoạn I: bệnh lý mạch máu do ĐTD (diabetic angiopathy) có đặc điểm: các tĩnh mạch giãn nhẹ, không đều, ngoằn ngoèo, có các phình động mạch nhỏ (microaneurism), thường khu trú gần điểm vàng. Những biến đổi này chỉ có trong các mạch máu võng mạc.

+ Giai đoạn II: bệnh võng mạc mắt giản đơn do ĐTD (simple diabetic retinopathy). Ngoài những biến đổi của đáy mắt như trong giai đoạn I còn xuất huyết và những vùng thoái hóa, xuất huyết trong những lớp khác nhau của võng mạc: võng mạc dưới và trước võng mạc. Đặc trưng là xuất hiện ánh sáp, những vùng đục màu vàng trắng, kích thích không lớn lắm xung quanh đĩa thần kinh thị giác. Trong vùng điểm vàng và giữa động mạch thái dương trên và dưới chưa có dấu hiệu tăng sinh, có thể có huyết khối (thrombose) tĩnh mạch trung tâm của lưới võng mạc mắt.

+ Giai đoạn III: võng mạc mắt tăng sinh do ĐTD (proliferative diabetic retinopathy). Triệu chứng đặc trưng là kết hợp các mạch máu tân tạo với những triệu chứng tăng sinh trong tổ chức lưới võng mạc, xuất huyết nhiều và rộng. Trên cơ sở có các tổn thương giai đoạn I, giai đoạn II, giai đoạn III có thể bong võng mạc, đứt, là nguyên nhân gây mù hoặc thiên đầu thống thứ phát và nhiều biến chứng khác.

Ngoài ra, trong bệnh ĐTD gặp đục nhân mắt (từ 22 - 30% theo nhiều tác giả khác nhau).

Theo DRS và ETDRS đưa ra bảng phân loại sau đây đang được áp dụng rộng rãi khắp các nước.

**Bảng 3.11. Phân loại bệnh võng mạc mắt do ĐTD (Clasification of diabetic retinopathy) (DRS và ETDRS Clasification)\***

Bệnh võng mạc không tăng sinh (Nonproliferative retinopathy)	Bệnh võng mạc tiền tăng sinh (Preproliferative retinopathy)	Bệnh võng mạc tăng sinh (Proliferative retinopathy)
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Phình vi mạch</li> <li>- Xuất tiết nhiều</li> <li>- Xuất huyết trong võng mạc</li> <li>- Phù điểm vàng (dạng nang hoặc không nang).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Thiếu máu vùng ngoại vi</li> <li>- Nhiều đám bông trên võng mạc</li> <li>- Những bất thường vi mạch trong võng mạc</li> <li>- Xuất huyết nặng trong võng mạc</li> <li>- Các tĩnh mạch giãn và ngoằn ngoèo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mạch máu tân tạo trước võng mạc</li> <li>- Mạch máu tân tạo trước nhú (prepapillary neovascularization)</li> <li>- Xuất huyết trong thể thủy tinh</li> <li>- Tăng sinh tổ chức sợi của mạch máu (fibrovascular proliferation)</li> <li>- Bong võng mạc</li> <li>- Tăng nhãn áp ở các mạch máu tân tạo.</li> </ul>

ETDRS: Early treatment diabetic retinopathy study.

DRS: Diabetic Retinopathy study.

## 5. ĐẶC ĐIỂM TIẾN TRIỂN ĐTD TYP 1

Hình ảnh lâm sàng giống như bệnh ĐTD typ 2 nhưng có một số đặc điểm riêng: bệnh bắt đầu nhanh, có thể đưa đến hôn mê ngay nếu như không chẩn đoán được bệnh. Triệu chứng đầu tiên gây sút cân mặc dù ăn rất nhiều, đái nhiều. Bệnh tiến triển

thường nặng, diễn biến bệnh không ổn định, trong máu tăng nồng độ ceton và có thể dẫn đến hôn mê do tăng nồng độ ceton huyết.

Ở trẻ em tình trạng toan hóa do tăng nồng độ ceton huyết rất nhanh chóng đưa đến hôn mê, có khi chỉ trong vài tiếng đồng hồ. Mặt khác trẻ em cũng rất miễn cảm đối với insulin, do vậy có thể có tình trạng hạ glucose huyết ngay cả khi cho liều insulin không lớn. Rất ít khi thấy hiện tượng kháng insulin ở trẻ em.

Biến chứng nặng nhất của bệnh ĐTD ở trẻ em là hội chứng Mauriac (1930). Hội chứng này thường gặp ở trẻ em ĐTD nặng, trong thời gian dài không được điều trị hoặc điều trị không đúng (không tuân theo một chế độ ăn nghiêm ngặt, chỉ định điều trị insulin không đúng liều, tiêm insulin vào một chỗ kéo dài đưa đến loạn dưỡng mô tại chỗ tiêm làm rối loạn hấp thu insulin trong máu...). Hội chứng này thường gặp một vài năm sau khi trẻ bị bệnh. Triệu chứng lâm sàng chính: gan to, chậm lớn (có thể lùn), chậm phát triển sinh dục, thưa xương, đặc biệt các xương cột sống. Mỡ tập trung nhiều ở mặt (mặt tròn như mặt trăng rằm, da mặt ửng hồng), ở ngực, bụng vùng đốt sống cổ VII đôi khi có thể có stria. Xét nghiệm tăng glucose huyết, glucose niệu, tăng cholesterol huyết, tăng  $\beta$  lipoprotein, giảm albumin và tăng globulin huyết (chủ yếu tăng  $\alpha_1$  và  $\alpha_2$  globulin), tăng 17 OCS trong nước tiểu, thường hay xảy ra tình trạng hạ glucose huyết và toan hóa do tăng nồng độ ceton huyết. Tình trạng toan hoặc tăng nồng độ ceton huyết trong hội chứng Môriac có thể xảy ra khi hạ hoặc tăng glucose huyết.

Những triệu chứng chủ yếu trong hội chứng này là do tăng tiết glucocorticoid có tác dụng dị hóa, do thiếu insulin và do giảm hormon tăng trưởng (GH), các hormon hướng sinh dục của tuyến yên.

## 6. CÁC BỆNH TUYẾN TUY LÀ NGUYÊN NHÂN CỦA BỆNH ĐTĐ

Đáng lưu ý để quan tâm phát hiện và điều trị là hai thể sau đây:

- Viêm tụy tạng mạn tính do rượu.
- Viêm tụy vô hóa vùng nhiệt đới.

### 6.1. Viêm tụy mạn tính do rượu

Đây là thể viêm tụy mạn tính thường gặp ở phương Tây ở tuổi trung niên, có tiền sử uống rượu đã lâu, chức năng tụy ngoại tiết bị suy giảm nặng.

Triệu chứng đau có thể thoáng qua, nhưng triệu chứng đi ngoài phân mỡ là triệu chứng thường gặp. Những triệu chứng giúp chẩn đoán bệnh là: triệu chứng ngộ độc rượu mạn tính, xơ gan, tăng áp lực tĩnh mạch cửa.

Sỏi tụy phát hiện được bằng X quang hay siêu âm bụng.

Trong thời gian đầu của bệnh, bệnh ĐTĐ có thể kiểm soát được bằng chế độ ăn, các thuốc uống hạ đường huyết. Nhưng những trường hợp nặng cũng cần phải điều trị bằng insulin.

Đường huyết ở những bệnh nhân này lên xuống thất thường vì nhiều nguyên nhân khác nhau, nhưng có thể là những yếu tố sau đây: không điều chỉnh chế độ ăn thích hợp, bệnh có kết hợp bệnh gan, tiêu hóa hấp thu kém, giảm các men tụy ngoại tiết, giảm nồng độ glucagon.

Tuy đường huyết tăng rất cao, hạ đường huyết có thể xảy ra trong cùng một thời gian rất ngắn, nhưng tăng ceton huyết ít gặp.

Điều chỉnh chế độ ăn thích hợp, điều trị kết hợp tình trạng suy chức năng ngoại tiết của tụy bằng cho uống các men tụy giúp cải thiện tình trạng tăng đường huyết.



Cần phải phẫu thuật khi nguyên nhân là tắc đường dẫn tụy, nang tụy hay viêm tụy đợt cấp.

Tuy nhiên, phẫu thuật không có hiệu lực trên quá trình phát triển tự nhiên của bệnh ĐTD.

## 6.2. Viêm tụy vôi hóa vùng nhiệt đới

Đây là một thể đặc biệt của viêm tụy mạn tính, gặp ở những nước đang phát triển ở vùng nhiệt đới. Đã có những thông báo bệnh có ở Ấn Độ, Đông Nam châu Á (Indonesia), rất nhiều các nước châu Phi (Nigeria...) và Nam Mỹ (Brazil).

Bệnh nhân là những người nghèo sống ở nông thôn, nhưng cũng có thể gặp ở những người sống ở thành phố và có mức sống khá giả.

Bệnh bắt đầu khi tuổi còn trẻ, thường bắt đầu trước tuổi 15 nhất là ở 10 năm đầu. Đi ngoài phân mỡ (Steatorrhea) có thể không có, vì chế độ ăn của những bệnh nhân này rất ít mỡ. Những triệu chứng nổi bật là tình trạng suy dinh dưỡng nặng và ăn sẵn là thức ăn nuôi sống hàng ngày là nguyên nhân sinh bệnh này. Nhưng ý kiến này chưa được thống nhất, công nhận.

Bệnh ĐTD thường xuất hiện ở tuổi 20, mặc dù có thể gặp ở tuổi thấp hơn. Mức độ nặng nhẹ của ĐTD tùy thuộc vào nhiều yếu tố điều trị, dinh dưỡng v.v., nhưng hầu hết những bệnh nhân nghèo, có tình trạng tăng đường huyết nặng, chế độ ăn và thuốc uống hạ đường huyết có kết quả điều trị cho những bệnh nhân nhẹ nhưng insulin cũng cần phải chỉ định khi bệnh nặng lên. Tuy nhiên tình trạng tăng ceton huyết rất ít xảy ra, ngay cả khi tăng đường huyết nặng và sau khi ngừng điều trị insulin trong thời gian dài.

Bệnh nhân thường tử vong khi tuổi còn trẻ vì những biến chứng về chuyển hóa (tăng đường huyết), nhiễm khuẩn (lao v.v.).

Tuổi bệnh và tuổi đời càng tăng thì tỷ lệ các biến chứng mạch máu ở bệnh nhân ĐTĐ cũng tăng.

Phẫu thuật cần phải đề ra khi bệnh nhân bị đau, nhưng không có tác dụng đối với sự phát triển tự nhiên của ĐTĐ.

## **7. CHẨN ĐOÁN BỆNH ĐÁI THÁO ĐƯỜNG**

### **7.1. Các triệu chứng kinh điển**

Ăn nhiều, uống nhiều, đái nhiều.

### **7.2. Các biến chứng thường gặp của bệnh**

Biến chứng thần kinh, mắt, bệnh lý mạch máu, nhiễm trùng...

### **7.3. Một số yếu tố nguy cơ gợi ý cho chẩn đoán**

- Béo và đặc biệt béo dạng nam.
- Tiền sử gia đình có người bị bệnh ĐTĐ.
- Phụ nữ có ĐTĐ lúc thai nghén.
- Tiền sử đẻ con nặng trên 4kg.

### **7.4. Dựa vào một số xét nghiệm**

- Xét nghiệm đường huyết (máu tĩnh mạch hay mao mạch) lúc đói hay xét nghiệm đường huyết bất kì trong thời gian nào.
- Nghiệm pháp tăng đường huyết hay nghiệm pháp dung nạp glucose.
- Hemoglobin A1C (HbA1c) (xem thêm Chương 8).

Từ trước tới nay, trong các sách giáo khoa kinh điển, xét nghiệm đường trong nước tiểu là một xét nghiệm để chẩn đoán bệnh ĐTĐ, trên thực tế tên gọi “bệnh ĐTĐ” là xuất phát từ triệu chứng có đường trong nước tiểu. Tuy nhiên có nhiều tình

trạng bệnh lý có đường trong nước tiểu mà không phải là bệnh ĐTĐ, hơn nữa, tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh ĐTĐ hiện nay ( $> 7\text{mmo/l}$  chưa vượt quá ngưỡng thận). Hiện nay xét nghiệm glucose trong nước tiểu không còn là tiêu chuẩn để chẩn đoán bệnh ĐTĐ.

## 7.5. Xét nghiệm đường niệu

**Bảng 3.12.** Liệt kê nguyên nhân đường niệu ngoài tụy.

- A. Glucose niệu do thận, kể cả trong lúc mang thai
- B. Glucose niệu do tăng hoạt động một số tuyến nội tiết không phải tụy như:
  - 1. Cường giáp.
  - 2. Cường tuyến yên (GH, to đầu chi, bệnh Cushing).
  - 3. Trong các điều kiện tuyến thượng thận bị kích thích.
- C. Glucose niệu do kích thích các trung tâm ở nội sọ:
  - 1. Gây ĐTĐ do tiêm của Claude Bernard.
  - 2. U não.
  - 3. Xuất huyết não.
  - 4. Chấn thương sọ não.
- D. Glucose niệu do dinh dưỡng:
  - 1. Glucose niệu tối thiểu do các phương pháp nhạy cảm.
  - 2. Glucose niệu do nhịn đói kéo dài.
- E. Glucose niệu do nhiễm trùng, nhiễm độc, gây mê, ngạt thở:
- F. Glucose niệu ở các bệnh mạn tính:
  - 1. Tăng HA.
  - 2. Viêm thận mạn, thận hư.
  - 3. Bệnh gan mạn tính, xơ gan.
  - 4. Bệnh ác tính.
- G. Glucose niệu do hóa chất:
  - 1. Phlorizin.
  - 2. Kim loại nặng.

## 7.6. Tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh ĐTD

Tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh ĐTD hiện nay được sửa đổi từ tiêu chuẩn đã được áp dụng trước đây do “Nhóm số liệu ĐTD quốc gia” (the National Diabetes Data Group - NDDG) và Tổ chức Y tế thế giới (WHO) đưa ra. Bảng tiêu chuẩn do “Hội đồng chuyên gia về chẩn đoán và phân loại bệnh ĐTD” năm 1997 đưa ra như sau:

Chẩn đoán bệnh ĐTD có thể dựa vào một trong ba kết quả xét nghiệm sau đây, các kết quả này phải được lặp lại 1 - 2 lần trong những ngày sau đó.

– Có các triệu chứng bệnh ĐTD + glucose huyết tương khi làm xét nghiệm ngẫu nhiên  $\geq 200\text{mg/dl}$  ( $11,1\text{mmol/l}$ ). Ngẫu nhiên nghĩa là xét nghiệm được tiến hành ở bất kì thời gian nào trong ngày mà không quan tâm đến bữa ăn cuối cùng. Các triệu chứng kinh điển của ĐTD gồm: uống nhiều, đái nhiều, sút cân không rõ nguyên nhân.

– Glucose huyết tương lúc đói  $\geq 126\text{mg/dl}$  ( $7,0\text{mmol/l}$ ). Lúc đói nghĩa là xét nghiệm được tiến hành sau 6 - 8 giờ nhịn đói.

– Glucose huyết tương sau 2 giờ làm nghiệm pháp tăng đường huyết  $\geq 200\text{mg/dl}$  ( $11,1\text{mmol/l}$ ). Nghiệm pháp tăng đường huyết được thực hiện theo hướng dẫn của WHO, với lượng glucose là 75g hòa trong nước (khoảng 200ml nước đun sôi để nguội uống một lần).

Hội đồng chuyên gia thừa nhận một nhóm trung gian với những tiêu chuẩn cụ thể sau đây:

– Glucose huyết tương lúc đói (FPG)  $\geq 110\text{mg/dl}$  ( $6,1\text{mmol/l}$ ) nhưng  $< 126\text{mg/dl}$  ( $7\text{mmol/l}$ ). Hoặc glucose huyết tương 2 giờ sau khi làm nghiệm pháp tăng đường huyết  $\geq 140\text{mg/dl}$  nhưng  $< 200\text{mg/dl}$ .

Như vậy, giá trị của glucose huyết tương lúc đói sẽ được áp dụng trong chẩn đoán các giai đoạn khác nhau của rối loạn chuyển hóa glucose như sau:

– Glucose huyết tương lúc đói, nếu:

+ 110mg/dl (6,1mmol/l) = Bình thường

+  $\geq 110$  nhưng  $< 126$  mg/dl (7mmol/l) = Rối loạn glucose lúc đói.

+  $\geq 126$  mg/dl (7mmol/l) = Tạm thời chẩn đoán bệnh ĐTD, để chẩn đoán quyết định cần phải làm lại xét nghiệm 1 - 2 lần trong những ngày sau đó như đã hướng dẫn trên.

– Nếu dùng nghiệm pháp tăng đường huyết để chẩn đoán thì những giá trị tương tự sau đây:

+ Glucose huyết tương 2 giờ sau nghiệm pháp tăng đường huyết, nếu:

•  $< 140$ mg/dl (7,8mmol/l) = Bình thường

•  $\geq 140$  nhưng  $< 200$  mg/dl = Rối loạn dung nạp glucose (IGT)

•  $\geq 200$  mg/dl = Tạm thời chẩn đoán bệnh ĐTD để quyết định chẩn đoán cần làm lặp lại như đã hướng dẫn trên.

– Giá trị của các kết quả giữa hai phương pháp khác nhau, do vậy khi trả kết quả cần phải nói rõ theo phương pháp nào.

– Trong quá trình làm xét nghiệm để chẩn đoán cần phải lưu ý một số điểm sau đây:

+ Xét nghiệm glucose huyết tương là một xét nghiệm rẽ tiền nên làm.

+ Xét nghiệm glucose bằng máu lấy từ mao mạch đầu ngón tay chỉ có giá trị theo dõi điều trị, không xem đây là một xét nghiệm để chẩn đoán.

+ HbA1C có giá trị theo dõi tiến triển bệnh, theo dõi kết quả điều trị, không có giá trị chẩn đoán (hiện nay đã thay đổi, xin xem phần dưới đây).

Những tiêu chuẩn để chẩn đoán trên đây được đề nghị xuất phát từ việc quan sát thấy hầu hết những bệnh nhân có glucose huyết tương khi đói  $\geq 140\text{mg/dl}$  thì có glucose huyết tương 2 giờ sau khi làm nghiệm pháp tăng đường huyết  $\geq 200\text{mg/dl}$  và không có triệu chứng ĐTD, có glucose huyết tương khi đói  $\geq 140\text{mg/dl}$ . Do vậy nếu dùng tiêu chuẩn đường huyết  $\geq 140\text{mg/dl}$  để chẩn đoán sẽ không chẩn đoán được một số bệnh nhân mà thực tế họ đã được chẩn đoán ĐTD theo tiêu chuẩn khi làm nghiệm pháp tăng đường huyết. Mặt khác con số đường huyết khi đói đơn giản phù hợp với nghiên cứu dịch tễ học bệnh ĐTD.

Mặt khác, mức đường huyết khi đói được chọn là  $126\text{mg/dl}$  cũng như mức được chọn 2 giờ sau khi làm nghiệm pháp tăng đường huyết (NFTĐH) là  $200\text{mg/dl}$  là do khi vượt quá giá trị này có sự gia tăng tần suất bệnh vớng mạc do ĐTD. Những nghiên cứu này đã chứng tỏ rằng, tần suất bệnh lý vớng mạc gia tăng rõ rệt khi đường huyết lúc đói  $> 120 - 130\text{mg/dl}$ , sau 2 giờ khi làm NFTĐH  $> 190 - 200\text{mg/dl}$  và HbA1c  $> 6,2\%$  (theo G. Crepaldi và P. Fioretto - 2000).

Năm 2003, Hội đồng chuyên gia về chẩn đoán và phân loại bệnh ĐTD (Diabetes care 26:3160-3167, 2003) ghi nhận một nhóm trung gian của những đối tượng mà nồng độ glucose không đủ tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh ĐTD, nhưng cao hơn bình thường. Nhóm này được xác định khi nồng độ glucose huyết tương khi đói (Fasting plasma glucose (FPG) level) là  $5,6\text{mmol/l}$  ( $100\text{mg/dl}$ ), nhưng nhỏ hơn  $7,0\text{mmol/l}$  ( $126\text{mg/dl}$ ), hoặc giá trị ở thời điểm 2 giờ khi làm nghiệm pháp dung nạp glucose đường uống (OGTT) là  $7,8\text{mmol/l}$  ( $140\text{mg/dl}$ ), nhưng nhỏ hơn  $11,1\text{mmol/l}$  ( $200\text{mg/dl}$ ). Như vậy, các loại glucose máu khi đói sẽ như sau:

FPG  $< 5,6\text{mmol/l}$  ( $100\text{mg/dl}$ ) = Bình thường

FPG từ  $5,6 - 6,9\text{mmol/l}$  ( $100-125\text{mg/dl}$ ) = Rối loạn đường huyết khi đói (impaired fasting glucose - IFG)

FPG 7mmol/l (126mg/dl) = Tạm thời chẩn đoán bệnh ĐTĐ (để chẩn đoán xác định xem các phần trình bày trước đây).

Kết quả khi làm nghiệm pháp tăng glucose huyết đường uống (OGTT) sẽ được xếp loại như sau (kết quả vào giờ thứ 2 sau khi làm nghiệm pháp):

Glucose sau 2 giờ:

+ < 7,8 mmol/l (140mg/dl) = Dung nạp glucose bình thường.

+ Từ 7,8-11,1mmol/l (140 -199mg/dl). Rối loạn dung nạp glucose (IGT = Impaired glucose tolerance).

+ 11,1mmol/l (200mg/dl), tạm thời chẩn đoán bệnh ĐTĐ.

- Những người bị IFG hay IGT được xếp vào nhóm "*Tiền ĐTĐ (pre-diabetes)*", có nguy cơ cao phát triển thành bệnh ĐTĐ, là những yếu tố nguy cơ tim mạch, có liên quan với HCCH. Cũng cần chú ý những điều sau đây:

+ Nhiều người bị IGT có nồng độ glucose máu hàng ngày bình thường.

+ Những người bị IFG hoặc IGT có thể có nồng độ HbA1c bình thường hoặc gần bình thường.

+ Những người bị IGT thường có biểu hiện tăng đường huyết khi làm OGTT chuẩn.

- Tuy nhiên, về hạ thấp nồng độ glucose huyết khi đói xuống 5,6 mmol/l (100mg/dl), WHO và Hiệp hội ĐTĐ quốc tế (IDF) tại Hội nghị ĐTĐ toàn cầu tại Cape Town (Nam Phi) 2006 cho rằng, rối loạn đường máu khi đói (IFG) vẫn  $\geq 6,1$  mmol/l, vì những lý do sau đây:

+ Giảm điểm cắt xuống sẽ làm tăng tỷ lệ người rối loạn đường huyết khi đói, sẽ ảnh hưởng đến từng cá thể và hệ thống sản sóc y tế.

+ Tăng số lượng người rối loạn đường huyết đơn độc, khi những người này không có rối loạn dung nạp glucose.

+ Chưa có bằng chứng về lợi ích giới hạn giảm hậu quả hoặc tiến triển bất lợi đối với bệnh ĐTD.

Do vậy, tiêu chuẩn chẩn đoán IFG, IGT và bệnh ĐTD vẫn như tiêu chuẩn đã đưa ra năm 1997.

Tiêu chuẩn phân loại chuyển hóa glucose theo Tổ chức Y tế thế giới (WHO - 1999 và 2006) và Hội ĐTD Mỹ (ADA - 1997 và 2003).

Phân loại	Nguồn gốc	Tiêu chuẩn phân loại
Điều hòa glucose bình thường (NGR)	WHO	FPG < 6,1 (110) + 2 giờ PG < 7,8 (140)
	ADA (1997)	FPG < 6,1 (110)
	ADA (2003)	FPG < 5,6 (100)
Rối loạn glucose lúc đói (IFG)	WHO	FPG ≥ 6,1(110) và <7,0(126) + 2 giờ PG < 7,8(140)
	ADA (1997)	FPG ≥ 6,1(110) và < 7,0 (126)
	ADA (2003)	FPG ≥ 5,6(100) và < 7,0 (126)
Rối loạn dung nạp glucose (IGT)	WHO	FPG <7,0(126) + 2 giờ PG ≥ 7,8 và <11,1(200)
Rối loạn hằng định glucose (IGH)	WHO	IFG hoặc IGT nội môi
Đái tháo đường (DM)	WHO	FPG ≥ 7,0(126) hoặc 2 giờ. PG ≥ 11,1 (200)
	ADA (1997)	FPG ≥ 7,0 (126)
	ADA (2003)	FPG ≥ 7,0 (126)

Chú thích: Đơn vị mmol/l, trong ngoặc đơn vị mg/dl, ví dụ: 7,0mmol/l (126mg/dl).



Năm 2010 Hội Đái tháo đường Hoa Kỳ (ADA) đã đưa ra tiêu chuẩn chẩn đoán mới để chẩn đoán bệnh đái tháo đường. Trong tiêu chuẩn mới này, ADA đưa xét nghiệm HbA1c một tiêu chuẩn chẩn đoán (trước đây HbA1c là xét nghiệm chủ yếu để theo dõi, đánh giá kết quả điều trị). Tiêu chuẩn đó như sau :

- HbA1c  $\geq$  6,5%. Xét nghiệm (XN) được thực hiện ở những phòng xét nghiệm đã được chuẩn hóa và được chứng nhận là phòng XN chuẩn.

- Glucose lúc đói  $\geq$  126 mg/dl (7,0 mmol/l) sau nhịn đói 8 giờ (qua đêm). Nếu kết quả dương tính, phải làm XN lại ngay hôm sau để xác định.

- Các triệu chứng đái tháo đường (uống nhiều, đái nhiều, mệt mỏi, sút cân) và glucose máu bất kỳ  $\geq$  200mg/l (11,1mmol/l).

- Nghiệm pháp dung nạp glucose đường uống (OGTT), glucose huyết tương  $\geq$  200mg/dl (11,1mmol/l) 2 giờ sau khi uống 75g glucose.

- Nhóm tăng nguy cơ đối với bệnh đái tháo đường, rối loạn đường máu lúc đói (IGF) và rối loạn dung nạp glucose (IGT), là giai đoạn giữa dung nạp glucose bình thường và đái tháo đường typ 2. IFG và IGT là những yếu tố nguy cơ đối với đái tháo đường typ 2 và các biến chứng bệnh mạch máu lớn và nhỏ.

- Rối loạn đường máu lúc đói (IGF) được xác định khi glucose huyết tương giữa 100 và 125mg/dl.

- Rối loạn dung nạp glucose được xác định glucose huyết tương 2 giờ sau làm nghiệm pháp dung nạp glucose đường uống từ 140 đến 199mg/dl.

- Như vậy, khái niệm về “tiền đái tháo đường” bao gồm những người có rối loạn dung nạp glucose và HbA1c từ 5,7 - 6,4%.

Như vậy, ngoài bổ sung HbA1c, các tiêu chuẩn khác hầu như không có gì thay đổi.

Cũng cần lưu ý, HbA1c được làm tiêu chuẩn chẩn đoán khi xét nghiệm này được tiến hành ở những trung tâm đã được chuẩn hóa và được xác nhận là tin cậy.

**Bảng 3.13.** Các đối tượng cần được làm xét nghiệm đường huyết

**Những ai, và khi nào thì phải làm xét nghiệm đường huyết để chẩn đoán?**

- Tất cả những người  $\geq 45$  tuổi, nếu đường máu bình thường, cứ 3 năm làm lại một lần.
- Thầy thuốc cần chỉ định làm xét nghiệm đường máu cho những người có nguy cơ cao bị bệnh ĐTĐ. Những người đó là:
  - Béo: cân nặng lý tưởng vượt quá 20%.
  - Có họ hàng ở thế hệ thứ nhất người bị bệnh ĐTĐ.
  - Thành viên của nhóm chủng tộc có nguy cơ cao (người Mỹ gốc châu Phi, Hy Lạp, người châu Á, Native America).
  - Người sinh con có cân nặng trên 4 kg, hoặc đã được chẩn đoán có ĐTĐ liên quan đến sinh sản (gestional diabetes mellitus).
  - Những tình trạng có thể phát sinh trong thời gian có thai và thường mất đi sau đó, xu hướng gây nên bệnh ĐTĐ tít 2 trong những năm sau.
  - Người có tăng HA (HA  $\geq 140/90$ mmHg).
  - Nồng độ HDL cholesterol = 35mg% hoặc thấp hơn, và/ hoặc triglycerid  $\geq 250$ mg%.
  - Hoặc những người đã có lần xét nghiệm trước đó có rối loạn về chuyển hóa glucose.

## 8. ĐIỀU TRỊ BỆNH ĐTĐ

### 8.1. Mục đích của điều trị

– Mục tiêu chính của điều trị rất đơn giản, nhưng thường khó đạt được. Những mục tiêu cơ bản là:

+ Phục hồi và duy trì cân nặng lý tưởng của cơ thể (so với chiều cao, tuổi, giới của bệnh nhân). Đối với trẻ em, mục đích là tạo cho đứa trẻ phát triển, lớn lên bình thường.

+ Điều chỉnh các quá trình chuyển hóa bất bình thường chỉ bằng chế độ ăn, tập luyện thể lực, hoặc vừa phối hợp chế độ ăn, tập luyện thể lực với các thuốc hạ glucose huyết.

+ Điều trị, đề phòng các biến chứng của ĐTĐ gây nên.

– Đối với điều trị ĐTĐ tít 2:

+ Xuất phát từ những hiểu biết ngày càng rõ hơn về bệnh ĐTĐ và các biến chứng của bệnh, mục tiêu của điều trị ĐTĐ tít 2 đã có những yêu cầu toàn diện hơn.

+ Kiểm soát đường huyết: đây là mục tiêu quan trọng hàng đầu, nhưng không phải là mục tiêu duy nhất, vì đường huyết tự nó không thể đại diện hết cho các rối loạn chuyển hóa trong bệnh ĐTĐ.

+ Kiểm soát các yếu tố nguy cơ tim và mạch máu. Vì các tổn thương tim mạch ảnh hưởng đến tiến triển và tiên lượng bệnh ĐTĐ. Trong điều trị cần quan tâm để hạn chế tới mức thấp nhất các yếu tố nguy cơ như tăng HA, hút thuốc lá, lối sống kém vận động, cũng như những yếu tố nguy cơ bệnh ĐTĐ trong hội chứng X - Hội chứng chuyển hóa, tăng triglycerid máu, giảm HDL - Cholesterol.

### 8.2. Điều trị bằng chế độ ăn

Chế độ ăn là một yếu tố rất quan trọng trong điều trị bệnh ĐTĐ ở bất kỳ tuổi nào. Có thể chỉ điều trị bằng chế độ ăn (như

trong thể ĐTD nhẹ, ĐTD tiềm tàng, ĐTD tiền lâm sàng), hoặc kết hợp với các thuốc hạ glucose huyết đối với các thể ĐTD mức độ trung bình và nặng. Mục đích của điều trị bằng chế độ ăn:

- Làm giảm được các triệu chứng lâm sàng.
- Giúp điều chỉnh lại các rối loạn chuyển hóa.
- Phục hồi, duy trì khả năng lao động của người bệnh.

Chế độ ăn phải bảo đảm đầy đủ lượng protid, glucid, lipid cần thiết cho cơ thể, gần với hoàn cảnh sinh lý. Glucose chiếm 50 - 60% số lượng calo chung của khẩu phần thức ăn, protid 16 - 20%, lipid 20 - 30%.

Để tính các thành phần trong một khẩu phần ăn với tổng số calo là 2500 calo, tỷ lệ của protid 16 - 20%, glucid 50 - 60%, lipid 24 - 30% tổng số calori, có thể tính như sau:

Biết rằng, cơ thể khi đốt cháy 1g protid hoặc glucid sẽ cung cấp cho cơ thể 4,1 calo năng lượng, đốt cháy 1g lipid cho 9,3 calo năng lượng.

Tương tự, ta có thể tính được bất cứ một khẩu phần ăn nào. Các loại thực phẩm có thể thay thế được cho nhau, tùy thuộc vào thành phần protid glucid, lipid trong chúng.

- Đối với bệnh nhân béo: tổng số calo từ 1500 - 1750 calo, trong đó glucid khoảng 150 - 120g, lipid: 50 - 60g, protid: 100 - 120g.

Trong điều kiện hoàn toàn nghỉ ngơi, yên tĩnh, 1kg cân nặng lý tưởng phải được cấp 20 - 25 calo. Lao động, đi lại vừa phải cần 30 calo. Lao động nặng làm việc nhiều cần 35 calo.

$$\text{Số gam glucid cần thiết là: } \frac{2.500 \times 60}{100} = 1500 \text{ calo}$$

$$\text{Mỗi khẩu phần là: } \frac{1500}{4} = 375 \text{ g}$$

Theo cách tính đó, tính số gam protid (15%):

$$\frac{2.500 \times 60}{100} = 400 \text{ calo}$$

Mỗi khẩu phần là:  $\frac{1500}{4} = 100 \text{ g}$

Lượng lipid là (25%)

$$\frac{2.500 \times 25}{100} = 600 \text{ calo} \quad \frac{600}{9} = 67 \text{ g}$$

– Đối với bệnh nhân gầy: số lượng calo phải tăng lên hơn, với liều insulin thích hợp sẽ phục hồi lại được cân nặng lý tưởng. Tổng calo cần là 2500 - 3500.

Trong điều kiện hoàn toàn nghỉ ngơi 1kg cân nặng lý tưởng cần 35 calo, khi vận động nhiều cần 40 -50 calo. Khi cân nặng đã trở lại bình thường, cần giảm tổng số calo.

– Thức ăn có sợi (25g/1000kcal) có thể làm chậm hấp thu đường và mỡ và giảm tình trạng tăng đường sau khi ăn. Thức ăn có sợi gồm: đậu, rau, thức ăn có chất keo, cám, có thể làm giảm đường, đồng thời hạ cholesterol toàn phần và lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL).

– Các chất ngọt nhân tạo, có thể thay đường trong nước uống và một số thức ăn. Aspartam và Saccharin giúp làm giảm lượng đường ăn vào mà vẫn giữ được ngon miệng.

– Bệnh nhân bị bệnh ĐTĐ cần hạn chế bia, rượu. Rượu ức chế hình thành glycogen ở gan và có thể làm hạ đường huyết ở bệnh nhân đang dùng insulin hoặc thuốc hạ đường huyết. Loại rượu có đường có thể làm tăng đường huyết. Rượu cũng làm tăng triglycerid cấp và mạn tính, làm rối loạn chuyển hóa sulfamid. Những bệnh nhân có biến chứng thần kinh càng phải không uống rượu để tránh biến chứng này nặng hơn.

• *Một số chỉ định cụ thể khi điều trị bằng chế độ ăn*

– Chỉ điều trị cho những thể ĐTĐ chưa có triệu chứng lâm sàng (tiền ĐTĐ) hay thể ĐTĐ nhẹ trong điều kiện bình thường không cần phải chỉ định điều trị bằng insulin hay các thuốc hạ glucose huyết khác.

– Đối với những bệnh nhân ĐTĐ mức độ trung bình hoặc nặng, phải vừa điều trị bằng chế độ ăn kết hợp với thuốc hạ glucose huyết.

– Những bệnh nhân có cân nặng bình thường, điều trị chỉ bằng chế độ ăn trong thời gian dài không được có những biểu hiện sau đây: sút cân, glucose trong máu phải luôn luôn ở mức bình thường. Nếu như sau 10 ngày điều trị glucose máu vẫn cao, glucose niệu vẫn trên 1% thì phải chuyển sang điều trị kết hợp.

– Số lần ăn trong ngày: nên chia đều 4 - 5 lần.

### **8.3. Điều trị bằng insulin**

#### **8.3.1. Chỉ định**

– Tất cả các loại insulin đều được dùng để điều trị cho tất cả các thể ĐTĐ. Dùng đơn thuần, hoặc phối hợp (với chế độ ăn, với các loại thuốc uống hạ glucose huyết).

– Chỉ định khi cấp cứu, tiền hôn mê, hôn mê do ĐTĐ, hoặc trong tiền sử đã có hôn mê do tăng glucose huyết.

– Những bệnh nhân sút cân nhiều, suy dinh dưỡng có các bệnh nhiễm khuẩn kèm theo.

– Bệnh nhân có diễn biến bệnh không ổn định, glucose máu luôn luôn dao động.

– Chuẩn bị, và trong thời gian can thiệp phẫu thuật.

– Những bệnh nhân có bệnh lý võng mạc mắt, rối loạn chức năng thận, có triệu chứng bệnh lý thần kinh do ĐTĐ, vữa xơ động mạch có biến chứng ở hai chi dưới.

– Bệnh nhân có thai.

### 8.3.2. Các loại insulin

Insulin từ ngoài đưa vào làm giảm đường huyết ở tất cả các tít DTĐ. Tuy nhiên, cách điều trị insulin tối ưu là phân phối insulin làm thế nào cho phù hợp với sinh lý, đó là điều kiện tốt nhất, nhưng lại khó nhất khi tiêm dưới da hay truyền liên tục tĩnh mạch.

#### a. Các dạng thuốc insulin

- Insulin tác dụng nhanh: gồm insulin thường (regular insulin) và insulin bán chậm (semilente insulin). Chỉ có loại insulin thường là có thể tiêm tĩnh mạch, cả hai loại có thể tiêm dưới da.

+ Insulin thường (regular insulin) có thể tiêm tĩnh mạch hoặc truyền nhỏ giọt tĩnh mạch. Khi tiêm tĩnh mạch, insulin tác dụng tối đa vào lúc 10 - 30 phút, và kéo dài 1 - 2 giờ, thông thường trong lâm sàng khi truyền insulin, người ta pha 100 đơn vị insulin với 500ml dung dịch NaCl 0,45% (tương đương 0,2 đơn vị trong 1ml dịch, hay 1 đơn vị/ 5ml dịch). Giống như nhiều loại peptid khác, insulin thường dính vào chai đựng và dây truyền plastic; do vậy, khi truyền cần bơm 50ml dung dịch qua dây truyền để tránh các chỗ dính đó. Tác dụng của insulin truyền nhỏ giọt cũng kéo dài 1 - 2 giờ sau khi ngừng truyền, liều thấp thì tác dụng ngắn hơn.

+ Insulin thường tiêm bắp (IM regular insulin), tác dụng cao nhất lúc 30 - 60 phút sau khi tiêm ở bệnh nhân chức năng tuần hoàn bình thường và kéo dài 2 - 4 giờ; tác dụng có thể thay đổi và thường chậm ở những bệnh nhân có HA thấp.

+ Insulin thường tiêm dưới da (SC regular insulin) là loại được sử dụng phổ cập nhất, tác dụng cao nhất lúc 2 - 6 giờ sau khi tiêm, kéo dài 4 - 12 giờ. Khi liều insulin tăng lên, động học hấp thu (absorption kinetics) của thuốc bị ảnh hưởng, hiệu lực đỉnh mạnh hơn, thời gian tác dụng của thuốc kéo dài hơn khi dùng liều lớn hơn.

- Insulin tác dụng trung gian (intermediate acting insulin) gồm Neutral Protamin Hagedorn (NPH) và insulin chậm (xem bảng 3.14). Insulin này, sau khi tiêm dưới da vào buổi sáng, tác dụng sẽ kéo dài suốt ngày, theo một đường giảm dần cao nhất lúc 6 - 16 giờ sau khi tiêm sau đó giảm dần về nồng độ cũng như tác dụng của thuốc, cũng như loại insulin thường, được động học của thuốc phụ thuộc vào liều lượng thuốc.

**Bảng 3.14.** Dược động học của insulin sau khi tiêm dưới da

Loại insulin	Bắt đầu tác dụng (giờ)	Tác dụng đỉnh	Thời gian tác dụng
<b>Tác dụng nhanh:</b>			
- Loại thường	0,25 - 1,0	2 - 6	4 - 12
- Bán chậm	0,5 - 1,0	3 - 10	8 - 18
<b>Tác dụng trung gian:</b>			
- NPH	1,5 - 4,0	6 - 16	14 - 28
- Chậm	1,0 - 4,0	6 - 16	14 - 28
<b>Tác dụng siêu chậm:</b>			
- Insulin siêu chậm (người)	3 - 8	4 - 10	9 - 36
- Insulin siêu chậm (bò)	3 - 8	8 - 28	24 - 40
- Protamin zinc insulin (PZI)	3 - 8		24 - 40

Biến đổi về dược động học của các loại insulin liên quan đến cá thể từng bệnh nhân, thành phần loài của insulin (từ bò, người...) và liều dùng. Insulin người tác dụng đỉnh nhanh hơn nhưng lại ngắn hơn insulin bò hoặc lợn, liều cao thì tác dụng đỉnh cũng cao hơn và thời gian tác dụng dài hơn, khi có suy thận, tác dụng của insulin cũng kéo dài hơn.



- Insulin tác dụng siêu chậm: gồm loại siêu chậm từ người và siêu chậm từ bò và protamin zinc insulin (PZI), thuốc được chỉ định để hằng định nồng độ insulin trong máu khi tiêm hàng ngày hoặc tiêm ngày 2 lần.

- Insulin theo loài (species composition): insulin từ bò, lợn và người khác nhau ở thành phần các a.a. Dược động học cũng có thể khác nhau. Insulin người thường hấp thu nhanh hơn, tác dụng đỉnh sớm hơn và thời gian tác dụng ngắn hơn. Khi thay đổi từ insulin loại này sang loại khác phải theo dõi bệnh nhân thật sát, và điều chỉnh liều cho thích hợp.

### *b. Điều trị bằng insulin hỗn hợp (mixed insulin therapy)*

Các loại insulin khác nhau (nhanh, chậm, siêu chậm) cùng được phối hợp dùng với nhau với mục đích thỏa mãn được nhu cầu insulin của người bệnh, đáp ứng được mọi thời điểm trong ngày, thông dụng nhất là người ta trộn insulin nhanh và insulin tác dụng trung gian (chậm) trong cùng một bơm tiêm, và tiêm ngay sau khi trộn, điều cần lưu ý là, không được làm rớt insulin từ lọ này sang lọ khác, loại insulin nhanh cần hút vào bơm tiêm trước. Hỗn hợp insulin mới này có thể làm biến đổi dược động học của các loại insulin (khi để riêng rẽ).

Ví dụ: Tác dụng đỉnh của insulin nhanh sẽ muộn hơn khi trộn với insulin chậm hoặc insulin siêu chậm, nhưng khi insulin nhanh trộn với NPH thì tác dụng không thay đổi. Chú ý PZI không được pha với các loại insulin khác.

#### (1) Điều trị bằng insulin ở bệnh nhân ĐTĐ tít 1

Ở ĐTĐ tít 1 không có insulin nội sinh do vậy cần phải điều trị insulin từ ngoài đưa vào suốt đời. Ở người không bị ĐTĐ, cân nặng bình thường thì mỗi ngày tuyến tụy tiết khoảng 0,6 - 1,2 đơn vị/kg trọng lượng cơ thể (35 - 50 đơn vị/ngày ở người trẻ).

- Các phương pháp thông thường điều trị bằng insulin:

Đối với ĐTĐ tít 1 cần phải:

+ Tiêm nhiều lần trong ngày và nhiều loại insulin để đảm bảo nhu cầu của insulin cho chuyển hóa và hoạt động.

+ Dùng insulin nhanh và chậm 2 lần mỗi ngày.

+ Tùy theo chế độ ăn và hoạt động để điều chỉnh tác dụng đỉnh của từng loại insulin cho thích hợp.

• Liệu bắt đầu điều trị insulin: nhu cầu mỗi ngày của người trẻ từ 35 - 50 đơn vị insulin. Nhưng khi chẩn đoán ĐTĐ tít 1, bệnh nhân chỉ thiếu một phần insulin, do vậy khi bắt đầu điều trị thường cho liều thấp hơn (cho liều 20 - 40 đơn vị/ ngày). Lượng insulin dùng điều trị sẽ chia ra ba phần: 2/3 dùng trước bữa ăn trưa, còn 1/3 dùng trước bữa ăn tối. Liều buổi sáng gồm 2/3 insulin trung gian (chậm) và 1/3 insulin nhanh, buổi chiều liều lượng hai loại insulin ngang nhau.

• Khi điều trị insulin, nhất là khi mới bắt đầu điều trị, bệnh nhân cần phải được theo dõi sát để tránh các biến chứng sau khi tiêm, nhất là tình trạng hạ đường huyết.

• Phải theo dõi để điều chỉnh liều lượng insulin cho thích hợp. Trên thực tế, liều insulin ban đầu ít khi chính xác, cần làm sao để duy trì mức đường máu từ 5,5 - 13,9 mmol/l (100 - 250mg%) và không gây ra tình trạng hạ đường huyết. Muốn vậy phải định lượng đường máu ít nhất 4 lần/ngày trước các bữa ăn và trước khi đi ngủ.

Để tránh hạ đường huyết phải điều chỉnh liều insulin một cách thận trọng, khi đường huyết chỉ dao động trong khoảng 100 - 250mg% không cần phải bổ sung liều quá 10%, trừ khi bệnh nhân phải thay đổi nhiều trong chế độ ăn hoặc hoạt động thể lực.

- Tùy từng loại insulin mà có cách điều chỉnh khác nhau thích hợp.

+ Điều chỉnh liều insulin trung gian (chậm) để kiểm soát đường huyết:

- Trước bữa ăn sáng bằng liều tiêm buổi chiều.
- Trước bữa ăn tối bằng liều tiêm buổi sáng.

+ Tăng liều buổi tối phải hết sức thận trọng vì dễ gây nên hạ đường huyết ban đêm.

+ Điều chỉnh liều insulin nhanh để kiểm soát đường huyết:

- Trước bữa ăn trưa bằng liều cho buổi sáng.
- Trước khi đi ngủ bằng liều cho buổi chiều.

Tránh cho insulin thường (insulin tác dụng nhanh) trước khi đi ngủ.

- Có nhiều cách tiến hành điều trị bằng insulin cho bệnh nhân ĐTD tít 1:

+ Tiêm insulin nhiều lần hàng ngày thay cho cách điều trị thông thường tiêm 2 lần/ngày khi điều trị bệnh nhân ĐTD tít 1. Nguyên tắc của phương pháp điều trị này là phỏng theo hiện tượng tiết insulin của một tuyến tụy bình thường đáp ứng với yêu cầu insulin cơ sở và insulin theo chế độ ăn.

Nhu cầu insulin cơ sở được cung cấp bởi loại insulin siêu chậm hoặc trung gian (hoặc cả hai) tiêm ngày 1 lần hoặc 2 lần, còn insulin theo nhu cầu của chế độ ăn phải dùng insulin nhanh tiêm trước mỗi bữa ăn. Phương pháp này chỉ được tiến hành sau một thời gian bệnh nhân được điều trị theo phương pháp thông thường, bệnh nhân đã biết tường tận cách điều trị theo chế độ ăn, biết cách và tự mình có thể theo dõi được đường máu thường xuyên và đúng.

Bắt đầu cho insulin chậm 40% tổng liều, tiêm 1 hoặc 2 lần (chỉ cần tiêm 1 lần nếu dùng insulin bò hoặc lợn cho liều 30 đơn vị). Nhưng liều cao hơn hay loại insulin người thì phải tiêm 2 lần, phần còn lại (60%) được chia theo bữa ăn. Thông thường

thì tổng liều insulin hàng ngày điều trị theo phương pháp này thấp hơn cách điều trị thông thường, vì insulin được rải đều, phát huy hết tác dụng của nó.

Để điều chỉnh liều insulin được chính xác phải theo dõi nồng độ đường máu ít nhất 4 lần/ngày. Mặc dù những chỉ dẫn cho từng cá nhân bệnh nhân đã được đặt ra, nhưng kế hoạch điều trị tích cực của những bệnh nhân ĐTĐ tít 1 có đường máu trước khi ăn từ 70 - 130mg% và glucose sau khi ăn 2 giờ dưới 200mg% phải được theo dõi sát, vì có thể đưa đến tình trạng hạ đường huyết, đòi hỏi phải theo dõi chặt chẽ hàng ngày.

Để điều chỉnh insulin chậm phải dựa vào: đường huyết trước khi ăn buổi sáng, đường máu ban đêm (lúc 3 giờ sáng), đường máu muộn sau khi ăn. Nếu sự ổn định của nồng độ đường máu bị xáo trộn phải áp dụng phương pháp điều trị tình trạng tăng đường huyết nặng, phải theo dõi liên tục trong vài ngày điều chỉnh để đánh giá sự đáp ứng của điều trị.

Điều chỉnh liều insulin nhanh phải lưu ý tới các yếu tố: bữa ăn và thành phần của bữa ăn, cường độ hoạt động thể lực, đường huyết trước khi ăn. Chọn được liều insulin trước khi ăn thật chính xác lúc đầu là rất khó, nhưng điều trị sẽ thuận lợi hơn nhờ vào sự theo dõi sát bệnh nhân và kinh nghiệm của cả thầy thuốc và bệnh nhân trong quá trình điều trị.

Khi điều chỉnh liều insulin cần phải chú ý là đường huyết tăng lên vào buổi sáng, tăng từ 3 giờ sáng và tương đối cao vào lúc 6 giờ sáng, hiện tượng này được gọi là “hiện tượng rạng đông” (dawn phenomenon). Để điều trị hiện tượng này có thể dùng một liều insulin trung gian (chậm) khoảng 2 - 3 đơn vị lúc đi ngủ, hoặc thay đổi phương pháp luân phiên trong phân bố liều insulin.

Nếu trong quá trình điều trị theo phương pháp này xuất hiện nguy cơ hạ đường huyết thì phải ngừng, đặt một kế hoạch điều trị khác thích hợp hơn.

+ Truyền insulin liên tục dưới da (continuous subcutaneous insulin infusion). Phương pháp này càng ngày càng được áp dụng ở nước ta, mặc dù về nguyên tắc, phương pháp này cũng giống như phương pháp tiêm insulin nhiều lần hàng ngày.

*\* Insulin analogs và điều trị bệnh nhân ĐTD týp 2:*

Insulin analogs hay có tên tương tự “analogous”.

Những insulin được tổng hợp này được gọi là chất giống insulin người (analog of human insulin), tuy nhiên chúng có cấu trúc nhỏ hơn, hoặc có thay đổi một số acid amin nên chúng có những đặc tính dự đoán đặc biệt khi tiêm vào dưới da. Khi hấp thu, chúng tác động trên tế bào giống như insulin người, nhưng có thể dự đoán được tốt hơn về hấp thu ở tổ chức mỡ.

Có hai loại insulin analogs: Rapid Acting Insulin Analogs và Long Acting Insulin Analogs.

*Rapid-acting injected insulin analog:* là insulin có tác dụng nhanh nhất như insulin tác dụng nhanh, gồm các loại insulin sau đây: aspart, glulisin, và lyspro.

Các insulin analogs này đi vào máu trong vài phút, điều đó quan trọng để tiêm chúng 5-10 phút trong bữa ăn. Thời gian tác dụng đỉnh từ 60 đến 120 phút và giảm dần sau khoảng 4 giờ. Liều cao hơn có thể kéo dài tác dụng hơn chút ít, nhưng sẽ không kéo dài quá 5 hoặc 6 giờ.

Rapid acting insulin analogs là chọn lựa lý tưởng để điều trị thay thế insulin kiểu bolus. Thường tiêm vào lúc ăn và để điều chỉnh khi đường máu cao.

Rapid acting insulin cũng được chỉ định khi dùng bơm tiêm điện (insulin pumps) hay nói cách khác là tiêm dưới da liên tục. Khi tiêm qua bơm tiêm điện, insulin nhanh có tác dụng thay thế insulin nên cũng như điều trị thay thế insulin để điều chỉnh đường máu khi ăn, vào khi đường máu cao.

*Long-acting injected insulin analogs*: là loại insulin có thời gian tác dụng dài nhất, nồng độ insulin duy trì ổn định lâu, đường huyết ổn rất nhiều giờ sau tiêm, đôi khi loại insulin này cũng được gọi là insulin không có đỉnh tác dụng. Chúng bắt đầu tác dụng khoảng 60-90 phút sau tiêm, tác dụng tối đa trong khoảng 5 giờ và giảm dần trên 12-24 giờ sau đó. Có các loại insulin sau đây:

- Insulin detemir(Levemir), thường được tiêm 2lần/ngày.
- Insulin glargine (Lantus), thường được tiêm 1 lần/ngày, nhưng có thể tiêm 2 lần/ngày nếu cần thiết.
- Insulin analogs tác dụng dài là loại insulin thích hợp để điều trị thay thế insulin nền, điều này rất quan trọng để chỉ định insulin detemir và glargin ở những thời điểm tương tự hàng ngày để duy trì nồng độ dự đoán insulin nền.

Chú ý: Các loại insulin analogs có tác dụng kéo dài ngày không được trộn với insulin loại khác trong cùng một bơm tiêm, vì sẽ làm thay đổi tác dụng của insulin.

## (2) Điều trị bằng insulin ở bệnh nhân ĐTĐ typ 2

Khi ĐTĐ typ 2, điều trị bằng chế độ ăn, tập luyện và thuốc uống không kiểm soát đường huyết, hoặc BN không thể điều trị bằng thuốc uống, cần chỉ định điều trị bằng insulin.

- Insulin nền:

Mục tiêu chính của điều trị bằng insulin là bắt chước tuyến tụy tiết nồng độ insulin như bình thường. Tuy nhiên, điều trị thay thế bằng insulin hiện nay chỉ có thể tiếp cận được nồng độ insulin gần với bình thường. Insulin có thể tiêm một lần, nhiều lần, sử dụng bơm tiêm điện (tiêm dưới da insulin liên tục- CSII-continuous subcutaneous insulin infusion). Tuy nhiên, mục tiêu là đạt được nồng độ insulin gần như sinh lý bình thường.

- Nồng độ đường huyết người không bị ĐTĐ (bình thường) và giải phóng insulin từ tụy. Insulin được tiết từ tuyến tụy duy trì

nồng độ đường huyết trong một giới hạn rất đẹp. Ban đêm và giữa các bữa ăn, nồng độ đường huyết người bình thường dao động từ 60 - 100mg/dl, và 140mg/dl sau ăn và sau ăn bữa phụ.

Để duy trì kiểm soát đường huyết trong đêm, lúc đói, giữa các bữa ăn, cơ thể tiết nồng độ insulin nền thấp (low, background level of insulin), khi ăn, insulin sẽ được tiết nhiều hơn để chuyển hóa glucose được đưa vào từ thức ăn. Tất cả các quá trình trên xảy ra một cách tự chủ.

### (3). Những nguyên tắc điều trị thay thế bằng insulin

Khi không kiểm soát được đường huyết bằng các biện pháp khác, cần điều trị thay thế bằng insulin, điều trị là cố gắng bắt chước tụy tiết insulin bình thường (không bị ĐTĐ). Có hai cách điều trị insulin thay thế:

\* Thay thế insulin nền (Background or basal insulin replacement).

Tác dụng:

- Kiểm soát đường huyết về đêm, giữa các bữa ăn bằng cách trữ mỡ trong tổ chức mỡ và kìm hãm sản xuất glucose từ gan.

- Cung cấp insulin với nồng độ thấp và liên tục.

- Tiêm insulin tác dụng kéo dài, có thể tiêm 1 hoặc 2 lần/ngày như insulin analogs: insulin glargine, insulin detemir và NPH.

- Hoặc có thể tiêm liên tục insulin nhanh dưới da, nếu như sử dụng bơm tiêm điện.

- Người ta đã chứng minh, khoảng 50% hoặc một nửa nhu cầu insulin hàng ngày của cơ thể.

\* Thay thế insulin liều lớn tiêm 1 lần (bolus insulin replacement).

Có hai cách thay thế kiểu bolus:

- Tiêm liều lớn 1 lần vào lúc ăn (mealtime bolus) để kiểm soát đường (carbohydrat) trong bữa ăn hoặc ăn phụ (snack).
- Tiêm liều lớn 1 lần điều chỉnh theo nồng độ đường huyết cao. Tiêm insulin từ ngoài để đưa đường huyết về mức chuẩn khi nồng độ đường huyết rất cao.

Bolus insulin thường sử dụng insulin analogs tác dụng nhanh như insulin aspart, insulin lyspro và insulin glulisine hoặc regular insulin. Khoảng 10-20% nhu cầu insulin hàng ngày cho mỗi bữa ăn, hoặc khoảng 50% nhu cầu insulin hàng ngày của cơ thể. Một số BN ĐTĐ tít 2 cần điều trị thay thế insulin nền, một số cần thay thế kiểu bolus, một số khác cần thay thế vừa bằng insulin nền vừa bolus insulin.

### Các loại insulin

Human insulin và insulin analogs đang được sử dụng để điều trị thay thế insulin. Insulin analogs đã và đang phát triển, vì insulin người có những hạn chế khi tiêm dưới da. Ở nồng độ cao như trong lọ nhỏ (vial) hoặc trong viên đạn (cartridge), insulin người cũng như động vật kết cụm thành khối với nhau, sự kết cụm này làm cho hấp thu chậm và khó dự đoán ở tổ chức dưới da, thời gian tác dụng phụ thuộc vào liều (nghĩa là liều lớn hơn thì tác dụng dài hơn). Ngược lại, insulin analogs thời gian tác dụng dễ dự đoán hơn. Insulin analogs tác dụng nhanh thì tác dụng nhanh hơn. Insulin analogs tác dụng dài thì tác dụng kéo dài hơn và có thể không có đỉnh (peakless).

Insulin đã được đưa vào điều trị từ năm 1925. Khởi đầu insulin được chiết xuất từ tuyến tụy của bò và lợn, trong những năm đầu 1980 kỹ thuật đó tiến bộ hơn đã sản xuất được insulin để điều chỉnh đường huyết vào các bữa ăn chính và phụ, và đã tổng hợp được insulin người (insulin người tái tổ hợp). Synthetic human insulin đã thay thế insulin bò và lợn. Hiện nay insulin analogs đã thay thế insulin người.



Insulin thường được tiêm vào tổ chức mỡ ngay dưới da, khi chỉ định thường ghi tiêm dưới da.

Các loại insulin: có 3 nhóm chính: insulin tác dụng nhanh, tác dụng trung gian, và tác dụng kéo dài.

• *Insulin tác dụng nhanh*: được hấp thu nhanh từ tổ chức dưới da vào máu.

Tác dụng kiểm soát đường máu trong khi ăn, bữa ăn phụ (snack) và để điều chỉnh theo thay đổi nồng độ đường huyết.

Các insulin tác dụng nhanh.

- Rapid acting insulin analogs (insulin Aspart, insulin Lyspro, insulin Glulisine), các thuốc này có tác dụng từ 5-15 phút sau khi tiêm, đỉnh tác dụng từ 1-2 giờ, tác dụng kéo dài 4-6 giờ. Dù là liều lớn, nhỏ, thời điểm tác dụng và đỉnh tác dụng tương tự như nhau, tuy nhiên thời gian tác dụng của thuốc phụ thuộc vào liều, liều thấp thời gian tác dụng có thể kéo dài 4 giờ hay ngắn hơn, nhưng liều 25-30 đơn vị có thể kéo dài tới 5-6 giờ. Nhưng đánh giá chung, loại insulin này có thời gian tác dụng là 4 giờ.

- Regular Human insulin. Bắt đầu tác dụng sau khi tiêm 30 phút đến 1 giờ, tác dụng đỉnh sau 2-4 giờ, thời gian tác dụng 6-8 giờ. Liều cao hơn, bắt đầu tác dụng nhanh hơn, đỉnh tác dụng dài hơn và thời gian tác dụng cũng lâu hơn.

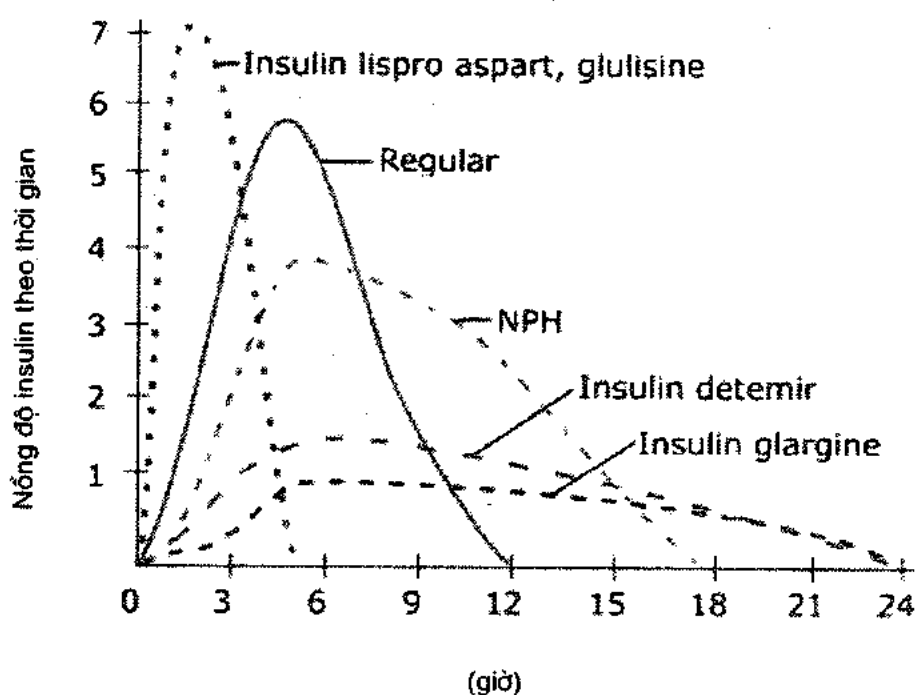
• *Các insulin tác dụng trung gian (Intermediate- acting insulin)*: hấp thu chậm hơn và dài hơn. Được chỉ định để kiểm soát đường huyết ban đêm, khi đói và giữa các bữa ăn, bao gồm:

NPH Human Insulin: tác dụng sau tiêm 1 - 2 giờ, tác dụng đỉnh 4 - 6 giờ, thời gian tác dụng trên 12 giờ. Với liều rất nhỏ có tác dụng đỉnh sớm hơn và thời gian tác dụng ngắn hơn, nhưng với liều cao hơn có thời gian tác dụng đỉnh dài hơn, thời gian tác dụng kéo dài.

- Pre-Mixed insulin: là NPH kết hợp với hoặc là Regular Human Insulin, hoặc rapid-acting insulin analog. Đây là sự kết hợp giữa insulin tác dụng ngắn với insulin tác dụng trung gian.

- *Insulin tác dụng kéo dài (Long acting insulin)*: được hấp thu chậm, tác dụng đỉnh thấp, tác dụng hình cao nguyên ổn định (stable plateau effect), tác dụng kéo dài gần như suốt cả ngày. Chỉ định để kiểm soát đường huyết ban đêm, khi đói và giữa các bữa ăn.

Các loại long acting insulin: Long acting insulin analogs: Insulin Glargine, Insulin Detemir. Bắt đầu tác dụng 1,5 - 2 giờ sau khi tiêm. Hầu như không có đỉnh tác dụng. Glargin có thời gian tác dụng tới 24 giờ, Detemir thời gian tác dụng từ 12 đến 24 giờ.



**Biểu đồ 3.1.** Đường biểu diễn minh họa tác dụng của các loại insulin

### c. Những biến chứng khi điều trị insulin

- *Hạ đường huyết*

Hạ đường huyết xảy ra khi nồng độ glucose huyết giảm xuống thấp hơn bình thường từ 2,2 - 3,3 mmol/l (40 - 60mg%) có khi còn thấp hơn. Nguyên nhân do giảm nồng độ glucose trong máu quá mức, chuyển hóa trong tổ chức và tế bào đáp ứng chậm đối với hiện tượng này. Trong lâm sàng, nguyên nhân chủ yếu là do dùng quá liều insulin, đặc biệt là ở thể ĐTĐ nặng, bệnh diễn biến không ổn định, khi thay đổi chế độ ăn, những lúc căng thẳng quá mức về thể lực và tình cảm, nhiễm khuẩn, rối loạn tiêu hóa, có thể làm thay đổi tình trạng bệnh nhân trong một thời gian rất ngắn, từ chỗ nồng độ glucose huyết rất cao sang tình trạng hạ đường huyết nặng.

Glucose là nguồn gốc dinh dưỡng chính cho não, không đủ glucose sẽ gây nên tình trạng thiếu oxy não, hạ đường huyết trong thời gian ngắn đưa đến rối loạn chức năng hoạt động tâm thần, nếu hạ đường huyết nhiều lần, hoặc hôn mê do hạ đường huyết kéo dài sẽ gây nên những tổn thương thực thể ở não.

Triệu chứng lâm sàng: nổi bật là các triệu chứng rối loạn chức năng hệ thần kinh trung ương và thần kinh thực vật, người bệnh mệt mỏi, run, tăng tiết mồ hôi (mồ hôi lạnh), hồi hộp, đánh trống ngực, cảm giác đói, đôi khi có triệu chứng nhìn đôi, tê tê ở môi và đầu lưỡi, nhức đầu, nôn, rối loạn thị lực, không được điều trị kịp thời sẽ đưa đến những tổn thương không hồi phục của hệ thần kinh trung ương như rối loạn về nói, nuốt, co giật, hoặc run giật như choree, bán liệt tạm thời hoặc kéo dài, cuối cùng đưa đến bán hôn mê, hôn mê sâu.

Chẩn đoán hạ đường huyết trong ĐTĐ không khó, khó khăn nhất là trường hợp hôn mê do tăng đường huyết, sau khi điều trị cấp cứu, tình trạng bệnh nhân khá lên, nhưng sau đó lại mất ý thức.

Điều trị tình trạng hạ đường huyết ở bệnh nhân ĐTĐ tùy thuộc vào mức độ nặng hay nhẹ. Khi các triệu chứng lâm sàng nhẹ, cho bệnh nhân ăn cơm, uống nước đường. Nếu không có kết

quả hoặc bệnh nhân ở trong tình trạng mất ý thức thì tiêm vào tĩnh mạch từ 20 - 40 - 100ml dung dịch glucose 20 - 30%.

Để đề phòng tình trạng hạ đường huyết xảy ra khi điều trị insulin, cần phải điều chỉnh kịp thời và thường xuyên liều insulin thích hợp. Bệnh nhân cần phải duy trì theo một chế độ ăn đúng. Những bệnh nhân có bệnh diễn biến không ổn định, có bệnh suy động mạch vành, suy tuần hoàn não (do vữa xơ động mạch) không nên đưa lượng đường máu xuống mức bình thường hoặc không có đường trong nước tiểu. Vì như vậy sẽ làm cho các bệnh trên nặng hơn lên.

Tất cả bệnh nhân cần phải được giải thích để hiểu biết các triệu chứng hạ đường huyết, những biện pháp để họ có thể đề phòng và tự điều trị khi có tình trạng này.

• *Hiện tượng kháng insulin khi điều trị bằng insulin*

Hiện tượng kháng insulin là tình trạng tế bào, tổ chức cơ quan cần một lượng insulin cao hơn bình thường để đáp ứng yêu cầu của các tế bào, tổ chức, cơ quan đó.

– Khi nào thì gọi là có hiện tượng kháng insulin khi điều trị insulin?

Trước đây Tổ chức Y tế thế giới quy định: bệnh nhân ĐTD có tình trạng kháng insulin, khi phải dùng trên hoặc bằng 200 đơn vị insulin trong 24 giờ mới có kết quả (không có triệu chứng toan hóa chuyển hóa do tăng ceton máu).

Nhưng Berson và Yalow (1970) cho rằng tiêu chuẩn 200 đơn vị là quá cao. Xuất phát từ tốc độ tiết insulin (50 - 60 đơn vị/giờ) và liều 40 - 60 đơn vị/ngày cần thiết để giữ nồng độ đường máu bình thường ở bệnh nhân đã cắt mất tuyến tụy. Các tác giả cho rằng, 1 ngày cần phải cho tới trên 60 đơn vị insulin, tức là có hiện tượng kháng insulin. Cho nên Berson và Yalow đã đề nghị tiêu chuẩn mà hiện nay đang được áp dụng:

Nhẹ: khi nhu cầu insulin không quá 80 - 125 đơn vị/24 giờ.

Trung bình: 125 – 200 đơn vị/24 giờ.

Nặng: trên 200 đơn vị/24 giờ.

– Kháng insulin trong điều trị là do cơ chế miễn dịch:

Do có nhiều kháng thể kháng insulin lưu hành trong máu, các kháng thể này khi kết hợp với insulin từ ngoài đưa vào sẽ ức chế tác dụng của insulin gây nên tình trạng kháng insulin miễn dịch. Nhiều tác giả cho rằng, thực tế tất cả bệnh nhân điều trị insulin đều có kháng thể kháng insulin lưu hành trong máu, nhưng ở nồng độ thấp, nên thường không có biểu hiện gì về lâm sàng. Hiện tượng kháng insulin nặng rất ít gặp, chỉ 1/1000 bệnh nhân ĐTD.

Để đề phòng tình trạng kháng insulin cần thực hiện nghiêm túc chế độ ăn, chọn đúng insulin thích hợp để điều trị có kết quả. Khi đã có hiện tượng kháng insulin, một trong những biện pháp làm tăng hiệu lực tác dụng của insulin là truyền nhỏ giọt tĩnh mạch insulin từ 20 - 40 đơn vị. Khi truyền như vậy, một phần insulin ngay lập tức sẽ kết hợp với các kháng thể, phần còn lại sẽ tác dụng nhanh và có hiệu lực hơn. Sử dụng kết hợp insulin với các thuốc loại sulphonylurea và biguanid phần nào cũng đề phòng và hạn chế được tình trạng này, vì các thuốc đó làm tăng hiệu lực tác dụng của insulin, làm mất các yếu tố ức chế insulin. Mặt khác, phải điều trị tích cực các ổ nhiễm khuẩn, nếu có rối loạn chức năng gan phải điều trị tích cực bằng các thuốc thích hợp. Cũng có nhiều tài liệu thông báo kết quả điều trị tình trạng kháng insulin nguồn gốc do miễn dịch bằng glucocorticoid, hormon này có tác dụng trên tốc độ phân ly các phức hợp insulin kháng thể và ngăn cản hiện tượng tạo kháng thể. Thường cho 10 - 15mg prednisolon/ngày. Kết quả điều trị thấy rõ sau 2 - 3 tuần, có thể kéo dài đợt điều trị một tháng trong điều kiện điều trị nội trú, có sự theo dõi của thầy thuốc. Glucocorticoid là thuốc làm tăng đường huyết, đây là việc buộc phải chỉ định điều trị, do vậy phải theo dõi sát tình trạng tăng

đường huyết và những tác dụng phụ khác do thuốc này gây ra để điều trị kịp thời.

• *Loạn dưỡng mỡ tại chỗ tiêm insulin*

– Là một trong những biến chứng nặng khi điều trị insulin, hay gặp ở trẻ em và phụ nữ. Thường gặp loại teo (atrophy) tổ chức mỡ dưới da chỗ tiêm, ít khi gặp loại phì đại (hypertrophic). Vai trò quan trọng trong loạn dưỡng mỡ là rối loạn dinh dưỡng thần kinh ở vùng tiêm do kích thích cơ học, lý sinh, nhiệt và do thủ thuật tiêm. Có ý kiến cho rằng, loạn dưỡng mỡ tại chỗ tiêm là hậu quả của phản ứng dị ứng.

– Loạn dưỡng mỡ tại chỗ tiêm insulin có thể xuất hiện từ 1 - 6 tháng sau khi tiêm. Tại chỗ tiêm xuất hiện một vùng da lõm xuống, nặng hơn có thể mất hoàn toàn tổ chức mỡ dưới da ở một diện tích khá rộng.

– Cơ chế sinh bệnh của tình trạng này chưa rõ, nên cũng chưa có biện pháp điều trị kết quả. Nhưng luôn luôn luân phiên chỗ tiêm là biện pháp tích cực nhất để đề phòng. Khi có tổn thương, có thể điện phân tại chỗ bằng lidase.

• *Dị ứng với insulin*

Có thể tại chỗ hoặc toàn thân.

– Dị ứng nhanh: xuất hiện 15 - 30 phút sau khi tiêm insulin, tại chỗ tiêm xuất hiện quầng màu hồng nhạt nổi mẩn mào đay.

– Dị ứng chậm, xuất hiện sau 1 ngày, có khi còn lâu hơn, với các triệu chứng thâm nhiễm chỗ tiêm.

– Nổi mào đay toàn thân, choáng phản vệ ít gặp, có thể có một số triệu chứng toàn thân: mệt mỏi, sốt nhẹ, ngứa, đau trong các khớp, rối loạn tiêu hóa. Điều trị dị ứng insulin cũng giống như bất kỳ tình trạng dị ứng thuốc nào khác: ngừng thuốc, thay loại thuốc khác, cho các thuốc kháng histamin. ..

Để làm mất phản ứng đối insulin, có thể tiến hành giải miễn cảm bằng insulin liều nhỏ. Cách tiến hành như sau: cho 4 đơn vị insulin vào 40ml dung dịch muối đẳng trương. Lấy 1ml dung dịch này cho vào 9ml dung dịch muối đẳng trương. Như vậy sẽ có 0,1ml dung dịch chứa 0,01 đơn vị insulin. Bắt đầu tiêm 0,01 đơn vị insulin vào dưới da vùng trước bả vai, sau 30 phút tiêm 0,01 đơn vị, cứ sau 30 phút tiêm tiếp 0,04 và 0,08 đơn vị. Ngày thứ hai tiếp sau cũng tiêm liều tương tự.

Ngày thứ ba và các ngày tiếp theo tiêm 0,25; 0,50; 1,2 đơn vị. Nếu có triệu chứng dị ứng, không tiếp tục tăng liều insulin lên nữa, cho lại liều trước đó mà bệnh nhân đã thích hợp. Nếu tiến hành như vậy, nhưng tình trạng miễn cảm vẫn cao, thì không nên tiếp tục nữa.

Cũng có thể giải miễn cảm bằng cách trước khi tiêm, đem đun nóng insulin lên (cho lọ insulin vào nước đun sôi 5 - 6 phút), về sau thay dần insulin đun nóng bằng insulin bình thường.

Các loại insulin trộn sẵn không được khuyến cáo trong khi điều chỉnh liều; tuy nhiên, chúng có thể được sử dụng thuận tiện trước bữa ăn sáng và /hoặc bữa ăn chiều nếu tỷ lệ thành phần insulin tác dụng nhanh và tác dụng trung gian tương tự như tỷ lệ cố định có sẵn.

#### **8.4. Các chất đồng vận với glucagon - like - peptid.1 (exenatide)**

Glucagon - like - peptid 1 agonist (GLP.1) là một peptid tự nhiên được tế bào L ruột non tiết, có tác dụng kích thích tiết insulin. Exendin- 4 tương đồng với thứ tự sắp xếp GLP.1 của người, nhưng có thời gian bán hủy dài hơn. Exendin -4 gắn kết chặt với các thụ thể GLP.1 trên tế bào beta tụy và kích thích tiết insulin qua trung gian glucose.

Exendin- 4 tổng hợp (exenatide) đã được phép sử dụng ở Hoa Kỳ từ 2005 dưới dạng tiêm dưới da hai lần/ ngày. Các nghiên cứu về exenatid còn ít so với các loại thuốc hạ đường

huyết khác, exendin- 4 có khả năng làm giảm 0,5-1% HbA1c, chủ yếu là giảm glucose huyết sau ăn. Nó cũng có tác dụng ức chế tiết glucagon và làm chậm nhu động dạ dày, nó không gây hạ đường huyết, nhưng tác dụng phụ trên tiêu hoá tương đối cao, 30-45% bệnh nhân điều trị có một hay nhiều lần buồn nôn, nôn, ỉa lỏng. Thuốc có thể làm giảm cân 2-3kg trong 6 tháng, có thể do tác dụng phụ trên tiêu hoá. Ở Hoa Kỳ đã được phép điều trị phối hợp exenatide với sulfonylurea và/ hoặc metformin.

### 8.5. Các đồng vận amylin (pramlintid)

Pramlintid là chất tổng hợp tương tự với amylin, một hormon do tế bào beta tụy tiết. Hiện nay, thuốc đã được phép sử dụng ở Hoa Kỳ như là một thuốc phối hợp với insulin.

Pramlintid tiêm dưới da trước bữa ăn, nó có tác dụng làm chậm trống dạ dày, ức chế tiết glucagon theo kiểu phụ thuộc glucose, tác dụng của pramlintid chủ yếu giảm glucose huyết sau ăn. Thuốc có thể làm giảm 0,5-0,7% HbA1c.

Tác dụng phụ chủ yếu trên cơ quan tiêu hoá, 30% người được điều trị có triệu chứng buồn nôn, thuốc làm giảm cân 1-1,5kg trong 6 tháng có lẽ do tác dụng trên tiêu hóa.

Các loại insulin trộn sẵn không được khuyến cáo trong khi điều chỉnh liều; tuy nhiên, chúng có thể được sử dụng thuận tiện trước bữa ăn sáng và /hoặc bữa ăn chiều nếu tỷ lệ thành phần insulin tác dụng nhanh và tác dụng trung gian tương tự như tỷ lệ cố định có sẵn.

### 8.6. Các thuốc uống điều trị bệnh ĐTD týp 2

- Ba rối loạn bệnh lý chính xảy ra ở bệnh nhân ĐTD týp 2 là: rối loạn tiết insulin, tăng giải phóng glucose của gan và kháng insulin (tổ chức cơ, gan và tổ chức mỡ). Mục tiêu của điều trị bệnh ĐTD týp 2 là làm thay đổi những rối loạn trên thông qua việc bình thường hoá nồng độ glucose máu và đề phòng những biến chứng cấp và mạn tính. Mục tiêu này có thể đạt



được bằng thuốc hoặc không bằng thuốc. Các biện pháp không dùng thuốc là: giáo dục sức khỏe về bệnh ĐTD, can thiệp bằng chế độ ăn, tập thể dục, giảm cân nặng cơ thể. Mặc dù những biện pháp này vẫn là cơ sở của mọi biện pháp điều trị, phần lớn bệnh nhân (BN) bị bệnh ĐTD týp 2 điều trị bằng thuốc là cần thiết để đạt được sự kiểm soát đường huyết tối ưu, qua đó giảm được tỷ lệ các biến chứng do bệnh ĐTD gây ra, đặc biệt các biến chứng về mạch máu.

- Các loại chính của thuốc uống hạ đường huyết đang được sử dụng trong điều trị được sắp xếp theo vị trí tác dụng chính của chúng như sau:

- + Làm tăng tiết insulin như sulphonylurea và meglitinid.
- + Hạn chế tăng giải phóng glucose của gan (Biguanid).
- + Cải thiện sự nhạy cảm của insulin (Thiazolidinedion).
- + Làm chậm sự hấp thu glucose ở dạ dày và ruột ( $\alpha$  glucosidase inhibitor).

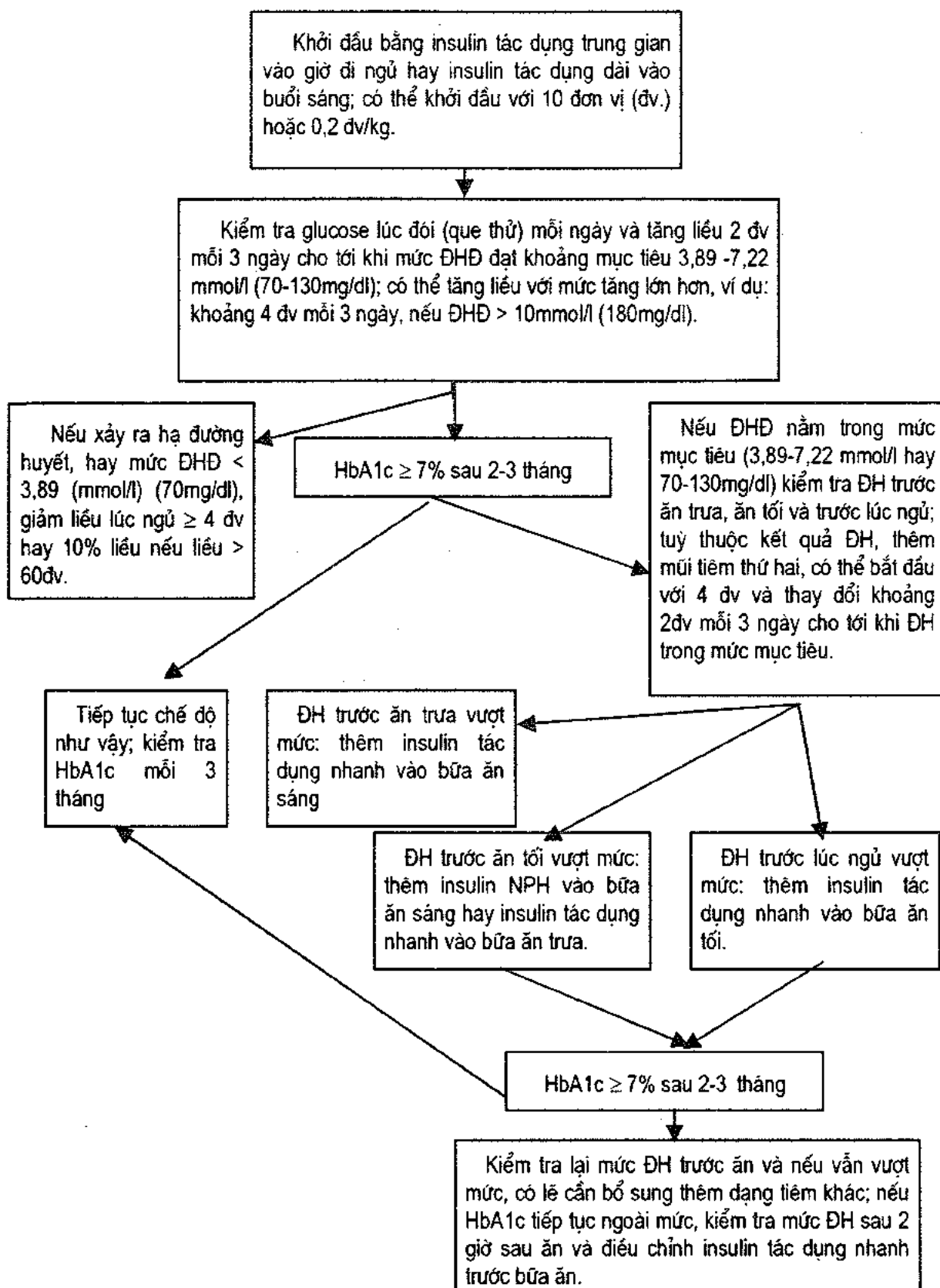
- Các hormon ruột (Glucagonlike peptid-1[GLP-1] agonist và DPP-4 Inhibitor, có tác dụng kích thích tiết insulin.

- Mục tiêu điều trị ĐTD týp 2 phải đạt là (theo hội ĐTD Mỹ):  
+ Glucose huyết tương lúc đói đạt từ 5mmol/l - 7,2mmol/l (90 - 130mg/dl).

+ Glucose huyết tương đỉnh sau ăn < 10mmol/l (180mg/dl).

+ HbA1c < 7%.

- Các loại thuốc nói trên có thể đơn trị liệu hoặc điều trị phối hợp giữa các nhóm thuốc với nhau (không phối hợp hai thuốc trong cùng một nhóm). Tuy nhiên, vì bệnh ĐTD theo tiến triển tự nhiên ngày càng nặng lên, cho nên để kiểm soát được glucose máu tối ưu không những phải điều trị phối hợp giữa các thuốc uống mà nhiều trường hợp phải điều trị phối hợp với insulin.



Sơ đồ 3.1. Hướng dẫn điều trị bằng insulin.

## Nhóm 1: Thuốc kích thích tiết insulin

Các thuốc thuộc nhóm này có tác dụng hạ đường huyết thông qua việc tiết insulin của tế bào beta đảo Langerhans tụy. Có hai loại: sulphonylurea và meglitinid.

**Sulphonylurea:** Thuốc nhóm này đã được sử dụng trên lâm sàng từ những năm 50 của thế kỷ trước, điều trị đơn trị liệu hoặc phối hợp với các thuốc hạ đường huyết thuộc nhóm khác.

- Cơ chế tác dụng: tác dụng hạ đường huyết thông qua việc ức chế kênh  $K_{ATP}$  phụ thuộc  $K^+$  trong tế bào beta tụy, do đó các kênh  $K_{ATP}$  đóng lại làm giảm  $K^+$  nhập vào trong tế bào gây khử cực màng tế bào, sự thay đổi điện thế màng tế bào làm các kênh  $Ca^{++}$  phụ thuộc điện thế mở ra, dòng  $Ca^{++}$  đi vào trong tế bào làm tăng calci nội bào khởi động quá trình chuyển các hạt chứa insulin đến bề mặt tế bào và giải phóng insulin.

Người ta đã chứng minh được rằng kênh  $K_{ATP}$  là một phức hợp của receptor tiếp nhận sulphonylurea (SUR) 140 Kd. Và một kênh protein chĩnh lưu bên trong. Một điều lý thú là các kênh  $K_{ATP}$  không những có ở tế bào beta tụy mà còn có trong tế bào cơ tim, tế bào cơ trơn mạch máu, tổ chức mỡ, tế bào não. Vai trò của  $K_{ATP}$  trong tế bào mạch máu, tế bào mỡ đã được nghiên cứu nhiều, còn trong tế bào não như thế nào đang còn nghiên cứu để xác định.

- Sử dụng trong lâm sàng và hiệu quả: các thuốc trong nhóm sulphonylurea vẫn là những thuốc được sử dụng thường xuyên, là loại được chọn lựa đầu tiên và là loại thuốc nền tảng trong phương pháp điều trị phối hợp. Tác dụng hạ glucose máu rõ ràng hơn ở những BN mới được điều trị. Nghiên cứu đối chứng với placebo cho thấy sulphonylurea làm giảm nồng độ glucose máu lúc đói khoảng 3 - 4,2mmol/l và HbA1c giảm 1,5 - 2% ở những BN điều trị trong thời gian dài.

**Bảng 3.15.** Dược động học của một số sulphonylurea thế hệ thứ hai.

Tên thuốc	Thời gian bán huỷ (giờ)	Thời gian tác dụng hạ glucose máu (giờ)	Chuyển hoá	Hoạt tính của các chất chuyển hoá	Bài tiết qua nước tiểu %
Glyburid (Glibenclamide)	4 - 11	24	Chuyển hoá trong gan	Hầu như không có hoạt tính	50
Glipizid	2,5 - 4,7	Tới 24	Tại gan	Không có hoạt tính	50
Gliclazid	8 - 11	Tới 24	Tại gan	Có lẽ không có hoạt tính	60 - 70
Glimepirid	5 - 9	24	Tại gan	Hoạt tính yếu	60

Vì nhiều tác dụng phụ và hàm lượng thuốc khá lớn nên các sulphonylurea thế hệ thứ nhất hiện nay hầu như không còn sử dụng trong lâm sàng.

Một vấn đề gặp phải trong quá trình điều trị sulphonylurea là thất bại. Thất bại kỳ đầu (hay thất bại tiên phát) thường là chỉ định điều trị cho BN ĐTĐ týp 1 không được chẩn đoán. Thất bại thứ phát tùy theo cách đánh giá có thể gặp từ 5-10% hàng năm, nguyên nhân chủ yếu có lẽ là do tiến trình tự nhiên của bệnh ĐTĐ týp 2, tế bào beta suy giảm chức năng theo thời gian bị bệnh, do BN không tuân thủ điều trị tốt. Vì vậy dự báo đầu tiên của thất bại điều trị là sự tuân thủ điều trị của BN và thời gian bị bệnh ĐTĐ.

- Những tác dụng ngoài tụy: ngoài tác dụng trên tế bào beta tụy, sulphonylurea còn có tác dụng ngoài tụy, độc lập với tác dụng hạ đường huyết. Những tác dụng này đã được nghiên

cứu cả in vitro và in vivo trên sinh vật và cả trên người đó là: tác dụng trên sự nhạy cảm của insulin, trên tim và trên chuyển hoá lipid. Tuy nhiên đây là vấn đề đang được thảo luận, ý kiến đưa ra có lúc là đồng thuận, nhưng cũng có ý kiến trái ngược nhau.

- Liều lượng: liều lượng áp dụng trong lâm sàng các sulphonylurea thế hệ thứ hai được trình bày trong bảng 3.16:

**Bảng 3.16.** Liều lượng áp dụng trong lâm sàng các sulphonylurea thế hệ thứ hai.

Tên thuốc	Liều khởi đầu (mg/ngày)	Liều trong ngày (mg/ngày)	Liều tối đa ngày (mg/ngày)	Chia liều/ngày
Glyburid	1,25 - 2,50	1,25 - 2,50	20	1- 2 lần/ngày
Glipizid	2,5 - 5	2,5 - 40	40	1- 2 lần/ngày
Gliclazid	40	40 -320	320	1- 2 lần/ngày
Glimepirid	1 - 2	4 - 8	8	1 lần/ngày

Kinh nghiệm cho thấy thuốc được hấp thu tốt và có hiệu quả hơn khi cho BN uống thuốc trước bữa ăn 30 phút, nếu thuốc chỉ uống 1 lần trong ngày sẽ uống vào trước bữa ăn sáng hoặc bữa ăn chính. Đối với BN tuổi > 65, BN bị bệnh gan, thận, liều bắt đầu là liều thấp nhất, tăng liều dần và điều chỉnh để đạt được mức kiểm soát đường huyết mà không gây nhiều tác dụng phụ.

– Tác dụng phụ:

Hạ đường huyết. Một số bệnh nhân có thể tăng cân nhẹ sau uống thuốc.

Đị ứng ngoài da: đỏ da, ngứa, nổi mào đay.

Rối loạn tiêu hóa: ăn không ngon, không muốn ăn, đau vùng thượng vị. Rối loạn chức năng gan ít gặp.

Hạ bạch cầu, hạ tiểu cầu, vì vậy phải kiểm tra thường kỳ bạch cầu và tiểu cầu (7 -10 ngày/ lần) nhất là khi điều trị bằng carbutamid và chlorpropamid.

– Chống chỉ định:

Phụ nữ mang thai và cho con bú, BN có bệnh gan và thận. Đối với trẻ em bị bệnh ĐTĐ tít 2, sử dụng sulphonylurea hay không chưa được nghiên cứu một cách hệ thống.

Bệnh nhân ĐTĐ nặng, trong tình trạng tiền hôn mê, hôn mê.

Tuổi còn trẻ.

Hạ bạch cầu, hạ tiểu cầu, thiếu máu.

Đang nhiễm khuẩn cấp, can thiệp phẫu thuật.

Đang có thai và cho con bú.

Có bệnh gan, thận (suy gan, suy thận).

– Tương tác thuốc:

Các thuốc sau đây khi chỉ định cùng các thuốc sulphonylurea sẽ gây hạ đường huyết: clofibrat, salicylat, NSAID<sub>s</sub>, sulfonamid. Các thuốc chống đông máu đường uống sẽ làm cho việc theo dõi các thông số đông cầm máu bị sai lệch, đặc biệt khi có phối hợp sulphonylurea và warfarin uống cùng nhau.

– Chỉ định:

Bệnh nhân ĐTĐ tuổi trung bình từ 35 - 40 tuổi.

Những bệnh nhân ĐTĐ nhẹ điều trị chỉ bằng chế độ ăn không có kết quả.

Khi liều insulin trong ngày chỉ cần 40 đơn vị, có thể điều trị thay bằng insulin lâu sẽ làm giảm kết quả điều trị bằng các loại thuốc này.

Thuốc cho điều trị phối hợp với insulin để giảm liều insulin.

Đối với các bệnh nhân bị bệnh lý mạch máu: khi đã điều trị bệnh ổn định (bệnh đã được bù) các thuốc trên có thể dùng ở những bệnh nhân có bệnh vông mạc mắt, thiếu máu cơ tim, bệnh mạch máu ở các cơ quan khác, loại trừ khi có bệnh lý tại thận.

Điều trị bằng các sulphonylurea cũng có thể có hiện tượng kháng thuốc, để tránh hiện tượng này, nên tiến hành các biện pháp sau đây:

- + Chỉ định đúng đối tượng bệnh nhân.
- + Kiểm tra lại kết quả điều trị sau 2 tuần.
- + Chọn liều chuẩn.
- + Thay bằng một loại thuốc khác, nếu thuốc đang điều trị không có kết quả.
- + Kết hợp nhiều loại thuốc, kể cả phối hợp với insulin.

### **Meglitinid:**

Có hai loại đang được sử dụng trong lâm sàng: repaglinid và nateglinid.

– Cơ chế tác dụng:

Cũng giống như sulphonylurea khi repaglinid gắn với receptor đặc hiệu trên tế bào beta sẽ đóng kênh  $K_{ATP}^+$ , mở kênh calci phụ thuộc điện thế để  $Ca^{++}$  đi vào trong tế bào, giải phóng insulin. Tác dụng của repaglinid vừa phụ thuộc liều, vừa phụ thuộc vào nồng độ glucose máu. Tác dụng của repaglinid đối với

kênh  $K^+_{ATP}$  bị hạn chế khi nồng độ glucose tăng ở mức trung bình và cao.

- Dược động học:

Repaglinid được hấp thu nhanh trong ống tiêu hoá, sinh khả dụng toàn phần trung bình là 56%, nồng độ đỉnh trong huyết thanh máu đạt 1 giờ sau uống thuốc.

- Sử dụng trong lâm sàng và hiệu quả:

Những nghiên cứu lâm sàng cho thấy repaglinid liều 4mg làm giảm nồng độ glucose lúc đói gần 2,8mmol/l và HbA1c giảm 1,9% khi so với placebo. Repaglinid còn là thuốc để phối hợp điều trị với các thuốc hạ đường huyết khác như metformin, thiazolidinedion cho kết quả kiểm soát đường huyết khả quan hơn khi chỉ điều trị đơn thuần repaglinid. Với đặc điểm hấp thu nhanh, thời gian bán hủy ngắn, thuốc thích hợp cho những BN hay ăn chậm bữa hoặc quên ăn.

- Liều lượng:

Vì repaglinid có tác dụng nhanh và ngắn, cho nên tốt nhất cho uống thuốc trước bữa ăn 15 phút viên 0,5; 1mg; 2mg. Liều khởi đầu 0,5mg cao nhất 16mg/ngày, chia uống 3-4 lần trong ngày.

Repaglinid được chuyển hoá chủ yếu tại gan, thải qua đường mật, độ thanh thải của thuốc sẽ giảm ở những BN bị rối loạn chức năng gan, các bệnh gan có thể làm giảm khả năng tân tạo glucose của gan. Do vậy phải hết sức cẩn thận khi chỉ định điều trị cho những BN này để tránh nguy cơ hạ đường huyết.

Đối với BN có rối loạn chức năng thận, repaglinid dung nạp tốt ở những mức độ rối loạn chức năng thận khác nhau, điều chỉnh liều ban đầu không cần thiết đối với BN có rối loạn chức năng thận. Tuy nhiên khi suy thận cũng cần phải theo dõi sát sao hơn. Lọc máu không có ảnh hưởng nghiêm trọng đến thanh thải repaglinid.



- Chống chỉ định:

BN mắc cảm với thuốc, BN ĐTĐ tít 1, phụ nữ mang thai và cho con bú, không kết hợp repaglinid với các thuốc thuộc nhóm sulfonylurea.

- Tác dụng phụ:

Hạ đường huyết gặp 16% nhưng do thời gian bán huỷ của thuốc ngắn nên tình trạng hạ đường huyết ít khi kéo dài.

- Tương tác thuốc:

Các thuốc sau đây làm tăng tác dụng hạ đường huyết của repaglinid: các thuốc chặn beta, chloramphenicol, các chất ức chế monoamin oxidase (MAOIs), NASIDs, probenecid, salicylat, sulfonamid và wafarin, không nên chỉ định repaglinid đồng thời với gemfibrozil.

## Nhóm 2: Biguanid

Hiện nay trên thị trường phổ biến loại thuốc metformin (tên thương mại glucophage 500mg, 850mg và 1000mg) còn phenformin vì tác dụng phụ gây toan hoá máu tăng acid lactic nên hầu như không còn được sử dụng trong lâm sàng.

Metformin dùng điều trị đơn thuần hoặc phối hợp với các thuốc sulfonylurea, các thuốc ức chế  $\alpha$  glucosidase, thiazolidindion, repaglinid hoặc với insulin.

- Cơ chế tác dụng:

Chưa phải đã hiểu một cách đầy đủ về cơ chế tác dụng của thuốc thuộc nhóm này, một số cơ chế chính sau đây đã được ghi nhận: giảm tân tạo đường trong gan, hình như metformin có cải thiện việc sử dụng glucose ở tổ chức cơ và tổ chức mỡ, bằng cách tăng vận chuyển glucose qua màng tế bào. Trên động vật metformin làm giảm hấp thu glucose ở ruột. Metformin không kích thích tiết insulin nên không gây hạ đường huyết khi chỉ điều trị một mình nó.

- Dược động học:

Sinh khả dụng của metformin là 50-60%, thuốc không chuyển hoá trong gan. Metformin đào thải qua thận ở dạng hầu như không thay đổi, thời gian bán huỷ sẽ kéo dài hơn ở những BN có rối loạn chức năng thận. Vì vậy thuốc chống chỉ định cho những BN có rối loạn chức năng thận.

- Sử dụng trong lâm sàng và hiệu quả:

Metformin được điều trị đơn thuần hoặc phối hợp. Đơn trị liệu, metformin làm giảm nồng độ glucose máu lúc đói từ 3,3-3,9mmol/l, HbA1c giảm 1-2% so với placebo ở những BN trước đó kiểm soát đường huyết bằng chế độ ăn. Metformin cải thiện tình trạng kháng insulin, đây là thuốc thích hợp nhất đơn trị liệu lúc ban đầu cho những BN béo phì, có tình trạng kháng insulin và rối loạn chuyển hoá lipid. Metformin không làm tăng cân, làm giảm PAI<sub>1</sub> (plasminogen activator inhibitor-1) giảm PA (Tissue type plasminogen activator) antigen và vWF (von Willibrand factor), chính vì những tác dụng trên đây, metformin có tác dụng trên bệnh tim mạch. Một vài nghiên cứu gần đây cho thấy, metformin cải thiện dung nạp glucose và sự nhạy cảm insulin, bình thường hoá nồng độ hormon sinh dục huyết tương, hồi phục chu kì kinh nguyệt nhưng ở những BN có hội chứng buồng trứng đa nang (PCOS).

- Liều lượng:

Metformin được uống trong bữa hoặc sau bữa ăn, liều ban đầu 500mg hoặc 850mg trong bữa ăn sáng hoặc 500mg trong bữa ăn sáng và ăn tối. Liều được tăng dần trong 1-2 tuần để hạn chế thấp nhất rối loạn tiêu hoá. Liều tối đa 2500mg/ngày. Liều 2000mg/ngày có thể là liều tốt nhất để điều trị đơn trị liệu, chia 3 lần trong ba bữa ăn (theo các nghiên cứu châu Âu và Mỹ).

- Tác dụng phụ: rối loạn tiêu hoá 30% (như buồn nôn, nôn, đầy hơi, khó chịu trong bụng, có cảm giác kim loại trong miệng). Nguy cơ hạ đường huyết ít xảy ra so với sulfonylurea, chỉ xảy ra

khi điều trị phối hợp với các loại thuốc khác như sulfonylurea, hoặc khi ăn không đủ, hoặc tập thể lực quá nặng mà năng lượng cung cấp không đủ. 9% BN có triệu chứng thiếu vitamin B12. Khoảng 5% BN không dung nạp với metformin.

- Chống chỉ định và điều lưu ý khi điều trị:
- + Chống chỉ định cho BN bị bệnh thận và rối loạn chức năng thận.
- + BN bị bệnh tim (suy tim hoặc nhồi máu cơ tim cấp) nhiễm khuẩn nặng, bỏng nặng, mất nước, hôn mê tăng áp lực thẩm thấu, phẫu thuật, BN nghiện rượu.
- + Không chỉ định cho BN trước hoặc trong khi tiến hành thủ thuật chụp X quang có tiêm thuốc cản quang vào đường tĩnh mạch.
- + Không chỉ định cho BN có thai hoặc cho con bú.
- + Hiện nay ở nhiều nước, metformin đã cho phép chỉ định điều trị cho BN thiếu niên bị bệnh ĐTD tít 2.
- + Đái tháo đường nặng, tăng ceton máu và có ceton niệu.
- + Đang có thai hoặc cho con bú.
- + Nhiễm khuẩn.
- + Các bệnh cấp hoặc mạn tính của gan thận.
- + Can thiệp phẫu thuật.
- + Suy tim, suy hô hấp, trụy mạch, sốc.
- + Vừa xơ động mạch, tuổi già.
- + Bệnh nhân đang uống các thuốc có tác dụng làm giảm quá trình oxy hóa trong tổ chức (barbituric, salicylat, các thuốc kháng histamin...).
- Chỉ định điều trị biguanid:
- + Đái tháo đường trung bình, bệnh diễn biến ổn định, béo.
- + Béo và ĐTD nhẹ khi có tăng đường huyết.

- + Khi có hiện tượng kháng các thuốc nhóm sulphonylurea.
- + Khi có hiện tượng kháng insulin, hay dị ứng với insulin.
- + Dùng phối hợp với insulin, hoặc sulphonylurea.
- Tác dụng phụ:
  - + Chán ăn, buồn nôn, đi lỏng, mệt mỏi, đôi khi có phù. Tác dụng phụ thường xuất hiện 3 - 4 ngày, hoặc 4 - 14 ngày sau khi uống thuốc. Ngừng thuốc các triệu chứng trên sẽ hết.
  - + Toan hóa do tăng acid lactic.

### **Nhóm 3: Thiazolidindion**

Thiazolidindion hoặc glitazon là thuốc uống chữa bệnh ĐTD, thuốc làm tăng nhạy cảm insulin (insulin sensitizer), tác dụng của nó trước hết là làm giảm tình trạng kháng insulin, một yếu tố trung tâm phát triển bệnh ĐTD týp 2 và các biến chứng tim mạch của nó. Thuốc nhóm này về cấu trúc hoá học và cơ chế tác dụng không giống với các thuốc hạ đường huyết đường uống khác. Hai hợp chất trong nhóm thuốc này đang được sử dụng trên lâm sàng ở Mỹ và một số nước khác (kể cả nước ta) là rosiglitazon và pioglitazon.

Đơn trị liệu bằng glitazon cải thiện tốt glucose huyết lúc đói từ 3,3mmol/l - 4,4mmol/l và HbA1c giảm được từ 1,4-2,6% so với placebo. Các thuốc trong nhóm glitazone được sử dụng để đơn trị liệu hoặc phối hợp với metformin, các thuốc thuộc nhóm kích thích tiết insulin, phối hợp giữa glitazon với insulin đang là vấn đề tranh cãi, đòi hỏi phải nghiên cứu và kiểm định tiếp trên lâm sàng.

- Cơ chế tác dụng:

Thiazolidindion là những chất chủ vận (agonists) chọn lọc và ái lực cao với thụ thể nhân tế bào PPAR $\gamma$  (peroxisome proliferator - activated receptor  $\gamma$ ). Các thụ thể PPAR $\gamma$  có trong tổ chức đích mà insulin tác động như tổ chức mô, cơ, gan, những

thu thể này là những yếu tố điều hoà quan trọng đối với cân bằng lipid nội môi, biệt hoá tế bào mỡ (từ preadipocyt thành adipocyt) và điều hoà tác dụng của insulin. Các thuốc khác nhau trong nhóm glitazon có tác dụng kích thích khác nhau đối với PPAR $\gamma$  và tác dụng hạ đường huyết.

Thiazolidindion đã được chứng minh có tác dụng kích thích sự bộc lộ (expression) một vài protein có tác dụng cải thiện sự nhạy cảm insulin và cải thiện nồng độ đường huyết như: GLUT<sub>1</sub>, GLUT<sub>4</sub>, p-85- $\alpha$ - phosphatidylinositol - 3 - kinase (p85 $\alpha$ PI3K) và protein 2 không cặp đôi (uncoupling protein - 2 (UCP<sub>2</sub>)).

Thiazolidindion cũng có tác dụng ngăn cản sự bộc lộ và giải phóng các yếu tố trung gian tham gia trong kháng insulin như yếu tố hoại tử khối u alpha (TNF $\alpha$ ), leptin,...

Thiazolidindion có tác dụng kìm hãm sự tăng sinh và di chuyển (migration) của các tế bào cơ trơn mạch máu, tham gia vào việc kìm hãm đến hạn chế mạch tái hẹp và quá trình vữa xơ động mạch. Gần đây, sự quan tâm đang được chú ý tới tác dụng của glitazon đối với adiponectin là một hormon được tiết ra từ tế bào mỡ, có tác dụng chống vữa xơ động mạch và ĐTD tít 2. Glitazon có tác dụng làm tăng nồng độ adiponectin huyết tương.

Cũng đã có nhiều công trình nghiên cứu cho thấy glitazon có tác dụng hạ HA và chống vữa xơ động mạch.

Như vậy, thiazolidindion tác động ít nhất, bằng gắn với PPAR $\gamma$  trong các tổ chức khác nhau, để bộc lộ một số gen mã hoá protein tham gia trong chuyển hoá glucose, lipide, chức năng nội mạc và quá trình vữa xơ động mạch.

- Dược động học: sau khi uống rosiglitazon và pioglitazon được hấp thụ nhanh ở ống tiêu hoá, nồng độ đỉnh trong huyết thanh xuất hiện 1 giờ đối với rosiglitazon và sau 2 giờ đối với pioglitazon. Glitazon gắn kết với protein khá cao (99%) trước

hết với albumin. Là loại thuốc được chuyển hoá mạnh và đào thải qua thận với những sản phẩm đã chuyển hoá. Thời gian bán huỷ từ 3-4 giờ đối với rosiglitazon, 3-7 giờ đối với pioglitazon và từ 16-24 giờ đối với các chất chuyển hoá của pioglitazon.

- Sử dụng trong lâm sàng và hiệu quả:

+ Đối với rosiglitazon liều 4-8mg/ngày uống 1 lần hoặc chia hai lần uống. Nồng độ glucose huyết lúc đói giảm được 3m mol/l và HbA1c giảm tới 1,5% so với placebo.

+ Đối với pioglitazon liều ban đầu 45mg/1 lần/ngày.

+ Glitazon còn có những tác dụng khác trên lâm sàng ngoài tác dụng hạ đường huyết: tác dụng trên nhạy cảm insulin ở gan và cơ; trên chuyển hoá lipid; tổ chức mô; trên HA và chức năng tim; trên quá trình hình thành vữa xơ động mạch, và trên chức năng tế bào beta tụy.

- Liều lượng:

Liều khởi đầu thông thường của rosiglitazon là 4mg, uống 1 lần hoặc chia 2 lần trong ngày. Những BN sau điều trị 12 tuần mà đáp ứng kiểm soát đường huyết không đầy đủ có thể tăng liều 8mg/ngày, chia 2 lần/ ngày. Với pioglitazon liều khởi đầu từ 15-30mg uống 1 lần trong ngày, nếu không đạt được mục tiêu kiểm soát đường huyết tăng liều 45mg/ngày, uống 1 lần.

- Tác dụng phụ:

+ Glitazon làm tăng thể tích huyết tương 6-7%, do vậy phù là tác dụng phụ hay gặp, phù ngoại vi, cũng có thể có phù phổi.

+ Tăng cân: rosiglitazon tăng cân trung bình 0,8-5,4kg, trong khi pioglitazon tăng trung bình từ 0,9-3,6kg.

+ Do tăng thể tích huyết tương sẽ làm giảm hemoglobin và hematocrit làm loãng máu, tác dụng này xảy ra từ 4-12 tuần đầu điều trị. Tuy nhiên không phải là những biến đổi huyết học nghiêm trọng.

- Tương tác thuốc: pioglitazon làm giảm sinh khả dụng của các thuốc tránh thai có chứa ethinyl estradiol và norethindron, ngược lại đối với rosiglitazon tương tác này chưa rõ.

- Chống chỉ định và thận trọng khi dùng:

+ Mặc dù trên thực nghiệm và trong lâm sàng, glitazon gây nhiễm độc gan với tỷ lệ rất thấp. Nhưng phải hết sức cẩn thận khi điều trị cho BN có bệnh gan. Không nên chỉ định cho BN có ALT tăng gấp 2,5 lần mức bình thường. BN đang được điều trị phải theo dõi enzym gan 2 tháng 1 lần trong 12 tháng đầu điều trị, sau đó xét nghiệm theo dõi định kỳ tùy quyết định của bác sĩ điều trị.

+ Cần lưu ý khi chỉ định cho BN nữ ở giai đoạn tiền mãn kinh không rụng trứng (premenopausal anovulatory femals) có tình trạng kháng insulin, điều trị glitazon cho những người này có thể có hiện tượng rụng trứng lại, nguy cơ có thai có thể xảy ra nếu không đề phòng.

+ BN bị phù hoặc suy tim, nhất là những BN có suy tim ứ trệ độ III, IV theo NYHA.

+ Người mang thai và cho con bú.

+ Vì thuốc chỉ có tác dụng khi tụy còn tiết insulin, do vậy không chỉ định cho BN ĐTĐ tít 1.

Cũng vì những nghi ngại về những tác dụng không mong muốn đối với tim, Bộ Y tế nước ta đã khuyến cáo không nên chỉ định rosiglitazon để điều trị cho BNĐTĐ, còn pioglitazon vẫn được lưu hành và sử dụng.

#### **Nhóm 4: Thuốc ức chế $\alpha$ glucosidase**

Có hai loại đang sử dụng trong lâm sàng là acarbose và miglitol, tác dụng kiểm soát glucose huyết vừa phải (HbA1c giảm 0,5-1% so với placebo) được chỉ định điều trị cho những BN tăng glucose huyết nhẹ hoặc trung bình (đặc biệt những BN tăng glucose huyết sau ăn) thuốc thích hợp cho người già bị

ĐTĐ tít 2. Có thể phối hợp với insulin để điều trị cho BN ĐTĐ tít 1.

– Cơ chế tác dụng: acarbose và miglitol là những thuốc ức chế mạnh enzym  $\alpha$  glucosidase ruột, làm chậm sản xuất các monosaccharid trong ruột (như glucose), do vậy làm chậm tình trạng tăng kéo dài glucose huyết sau ăn. Thuốc không làm tăng tiết insulin nên không gây hạ đường huyết kể cả khi quá liều.

– Dược động học: sự khác nhau giữa acarbose và miglitol là khả năng hấp thu của thuốc. Một số lượng rất ít (2% acarbose đi qua được nhung mao ruột, miglitol có cấu trúc tương tự như glucose, nên nó được hấp thu tương tự glucose. Cả hai thuốc đều có tác dụng giảm hấp thu glucose ở ruột, do vậy giảm glucose huyết sau ăn.

– Chỉ định: cho BN ĐTĐ tít 2 có tăng chủ yếu glucose huyết sau ăn.

– Chống chỉ định: BN có rối loạn hấp thu, phụ nữ có thai cho con bú, trẻ em dưới 18 tuổi.

– Liều lượng:

+ Acarbose (glucobay 50mg, 100mg) liều bắt đầu uống 50mg, viên thuốc uống vào miếng ăn đầu tiên của bữa ăn, uống 3 lần/ngày. Tùy trường hợp có thể tăng 100mg x 3 lần/ngày.

+ Miglitol (25-100mg) liều bắt đầu 25mg x 3 lần ngày có thể tăng liều 50, 100mg x 3 lần/ngày.

Những BN không ăn được qua đường miệng không nên chỉ định điều trị.

– Tác dụng phụ: đầy hơi, trướng bụng, các tác dụng khác ít gặp. Tác dụng phụ giảm khi cho liều đầu thấp và tăng dần.

## 8.7. Chiến lược điều trị bệnh ĐTĐ tít 2

Kháng insulin là rối loạn chính ở bệnh ĐTĐ tít 2. Ngoài tăng glucose huyết, bệnh ĐTĐ tít 2 thường có tăng lipid máu,



tăng HA và tình trạng tăng đông, những rối loạn này được tập hợp trong hội chứng chuyển hoá. Vì vậy ngoài việc điều trị tình trạng tăng glucose huyết còn phải điều trị đồng thời các rối loạn khác trong hội chứng chuyển hoá.

– Mục tiêu của điều trị là:

HbA1c < 7%

LDC.C < 2, 60 mmol/l (100mg/dl)

HDC.C > 1, 02mmol/l (40mg/dl) (đối với nam giới)  
> 50mg/dl (đối với nữ giới)

Triglycerid < 1,70mmol/l (150mg/dl)

HA < 130/80 mmHg

Hoặc 120/70 nếu như có protein niệu

Tất cả BN ĐTĐ týp 2 trên 40 tuổi cần uống aspirin (nếu như không có chống chỉ định) để đề phòng tình trạng tăng đông.

– Điều trị bệnh ĐTĐ týp 2 trước hết là điều trị bằng chế độ ăn (bước 1), cung cấp đầy đủ các thành phần thức ăn và lượng calori bảo đảm cho cân nặng ổn định, phù hợp (không tăng, không giảm).

Điều trị bằng chế độ ăn để làm giảm cân là biện pháp hiệu quả nhất cho BN ĐTĐ týp 2 có béo, nhưng sự tuân thủ của BN trong thời gian dài thường không tốt. Cùng với chế độ ăn là tập luyện thể lực, là hai biện pháp phối hợp tạo điều kiện thành công cho điều trị. Như đã đề cập ở đầu bài này, điều trị bằng chế độ ăn và luyện tập thể lực không chỉ ở bước 1, mà là biện pháp điều trị phối hợp cơ bản xuyên suốt với các biện pháp điều trị bằng thuốc khác.

Khi điều trị bằng chế độ ăn và luyện tập thể lực, giảm cân (ở BN béo phì) không đạt được mục tiêu kiểm soát đường huyết, bước tiếp theo (bước 2) là điều trị bằng các loại thuốc viên hạ

đường huyết, đơn trị liệu hoặc điều trị phối hợp... Khi kiểm soát đường huyết không đạt được bằng thuốc uống, điều trị phối hợp là bổ sung insulin, hoặc điều trị bằng insulin đơn thuần để đạt được mục tiêu kiểm soát đường huyết.

– Đơn trị liệu:

Trước khi chọn thuốc uống cho BN ĐTĐ tít 2 phải chú ý tới những yếu tố sau đây: tình trạng BN, nồng độ glucose máu, khả năng tài chính và nhiều yếu tố khác.

Nói chung, những BN có glucose máu > 300mg/dl (> 16,6mmol/l), nhồi máu cơ tim cấp, và tất cả những tình trạng cấp tính khác sẽ phải điều trị bằng insulin.

Ngoài những tình trạng trên, gần đây (2006), tuyên bố đồng thuận của Hội ĐTĐ Hoa Kỳ và Hội châu Âu về nghiên cứu bệnh ĐTĐ chọn metformin là thuốc đầu tiên điều trị cùng phối hợp với chế độ ăn và luyện tập thể lực ở thời điểm chẩn đoán bệnh ĐTĐ.

Tuy nhiên, đã tồn tại rất lâu ý kiến cho rằng, sulfonylurea (cho BN gầy) hoặc metformin (cho BN béo phì) khi bắt đầu điều trị, cứ 1-2 tuần điều chỉnh liều một lần, tùy thuộc vào đáp ứng của BN. BN cần được theo dõi đều đặn glucose máu bằng máy thử lấy máu mao mạch đầu ngón tay. Mục tiêu cần đạt là glucose máu mao mạch lúc đói từ 80-120mg/dl (4,4-6,6mmol/l) và sau ăn (90-120 phút sau ăn) dưới 160mg/dl (<8,9mmol/l). Đối với BN lớn tuổi, ăn uống không điều độ, các thuốc kích thích tiết insulin tác dụng ngắn như repaglinid thích hợp hơn là sulphonylurea, vì dễ gây hạ đường huyết hơn do BN quên ăn hoặc duy trì chế độ ăn không ổn định.

Đối với BN tăng đường huyết sau ăn chiếm ưu thế, thì acarbose hoặc miglitol là thuốc được lựa chọn tốt nhất, đặc biệt đối với những BN ăn nhiều tinh bột.

Những BN béo có suy thận, có thể bắt đầu điều trị bằng glitazon, thay vì metformin, vì metformin chống chỉ định cho BN suy thận.

Hơn nữa, diễn biến tự nhiên của bệnh ĐTĐ tít 2 là ngày càng nặng, chức năng tế bào beta bị suy giảm dần, để kiểm soát glucose máu được đầy đủ, phối hợp thuốc để điều trị là cần thiết để đạt được kiểm soát đường huyết tối ưu ( $HbA1c < 7\%$ ).

Một thực tế có thể gặp trong lâm sàng là khi đã tăng liều thuốc mà vẫn không đạt được mục tiêu kiểm soát đường huyết, thì đã rơi vào tình trạng "thất bại điều trị". Theo UKPDS, sau 3 năm có khoảng 50% số BN đơn trị liệu đạt mục tiêu  $HbA1c < 7\%$ ; sau 9 năm, con số này giảm xuống chỉ còn 25%, một trong những nguyên nhân là do BN không tuân thủ điều trị. Cần quan tâm tới yếu tố này để nhắc nhở người bệnh, để có thể tránh được việc phải sử dụng các thuốc bổ sung khác.

Gần đây cũng có nhiều ý kiến cho rằng hiệu quả kiểm soát đường huyết sẽ tốt hơn khi bắt đầu sớm điều trị phối hợp, hơn là điều trị theo bậc thang. Dựa trên nhiều cơ chế tác dụng của các loại thuốc khác nhau sẽ đưa lại hiệu quả kiểm soát đường huyết nhanh và ổn định hơn.

– Điều trị phối hợp:

Mục tiêu của điều trị phối hợp là sử dụng những lợi điểm về cơ chế tác dụng của các loại thuốc uống khác nhau mà đề ra kế hoạch điều trị thích hợp cho từng cá thể, sao cho kiểm soát đường huyết đạt được hiệu quả nhất. Điều trị phối hợp sẽ mang lại tác dụng hợp lực (synergistic), liều của mỗi loại thuốc sẽ thấp hơn, do vậy tác dụng phụ cũng ít hơn, có thể làm chậm nhu cầu cần điều trị bằng insulin.

+ Phối hợp thuốc kích thích tiết insulin và thuốc nhạy cảm insulin:

Phối hợp hai loại thuốc này có thể là tác dụng hợp lực (synergistic) và tác dụng trên hai rối loạn chủ yếu trong cơ thể bệnh sinh bệnh ĐTD týp 2. Nếu như đơn trị liệu bằng sulphonylurea hoặc metformin không đạt được mục tiêu kiểm soát glucose, thuốc uống phối hợp thứ hai (nếu như không có chống chỉ định) sẽ được chỉ định với liều tăng dần trong 4-8 tuần để đạt được liều tối đa.

- Phối hợp điều trị sulphonylurea + metformin được áp dụng rộng rãi nhất, mức giảm HbA1c (có thể đạt được 1,7%).
- Phối hợp sulphonylurea + glitazon cũng đã được áp dụng trên lâm sàng.

Cho rosiglitazon 4mg, phối hợp với sulphonylurea làm giảm glucose máu lúc đói 38mg/dl (2,2mmol/l) và giảm HbA1c 0,9% sau 6 tháng điều trị.

Pioglitazon 30mg/ ngày, phối hợp với sulphonylurea làm giảm glucose máu lúc đói 52mg/dl (3mmol/l) và HbA1c giảm 1,2% sau 26 tuần điều trị.

Khi phối hợp với glitazon liều sulphonylurea đang điều trị sẽ được tiếp tục duy trì, glitazon sẽ được điều chỉnh bắt đầu từ liều thấp nhất. Nếu như không đáp ứng được đầy đủ, liều glitazon sẽ được tăng dần trong 2-4 tuần để đạt được liều tối đa. Nếu như có xảy ra tình trạng hạ đường huyết thì phải hạ liều sulphonylurea xuống.

Có thể phối hợp các loại thuốc kích thích tiết insulin không phải sulphonylurea như repaglinid và netaglinid với metformin hoặc glitazon. Kết quả kiểm soát đường huyết tốt hơn khi đơn trị liệu.

#### + Phối hợp metformin và glitazon:

Metformin và glitazon có những cơ chế tác dụng khác nhau, phối hợp hai loại thuốc này có thể mang lại hiệu quả hơn. Cơ chế tác dụng chủ yếu của metformin là kiểm soát sản xuất

glucose tại gan, còn glitazon tác dụng trước hết trên tình trạng kháng insulin trong tổ chức cơ và mô. Phối hợp hai loại thuốc này sẽ có tác dụng trên hai rối loạn sinh lý bệnh học chủ yếu của bệnh ĐTD týp 2. Phối hợp metformin với rosiglitazone 8mg/ngày trong 26 tuần làm giảm glucose máu lúc đói 54mg/dl ( $\div$  3mmol/l) và giảm HbA1c được 1,3% so với giả dược. Phối hợp metformin với pioglitazon liều 30mg/ngày giảm glucose máu lúc đói 38mg/dl (2,2 mmol/l) và giảm HbA1c được 0,8% so với giả dược trong 26 tuần.

+ Phối hợp với các thuốc khác:

- Phối hợp acarbose và sulfonyleurea hoặc metformin là một cách phối hợp khác trong điều trị bệnh ĐTD týp 2, đặc biệt đối với những BN có tăng glucose máu nhiều sau ăn. Cách phối hợp này HbA1c giảm được từ 0,5-1%.

Nếu có tình trạng hạ đường huyết xảy ra cần phải giảm liều sulfonyleurea.

- Phối hợp thuốc viên hạ đường huyết với insulin trước khi đi ngủ (bedtime insulin).

Như vậy sự phối hợp trong điều trị có thể làm chậm nhu cầu sử dụng insulin. Nếu như phối hợp hai loại thuốc uống có cơ chế tác động khác nhau mà không đạt được sự kiểm soát glucose máu, có thể tiến hành biện pháp điều trị như sau:

- Bổ sung một loại thuốc uống thứ 3.
- Bổ sung tiêm insulin trước khi đi ngủ (bedtime) trong khi vẫn duy trì một hoặc cả hai loại thuốc đang uống.
- Hoặc chuyển sang tiêm insulin tác dụng ngắn + insulin tác dụng thời gian dài, tiêm từ 2-4 lần hàng ngày.
- Điều trị phối hợp 3 loại thuốc:

Phối hợp: Sulfonyleurea + metformin + glitazon

Sulfonyleurea + metformin + acarbose

Những công thức trên được ứng dụng nhiều trong lâm sàng. Cơ chế tác dụng của từng loại thuốc bổ sung cho nhau sẽ cải thiện tốt kiểm soát đường huyết, và có thể hạn chế được phải điều trị insulin. Tuy nhiên, khi phải uống nhiều loại thuốc sẽ nảy sinh vấn đề thích ứng, tuân thủ của BN và giá cả. Vì vậy, phải cân nhắc kỹ để có chỉ định thích hợp và đạt được hiệu quả cao.

– Bổ sung insulin cho BN đang điều trị các thuốc uống hạ glucose huyết có thể thực hiện theo các cách phối hợp sau đây:

+ BN đang điều trị bằng sulfonylurea không kiểm soát được glucose máu, thuốc sulfonylurea vẫn điều trị uống ban ngày (daytime sulfonylurea) và bổ sung thêm insulin tiêm trước khi đi ngủ (bedtime insulin). Cách phối hợp này áp dụng tốt cho BN ĐTD béo phì, được chẩn đoán ĐTD sau tuổi 35, thời gian bị bệnh từ 10-15 năm, có nồng độ glucose máu kéo dài từ 250-300mg/dl (13,9 - 16,6mmol/l).

+ Cách thực hiện:

- Sulfonylurea đang điều trị vẫn tiếp tục.
- Insulin tác dụng trung gian (intermediate - acting-insulin) liều 0,1-0,2 đơn vị/kg trọng lượng cơ thể, tiêm trước khi đi ngủ (bedtime) thường từ 9-11h đêm.
- Nếu glucose máu lúc đói (sáng sớm) < 120mg/dl (6,6mmol/l) bắt đầu điều chỉnh lại liều insulin để tránh hạ đường huyết.
- Nếu có tình trạng hạ đường huyết trước bữa ăn tối ngừng sulfonylurea tiêm insulin hỗn hợp hoặc tiêm nhiều lần để dễ quản lý tình trạng hạ đường huyết
- Phương pháp trên đây có thể áp dụng với BN đang điều trị bằng metformin.

– Insulin và metformin:

Lợi ích của metformin khi điều trị phối hợp với insulin là: metformin không có tác dụng kích thích tăng tiết insulin; do vậy không làm tăng insulin huyết, metformin không làm tăng cân (sẽ làm giảm tình trạng kháng insulin). Điều trị phối hợp metformin + insulin bedtime không chỉ đề phòng được tăng cân, hình như nó còn ưu việt hơn công thức daytime sulfonylurea/ bedtime insulin, vì công thức này có kiểm soát tốt glucose máu, nhưng lại hay gây hạ đường huyết.

Trên lâm sàng, có những BN đang điều trị insulin đơn thuần, kiểm soát được glucose máu tương đối tốt, vì lý do nào đó, muốn được chuyển sang điều trị bằng thuốc uống, có thể thử áp dụng phương pháp sau đây:

+ Liều insulin đang tiêm vẫn tiếp tục.

+ Cho thêm metformin 500mg x 3lần/ngày. Nếu như glucose máu lúc đói sáng sớm thường xuyên > 120mg/dl, liều metformin có thể tăng lên 850mg x 3 lần/ ngày. Nếu như kiểm soát glucose máu thường xuyên dưới 120mg/dl trong hai ngày liên tiếp, bắt đầu giảm dần liều insulin 25% liều đang điều trị. Theo dõi tiếp tình trạng glucose máu để có thể giảm tiếp liều insulin, tới lúc thay thế hoàn toàn.

Nếu như không kiểm soát được ổn định tình trạng glucose máu, tức là BN phải tiếp tục điều trị lại insulin.

- Insulin và acarbose:

Bổ sung thêm acarbose cho BN đang điều trị bằng insulin thích hợp cho những BN tăng đường huyết sau ăn khó kiểm soát. Liều bổ sung khởi đầu thấp 25mg trong bữa ăn sáng, điều chỉnh hàng tuần 25mg cho tới khi đạt liều 50-100mg x 3 lần/ngày. Tiếp tục điều trị hay không tùy thuộc vào sự dung nạp của ống tiêu hoá và hiệu quả điều trị.

- Insulin và glitazon:

Phối hợp khi điều trị insulin không đạt hiệu quả kiểm soát đường huyết. Với cơ chế tác dụng cải thiện sự nhạy cảm của insulin, do vậy sẽ có lợi khi phối hợp với insulin.

Khi phối hợp, liều insulin đang điều trị vẫn tiếp tục. Glitazon bắt đầu cho với liều thấp (4mg rosiglitazon hoặc 30mg pioglitazon). Nếu như glucose máu lúc đói vẫn trên 120mg/dl (> 6,6mmol/l), glitazon sẽ được tăng dần trong 2- 4 tuần để đạt liều 8mg/ngày đối với rosiglitazon hoặc 45mg/ngày đối với pioglitazon, cho tới lúc kiểm soát tốt và ổn định glucose máu. Khi đã kiểm soát được ổn định glucose máu, có thể thử hạ liều glitazon xuống 10-25% trong liều hàng ngày.

Cần lưu ý khi phối hợp insulin + glitazon: tăng nguy cơ giữ nước cần phải cân nhắc, phải đánh giá đúng tình trạng người bệnh, nhất là những BN có chống chỉ định (bệnh tim mạch, tăng HA, suy tim..).

Quan điểm chưa thống nhất về sự phối hợp giữa insulin + glitazon (ngoài Hoa Kỳ). Liên minh châu Âu chưa chấp thuận về sự phối hợp này.

Năm 2009 Hội các nhà lâm sàng Hoa Kỳ (AACE), và Trường môn Nội tiết học Hoa Kỳ (ACE) căn cứ vào nhiều công trình nghiên cứu, thử nghiệm trên lâm sàng đã đưa ra một bảng sơ đồ điều trị bệnh ĐTD dựa trên HbA1C, đây là sơ đồ thực hành rất tốt. Lần đầu tiên các incretin (Glucagonlike peptide-1[GLP-1] agonist và DPP4- inhibitor) có vai trò rất rõ trong điều trị bệnh ĐTD, trong khi các thuốc truyền thống đã và đang sử dụng được đánh giá đúng mức. Xin lược trích những điểm chính để giới thiệu với đồng nghiệp.

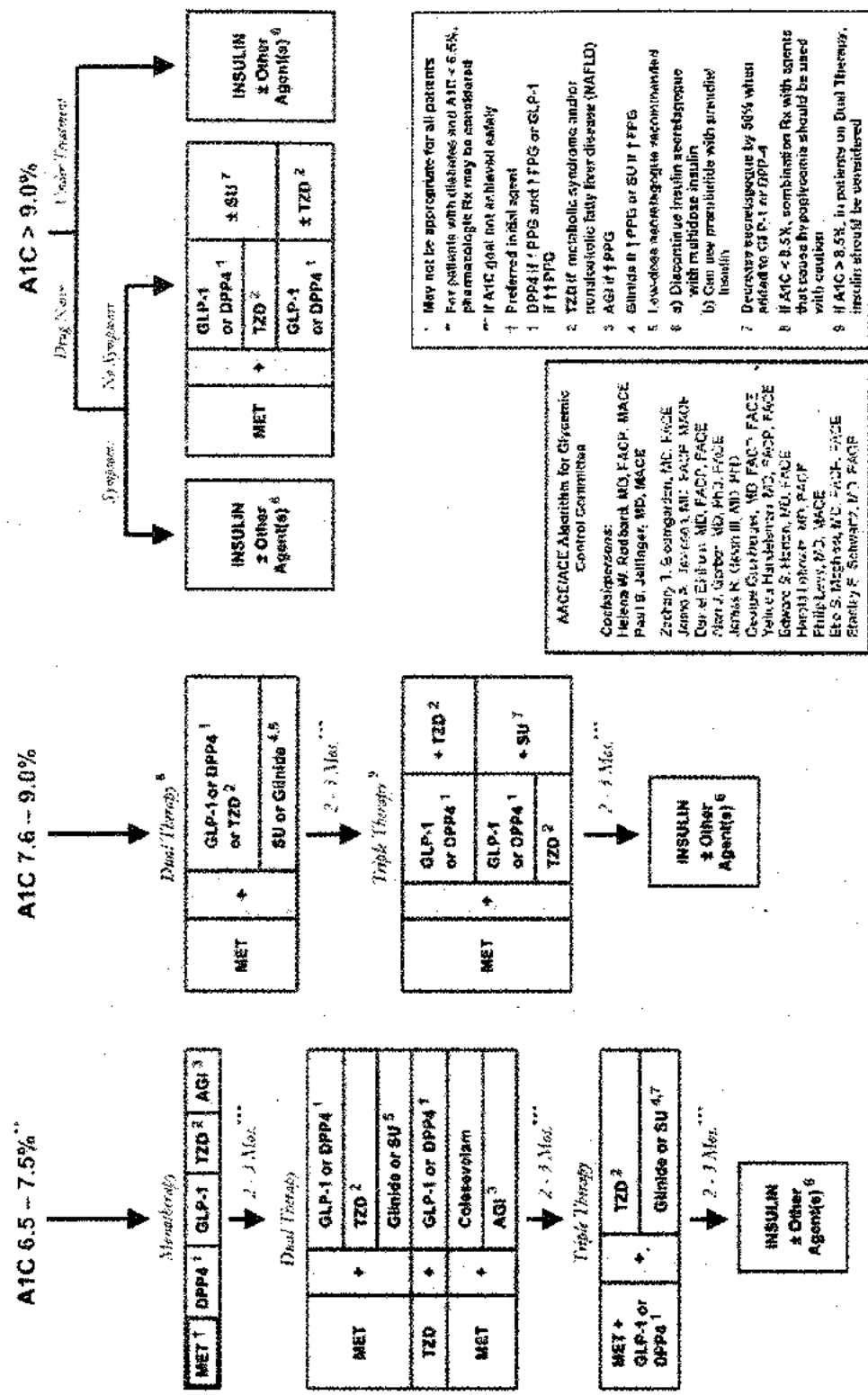




# AACE/ACE DIABETES ALGORITHM For Glycemic Control

**A1C Goal ≤ 6.5%**

## LIFESTYLE MODIFICATION



**AACE/ACE Algorithm for Glycemic Control Committee**

*Coauthors:*  
 Helena W. Rodbard, MD, FACP, MACE  
 Paul B. Jellinger, MD, MACE  
 Zachary T. Isingradin, MD, FACE  
 James S. Jackson, MD, FACP, MACH  
 Carl E. Johnson, MD, FACP, FACE  
 Alan J. Lambert, MD, PhD, FACE  
 Thomas R. Glessner III, MD, PhD  
 Devendra Gupta, MD, FACP, FACE  
 Yelena Hantselman, MD, FACP, FACE  
 Robert S. Hirsch, MD, FACE  
 Philip Hirsch, MD, FACP  
 Philip Levy, MD, MACE  
 Eric S. Mitchell, MD, FACP, FACE  
 Stanley F. Schwartz, MD, FACP

- 1 May not be appropriate for all patients
- 2 For patients with diabetes and A1C < 6.5%, pharmacologic Rx may be considered
- 3 If A1C goal not achieved easily
- 4 Preferred initial agent
- 5 DPP4 if PPS and T FPG or GLP-1 if T FPG
- 6 TZD if metabolic syndrome and/or nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD)
- 7 AGI if PPG
- 8 Glinide if PPS or SU if PFG
- 9 Low-dose acetylcholinergic recombination
- 10 a) Discontinue insulin secretagogue with multidose insulin  
b) Can use insulin with insulin/insulin analog
- 11 Deventer secretagogue by 50% when added to GLP-1 or DPP4
- 12 If A1C < 8.5%, combination Rx with agents that cause hypoglycemia should be used with caution
- 13 If A1C > 8.5% in patients on Dual Therapy, insulin should be considered



## Một số chữ viết tắt tiếng Anh

**AACE** = American Association of Clinical Endocrinologists; **A1C** = hemoglobin A1c; **ACCORD** = Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes; **ACE** = American College of Endocrinology; **ADA** = American Diabetes Association; **ADVANCE** = Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation; **AGIs** =  $\alpha$ -glucosidase inhibitors; **DCCT/EDIC** = Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications; **DPP-4** = Dipeptidyl-peptidase-4; **EASD** = European Association for the Study of Diabetes; **FDA** = US Food and Drug Administration; **GLP-1** = Glucagonlike peptide-1; **LDL** = Low-density lipoprotein; **PROACTIVE** = Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events; **RCTs** = Randomized controlled trials; **RECORD** = Rosiglitazone Evaluated for Cardiovascular Outcomes in Oral Agent Combination Therapy for Type 2 Diabetes; **SMBG** = self-monitoring of blood glucose; **TZDs** = Thiazolidinediones; **UKPDS** = United Kingdom Prospective Diabetes Study; **VADT** = Veterans Affairs Diabetes Trial.

### *Mục tiêu của HbA1C (A1c)*

Cơ sở của việc lấy mục tiêu của A1c là 6,5% được trích dẫn trong khuyến cáo của AACE về ĐTĐ (2007). ACCORD và VADT đã xác nhận rằng, nồng độ HbA1c càng thấp sẽ giảm nguy cơ cả hai biến chứng mạch máu lớn và nhỏ. Những phân tích gộp lớn gần đây của 5 thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên tiến cứu (prospective randomized controlled trials) đã chứng minh giảm có ý nghĩa các biến cố mạch vành liên quan với A1c 6,6% so với 7,5%. Những NC này cũng đã chỉ ra rằng, nguy cơ các biến cố tim và tử vong thường gặp hơn ở những BN có những cơn hạ đường huyết (đặc biệt hạ đường huyết nặng), và tỷ lệ giữa thuận lợi/nguy cơ càng giảm với thời gian bị ĐTĐ. Vì vậy, một số tác giả cho rằng, áp dụng biện pháp điều trị tích cực có thể chống chỉ định tương đối ít nhất đối với những BN bị bệnh ĐTĐ có thời gian trên 12 năm (VADT). Trong NC của ACCORD cũng đã ghi nhận, điều chỉnh nhanh và mạnh quá mức trong điều trị có thể là nguyên nhân làm tăng nguy cơ tim mạch. Mức độ A1c đã

được chứng minh liên quan rất chặt với nồng độ trung bình glucose, nhưng mối liên quan này cũng bị ảnh hưởng bởi một số yếu tố như: bệnh của hemoglobin, thiếu máu do tan huyết, tỷ lệ khác nhau của glycation theo từng cá thể, di truyền, và chất lượng khác nhau của phương pháp của từng labo.

### **\* Sắp xếp nồng độ A1c**

Thành phần quan trọng của sơ đồ hướng dẫn điều trị bệnh ĐTD của AACE/ACE là căn cứ vào nồng độ HbA1c (A1c). Nếu BN có A1c là 7,5% hoặc thấp hơn, BN này có khả năng đạt được A1c 6,5% bằng đơn trị liệu. Nếu đơn trị liệu thất bại để đạt được mục tiêu trên, có thể chuyển sang điều trị phối hợp 2 loại thuốc, sau đó 3 loại, cuối cùng là bắt đầu điều trị bằng Insulin phối hợp hoặc không phối hợp với thuốc uống. Cụ thể như sau:

(1) Nếu BN có A1c từ 7,6% đến 9% thường bắt đầu điều trị bằng phối hợp 2 loại thuốc uống, vì đơn trị liệu sẽ không đạt được mục tiêu. Nếu thất bại sẽ chuyển sang phối hợp 3 loại thuốc, sau đó là, có thể phối hợp hay không phối hợp với thuốc uống.

(2) Nếu BN có A1c > 9%, khả năng A1c đạt được 6,5% là rất nhỏ, ngay cả khi đã phối hợp 2 loại thuốc. Nếu BN không có triệu chứng lâm sàng, có thể bắt đầu điều trị phối hợp 3 loại thuốc, ví dụ, trên cơ sở phối hợp metformin và incretin mimetic hoặc DPP-4 inhibitor, kết hợp với sulfonylurea hoặc TZDs. Tuy nhiên, nếu BN có triệu chứng lâm sàng, hoặc đơn điều trị đã thất bại bắt đầu điều trị insulin, có phối hợp hay không phối hợp với thuốc uống.

(3) Khi điều trị bằng insulin có thể áp dụng bất kỳ trong các tiếp cận sau đây:

- Insulin nền, chỉ định long-acting insulin analogue (glargine, detemir), xu hướng chung cho ngày 1 lần.

- Insulin trộn sẵn (premixed insulin), chỉ định rapid-acting analogue và protamine (NovoLog Mix, Humalog Mix), cho tiêm 2 lần/ngày lúc ăn sáng và ăn tối, nhưng thường vào những bữa ăn chính.

- Insulin nền-bolus hoặc tiêm nhiều lần trong ngày bằng rapid-acting insulin analogue - aspart (NovoLog), Lispro (Humalog), hoặc glulisine (Apidra) - cùng với long-acting insulin analogue glargine (Lantus) hoặc detemir (Levemir).

- Chế độ insulin vào các bữa ăn (prandial insulin regimen), cho rapid-acting insulin analogue, mà không phải các insulin nền hoặc long-acting insulin analogue. Phác đồ này có thể được áp dụng nếu BN đang được điều trị bằng thuốc hạ cảm insulin (như metformin) đã có thể kiểm soát được đầy đủ đường máu lúc đói.

- Các tác giả khuyến cáo không sử dụng regular human insulin, cũng không sử dụng NPH insulin, vì những loại insulin này khó dự đoán được thời gian tác dụng đầy đủ, và không bắt chước được tác dụng sinh lý bình thường của insulin, nếu có thì liều cần thiết để kiểm soát đường huyết thường có nguy cơ gây hạ đường huyết.

### ***Điều trị BN ĐTD có nồng độ A1c từ 6,5% đến 7,5%***

- Đơn trị liệu: đối với BN có A1c trong khoảng 6,5-7,5% có thể đơn trị liệu để đạt được A1c 6,5%, trong trường hợp này, metformin, TZDs, DPP-4 inhibitor, và alpha-glucosidase inhibitors (AGIs) được khuyến sử dụng. Vì tính an toàn và hiệu quả của nó, metformin là thuốc nền tảng trong đơn trị liệu và là thuốc thích hợp nhất được chọn đầu tiên trong đơn trị liệu, tuy nhiên thuốc này cũng phải chú ý tới các chống chỉ định như bệnh nhân có bệnh thận, bệnh gan, rối loạn tiêu hóa, hoặc có nguy cơ toan hóa tăng acid lactic.

Một số BN ĐTĐ A1c < 6,5% có thể xem xét điều trị bằng thuốc, không nên chỉ định các loại sulfonyleurea. Sulfonyleurea có thể mạnh hơn metformin, TZDs, DPP-4 inhibitor hoặc AGIs, nhưng thời gian tác dụng tương đối ngắn, hay gây hạ đường huyết, tăng cân, đặc biệt với những BN ít hiểu biết về thuốc.

Bốn loại thuốc được khuyến cáo để điều trị cho BN ĐTĐ có A1c từ 6,5% - 7,5% nguy cơ gây hạ đường huyết rất thấp, đặc biệt khi chỉ điều trị một mình. TZDs đòi hỏi một vài tuần để đạt được tác dụng tối đa, tác dụng của nó giảm dần sau khi ngừng thuốc. Những BN có triệu chứng kháng insulin, hoặc hội chứng chuyển hóa, hoặc BN bị bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu, chỉ định TZDs là thích hợp. Nếu đơn trị liệu không đạt hiệu quả sau khi đã điều chỉnh liều, cho BN điều trị phối hợp 2 loại thuốc.

– Điều trị phối hợp 2 loại thuốc (Dual therapy).

Metformin vẫn là thuốc chủ yếu điều trị phối hợp trong hầu hết BN. Khi chống chỉ định metformin, nhóm TZDs có thể là thuốc cơ bản để phối hợp với thuốc khác, vì TZDs và metformin đều có tác dụng tăng nhạy cảm insulin. Thuốc thứ 2 để điều trị phối hợp là incretin mimetic, DPP-4 inhibitor, glinid, hoặc sulfonyleurea. Các thuốc này được chọn như sau: incretin, DPP-4 inhibitor hoặc thuốc kích thích tiết insulin như glinid và sulfonyleurea. GLP-1 agonist và DPP-4 inhibitor an toàn hơn glinid hay các thuốc nhóm sulfonyleurea về nguy cơ hạ đường huyết, mặc dù nguy cơ tác dụng phụ về tiêu hóa (có lúc không phải thường xuyên), và phải tiêm ngày 2 lần, GLP-1 có tác dụng giảm đường huyết sau ăn, 30% giảm cân. DPP-4 inhibitor uống 1 lần/ngày, dung nạp tốt và không có tác dụng nhiều trên giảm cân. Glinid tương đối thích hợp hơn so với sulfonyleurea vì sự cần thiết hơn kiểm soát đường huyết sau ăn ở những BN có A1c < 7,5% và với tính an toàn tương đối của nó. Phối hợp TZD và metformin đã được sử dụng rộng rãi trong thời gian vừa qua vì những hiệu quả mà nó mang lại, tuy nhiên, sự phối hợp này cũng có nhiều tác dụng không mong muốn, nhiều nhà lâm sàng

vẫn thích công thức phối hợp này hơn vì nó không gây hạ đường huyết và dễ điều chỉnh nồng độ đường huyết không ổn định. Công thức điều trị phối hợp hai loại thuốc khác như:

Metformin + colesevelam

Metformin + AGIs:

Công thức phối hợp này an toàn và rất ít gây hạ đường huyết và khả năng của colesevelam là làm giảm nồng độ LDL.C, mặc dù công thức này cũng có một số tác dụng phụ trên tiêu hóa.

Nếu như công thức phối hợp hai loại thuốc uống thất bại sau khi đã được chỉnh liều với liều tác dụng tối đa của thuốc, chuyển sang điều trị phối hợp 3 loại thuốc.

Điều trị phối hợp 3 loại thuốc.

Có sáu cách phối hợp 3 loại thuốc như sau:

1. Metformin + GLP-1 agonist + TZD
2. Metformin + GLP-1 agonist + Glinid
3. Metformin + GLP-1 agonist + Sulfonylurea
4. Metformin + DPP-4 inhibitor + TZD
5. Metformin + DPP-4 inhibitor + Glinid
6. Metformin + DPP-4 inhibitor + Sulfunilurea

Vì tính an toàn và hiệu quả của nó, metformin vẫn là thuốc chủ đạo trong công thức điều trị phối hợp này, trừ khi có chống chỉ định đối với metformin.

GLP-1 agonist, exenatid là thuốc thứ hai thích hợp vì tính an toàn, gần như không gây hạ đường huyết, vì tác dụng kích thích tiết insulin của nó phụ thuộc vào glucose, và nó còn có tác dụng làm giảm cân, nó cũng có khả năng ức chế tiết glucagon, tăng chán ăn, và làm chậm trống dạ dày. Tuy nhiên, phải chú ý khả năng kết hợp exenati với viêm tụy, cho nên cần tránh chỉ

định exenati cho những BN có tiền sử viêm tụy. Nhưng những phân tích từ nhiều dữ liệu lớn hiện nay đã cho thấy tỷ lệ không lớn lắm về viêm tụy ở BN ĐTĐ điều trị bằng exenatid so với tỷ lệ mới mắc thật sự viêm tụy ở BN ĐTĐ. Thuốc thứ ba trong công thức phối hợp này có thể chọn là TZD, glinid hoặc sulfonyleurea, các thuốc này khi phối hợp cần lưu ý để giảm thấp nhất nguy cơ hạ đường huyết.

– Điều trị bằng Insulin:

Khi điều trị bằng phối hợp 3 loại thuốc thất bại, không đạt được kiểm soát đường huyết, chứng tỏ khả năng tiết insulin của tụy đã kém, do vậy điều trị bằng insulin là cần thiết, có thể điều trị bằng insulin nền (basal), insulin trộn sẵn (premixed insulin), tiêm theo bữa ăn (prandial), hoặc tiêm insulin nền kết hợp với tiêm từng mũi (basal-bolus insulin). Không phối hợp với exenatid và DPP-4 inhibitor với insulin. Các thuốc như colesevelam và AGIs không có hiệu quả. Sulfonyleurea và glinid cũng sẽ ngừng khi điều trị prandial insulin, bởi vì, điều chỉnh glucose máu sau ăn thường được điều chỉnh tốt hơn bằng rapid-acting insulin analogue, hoặc premixid insulin. Phối hợp TZD với insulin có thể làm tăng cân, giữ nước, tăng nguy cơ suy tim ứ trệ, tăng nguy cơ gãy xương ở cả nam và nữ. Mặc dù vấn đề đang được tranh cãi, một số thử nghiệm lâm sàng gần đây như Advance, VADT, ACCORD đã chứng minh không tăng nguy cơ tử vong khi điều trị bằng rosiglitazon, và Proactive trial đã chứng minh tác dụng có lợi rất ít của pioglitazon đối với các biến cố tim mạch. Nhìn chung, metformin là thuốc được sử dụng thông thường nhất và an toàn khi phối hợp với insulin.

– Điều trị insulin nền (basal insulin). Ở Hoa Kỳ, long-acting insulin là thuốc đầu tiên trong các loại insulin được chọn, Insulin glargin và insulin detemir là các loại insulin có thời gian tác dụng dài hơn human NPH insulin, vì đỉnh tác dụng của chúng vừa phải (hầu như không có đỉnh) và ổn định từ ngày này sang ngày khác, nguy cơ hạ đường huyết thấp. Điều trị bằng

insulin nên nói chung khởi đầu với liều thường thấp tùy từng trường hợp BN (thường 10 đơn vị), tăng (1-3 đơn vị) cứ 2-3 ngày một lần nếu nồng độ đường máu khi đói chưa đạt được mục tiêu điều trị, ngược lại, liều insulin giảm xuống nếu đường máu khi đói giảm dưới ngưỡng cho phép.

- Điều trị bằng insulin trộn sẵn (premixed insulin): cũng nhiều trường hợp bắt đầu điều trị bằng premixed insulin analogues (lispro-protamine hoặc aspart-protamine). Khi bắt đầu điều trị tiêm vào bữa ăn chính trong ngày (typically, dinner), sau đó bổ sung lần tiêm khác vào bữa ăn chính gần đó. Liều insulin trước bữa ăn sáng được điều chỉnh bằng lượng đường máu trước bữa ăn tối (dinner), liều insulin trước bữa ăn chiều được điều chỉnh trước hết bằng định lượng đường huyết lúc đói ngay tiếp sau đó. Thường tiêm 2 lần/ngày hơn là tiêm 4 lần như khi điều trị theo công thức basal-bolus insulin. Tuy nhiên, nhìn chung khi điều trị bằng premixid-insulin BN có thể có cuộc sống tương đối ổn định, và cũng có thể có nguy cơ cao hạ đường huyết. Nếu như không kiểm soát được đường huyết khi điều trị bằng công thức insulin nền, có thể chuyển sang điều trị bằng công thức premixed insulin tiêm ngày 2 lần.

- Điều trị theo công thức basal-bolus insulin (Basal-bolus insulin regiments). So với công thức điều trị premixed-insulin, công thức basal-bolus insulin ngày tiêm 4 lần thường có hiệu quả hơn, dễ điều chỉnh hơn đối với những BN có nhiều bữa ăn và thành phần carbohydrat thay đổi trong các bữa ăn. Nhìn chung, liều insulin trước bữa ăn cho người lớn có thể khởi đầu khoảng 5 đơn vị cho mỗi bữa ăn, hoặc khoảng 7% liều cả ngày của insulin nền. Liều insulin trước bữa ăn có thể điều chỉnh 2-3 đơn vị mỗi 2-3 ngày trên cơ sở theo dõi nồng độ đường máu 2 giờ sau ăn để tính nồng độ glucose trước bữa ăn cho bữa ăn sau đó. Liều insulin sẽ được điều chỉnh để đạt được kiểm soát tốt cả về A1c, đường máu trước và sau ăn.

- Điều trị bằng pramlintid:



Pramlintid là analogue của amylin tụy, được bổ sung như là bổ sung insulin vào các bữa ăn ở BN ĐTĐ týp 1, và có thể giúp cho BN ĐTĐ týp 2 kiểm soát đường huyết sau ăn, gồm một vài lần tiêm bổ sung được tính toán cẩn thận ngay trước các bữa ăn.

- Bơm tiêm insulin

Một số BN ĐTĐ týp 2 áp dụng công thức basal-bolus insulin thấy có lợi khi sử dụng bơm tiêm insulin (tiêm insulin dưới da liên tục - CSII). CSII có thể rất dễ điều chỉnh (uyên chuyên) tùy theo số lần ăn, bữa ăn thường hay thỉnh soạp, tập luyện, đi du lịch.

- Theo dõi đường huyết liên tục
- BN tự theo dõi đường huyết của bản thân mình
- Tái cung cấp thông tin để giáo dục BN

**Điều trị BN có A1c từ 7,6 - 9%**

- Điều trị phối hợp hai loại thuốc (Dual therapy)

Có 5 cách sau đây điều trị phối hợp hai loại thuốc cho BN có A1c trong giới hạn này:

Metformin + GLP-1 agonist

Metformin + DPP-4 inhibitor

Metformin + TZD

Metformin + Sulfonylurea

Metformin + Glinid

Metformin lại là thuốc nền tảng để điều trị vì sự an toàn, cơ chế tác dụng của nó, và tác dụng nhạy cảm insulin. Thông thường, GLP-1 agonist hoặc DPP-4 inhibitor là những thuốc thứ 2 thích hợp khi xét về tính an toàn và hiệu quả khi phối hợp với metformin. GLP-1 agonist được chọn nhiều hơn DPP-4 inhibitor vì tác dụng giảm đường huyết sau ăn tốt hơn, và tác dụng giảm

muốn của chúng làm tăng cân, giữ nước, suy tim ứ trệ và gãy xương. Sulfonylurea và glinid nằm ở vị trí cuối vì nguy cơ cao gây hạ đường huyết nhiều hơn. Vị trí tương đối với sulfonylurea và glinid là quay lại so sánh với vị trí của chúng trong điều trị phối hợp 2 loại thuốc cho BN có  $A1c \leq 7,5\%$ . Cũng có cần thiết cho hiệu lực hạ đường huyết mạnh hơn đối với sulfonylurea trong giới hạn từ 7,6% - 9,0%.

- Phối hợp 3 loại thuốc (Triple therapy).

Khi điều trị phối hợp 2 loại thuốc không đạt hiệu quả, sẽ được bổ sung thuốc thứ ba. Có 5 cách phối hợp như sau:

Metformin + GLP-1 agonist + TZD

Metformin + DPP-4 inhibitor + TZD

Metformin + GLP-1 agonist + Sulfonylurea

Metformin + DPP-4 inhibitor + Sulfonylurea

Metformin + TZD + Sulfonylurea

Các thuốc khi phối hợp cũng phải chú ý tác dụng không mong muốn như đã trình bày ở các phần trên.

- Điều trị bằng insulin:

Cũng tương tự như trong phần đã trình bày trên ở những BN có  $A1c$  từ 6,5 - 7,5%. Khi chuyển chế độ điều trị từ chế độ phối hợp 3 loại thuốc sang chế độ điều trị bằng insulin, thông thường phải ngừng một hoặc nhiều loại thuốc đang uống. Sử dụng TZD hoặc sulfonylurea phối hợp với insulin thường gây nguy cơ tăng cân và giữ nước. Những BN có nguy cơ, TZD có thể hoặc làm nặng hơn suy tim ứ trệ, tăng nguy cơ gãy xương ở cả nam và nữ. Cả GLP-1 agonist và DPP-4 inhibitor không được phối hợp với insulin. Như vậy, chỉ có metformin là thuốc được chỉ định để phối hợp với insulin ở BN ĐTĐ tít 2. Nếu thấy công thức điều trị premixid hoặc basal-bolus insulin là cần thiết để đạt được mục tiêu, các thuốc kích thích tiết insulin cần phải

ngừng. Chỉ định pramlintid cũng có thể được cân nhắc cho những BN có tăng đường huyết sau ăn kéo dài.

### **Điều trị BN có A1c trên 9%**

– Điều trị phối hợp:

Đối với những BN ít hiểu biết về thuốc có A1c > 9%, không tin là có thể đạt được mục tiêu A1c xuống dưới hoặc bằng 6,5% cho dù phối hợp 2 hay 3 loại thuốc (trừ insulin). Nếu BN không có triệu chứng, đặc biệt bệnh ĐTĐ mới được chẩn đoán, có thể đề phòng suy chức năng tế bào beta nội sinh bằng công thức điều trị phối hợp 2 hoặc 3 loại thuốc có thể đạt được hiệu quả. Có 8 cách phối hợp điều trị như sau:

Metformin + GLP-1 agonist

Metformin + GLP-1 agonist + Sulfonylurea

Metformin + DPP-4 inhibitor

Metformin + DPP-4 inhibitor + Sulfonyurea

Metformin + TZD

Metformin + TZD + Sulfonylurea

Metformin + GLP-1 agonist + TZD

Metformin + DPP-4 inhibitor + TZD

Nếu BN có triệu chứng lâm sàng như uống nhiều, đái nhiều, sút cân, hoặc có BN đang được điều trị bằng các công thức tương tự như đã kể trên mà thất bại, phải chuyển sang điều trị bằng insulin ngay không được chậm trễ.

– Điều trị bằng insulin:

Cũng như công thức đã được trình bày trên.

### **Chú ý:**

– Khi điều trị bằng insulin đã đạt được mục tiêu, có thể điều chỉnh để thay thế dần thuốc viên uống theo công thức phối hợp 2 hoặc 3 loại thuốc như đã trình bày trên, nếu ổn định có thể thay thế thuốc uống hoàn toàn cho insulin.

- Chú ý biến chứng hạ đường huyết cho mọi công thức điều trị.

**Bảng 3.17. Mục tiêu điều trị theo WHO 2002.**

Chỉ số	Đơn vị	Tốt	Khá	Kém
Glucose máu:	mmol/l			
- Lúc đói		4,4 - 6,1	7,0	> 7,0
- Sau ăn		4,4 - 8,0	10,0	> 10,0
HbA1c	%	< 6,5	6,5 - 7,5	> 7,5
HA	mmg	<130/80	> 130/80 - < 140/90	>140/90
BMI	kg/(m) <sup>2</sup>	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

## **Chương 4. BIẾN CHỨNG ĐÁI THÁO ĐƯỜNG**

---

### **1. HÔN MÊ DO NHIỄM TOAN CETON Ở BỆNH ĐTD**

#### **1.1. Đại cương**

Tình trạng nhiễm toan tăng ceton là rối loạn chuyển hóa nặng trong bệnh ĐTD vì thiếu insulin nghiêm trọng.

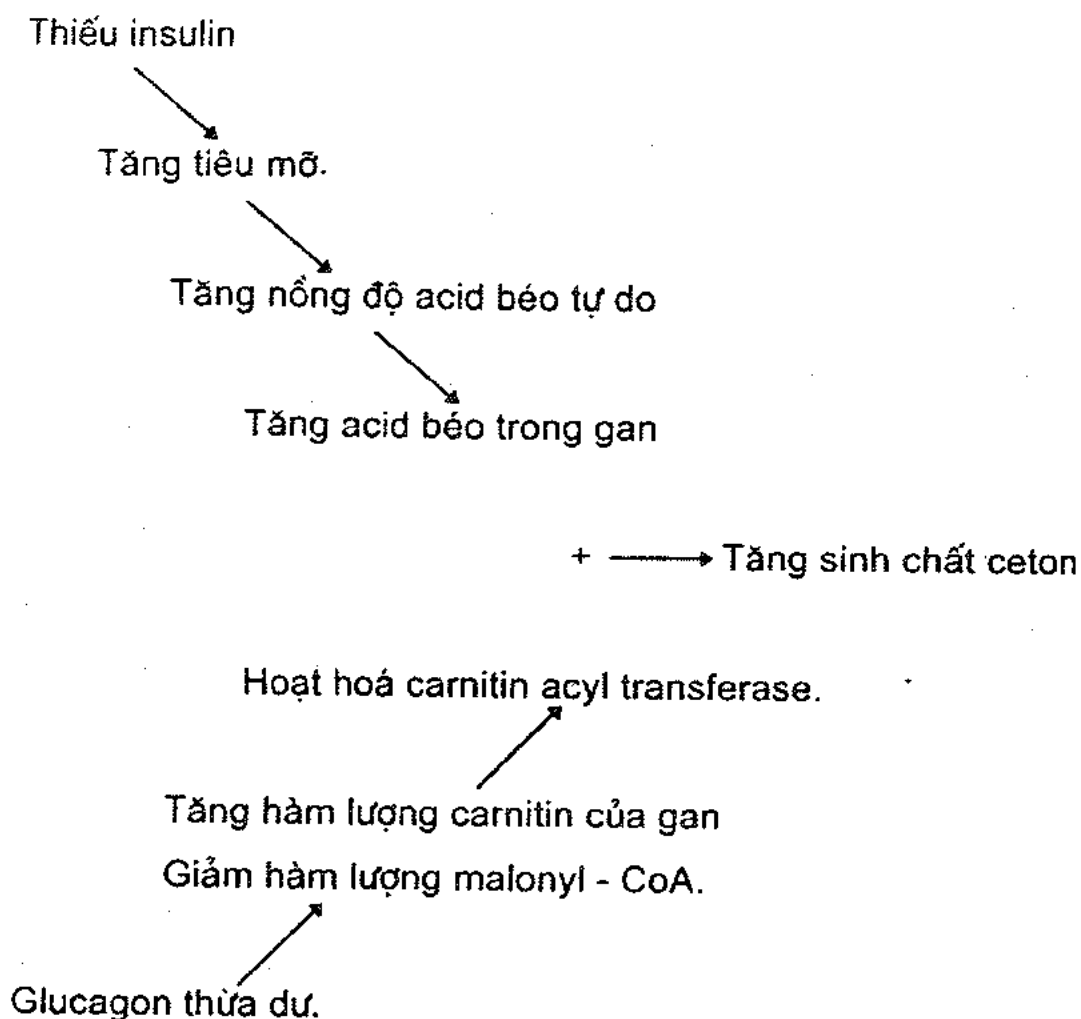
##### **1.1.1. Nguyên nhân và những yếu tố thuận lợi**

- Bệnh nhân bị bệnh ĐTD nhưng không được điều trị.
- Liều lượng insulin điều chỉnh không kịp thời do không được kiểm tra thường kỳ.
- Bệnh nhân tự động giảm liều hay ngừng hẳn insulin mà không có lời khuyên của thầy thuốc.
- Thay đổi chế độ ăn, uống rượu.
- Phát sinh hiện tượng kháng insulin, tình trạng sau hạ glucose máu.
- Ở những bệnh nhân có diễn biến lâm sàng không ổn định.
- Nôn, tiêu chảy do các bệnh đường tiêu hóa hay do các bệnh thần kinh tinh thần.
- Do nhiễm khuẩn hoặc virus.
- Do có bệnh tim mạch (nhồi máu cơ tim, đột quy, viêm tắc động mạch).
- Có chấn thương tinh thần hoặc bị một bệnh ngoại khoa nào đó cần phải mổ.

- Có thai không có sự theo dõi quản lý của thầy thuốc.
- Uống một số thuốc có tác dụng làm tăng chuyển hóa glucose như glucocorticoid, các dẫn chất của thiazid...
- Nhiễm độc hormon giáp nặng.

### **1.1.2. Cơ chế sinh bệnh**

Tăng ceton trong hôn mê ĐTĐ đòi hỏi sự kết hợp hai yếu tố: thiếu insulin và tăng tương đối, tuyệt đối hàm lượng glucagon, thường xảy ra do ngừng dùng insulin hoặc có các stress như cảm xúc, nhiễm khuẩn, phẫu thuật... mặc dù vẫn dùng insulin. Trong trường hợp đầu, nồng độ glucose tăng lên sau khi ngừng insulin, trong trường hợp sau có vai trò của kích thích bởi adrenalin và hoặc nor - adrenalin; các chất này không những kích thích tăng tiết glucagon mà còn ức chế giải phóng số lượng nhỏ insulin tồn đọng, ở những bệnh nhân tít 1 ức chế cả sự vận chuyển glucose tới các tổ chức. Những sự thay đổi về hormon này có nhiều hậu quả nhưng có hai hậu quả quan trọng; đó là việc tăng sinh glucose tối đa và làm suy yếu việc sử dụng glucose, do đó gây tăng glucose máu trầm trọng. Glucagon làm cho tăng sinh glucose được dễ dàng vì làm giảm fructose 2 - 6 biphosphat, một chất trung gian có tác dụng kích thích phân hủy glucose thông qua hoạt hóa bởi men phosphofructokinase và đồng thời ức chế tăng sinh glucose thông qua ức chế fructose biphosphatase. Khi nồng độ fructose 2 - 6 biphosphat tụt thì hủy glucose bị ức chế, ngược lại tạo glucose lại được tăng cường. Kết quả cuối cùng là tăng glucose máu và gây ra bài niệu thẩm thấu dẫn tới giảm thể tích máu và tình trạng mất nước đặc trưng cho tăng ceton và nhiễm toan chuyển hóa máu. Các chất ceton có nguồn gốc từ tổ chức mỡ và gan sinh ra acetonacetat,  $\beta$  hydroxybutyrat.



**Sơ đồ 4.1. Cơ chế bệnh sinh tăng ceton.**

Để sản sinh ra hai chất này, gan cần có acid béo tự do để làm chất liệu và hoạt hoá quá trình oxy hóa các acid béo này bằng glucagon; sự phân hủy mỡ (lipolysis) được tăng cường khi thiếu insulin.

## 1.2. Lâm sàng

### 1.2.1. Triệu chứng

– Những triệu chứng về mức độ khác nhau về tri giác; từ ngủ gà đến hôn mê. Mức độ của rối loạn ý thức phụ thuộc vào

mức độ của tình trạng tăng thâm thấu và tình trạng nhiễm toan hệ thống thần kinh trung ương.

– Mất nước: khát, da nhăn nheo, hạ HA tư thế, nhịp tim nhanh.

– Tăng thông khí: từ thở nhanh vừa phải đến nhịp thở Kussmaul. Tình trạng tăng thông khí phụ thuộc vào mức độ toan chuyển hóa.

– Đau bụng và nôn cũng là những triệu chứng thường gặp, có thể do tình trạng toan hóa tăng ceton gây tổn thương nội tạng.

### **1.2.2. Cận lâm sàng**

- Tăng glucose máu > 16,7 mmol/l (> 300mg/dl).
- Tăng ceton máu.
- Nhiễm toan máu (pH máu động mạch < 7,3).
- Có glucose niệu và ceton niệu.
- Tăng urê và creatinin máu.
- Giảm K<sup>+</sup>, phospho và Na<sup>+</sup> máu.
- Tăng áp lực thẩm thấu.
- Rối loạn lipid máu.
- Tăng vừa phải acid lactic máu.
- Tăng amylase, creatinin phosphokinase và transaminase máu.

Tiền lượng rất dè dặt, tử vong ở người già còn cao 5 - 10%.

### **1.2.3. Xử trí**

#### **a. Mục tiêu điều trị**

- Dùng insulin đưa glucose máu xuống.
- Bổ sung nước.
- Điều chỉnh điện giải



## b. Xử trí

Nếu bệnh nhân hôn mê, những biện pháp thông thường phải tiến hành như sau:

- Phải đảm bảo thông đường thở.
- Đặt đường truyền tĩnh mạch, đồng thời lấy máu để gửi đi làm các xét nghiệm thường quy glucose, độ thẩm thấu, chức năng gan, thận, lấy nước tiểu tìm ceton niệu.
- Theo dõi qua monitor hay điện tim.
- Có thể tiêm vào tĩnh mạch dung dịch glucose 30% khoảng 25 - 30ml để chẩn đoán phân biệt giữa hôn mê do tăng hay hạ đường máu.
- Đặt catheter bàng quang và đặt ống thông hút dạ dày.
- Lấy máu động mạch để đo khí máu.

Khi đã chẩn đoán xác định được hôn mê nhiễm toan ceton do ĐTD, phải tiến hành điều trị ngay và theo dõi định kỳ các xét nghiệm sinh hóa 1 - 2 giờ/lần.

### • Giờ thứ 1

- Dịch truyền tĩnh mạch: phải cho 1 - 2 lít trong 2 giờ đầu. Dùng dung dịch NaCl 0,9% trừ trường hợp cần phải cho natri bicarbonat thì lượng dịch NaCl có thể ít hơn.
- Insulin: bất kỳ trường hợp nào cũng phải điều trị bằng insulin.
- Ngay lập tức, tiêm tĩnh mạch 40U insulin nhanh.
- Sau đó truyền liên tục tĩnh mạch liều 0,1 - 0,5 U/kg/giờ, tùy thuộc vào tình trạng nặng nhẹ của bệnh. Dịch truyền được chuẩn bị như sau: 50U insulin nhanh + 500ml NaCl 0,45% hay 0,5%, như vậy sẽ có 0,1U insulin trong 1ml dịch: trước khi truyền cho 50ml dịch tráng hệ thống dây truyền.

Nếu vì một lý do nào đó không truyền vào tĩnh mạch được, thì cho tiêm insulin vào bắp thịt với liều 0,15U/kg. Tuy nhiên, tiêm bắp thịt không thuận lợi vì insulin khó hấp thu nên tác dụng cấp cứu phần nào bị hạn chế.

Chú ý: khi truyền insulin cần phải kiểm tra glucose, pH, điện giải trong máu sau 1 giờ điều trị để điều chỉnh liều.

– Cân bằng kali: nếu  $K^+$  ở xét nghiệm đầu tiên < 4mmol/l thì cho kali chlorua 15% vào trong dịch truyền 10 ml/giờ, < 3 mmol/l thì cho 20 ml/giờ.

– Natri bicarbonat: nếu xét nghiệm pH máu đầu tiên < 7, bệnh nhân rất mệt, cho truyền dung dịch 8,4% liều 50 - 100ml.

#### • Giờ thứ 2

– Dịch truyền: tiếp tục truyền dịch NaCl 0,9% với tốc độ 1000ml/giờ, trừ trường hợp cần truyền natri bicarbonat để phục hồi pH máu.

– Insulin: tiếp tục truyền insulin tĩnh mạch (hoặc tiêm bắp thịt nếu không truyền được) với liều như giờ thứ nhất. Nếu cuối giờ thứ nhất, glucose máu giảm không đáng kể thì lại cho vào tĩnh mạch 40U insulin nhanh.

Kiểm tra lại glucose, pH và điện giải trong máu.

– Kali: điều chỉnh bằng kali chlorua nếu  $K^+$  máu còn thấp.

– Natri bicarbonat: nếu pH còn < 7, cho natri bicarbonat như giờ thứ nhất.

#### • Các giờ tiếp theo

– Dịch truyền: cho dung dịch NaCl 0,45% liều 300 - 400ml/giờ. Khi glucose máu giảm xuống 17mmol/l (< 300 mg/dl), cho truyền dextrose 5% với tốc độ tương tự để duy trì nồng độ glucose máu 14 - 17mmol/l (250 - 300mg/dl) tránh tình trạng hạ glucose máu.

- Insulin: vì glucose máu đã giảm nên tốc độ truyền dịch có insulin được điều chỉnh theo kinh nghiệm của các tác giả như:

Insulin U/giờ = glucose máu (mg/dl): 150

Kiểm tra glucose máu, điện giải cứ 2 giờ/ lần.

- Kali: tiếp tục điều chỉnh theo kết quả xét nghiệm.

- Phosphat: từ giờ thứ ba, thứ tư bắt đầu cho bổ sung phosphat nếu như nồng độ chất này trong máu giảm xuống < 1mg/dl, cho với liều 3mmol/giờ bằng kali phosphat, giảm liều tùy theo nồng độ KCl trong dịch truyền. Theo dõi nồng độ  $Ca^{++}$  máu.

### c. Một số điều cần lưu ý

- Mục đích của điều trị phải đạt được: glucose máu ổn định khoảng 14 mmol/l (250 mg/dl), bicarbonat huyết tương 15mmol/l.

- Trong quá trình điều trị, tình trạng hạ glucose máu đạt được sớm hơn là tình trạng nhiễm toan.

- Điều trị bằng insulin tích cực (bằng truyền tĩnh mạch hay tiêm bắp thịt) phải tiếp tục cho đến khi điều chỉnh một cách ổn định tình trạng toan, chỉ khi đó mới chuyển insulin sang tiêm dưới da và chuyển việc bổ sung điện giải bằng đường uống, phục hồi lại bữa ăn cho bệnh nhân.

- Cần chú ý điều trị các bệnh hay những yếu tố bệnh lý kết hợp làm cho hôn mê tăng toan ceton nặng lên.

## 2. HÔN MÊ TĂNG ÁP LỰC THẨM THẤU Ở BỆNH ĐTD

### 2.1. Đại cương

Hôn mê ĐTD tăng áp lực thẩm thấu là biến chứng của bệnh ĐTD týp 2 ở người có tuổi, gây ra hội chứng mất nước quá nhiều

do tăng cao glucose máu và tăng bài niệu, bệnh nhân không uống đủ nước để bù lượng nước mất đi.

Đặc trưng ở loại hôn mê này là không có toan ceton, cơ chế chưa biết rõ. Nồng độ acid béo tự do trong huyết tương thấp hơn so với hôn mê do nhiễm toan ceton, do đó hạn chế hình thành ceton. Có thể cắt nghĩa hiện tượng này dựa trên nhận xét thấy nồng độ insulin trong máu tĩnh mạch của của các bệnh nhân ĐTD týp 2 cao hơn so với các bệnh nhân ĐTD týp 1 nên cản trở hoạt hóa hệ thống carnitin palmitoyltransferase của gan, hệ thống này có vai trò quan trọng trong oxy hóa các chuỗi dài fatty acyl - CoA thành các thể ceton trong các ty lạp của tế bào gan.

## **2.2. Lâm sàng**

### **2.2.1. Các yếu tố thuận lợi**

- Bệnh nhân mắc một bệnh khác như bệnh thận hoặc tim mạch.
- Sau thẩm phân màng bụng, thẩm phân máu, cho thức ăn có hàm lượng protein cao qua ống thông.
- Bệnh nhân đang điều trị bằng các thuốc: lợi tiểu thiazid, mannitol, thuốc ức chế cảm thụ bêta, phenytoin, chlorpromazin, corticoid và các thuốc giảm miễn dịch khác..., các thuốc này đều có khả năng làm giảm tiết insulin.
- Nhiễm khuẩn, chấn thương, phẫu thuật...

### **2.2.2. Triệu chứng**

Hôn mê tăng áp lực thẩm thấu thường gặp ở bệnh nhân có tuổi, thường không biết mình bị ĐTD, hoặc chỉ bị bệnh ở mức độ nhẹ.

Về lâm sàng, có thể có các triệu chứng sau:

- Tình trạng mất nước: da và niêm mạc khô, sút cân nhiều và nhanh, nhãn cầu mèm.

- Mất nhận cảm, hoặc có cơn co giật động kinh hay các dấu hiệu thần kinh khu trú, mức độ rối loạn ý thức phụ thuộc vào áp lực thẩm thấu huyết tương.

- Khi áp lực thẩm thấu huyết tương khoảng 350mosm/l, hôn mê có thể xảy ra.

- Các triệu chứng khu trú có thể do các yếu tố thuận lợi (như tai biến mạch máu não), nhưng cũng có thể là bệnh não do chuyển hóa vì tình trạng tăng thẩm thấu gây nên.

- Tử vong của hôn mê tăng osmol còn cao (> 50%), cao hơn hôn mê do nhiễm toan ceton vì thường xảy ra ở những người có tuổi có kèm theo nhiều bệnh khác.

### **2.2.3. Cận lâm sàng**

- Tăng áp lực thẩm thấu huyết tương > 320 - 350mosm/kg (bình thường 295mosm).

Có thể tính ước lượng áp lực thẩm thấu theo công thức:

$$\text{mosm/l} = [(\text{Na}^+ \text{ máu} + 13) \times 2] + (\text{glucose máu g/l} \times 5,5)$$

- Tăng glucose máu rất cao > 28mmol/l (> 500 mg/dl), cao hơn so với hôn mê do toan ceton.

- Tăng natri máu, càng tăng càng nặng, có thể tới 175 - 185mmol/l.

- Giảm kali máu và phospho máu.

- Không tăng ceton máu, không có tình trạng nhiễm toan chuyển hóa (pH máu động mạch > 7,3 và bicarbonat huyết thanh  $\geq$  18mmol/l), trừ trường hợp có toan hóa tăng acid lactic phối hợp.

- Trong nước tiểu: glucose niệu tăng, natri niệu giảm và kali niệu tăng (trong hôn mê do tăng toan ceton, natri niệu tăng).

Những rối loạn sinh hóa đi kèm có thể có:

- Tăng urê và creatinin máu, thường cao hơn so với hôn mê do nhiễm toan ceton do mất nước nặng.
- Tăng acid lactic nhẹ, phụ thuộc vào bệnh kèm theo hoặc do biến chứng.
- Rối loạn lipid máu ở những mức độ khác nhau.

### **2.3. Xử trí**

Nếu bệnh nhân bị hôn mê, các biện pháp cấp cứu tiến hành như trong hôn mê do nhiễm toan ceton.

#### **2.3.1. Mục đích của điều trị**

- Điều chỉnh tình trạng tăng áp lực thẩm thấu xuống  $< 315 \text{ mosm/l}$ .
- Đưa glucose máu xuống  $< 14 \text{ mmol/l}$  ( $< 250 \text{ mg/dl}$ ).
- Insulin được dùng cho tới khi các chỉ số trên đạt được.

#### **2.3.2. Xử trí**

##### **• Giờ thứ 1**

- Bổ sung dịch ngay: cho bệnh nhân uống nước và truyền dung dịch nhược trương, cần 2 – 3 lít trong 1 - 2 giờ đầu cho đến khi HA ổn định; không dùng dung dịch NaCl 0,9% vì làm tăng thêm natri máu mà dùng dung dịch NaCl 0,45% hoặc glucose 5% cho thêm insulin.

- Insulin: không cần dùng liều cao vì tăng glucose máu liên quan đến tình trạng mất nước; tiêm tĩnh mạch ngay 20U insulin nhanh, sau đó truyền tĩnh mạch với tốc độ 0,1 - 0,15U/kg/giờ, tùy thuộc vào mức độ glucose máu lúc bấy giờ. Pha dịch truyền như trong cấp cứu hôn mê tăng toan ceton. Nếu muốn tiêm bắp thịt thì cho 0,15U/kg insulin.

- Kali: nếu  $K^+$  máu thấp, cho kali chlorua 15% 10 - 20ml vào dây truyền dịch.

• *Giờ thứ 2*

- Dịch: tiếp tục truyền như giờ thứ nhất.

- Insulin: tiếp tục truyền hoặc tiêm bắp thịt căn cứ vào kết quả xét nghiệm.

- Kali: điều chỉnh nếu  $K^+$  máu còn thấp. Kiểm tra glucose, điện giải trong máu để điều chỉnh thích hợp.

• *Những giờ tiếp theo*

- Dịch: tiếp tục truyền dịch, dùng dung dịch NaCl 0,45% với tốc độ 400 - 700 ml/giờ tùy thuộc vào tình trạng mất nước. Có thể cho tới 6 - 8 lít trong 12 giờ. Nếu  $Na^+$  huyết thanh giảm xuống  $< 130\text{mmol/l}$  hoặc khi độ osmol huyết tương giảm  $< 320\text{mosm/l}$ , chuyển sang truyền dung dịch NaCl 0,9%.

- Khi glucose máu  $< 17\text{mmol/l}$  ( $< 300\text{mg/dl}$ ), cho truyền dung dịch dextrose 5% cùng với dung dịch NaCl 0,45% hay 0,9% để tránh phù não.

- Insulin: liều lượng và tốc độ truyền sẽ được điều chỉnh theo kinh nghiệm của nhiều tác giả:

Insulin U/giờ = glucose máu (mg/dl): 150

Liều tiêm bắp thịt: 10 - 20U insulin nhanh 4 giờ/lần.

- Kali: tiếp tục điều chỉnh căn cứ vào xét nghiệm.

- Phosphat: chỉ cho phosphat khi phosphat huyết thanh  $< 1\text{mg/dl}$ . Cho kali phosphat với tốc độ  $3\text{mmol/giờ}$  và giảm tùy thuộc vào nồng độ KCl trong dịch truyền.

Kiểm tra glucose, điện giải trong máu, áp lực thẩm thấu 2 - 3 giờ/lần cho tới khi tình trạng bệnh nhân ổn định.

### 3. HÔN MÊ TĂNG LACTAT HUYẾT Ở BỆNH NHÂN ĐTĐ. HÔN MÊ TĂNG LACTAT HUYẾT

#### 3.1. Nguyên nhân

- Do thiếu oxy tổ chức (hypoxia) vì bất kì nguyên nhân nào (suy tim, suy thở, thiếu máu, sốc, chảy máu v.v.).
- Do uống biguanid liều quá cao (sẽ phân hủy quá nhiều glycogen), do vậy acid lactic sẽ được tạo nên nhiều hơn (bình thường 5,6 - 12 mg%).
- Do không đủ insulin sẽ làm giảm hoạt tính enzym piruvat dehydrogenase của ty lạp thể, enzym này có tác dụng chuyển acid piruvic thành acetyl CoA do vậy sẽ xảy ra hiện tượng tích lũy acid piruvic và chuyển chúng thành acid lactic.

Những yếu tố tạo điều kiện làm tăng acid lactic máu là: STH, catecholamin và nhiều hormon khác. Khi các hormon này tiết quá nhiều sẽ hoạt hóa quá trình phân hủy glucose theo đường kỵ khí, giảm oxy hóa acid piruvic tăng chuyển chúng thành acid lactic.

Người ta cho rằng, tăng lactat huyết do điều trị bằng biguanid chủ yếu là do tác dụng ức chế của thuốc này trên chức năng bài tiết của thận đối với ion  $H^+$ , do đó sẽ làm mất cân bằng giữa khử và oxy hóa các cofactor, là những chất mang  $H^+$  ( $NADH: NAD^+$ ). Vì vậy sẽ làm rối loạn hiện tượng đi qua màng ty lạp thể của acid piruvic, và làm tăng chuyển chúng thành acid lactic, đưa đến tình trạng toan hóa tăng acid lactic.

Do tình trạng toan hóa nên bệnh nhân buồn nôn, nôn, cử động bất thường, thở kiểu Kusmaul, giảm tính hưng phấn và co bóp của cơ tim, nhịp tim chậm. Tác dụng co mạch và tác dụng điều nhịp (chronotropic) của catecholamin bị rối loạn là nguồn gốc gây nên tình trạng block các adrenergic receptor ở các mạch máu ngoại vi và tim, gây nên tình trạng sốc không hồi phục. Bệnh nhân có thể tử vong.



### 3.2. Lâm sàng

Hôn mê thường xảy ra nhanh, trong một vài giờ. Bệnh nhân buồn nôn, ngủ gà, nhợt nhạt, mất ý thức, thở kiểu Kusmaul, giảm thân nhiệt, hạ HA, trụy mạch, có những cử động bất thường, đái ít đến vô niệu. Không có mùi aceton qua hơi thở. Nồng độ glucose huyết và glucose niệu không cao lắm. Không tăng aceton huyết và ceton niệu. Giảm dự trữ kiềm, giảm bicarbonat và pH máu. Nồng độ lactat trong máu và tỷ lệ lactac/acid piruvat tăng.

Hôn mê tăng lactat huyết ở giai đoạn sớm (tăng lactac huyết mà chưa có triệu chứng lâm sàng), nồng độ acid lactic cao hơn 2 mmol/l (18mg%). Người ta cho rằng, tăng nồng độ lactat tới 7mmol/l hoặc cao hơn là tình trạng hôn mê nặng không hồi phục (bình thường acid lactic huyết 0,62 - 1,33mmol/l hoặc 5,6 - 12mg%).

### 3.3. Điều trị và dự phòng

- Dự phòng: cần theo dõi và kiểm tra thường xuyên bệnh nhân ĐTĐ lớn tuổi và bị các bệnh tim mạch, bệnh gan, thận, nghiện rượu... điều trị bằng biguanid.

- Chống toan hóa:

+ Truyền dung dịch natri bicarbonat 2,5%: 1 - 2 lít trong 24 giờ với tốc độ 336ml/giờ (liều cần thiết tính theo công thức ở phần hôn mê tăng ceton huyết).

+ Để kích thích chuyển acid lactic thành acid piruvic, truyền vào tĩnh mạch 50 - 100ml dung dịch xanh methylen 1% (liều 2,5mg cho 1kg trọng lượng cơ thể).

+ Cho thở oxy để chống tình trạng thiếu oxy tế bào.

+ Điều trị bằng insulin: cho 6 - 8 đơn vị insulin trong 500ml dung dịch glucose 5% truyền nhỏ giọt tĩnh mạch.

Khi cần thiết cho các thuốc trợ tim mạch. Nếu HA tụt cho các thuốc nâng HA.

## **4. NHIỄM KHUẨN Ở BỆNH NHÂN ĐTĐ**

Không có bằng chứng cho thấy có sự kết hợp giữa ĐTĐ và tăng nhạy cảm với nhiễm khuẩn. Tuy nhiên, rất nhiều nhiễm khuẩn đặc hiệu lại thường gặp nhất ở BN bị bệnh ĐTĐ, một số hầu như chỉ xảy ra ở BN ĐTĐ. Một vài chức năng về miễn dịch bị biến đổi như ức chế chức năng của các bạch cầu đa nhân, đặc biệt khi có tình trạng toan hóa do ĐTĐ. Tình trạng kết dính bạch cầu, hóa ứng động, thực bào cũng có thể bị rối loạn.

Hệ thống chống oxy hóa tham gia vào hoạt tính chống vi khuẩn cũng bị rối loạn, miễn dịch dịch thể bị hạn chế, nhưng đáp ứng với vaccin có thể bình thường, phản ứng da với các nghiệm pháp kháng nguyên và các biện pháp đánh giá chức năng tế bào T có thể bị hạn chế. Mặc dù vậy, những biến đổi in vitro không giải thích được đầy đủ trong các nghiên cứu lâm sàng. Nhiều bằng chứng đã cho thấy, cải thiện được tình trạng kiểm soát đường huyết sẽ cải thiện được chức năng miễn dịch. Ví dụ: tác dụng tiêu diệt các vi khuẩn trong tế bào có thể được cải thiện khi kiểm soát tốt tình trạng tăng đường huyết. Những BN ĐTĐ đã tiến hành phẫu thuật tim được truyền insulin, chức năng tế bào bạch cầu đa nhân trung tính tốt hơn những BN tiêm insulin ngắt quãng. Do vậy, nồng độ glucose máu phải được kiểm soát chặt ở những BN ĐTĐ bị nhiễm khuẩn.

### **4.1. Những nhiễm khuẩn thường gặp ở BN ĐTĐ**

#### **4.1.1. Nhiễm khuẩn đường hô hấp**

Không có bằng chứng cho thấy ĐTĐ là yếu tố nguy cơ độc lập đối với tăng tần số và mức độ nặng các nhiễm khuẩn thông thường ở đường hô hấp trên và dưới hay không, vì trong một nghiên cứu rất lớn về các viêm phổi thông thường, tỷ suất chênh

(OR) tử vong liên quan với ĐTD chỉ 1,3 (95% CI, 1,1-1,5). Một nghiên cứu hồi cứu thuần tập đã không xác định được ĐTD như là yếu tố nguy cơ độc lập quan trọng đối với tử vong ở thời điểm 30 ngày ở những BN lớn tuổi bị bệnh viêm phổi, tuy nhiên tính nhạy cảm với bệnh viêm phổi ở BN ĐTD thì đã được ghi nhận. Ở BN ĐTD thường tăng tỷ lệ nhiễm khuẩn do các vi khuẩn đặc biệt (như *Staphylococcus aureus*, vi khuẩn Gram âm và vi khuẩn lao. Nhiễm khuẩn do các vi khuẩn khác (như *Streptococcus pneumoniae* và *influenza virus*) thường làm tăng tỷ lệ bệnh và tăng tỷ lệ tử vong.

ĐTD là yếu tố nguy cơ gây nhiễm khuẩn huyết ở BN bị viêm phổi phế cầu và là nguyên nhân gây tử vong cao. BN ĐTD có đáp ứng bình thường với tiêm chủng vaccin phế cầu khuẩn, do vậy tiêm chủng vaccin là chiến lược dự phòng có hiệu quả và kinh tế. Có sự tương quan tăng tỷ lệ tử vong, tăng tỷ lệ mới mắc viêm phổi do vi khuẩn, tăng tình trạng toan hóa tăng ceton ở những BN ĐTD trong những vụ dịch viêm phổi do cúm (*Influenza pneumonia*). Khả năng thanh thải của các nhung mao phổi bị giảm ở những BN bị cúm, kết hợp với tỷ lệ tăng cao các *Staph.aureus* trong khoang mũi trong số BN ĐTD sẽ làm tăng tỷ lệ mới mắc bệnh viêm phổi do tụ cầu (*Staphylococcal pneumonia*). Các khuyến cáo đều khuyên nên tiêm phòng vaccin cúm và phế cầu cho tất cả BN bị ĐTD.

#### 4.1.2. Nhiễm khuẩn đường tiết niệu

Chẩn đoán nhiễm khuẩn tiết niệu.

Tiêu chuẩn chẩn đoán khi có những triệu chứng lâm sàng sau:

- Lâm sàng:
- + Hội chứng nhiễm khuẩn: sốt từ 37,5-38°, hoặc không sốt.
- + Hội chứng bàng quang: đái buốt, rát, đau, nước tiểu đục hoặc có máu, cảm giác đau tức trên khớp mu vệ, hoặc đau khi ấn vùng này.

- Cận lâm sàng:

+ Cấy khuẩn :  $\geq 10^5$  vi khuẩn trên 1ml nước tiểu. Soi tươi nước tiểu > 3 bạch cầu trên một vi trường. Có bạch cầu niệu > 10 bạch cầu/ml hoặc trên 5000 bạch cầu/ phút.

+ Chẩn đoán vị trí nhiễm khuẩn tiết niệu, tuy khó xác định bằng lâm sàng đơn thuần, thường được chia ra:

+ Nhiễm khuẩn tiết niệu thấp: hay gặp nhất là viêm bàng quang, viêm niệu đạo, tuy nhiên trên lâm sàng cũng khó phân định. Các triệu chứng thường gặp là: đái khó hoặc có cảm giác nóng rát trong hoặc sau khi đi đái, đái nhiều lần, đái buốt là những triệu chứng hay gặp trong viêm bàng quang. Nước tiểu có thể đục có máu, có mùi hôi. 50% viêm bàng quang cấp ở phụ nữ có đái ra máu đại thể hoặc vi thể. BN thường có cảm giác đau tức trên mu vệ hoặc có cảm giác tức khi ấn vùng hạ vị. Những BN đặt ống thông bàng quang thường không có cảm giác đái buốt, đái dắt, triệu chứng chủ yếu là đau, tức trên xương mu. Tình trạng toàn thân ít thay đổi. BN có thể có sốt hoặc không. Xét nghiệm soi tươi thường có bạch cầu niệu. Cấy khuẩn: mọc  $10^5$  vi khuẩn mọc/ml nước tiểu.

+ Nhiễm khuẩn tiết niệu cao: là viêm thận bể thận, áp xe thận. Các triệu chứng thường gặp của viêm thận bể thận cấp: sốt cao trên  $39^{\circ}\text{C}$ , rét run, sốt dao động, đau đầu, buồn nôn, mệt mỏi, đây là triệu chứng giúp phân biệt giữa nhiễm khuẩn tiết niệu trên và dưới. BN suy sụp nhanh, môi khô, lưỡi bẩn. Đau vùng hố thận một hoặc hai bên, đau có thể dữ dội hoặc đau âm ỉ. BN có thể đái ra mủ trong giai đoạn cấp, có thể có đái rất, đái khó trong giai đoạn đầu. Khi thăm khám có thể thấy thận to, rung thận dương tính. Xét nghiệm nước tiểu có tăng bạch cầu trong nước tiểu, cấy khuẩn  $\geq 10^5$  vi khuẩn / ml nước tiểu. Làm siêu âm thận, chụp X quang hoặc chụp cắt lớp vi tính để phát hiện thận to, ứ nước hoặc hình ảnh tổn thương thận khác.

Một vài nghiên cứu đối chứng đã chứng minh tỷ lệ nhiễm vi khuẩn niệu ở những phụ nữ bị ĐTD cao hơn những người không

bị ĐTĐ. ĐTĐ là yếu tố dự báo nguy cơ BN sẽ bị nhiễm khuẩn nặng hơn ở phần trên đường tiết niệu, chiếm tới 80% nhiễm khuẩn đường tiết niệu ở BN ĐTĐ các biến chứng do nhiễm khuẩn đường tiết niệu cũng thường xảy ra ở BN ĐTĐ hơn người không bị ĐTĐ.

+ Viêm bể thận cấp ở BN ĐTĐ:

Các triệu chứng lâm sàng viêm bể thận cấp ở BN ĐTĐ cũng giống như triệu chứng người không bị ĐTĐ, chỉ khác, nhiễm khuẩn cả hai thận thường gặp hơn ở BN ĐTĐ, nguyên nhân thường do nhiễm khuẩn ngược dòng *E coli* và các vi khuẩn Gram âm khác như *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus*. Phụ nữ thường bị nhiều hơn. Triệu chứng thường kết hợp với nhiễm khuẩn thấp đường tiết niệu.

Chụp ổ bụng thông thường có thể phát hiện được viêm thận bể thận khí thũng (Emphysematous infection). Đây là loại nhiễm khuẩn rất nặng, hầu như chỉ xảy ra ở BN ĐTĐ. Đặc điểm là sự xuất hiện khí trong mô thận và thận có thể bị hủy hoại hoàn toàn nếu không được điều trị tích cực bằng kháng sinh đặc hiệu đường tĩnh mạch. Trong đa số trường hợp, nguyên nhân chính là do *E coli*, các vi khuẩn Gram âm khác như *K. pneumoniae*, *E. aerogenes*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa* cũng là những nguyên nhân gây bệnh nhưng ít gặp hơn. Triệu chứng lâm sàng giống như viêm thận bể thận cấp hoặc áp xe thận. Chẩn đoán khi thấy khí trong nhu mô thận trên siêu âm, trên phim chụp hệ tiết niệu, đặc biệt trên CT. Scanner.

Điều trị bao gồm truyền dịch, kháng sinh truyền tĩnh mạch, khi đáp ứng kém với điều trị kháng sinh phải theo dõi để phát hiện những biến chứng như hoại tử nhú thận hoặc áp xe quanh thận, trong những trường hợp như vậy thường phải phẫu thuật dẫn lưu hoặc cắt thận. Tỷ lệ tử vong thường cao.

Những triệu chứng của hoại tử nhú thận như đau bụng, đau vùng hố thận, kèm theo sốt. Chẩn đoán bằng chụp X quang

bể thận ngược dòng (retrograde pyelography). Trong số những BN bị áp xe quanh thận 36% là BN bị ĐTD, hầu hết trong số BN này (80%) xảy ra như là biến chứng nhiễm khuẩn đường tiết niệu ngược dòng (ascending urinary tract infection) mà nguyên nhân do *Escherichia coli* hoặc các loại *Proteus*. Nhiễm trùng đường máu (hematogenous infection), thường gặp nhất là do *Staph. aureus* chiếm khoảng 20% còn lại. Mặc dù những triệu chứng lâm sàng khu trú như có khối ở vùng lưng hoặc vùng bụng đã được ghi nhận, nhưng tỷ lệ gặp chỉ dưới 25% trong các trường hợp. Thorley và CS nhấn mạnh rằng, sốt kéo dài trên 4 ngày sau khi đã điều trị kháng sinh mà triệu chứng lâm sàng không được cải thiện là yếu tố hữu dụng nhất để phân biệt giữa áp xe quanh thận với viêm bể thận chưa có biến chứng. Chẩn đoán được xác định bằng siêu âm hoặc chụp cắt lớp vi tính. Phẫu thuật để dẫn lưu và điều trị kháng sinh hệ thống là những biện pháp điều trị cơ bản.

ĐTD thường là yếu tố tiền đề cho nhiễm khuẩn đường tiết niệu nguyên nhân do nấm, đặc biệt loại *Candida*. Sự xâm nhiễm nấm ở đường tiết niệu thấp thường không gây hậu quả nghiêm trọng như viêm bàng quang (viêm bàng quang khí thũng), viêm bể thận, áp xe thận hoặc quanh thận. Ngược lại khi nhiễm khuẩn đường niệu cao và nhiễm khuẩn lan rộng đòi hỏi phải điều trị hệ thống. Khi có các triệu chứng lâm sàng hoặc đái ra mủ chúng tỏ có nhiễm khuẩn. Sự phân giải tự nhiên nấm đã xảy ra ở nhiều trường hợp. Loại bỏ các catheter bên trong (nếu có) là biện pháp đầu tiên phải làm. Cân nhắc lựa chọn phương pháp điều trị bao gồm: rửa bàng quang bằng amphotericin B, truyền tĩnh mạch amphotericin B đơn thuần hoặc fluconazol uống. Trong một nghiên cứu, tốc độ loại bỏ nhiễm nấm 6 ngày sau khi điều trị đạt kết quả cao hơn ở những BN được điều trị bằng fluconazol trong 4 ngày; hoặc truyền một lần tĩnh mạch amphotericin B hiệu quả hơn rửa bàng quang bằng amphotericin B trong 3 ngày. Một nghiên cứu khác, những BN được điều trị rửa bàng quang bằng amphotericin B có tốc độ loại

bỏ nhiễm khuẩn sau 2 ngày đạt kết quả cao hơn là BN được điều trị bằng flucanazol đường uống. Nhưng đường biểu diễn trong cả 2 nhóm tương tự nhau sau 1 tháng điều trị. Hiện nay, fluconazol là thuốc đang ưa dùng vì dễ sử dụng và tương đối ít nhiễm độc.

#### **4.1.3. Nhiễm khuẩn tổ chức phần mềm (Soft-tissue infections)**

Các nhiễm khuẩn bàn chân là nhiễm khuẩn tổ chức phần mềm thường gặp nhất ở BN ĐTĐ. Những biến chứng nặng thường gặp là: viêm tủy xương (osteomyelitis), hoại tử chi, tử vong. Phẫu thuật mở lấy tổ chức tủy và áp dụng nhiều biện pháp điều trị nhiễm khuẩn bàn chân phải được tiến hành tích cực.

Trong các nhiễm khuẩn tổ chức phần mềm không phải ở bàn chân, viêm cân mạc hoại tử (necrotizing fasciitis) là hết sức nghiêm trọng. Tỷ lệ tử vong do biến chứng này tới 40%. Nhiễm khuẩn bắt đầu trong khoang dưới da và lan dọc cân mạc, khu trú thường nhất là tay, chân và thành bụng. Viêm cân mạc hoại tử được phân loại: Típ 1 - nhiễm khuẩn nguyên nhân do phối hợp vi khuẩn kỵ khí với một hoặc nhiều các vi khuẩn ái khí thông thường khác. Típ 2- nguyên nhân do *Streptococci* nhóm A, kết hợp hoặc không kết hợp với *Staphylococci*. Có cách phân loại thuận lợi hơn cho lâm sàng: nhiễm một loại vi khuẩn như *Streptococci* (10% các trường hợp) hoặc nhiễm nhiều vi khuẩn Gram âm thông thường như *E. coli*, các vi khuẩn kỵ khí như *Bacterioides fragilis* hoặc các loại *Clostridium* (90% các trường hợp). Mức độ đau không phù hợp với mức độ nặng khám trên lâm sàng như đỏ da, sưng nề, phù mềm, có triệu chứng nhiễm độc hệ thống rõ. Muộn hơn, những thay đổi trên da rõ biểu hiện như bóng rộp kết hợp với mất cảm giác khu trú từng vùng là hậu quả của tắc mao mạch dưới da. Vết xước hoặc đóng vảy trên da cũng đã được nhấn mạnh, tiếng lép bép dưới da cũng thường thấy nhưng cũng chỉ gặp khoảng 50% trường hợp. Tổn thương ở tổ chức phần mềm có thể được xác định bằng chụp X quang thông thường hơn là khám lâm sàng. Trong một nghiên cứu,

phát hiện khí bằng chụp X quang ở 17 trong 21 BN ĐTD bị viêm cân mạc hoại tử (necrotizing fasciitis). Hoại thư của Fournier (Fournier "s gangrene) là thể viêm cân mạc hoại tử (necrotizing fasciitis) cơ quan sinh dục ngoài ở nam giới, nhiễm trùng thường xảy ra ở bìu dái, nhưng có thể lan tới dương vật, đáy chậu, thành bụng. Hoại thư bìu dái có thể xảy ra rất nhanh.

Chẩn đoán, đánh giá và điều trị khẩn cấp viêm cân mạc hoại tử là hết sức cấp bách. Kháng sinh phổ rộng truyền tĩnh mạch, phối hợp kháng sinh, phẫu thuật mở rộng và lấy các chất hoại tử, làm sạch tổn thương là những biện pháp hết sức cần thiết để giảm tỷ lệ tử vong.

#### **4.1.4. Những nhiễm khuẩn thường gặp ở BN ĐTD**

Viêm tai ngoài xâm lấn (Invasive otitis externa) rất hiếm gặp, nhưng là nhiễm khuẩn đe dọa lớn tới cuộc sống BN. *Pseudomonas aeruginosa* là vi khuẩn gây bệnh chủ yếu nhất trong mọi trường hợp. Đau không thuyên giảm, chảy mủ tai, giảm thính lực, không sốt là những triệu chứng đặc trưng, chẩn đoán thường muộn từ 6 - 8 tuần nếu như những triệu chứng này bị nhầm lẫn với viêm tai ngoài không xâm lấn, viêm tế bào nặng, phù ống tai với việc hình thành polypoid granulation tissue. Sự lây lan của nhiễm khuẩn có thể do viêm tủy xương (osteomyelitis) và tổn thương nội sọ (intracranial involvement).

Phải sớm cho BN khám chuyên khoa Tai - Mũi - Họng để nhanh chóng có chẩn đoán chính xác và điều trị kịp thời. Mở thông những tổ chức hoại tử và giải phóng những chất ứ đọng trong tổ chức vùng sâu, cấy bệnh phẩm và nhuộm Gram, sinh thiết để phát hiện ung thư biểu bì (epidermal carcinoma), chụp cộng hưởng từ hạt nhân (MRI) bằng gadolinium là phương pháp hữu ích để phát hiện sự lan rộng của tổ chức phần mềm (bao gồm viêm màng cứng (dural inflammation) và tổn thương xương. Gallium-67 single-photon-emission CT cũng đã được ghi



nhận là có lợi cho chẩn đoán sớm và theo dõi trong quá trình điều trị.

Điều trị: mở rộng nhiều lần vùng tai, nhỏ giọt tại chỗ thuốc antipseudomonal hoặc nhỏ acetic acid. Điều trị kháng sinh hệ thống chống *Pseud aeruginosa* trong 4 đến 6 tuần.

#### **4.1.5. Bệnh nấm mucor mũi-não (*Rhinocerebral Mucormycosis*)**

Khoảng 50% các trường hợp bệnh nấm mucor mũi não xảy ra ở BN ĐTD. Tình trạng toan hóa tăng ceton là yếu tố nguy cơ quan trọng nhất. Những nghiên cứu in vitro đã cho thấy có sự thiếu hoạt tính ức chế trong huyết thanh kháng lại *Rhizopus oryzae* ở BN ĐTD có toan hóa tăng ceton, chất này có tác dụng phục hồi điều chỉnh tình trạng toan hóa. Những biểu hiện sớm là: đau mắt hoặc đau mặt, ngạt mũi, có hoặc không tiết dịch. Muộn hơn, lồi mắt, phù kết mạc (chemosis) và những tổn thương hoại tử trên niêm mạc vòm miệng và mũi xuất hiện. Loét da hoại tử đen trên cuốn mũi có thể là bằng chứng quan trọng để chẩn đoán. Có thể có đau đầu lan tỏa, sốt, ngủ lịm (lethargy). Liệt cơ mắt hoặc mất thị lực do tổn thương thần kinh sọ não có thể đi cùng huyết khối xoang hang. Huyết khối động mạch cảnh hoặc tĩnh mạch cảnh có thể gây bán liệt.

Chẩn đoán bằng sinh thiết và nuôi cấy tổ chức hoại tử ống mũi hoặc vòm, mẫu lấy trực tiếp từ xoang có thể cần thiết. Cây khuẩn thường âm tính. Chụp cộng hưởng từ để phát hiện tổn thương ở xoang, mắt, xoang hang, hệ thần kinh trung ương.

Cần phẫu thuật mở rộng, dẫn lưu là rất quan trọng, kiểm soát tốt glucose máu, điều trị bằng amphotericin B là những biện pháp điều trị phối hợp quan trọng. Thuốc chống nấm Imidazol (fluconazol và itraconazole) không phải là thuốc được chọn để điều trị ban đầu.

#### 4.1.6. Nhiễm khuẩn khí thũng (*Emphysematous infections*)

Viêm túi mật (Cholecystitis).

Nhiễm khuẩn trong ổ bụng có liên quan đặc biệt với bệnh ĐTD là viêm túi mật khí thũng (emphysematous cholecystitis), ít gặp hơn là nhiễm khuẩn sinh hơi túi mật. Khoảng 35% các trường hợp xảy ra ở BN ĐTD. Viêm túi mật khí thũng có triệu chứng lâm sàng giống như viêm túi mật cấp, nhưng tỷ lệ nam gặp nhiều hơn nữ. Hoại thư và thủng túi mật thường gặp hơn. Tỷ lệ tử vong chung cao hơn BN viêm túi mật cấp (15% so với 4%). Sỏi túi mật chỉ gặp 50% trong số BN viêm túi mật khí thũng. BN thường có đau vùng hạ sườn phải, buồn nôn, nôn, sốt. Mặc dù các dấu hiệu lâm sàng viêm phúc mạc thường không có, triệu chứng lép bẹp dưới da khi sờ có thể có và là triệu chứng có giá trị. Chẩn đoán được xác định bằng X quang phát hiện khí trên phim chụp X quang thông thường, hoặc chụp CT. Scanner bụng. Nhiễm nhiều loại vi khuẩn, trong đó trực khuẩn Gram âm và vi khuẩn kỵ khí là thường gặp nhất. Cắt bỏ túi mật, điều trị kháng sinh phổ rộng là hết sức cần thiết.

#### 4.1.7. Viêm bể thận thận và bàng quang

### 4.2. Những vi khuẩn thường hay gặp ở BN ĐTD

BN ĐTD hình như có nguy cơ cao, đặc biệt đối với nhiễm khuẩn với một số vi khuẩn nhất định; ví dụ: trong những người phụ nữ lớn tuổi bị ĐTD, nhiễm khuẩn huyết *Streptococci* nhóm B gặp tới 27,5%. Tỷ lệ cao không tương xứng (30 - 60%) bị nhiễm *Klebsiella* bao gồm: nhiễm khuẩn huyết, áp xe gan, viêm nội nhãn, áp xe tuyến giáp cũng đã được ghi nhận trong một vài nhóm BN ĐTD. ĐTD cũng đã được xác nhận là yếu tố nguy cơ đối với nhiễm *Salmonella enteritidis*. Trong một số nghiên cứu nửa đầu của thế kỷ XX, tỷ lệ bệnh lao trong số BN ĐTD cao gấp 3 đến 4 lần so với dân số chung. Gần đây, những cộng đồng

người châu Á di cư sang Anh mang lao ở phổi thường gặp hơn trong số BN ĐTĐ hơn người không bị ĐTĐ.

Mặc dù nhiễm *Staph. aureus* đã được ghi nhận thường gặp hơn trong số BN ĐTĐ, nhưng những tổng quan gần đây đã kết luận rằng, những tư liệu gần đây không cho phép đánh giá nguy cơ tương xứng của nhiễm khuẩn như vậy trong số BN ĐTĐ. Những nghiên cứu về nhiễm khuẩn *Staph. aureus* huyết không khác nhau về tỷ lệ tử vong giữa BN ĐTĐ và không ĐTĐ. Những nhiễm khuẩn khác xảy ra cùng với tăng tỷ lệ trong số BN bị ĐTĐ bao gồm: nhiễm nấm *Candida* niêm mạc, da như nhiễm nấm *Candida* họng miệng, âm hộ, âm đạo, nấm *Candida* ở những vùng da bị xước ở những BN ĐTĐ béo.

## 5. VẤN ĐỀ BÀN CHÂN Ở BỆNH NHÂN ĐTĐ

### 5.1. Đau bàn chân liên quan với bệnh ĐTĐ

ĐTĐ là một trong những nguyên nhân thường gặp nhất gây nên nhiều bệnh lý ở bàn chân, đau bàn chân là triệu chứng hay gặp và là lý do thường gặp nhất để người bệnh phải đi khám bệnh. Đau bàn chân do ĐTĐ có 4 loại, phát sinh như là một phần của quá trình tiến triển bệnh ĐTĐ, đó là:

#### 5.1.1. Bệnh thần kinh do ĐTĐ

Yếu tố thường gặp nhất tham gia vào đau chân ở BN ĐTĐ là bệnh thần kinh ngoại vi (peripheral neuropathy), những bệnh lý thần kinh này chịu ảnh hưởng trực tiếp bởi quá trình tiến triển bệnh ĐTĐ có 3 loại cơ bản về bệnh thần kinh ngoại vi: thần kinh cảm giác (sensory), vận động (motor) và bệnh thần kinh tự chủ (autonomic neuropathy).

Một tỷ lệ lớn triệu chứng đau mà BN phàn nàn là do bệnh thần kinh cảm giác - đau do cảm giác, ở đây giá trị thực của đau không tỷ lệ với giá trị thực của yếu tố gây đau; ví dụ: một đụng chạm nhẹ trên da hoặc một cú đánh trên vải trải giường cũng

gây đau, những biểu hiện này cũng như những khó chịu ở chân có thể xảy ra cùng thời gian như nhau. BN thường có cách riêng của mình để giảm nhẹ cảm giác đau. Triệu chứng thần kinh cảm giác có thể gồm: nóng bỏng, cảm giác kiến bò, đau có tính ổn định.

Bệnh thần kinh vận động có thể tham gia vào tình trạng đau ở BN ĐTD. Những sợi thần kinh đến cơ bị tổn thương khi bệnh ĐTD tiến triển gây nên cảm giác yếu cơ và đau nhức. Một trong những cơ đầu tiên bị tổn thương là những cơ đùi, một số cơ khác cũng thường bị như cơ cẳng chân và những cơ nhỏ của bàn chân. Tổn thương thần kinh vận động làm mất cân bằng khi đi. Sự mất cân bằng này còn có thể do tăng cọ xát khi đi giày, viêm da, tăng hình thành chai cứng và đau.

Bệnh thần kinh tự chủ ảnh hưởng đến những thần kinh đi đến vùng không nằm dưới sự kiểm soát mà con người có thể ý thức được. Con đường thường nhất mà bệnh thần kinh tự chủ gây nên các triệu chứng trên lâm sàng ở bàn chân thông qua cơ chế tiết mồ hôi. Khi rối loạn cơ chế này, BN sẽ có những biểu hiện như: biểu bì, móng chân khô dày, da khô, cứng, nứt, tổ chức sẹo xơ dày hơn và gây đau. Nhiễm khuẩn và nhiễm nấm dễ bị hơn, là những nguyên nhân bổ sung thêm gây đau và lo lắng của BN.

### **5.1.2. Rối loạn tuần hoàn**

Rối loạn tuần hoàn bàn chân có thể là nguyên nhân gây đau, có khi BN có cảm giác tê cứng, là do bệnh ĐTD gây tổn thương trên động mạch, mao mạch và tĩnh mạch. Những động mạch thường bị ảnh hưởng nhất là động mạch khoeo và bắp chân. Những động mạch này tăng quá trình tích mỡ ở BN ĐTD. Tích nhiều mỡ, làm dày thành động mạch và có thể tích nhiều calci, gây tắc mạch cục bộ hoặc toàn phần gây nên những triệu chứng tắc mạch trên lâm sàng.

Tĩnh mạch có thể sưng, đau. Hiện tượng này xảy ra khi động mạch hẹp tắc, những mạch rất nhỏ được tạo ra để chuyển máu trực tiếp tới tĩnh mạch thay vì cố gắng bơm máu qua động mạch đã bị tắc. Đôi khi lượng máu trong động mạch nhiều hơn tĩnh mạch, mạch có thể bắt được, mạch trở nên đầy ứ máu, khi đó, các van đẩy máu về tim bị chẹn, hồ máu trong bàn chân và cẳng chân có thể thoát ra da gây loét và đau.

### **5.1.3. Bệnh lý cơ và khớp**

Những bệnh lý về cơ khớp ở BN ĐTD là nguyên nhân thường gây khó chịu và đau.

Cơ bị ảnh hưởng vì bệnh thần kinh do ĐTD, rối loạn tuần hoàn và teo cơ. Gân có thể trở thành cơ cứng, do vậy làm mất cân bằng khi đi kết hợp với bệnh thần kinh ngoại vi. Sự mất cân bằng này khi đi buộc bàn chân và khớp phải vận động trong tình trạng cơ và khớp không còn khỏe như bình thường. Ngoài ra, hiện tượng glycosyl hóa trong khớp do ĐTD (diabetic glycosylation of the joints) cũng tham gia vào cơ chế làm tăng cơ cơ và cứng khớp. Những rối loạn trên đây có thể đưa đến những ngón chân khớp cứng, viêm bao hoạt dịch ngón chân cái (bunion), lồi xương (spur), gãy vụn xương (tiny fracture), xương bị sai lệch gọi là " biến dạng Charcot do ĐTD "(diabetic Charcot deformity). Đây cũng là nguyên nhân gây đau, nhiễm khuẩn, loét và là mối quan tâm hàng đầu của sản sóc y tế.

### **5.1.4. Nhiễm khuẩn**

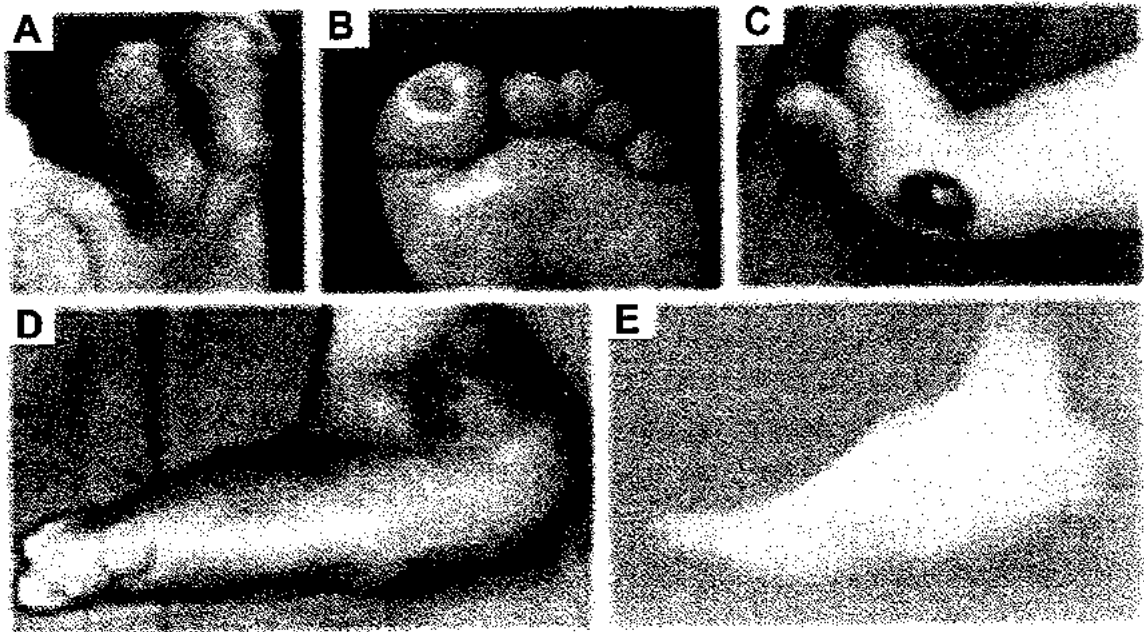
Những người bị ĐTD trở nên dễ nhạy cảm hơn với vi khuẩn, nấm và những nhiễm khuẩn lên men (yeast infection) do những thay đổi về y tế và dinh dưỡng. Nhiễm vi khuẩn xuất hiện ở những vùng trên bàn chân, những vùng này trở thành sưng tấy, loét, tổn thương. Những triệu chứng nhiễm khuẩn như sưng, nóng, đỏ, đau, mềm, có khi ấn có mủ. Tổn thương như vậy hoặc trên da gọi là viêm tế bào (cellulitis), hoặc có thể lan vào xương,

gọi là viêm tủy xương (osteomyelitis). Điều đáng lưu ý là, mặc dù bàn chân BN ĐTD đã bị tê cứng, họ cũng có thể cảm giác đau khi bàn chân bị nhiễm khuẩn. Khi bàn chân BN ĐTD đau một cách đột ngột, trong khi bàn chân còn lại bị tê, thì đây là một dấu hiệu chứng tỏ đã có nhiễm khuẩn và phải săn sóc y tế ngay không được chậm trễ.

Nhiễm nấm hoặc nhiễm khuẩn lên men (yeast infection) bàn chân thường xảy ra như bàn chân Athlete (Athlete's feet) hoặc những móng chân nhiễm nấm (Fungal Toenails). Bàn chân Athlete có thể là nguyên nhân làm da rộp lên, đóng vảy, đỏ, viêm và đau. Nhiễm khuẩn có thể xảy ra ở đỉnh điểm của những triệu chứng này, vì da tấy đỏ là nơi tốt để mầm bệnh phát triển mạnh. Những móng chân nhiễm nấm có thể trở nên rất dày, nghiền thành bột được (powdery) và phát triển vào trong, những móng chân dày này có thể để lại những mảnh vụn dưới móng làm sưng tấy tổ chức da chung quanh móng chân. Chúng có thể phát triển vào trong với những rãnh móng chai, đây có thể là nguyên nhân gây nhiễm khuẩn vùng chung quanh móng, và là điều làm cho vấn đề săn sóc y tế phải quan tâm. Móng chân nhiễm nấm phát triển vào trong làm cho da mặt trong móng phát triển mạnh, thành nang và rất đau, chèn ép vào da dưới móng gây sưng tấy, đau và nhiễm khuẩn.

## 5.2. Loét do bệnh lý thần kinh ở BN ĐTD

Loét bàn chân chiếm tỷ lệ khoảng 15% trong số BN ĐTD. Những bệnh lý về bàn chân là nguyên nhân hàng đầu khiến BN phải nhập viện. 85% BN ĐTD bị cắt cụt chi dưới trước đó đã bị loét bàn chân. Loét do nhiều yếu tố phối hợp tác động, nhưng đặc biệt là do bệnh lý thần kinh. Hàng năm, tỷ lệ loét bàn chân chiếm trên 2% số BN ĐTD và khoảng từ 5,0 - 7,5% BN ĐTD có bệnh thần kinh ngoại vi. Bệnh thần kinh ngoại vi làm mất cảm giác bảo vệ khi đau. Rối loạn chức năng thần kinh tự chủ, mất thần kinh giao cảm, da khô, bàn chân ẩm.



**Hình 4.1.** Tổn thương loét bàn chân.

Ảnh A: Loét ngón chân trên nền cốt tủy viêm ở BN ĐTD có bệnh lý thần kinh, nhưng mạch máu bình thường. Co quắp ngón chân trên nền xương bị phì đại (ngón chân hình búa) và nấm móng.

Ảnh B: Loét ngón chân do thần kinh gây nên co quắp cứng khớp giữa các đốt ngón chân.

Ảnh C: Loét nguyên nhân phối hợp vừa mạch máu vừa thần kinh, đầu xương ngón chân cái gân uốn cong hoại tử gây nên ngón chân duỗi thẳng.

Ảnh D: Bàn chân Charcot cùng với loét.

Ảnh E: Biến dạng xương kiểu mặt giày trượt băng(rocker-bottom) của bàn chân Charcot trên phim X quang thường(mặt bàn chân phẳng nhưng uốn cong lên).

Một số yếu tố quan trọng khác gây loét là bệnh mạch máu ngoại vi, chai, phù và biến dạng. Ba quá trình bệnh lý: bệnh thần kinh, biến dạng và chấn thương gặp hầu như ở 2/3 BN bị

loét bàn chân. Đi giày tất không đúng kích cỡ là nguyên nhân hàng đầu gây chấn thương và là nguyên nhân gây loét.

Chi phí để điều trị một BN loét bàn chân trong thời gian trên 2 năm mất khoảng 28.000 USD. Do vậy, chiến lược dự phòng tích cực như giáo dục BN, săn sóc bàn chân, sử dụng tất giày thích hợp là những biện pháp giúp hạn chế chi phí điều trị. Một nghiên cứu ở châu Âu cho thấy, bệnh thần kinh là nguyên nhân hàng đầu gây loét bàn chân, bên cạnh đó; tỷ lệ biến chứng vi mạch cũng có tỷ lệ cao, những biến chứng này làm tăng chi phí hàng năm về săn sóc BN ĐTD tăng lên tới 70%.

### **5.2.1. Vai trò của bệnh lý thần kinh**

Bệnh lý thần kinh cảm giác, thiếu máu, nhiễm khuẩn là những yếu tố gây bệnh chính của bệnh bàn chân kết hợp với bệnh ĐTD. Bệnh thần kinh ngoại vi có vai trò trung tâm, gặp khoảng > 80% BN ĐTD có bệnh bàn chân. Trong hầu hết các trường hợp, loét là hậu quả của mất cảm giác bảo vệ, có nghĩa là mất sự nhận biết chấn thương gây nên tổn thương da. Nếu như loét đã có vài tháng, không có triệu chứng (không đau), mạch bàn chân vẫn bắt được thì có thể nghĩ loét là do bệnh lý thần kinh.

Phương pháp đơn giản có thể xác định BN mất cảm giác bảo vệ là test nhận cảm giác (test sensation), sử dụng sợi nylon đơn (nylon monofilament) có nhiều kích cỡ khác nhau, thông thường nhất là loại 5,07, khi ép làm lõm da, sợi nylon đơn uốn cong chịu sức nặng khoảng 10g. Những BN không có cảm giác với sợi này có nguy cơ cao bị loét, cần phải được săn sóc đặc biệt. Hoặc có thể áp dụng bảng điểm tổng hợp đã sửa đổi về điểm mất cảm giác do bệnh lý thần kinh ở BN ĐTD (bảng 4.1). Đây là những phương pháp đơn giản, không tốn kém, hiệu quả cao hơn các phương pháp khác như rung hoặc nhiệt. Tất cả BN ĐTD sẽ được áp dụng các phương pháp này hàng năm để phát hiện sớm tổn thương thần kinh và để phòng loét.





Hình 4.2. Test cảm giác bằng monofilament

Bảng 4.1. Tính điểm mất cảm giác do thần kinh ở BN ĐTĐ.

Cảm giác	Điểm
Ngưỡng rung (dùng âm thoa 128Hz đặt ở đầu ngón chân cái - Bình thường (có thể phân biệt giữa có hoặc không rung) - Bất thường	0 1
Nhiệt (đặt trên mu bàn chân nước lạnh hoặc nước ấm. - Bình thường (có thể phân biệt được nóng, lạnh) - Bất thường	0 1
Châm bằng kim (dùng kim châm vào gần móng ngón chân cái da để trần. - Bình thường (có thể nhận biết nhọn hoặc không nhọn) - Bất thường	0 1
Phản xạ gân Achille. - Có - Tăng - Không có	0 1 2
Tổng số điểm cho 1 bàn chân	0 - 5

(Trích từ Andrew J.M. Boulton, M.D., Robert S. Kirsner, M.D., and Loretta Vileikyte, M.D. Clinical practice. Vol.351:48-55 July 1, 2004. N-1)

Điểm cả 2 chân  $\geq 6$  điểm dự báo sẽ có loét bàn chân.

Nguy cơ hàng năm loét bàn chân là 1,1% nếu  $< 6$  điểm, 6,3% nếu  $\geq 6$  điểm.

### 5.2.2. Vai trò của stress cơ học

Trong số BN mất cảm giác bảo vệ, những tổn thương gây nên từ những vật thể nhỏ từ ngoài vào trong tất, giày, hoại tử do chèn ép vì đi giày chật, những vết thương thủng. Tuy nhiên, cơ chế thường gặp nhất của tổn thương là do BN không nhận biết, tác động quá mức, lặp đi lặp lại trên chỗ lồi của xương bàn chân nhất là các đầu xương bàn chân. Biến dạng bàn chân như móng chân hình móng vuốt làm tăng sự chèn ép tại chỗ, dễ gây loét. Những biến dạng cấp và mạn tính nặng nhất là: sai khớp xương, sụp vòm (collapse of the arch) do bệnh thần kinh-khớp Charcot (Charcot's neuroarthropathy).

• *Những dấu hiệu lâm sàng dự báo vùng bàn chân bị chèn ép cao*

- Tiền sử.
- + Đã có loét trước đây
- + Đã có phẫu thuật xương bàn chân
- Triệu chứng thực thể.
- + Chai
- + Chai chảy máu
- + Mụn nước hoặc hoại tử trên da
- + Ngón chân cái uốn cong về phía mu bàn chân ( $< 30^\circ$ ).
- + Gò cao đầu các xương bàn chân và các vị trí khác trên bàn chân không được phủ kín tổ chức phần mềm.
- Triệu chứng X quang: gãy xương kiểu Charcot.

• *Nhiễm trùng chỗ loét*

Nhiễm trùng thường là hậu quả hơn là nguyên nhân gây loét, loét là cửa mở cho hàng loạt vi khuẩn xâm nhập. Nhiễm khuẩn bàn chân có thể đe dọa tới toàn bộ chi, thậm chí có thể đe dọa tính mạng người bệnh, do vậy, chẩn đoán sớm, điều trị kịp thời là rất cần thiết. Nếu có nhiễm khuẩn, lấy một mẫu tổ chức sâu để cấy vi khuẩn và làm kháng sinh đồ.

Không phải tất cả loét bàn chân do thần kinh đều bị nhiễm khuẩn, nhiễm khuẩn biểu hiện bởi viêm khu trú, chảy mủ, hình thành hang-ống hoặc có tiếng lạo xạo tại chỗ nhiễm khuẩn. Mức độ viêm tế bào (cellulitis) có thể từ nhẹ, khu trú, hoại tử với viêm mạc (fasciitis) cho tới đe dọa toàn bộ chi. Loét bàn chân có thể từ những tổn thương nông trên da. Sốt, ớn lạnh, tăng bạch cầu thường không có ở 2/3 BN nhiễm khuẩn có những triệu chứng nặng như áp xe sâu, nhiễm khuẩn tổ chức phân mềm rộng hoặc nhiễm khuẩn di căn tới những vị trí xa.

Tăng đường huyết là dấu hiệu thông thường của nhiễm khuẩn đe dọa tới chi và cuộc sống người bệnh. Ban đỏ (erythema), sưng phồng, nóng ở bàn chân không bị loét có thể là bệnh Charcot cấp hơn là nhiễm khuẩn bàn chân, ngược lại, một số loét không viêm trên nền cốt tủy viêm. Những nhiễm khuẩn nhẹ nhất thường là do các *Cocci* Gram dương ái khí như *Staphylococcus aureus* hoặc *Streptococci*. Nhiễm khuẩn sâu đe dọa tới toàn bộ chi thường do nhiều vi khuẩn phối hợp như *Cocci* Gram dương ái khí, *Bacilli* Gram âm (như *Escherichia coli*, các loại *Klebsiella*, các loại *Proteus*) và vi khuẩn kỵ khí (như các loại *Bacteroides* và *Peptostreptococcus*). Vai trò sinh bệnh của *Coagulase-negative Staphylococci*, *Enterococci* và các loại *Corynebacterium* thường khó xác định, đặc biệt khi chúng được nuôi cấy cùng với vi khuẩn sinh mủ đặc hiệu.

- *Cốt tủy viêm (Osteomyelitis)*

Chưa có đồng thuận về tiêu chuẩn chẩn đoán cốt tủy viêm, nhưng có tới 2/3 BN bị loét bàn chân có cốt tủy viêm. Những

triệu chứng đơn giản trên X quang như phá hủy xương, phản ứng màng xương, đặc biệt khi so sánh với các hình ảnh trên phim trước đó gợi ý chẩn đoán. Tuy nhiên, những dấu hiệu về X quang không nhạy và không đặc hiệu; do vậy chẩn đoán cốt tủy viêm là vấn đề còn bàn cãi. Mặc dù vậy, hầu hết các chuyên gia đều khuyên chụp X quang là việc phải làm khi có triệu chứng nhiễm khuẩn. Xét nghiệm về tổ chức học, nuôi cấy mẫu xương sinh thiết là tiêu chuẩn vàng, mặc dù sự khác nhau về kết quả của những phương pháp này còn chưa được xác định. Trong một nghiên cứu, khả năng thông xương bằng que thông bằng thép không gỉ, không nhọn, vô khuẩn có giá trị dự báo dương tính 89% đối với cốt tủy viêm.

Chẩn đoán phân biệt giữa bệnh xương khớp do ĐTD (diabetic osteoarthropathy) với cốt tủy viêm thường khó. Các xét nghiệm như chụp quét xương bằng Technetium có độ nhạy cao, nhưng đắt và chưa đủ độ đặc hiệu, chụp quét bằng bạch cầu đánh dấu Iridium-111 được xem là xét nghiệm bằng đồng vị phóng xạ đúng đắn nhất, nhưng đây cũng là xét nghiệm đắt tiền, và nó cũng rất khó phát hiện sự hiện diện của viêm tổ chức phần mềm khu trú. Lợi ích của chụp cắt lớp vi tính hay cộng hưởng từ hạt nhân đòi hỏi phải nghiên cứu sâu hơn nữa.

Phẫu thuật vô trùng bằng ống thông (sterile surgical probe) có giá trị đặc hiệu và giá trị dự báo dương tính trong chẩn đoán cốt tủy viêm, nhưng độ nhạy thấp. Phối hợp chụp X quang thông thường với ống thông (probe) xương là biện pháp đầu tiên, hợp lý để chẩn đoán cốt tủy viêm. Nếu như xương được phát hiện trên ống thông, có chỉ định điều trị cốt tủy viêm, nếu như xương không phát hiện được bằng ống và chụp X quang thông thường không có dấu hiệu cốt tủy viêm thì điều trị một đợt kháng sinh trực tiếp ở tổ chức phần mềm bị nhiễm khuẩn. Vì cốt tủy viêm có thể âm thầm tồn tại, chụp X quang sẽ làm lại sau 2 tuần. Những xét nghiệm sâu hơn cần làm nếu như có dấu

hiệu trên X quang hoặc nếu nhiễm khuẩn tái phát thời gian ngắn sau khi đã kết thúc điều trị.

Kháng sinh được chỉ định ngay sau khi sinh thiết để nuôi cấy. Chọn phác đồ điều trị dựa vào vi khuẩn gây bệnh. Tình trạng nhiễm khuẩn có thể được phân loại như sau: không đe dọa đến toàn chi, có đe dọa tới toàn chi, đe dọa tới cuộc sống để quyết định chọn phác đồ điều trị. Có nhiều phác đồ thích hợp cho mỗi phân loại. Aminoglycosid nói chung nên tránh, fluoroquinolon là thuốc không có hoạt tính đầy đủ chống lại các vi khuẩn gây bệnh Gram dương và kỵ khí (anaerobic). Theo kinh nghiệm chỉ chỉ định điều trị phối hợp các kháng sinh nếu kết quả điều trị không như mong muốn, kháng sinh sẽ thay đổi tùy theo kết quả kháng sinh đồ.

Điều trị cốt tủy viêm truyền thống bao gồm phẫu thuật cắt lọc triệt để hoặc cắt có giới hạn xương. Trong một số trường hợp, lấy xương đã bị nhiễm khuẩn, đặc biệt lấy những vùng bị chèn ép nhiều gây loét. Cũng có nhiều nghiên cứu cho rằng, đợt điều trị từ 10 - 12 tuần kháng sinh cho cốt tủy viêm bàn chân mà không cần phẫu thuật cắt lọc. Tuy nhiên nghiên cứu này bao gồm những BN chẩn đoán cốt tủy viêm chỉ dựa trên chụp X quang thông thường và chụp quét xương bằng Technetium, do vậy vấn đề còn phải được nghiên cứu nhiều hơn nữa để xác định điều trị cốt tủy viêm bàn chân có thể bằng kháng sinh trong thời gian dài mà không cần phải phẫu thuật hay không?

Thời gian thích hợp điều trị kháng sinh sau phẫu thuật cắt lọc xương bàn chân nhiễm khuẩn cũng chưa được xác định. Thông thường áp dụng phác đồ tiêm kháng sinh 4 - 6 tuần. Nếu như toàn bộ phần xương nhiễm khuẩn được lấy ra trong khi cắt cụt ngón chân hoặc cắt lọc thì phác đồ điều trị kháng sinh 2 - 3 tuần trực tiếp vào phần nhiễm khuẩn tổ chức phần mềm còn lại là hợp lý. Ngược lại, chỉ định điều trị kéo dài cho cốt tủy viêm xương cổ chân hoặc xương gót, còn xương đã bị nhiễm trùng được cắt lọc từng xương một.

### 5.2.3. Điều trị loét bàn chân do thần kinh

- Điều trị chung và điều trị bệnh ĐTĐ:

Bằng chứng về sự liên quan giữa kiểm soát đường huyết và liền vết thương chưa thật đầy đủ. Tuy nhiên, kiểm soát đường huyết có lẽ có vai trò quan trọng, vì chức năng bạch cầu bị rối loạn ở BN tăng đường huyết mạn tính. BN bị bệnh thận có nguy cơ phải cắt cụt chi cao hơn 3 lần so với người không bị bệnh thận. Mặc dù nồng độ protein huyết tương thấp có thể làm cho quá trình liền vết thương kém hơn, nhưng những nguy cơ cũng như lợi ích (đối với thận) khi đưa nhiều protein vào còn chưa rõ. Khuyến BN ngừng hút thuốc, không chỉ vì hút thuốc ảnh hưởng đến các yếu tố tim mạch, mà vì người hút thuốc có tỷ lệ dễ bị nhiễm khuẩn vết thương cao hơn so với người không hút hoặc đã bỏ hút thuốc.

- Săn sóc vết thương:

Săn sóc vết thương nhằm mục đích làm cho vết thương có thể tự khỏi, hoặc làm tăng kết quả điều trị của các phương pháp điều trị khác. Làm sạch vết thương là phần quan trọng của quá trình điều trị. Mặc dù có thể làm sạch vết thương bằng hóa chất, enzym, hoặc vết thương tự phân hủy (autolytic), nhưng cất lọc triệt để thường được áp dụng và đã được chứng minh. Cất lọc triệt để bao gồm kể cả lấy chai xơ, có thể dùng dao mổ hoặc forcep, cất lọc triệt để hàng tuần sẽ làm vết thương chóng lành hơn.

Săn sóc vết thương cũng bao gồm điều trị phù khu trú. Trong một thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng, cất lọc triệt để, sau đó thỉnh thoảng băng ép bàn chân bằng bơm khí lực (pneumatic pump), sau 12 tuần tỷ lệ lành vết thương 75%, cao hơn so với chỉ có cất lọc đơn thuần là 51%.



**Hình 4.3.** Vết thương bàn chân do thần kinh ở BN ĐTĐ sau khi được cắt lọc triệt để.

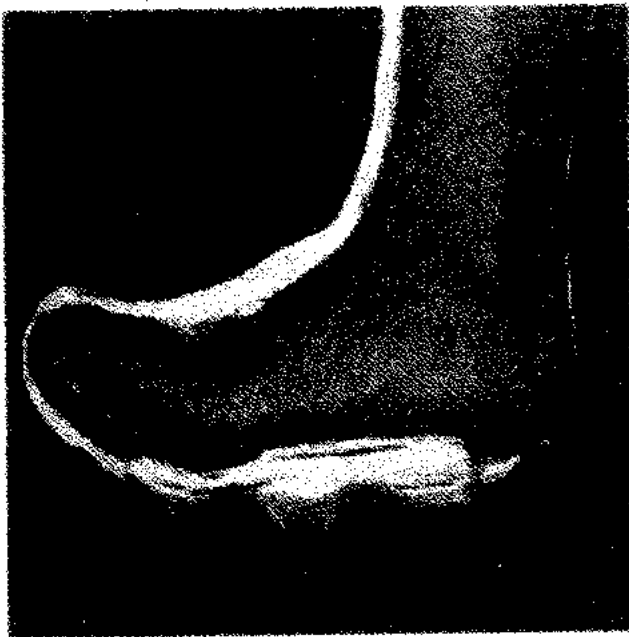
– Giải phóng chèn ép:

Lợi ích của giải phóng chèn ép chỗ loét bàn chân do thần kinh (như những chèn ép cơ học hoặc giảm trọng tải) đã được xác nhận. Các kỹ thuật để giải phóng chèn ép bao gồm: sử dụng các máng (cast) bột (boot), giày bán phần (half shoes), sandals. Sử dụng máng tiếp xúc toàn bộ (total-contact cast) nghĩa là máng bọc hết cả bàn và cẳng chân đã được chứng minh tốt hơn điều trị thông thường và các kỹ thuật khác để giải phóng chèn ép. Trong một nghiên cứu, sử dụng máng tiếp xúc toàn bộ làm cho quá trình lành vết thương nhanh hơn (33,5 ngày) so với máng đi tháo ra được (50,4 ngày) và giày bán phần (61,1 ngày).

Đế bằng cao su được đặt dưới giữa gan bàn chân để BN đi lại được. Bột mềm màu đen phủ phía trước bàn chân để phòng chấn thương. Máng được thay đổi 24-48 giờ sau khi đặt, sau đó thay hàng tuần.

– Các yếu tố phát triển (Growth Factors):

Yếu tố phát triển từ tiểu cầu tái tổ hợp (recombinant platelet-derived growth factor). Gần đây Cơ quan quản lý thực phẩm và dược phẩm của Mỹ cho lưu hành yếu tố này để điều trị loét bàn chân do thần kinh ở BN ĐTĐ. Thành công nhất mà 4 công trình nghiên cứu đối chứng đã chứng minh là yếu tố phát triển từ tiểu cầu tái tổ hợp cải thiện tỷ lệ liền vết thương ở thời điểm 20 tuần (50% nhóm điều trị thuốc so với 35% nhóm chứng). Những tổng kết gần đây về các yếu tố phát triển trong điều trị loét bàn chân ở BN ĐTĐ cho thấy, mặc dù các yếu tố phát triển hình như không cải thiện lành vết thương, nhưng yếu tố phát triển từ tiểu cầu có thể chỉ định tốt cho những trường hợp loét mạn tính do thần kinh không lành vết thương, không đáp ứng với các phương pháp điều trị khác.



**Hình 4.4.** Hình cắt ngang (bên trái) và không cắt ngang (bên phải) máng tiếp xúc toàn bộ (total-contact cast) bao bọc cả bàn chân và cẳng chân) cho bàn chân BN.



- Điều trị nhiễm khuẩn:

Còn ít tài liệu từ những thử nghiệm ngẫu nhiên để hướng dẫn về điều trị kháng sinh, phần lớn các khuyến cáo đã đưa ra dựa trên các thử nghiệm lâm sàng. Không có bằng chứng để bắt buộc phải điều trị kháng sinh cho BN loét bàn chân không có triệu chứng lâm sàng và nhiễm khuẩn. Cần hướng dẫn điều trị theo kháng sinh đồ thích hợp. Mặc dù thời gian tối đa để điều trị kháng sinh chưa được xác định, nhưng điều trị kéo dài cho tới khi lành vết thương là không nên. Những nhiễm khuẩn tổ chức phần mềm thường cần thời gian điều trị từ 1 - 2 tuần, ngược lại cốt tủy viêm có thể cần kéo dài thời gian điều trị kháng sinh trên 6 tuần kết hợp với cắt lọc xương nhiễm khuẩn.

Chọn kháng sinh điều trị loét bàn chân nhiễm khuẩn thường cho các kháng sinh phổ rộng như clindamycin, cephalixin, ciprofloxacin và amoxicillin-clavulanic acid (augmentin). Các kháng sinh truyền tĩnh mạch cho những trường hợp nhiễm khuẩn nặng (như viêm mô tế bào) bao gồm: imipenem-cilastatin, các chất ức chế  $\beta$ -lactam- $\beta$ -lactamase (ampicillin-sulbactam và piperacillin-tazobactam) và các cephalosporin phổ rộng.

### 5.3. Bàn chân Charcot (Charcot foot)

Năm 1868, Charcot lần đầu tiên mô tả thoái hóa khớp do thần kinh xảy ra trong các bệnh chủ yếu mất cảm giác.

Cơ chế tổn thương xương liên quan với bệnh Charcot có lẽ do tăng tuần hoàn, hậu quả của mất thần kinh giao cảm. Những rối loạn này làm tăng hoạt hóa hủy cốt bào (osteoclast), tăng sự luân chuyển xương làm cho xương giòn, dễ gãy. Xương rất dễ bị tổn thương và gãy bởi những chấn thương rất nhỏ, cấu trúc xương bị phá hủy. Những rối loạn trên do rối loạn thần kinh cảm giác ngoại vi. Dáng đi tự nhiên bị biến đổi, di động của khớp bị hạn chế do glycosyl hóa tổ chức liên kết. Những yếu tố này đưa đến căng trên bàn chân và xương bên trong, tình trạng phá hủy xương

ngày càng nặng. Nếu vận động tiếp tục bị hạn chế thì sau đó cân mạc bàn chân cũng sẽ bị tổn thương. Bệnh thần kinh do ĐTD có thể gây ra những thay đổi này mà không có triệu chứng đau. BN sẽ không lưu tâm, do vậy sẽ làm chậm quá trình điều trị đúng và kịp thời cho người bệnh.

### **5.3.1. Bàn chân Charcot cấp tính**

Bệnh bàn chân Charcot (bệnh thần kinh-khớp, neuroarthropathy) là bệnh tiến triển, nhưng là bệnh tự hạn chế. Bệnh xảy ra ở những người bị bệnh thần kinh ngoại vi nhưng tuần hoàn cung cấp máu vẫn tốt, ở BN ĐTD tít 1 và tít 2. BN thường có triệu chứng bàn chân nóng, sưng, đỏ, có thể có đau nếu mất cảm giác không hoàn toàn. BN thường phàn nàn có cảm giác lạo xạo trong xương, khó chịu như có đá trong bàn chân. Vị trí bị tổn thương điển hình là vùng cổ-bàn chân hoặc khớp đốt ngón-bàn chân. Mạch ngoại vi bắt được, có triệu chứng lâm sàng bệnh lý thần kinh ngoại vi. Nếu chỉ bị một bàn chân, có thể có chênh lệch nhiệt độ đáng kể giữa hai bàn chân. BN còn có thể di động, đi lại được trong phòng. Rất nhiều trường hợp, chấn thương có thể là yếu tố khởi động sự phát triển bàn chân Charcot. Tuy nhiên, điều đó cũng không phải là tình trạng chung, vì những BN bị bệnh thần kinh nặng có thể bị chấn thương nhưng BN không nhận biết, bị bỏ qua.

Chẩn đoán phân biệt bệnh Charcot cấp với các bệnh: viêm mô tế bào (cellulitis), gút và tắc tĩnh mạch sâu. Triệu chứng X quang và chụp quét xương bằng đồng vị phóng xạ có thể giúp chẩn đoán phân biệt, nhưng vẫn khó khăn trong giai đoạn sớm. Khi bệnh tiến triển, cấu trúc bàn chân sẽ bị thay đổi. Sai khớp, gãy xương thường xảy ra ở giữa bàn chân làm sập vòm. Điều đó có thể gây nên biến dạng kiểu mặt chiếc giày trượt băng do sự di chuyển và trật khớp nhẹ của nhóm xương cổ chân, hoặc lồi ở giữa do khớp thuyền-sên (talo-navicular), hoặc sai khớp bàn-mắt cá chân (tarso-metatarsal). Bàn chân phải được chăm sóc, điều trị cho tới khi hết sưng đỏ, nhiệt độ trở lại bình thường.

Vấn đề chủ yếu để điều trị và bảo vệ bàn chân trong thời gian dài là cố định nhằm đề phòng tổn thương khớp không nặng hơn và phải được tiến hành ngay lập tức. Nếu cứ để tiếp tục đi lại, vận động sẽ không tránh khỏi loét và tổn thương nhiều hơn.

Các dụng cụ để cố định bao gồm: nạng, xe đẩy, máng tiếp xúc toàn bộ (cố định cả bàn chân và cẳng chân) và đi bằng máng có thể tháo ra được. Những dụng cụ này giúp BN đi lại an toàn và không đau. Cố định kéo dài trong thời gian 2-3 tháng, nhưng cũng có thể kéo dài hàng năm phụ thuộc vào tiến triển của bệnh.

Các bisphosphonat như pamidronat có thể cho theo đường tĩnh mạch, thuốc có tác dụng làm giảm sưng, đau, tấy đỏ, làm giảm hoạt tính của osteoclast trong giai đoạn cấp của bệnh Charcot.

Khi hết giai đoạn cấp, phải có kế hoạch săn sóc bàn chân tiếp theo. Cần chú ý tới những nguy cơ gây loét, tùy theo tình trạng bệnh loét, biến dạng nhiều ít mà có kế hoạch cụ thể.

Một số BN vừa có loét vừa có bệnh Charcot thì phối hợp điều trị cả hai tình trạng trên.

### **5.3.2. Bàn chân Charcot mạn tính**

Bệnh Charcot mạn tính biểu hiện bằng những biến chứng không hồi phục. Biến dạng thường là triệu chứng có trước loét và nhiễm khuẩn, do vậy phải đề phòng loét và hạn chế ảnh hưởng của biến dạng. Nếu biến dạng ít có thể mang những tất giày bình thường thêm lót đế giày (insole) hoặc dụng cụ chỉnh hình. Giày dép phải đặt đo để vừa, không quá rộng, đặc biệt không được chật. Lót đế giày là cần thiết để BN đi lại không bị đe dọa chấn thương và loét. Phẫu thuật có thể tiến hành để chuyển thể bàn chân kiểu mặt đế giày trượt băng (rocker bottom foot) thành bàn chân có độ dốc thoải thoải (planti-grade foot) để BN được an toàn về tải trọng.

#### **5.4. Những yếu tố nguy cơ gây loét và làm cho bàn chân loét không lành**

– Mạch máu:

Suy động mạch (VXDM, viêm mạch).

Áp suất oxy qua da  $\leq 30\text{mmHg}$ .

Áp suất ở cổ chân  $\leq 40\text{mmHg}$ , áp suất ở ngón chân  $\leq 30\text{mmHg}$ .

Tăng HA tĩnh mạch.

– Thần kinh:

Bệnh thần kinh cảm giác (mất cảm giác với Semmes-Weinstein 5,07 monofilament).

Bệnh thần kinh vận động.

Bệnh thần kinh tự chủ.

– Những yếu tố liên quan đến bàn chân:

Những thay đổi cơ-sinh học, vận động khớp bị hạn chế, biến dạng xương bàn chân Charcot, ngón chân quặp, đầu bàn chân nhô lên, các xương bàn chân khác cũng lồi lên), những thay đổi bệnh lý nặng ở móng chân.

– Nhiễm khuẩn

– Chấn thương

– Đái tháo đường

#### **5.5. Sáu nguyên tắc để phòng loét bàn chân**

1. Săn sóc bàn chân:

– Thăm khám BN đều đặn, xét nghiệm kịp thời, săn sóc bàn chân cẩn thận.

– Đánh giá các yếu tố nguy cơ gây nên loét bàn chân.

– Chẩn đoán sớm, điều trị tích cực các tổn thương mới.

## 2. Phát hiện bệnh mạch máu:

- Đánh giá, phát hiện dấu hiệu tắc mạch chi dưới (cơn đau cách hồi, đi khập khiễng, đau lúc nghỉ).
- Bắt mạch mu chân, tiến hành các biện pháp thăm dò không chảy máu khi có chỉ định.

## 3. Các biện pháp bảo vệ

- Phòng ở thích hợp, đủ rộng để bảo vệ bàn chân khỏi chấn thương do đụng chạm.
- Giày, tất đúng kích cỡ, êm.
- Có những điều chỉnh đặc biệt nếu cần thiết.

## 4. Giảm chèn ép

- Đo áp lực bàn chân (cổ chân, ngón chân).
- Lót đế giày phải êm, mềm, có thể sử dụng các dụng cụ chỉnh hình thích hợp.

## 5. Phẫu thuật dự phòng

- Sửa chữa các biến dạng cấu trúc: ngón chân hình búa, viêm bao hoạt dịch ngón chân cái, bàn chân Charcot.
- Đề phòng loét nặng lên hoặc tái phát trên chỗ xương biến dạng.
- Cần can thiệp vào thời điểm thích hợp.

## 6. Giáo dục cho nhân viên y tế và người bệnh

- Giáo dục cho BN về sự cần thiết phải kiểm tra hàng ngày bàn chân của mình, phát hiện sớm những bất thường, báo nhân viên y tế để can thiệp kịp thời.
- Giáo dục nhân viên y tế về tính chất quan trọng của các tổn thương bàn chân, của việc thăm khám kiểm tra bàn chân đều đặn. Trang bị liên thức mới về sản sóc điều trị bàn chân BN ĐTD.

## 5.6. Những điều lưu ý về bàn chân đối với bệnh nhân ĐTĐ

Người bị bệnh ĐTĐ thường có bệnh lý về bàn chân nhiều hơn người không bị ĐTĐ. Vì bệnh ĐTĐ thường gây biến chứng về mạch máu và thần kinh, do vậy BN mất khả năng nhận biết về chấn thương cũng như chèn ép trên bàn chân của mình. BN có thể không biết mình bị chấn thương cho tới khi bị nhiễm khuẩn nặng.

Bệnh ĐTĐ làm thay đổi hệ thống miễn dịch, làm giảm khả năng của cơ thể kháng lại nhiễm khuẩn. Một nhiễm khuẩn nhỏ cũng có thể tiến triển nhanh gây hủy hoại da và các tổ chức khác. Cắt cụt chi bị tổn thương có thể phải thực hiện để cứu tính mạng người bệnh. Kiểm soát đường máu tốt là biện pháp dự phòng tốt nhất các biến chứng bàn chân do bệnh ĐTĐ.

Người bị bệnh ĐTĐ sẽ có nguy cơ cao hơn bị biến chứng ở bàn chân nếu khi:

- Là nam giới.
- Có biến chứng tim, mắt, thận.
- Đã bị bệnh ĐTĐ trên 10 năm.
- Kiểm soát đường huyết kém.

BN ĐTĐ cần đi khám về bàn chân mỗi năm ít nhất 2 lần, để phát hiện xem liệu có bệnh lý thần kinh và/hoặc bệnh mạch máu ngoại vi hay không ?

Để đề phòng tổn thương bàn chân, BN ĐTĐ cần kiểm tra và chăm sóc bàn chân của mình hàng ngày, cụ thể như sau:

- Chăm sóc bàn chân hàng ngày:
  - + Không đi chân trần, ngay cả khi đi vào nhà tắm.
  - + Kiểm tra bàn chân hàng ngày, kiểm tra ở đầu các ngón chân, hai bên, bàn chân, gót chân và giữa các ngón chân. Có thể để một cái gương trên sàn nhà gần giường nằm để quan sát được phía dưới bàn chân các vết đỏ, nứt, loét...).

+ Rửa chân hàng ngày bằng nước ấm và xà phòng nhẹ (không đậm đặc). Xà phòng nặng, đậm đặc có thể gây tổn thương da.

+ Thử nhiệt độ của nước trước khi cho chân vào, vì BN ĐTĐ có thể mất cảm giác với nhiệt độ, bỏng rất dễ xảy ra nếu không được kiểm tra kỹ trước khi rửa chân.

+ Giữ da bàn chân khô trong suốt thời gian dài, nhất là giữa các ngón chân, nhiễm khuẩn có thể phát triển ở các vùng da ẩm.

+ Vì những thay đổi của da liên quan với bệnh ĐTĐ, bàn chân có thể trở nên rất khô, nứt nẻ, là nguyên nhân gây nhiễm khuẩn. Sau khi rửa vệ sinh chân, làm mềm da khô bằng sữa tắm, các loại mỡ, kem bôi trên da, không cho sữa tắm vào khe giữa các ngón chân.

+ Học cách chăm sóc móng chân, ngâm bàn chân vào trong nước ấm để làm mềm móng trước khi cắt.

+ Tập thể dục thích hợp để kích thích tuần hoàn tốt hơn. Tránh đứng bất chéo chân hoặc chỉ đứng một tư thế trong thời gian dài.

+ Bỏ hút thuốc, vì hút thuốc làm giảm dòng máu tới bàn chân.

- Giày và tất:

+ Đi giày thường xuyên để bảo vệ bàn chân khỏi chấn thương, nếu thị lực kém, mất cảm giác đau, BN có thể không nhìn thấy các vật nhọn cũng như những lỗi lôm trên đường.

+ Đi giày vừa chân, thoải mái, không cố đi để đợi cho giày rộng ra theo thời gian.

+ Kiểm tra phía trong giày, những nơi gồ ghề hoặc nơi bị rách, vì đây là những nơi dễ bị sưng tấy gây loét.

+ Thay đổi giày sau 5 giờ sử dụng để luân phiên các điểm tỳ.

+ Tránh đi dép xăng đan da hoặc tất có đường may nổi, vì đó là những điểm tỳ dễ kích thích sưng nề, loét.

+ Đi tất khô, sạch, không đi tất dài hàng ngày. Tất là lớp phụ bảo vệ giữa giày và bàn chân, do vậy tất phải mềm, không có nếp gấp, bó sát bàn chân.

– Những lời khuyên khác:

+ Tránh sử dụng các loại dung dịch chống khuẩn trên bàn chân, vì có thể gây bỏng hoặc tổn thương da.

+ Tránh sử dụng đệm nóng, hoặc túi cao su nước nóng để chườm lên bàn chân, tránh đi trên sàn nóng hoặc vùng đất, bãi cát nóng.

+ Ghi lại những triệu chứng như đau, những thay đổi, những dấu hiệu về nhiễm khuẩn các chỗ rộp phỏng da, chỗ bầm tím, chỗ bị cắt, nhức nhối, hoặc vùng đỏ tấy để báo cho bác sĩ để kịp thời xử lý.



## Chương 5. CƠ CHẾ BỆNH SINH MỘT SỐ THỂ ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

---

### 1. ĐÁI THÁO ĐƯỜNG CÓ CƠ CHẾ TỰ MIỄN, TIỀM TÀNG Ở NGƯỜI TRƯỞNG THÀNH (LATENT AUTOIMMUNE DIABETES IN ADULTS - LADA)

LADA là một rối loạn, trong rối loạn này mặc dù có các kháng thể kháng tiểu đảo tụy (islet antibodies) ở thời điểm chẩn đoán bệnh ĐTĐ, nhưng tiến triển của suy chức năng tế bào  $\beta$  xảy ra chậm, vì vậy BN bị LADA không có nhu cầu điều trị insulin ít nhất trong 6 tháng đầu sau khi bệnh ĐTĐ được chẩn đoán. Trong số BN bị kiểu hình ĐTĐ tít 2 (phenotypic typ 2 diabetes), LADA gặp 10% trong số những người trên tuổi 35 và 25% dưới độ tuổi này. Những nghiên cứu tiến cứu chức năng tế bào  $\beta$  đã cho thấy, BN bị LADA có đa tít kháng thể kháng tiểu đảo tụy, suy chức năng tế bào  $\beta$  xảy ra trong vòng 5 năm. Ngược lại, nếu chỉ có các kháng thể kháng GAD (GAD antibodies - GADAs) hoặc chỉ có các kháng thể kháng tế bào tiểu đảo tụy (Islet cell antibodies - ICAs), suy chức năng tế bào  $\beta$  thường xảy ra sau 5 năm. Theo dõi BN trong 12 năm cho thấy, những rối loạn đáp ứng của tế bào  $\beta$  có thể được phát hiện ở thời điểm chẩn đoán bệnh ĐTĐ khi tiêm tĩnh mạch glucose và glucagon. Do vậy, LADA không phải là bệnh tiềm tàng (latent), mà là bệnh ĐTĐ có cơ chế miễn dịch ở người lớn tuổi, suy chức năng tế bào  $\beta$  tiến triển chậm. Vì chức năng tế bào  $\beta$  bị suy giảm ngay ở thời điểm chẩn đoán bệnh ĐTĐ, do vậy điều trị insulin là cần thiết.

Về lịch sử, năm 1986, Groop và CS đã nghiên cứu nhóm những BN ĐTD týp 2 cho thấy ở những người này, mặc dù có các tự kháng thể kháng tế bào tiểu đảo tụy, nhưng chức năng tế bào  $\beta$  được bảo tồn, Týp ĐTD ở những BN này được xếp vào nhóm ĐTD týp 1 diễn biến tiềm tàng (latent type 1 diabetes), triệu chứng lâm sàng khác với ĐTD týp 1 và týp 2 kinh điển. Sau đó, Tuomi, Zimmet và CS đưa ra tên gọi LADA (latent autoimmune diabetes in adults), những bệnh nhân này khởi đầu điều trị bằng chế độ ăn và thuốc uống hạ đường huyết trước khi phải điều trị bằng insulin. Tuy nhiên hiện nay vẫn chưa rõ rằng bệnh ĐTD týp 1 có cơ chế tự miễn kinh điển thường gặp trong số những BN trên 30 tuổi khi chẩn đoán bệnh ĐTD. Liệu LADA được tách ra thực chất từ bệnh ĐTD týp 1 có cơ chế tự miễn thông thường trong số những người lớn tuổi hay không, là điều còn phải nghiên cứu.

### 1.1. Định nghĩa và tỷ lệ

LADA là cụm từ thường được sử dụng để mô tả những BN có kiểu hình ĐTD týp 2 kết hợp với có các kháng thể kháng tiểu đảo tụy, suy chức năng tế bào  $\beta$  tiến triển chậm. Một số tên khác cũng đã được sử dụng:

ĐTD tự miễn tiềm tàng ở người trưởng thành (latent autoimmune diabetes of adulthood).

ĐTD tự miễn xuất hiện muộn ở người trưởng thành (late-onset autoimmune diabetes of adulthood).

ĐTD týp 1 xuất hiện chậm (slow onset type 1 diabetes).

ĐTD týp 1,5 (type one-and a-half).

Nếu định nghĩa là kiểu hình ĐTD týp 2 có kháng thể kháng tiểu đảo tụy, tỷ lệ LADA vào khoảng 10% trong số những người bị bệnh ĐTD ở độ tuổi 40-75. Tỷ lệ tương tự cũng đã phát hiện thấy trong số những BN không cần điều trị insulin tuổi trên 35 ở thời điểm chẩn đoán kiểu hình ĐTD týp 2, tỷ lệ 10% cũng đã

được phát hiện trong số BN ĐTĐ tít 2 ở tất cả các nhóm tuổi trong UKPDS. Trong số BN ĐTĐ tít 2 < 35 tuổi lúc chẩn đoán, tỷ lệ LADA cao hơn nhiều (25%). Mặc dù LADA theo định nghĩa là không có nhu cầu điều trị bằng insulin ở thời điểm chẩn đoán và trong thời gian đầu sau khi chẩn đoán bệnh ĐTĐ, trong 6 năm, chức năng tế bào  $\beta$  rối loạn nghiêm trọng, đưa đến phụ thuộc insulin ở hầu hết BN bị LADA. LADA vẫn gặp ở BN ĐTĐ béo phì giống tít 2 có kháng thể kháng tiểu đảo tụy và đã được chứng minh có suy chức năng tế bào  $\beta$  tiến triển. Nồng độ cao các kháng thể kháng tiểu đảo tụy dự báo suy chức năng tế bào  $\beta$  trong tương lai. Ngược lại, một số ít kháng thể kháng tiểu đảo tụy, nhưng nếu không có ICAs sẽ không có suy chức năng tế bào  $\beta$  tiến triển. Mặc dù LADA liên quan với người trưởng thành, nhưng khi theo dõi 2 đứa trẻ có kháng thể kháng đảo tụy nhưng không lệ thuộc insulin. Về sau, những đứa trẻ này đã phát hiện thấy có suy chức năng tế bào  $\beta$  tiến triển chậm. Lohmann và CS đưa ra cụm từ " LADY-like " (latent autoimmune diabetes in the young like). Quan sát tương tự trong Turkish case đã đưa ra cụm từ khác: " LADC (latent autoimmune diabetes in children). Tỷ lệ béo phì đang tăng ở trẻ em đã cho thấy đánh giá các kháng thể kháng đảo tụy sẽ là vấn đề quan trọng và cần phải quan tâm đúng mức. Không xác định được các kháng thể kháng tiểu đảo tụy sẽ không có khả năng phân định được ĐTĐ tít 1 từ ĐTĐ tít 2 trong số những trẻ béo phì. Bệnh ĐTĐ tự miễn tiến triển chậm đang là vấn đề được quan tâm ở trẻ em.

Để phân biệt LADA với bệnh ĐTĐ tít 1 kinh điển, xét nghiệm HLA có thể có giá trị, mặc dù, LADA đã được xác nhận không giống với ĐTĐ tít 1. Các genotít HLA bảo vệ ở ĐTĐ tít 1, đặc biệt HLA DQA1-DQB1 0102(3) - 0602(3)/X có tỷ lệ thấp, liên quan với LADA. Điều đó có nghĩa là, có thể có đồng khác biệt (co-segregation) giữa ĐTĐ tít 1 và tít 2 trong bệnh cảnh của LADA. Người ta cho rằng, LADA có thể là bệnh của hệ tự miễn chung biểu hiện bằng tăng tần số các markers trong huyết thanh các bệnh tuyến giáp, thượng thận ở những BN ĐTĐ tít 2

có kháng thể kháng GAD. Các kháng thể kết hợp với bệnh ỉa chảy mỡ (celiac disease) cũng thường phát hiện thấy ở BN bị LADA hơn BN bị ĐTĐ týp 2. Tuy nhiên, những kháng thể này cũng thường gặp hơn ở những BN ĐTĐ týp 1 cổ điển, vì vậy không thể dùng để phân biệt LADA với ĐTĐ týp 1 cổ điển.

Gần đây nhất, cụm từ ADA (autoimmune diabetes in adults) đã được ghi nhận để thay thế cho cụm từ LADA đối với những BN có kháng thể kháng đảo tụy mà không cần điều trị insulin ít nhất 6 tháng đầu sau khi được chẩn đoán. ADA cũng có nghĩa để phân biệt bệnh ĐTĐ tự miễn tiến triển chậm với ĐTĐ týp 1 tự miễn xuất hiện nhanh cổ điển.

## 1.2. Chẩn đoán LADA

### - C-peptid:

Xét nghiệm này để đánh giá chức năng tế bào  $\beta$  còn lại bằng cách xác định mức độ tiết insulin (C-peptid). Những BN bị LADA, nồng độ C-peptid thấp điển hình, càng thấp khi bệnh tiến triển. Những BN bị kháng insulin hoặc ĐTĐ týp 2 có nồng độ C-peptid cao hơn do insulin được tiết nhiều hơn.

### - Định lượng các tự kháng thể:

- + Glutamic acid decarboxylase (GAD) autoantibodies.
- + Insulin antibodies bằng Radioimmunoassay (RIA)

Các xét nghiệm định lượng các kháng thể kháng tế bào tiểu đảo tụy (Islet Cell Antibodies - ICA Tests):

- Các tự kháng thể IgG trong bào tương tế bào tiểu đảo tụy.
- Các tự kháng thể cố định bổ thể tế bào tiểu đảo tụy.
- Kháng thể huỳnh quang gián tiếp (Indirect Fluorescent Antibody - IFA).

Đánh giá các tự kháng thể kháng tế bào đảo tụy giúp cho chẩn đoán phân biệt giữa LADA và ĐTĐ týp 2. Những BN

bị LADA thường dương tính với ICA, còn ĐTĐ tít 2 thường âm tính.

– Định lượng kháng thể kháng GAD (Glutamic Acid Decarboxylase Antibodies Test): bằng Microplate ELISA.

- + Anti- GAD
- + Anti- IA2
- + Anti-GAD/IA2 Pool

– Định lượng kháng thể kháng insulin (Insulin Antibodies Tests): bằng RIA:

- + Anti - GAD
- + Anti - IA2
- + Anti - Insulin
- + Insulin antibodies

Những XN này sử dụng để chẩn đoán sớm bệnh ĐTĐ tít 1, để chẩn đoán phân biệt giữa LADA và ĐTĐ tít 2, cũng như chẩn đoán phân biệt ĐTĐ thai kỳ, dự báo nguy cơ ĐTĐ tít 1 trong các thành viên gần của gia đình, và theo dõi tiên lượng tiến triển lâm sàng ĐTĐ tít 1.

Những BN LADA có thể dương tính với kháng thể kháng insulin, BN ĐTĐ tít 2 rất ít khi dương tính.

- Những đặc điểm khác của LADA giúp chẩn đoán phân biệt:
  - + Bệnh khởi phát thường  $\geq 25$  tuổi.
  - + Khởi phát giống như ĐTĐ tít 2 không béo (BN gầy hoặc cân nặng bình thường).
  - + Không có tiền sử gia đình về ĐTĐ tít 2.
  - + Những BN bị LADA có kháng insulin giống như ĐTĐ tít 2, nhưng nồng độ insulin thấp hơn ĐTĐ tít 2.
  - + Gen HLA kết hợp với ĐTĐ tít 1 có thể gặp trong LADA, nhưng không gặp trong ĐTĐ tít 2.

### 1.3. Điều trị

LADA thường không cần điều trị insulin ở thời điểm chẩn đoán. Tuy nhiên một số nhà lâm sàng cho rằng bắt đầu điều trị insulin ở thời điểm chẩn đoán hoặc sớm hơn là chỉ định sulphonylureas hoặc các loại thuốc uống khác để bắt đầu điều trị. Cũng chưa rõ, liệu điều trị insulin sớm có lợi cho những tế bào  $\beta$  còn lại không ?.

Lúc đầu, BN bị LADA có thể đáp ứng với các thuốc uống hạ đường huyết và thay đổi lối sống. Tuy nhiên, tế bào  $\beta$  tiếp tục bị hủy hoại, vì vậy BN phải được theo dõi hết sức chặt chẽ. Một số nghiên cứu đã cho thấy, sử dụng sulphonylureas và các thuốc nhạy cảm insulin như metformin có thể làm tăng nặng nguy cơ rối loạn chuyển hóa đối với BN LADA. Khi đường huyết không được kiểm soát trong thời gian dài, cần phải tiêm insulin hàng ngày.

80% BN khi khởi đầu chẩn đoán ĐTD týp 2, nhưng XN GAD dương tính (XN chẩn đoán LADA+), bệnh sẽ tiến triển tới phụ thuộc insulin trong vòng 6 năm. Khi XN GAD và IA2 đều dương tính, quá trình tiến triển phụ thuộc insulin sẽ nhanh hơn.

BN mang trong mình bất kỳ bệnh mãn tính nào đều là những stress. BN bị LADA có thể có xu hướng nặng hơn tình trạng trầm cảm (depression) và rối loạn ăn uống. Động viên, khuyến bảo, điều trị, BN tham gia trong các nhóm bệnh ĐTD để giúp đỡ lẫn nhau (support groups) có thể có vai trò quan trọng trong cuộc sống của những BN bị LADA.

### 1.4. Biến chứng

Biến chứng sau thời gian dài bị bệnh LADA cũng giống như BN bị ĐTD týp 1. Theo DCCT (Diabetes Control and Complications Trial), nguy cơ của những biến chứng liên quan trực

tiếp đến việc kiểm soát đường huyết. Theo khuyến cáo của Hội ĐTĐ Hoa Kỳ, BN bị LADA, HbA1c cố gắng đạt được từ  $\leq 7\%$ .

Cũng như những BN bị ĐTĐ khác, nếu không kiểm soát tốt đường huyết, nồng độ glucose máu cao sẽ là nguyên nhân gây các biến chứng thần kinh, thận, tim mạch...

### 1.5. Tiên lượng

Suy chức năng tế bào  $\beta$  tăng lên theo số lượng các kháng thể dương tính.

BN bị LADA sẽ phụ thuộc insulin để duy trì kiểm soát glucose. Những BN này phải tiêm insulin hàng ngày, BN cần được sự quản lý, săn sóc của thầy thuốc.

Bệnh ĐTĐ, trong đó có bệnh LADA là một bệnh mạn tính gây nên nhiều biến chứng, BN cần phải tham gia các hoạt động săn sóc sức khỏe hàng ngày để có thể hạn chế được biến chứng và tiến triển của bệnh.

### 1.6. So sánh giữa LADA, ĐTĐ tít 1 và tít 2

LADA không được xếp vào ĐTĐ tít 1 hoặc tít 2, nhưng có những điểm giống nằm giữa các tít đó (do vậy được đặt tên: Thể ĐTĐ 1,5).

- Sự xuất hiện: ĐTĐ tít 1 xuất hiện nhanh, ở tuổi trẻ hơn LADA. Cả LADA và ĐTĐ tít 2 bệnh xuất hiện chậm trong vòng nhiều tháng hoặc nhiều năm.

- Tiên sử gia đình: thường không có tiên sử gia đình về ĐTĐ tít 2 trong gia đình BN bị LADA, nhưng marker di truyền các gen HLA phát hiện được ở BN ĐTĐ tít 1 và LADA, không có ở BN ĐTĐ tít 2. LADA thường không ảnh hưởng đến trẻ em và thường ít gặp ở người trưởng thành (25-30 tuổi), thường được chẩn đoán sau tuổi 35.

- Các kháng thể: ĐTĐ týp 1 và LADA thường dương tính một vài kháng thể nhất định, nhưng ĐTĐ týp 2 thường âm tính.
- Kháng thể kháng GAD: LADA thường dương tính. Ngược lại ở ĐTĐ týp 1, kháng thể này thường dương tính trên người trưởng thành hơn ở trẻ em.
- Sự nhạy cảm insulin: LADA không có kháng insulin như trong ĐTĐ týp 2 và tiền ĐTĐ.
- BN LADA cân nặng thường bình thường, hoặc gầy, không có tình trạng kháng insulin. ĐTĐ týp 2 thường có kháng insulin và quá cân.
- Tiên lượng: khoảng 80% những người khi mới chẩn đoán ĐTĐ týp 2 có kháng thể kháng GAD sẽ trở nên lệ thuộc insulin trong vòng 6 năm. Những người vừa có cả GAD và IA2 sẽ trở nên lệ thuộc insulin sớm hơn. LADA tiến triển chậm, nhưng xu hướng tiến triển tới lệ thuộc insulin.
- Điều trị: mặc dù lúc đầu dường như LADA có đáp ứng với điều trị đơn giản như thay đổi lối sống và thuốc như BN ĐTĐ týp 2. Tuy nhiên, do sự phá hoại tế bào  $\beta$  liên tục hoặc tiến triển chậm, BN bị LADA sẽ lệ thuộc insulin trong tương lai.

## 2. CƠ CHẾ PHÂN TỬ, SINH LÝ BỆNH, LÂM SÀNG CỦA THỂ MODY

MODY (Maturity-onset diabetes of the young) là nhóm bệnh lý không đồng nhất về lâm sàng, có đặc điểm ĐTĐ ở người trẻ tuổi nhưng không tăng ceton huyết, di truyền trội, tự thân (autosomal dominant mode), thường xảy ra trước tuổi 25 do khiếm khuyết tiên phát chức năng tế bào  $\beta$  tuyến tụy.

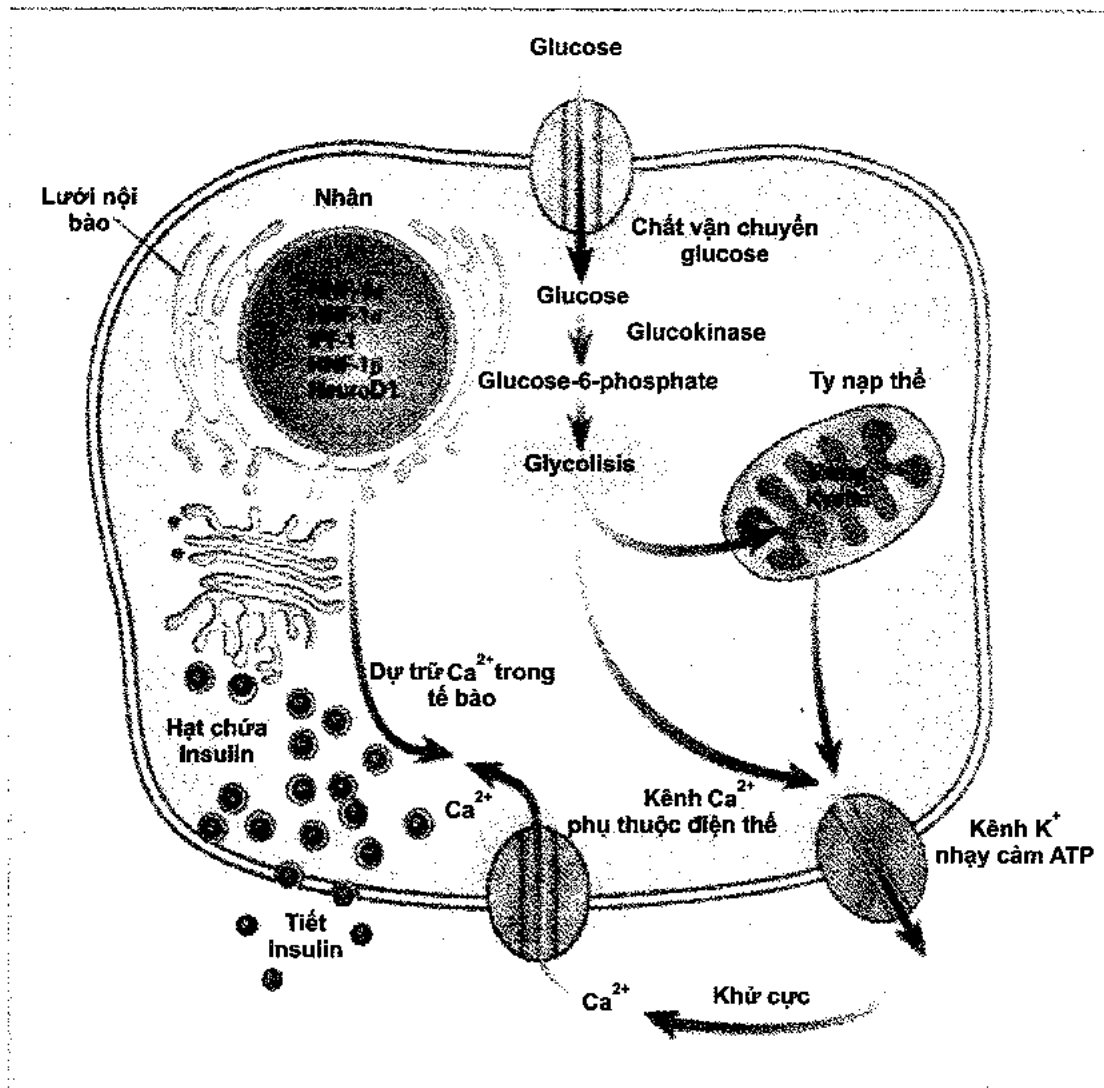
MODY có thể do đột biến bất kỳ một trong 6 gen khác nhau sau đây:

- Gen mã hóa enzyme glucokinase của gan, gây bệnh MODY 2.



- 5 gen khác mã hóa các yếu tố phiên mã:
- + Yếu tố nhân tế bào gan - 4 $\alpha$  (Hepatocyte nuclear factor - 4 $\alpha$  [HNF-4 $\alpha$ ]), gây bệnh MODY-1.
- + Yếu tố nhân tế bào gan HNF-1  $\alpha$  gây bệnh MODY-3.
- + Yếu tố khởi động insulin-1 (Insulin promoter factor-1 [IPF-1]) gây MODY-4.
- + Yếu tố nhân tế bào gan HNF-1  $\beta$  gây MODY-5.
- + Yếu tố biệt hóa nguồn gốc thần kinh-1 (neurogenic differentiation factor -neuro D-1) cũng được xem như là  $\beta$  cell E-box-transactivator 2 (BETA2) gây bệnh MODY-6.

Tất cả những gen này được bộc lộ trong các tế bào  $\beta$ . Đột biến bất kỳ gen nào trong chúng sẽ đưa đến rối loạn chức năng tế bào  $\beta$  và phát sinh bệnh ĐTĐ. Các gen này cũng được bộc lộ trong những tổ chức khác. Rối loạn chức năng gan, thận cũng có thể là biểu hiện của một số thể MODY. Những yếu tố có ảnh hưởng đến tác dụng của insulin như: nhiễm khuẩn, dậy thì sinh dục, có thai và béo phì (trong một số trường hợp) có thể là yếu tố thúc đẩy xuất hiện bệnh ĐTĐ và làm tăng mức độ tăng đường huyết ở BN bị MODY. Những công trình nghiên cứu về MODY đã làm sáng tỏ hơn về nguyên nhân di truyền trong rối loạn chức năng tế bào  $\beta$ .



Hình 5.1. Mô hình tế bào beta tụy và các protein có ảnh hưởng tới MODY.

Glucose được vận chuyển vào trong tế bào  $\beta$  bằng protein vận chuyển glucose đặc hiệu (GLUT-2) trên bề mặt tế bào. MODY liên quan với enzym phân hủy đường (glycolytic enzyme) glucokinase (MODY-2) xúc tác vận chuyển phosphate từ ATP đến glucose để hình thành glucose-6-phosphate. Trong phản ứng này, chức năng của glucokinase như là yếu tố dò tìm (sensor) của tế bào beta. Sản phẩm của ATP do quá trình phân hủy glucose (glycolysis) và vòng Krebs đưa đến ức chế và đóng

kênh kali nhạy cảm ATP (đích của các thuốc sulphonylurea), hiện tượng khử cực màng tế bào, mở kênh Ca phụ thuộc điện thế và calcium ngoài tế bào đi vào trong tế bào và điều động Ca từ nơi tích trữ trong tế bào, đưa đến sự hòa nhập những hạt chế tiết chứa insulin với màng bào tương (plasma membrane) và giải phóng insulin vào hệ tuần hoàn. Đột biến một trong các allele của gen mã hóa glucokinase sẽ làm giảm hoạt tính của glucokinase trong tế bào beta tụy, gây giảm phosphoryl hóa glucose trong tế bào beta và insulin được kích thích bởi glucose sẽ được giải phóng ở bất kỳ nồng độ nào glucose trong máu.

Các thể MODY liên quan đến các yếu tố phiên mã: hepatocyt nuclear factor (HNF)4 $\alpha$ , gây nên bệnh MODY-1. HNF-1 $\alpha$  gây nên MODY-3. Insulin promoter factor-1(IPF-1) gây nên MODY-4. HNF-1 $\beta$  gây nên MODY-5 và Neurogenic differentiation factor-1 (NeuroD1 hoặc BETA2) gây nên MODY-6. Chức năng trong nhân của tế bào beta và điều hòa phiên mã của gen insulin (hoặc là trực tiếp như HNF-1 $\alpha$ , HNF-1 $\beta$ , IPF-1 và NeuroD-1 hoặc BETA2, hoặc gián tiếp thông qua tác dụng trên sự bộc lộ các yếu tố phiên mã khác như HNF-4 $\alpha$ ). Chúng cũng điều hòa phiên mã các gen mã hóa các enzym tham gia vận chuyển và chuyển hóa glucose cũng như các protein khác cần thiết cho hoạt động chức năng bình thường của tế bào beta.

## 2.1. Triệu chứng lâm sàng

Biểu hiện trên lâm sàng của MODY thường nhẹ, tăng đường huyết không có triệu chứng ở những thiếu niên, vị thành niên hoặc người trẻ tuổi không béo, những người này có tiền sử gia đình rõ về bệnh ĐTĐ, thường ở những thế hệ kế tiếp nhau (kiểu di truyền trội tự thân). Một số BN có tăng đường huyết nhẹ trong nhiều năm, ngược lại một số trong thời gian dài có những mức độ khác nhau về rối loạn dung nạp glucose trước khi xuất hiện tăng đường huyết lúc đói trường diễn. Vì tăng đường huyết nhẹ không phải là nguyên nhân của các triệu chứng kinh

điển của ĐTĐ, bệnh ĐTĐ có thể không được chẩn đoán cho tới khi BN đã lớn tuổi. Tuy nhiên, bệnh có thể tiến triển nhanh đến tăng đường huyết không có triệu chứng hoặc có triệu chứng và phải điều trị bằng thuốc uống hoặc insulin. Tùy theo cách đánh giá hiện nay, MODY có thể gặp từ 1-5% trong tổng số BN bị ĐTĐ ở Mỹ cũng như các nước công nghiệp khác.

Một vài triệu chứng lâm sàng để phân biệt giữa BN bị MODY trong số BN bị ĐTĐ tít 2 như: tiền sử gia đình bị ĐTĐ từ 3 thế hệ trở lên, tuổi trẻ và không béo. Trong những năm gần đây, bệnh ĐTĐ tít 2 đã được ghi nhận tăng tỷ lệ ở tuổi vị thành niên bị bệnh béo phì giống như hầu hết BN lớn tuổi bị ĐTĐ tít 2.

**Bảng 5.1.** Phân biệt đặc điểm lâm sàng giữa MODY với ĐTĐ tít 2.

Đặc điểm lâm sàng	MODY	ĐTĐ tít 2
Kiểu di truyền	Đơn gen, trội, tự thân	Đa gen (gen - gen và tương tác gen - môi trường)
Tuổi xuất hiện	Trẻ em, vị thành niên	40 - 60 tuổi hoặc ở tuổi vị thành niên (nếu có béo phì)
Phả hệ (pedigree)	Nhiều thế hệ	Ít khi nhiều thế hệ
Sự xâm nhập (penetrance)	80 - 90%	Thay đổi (có thể từ 10 - 40%)
Diện mạo	Không béo	Thường béo
Hội chứng chuyển hoá	Không có	Thường có

## 2.2. Chức năng của các sản phẩm gen liên quan đến MODY

### • *Glucokinase*

Glucokinase được bộc lộ với nồng độ cao nhất trong tế bào beta tụy và trong gan. Nó xúc tác vận chuyển phosphate từ ATP đến glucose để tạo thành glucose-6-phosphat, đây là phản ứng đầu tiên, là bước hạn chế tốc độ trong chuyển hóa glucose. Chức năng của glucokinase như là yếu tố dò tìm trong tế bào beta bằng kiểm soát tốc độ thủy phân glucose (phosphoryl hóa glucose) và kiểm soát tốc độ chuyển hóa glucose. Glucokinase được bộc lộ trong tế bào gan, đóng vai trò chính của cơ quan này về khả năng tích trữ glucose dưới dạng glycogen, đặc biệt sau khi ăn. Những đột biến dị hợp tử (heterozygous mutations) trong gen mã hóa glucokinase đưa đến thiếu hụt cục bộ enzym này, là nguyên nhân gây nên MODY-2. Đột biến đồng hợp tử (homozygous mutations) là nguyên nhân làm thiếu hụt hoàn toàn glucokinase, gây phát sinh bệnh ĐTD sơ sinh kéo dài.

### • *HNF-1 $\alpha$ , HNF-1 $\beta$ , và HNF-4 $\alpha$*

Là những yếu tố phiên mã có nhiều trong gan, lần đầu tiên được phát hiện khi nghiên cứu xác định những protein có trách nhiệm điều hòa đặc hiệu tổ chức bộc lộ gen trong cơ quan này. Những yếu tố này cũng được phát hiện thấy trong những cơ quan và tổ chức khác như các đảo tụy, thận, các tổ chức thuộc cơ quan sinh dục. HNF-1 $\alpha$  và HNF-1 $\beta$  là thành viên trong gia đình các yếu tố phiên mã, HNF-4 $\alpha$  là receptor nhân orphan (orphan nuclear receptor). HNF-1 $\alpha$ , HNF-1 $\beta$  và HNF-4 $\alpha$  tạo nên một phần hệ thống các yếu tố phiên mã, cùng có chức năng kiểm soát bộc lộ gen trong quá trình phát triển bào thai và trong quá trình trưởng thành ở các tổ chức chúng bộc lộ. Trong các tế bào beta đảo tụy, các yếu tố phiên mã này điều hòa sự bộc lộ của gen insulin, bộc lộ gen mã hóa các protein tham gia vận chuyển chuyển hóa glucose và chuyển hóa trong ty thể (mitochondrial metabolism). Tất cả những điều đó liên quan đến việc tiết

insulin. Trong gan, các protein này điều hòa sinh tổng hợp lipoprotein. Sự bộc lộ HNF-1 $\alpha$  được điều hòa ít nhất một phần bởi HNF-4 $\alpha$ .

- *IPF-1 (insulin promoter factor-1)*

IPF-1 là yếu tố phiên mã được biệt lập đầu tiên như là yếu tố điều hòa phiên mã của gen insulin và gen somatostatin. Nó cũng đóng vai trò trung tâm trong sự phát triển của tụy và điều hòa bộc lộ nhiều gen khác nhau trong các đảo tụy bao gồm các gen mã hóa glucokinase, islet amyloid polypeptid và GLUT-2. IPF-1 hình như có tác dụng trung gian kích thích phiên mã gen insulin do tác dụng của glucose.

- *NeuroD-1 (BETA2)*

Yếu tố phiên mã NeuroD-1 hay BETA2 được biệt lập trên cơ sở khả năng của nó hoạt hóa phiên mã gen insulin. Nó cần thiết cho sự phát triển bình thường của đảo tụy.

### 2.3. Lâm sàng các dưới nhóm MODY

- *MODY-2*

MODY liên quan đến glucokinase (MODY-2) là thể thường gặp trong các rối loạn MODY, hay gặp ở trẻ em với triệu chứng tăng nhẹ glucose máu, phụ nữ bị ĐTĐ thai kỳ và có tiền sử gia đình bị ĐTĐ. Bệnh gặp ở tất cả các chủng tộc. Hơn 130 đột biến liên quan đến MODY đã được phát hiện trong gen glucokinase. Những đột biến dị hợp tử trong gen glucokinase là nguyên nhân gây nên thể nhẹ tăng đường huyết không tiến triển, thường không có triệu chứng khi chẩn đoán và chỉ cần điều trị bằng chế độ ăn đơn thuần. Tăng đường huyết nhẹ khi đói (glucose máu lúc đói 110-145mg/dl (6,1-8mmol/l), rối loạn dung nạp glucose ở những người mang mầm bệnh có thể được xác định bằng XN sinh hóa khi tuổi còn trẻ, có khả năng xảy ra sớm sau khi sinh. Khoảng 50% phụ nữ mang đột biến có thể bị ĐTĐ thai kỳ. Dưới 50% người mang đột biến bị ĐTĐ lâm

sàng, trong số này nhiều người bị béo phì, hoặc đã lớn tuổi, 2% người mang đột biến cần phải điều trị bằng insulin. Biến chứng do ĐTD thường ít gặp ở thể MODY 2.

Tăng đường huyết ở những người bị MODY-2 dường như liên quan đến giảm sự nhạy cảm của tế bào  $\beta$  đối với glucose cũng như khiếm khuyết trong tổng hợp glycogen ở gan. Những đột biến di hợp tử trong gen mã hóa glucokinase là nguyên nhân gây nên MODY và ĐTD thai kỳ, thường gây giảm cân trẻ sơ sinh  $\geq 500g$ , có thể do tác động trên tiết insulin bào thai. Những đột biến di hợp tử là nguyên nhân của thiếu hụt hoàn toàn glucokinase và gây nên ĐTD kéo dài ở trẻ sơ sinh, với những đặc điểm giảm cân nặng. ĐTD nặng cần phải điều trị bằng insulin trong vài ngày đầu sau khi sinh.

Những BN bị MODY-2, do giảm hoạt tính của glucokinase trong tế bào  $\beta$  đưa đến giảm phosphoryl hóa glucose trong tế bào này, giảm sự nhạy cảm của tế bào  $\beta$  đối với glucose, tăng nhẹ nồng độ glucose huyết thanh nền và sau ăn. Tăng đường huyết ở những BN này thường nhẹ và không kéo dài trong nhiều năm. Hầu như ở BN có những đột biến glucokinase, đáp ứng sinh học trong tế bào  $\beta$  tụy hạn chế mức độ nặng của tăng đường huyết. Ý kiến này đã được giải thích trong nghiên cứu những đối tượng bị đột biến glucokinase so với người bình thường. Trong 2 người có những đột biến glucokinase chỉ thấy giảm rất ít hoạt tính glucokinase, giảm tiết insulin tỷ lệ với giảm chuyển hóa glucose do trung gian của glucokinase. Tuy nhiên, trong 4 người có những đột biến glucokinase đã làm giảm mạnh hoạt tính enzym, tổng số insulin tiết ra ít hơn nhiều so với người bình thường. Những sự khác nhau đó ít hơn so với dự đoán, chúng tỏ có cơ chế bù trừ trong tế bào  $\beta$  làm tăng tương đối đáp ứng tiết insulin.

Bản chất của hiện tượng bù trừ hoặc cơ chế đáp ứng này đã được xác định ở chuột bị MODY do glucokinase (chuột chỉ có rối loạn một allele gen glucokinase). Các đảo tụy của chuột này và

của chuột đối chứng được nuôi ở những nồng độ glucose khác nhau, kết quả cho thấy tăng đường huyết nhẹ đã làm tăng bộc lộ allele glucokinase tít hoang dã đơn (single wild-tít glucokinase-gene allele), như vậy sẽ hạn chế mức độ nặng khiếm khuyết tiết insulin do kích thích của glucose, còn khởi động glucokinase gan được điều hòa chủ yếu do insulin mà không phải do glucose, cơ chế bù trừ có lẽ chỉ xảy ra trong các tế bào  $\beta$ .

#### • *MODY-1 và MODY-3*

Những đột biến trong gen HNF-4 $\alpha$  là nguyên nhân của MODY-1, đột biến gen HNF-1 $\alpha$  là nguyên nhân của MODY-3, cơ chế sinh lý bệnh hai thể bệnh này rất giống nhau, vì HNF-4 $\alpha$  điều hòa sự bộc lộ HNF-1 $\alpha$ . Giống như MODY-2, thể MODY này có những đột biến trong gen HNF-4 $\alpha$  hoặc gen HNF-1 $\alpha$  có thể bị ĐTD nhẹ. Mặc dù có tăng nhẹ nồng độ đường máu lúc đói, nhưng thể MODY này có nồng độ glucose huyết tương 2 giờ sau khi làm nghiệm pháp tăng đường huyết cao hơn có ý nghĩa so với BN MODY-2. Một tỷ lệ nhất định (30 - 40%) cần phải điều trị insulin trong số những người có tăng glucose huyết ở thể MODY -1 và MODY-3, đường huyết của BN sẽ tăng theo thời gian; đòi hỏi phải điều trị bằng thuốc hạ đường huyết hoặc insulin. Những thể này của MODY thường gây giảm tiết insulin ngày càng nặng. Trong một nghiên cứu tiến cứu trên một gia đình lớn bị MODY do đột biến HNF-4 $\alpha$  đã phát hiện thấy tiết insulin giảm với tốc độ 1 - 4% năm dưới kích thích của glucose. Sự suy giảm này chứng tỏ tế bào  $\beta$  không có khả năng bù trừ khi thiếu HNF-4 $\alpha$ .

Trong hầu hết các quần thể, những đột biến gen HNF-1 $\alpha$  (nguyên nhân MODY-3) là nguyên nhân thường gặp nhất của MODY. Theo thống kê, có trên 120 đột biến trong gen này đã được xác lập ở các dân tộc, chủng tộc, như người châu Âu, Trung Quốc, Nhật Bản, châu Phi, người Mỹ gốc Ấn Độ. Những đột biến trong gen HNF-1 $\alpha$  hình như là nguyên nhân thường gặp nhất



của MODY trong số những người lớn gặp trong lâm sàng bệnh ĐTĐ. Ngược lại, những đột biến trong gen HNF-4 $\alpha$  (gây nên MODY-1) rất ít gặp, theo thông báo, chỉ có 13 gia đình trên thế giới đã được xác định bị thể MODY này.

Những BN bị MODY do đột biến các gen HNF-1 $\alpha$  hoặc HNF-4 $\alpha$  về tương lai sẽ bị những biến chứng do bệnh ĐTĐ. Những biến chứng vi mạch, đặc biệt biến chứng võng mạc, thận thường gặp ở những BN này như ở những BN ĐTĐ tít 1 hoặc tít 2, có lẽ do mức độ kiểm soát glucose.

Nhiều nghiên cứu được tiến hành trên những người tiền ĐTĐ do đột biến các gen HNF-4 $\alpha$  và HNF-1 $\alpha$  đã chứng minh rằng, hai nhóm bệnh này có sự khiếm khuyết giống nhau về quá trình tiết insulin dưới tác dụng của glucose, không có rối loạn về tính nhạy cảm đối với insulin. Như vậy, rối loạn chức năng tế bào  $\beta$  hơn là khiếm khuyết về tác động của insulin, và hình như đó là nguyên nhân đầu tiên gây nên bệnh ĐTĐ ở những người bị hai thể này của MODY. Có khả năng phân biệt người bị đột biến HNF-1 $\alpha$  với người bị đột biến HNF-4 $\alpha$  tùy theo khả năng mỗi của glucose để đáp ứng tiết insulin đối với kích thích của glucose sau đó. Trong tình trạng tiền ĐTĐ, khả năng mỗi bình thường khi tăng đường huyết nhẹ để tiết insulin ở những người bị đột biến HNF-1 $\alpha$  (đây là trường hợp có đột biến hoặc không đột biến glucokinase), nhưng mất trong trường hợp bị đột biến gen HNF-4 $\alpha$ .

Cả những người tiền ĐTĐ hay ĐTĐ có những đột biến trong gen HNF-4 $\alpha$  giảm tổng số tiết insulin khi đáp ứng với glucose và arginin, cũng như có rối loạn tiết glucagon khi đáp ứng với arginin. Rối loạn tiết glucagon khi đáp ứng với arginin cũng đã được ghi nhận ở BN ĐTĐ do đột biến trong gen HNF-1 $\alpha$  (MODY-3). Hơn nữa, sự thiếu hụt tiết polypeptid tụy do hạ đường huyết cũng đã phát hiện thấy ở những người tiền ĐTĐ và ĐTĐ có đột biến gen HNF-4 $\alpha$ . Điều này chứng tỏ rằng, sự thiếu hụt hoạt tính của HNF-4 $\alpha$  do đột biến gen này có thể ảnh hưởng

đến chức năng tế bào  $\alpha$ ,  $\beta$  và các tế bào tiết polypeptid tụy của các đảo tụy.

Để có cơ sở đánh giá ở mức phân tử về khiếm khuyết tiết insulin do giảm hoạt tính của HNF-1 $\alpha$ , người ta đã nghiên cứu trên chuột không có gen này. Những con chuột này đã xảy ra tình trạng hạ đường huyết và giảm tiết insulin do kích thích của glucose, cũng như không có tín hiệu phân hủy glucose trong tế bào  $\beta$ . Hậu quả của thiếu hụt HNF-4 $\alpha$  cũng đã được nghiên cứu trong các tế bào thân phôi (embryonic stem cells) và kết quả cho thấy HNF-4 $\alpha$  điều hòa bộc lộ các protein tham gia vận chuyển glucose và phân hủy glucose. Chúng cần thiết cho đáp ứng tiết insulin phụ thuộc glucose ở điều kiện bình thường. Trong dòng tế bào INS-1 sự thiếu hụt tiết insulin phụ thuộc HNF-4 $\alpha$  có liên quan với rối loạn chuyển hóa trong ty thể.

Ngoài ra trên chức năng tế bào beta, sự thiếu hụt HNF-1 $\alpha$  ảnh hưởng đến chức năng thận và thiếu hụt HNF-4 $\alpha$  ảnh hưởng đến chức năng gan. Những BN có đột biến HNF-1 $\alpha$ , chức năng tái hấp thụ glucose của thận giảm (nghĩa là ngưỡng thận đối với glucose thấp) BN sẽ có đường niệu. Sự thiếu hụt HNF-4 $\alpha$  có ảnh hưởng đến sinh tổng hợp triglyceride và apolipoprotein, là nguyên nhân giảm 50% nồng độ triglyceride huyết tương và giảm 25% nồng độ apolipoproteins AII, CIII và Lp(a) lipoprotein trong huyết thanh.

#### • *MODY-4*

Những đột biến gen mã hóa IPF-1 là nguyên nhân ít gặp của MODY. Trên thực tế hiện nay, hiểu biết về thể bệnh này của MODY là dựa trên cơ sở những nghiên cứu gia đình đơn lẻ. Đối tượng nghiên cứu là những đứa trẻ bị ĐTĐ sơ sinh kéo dài và suy chức năng ngoại tiết của tụy do nguyên nhân bẩm sinh. Những nghiên cứu di truyền phân tử đã phát hiện thấy rằng, những đứa trẻ này có dị hợp tử đối với đột biến thay đổi về cấu trúc (frame-shift mutation) trong gen IPF-1. Cả bố và mẹ đều có

dị hợp tử đối với đột biến này. Những nghiên cứu họ hàng gần phát hiện tỷ lệ cao thể ĐTD nhẹ, có đột biến di truyền tự thân, kết hợp với đột biến dị hợp tử trong gen IPF-1. Sự bộc lộ ĐTD trong phả hệ này có thể xảy ra ở tuổi muộn hơn trong những gia đình bị các týp khác của MODY. Một nghiên cứu đã cho thấy: 6 thành viên gia đình ĐTD có đột biến dị hợp tử (nồng độ glucose máu lúc đói của họ là 169mg/dl [9,4mmol/l], có rối loạn tiết insulin nặng khi nghiên cứu bằng nghiệm pháp kẹp tăng đường huyết. Không có rối loạn như vậy trong 5 thành viên gia đình không có hiện tượng đột biến.

#### • *MODY-5*

Những đột biến trong gen mã hóa HNF-1 $\beta$  là nguyên nhân không thường xuyên, nhưng đã được xác định là thể MODY-5 với đặc điểm vừa có ĐTD vừa có bệnh nang cầu thận giảm sản (hypoplastic glomerulocystic kidney disease). Ngoài ra, 2 trong 4 người phụ nữ mang mầm bệnh trong một gia đình có dị dạng sinh dục như bất sản âm đạo, tử cung không phát triển, và trong một gia đình khác người phụ nữ mang đột biến có tử cung hai sừng (bicornuate uterus). Như vậy, những đột biến dị hợp tử trong gen HNF-1 $\beta$  có thể kết hợp với những hình ảnh lâm sàng do những đột biến đặc hiệu và ảnh hưởng của nó trên chức năng của HNF-1 $\beta$ .

#### • *MODY liên quan với đột biến trong các gen khác*

Xác định những đột biến trong các gen mã hóa glucokinase và các yếu tố phiên mã HNF-4 $\alpha$ , HNF-1 $\alpha$ , HNF-1 $\beta$  và IPF-1 ghi nhận rằng MODY là rối loạn gây nên rối loạn về bộc lộ gen, về chuyển hóa glucose hoặc cả hai trong tế bào  $\beta$ . Các nhà nghiên cứu đang cố gắng tầm soát, sàng lọc những đột biến trong những gen khác về những rối loạn này, đặc biệt gen mã hóa các yếu tố phiên mã bộc lộ trong tế bào  $\beta$  ở những gia đình bị MODY hoặc các thể trội, tự thân của ĐTD týp 2.

Những đột biến trong gen mã hóa yếu tố phiên mã NeuroD-1 (BETA2) được phát hiện trong 2 gia đình bị ĐTD tít 2 trội tự thân. Một trong hai gia đình đó có đủ tiêu chuẩn chẩn đoán MODY gồm (ngoài kiểu di truyền trội tự thân) ĐTD xuất hiện dưới 25 tuổi ở 3 trong 5 người mang đột biến và cần phải điều trị bằng insulin, những triệu chứng này liên quan chặt chẽ với sự hiện diện rối loạn chức năng tế bào  $\beta$ . Như vậy, những đột biến trong NeuroD1 có thể là nguyên nhân của dưới nhóm khác của MODY, đã được xác định là MODY-6.

Đột biến không nhảy cảm đã được phát hiện trong gen mã hóa yếu tố phiên mã tế bào  $\beta$  của tiểu đảo -1 trong một gia đình người Nhật bản đưa đến giảm hoạt tính của yếu tố phiên mã và như vậy có thể là nguyên nhân gây bệnh. Tuy nhiên, cần phải nghiên cứu về di truyền và lâm sàng kỹ hơn để xác định liệu có phải những đột biến trong tiểu đảo -1 là nguyên nhân của dưới nhóm khác của MODY hay không? Có những gia đình có thành viên có tiền sử lâm sàng phù hợp với chẩn đoán MODY, nhưng không có những đột biến trong bất kỳ 6 gen gây MODY đã biết. Người ta cũng đã xác định được có khoảng 15 - 20% người châu Âu, và hơn 80% người Nhật Bản có MODY lâm sàng. Có lẽ, trong thời gian không xa, những gen liên quan đến MODY bổ sung thêm được xác định và sẽ giải thích cơ sở phân tử về ĐTD trên những BN này.

#### 2.4. Sàng lọc di truyền đối với MODY

Cùng với việc xác lập các gen có trách nhiệm đối với MODY, có thể phải phát hiện các thành viên trong phả hệ có di truyền đột biến đặc hiệu tác động đến thành viên trong gia đình họ ngay trước khi rối loạn dung nạp carbohydrat xảy ra. Thực tế trong những năm gần đây, một số bố mẹ yêu cầu con cái của họ được sàng lọc để phát hiện đột biến di truyền. Nếu những đứa trẻ này không mang đột biến, thì những xét nghiệm lâm sàng khác sẽ không cần thiết phải làm. Nếu đứa trẻ có mang đột

biến, những xét nghiệm định kỳ về rối loạn chuyển hóa carbohydrat được khuyến nên làm. Nguyên tắc này có thể được áp dụng cho bất kỳ gia đình nào bị MODY mà sự đột biến đã được biết.

Sàng lọc di truyền để xác lập sự đột biến gây nên thể MODY đặc hiệu ở những đứa trẻ quan trọng cả về điều trị và tiên lượng. Nếu như rối loạn dung nạp carbohydrat hoặc ĐTĐ do đột biến gen mã hóa glucokinase, theo dõi và điều trị chưa phải là vấn đề cấp thiết, vì diễn biến của bệnh nhẹ và không tiến triển. Ngược lại, những người có mẫn cảm di truyền đối với bệnh ĐTĐ do đột biến gen HNF-1 $\alpha$  và HNF-4 $\alpha$  sẽ phải theo dõi thường xuyên, các biện pháp điều trị thích hợp có thể phải bắt đầu sớm, vì tình trạng tăng đường huyết có nguy cơ tiến triển nặng lên, đòi hỏi phải điều trị bằng insulin. Điều trị sớm để đưa nồng độ glucose về bình thường sẽ đề phòng được các biến chứng thần kinh và mạch máu.

Chẩn đoán về di truyền cũng có thể chỉ định cho những BN được xếp vào ĐTĐ tít 1 và những người có tiền sử gia đình về ĐTĐ. Một phần những BN này đã được phát hiện có mang đột biến gen HNF-1 $\alpha$ , có ý nghĩa chẩn đoán hơn chẩn đoán ĐTĐ tít 1 và có liên quan đến tiên lượng của BN này.

### 3. ĐÁI THÁO ĐƯỜNG VÀ THAI SẢN

Sẽ có hai tình huống xảy ra: Người phụ nữ đã bị bệnh ĐTĐ nay có thai, và bệnh ĐTĐ được phát hiện trong thời kỳ có thai, trước đó chưa bị bệnh ĐTĐ.

Có thai ảnh hưởng trên diện rộng về chức năng sinh lý; những biến đổi này tăng lên từ khi thụ thai cho tới khi sinh đẻ, kể cả các chuyển hóa trung gian. Những thay đổi lớn đó gây nên sự khác biệt về mức độ biểu hiện bệnh ĐTĐ và đòi hỏi phải có những thay đổi về săn sóc và điều trị.

### 3.1. Sự thích ứng về chuyển hóa ở người phụ nữ bình thường khi có thai

#### • *Biểu hiện lâm sàng về chuyển hóa carbohydrat khi có thai*

Những biến đổi về chuyển hóa carbohydrate là điểm nổi trội ở nửa sau của thời kỳ mang thai. Hiện tượng dung nạp glucose thay đổi rất ít, nhưng tác dụng hạ đường huyết của insulin lại bị suy giảm nhiều. Do vậy, tăng nồng độ insulin là cần thiết để duy trì dung nạp glucose bình thường. Có thai là một thách thức sinh lý về khả năng dự trữ tiết insulin của tuyến tụy. Phi đại tế bào đảo tụy ở thai phụ là đáp ứng sinh lý bình thường, những biểu hiện lâm sàng thường xảy ra ở những người bị hạn chế hoặc mất khả năng dự trữ của tế bào beta tụy. Vì vậy, khi có thai cần phải quan tâm tới những biểu hiện đầu tiên về mất dung nạp carbohydrat (như ĐTĐ thai kỳ-Gestational Diabetes Mellitus-GDM), hoặc tăng nhu cầu đối với insulin xảy ra ở những phụ nữ bị ĐTĐ trước khi có thai (Pregestational Diabetes Mellitus -PGDM) đang phải điều trị insulin. Những thay đổi này song song với sự phát triển của thai nhi và rau thai, tăng nhanh theo kích thước của thai từ tuần 20 - 24 thai kỳ. Những thay đổi đó sẽ nhanh chóng trở lại bình thường sau khi sinh. Ngay sau khi sinh, hầu hết phụ nữ bị GDM dung nạp glucose sẽ trở lại bình thường, nhu cầu về insulin giảm một cách nhanh chóng ở những bệnh nhân PGDM đang điều trị insulin. Mối liên quan theo thời gian này có ảnh hưởng tới thai vì những tác dụng gây kháng insulin và ĐTĐ.

#### • *Ảnh hưởng của thai đối với chuyển hóa của mẹ*

Một số đặc điểm chuyển hóa trong quá trình phát triển của thai và ảnh hưởng của nó đối với chuyển hóa của người mẹ sẽ được trình bày tóm tắt sau đây:

- Dựợc động học và sự luân chuyển của insulin.

Sự thoái biến (degradation) trong nhau thai làm tăng vừa phải thanh thải (clearance) insulin của người mẹ.

+ Tác động của insulin: những thay đổi rất rõ về tính nhạy cảm và tiết insulin.

+ Tính nhạy cảm của insulin: tính nhạy cảm insulin bắt đầu giảm vào cuối 3 tháng đầu của thai kỳ và giảm nhanh ở giai đoạn cuối. Tình trạng kháng insulin xảy ra trong gan, tổ chức mỡ và cơ xương. Hiện tượng gắn insulin với receptor không giảm ở người có thai, kháng insulin ở đây là do những yếu tố trong tế bào. Nhiều nhà nghiên cứu cho rằng, trong thời kỳ mang thai có một số rối loạn sau đây:

- Có những biến đổi trong hệ thống tín hiệu insulin: giảm RIS-1, giảm GLUT-4. Các tác giả (Garvey WT et al, 1993. Diabetes. 42:1773-85) cho rằng vận chuyển glucose vào tế bào mỡ giảm 60% ở phụ nữ bị ĐTD thai kỳ so với nhóm chúng, nồng độ GLUT-4 giảm 50%.
- Glycoprotein-1 (PC-1), chất ức chế quá trình phosphoryl hóa receptor tiếp nhận insulin. Nồng độ PC-1 ở phụ nữ bị ĐTD thai kỳ tăng 63% so với phụ nữ có thai bình thường và tăng 206% so với người phụ nữ không mang thai (Shao J, Catalano PM et al 1999, Diabetes, 48:A53).
- Trong thời gian mang thai, nhau thai tiết ra các hormon (như estrogen, progesterone, Human placental lactogen (HPL), Human chorionic somatomammotropin (HCS)). Nồng độ các hormon này tăng song song với tăng kích thước thai nhi suốt quá trình có thai. Mỗi hormon có thể kích thích tiết insulin và giảm nhạy cảm đối với insulin ở tổ chức ngoại vi. Prolactin của tuyến yên và của màng rụng, loại khác của hormon phát triển người (hGH-V = Human Growth Hormone Variant) có nguồn gốc nhau thai cũng có thể tham gia gây tình trạng kháng insulin khi có thai. Lactogen (Human placental lactogen-HPL) thường bắt đầu

tăng vào 3 tháng giữa của thai kỳ, các hormon này gắn với receptor tiếp nhận insulin làm giảm phosphoryl hóa của IRS-1. Nồng độ HPL và một số hormon khác như progesteron, estrogen tăng cùng với sự phát triển thai. Khi các hormon này được nhau thai tiết ra với số lượng đủ thường vào tháng thứ 24 - 28 thai kỳ, gây ra tình trạng kháng insulin. Vì vậy, ĐTD thường xuất hiện vào thời điểm này.

- Vai trò của TNF $\alpha$ . Người ta thấy rằng, nồng độ TNF $\alpha$  ở người bị ĐTD thai kỳ cao hơn so với người bình thường (Coughlan MT.et al.2001). Có lẽ cytokin này tham gia vào cơ chế bệnh sinh ĐTD thai kỳ ?

- Tiết insulin: trong giai đoạn sớm của thai kỳ, nồng độ nền của insulin không thay đổi, đáp ứng tiết insulin tăng nhẹ khi uống hoặc truyền glucose. Tiết insulin nền và sau kích thích bằng glucose tăng nhiều vào giai đoạn cuối thai kỳ (2-3 lần) để bù vào giảm tác động của insulin.

- Những biến đổi khác về chức năng nội tiết: một số những biến đổi ngoài tử cung có thể cũng quan trọng. Nồng độ glucocorticoid huyết thanh tăng 2 lần vào những tháng cuối thai kỳ, cortisol tự do lưu hành trong máu mẹ tăng. Tuy nhiên, điều này chưa được sáng tỏ, liệu glucocorticoids có phải nguồn gốc là từ thai nhi, hay do kích thích của yếu tố giải phóng corticotrophin của nhau thai? Tiết cortisol nhịp ngày đêm vẫn được duy trì, cơ chế phản hồi ngược tuyến yên-hạ khâu não hoạt động ở mức độ cao hơn, có lẽ do hậu quả của tăng sinh khả dụng của các steroids sinh dục.

- Chuyển hóa năng lượng của mẹ: rất nhiều chất dinh dưỡng cung cấp cho thai nhi từ mẹ sang được khuếch tán phụ thuộc vào nồng độ thông qua tuần hoàn rau thai. Sự phát triển về cấu trúc, lớn lên, nhu cầu oxy hóa, chuyển hóa phụ thuộc hoàn toàn vào nguồn nguyên liệu chuyển hóa từ mẹ sang con. Nguồn nguyên liệu này hết sức quan trọng. Đây là thách thức



về chuyển hóa của người mẹ để duy trì những cơ chất chuyển hóa quan trọng cho sự phát triển của rau và thai, nhưng đồng thời phải đảm bảo năng lượng cho hoạt động của chính mình.

- Tình trạng nhanh đói: đói ở nửa phần sau của thai kỳ là do sự điều động và oxy hóa nhanh các acid mỡ và tăng đáng kể ceton trong huyết tương và nước tiểu. Người ta còn thấy giảm nhanh và nhiều glucose và acid amin trong máu mẹ. Giảm glucose máu có thể do thai phụ bị hạ đường huyết thực sự, do giảm điều động amino-acid, là cơ chất tạo đường để bù vào lượng glucose đã chuyển hóa. Những thay đổi về chuyển hóa khi đói vào giai đoạn sau của thai kỳ được gọi là "tình trạng nhanh đói" (accelerated starvation). Thực tế lâm sàng cho thấy, tăng có ý nghĩa các acid béo tự do, glycerol và ceton trong huyết tương, giảm glucose và aminacid phát hiện thấy lúc 12 giờ trưa ở những thai phụ bỏ bữa ăn sáng (vì vậy, thực tế lâm sàng này thường được sử dụng trong kế hoạch XN để đánh giá những rối loạn chuyển hóa vào nửa sau của thai kỳ).

- Quá trình đồng hóa (anabolism): những thay đổi về chuyển hóa xảy ra sau khi ăn. Khi có thai, nồng độ glucose trong máu cao hơn và kéo dài hơn, VLDL.C cũng cao hơn, đồng thời giảm glucagon huyết tương nhiều hơn so với người không có thai. Kháng insulin tham gia trong những thay đổi này, và sẽ tăng khi nồng độ acid béo tự do cao hơn do insulin không kìm hãm hoàn toàn hiện tượng phân hủy mỡ, trong khi sự vận chuyển qua nhau thai của glucose phụ thuộc vào nồng độ. Tăng đường huyết kéo dài hơn sau khi đưa thức ăn vào ở giai đoạn sau của thai kỳ làm cho sinh khả dụng của glucose tốt hơn để cung cấp cho thai nhi. Tăng triglycerid máu cần có như là năng lượng oxy hóa xen kẽ ở người mẹ, tiết kiệm glucose để cung cấp cho con qua nhau thai. Cuối cùng, sự kìm hãm glucagon làm giảm quá trình tân tạo glucose và tạo ceton, vì vậy tiết kiệm các acid amino đưa vào cho mẹ cũng như nhu cầu của thai.

## **3.2. Có thai ở những người đã bị bệnh ĐTĐ**

### **3.2.1. Sinh lý bệnh của ĐTĐ và có thai**

Thai phụ bị ĐTĐ và con của họ, cả hai đều có nguy cơ bị bệnh và tử vong. Trước thời đại insulin, tử vong của thai phụ lên tới trên 25%. Với những thành tựu của y học hiện nay, tử vong của thai phụ rất hiếm, cũng rất ít gặp thai chết lưu. Tỷ lệ tử vong chu sinh (trừ nguyên nhân do dị tật bẩm sinh nặng) đạt được như tỷ lệ trong sản khoa nói chung, tuy hậu quả của những nguyên nhân khác ít nghiêm trọng hơn thường vẫn còn gặp.

### **3.2.2. Ảnh hưởng của bệnh ĐTĐ đối với thai kỳ**

Người ta cho rằng, những bệnh xảy ra ở những đứa trẻ mới sinh là do những rối loạn trong môi trường chuyển hóa của mẹ hơn là do di truyền, vì con của những người cha bị ĐTĐ phát triển bình thường. Những bệnh đặc biệt (dị tật, dị dạng) của thai phụ thuộc vào những rối loạn chuyển hóa xảy ra trong thời gian mang thai (fuel-mediated teratogenesis).

### **3.2.3. Ảnh hưởng của thai đối với bệnh ĐTĐ**

Kiểm soát glucose máu: Khi có thai bình thường, tình trạng kháng insulin được khắc phục bằng tăng sản xuất insulin của mẹ làm cho nồng độ glucose gần bằng nồng độ của người không có thai. Khi thiếu insulin sẽ gây tăng glucose máu, trừ khi tăng liều insulin để phục hồi lại cân bằng.

### **3.2.4. ảnh hưởng của biến đổi sự nhạy cảm của insulin**

Những phụ nữ trước đây đã bị GDM, dung nạp glucose bình thường, mặc dù có kháng nhẹ insulin trước khi có thai, nhưng có ý nghĩa về sự nhạy của insulin ở cuối quý 1 thai kỳ. Một số phụ nữ bị ĐTĐ týp 1 thường có hạ đường huyết nặng hơn vào giai đoạn gần cuối quý 1 thai kỳ, do vậy cần thiết phải giảm nồng độ

insulin vào thời gian này. Cố gắng để kiểm soát glucose huyết thỏa đáng nhanh nhất nếu có thể. Một số bệnh nhân có cảm giác mệt mỏi vào buổi sáng có thể do thức ăn đưa vào thất thường, không ổn định, đường huyết luôn dao động. Vì vậy, người thầy thuốc lâm sàng phải quan tâm đối với tình trạng này trong giai đoạn sớm của thai kỳ để có hướng xử lý thích hợp.

Trong quý 2 thai kỳ, nhu cầu đối với insulin tăng rõ rệt, thường phải tăng liều insulin từ hai đến ba lần hơn so với trước đó. Trong vài tuần cuối của thai kỳ, sự kiểm soát glucose hoàn toàn ổn định, chỉ cần điều chỉnh liều nhỏ insulin. 1 - 2 tuần trước khi sinh, một số bệnh nhân có biểu hiện hạ glucose máu, liều insulin có thể cần phải giảm nhiều hơn nữa. Ngay sau khi sinh, tính nhạy cảm với insulin phục hồi lại bình thường hoặc trên bình thường. Giảm tuần tự liều insulin (70 - 90%) có thể cần kéo dài trong vài ngày, sau đó nhu cầu insulin thường giống như liều đã điều trị trước khi có thai.

### **3.2.5. Bệnh vi mạch (Microvascular disease)**

#### **a. Bệnh võng mạc (Retinopathy)**

Một số biến chứng bất lợi về võng mạc do ĐTĐ trong thời gian có thai đã được ghi nhận. Nguy cơ giảm thị lực trước hết là ở những bệnh nhân trước khi có thai đã có tổn thương nặng đáy mắt hoặc bệnh võng mạc tăng sinh không được điều trị. Khi có thai bệnh võng mạc càng nặng hơn và có liên quan đến một số yếu tố sau: thời gian bị bệnh ĐTĐ, mức độ nặng của tăng đường huyết ở thời điểm xuất hiện bệnh ĐTĐ, hiệu quả kiểm soát bệnh ĐTĐ đạt được trong nửa đầu của thai kỳ, và sự hiện diện THA của thai phụ. Số liệu từ DDCT đã chỉ ra rằng, thai kỳ tham gia vào tiến triển tạm thời bệnh võng mạc, bệnh có thể tiếp tục nặng lên sau sinh, hoặc có thể bắt đầu xuất hiện muộn từ 6 - 12 tháng sau khi đẻ. Tuy nhiên, bệnh võng mạc có xu hướng nặng lên trong thai kỳ hình như chỉ là tạm thời, vì đã không phát hiện tác dụng bất lợi kéo dài đối với võng mạc trong

thời gian có thai. Tuy điều trị bằng photocoagulation có thể có hiệu quả nhưng tốt nhất là chưa nên có thai đối với những phụ nữ bị bệnh võng mạc đang hoạt động cho tới khi bệnh đã được điều trị ổn định.

### *b. Bệnh thận (nephropathy)*

Tăng mức lọc cầu thận là thích ứng sinh lý bình thường khi có thai, thích ứng này có thể kém hơn khi đã/đang có bệnh thận và/hoặc THA. Phụ nữ có thai thường kết hợp với nhiễm khuẩn đường tiết niệu và viêm bể thận. Bệnh nhân đã bị bệnh thận do ĐTĐ hoặc suy thận nhẹ [creatinin < 1,4mg/dl (124mmol/l)] có thể không diễn biến nặng hơn, mặc dù, protein niệu và/hoặc độ thanh thải creatinin có thể tiến triển xấu hơn khi có thai. Những bệnh nhân bị suy thận nặng hơn [creatinin > 1,4mg/dl (124mmol/l)], khi có thai có thể làm tăng suy chức năng thận. Cũng có trường hợp suy chức năng thận vừa phải mà nguyên nhân không do ĐTĐ. Bệnh thận thường làm tăng nguy cơ THA/tiền sản giật, tăng bệnh võng mạc và những bệnh của thai nhi và trẻ sơ sinh như đẻ non, thai chậm phát triển trong tử cung. Những cố gắng để phục hồi chức năng thận bao gồm: kiểm soát tối ưu glucose huyết và HA, khảo sát kỹ và điều trị nhanh nhiễm khuẩn đường tiết niệu.

### *c. Bệnh thần kinh*

Còn ít tài liệu ghi nhận về ảnh hưởng có thai đối với thần kinh do ĐTĐ. Tuy nhiên, sự hiện diện của bệnh thần kinh tự chủ, đặc biệt bệnh liệt dạ dày có thể có ảnh hưởng bất lợi đến bệnh của mẹ và tiến triển của thai. Dạ dày không điều hòa có thể là nguyên nhân suy dinh dưỡng, dao động thất thường glucose máu hoặc hô hấp của mẹ (maternal aspiration). Những bệnh nhân bị rối loạn chức năng bàng quang có nguy cơ tái phát nhiễm khuẩn đường tiết niệu.

### 3.2.6. Bệnh mạch máu lớn (macrovascular disease)

Những bệnh nhân ĐTĐ bị bệnh mạch máu lớn khi có thai có nguy cơ nghiêm trọng đối với diễn biến của mẹ và con. Có thai có thể làm trầm trọng hơn bệnh mạch máu có từ trước, một số ít trường hợp đã được ghi nhận trong y văn trên 30 năm trước, nhồi máu cơ tim khi có thai tử vong tới 50%. Với hiểu biết và phương tiện chẩn đoán, điều trị bệnh mạch vành hiện nay, tỷ lệ này đã giảm rất nhiều.

### 3.3. Phân loại ĐTĐ khi có thai

Tại Mỹ, tỷ lệ BN ĐTĐ có thai đang điều trị bằng insulin chiếm khoảng 0,2 - 0,5% trong số những người có thai. Trong một số cộng đồng, trên 50% người có thai như vậy là ĐTĐ týp 2, ĐTĐ thai kỳ thêm 3 - 8%, tỷ lệ này tăng lên trong tương lai vì tỷ lệ bệnh béo phì và ĐTĐ týp 2 đang tăng ở tuổi vị thành niên và người trẻ tuổi, đặc biệt trong các dân tộc thiểu số. ĐTĐ và thai sản là vấn đề đang được y tế trong và ngoài nước quan tâm.

ĐTĐ thai kỳ (Gestational diabetes mellitus - GDM) là tình trạng không dung nạp carbohydrat xảy ra được phát hiện lần đầu tiên khi có thai. GDM được chia ra hai nhóm nhỏ về mức độ rối loạn chuyển hóa tùy theo nồng độ glucose lúc đói (Fasting Plasma Glucose-FPG) theo bảng 5.2. GDM loại A1 glucose huyết tương vẫn trong giới hạn bình thường ( $< 95\text{mg/dl}$  [ $< 5,3\text{mmol/l}$ ]). Loại A2 khi glucose máu trên hoặc bằng giới hạn trên.

Về dịch tễ học, phụ nữ có thai có rối loạn dung nạp glucose, đã bị GDM trong lần có thai trước không được xếp vào GDM trong lần có thai này, mà được xếp vào loại GDM đã có ở lần có thai trước (previous GDM), tùy theo nồng độ glucose lúc đói để xếp vào loại A1 hoặc A2 (bảng 5.2). Những yếu tố quyết định tiến triển của mẹ và thai nhi là có hay không các biến chứng mạch máu của thai phụ do ĐTĐ, mức độ kiểm soát chuyển hóa trong thời kỳ có thai. Vì vậy, trong bảng phân loại xếp thai phụ

ĐTĐ tít 1 hoặc tít 2 chia ra có hoặc không có các biến chứng. Tuổi của thai phụ ở thời điểm được chẩn đoán, thời gian bị bệnh ĐTĐ là các yếu tố nguy cơ độc lập đối với các biến chứng khi có thai.

**Bảng 5.2.** Phân loại không dung nạp carbohydrat trong khi có thai.

Loại	Tiêu chuẩn phân loại
- ĐTĐ thai kỳ (GDM):	
Loại A1	- FPG bình thường < 95mg/dl [< 5,3mmol/l]
Loại A2	- FPG tăng > 95mg/dl [>5,3mmol/l]
- GDM ở lần có thai trước:	- BN bị ĐTĐ chỉ trong khi có thai
Loại A1	- FPG bình thường < 95mg/dl [< 5,3mmol/l]
Loại A2	- FPG tăng > 95mg/dl [>5,3mmol/l]
- ĐTĐ trước khi có thai:	- Bệnh ĐTĐ được chẩn đoán trước khi có thai
ĐTĐ tít 1	
Chưa có biến chứng	- Không có các biến chứng: bệnh võng mạc, bệnh thận, bệnh thần kinh, THA, bệnh mạch vành, bệnh mạch máu ngoại vi.
Có biến chứng	- Có một hoặc nhiều các biến chứng trên.
ĐTĐ tít 2:	
Chưa có biến chứng	- Như ĐTĐ tít 1
Có biến chứng	- Như ĐTĐ tít 2

FPG = Glucose huyết tương lúc đói, GDM = ĐTĐ thai kỳ.

### 3.4. Sản sóc, điều trị bệnh nhân ĐTĐ khi có thai

- Đối với bệnh nhân ĐTĐ có thai:

Trước khi có thai: sản sóc điều trị những biến chứng bệnh ĐTĐ một cách tối ưu. Ngay ở tuổi dậy thì, tất cả phụ nữ bị ĐTĐ có thai đều phải được quan tâm sản sóc chu đáo của cả xã hội và gia đình. Nên có thai sau khi đã được đánh giá có cải thiện,

kiểm soát chuyển hóa tốt, để đề phòng nguy cơ sảy thai tự nhiên và thai dị dạng.

- Đánh giá về y tế: đánh giá sức khỏe thai phụ, nhất là khả năng có các biến chứng mạch máu do ĐTD, cần được tiến hành bất cứ lúc nào để tư vấn cho người phụ nữ trước khi có thai. Cần khám xét tổng thể như khung chậu, khám chuyên khoa mắt, xét nghiệm HbA1c, TSH, độ thanh thải creatinin 24 giờ, protein niệu, xét nghiệm thành phần tế bào máu ngoại vi, các xét nghiệm về sinh hóa, miễn dịch (như đối với rubella). Những vấn đề về lối sống, sinh hoạt cũng phải được quan tâm như: đánh giá tình trạng stress, hút thuốc, đang uống thuốc gì, uống rượu. Một số thuốc thai phụ đang dùng có thể phải ngừng, đặc biệt các thuốc ức chế men chuyển, những loại thuốc có tác dụng bất lợi đối với thai.

- Những vấn đề liên quan đặc biệt đối với bệnh ĐTD:

Những nguy cơ sảy thai tự nhiên, các tật dị dạng bẩm sinh có liên quan đến những thay đổi về chuyển hóa chung quanh thời gian có thai sau 7 tuần. Các yếu tố chuyển hóa và các yếu tố khác tham gia vào bệnh lý này chưa được hiểu hoàn toàn. Nhiều công trình nghiên cứu lâm sàng đã chứng minh giảm rõ tỷ lệ mới mắc các biến cố này khi kiểm soát ĐTD có hiệu quả trước khi bắt đầu có thai. Như đã trình bày ở các phần trên, ĐTD týp 2, béo phì, những khiếm khuyết về tập tính thần kinh có thể có tỷ lệ cao hơn trong cuộc sống tương lai ở những đứa con của những người mẹ bị ĐTD, đặc biệt nếu như kiểm soát chuyển hóa không tối ưu trong suốt thời kỳ có thai.

Lưu ý: Để hạn chế tối thiểu những bất thường có thể xảy ra khi sinh và sảy thai tự nhiên thì cần phải kiểm soát chuyển hóa tốt, ổn định trước khi có thai, điều này đòi hỏi cố gắng của bệnh nhân và gia đình bệnh nhân trên nhiều lĩnh vực để kiểm soát một cách toàn diện. Trước và sau có thai, có thể giảm acid folic gây nguy cơ thiếu bẩm sinh ống thần kinh, thường gặp ở những thai phụ bị bệnh ĐTD. Các loại polyvitamin có chứa 0,8mg acid

folíc cho thai phụ uống trước khi có thai và tiếp tục trong 6 tuần đầu thai kỳ là rất bổ ích.

- Kiểm soát chuyển hóa tối ưu:

+ Thai phụ tự kiểm tra đường máu bằng máy đo đường huyết mao mạch, định lượng HbA1c theo định kỳ.

+ Chế độ ăn dựa trên số và chất lượng thực phẩm cung cấp hàng ngày.

+ Tính toán liều insulin (insulin đa tít, hỗn hợp)

+ Thử glucose máu hàng tuần, nếu cần có thể sớm hơn.

+ Sẽ tốt hơn nếu như tính liều insulin theo thành phần thực phẩm (cân bằng giữa protein, mỡ, và các chất vi lượng), sao cho bảo đảm đầy đủ năng lượng và cân bằng dinh dưỡng tối ưu.

- Sản sóc điều trị sau khi có thai:

+ Chế độ ăn.

Tiếp cận cơ bản: bệnh nhân ĐTD khi có thai, chế độ ăn không thay đổi nhiều so với khi chưa có thai, trừ các carbohydrat phức hợp sẽ được thay bằng các đường đơn. Vì xu hướng đói nhanh, bệnh nhân nên ăn bữa sáng, lượng carbohydrat đưa vào ít khi dưới 180g/ngày, các bữa ăn được chia ra để tránh đói, giữa các bữa ăn thường không cách nhau quá 4 - 5 giờ, trừ qua đêm. Tỷ lệ bữa ăn vào những thời gian đặc biệt phải cụ thể, thích hợp cho từng cá thể người bệnh, có thể được thay đổi theo ý thích từng người sao cho có hiệu quả ổn định để kiểm soát chuyển hóa. Tuy nhiên, kế hoạch ăn uống phải chọn lọc, ổn định ngày này qua ngày khác là rất cần thiết.

Bữa ăn và thức ăn: phải đơn giản, sự đơn giản sẽ làm tăng sự tuân thủ, gồm 3 bữa ăn chính và 1 bữa ăn phụ trước khi đi ngủ (bedtime snack). Một số tác giả khác khuyên ăn nhiều bữa nhỏ (6 - 7 bữa) để tránh tăng đường huyết sau ăn. Nhưng nồng độ glucose máu trung bình 24 giờ có thấp hơn với chế độ ăn như vậy thì chưa được chứng minh. Một số công trình nghiên cứu hồi



cứu đã cho thấy, có tương quan chặt giữa đường máu sau ăn, cân nặng đứa trẻ hơn là giữa đường máu lúc đói và trước khi ăn với cân nặng đứa trẻ. Có điều chưa chắc chắn là mức độ dao động glucose máu có ảnh hưởng đến tiến triển của thai hay không? nhưng nồng độ glucose máu trung bình đã được chứng minh có ảnh hưởng đến kết cục chu sản (perinatal outcome).

+ Tăng cân:

Chế độ ăn hàng ngày tùy từng cá thể người bệnh, thay đổi trong suốt thời kỳ mang thai. Một số tác giả khuyên rằng, tăng cân sẽ có tỷ lệ ngược với mức độ béo phì của người mẹ trước khi có thai, được xác định bằng BMI. BMI trước khi có thai 20 - 26kg/m<sup>2</sup> được xem là bình thường, những người này tăng từ 11 - 16kg cân nặng được xem là mong muốn. Đối với những người gầy hơn, BMI < 20kg/m<sup>2</sup> nên tăng cân 12 - 18kg. Đối với những người béo phì, BMI > 26kg/m<sup>2</sup> nên tăng 7 - 11kg. Một số chuyên gia nhấn mạnh rằng, tiêu hao năng lượng khi có thai trên mức nhu cầu khi chưa có thai khoảng 100 - 150 kcal/ngày. Về căn bản, thấp hơn 250 - 300kcal/ngày đang được áp dụng rộng rãi trong thời gian gần đây (chỉ tiêu theo y văn nước ngoài). Như vậy, quan trọng là phải theo dõi cân nặng trong thời gian có thai và thay đổi thực phẩm đưa vào để đạt được mục tiêu đã tóm tắt ở trên.

+ Giai đoạn đầu có thai:

Trước khi có thai và trong quý đầu của thai kỳ, chế độ ăn dựa trên cơ sở xác định năng lượng đưa vào để duy trì cân nặng của thai phụ ở mức 32kcal/kg cân nặng lý tưởng (ideal body weight- IBW), rồi tăng lên 35 - 38kcal/kg sau 3 tháng đầu phụ thuộc vào sự ngon miệng, hoạt động thể lực và tăng cân. Đạm trong khẩu phần ăn là 1,5-2,0g/kg IBW, đường chiếm 50-55%, mỡ khoảng 30-35% năng lượng toàn phần.

+ Những thay đổi để đạt tới mục tiêu:

Những thay đổi năng lượng toàn phần trên 25 - 30% có thể cần thiết để đạt được tăng cân tối ưu như đã mô tả ở trên. Đối với nhiều phụ nữ bị ĐTD týp 2 quá cân, hạn chế năng lượng trung bình có thể giảm đường huyết mà không tăng ceton máu hoặc ceton niệu. Tuy nhiên, năng lượng đưa vào hạn chế nhiều (như giảm tới 30%), có thể tăng nghiêm trọng FFAs và ceton huyết tương, do vậy không nên hạn chế năng lượng tới mức đó.

Chế độ ăn nhiều chất xơ cũng không làm giảm ổn định đường huyết sau ăn trong khi có thai. Chế độ ăn calori đồng loạt như nhau (isocaloric diets) chỉ có 30 - 40% carbohydrat (ít hơn so với 50-55% đã trình bày ở trên) làm tăng glucose huyết ít hơn, những tác dụng của tăng đồng thời protein và mỡ trong chế độ ăn trên các amino-acid, lipid, và ceton của thai phụ chưa được nghiên cứu.

+ Insulin: điều trị tối ưu tùy thuộc vào từng cá thể bệnh nhân.

Chọn loại thuốc insulin: trong hầu hết các trường hợp, insulin tác dụng dài (như NPH) tiêm vào bữa sáng, bữa tối và trước khi đi ngủ để duy trì nồng độ insulin nền. Những loại insulin có tác dụng ngắn hơn (như regular insulin, rapid insulin analogs, lispro, hoặc aspart) tiêm trước khi ăn. Phương thức tác dụng của các insulin analogs nói trên sau khi tiêm là bất chức phương thức tác dụng của insulin được tiết ra ở người bình thường hơn tác dụng sau khi tiêm regular human insulin. Tính ưu việt của rapid human analogs, ngoài tác dụng kiểm soát đường huyết sau ăn, còn có tác dụng giảm tỷ lệ hạ đường huyết trong một số trường hợp. Ở một số bệnh nhân tiêm bolus lispro hoặc aspart insulin cần bổ sung một liều thấp intermediate-acting insulin hoặc regular insulin để đề phòng tăng đường huyết trước bữa ăn do hết tác dụng của insulin analogs vào thời điểm này. Insulin analog tác dụng dài, glargine insulin (Lantus TM) đã được sản xuất như là thuốc được chọn đối với cung cấp

insulin nên. Chưa có những thử nghiệm lâm sàng ở những người mang thai, sử dụng nó khi có thai chỉ được xem xét sau khi đã cân nhắc đầy đủ về lợi ích và những nguy cơ do chưa hiểu biết một cách đầy đủ về loại insulin này. Một số ý kiến từ những nghiên cứu rất hạn chế trên các sinh vật thực nghiệm cho rằng, thuốc có tác dụng kích thích mạnh IGF receptors.

+ Những lưu ý đặc biệt:

Insulin được điều chỉnh để đạt được nồng độ glucose máu khi đói và trước khi ăn 65 - 85mg/dl (3,6 - 4,7mmol/l), nồng độ sau ăn 1 hoặc 2 giờ < 140 - 150 và 120 - 130mg/dl (7,7 - 8,3 và 6,7 - 7,2mmol/l) tương ứng. Tính toán điều chỉnh tùy theo từng người bệnh để hướng dẫn cho bệnh nhân liều insulin cho từng lần tiêm có thể thông qua điện thoại hoặc trực tiếp tại phòng khám bệnh. Sử dụng bơm tiêm điện tiêm insulin (truyền insulin dưới da liên tục- continuous subcutaneous insulin infusion - CSII) đã không chứng minh có lợi hơn so với điều trị theo cách thông thường khi có thai. Một số tác giả đã mạnh dạn điều trị truyền insulin dưới da liên tục cho những bệnh nhân đã và đang điều trị phương pháp này trước khi có thai, nhưng ít khi khởi đầu điều trị bằng phương pháp này trong khi có thai.

+ Điều chỉnh đối với ĐTD týp 2:

Hầu hết bệnh nhân ĐTD týp 2, tuyến tụy còn tiết insulin, do vậy ĐTD týp 2 đạt được mục tiêu điều trị dễ dàng hơn ĐTD týp 1. Mục tiêu điều trị thường có thể đạt được bằng phác đồ insulin phối hợp 2 lần ngày (phối hợp insulin tác dụng ngắn với insulin tác dụng trung gian, tiêm 2 lần trước ăn sáng và trước ăn tối). Nếu chế độ ăn được điều chỉnh cẩn thận; với sự quan tâm cả thời gian và thành phần, nồng độ đường huyết có thể hoàn toàn ổn định, và điều chỉnh liều insulin (nếu cần) chỉ tiến hành 1 - 2 tuần điều chỉnh một lần.

Những bệnh nhân có nồng độ glucose máu gần bình thường trong 3 tháng đầu thai kỳ, có thể thử giảm vừa phải nhu cầu

insulin ở thời điểm khoảng tuần 10-14, đây là thời điểm dễ bị hạ đường huyết nặng. Sau đó (đặc biệt trong khoảng thời gian giữa tuần 20 và 30 của thai kỳ), nhu cầu insulin tăng ổn định ở hầu hết bệnh nhân trước khi ổn định ở quý 2 và quý 3 thai kỳ với mức tăng 2-3 lần so với trước khi có thai. Thách thức của điều trị là phải thay đổi liều insulin song song với những thay đổi về sự nhạy cảm của insulin.

+ Theo dõi kiểm soát bệnh ĐTD: xét nghiệm glucose máu. Trong điều kiện ngoại trú, đo đường huyết tương và đường máu mao mạch được tiến hành đồng thời để kiểm tra máy. Đường máu được theo dõi tại nhà trước mỗi bữa ăn và trước khi đi ngủ, ít nhất mỗi tuần 2 lần. Bệnh nhân cũng được đo đường huyết 1 hoặc 2 giờ sau ăn. Đo đường huyết cả trước và sau khi ăn là cần thiết để xác định liều tối ưu của insulin tác dụng nhanh. Định lượng đường máu trước ăn là đặc biệt quan trọng đối với bệnh nhân hạ đường huyết không có triệu chứng. Khi có tăng đường huyết sau ăn, mặc dù nồng độ trước khi ăn có thể chấp nhận được, điều chỉnh lượng ăn và thói quen các bữa ăn là cần thiết. Cũng như đã trình bày ở trên, khi sử dụng lispro hoặc aspart insulin, nồng độ glucose trước khi ăn cao hơn so với tối ưu, cần điều chỉnh hoặc là cho liều bolus lớn hơn insulin tác dụng ngắn với bữa ăn trước đó, hoặc cho insulin tác dụng dài hơn.

#### + HbA1c:

Xét nghiệm lần thứ nhất sẽ làm vào lần khám bệnh đầu tiên và khoảng 4-6 tuần sau đó. Kết quả HbA1c lần đầu cung cấp chỉ số về mức độ kiểm soát đường huyết thai phụ ở thời điểm có thai và chỉ ra mối nguy cơ các dị tật bẩm sinh chính. Định lượng fructosamin được tiến hành khi có những tình trạng làm sai lệch kết quả khi đo HbA1c (như bệnh của hemoglobin, tan huyết).

#### + Ceton:

Thai phụ hàng ngày được làm xét nghiệm ceton niệu trong mẫu nước tiểu đầu tiên lúc sáng sớm, và bất kỳ lúc nào nếu

nồng độ glucose máu trước khi ăn vượt quá 200-250 mg/dl. Một số bệnh nhân hiện nay được định lượng beta-hydroxybutyrat. Xét nghiệm nồng độ ceton để xác định thức ăn đưa vào không đầy đủ, đặc biệt carbohydrat và tình trạng mất bù chuyển hóa trước khi xảy ra toan hóa tăng acid ceton. Theo dõi glucose niệu ít có giá trị.

+ Theo dõi sản khoa.

Ngoài theo dõi sản khoa định kỳ, thai phụ bị ĐTD cần làm siêu âm để khám xét về giải phẫu của thai nhi một cách toàn diện, vì nguy cơ có nhiều dị tật bẩm sinh, tốt nhất làm sau 18 tuần.

Theo dõi tuổi thai bằng siêu âm và kích thước thai vì những nguyên nhân sau đây:

- Xác định tuổi thai chính xác nhất giữa tuần thứ 6 và 12.
- Sự hiện diện của thai to đang tiến triển có thể được xác định bằng đo hàng loạt thông số như: vòng đầu, vòng bụng thai nhi, cùng với xác định cân nặng thai nhi vào 3 tháng thứ 2 và thứ 3 của thai kỳ.
- Theo dõi về lý sinh của thai phụ có thể giảm thấp nguy tử vong của trẻ sơ sinh bằng kiểm soát chuyển hóa tốt. Bắt đầu từ tuần thứ 32, hàng tuần làm xét nghiệm, nhưng nếu có tăng HA nặng, bệnh mạch máu, và những biến chứng khác khi có thai thì phải làm xét nghiệm sớm và thường xuyên hơn.
- Cơ sở chính để đánh giá là nonstress test: quan sát sự tăng đáp ứng với vận động của thai nhi bằng theo dõi nhịp tim thai liên tục trong 20 phút; test có phản ứng, là dự báo sẽ không có thai chết trong tuần sau đó.
- Thăm dò bằng siêu âm, chúng được sử dụng như là test hỗ trợ trong những trường hợp nonstress test không phản ứng; các thông số để đánh giá hoạt động của thai nhi là: trương lực, hô hấp của thai và dung tích nước ối.

- Theo dõi tỉ mỉ các biến chứng lúc có thai hàng tuần, sau tuần thứ 30 - 32. Đặc biệt với tiền sản giật, là một biến chứng có tỷ lệ cao do ĐTD, đặc biệt ở thai phụ có bệnh mạch máu trước khi có thai.

- Tiêu chuẩn lâm sàng để chẩn đoán tiền sản giật là tăng đột ngột HA và xuất hiện protein niệu > 300mg trong 24 giờ. Chẩn đoán như vậy có thể khó khăn đối với thai phụ có tăng HA và bệnh thận. Nếu thai phụ được chẩn đoán tiền sản giật phải cho nhập viện để theo dõi cho cả mẹ và con, tránh những biến chứng bất lợi có thể xảy ra.

+ Sản sóc lúc đẻ và sau đẻ:

Sản sóc y tế khi đẻ bao gồm theo dõi glucose máu cứ 1 - 4 giờ một lần, truyền tĩnh mạch liên tục dung dịch glucose (5 - 10g/giờ). Insulin truyền tĩnh mạch với tốc độ 0,01-0,04 U/giờ/kg cân nặng thực của cơ thể (ví dụ như 0,7-2,8U/giờ cho người phụ nữ 70kg) hoặc tiêm dưới da các loại insulin tác dụng nhanh (regular, lispro, aspart), cứ 3-6 giờ tiêm 1 lần, hoặc CSI I cho những người đang điều trị bằng bơm tiêm điện insulin, mục đích là để duy trì nồng độ đường huyết trong giới hạn sinh lý [70 - 120mg/dl (3,9-6,7mmol/l)]. Biến động nồng độ glucose máu, như glucose máu cao hơn lúc đẻ và hạ đường huyết sơ sinh sau đẻ đã không xảy ra ở 3 tháng quý 3 của thai kỳ, khi kiểm soát bệnh ĐTD của mẹ đạt được tối ưu.

+ Khi đẻ bằng phẫu thuật:

Nồng độ glucose máu ngoài giới hạn 70-140mg/dl (3,9-7,8mmol/l) cần phải truyền glucose, insulin hoặc cả hai. Nhu cầu insulin giảm ngay sau mổ đẻ (tới 75-90%), liều insulin đã điều trị cần giảm trong vài ngày tới 25% hoặc thấp hơn liều trước khi bắt đầu mổ đẻ. Khi có các bệnh như viêm nội mạc tử cung, sốt nhau thai thì nhu cầu đối với insulin sẽ không giảm. Sau giai đoạn biến động, nhu cầu đối với insulin trở lại mức độ như trước khi có thai.

+ Cho con bú (Breastfeeding):

Những phụ nữ muốn cho con bú được duy trì ở mức bằng hoặc cao hơn 300 calori mức năng lượng đưa vào cho họ trong khi có thai. Vì một số thuốc có thể tiết theo sữa, vì vậy có thể gây hạ đường huyết cho trẻ, vì vậy các loại thuốc này phải ngừng uống sau khi đẻ. Những phụ nữ không có ý định cho con bú, quay ngay lại chế độ ăn cho người không có thai (30 - 32kcal/kg IBW), động viên bệnh nhân áp dụng những kỹ năng săn sóc bệnh ĐTĐ mà bệnh nhân đã học được trong khi có thai.

### **3.5. Đái tháo đường thai kỳ (Gestational Diabetes Mellitus - GDM)**

#### **3.5.1. Định nghĩa và mức độ của vấn đề**

GDM được định nghĩa là “tình trạng không dung nạp glucose với mức độ nặng khác nhau, xuất hiện hoặc được chẩn đoán lần đầu tiên trong khi có thai”, gặp khoảng 3 - 8% trong số phụ nữ có thai ở các trung tâm Bắc Mỹ; 1 - 7% ở Đan Mạch (1975), 4% ở Anh; 2,4% ở Australia.

Ở nước ta, hơn thập kỷ qua đã có một số công trình nghiên cứu về vấn đề này, tuy quy mô chưa lớn, nhưng cũng cho thấy ĐTĐ thai kỳ cũng có tỷ lệ không thấp hơn các nước khác. Công trình của Nguyễn Thị Phụng (1999), nghiên cứu một quận ở TP HCM, tỷ lệ ĐTĐ thai kỳ 3,9%, Nguyễn Thị Kim Chi (2000) nghiên cứu tại Bệnh viện Phụ sản Hà Nội, tỷ lệ này là 3,6%. Tạ Văn Bình và cộng sự (2002-2004), nghiên cứu tại BV Phụ sản Trung ương và BV Phụ sản Hà Nội, tỷ lệ đã tăng tới 5,7%.

#### **3.5.2. Sàng lọc và chẩn đoán**

Đánh giá nguy cơ ĐTĐ thai kỳ (ĐTĐTK) được tiến hành ở lần đi khám đầu tiên trước khi có thai. Những phụ nữ có nguy cơ cao ĐTĐTK (như béo phì, tiền sử đã bị ĐTĐTK, có đường trong nước tiểu, hoặc tiền sử gia đình bị bệnh ĐTĐ) sẽ tiến

hành xét nghiệm glucose càng sớm càng tốt nếu có thể. Nếu không phát hiện có ĐTĐTK trong lần XN đầu tiên, những người này sẽ được làm lại vào giữa từ tuần 24 đến tuần 28 của thai kỳ. Những phụ nữ có nguy cơ trung bình sẽ được làm XN cũng vào thời điểm từ tuần 24 - 28 của thai kỳ. Những phụ nữ có nguy cơ thấp gồm những đối tượng sau đây sẽ không phải làm XN sàng lọc:

- Dưới 25 tuổi.
- Cân nặng cơ thể bình thường trước khi có thai.
- Thuộc vào nhóm chủng tộc có tỷ lệ thấp ĐTĐTK.
- Họ hàng thế hệ thứ nhất không bị ĐTĐ.
- Không có tiền sử rối loạn dung nạp glucose.
- Không có biến chứng bất lợi về sản khoa.

Nồng độ glucose lúc đói  $> 126\text{mg/dl}$  ( $> 7,0\text{mmol/l}$ ), hoặc glucose máu bất kỳ thời điểm nào  $> 11,1\text{mmol/l}$ , là ngưỡng để chẩn đoán ĐTĐ. Nếu như được xác nhận vào ngày sau đó và như vậy sẽ không phải làm bất kỳ XN sàng lọc nào nữa.

Khi nồng độ glucose máu không nằm trong giới hạn trên, đánh giá nguy cơ trung bình, nguy cơ cao bị ĐTĐTK sẽ được tiến hành như sau:

- Một bước: tiến hành làm nghiệm pháp dung nạp glucose đường uống (OGTT) sau khi uống 100g hoặc 75g glucose. Trước đó chưa làm sàng lọc bằng đo nồng độ glucose trong máu. Sàng lọc một bước có thể có lợi về chi phí đối với bệnh nhân có nguy cơ cao, áp dụng trong nghiên cứu cộng đồng.

- Hai bước: bắt đầu sàng lọc bằng định lượng nồng độ glucose trong huyết tương 1 giờ sau khi uống 50g glucose. Tiến hành làm nghiệm pháp dung nạp glucose đường uống (OGTT), sau khi uống 100g glucose để chẩn đoán những người vượt quá giá trị ngưỡng glucose khi làm nghiệm pháp uống 50g glucose. Khi áp dụng sàng lọc hai bước, giá trị ngưỡng glucose  $> 140\text{mg/dl}$



(7,8mmol/l) phát hiện được khoảng 80% phụ nữ bị ĐTĐTK. Nếu áp dụng ngưỡng > 130mg/dl (7,2mmol/l) có thể phát hiện tới 90%.

Chẩn đoán ĐTĐTK dựa trên nghiệm pháp glucose đường uống (OGTT).

Cũng có thể chẩn đoán ĐTĐTK bằng nghiệm pháp OGTT sau khi uống 75 g glucose. Định lượng glucose máu lúc đói, sau 1 và 2 giờ. Tuy nhiên, nghiệm pháp này giá trị để sàng lọc nguy cơ không tốt bằng nghiệm pháp uống 100g glucose.

**Bảng 5.3. Chẩn đoán phát hiện ĐTĐ trong thời kỳ có thai**

Đường huyết tương	Nghiệm pháp để phát hiện 50g glucose	Nghiệm pháp để chẩn đoán (100g glucose)
Lúc đói		105mg%
1 giờ		190mg%
2 giờ	140mg%	165mg%
3 giờ		145mg%

- Nghiệm pháp để phát hiện (sàng lọc)

Cho thai phụ uống 50g glucose không cần nhịn đói, đo đường huyết tương 1 giờ sau (vào tuần 24 - 28 của thai nhi). Nếu kết quả  $\geq 140\text{mg}\%$  sẽ làm tiếp nghiệm pháp để chẩn đoán: cho uống 100g glucose, đo đường huyết tương lúc đói, 1 giờ, 2 giờ, 3 giờ.

- Nhận định kết quả:

Chẩn đoán có ĐTĐ trong thời kỳ có thai khi bệnh nhân có 2 trong 4 trị số đường huyết bằng hoặc lớn hơn các trị số trong bảng.

- Nói chung có thể làm xét nghiệm đường máu để sàng lọc bệnh nhân ĐTĐ thời kỳ có thai.

- Những phụ nữ mang thai có nguy cơ thấp đối với bệnh ĐTĐ, không cần phải tiến hành khảo sát. Đó là những phụ nữ có những tiêu chuẩn sau đây:

- + Phụ nữ dưới 25 tuổi.
- + Cân nặng cơ thể bình thường.
- + Không có tiền sử gia đình về ĐTĐ.
- + Không thuộc nhóm chủng tộc có nguy cơ cao đối với bệnh ĐTĐ.

### **3.5.3. Điều trị**

- Chế độ ăn: dinh dưỡng điều trị là nền tảng và phải bắt đầu sớm sau khi xác định chẩn đoán ĐTĐ thai kỳ. Trong nửa sau của thai kỳ, dinh dưỡng tương tự như người có thai bình thường.

- Insulin: vai trò của insulin trong điều trị GDM chưa được xác định rõ. Chỉ định điều trị insulin căn cứ vào glucose huyết. Những bệnh nhân có nồng độ glucose máu khi đói ở mức chẩn đoán ĐTĐ [glucose máu khi đói (FPD) >126mg/dl (7,0mmol/l)] nên điều trị insulin ngay. Một số tác giả chỉ định điều trị insulin cho bệnh nhân GDM khi nồng độ glucose máu khi đói xuống khoảng giữa 105 - 126mg/dl (5,8 - 7,0mmol/l) trên hai lần đo liên tục sau thử điều trị bằng chế độ ăn trong thời gian ngắn. Chỉ định điều trị insulin là vấn đề được tranh luận nhiều nhất ở những phụ nữ bị GDM có glucose máu hoàn toàn bình thường (<95mg/dl [5,3mmol/l]) hoặc gần bình thường (<105mg/dl [5,8mmol/l]). Hầu hết bệnh nhân bị GDM đều rơi vào loại này, con của những thai phụ này có thể có một số nguy cơ về bệnh của thai nhi do ĐTĐ và các biến chứng ĐTĐ. Vì vậy, một số tác giả đã khuyên điều trị insulin cho tất cả phụ nữ bị GDM trên 25 tuổi. Một số khác chấp nhận mục tiêu khát khe bằng kiểm soát chặt đường huyết, nhưng cũng đã có 50 - 85% người bị GDM được điều trị insulin. Điều trị tấn công đã được chứng minh làm giảm trung bình cân nặng thai, nhưng cũng có thể làm tăng tần

số những đứa trẻ nhỏ so với tuổi thai [small-for-gestational-age (SGA) infants]. Mặt khác chi phí/lợi ích điều trị bằng insulin cho bệnh nhân GDM nhẹ còn chưa được nghiên cứu về bệnh của trẻ sơ sinh, béo phì tuổi thiếu niên và dung nạp glucose. Cần thận trọng, hạn chế điều trị insulin cho phụ nữ bị GDM có đường huyết trong giới hạn bình thường hoặc gần bình thường. Đối với người có glucose máu sau ăn sáng 1 giờ  $\geq 140\text{mg/dl}$  ( $7,8\text{mmol/l}$ ) hoặc sau 2 giờ  $\geq 120\text{mg/dl}$  ( $6,6\text{mmol/l}$ ), cần tiếp tục điều trị insulin, mặc dù đang điều trị bằng chế độ ăn.

- Những thông số khác để chọn điều trị bằng insulin:

Tiêu chuẩn để chỉ định điều trị insulin bằng nồng độ glucose máu là không chắc chắn, vì những yếu tố chuyển hóa khác. Dinh dưỡng của thai phụ cũng có ảnh hưởng đến sự phát triển của thai. Sử dụng những tiêu chí khác cùng với nồng độ glucose máu thai phụ để quyết định sự cần thiết điều trị insulin đang được tiếp tục nghiên cứu, những thông số này bao gồm: đo đặc bằng siêu âm các kích thước khác nhau của thai để xác định sự phát triển của thai. Vì sự an toàn nên đã hạn chế XN định lượng nồng độ insulin trong dịch ối (nó phản ánh tiết insulin của thai) như là một xét nghiệm thường quy. Hy vọng những thử nghiệm lâm sàng được kiểm tra trong tương lai sẽ có những cơ sở để quyết định về sử dụng siêu âm để chỉ định điều trị insulin.

- Tính toán điều trị (therapeutic algorithms):

Khi chỉ định điều trị insulin, liều dao động từ 0,5 - 1,4 U/kg cân nặng cơ thể/ngày là cần thiết để duy trì nồng độ glucose máu lúc đói và trước khi ăn từ 65 - 85 mg/dl (3,6 - 4,7mmol/l) và sau ăn 1 giờ  $< 140\text{mg/dl}$  ( $7,8\text{mmol/l}$ ). Phác đồ insulin phối hợp (mixed insulin) 2 lần/ ngày thường được áp dụng, mặc dù cũng có thể tiêm đa tốp.

Các thuốc nhóm sulphonylurea. Các thuốc thuộc nhóm này chống chỉ định khi có thai, vì một số trong các loại thuốc này đã

được chứng minh đi qua rau thai, kích thích thai tiết insulin, gây hạ glucose máu của thai. Hiện nay, nhiều nhà nghiên cứu ghi nhận rằng, glyburid không đi qua rau thai cuối thai kỳ, như vậy sẽ an toàn và hiệu quả như điều trị insulin tích cực. Nếu như, điều này được xác định, glyburid có thể trở thành sự thay đổi quan trọng để điều trị GDM.

– Tập luyện thể dục.

Tập luyện thể lực thích hợp có thể làm tăng nhạy insulin và sử dụng glucose bởi di chuyển các chất vận chuyển glucose, thường được áp dụng trong điều trị cho những bệnh nhân thích hợp bị ĐTĐ. Khi có thai, vì lo lắng về tăng co bóp tử cung, đẻ non, thai nhịp nhanh, ceton niệu nên đã không quan tâm đến những kết quả rất có lợi của tập luyện thể dục. Những nghiên cứu áp dụng chế độ luyện tập vừa phải để giảm glucose máu ở người bị GDM đã cho những kết quả trái ngược nhau.

– Theo dõi chuyển hóa carbohydrat:

Các biện pháp theo dõi chung: bệnh nhân bị GDM sẽ được theo dõi ceton nước tiểu hoặc máu trước các bữa ăn sáng và tối để xác định sự khác nhau có thể về carbohydrat trong chế độ ăn. Có thể đo nồng độ glucose lúc đói, 1 giờ và 2 giờ sau ăn sáng ở phòng khám đối với những bệnh nhân không điều trị insulin. Nhiều thai phụ đang điều trị bằng chế độ ăn chọn xét nghiệm bằng glucose máu mao mạch cũng tốt. Những bệnh nhân điều trị bằng insulin sẽ theo dõi đường máu mao mạch trước các bữa ăn (4 lần thử mỗi ngày), ghi lại và sẽ trình bày kết quả này cho thầy thuốc trực tiếp theo dõi 1 - 2 tuần một lần.

Thời gian thích hợp nhất để theo dõi, đã có một số tác giả khuyên nên theo dõi nồng độ glucose máu sau ăn ít nhất 2 lần trong tuần. Theo dõi glucose máu trước và cả sau khi ăn. Để đánh giá cẩn thận, kết quả glucose máu ở phòng khám bệnh đồng thời so sánh với kết quả lấy máu từ đầu ngón tay để so sánh, một số máy tự theo dõi đo glucose máu có thể sai lệch trên

hoặc dưới glucose huyết tương 10-15%. Điều này cần phải được xác định theo từng bệnh nhân để tính khi thay đổi liều insulin.

#### **3.5.4. Theo dõi sau đẻ**

- Chuyển hóa carbohydrat.
- Lý do để đánh giá sau đẻ:

Chẩn đoán GDM ảnh hưởng rất lớn đến sức khỏe người mẹ trong thời gian dài. Trong khi có thai rất khó phân định chắc chắn giữa ĐTĐ týp 1 hoặc týp 2 đang tiến triển và tình trạng không dung nạp glucose tạm thời có lắng xuống sau đẻ hay không? Vì vậy, theo dõi sau đẻ và trong thời gian dài sau đẻ là rất quan trọng. Năm đầu tiên sau đẻ, tình trạng rối loạn dung nạp glucose hoặc ĐTĐ chiếm tỷ lệ đáng kể, và tỷ lệ này ngày càng tăng theo thời gian. Khi nồng độ glucose lúc đói tăng khi có thai đạt tới mức chẩn đoán bệnh ĐTĐ (>125mg/dl), tỷ lệ mới mắc của ĐTĐ năm đầu tiên sau đẻ rất cao (75 - 90%), có nghĩa là rất nhiều trong số bệnh nhân này, rối loạn dung nạp glucose xảy ra trước khi có thai.

- Những yếu tố tiên lượng:

Những đặc điểm sau đây được xác định trong khi có thai làm tăng nguy cơ rối loạn dung nạp glucose sau đẻ.

- Thiếu hụt insulin tương đối (nồng độ insulin nền thấp hơn, đáp ứng insulin pha cấp thấp khi uống glucose).
- Mức độ nặng của tăng đường huyết.
- Béo phì.
- Những yếu tố kết hợp khác như: chẩn đoán GDM khi tuổi còn trẻ, chủng tộc, tiền sử gia đình về ĐTĐ của mẹ có thể làm trung gian qua một hoặc nhiều trong số các yếu tố nguy cơ nói trên.

- Xét nghiệm: vì những nguy cơ đã nói trên, tất cả những phụ nữ bị GDM sẽ được làm xét nghiệm về rối loạn dung nạp

glucose từ 6 - 12 tuần sau khi đẻ, bằng đo nồng độ glucose lúc đói, hoặc nghiệm pháp dung nạp glucose sau uống 75g glucose. Những kết quả như rối loạn glucose lúc đói, rối loạn dung nạp glucose, hoặc ĐTĐ týp 2 sẽ được điều trị thích hợp. Những người đường máu lúc đói hoặc OGTT sau đẻ bình thường cần đo nồng độ glucose lúc đói, nghiệm pháp dung nạp glucose hàng năm.

- Hướng tới cuộc sống lành mạnh:

Khuyến bệnh nhân duy trì cân nặng lý tưởng, tập thể dục đều, tránh sử dụng thuốc tránh thai đường uống chỉ có progestin, thiazid, niacin và corticosteroid. Cũng cần nhấn mạnh rằng, không dung nạp glucose có thể sẽ xấu đi hoặc tái trở lại khi có thai lần sau. Kjos và cộng sự đã xác nhận những biến đổi sau đẻ là những nguy cơ dự báo tiến triển tới bệnh ĐTĐ như: nồng độ glucose máu cao hơn ở thời điểm bắt đầu xác định có thai, tăng cân nhiều, sử dụng thuốc viên ngừa thai chỉ có progestin và lần có thai tiếp theo. Những thử nghiệm lâm sàng với mục đích đề phòng hoặc làm chậm sự xuất hiện bệnh ĐTĐ ở những người có nguy cơ cao (bao gồm những phụ nữ đã bị GDM trong lần có thai trước) bằng thuốc, can thiệp tích cực vào lối sống hoặc cả hai đã xác nhận sự quan trọng của những khuyến cáo đó.

### **3.5.5. Tránh thai và những vấn đề cân nhắc khác**

Sau đẻ là thời gian lý tưởng để tái giáo dục cho bệnh nhân về tính chất quan trọng về chăm sóc trước khi có thai, lợi ích của kiểm soát tốt đường huyết hàng ngày, đặc biệt trước khi có kế hoạch có thai cũng phải nhắc lại.

- Những bệnh nhân ĐTĐ týp 1 sau khi đẻ:

Đối với bệnh nhân ĐTĐ týp 1 có ít nguyên nhân chắc chắn để chọn một phương pháp ngừa thai, nguyện vọng của người phụ nữ là quyết định tối cao.

- Phương pháp màng ngăn (bao cao su), ít được lựa chọn hơn, vì tỷ lệ thất bại tới 5% hàng năm cho phụ nữ.

- Đặt dụng cụ tránh thai trong tử cung là phương pháp an toàn và có hiệu quả đối với người bị ĐTĐ, là phương pháp tốt nhất để tránh thai lâu dài.

- Các loại thuốc hiện đại phối hợp các loại thuốc uống tránh thai liều thấp, làm giảm các tác dụng phụ về chuyển hóa, có tác dụng tránh thai rất tốt.

- Nguy cơ tim mạch của các thuốc tránh thai hormon có thể xảy ra đối với những phụ nữ không bị ĐTĐ, đặc biệt nhồi máu cơ tim có liên quan với hút thuốc và dùng thuốc với liều cao. Chưa có đầy đủ các nghiên cứu đối với phụ nữ bị ĐTĐ. Về mặt lý thuyết không loại trừ khả năng gây biến chứng cho phụ nữ bị ĐTĐ.

- Sau ĐTĐ thai kỳ:

Mặc dù lời khuyên về biện pháp tránh thai cũng giống như đối với người bị ĐTĐ tít 1, nhưng các thuốc uống tránh thai có thể gây nên tái lại tình trạng rối loạn dung nạp glucose. Nghi ngờ này không liên quan khi sử dụng các thuốc hiện đại liều thấp, mặc dù các thuốc tránh thai uống chỉ có progestin có liên quan đến tăng nguy cơ bị ĐTĐ sau GDM. Đây là điều phải thận trọng, phải chứng minh được dung nạp glucose sau để là bình thường trước khi bắt đầu sử dụng bất kỳ một loại thuốc tránh thai hormon nào, nên theo dõi đều cứ 6 - 12 tháng 1 lần.

### **3.5.6. Những biến chứng chu sản đối với bệnh nhân bị ĐTĐ**

- Biến chứng đối với thai phụ:

+ Tăng HA. Phụ nữ bị ĐTĐTK dễ bị THA hơn người có thai bình thường, tỷ lệ trong thời gian có thai có thể tới trên dưới 10%.

- + Tiền sản giật và sản giật: Tỷ lệ phụ nữ ĐTĐTK bị tiền sản giật khoảng 12%, cao hơn phụ nữ có thai bình thường (8%).
- + Sẩy thai và thai chết lưu.
- + Nhiễm trùng tiết niệu.
- + Đẻ non.
- + Đa ối.
- + Nguy cơ bị bệnh ĐTĐ tít 2 trong tương lai và ĐTĐTK những lần có thai sau.
  - Biến chứng đối với thai nhi và trẻ sơ sinh:
    - + Thai to gây sang chấn khi đẻ.
    - + Thai chậm phát triển trong tử cung.
    - + Hội chứng suy hô hấp cấp chu sinh.
    - + Tỷ lệ tử vong cao chu sinh.
    - + Di tật bẩm sinh.
    - + Hạ đường huyết sơ sinh những ngày đầu sau đẻ.
    - + Hạ calci máu sơ sinh, tăng bilirubin máu.
    - + Tăng hồng cầu.

Hậu quả lâu dài về sau trong cuộc sống những đứa trẻ con của những người mẹ bị ĐTĐ, ĐTĐTK thường bị bệnh béo phì, rối loạn dung nạp glucose.

### **3.5.7. Hướng dẫn thực hành**

ĐTĐ và thai sản là vấn đề không nhỏ, những năm gần đây đang được y học trong nước quan tâm nhiều. Vấn đề không chỉ đơn giản về y học, mà còn là vấn đề xã hội. Để thực hành được tốt, xin giới thiệu tóm tắt khuyến cáo của Hội ĐTĐ Hoa Kỳ (ADA) về ĐTĐTK đăng trên tạp chí " Diabetes Care 25: S94-S96, 2002. để tham khảo.



- Về sàng lọc và chẩn đoán ĐTĐTK có thể áp dụng nghiệm pháp hai bước, hoặc một bước (50g, 100g hoặc 75g glucose).

- Theo dõi sản khoa và chu sinh.

+ Khi tăng nồng độ glucose máu lúc đói ( $> 105\text{mg/dl}$  hoặc  $> 5,8\text{mmol/l}$ ) có thể tăng nguy cơ thai chết lưu trong thời gian 4 - 8 tuần cuối của thai kỳ.

+ ĐTĐTK bất kỳ mức độ nào cũng sẽ làm tăng nguy cơ thai to, hạ đường huyết sơ sinh, vàng da, tăng hồng cầu và hạ calci máu.

+ ĐTĐTK thường làm tăng tỷ lệ THA thai phụ, do vậy làm tăng tỷ lệ phải can thiệp đẻ bằng phẫu thuật.

- Tiên lượng: người phụ nữ bị ĐTĐTK tăng nguy cơ bị ĐTĐ, thường là tít 2 sau khi có thai. Béo phì và một số yếu tố khác thúc đẩy tình trạng kháng insulin, do vậy làm tăng nguy cơ xảy ra bệnh ĐTĐ tít 2 sau có thai, còn những markers về tự miễn trực tiếp tế bào beta tụy liên quan với tăng nguy cơ ĐTĐ tít 1. Con của những phụ nữ bị ĐTĐTK tăng nguy cơ bị bệnh béo phì, rối loạn dung nạp glucose, ĐTĐ ở tuổi thiếu niên hoặc vị thành niên.

- Theo dõi và điều trị trong khi có thai:

Theo dõi:

+ Theo dõi chuyển hóa của thai phụ để xác định tình trạng tăng đường huyết. Bệnh nhân tự theo dõi đường huyết hàng ngày tốt hơn đi XN định kỳ ở phòng khám bệnh. Đối với thai phụ đang điều trị insulin tuy bằng chứng chưa thật đầy đủ, nhưng XN đường máu sau ăn có giá trị hơn XN trước ăn, nhưng còn phụ thuộc vào mục đích và cách tiếp cận với kết quả XN.

+ Không cần XN glucose trong nước tiểu khi có thai, nhưng cần XN ceton niệu để xác định tình trạng thiếu năng

lượng, hoặc lượng carbohydrat đưa vào đối với những thai phụ đang điều trị bằng chế độ ăn.

+ Theo dõi HA, protein niệu để phát hiện những biến chứng do THA.

+ Tăng cường theo dõi những thai phụ có nguy cơ xảy ra thai chết lưu, đặc biệt khi nồng độ glucose máu lúc đói trên 105mg/dl (5,8mmol/l), hoặc có thai muộn.

+ Đánh giá sự phát triển bất thường của thai bằng siêu âm, đặc biệt những ngày đầu của quý 3 giúp xác định tình trạng thai nhi khi thai phụ điều trị bằng insulin.

- Sản sóc, điều trị:

+ Tất cả phụ nữ bị ĐTĐTK đều được tư vấn dinh dưỡng về ĐTĐ và ĐTĐTK. Điều trị dinh dưỡng y học (medical nutrition therapy) [MNT] phụ thuộc vào cân nặng và chiều cao thai phụ. MNT bao gồm dữ liệu về dinh dưỡng và lượng calori để đạt được sự ổn định glucose máu của thai phụ. Những viên đường không năng lượng (noncalori sweeteners) có thể sử dụng để điều chỉnh.

+ Những phụ nữ bị béo phì (BMI > 30kg/m<sup>2</sup>), giảm 30 - 33% calori/ ngày (> 25kcal/kg cân nặng thực/ ngày) có thể làm giảm tăng đường huyết và triglycerid máu mà không tăng ceton niệu. Hạn chế carbohydrat tới 35 - 40% năng lượng làm giảm nồng độ glucose máu mẹ và cải thiện tiến triển của cả mẹ và thai nhi.

+ Điều trị bằng insulin phối hợp với MNT làm giảm tỷ lệ bệnh cho thai nhi. Chọn thai phụ để điều trị insulin dựa trên nồng độ glucose của thai phụ có hoặc không đánh giá phát triển của thai. Chỉ định insulin khi điều trị bằng chế độ ăn không hiệu quả để duy trì nồng độ đường huyết của bệnh nhân ở những mức độ sau đây: nồng độ glucose máu toàn phần lúc đói - 95 mg/dl (5,3mmol/l), nồng độ glucose huyết tương lúc đói - 105mg/dl (5,8mmol/l) hoặc nồng độ glucose máu toàn phần sau ăn 1 giờ -140mg/dl (7,8mmol/l), nồng độ glucose huyết tương sau

ăn 1 giờ - 155mg/dl (8,6mg/dl) hoặc nồng độ glucose máu toàn phần sau ăn 2 giờ - 120mg/dl (6,7mmol/l, nồng độ glucose huyết tương sau ăn 2 giờ - 130mg/dl (7,2mmol/l).

+ Đo vòng bụng sớm trong quý 3 thai kỳ để xác định thai to khi mẹ không điều trị insulin. XN này đã phải bắt đầu khi nồng độ glucose huyết thanh người mẹ lúc đói < 105mg/dl (5,8mmol/l).

+ Khi có chỉ định điều trị insulin, nên chỉ định Human insulin. Bệnh nhân tự theo dõi đường huyết để điều chỉnh liều và thời gian tiêm. Insulin analogs chưa được nghiên cứu đầy đủ trong ĐTĐTK.

+ Các loại thuốc hạ đường huyết đường uống nói chung không nên chỉ định khi có thai, mặc dù có tài liệu thông báo glyburid ít qua rau thai, nên có thể chỉ định khi ĐTĐTK. Tuy nhiên hiện nay FDA (Mỹ) không cho phép glyburid điều trị trong ĐTĐTK, mà còn phải nghiên cứu sâu hơn, rộng hơn để xác định tính an toàn của nó.

+ Tập thể dục cường độ vừa phải làm giảm nồng độ glucose máu thai phụ bị ĐTĐTK. Mặc dù ảnh hưởng của tập thể dục đối với các biến chứng của thai nhi còn phải đợi nhiều nghiên cứu nghiêm túc trên lâm sàng. Khi không có chống chỉ định về y tế cũng như sản khoa, khuyến bệnh nhân có thể bắt đầu hoặc tiếp tục chương trình tập luyện vừa phải, xem đó như là một phần trong kế hoạch điều trị ĐTĐTK.

+ ĐTĐTK bản thân nó không phải là chỉ định để mổ đẻ, hoặc đẻ trước khi thai đủ 38 tuần. Nhưng thai kéo dài quá 38 tuần sẽ làm tăng nguy cơ thai to làm tăng tỷ lệ đẻ bằng phẫu thuật, vì vậy nên đẻ trong thời gian 38 tuần, trừ khi có những chống chỉ định về sản khoa khác.

+ Nên động viên nuôi con bằng sữa mẹ.

- Theo dõi điều trị trong thời gian dài:

+ Khảo sát lại tình trạng glucose máu của người mẹ được tiến hành ít nhất 6 tuần sau khi sinh.

+ Nếu như nồng độ glucose sau đẻ bình thường, đánh giá lại đường huyết sẽ được tiến hành ít nhất 3 năm 1 lần.

+ Nếu người phụ nữ bị rối loạn đường máu lúc đói (IFG) hoặc rối loạn dung nạp glucose (IGT), sau khi đẻ sẽ làm XN chẩn đoán bệnh ĐTD hàng năm. Những bệnh nhân này sẽ phải theo chế độ ăn điều trị tích cực. Tất cả những bệnh nhân đã bị ĐTĐTK sẽ được hướng dẫn về thay đổi lối sống (như tập thể dục, giảm cân..). Tránh những loại thuốc làm cho tình trạng kháng insulin xấu hơn (như glucocorticoid, nicotinic acid).

+ Giáo dục người bệnh về sự cần thiết có kế hoạch hóa gia đình để bảo đảm cho điều hòa đường huyết tối ưu từ khi bắt đầu lần có thai tiếp theo. Các thuốc tránh thai đường uống estrogen-progestogen liều thấp có thể sử dụng cho những phụ nữ có tiền sử ĐTĐTK.

#### 4. ĐÁI THÁO ĐƯỜNG VÀ PHẪU THUẬT

50% bệnh nhân ĐTD phải trải qua phẫu thuật trong cuộc sống, tỷ lệ này ngày càng tăng, một phần do tuổi thọ bệnh nhân ĐTD ngày càng tăng, phần do tỷ lệ bệnh ĐTD ngày càng tăng.

Phẫu thuật ở bệnh nhân ĐTD có thể xảy ra nhiều biến chứng vì những rối loạn chuyển hóa xảy ra trước, trong và sau phẫu thuật. Những biến chứng mạn tính do ĐTD như bệnh thần kinh tự chủ, bệnh mạch máu lớn, tính chất của cuộc phẫu thuật, thời gian hồi phục sau phẫu thuật ảnh hưởng rất lớn đến kết quả phẫu thuật cũng như phục hồi sau phẫu thuật.

Phẫu thuật và gây mê có tác động lớn đến chuyển hóa, ĐTD sẽ nặng lên vì giảm tiết hoặc mất tính nhạy cảm của insulin. Nếu như bệnh ĐTD không được kiểm soát tốt sẽ làm tăng tình trạng thoái giáng, giảm chức năng của đại thực bào, tình trạng

kháng khuẩn bị rối loạn, thời gian lành vết thương sẽ bị kéo dài. Cùng với những biến chứng mạn tính của bệnh ĐTĐ, những yếu tố trên đây sẽ là nguyên nhân làm tăng tỷ lệ bệnh và tỷ lệ tử vong trong phẫu thuật ở những bệnh nhân này. Mục đích của điều trị bệnh nhân ĐTĐ phải phẫu thuật là điều chỉnh các rối loạn chuyển hóa, giảm các nguy cơ và biến chứng, đưa lại kết quả tối ưu như những người không bị ĐTĐ.

#### **4.1. Tác dụng chuyển hóa của gây mê và phẫu thuật đối với người bình thường và người bị bệnh ĐTĐ**

##### **4.1.1. Gây mê (anesthesia)**

Những thuốc gây mê hiện đại ít gây nên rối loạn chuyển hóa, gây tê màng cứng (epidural anesthesia) ức chế giải phóng catecholamin, có thể làm giảm thoái giáng protein sau phẫu thuật. Cả hai phương pháp gây tê tại chỗ hay gây mê toàn thân đều có thể áp dụng, vấn đề là phải hết sức quan tâm nếu như người bệnh có bệnh thần kinh tự chủ hay bệnh tim mạch, là những biến chứng rất hay gặp ở bệnh nhân ĐTĐ.

##### **4.1.2. Phẫu thuật**

Phẫu thuật là một stress, cũng giống như chấn thương. Stress phẫu thuật, cùng với sự sợ hãi, sẽ hoạt hóa hệ thống giao cảm thượng thận làm tăng tiết catecholamin, cortisol, hormon tăng trưởng (GH), làm tăng glucose máu, rối loạn glucose máu trở nên nặng hơn, bệnh nhân đang kiểm soát tốt glucose máu có thể trở nên xấu hơn, đặc biệt có thể tăng nồng độ ceton huyết, nhất là khi phải phẫu thuật cấp cứu. Mặt khác, vì bất động nên tổ chức cơ sử dụng glucose giảm, cũng là nguyên nhân làm tăng đường huyết khi phẫu thuật.

Phẫu thuật làm giảm tính nhạy cảm insulin có thể kéo dài trong vài tuần, rối loạn tiêu hóa, hấp thụ thức ăn kém sẽ làm cho tình trạng giáng hóa xấu hơn. Những rối loạn thần kinh,

gây tê ngoài màng cứng, blocke cột sống, blocke thần kinh nội tạng đều có liên quan đến đáp ứng nội tiết, chuyển hóa.

### **4.1.3. Đái tháo đường**

Tình trạng thoái giáng tăng lên khi kiểm soát đường huyết không tốt, cùng với stress chuyển hóa do phẫu thuật sẽ làm tình trạng này xấu đi. Để hạn chế tối thiểu rối loạn này, trước khi phẫu thuật bệnh nhân phải được kiểm tra tỉ mỉ các rối loạn chuyển hóa có thể liên quan đến mức độ phẫu thuật.

Bệnh nhân ĐTD týp 1 phải điều trị bằng insulin bất kể trong hoàn cảnh nào nhưng đối với bệnh nhân ĐTD týp 2 cần phải cân nhắc. Đối với tiểu thủ thuật có thể không nhất thiết phải điều trị bằng insulin, ngược lại, các phẫu thuật lớn, các cuộc mổ phiên nhất thiết phải điều trị bằng insulin.

## **4.2. Mục đích điều trị**

Mục đích điều trị là để tránh các biến cố xảy ra trong phẫu thuật, hạ thấp tỷ lệ tử vong. Để đạt được mục tiêu này phải chú ý đề phòng: hạ đường huyết, tăng đường huyết quá mức, tăng thoái giáng protein và rối loạn điện giải. Ngoài ra phải chú ý đến tình trạng tim mạch và các biến chứng mạn tính của bệnh ĐTD có thể bùng phát trong quá trình phẫu thuật. Điều quan trọng là phải kiểm soát tốt tình trạng chuyển hóa của bệnh nhân. Mục tiêu thích hợp đối với glucose máu là từ 7 - 10mmol/l (125 - 180mg/dl) để duy trì chuyển hóa bình thường, tránh nhiễm khuẩn, chức năng đại thực bào không bị rối loạn, ngưỡng glucose thấp hơn sẽ làm giảm tỷ lệ các biến chứng, tỷ lệ tử vong cho bệnh nhân sau phẫu thuật, glucose máu đạt được 110mg/dl là rất lý tưởng.

## **4.3. Sẵn sóc điều trị trước phẫu thuật**

Tất cả bệnh nhân trước khi phẫu thuật cần phải được tiến hành những thăm dò sau đây:

- Đánh giá chung:
- + Bệnh tim mạch:
  - Tiền sử cơn đau thắt ngực, nhồi máu cơ tim.
  - Tiền sử bệnh THA.
  - Điện tim đồ.
  - Đo HA.
  - Thăm khám toàn diện kể cả bất mạch ngoại vi.
- + Bệnh thần kinh:
  - Bệnh thần kinh ngoại vi.
  - Bệnh thần kinh tự chủ: khoảng R - R.
- + Bệnh thận:
  - Protein niệu.
  - Creatinin huyết thanh.
  - Xét nghiệm nước tiểu toàn bộ và cặn lắng nước tiểu.
  - Điện giải máu và nước tiểu.
- Đánh giá về chuyển hóa:
- + HbA1C
- + Kiểm tra glucose máu tại nhà
- + Đối với bệnh nhân ĐTĐ tít 1: ngừng insulin tác dụng kéo dài, thay bằng tiêm 2 lần /ngày bằng insulin hỗn hợp (mixed), hoặc tiêm quy định theo thời gian.
- + Đối với bệnh nhân ĐTĐ tít 2: ngừng các loại sulfonylurea tác dụng dài (như glyburid), thay bằng các thuốc có tác dụng ngắn. Ngừng metformin và tất cả các loại thuốc uống trong ngày phẫu thuật.

+ Đối với bệnh nhân phẫu thuật ngoại trú: ngừng hoặc cho một nửa liều insulin tác dụng trung bình (intermediate acting insulin) sáng sớm trước khi phẫu thuật.

*Lưu ý:*

- Tất cả những dữ liệu lâm sàng cần phải thông báo đầy đủ cho bác sĩ gây mê, đặc biệt tình trạng tim mạch và bệnh thần kinh tự chủ. Phải đánh giá đầy đủ về đáp ứng của người bệnh với tình trạng hạ HA có thể xảy ra khi tiến hành gây mê. Tăng phản ứng co (pressor response) đã xảy ra khi đặt nội khí quản cho bệnh nhân ĐTĐ phẫu thuật đục thể thủy tinh. Rối loạn thần kinh tự chủ thường gây nên tình trạng ngừng tim- phổi, đối với bệnh nhân ĐTĐ thường xảy ra ngừng hô hấp sau phẫu thuật.

- Tăng HA thường đi cùng với bệnh ĐTĐ. HA phải được kiểm soát ở mức tối ưu trước phẫu thuật. Đánh giá tình trạng mạch máu và thần kinh ngoại vi là rất cần thiết, bệnh nhân không bắt được mạch mu chân, mất cảm giác rất dễ bị loét do chèn ép. Không được quên đánh giá đầy đủ chức năng thận trước khi phẫu thuật.

- Đánh giá đầy đủ tình trạng chuyển hóa trước phẫu thuật rất quan trọng. Đối với bệnh nhân ĐTĐ týp 1 cố gắng đạt được kiểm soát tối ưu nhất trước khi nhập viện. Bệnh nhân sẽ được điều trị bằng insulin tác dụng nhanh hoặc tác dụng trung bình. Đối với bệnh nhân ĐTĐ týp 2, ngừng các thuốc sulfonylurea đang điều trị vì có thể gây hạ glucose huyết. Metformin ngừng uống vào ngày phẫu thuật, những bệnh nhân có rối loạn chức năng thận không được điều trị bằng metformin, thiazolidindion (TZD) có thể tiếp tục điều trị nhưng hết sức thận trọng, ngừng uống vào ngày phẫu thuật.



- Đối với phẫu thuật cấp cứu, mục tiêu glucose máu khi đói < 125mg/dl (7 mmol/l), sau ăn < 180mg/dl (10mmol/l), mục tiêu này có thể đạt được sau 1 ngày điều trị trong bệnh viện bằng insulin.

Sẵn sóc, điều trị bệnh nhân trước, sau phẫu thuật cần phối hợp giữa các chuyên gia ĐTD, gây mê và các phẫu thuật viên.

#### **4.4. Sẵn sóc điều trị trong phẫu thuật**

Nguy cơ hạ đường huyết là vấn đề luôn phải được quan tâm, vì những dấu hiệu, triệu chứng của hạ đường huyết có thể bị che khuất khi gây mê, và cũng có thể không có triệu chứng ở những người bị bệnh ĐTD đã lâu đang điều trị bằng insulin.

Mức glucose máu từ 7 - 11mmol/l là ngưỡng được chấp nhận trong phẫu thuật và phải được duy trì cho tới sau mổ. Nồng độ này ở dưới mức glucose có thể thải ra ngoài theo nước tiểu, do vậy không đe dọa mất nước, cũng không kìm hãm chức năng đại thực bào và quá trình lành vết thương.

Glucose máu sẽ xét nghiệm tại giường sáng sớm ngày phẫu thuật, 2 giờ một lần cho tới khi bệnh nhân được gây mê, hàng giờ trong quá trình phẫu thuật, và cứ 2 - 4 giờ một lần trong 24 giờ đầu phụ thuộc vào mức độ cuộc mổ.

##### **4.4.1. Đối với bệnh nhân ĐTD týp 1**

Tất cả bệnh nhân ĐTD týp 1 sẽ được điều trị bằng insulin; trong quá trình phẫu thuật phải gây mê toàn thân, dù mức độ phẫu thuật như thế nào, cuộc phẫu thuật sẽ được tiến hành vào buổi sáng sớm.

- Điều trị bằng insulin, có 2 cách như sau:
- + Tiêm insulin dưới da + tiêm tĩnh mạch dextrose.
- + Truyền tĩnh mạch glucose + insulin tiêm riêng hoặc phối hợp với glucose + đồng thời bổ sung potassium.

- Chế độ tiêm insulin dưới da, sự hấp thu insulin có thể luôn bị thay đổi, có thể không thuận lợi vì những thay đổi về tuần hoàn và truyền dịch ngoại vi trong phẫu thuật. Do vậy, phương pháp này ít được áp dụng, có lẽ nó chỉ được áp dụng trong trường hợp phẫu thuật bằng gây tê tại chỗ.

- Chế độ truyền insulin tĩnh mạch. Hiện nay có hai cách:

+ Truyền phối hợp insulin + glucose + bổ sung potassium (K+) (GIK).

+ Truyền insulin bằng bơm tiêm điện + glucose và kali được truyền riêng (IP /GK).

Trong cả hai phương pháp trên kali hết sức quan trọng, vì truyền insulin sẽ làm giảm kali huyết tương. Cả hai phương pháp đều thuận lợi, an toàn.

- Chế độ glucose - insulin - potassium.(GIK): Chế độ này thích hợp cho những bệnh viện đa khoa trung bình. Trong túi dịch truyền gồm có:

Insulin nhanh: 10 đơn vị

KCl: 10mmol

Dextrose 10%: 500ml

Truyền chậm: 100 mml/giờ.

Một công trình nghiên cứu nâng liều insulin lên 15 đơn vị (0,30 U/g glucose) cho thấy, nồng độ glucose huyết tương duy trì trong giới hạn cho phép ở 82% bệnh nhân, không có hạ hay tăng đường huyết. Nhu cầu của insulin thay đổi tùy thuộc vào tình trạng bệnh nhân và mức độ cuộc mổ. Bảng dưới đây có thể tham khảo để cho liều insulin lần đầu tiên.

**Bảng 5.4. Nhu cầu insulin trong phẫu thuật.**

Tình trạng	Insulin (U) / glucose (g)
Cân nặng bình thường	0,25 - 0,35
Béo	0,4
Bệnh gan	0,4 - 0,6
Điều trị bằng steroid	0,4 - 0,5
Grass sepsis	0,5 - 0,7
Cầu nối tim phổi (cardiopulmonary bypass)	0,9 - 1,2

Một số tác giả sử dụng dung dịch dextrose 5% hơn dung dịch 10%. Tuy nhiên một số khác lại thích dùng dung dịch 10% hơn, vì dung dịch này cung cấp 240g carbohydrat (960 kcal) trong 24 giờ, hơn dung dịch 5% chỉ cung cấp được một nửa (120g - 480kcal). Người ta đã ghi nhận rằng, ít nhất 150 g carbohydrat/ ngày cùng với insulin là cần thiết để hạn chế sản xuất glucose của gan và thoái giáng protein, mặc dù điều đó có khi hơi độc đoán. Dung dịch glucose đậm đặc hơn, truyền với tốc độ chậm hơn là thích hợp khi cần thiết phải hạn chế lượng dịch đưa vào, hoặc khi sử dụng các phức hợp dịch thay thế với mục đích khác. Như vậy, dung dịch dextrose 20% truyền với tốc độ 50ml/ giờ, hoặc dung dịch 50% truyền với tốc độ 20ml/ giờ qua đường tĩnh mạch trung tâm có thể áp dụng.

- Chế độ riêng rẽ insulin và glucose:

Nhiều trung tâm, đặc biệt ở Mỹ thích dùng insulin riêng biệt để tiêm bằng bơm tiêm điện, vừa dễ chỉ định, vừa dễ thay đổi liều, tốc độ truyền chính xác, cho phù hợp với yêu cầu.

- *Hướng dẫn thực hành*

- Kiểm tra glucose và kali máu vào sáng sớm ngày phẫu thuật, glucose có thể thử bằng máy đo đường huyết mao mạch,

đồng thời lấy một mẫu máu khác gửi tới phòng xét nghiệm để kiểm tra.

- Nếu như glucose > 270mg/dl (15mmol/l) phải hoãn cuộc mổ, đặc biệt nếu là mổ phiến. Nếu không thể trì hoãn, có thể điều trị để đạt được kiểm soát đường huyết nhanh bằng cho truyền hỗn hợp glucose - insulin - potassium (GIK) với liều insulin gấp 2 lần thông thường (60U/ lít dung dịch glucose 10%), hoặc phải trì hoãn cuộc mổ, cũng có khi insulin có thể cho liều 4 - 6 U/ giờ bằng bơm tiêm điện. Nếu như nồng độ glucose > 400mg/ dl (22,2mmol/l), hoãn cuộc mổ và bệnh nhân phải được cấp cứu ngay.

- Liều insulin đầu tiên cho sau khi gây mê (NPO). Những bệnh nhân phẫu thuật vào buổi sáng, nếu như trước đó đang điều trị bằng insulin thì không nhất thiết phải tiêm insulin tĩnh mạch, kiểm tra glucose máu vào lúc 9 - 10 giờ đêm (bedtime) và lúc 3 giờ sáng để tránh tình trạng hạ đường huyết hoặc liều insulin chưa đủ. Insulin nhanh tiêm dưới da bổ sung thêm (với liều 20 - 25% liều trước khi ăn thông thường của bệnh nhân) có thể tiêm vào những thời gian này nếu như glucose máu > 11mmol/l để tránh phải truyền tĩnh mạch trong tình trạng đường máu tăng. Những bệnh nhân có kế hoạch mổ vào buổi chiều, cho ăn nhẹ bữa ăn sáng, điều chỉnh thích hợp liều insulin nhanh, truyền tĩnh mạch bắt đầu vào giữa sáng.

- Chế độ GIK có thể dựa trên cơ sở, hoặc dextrose 10% (thích hợp hơn) hoặc 5%. Theo dõi nồng độ glucose huyết tương cẩn thận là hết sức quan trọng, sau lần kiểm tra đầu tiên lúc đói, kiểm tra lại sau 2 giờ hoặc ngay trước khi phẫu thuật đều được xem là mẫu xét nghiệm đầu tiên. Glucose và kali huyết tương được kiểm tra lại trong phòng hồi sức, trong phòng mổ khi cuộc mổ kéo dài.

- Đối với chế độ bơm tiêm điện: thường dung dịch đã được chuẩn bị insulin trong dung dịch muối 0,9% 1 đơn vị / ml bằng cách cho 50 đơn vị insulin nhanh vào trong bơm tiêm chứa 50ml

dung dịch muối sinh lý 0,9%, sẽ được dung dịch pha loãng. Dextrose cho theo chế độ GIK, thích hợp hơn là dung dịch 10%, cho 50 - 100ml / giờ, mỗi một lít chứa 20mmol potassium. Tốc độ truyền insulin thấp hơn nhu cầu từng giờ thường ngày của bệnh nhân (liều insulin tiêm dưới da hàng ngày chia ra trong 24 giờ, hoặc 0,3U/g glucose truyền tĩnh mạch đối với người lớn nếu như không biết) đối với nồng độ glucose 120 - 180mg/dl, và điều chỉnh tăng hoặc giảm tùy thuộc vào định lượng glucose máu hàng giờ tại giường, cố gắng duy trì nồng độ glucose máu ở mức 121 - 160mg/dl.

#### **4.4.2. Đối với bệnh nhân ĐTĐ tít 2**

Có hai trạng thái có thể xảy ra cần phải được quan tâm, khi phẫu thuật bệnh nhân phải ngừng các thuốc hạ đường huyết sẽ có nguy cơ tăng đường huyết do phản ứng với stress phẫu thuật, ngược lại có thể hạ đường huyết do không đủ dinh dưỡng.

Những bệnh nhân điều trị bằng metformin cũng có thể gây hạ đường huyết mặc dù không nhiều, nhưng quan trọng hơn, khi có giảm mức lọc cầu thận kết hợp với gây mê, phẫu thuật đều có thể làm tăng nguy cơ toan hóa tăng acid lactic.

Điều trị bằng sulfonylurea có nguy cơ gây hạ đường huyết, đặc biệt thuốc có tác dụng kéo dài như glyburid (glibenclamid). Chưa có nhiều tài liệu nghiên cứu về thiazolidinedion và meglitinid, nói chung tất cả các loại thuốc sẽ phải ngừng trong ngày phẫu thuật, nhất là các thuốc nhóm kích thích tiết insulin.

Bệnh nhân ĐTĐ tít 2 phải xác định: dự kiến mức độ các biện pháp phẫu thuật và tình trạng chuyển hóa của bệnh nhân trong ngày phẫu thuật.

Những bệnh nhân ĐTĐ tít 2 đang điều trị bằng insulin sẽ được điều trị như bệnh nhân ĐTĐ tít 1.

Những bệnh nhân đang kiểm soát tốt đường huyết chỉ bằng chế độ ăn, hoặc chế độ ăn kết hợp với thuốc uống phải làm tiểu

phẫu thuật thì không cần có can thiệp điều trị đặc biệt. Glucose máu cho những người này từ 140 - 155mg /dl trước và sau phẫu thuật là giới hạn mong đợi.

Bệnh nhân ĐTĐ tít 2 kiểm soát kém đường huyết khi làm tiểu phẫu thuật phải điều trị theo chế độ truyền glucose/ insulin. Nồng độ glucose máu khi đói 200mg/ dl (11mmol /l) được cho là điểm cắt thích hợp, tình trạng chuyển hóa có lẽ chỉ xấu đi khi nồng độ cao hơn.

• *Hướng dẫn thực hành*

- Tiểu phẫu thuật:
- + Trước ngày phẫu thuật phải kiểm tra bệnh nhân toàn diện.
- + Vào ngày phẫu thuật, tất cả các loại thuốc uống đều phải ngừng, kiểm tra glucose máu tại giường. Nếu glucose máu < 200mg/dl phẫu thuật sẽ được tiến hành theo kế hoạch. Nếu > 200mg/dl, điều trị theo chế độ GIK hoặc IP / GK, và bệnh nhân được điều trị như bệnh nhân ĐTĐ tít 1. Cũng phải nhấn mạnh rằng, nhiều bệnh nhân ĐTĐ tít 2 bị béo phì công thức trên có thể thay đổi chút ít: 40U insulin / glucose 10% hơn là dung dịch chuẩn 30 đơn vị insulin.
- Phẫu thuật chính:
- + Kiểm tra toàn diện bệnh nhân trước khi phẫu thuật.
- + Điều trị bằng insulin tác dụng nhanh 24 - 48 giờ trước phẫu thuật nếu không yên tâm.
- + Sáng ngày phẫu thuật, ngừng các thuốc uống, cho chế độ truyền insulin.
- + Kiểm tra glucose máu khi đói.
- + Duy trì điều trị và theo dõi như đối với bệnh nhân ĐTĐ tít 1.
- Săn sóc sau mổ:

+ Tất cả bệnh nhân điều trị bằng chế độ GIK phải kiểm tra glucose máu 2 giờ một lần sau mổ cho tới khi đường máu ổn định, sau đó cứ 4 giờ thử lại một lần.

+ Kiểm tra kali huyết tương 6 giờ sau mổ, kiểm tra lại vào ngày hôm sau mặc dù ít khi phải thay đổi nồng độ kali trong dịch truyền.

+ Chế độ GIK hoặc chế độ truyền riêng rẽ insulin / glucose tiếp tục cho tới khi bệnh nhân ăn trở lại, lúc này có thể cho lại liều insulin tiêm dưới da, bệnh nhân thường tiêm trước khi phẫu thuật. Chế độ truyền hỗn dịch GIK sẽ được tiếp tục một giờ sau đó. Nếu như, ăn của bệnh nhân bị chậm lại, dinh dưỡng qua đường tĩnh mạch cùng với insulin đang truyền qua tĩnh mạch, insulin sẽ truyền bằng bơm tiêm điện. Kiểm soát tốt đường huyết sau mổ cực kỳ quan trọng, nhiễm khuẩn sau mổ sẽ ít hơn.

#### **4.4.3. Những tình huống đặc biệt**

- Phẫu thuật cấp cứu:

Không khác với người không bị ĐTĐ, sẵn sóc và điều trị phụ thuộc vào mức độ rối loạn chuyển hóa. Phẫu thuật cấp cứu, đặc biệt nếu như bệnh nhân đang bị nhiễm trùng có thể nhanh chóng gây nên tình trạng mất bù về chuyển hóa với những rối loạn như: mất nước, tăng đường huyết, toan hóa tăng ceton huyết. ĐTĐ không được kiểm soát có thể sớm xuất hiện ở những người không biết mình bị bệnh ĐTĐ. Toan hóa tăng ceton có những triệu chứng giống cơn đau bụng cấp. Những bệnh nhân này cần phải theo dõi sát diễn biến của những triệu chứng, dấu hiệu đang xảy ra để quyết định sự điều chỉnh và xử lý kịp thời.

- Hướng dẫn thực hành:

Tất cả các trường hợp đều phải lấy máu gửi làm các xét nghiệm sau: glucose, urê, điện giải, khí máu. Xét nghiệm ceton máu và nước tiểu. Nếu bệnh nhân có triệu chứng sớm hay được

chẩn đoán toan hóa tăng ceton, phẫu thuật sẽ trì hoãn 3-4 giờ nếu như có thể. Tiến hành truyền nhanh dung dịch thanh huyết mặn 0,9%, và insulin qua bơm tiêm điện liều 6 đơn vị insulin / giờ. Kali cũng cho trong dung dịch muối liều 20mmol / giờ khi chức năng thận còn bình thường. Theo dõi glucose hàng giờ, kiểm tra điện giải sau 3 - 4 giờ. Khi nồng độ glucose máu đã dưới 270mg/dl (15mmol/l), chế độ GIK, nhưng liều 40 đơn vị insulin trong dung dịch glucose 10% vì bệnh nhân sẽ có tình trạng kháng insulin. Đường huyết theo dõi hàng giờ, nồng độ insulin trong dịch truyền có thể tăng nếu cần. Bệnh nhân không có rối loạn chuyển hóa nặng, điều trị theo chế độ GIK hoặc IP / GK.

- Phẫu thuật cầu nối tim phổi:

Phẫu thuật bắc cầu động mạch vành thường gặp ở bệnh nhân ĐTD, tỷ lệ bệnh và tỷ lệ tử vong cao hơn so với người không bị ĐTD. Phẫu thuật cầu nối tim phổi sử dụng khối lượng lớn dịch truyền, hạ thân nhiệt và các thuốc adrenergic. Tất cả những điều đó sẽ ảnh hưởng mạnh đến cân bằng nội môi chuyển hóa. Phẫu thuật cầu nối tim phổi đã được chứng minh gây nên tình trạng kháng insulin nặng. Khi sử dụng GIK để kiểm soát đường máu, tỷ lệ insulin / glucose là 1 / 1,6 là cần thiết, khác với 0,3 đến 0,4 trong các phẫu thuật thường quy. Kết quả cũng có thể đạt được bằng truyền insulin đơn thuần cùng với theo dõi glucose 15 - 30 phút một lần trong phòng mổ. Nhu cầu insulin thay đổi giữa 5 - 12 đơn vị / giờ. Sau phẫu thuật áp dụng GIK. Tăng đường huyết là nguyên nhân làm kết quả phẫu thuật không tốt, vì vậy kiểm soát tốt đường huyết là điều hết sức quan trọng.

Trong thực hành lâm sàng cũng có thể áp dụng bảng hướng dẫn dưới đây.



**Bảng 5.5.** Hướng dẫn điều trị bệnh nhân ĐTĐ trước và sau phẫu thuật bằng truyền insulin tĩnh mạch.

Glucose máu mg/dl	Insulin	
	Đơn vị/giờ	ml/giờ
< 80	0,0	0
81 – 100	0,5	5
101 – 140	1,0	10
141 – 180	1,5	15
181 – 220	2,0	20
221 – 260	2,5	25
261 – 300	3,0	30
301 – 340	4,0	40
> 341	5,0	50

Insulin nhanh: 25 đơn vị + 250ml dung dịch NaCl 0,9%

(1 đơn vị insulin trong 10ml NaCl)

- Truyền tĩnh mạch, lấy 50ml dịch tráng dây truyền.
- Duy trì dịch truyền trước và sau phẫu thuật bằng dextrose 5% truyền với tốc độ 100 ml/giờ.

Trong quá trình phẫu thuật, thử đường huyết mỗi giờ 1 lần để điều chỉnh liều insulin như sau:

- Đường máu < 80mg/dl ngừng truyền insulin, cho 25ml dung dịch dextrose 5%. Khi đường máu > 80mg/dl, bắt đầu truyền lại insulin, và phải điều chỉnh cho thích hợp theo bảng trên.

- Chú ý những bệnh nhân giảm nhu cầu đối với insulin: những bệnh nhân điều trị bằng chế độ ăn hoặc thuốc hạ đường huyết, hoặc insulin < 50 đơn vị/ngày.

- Những bệnh nhân tăng nhu cầu insulin: béo phì, nhiễm khuẩn điều trị bằng steroid, ghép thận, nối ghép động mạch vành.

## 5. ĐIỀU TRỊ RỐI LOẠN LIPID MÁU Ở NGƯỜI LỚN VÀ BỆNH NHÂN ĐTD

### 5.1. Tóm tắt về chuyển hóa lipid

- Cholesterol: là một chất béo, là phần quan trọng của màng tế bào ở cơ thể người và động vật, cholesterol lưu hành trong máu. Cholesterol có hai nguồn gốc chính, từ thức ăn và tổng hợp trong gan; trong thức ăn chủ yếu từ thịt, cá, và thức ăn hàng ngày. Các cơ quan nội tạng như gan có nồng độ cholesterol rất cao, ngược lại, thực phẩm nguồn gốc thực vật không có cholesterol. Sau khi ăn, cholesterol được hấp thu tại ruột, vào tuần hoàn, sau đó được bao bọc trong vỏ protein. Phức hợp cholesterol trong vỏ bọc protein gọi là chylomicron.

Gan có khả năng điều động cholesterol từ máu tuần hoàn vào gan, cũng như tổng hợp và giải phóng cholesterol vào máu. Sau khi ăn, gan điều động chylomicron từ tuần hoàn vào gan, giữa bữa ăn, gan tổng hợp và giải phóng cholesterol trở lại tuần hoàn.

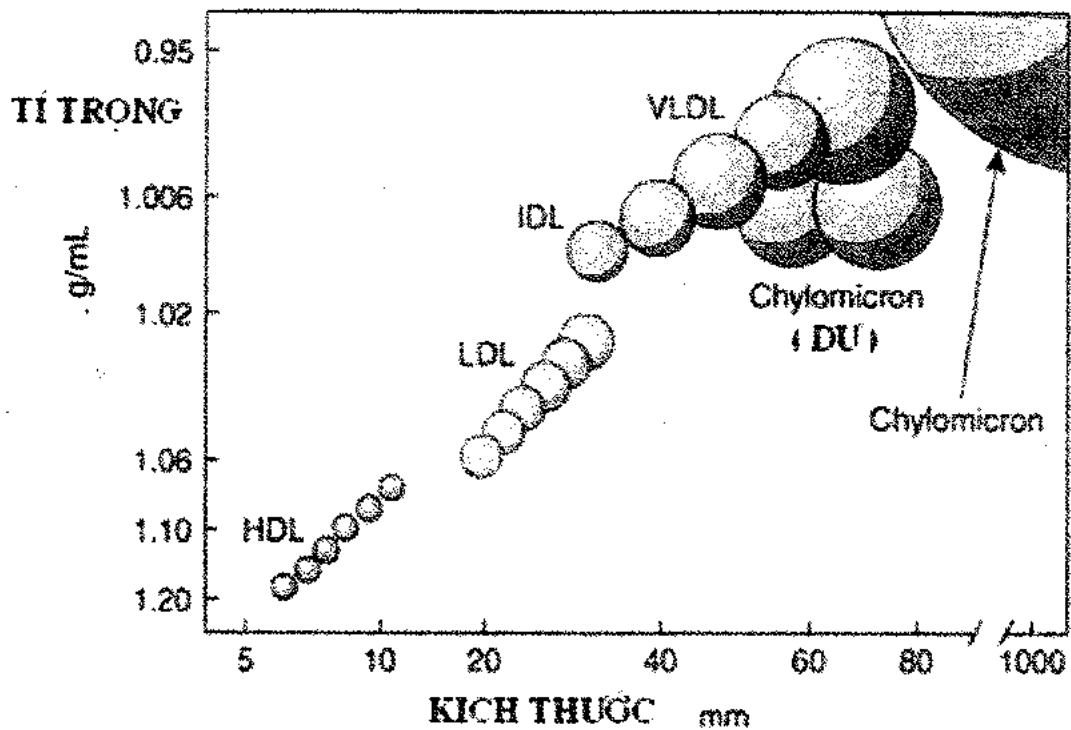
- Triglycerid: là một chất béo, chứa 3 acid béo tự do. Cũng giống như cholesterol, triglycerid trong máu được tổng hợp từ thức ăn hoặc trong gan, cholesterol và triglycerid không hòa tan, sau khi ăn, triglycerid và cholesterol được hấp thu tại ruột non được bọc trong phần vỏ gọi là chylomicron trước khi chúng được giải phóng vào tuần hoàn.

- Chylomicron: là sự tập hợp của triglycerid và cholesterol được bao bọc bởi một vỏ lipoprotein bên ngoài (chylomicron chứa 90% triglycerid và 10% cholesterol).

Có 4 dưới nhóm chính lipoprotein, khác nhau về kích thước, tỷ trọng, protein và thành phần mỡ.

Các chylomicron và các lipoprotein tỷ trọng rất thấp (Very low Density lipoproteins - VLDL), là thành phần chính của lõi giàu triglycerid.

Các apoprotein là các thành phần protein của lipoprotein, có vai trò ổn định màng, chúng cần thiết để tổng hợp và tiết các lipoprotein nhất định, đóng vai trò như là các cofactors để hoạt hóa các enzym biến đổi lipoprotein, tương tác với các receptor đặc hiệu, và có vai trò loại bỏ các lipoprotein từ tuần hoàn.



Hình 5.2. Các lipoprotein.

(Nguồn: Harrison's principles of Internal Medicine, sixteenth edition [117])

Khi lưu hành qua các tổ chức ngoại vi, cả chylomicron và VLDL chịu tác động của enzym lipoprotein lipase. Triglycerid được tích trữ trong tổ chức mỡ hoặc cung cấp năng lượng cho tổ chức cơ. Trong quá trình này, chylomicron được vận chuyển vào phần dư giàu cholesterol (cholesterol-rich remnant particle) được điều động từ tuần hoàn bởi gan qua tác động của receptor dư đặc hiệu. VLDL cũng được vận chuyển vào phần dư giàu cholesterol, cũng có thể bị gan loại bỏ, hoặc chuyển hóa tiếp thành LDL giàu cholesterol hơn nhờ tác động của hepatic lipase. Receptor LDL đặc hiệu chịu trách nhiệm thu nạp cả các

phần dư VLDL và LDL. VLDL được chuyển hóa bởi lipoprotein lipase. Khi trao đổi với áo ngoài (surface coat), HDL chuyển cholesterol ester thành VLDL do tác động của Cholesterol Ester Transfer Protein (CETP), cho phép phần HDL tiếp tục hấp thu cholesterol, to lên về kích thước. Sau đó, cholesterol ester đã trao đổi được hấp thụ do gan như phần dư VLDL đã được chuyển hóa.

**Bảng 5.6.** Đặc điểm sinh lý của lipoprotein huyết tương.

Lipoprotein	Thành phần lipid	Nguồn gốc	Apolipoprotein
Chylomicrons	TG,90%; chol 3%	Ruột	B-48;C-I,CII,CIII,E
VLDL	TG 55%,chol 20%	Gan	B100,CI,CII,CIII,E
IDL	TG 30%,chol 20%	Sản phẩm chuyển hóa của VLDL	B100,CI,CII,CIII,E
LDL	TG 10%,chol 50%	Sản phẩm chuyển hóa	B 100
HDL	TG 5%, chol 20%	Gan, ruột	AI,AII,AIV,CI,CII, CIII, E.
Lp(a)	TG 10%,chol 50%	Gan	B 100, apo(a)

## 5.2. Rối loạn chuyển hóa lipid máu

Dyslipidemia là rối loạn chuyển hóa lipoprotein, sản xuất quá mức hoặc không đủ lipoprotein. Những rối loạn này có thể biểu hiện bằng sự tăng cholesterol toàn phần, LDL cholesterol, triglycerid và giảm HDL cholesterol.

**Bảng 5.7. Nguyên nhân rối loạn các thành phần lipid máu thứ phát.**

Tăng nồng độ LDL.C	Tăng triglycerid	Giảm HDL.C
<ul style="list-style-type: none"> <li>- ĐTĐ</li> <li>- Suy giáp</li> <li>- HC Thận hư</li> <li>- Bệnh gan tắc mật</li> <li>- Do thuốc</li> <li>- Steroids đồng hóa</li> <li>- Progestins</li> <li>- Beta-adrenergic blockers (không có tác dụng giao cảm nội tại)</li> <li>- Lợi tiểu nhóm thiazid</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nghiện rượu</li> <li>- ĐTĐ</li> <li>- Suy giáp</li> <li>- Béo phì</li> <li>- Suy thận</li> <li>- Do thuốc</li> <li>- Beta-adrenergic blockers (không có tác dụng giao cảm nội tại)</li> <li>- Bile acidbinding resins</li> <li>- Estrogens</li> <li>- Ticlopidine(Ticlid)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hút thuốc</li> <li>- ĐTĐ</li> <li>- Tăng triglycerid máu</li> <li>- Mãn kinh</li> <li>- Béo phì</li> <li>- Dậy thì (ở nam giới)</li> <li>- Tăng urê máu</li> <li>- Do thuốc</li> <li>- Steroids đồng hóa</li> <li>- Bete-adrenergic blocker (không có tác dụng giao cảm nội tại)</li> <li>- Progestins</li> </ul>

Những nghiên cứu về dịch tễ, chụp mạch máu, và giải phẫu thi thể cho thấy, có sự liên quan tự nhiên giữa tăng nồng độ cholesterol huyết tương và phát sinh bệnh mạch vành tim. Các nghiên cứu chụp mạch máu đã chứng minh, giảm cholesterol bằng nhiều biện pháp tích cực khác nhau, ngay như chỉ thay đổi chế độ ăn đơn thuần, cũng làm giảm nhiều tỷ lệ hình thành và ổn định mảng vữa xơ. Điều trị bằng các thuốc hạ cholesterol cùng với giảm số lượng lipid trong mảng VXDM, do vậy ổn định mảng vữa xơ và giảm xu hướng vữa. The Scandinavian Simvastatin Survival Study đã chứng minh giảm 30% tử vong toàn phần bệnh mạch vành tim ở những BN điều trị bằng Simvastatin so với nhóm không được điều trị. Trong thử nghiệm dự phòng cấp một, những BN điều trị bằng pravastatin giảm 26% nồng độ LDL, và giảm 31% các biến cố mạch vành (nhồi

máu cơ tim không tử vong, hoặc tử vong do bệnh động mạch vành tim) so với nhóm placebo.

Trong các cuộc hội thảo về sàng lọc và điều trị tăng cholesterol máu, hầu hết các chuyên gia đều nhấn mạnh sự quan trọng của việc điều trị tăng cholesterol máu. Những khuyến cáo hướng dẫn về điều trị tăng cholesterol máu còn thiếu thống nhất, nhưng cơ bản vẫn là điều trị rối loạn các thành phần lipid máu. Những khuyến cáo của NCEP (National Cholesterol Education Program) là cơ sở tốt để hướng dẫn điều trị rối loạn lipid máu.

### 5.3. Chẩn đoán và phân loại

Nguyên nhân tăng lipid máu thứ phát bao gồm: suy chức năng tuyến giáp, tố bẩm di truyền như tăng cholesterol máu trội tự thân, tăng triglycerid xuất hiện cùng với ĐTD, nghiện rượu, béo phì. Rối loạn lipid máu trước đây đã được phân loại theo kiểu tăng lipoprotein. Gần đây, rối loạn lipid máu di truyền được phân loại như: tăng cholesterol gia đình, tăng lipid máu gia đình phối hợp và tăng cholesterol máu đa gen.

**Bảng 5.8.** Bảng phân loại rối loạn chuyển hóa lipid máu của Frederickson.

Phenotíp	Tăng lipoprotein	Cholesterol	Triglycerid	Gây VXDM
I	Chylomicrons	BT đến tăng	Rất tăng	Không
IIa	LDL	Tăng vừa	BT	+++
IIb	LDL và VLDL	Tăng vừa	Tăng vừa	+++
III	IDL	Tăng vừa	Tăng nhiều	+++
IV	VLDL	BT đến tăng	Tăng vừa	+
V	VLDL và chylomicrons	BT đến tăng	Rất tăng	+

Khuyến cáo của NCEP là dựa trên những điểm cắt về lâm sàng, là những yếu tố nguy cơ tương đối đối với bệnh động mạch vành, khuyến cáo này có những hướng dẫn chung như: nồng độ cholesterol toàn phần và HDL.C được kiểm tra 5 năm một lần cho những người ở độ tuổi 20 không có bệnh mạch vành tim hoặc những bệnh VXDM khác, cả hai xét nghiệm này có thể làm khi BN không nhịn đói (nonfasting state). Kết quả của các xét nghiệm này kết hợp với sự hiện diện của các yếu tố nguy cơ khác về bệnh mạch vành tim, phải tiến hành thăm dò toàn diện hơn.

**Bảng 5.9.** Nguy cơ bệnh mạch vành tim dựa trên cơ sở các yếu tố nguy cơ hơn là dựa vào nồng độ LDL.

**Những yếu tố nguy cơ dương tính:**

- Nam giới  $\geq 45$  tuổi
- Phụ nữ  $\geq 55$  tuổi hoặc sau mãn kinh và không điều trị thay thế bằng estrogen.
- Tiền sử gia đình bị bệnh mạch vành sớm (phát hiện nhồi máu cơ tim hoặc chết đột tử trước tuổi 55 ở người bố, hoặc, họ hàng thuộc thế hệ thứ nhất của người bố, hoặc mẹ, hoặc, họ hàng là nữ thuộc thế hệ thứ nhất trước tuổi 65).
- Đang hút thuốc.
- THA (HA  $\geq 140/90$ mmHg, hoặc BN đang điều trị các thuốc hạ huyết áp.
- Nồng độ HDL cholesterol  $< 35$ mg% ( $< 0,90$ mmol/l).
- Đái tháo đường.

**Yếu tố nguy cơ âm tính:**

Nồng độ HDL cholesterol cao ( $\geq 60$  mg% hoặc  $\geq 1,60$ mmol/l).

Nồng độ LDL cholesterol có thể đo trực tiếp, hoặc có thể tính bằng công thức FRIEDWALD, kết quả được tính theo mg/dl.

$LDL = \text{Cholesterol toàn phần} - HDL - (\text{Triglycerid} / 5).$

Công thức này không áp dụng khi nồng độ triglycerid trên 400mg/dl (4,50mmol/l) hoặc khi BN bị tăng lipoprotein máu tít III.

Khi xếp loại nồng độ cholesterol trong giới hạn bình thường (desirable), các nguy cơ ở giới hạn cao và cao, điều trị tăng cholesterol máu được dựa trên nồng độ LDL cholesterol và có hoặc không các yếu tố nguy cơ khác đối với bệnh mạch vành tim. Làm xét nghiệm 2 hoặc 3 lần LDL lúc đói, tính trung bình để xếp loại nguy cơ của BN theo bảng 5.8.

**Bảng 5.10.** Phân loại nguy cơ tăng cholesterol máu đối với những BN không bị bệnh mạch vành.

Phân loại	Cholesterol toàn phần	LDL.C	HDL.C
Chấp nhận	200mg/dl (5,15mmol/l)	< 130mg/dl (< 3,35mmol/l)	≥ 60mg/dl (≥ 1,55mmol/l)
Nguy cơ giới hạn cao	200-239mg/dl (5,15- 6,20mmol/l)	130-159mg/dl (3,35-4,10mmol/l)	35-59mg/dl (0,9-1,55mmol/l)
Nguy cơ cao	≥ 240mg/dl (≥ 6,20mmol/l)	≥ 160mg/ (≥ 4,15mmol/l)	<35mg/dl (<0,90mmol/l)

Năm 2004, sau khi tổng hợp một số lớn công trình nghiên cứu về điều trị rối loạn lipid máu, các chuyên gia của NCEP đã đưa ra bản khuyến cáo mới được đăng tải trên Tạp chí Circulation tháng 6 -2004 như sau:

- Cần nhắc điều trị tích cực hơn để giảm LDL.C cho những người có nguy cơ cao, cao trung bình và rất cao đối với cơn nhồi máu cơ tim (heart attack). Để thực hiện mục tiêu này, hạ thấp mục tiêu điều trị cần đạt đối với LDL.C và bắt đầu cho thuốc hạ LDL.C ở ngưỡng LDL.C thấp hơn so với khuyến cáo ATP III năm 2001. Ví dụ, đối với bệnh nhân có nguy cơ rất cao đối với cơn tấn công tim, mục tiêu giảm LDL.C xuống



< 100mg/dl, nhưng cần nhắc lựa chọn thuốc để giảm xuống tới < 70mg/dl (thường áp dụng Statin + thay đổi lối sống).

- Khuyến cáo nhấn mạnh sự quan trọng của thay đổi lối sống để điều trị, để làm biến đổi các yếu tố nguy cơ liên quan đến lối sống (như béo phì, không hoạt động thể lực, hội chứng chuyển hóa, tăng triglycerid máu, giảm HDL.C máu). Điều trị bằng thay đổi lối sống có hiệu lực làm giảm các nguy cơ nhồi máu cơ tim, đột quỵ thông qua một vài cơ chế ngoài tác dụng giảm LDL.C.

- Khi điều trị bằng các thuốc hạ LDL cho những người có nguy cơ rất cao, cao và cao trung bình nên điều trị tích cực, đủ để giảm được ít nhất 30 - 40% nồng độ LDL.C.

+ Nguy cơ cao: là những bệnh nhân đã bị bệnh mạch vành tim (như đã có nhồi máu cơ tim trước đó), ĐTD, phình động mạch chủ bụng, hoặc những người đã bị bệnh VXDM ở các động mạch não, động mạch chi dưới [như bị đột quỵ, cơn thiếu máu não thoáng qua (mini-strokes)], bệnh mạch máu ngoại vi). Những bệnh nhân có nguy cơ cao còn bao gồm những người có  $\geq 2$  yếu tố nguy cơ (như hút thuốc, THA, hoặc tiền sử gia đình có cơn tấn công tim sớm), xếp loại trên 20% nguy cơ có cơn nhồi máu cơ tim trong 10 năm.

+ Nguy cơ rất cao: là những người bị bệnh mạch vành tim cùng với có hoặc là nhiều yếu tố nguy cơ (đặc biệt bệnh ĐTD), hoặc những yếu tố nguy cơ nặng, kiểm soát kém (như hút thuốc liên tục) hoặc hội chứng chuyển hóa (một tập hợp các yếu tố nguy cơ kết hợp với béo phì gồm tăng triglycerid, giảm HDL.C). Những bệnh nhân đã phải nằm viện vì hội chứng mạch vành cấp cũng được xếp vào nhóm nguy cơ rất cao.

+ Nguy cơ cao trung bình: là những người không bị bệnh ĐTD, cũng không bị bệnh mạch vành tim, nhưng có đa yếu tố ( $\geq 2$  yếu tố) nguy cơ đối với bệnh mạch vành tim, xếp loại 10-20% nguy cơ có cơn nhồi máu cơ tim trong 10 năm.

+ Nguy cơ trung bình: là những bệnh nhân không bị bệnh mạch vành tim, cũng không bị ĐTD, nhưng có  $\geq 2$  yếu tố nguy cơ đối với bệnh mạch vành tim, xếp loại  $< 10\%$  nguy cơ có cơn nhồi máu cơ tim trong 10 năm.

+ Nguy cơ thấp: là những bệnh nhân có từ 0-1 yếu tố nguy cơ đối với động mạch vành. Có thể tóm tắt trong bảng 5.11.

**Bảng 5.11.** Phân loại của ATP III về nguy cơ bệnh mạch vành tim.

Phân loại	Các rối loạn
Nguy cơ rất cao	Bệnh mạch vành tim(BMV), và Đa yếu tố nguy cơ (đặc biệt bệnh ĐTD) Các yếu tố nguy cơ nặng hoặc kiểm soát kém (đặc biệt hút thuốc lá liên tục). Đa yếu tố nguy cơ trong HCCH. Hội chứng mạch vành cấp
Nguy cơ cao	BMV hoặc tương đương nguy cơ BMV.
Nguy cơ tương đối cao	2 yếu tố nguy cơ và nguy cơ BMV 10 năm 10% - 20%.
Nguy cơ trung bình	2 yếu tố nguy cơ và nguy cơ BMV 10 năm <10%.
Nguy cơ thấp	0 - 1 yếu tố nguy cơ

- Khi bệnh nhân có nguy cơ cao hoặc rất cao, đồng thời có cao triglycerid và giảm HDL.C máu, có thể cân nhắc phối hợp nicotinic acid hoặc fibrat với statin. Nicotinic acid và fibrat có tác dụng giảm triglycerid và tăng HDL.C hơn statin.

- Tuổi không phải vấn đề phải quan tâm, vì người lớn tuổi cũng được lợi khi hạ LDL.C. Vì vậy, không bao giờ muộn khi bệnh nhân đã lớn tuổi mới bắt đầu thay đổi lối sống và dùng thuốc hạ LDL.C. Tất nhiên đối với người lớn tuổi bao giờ cũng phải cẩn thận hơn. Người lớn tuổi có thể có rối loạn chức năng gan và thận nhiều hơn, cần sử dụng nhiều loại thuốc hơn, trong đó có loại sẽ ảnh hưởng tới hay tương tác với thuốc hạ LDL.C như statin. Vì vậy, liều thấp là cần thiết để tránh những tác dụng phụ.

**Bảng 5.12.** Tính điểm nguy cơ (theo bậc thang tuổi 10 năm) bệnh mạch vành tim (BMV) theo Framingham đối với nam.

\* Tính điểm nguy cơ theo bậc thang tuổi 10 năm đối với nam.

Tuổi (năm)	Điểm
20 - 30	-9
35 - 39	- 4
40 - 44	0
45 - 49	3
50 - 54	6
55 - 59	8
60 - 64	10
65 - 69	11
70 - 74	12
75 - 79	13

\* Cholestrol toàn phần theo bậc thang tuổi 10 năm.

Cholesterol toàn phần	Điểm theo tuổi				
	20 - 39	40 - 49	50 - 59	60 - 69	70 - 79
< 160	0	0	0	0	0
160 - 199	4	3	2	1	0
200 - 239	7	5	3	1	0
240 - 279	9	6	4	2	1
≥ 280	11	8	5	3	1
Hút thuốc (theo tuổi):	0	0	0	0	0
Không hút thuốc	8	5	3	1	1
Có hút thuốc					

\* HDL.C và huyết áp tâm thu

HDL.C (mg/dl)	Điểm	HATT (mmHg)	Nếu không ĐT	Nếu có ĐT
≥ 60	-1	< 120	0	0
50 - 59	0	120 - 129	0	1
40 - 49	1	130 - 139	1	2
< 40	2	140 - 159	1	2
		≥ 160	2	3

\* Tổng điểm

Tổng điểm	Nguy cơ theo bậc thang tuổi 10 năm (%)	Tổng điểm	Nguy cơ theo bậc thang tuổi 10 năm (%)
< 0	< 1	9	5
0	1	10	6
1	1	11	8
2	1	12	10
3	1	13	12
4	1	14	16
5	2	15	20
6	2	16	25
7	3	≥ 17	≥ 30
8	4		

**Bảng 5.13.** Tính điểm nguy cơ (theo bậc thang tuổi 10 năm) bệnh mạch vành tim (BMV) theo Framingham đối với nữ.

\* Tính điểm nguy cơ theo bậc thang tuổi 10 năm đối với nữ.

Tuổi (năm)	Điểm
20 - 34	- 7
35 - 39	- 3
40 - 44	0
45 - 49	3
50 - 54	6
55 - 59	8
60 - 64	10
65 - 69	12
70 - 74	14
75 - 79	16

\* Cholestrerol toàn phần theo bậc thang tuổi 10 năm.

Cholesterol toàn phần	Điểm theo tuổi				
	20 - 39	40 - 49	50 - 59	60 - 69	70 - 79
< 160	0	0	0	0	0
160 - 199	4	3	2	1	1
200 - 239	8	6	4	2	1
240 - 279	11	8	5	3	2
≥ 280	13	10	7	4	2
Hút thuốc (theo tuổi):					
Không hút thuốc	0	0	0	0	0
Có hút thuốc	9	7	4	2	1

\* HDL.C và huyết áp tâm thu

HDL (mg/dl)	Điểm	HATT (mmHg)	Nếu không ĐT	Nếu có ĐT
≥ 60	-1	< 120	0	0
50 - 59	0	120 - 129	1	3
40 - 49	1	130 - 139	2	4
< 40	2	140 - 159	3	5
		≥ 160	4	6

\* Tổng điểm

Tổng điểm	Nguy cơ theo bậc thang tuổi 10 năm (%)	Tổng điểm	Nguy cơ (theo bậc thang tuổi 10 năm (%))
< 9	< 1	17	5
9	1	18	6
10	1	19	8
11	1	20	11
12	1	21	14
13	2	22	17
14	2	23	22
15	3	24	27
16	4	≥ 25	≥ 30

**Bảng 5.14. Mục tiêu giảm LDL.C bằng thuốc và thay đổi lối sống ở người lớn (theo ATP III).**

Mức độ nguy cơ	Mục tiêu giảm LDL.C	Bắt đầu ĐT bằng thay đổi lối sống	Bắt đầu ĐT bằng thuốc
NC rất cao	< 70mg/dl	Bất kỳ nồng độ của LDL.C	LDL.C ≥ 70 mg/dl
NC cao	< 100mg/dl	≥ 100mg/dl	≥ 100mg/dl (cần nhắc nếu khởi điểm LDL < 100
NC trung bình cao	< 130 (tốt nhất < 100mg/dl)	≥ 130mg/dl	≥ 130 (tốt nhất khởi điểm LDL > C 100-129mg/dl
NC trung bình NC thấp	< 130mg/dl < 160mg/dl	≥ 130mg/dl ≥ 160mg/dl	≥ 160mg/dl ≥ 190 (tốt nhất nếu khởi điểm LDL 160-189mg/dl

## 5.4. Săn sóc điều trị

### - Mục tiêu:

Đối với BN bị bệnh mạch vành tim (BMVT), hoặc các bệnh VXDM khác cần đạt nồng độ LDL là  $\leq 100\text{mg/dl}$  ( $2,60\text{mmol/l}$ ). Nếu nồng độ LDL không vượt quá  $100\text{mg/dl}$  ở những người không bị bệnh mạch vành, BN sẽ được bắt đầu áp dụng chế độ ăn bước 1: tham gia đều đặn các hoạt động thể dục, ngừng hút thuốc. Xét nghiệm lipoprotein hàng năm đối với những người trong nhóm này. Phụ nữ tiền mãn kinh, đàn ông 35 tuổi hoặc trẻ hơn có rối loạn lipid máu, nhưng không có các yếu tố nguy cơ khác đối với BMVT, hoặc không có yếu tố bẩm di truyền, được xếp vào nhóm nguy cơ thấp.

Khuyến cáo của NCEP khuyên rằng, những BN có nguy cơ cao hơn đối với BMVT phải được điều trị rối loạn lipid máu tích cực hơn là những người có nguy cơ thấp hơn.

Những người có nguy cơ cao nhất đối với các biến cố mạch vành, có tiền sử về bệnh mạch vành tim (BMVT) cần phải được can thiệp như những BN bị BMVT. Theo Oliver và CS: có sự khác nhau rất ít giữa những người có biểu hiện lâm sàng và những người không có. Như vậy, dự phòng cấp 1 và dự phòng cấp 2 có mối liên quan chặt chẽ trong chiến lược điều trị liên tục này.

### - Thay đổi lối sống:

Thay đổi chế độ ăn, tập luyện thể lực, kiểm soát cân nặng như là biện pháp cơ bản để điều trị rối loạn lipid máu (RLLPM). Những biện pháp cơ bản này áp dụng tới 90% người có RLLPM theo điểm cắt của NCEP. Giảm cholesterol toàn phần 1%, giảm nguy cơ phát triển BMVT 2%. Ngừng hút thuốc cùng với giảm các yếu tố nguy cơ khác là những yếu tố quan trọng để đề phòng BMVT.

### - Tập luyện và giảm cân:



Béo phì thường làm tăng nồng độ cholesterol cả LDL và VLDL, tăng triglycerid, giảm HDL, tăng HA thúc đẩy rối loạn dung nạp glucose. Giảm cân sẽ làm giảm cholesterol toàn phần, LDL và VLDL, giảm triglycerid và tăng HDL, giảm HA, cải thiện tình trạng kiểm soát glucose huyết. BN tự chọn cho mình một chương trình tập luyện thích hợp như tập aerobic, 30 phút mỗi ngày, mỗi tuần từ 4 lần trở lên, cường độ có thể nặng nhẹ khác nhau, thời gian dài và thường xuyên.

- Uống rượu:

Rượu làm tăng triglycerid và giảm HDL cholesterol máu, tác dụng của rượu trên LDL hình như rất ít. Uống nhiều rượu gây nhiễm độc đối với gan, bệnh cơ tim, tai nạn giao thông, rối loạn ý thức, bất lợi về tim mạch.

- Thực hiện chế độ ăn:

Điều trị bằng chế độ ăn sẽ bắt đầu cho những BN có nồng độ LDL ở giới hạn cao của bình thường (130-159mg/dl hoặc 3,35-4,1mmol/l) và có  $\geq 2$  yếu tố nguy cơ đối với BMVT và những BN có LDL  $\geq 160$ mg/dl (4,15 mmol/l). Mục tiêu của điều trị bằng chế độ ăn trong dự phòng cấp một là giảm nồng độ LDL đến 160mg/dl nếu như chỉ có một yếu tố nguy cơ BMVT, và giảm dưới 130mg/dl nếu như có  $\geq 2$  yếu tố nguy cơ được xác định. Khi đã có triệu chứng BMVT, điều trị chế độ ăn chỉ định cho những BN có LDL vượt quá 100mg/dl (2,60mmol/l), với mục đích giảm LDL xuống dưới hoặc bằng 100mg/dl.

Mục đích của điều trị bằng chế độ ăn là làm giảm nồng độ cholesterol toàn phần và tăng HDL đến giá trị đích. Chế độ ăn trung bình, thành phần mỡ khoảng 35% năng lượng toàn phần, với lượng mỡ bão hòa từ 13-14%. Cholesterol đưa vào khoảng 360mg/ngày đối với nam giới, đối với người phụ nữ thì ít hơn. Đối với BN bị BMVT, bắt đầu ăn chế độ ăn trung bình, sau đó chuyển sang bước 2, LDL cần phải giảm xuống 10-20%. Trên một số BN, tuy tuân thủ chặt chẽ chế độ ăn, nhưng giảm rất ít

cholesterol toàn phần. Một số thử nghiệm lâm sàng đã ghi nhận, kết quả giảm lipid bằng chế độ ăn thường tốt cho những người có nồng độ cholesterol toàn phần, LDL, triglycerid mức cao khi bắt đầu điều trị.

Điều trị bằng chế độ ăn bước 1 và 2 có mục đích là để giảm đưa vào các loại mỡ bão hòa, cholesterol, calori toàn phần đến giảm các lipoprotein, tạo điều kiện giảm cân ở những người quá cân. Nên sử dụng carbohydrat phức hợp hơn là đường đơn.

Trong chế độ ăn bước 1, giảm cung cấp 8-10% tổng số năng lượng từ các loại mỡ bão hòa, cholesterol dưới 300mg/ngày. Bước 2 sẽ hạn chế số năng lượng từ các loại mỡ bão hòa nhiều hơn, dưới 7% tổng năng lượng, cholesterol đưa vào cũng hạn chế dưới 200mg/ngày. Đối với cả 2 bước, người ta cũng khuyên rằng, các loại mỡ đơn không bão hòa (monounsaturated fats) vẫn tiếp tục, nhưng không quá 15% tổng năng lượng, và mỡ đa không bão hòa (polyunsaturated fats) không quá 10% tổng năng lượng. Các loại mỡ đơn không bão hòa có trong một số thực phẩm như lạc, hình như có tác dụng phụ ít hơn đối với HDL hơn là các loại mỡ đa không bão hòa. Omega-3-fatty acids, là loại acid béo đa không bão hòa, có nhiều trong cá đã được chứng minh có tác dụng làm giảm triglycerid. Các loại acid này có tác dụng rất ít đối với LDL ở những BN có triglycerid bình thường. Lợi ích của việc bổ sung các loại dầu cá và omega 3-fatty acid đang được nghiên cứu. NCEP không khuyên sử dụng thường quy các loại dầu cá, mặc dù vẫn được khuyên sử dụng cá trong chế độ ăn bước 1 và bước 2.

Rất nhiều BN tăng lipid máu có thể dễ dàng chấp nhận các thức ăn tương tự thực đơn trong bước 1. Tác dụng hạ cholesterol của chế độ ăn bước 1 ở những BN này tương đối khiêm tốn. Chế độ ăn bước 2 nghiêm ngặt hơn đòi hỏi kiểm tra chặt để bảo đảm BN duy trì chế độ dinh dưỡng. Các chuyên gia về dinh dưỡng cần cố vấn cho những BN đang theo điều trị bằng chế độ ăn bước 2. Thực hiện theo chế độ ăn bước 1 cũng đã chứng minh

giảm được cholesterol toàn phần từ 3-14%, bước 2 giảm thêm được 3-7%, tuy nhiên không phải tất cả các nghiên cứu đều có kết quả giảm tương tự. Vì vậy, BN sẽ được nhắc nhở rằng: ngay khi tham gia rất tốt ở bước 1, bước 2 cũng cần thiết phải tiếp tục để đạt được hiệu quả cải thiện các thành phần lipid máu. Những BN béo phì, giảm cân cũng có thể giảm nhiều cholesterol máu toàn phần. BN cần được theo dõi nồng độ cholesterol toàn phần sau 6 tuần và 12 tuần sau khi theo chế độ ăn bước 1.

Trong dự phòng cấp 1 đối với BMVT (nghĩa là những người không có bằng chứng bị BMVT), điều trị bằng chế độ ăn cũng phải được duy trì trong 6 tháng trước khi bắt đầu điều trị bằng thuốc. Các chuyên gia dinh dưỡng được chỉ định để giúp đỡ cho những BN tham gia hoàn thành bước 1 ở thời điểm chẩn đoán RLLPM, hoặc những người không có khả năng đạt được mục tiêu điều trị bằng chế độ ăn khi đang tham gia bước 1. Đối với những BN có nguy cơ cao BMVT hoặc có cholesterol toàn phần, LDL cao, điều trị bằng thuốc sẽ được bắt đầu sớm hơn. Những BN bị BMVT, và LDL khoảng 100mg/dl (2,6 mmol/l) sẽ bắt đầu điều trị dinh dưỡng bước 2.

– Thúc ăn nhiều chất xơ (Dietary fiber).

Các chất xơ tan (soluble fiber) đã được chứng minh có tác dụng làm giảm nhẹ nồng độ cholesterol toàn phần, HDL. Những khuyến cáo về chế độ ăn hiện nay khuyên rằng, chất xơ đưa vào hàng ngày ít nhất từ 20 - 30g cho người lớn, trong đó 25% chất xơ hòa tan. Nồng độ này có thể đạt được bằng cung cấp  $\geq 6$  lần ăn các sản phẩm ngũ cốc,  $\geq 5$  ngày ăn trái cây và rau, bổ sung 3g/ ngày chất xơ hòa tan có thể giảm cholesterol toàn phần 5 - 6mg/dl. Lượng các chất xơ hòa tan đưa vào hàng ngày cao hơn sẽ làm giảm nhiều hơn cholesterol.

Chế độ ăn nhiều chất xơ có thể giảm cholesterol toàn phần từ 11-32%, có thể giảm cả LDL và HDL. Hơn nữa, chế độ ăn nhiều carbohydrat, ít chất xơ sẽ làm tăng nhiều nồng độ triglycerid và giảm HDL. Ngược lại, chế độ ăn nhiều

carbohydrat, nhiều chất xơ có thể làm giảm triglycerid và tăng HDL. Một chế độ ăn nhiều chất xơ, ít mỡ cũng có nhiều tác dụng có lợi, như cải thiện kiểm soát glucose máu, giảm cân, đỡ ngấy, đề phòng được bệnh nang đại tràng (diverticular disease) và có khả năng đề phòng được bệnh ung thư đại tràng.

Ăn nhiều chất xơ hòa tan có thể gây nên một số tác dụng phụ như trướng, đầy hơi. Ăn quá nhiều chất xơ có thể gây rối loạn hấp thu cho những chất sinh dưỡng quan trọng như calcium; vì vậy, bổ sung nhiều loại vitamin hàng ngày cho những BN ăn chế độ và bổ sung nhiều chất xơ là điều cần thiết.

**Bảng 5.15.** Thành phần dinh dưỡng cho dinh dưỡng điều trị thay đổi lối sống.

Chất dinh dưỡng	Lượng đưa vào
Mỡ bão hòa(saturated fat)	< 7% tổng calori
Mỡ đa không bão hòa (polyunsaturated fat)	Đến 10% tổng calori
Mỡ đơn không bão hòa (Monounsaturated fat)	Đến 20% tổng calori
Mỡ toàn phần(total fat)	25% - 35% tổng calori
Carbohydrat	50% - 60% tổng calori
Chất xơ	20 - 30 g/ ngày
Protein	~ 15% tổng calori
Cholesterol	< 200mg/ ngày
Tổng calori (năng lượng)	Cân bằng năng lượng đưa vào và sử dụng để duy trì cân nặng thích hợp, không tăng cân.

- Các chất chống oxy hóa.

Oxy hóa và glycosyl hóa LDL là nguyên nhân gây VXĐM. Một số vitamin như vitamin C, vitamin E, và caroten beta có tác dụng chống oxy hóa. Chúng có thể dùng để đề phòng, chống lại

VXDM. Các loại hoa quả và rau màu vàng đậm, xanh đen chứa nhiều vitamin chống oxy hóa.

– Điều trị bằng thuốc.

Thực tế, điều trị bằng chế độ ăn ít khi giảm được LDL, cholesterol xuống thấp hơn 10-20%. Nếu nồng độ lipid vẫn duy trì cao sau 6 tháng điều trị bằng chế độ ăn tích cực, có chỉ định điều trị bằng các loại thuốc hạ lipid máu, hoặc điều trị sớm hơn do những tình trạng đặc biệt.

BN có LDL rất cao cần phải bắt đầu điều trị bằng thuốc sớm hơn, vì BN có LDL  $\geq 130\text{mg/dl}$  ( $3,35\text{mmol/l}$ ) khó giảm tới  $100\text{mg/dl}$  ( $2,6\text{mmol/l}$ ) chỉ bằng chế độ ăn. Tuy nhiên, BN cần được thông báo, mặc dù đã điều trị bằng thuốc nhưng thường xuyên phải phối hợp với chế độ ăn và tập luyện.

Hầu hết BN tăng cholesterol máu, thuốc được chọn đầu tiên là HMG-CoA reductase inhibitors, vì giảm LDL có hiệu quả nhất. Gemfibrozil (Lopid) hoặc nicotinic acid là những thuốc được chọn cho BN tăng triglycerid máu.

**Bảng 5.16.** Các thuốc hạ cholesterol, liều lượng.

Các loại thuốc	Liều duy trì
Các resin gắn acid mật. Cholestyramin (Questran, Questran lite) Colestipol(Colestid)	4g, 8g, 12g, 16g, 2 lần/ngày 5g, 2 lần/ngày hoặc 30g/ngày, liều chia nhỏ để uống.
HMG-CoA reductase inhibitors(statins)	10 đến 80mg/ngày, uống lúc thích hợp.
Atorvastatin (Lipitor)	0,3 mg uống vào buổi chiều.
Cerivastatin (Baycol)	20mg, hoặc 40mg lúc đi ngủ, hoặc 20mg
Fluvastatin (Lescol)	hai lần /ngày.
Lovastatin (Mevacor)	20mg, 40mg, hoặc 80mg vào bữa ăn tối.
Pravastatin (pravachol)	10mg, 20mg, hoặc 40mg lúc đi ngủ.
Simvastatin (zocor)	5mg, 10mg, 20mg, hoặc 40mg lúc đi ngủ.

Các chất giống (analog) acid fibric. Clofibrat (Atromid-5) Gemfibrozil (Lopid) Thuốc khác: Nicotinic acid	500mg, uống 4 lần /ngày 600mg, uống 2 lần/ngày  1,5 đến 6g/ngày, chia uống trong ngày.
---	---

**Bảng 5.17.** Thay đổi nồng độ lipid máu do các loại thuốc hạ lipid và tác dụng phụ.

Loại thuốc	Nồng độ cholesterol toàn phần	Nồng độ LDL	Nồng độ HDL	Triglycerid	Tác dụng phụ
Resin gắn acid mật	Giảm 20%	Giảm 10% đến 20%	Tăng 3% đến 5%	BT hoặc tăng	Ăn không ngon, đầy bụng khó tiêu, ợ chua
Nicotinic	Giảm 25%	Giảm 10% đến 25%	Tăng 15% đến 35%	Giảm 20% đến 50%	Đỏ mắt, nôn RLDN glucose XN chức năng gan bất thường
Fibric acid analogs	Giảm 15%	Giảm 5% đến 15%	Tăng 14% đến 20%	Giảm 20% đến 50%	Nôn, nổi ban ngoài da
HMG-CoA reductase	Giảm 15% đến 30%	Giảm 20% đến 60%	Tăng 5% đến 15%	Giảm 10% đến 40%	Viêm cơ, đau cơ, tăng inhibitors transaminase gan.

– Các chất ức chế HMG-CoA Reductase (HMG-CoA Reductase Inhibitors).

Statin là các loại thuốc có tác dụng kìm hãm tổng hợp cholesterol, với những mức độ khác nhau, tất cả các loại thuốc này đều làm giảm cholesterol toàn phần, LDL, triglycerid, và

tăng nhẹ HDL. Nói chung thuốc dung nạp tốt, một số rất nhỏ (<1%) có thể tăng transaminase gan, đó có thể là nguyên nhân phải ngừng uống thuốc. Những tác dụng phụ khác như bệnh cơ (<0,1%) và rối loạn tiêu hóa. Những triệu chứng rối loạn tiêu hóa thường giảm sau khi ngừng uống thuốc.

Đã có bằng chứng ghi nhận, các loại thuốc này làm giảm các biến cố bất lợi về tim mạch, nhờ những cơ chế tác động ngoài tác dụng giảm LDL. Kết quả của The primary prevention of coronary heart disease with Pravastatin trial đã chứng minh: điều trị pravastatin làm giảm 31% nhồi máu cơ tim (NMCT) lần đầu, 32% tử vong do tim mạch, 22% tỷ lệ tử vong toàn bộ và giảm 37% can thiệp mạch vành. Giữa các statin cũng có tác dụng khác nhau. Ví dụ: Atovastatin có tác dụng phụ không khác so với các thuốc khác cùng nhóm, nhưng lại có tác dụng giảm mạnh LDL cholesterol toàn phần, triglycerid hơn các statin khác, với liều cao hơn cũng chỉ đạt được tác dụng tương tự. Atovastatin có thể đơn trị liệu không cần phải phối hợp. Một số cơ chế khác đang được nghiên cứu như tác dụng ổn định mảng xơ, chống ngưng tập tiểu cầu, chống co thắt động mạch.

Các loại statin nói chung uống một liều duy nhất vào bữa ăn tối, hoặc trước khi đi ngủ để có tác dụng hạ LDL tối đa.

- Các resin gắn acid mật (Bile Acid Binding Resins).

Anion trao đổi resin cholestyramin (Questran) và cholestipol (colestid) gắn acid mật chứa cholesterol trong ruột non, tạo thành những phức hợp không hòa tan, ngăn chặn sự hấp thu, kết quả làm tăng oxy hóa cholesterol đến acid mật trong gan, tăng đào thải cholesterol qua phân và tăng hoạt tính của LDL receptor. Thuốc có tác dụng giảm nồng độ LDL tới 20%. Thuốc được ưu tiên chọn cho những BN có bệnh gan, vì chúng không ảnh hưởng đến chức năng của gan, thuốc cũng thích hợp cho những BN còn trẻ tuổi và phụ nữ đang sinh đẻ.

Resin gắn acid mật có thể làm tăng triglycerid, tạo sỏi và nhiều tác dụng phụ như: táo bón, rối loạn tiêu hóa, trướng bụng, nôn, ợ chua. Giảm liều, ăn thức ăn nhiều chất xơ, cho các sản phẩm của acid mật với sữa có thể hạn chế các tác dụng phụ.

Các sản phẩm của acid mật có thể gắn kết với warfarin, digitalis, thyroxin, thiazid, furosemid, tetracyclin, penicillin G, phenobarbital, sắt, propranolol, acetaminophen và các thuốc chống viêm không thuộc nhóm steroid, cũng như bổ sung phosphat đường uống và hydrocortison. Khi uống những loại thuốc trên ít nhất 1 giờ trước khi hoặc 4 - 6 giờ sau khi uống resin, để giảm tương tác thuốc.

- Nicotinic acid.

Nicotinic acid hoặc niacin có tác dụng làm giảm tổng hợp LDL bằng cách giảm tổng hợp VLDL trong gan, tăng tổng hợp HDL, bằng ức chế phân hủy mỡ trong tổ chức mỡ và tăng hoạt tính lipase.

Thuốc làm tăng 10 đến 35% HDL, giảm cholesterol toàn phần và LDL 10 - 25%, giảm triglycerid 20 - 50%.

Tác dụng phụ của nicotinic acid là: đỏ bừng da, ngứa, rối loạn tiêu hóa, tăng uric máu, gút, tăng các xét nghiệm thăm dò chức năng gan và rối loạn dung nạp glucose. Uống 325mg aspirin 30 phút trước khi uống thuốc có thể hạn chế tối thiểu tình trạng đỏ bừng da, nhưng thường đỏ bừng da và ngứa hết một cách tự nhiên trong quá trình uống thuốc.

Nicotinic acid được uống cùng bữa ăn để giảm những triệu chứng rối loạn tiêu hóa. Tác dụng độc với gan cũng thường gặp khi uống các sản phẩm nicotinic acid có tác dụng kéo dài hơn là các sản phẩm có tác dụng thông thường. Hội chứng giống viêm gan biểu hiện bằng các triệu chứng như mệt mỏi, mất ngon miệng có thể xảy ra ở những người sử dụng thuốc có tác dụng kéo dài. Những tác dụng phụ khác như rung nhĩ, hạ HA, đau đầu từng lúc, tái phát bệnh dạ dày tá tràng.



Nicotinic acid không chỉ định cho BN bị bệnh ĐTD vì thuốc có xu hướng làm xấu đi kiểm soát glucose huyết.

- Các dẫn chất của acid fibric.

Các dẫn chất của acid fibric hay các fibrat làm tăng thanh thải VLDL do tăng phân hủy mỡ và giảm tổng hợp cholesterol trong gan, thuốc làm giảm triglycerid 20-50%, tăng HDL tới 20%, giảm LDL khoảng 5-15%. Một số BN tăng triglycerid máu đồng thời tăng cả LDL, điều trị fibrat rất thích hợp. Trong thực tế, gemfibrozil (lopilid) chỉ định điều trị cho BN bị ĐTD và rối loạn beta lipoprotein huyết gia đình (familial dysbeta-lipoproteinemia).

Tác dụng phụ: nôn, buồn nôn, trướng bụng, đầy hơi, đau bụng, rối loạn nhẹ chức năng gan. Viêm cơ, sỏi mật, tăng LDL cũng có thể gặp. Clofibrat (Atromid-S) cũng thường gây nên bệnh sỏi mật và những bệnh dạ dày ruột nặng như bệnh gan ác tính; vì vậy chỉ chỉ định cho những BN đã được sàng lọc chẩn đoán chắc chắn bị tít II, IV hoặc V của tăng lipid máu. Clofibrat không phải là thuốc có tác dụng đề phòng BMVT. Các fibrat không chỉ định phối hợp với các thuốc thuộc nhóm statin, vì nguy cơ gây tăng bệnh cơ.

- Phối hợp thuốc.

NCEP khuyến cáo, đích phải đạt của LDL là 100mg/dl (2,60mmol/l) đối với những người có nguy cơ cao BMVT đã được xác định. Nhưng những BN này, ngay cả khi tuân thủ điều trị bằng chế độ ăn bước 2 thường cũng không đạt được mức giảm như vậy. LDL cần giảm hơn 130mg/dl (3,35mmol/l), cần giảm nhiều hơn nữa đối với BN bị BMVT, và phối hợp thuốc để điều trị đôi khi là cần thiết khi LDL duy trì trên mức đích sau 3 tháng trị liệu. Những BN bị BMVT, có nồng độ LDL giữa 100 và 130mg/dl (2,60-3,35 mmol/l); cần đánh giá các triệu chứng lâm sàng để quyết định liệu có nên bắt đầu dùng thuốc hạ cholesterol (hay thêm một thuốc thứ hai) khi phối hợp với chế độ

ăn. Mặc dù, chỉ định dùng thuốc thường sau khi BN đã qua 3-6 tháng thử nghiệm điều trị bằng chế độ ăn, nhưng một số BN bị tăng cholesterol máu nặng, hoặc bị BMVT, thì chỉ định dùng thuốc sẽ bắt đầu sớm hơn.

**Bảng 5.18.** Phối hợp thuốc, nếu đơn trị liệu không đạt hiệu quả giảm lipid máu.

Nồng độ lipid	Thuốc đầu tiên	Thuốc phối hợp
Tăng LDL và triglycerid < 200mg/dl	Statin Nicotinic acid Resin gắn acid mật	Resin gắn acid mật Statin Nicotini acid
Tăng LDL và triglycerid 200 đến 400mg/dl	Statin Statin Nicotinic acid Nicotinic acid	Nicotinic acid Gemfibrozil Statin Gemfibrozil

*Chú ý:*

Nicotinic acid + Statin có thể tăng nguy cơ bệnh gan và viêm gan.

Statin + Gemfibrozil. Tăng nguy cơ bệnh cơ nặng

Kết hợp nicotinic acid với lovastatin có thể gây nên tiêu cơ vân.

Theo dõi điều trị bằng thuốc.

- + XN kiểm tra chức năng gan
- + Kiểm tra LDL.C sau khi bắt đầu điều trị 6 tuần, lặp lại sau 12 tuần, hoặc thời gian sớm hơn để theo dõi kết quả điều trị.
- Một số xem xét đặc biệt.
- + Vai trò của lipoprotein (a).

Lipoprotein(a) hay Lp(a) là một thể đặc biệt của phức hợp glycoprotein-LDL- cholesterol. Tăng Lp(a) (trên 30mg/dl) có thể là yếu tố nguy cơ độc lập đối với sự phát triển sớm bệnh mạch vành ở nam giới. Đang có tranh luận liệu có phải tăng Lp(a) là nguyên nhân hay là tác động đến tổn thương động mạch vành.

Nicotinic acid điều trị với liều ít nhất 3g/ngày và estrogen đã được chứng minh làm giảm nồng độ Lp(a). Những thử nghiệm gần đây ghi nhận, điều trị thay thế hormon sau mãn kinh làm giảm nồng độ Lp(a). Những thử nghiệm trên lâm sàng đã cho thấy, thuốc thực nghiệm lificrol cũng có tác dụng giảm Lp(a).

#### + Estrogen điều trị thay thế.

Mặc dù estrogen không phải chỉ định để điều trị rối loạn lipid máu. NCEP khuyến cáo, điều trị thay thế estrogen như là biện pháp làm giảm LDL (khoảng 15%), tăng HDL (khoảng 22%) ở phụ nữ sau mãn kinh. Những nghiên cứu gần đây ghi nhận, giảm tỷ lệ tử vong trong số các phụ nữ được điều trị thay thế hormon sau mãn kinh, mặc dù những lợi ích sống còn bị hạn chế khi thời gian uống thuốc kéo dài hơn. Điều trị thay thế hormon có thể kết hợp với các thuốc hạ lipid máu để đạt được những thay đổi có lợi về các thành phần lipid. Người ta cũng đã thông báo, pravastatin phối hợp với estrogen có tác dụng cải thiện nồng độ LDL hơn chỉ điều trị một mình.

#### + Ezetimible

Ezetimible là thuốc chống tăng lipid máu, làm giảm cholesterol máu bằng giảm hấp thu cholesterol trong ruột. Ezetimible có thể đơn trị liệu khi các thuốc hạ cholesterol máu khác bệnh nhân không dung nạp được, hoặc phối hợp điều trị với statin (như ezetimible/simvastatin, với các tên thương mại như Vytorin và Inegy), khi nồng độ cholesterol không thể kiểm soát được bằng statin đơn thuần.

Tính chất dược lý: Ezetimibe khu trú ở rìa bàn chải ruột non, ở đây nó kìm hãm hấp thu cholesterol từ thức ăn. Đặc biệt, nó có tác dụng khi gắn với chất trung gian hấp thu cholesterol Niemann-pickC1-like 1 protein(NPC1L1 protein) trên tế bào biểu mô ống tiêu hóa, cũng như trong tế bào gan. Ngoài ra, giảm hấp thu cholesterol đưa đến tăng hấp thu LDL cholesterol vào trong tế bào, như vậy sẽ làm giảm nồng độ LDL trong huyết thanh. Ezetimibe làm giảm 18% LDL.C, làm giảm nhẹ triglycerid và tăng nhẹ HDL.C. Tác dụng sẽ tốt hơn khi phối hợp với statin.

Chỉ định: Điều trị tăng cholesterol máu; điều trị tăng phytosterol máu (homozygous sitosterolemia).

Chống chỉ định: khi bệnh nhân dị ứng với thuốc, bệnh nhân bị bệnh gan.

Thận trọng khi chỉ định: những bệnh nhân bị bệnh ĐTĐ, bệnh thận, cường chức năng giáp, đang điều trị bằng các thuốc steroid hoặc các hormon, kể cả các thuốc tránh thai không chỉ định cho phụ nữ có thai và cho con bú.

Một số thuốc điều trị rối loạn lipid không được uống đồng thời với ezetimibe: không uống ezetimibe với cholestyramine (Prevalite, Questran), colestipol (colestid) hoặc colesevalam (Welchol), đợi ít nhất 4 giờ sau khi uống các loại thuốc trên mới được uống ezetimibe, hoặc có thể uống ezetimibe 2 giờ trước khi uống các loại thuốc trên.

Ezetimibe có thể uống cùng thời gian với fenofibrate, hoặc với bất kỳ loại statin nào như lovastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin, atorvastatin hoặc cerivastatin.

Chú ý: bệnh nhân cần kiểm tra công thức máu ngoại vi, chức năng gan.

Tác dụng phụ: đau đầu và/hoặc đi lỏng ( $\geq 1\%$ ). Ít gặp hơn (từ 0,1-1%) như đau cơ và/hoặc tăng enzym gan. Hiếm gặp hơn

(< 0,1%) như tăng nhạy cảm với thuốc (nổi ban, phù mạch) hoặc có thể có bệnh cơ (myopathy).

Liều lượng: thường mỗi viên đóng 10mg. uống 1 lần trong ngày.

- Một số phương pháp điều trị khác.

+ Lofibrol: là thuốc hạ lipid máu, hiện nay đang trong thực nghiệm. Thử nghiệm lâm sàng đã chứng minh, lofibrol làm giảm cholesterol toàn phần và LDL, hiệu quả tương tự như statin liều cao. Nó cũng đã được chứng minh làm giảm Lp(a), fibrinogen, acid uric. Tác dụng của nó đối với HDL và triglycerid không ổn định.

Cơ chế tác dụng của thuốc là phức hợp và đa dạng, hình như tác động ở mức độ sớm hơn về con đường tổng hợp cholesterol so với statin. Tác dụng phụ chủ yếu trên tiêu hóa.

+ Điều trị bằng gen: phương pháp này được đề cập vài năm gần đây từ những áp dụng trên lâm sàng, ý tưởng là để điều trị cho những BN có liên quan đến rối loạn di truyền như tăng cholesterol máu gia đình, sẽ không thích hợp cho những người nguyên nhân rối loạn lipid máu từ bên ngoài.

+ Plasmapheresis: đã trở thành phương pháp điều trị không dùng thuốc cũng như chế độ ăn đối với những người bị tăng cholesterol máu nặng. Khi áp dụng plasmapheresis không chọn lọc, huyết tương của BN được thay thế bằng albumin người. Tác dụng này làm giảm nồng độ triglycerid một cách ngoạn mục và giảm nguy cơ viêm tụy. Những BN bị những thể nặng của tăng cholesterol gia đình, hệ thống hấp thu LDL đặc hiệu cao nên áp dụng phương pháp này một cách rộng rãi.

+ Phẫu thuật.

Bypass phần chậu để loại bỏ tái hấp thu acid mật ở phần xa của ruột non là một biện pháp điều trị thích hợp cho một số trường hợp rối loạn lipid máu nặng. Portacaval shunt và ghép gan cũng đã được chứng minh có hiệu quả trong điều trị tăng cholesterol máu nặng. Tuy nhiên, những phương pháp này không phải là những lựa chọn đầu tiên.

## 5.5. Điều trị rối loạn lipid máu ở BN đái tháo đường

BN ĐTĐ có nguy cơ bị BMVT gấp từ 2-4 lần so với người không bị ĐTĐ. Glucose máu liên quan chặt chẽ với nguy cơ biến chứng mạch máu nhỏ (microvascular complications), nhưng liên quan ít hơn với bệnh mạch máu lớn ở BN ĐTĐ tít 2. Các yếu tố nguy cơ tim mạch có thể có trước khi xuất hiện bệnh ĐTĐ tít 2, chứng tỏ can thiệp đa yếu tố để dự phòng BMVT là hết sức cần thiết.

### 5.5.1. Đặc trưng của rối loạn lipid ở BN ĐTĐ tít 2

- Tăng giải phóng acid béo tự do từ mỡ. Thủy phân triglycerid từ tổ chức mỡ gián tiếp bởi lipase nhạy cảm hormon (HSL: Hormon-sensitive lipase). Sự hoạt hoá HSL được kích thích bởi catecholamin dẫn tới giải phóng acid béo vào bào tương. Trong tình trạng kháng insulin do béo, insulin không ngăn được HSL, sự thủy phân lipid xảy ra không kìm hãm được, làm tăng nồng độ acid béo.

- Tăng sản xuất VLDL tại gan: VLDL là dạng vận chuyển chính của triglycerid. Acid béo từ huyết tương được este hóa trở lại thành triglycerid tại gan. Tăng sản xuất VLDL do tăng triglycerid từ acid béo trong vòng tuần hoàn có thể là lý do quan trọng nhất trong rối loạn chuyển hoá lipid ở người ĐTĐ tít 2.

- Giảm thanh thải VLDL: hoạt động của LPL ở ĐTĐ tít 2 thường bình thường, nhưng giảm thanh thải VLDL do tăng sản xuất VLDL. LDL trở nên bão hoà ở nồng độ triglycerid 150-250mg/dl (1,7- 2,9mmol/l) làm mất sự thanh thải phù hợp của VLDL.

- Tăng nồng độ IDL, LDL dạng nhỏ đặc. IDL được chuyển hoá bởi men lipase của gan tạo thành LDL. Hoạt động của men lipase của gan tăng ở bệnh nhân ĐTĐ tít 2 có lẽ tham gia vào quá trình biến đổi LDL thành LDL nhỏ đặc.

- Biến đổi quá mức của lipoprotein vữa xơ trong thành mạch. Tế bào macrophage tăng bắt giữ lượng lipoprotein oxy hoá, tạo thành tế bào bọt. (đọc thêm phần cơ chế hình thành VXDM).

- Chuyển hoá lipoprotein không bình thường của lipoprotein sau ăn: sau bữa ăn nhiều mỡ, chylomicron được tổng hợp từ ruột nhanh chóng chuyển hoá thành chylomicron remnants (giống thành phần của IDL) và được thanh thải ở gan. Chylomicron tăng ở bệnh nhân ĐTĐ, gợi ý rằng bệnh vữa xơ động mạch có thể có sự tham gia của hiện tượng sau ăn.

### **5.5.2. Mục tiêu điều trị rối loạn lipid máu đối với BN ĐTĐ typ 2**

LDL.C	< 100mg/dl	(< 2,60mmol/l)
HDL.C	> 40mg/dl (>50mg/dl nữ)	(> 1,02mmol/l)
Triglycerid	< 150mg/dl	(< 1,7mmol/l)

BN cần xét nghiệm đo các thông số trên hàng năm, nếu kết quả ở giới hạn nguy cơ thấp (LDL <100mg/dl, triglycerid < 150mg/dl, HDL > 50mg/dl), hai năm XN lại 1 lần.

Hướng dẫn điều trị tăng LDL nói chung theo hướng dẫn của NCEP và Hội ĐTĐ Hoa Kỳ (ADA) và những lưu ý sau đây:

- Điều trị bằng thuốc sẽ bắt đầu sau khi can thiệp bằng lối sống. Tuy nhiên, những BN bị bệnh tim mạch trên lâm sàng, LDL>100mg/dl, điều trị bằng thuốc sẽ bắt đầu cùng thời gian với can thiệp lối sống.

- Đối với BN ĐTĐ không có bệnh tim mạch trước đó, khuyến cáo của ADA hiện nay sẽ bắt đầu điều trị bằng thuốc khi:

+ LDL =130mg/d (3,35mmol/l), ngưỡng chấp nhận đối với BN không bị bệnh tim mạch

+ Mục tiêu giảm LDL < 100mg/dl (< 2,60mmol/l).

+ Những BN có LDL từ 100 - 129mg/dl (2,60 - 3,30mmol/l), thay đổi chiến lược điều trị như thực hiện chế độ dinh dưỡng triệt để hơn kết hợp với statin.

- Những kết quả từ Heart Protection Study cho thấy, người bị bệnh ĐTĐ trên 40 tuổi, có cholesterol toàn phần 135mg/dl, điều trị bằng statin giảm LDL 30% không kể nồng độ ban đầu là bao nhiêu.

- Tăng triglycerid máu có thể là yếu tố nguy cơ bệnh tim mạch ở BN ĐTĐ. Khởi đầu điều trị tăng triglycerid máu cũng là can thiệp làm thay đổi lối sống để giảm cân, tăng rèn luyện thể lực, hạn chế ăn chất béo bão hòa, không ăn các chất béo đơn không bão hòa, giảm lượng carbohydrat, giảm uống rượu. Trong trường hợp tăng triglycerid nặng (1.000mg/dl - 11,3mmol/l), giảm mỡ tuyệt đối trong chế độ ăn (10% năng lượng), cùng với thuốc điều trị là hết sức cần thiết để giảm nguy cơ viêm tụy.

- Kiểm soát đường huyết tốt có tác dụng giảm triglycerid rất có hiệu quả, luôn luôn là bạn đồng hành. Điều trị bằng insulin (đơn thuần hay phối hợp với các thuốc uống hạ glucose huyết) cũng có tác dụng hạ triglycerid. Sau khi glucose máu đạt được mức tối ưu, có thể cân nhắc để bổ sung acid fibric và/ hoặc niacin.

- Quyết định bắt đầu điều trị bằng thuốc phụ thuộc vào đánh giá về mặt lâm sàng, nồng độ triglycerid giữa 200mg/dl (2,30mmol/l) và 400mg/dl (4,50mmol/l). Trên 400mg/dl (4,50mmol/l) là phải điều trị mạnh bằng thuốc để giảm tối thiểu nguy cơ viêm tụy. Một số nghiên cứu cho thấy, statin liều cao có tác dụng giảm vừa phải triglycerid đối với những người tăng nhiều triglycerid (triglycerid 300mg/dl (3,40mmol/l). Gemfibrozil không bắt đầu điều trị đơn thuần cho BN ĐTĐ có nồng độ triglycerid và LDL đều cao. Fenofibrat có tác dụng hạ LDL mạnh hơn, nhưng là vấn đề đang còn tranh cãi về sự an toàn khi phối hợp với statin.



Mặc dù HDL cholesterol là yếu tố dự báo mạnh bệnh tim mạch đối với BN ĐTD, nhưng cũng rất khó làm tăng nồng độ HDL mà không phải dùng thuốc. Nicotinic acid khi chỉ định cho BN ĐTD phải hết sức cẩn trọng, fibrat có thể làm tăng HDL. Liều thấp nicotinic acid (2g/ngày) có thể không nguy hại đối với kiểm soát glucose huyết, và nếu có cũng có thể điều chỉnh bằng các thuốc hạ đường huyết. Những can thiệp vào sinh hoạt như giảm cân, bỏ hút thuốc, tăng luyện tập thể dục có thể có tác dụng làm tăng HDL.

Trong một số trường hợp cũng phải phối hợp thuốc để điều trị, tuy nhiên phải lưu ý những tác dụng bất lợi khi phối hợp như phối hợp statin với gemfibrozil dễ xảy ra viêm cơ, hoặc cho những BN bị bệnh thận.

Phối hợp statin với nicotinic acid và fibrat có hiệu quả nhất để điều trị rối loạn lipid máu.

### **5.5.3. Phác đồ sàng lọc, chẩn đoán và điều trị rối loạn lipid ở BN ĐTD típ 2**

- Sàng lọc.
- Người lớn bị ĐTD: XN để chẩn đoán rối loạn lipid máu phải tiến hành hàng năm, hoặc thời gian ngắn hơn để theo dõi kết quả điều trị. Nếu nồng độ lipid máu ở mức nguy cơ thấp (LDL < 100mg/dl, HDL > 50mg/dl, triglycerid < 150mg/dl), cứ hai năm XN lại 1 lần.
- Điều trị và mục tiêu cần đạt.
- + Thay đổi lối sống, tập trung vào giảm ăn thức ăn có mỡ bão hòa và cholesterol, giảm cân, tăng tập luyện thể dục, bỏ thuốc lá.
- + Những BN không đạt được mục tiêu giảm lipid máu bằng thay đổi lối sống cần phải điều trị bằng thuốc.

+ Mục tiêu đầu tiên là phải giảm LDL < 100mg/dl (2,6mmol/l).

- BN ĐTD trên 40 tuổi, có cholesterol toàn phần 135mg/dl, điều trị bằng statin, không kể LDL bắt đầu điều trị là bao nhiêu.

+ Trẻ em và thiếu niên bị ĐTD, điều trị để giảm LDL < 100mg/dl, áp dụng các biện pháp điều trị dinh dưỡng, thuốc, dựa trên cơ sở nồng độ LDL và các yếu tố nguy cơ tim mạch khác ngoài ĐTD.

+ Mục tiêu giảm triglycerid là < 150mg/dl (1,7mmol/l)

+ Mục tiêu tăng HDL là > 40 mg/dl (1,15 mmol/l), đối với phụ nữ, mục tiêu cần cao hơn 10mg/dl (> 50mg/dl).

+ Fibrat vừa có tác dụng giảm triglycerid, tăng HDL, đồng thời giảm các biến cố tim mạch ở BN có bệnh lý tim mạch trên lâm sàng, giảm HDL, LDL ở mức gần bình thường.

+ Phối hợp điều trị statin với fibrat, hoặc với niacin có thể cần thiết để đạt được mục tiêu điều trị, nhưng chưa có nghiên cứu toàn diện để đánh giá hiệu quả và tác dụng phụ.

+ Hiện nay cách sử dụng đơn vị đo lường còn tùy thuộc vào từng quốc gia khác nhau, hoặc là mmol/l, hoặc là mg/dl để tiện áp dụng trên lâm sàng, có thể áp dụng công thức sau đây để hoán đổi.

Nguyên tắc chung là:

Đơn vị chuyển đổi (mmol/l hoặc mg/dl) x hệ số chuyển đổi

**Bảng 5.19.** Hệ số chuyển đổi của lipid, lipoprotein máu.

Chất	Hệ số chuyển đổi từ mg/dl sang mmol/l	Hệ số chuyển đổi từ mmol/l sang mg/dl
Cholesterol TP	0,0260	38,46
Triglycerid	0,0115	86,96
HDL.C	0,0257	38,89
LDL.C	0,0257	38,80

Ví dụ:  $100\text{mg/dl LDL.C} = 100 \times 0,0257 = 2,57\text{mmol/l}$ .

## CHƯƠNG 6. BỆNH BÉO PHÌ

---

### 1. ĐẠI CƯƠNG BỆNH BÉO PHÌ

Béo phì là tình trạng tích mỡ quá nhiều, trong thời gian dài gây tác hại cho cơ thể, được định nghĩa khi BMI  $\geq 30\text{kg/m}^2$  (đối với người châu Á  $\geq 25$ ), khác với tiền béo phì hoặc quá cân khi BMI từ  $25 < 30\text{kg/m}^2$  (đối với người châu Á từ  $23 < 24,9$ ).

Béo phì kết hợp với nhiều tình trạng bệnh lý khác nhau, đặc biệt các bệnh về tim mạch, ĐTD tít 2, ngừng tắc thở khi ngủ (obstructive sleep apnea), một số tít ung thư nhất định và bệnh viêm xương khớp (osteoarthritis). Chính vì vậy, béo phì làm giảm tuổi thọ. Ăn quá nhiều chất dinh dưỡng, không hoạt động thể lực và tính nhạy cảm di truyền liên quan đến hầu hết các trường hợp béo phì, một số ít nguyên nhân duy nhất là do di truyền, do thuốc hoặc do bệnh tâm thần.

Biện pháp điều trị đầu tiên là chế độ ăn và tập luyện thể lực, nếu thất bại điều trị bằng thuốc chống béo, trong trường hợp quá nặng có thể phải phẫu thuật.

Vì béo phì là một trong những nguyên nhân có tỷ lệ cao hàng đầu gây tử vong trên toàn cầu, và với tỷ lệ tăng bệnh béo phì ở người lớn và trẻ em, nhiều tác giả cho rằng, đây là vấn đề sức khỏe cộng đồng nghiêm trọng nhất của thế kỷ XXI.

#### 1.1. Phân loại

Béo phì, thuật ngữ đầy đủ, là sự tăng khối mỡ cơ thể (tổ chức mỡ). Phương pháp được áp dụng trong lâm sàng để xác

định béo phì là đo chỉ số khối cơ thể - BMI (body mass index). Đo tỷ số eo - hông - WHR (waist-hip ratio) để đánh giá sự phân bố mỡ.

Khi đã bị bệnh béo phì cần phải đánh giá nhiều yếu tố nguy cơ khác như tình trạng y tế, tình trạng xã hội..., vì những tình trạng đó có ảnh hưởng đến nguy cơ của các biến chứng.

- Tỷ lệ phần trăm mỡ cơ thể:

Tỷ lệ phần trăm mỡ cơ thể so với trọng lượng toàn cơ thể, nam giới có > 25%, nữ >33% là béo. Tỷ lệ phần trăm mỡ cơ thể có thể xác định từ BMI theo từng cá thể dựa vào công thức sau:

$$\text{Tỷ lệ \% mỡ cơ thể} = (1,2 \text{ BMI}) + (0,23 \times \text{tuổi}) - 5,4 - (10,8 \text{ giới})$$

Giới tính được tính như sau: nam =1, nữ = 0

Thực tế, tỷ lệ phần trăm mỡ cơ thể nữ lớn hơn 10% so với nam khi đo bằng BMI. Tỷ lệ phần trăm mỡ cơ thể của từng người tăng theo tuổi, ngay cả khi cân nặng của họ vẫn đủ ổn định.

Những biện pháp trực tiếp để xác định phần trăm mỡ cơ thể khó khăn và thường đắt. Một trong những phương pháp chính xác nhất là đo cân nặng dưới nước [cân thủy tĩnh (hydrostatic weighing)]. Hai phương pháp đơn giản hơn, nhưng không chính xác đã sử dụng trước đây:

+ Test gấp da bằng cách véo da để đo chính xác và xác định độ dày của lớp mỡ dưới da, tuy nhiên biện pháp này không đánh giá được đầy đủ ở người béo.

+ Phân tích trở kháng điện sinh học (bioelectrical impedance analysis) sử dụng điện trở. Tuy nhiên trở kháng điện sinh học đã được chứng minh không ưu việt hơn so với đo BMI.

Vì vậy, những phương pháp này đã không được áp dụng rộng rãi hàng ngày trong lâm sàng.

Các kỹ thuật đo tỷ lệ phần trăm mỡ cơ thể áp dụng để nghiên cứu bao gồm: CT- Scan (computed tomography), MRI

(magnetic resonance imaging), đo hấp thụ tia X quang năng lượng kép (dual energy X-ray absorptiometry-DEXA). Những kỹ thuật này cho kết quả đo lường rất chính xác, nhưng cũng gặp khó khăn khi quét người bị béo nặng, vì thiết bị bị hạn chế, không đủ đường kính của CT hoặc MRI- Scan.

– Chỉ số khối cơ thể (BMI).

Chỉ số khối cơ thể là phương pháp đơn giản đang được áp dụng rộng rãi để xác định khối lượng mỡ cơ thể. BMI đã được phát triển trong thế kỷ XIX bởi nhà toán học và nhân trắc học người Bỉ Adolphe Quetelet. BMI là phản ánh chính xác tỷ lệ phần trăm mỡ cơ thể trong phần lớn quần thể người lớn, nhưng kém chính xác hơn ở những người to béo đồ sộ (body builders), phụ nữ có thai, cấu tạo cơ thể của những người này sẽ không chính xác khi đo.

**Bảng 6.1.** Bảng phân loại được WHO xác nhận năm 1997.

BMI	Phân loại
< 18,5	Thiếu cân
18,5 - 24,9	Bình thường
25,0 - 29,9	Quá cân
30,0 - 34,9	Béo độ I
35,0 - 39,9	Béo độ II
40,0	Béo độ III

Công thức tính BMI = Cân nặng (kilograms) / Chiều cao (meters bình phương).

Đây là bảng phân loại được WHO xác nhận năm 1997, đăng tải năm 2000. Một số sửa đổi của WHO cho một số trường hợp đặc biệt, chia béo độ III thêm những nhóm nhỏ sau đây:

BMI: > 40: béo nặng (severe obesity)

BMI: 40,0 - 49,9: bệnh béo (morbid obesity)

BMI: > 50: quá béo (super obesity)

Năm 2000 WHO đưa ra bảng phân loại dành riêng cho khu vực châu Á.

**Bảng 6.2.** Bảng phân loại dành riêng cho khu vực châu Á.

BMI	Phân loại
< 18,5	Nhẹ cân
18,5 - 24,9	Bình thường
$\geq 23$	Quá cân
23,0 - 24,9	Nguy cơ bị béo
25,0 - 29,9	Béo độ I
$\geq 30$	Béo độ II

Người Nhật Bản định nghĩa béo khi BMI > 25, Trung Quốc > 28.

– Vòng eo và chỉ số eo/hông:

Vòng eo tuyệt đối (>102cm đối với nam, > 88cm đối với nữ), và tỷ số eo/hông > 0,9 đối với nam, 0,85 đối với nữ), cả hai thông số đó được sử dụng để đánh giá phân bố béo - béo trung tâm.

Những trường hợp BMI dưới 35, mỡ tập trung trong ổ bụng là một yếu tố nguy cơ độc lập. Mỡ trong ổ bụng, hoặc mỡ nội tạng có tương quan rất chặt với bệnh tim mạch. Trong một nghiên cứu trên 15.000 người, vòng eo có tương quan với hội chứng chuyển hóa chặt hơn so với BMI. Phụ nữ béo nội tạng (béo bụng) có nguy cơ tim mạch tương tự như nam giới. Tuy nhiên, những người BMI > 35 đo vòng eo rất ít về giá trị, vì hầu hết những người có BMI như vậy có vòng eo không bình thường.

Béo phì ở trẻ em sẽ trở thành dịch tễ ở thế kỷ XXI ở cả các nước đã và đang phát triển. Tỷ lệ béo phì trẻ em Canada tăng từ 11% những năm 1980 đến trên 30% những năm 1990. Cùng thời gian tương tự, tỷ lệ tăng từ 4% lên 14% ở trẻ em Brazil. Cũng như béo phì ở người lớn, có nhiều yếu tố khác nhau tham gia làm tăng tỷ lệ béo phì ở trẻ em. Thay đổi chế độ dinh dưỡng, không hoạt động thể lực có lẽ là hai nguyên nhân quan trọng nhất làm tăng tỷ lệ béo phì. Các biện pháp điều trị cho trẻ em trước hết là can thiệp vào lối sống và tập quán, thuốc không phải là biện pháp được lựa chọn cho các đối tượng này.

– Ảnh hưởng của béo phì đối với sức khỏe:

Béo kết hợp với nhiều bệnh khác nhau, đặc biệt bệnh tim mạch, ĐTD tít 2, ngừng tắc thở khi ngủ, những tít nhất định của ung thư và các bệnh viêm xương khớp. Do vậy, bệnh béo phì làm giảm chất lượng cuộc sống và tuổi thọ.

– Tử vong:

Béo phì là một trong những nguyên nhân hàng đầu gây tử vong trên toàn cầu. Nhiều nghiên cứu với số lượng lớn ở châu Âu và Mỹ cho thấy nguy cơ tử vong thay đổi theo BMI; nguy cơ thấp nhất khi BMI từ 22,5 - 25 kg/m<sup>2</sup> ở những người không hút thuốc, BMI từ 24 - 27 kg/m<sup>2</sup> ở những người đang hút thuốc và sẽ tăng lên cùng với những thay đổi theo quản lý của mỗi nhóm. Béo phì làm tăng nguy cơ tử vong ở những người đang và đã hút thuốc, cũng như ở những người không hút thuốc bao giờ. BMI > 32 làm tăng tỷ lệ tử vong gấp 2 lần trong số những phụ nữ bị béo phì trên 16 năm, và béo phì được xác định là nguyên nhân của 111.909 - 365.000 ca tử vong hàng năm ở Mỹ. Béo phì làm giảm tuổi thọ trung bình 6 - 7 năm. BMI từ 30 - 35, giảm tuổi thọ 2- 4 năm, béo phì nặng (BMI > 40) giảm 20 năm đối với nam và 5 năm đối với nữ.

– Các bệnh kết hợp với béo phì:



Nhiều tình trạng về thể lực và trí lực có liên quan đến béo phì, những vấn đề này phản ánh sự báo trước hội chứng chuyển hóa.

Béo phì liên quan đến nhiều biến chứng khác nhau, một số trong những biến chứng đó trực tiếp là do béo phì, một số gián tiếp qua những nguyên nhân thường gặp như chế độ dinh dưỡng kém hoặc lối sống ngồi một nơi, ít vận động, sự liên kết giữa béo phì với một số tình trạng đặc biệt; ở những mức độ khác nhau. Liên quan mạnh nhất là bệnh ĐTD tít 2, mỡ cơ thể quá 64% ở nam và 77% ở nữ dễ bị ĐTD.

Hậu quả gây nên có thể chia ra do tác dụng của tăng khối lượng mỡ (như bệnh viêm xương khớp, tắc thở khi ngủ, tính cách xã hội, hoặc bởi tăng số lượng các tế bào mỡ (bệnh ĐTD, ung thư, bệnh tim mạch, bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu). Tăng mỡ có thể làm thay đổi đáp ứng của cơ thể đối với insulin, là nguyên nhân chủ yếu gây hội chứng kháng insulin. Tăng khối lượng mỡ cũng gây nên tình trạng tiền viêm, tăng nguy cơ tắc mạch.

## 1.2. Nguyên nhân

Ở mức độ cá thể, sự phối hợp của đưa vào cơ thể quá nhiều năng lượng, thiếu hoạt động thể lực, và nhạy cảm di truyền đã giải thích cho hầu hết các trường hợp béo phì. Một số rất ít, nguyên nhân duy nhất là do di truyền, do y tế, hoặc các bệnh tâm thần. Ở mức độ xã hội, tăng tỷ lệ béo phì, liên quan đến đi lại bằng xe máy, xe hơi, sản xuất tự động hóa.

Một tổng quan năm 2006 đã đưa ra 10 yếu tố có thể tham gia vào tăng tỷ lệ béo phì hiện nay, đó là: thiếu ngủ, rối loạn nội tiết (ô nhiễm môi trường gây trở ngại cho chuyển hóa lipid), giảm khả năng thích ứng với nhiệt độ môi trường chung quanh, giảm tỷ lệ hút thuốc, vì hút thuốc làm giảm sự ngon miệng, tăng sử dụng các loại thuốc có thể làm tăng cân (thuốc chữa

bệnh tâm thần không điển hình), tăng tỷ lệ nhóm chủng tộc, nhóm tuổi có khuynh hướng tăng cân, có thai khi tuổi đã lớn (có thể là nguyên nhân nhạy cảm đối với béo phì ở trẻ em), các yếu tố nguy cơ biểu sinh (epigenetic risk factors) chuyển di truyền sang thế hệ sau, sự chọn lọc tự nhiên đối với người có BMI cao hơn, kết đôi chọn loại đưa đến tăng các yếu tố nguy cơ béo phì (không tăng quan trọng số người béo phì, nhưng sẽ làm tăng số trung bình người quá cân).

– Chế độ ăn:

Năng lượng cung cấp từ chế độ ăn cho mỗi người thay đổi rất khác nhau giữa các vùng và lãnh thổ, nó cũng thay đổi theo thời gian. Từ đầu những năm 1970 đến cuối năm 1990, biến thiên năng lượng trung bình cho mỗi người/ngày đã tăng ở tất cả các vùng của thế giới trừ Đông Âu. Ở Mỹ, biến thiên cao nhất 3654 calori/người/ngày trong năm 1996; cùng thời gian tương tự, châu Âu là 3394 calori/người/ngày, ở những vùng phát triển của châu Á 2648/ người/ngày, người dân châu Phi hạ Sahara 2176 calori/ người/ngày. Mỗi người dân Mỹ biến thiên hàng ngày tăng trong năm 2002 tới 3770 calori.

Chế độ ăn đã có ảnh hưởng rất lớn đến tỷ lệ béo phì. Trong những năm từ 1971 - 2000, tỷ lệ béo phì ở Mỹ đã tăng từ 14,5 - 30,9%. Trong thời gian tương tự cũng tăng trung bình số năng lượng sử dụng, đối với phụ nữ tăng trung bình 335 calori/ngày (1542 calori trong năm 1971, 1877 calori trong năm 2004). Đối với nam giới tăng trung bình 168 calori/ngày (2450 calori trong năm 1971 và 2618 calori năm 2004). Hầu hết số năng lượng vượt quá này là do tăng sử dụng carbohydrat hơn là tăng sử dụng mỡ. Nguồn gốc đầu tiên của carbohydrat vượt quá này là các đồ uống ngọt, hiện nay chiếm tới 25% calori hàng ngày của những người trẻ tuổi ở Mỹ. Sử dụng đồ uống ngọt chắc chắn tham gia làm tăng tỷ lệ béo phì.

Thay đổi tập quán ăn uống đã ảnh hưởng đến tỷ lệ béo phì. Ăn thức ăn nhanh và béo phì liên quan ngày càng rõ. Ở Mỹ, sử

dụng thức ăn nhanh đã gấp 3 lần và lượng năng lượng đưa vào từ thức ăn nhanh đã tăng gấp 4 lần từ năm 1977 đến 1995.

Có rất ít bằng chứng ủng hộ cho ý kiến cho rằng, một số người béo ăn ít, nhưng lại tăng cân do chuyển hóa chậm. Những người béo trung bình sử dụng năng lượng nhiều hơn so với người gầy, do họ cần một năng lượng nhiều hơn để duy trì khối cơ thể đã tăng.

- Tập quán ít vận động:

Tập quán ít vận động có vai trò quan trọng trong bệnh béo phì. Công nghiệp hóa sẽ tạo ra những công việc có hoạt động thể lực ít hơn. Hơn nữa, trong những năm gần đây có ít nhất 60% cư dân trên thế giới đã không tập luyện thể lực đầy đủ, điều đó trước hết là do tăng sử dụng các phương tiện vận chuyển cơ giới, và tỷ lệ lớn lao động đang tác nghiệp bằng những kỹ thuật làm trong nhà. Tổ chức Y tế thế giới (WHO) đã chỉ ra rằng, người dân đang tìm những hoạt động vận động hơn trong thời gian nghỉ như một nghiên cứu ở Phần Lan. Nhưng nghiên cứu tại Mỹ cho thấy hoạt động thể lực trong thời gian nghỉ đã không thay đổi có ý nghĩa. Những nghiên cứu ở trẻ em và người lớn đã cho thấy có sự liên quan giữa số thời gian xem TV với tỷ lệ béo phì. Tổng phân tích năm 2008 đã cho thấy, 63 trong số 73 nghiên cứu (86%) tăng tỷ lệ béo phì ở trẻ em cùng với tăng thời gian nghe nhạc và mức tăng tỷ lệ cùng với thời gian xem TV.

- Di truyền:

Cũng như nhiều bệnh lý khác, béo phì là là hậu quả của sự tương tác giữa các yếu tố di truyền và môi trường. Polymorphisme, các gen khác nhau kiểm tra sự ngon miệng và chuyển hóa, đã được chứng minh có bản tố di truyền với béo phì khi năng lượng đầy đủ. Năm 2006 đã phát hiện có trên 41 gen trong những gen này có liên quan với sự phát triển béo phì khi có môi trường thuận lợi.

Một số trong các gen này là FTO gene polymorphism và NPC1 gene. Người có đồng hợp tử (homozygous) đối với allele FTO, tăng hơn khoảng 3kg và có tỷ lệ béo phì nhiều gấp 1,6 lần so với những người không có rối loạn di truyền này, mặc dù sự kết hợp này sẽ mất đi khi những người có FTO polymorphism tham gia hoạt động thể lực chủ động, tích cực (tương đương 3 - 4 giờ đi bộ có vận động). Một nghiên cứu khác đã phát hiện thấy 80% con cái của cả bố và mẹ bị béo phì bị béo phì. Ngược lại, con cái của những bố mẹ có cân nặng bình thường tỷ lệ béo phì chỉ dưới 10%.

Tỷ lệ béo phì có liên quan đến di truyền dao động từ 6 - 85%, phụ thuộc vào quần thể nghiên cứu. Thuyết về gen tiết kiệm (thrifty gene hypothesis) cho rằng, " thrifty gene " là những gen có khả năng làm cho người ta chọn lọc và chế biến thực phẩm hiệu quả để tích lũy mỡ trong giai đoạn thực phẩm dồi dào. Trong môi trường như nhau, một nhóm chủng tộc nhất định có thể có khuynh hướng dễ bị bệnh béo phì hơn. Khả năng của họ tận dụng được những giai đoạn thực phẩm cung cấp đầy đủ bằng sự tích lũy năng lượng như mỡ có lợi trong thời gian thực phẩm bị biến đổi, những người tích nhiều mỡ sẽ chịu đối thuận lợi hơn khi đói. Tuy nhiên xu hướng tích mỡ như vậy lại không cần thiết khi mà xã hội cung cấp thực phẩm đầy đủ và ổn định. Tích năng lượng để " tiết kiệm", trong khi thực phẩm cung cấp dư thừa là nguyên nhân gây béo.

Béo phì cũng là triệu chứng chủ yếu trong một số bệnh di truyền: Prader-Willi syndrome, Bardet-Biedl syndrome, MOMO syndrome, leptin receptor mutations, congenital leptin deficiency, melanocortin receptor mutations. Trong những người bị béo phì nặng xảy ra sớm (được xác định bằng bệnh xuất hiện trước 10 tuổi, và BMI trên 3 độ lệch chuẩn của bình thường), 7% có đột biến locus đơn.

- Bệnh nội khoa và tâm thần:

Các bệnh nội khoa, tâm thần và một số thuốc điều trị có thể làm tăng nguy cơ béo phì. Các bệnh nội khoa làm tăng nguy cơ béo bao gồm một số hội chứng di truyền hiếm gặp cũng như một số bệnh bẩm sinh hoặc mắc phải như: suy chức năng tuyến giáp, hội chứng Cushing, giảm tiết hormon phát triển, và rối loạn ăn (rối loạn ăn quá no, hội chứng ăn đêm). Những thuốc làm tăng cân hoặc làm thay đổi tình trạng cơ thể như: insulin, sulfonylureas, thiazolidinedion, thuốc chữa bệnh tâm thần không điển hình (atypical antipsychotics), thuốc chống trầm cảm (antidepressant), steroid, thuốc chống co giật (anticonvulsants), (phenytoin and valproate) và một số thuốc ngừa thai có hormon.

– Kinh tế xã hội:

Mặc dù, di truyền là yếu tố quan trọng trong nguyên nhân gây béo phì, nhưng cũng không giải thích được tại sao bệnh đang tăng lên ở một số quốc gia riêng biệt hoặc toàn cầu. Người ta thừa nhận rằng, thu nạp quá nhiều (ăn nhiều) đưa đến béo phì là tùy từng cá thể, sự thay đổi hai yếu tố này ở mức độ xã hội đang được tranh luận. Kết hợp của nhiều yếu tố khác nhau là sự giải thích đồng thuận nhất.

Liên quan giữa từng lớp xã hội với BMI khác nhau tùy thuộc vào nền kinh tế và xã hội. Trong một tổng quan năm 1989 cho thấy, phụ nữ tầng lớp cao của xã hội ở các nước phát triển tỷ lệ béo phì tương đối thấp, không thấy sự khác nhau có ý nghĩa thống kê trong số nam giới ở các tầng lớp xã hội khác nhau. Nhưng trong các nước đang phát triển, phụ nữ, nam giới, và trẻ em ở tầng lớp cao của xã hội có tỷ lệ béo phì cao hơn. Tiếp cận với vấn đề này, một tổng quan năm 2007 đã phát hiện một số liên quan, nhưng là liên quan yếu, mức độ liên quan yếu có lẽ do tác động của toàn cầu hóa (globalization).

Rất nhiều giải thích đã được đưa ra về sự kết hợp giữa BMI và tầng lớp xã hội. Người ta cho rằng, ở các nước phát triển, sự giàu có cung cấp thực phẩm dinh dưỡng tốt hơn, áp lực xã hội buộc họ phải duy trì làm sao để họ không béo, họ có cơ hội nhiều

hơn, cùng với khả năng và điều kiện nhiều hơn để áp dụng những hoạt động thể lực thích hợp.

Hút thuốc có ảnh hưởng lớn đối với cân nặng từng cá thể. Những người bỏ hút thuốc tăng cân trung bình 4,4kg đối với nam, 5kg đối với nữ trên 10 năm. Tuy nhiên, thay đổi tỷ lệ hút thuốc có ảnh hưởng ít đối với tỷ lệ chung của béo phì.

Ở các nước đang phát triển đô thị hóa đang có vai trò quan trọng làm tăng tỷ lệ béo phì. Ở Trung Quốc, tỷ lệ chung béo phì khoảng 5%, tuy nhiên trong một số thành phố tỷ lệ này trên 20%.

– Thiếu dinh dưỡng sớm:

Thiếu dinh dưỡng trong giai đoạn đầu cuộc sống chắc chắn có vai trò tăng tỷ lệ béo phì ở những nước đang phát triển. Những thay đổi về nội tiết xảy ra trong giai đoạn suy dinh dưỡng có thể kích thích tích lũy mỡ một khi năng lượng được cung cấp nhiều hơn.

– Các tác nhân gây nhiễm trùng:

Nghiên cứu ảnh hưởng của các tác nhân gây nhiễm trùng đối với chuyển hóa còn mới mẻ, sự khác nhau về đường tiêu hóa giữa người gầy và béo chỉ ra rằng đường tiêu hóa người béo và người gầy có thể ảnh hưởng đến hiệu lực chuyển hóa. Sự thay đổi hiệu lực chuyển hóa liên quan với năng lượng có hậu quả gây béo. Đây là nguyên nhân hay hậu quả của béo phì hiện nay còn chưa thống nhất.

Sự kết hợp giữa virus và béo phì cũng đã được phát hiện trên người, cũng như một số loài sinh vật khác nhau, người ta xác định được, sự kết hợp này có thể tham gia làm tăng tỷ lệ béo phì.

– Những cơ chế thần kinh sinh học (neurobiological mechanisms):

Leptin được phát minh vào năm 1994. Sau phát minh này, rất nhiều hormon khác đã được tập trung nghiên cứu như: các hormon tham gia vào điều hòa ngon miệng và hấp thụ thức ăn, các kiểu tích lũy của tổ chức mỡ và sự phát triển kháng insulin. Sau leptin, ghrelin, insulin, orexin, PYY3-36, cholecystokinin, adiponectin và nhiều yếu tố trung gian(mediator) khác đã được nghiên cứu. Các adipokin là những yếu tố trung gian được tế bào mỡ tiết ra, tác động của chúng có lẽ làm biến đổi nhiều bệnh liên quan với béo phì.

Leptin và ghrelin được xem như là bổ sung cho nhau về tác dụng của chúng đối với sự ngon miệng, với ghrelin được tiết ra từ dạ dày điều hòa kiểm soát sự ngon miệng trong thời gian ngắn (nghĩa là ăn khi dạ dày trống, ngừng khi dạ dày đã căng). Leptin được tiết ra từ tổ chức mỡ khi có tín hiệu tích mỡ để dự trữ trong cơ thể và điều chỉnh, kiểm soát sự ngon miệng trong thời gian dài (nghĩa là ăn nhiều hơn khi tích mỡ thấp, ăn ít hơn khi tích mỡ cao). Một số ít người béo phì có nồng độ leptin thấp, nhưng hầu hết người béo phì khả năng có kháng leptin và có nồng độ leptin cao. Hiện tượng kháng leptin này có thể giải thích một phần, tại sao cho leptin đã không có hiệu quả kìm hãm sự ngon miệng ở hầu hết người bị béo phì.

Khi leptin và ghrelin được sản xuất ở ngoại vi, chúng kiểm soát sự ngon miệng thông qua tác dụng trên hệ thống thần kinh trung ương. Đặc biệt chúng và các hormon liên quan đến sự ngon miệng khác tác động trên hypothalamus, vùng trung tâm não điều hòa hấp thụ thức ăn và tiêu thụ năng lượng. Có một vài chu trình trong hypothalamus tham gia điều hòa sự ngon miệng, chu trình melanocortin là chu trình đang được hiểu tốt nhất. Chu trình bắt đầu với vùng hypothalamus, nhân hình cung (arcuate nucleus) đi ra đến phía bên (lateral hypothalamus-LH) và vùng bụng giữa hypothalamus (ventromedial hypothalamus VMH) tương ứng với trung tâm ăn (LH) và chán ăn (VMH) của não.

Nhân hình cung chứa hai nhóm neuron khác nhau. Nhóm thứ nhất cùng bộc lộ neuropeptid-Y (NPY) và agouti-related peptid (AgRP) có những đường vào kích thích vào đến hypothalamus bên (LH), và đường vào ức chế đi đến bụng giữa hypothalamus (VMH). Nhóm thứ hai cùng bộc lộ pro-opiomelanocortin (POMC) và cocain-amphetamine-regulated transcript (CART), có đường vào kích thích đến hypothalamus bụng giữa (VMH), và đường vào ức chế đến hypothalamus bên (LH). Vì vậy, NPY/AgRP neurons kích thích ăn và ức chế sự chán ăn, còn POMC/CART neurons kích thích sự chán ăn và ức chế sự ăn. Cả hai nhóm của các neuron nhân hình cung (arcuate nucleus neurons) một phần được điều hòa bởi leptin. Leptin ức chế nhóm NPY/AgRP, nhưng lại kích thích nhóm POMC/CART. Như vậy, sự thiếu hụt tín hiệu leptin, hoặc là do thiếu leptin, hoặc là do kháng leptin sẽ gây nên ăn nhiều và có thể là nguyên nhân một số thể béo phì do di truyền hoặc mắc phải.

### 1.3. Biến chứng của bệnh béo phì

- Tăng HA: THA là một biến chứng thường gặp nhất ở BN béo phì.
- Đái tháo đường: béo phì là nguyên nhân hàng đầu gây nên bệnh ĐTD.
- Tăng cholesterol máu.
- Bệnh gan nhiễm mỡ.
- Hội chứng chuyển hóa.
- Ung thư: béo phì làm tăng nguy cơ bị ung thư. Ở phụ nữ, các ung thư vú, cổ tử cung, buồng trứng, tăng tỷ lệ hàng năm gấp 3 lần, ung thư nội mạc tử cung tăng hơn 7 lần. Đối với nam giới, tăng tỷ lệ hàng năm ung thư trực tràng và tuyến tiền liệt.
- Viêm khớp thoái hóa, biểu hiện bằng các triệu chứng viêm xương khớp (osteoarthritis).
- Sỏi túi mật: 25% BN béo phì bị sỏi túi mật.



- Những cơn tấn công tim và đột quy.
- Rối loạn khi ngủ: những cơn ngừng thở khi ngủ (Hội chứng Pickwickian).
- Trầm cảm.

#### 1.4. Điều trị

Điều trị chủ yếu béo phì bao gồm chế độ ăn và tập luyện thể lực. Những chương trình về dinh dưỡng có thể làm giảm cân trong thời gian ngắn. Nhưng giữ được cân như vậy có thể là vấn đề, thường đòi hỏi phải tập thể dục, chế độ ăn có năng lượng thấp. Trong tổng dân số, chỉ có 20% có thể duy trì được giảm cân trong thời gian dài. Tuy nhiên, trong một nghiên cứu lớn hơn cho thấy, 67% người giảm được cân  $\leq 10\%$  khối cơ thể của họ duy trì hoặc tiếp tục giảm cân 1 năm sau đó. Giảm cân rất có lợi. Trong một nghiên cứu tiến cứu, giảm cân có chủ đích bằng bất kỳ biện pháp nào cũng làm giảm 20% tất cả các nguyên nhân tử vong.

Biện pháp điều trị có hiệu quả nhất, nhưng cũng có rủi ro cao nhất là phẫu thuật (bariatric surgery). Do chi phí và nguy cơ nhiều biến chứng, các nhà nghiên cứu đang tích cực tìm kiếm phương pháp điều trị mới.

- Chế độ ăn:

Chế độ ăn để giảm cân thường được chia thành 4 loại: chế độ mỡ thấp, carbohydrat thấp, năng lượng thấp và chế độ năng lượng rất thấp. Một công trình tổng phân tích 6 thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng đã cho thấy, không có sự khác nhau giữa các chế độ ăn chính (chế độ năng lượng thấp, chế độ carbohydrat thấp và chế độ mỡ thấp) đều giảm từ 2-4kg trong hầu hết các công trình. Sau 2 năm, tất cả các chế độ ăn đều làm giảm cân như nhau.

- + Chế độ ăn mỡ thấp.

Chế độ ăn mỡ thấp là giảm tỷ lệ phần trăm mỡ trong chế độ ăn. Mức tiêu thụ năng lượng giảm. Những chế độ ăn trong loại này bao gồm NCEP bước I và bước II. Một tổng phân tích 16 thử nghiệm với thời gian từ 2 - 12 tháng đã cho thấy, chế độ ăn mỡ thấp làm giảm cân 3,2kg.

+ Chế độ ăn carbohydrat thấp.

Chế độ ăn giảm carbohydrat như atkins và protein power nhưng có lượng mỡ và protein tương đối cao. Các chế độ này rất thông dụng, nhưng không được Hội tim Mỹ khuyến áp dụng. Tổng quan 107 công trình nghiên cứu đã không thấy chế độ ăn giảm carbohydrat làm giảm được cân, trừ khi hạn chế năng lượng đưa vào. Không thấy có những tác dụng không mong muốn khi áp dụng chế độ ăn này.

+ Chế độ năng lượng thấp.

Chế độ ăn thấp thường gây nên thiếu năng lượng từ 500-1000 calori/ ngày, có thể làm giảm 0,5kg/ tuần. Chế độ này gồm Chế độ DASH và Weight Watchers và nhiều chế độ khác. The National Institutes of Health đã tổng kết 34 công trình nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng để xác định hiệu quả của chế độ ăn giảm calori đã cho thấy, chế độ ăn này đã làm giảm 8% khối cơ thể toàn phần trong 3 - 12 tháng.

+ Chế độ ăn calori rất thấp.

Chế độ dinh dưỡng calori rất thấp cung cấp 200 - 800 kcal/ ngày, duy trì protein đưa vào, nhưng hạn chế calori từ mỡ và carbohydrat, cân nặng giảm hàng tuần từ 1,5-2,5kg. Chế độ này không chỉ định rộng rãi vì có nhiều tác dụng phụ như giảm khối cơ nạc (lean muscle), tăng nguy cơ gây bệnh gút và rối loạn cân bằng điện giải. Khi áp dụng chế độ này, cần sự săn sóc theo dõi của thầy thuốc để đề phòng các biến chứng.

- Tập luyện thể lực (exercise):

Cơ sử dụng năng lượng lấy từ mỡ và glycogen. Vì cơ đùi có kích thước lớn, các biện pháp như đi bộ, chạy, đạp xe là những biện pháp có hiệu quả nhất để giảm mỡ. Tập luyện thể lực có tác dụng cân bằng dinh dưỡng. Trong quá trình tập luyện có sự thay đổi để sử dụng được nhiều hơn mỡ cũng như năng lượng.

Một tổng phân tích 43 thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng của Cochrane Collaboration đã cho thấy chỉ tập thể lực, mức giảm cân còn bị hạn chế, nhưng khi phối hợp với chế độ ăn sẽ giảm 1kg nhiều hơn là chỉ có chế độ ăn đơn thuần, giảm 1,5kg khi tập với cường độ lớn hơn. Mức độ cao của hoạt động thể lực hình như có vai trò quan trọng duy trì sự giảm cân. Một tổng quan hệ thống đã cho thấy, những người áp dụng đo bước đi (pedometer) với thời gian trung bình 18 tuần, làm tăng hoạt động thể lực của họ 27%, và giảm BMI của họ 0,38.

- Thuốc:

Chỉ có hai thuốc chống béo hiện nay đang được FDA cho phép sử dụng trong thời gian dài. Thuốc thứ nhất là ORLISTAT (Xenical), có tác dụng làm giảm hấp thu mỡ ở ruột bằng cách ức chế enzym lipase tụy. Thuốc thứ hai là SIBUTRAMINE (Meridia), tác dụng trên não để ức chế sự bất hoạt (deactivation) của các chất dẫn truyền thần kinh (neurotransmitters) norepinephrin, serotonin và dopamin (rất giống một số thuốc chống trầm cảm(antidepressants), bằng cách làm giảm sự ngon miệng. Thuốc thứ ba là RIMONABANT (Acomplia), tác dụng thông qua block đặc hiệu hệ thống endocannabinoid, thuốc được bào chế từ những hiểu biết rằng, những người hút cần sa thường có kinh nghiệm đói cồn cào. Tuy nhiên loại thuốc này đã không được sử dụng ở Mỹ, Canada vì liên quan đến sự an toàn của thuốc.

Xenical (Orlistat) - thuốc của hãng dược phẩm ROCH, được chỉ định dài ngày với chế độ dinh dưỡng giảm nhẹ calori để điều trị béo phì và thừa cân quá mức, bao gồm cả những bệnh có nguy cơ liên quan đến béo phì. Đối với BN ĐTĐ tít 2 thừa cân

hoặc béo phì. Liều lượng khuyến cáo là 1 viên xenical 120 mg trong mỗi bữa ăn chính (trong bữa ăn hoặc sau khi ăn 60 phút). Chống chỉ định cho những BN có hội chứng kém hấp thu mạn tính, tắc mật, quá mẫn với thành phần của thuốc, không dùng cho trẻ em dưới 12 tuổi. Không dùng cho phụ nữ có thai hoặc cho con bú. Giảm cân nhiều có thể làm tăng nguy cơ sinh sỏi mật.

Giảm cân vừa phải khi điều trị bằng các loại thuốc này. Khi điều trị sau thời gian dài, giảm cân trung bình điều trị bằng orlistat: 2,9kg; sibutramin: 4,2kg và rimonabant: 4,7kg. Orlistat và rimonabant làm giảm tỷ lệ mới mắc bệnh ĐTD, cả ba loại thuốc có một số tác dụng trên cholesterol. Tuy nhiên còn ít tư liệu về các thuốc này có ảnh hưởng như thế nào đối với các biến chứng và kết cục của béo phì.

Cũng có một số thuốc ít được sử dụng hơn, một số chỉ được sử dụng trong thời gian ngắn. Hầu hết có tác dụng ức chế sự ngon miệng (appetite suppressants), tác dụng trên một hoặc nhiều chất dẫn truyền thần kinh (neurotransmitters). Phendimetrazin, diethylpropion, và phentermin đã được phép sử dụng ở Mỹ trong thời gian ngắn.

Một số thuốc sử dụng tùy thuộc vào bệnh phối hợp. Metformin chỉ định cho BN ĐTD quá cân, thuốc làm giảm cân nhẹ so với sulfonyureas hoặc insulin. Thiazolidindon một mặt làm tăng cân, nhưng lại làm giảm béo trung tâm. BN ĐTD cũng có thể đạt được giảm cân vừa phải bằng fluroetin (Prozac), orlistat và sibutramin sau 12-57 tuần. Tuy nhiên lợi ích về sức khỏe lâu dài của các thuốc này hãy còn chưa rõ.

#### - Phẫu thuật:

Bariatric surgery (phẫu thuật giảm cân) là can thiệp bằng phẫu thuật để điều trị béo phì. Bất kỳ phẫu thuật nào cũng có thể có biến chứng, vì vậy phẫu thuật chỉ được chỉ định cho những người bị béo phì nặng, thất bại khi áp dụng các biện pháp giảm cân khác (chế độ dinh dưỡng, thuốc). Phẫu thuật

giảm cân dựa trên những nguyên tắc khác nhau, thông thường nhất là làm giảm thể tích dạ dày, người bệnh có cảm giác chán ăn (satiating) như kỹ thuật băng dạ dày (adjustable gastric banding) hay tái tạo dạ dày (vertical banded gastroplasty), hay giảm chiều dài ruột, làm giảm hấp thu [phẫu thuật nối dạ dày (gastric bypass surgery)]. Phẫu thuật băng dạ dày là phẫu thuật có thể phục hồi lại (reversible), còn phẫu thuật làm ngắn ruột thì không. Một số thủ thuật có thể tiến hành bằng phẫu thuật nội soi. Các biến chứng do phẫu thuật giảm cân là thường gặp.

Phẫu thuật cho BN béo phì nặng thường giảm cân được trong thời gian dài, giảm tỷ lệ tử vong chung, một nghiên cứu đã cho thấy giảm cân giữa 14% và 25% ở thời điểm 10 năm phụ thuộc vào loại phẫu thuật được tiến hành, và giảm 29% trong tất cả nguyên nhân gây tử vong khi so sánh với các biện pháp giảm cân chuẩn, giảm rõ rệt nguy cơ ĐTD, bệnh tim mạch, ung thư cũng đã được khẳng định sau điều trị phẫu thuật. Sau phẫu thuật, giảm cân nhiều sau vài tháng đầu, sau đó giảm ổn định trong thời gian dài. So sánh hai kỹ thuật mổ, kỹ thuật nối dạ dày (gastric bypass) giảm cân tới 30% nhiều hơn so với kỹ thuật băng dạ dày (banding) một năm sau phẫu thuật.

### **1.5. Hướng dẫn thực hành lâm sàng đối với BN béo phì của American college of physicians**

- Người có BMI trên 30 sẽ được hướng dẫn chế độ dinh dưỡng, tập luyện thể lực và can thiệp vào tập quán, lối sống thích hợp. Đặt mục tiêu thật cụ thể giảm cân.

- Nếu như mục tiêu trên không đạt được, cần điều trị bằng thuốc. BN cần được thông báo những tác dụng không mong muốn có thể có, và những bất lợi về tính an toàn và hiệu quả.

- Thuốc điều trị có thể gồm sibutramin, orlistat, phentermin, diethylpropion, fluoxetin và bupropion. Đối với

những trường hợp béo phì nặng, chỉ định những thuốc mạnh hơn như amphetamin và methamphetamin, có thể chỉ định trên cơ sở chọn lọc. Chưa có bằng chứng đầy đủ để khuyến cáo chỉ định sertralin, topiramate hoặc zonisamid.

- Đối với những BN BMI trên 40 không đạt được mục tiêu giảm cân (bằng hoặc không bằng thuốc), có biến chứng do béo phì, phẫu thuật giảm cân có thể cân nhắc chỉ định. BN cần được cảnh báo về những biến chứng có thể xảy ra.

- Phẫu thuật giảm cân phải tiến hành ở những bệnh viện lớn, trang thiết bị đầy đủ hiện đại, phẫu thuật viên có tay nghề cao, nhiều kinh nghiệm để hạn chế các biến chứng.

## 2. KHÁNG INSULIN

Kháng insulin là tình trạng, trong đó tổng số insulin bình thường không đủ để gây ra đáp ứng insulin từ các tế bào mỡ, cơ và tế bào gan. Kháng insulin trong tế bào mỡ gây nên thủy phân (hydrolysis) các triglycerid trong kho tích trữ, làm tăng acid béo tự do trong huyết tương. Kháng insulin trong tế bào cơ làm giảm hấp thu glucose, ngược lại, kháng insulin trong gan làm giảm tích trữ glucose, hai rối loạn này sẽ đưa đến tăng nồng độ glucose trong máu. Nồng độ insulin và glucose huyết tương cao do kháng insulin thường đưa đến hội chứng chuyển hóa và ĐTD týp 2.

### 2.1. Sinh lý bệnh

Cơ chế sinh bệnh:

- Cơ chế phân tử kháng insulin.
- Tham gia vào cơ chế bệnh sinh kháng insulin của IRS-1, IRS-2 đã được chứng minh bằng knock out di truyền thực nghiệm (knock out genetic experiments), IRS-2 có thể thay thế vai trò của IRS-1 khi không có nó. Khi IRS-2 bị knock out sẽ gây nên rối loạn về tác động cũng như tiết insulin.

- Hoạt hóa PI3-K xúc tác để tạo PI.3.4.5 phosphat, tạo điều kiện hoạt hóa PKB / AKT, phosphatidilinositol 3.4.5 phosphat - kinase 1 (PKD 1). Phosphoryl hóa PKB/AKT sẽ điều hòa một loạt (cascade) kinase tham gia chuyển nạp tín hiệu insulin (insulin signal transduction), có trách nhiệm chuyển dịch (translocation) GLUT 4 từ những ngăn màng trong tế bào đến màng tế bào, cho phép vận chuyển glucose xuyên màng chủ động, phosphoryl hóa, hoạt hóa luồng phân hủy glycogen (glycolytic flux), cũng như tổng hợp glycogen và protein. PKD -1 quyết định phosphoryl hóa và hoạt hóa các protein-kinase không điển hình, các kinase này cũng có chức năng điều phối sự chuyển dịch GLUT- 4.

- Giảm sự bộc lộ và phosphoryl hóa các thành phần tham gia trong các bước đầu tiên truyền đạt tín hiệu insulin (IRS, PIK-3-kinase, PKB) đã phát hiện thấy trong các tổ chức của bệnh nhân ĐTĐ tít 2, những biến đổi này là tiên phát (di truyền) hơn là thứ phát đối với những thay đổi của môi trường chuyển hóa. Vấn đề này đang được tranh luận nhiều. Vai trò của những khiếm khuyết đặc hiệu của các protein này đã được xác định bằng mô hình knock out trên động vật thực nghiệm; ví dụ: IRS-1, IRS-2 và GLUT-4 ở những con chuột bị knock out đã được chứng minh sẽ xảy ra kháng insulin và rối loạn dung nạp glucose. Người ta cũng thấy rằng, khi khiếm khuyết tạo ra là đa gen thì ĐTĐ lâm sàng (overt diabetes) sẽ xảy ra, cho thấy, có lẽ các khiếm khuyết đa gen tham gia vào cơ chế bệnh sinh kháng insulin và bằng cách đó tham gia vào cơ chế bệnh sinh ĐTĐ tít 2.

Vai trò của dòng tín hiệu insulin ở mức tế bào beta đã được chứng minh trong thời gian gần đây, có những hiện tượng đáng lưu ý sau đây:

+ Khi receptor tiếp nhận insulin tế bào beta tuy chuột thực nghiệm bị knockout sẽ xảy ra mất đáp ứng cấp của insulin đối với glucose. Những con chuột này sẽ xảy ra rối loạn dung nạp glucose.

- + Tiểu đảo thiếu hụt IRS-1 sẽ gây rối loạn tiết insulin.
- + Đảo tụy người mang Gly- Arg- IRS-1 polymorphism cũng có rối loạn giải phóng insulin, block sự trưởng thành của các hạt chứa insulin, tăng quá trình chết tế bào theo chương trình.

Như vậy, kháng insulin ở mức độ tế bào beta có thể đóng vai trò cơ chế bệnh sinh tăng glucose máu, gây bệnh ĐTD tít 2.

- Các vị trí kháng insulin:

+ Ở tổ chức ngoại biên; đặc biệt tổ chức cơ, làm giảm khả năng thu nhận glucose của tế bào cơ ở bệnh nhân ĐTD tít 2. Có những vị trí sau đây:

- Kháng insulin tại receptor, nguyên nhân có thể là:

Giảm số lượng receptor, có thể do giảm tổng hợp các receptor (hiện tượng thoái giáng receptor chưa rõ), giảm số lượng receptor không đặc hiệu đối với bệnh ĐTD tít 2, 30 - 50% bệnh nhân ĐTD tít 2 không thấy giảm số lượng receptor.

Giảm ái lực của receptor với insulin. Do có kháng thể kháng insulin lưu hành trong máu, kháng thể này là IgG đa dòng, làm giảm gắn (binding) insulin với receptor tiếp nhận nó.

Giảm chức năng của receptor do giảm quá trình phosphoryl hóa tại receptor và/hoặc giảm hoạt tính của tyrosin-kinase, xảy ra sau sự gắn insulin với tiểu đơn vị alpha. Ba yếu tố này làm giảm tính nhạy cảm của tế bào đích đối với insulin.

- Kháng insulin sau receptor: là hiện tượng đặc trưng đối với bệnh ĐTD tít 2, không có kháng thể kháng insulin lưu hành, khả năng gắn giữa insulin với receptor vẫn bình thường. Bất thường chính là rối loạn hệ thống tín hiệu trong tế bào, làm rối loạn hệ thống vận chuyển glucose vào trong tế bào và chuyển hóa glucose.



+ Gan:

- Kháng insulin tại gan làm tăng glucose máu khi đói và sau ăn.
- Hiện tượng kháng insulin tại gan chủ yếu xảy ra sau receptor.
- Thường gặp ở bệnh nhân ĐTD týp 2 có béo và tăng dần theo tuổi.
- Hậu quả cuối cùng là làm giảm sự nhạy cảm của tế bào gan đối với insulin.

– Hậu quả của kháng insulin ở các tổ chức:

+ Tại gan: insulin điều hòa giải phóng glucose từ gan, làm tăng glucose huyết. Insulin hoạt hóa glycogen synthase, ngược lại ức chế glycogen phosphorylase, do vậy tăng dự trữ glycogen tại gan, như vậy tác dụng trực tiếp của insulin tại gan là trên sản xuất glucose. Bệnh nhân ĐTD týp 2 thường tăng đường huyết khi đói, tốc độ giải phóng glucose nội sinh tăng cho dù nồng độ insulin huyết tương khi đói bình thường hay tăng. Hiện tượng tăng đồng thời sản xuất glucose nội sinh, và tăng nồng độ insulin máu là bằng chứng về kháng insulin tại gan. Tăng tân tạo glucose, giải phóng nhiều glucose từ gan thường xảy ra ở bệnh nhân ĐTD. Điều đó chứng tỏ rằng, ở bệnh nhân ĐTD có hiện tượng giảm quá trình oxy hóa glucose, nhưng lại tăng phân hủy glucose theo con đường kỵ khí (anaerobic glycolysis) trong các tổ chức ngoại vi nên sẽ cung cấp quá nhiều các phân tử có 3 phân tử carbon cho gan. Do vậy, kháng insulin trong gan và tổ chức ngoại vi có thể là nguyên nhân của vòng luẩn quẩn, làm cho nồng độ glucose khi đói ngày càng tăng.

+ Tại tổ chức ngoại vi, có thể có một số rối loạn sau:

- Kháng insulin là nguyên nhân làm rối loạn quá trình sử dụng glucose ở các tổ chức ngoại vi. Một số lượng nhỏ glucose được vận chuyển, phosphoryl hóa và chuyển hóa

trong tế bào. Bằng cách sử dụng cùng một lúc các kỹ thuật như, insulin clamp technique, indirect calorimetry, multiple tracers, arterial-venous forearm balance technique cho thấy:

- Hiện tượng vận chuyển glucose và phosphoryl hóa khi đáp ứng với glucose bị rối loạn nặng ở bệnh nhân ĐTD týp 2.
- Không những một số lượng nhỏ glucose được vận chuyển vào trong tế bào, mà quá trình chuyển hóa của glucose đã được phosphoryl hóa cũng bị biến đổi.
- Những bệnh nhân ĐTD týp 2 mức độ bệnh trung bình có hiện tượng giảm tổng hợp glycogen, giảm quá trình oxy hóa glucose, nhưng tăng phân hủy glucose theo đường kỵ khí.

+ Tại tổ chức mỡ: rối loạn chuyển hóa glucose và lipid dưới tác dụng của insulin sẽ gây nên một số biến đổi:

- Thúc đẩy nhanh quá trình phân hủy mỡ, tăng giải phóng acid béo tự do, tác dụng này còn do mất tác dụng ức chế của insulin đối với lipase phụ thuộc insulin.
- Tăng acid béo tự do sẽ làm nặng thêm tình trạng kháng insulin ở gan và tổ chức ngoại vi, tăng tổng hợp VLDL trong gan và giải phóng ra ngoài.
- Tăng lắng đọng mỡ trong gan có tương quan với mức độ kháng insulin, chắc chắn tham gia vào rối loạn tác dụng của insulin.
- Cuối cùng, tăng càng nhiều nồng độ glucose và acid béo tự do trong huyết tương sẽ làm nặng thêm tình trạng kháng insulin thông qua 2 hiện tượng nhiễm độc glucose và nhiễm độc mỡ, gây nên vòng xoắn bệnh lý.

## 2.2. Nguyên nhân

- Nguyên nhân của kháng insulin:

Những yếu tố đưa đến kháng insulin cũng có thể được xem như là nguyên nhân của HCCH vì kháng insulin có liên quan rất chặt với HCCH. Tác dụng chủ yếu nhất của insulin là kích thích hấp thu glucose, nhưng insulin cũng có những tác dụng khác, kích thích và kìm hãm những con đường chuyển hóa khác nhau.

Một trong những con đường chủ yếu đưa đến tình trạng kháng insulin là quá tải lipid trong các tổ chức. Các yếu tố tham gia làm quá tải lipid trong các tổ chức là: béo phì, đặc biệt béo phần trên cơ thể, không hoạt động thể lực, thiếu tích trữ mỡ, các hormon sinh dục nam, tuổi tác và yếu tố di truyền. Ba yếu tố hormon sinh dục nam, tuổi tác và di truyền có thể đưa đến rối loạn tác động của insulin trên các con đường chuyển hóa hơn là thông qua quá tải lipid tổ chức.

– Béo phì và kháng insulin:

Có lẽ nguyên nhân thường gặp nhất của kháng insulin là lượng mỡ quá lớn trong cơ thể, tùy theo mức độ lượng mỡ nhiều ít mà chia ra quá cân hay béo phì. Mỡ cơ thể được tạo nên hầu hết được chuyển hóa thành triglycerid. Triglycerid được hình thành từ các acid béo và glycerol. Ba phân tử acid béo kết hợp với một phân tử glycerol để hình thành một phân tử triglycerid. Triglycerid được tích trữ trong trong tổ chức mỡ. Tổ chức mỡ phân hủy triglycerid và giải phóng acid béo vào máu cung cấp năng lượng cho cơ thể. Ở người gầy, tổng số acid béo giải phóng vào trong máu được điều chỉnh để chúng như là chất cung cấp năng lượng cho cơ thể, và các tổ chức không trở nên quá tải đối với lipid. Người càng béo, càng nhiều acid béo được giải phóng vào trong máu, các tổ chức trở nên quá tải đối với lipid. Như vậy, người béo sẽ tích một số lượng lớn mỡ trong các tổ chức, đặc biệt cơ và gan, cũng như trong bản thân tổ chức mỡ. Tích trữ một lượng lớn mỡ trong các tổ chức sẽ là nguyên nhân đưa đến kháng insulin. Những công trình nghiên cứu gần đây đã ghi nhận, tổ chức mỡ người béo phì cũng giải phóng một số cytokin,

các cytokin này (Leptin, Resistin, TNF alpha, angiotensin II) làm cho tình trạng kháng insulin xấu đi. Đây là vấn đề đang được quan tâm nghiên cứu.

– Không hoạt động thể lực:

Hoạt động thể lực đều sẽ "đốt cháy" một khối lượng lớn mỡ trong tổ chức, sẽ đề phòng được tình trạng kháng insulin. Ngược lại, không hoạt động thể lực, mỡ sẽ được tích lại trong tổ chức, đặc biệt tổ chức cơ, điều đó sẽ là nguy cơ hình thành kháng insulin, béo phì và không hoạt động thể lực làm tăng tình trạng kháng insulin.

– Tích mỡ không bình thường:

Nếu như tổ chức mỡ có thể giữ được mỡ một cách có hiệu quả, sẽ không có hiện tượng giải phóng một lượng lớn acid béo vào trong máu, tổ chức sẽ không quá tải lipid, kháng insulin sẽ không xảy ra. Ngược lại, nếu như tổ chức mỡ không có khả năng duy trì sự ổn định của nó, một số mỡ sẽ bắt đầu tích trong các tổ chức khác, gây nên tình trạng tích mỡ không bình thường.

Béo phần trên cơ thể: tích mỡ vùng bụng thường gặp ở những người có béo phần trên cơ thể, mỡ sẽ được tích lại chủ yếu tổ chức mỡ vùng bụng, mỡ có thể khu trú trong nội tạng (visceral fat) hoặc ngay dưới da (subcutaneous fat), một số lớn acid béo từ mỡ nội tạng được giải phóng vào máu, đưa đến quá tải mỡ trong các tổ chức, đó là nguyên nhân đưa đến tình trạng kháng insulin. Ngược lại, tổ chức mỡ trong phần dưới cơ thể giữ mỡ chặt hơn, hiện tượng quá tải mỡ không xảy ra, và không xảy ra kháng insulin. Tại sao có sự phân bố mỡ như vậy y học hiện nay chưa giải thích được rõ ràng.

– Kháng insulin ở tổ chức mỡ:

Một số người giải phóng một số lớn acid béo từ tổ chức mỡ, làm quá tải lipid, gây nên tình trạng kháng insulin trong tổ chức mỡ. Bình thường, insulin lưu hành trong máu kìm hãm sự

phân giải của lipid trong tổ chức mỡ và giảm giải phóng acid béo. Trong tình trạng kháng insulin ở tổ chức mỡ, nồng độ acid béo tăng cao trong máu, các tổ chức quá tải lipid, do vậy tình trạng kháng insulin càng nặng. Nhiều nghiên cứu đã chứng minh rằng, nhiều bệnh nhân có nồng độ triglycerid trong máu cao có tình trạng kháng insulin trong tổ chức mỡ, những người này có nồng độ acid béo cao không thể giải thích bởi béo phần trên cơ thể, mà trước hết là do quá tải mỡ trong gan đưa đến sản xuất quá nhiều triglycerid giải phóng vào trong máu.

- Loạn dưỡng mỡ (Lipodystrophy):

Loại thứ ba về sự thiếu hụt tích trữ mỡ xảy ra ở những bệnh nhân thiếu tổ chức mỡ. Ở những người này, không có đầy đủ tổ chức mỡ để tích trữ toàn bộ mỡ đưa vào cơ thể từ thức ăn. Như vậy, một số lượng lớn mỡ đi vào trong tổ chức, đặc biệt tổ chức cơ và gan, những tổ chức quá tải mỡ này sẽ xảy ra tình trạng kháng insulin.

Sự thiếu hụt tổ chức mỡ gọi là loạn dưỡng mỡ. Có ba thể loạn dưỡng mỡ:

+ Thể thứ nhất: là thể loạn dưỡng mỡ toàn bộ, bẩm sinh, di truyền (congenital generalized lipodystrophy), đặc trưng bởi mất hầu như toàn bộ tổ chức mỡ. Cơ sở di truyền của thể rối loạn này đã được xác định, khu trú chromosom của nó cũng đã được xác định. Những bệnh nhân bị rối loạn kiểu này có tình trạng kháng insulin cực kỳ nặng.

+ Thể thứ hai: là thể loạn dưỡng mỡ gia đình từng phần (familial partial lipodystrophy). Đặc trưng là mất tổ chức mỡ dưới da (subcutaneous adipose tissue). Mỡ cũng có thể tích lại trong các tổ chức và kháng insulin có thể xảy ra.

+ Cuối cùng, những bệnh nhân AIDS điều trị bằng các loại thuốc ức chế protease cũng xảy ra loạn dưỡng mỡ, chủ yếu là mất mỡ dưới da, có hình ảnh lâm sàng tương tự như loạn dưỡng mỡ gia đình từng phần, kể cả tình trạng kháng insulin nặng.

- Các hormon:

+ Androgen (hormon sinh dục nam)

Hormon sinh dục nam có ảnh hưởng đến chuyển hóa của tổ chức mỡ. Ở nam giới, tổ chức mỡ tập trung chủ yếu phần trên cơ thể và có xu hướng béo bụng. Như vậy, ở mức độ nào đó, hormon nam tạo nên thể rối loạn tích mỡ, béo phần trên cơ thể và giải phóng một số lượng lớn acid béo, tích mỡ trong tổ chức cơ và gan. Nam giới có xu hướng bị kháng insulin nhiều hơn nữ, mỡ tập trung chủ yếu ở phần trên cơ thể; ngược lại, ở phụ nữ, mỡ trải đều toàn thân. Một số phụ nữ có nồng độ androgen cao bất thường, những người này thường có đa u nang buồng trứng (polycystic ovary), béo tập trung ở phần trên cơ thể, và phát sinh tình trạng kháng insulin.

+ Hormon vỏ thượng thận (corticosteroid), các hormon giống cortisol (cortisone-like hormones).

Các corticosteroid được tiết ra từ tuyến thượng thận, là yếu tố gây kháng insulin mạnh. Trên lâm sàng, cường tiết corticosteroid biểu hiện bằng bệnh Cushing, bệnh nhân có những triệu chứng kháng insulin và có thể bị bệnh ĐTD tít 2. Những bệnh nhân điều trị bằng corticoid cũng có tình trạng kháng insulin, nguyên nhân chưa hiểu được đầy đủ, có thể là do tác dụng của corticoid trên tổ chức mỡ. Bệnh nhân sử dụng quá nhiều corticoid sẽ có béo phần trên cơ thể do rối loạn tích mỡ, corticosteroid cũng gây nên rối loạn các đường tín hiệu của insulin. Một số nhà nghiên cứu cho rằng, rối loạn chuyển hóa corticosteroid là nguyên nhân phát sinh béo phần trên cơ thể và kháng insulin ở người.

- Tuổi: kháng insulin tăng lên theo tuổi, có nhiều nguyên nhân:

+ Khối lượng cơ càng giảm khi tuổi càng tăng, cơ là vị trí tác động chủ yếu của insulin, giảm khối cơ sẽ giảm sử dụng

glucose toàn phần. Điều này càng cần phải quan tâm nhất là những người có thói quen ngồi nhiều, không hoạt động thể lực.

+ Tỷ lệ phân trăm mỡ cơ thể tăng theo tuổi, người già có tỷ lệ phân trăm mỡ cơ thể cao hơn ngay cả khi chỉ số khối cơ thể (BMI) không thay đổi. Tổ chức mỡ nhiều giảm khối lượng cơ là nguyên nhân làm tăng tình trạng kháng insulin ở người già.

+ Có khả năng tuổi tác làm giảm hiệu quả của các đường tín hiệu insulin.

- Di truyền:

Tính chất quan trọng của di truyền trong phát triển tình trạng kháng insulin đã rất được nhấn mạnh bởi cách đáp ứng insulin khác nhau của các quần thể với hiệu biết còn hạn chế. Mức độ cao nhất kháng insulin ở những người nguồn gốc Nam Á (South Asian). Trong quần thể người Caucasian cũng có các hình thái khác nhau về kháng insulin, do mắc phải, do sự khác nhau về dinh dưỡng, cân nặng, hoạt động thể lực, tuổi tác và tình trạng các hormon. Tuy nhiên, bên cạnh những sự khác nhau đó, sự khác nhau về di truyền cũng có thể ảnh hưởng đến tính nhạy cảm insulin. Gần đây, người ta đã tập trung chú ý nghiên cứu về cơ sở di truyền của tình trạng kháng insulin, một số gen ứng cử cũng đã được đề nghị, nhưng chưa được chứng minh.

Tỷ lệ kháng insulin khác nhau giữa các quần thể. Hai quần thể được quan tâm là những người có nguồn gốc châu Phi và Đông Á. Có những bằng chứng cho thấy những quần thể này không có cơ sở chủng tộc (racial) về kháng insulin, cũng chưa có những nghiên cứu đầy đủ về đáp ứng insulin cơ bản (baseline insulin responsiveness). Ngược lại, người da đỏ (Native Americans) hình như có cơ sở cao di truyền về kháng insulin. Một vài nghiên cứu đã tiến hành để xác định nguyên nhân kháng insulin ở những người da đỏ, tuy nhiên đã không xác định được gen chủ yếu chịu trách nhiệm kháng insulin trong quần thể này.

- Kháng insulin thường đi cùng những tình trạng sau đây:
- + HCCH.
- + Béo phì.
- + Có thai.
- + Nhiễm khuẩn hoặc bị bệnh nặng.
- + Stress.
- + Tăng cortisol máu do đang sử dụng steroid, hay hội chứng Cushing.
- + Heamatochromatosis.
- + Một số thuốc như rifampicin, isoniazid, olanzapine, risperidone, progesterones, một số thuốc chống retrovirut (antietrovirals), có thể alcohol, methadone.
- + Di truyền: đột biến receptor của insulin, rối loạn lipid gia đình từng phần (familial partial lipodystrophy).
- Một số bệnh nội khoa kết hợp với kháng insulin:
- + Bệnh ĐTD týp 2: kháng insulin xuất hiện trước khi phát hiện bệnh ĐTD týp 2. Nhìn chung khi đã có kháng insulin, cuối cùng sẽ phát sinh bệnh ĐTD týp 2. Nồng độ glucose và insulin huyết tương bình thường trong nhiều năm, sau đó, ở một thời điểm nào đó sẽ phát sinh kháng insulin. Vào thời điểm này thường có kết hợp tăng nồng độ insulin máu, béo trung tâm, rối loạn chuyển hóa lipid và/hoặc tăng HA, khi các rối loạn này đi cùng sẽ được gọi là HCCH.
- + Gan nhiễm mỡ (fatty liver). Tình trạng gan nhiễm mỡ liên quan rất chặt với kháng insulin. Tích mỡ trong gan chúng tỏ rối loạn kiểm soát lipid thường xảy ra cùng với kháng insulin. Bệnh có thể có những mức độ khác nhau từ nhẹ đến nặng. Những nghiên cứu gần đây ghi nhận, gan nhiễm mỡ có thể đưa đến xơ gan, ung thư gan.
- + Xơ vữa động mạch.



- + Tổn thương ngoài da.
  - Bệnh gai đen (acanthosis nigricans). Bệnh liên quan đến dùng mỹ phẩm, thường liên quan rất chặt với kháng insulin, xuất hiện những vùng đen trên da nhất là những nếp gấp ở cổ, nách, chân lông cánh tay. Cơ chế bệnh sinh chưa rõ.
  - Những chùm lông da (skin tags). Những chùm lông da thường gặp với tỷ lệ cao ở người có kháng insulin, là tình trạng bệnh lý thường gặp, lành tính, gồm những mảng da lồi. Những chùm lông có thể thay đổi hoàn toàn mảng da trong khi xuất hiện, chúng có thể trơn hoặc không đều, lồi đầy bất màu hoặc nhiễm sắc tố.
  - Rối loạn sinh sản ở phụ nữ (Reproductive abnormalities in women): khó rụng trứng, khó có thai, rối loạn kinh nguyệt, hoặc mất kinh. Chưa rõ về rối loạn sinh sản ở nam giới có kháng insulin.
  - Bệnh buồng trứng đa nang (polycystic ovary disease): là bệnh liên quan đến nội tiết, xảy ra ở phụ nữ trẻ tuổi, biểu hiện bằng: rối loạn, hoặc không có kinh nguyệt, béo phì, mọc nhiều lông.
  - Cường tiết các hormon sinh dục nam (Hyperandrogens): nồng độ hormon nam giới cao được tiết ra từ buồng trứng có thể gặp trong kháng insulin. Cường tiết hormon sinh dục nam có thể có vai trò trong cơ chế bệnh sinh bệnh buồng trứng đa nang. Nguyên nhân chưa rõ, nhưng có thể kháng insulin là nguyên nhân làm rối loạn tiết hormon của buồng trứng.
  - Rối loạn sự phát triển: Insulin là một hormon đồng hóa, do vậy có tác dụng trên sự phát triển thông qua một yếu tố trung gian là insulin-like-growth factor, bệnh nhân phát triển chiều cao hàng năm, người thô kệch.

- Những người có nguy cơ bị kháng insulin:
- + Quá cân, BMI trên 25 kg/m<sup>2</sup>.
- + Vòng eo trên 90cm đối với nam, trên 80cm đối với nữ.
- + Tuổi trên 40.
- + Thành viên trong gia đình bị ĐTD týp 2, tăng HA, VXDM.
- + Bị ĐTD thai kỳ.
- + Có các thành phần trong HCCH như tăng HA, tăng triglycerid máu, giảm HDL.C, hoặc VXDM.
- + Bị bệnh buồng trứng đa nang.
- + Bị bệnh gai đen.
- + Một số chủng tộc như người da đỏ, người Mỹ gốc châu Phi, gốc châu Á, gốc Latin.

### 2.3. Chẩn đoán

Các xét nghiệm thăm dò:

- Định lượng nồng độ insulin khi đói.
- Nghiệm pháp dung nạp glucose đường uống (OGTT). Nghiệm pháp này áp dụng để chẩn đoán bệnh ĐTD. OGTT có thể bình thường hoặc rối loạn vừa phải khi kháng insulin còn nhẹ, thường tăng nồng độ glucose pha sớm, chứng tỏ mất đỉnh sau ăn (postprandial peak) của tiết insulin. Kéo dài nghiệm pháp (hơn vài giờ) có thể đưa đến hạ đường huyết do tiết insulin quá mức sau suy giảm đáp ứng insulin sau ăn sinh lý.
- Đánh giá tình trạng kháng insulin:
  - + Nghiệm pháp kẹp đẳng đường tăng insulin máu (hyperinsulinemic euglycemic clamp). Tiêu chuẩn vàng để xác định tình trạng kháng insulin là xét nghiệm kẹp đẳng đường tăng insulin huyết. Sở dĩ gọi như vậy là vì nó đo tổng số glucose cần để bù khi nồng độ insulin tăng mà không gây nên hạ đường

huyết. Xét nghiệm ít khi được làm trong bệnh viện, nhưng lại là xét nghiệm chính trong các phòng nghiên cứu để đánh giá tác dụng của một số thuốc khác nhau.

Xét nghiệm được tiến hành trong khoảng 2 giờ. Qua tĩnh mạch ngoại vi, insulin được truyền từ 10-120 mU/m<sup>2</sup>/phút. Để bù khi truyền insulin, glucose 20% được truyền vào để duy trì nồng độ glucose huyết tương giữa 5 và 5,5mmol/l. Tốc độ truyền glucose được xác định bằng kiểm tra đường huyết cứ 5 - 10 phút /lần. Truyền insulin liều thấp là để đánh giá sự đáp ứng của gan, ngược lại, truyền insulin liều cao là để đánh giá tác động của insulin ở ngoại vi (như tổ chức cơ, mỡ). Tốc độ truyền glucose trong 30 phút cuối của xét nghiệm xác định tính nhạy cảm của insulin (insulin sensitivity). Nếu như nồng độ cao (7,5mg/phút hoặc cao hơn) là cần thiết chứng tỏ người bệnh có nhạy cảm insulin. Nồng độ rất thấp (4,0mg/phút hoặc thấp hơn), chứng tỏ cơ thể có kháng với tác động của insulin. Nồng độ glucose giữa 4,0 và 7,5mg/phút là kết quả không xác định, ghi nhận có tình trạng rối loạn dung nạp glucose, một dấu hiệu sớm của kháng insulin.

Kỹ thuật cơ bản này có thể tăng giá trị khi sử dụng glucose đánh dấu (glucose tracer), glucose có thể được ghi nhãn hoặc là nguyên tử ổn định (stable atome), hoặc nguyên tử hoạt tính phóng xạ (radioactive). Các chất đánh dấu thường được sử dụng là 3 - 3H glucose (radioactive), 6,6 2H - glucose (stable) và 1 - 13C glucose (stable). Trước khi bắt đầu giai đoạn tăng insulin huyết, truyền chất đánh dấu 3h cho phép đánh giá tốc độ nền sản xuất glucose. Trong thời gian kẹp, nồng độ đánh dấu trong huyết tương cho phép tính chuyển hóa glucose kích thích tiết insulin của toàn cơ thể, cũng như sản xuất glucose của cơ thể (như sản xuất glucose nội sinh).

+ Xét nghiệm kìm hãm insulin sửa đổi (modified insulin suppression test).

Một cách khác để đánh giá kháng insulin là xét nghiệm tìm hãm insulin sửa đổi được Gerald Reaven đưa ra ở Trường Đại học Stanford. Kết quả xét nghiệm này tương quan tốt với kết quả xét nghiệm kẹp đường tăng insulin máu với rất ít sai số liên quan số tính toán.

Bệnh nhân khởi đầu cho tiêm 25mcg sandostatin trong 5ml nước muối sinh lý trong thời gian từ 3-5 phút, như là bolus khởi đầu. Sau đó sẽ tiếp tục truyền bằng đường tĩnh mạch sandostatin liều 0,27mcg/m<sup>2</sup>/phút để tìm hãm insulin nội sinh và tiết glucose. Truyền insulin và dung dịch glucose 20% với tốc độ 32 và 267mg/m<sup>2</sup>/phút tương ứng. Nồng độ glucose máu được kiểm tra ở các thời điểm 0, 30, 60, 90, và 120 phút. Cứ 10 phút trong 30 phút cuối của xét nghiệm kiểm tra một lần. 4 giá trị cuối cùng được chia trung bình để xác định tình trạng ổn định glucose huyết tương (steady state plasma glucose - SSPG). Những người có SSPG > 150mg/dl được xem có kháng insulin.

+ Xét nghiệm thay thế khác: vì những khó khăn phức tạp khi làm xét nghiệm kẹp (nguy hiểm nhất là hạ đường huyết trong một số trường hợp), một số xét nghiệm thay thế đã được đưa ra để đơn giản hơn trong đánh giá kháng insulin. Trước hết là Homeostatic Model Assessment (HOMA), và phương pháp gần đây là QUICKI (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index). Cả hai phương pháp này sử dụng nồng độ insulin và glucose khi đói để đánh giá kháng insulin, cả hai đều có tương quan vừa với kết quả nghiệm pháp kẹp.

## 2.4. Điều trị

Điều trị kháng insulin có 2 cách tiếp cận: giảm nhu cầu đối với insulin và làm tăng tính nhạy cảm của insulin. Để làm được hai yêu cầu trên cần áp dụng những biện pháp sau đây:

- Thay đổi lối sống: nhu cầu đối với insulin có thể giảm nhờ thay đổi chế độ ăn, đặc biệt carbohydrat trong chế độ ăn. Carbohydrat được hấp thu vào cơ thể sau khi được chuyển hóa thành các loại đường. Một số carbohydrat được chuyển hóa và hấp thu nhanh hơn, loại này làm cho chỉ số đường trong máu cao, làm tăng nồng độ glucose máu nhanh hơn, đòi hỏi tụy phải tiết lượng insulin nhiều hơn để kiểm soát glucose máu, cân bằng nội môi. Một số carbohydrat có chỉ số đường cao làm tăng nhanh nồng độ glucose máu như: bánh mì trắng, các sản phẩm ngũ cốc không tinh chế, khoai tây nghiền, khoai tây ngũ cốc,...). Một số thức ăn có chỉ số đường thấp như những thực phẩm có thành phần chất xơ cao như bánh mì ngũ cốc toàn phần và gạo lứt,...

Một số nghiên cứu đã chứng minh rằng, giảm cân, thể dục thể hình làm tăng tốc độ hấp thu của tế bào cơ đối với glucose trong máu, kết quả là cải thiện sự nhạy cảm của tế bào đối với insulin, thay đổi chế độ ăn hợp lý, luyện tập thể lực sẽ làm giảm sự phát triển bệnh ĐTD tít 2.

- Điều trị bằng thuốc để làm tăng tính nhạy cảm của insulin. Các thuốc điều trị bệnh ĐTD tít 2 như metformin và nhóm thiazolidindion (TZD) cũng được áp dụng điều trị kháng insulin.

+ Metformin (Glucophage) là thuốc điều trị bệnh ĐTD tít 2, nó có hai cơ chế tác động để kiểm soát đường huyết: ngăn chặn gan giải phóng glucose vào trong máu và làm tăng nhạy cảm của tổ chức cơ và mỡ đối với insulin, do vậy các tổ chức này sẽ chuyển hóa glucose nhiều hơn từ máu, vì tác dụng này metformin làm giảm nồng độ insulin trong máu. Công trình DPP nghiên cứu tác dụng của metformin cùng với chế độ ăn và tập luyện thể lực để đề phòng bệnh ĐTD ở người kháng insulin. Metformin làm giảm phát triển bệnh ĐTD tít 2 - 31%, metformin là thuốc an toàn và hợp lý khi điều trị cho quần thể thích hợp, mặc dù thuốc thường có những tác dụng không mong

muốn trên cơ quan tiêu hóa, nhưng nói chung thuốc dung nạp tốt.

+ Acarbose (Precose): công trình STOP NIDDM (Study to prevent Non-insulin Dependent diabetes Mellitus) nghiên cứu những người có kháng insulin được điều trị bằng acarbose cho thấy acarbose làm giảm phát triển bệnh ĐTD tít 25%.

- Thiazolidindion: công trình TRIPOD nghiên cứu tác dụng của troglitazon ở bệnh nhân bị ĐTD thai kỳ, giảm 25% phát triển ĐTD. TZD là nhóm thuốc có tác dụng làm tăng nhạy cảm insulin ở các tổ chức, liên quan với tình trạng kháng insulin, đây là loại thuốc có nhiều triển vọng trong điều trị kháng insulin, HCCH, ĐTD tít 2.

### 3. HỘI CHỨNG CHUYỂN HÓA

Hội chứng chuyển hóa (HCCH) là sự phối hợp nhiều rối loạn nội khoa, làm tăng nguy cơ đối với bệnh tim mạch và ĐTD (ĐTD) tít 2. Hội chứng này đã và đang ảnh hưởng tới một số lớn bệnh nhân dưới dạng nhóm rối loạn. Trong một vài nghiên cứu tại Mỹ, tỷ lệ hội chứng này đã điều chỉnh lên tới 25%.

HCCH được gọi bằng những tên khác nhau như: hội chứng (chuyển hóa) X, hội chứng kháng insulin, hội chứng Reaven hoặc CHAOS (Australia).

#### 3.1. Lịch sử

Cụm từ " Hội chứng chuyển hóa " được sử dụng sớm nhất vào những năm 50 thế kỷ XX, nhưng được đưa vào sử dụng thường xuyên vào cuối những năm 70 để mô tả sự phối hợp các yếu tố nguy cơ khác nhau đối với bệnh ĐTD. Các yếu tố nguy cơ này đã được nhấn mạnh từ rất sớm, vào những năm 20.

Năm 1947, một thầy thuốc ở thành phố Marseilles (Pháp) Dr. Jean Vague đã có quan sát rất lý thú rằng, béo phân trên

cơ thể hình như là tiền triệu của ĐTD, vữa xơ động mạch, gút và sỏi.

Avogaro, Crepaldi và cộng sự đã mô tả 6 BN béo vừa phải bị ĐTD, tăng cholesterol máu và tăng triglycerid, tất cả những rối loạn này sẽ được cải thiện khi BN ăn chế độ ăn giảm carbohydrate, thấp calori.

Năm 1977, Haller đã sử dụng cụm từ "metabolic syndrome" (HCCH) để liên kết các rối loạn béo phì, ĐTD, tăng lipoprotein máu, tăng acid uric máu và gan nhiễm mỡ khi mô tả tác dụng của các yếu tố nguy cơ đối với vữa xơ động mạch.

Cũng trong năm này Singer sử dụng cụm từ HCCH để liên kết các rối loạn như béo phì, gút, ĐTD, và tăng HA với tăng lipoprotein máu.

Trong 2 năm 1977 và 1978, Dr. Gerald B. Phillips đã phát triển khái niệm cho rằng, các yếu tố nguy cơ đối với nhồi máu cơ tim cũng xảy ra trong một thể được gọi là "chùm các rối loạn" (constellation of abnormalities), như rối loạn dung nạp glucose, tăng insulin máu, tăng lipid máu (tăng cholesterol, tăng triglycerid máu) và tăng HA. Tất cả không chỉ kết hợp với bệnh tim, mà còn liên quan với tuổi, béo phì và nhiều tình trạng lâm sàng khác. Tác giả này nhấn mạnh, có thể có một yếu tố liên kết cơ bản, xác định được yếu tố này sẽ đưa đến khả năng dự phòng được bệnh tim mạch, yếu tố đó là các hormon sinh dục (sex hormones).

Năm 1988, trong bài giảng của mình về Banting, Dr. Gerald Reaven đã đề nghị kháng insulin như là yếu tố chủ yếu trong các "chùm rối loạn" này, và đặt tên hội chứng X. Reaven đã không tính đến béo trung tâm, mà nó đã được xem như là yếu tố chủ yếu, như là một phần của hội chứng này.

Các cụm từ "Hội chứng chuyển hóa", "Hội chứng kháng insulin" và "Hội chứng X" hiện nay được sử dụng một cách đặc

biệt để xác định chùm các rối loạn làm tăng nguy cơ phát triển bệnh ĐTD tít 2 và bệnh vữa xơ động mạch (như bệnh tim và đột quy). Y văn hiện nay phổ cập dùng cụm từ "Hội chứng chuyển hóa".

### 3.2. Các dấu hiệu và triệu chứng

- Tăng đường huyết khi đói. ĐTD tít 2, hoặc rối loạn đường huyết lúc đói, rối loạn dung nạp glucose, hoặc kháng insulin.
- Tăng HA.
- Béo trung tâm (béo nội tạng, béo hình quả táo), quá cân và mỡ tích trữ chủ yếu vùng bụng.
- Giảm HDL cholesterol.
- Tăng triglycerid.
- Tăng acid uric máu.

Những triệu chứng và bệnh kết hợp: gan nhiễm mỡ (đặc biệt những người béo) tiến triển thành bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu, hội chứng buồng trứng đa nang, Hemochromatosis và Acanthosis nigricans.

### 3.3. Chẩn đoán

• *Tiêu chuẩn của WHO (1999)*: tiêu chuẩn của Tổ chức Y tế thế giới (WHO) đòi hỏi có ĐTD, rối loạn dung nạp glucose, rối loạn đường huyết khi đói hoặc kháng insulin và có 2 trong những rối loạn sau đây:

- Tăng HA.
- Rối loạn lipid máu: triglycerid (TG)  $\geq 1,695\text{mmol/l}$  và/ hoặc HDL.C  $\leq 0,9\text{mmol/l}$  (nam),  $\leq 1,0\text{mmol/l}$  (nữ).
- Béo trung tâm: tỷ số eo/hông  $> 0,90$  (nam),  $> 0,85$  (nữ), và/ hoặc chỉ số khối cơ thể  $> 30\text{kg/m}^2$ .



- Microalbumin niệu, tỷ lệ bài xuất albumin nước tiểu  $\geq 20\text{mg/phút}$  hoặc albumin / creatinin  $\geq 30\text{mg/g}$ .

• *Tiêu chuẩn của EGIR (1999)* (European Group for the study of insulin resistance): đòi hỏi có kháng insulin được xác định bằng 25% trên giá trị insulin lúc đói trong số những người không bị ĐTĐ và  $\geq$  hai tiêu chuẩn sau đây:

- Béo trung tâm: vòng eo  $\geq 94\text{cm}$  (nam),  $\geq 80\text{cm}$  (nữ).

- Rối loạn lipid máu: TG  $\geq 2.0\text{mmol/l}$  và/ hoặc HDL.C  $< 1,0\text{mmol/l}$ , hoặc đang điều trị thuốc rối loạn lipid máu.

- Tăng HA  $\geq 140/ 90\text{mmHg}$ , hoặc đang điều trị thuốc hạ HA.

- Glucose máu khi đói  $\geq 6,10\text{mmol/l}$ .

• *Tiêu chuẩn của NCEP (2001)*: đòi hỏi có ít nhất 3 trong những tiêu chuẩn sau đây:

- Béo trung tâm: vòng eo  $\geq 120\text{cm}$  (nam),  $\geq 88\text{cm}$  (nữ)

- Rối loạn lipid máu: TG  $\geq 1,695 \text{ mmol/l}$  (150 mg/dl), HDL.C  $< 40 \text{ mg/dl}$  (nam),  $< 50 \text{ mg/dl}$  (nữ).

- HA  $\geq 130 / 85\text{mmHg}$ .

- Glucose máu khi đói  $\geq 6,1\text{mmol/l}$  (110mg/dl).

• *Tiêu chuẩn của hội tim Hoa Kỳ* có cập nhật tiêu chuẩn NCEP. Để đơn giản hơn, Hội tim Hoa Kỳ đã đưa ra bảng tiêu chuẩn:

- Tăng vòng eo  $\geq 102\text{cm}$ , nam,  $\geq 88\text{cm}$ , nữ.

- Tăng TG  $\geq 150\text{mg/dl}$ .

- Giảm HDL.C, nam  $< 40\text{mg/dl}$ , nữ  $< 50\text{mg/dl}$ .

- Tăng HA  $\geq 130/ 85\text{mmHg}$ , hoặc đang điều trị thuốc hạ HA.

- Tăng glucose khi đói  $\geq 100\text{mg/dl}$  (5,6mmol/l), hoặc đang sử dụng thuốc hạ đường huyết.

• *Tiêu chuẩn của Liên đoàn ĐTD quốc tế (IDF) 2005*: đòi hỏi phải có béo phì trung tâm + bất kỳ 2 trong 4 yếu tố sau đây:

- Tăng triglycerid máu 150mg/dl (1,7mmol/l) hoặc có điều trị thuốc hạ triglycerid máu.

- Giảm HDL.C < 40mg/dl (1,03mmol/l) đối với nam.

< 50mg/dl (1,29 mmol/l) đối với nữ.

Hoặc có điều trị tình trạng rối loạn này.

- Tăng HA  $\geq$  130 / 85mmHg, hoặc đã được chẩn đoán và điều trị tăng HA trước đó.

- Tăng glucose máu khi đói. Glucose máu lúc đói  $\geq$  100mg/dl (5,6mmol/l), hoặc đã được chẩn đoán ĐTD tít 2 trước đó. Nếu glucose máu > 100mg/dl hay 5,6mmol/l, nên làm nghiệm pháp dung nạp glucose đường uống, nhưng không phải nhất thiết phải làm để xác định sự hiện diện của HCCH.

Lưu ý: Nếu BMI > 30kg/m<sup>2</sup> có thể xem là đã có béo phì trung tâm mà không cần phải đo vòng bụng.

Béo phì trung tâm được xác định bằng đo vòng bụng, được đánh giá theo chủng tộc, theo bảng dưới đây:

**Bảng 6.3.** Giá trị chu vi vòng bụng riêng cho từng chủng tộc.

Quốc gia/ chủng tộc	Giới	Chu vi vòng bụng
Châu Âu: ở Hoa Kỳ, giá trị theo ATPIII có thể tiếp tục được sử dụng trong các mục đích lâm sàng.	Nam	> 94cm
	Nữ	> 80cm
Nam Á: dựa trên số liệu của người Trung Quốc, Malayxia, Ấn Độ thuộc châu Á.	Nam	> 90cm
	Nữ	> 80cm
Trung Quốc	Nam	> 90cm
	Nữ	> 80cm
Nhật Bản	Nam	> 90cm
	Nữ	> 80cm

### 3.4. Nguyên nhân sinh bệnh

Nguyên nhân của HCCH là một tập hợp phức tạp, và chỉ xác định được một phần. Hầu hết BN là người lớn, béo phì và có kháng insulin ở những mức độ khác nhau. Những yếu tố quan trọng nhất là: tuổi tác, di truyền, lối sống (hoạt động thể lực, dinh dưỡng). Người ta đang thảo luận, liệu có phải béo phì hay kháng insulin là nguyên nhân của HCCH, hay do sản xuất quá nhiều các sản phẩm chuyển hóa.

Nhiễm khuẩn hệ thống: một số markers viêm (như C-reactive protein) thường tăng, cũng như fibrinogen, interleukin 6 (IL6), tumor necrosis factor- alpha (TNF $\alpha$ ) và nhiều yếu tố khác đều tăng. Một số tác giả nhấn mạnh vai trò của stress oxy hóa làm thay đổi các nguyên nhân kể cả fructose trong chế độ ăn trung gian làm tăng acid uric máu.

#### – Sinh lý bệnh:

Phát triển mỡ nội tạng (visceral fat), tiếp theo là các tế bào mỡ (adipocytes) của mỡ nội tạng tăng tiết, làm tăng nồng độ TNF $\alpha$  trong huyết tương và biến đổi nồng độ một số các hormon khác do tế bào mỡ tiết ra như adiponectin, resistin, PAI-1). TNF $\alpha$  đã được chứng minh không chỉ là nguyên nhân sản xuất các cytokin gây viêm, mà còn có thể là yếu tố kích hoạt (trigger) tín hiệu tế bào bằng cách tương tác với TNF $\alpha$  receptor, có thể là nguyên nhân kháng insulin.

Trong thực nghiệm, những con chuột cho ăn chế độ ăn trong đó 1/3 là sucrose đã được coi như là mô hình phát triển HCCH, vì sucrose trước hết làm tăng trong máu triglycerid gây tăng mỡ nội tạng, cuối cùng gây nên tình trạng kháng insulin. Sự tiến triển từ mỡ nội tạng đến tăng TNF $\alpha$  đến kháng insulin song song với sự phát triển HCCH ở người.

### 3.5. Hội chứng chuyển hóa và một số vấn đề liên quan

#### 3.5.1 Hội chứng chuyển hóa như là yếu tố nguy cơ đối với bệnh mạch vành tim

Bệnh mạch vành tim (BMVT) là tình trạng được biểu hiện trên lâm sàng bằng cơn nhồi máu cơ tim (NMCT), hoặc cơn đau thắt ngực (CĐTN), nguyên nhân là do hẹp, cứng các động mạch vành (do vữa xơ động mạch - VXĐM). Một trong những hình ảnh đầu tiên của VXĐM là tích tụ cholesterol trong thành động mạch vành. Các yếu tố nguy cơ đối với BMVT cũng là nguyên nhân cơ bản của VXĐM. Có 3 nguyên nhân chính gây VXĐM vành, cùng một số nguyên nhân phụ. Nguyên nhân chính là: tăng LDL.C, hút thuốc và HCCH, trong số đó, tăng LDL.C là nguyên nhân hàng đầu gây VXĐM. Khi nồng độ LDL trong máu tăng, tình trạng VXĐM được bắt đầu và tiến triển một cách ổn định. Hơn nữa, khi tăng LDL, thì hút thuốc và HCCH sẽ làm tăng thêm tác dụng gây hại của LDL.

HCCH là một tập hợp của nhiều dấu hiệu và triệu chứng xảy ra trên một người, là một nhóm các yếu tố nguy cơ riêng biệt và đều có tác dụng làm tăng nguy cơ đối với BMVT. Các yếu tố nguy cơ chuyển hóa lập nên hội chứng này như: tăng triglycerid, LDL nhỏ đặc, giảm HDL, tăng HA, xu hướng tăng đông (thrombosis) và viêm mạn tính. Mỗi một yếu tố nguy cơ của HCCH hình như đều có tác dụng thúc đẩy quá trình VXĐM. Tuy nhiên, liên quan của mỗi một yếu tố nguy cơ đối với VXĐM lại là một phức hợp và chưa hiểu biết đầy đủ. Nhưng điều rõ ràng là các yếu tố nguy cơ này thúc đẩy sự phát triển VXĐM xảy ra khi tăng LDL. Khi nồng độ LDL rất thấp, các yếu tố nguy cơ của HCCH có tác dụng rất ít trong quá trình hình thành VXĐM, nhưng khi nồng độ LDL tăng, các yếu tố nguy cơ khác sẽ trở nên tăng tác dụng gây VXĐM.

### 3.5.2. Hội chứng chuyển hóa và bệnh ĐTD týp2

Rất nhiều người bị HCCH có thể sẽ bị bệnh ĐTD týp 2. Hầu hết BN ĐTD týp 2 có 2 rối loạn chuyển hóa làm tăng glucose máu dần dần đưa đến ĐTD. Rối loạn đầu tiên là kháng insulin, rối loạn thứ hai là thiếu tiết insulin của tuyến tụy. Insulin cần thiết cho sự hấp thu glucose của các tổ chức của cơ thể, tổ chức sử dụng glucose chủ yếu là cơ, mặc dù các tổ chức khác cũng sử dụng glucose. Insulin làm tăng hấp thu glucose trong hầu hết các tổ chức, trừ não. Não sử dụng glucose không cần insulin. Insulin được tế bào beta tụy tiết, nếu như mất chức năng toàn bộ tế bào beta sẽ xảy ra bệnh ĐTD týp1. Tuy nhiên, ngay cả khi insulin được tiết đầy đủ bình thường, việc sử dụng glucose ở tổ chức có thể bị rối loạn nếu như có tình trạng kháng insulin. Týp 2 ĐTD xảy ra khi kháng insulin kết hợp với thiếu nhẹ hoặc vừa phải tiết insulin của tụy.

Như vậy, kháng insulin là một rối loạn trong chuyển hóa của các tổ chức liên quan đến tác dụng của insulin kích thích hấp thu và sử dụng glucose. Kháng insulin thường có trước khi xảy ra bệnh ĐTD týp 2 nhiều năm. Có sự liên kết rất chặt giữa kháng insulin và các yếu tố nguy cơ của HCCH. Thực chất của sự liên kết này chưa được hiểu đầy đủ. Một yếu tố có vai trò quan trọng đối với tình trạng kháng insulin là quá tải mỡ (lipid) trong tổ chức. BN có kháng insulin thường có tăng nồng độ acid béo tự do được giải phóng từ tổ chức mỡ (adipose tissue). Khi acid béo quá nhiều, đi vào trong tổ chức cơ, là nguyên nhân sẽ xảy ra kháng insulin. Nhiều yếu tố có thể tham gia vào cơ chế sinh bệnh kháng insulin, nhưng quá tải lipid trong tổ chức có lẽ là yếu tố chính. Quá tải như vậy theo những con đường khác nhau hình như là nguyên nhân gây ra các yếu tố nguy cơ động mạch vành của HCCH.

Khi người có tình trạng kháng insulin, tiết insulin tăng và sẽ chuyển sang kháng insulin. Như vậy, trong tình trạng có kháng insulin, nồng độ insulin trong máu cao, hậu quả là

insulin đưa glucose vào trong tế bào nhiều hơn ngăn không tăng glucose máu (giai đoạn còn bù). Ngoài ra, nồng độ insulin tăng trong máu sẽ kìm hãm tổ chức mỡ giải phóng acid béo. Khi giữ được mỡ trong tổ chức mỡ nhờ nồng độ insulin cao cũng làm giảm kháng insulin do giảm quá tải lipid trong các tổ chức.

Tuổi càng cao càng giảm khả năng tiết insulin. Tốc độ giảm cũng khác nhau, một số người tốc độ giảm rất nhanh so với người khác. Khi tiết insulin giảm tới mức không thể vượt qua được tình trạng kháng insulin, nồng độ glucose trong máu sẽ tăng (giai đoạn mất bù), khi nồng độ glucose vượt quá 126mg/dl lúc đói, người này đã bị ĐTD typ 2. Một số người chuyển sang ĐTD nhanh hơn do tế bào beta tụy của họ đáp ứng kém hơn đối với tình trạng kháng insulin.

### **3.5.3. Hội chứng chuyển hóa và kháng insulin**

– Vai trò sinh học của insulin:

Vị trí tác động chủ yếu của insulin là những cơ quan sử dụng năng lượng của cơ thể như hệ cơ xương, tổ chức mỡ và gan. Tác động của insulin bắt đầu bằng sự gắn kết nó với cơ quan tiếp nhận insulin (insulin receptor), là glycoprotein xuyên màng (transmembrane glycoprotein) có hoạt tính protein tyrosine kinase. Hoạt hóa tyrosine kinase của receptor đưa đến tự phosphoryl hóa bản thân receptor cũng như phosphoryl hóa các protein khác. Những protein trong thứ tự sắp xếp của receptor là "docking proteins". Các cơ chất của receptor tiếp nhận insulin (insulin receptor substrates) là IRS-1 và IRS-2. Hai protein gắn kết với IRS-1 là phosphatidylinositol-3 kinase (PI-3 kinase) và Ras protein. Quá trình phosphoryl hóa sẽ đưa đến hoạt hóa các enzym serine/ threonine protein kinase, các enzym này gây nên sự phân nhánh dòng thác tín hiệu. Hoạt hóa dòng tín hiệu này chính là cơ chế phân tử tác dụng của insulin (pleiotrophic actions). Tác dụng ngay tức thì của insulin là điều hòa chuyển

hóa, chậm hơn là tác dụng trên sự phát triển và biệt hóa của tế bào. Tác động của insulin có thể là kích thích hay ức chế:

Những tác động kích thích bao gồm:

- + Kích thích glucose vận chuyển vào trong tế bào.
- + Tăng tổng hợp glycogen.
- + Tăng tổng hợp acid béo.
- + Kích thích tổng hợp protein.
- + Làm biến đổi sự biệt hóa và tăng sinh tế bào.

Những tác động kìm hãm bao gồm:

- + Kìm hãm quá trình tân tạo glucose.
- + Giảm giải phóng glucose từ gan.
- + Kìm hãm giải phóng acid béo không ester hóa từ tổ chức mỡ.
- + Ức chế các yếu tố liên quan với lipid.
- + Apolipoprotein B-100
- + Apolipoprotein C III
- + Hepatic lipase.
- Kháng insulin:

Ở một số người, tác động của insulin ở tế bào bị rối loạn, tình trạng này gọi là kháng insulin. Có sự kết hợp rất chặt chẽ giữa kháng insulin và HCCH, một số nhà nghiên cứu cho rằng kháng insulin là nguyên nhân hàng đầu của HCCH. Khi có kháng insulin, những tác dụng kích thích hoặc kìm hãm của insulin đều bị suy giảm. Những thay đổi này ít nhất cũng là giai đoạn đầu phát triển các yếu tố nguy cơ của HCCH.

- + Béo phì.
- + Không hoạt động thể lực.
- + Tích mỡ không bình thường.

- + Kháng insulin ở tổ chức mỡ.
- + Loạn dưỡng mỡ.
- + Vai trò của hormon.
- + Tuổi tác.
- + Di truyền.

#### **3.5.4. Các yếu tố nguy cơ chuyển hóa (Metabolic risk factors)**

- Tăng LDL.C máu (Yếu tố nguy cơ chuyển hóa đầu tiên):

Tăng LDL máu đơn thuần nói chung không được xem là thành phần đầy đủ của HCCH. Tuy nhiên, đây là yếu tố nguy cơ độc lập chính có thể có trước khi các thành phần khác của HCCH có thể có vai trò là các yếu tố gây VXDM. Các cộng đồng dân cư trên thế giới có thành phần của HCCH khác nhau, BMVT do VXDM có tỷ lệ vừa phải khi nồng độ LDL trong máu rất thấp. Trong những nghiên cứu quần thể, chỉ khi nào nồng độ LDL máu bắt đầu tăng, thì tỷ lệ BMVT cũng bắt đầu tăng, vì LDL là tác nhân gây VXDM chính, trong khi các yếu tố nguy cơ khác kết hợp với HCCH là những tác nhân làm trầm trọng thêm. Sự liên kết giữa nồng độ LDL máu và kháng insulin chưa được nghiên cứu một cách rộng rãi, nhiều yếu tố khác rõ hơn kháng insulin tham gia vào làm tăng LDL máu. Tuy nhiên, khi có quá tải mỡ trong gan, sản xuất lipoprotein trong gan tăng. Sản xuất quá nhiều lipoprotein có chứa thành phần apolipoprotein B sẽ làm tăng nồng độ LDL, ví dụ, những người béo có nồng độ LDL cao hơn so với người gầy. Như vậy, tăng nồng độ LDL là một yếu tố nguy cơ HCCH.

- Những rối loạn lipid máu khác (rối loạn các lipid máu gây VXDM):

Những rối loạn lipid máu khác là đặc trưng của HCCH. Có ba rối loạn điển hình tập hợp thành 1 nhóm, gọi là bộ ba lipid, bao gồm: tăng triglycerid, tăng LDL nhỏ, đặc và giảm HDL.C. Bộ ba này cũng đã được gọi là kiểu hình (phenotíp) lipoprotein



gây VXDM hoặc rối loạn lipid máu gây VXDM (atherogenic dyslipidemia). Mỗi một thành phần của rối loạn lipid máu gây VXDM hình như độc lập kích thích VXDM. Tăng triglycerid chứng tỏ sự hiện diện của các lipoproteins dư (remnant lipoproteins), các lipoprotein này hình như có tác dụng gây VXDM như LDL. LDL nhỏ đi vào trong thành động mạch và hình thành quá trình VXDM. Nồng độ HDL thấp thúc đẩy quá trình VXDM theo nhiều cách, một cơ chế chắc chắn là khả năng của HDL điều động một số lớn cholesterol từ thành động mạch (vận chuyển ngược cholesterol). Khi nồng độ HDL thấp, quá trình vận chuyển ngược bị chậm lại. Có bốn rối loạn khác đi cùng bộ ba lipid: tăng apolipoprotein B (apo B), Apo B là lipoprotein chính của LDL và những lipoprotein giàu triglycerid. Một số nghiên cứu cho rằng, nồng độ toàn phần apo B là một dấu hiệu đơn giản và tốt nhất chứng tỏ sự hiện diện của rối loạn lipid máu gây VXDM, khi nồng độ apo B toàn phần cao, những người này có nguy cơ cao bị BMVT.

Những BN có tình trạng kháng insulin thường có rối loạn lipid máu gây VXDM, khi gan quá tải mỡ, sẽ sản xuất quá nhiều lipoprotein chứa apo B, điều đó sẽ làm tăng triglycerid, tăng lipoprotein dư, tăng nồng độ toàn phần apo B và LDL nhỏ. Tất cả những biến đổi này được gan bù để đối phó với các rối loạn đó và điều động một số lớn mỡ. Ngoài ra, enzym quan trọng của gan - hepatic lipase cũng tăng trong tình trạng kháng insulin, enzym này thoái giáng HDL và tham gia làm giảm HDL kết hợp với kháng insulin.

- Tăng huyết áp:

Sự kết hợp giữa tăng HA (THA) và kháng insulin đã được quan sát trong nhiều nghiên cứu. Béo phì kết hợp với kháng insulin là tiền triệu của THA. Nhiều nghiên cứu lớn đã được tiến hành để nghiên cứu cơ chế phối hợp giữa tăng HA và kháng insulin. Những nghiên cứu trong các labo ghi nhận tăng nồng độ insulin máu trực tiếp làm tăng HA. Tăng insulin hình như là

nguyên nhân làm tăng hoạt tính thần kinh giao cảm, làm tăng HA. Tăng insulin máu có thể làm ứ Na tại thận, nhưng cơ chế này không xảy ra đối với người. Tuy nhiên, không rõ, liệu kháng insulin có phải là nguyên nhân gây THA. Một số quần thể thường gặp tình trạng kháng insulin như người gốc Nam Á, người Mỹ gốc da đỏ thường có THA, và liệu THA liên quan nhiều hơn với kháng insulin hay với béo phì. Dù là cơ chế nào, nhưng trên thực tế, THA thường kết hợp với các yếu tố nguy cơ chuyển hóa khác, và như vậy có thể xem là một thành phần của HCCH. Cơ chế THA thúc đẩy quá trình VXDM chưa được sáng tỏ. Một số công trình cho rằng, THA làm tổn thương thành động mạch, thành động mạch sẽ tiết các cytokin, tác động tới các yếu tố nguy cơ khác. Có thể có một cơ chế khác, THA sẽ hướng nhiều hơn các lipoprotein vào trong thành động mạch, làm tăng nồng độ lipoprotein. Nồng độ LDL cao trong máu là một yếu tố cần thiết gây VXDM ở những người bị tăng HA, điều này đã được chứng minh bằng tỷ lệ thấp BMVT ở người bị THA có nồng độ LDL thấp.

- Tăng glucose huyết:

Rất nhiều bệnh nhân bị HCCH cuối cùng phát triển tăng glucose huyết, giai đoạn đầu tiên tăng glucose máu gọi là "rối loạn glucose máu khi đói" (impaired fasting glucose) với nồng độ glucose từ 110 - 126mg /dl. Rối loạn glucose máu khi đói là một chỉ số mạnh chứng tỏ sự hiện diện HCCH. Liệu tăng nồng độ glucose trong giới hạn này có tác động trực tiếp đến quá trình gây VXDM còn chưa được biết. Tuy nhiên, một khi nồng độ glucose máu khi đói vượt quá 126mg/dl, khi đó được chẩn đoán là ĐTĐ, và từ đó VXDM ngày càng nặng. Một vài cơ chế có thể giải thích nguy cơ cao BMVT ở những bệnh nhân bị ĐTĐ tít 2. Nhiều công trình nghiên cứu đã chứng minh rằng, tăng quá nhiều glucose sẽ tương tác với các protein trong thành động mạch để tạo ra các sản phẩm glycosyl hóa bậc cao - AGEs (Advanced glycation products). Những sản phẩm này là những sản phẩm polymeric, là những tác nhân gây tiền viêm mạnh.

Mặc dù, những cơ chế về VXDM chưa phải đã hiểu biết được đầy đủ, nhưng một khi bệnh nhân bị HCCH phát sinh bệnh ĐTD tít 2, thì nguy cơ bị BMVT tăng lên rất nhiều.

- Xu hướng tăng đông máu (Prothrombotic State):

Một số yếu tố đông máu thường tăng ở những bệnh nhân bị HCCH, những yếu tố này bao gồm: fibrinogen, von Willebrand factor, factor VII, và plasminogen activator inhibitor - 1 (PAI-1). Rối loạn thường xuyên nhất là tăng PAI-1 ở bệnh nhân có tình trạng kháng insulin và HCCH. Dưới kích thích bởi sự hiện diện của kháng insulin, PAI-1 được tiết quá nhiều từ gan hoặc tổ chức mỡ, tăng tổng hợp các yếu tố đông máu khác. Sự phối hợp các yếu tố đông máu làm tăng tình trạng tiền đông máu (prothrombotic), là tiền triệu BMVT. Các yếu tố đông máu tăng quá nhiều có thể thúc đẩy sự phát triển VXDM, đôi khi có thể gây huyết khối nặng hơn khi vỡ mảng vữa trong các động mạch vành nhỏ. Sự hiện diện của tình trạng prothrombotic sẽ làm trầm trọng hơn hội chứng mạch vành cấp (cơn đau thắt ngực không ổn định, nhồi máu cơ tim cấp).

- Tình trạng viêm mạn tính:

Hiện nay, một yếu tố nguy cơ chuyển hóa được quan tâm là tình trạng tiền viêm (proinflammatory state). Bệnh VXDM cũng được xếp vào loại có cơ chế sinh bệnh như là một bệnh viêm mạn tính, VXDM cũng giống như các bệnh viêm mạn tính khác, như bệnh viêm do các vi khuẩn (như lao) hoặc các bệnh viêm tự miễn (như bệnh Lupus ban đỏ). Tuy nhiên, VXDM khu trú trong nội mạc động mạch, nguyên nhân của nó cũng khác các nguyên nhân viêm khác, đây là một quá trình viêm không đau. Viêm mạn tính có đặc điểm hiện diện các tế bào viêm trong tổ chức, tế bào viêm chủ yếu trong VXDM là đại thực bào (macrophage), ngoài ra, các tế bào cơ trơn thành động mạch cũng có thể có tính chất gây viêm. Một hình ảnh duy nhất của VXDM là các macrophage và tế bào cơ trơn thu nạp một số lớn cholesterol sẽ giết chết tế bào. Nguyên nhân của viêm mạn tính

trong động mạch bao gồm: các lipoprotein, các sản phẩm do thuốc lá và tăng glucose huyết. Cuối cùng, khi mảng vữa xơ của động mạch vành phát triển đủ lớn, sẽ vỡ và gây ra những bệnh cấp tính BMVT. Mảng vữa xơ bị vỡ hay xảy ra ở nơi quá trình viêm hoạt động nhất.

Những người bị HCCH hình như tăng tình trạng viêm mạn tính trong thành động mạch, được phản ánh bằng các marker viêm, một trong các marker này là "C - reactive protein" (CRP). CRP được gan tiết ra khi có tăng viêm. Nồng độ cao của các cytokin hoạt hóa macrophage là những chỉ số khác của hiện tượng tăng viêm. Sự tiết quá nhiều các cytokin, thường kết hợp với HCCH, có thể tăng do tổ chức mỡ quá nhiều. Tất cả các hình ảnh của tình trạng tiền viêm chưa được định nghĩa; tuy nhiên, liên quan giữa quá trình viêm và HCCH đã trở thành tiêu điểm để nghiên cứu. Nếu như tình trạng tiền viêm thực sự là một trong các yếu tố nguy cơ của HCCH, thì có lẽ, nó có vai trò quan trọng trong việc phát triển sớm BMVT và bệnh ĐTD týp 2.

### 3.6. Điều trị HCCH

- Điều trị HCCH bao gồm những biện pháp sau đây:
  - + Thay đổi tập quán, sinh hoạt, bao gồm: kiểm soát cân nặng, hoạt động thể lực và dinh dưỡng.
  - + Điều trị các thuốc có tác dụng chống oxy hóa.
  - + Điều trị rối loạn lipid máu.
  - + Điều trị tăng huyết áp.
  - + Điều trị tình trạng kháng insulin.
  - + Điều trị chống viêm.
  - + Điều trị tình trạng rối loạn đông máu.
  - + Điều trị rối loạn chuyển hóa glucose máu.
- Thay đổi lối sống:

+ Kiểm soát cân nặng: trong tất cả các nguyên nhân của HCCH, quá cân là nguyên nhân đứng hàng đầu. Áp dụng các phương pháp để đề phòng quá cân cũng sẽ đề phòng hoặc làm chậm sự xuất hiện HCCH trong hầu hết các trường hợp. Hơn nữa, nếu đã quá cân, giảm cân thành công sẽ loại bỏ được hầu hết các yếu tố nguy cơ của HCCH. Đề phòng tăng cân trong dân chúng là mục tiêu hàng đầu đối với y học cộng đồng. Những biện pháp để giảm cân có thể là:

Hoạt động thể lực: tập luyện hàng ngày đều đặn, thường xuyên là một biện pháp điều trị. Rất nhiều công trình nghiên cứu đã chứng minh rằng, tập luyện thể lực điều độ làm giảm các yếu tố nguy cơ của HCCH. Hoạt động thể lực còn có nhiều lợi ích khác như: cải thiện chức năng tim mạch nói chung, giảm nguy cơ đối với bệnh tim, đột quỵ v.v..., ung thư. Hoạt động thể lực với cường độ trung bình cho kết quả cải thiện sức khỏe tương tự như cường độ tập nặng. Thông thường, chương trình hoạt động thể lực là 30 phút tập với cường độ trung bình (như đi bộ nhanh, bơi, đi xe đạp) hàng ngày là thích hợp.

+ Dinh dưỡng: tỷ lệ mỡ quá cao trong thành phần dinh dưỡng là điều kiện thuận lợi để phát triển một số bệnh mạn tính như béo phì, bệnh tim mạch, ĐTD và ung thư. Ăn loại mỡ nào cũng rất quan trọng. Nếu như mỡ trong thành phần dinh dưỡng nhiều các acid béo bão hòa (saturated fatty acids, như mỡ động vật), sẽ làm tăng nồng độ LDL.C, là nguyên nhân gây bệnh mạch vành trong tương lai. Tuy nhiên, nếu mỡ trong chế độ ăn chủ yếu là acid béo không bão hòa, nguy cơ bệnh mạch vành tim sẽ không tăng. Người ta thấy rằng, những vùng dân cư dùng mỡ bằng dầu ô liu (olive oil) tỷ lệ bệnh mạch vành tim tương đối thấp, trong dầu ô liu giàu acid béo không bão hòa, ngay cả khi nồng độ cao các acid béo không bão hòa trong chế độ ăn cũng không làm tăng nguy cơ bệnh tim và ung thư.

Nhiều công trình nghiên cứu trên động vật thí nghiệm đã chứng minh, một số loài phát sinh bệnh béo phì khi ăn chế độ

ăn nhiều mỡ, nhưng những nghiên cứu trên người để chứng minh tỷ lệ mỡ cao trong chế độ ăn có liên quan với béo phì chưa nhiều. Những nghiên cứu trên lâm sàng về vấn đề này còn ít, nhưng chế độ ăn quá nhiều mỡ là nguyên nhân gây béo thì ít có nghi ngờ, cũng có thể do chế độ ăn nhiều carbohydrat. Như vậy có thể cho rằng, tỷ lệ cao mỡ/carbohydrat, không liên quan với số lượng toàn phần calori đưa vào có khả năng gây béo còn phải được chứng minh.

Người ta cũng đã thấy có những bất lợi khi ăn chế độ ăn ít mỡ, nhiều carbohydrat, chế độ ăn này có thể là nguyên nhân gây rối loạn thành phần lipid gây VXDM, như tăng triglycerid, giảm HDL.C, tăng thành phần LDL nhỏ. Ngoài ra, chế độ ăn nhiều carbohydrat làm tăng đường huyết và tăng insulin huyết tạm thời, một số nhà nghiên cứu cho rằng đáp ứng này là bất lợi, giống như những bất thường về chuyển hóa lipid và glucose trong HCCH.

#### + Giảm LDL bằng các stanol thực vật:

Tiến bộ chính để làm giảm LDL là sản phẩm của stanol thực vật. Các sản phẩm này có nguồn gốc từ những sterol thực vật. Thực vật không có cholesterol, nhưng cần có những phân tử giống cholesterol để hoạt động chức năng tế bào. Những cholesterol thực vật gọi là các sterol thực vật. Sterol thực vật chính gọi là sitosterol, người ta cũng đã biết được rằng, các sterol thực vật có liên quan đến sự hấp thu cholesterol, tác dụng này đưa đến giảm nồng độ LDL.C máu. Trong thời gian dài, tác dụng của sterol thực vật trong kiểm soát cholesterol đã được nghiên cứu nhiều. Hơn nữa, sterol thực vật cũng đã được thay đổi để có những sản phẩm hiệu lực hơn, sản phẩm đó gọi là các ester stanol thực vật, được bán trên thị trường dưới dạng bơ thực vật, có tên gọi là Benecol.

Ăn 3g stanol (hoặc sterol) / ngày sẽ giảm được 10-15% LDL.C. Sản phẩm này là thực phẩm bổ sung lý tưởng trong chế độ ăn giảm cholesterol máu.

- Điều trị các thuốc có tác dụng chống đông hóa:

+ Vitamin E: có nhiều bằng chứng về tổn thương do quá trình oxy hóa đối với các phân tử hữu cơ. Rất dễ bị tổn thương đối với hiện tượng oxy hóa là DNA, các protein và lipid. Tổn thương do quá trình oxy hóa xảy ra liên tục và cơ thể có những cơ chế để điều chỉnh. Tuy nhiên, khi vượt quá khả năng điều chỉnh của cơ thể sẽ xảy ra nhiều quá trình bệnh lý như bệnh VXDM, bệnh mạch vành tim, ung thư, bệnh Alzheimer, lão hóa. Liên quan đến HCCH, tăng quá mức tình trạng oxy hóa là tình trạng tiền viêm (pro-inflammatory state). Ví dụ: các lipoprotein bị oxy hóa trong thành động mạch sẽ kích hoạt các phản ứng viêm, những phản ứng viêm này kích thích phát triển VXDM. Một câu hỏi đặt ra, liệu các thuốc chống oxy hóa có làm giảm được sự phát triển của VXDM ?

Một chất chống oxy hóa và làm chậm quá trình oxy hóa LDL là vitamin E, vitamin này là lipid, có trong thành phần LDL.C. Nếu như quá trình oxy hóa LDL trong thành động mạch là yếu tố quan trọng thực sự đối với quá trình hình thành và phát triển của VXDM, thì liều cao vitamin E sẽ làm chậm quá trình này. Những nghiên cứu trên động vật thực nghiệm đã cung cấp những bằng chứng gợi ý rằng, vitamin E và những chất chống oxy hóa khác có tác dụng làm chậm quá trình VXDM. Hơn nữa, nhiều nghiên cứu dịch tễ học cũng đã chỉ ra rằng, những cộng đồng sử dụng một số lượng lớn các chất chống oxy hóa, tỷ lệ bệnh mạch vành thấp hơn so với cộng đồng ít sử dụng các chất chống oxy hóa, Tuy nhiên, nghiên cứu về giá trị của vitamin E làm giảm nguy cơ bệnh mạch vành tim chưa được chứng minh qua những công trình nghiên cứu lâm sàng có đối chứng.

+ Các chất chống oxy hóa khác:

Nhiều chất khác cũng có tác dụng chống đông hóa; ví dụ: vitamin C, beta caroten và flavinoids. Vitamin C từ rất lâu cho

rằng có tác dụng bảo vệ chống lại những quá trình bệnh lý khác nhau, một phần là do tác dụng chống oxy hóa của nó. Nghiên cứu trên động vật thực nghiệm đã gợi ý một số tác dụng bảo vệ của vitamin C. Trên thực tế, những cộng đồng sử dụng một số lượng nhiều vitamin C dưới dạng nước uống và rau quả có tỷ lệ thấp bệnh tim và ung thư. Tuy nhiên cũng cần phải nhấn mạnh rằng, không phải tất cả các công trình nghiên cứu dịch tễ học đều phát hiện thấy bằng chứng về tác dụng có lợi khi dùng liều cao vitamin C, và có lẽ quan trọng hơn, các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng chưa bao giờ được tiến hành để đánh giá lợi ích của vitamin C. Nhiều khuyến cáo hiện nay về liều vitamin C là 75mg/ ngày cho phụ nữ, và 90mg/ngày cho nam giới.

- Điều trị bằng các thuốc chống đông máu:

Một yếu tố nguy cơ khác của HCCH là tình trạng tiền đông máu (prothrombotic state), có hai loại thuốc có tác dụng giảm xu hướng đông máu, một trong loại này là thuốc chống tiểu cầu (anti-platelet drug) giống aspirin. Những thuốc có tác dụng chống kết tập tiểu cầu mạnh hơn đã được sử dụng trong lâm sàng điều trị cho những bệnh nhân bị một số bệnh tim mạch. Một loại thuốc khác có tác dụng chống các yếu tố đông protein (protein clotting factors), warfarin là thuốc được biết nhiều nhất trong nhóm thuốc này. Cả thuốc chống tiểu cầu và warfarin đều được chứng minh có tác dụng giảm nguy cơ nhồi máu cơ tim, trong hai thuốc thì các thuốc chống tiểu cầu an toàn và được sử dụng rộng rãi hơn.

- Các thuốc chống viêm:

Loại cuối cùng trong các loại thuốc có thể làm giảm nguy cơ bệnh mạch vành tim ở những bệnh nhân bị HCCH là thuốc có tác dụng làm giảm viêm. Như đã trình bày ở trên, viêm mạn tính có ngay từ giai đoạn đầu của VXDM, hình như nó đóng vai trò quan trọng trong nguyên nhân của vỡ mảng vữa xơ, nguyên nhân trực tiếp gây nhồi máu cơ tim. Thực tế, 3 loại thuốc đang được áp dụng:



+ Các thuốc làm giảm LDL có tác dụng giảm viêm hầu như chắc chắn xảy ra trong thành mạch, vì bản thân LDL là tác nhân gây tiền viêm.

+ Aspirin cũng có tác dụng chống viêm, một số nghiên cứu đã cho thấy, một phần tác dụng của aspirin giảm nguy cơ nhồi máu cơ tim là do khả năng của nó kìm hãm hiện tượng viêm.

+ Vitamin E cũng có tác dụng chống viêm, nó làm giảm tham gia gây viêm của macrophages.

Những loại thuốc này có thể được xem là thế hệ thứ nhất của các thuốc chống viêm được sử dụng để làm chậm quá trình phát triển của VXDM.

- Điều trị rối loạn lipid máu.
- Điều trị tăng HA.
- Điều trị kháng insulin.
- Điều trị rối loạn chuyển hóa glucose.

## **Chương 7. SĂN SÓC VÀ ĐIỀU TRỊ BỆNH ĐTD Ở NGƯỜI GIÀ VÀ ĐTD TYP 2**

---

### **1. SĂN SÓC VÀ ĐIỀU TRỊ BỆNH ĐTD Ở NGƯỜI GIÀ**

ĐTD typ 2 chiếm khoảng 90% bệnh ĐTD nói chung, bệnh tăng theo tuổi, tỷ lệ ĐTD typ 2 độ tuổi trên 65 chiếm 18 - 20%. Vì vậy, trong các khuyến cáo gần đây quy định cứ 3 năm một lần sàng lọc bệnh ĐTD typ 2 ở tất cả những người ở lứa tuổi trên 45. Tỷ lệ bệnh ĐTD typ 2 ở người lớn tuổi là 20%, rối loạn dung nạp glucose là 20 - 25%, nguy cơ biến chứng mạch máu lớn ở những người bị ĐTD tăng lên gấp 4 lần. Trên các BN ĐTD, tuổi thọ trung bình nam giới ở độ tuổi 65 là 19 năm, nữ 15 năm; nhưng ở độ tuổi 75, tuổi thọ đã giảm xuống 12 năm đối với nam và 9 năm đối với nữ. Tuy nhiên, ở người già bị ĐTD có thể sống trên hàng chục năm sau khi được chẩn đoán. Chính vì vậy, thầy thuốc lâm sàng cần phải hết sức chú ý không những điều trị bệnh ĐTD, mà phải điều trị cả các yếu tố nguy cơ, áp dụng những biện pháp hữu hiệu để giảm tỷ lệ bệnh và tỷ lệ tử vong cho bệnh nhân bị ĐTD.

#### **1.1. Những biến chứng do bệnh ĐTD ở người lớn tuổi bị ĐTD typ 2**

– Bệnh mạch máu lớn:

Tỷ lệ bệnh và tỷ lệ tử vong do các biến cố do bệnh mạch máu lớn gây nên cao hơn các biến cố do bệnh mạch máu nhỏ ở người lớn bị ĐTD. Theo UKPDS, 9% bệnh nhân ĐTD typ 2 bị các biến chứng mạch máu nhỏ sau 9 năm theo dõi, so với 20%

biến chứng bệnh mạch máu lớn. ĐTĐ tít2 là nguyên nhân tử vong thứ 4 thường gặp nhất ở Mỹ. Biến chứng mạch máu lớn chiếm 75% tỷ lệ tử vong tất cả các nguyên nhân tử vong do bệnh ĐTĐ tít 2. Vì vậy, người già bị ĐTĐ phải được điều trị tích cực bệnh ĐTĐ, các yếu tố nguy cơ tim mạch, cũng như tiến hành các biện pháp dự phòng cấp 2 hữu hiệu cho những người đã bị bệnh tim mạch.

– Bệnh mạch máu nhỏ:

Bệnh ĐTĐ là nguyên nhân thường gặp nhất gây mù lòa, suy thận ở Mỹ. Các biến chứng vi mạch do bệnh ĐTĐ tăng lên cùng với thời gian bị bệnh và tình trạng kiểm soát glucose kém. Cải thiện tốt tình trạng kiểm soát đường huyết làm giảm rõ rệt các biến chứng vi mạch. Nhiều công trình nghiên cứu đã ghi nhận, tỷ lệ các biến chứng vi mạch nặng như bệnh thận giai đoạn cuối thấp hơn nhiều ở bệnh nhân ĐTĐ tít 2 so với tít 1, có lẽ khi xuất hiện bệnh ĐTĐ thì tuổi đã cao, bệnh nhân đã tử vong trước khi xuất hiện các biến chứng vi mạch.

Xác định các nguy cơ gây mù do bệnh võng mạc mắt, hoặc bệnh thận giai đoạn cuối do ĐTĐ, cho thấy tỷ lệ các biến chứng này giảm cùng với bệnh ĐTĐ khởi phát khi tuổi đã cao. Sự đánh giá này cũng giống như tỷ lệ suy thận trong các nghiên cứu của UKPDS, nhưng tỷ lệ suy thận thấp hơn chút ít so với tỷ lệ mù, một phần do UKPDS gộp tất cả các nguyên nhân mù, không phải chỉ là các nguyên nhân liên quan đến bệnh võng mạc do ĐTĐ.

– Vấn đề kiểm soát glucose huyết đối với người già bị ĐTĐ

Kiểm soát tốt glucose huyết vẫn là vấn đề cốt lõi trong điều trị bệnh ĐTĐ. Những nghiên cứu của UKPDS đã chứng minh hiệu quả của kiểm soát tốt glucose huyết làm chậm tiến triển các biến chứng vi mạch và bệnh mạch máu lớn đối với những người họ hàng của bệnh nhân ĐTĐ khỏe mạnh, hoặc với người mới được chẩn đoán bệnh ĐTĐ tít 2. Cần phải hết sức quan tâm tới những đặc điểm sau đây đối với người già bị ĐTĐ.

- + Ăn kém hoặc những rối loạn làm mất khẩu vị.
- + Những thay đổi tình trạng trí tuệ ảnh hưởng đến nhận thức và phản ứng với tình trạng hạ đường huyết.
- + Phải uống nhiều thuốc nhưng tuân thủ uống thuốc lại kém.
- + Chậm áp dụng các biện pháp điều trị sớm tình trạng hạ đường huyết.
- + Rối loạn chức năng gan, thận.
- + Một số tình trạng có thể che khuất hoặc đưa đến chẩn đoán nhầm các triệu chứng hạ đường huyết: sa sút trí tuệ, hoang tưởng, trầm cảm, rối loạn giấc ngủ, chóng mặt, nhồi máu cơ tim, tai biến mạch máu não.

Kiểm soát chặt đường huyết là mục tiêu hàng đầu, nhưng lại là nguy cơ gây hạ đường huyết. Ngay cả người trẻ hơn và những người khỏe mạnh trong các nghiên cứu của UKPDS, tỷ lệ hạ đường huyết gặp 2 lần nhiều hơn khi điều trị tích cực so với nhóm điều trị thông thường (loại trừ metformin). Tỷ lệ hàng năm hạ đường huyết là 1,8% trong số những người được điều trị tích cực bằng insulin, 1,0 - 1,4% đối với những người điều trị bằng thuốc uống thuộc nhóm sulphonylureas và 0,7% đối với những người trong nhóm điều trị bằng phương pháp thông thường.

Mục tiêu điều trị đối với bệnh nhân ĐTD tuổi già nói chung là: nồng độ glucose máu khi đói gần với mức bình thường ( $< 7\text{mmol/l}$ ,  $\text{HbA1c} < 7\%$ ), không có hạ đường huyết. Tuy nhiên, những bệnh nhân già, sẵn sóc, điều trị vì có nhiều bệnh nội khoa mạn tính, yếu mệt, cô đơn, tuổi thọ tiên lượng không còn dài thì mục tiêu điều trị phải thực tế hơn, có thể mục tiêu làm giảm được các dấu hiệu và triệu chứng của tăng đường huyết (như uống nhiều, mệt mỏi, sút cân) thực tế hơn là cố gắng để đạt được tình trạng đường huyết bình thường. Duy trì nồng độ glucose máu khi đói  $< 11 - 14\text{mmol/l}$  nói chung là đạt được mục tiêu này, trong nhiều trường hợp, nồng độ glucose máu khi đói

< 11mmol/l (tương đương HbA1c < 8,1%) là có thể đạt được, cơn hạ đường huyết ít xảy ra hơn.

Nghiên cứu trong thời gian ngắn gần đây đã khẳng định lại tầm quan trọng của kiểm soát glucose máu đối với bệnh nhân ĐTD týp 2 tuổi già. Nghiên cứu được tiến hành trong 12 tuần, đối chứng placebo và glipizid. Bệnh nhân ĐTD týp 2, tuổi từ 50 - 85, kiểm soát đường huyết được cải thiện (HbA1c từ 9,3% xuống 7,5%), đã làm tăng chất lượng cuộc sống, sức khỏe tốt hơn, nhận thức, giấc ngủ, tình trạng trầm cảm, sinh khí khá hơn. Những người kiểm soát đường huyết tốt hơn thì thời gian nằm trên giường sẽ ít hơn, thời gian hoạt động sẽ dài hơn. Những kết quả trên đây chỉ ra rằng, sức khỏe được cải thiện tốt, tuy thời gian ngắn nhưng do kiểm soát glucose máu chặt đã cải thiện được tình trạng bệnh nhân, là những quan sát quan trọng.

## 1.2. Chiến lược làm giảm các biến chứng do ĐTD

### - Bệnh mạch máu lớn:

Tỷ lệ các yếu tố nguy cơ đối với bệnh mạch máu lớn (tăng HA, tăng lipid máu, béo phì, tập quán ngồi một nơi) tăng gấp 2 - 4 lần ở bệnh nhân lớn tuổi bị ĐTD týp2, người bị ĐTD týp 2 có nhiều yếu tố nguy cơ đối với BMVT hơn những người cùng tuổi không bị bệnh ĐTD. Tăng đường huyết được xem là yếu tố nguy cơ độc lập đối với BMVT.

### + Kiểm soát glucose máu:

Nghiên cứu dịch tễ đã chứng minh rằng, tăng glucose máu kết hợp với tăng các biến cố bệnh mạch máu lớn. Kiểm soát glucose máu chặt để có thể giảm các biến cố bệnh mạch máu lớn, mặc dù có ý kiến cho rằng, nồng độ insulin máu cao, tăng cân, một số biện pháp điều trị bệnh ĐTD có thể có tác dụng xấu đến tỷ lệ các biến cố bệnh mạch máu lớn. Số liệu công bố gần đây của UKPDS cho thấy, không có tác dụng âm tính khi điều

trị tích cực bằng sulphonylureas hoặc insulin đối với các biến cố mạch máu lớn. Ngược lại, tỷ lệ NMCT giảm cùng với tình trạng kiểm soát đường huyết tốt (HbA1c 7,9 % so với 7%), tuy nhiên, tỷ lệ giảm không đạt được ý nghĩa thống kê (RR 0,84, 95% CI 0,71 - 1,00, p = 0,52).

Nghiên cứu DDCT ở bệnh nhân ĐTĐ tít 1 cũng cho thấy, các biến chứng mạch máu lớn thấp hơn cùng với kiểm soát glucose máu tốt (HbA1c 9,0% so với 7,0%), nhưng kết quả cũng không đạt được ý nghĩa thống kê (giảm 41%, p = 0,08). Tuy nhiên, những nghiên cứu này cũng đã chứng tỏ không có những tác dụng không mong muốn và ghi nhận tác dụng dương tính của kiểm soát tốt glucose huyết bằng sulphonylureas hoặc insulin đối với các biến cố bệnh mạch máu lớn.

Metformin là thuốc làm tăng cân ít nhất và những cơn hạ đường huyết ít xảy ra hơn, tỷ lệ NMCT giảm cùng với kiểm soát tốt đường huyết (HbA1c 8% so với 7,4%) trong số ĐTĐ quá cân sau 10 năm điều trị (RR 0,61, 95%CI 0,41 - 0,89, p = 0,01).

#### + Tăng huyết áp (THA):

Tỷ lệ THA ở bệnh nhân ĐTĐ tít 2 tăng từ 40% ở tuổi 45 tới 60% ở tuổi 75, là yếu tố tham gia quan trọng các biến chứng mạch máu lớn và mạch máu nhỏ; vì vậy, phát hiện và điều trị tích cực THA là thành phần cơ bản trong điều trị bệnh ĐTĐ. Trong hầu hết các trường hợp, điều trị sẽ được bắt đầu nếu HA vượt quá 140 / 90mmHg, theo ý kiến các chuyên gia, mục tiêu HA < 130 / 80mmHg là thích hợp đối với bệnh nhân ĐTĐ tít 2.

Thử nghiệm ngẫu nhiên của UKPDS kiểm soát chặt HA (mục tiêu HA < 150 / 80mmHg) đã cho thấy, những người được điều trị (HA trung bình 144 / 82mmHg), giảm nguy cơ biến chứng bệnh mạch máu lớn 34% và vi mạch 37% so với nhóm được đánh giá kiểm soát HA kém hơn (HA trung bình 154/87mmHg), giảm có ý nghĩa đối với bệnh vi mạch (p = 0,009) chủ yếu do giảm nguy cơ đối với ngưng kết quang học võng mạc

(retinal photocoagulation). Trong khi đó, giảm tổng các nguy cơ biến chứng mạch máu lớn ( $p = 0,019$ ) như: giảm nguy cơ NMCT 21% ( $p = 0,13$ ), đột quỵ 44% ( $p = 0,01$ ), bệnh mạch máu ngoại vi 49% ( $p = 0,17$ ), và suy tim ú trệ 56% ( $p = 0,004$ ). Các thuốc được chọn đầu tiên trong thử nghiệm này (atenolol và captopril) là những thuốc có tác dụng hạ HA tốt hơn các thuốc hạ HA khác đối với bệnh nhân ĐTD týp 2. Trong nghiên cứu này THA tâm thu đơn độc ở người già bị ĐTD týp 2 được chọn ngẫu nhiên để điều trị liều thấp thuốc lợi tiểu (chlorthalidone 12,5 - 25mg/ngày, bổ sung atenolol hoặc reserpin khi cần). Kết quả: giảm nguy cơ tương đối 34% đối với tổng các biến cố. Chứng tỏ, những kết quả trong nghiên cứu của UKPDS giảm 56% các biến chứng BMVT khẳng định lợi ích của điều trị hạ HA chủ yếu bằng thuốc lợi tiểu cho bệnh nhân lớn tuổi bị bệnh ĐTD týp 2.

#### + Tăng lipid máu:

Kết hợp giữa tăng lipid máu và các biến cố tim mạch sẽ giảm cùng với tuổi, sự kết hợp này kéo dài tới những năm tuổi 80. Những thử nghiệm dự phòng cấp một ở người già đến 73 tuổi và dự phòng cấp hai cho những người đến 75 tuổi đã chứng minh rõ ràng là, giảm nồng độ cholesterol máu sẽ giảm tỷ lệ các biến cố tim mạch ở người già bị ĐTD hoặc không bị ĐTD. Vì người già bị ĐTD týp 2 thường có nhiều yếu tố nguy cơ đi cùng, con số thực của các biến cố tim mạch cần phải điều trị trong đó có điều trị tăng lipid máu có thể lớn nhất đối với bệnh nhân ĐTD tuổi già. Bệnh nhân ĐTD có tăng lipid máu có thể kéo dài cuộc sống của mình khi điều trị tốt các rối loạn chuyển hóa, trong đó có rối loạn chuyển hóa lipid. Điều trị rối loạn lipid máu là một phần quan trọng trong điều trị HCCH.

#### + Hút thuốc:

Tác dụng của ngừng hút thuốc bắt đầu 3-6 tháng sau khi bỏ hút, biểu hiện từ giảm bệnh VXDM và tỷ lệ thấp về ung thư đến cải thiện chức năng phổi. Hút thuốc và ĐTD là những yếu tố nguy cơ phối hợp (synergistic) gây VXDM. Tất cả những biện

pháp có thể đều được áp dụng để đề phòng và khuyến khích không hút thuốc.

+ Sử dụng các thuốc chẹn beta cho bệnh nhân ĐTD tuổi già:

Rất nhiều bằng chứng đã chỉ ra rằng, các thuốc chẹn beta làm giảm các biến cố tim tái phát, do vậy thuốc được sử dụng để dự phòng cấp hai sau NMCT cho cả người bị hoặc không bị ĐTD. Có ý kiến khuyên không nên sử dụng chẹn beta cho bệnh nhân ĐTD vì tác dụng phụ về chuyển hóa, hoặc vì các thuốc này che lấp các triệu chứng hạ glucose huyết. Tuy nhiên, tính hiệu quả và an toàn của atenolol điều trị cho bệnh nhân ĐTD có THA đã được chứng minh rõ ràng trong các nghiên cứu của UKPDS. Một số nghiên cứu khác cũng đã chứng minh rằng, sau NMCT, mặc dù bệnh nhân có những tình trạng được xem là có chống chỉ định tương đối với chẹn beta (như: ĐTD, hen suyễn, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, HA thấp, phân suất tống máu thất trái giảm), và những chống chỉ định tuyệt đối (như: block tim, nhịp chậm, hạ HA, suy tim điều trị không hồi phục, bệnh phổi nặng), thì những BN bị ĐTD đã bị NMCT cũng có thể điều trị bằng chẹn beta, nhất là các thuốc chọn lọc trên tim. Vấn đề là phải chỉ định đúng, và theo dõi sát các tác dụng không mong muốn do thuốc.

- Bệnh mạch máu nhỏ (microvascular disease):

+ Kiểm soát glucose huyết:

Nhiều nghiên cứu đã kết luận, kiểm soát tốt glucose huyết hoàn toàn có lợi đối với các biến chứng vi mạch, từ kiểm soát kém ( $HbA1c > 11\%$ ), đến kiểm soát tương đối tốt ( $HbA1c 8-9\%$ ). Các nghiên cứu trong UKPDS đã chứng minh rằng, giảm thấp hơn nữa  $HbA1c$  dưới  $8\%$  sẽ giảm nhiều hơn các biến chứng vi mạch, giảm được  $25\%$  tổng các nguy cơ biến chứng vi mạch (phần lớn trong số này do giảm retinal photocoagulation).  $HbA1c 7,9\%$  so với  $7\%$ , giảm nguy cơ toàn bộ  $2,8$  các biến chứng trên  $1000$  bệnh nhân / năm (con số cần thiết phải điều trị =  $35$  BN trong  $10$  năm để dự phòng một biến chứng vi mạch).



Giảm nguy cơ tương tự trong các nguy cơ vi mạch cũng đã quan sát thấy khi kiểm soát glucose huyết tích cực bằng metformin ở những người quá cân (HbA1c 8,0 so với 7,4%). Bệnh thần kinh do ĐTD gặp > 50% trong số bệnh nhân bị ĐTD tít 2 trên 15 năm, cùng với các biến chứng vi mạch khác, kiểm soát tốt glucose huyết hình như làm giảm tỷ lệ bệnh thần kinh do ĐTD tít 2.

Đặc điểm bệnh nhân ĐTD tuổi già, đường máu sau ăn có xu hướng tăng cao hơn, nhưng nếu cố gắng hạ glucose huyết để HbA1c đạt được mức bình thường hoặc gần bình thường có thể tăng nguy cơ xảy ra hạ glucose huyết giữa các bữa ăn.

Đối với người già, tuổi xuất hiện bệnh, tình trạng sức khỏe chung, hoạt động là những yếu tố quan trọng để xác định các mục tiêu điều trị.

#### + Kiểm soát huyết áp:

Kiểm soát tích cực HA có tác dụng tốt đối với các biến chứng vi mạch ngang bằng hoặc tốt hơn so với kiểm soát chặt glucose huyết (ít nhất trong giới hạn tương đối hẹp cải thiện HbA1c trong nghiên cứu của UKPDS). Nghiên cứu của UKPDS về kiểm soát HA, nhóm kiểm soát chặt (HA 144/82), giảm 37% biến chứng vi mạch so với nhóm kiểm soát HA kém hơn (HA 154/87). Kiểm soát HA còn có tác dụng tốt tới các biến cố tim mạch và đột quy, những biến cố này xảy ra với tần suất cao hơn so với biến chứng vi mạch ở những người già bị ĐTD. Vì vậy, kiểm soát chặt HA là ưu tiên hàng đầu trong điều trị bệnh nhân già bị ĐTD có tăng HA.

### 1.3. Những biện pháp can thiệp, điều trị tăng đường huyết

#### - Can thiệp vào lối sống:

Chế độ ăn và tập luyện là biện pháp quan trọng nhất trong điều trị bệnh ĐTD cho mọi lứa tuổi. Giảm cân làm tăng nhạy cảm của insulin, có lợi trên chuyển hóa mỡ và điều chỉnh HA.

Ngay cả ăn chế độ dinh dưỡng calori thấp cũng ít khi có hiệu quả để đạt được giảm cân trong thời gian dài. Chế độ ăn ít mỡ, tập luyện thường xuyên trong thời gian dài, có thể làm giảm tình trạng kháng insulin, cả hai cũng đều có tác dụng giảm cân nhẹ. Một chế độ ăn được khuyến khích áp dụng cho người già bị ĐTD là chế độ ăn giảm nhẹ calori: mỡ < 30% calori, carbohydrat > 50% calori, kết hợp với tập thể lực thường xuyên trong thời gian dài, ngay cả hoạt động lúc nhàn rỗi cũng đã giảm được nguy cơ phát triển bệnh ĐTD. Nếu bệnh nhân đã áp dụng chế độ ăn và tập luyện thể lực mà không đạt được hiệu quả sẽ chuyển sang can thiệp bằng thuốc.

- Những biện pháp can thiệp bằng thuốc:
- + Biguanid.

Mặc dù sulphonylureas đã được sử dụng từ lâu như là thuốc đầu tiên để điều trị bệnh ĐTD tít 2, theo nhiều chuyên gia và UKPDS nhấn mạnh, khi không có chống chỉ định. Metformin có thể là thuốc được chọn đầu tiên cho bệnh nhân ĐTD quá cân (quá cân thường có ở bệnh nhân ĐTD tít 2). Tác dụng hạ glucose huyết của metformin trước hết là do giảm tân tạo đường trong gan (hepatic gluconeogenesis), nó không có tác dụng tăng tiết insulin, thuốc ít khi gây hạ đường huyết và cũng không làm tăng cân nhiều. Tuy nhiên, tác dụng gây toan hóa tăng acid lactic là hạn chế đặc biệt đối với những bệnh nhân có rối loạn chức năng gan hoặc thận, suy tim ứ trệ. Những chống chỉ định theo liệt kê của nhà sản xuất là: nồng độ creatinin > 133mmol/l (1,5 mg/dl) đối với nam và nồng độ creatinin > 124mmol/l (1,4mg/dl) đối với nữ. Cũng vì nồng độ creatinin huyết tương không phản ánh được chức năng thận khi tuổi đã cao, nhà sản xuất đã khuyến cáo rằng: không chỉ định điều trị cho bệnh nhân > 80 tuổi trừ khi đo độ thanh thải creatinin chứng tỏ chức năng thận không giảm. Mặc dù những bệnh nhân lớn tuổi được điều trị bằng metformin trong nghiên cứu của UKPDS không vượt quá tuổi 75, những bệnh nhân đang suy tim cũng đã loại trừ ra

khởi nghiên cứu, những người có creatinin huyết tương đến 175mmol/l (2,0mg/dl) đã không có thống kê nào ghi nhận một trường hợp nào bị nhiễm toan tăng acid lactic.

Những chống chỉ định khác của metformin đối với người già: những tác dụng phụ gây rối loạn tiêu hóa như: chán ăn, buồn nôn, khó chịu trong bụng gặp 30% bệnh nhân. Liều khởi đầu 500mg / ngày, có thể giảm được những tác dụng phụ kể trên, tăng liều 500mg / tuần là cần thiết để đạt được nồng độ glucose máu cần đạt.

#### + Sulphonylureas:

Cơ chế tác động đầu tiên của sulphonylureas là làm tăng tiết insulin của tế bào beta đảo tụy. Một số chuyên gia cho rằng, thuốc thuộc nhóm này được chọn đầu tiên cho bệnh nhân ĐTD típ 2 không béo. Mặc dù không có sự khác biệt chủ yếu về hiệu quả hoặc tính an toàn của nhóm thuốc này trong các nghiên cứu của UKPDS [chlopropamid (Diabinese), glibenclamid (glyburid, diabeta, glynase, micronase), và glipizid], sulphonylureas thế hệ thứ hai là thích hợp hơn và chlopropamid không được chỉ định cho người già vì thời gian bán hủy của nó dài, lại có tác dụng chống bài niệu, gây nên những cơn hạ đường huyết nặng và kéo dài. Những thuốc sulfonylureas thế hệ thứ hai như glipizid ít gây hạ đường huyết, và được chọn là thuốc chỉ định để điều trị tốt cho người già.

Tất cả các loại sulfonylureas uống đều có thể gây hạ đường huyết. Tất cả đều phải khởi đầu với liều thấp, tăng liều dần, theo dõi cẩn thận tác dụng phụ và sự an toàn của thuốc.

#### + Alpha - glucosidase inhibitors:

Các thuốc ức chế enzym alpha glucosidase như acarbose (precose), enzym alpha glucosidase là một trong những enzym của ruột non có trách nhiệm chuyển tinh bột trong thức ăn không hòa tan và sucrose thành monosaccharid có khả năng hấp thu (như glucose). Do đó, acarbose làm giảm tốc độ hấp thu

của glucose vào trong máu, và do vậy làm giảm nồng độ glucose máu sau ăn. Cơ chế tác động này của acarbose gắn với sinh lý, vì nó giúp làm giảm tình trạng tăng glucose máu sau ăn và cũng rất ít gây hạ đường huyết. Tuy nhiên, acarbose chỉ làm giảm nhẹ HbA1c (0,4 - 0,9%); do vậy, thuốc này thích hợp chỉ định cho những bệnh nhân có tăng đường huyết nhẹ hoặc giúp làm giảm sự biến động glucose máu sau ăn khi phối hợp với các loại thuốc khác.

Quan trọng hơn là sự tuân thủ điều trị của bệnh nhân có thể khó khăn vì acarbose có một số ít tác dụng không mong muốn như carbohydrat không được tiêu hóa tới ruột già và lên men tại đây, đó là nguyên nhân gây nên đầy hơi, trướng bụng và đi ỉa lỏng, tác dụng này xảy ra trong thời gian ngắn. Cho liều khởi đầu thấp (25mg/ngày), tăng dần trong 6 tuần, có thể giảm được tác dụng rối loạn tiêu hóa trong giai đoạn đầu uống thuốc.

#### + Thiazolidindion:

Troglitazon (rezulin), là thuốc đầu tiên trong nhóm thuốc này, có tác dụng giảm tình trạng kháng insulin ngoại vi và ở gan, hình như có tác dụng giảm glucose do tăng sử dụng glucose ngoại vi dưới tác dụng của insulin. Mặc dù troglitazon đòi hỏi phải có sự hiện diện của insulin để tác động, nhưng nó không kích thích tiết insulin; vì vậy, bản thân nó không phải là nguyên nhân gây hạ đường huyết. Cũng đã có nhiều thử nghiệm chứng minh rằng, troglitazon có tác dụng cải thiện kiểm soát glucose huyết khi đơn trị liệu hoặc phối hợp với các thuốc uống khác, nó cũng có thể cải thiện được kiểm soát đường huyết, giảm nhu cầu insulin trong số bệnh nhân ĐTD trước đó điều trị insulin 30 đơn vị / ngày. Tuy nhiên, thời hưng thịnh của troglitazon đã hết vì thuốc gây nên tổn thương tế bào gan đặc ứng nặng (severe idiosyncratic hepatocellular injury), có thể gây tử vong. Thế hệ sau của troglitazon là rosiglitazon và pioglitazon với nhiều ưu việt vượt trội, đang được áp dụng trên lâm sàng. Hiện nay, rosiglitazon và pioglitazon được phối hợp

điều trị cùng với sulfonylureas hoặc metformin. Tuy nhiên, những tác dụng không mong muốn trên tim mạch (đặc biệt rosiglitazon) đang còn là vấn đề được quan tâm nghiên cứu nhiều, gần đây Bộ Y tế nước ta đã khuyến cáo không chỉ định rosiglitazon để điều trị BN ĐTĐ. Do vậy, chỉ định điều trị cho BN lớn tuổi bị ĐTĐ còn phải được tiếp tục nghiên cứu sâu và kỹ càng hơn.

#### + Meglitinid:

Repaglinid là một thuốc uống hạ glucose huyết mới, hiện nay được phép sử dụng trên lâm sàng đơn trị liệu hoặc phối hợp với metformin để điều trị bệnh nhân ĐTĐ tít 2. Cũng như sulfonylureas, tác dụng trước hết của nó là làm tăng tiết insulin tụy, nhưng hình như nó tác động ở vị trí riêng (separate site) trên tế bào beta tụy, có tác dụng nhanh hơn, ngắn hơn so với các thuốc sulfonylureas.

Cũng như sulfonylureas, repaglinid có thể gây nên tình trạng hạ đường huyết nặng, tăng nồng độ insulin huyết tương và tăng cân. Nó cũng có thể có lợi đối với bệnh nhân ĐTĐ tuổi già có chế độ ăn thất thường, hoặc những người có xu hướng hạ đường huyết giữa các bữa ăn khi điều trị bằng các sulfonylureas thế hệ thứ hai.

#### + Insulin:

Bệnh nhân già bị ĐTĐ nói chung cũng áp dụng sơ đồ các bước tiến hành điều trị như đối với người trẻ, từ đơn trị liệu đến phối hợp thuốc để đạt được mục tiêu điều trị. Nếu thuốc uống thất bại sẽ chuyển điều trị bằng insulin.

Mặc dù chế độ điều trị bằng insulin cho người già cũng tương tự như đối với người trẻ, nhưng ở người già có tỷ lệ kém thị lực cao hơn, viêm khớp và nhiều yếu tố làm tăng nguy cơ đối với hạ đường huyết, và hạ đường huyết là vấn đề phải được quan tâm đối với người già bị ĐTĐ. Do vậy, sử dụng những dụng cụ để giúp lấy được liều insulin chính xác và sử dụng loại

insulin hỗn hợp, hoặc những bơm tiêm có vạch chia đơn vị nhỏ là rất cần thiết để tạo điều kiện dễ dàng khi điều trị bằng insulin cho những bệnh nhân lớn tuổi này.

#### **1.4. Những vấn đề khác trong săn sóc toàn diện bệnh nhân ĐTD tuổi già**

Trên đây đề cập tới việc kiểm soát glucose huyết và nhấn mạnh những yếu tố nguy cơ đối với mạch máu lớn và mạch máu nhỏ. Một số vấn đề khác không kém phần quan trọng cũng phải hết sức được quan tâm như săn sóc mắt và võng mạc mắt, săn sóc bàn chân, phát hiện những biến chứng thần kinh ngoại vi... giáo dục kiến thức cơ bản về bệnh ĐTD, hướng dẫn chế độ ăn và tập luyện thể lực. Xin tham khảo thêm các phần liên quan đã trình bày trong cuốn sách này.

Để thực hành được dễ dàng, xin giới thiệu tóm tắt khuyến cáo của Joslin Diabetes center (2007, Feb: 2-8) để tham khảo.

Những mục tiêu chính:

- Mục tiêu của đối tượng và mục tiêu theo dõi và điều trị trong khuyến cáo này là: người già  $\geq 70$  tuổi bị ĐTD tít 1 hoặc tít 2.
- Trong khi xác định các mục tiêu điều trị, cần đánh giá đầy đủ về người bệnh để có được những tư liệu sau đây:
  - + Tuổi so với tình trạng sức khỏe.
  - + Thời gian bị bệnh và tuổi phát hiện bệnh.
  - + Các biến chứng hiện có và các bệnh đi kèm.
  - + Hệ thống y tế và xã hội nơi bệnh nhân sinh sống.
  - + Tình trạng tài chính.
- Chế độ điều trị phải đơn giản để tránh nhầm thuốc và tránh quá sức đối với bệnh nhân, làm thế nào để người bệnh dễ tuân thủ.

- Những mục tiêu điều trị sẽ được đánh giá lại trong khoảng thời gian nhất định, vì tình trạng sức khỏe người già có thể thay đổi rất nhanh.

- Hội chứng tuổi già:

Người già bị ĐTD thường có tăng nguy cơ phát sinh hội chứng tuổi già, là nhóm các tình trạng thường ít khi thấy ở người trẻ tuổi hơn. Các tình trạng này có thể liên quan tới khả năng tự chăm sóc bản thân và tuân thủ chế độ điều trị của người bệnh. Những dấu hiệu và triệu chứng của hội chứng này có thể bị lu mờ, thường không được bệnh nhân và người nhà ghi nhận. Như vậy, việc sàng lọc hay tầm soát cần phải tiến hành nếu như có nghi ngờ, hoặc khi thất bại, không đạt được mục tiêu điều trị. Một số tình trạng trong hội chứng tuổi già như sau:

+ Rối loạn chức năng nhận biết: người già bị rối loạn chức năng nhận biết thường rất khó nhớ và / hoặc sử dụng những kiến thức đã có để áp dụng vào trong thực tế. Rối loạn chức năng nhận biết sẽ nghi ngờ và sẽ tiến hành sàng lọc đối với những người già hay lặp lại những sai lầm về thuốc men, phán đoán, suy xét, không đạt được mục tiêu kiểm soát đường huyết sau nỗ lực hợp lý, cảm giác như quá sức bởi chế độ điều trị. Những biện pháp như test bức tranh vẽ đồng hồ, hoặc nghiên cứu tình trạng tâm thần tối thiểu (Mini Mental State Examination) có thể áp dụng để sàng lọc rối loạn này.

+ Trầm cảm (depression): tình trạng trầm cảm ở người già bị ĐTD thường kết hợp với kiểm soát glucose kém, giảm sự hòa nhập với mọi người chung quanh, tăng rối loạn những khả năng về chức năng và tử vong. Những biện pháp như áp dụng bảng Mức độ trầm cảm ở người già (Geriatric Depression Scale) có thể áp dụng để sàng lọc tình trạng trầm cảm.

+ Rối loạn khả năng về chức năng và suy sụp: người già bị ĐTD tăng nguy cơ rối loạn khả năng chức năng như rối loạn thị giác, thính giác, suy sụp nặng, mất khả năng thực hiện những

hoạt động trong cuộc sống hàng ngày. Họ cần được các chuyên gia chuyên ngành khám, tư vấn định kỳ.

- Hạ đường huyết:

+ An toàn là rất quan trọng đối với người già yếu, cân nhắc lợi ích của kiểm soát glucose huyết chặt so với nguy cơ hạ đường huyết là hết sức quan trọng đối với những người này.

+ Những người già đang điều trị bằng insulin hoặc các thuốc hạ glucose huyết nào đó, các triệu chứng hạ đường huyết có thể xảy ra ở thời điểm nồng độ glucose máu hạ thấp hơn, rất khó khăn để nhận biết, gây nên những biến chứng xấu hơn so với người trẻ. Những triệu chứng hạ đường huyết có thể lu mờ và có thể không được chẩn đoán cả bệnh nhân và người săn sóc họ.

+ Những người già thường có những triệu chứng thần kinh do hạ glucose huyết như: nhầm lẫn, hoang tưởng, chóng mặt, mệt mỏi hay suy sụp. Đây là vấn đề quan trọng, bệnh nhân là người già và người săn sóc họ phải nhận biết được những triệu chứng này là tình trạng hạ đường huyết và phải tiến hành những biện pháp điều trị thích hợp, kịp thời.

+ Những bệnh nhân già yếu có thể có những kết cục xấu ngay cả khi tình trạng hạ đường huyết nhẹ. Ví dụ: suy sụp nghiêm trọng có thể đưa đến những hậu quả không xác định như: kém khả năng xử thế trong các môi trường khác nhau, đặc trưng là vô cảm, lệ thuộc, thiếu trách nhiệm cá nhân (institutionalization); ngoài ra, hạ đường huyết có thể làm bộc phát những tình trạng bệnh lý đang có như BMVT hoặc bệnh mạch máu não.

- Kiểm soát glucose huyết:

Mục tiêu HbA1c cố gắng đạt gần con số bình thường, HbA1c < 7% là mục tiêu cho phần lớn bệnh nhân đang điều trị bằng thuốc, cần phải hết sức cẩn thận để tránh hạ đường huyết và các biến chứng do tình trạng này gây nên. Mục tiêu HbA1c < 7%



hoặc gần bình thường là có thể thực hiện được, nhưng đối với người già, mục đích đề ra là cố gắng đạt được kiểm soát tối ưu mà không xảy ra hạ đường huyết. Mức độ HbA1c và glucose máu cao hơn mục đích cần đạt có thể chấp nhận đối với những người sau đây:

- + Những người già, yếu.
- + Những người tiên lượng có tuổi thọ dưới 5 năm.
- + Bệnh nhân có nguy cơ hạ đường máu nặng, rõ.
- + Bệnh nhân có bệnh đi kèm đang tiến triển.
- + Bệnh nhân có bệnh mạn tính, vô cảm, tiên lượng có tuổi thọ ngắn không cần phải kiểm soát glucose máu quá chặt, nhưng cần phải kiểm tra đầy đủ để đề phòng và chữa khỏi một số tình trạng sau:

- Mất nước.
  - Những triệu chứng tăng hoặc hạ đường huyết.
  - Sút cân.
- Vấn đề cho thuốc điều trị cho người già bị ĐTĐ:

*Nguyên tắc:*

Tất cả các loại thuốc đều bắt đầu với liều thấp.

Theo dõi sát tương tác giữa các loại thuốc khi phối hợp, vì người già thường bị nhiều bệnh, sử dụng nhiều loại thuốc khác nhau.

Không được nghĩ rằng, vì nồng độ creatinin bình thường, nên chức năng thận cũng bình thường, vì người già khối lượng cơ giảm, nồng độ creatinin máu có thể bình thường nhưng chức năng thận đã bị rối loạn nặng, mức lọc cầu thận đã giảm.

Định kỳ làm xét nghiệm đánh giá chức năng gan, thận khi đơn trị liệu hay phối hợp thuốc.

### *Các thuốc:*

#### + Sulfonylureas:

- Cần thận đối với bệnh nhân già vì nguy cơ hạ đường huyết.
- Tránh chỉ định các thuốc tương tự chlopropamid và glyburid vì tác dụng kéo dài của chúng.
- Các thuốc tác dụng ngắn hơn như glipizid hoặc các thuốc kích thích tiết insulin không phải sulfonylureas như repaglinid, netaglinid có thể chỉ định để tránh hạ đường huyết ban đêm, hoặc để tránh hạ đường huyết ở bệnh nhân hay nhầm lẫn khi uống thuốc.

#### + Metformin.

- Cần thận khi chỉ định cho người già bị ĐTD vì tăng nguy cơ gây toan hóa tăng acid lactic ở những người có rối loạn chức thận.
- Xét nghiệm creatinin huyết thanh và các xét nghiệm chức năng gan định kỳ cho những người điều trị bằng metformin khi tăng liều.
- Đo độ thanh thải creatinin bằng thu thập nước tiểu theo thời gian ít nhất mỗi năm một lần và khi tăng liều metformin ở những người già, yếu, hoặc những người có giảm khối cơ.
- Tránh chỉ định cho người trên 80 tuổi, trừ khi độ thanh thải creatinin trong giới hạn bình thường.

#### + Thiazolidindion (TZDs):

- TZDs là thuốc người già dung nạp tốt, vì không gây hạ đường huyết, tác dụng phụ làm hạn chế chỉ định loại thuốc này là giữ nước, phù chi dưới.
- TZDs không chỉ định cho bệnh nhân suy tim ú trệ độ III, IV.

#### + Alpha- glucosidase inhibitors:

Alpha glucosidase inhibitors tác dụng kém hơn các thuốc khác, hay gây rối loạn tiêu hóa.

+ Insulin:

Bệnh nhân già phải điều trị bằng insulin bản thân họ rất khó khăn, vì sự chính xác và khéo léo không còn, mắt nhìn kém, khó khăn nhận dạng thuốc. Vì vậy, chế độ điều trị phải đơn giản hơn, lần tiêm trong ngày ít hơn, chuẩn bị những loại insulin hỗn hợp sẵn có, cũng như liều thuốc đã đo sẵn, bơm tiêm cũng phải dễ dàng thuận lợi hơn (như bút tiêm dễ dàng xác định liều lượng). Xác định một cách cẩn thận khả năng của từng cá thể soạn thảo kế hoạch tiêm liều lượng. Tự theo dõi cho người bệnh, một số kế hoạch tự sẵn sóc khác như tự điều trị hạ đường huyết, ăn chế độ ăn hợp lý thường xuyên cũng phải đặt ra cho bệnh nhân trước khi quyết định chế độ điều trị bằng insulin.

- Điều trị tăng HA:

+ Mục tiêu điều trị THA ở người già cũng giống như đối với người trẻ tuổi bị ĐTD. Mục tiêu < 130 / 80mmHg. Tăng HA tâm thu đơn độc thường gặp ở người già, cần cho các thuốc hạ HA để đưa HA về mục tiêu nếu có thể được.

HA cũng phải giảm từ từ để tránh tụt HA.

Người già thường có xu hướng THA áo choàng trắng (white coat hypertension), những người này tốt nhất là đo HA tại nhà.

+ Thuốc điều trị HA:

- Khi cho các thuốc ức chế men chuyển hoặc thuốc angiotensin receptor blockers cần phải theo dõi chức năng thận và kali huyết thanh trong vòng 1 - 2 tuần khi bắt đầu điều trị, khi tăng liều thuốc và hàng năm.

- Những người điều trị bằng lợi tiểu thiazide hoặc lợi tiểu quai (loop diuretics), theo dõi điện giải trong 1 - 2 tuần khi bắt đầu điều trị, khi tăng liều thuốc và hàng năm.

- Có những bằng chứng ghi nhận rằng, điều trị bằng thuốc chẹn kênh calci, lợi tiểu, ức chế men chuyển có tác dụng hơn so với các thuốc chẹn beta đối với người già bị ĐTD có THA.

- Hầu hết bệnh nhân nhóm này thường cần phối hợp nhiều loại thuốc mới có thể đạt được mục tiêu HA.

- Điều trị tăng lipid máu:

Người già bị ĐTD có mục tiêu điều trị, khoảng cách để sàng lọc nhóm mỡ, chọn thuốc tương tự như đối với người trẻ tuổi.

- + Khi điều trị bằng statin, fibrat hoặc niacin đều phải theo dõi alanin aminotransferase (ALT) trong 6 - 12 tuần khi bắt đầu điều trị hoặc khi tăng liều. Khi có bất kỳ dấu hiệu hoặc triệu chứng rối loạn chức năng gan, tương tự cũng kiểm tra baselin creatin kinase (CK), không cần kiểm tra lại CK trừ khi các triệu chứng đang tồn tại.

- + Điều trị thuốc hạ lipid máu cho người già cần phải định kỳ kiểm soát các enzym gan. Thời gian nào để tầm soát enzym gan thì chưa có công trình nào xác định.

- Săn sóc mắt và bàn chân:

- + Khuyến cáo về săn sóc, điều trị mắt và bàn chân người già bị ĐTD cũng tương tự như với người trẻ. Người già có thể phải huấn luyện bổ sung và cung cấp dụng cụ để theo dõi bàn chân của họ (như gương).

- + Khám định kỳ chuyên khoa bàn chân 1 lần/ 9 tuần. Chuẩn bị tốt, giày cho những đối tượng này là vấn đề quan tâm.

- + Cung cấp cho người bệnh những điều cần thiết để biết về tình trạng của mắt, như thoái hóa điểm, đục thể thủy tinh, là những vấn đề gây khó khăn đến điều trị bệnh võng mạc do ĐTD. Ngược lại, bệnh võng mạc do ĐTD cũng gây khó khăn cho phẫu thuật đục thể thủy tinh.

- Dinh dưỡng:

Đối với người già có những khó khăn về dinh dưỡng như:

- + Vận động kém.
- + Thay đổi vị giác.
- + Sút cân, dinh dưỡng kém.
- + Nhiều bệnh đi kèm.
- + Răng kém.
- + Bỏ bữa ăn do rối loạn nhận biết hoặc trầm cảm.
- + Rối loạn chức năng tiêu hóa.
- + Giảm hoặc mất khả năng mua và chuẩn bị bữa ăn.
- + Hạn chế về tài chính.

Các chuyên gia dinh dưỡng và ăn kiêng giúp đỡ cho bệnh nhân già và gia đình họ đánh giá nhu cầu dinh dưỡng, làm thế nào vừa tiết kiệm, lại thực hiện được chương trình dinh dưỡng bảo đảm dao động tối thiểu nồng độ glucose máu, duy trì cân nặng hợp lý.

Xu hướng hiện nay là chia đều lượng carbohydrat đưa vào trong ngày cho bệnh nhân nếu có thể được. Hướng dẫn cho bệnh nhân về sự quan trọng của sự ổn định, thích hợp lượng carbohydrat đưa vào và thời gian của các bữa ăn có thể giúp tránh giao động glucose trong máu.

Mỗi một cố gắng là để hạn chế tối thiểu tính phức tạp của chương trình ăn uống, sao cho vợ (chồng) hoặc những người sống cùng bệnh nhân tạo nên môi trường thuận lợi để thay đổi lối sống, sinh hoạt tốt hơn.

Chế độ ăn giảm cân thường khuyến cáo đối với bệnh nhân trẻ hơn, cũng có thể hướng dẫn cho người già, nhưng với sự thận trọng hơn.

Một chế độ ăn điều hòa, ổn định, carbohydrat đưa vào vừa phải là đủ giúp tránh tình trạng quá cân.

– Hoạt động thể lực.

Hoạt động thể lực hàng ngày rất có lợi đối với người già như:

- + Giảm nồng độ glucose máu.
- + Cải thiện tình trạng chuyển hóa mỡ.
- + Cải thiện tình trạng HA.
- + Tăng trương lực và sức mạnh của cơ.
- + Cải thiện sự đi lại và cân bằng cơ thể.
- + Cải thiện tình trạng sinh lý toàn cơ thể.

Những loại hoạt động có thể thích hợp với người già:

- + Đi bộ.
- + Bơi lội hoặc thể dục nhịp điệu dưới nước.
- + Đạp xe đạp.
- + Thể dục trong phòng.
- + Yoga.
- + Làm vườn
- + Công việc vặt trong nhà.

Hoạt động thể lực đều đặn đưa lại lợi ích vượt xa những lợi ích về sinh lý của người bệnh, như cải thiện chất lượng cuộc sống, giảm trầm cảm... Tuy nhiên, người già bị ĐTD thường phải đối mặt với những thách thức đặc biệt để duy trì được chương trình hoạt động thể lực một cách đều đặn, đó là:

- + Sức khỏe thất thường.
- + Có nhiều bệnh mạn tính đi kèm như bệnh tim mạch, bệnh xương khớp, thừa xương.
- + Nguy cơ sợ hãi hoặc suy sụp.

- + Những vấn đề về vận chuyển.
- + Môi trường an toàn để tập luyện.

Ngoài ra, nguy cơ hạ đường huyết tăng ở những người điều trị bằng insulin và một số thuốc hạ đường huyết nhất định; do vậy phải hết sức cẩn thận, tự kiểm soát glucose máu thường xuyên có thể giảm được nguy cơ nói trên.

## **2. DỰ PHÒNG HOẶC LÀM CHẬM XUẤT HIỆN BỆNH ĐTD TYP 2**

### **2.1. Các công trình NC chứng tỏ dự phòng hoặc làm chậm xuất hiện bệnh ĐTD typ 2 là có thể làm được**

Trong hai thập kỷ gần đây, y văn đã đăng tải nhiều nghiên cứu rộng rãi về bệnh ĐTD, vì tỷ lệ mắc bệnh và tỷ lệ tử vong cao do bệnh này gây ra. Bệnh ĐTD đã trở thành vấn nạn của nhân loại, là nguyên nhân hàng đầu bệnh thận giai đoạn cuối, cắt cụt chi không do chấn thương. Là nguyên nhân thứ hai gây mù lòa ở các nước công nghiệp và là nguyên nhân chính của các bệnh tim mạch, vì vậy nó là một bệnh ảnh hưởng rất lớn đến kinh phí sản sóc sức khỏe. ĐTD trở thành thách thức chính trong thế kỷ XXI.

Người ta cho rằng, ĐTD phát triển ở những người có tính nhạy cảm với bệnh, được thúc đẩy bởi yếu tố môi trường và các yếu tố về tập quán như: thói quen ngồi cả ngày, quá cân, béo phì do ăn uống, những yếu tố này tham gia vào sự phát sinh kháng insulin, một trong rối loạn chuyển hóa chính gây ra bệnh ĐTD typ 2. Nhưng trong thời gian dài tế bào beta có thể bù trừ đối với tình trạng kháng insulin; do vậy dung nạp glucose được duy trì ở mức bình thường, khi tế bào beta mất bù hoàn toàn đối với tình trạng kháng insulin thì rối loạn dung nạp glucose sẽ xảy ra. Những biểu hiện đầu tiên hoặc là rối loạn dung nạp glucose (IGT) biểu hiện đặc trưng là tăng glucose sau ăn(postpradial

hyperglycemia) và/ hoặc rối loạn glucose máu lúc đói (IFG), mà đặc trưng bởi tăng nhẹ glucose máu lúc đói. Hai rối loạn trên đây hiện nay gọi là " Tiền ĐTD" (prediabetes states). Hầu hết trong tương lai những trường hợp prediabetes sẽ chuyển thành ĐTD tít 2. Người ta cho rằng, prediabetes không liên quan với các biến chứng của ĐTD, mà liên quan với tăng nguy cơ bệnh tim mạch, đặc biệt tình trạng rối loạn dung nạp glucose (IGT). Thực tế, IGT là một trong các yếu tố nguy cơ đối với bệnh tim mạch như: tăng HA, rối loạn lipid máu, béo trung tâm, kháng insulin - được gọi là HCCH (cũng là tên gọi của hội chứng này).

Dựa trên cơ sở của những hiểu biết này về rối loạn dung nạp glucose, mà những khái niệm về dự phòng bệnh ĐTD tít 2 đã ra đời và phát triển. Hiện nay, khái niệm này đã được xác nhận bởi nhiều công trình nghiên cứu và đã chứng minh rằng: các biện pháp can thiệp không bằng thuốc hoặc bằng thuốc trong các quần thể có nguy cơ cao với IGT có thể dự phòng, hoặc ít nhất làm chậm quá trình tiến triển từ tiền ĐTD sang bệnh ĐTD tít 2.

## **2.2. Can thiệp không dùng thuốc. Biện pháp đầu tiên nghiên cứu dự phòng bệnh ĐTD tít 2**

Nguyên nhân hàng đầu làm tăng tỷ lệ bệnh ĐTD tít 2 là do tăng tỷ lệ người không vận động và béo phì. Những nghiên cứu tiến cứu (prospective) trong thời gian dài đã chứng minh rằng, giảm hoạt động thể lực là yếu tố dự báo độc lập bệnh ĐTD tít 2 ở cả nam cũng như nữ. Trong nhiều cộng đồng, mức độ hoạt động thể lực toàn thân đã giảm mạnh trong 2 thập kỷ gần đây, điều này đã được xem là yếu tố làm tăng tỷ lệ bệnh béo phì hiện nay trên toàn cầu. Một số công trình nghiên cứu đã xác nhận, có mối liên kết chặt giữa nguy cơ phát triển ĐTD tít 2 và sự hiện diện cũng như kéo dài thời gian quá cân và béo phì. Vì vậy, những người có nguy cơ cao với IGT, áp dụng chương trình thay đổi lối sống bao gồm giảm cân bằng chế độ ăn và tập thể lực sẽ giảm nguy cơ tiến triển sang ĐTD tít 2, một số công trình



nghiên cứu ở những quốc gia khác nhau, với những quy mô khác nhau sẽ trình bày dưới đây.

THE MALMO STUDY là chương trình thử nghiệm đầu tiên xác định hiệu quả của chế độ ăn và tập thể lực đối với tiến triển từ IGT sang ĐTD tít 2, công trình này đã được đăng tải vào năm 1991. Ở nam, tuổi trung niên ( $n = 217$ ) được chia thành 2 nhóm với tỷ lệ 3:1. Một nhóm tuân thủ chế độ ăn chặt chẽ, tuân thủ chương trình tập luyện (nhóm can thiệp), và một nhóm săn sóc y tế chuẩn tùy theo yêu cầu (nhóm chứng). Tất cả 2 nhóm đều được theo dõi trong 5 năm. Can thiệp lối sống đã làm giảm cân (có ý nghĩa), tỷ lệ mới mắc ĐTD tít 2: 10,6% trong 5 năm so với 28% ở nhóm chứng, giảm nguy cơ 63%. Hạn chế chính của nghiên cứu này là các đối tượng không được chia một cách ngẫu nhiên giữa 2 nhóm. Tuy có những hạn chế như vậy, kết quả nghiên cứu của công trình này cũng đã nhấn mạnh tác dụng có lợi của thay đổi lối sống ở nam giới đối với tiến triển từ IGT sang ĐTD tít 2.

THE DA QING STUDY là nghiên cứu tiến cứu nhằm mục đích xác định hiệu quả của chế độ ăn và/ hoặc tập thể lực trong dự phòng sự tiến triển của ĐTD tít 2 ở những người bị IGT. 33 Cơ sở y tế của thành phố Da Qing (Trung Quốc) đã tham gia công trình nghiên cứu này. Đối tượng nghiên cứu là 577 bị IGT với tuổi trung bình 45,6. BMI trung bình  $28,3\text{kg}/\text{m}^2$  được chọn ngẫu nhiên vào 1 trong 4 nhóm: nhóm 1- nhóm chứng (no active treatment). Nhóm 2- chỉ bằng chế độ ăn. Nhóm 3- chỉ có rèn luyện thể lực. Nhóm 4- Chế độ ăn và tập luyện thể lực. Can thiệp bằng chế độ ăn bao gồm, chế độ ăn tích cực hướng dẫn vài tuần trong tháng đầu tiên trong 3 tháng tiếp và sau đó cứ 3 tháng một lần cho thời gian còn lại của nghiên cứu, kết quả nghiên cứu đã đạt được: BMI giảm tới  $23\text{kg}/\text{m}^2$  hoặc còn hơn nữa. Can thiệp bằng tập luyện bao gồm tập thể dục (leisure exercise) hàng ngày (nhẹ, trung bình, nặng, hoặc tập nặng trong 30, 20, 10, hoặc 5 phút tương ứng), chế độ ăn, thời gian quy định

lập ra theo một chương trình nhất định. Nhóm chế độ ăn + tập luyện thể dục theo một cấu trúc cho cả nhóm can thiệp bằng chế độ ăn và tập luyện, tương tự như phối hợp với các nhóm chỉ bằng chế độ ăn đơn thuần, hay chỉ luyện tập đơn thuần. XN dung nạp glucose đường uống(OGTT) 2 năm làm một lần, hoặc ngắn hơn. Nếu có rối loạn trong 6 năm theo dõi, nguy cơ hàng năm tiến triển thành ĐTD týp 2 ở các nhóm người này là 15,7% so với nhóm đối chứng. Tất cả các đối tượng được can thiệp chỉ bằng chế độ ăn, chỉ bằng tập luyện, kết hợp hai biện pháp trên, giảm có ý nghĩa nguy cơ tiến triển thành ĐTD 36%, 47%, 39% tương ứng ( $p < 0,05$ ). Tỷ lệ nguy cơ ĐTD týp 2 giảm chung 40,7%, không có sự khác biệt trong việc giảm nguy cơ giữa các nhóm can thiệp.

THE FINNISH DIABETES PREVENTION STUDY (DPS), được công bố năm 2001. Trong nghiên cứu này 522 người quá cân bị IGT (33% nam, tuổi trung bình 55, BMI trung bình  $31,2\text{kg/m}^2$ ) được xếp ngẫu nhiên vào nhóm can thiệp bằng thay đổi lối sống, hoặc vào nhóm chứng. Những người ở trong nhóm can thiệp tuân thủ chặt chẽ chế độ ăn giảm cân để đạt được giảm  $\geq 5\%$ , và tăng mức độ hoạt động thể lực vừa phải ít nhất 30 phút / ngày, 5 lần / 1 tuần. Mỗi một đối tượng trong nhóm can thiệp có 7 đợt tiếp xúc với cán bộ dinh dưỡng suốt trong năm đầu, và một đợt mỗi 3 tháng, sau đó được củng cố cả chế độ ăn và tập luyện. Điểm đánh giá đầu tiên xét nghiệm OGTT làm hàng năm để xác định tỷ lệ ĐTD týp 2, thời gian theo dõi là 3,2 năm.

Tỷ lệ mới mắc hàng năm ĐTD ở nhóm chứng là 7,8%. Can thiệp bằng thay đổi lối sống đã làm giảm có ý nghĩa cân nặng (- 4,2 vs -0,8kg,  $p < 0,001$  và vòng eo từ - 4,4 vs - 1,3cm,  $p < 0,001$  so với nhóm chứng). Thay đổi lối sống cũng làm giảm có ý nghĩa glucose và insulin huyết tương 2 giờ sau khi uống 75g glucose,

giảm triglycerid và HA (có ý nghĩa thống kê). Chương trình can thiệp lối sống tích cực đã làm giảm 58% nguy cơ phát triển thành ĐTD týp 2 ( $p < 0,001$ ).

THE DIABETES PREVENTION PROGRAM (DPP) được công bố vào năm 2002. Trong nghiên cứu này 3234 người bị IGT và nồng độ glucose huyết tương lúc đói giữa 5,3 và 6,9mmol/l được xếp ngẫu nhiên thành 3 nhóm: uống metformin 850mg ( $n = 1073$ ), nhóm placebo ( $n = 1080$ ), và nhóm áp dụng chương trình can thiệp lối sống ( $n=1079$ ). Khởi đầu, chương trình nghiên cứu bao gồm 4 mục đích để can thiệp, nhưng sau đó troglitazon phải ngừng vào năm 1998 do tác dụng nhiễm độc gan. Tuổi trung bình: 51, 32% nam, 45% là thành viên của nhóm nhỏ. Những người này đã đưa vào chương trình thay đổi lối sống được khuyến khích giảm ít nhất 7% cân nặng ban đầu bằng chế độ ăn giảm mỡ, giảm calori và tham gia hoạt động thể lực mức độ trung bình, như đi bộ nhanh ít nhất 150 phút tuần. Để đạt được mục tiêu này, những người tham gia chương trình thay đổi lối sống phải tuân theo chương trình 60 bài trong vòng 6 tháng đầu từng bước hoàn thành chế độ ăn và tập luyện. Sau đó, hàng tháng chương trình của cá nhân hoặc nhóm đi vào củng cố. Thời gian theo dõi là 2,8 năm. Thay đổi lối sống đã làm giảm cân nhiều hơn (5,6 vs 0,1kg  $p < 0,001$ ) so với nhóm chứng. Tỷ lệ bệnh ĐTD týp 2 dựa vào kết quả OGTT (sau 2 giờ) ở nhóm chứng là 11%. Như vậy, với NC DPP, thay đổi lối sống đã làm giảm 58% nguy cơ phát triển thành bệnh ĐTD so với nhóm chứng (placebo)  $p < 0,001$ . Hiệu quả của thay đổi lối sống là độc lập với tuổi, giới, chủng tộc và BMI. Tuy nhiên, cả DPS và DPP đều cho thấy, thay đổi lối sống có hiệu quả cao trong đề phòng, hoặc làm chậm ĐTD ở những người có nguy cơ cao bị IGT.

Hai nghiên cứu có quy mô nhỏ hơn, của Trung Quốc và Nhật Bản cũng đã xác định hiệu quả can thiệp bằng chế độ ăn và tập thể lực đối với sự phát triển bệnh ĐTD týp 2 ở những người bị IGT. Nghiên cứu của Trung Quốc là nghiên cứu tiến

cứu trong thời gian 3 năm, với số lượng 321 người, tuổi trung bình 49,5, được xếp vào 1 trong 4 nhóm: nhóm đối chứng n = 85, nhóm 2: chế độ ăn + tập thể dục, n = 60; nhóm 3 uống acarbose 50mg, n = 88; nhóm 4: uống metformin 205mg, n = 88.

Những người trong nhóm ăn + tập luyện sẽ phải tuân thủ chương trình về chế độ ăn và tập luyện tùy từng cá thể ở thời điểm bắt đầu và sẽ được củng cố hàng năm. Giảm BMI ít trong nhóm can thiệp (- 0,4 vs + 0,2kg/m<sup>2</sup>) so với nhóm chứng nhưng không có ý nghĩa thống kê. Tỷ lệ mới mắc ĐTD hàng năm ở nhóm ăn + tập luyện là 8,2% so với 11,6% ở nhóm chứng, giảm nguy cơ đã không đạt được ý nghĩa thống kê (OR = 0,572, p = 0,0928). Không đạt được ý nghĩa thống kê có 2 yếu tố: số lượng nghiên cứu ít, chương trình can thiệp kém tích cực, hơn nữa các biện pháp ngẫu nhiên đã không được mô tả trong nghiên cứu này.

Nghiên cứu của Nhật Bản với 458 nam giới bị IGT được xếp ngẫu nhiên với tỷ lệ 4:1 với nhóm chứng (n = 356), hoặc nhóm can thiệp lối sống n = 102). Chẩn đoán IGT bằng 100g OGTT với glucose máu lúc đói < 7,8mmol/l, sau 2giờ giữa 8,9-13,3mmol/l. Tùy theo các tác giả, những con số này tương ứng với các giá trị sau 2giờ giữa 7,8 và 11,1 khi làm OGTT 75g glucose. ĐTD dựa trên hai kết quả glucose máu lúc đói bằng hoặc khoảng 7,8mmol/l. Chương trình thay đổi lối sống gồm những người tuân thủ chế độ ăn, kết quả đạt được BMI ≤ 22kg/m<sup>2</sup> và luyện tập trung bình như đi bộ 30 - 40 phút hàng ngày, cứ 2 - 3 tháng lặp lại một lần để củng cố, thời gian nghiên cứu trong 4 năm. Kết quả: cân nặng giảm 2,2 kg ở nhóm can thiệp so với 0,39kg nhóm chứng (p < 0,001). Tỷ lệ mới mắc tích lũy 4 năm bị ĐTD là 3% ở nhóm can thiệp và 9,3% ở nhóm chứng, giảm nguy cơ chung 67,4% (p < 0,001).

Mặc dù một số công trình nghiên cứu phương pháp nghiên cứu chưa chặt chẽ và thống nhất, nhưng nhìn chung đều công nhận, can thiệp bằng lối sống bao gồm chế độ ăn, tập luyện

có hiệu lực cao để phòng hoặc làm chậm tiến triển từ IGT sang ĐTD.

### 2.3. Can thiệp bằng thuốc như là biện pháp đầu tiên dự phòng bệnh ĐTD týp 2

Giảm hoạt động thể lực và béo phì tham gia vào phát sinh kháng insulin, ở những người nhạy cảm di truyền làm cho các tế bào beta quá căng thẳng (overstress), đưa đến giảm khả năng tiết insulin của chúng. Sự kết hợp bất lợi này tạo thuận lợi cho phát triển IGT, là tình trạng tiền ĐTD mà đặc trưng là tăng glucose máu sau ăn. Tăng glucose máu sau ăn vừa phải đủ để gây nhiễm độc glucose, cùng với kháng insulin, quá trình tiến triển từ IGT sang ĐTD týp 2 ngày càng nặng. Nhiều công trình nghiên cứu đã nhấn mạnh rằng: bất kỳ sự can thiệp bằng thuốc nào làm giảm được kháng insulin và/hoặc stress tế bào beta sẽ có tác dụng dự phòng có hiệu quả quá trình diễn biến từ IGT sang ĐTD týp 2.

Công trình nghiên cứu đầu tiên được công bố năm 2001 trong tạp chí Trung Quốc cho thấy tác dụng của acarbose và metformin đối với sự phát triển của ĐTD týp 2 ở 321 nam và nữ, tuổi trung bình 49,7 bị IGT, BMI trung bình 24,9kg/m<sup>2</sup>, được chia ra các nhóm: Nhóm chứng n = 85, Nhóm chế độ ăn và tập luyện n = 60, Nhóm uống acarbose 50mg n = 88 và nhóm uống metformin 250mg n = 88. Kết quả ban đầu về tỷ lệ bệnh ĐTD týp 2 (dựa trên nghiệm pháp OGTT đơn giản tiến hành hàng năm) giảm không đáng kể (không có ý nghĩa thống kê) ở cả 2 nhóm acarbose (- 0,7kg/m<sup>2</sup>) và metformin (- 0,3kg/m<sup>2</sup>) so với nhóm chứng (+ 0,2kg/m<sup>2</sup>). Tỷ lệ mới mắc hàng năm bệnh ĐTD týp 2 ở nhóm chế độ ăn và tập thể lực là 8,2%, so với nhóm chứng là 11,6%. Cả 2 thuốc trên đã rất có hiệu quả giảm nguy cơ ĐTD, acarbose giảm nguy cơ 88% (p = 0,0001) và metformin 77% (p = 0,0002). Tuy nhiên, các biện pháp ngẫu nhiên đã không được mô tả trong công trình này. Mặc dù vậy, hiệu quả của cả 2 thuốc acarbose và metformin để đề phòng

hoặc làm chậm tiến triển từ IGT sang ĐTĐ là rõ ràng khi so với nhóm chứng.

Diabetes prevention program (DPP) công bố 2002 cho thấy 3234 người quá cân, ở độ tuổi trung niên (trung bình 51 tuổi, BMI  $34\text{kg/m}^2$ ) được chia vào các nhóm: can thiệp lối sống, uống metformin 850mg, và placebo, thời gian theo dõi 2,8 năm. Kết quả ban đầu (chẩn đoán ĐTĐ dựa trên OGTT (kết quả sau 2 giờ). Điều trị bằng metformin giảm cân trung bình 2,1kg ( $p < 0,001$ ). So với placebo, metformin làm giảm tỷ lệ mới mắc ĐTĐ 31% (95% CI: 17-43). Trong quần thể có nguy cơ cao này bao gồm 45% các nhóm nhỏ, tuy nhiên hiệu quả kém hơn ở những người trên 60 tuổi và những người BMI  $< 35$ .

Hiệu quả của acarbose cũng đã được xác định bởi THE STOP-NIDDM TRIAL đăng tải năm 2002. Đây là công trình nghiên cứu đa trung tâm, đối chứng, với số lượng 1368 bị IGT, glucose lúc đói  $\geq 5,6\text{mmol/l}$ , tuổi trung bình 54,5, BMI trung bình 31, được xếp ngẫu nhiên vào: nhóm uống acarbose 100mg hoặc placebo, thời gian theo dõi trung bình 3,3 năm. Chẩn đoán ĐTĐ dựa trên OGTT đơn giản.

Điều trị acarbose làm giảm nhẹ cân nặng (-0,5kg) so với tăng nhẹ ở nhóm placebo (+0,3kg  $p=0,018$ ). Trên cơ sở OGTT đơn giản, điều trị acarbose giảm nguy cơ ĐTĐ 25% ( $p=0,0015$ ). Hiệu quả của thuốc độc lập với tuổi, giới, BMI. Nếu chẩn đoán ĐTĐ dựa theo khuyến cáo của ADA, điều trị acarbose giảm 36,4% tỷ lệ mới mắc ĐTĐ ( $p=0,0003$ ). Rõ ràng, acarbose rất có hiệu quả để phòng hoặc làm chậm tiến triển từ IGT sang ĐTĐ.

THE TRIPOD STUDY cũng được công bố năm 2002, xác định hiệu quả của troglitazon dự phòng ĐTĐ tít 2 ở những phụ nữ Tây Ban Nha quá cân có tiền sử ĐTĐ thai kỳ, tuổi trung bình 34,6, BMI trung bình  $30,5\text{kg/m}^2$ . Tổng số 236 phụ nữ được chia ra nhóm uống placebo và nhóm uống troglitazon 400mg. Chẩn đoán ĐTĐ bằng OGTT (kết quả sau 2 giờ). Chỉ 70% người

chọn ngẫu nhiên có IGT, những người khác dung nạp glucose bình thường. Thời gian theo dõi 2,5 năm. Tỷ lệ mới mắc hàng năm ĐTD ở nhóm placebo 12,1%, điều trị troglitazon giảm 55% nguy cơ ĐTD (95%).

Hiệu quả của troglitazon cũng được xác định bởi DPP study, công trình này khởi đầu mục đích nghiên cứu troglitazon, thời gian điều trị trung bình 0,9 năm. Số BN nghiên cứu 585 người bị IGT, tỷ lệ mới mắc thấp ở nhóm điều trị troglitazon (3% năm), ở nhóm placebo (12% năm), giảm nguy cơ ĐTD 75%. Do vậy troglitazon là thuốc có hiệu quả dự phòng bệnh ĐTD. Tuy nhiên vì tác dụng độc với gan nên công trình đã không được tiếp tục.

Một nghiên cứu gần đây của XENDOS STUDY, nghiên cứu tác dụng của orlistat, thuốc phối hợp với chương trình can thiệp lối sống tích cực dự phòng bệnh ĐTD ở những người béo phì không bị ĐTD. Số lượng 3305 BN, tuổi trung bình 43,4, BMI trung bình 37,4. Tất cả đều theo chế độ ăn 800 calo, cứ 2 tuần củng cố 1 lần trong 6 tháng đầu và hàng tháng sau đó tất cả người tham gia cũng khuyến khích đi bộ > 1km hàng ngày bổ sung vào thời gian tập thể dục hàng ngày của họ, được xếp ngẫu nhiên vào 2 nhóm: nhóm uống orlistat 120mg hoặc nhóm placebo với chế độ ăn. Cân nặng giảm ở cả 2 nhóm nhưng có ý nghĩa hơn ở nhóm orlistat (5,8 vs 3kg  $p < 0,001$ ) trong suốt 4 năm theo dõi. Tỷ lệ mới mắc hàng năm ĐTD tốp 2 ở nhóm placebo là 2,25%. Con số này thấp hơn nhiều so với các công trình khác, vì trên thực tế chỉ có 21% bị IGT, và vì tất cả đều theo chương trình can thiệp thay đổi lối sống tích cực. So với nhóm placebo, nhóm uống orlistat giảm nguy cơ ĐTD 37%. Một trong những hạn chế về phương pháp trong nghiên cứu này là tỷ lệ loại ra khỏi nghiên cứu cao (high drop-out rate): 48% nhóm orlistat và 66% nhóm placebo, hơn nữa họ dùng số liệu quan sát cuối (last observation) để tiến hành phân tích, các biện pháp này chỉ phù hợp với thử nghiệm can thiệp với mục đích kiểm soát hoặc cải thiện tình trạng bệnh. Điều này không phù hợp sử dụng để

ngiên cứu dự phòng hoặc kéo dài tuổi thọ người bệnh. Về lý thuyết, tất cả đối tượng nghiên cứu sẽ phải tuân thủ tất cả drop-out đối với OGTT 4 năm, tuy nhiên, giảm cân có ý nghĩa hy vọng sẽ giảm nguy cơ ĐTD ở những người có nguy cơ cao như đã được chứng minh trong các NC DPS và DPP.

## **2.4. Các thuốc ức chế renin angiotensin aldosterone system (RAASi) là biện pháp thứ hai nghiên cứu dự phòng bệnh ĐTD tít 2**

Ít nhất có 10 công trình nghiên cứu về tác dụng của RAAS inhibitors, cả angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) và angiotensin receptors antagonists (ARAs) trong đề phòng ĐTD tít 2 ở những người có nguy cơ cao. Số lượng tham gia nghiên cứu rất lớn, 85000 người, sắp xếp ngẫu nhiên uống ACEIs hoặc ARAs so với các thuốc điều trị THA khác. Trong số này có 2% và 20% có ĐTD tít 2 ở thời điểm bắt đầu nghiên cứu, thời gian theo dõi trung bình từ 1 đến 6,1 năm. Trong số 10 nghiên cứu, 5 sử dụng ACEIs làm thuốc NC, và 5 sử dụng ARAs. Trong đó 8 nghiên cứu có số bệnh nhân giảm có ý nghĩa, tỷ lệ mới mắc bệnh ĐTD tít 2 dựa trên phân tích lần 2 của các chuyên viên trong nghiên cứu HOPE, đây là posthoc analysis. Nguy cơ giảm tương đối từ 14 - 87%, điều chỉnh theo trung bình dân số là 25,6%. So sánh giữa các thuốc, placebo (4NC), Betablocker (2NC), hoặc Betablocker + lợi tiểu +-chẹn calci (4NC). Tuy nhiên, những công trình này có nhiều điểm hạn chế.

- Tất cả các nghiên cứu này, mục tiêu nghiên cứu về dự phòng ĐTD chỉ là mục tiêu thứ 2, phân tích trong nghiên cứu này là posthoc analysis, chẩn đoán ĐTD dựa trên glucose máu lúc đói, không phải OGTT, cũng không biết tỷ lệ IGT trong các đối tượng nghiên cứu này.

- Tất cả các nghiên cứu so sánh lợi tiểu hoặc chẹn beta hoặc cả hai rất khó để phân biệt giữa tác dụng tốt của thuốc sử dụng để nghiên cứu với tác dụng có hại khi so sánh. Tuy nhiên,



trong 4 nghiên cứu bằng ACEIs hoặc ARAs có so sánh với placebo, 3 nghiên cứu đã chứng minh giảm có ý nghĩa nguy cơ ĐTD, và 1 không có ý nghĩa. Nhưng theo các tài liệu khác, 4 nghiên cứu này giảm nguy cơ tương đối trung bình ĐTD 24%, tương tự như 10 nghiên cứu chung. Như vậy, nghiên cứu tiến cứu về tác dụng của ACEI và/ hoặc có đầy đủ bằng chứng để chứng minh rằng, ACEI và/hoặc ARA có tác dụng đề phòng bệnh ĐTD ở các quần thể có nguy cơ cao.

## 2.5. Các loại thuốc khác là biện pháp thứ hai để nghiên cứu dự phòng bệnh ĐTD típ 2

Ngoài renin angiotensin aldosterone system inhibitors, có 2 loại thuốc khác cũng đã được chứng minh có hiệu quả trong phòng ĐTD típ 2: pravastatin và estrogen/ progestin khi điều trị thay thế.

Nghiên cứu thứ nhất là the West of Scotland prevention Study (WOSCOPS), đánh giá tác dụng của pravastatin trên các biến cố động mạch vành. Trong quần thể nghiên cứu tương tự, các tác giả đã nghiên cứu, liệu pravastatin ảnh hưởng đến sự phát triển ĐTD sau đó như thế nào. Trong số 5974 BN được chọn ngẫu nhiên, 139 BN đã bị ĐTD lúc bắt đầu nghiên cứu. Sau theo dõi trung bình 4,8 năm, pravastatin giảm 30% ĐTD mới dựa trên glucose máu lúc đói (HR 0,70,95%,CI 0,5-0,8, p=0,06). Các TG cho rằng pravastatin có thể làm giảm triglycerid, ảnh hưởng có lợi đối với nguy cơ phát triển ĐTD.

Nghiên cứu thứ hai là The Heart and oestrogen/progestin Replacement study. Với 2763 phụ nữ sau mãn kinh đã được xác định bị bệnh mạch vành chia ngẫu nhiên vào nhóm uống estrogen 0,625mg + medroxyprogesteron acetat 2,5mg, và 1 nhóm placebo để NC tác dụng của các thuốc trên đối với các biến cố động mạch vành, thời gian theo dõi trên 4 năm. Các TG cũng đã chú ý tìm hiểu tác dụng của điều trị thay thế đối với sự phát triển bệnh ĐTD típ 2 dựa trên đường huyết khi đói. Tỷ lệ

mới mắc của ĐTD týp2 là 6,2% ở nhóm điều trị hormon so với nhóm placebo 9,5% ( $p = 0,006$ ). Như vậy, kết quả trên đã chứng tỏ rằng, điều trị thay thế bằng hormon cho những phụ nữ sau mãn kinh sẽ đề phòng được sự phát triển bệnh ĐTD týp 2.

Hai nghiên cứu này đang là mối quan tâm và cũng ghi nhận tác dụng có hiệu lực của những thuốc này đối với đề phòng sự phát triển bệnh ĐTD. Tuy nhiên còn phải nghiên cứu tiến cứu mạnh hơn, chặt chẽ hơn nữa trước khi có thể đưa ra khuyến cáo.

## 2.6. Các công trình đang nghiên cứu đang và sắp hoàn thành

Có 6 thử nghiệm về đề phòng bệnh ĐTD týp 2 trên những quần thể có nguy cơ cao, 3 mục đích nghiên cứu là thứ nhất, 3 là mục đích thứ hai.

The DREAM (diabetes REduction Approaches with ramipril and rosiglitazon Medication study), là một nghiên cứu thử nghiệm ngẫu nhiên, đối chứng, đa quốc gia đang được tiến hành như là mục tiêu thứ nhất. Mục tiêu của đề tài là đánh giá hiệu quả của ramipril và/hoặc rosiglitazon để đề phòng bệnh ĐTD ở những người bị IGT. Đề tài kết thúc năm 2006 cho thấy: liều rosiglitazon 8mg/ngày làm giảm > 60% tỷ lệ mới mắc ĐTD ở những người có IGT hoặc IFG. Thúc đẩy > 70% thoái triển về bình thường của đường huyết lúc đói và sau ăn 2 giờ. Làm giảm vừa phải HA tâm thu và tâm trương.

The NAVIGATOR (Nateglinide And Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcome Research) study, công trình đa quốc gia, ngẫu nhiên, đối chứng với mục đích đánh giá tác dụng của nateglinid và/hoặc valsartan để đề phòng ĐTD týp 2 và các biến cố tim mạch như là mục tiêu thứ nhất đối với những người có IGT và nguy cơ cao đối với bệnh tim mạch. Công trình kết thúc năm 2006.

ACT NOW là công trình nghiên cứu có quy mô nhỏ hơn (n = 600), đánh giá tác dụng của pioglitazon so với placebo để đề phòng bệnh ĐTD týp 2, như là mục tiêu thứ nhất ở những người bị IGT. Công trình tiến hành trong 3 năm, kết thúc vào năm 2008.

ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial), sử dụng hai loại thuốc để nghiên cứu Telmisartan, ramipril và telmisartan + ramipril đối với các biến cố tim mạch ở những người có nguy cơ cao (n = 22400), những người không dung nạp với ACEi cũng được đưa vào nghiên cứu song song.

TRANSCEND (Telmisartan RANdomized assessment Study in angiotensin inhibitor intolerant patients with cardiovascular Disease) so sánh telmisartan với placebo (n = 5000).

ONTARGET-TRANSCEND, nghiên cứu tác dụng của những thuốc đã được áp dụng trên đối với sự phát triển bệnh ĐTD týp 2 dựa trên xét nghiệm đường huyết lúc đói.

ORIGIN study: Nghiên cứu đa quốc gia, ngẫu nhiên, đối chứng, xác định hiệu quả của glargin insulin và/hoặc Omega-3 về giảm các yếu tố nguy cơ tim mạch và đánh giá tác dụng trên sự phát triển ĐTD týp 2. Chẩn đoán ĐTD bằng OGTT. Công trình kết thúc 2009.

## **2.7. Phẫu thuật để đề phòng sự phát triển bệnh ĐTD týp 2**

Còn rất ít công trình nghiên cứu về vấn đề này, đây là một hướng điều trị dự phòng bệnh ĐTD týp 2 cho những người béo phì nặng.

Một trong những công trình nghiên cứu đầu tiên là của Pories và CS (1995), nghiên cứu tiến cứu trong thời gian 7,6 năm, với 608 người bị béo phì, tuổi trung bình 37,3, tiến hành phẫu thuật cầu nối dạ dày (gastric bypass), trong số này có 152 người làm IGT ở lúc bắt đầu nghiên cứu, kết quả giảm cân nặng

cơ thể 33%, tỷ lệ mới mắc bệnh ĐTĐ tít 2 hàng năm 0,17%. Không có nhóm đối chứng.

Công trình của Long và CS (1994), nghiên cứu hiệu quả của phẫu thuật cầu nối dạ dày đối với tỷ lệ bệnh ĐTĐ tít 2 ở 109 người bị béo phì, ĐTĐ được chẩn đoán bằng bằng IGT, thời gian nghiên cứu 5,8 năm. Kết quả giảm cân 52%, tỷ lệ ĐTĐ 0,15% năm so với 4,6% ở nhóm chứng.

Công trình của Sjostrom và CS (2004), nghiên cứu trên 4047 người bị béo phì, được tiến hành phẫu thuật dạ dày, gần 70% làm phẫu thuật chỉnh hình dạ dày vách đứng (vertical banded gastroplasty), gần 24% tạo vách đơn giản và 6% làm cầu nối dạ dày, thời gian theo dõi 10 năm. Cuối năm thứ hai, tỷ lệ mới mắc hàng năm của ĐTĐ của những người phẫu thuật là 0,10% so với nhóm chứng là 3,2%.

Nhìn chung, những nghiên cứu trên đây ở những người bị béo phì có hoặc không có IGT đã chứng tỏ rằng, phẫu thuật chỉnh hình, hay tạo cầu nối dạ dày đã làm giảm cân một cách ổn định, đóng góp vào giảm tỷ lệ bệnh ĐTĐ tít 2.

## **2.8. Dự phòng hoặc làm chậm xuất hiện bệnh ĐTĐ tít 2 cần phải được tiến hành vì đã có cơ sở để thành công và hiệu quả**

Bệnh ĐTĐ đã trở thành bệnh dịch, là một trong những nguyên nhân hàng đầu gây tử vong và tàn phế, là gánh nặng cho sản sóc y tế, gây ra nhiều khó khăn cho xã hội, gia đình và người bệnh.

Ngày càng hiểu rõ hơn cơ chế bệnh sinh, các giai đoạn trong quá trình tiến triển của bệnh liên quan đến tình trạng tăng glucose huyết (rối loạn đường huyết lúc đói, rối loạn dung nạp glucose).

Có nhiều xét nghiệm để xác định giai đoạn tiền ĐTĐ, xét nghiệm glucose lúc đói, nghiệm pháp dung nạp glucose đường

uống (OGTT) đã và đang được sử dụng rộng rãi, giá trị dương tính của mỗi một xét nghiệm này đều có giá trị dự báo sự tiến triển của bệnh ĐTD.

Công trình nghiên cứu trích dẫn trên cho thấy: bệnh ĐTD týp 2 là bệnh có thể dự phòng và ít nhất cũng làm chậm lại sự xuất hiện của bệnh.

Đã và đang có những dự án nghiên cứu về hiệu quả kinh tế của việc dự phòng bệnh ĐTD týp 2 để có những dự án rộng hơn, hiệu quả hơn.

– Những đối tượng được chọn vào để sàng lọc và phát hiện người có rối loạn dung nạp glucose:

+ 45 tuổi, đặc biệt là những người >45 tuổi có quá cân (BMI > 23 kg/m<sup>2</sup>)

+ < 45 tuổi có quá cân kèm theo một trong những yếu tố nguy cơ sau đây:

- Họ hàng thế hệ thứ nhất với người mắc ĐTD.
- Có tiền sử ĐTD khi mang thai.
- Có tăng HA, có bệnh lý mạch vành tim.
- Có rối loạn lipid máu.

– Biện pháp sàng lọc:

Xét nghiệm glucose máu lúc đói và/ hoặc nghiệm pháp dung nạp glucose đường uống (lấy kết quả sau 2giờ). Nên làm xét nghiệm glucose máu lúc đói sáng sớm vì kết quả xét nghiệm buổi chiều có thể cho kết quả thấp hơn. Nghiệm pháp dung nạp glucose đường uống phát hiện được nhiều trường hợp hơn về rối loạn dung nạp glucose và ĐTD chưa được chuẩn đoán hơn là xét nghiệm glucose máu lúc đói ở những điểm cắt như đang được xác định hiện nay. Do vậy nghiệm pháp dung nạp glucose đường uống được chọn là xét nghiệm để sàng lọc.

- Nếu kết quả xét nghiệm âm tính, 3 năm làm lại một lần.
- Cần sàng lọc đối với những người có bệnh mạch vành tim, có giá trị tiên lượng và điều trị cho những người mắc bệnh này.
- Biện pháp can thiệp:
  - + Can thiệp bằng thay đổi lối sống và sinh hoạt là biện pháp an toàn dễ, phổ cập, kinh tế và có hiệu quả.
  - + Biện pháp can thiệp bằng thuốc có hiệu quả có khi còn thấp hơn biện pháp can thiệp bằng lối sống và sinh hoạt, không thật sự yên tâm vì những tác dụng phụ của thuốc, chi phí tốn kém, thời gian dùng thuốc của bệnh nhân sẽ dài hơn. Biện pháp dùng thuốc chỉ sử dụng khi can thiệp bằng lối sống và sinh hoạt thất bại.
  - + Qua những nghiên cứu trích dẫn trên đây có thể thấy can thiệp bằng lối sống là biện pháp thích hợp, an toàn và có hiệu quả trong dự phòng hoặc ít nhất làm chậm xuất hiện bệnh ĐTD týp 2.

## **Chương 8. HEMOGLOBIN GLYCOSYL HOÁ**

---

Glycosylated (hoặc Glycated) hemoglobin (hemoglobin A1c, Hb1c, HbA1c hoặc HgA1c) là thể hemoglobin được áp dụng đầu tiên để xác định nồng độ trung bình glucose huyết tương trong thời gian dài, tên của nó đôi khi được viết tắt là A1c.

HbA1c là một thể biến đổi của hemoglobin. Hemoglobin là phân tử trong các tế bào hồng cầu, có nhiệm vụ mang oxy cho toàn cơ thể. Hầu hết hemoglobin là tít HbA, một phần nhỏ HbA được biến đổi trong thời gian sống của nó (HbA1). Cuối những năm 1950 người ta đã phát hiện, HbA1 kết hợp với fructose 1-6 diphosphat tạo nên HbA1a, kết hợp với fructose -6- phosphat tạo thành HbA1b và kết hợp với glucose tạo thành HbA1c. Về sau, người ta đã xác định được HbA1c tăng ở những bệnh nhân ĐTD.

HbA1c được hình thành khi các phân tử glucose phản ứng với các phân tử HbA trong quá trình gọi là glycosyl hóa (glycosylation). Những phản ứng glycosyl hóa là những phản ứng thông thường và xảy ra tự nhiên trong cơ thể. Bình thường những phản ứng này có trong môi trường được kiểm soát và điều hòa bởi các enzym. Nhưng quá trình hình thành HbA1c xảy ra trong môi trường không có enzym, và vì vậy nó liên quan đến quá trình glycosyl hóa không enzym (non-enzymatic glycosylation) hoặc quá trình glycat hóa đơn (simply glycation).

Phản ứng giữa glucose và protein là phản ứng phụ thuộc thời gian và nồng độ, điều đó có nghĩa là, tổng số hemoglobulin để hình thành HbA1c sẽ phụ thuộc vào:

- Nồng độ glucose, với nồng độ đó hemoglobin bị glycosyl hóa. Không phải tất cả các tế bào trong cơ thể cần phải có insulin để hấp thu glucose. Như tế bào hồng cầu, nó có những chất vận chuyển glucose không phụ thuộc insulin trên bề mặt của nó, nếu như nồng độ glucose cao trong huyết tương, thì nồng độ glucose bên trong tế bào hồng cầu cũng sẽ cao, vì vậy, nếu như nồng độ glucose trong máu cao hơn bình thường, hiện tượng glycosyl hóa của hemoglobin sẽ xảy ra.

- Độ dài của thời gian để cho hemoglobin phản ứng glycosyl với glucose ở nồng độ cao hơn bình thường.

Nồng độ glucose cao trong thời gian càng dài, hiện tượng glycosyl hóa sẽ xảy ra càng nhiều.

Hai yếu tố trên đây bị ảnh hưởng bởi tuổi của tế bào hồng cầu, rất nhiều tế bào trong cơ thể liên tục bị hủy hoại và thay thế, trong đó có tế bào hồng cầu. Hemoglobin tiếp tục glycat hóa tỷ lệ thuận với nồng độ glucose máu, ở bất kỳ thời điểm nào cũng sẽ có sự trộn lẫn giữa tế bào hồng cầu mới và hồng cầu già lưu hành trong máu. Tế bào hồng cầu già biểu thị (expose) nồng độ glucose ở thời điểm gần trước khi làm xét nghiệm, không phải lúc làm xét nghiệm. Những hồng cầu mới biểu thị nồng độ glucose lúc làm xét nghiệm. Như vậy, glucose ở thời điểm gần hơn khi làm XN sẽ có ảnh hưởng lớn nhất trên kết quả chung HbA1c. Các giá trị glucose máu 30 ngày cuối cùng như là 50% HbA1c, 60 ngày trước đó cho 25% và 90 ngày trước là 25% HbA1c. Sự sai lệch này là do sự phá hủy tự nhiên, và sự thay thế của các tế bào hồng cầu, vì tế bào hồng cầu luôn bị phá hủy và thay thế.

## 1. LỊCH SỬ

- Năm 1958 Huisman và Meyering lần đầu tiên tách HbA1c ra từ các thể khác của hemoglobin bằng cột chromatographic (chromatographic column).



- Năm 1968 Bookchin và Gallop xác định HbA1c là một glycoprotein.
- Năm 1969 Samuel Rahbar và cộng sự lần đầu tiên phát hiện HbA1c tăng ở những bệnh nhân bị ĐTĐ.
- Năm 1975 Bunn và cộng sự đã xác định được các phản ứng tạo thành HbA1c.
- Năm 1976 Koenig và cộng sự đề nghị dùng HbA1c để theo dõi mức độ kiểm soát chuyển hóa glucose đối với bệnh nhân ĐTĐ.

## 2. NGUYÊN TẮC CƠ BẢN

Trong đời sống bình thường 120 ngày của hồng cầu, các phân tử glucose liên kết không đảo ngược với hemoglobin để hình thành phức hợp hemoglobin glycat hóa ổn định. HbA1c sẽ bị loại bỏ khi các tế bào hồng cầu bị thay thế. HbA1c là tỷ lệ thuận với nồng độ glucose trong máu trên suốt thời gian sống của tế bào hồng cầu, phản ánh nồng độ trung bình của glucose gắn với hồng cầu trong suốt đời sống của nó. Ở những bệnh nhân ĐTĐ kiểm soát đường huyết kém, nồng độ hemoglobin glycat hóa tăng. Định lượng hemoglobin bị glycat hóa là đánh giá hiệu quả điều trị bằng theo dõi điều hòa glucose huyết tương trong thời gian dài. Các giá trị HbA1c là chỉ số nồng độ glucose trung bình 2-3 tháng cuối cùng trước khi làm xét nghiệm.

## 3. ĐỌC KẾT QUẢ

Kết quả giữa các phòng xét nghiệm có thể khác nhau phụ thuộc vào kỹ thuật, tuổi BN, những biến đổi về sinh học trong từng người. Hai người cùng có nồng độ trung bình glucose máu như nhau có thể có giá trị HbA1c khác nhau trên 1%. Độ dao động cho phép (đối với người khỏe mạnh) khoảng từ 4% - 5,9%. Nồng độ cao hơn HbA1c có thể gặp ở những người tăng đường máu liên tục, như bệnh ĐTĐ, trong khi mục tiêu điều trị BN

ĐTĐ không thay đổi, thì HbA1c có khoảng các giá trị. Những BN ĐTĐ kiểm soát đường huyết tốt có nồng độ HbA1c gần với trong giới hạn cho phép. Hiệp hội ĐTĐ quốc tế (IDF), Trường môn Nội tiết Hoa Kỳ (ACE) khuyến cáo giá trị HbA1c < 6,5%. Hội ĐTĐ Hoa Kỳ (ADA) khuyên HbA1c < 7% cho hầu hết bệnh nhân. Nồng độ cao HbA1C chứng tỏ kiểm soát glucose kém. Tăng liên tục đường máu (vì vậy cũng tăng HbA1c) làm tăng nguy cơ gây nên các biến chứng mạch máu trong thời gian dài như bệnh mạch vành tim, cơn đau tim, đột quy, suy tim, suy thận, mù, rối loạn cương, bệnh lý thần kinh, hoại thư, bệnh liệt dạ dày...

Nồng độ thấp hơn Hbg - 6 - phosphat dihydrogenase, bệnh tế bào hình liềm (sickle- cell- disease), và nhiều tình trạng khác làm cho tế bào hồng cầu chết sớm.

Ngược lại, nồng độ HbA1c cao hơn có thể gặp ở những người có đời sống hồng cầu dài hơn như khi thiếu vitamin B<sub>12</sub> folat.

#### **4. CHỈ ĐỊNH VÀ ÁP DỤNG**

Định lượng HbA1c chỉ định để:

- Kiểm tra sự kiểm soát glucose máu cho những người có khả năng bị tiền ĐTĐ (prediabetes).
- Kiểm tra sự kiểm soát glucose máu ở BN ĐTĐ.

Xét nghiệm glucose máu lúc đói để chẩn đoán và quyết định điều trị. HbA1C để theo dõi diễn biến bệnh ĐTĐ và để chẩn đoán phân biệt những tình trạng tăng glucose máu do những nguyên nhân khác với bệnh ĐTĐ. Khuyến cáo của ADA: xét nghiệm HbA1c làm ít nhất 2 lần trong một năm đối với những bệnh nhân đạt được mục tiêu điều trị, 4 tháng một lần cho BN ĐTĐ thay đổi cách điều trị, hay không đạt được mục tiêu điều trị.

Định lượng HbA1c không nên làm khi có thay đổi về chế độ ăn hoặc chế độ điều trị trong 6 tuần. Xét nghiệm HbA1c là áp dụng quá trình già đi của tế bào hồng cầu bình thường và phối hợp của các dưới nhóm hemoglobin (chủ yếu HbA người lớn bình thường). Vì vậy, những người bị mất máu trong thời gian gần, hay thiếu máu do huyết tán (hemolytic anemia), hoặc biệt hóa di truyền trong phân tử hemoglobin như bệnh tế bào hình liềm (Sickle cell disease), và một số tình trạng khác làm sai lệch kết quả xét nghiệm này. Định lượng thay thế bằng fructosamin có thể được áp dụng trong những tình trạng như vậy, phản ánh nồng độ glucose 2-3 tuần trước đó.

Có sự khác nhau về kết quả HbA1c giữa các labo và không có sự đồng thuận về ngưỡng chẩn đoán của HbA1c. Mặc dù năm 2010, ADA đã đưa xét nghiệm HbA1c là một tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh ĐTĐ, tuy nhiên chẩn đoán bệnh ĐTĐ dựa vào glucose máu lúc đói hoặc nghiệm pháp dung nạp glucose vẫn là những xét nghiệm và tiêu chuẩn chẩn đoán kinh điển.

## 5. FRUCTOSAMIN

Tên gọi fructosamin chỉ sự glycosyl hóa protein trong huyết thanh. Trong huyết thanh albumin có nồng độ cao, do vậy, định lượng fructosamin phản ánh nồng độ glucose phản ứng glycosyl hóa với protein. Thời gian bán hủy của albumin là 2-3 tuần. Cho nên định lượng fructosamin có thể kiểm tra được mức glucose máu trong khoảng 2-3 tuần trước khi làm xét nghiệm. Người bình thường, nồng độ fructosamin huyết tương  $< 285\text{mmol/l}$ .

**Bảng 8.1. Bảng giá trị tương đương nồng độ glucose với HbA1c máu**

HbA1c	BG	HbA1c	BG	HbA1c	BG	HbA1c	BG
5.0	90	7.8	174	10.6	258	13.4	342
5.1	93	7.9	177	10.7	261	13.5	345
5.2	96	8.0	180	10.8	264	13.6	348
5.3	99	8.1	183	10.9	267	13.7	351
5.4	102	8.2	186	11.0	270	13.8	354
5.5	105	8.3	189	11.1	273	13.9	357
5.6	108	8.4	192	11.2	276	14.0	360
5.7	111	8.5	195	11.3	279	14.1	363
5.8	114	8.6	198	11.4	282	14.2	366
5.9	117	8.7	201	11.5	285	14.3	369
6.0	120	8.8	204	11.6	288	14.4	372
6.1	123	8.9	207	11.7	291	14.5	375
6.2	126	9.0	210	11.8	294	14.6	378
6.3	129	9.1	213	11.9	297	14.7	381
6.4	132	9.2	216	12.0	300	14.8	384
6.5	135	9.3	219	12.1	303	14.9	387
6.6	138	9.4	222	12.2	306	15.0	390
6.7	141	9.5	225	12.3	309	15.1	393
6.8	144	9.6	228	12.4	312	15.2	396
6.9	147	9.7	231	12.5	315	15.3	399
7.0	150	9.8	234	12.6	318	15.4	402
7.1	153	9.9	237	12.7	321	15.5	405
7.2	156	10.0	240	12.8	324	15.6	408
7.3	159	10.1	243	12.9	327	15.7	411
7.4	162	10.2	246	13.0	330		
7.5	165	10.3	249	13.1	333		
7.6	168	10.4	252	13.2	336		
7.7	171	10.5	255	13.3	339		



**THƯ VIỆN  
HUBT**

**TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ**

## TÀI LIỆU THAM KHẢO CHÍNH

1. Nguyễn Kim Lương, Thái Hồng Quang. *Rối loạn chuyển hóa lipid ở bệnh nhân đái tháo týp 2*. Tạp chí Y học thực hành, Bộ Y tế, số 2 (376) 2000,20- 23.
2. Nguyễn Kim Lương, Thái Hồng Quang. *Kháng insulin ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2 và bệnh nhân tăng huyết áp nguyên phát*. Công trình nghiên cứu Y học Quân sự HVQY, số 2 / 1999, 39-43.
3. Trương Đình Cẩm, Nguyễn Đức Công, Thái Hồng Quang, Phạm Quốc Khánh. *Nghiên cứu sự biến đổi các chỉ số biến thiên nhịp tim ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2 có biến chứng mạch máu cơ tim*. Tạp chí Y học thực hành, số 8 (551)/2006, trang 24-27.
4. Đề tài cấp nhà nước. Mã số KC.10.15. Dịch tễ học bệnh đái tháo đường ở Việt Nam, các phương pháp điều trị và biện pháp dự phòng ( 2002-2004). Do Bệnh viện Nội tiết Trung ương chủ trì.
5. Nguyễn Vinh Quang và cộng sự. *Đánh giá hiệu quả của một số biện pháp can thiệp dự phòng bệnh ĐTĐ tại cộng đồng*. Đề tài cấp nhà nước KC.10.15.03.2004.
6. Thái Hồng Quang. *Bệnh Nội tiết*, Nhà xuất bản Y học (Tái bản lần thứ 3) 2008.
7. Thái Hồng Quang. *Bệnh thận do đái tháo đường, vai trò của microalbumin niệu trong chẩn đoán và theo dõi*. Tổng hội Y Dược học Việt Nam. Hà nội, 35-41.
8. Lê Thanh Hải. *Nghiên cứu sự kháng insulin, một yếu tố nguy cơ của bệnh tai biến mạch máu não*. Luận án tiến sĩ Y học Đại học Huế 2007.

9. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes-2010. Diabetes care, Volume 33, supplement 1, January 2010.
10. The Finnish Diabetes Prevention Study: *Physical activity in the prevention of type 2 diabetes*. Diabetes. 54: 158 – 165. 2005
11. Jaana Lindstrom, Johan. G. Eriksson et al Prevention of diabetes mellitus in subjects with impaired glucose tolerance in the Finnish Diabetes prevention study. Results from a Randomized clinical trial. J. Am. Soc. Neuphrol. 14: S. 108 – 113. 2003.
12. The Diabetes Prevention Program Reseach Group Reduction in the incidence of type 2 Diabetes with lifestyle intervention or metformine. The NEJ.M. Volume 346: 393 – 403. 2002. No G
13. The Diabetes Prevention Program Reseach Group Prevention of type 2 Diabetes with troglitazone in the diabetes prevention program. Diabetes 54: 1150 – 1156. 2005
14. ADA and National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. The prevention or delay of type 2 diabetes. Clinical diabetes 20: 109 - 116. 2002
15. MoH Clinical Practice Guidelines. 3.2006 113 - 117.
16. Stalvey M.S, Atkinsson MA, Wasserfall C.H. Lessons from attempts to prevent type 1 diabetes potential implications for type 2 diabetes. Medicographia. Vol 27, No 4.2005 338 - 344.
17. W. Kubler. Primary prevention of type 2 diabetes mellitus, indication and opportunities. Annual review brochure. Vol. VIII. 2005. 71

18. Shulman. I. Mangelsdorf D.J: Retinoid - X- Receptor heterodimers in the metabolic syndrome. N. ENj Med. 2005.353:604-615.
19. Ruchi Mathur, M.D et al. Insulin resistance.  
[http://www.medicament.com/insulin resistance/article 9/27/2007.](http://www.medicament.com/insulin%20resistance/article%209/27/2007)
20. Hevener AL, He W, Bark Y, et al. Muscle- specific PPAR $\gamma$  deletion causes insulin resistance. Nat Med 2003, 9: 1491-1497.
21. PPAR pathway. PathFinder [www.sigmaaldrich.com/pathfinder](http://www.sigmaaldrich.com/pathfinder)
22. Cai H, Harrison DG. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. Circ Res 2000, 87 : 840-4
23. American Heart Association. Inc. The macrophage at the crossroads of insulin resistance and atherosclerosis. Circulation Research 2007. 100. 1546.
24. Li. AC. et. al Differential inhibition of macrophage foam-cell formation and atherosclerosis in mice by PPAR $\alpha$ ,  $\delta$  và  $\gamma$  Clin Invest. 2004. 114. 1564- 1576.
25. Hannele Yarvinen.M.D Thiazolidinediones. N. Engl.j. Med.2004.351- 1106 - 18.
26. American Diabetes Association: Clinical Practice Recommendations (2007). Diabetes care, January 2007 Suppl 1.
27. American Diabetes Association: Diabetic Nephropathy. Diabetes care 26. S. 94 -S.98 2003.
28. American Diabetes Association. Diabetes care 27. S79 - S83 - 2004



29. Joshua Augustin Donal. G. Vidt: Diabetes Nephropat  
www.Clevelandclinicmedea.com/diseasemanagment/neprol  
ogy/diabeticnepropathy.htm.
30. Charles.M.Clark, D.Anthony Lee: The Prevention and  
Treatment of the complications of Diabetes mellitus. The  
N.Eng.J. Med.Vol.332: 1210- 1217, May – 4 – 1995. No 18
31. Eberhard Ritc, Stephan Reinhold.Orth: Nephropathy in  
patients with type 2 diabetes mellitus. The  
N.Eng.J.Med.Vol.341: 1127 – 1133, October - 7 - 1999. No. 15
32. Giuseppe Remuzzi, Arrigo Schieppati: Nephropathy in  
patients with type 2 diabetes mellitus. The N.Eng.  
J.Med.Vol.346: 1145-51 No 15
33. Sandeep.S.Soma, Ajana.S.Soman: Diabetic Nephropathy,  
www.emedicin.com/med topic 549.htm
34. Diane Chau, MD and Steven V. Edelman, MD Clinical  
Management of Diabetes in the Elderly Clinical Diabetes  
19:172-175, 2001
35. Meneilly GS, Tessier D: Diabetes in elderly adults. *J  
Gerontol MedSci* 56A:M5– M13, 2001
36. Meneilly GS: Pathophysiology of type 2 diabetes in the  
elderly. *Clin Geriatr Me*15:239–2531999[Medline]
37. King GL, Wakasaki H. Theoretical mechanisms by which  
hyperglycemia and insulin resistance could cause  
cardiovascular diseases in diabetes.
38. *Diabetes Care*. 1999;22(Suppl:3):C31-C37.
39. Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J  
Clin Invest*. 2000;106:171-176.
40. Goutham RAO. Insulin resistance syndrome. *Am Fam  
Physician*. 2001;63:159-163

41. The DREAM (Diabetes Reduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators: Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet* 368:1096-1105, 2006 [Medline]
42. Meneilly GS, Tessier D: Diabetes in elderly adults. *J Gerontol Med Sci* 56A:M5-M13, 2001.
43. Bressler R, Johnson DJ: Oral antidiabetic drug use in the elderly. *Drugs Aging* 9:418-37, 1996.
44. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 30:S42-S47, 2007 DOI: 10.2337/dc07-S04 2007
45. Cai H, Harrison DG. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. *Circ Res* 2000; 87: 840-4.
46. John D. Brunzell, M.D. Hypertriglyceridemia Vol. 357, 1009-17. 6- 2007.N- 10
47. American Diabetes Association. Dyslipidemia Management in Adults With Diabete *DiabetesCare* 27:S68-S71, 2004
48. Haffner SM: Management of dyslipidemia in adults with diabete (Technical Review). *Diabetes Care* 21:160-178, 1998[Abstract]
49. Paolo G. Camici, M.D., and Filippo Crea, M.D. Coronary Microvascular Dysfunction. Volume 356:830-840 February 22, 2007 February 22, 2007
50. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 20:1183-1197, 1997[Medline]

51. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 26:3160 - 3167, 2003 [Free Full Text]
52. Ryden Lars et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases: executive summary. *Eur H. Journal* 2007; 28; 88 - 136
53. Diabetes mellitus From Wikipedia, the free encyclopedia was last modified on 9 May 2008
54. Metabolic syndrome From Wikipedia, the free encyclopedia was last modified 1 May 2008. windeen, M.D, M.S, Albert Eintein College of Medicine of Yeshiva University. . Metabolic Syndrome. Time for Action. *Amer.Fam.Physican* june 15, 2004
55. George L. Bakris, MD. Contemporary Diagnosis and Management of Hypertension and Diabetes. Handbooks in Health Care Company 2007.
56. Ian B. Wilkinson, Isla S. Mackenzie, John R. Cockcroft. Hypertension. Churchill s pocketbooks. 2005.
57. Youfei Guan. Peroxisome Proliferator- Activated Receptor Family and Its. Relationship to Renal Complications of the Metabolic Syndrome. *J. Am. Soc. Nephrol*, 15 : 2081-15, 2004.
58. Antonio Castrillo, Peter Tontonoz. PPARs in atherosclerosis: the clot thickens. *J clin Invest*. 2004, December 1, 114(11): 1538-40.
59. American Diabetes Association. Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 25:S94-S96, 2002.

60. Silvio Inzucchi, MD, Daniel Porte, jr, MD et al. The diabetes mellitus Manual. A primary care companion to Ellenberg and Rifkin"s. Sixth Edition. 2005.
61. Andrew J.M. Boulton, M.D., Robert S. Kirsner, M.D., and Loretta Vileikyte. M.D. Neuropathic Diabetic Foot Ulcers. Clinical Practice. Vol.351:48-55. July 1,2004,N1.
62. Joshi N,. Caputo.G.M,. Weitekamp.M.R. Infections in patients with Diabetes mellitus. NEJM. 1999 - 341: 1906-1912 Dec.16
63. Sompio B.E Foot ulcers NEJM 2000 Volume 343: 787-793 Sept 14, N. 11
64. Kenneth M. Shaw and Michael H Diabetes choronic complications. Second Edition 2005.
65. AACE/ACE Consensus Statement. Endrocrine Practice Vol 15 No. September/October 2009.

NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC

# THỰC HÀNH LÂM SÀNG BỆNH ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

*Chịu trách nhiệm xuất bản*  
**HOÀNG TRỌNG QUANG**

<i>Biên tập:</i>	<b>BS. NGUYỄN LAN</b>
<i>Sửa bản in:</i>	<b>NGUYỄN LAN</b>
<i>Trình bày bìa:</i>	<b>CHU HÙNG</b>
<i>Kt vi tính:</i>	<b>NGUYỄN THỊ ÂN</b>

**GIÁ: 130.000Đ**

In 1000 cuốn, khổ 14.5x20.5cm tại Công ty In Y học. Số đăng ký kế hoạch xuất bản: 38-2011/CXB/463-191/YH. In xong và nộp lưu chiểu quý I năm 2012.

