

CHƯƠNG 6

NỘI TIẾT

ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

Mục tiêu

1. Trình bày được định nghĩa, đặc điểm dịch tễ học, bệnh nguyên và cơ chế bệnh sinh
2. Trình bày được tiêu chuẩn chẩn đoán đái tháo đường
3. Phân loại đái tháo đường.
4. Trình bày được các triệu chứng cận lâm sàng về bệnh.
5. Biến chứng cấp và mạn của đái tháo đường
6. Trình bày được cách tiết thực trong đái tháo đường
7. Trình bày được một số loại thuốc thường dùng trong điều trị đái tháo đường

Nội dung

I. ĐỊNH NGHĨA ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

- Theo TCYTTG 1999: "đái tháo đường (ĐTĐ) là một tình trạng rối loạn chuyển hóa đa nguyên nhân đặc trưng bởi tình trạng tăng glucose máu mạn tính với các rối loạn chuyển hóa carbohydrate, mỡ, protein do hậu quả của khiếm khuyết tiết insulin, khiếm khuyết hoạt động insulin hoặc cả hai".

- Theo TCYTTG 2002: "ĐTĐ là một bệnh mạn tính gây ra do thiếu sản xuất insulin của tụy hoặc tác dụng insulin không hiệu quả do nguyên nhân mắc phải và/hoặc do di truyền với hậu quả tăng glucose máu. Tăng glucose máu gây tổn thương nhiều hệ thống trong cơ thể, đặc biệt mạch máu và thần kinh".

- Theo Hội ĐTĐ Hoa Kỳ 2004: "ĐTĐ là một nhóm các bệnh lý chuyển hóa đặc trưng bởi tăng glucose máu do khiếm khuyết tiết insuline, khiếm khuyết hoạt động insuline, hoặc cả hai. Tăng glucose máu mạn tính trong ĐTĐ sẽ gây tổn thương, rối loạn chức năng hay suy nhiều cơ quan, đặc biệt là mắt, thận, thần kinh, tim và mạch máu".

II. DỊCH TỄ HỌC

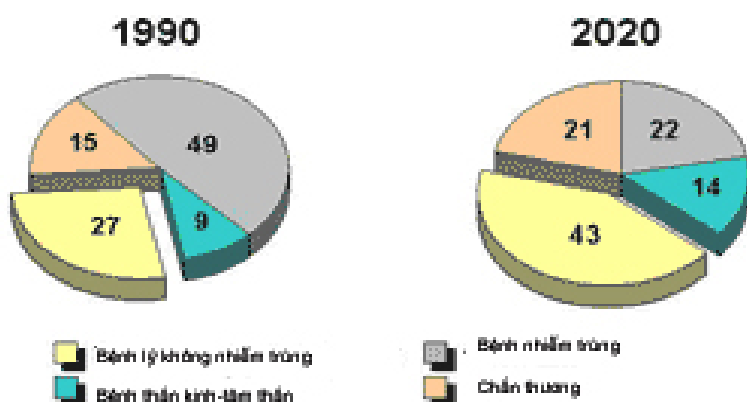
30-50% bệnh nhân mắc ĐTĐ type 2 không được chẩn đoán.

- Tần suất bệnh ĐTĐ trên thế giới: trên thế giới, ĐTĐ chiếm khoảng 60-70% các bệnh nội tiết. Trong năm 1995 các quốc gia có số người mắc ĐTĐ nhiều nhất và số người dự đoán mắc ĐTĐ vào năm 2025 là Ấn Độ (19 lên 57 triệu), Trung Quốc (16 lên 38 triệu), Hoa Kỳ (14 lên 22 triệu); trong đó Ấn Độ là nước có tỉ lệ tăng nhanh nhất.

1985: 30 triệu người mắc ĐTĐ; 2000: 171 triệu; 2030: dự báo 366 triệu; trong đó đa số bệnh nhân = 65 tuổi ở các nước phát triển và từ 45-64 tuổi ở các nước đang phát triển.

3,2 triệu người ĐTĐ tử vong do biến chứng ĐTĐ hàng năm, tương đương 6 trường hợp/phút

Tỉ lệ phân bố bệnh ở các nước phát triển và đang phát triển vào 1990 và 2020



Nguồn: TCYTTG - 4.2002

- Tần suất bệnh ĐTĐ trong nước:

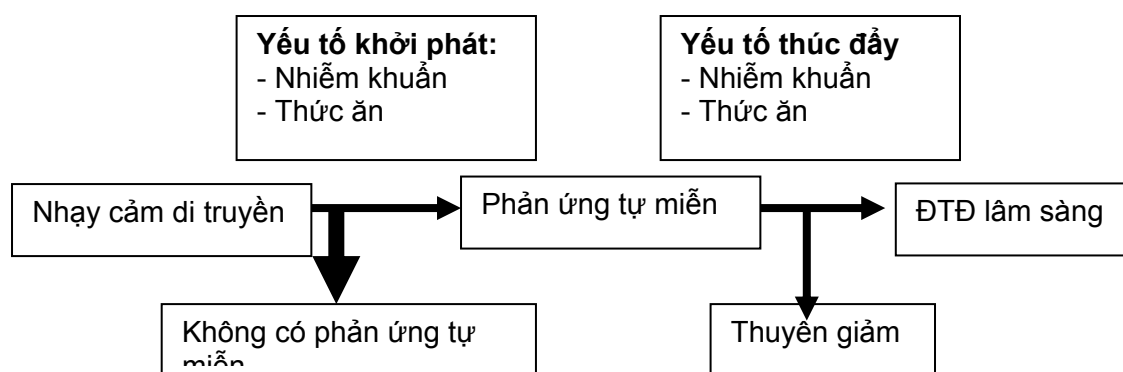
2002: thành phố: 4,4%, đồng bằng: 2,7%, trung du: 2,2%, miền núi: 2,1%.

Hà Nội: 1991: 1,2%, 1999-2001: 2,42%, thành phố Huế 1992: 0,96%, thành phố Hồ Chí Minh: 1993: 2,52 (0,4%.

Theo TCYTTG, năm 2000 Việt nam có 791.653 người mắc ĐTĐ và tăng lên 2.342.879 người vào năm 2030.

III. BỆNH NGUYÊN VÀ CƠ CHẾ BỆNH SINH

1. ĐTĐ type 1: Có các yếu tố: di truyền, môi trường, miễn dịch.



Hai giai đoạn phát triển ĐTĐ type 1:

- GĐ1: Tạo đáp ứng tự miễn hằng định với TB đảo tụy, biểu hiện bởi sự xuất hiện các tự kháng thể GAD65, IAA, ICA, IA-2 (đơn độc hay phối hợp)
- GĐ 2: Tiến triển từ đáp ứng tự miễn với TB đảo tụy sang ĐTĐ type 1.

1.1. Di truyền

ĐTĐ type 1 phối hợp cao với sự gia tăng thường xuyên của kháng nguyên HLA, KN HLA ưu thế phối hợp với ĐTĐ type 1 thay đổi tùy theo chủng tộc, HLA B8, B14,15, B18, Cw3, DR3 và DR4 gặp ở bệnh nhân ĐTĐ chủng tộc da trắng, trong khi đó HLA

DR3, DR4 có liên quan với ĐTĐ thể 1 châu Á, châu Phi và châu Mỹ Latinh. HLA DR3 hoặc DR4 gặp ở 95% ĐTĐ type 1 so với 45-50% nhóm chứng chủng tộc da trắng.

Nghiên cứu những cặp sinh đôi đồng hợp tử gợi ý rằng ảnh hưởng di truyền ở ĐTĐ type 1 ít gặp hơn là ở type 2. Chỉ có 30% những cặp sinh đôi giống hệt nhau bị ĐTĐ type 1 sẽ phát triển thành bệnh. Điều này cũng gợi ý rằng yếu tố môi trường liên quan đến bệnh sinh ĐTĐ. Ngược lại, cặp sinh đôi giống nhau của ĐTĐ type 2 dễ xảy ra trong vòng năm đầu tiên bị bệnh nhiều hơn là anh chị em ruột.

1.2. Yếu tố môi trường

ĐTĐ type 1 là hậu quả của sự nhiễm trùng, nhiễm độc làm tổn thương tụy, hệ thống miễn dịch tấn công và phá hủy tế bào beta tụy. Yếu tố môi trường kết hợp với tổn thương chức năng tế bào đảo tụy bao gồm virus (quai bị, rubella, virus coxsackie B4), tác nhân độc hóa học (nitrophényl-urea độc cho chuột), và các chất độc hủy hoại tế bào khác như hydrogen cyanide từ bột sắn hư hỏng hay từ củ sắn.

1.3. Yếu tố miễn dịch

1.3.1. Miễn dịch thể dịch

Kháng thể lưu hành chống lại những tế bào đảo tụy được tìm thấy ở phần lớn bệnh nhân ĐTĐ type 1 ngay lúc được chẩn đoán (60 - 90%) rồi giảm. Cũng có nghiên cứu cho rằng tự KT kháng tế bào tiểu đảo (ICA: islet cell autoantibody) được phát hiện trong 5 tuần đầu sau khi khởi bệnh ở 85-90% ĐTĐ thể 1. Ngoài ra > 60% KT kháng insuline được tìm thấy trước khi điều trị insuline (autoantibody to insuline: IAA). Ngoài ra còn có KT kháng Tyrosine phosphatase IA-2 và IA2.

Ngoài ra, phần lớn KT kháng tế bào đảo trực tiếp chống lại Glutamic Acid Decarboxylase (GAD hay GADA), một loại men định vị trong tế bào beta của tụy. Có sự giống hệt giữa thành phần protein của virus coxsackie chứa chuỗi 24 amino acid tương đồng với GAD65.

1.3.2. Miễn dịch tế bào

Cũng đóng vai trò trong bệnh sinh ĐTĐ type 1: người ta đã nghiên cứu trên chuột BB và nhờ vào KT đơn dòng cho thấy rối loạn TB lympho liên quan đến ĐTĐ type 1 (giảm lympho T ức chế, và tăng tỉ lympho T giúp đỡ/lympho T ức chế). Những nghiên cứu rất gần đây gợi ý rằng bệnh lý miễn dịch của đảo tụy bắt đầu nhiều năm trước khi chẩn đoán lâm sàng; tiến trình miễn dịch xảy ra chậm và tiếp tục.

Các yếu tố khác ngoài liệu pháp miễn dịch có thể ảnh hưởng đến diễn tiến tự nhiên của suy tế bào β trong ĐTĐ type 1

Bảng 1: Các yếu tố ảnh hưởng đến ĐTĐ

Yếu tố	Tác dụng
Tuổi	Tuổi càng trẻ thì lượng insulin nội sinh còn lại càng thấp
Các tự kháng thể	Bệnh nhân có ICA + thì tốc độ phá hủy TB β càng nhanh. Các tự kháng thể khác ít có giá trị tiên đoán hơn.
Đề kháng insulin	Bệnh nhân ĐTĐ type 1 thường có bằng chứng của đề kháng insulin; đây có thể là một yếu tố thúc đẩy sự mất bù chuyển hóa.
Giới	Một số nghiên cứu cho thấy ở nam giới bệnh diễn tiến nhanh hơn
Điều trị ĐTĐ	Điều trị mạnh ĐTĐ làm chậm tốc độ giảm sản xuất insulin.

2. ĐTĐ type 2

2.1. Yếu tố di truyền

Yếu tố di truyền là trội được gợi ý sau khi nghiên cứu ở các cặp song sinh giống nhau, nếu một người mắc ĐTĐ thì 100% người còn lại cũng mắc ĐTĐ.

2.2. Yếu tố môi trường

Tuổi, béo phì, tĩnh tại là yếu tố nguy cơ dễ đưa đến bệnh ĐTĐ. Ở ĐTĐ type 2 béo phì nhất là béo bụng, tĩnh tại thường có sự thiếu liên kết insuline với thụ thể và sau thụ thể trong nội bào, kết quả là mất đáp ứng với insuline.

Ngoài ra ĐTĐ type 2 thường xảy ra ở quần thể có nguy cơ cao khác nhau, bao gồm đề kháng insuline, gia tăng bất thường mỡ mỡ, tăng VLDL, như tăng insuline khi đói và sau ăn, tăng HA (trong hội chứng chuyển hóa).

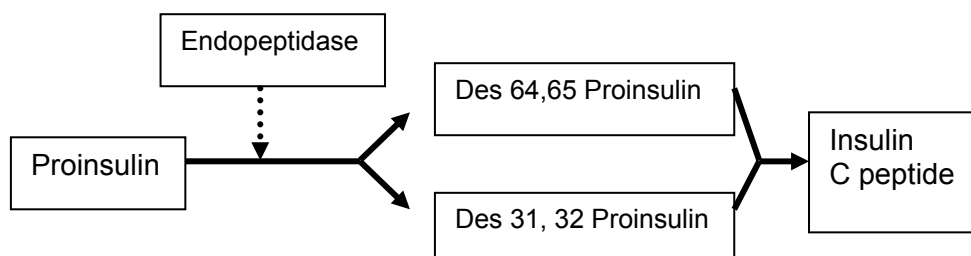
Sự đề kháng insuline trong ĐTĐ type 2 là hậu quả của nhiều cơ chế bệnh sinh khác nhau. Phần lớn cơ chế này có lẽ do hậu quả của rối loạn chuyển hoá như tăng glucose máu, tăng acide béo không - ester hoá. Mặt khác những nghiên cứu gần đây trên quần thể tiền đái tháo đường, thấy rằng sự đề kháng insuline ở mô cơ xảy ra rất sớm trong quá trình phát triển của bệnh. Insuline receptor kinase, phosphatase liên quan tới hoạt động insuline, chất chuyển vận glucose và tổng hợp glycogene.

Rối loạn chức năng tế bào β trong ĐTĐ type 2: có 5 rối loạn:

1. Rối loạn tiết Insulin:

- Giảm đáp ứng của insulin đối với glucose: mất pha sớm.
- Rối loạn tiết insulin theo nhịp: rối loạn pha dao động chậm. Sự tiết insulin sinh lý gồm 2 loại dao động: dao động nhanh (mỗi 8-15', không liên quan glucose), dao động chậm (mỗi 80-120', liên quan chặt chẽ với nồng độ glucose).

2. Bất thường chuyển hóa proinsulin: trong ĐTĐ type 2 tỉ proinsulin và các sản phẩm chuyển hóa trung gian / insulin: tăng.



3. Giảm khối lượng tế bào β .

4. Lắng đọng amyloid (amylin) tại đảo tụy. Gặp trong 90% trường hợp ĐTĐ type 2. Xảy ra sớm gây mất dần khối lượng tế bào đảo tụy, nhất là tế bào β .

5. Vai trò của cơ chất thụ thể insulin 2 (IRS 2: Insulin Receptor Substrate 2), NF-kB, rối loạn chức năng ti thể, stress oxy hóa.

IV. TIÊU CHUẨN CHẨN ĐOÁN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

Để chẩn đoán ĐTĐ, hiện nay người ta dùng tiêu chuẩn chẩn đoán mới của Tổ chức Y tế Thế giới (TCYTTC) năm 1998 và đã được xác định lại 2002. Chẩn đoán xác định ĐTĐ nếu có một trong ba tiêu chuẩn dưới đây và phải có ít nhất hai lần xét nghiệm ở hai thời điểm khác nhau:

1. Glucose huyết tương bất kỳ trong ngày ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l), kèm ba triệu chứng lâm sàng gồm tiểu nhiều, uống nhiều, sụt cân không giải thích được.

2. Glucose huyết tương lúc đói ≥ 126 mg/dL (≥ 7 mmol/l) (đói có nghĩa là trong vòng 8 giờ không được cung cấp đường).

3. Glucose huyết tương hai giờ sau uống 75g glucose ≥ 200 mg/dl (11,1mmol/l) khi làm nghiệm pháp dung nạp glucose bằng đường uống (OGTT).

Giai đoạn trung gian:

+ Rối loạn glucose máu đói (IFG: Impaired Fasting Glucose): khi glucose máu đói Go (FPG) ≥ 110 mg/dl (6,1 mmol/l) nhưng < 126 mg/dl (7,0 mmol/l).

+ Rối loạn dung nạp glucose (IGT: Impaired Glucose Tolerance): khi glucose máu 2 giờ sau OGTT (G2) ≥ 140 mg/dl (7,8 mmol/l), nhưng < 200 mg/dl (11,1 mmol/l).

- Go < 110 mg/dl (6,1 mmol/l): glucose đói bình thường.

- Go ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l): chẩn đoán tạm thời là theo dõi ĐTĐ (chẩn đoán chắc chắn là phải đủ điều kiện nêu trên).

Đánh giá kết quả khi làm nghiệm pháp dung nạp glucose bằng đường uống:

- G2 < 140 mg/dl (7,8 mmol/l): dung nạp glucose bình thường.

- G2 ≥ 140 mg/dl và < 200 mg/dl (11,1 mmol/l): rối loạn dung nạp glucose (IGT).

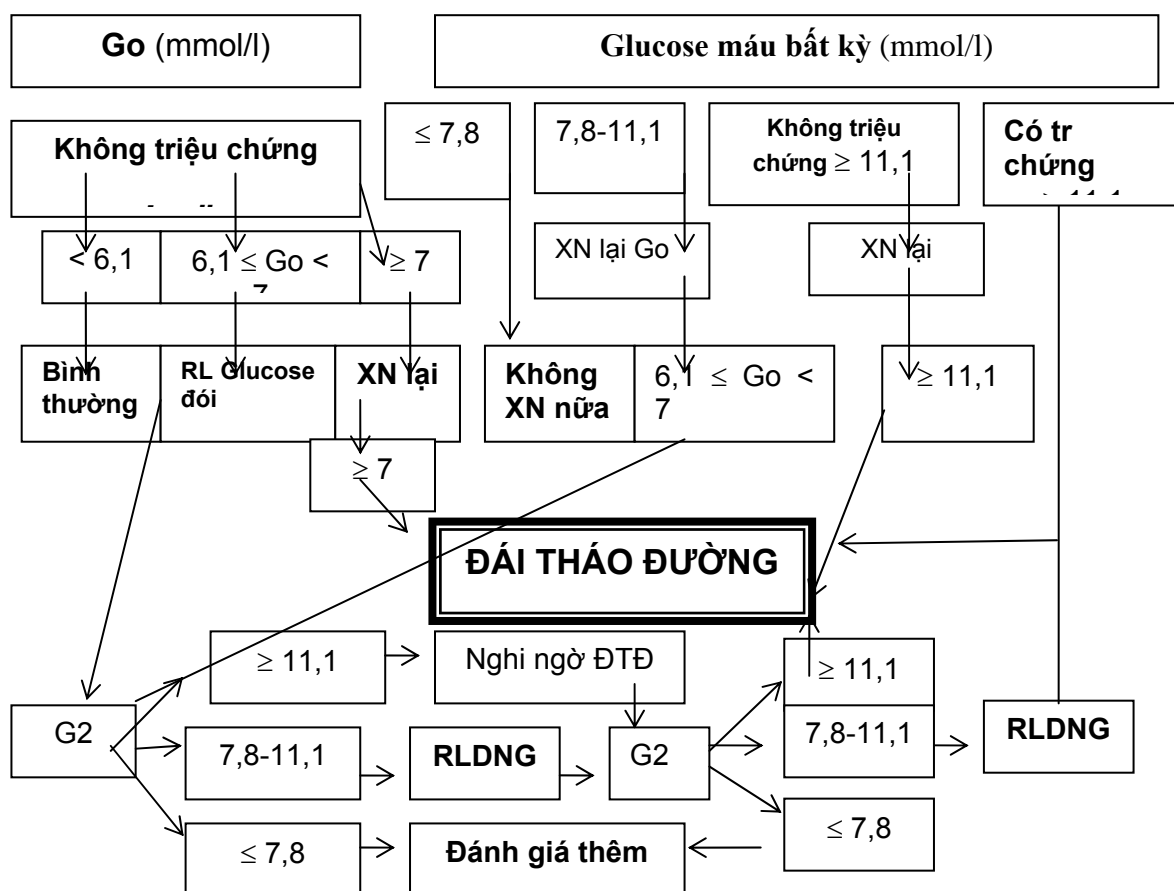
- G2 ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l): chẩn đoán tạm thời là ĐTĐ.

Lưu ý: TCYTTG còn sử dụng glucose mao mạch để chẩn đoán ĐTĐ (cần lưu ý đến tính chính xác của máy đo đường huyết mao mạch); trong khi Hội ĐTĐ Hoa Kỳ (ADA) chỉ sử dụng glucose huyết tương tĩnh mạch trong chẩn đoán ĐTĐ.

Bảng 2: Tiêu chuẩn chẩn đoán ĐTĐ và các rối loạn glucose máu khác (theo TCYTTG - 1999)

	Nồng độ glucose mmol/L (mg/dL)			
	Máu toàn phần		Huyết tương	
	Tĩnh mạch	Mao mạch	Tĩnh mạch	Mao mạch
ĐTĐ:				
+ Go	$\geq 6,1$ (≥ 110)	$\geq 6,1$ (≥ 110)	$\geq 7,0$ (≥ 126)	$\geq 7,0$ (≥ 126)
+ G2	$\geq 10,0$ (≥ 180)	$\geq 11,1$ (≥ 200)	$\geq 11,1$ (≥ 200)	$\geq 12,2$ (≥ 220)
IGT:				
+ Go (nếu có) và	$< 6,1$ (< 110) và	$< 6,1$ (< 110) và	$< 7,0$ (< 126) và	$< 7,0$ (< 126) và
+ G2	$\geq 6,7$ (≥ 120)	$\geq 7,8$ (≥ 140)	$\geq 7,8$ (≥ 140)	$\geq 8,9$ (≥ 160) và $< 12,2$ (< 220)
IFG:				
+ Go và	$\geq 5,6$ (≥ 100) và $< 6,1$ (< 110)	$\geq 5,6$ (≥ 100) và $< 6,1$ (< 110)	$\geq 6,1$ (≥ 110) và $< 7,0$ (< 126)	$= 6,1$ ($= 110$) và $< 7,0$ (< 126)
+ G2 (nếu đo)	$< 6,7$ (< 120)	$< 7,8$ (< 140)	$< 7,8$ (< 140)	$< 8,9$ (< 160)

CHIẾN LƯỢC CHẨN ĐOÁN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG THEO WHO 2002



Bảng 3: CÁC GIAI ĐOẠN LÂM SÀNG CỦA ĐTĐ

Giai đoạn Type	Glucose máu bình thường	Tăng glucose máu			
	Điều hòa G máu bình thường	RL G máu đói hoặc RLDNG	ĐTĐ Không cần insulin	Cần insulin để kiểm soát	Cần insulin để sống
Týp 1: + Tự miễn + Vô căn					
Týp 2: + Đề kháng insulin ưu thế + Khiếm khuyết tiết insulin ưu thế	←—————→				
Các type đặc biệt khác			→	
ĐTĐ thai nghén					

V. PHÂN LOẠI ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

Sau đây là bảng phân loại của Hội Đái tháo đường Hoa Kỳ (ADA) năm 2004
Bệnh ĐTĐ gồm 2 thể loại chính là ĐTĐ type 1 và type 2.

1. ĐTĐ type 1 (tự miễn và vô căn)

Đái tháo đường type 1 đặc trưng bởi sự hủy hoại tế bào beta của đảo Langerhans tụy (tự miễn hoặc vô căn) và thiếu hụt gần như tuyệt đối insulin, vì thế dễ bị nhiễm toan ceton nếu không được điều trị.

Tuổi khởi bệnh thường gặp nhất ở lứa tuổi nhi đồng và thiếu niên, tuy vậy cũng có thể gặp ở lứa tuổi 90.

Thường có yếu tố tổ bẩm di truyền và có liên quan đến một số yếu tố môi trường (nhiễm virus trong thời kỳ bào thai, độc tố...).

Thường có phối hợp với một số bệnh tự miễn khác như bệnh Basedow, viêm tuyến giáp Hashimoto, bệnh Addison.

Đặc trưng bởi sự hiện diện kháng thể kháng GAD 65, kháng thể kháng tế bào đảo tụy (ICA) hay kháng thể kháng insulin IAA, kháng thể kháng tyrosine phosphatase IA-2, IA-2((85-90% trường hợp). Ở một số người (đặc biệt người châu Á và châu Phi) người ta không tìm được bằng chứng của hiện tượng tự miễn và được phân loại là "type 1 vô căn". Tốc độ phá hủy tế bào beta rất thay đổi, có thể chậm ở người trưởng thành gây nên ĐTĐ thể LADA (Latent Autoimmune Diabetes in Adults).

Đái tháo đường thể LADA (theo Diabetes 12.2005): > 10% ở người > 35 tuổi, 25% ở người <35 tuổi.

- Tên khác của ĐTĐ LADA: ĐTĐ type 1 tiềm tàng, ĐTĐ phụ thuộc insulin tiến triển chậm, ĐTĐ phụ thuộc insulin khởi phát chậm, ĐTĐ type 1 tiến triển chậm, ĐTĐ type 1,5, ĐTĐ tự miễn tiềm tàng ở người trẻ (LADY-like), ĐTĐ tự miễn không cần insulin lúc chẩn đoán, ĐTĐ LADA type 1 và type 2, ĐTĐ type 2 béo phì có tự kháng thể, ĐTĐ tự miễn ở người trưởng thành với suy chậm tế bào ((ADASP: Autoimmune Diabetes with Slowly Progressive β -cell failure).

- Tiêu chuẩn chẩn đoán LADA

1. ≥ 30 tuổi

2. Có sự hiện diện của ít nhất 1 trong 4 tự kháng thể: ICA, GAD65, IA-2, IAA.

3. Không cần điều trị bằng Insulin trong vòng 6 tháng sau khi được chẩn đoán.

- Ngay lúc chẩn đoán ĐTĐ LADA đã có rối loạn chức năng TB β vì thế có quan điểm sử dụng insulin ngay từ lúc mới được chẩn đoán. Hầu hết bệnh nhân LADA đều cần Insulin trong vòng 6 năm kể từ lúc được chẩn đoán, một số trường hợp cần insulin sau 12 năm. Sự hiện diện của các tự kháng thể càng nhiều thì tốc độ rối loạn tế bào (xảy ra càng nhanh: ≥ 2 tự kháng thể \rightarrow rối loạn tế bào β trong vòng 5 năm; LADA chỉ có ICA + hay GADA + \rightarrow rối loạn tế bào β xảy ra muộn hơn (12 năm), LADA không có sự hiện diện của tự kháng thể hay chỉ có IA-2 + \rightarrow chức năng tế bào β không bị ảnh hưởng và vẫn được bảo tồn 12 năm sau khi được chẩn đoán.

2. ĐTĐ type 2

Thường gặp nhất. Đặc trưng bởi rối loạn hoạt động hay tiết insulin: thay đổi từ đề kháng insulin chiếm ưu thế với thiếu insulin tương đối đến khiếm khuyết tiết insulin chiếm ưu thế kèm đề kháng insulin hay không.

Thường không được chẩn đoán trong nhiều năm vì mức độ tăng glucose máu không trầm trọng, nhiều trường hợp được chỉ phát hiện tình cờ. Thường xảy ra ở người lớn tuổi >40 tuổi, nhưng đôi khi cũng xảy ra ở trẻ nhỏ, có tính gia đình.

Đa số trường hợp có kèm béo phì và bản thân béo phì lại làm trầm trọng thêm tình trạng đề kháng insulin. Nhiều bệnh nhân không được xem là béo phì dựa trên những tiêu chuẩn kinh điển nhưng lại có sự tích tụ mỡ nhiều ở vùng bụng.

Hiếm khi nhiễm toan ceton ngoại trừ khi có stress hoặc nhiễm trùng.

Nồng độ insulin máu bình thường hoặc cao trong trường hợp đề kháng insulin chiếm ưu thế; hoặc nồng độ insulin giảm trong trường hợp có khiếm khuyết khả năng tiết insulin.

Có yếu tố gia đình rõ (có lẽ do di truyền). Các yếu tố nguy cơ của ĐTĐ type 2 bao gồm: tuổi lớn, béo phì, ít hoạt động thể lực, tăng huyết áp, rối loạn lipid máu, tiền sử gia đình ĐTĐ, tiền sử bị ĐTĐ thai nghén và thuộc một số nhóm chủng tộc có nguy cơ cao mắc ĐTĐ.

3. Các týp đặc biệt khác: bao gồm

- Giảm chức năng tế bào beta do khiếm khuyết gene: MODY1 đến MODY 6. ĐTĐ thể MODY (Maturity-onset diabetes of the young): do khiếm khuyết 1 gene làm giảm chức năng tế bào beta gây giảm tiết insulin. Thường xảy ra sớm (trước 25 tuổi), đặc trưng bởi rối loạn tiết insulin, trong khi hoạt động insulin không bị ảnh hưởng hoặc ảnh hưởng không đáng kể. với tăng glucose máu mức độ nhẹ. Loại thường gặp nhất là MODY 3 do đột biến ở NST 12 ở yếu tố nhân tế bào gan (HNF1 alpha).

- Giảm hoạt tính insulin do khiếm khuyết gene: đề kháng insulin týp A, ĐTĐ thể teo mỡ, hội chứng Rabson Mendenhall...

- Bệnh lý tụy ngoại tiết: bệnh tụy xơ sỏi, viêm tụy, chấn thương/cắt bỏ tụy, ung thư, xơ kén tụy, bệnh nhiễm sắc tố sắt...

- Bệnh nội tiết: hội chứng Cushing, to đầu chi, pheochromocytoma, u tiết glucagon, cường giáp, u tiết somatostatin, u tiết aldosterone...

- ĐTĐ do thuốc, hóa chất: Vacor, pentamidin, acid nicotinic, corticoid, hormon tuyến giáp, thuốc đồng vận giao cảm beta, thuốc đồng vận giao cảm alpha, lợi tiểu thiazide, Dilantin, interferon alpha...

- Nhiễm khuẩn: Rubella bẩm sinh, Cytomegalovirus...

- Các thể không thường gặp của ĐTĐ qua trung gian miễn dịch: tự kháng thể kháng thụ thể insulin, hội chứng người cứng...

- Một số hội chứng di truyền đôi khi kết hợp với ĐTĐ: hội chứng Down, thất điều vận động Friedrich, hội chứng Klinefelter, hội chứng Turner, múa vờn Huntington, hội chứng Lawrence-Moon-Biedel, loạn dưỡng trương lực cơ, porphyria, hội chứng Prader-Willi, hội chứng Turner, hội chứng Wolfram...

4. ĐTĐ thai nghén

ĐTĐ thai nghén (ĐTĐTN) là tình trạng rối loạn dung nạp glucose máu với các mức độ khác nhau, khởi phát hay được phát hiện đầu tiên khi có thai; dù dùng insulin hay chỉ tiết thực để điều trị và ngay cả khi ĐTĐ vẫn còn tồn tại sau khi sinh. Định nghĩa này không loại trừ tình trạng rối loạn chuyển hóa glucose đã xảy ra trước hay xảy ra cùng lúc khi có thai mà không được nhận biết trước đó.

VI. CẬN LÂM SÀNG

1. Glucose huyết tương tĩnh mạch

Lúc đói, hoặc bất kỳ hoặc 2 giờ sau làm nghiệm pháp dung nạp glucose máu bằng đường uống; có giá trị như đã nêu trên phần chẩn đoán.

2. Insuline máu

Thấp, đôi khi chỉ còn vết ở ĐTĐ typ 1; ngược lại tăng hoặc bình thường hoặc hơi thấp ở ĐTĐ typ 2.

3. Nồng độ C-peptide

C-peptide là thành phần cầu nối hai chuỗi A và B của phân tử proinsuline do tụy sản xuất. Proinsulin → Insulin + C peptide. C peptide giúp đánh giá nồng độ insulin nội sinh.

4. HbA1c

Khi glucose máu tăng thì độ tập trung glucose trong hồng cầu tăng, dẫn đến tỉ HbA1c cũng tăng. HbA1c cho phép đánh giá nồng độ glucose máu trung bình trong 2 tháng trước đó.

5. Fructosamine

Định lượng tổng thể protein gắn glucose (đặc biệt là albumine). Trị số bình thường là 1 - 2.5 mmol/l, thay đổi tùy theo phương pháp định lượng. Trị số Fructosamine phản ánh nồng độ glucose máu trung bình trong hai tuần trước.

6. Các xét nghiệm miễn dịch - di truyền

- Di truyền: có thể phát hiện được các kháng nguyên HLA-DR3 và/hay HLA-DR4, HLA-DQ, HLA-DRB (14,15), HLA-DR/DQ.

- Yếu tố miễn dịch thể dịch: KT kháng tế bào tiểu đảo (ICA): dấu chỉ điểm rất quan trọng trong hoạt động miễn dịch của ĐTĐ type 1. KT kháng insuline (IAA). KT kháng Tyrosine phosphatase IA-2 và IA2(. KT kháng Glutamic Acid Decarboxylase (GAD65 hay GADA65).

7. Bilan về biến chứng hay bệnh phối hợp

- Cétone niệu: được chỉ định trong trường hợp ĐTĐ mất bù nặng, nhất là khi nghi ngờ có bị nhiễm toan cetone, thường (+) trong hôn mê nhiễm toan cétone ở type 1 hay type 2 mất bù nặng do mắc một số bệnh phối hợp.

- Đo điện tim, chụp phim phổi, soi đáy mắt, chụp động mạch võng mạc, siêu âm doppler hoặc chụp động mạch chi dưới nếu nghi ngờ có xơ vữa gây hẹp, bilan về lipide, XN chức năng thận (urê, créatinine máu, albumine niệu vi thể, protêin niệu).

- Đo điện cơ đồ EMG, trắc nghiệm thăm dò bệnh thần kinh tự động ở hệ tim mạch, Holter đo HA và mạch 24 giờ.

VII. CHẨN ĐOÁN

Bảng 5: Các đặc điểm chính của ĐTĐ type 1 và type 2 (theo TCYTTG 2002)

Đặc điểm	Type 1	Type 2
Tuổi khởi phát điển hình	< 35	> 35
Yếu tố tố bẩm di truyền	Ít	Nhiều
Các tự kháng thể chống lại TB β	Có (90-95%)	Không
Vóc dáng	Bình thường/gầy	Béo phì
Insulin/C-peptide huyết tương	Thấp/không có	Cao
Đặc điểm chuyển hóa chính	Thiếu insulin	Hội chứng chuyển hóa với kém nhạy cảm insulin
Điều trị insulin	Đáp ứng	Cần liều cao

Các thuốc kích thích tiết insulin	Không đáp ứng	Đáp ứng
-----------------------------------	---------------	---------

1. Chẩn đoán ĐTĐ type 1

Không được bàn cãi là:

- Khởi đầu tuổi trẻ < 40 tuổi.
- Glucose máu tăng theo tiêu chuẩn chẩn đoán của TCYTTC như đã nói trên.
- Dấu lâm sàng rầm rộ: tiểu nhiều (tăng sinh niệu thẩm thấu), uống nhiều, ăn nhiều, gầy nhiều, và suy kiệt (asthénie).
- Tình trạng giảm insuline tuyệt đối dễ đưa đến nhiễm cétone và nhiễm toan-cétone nếu không điều trị (C-peptide <0,2ng/ml). Trước khi giảm insuline tuyệt đối, độ nặng nhẹ lâm sàng phụ thuộc vào độ tiết insuline “cặn” được xác định bằng cách đo insuline máu hoặc C-peptide.
- Kháng thể kháng đảo (+), và KT kháng thể kháng GAD (+).
- Điều trị phụ thuộc insuline.
- Biến chứng vi mạch là thường gặp.
- Liên quan đến yếu tố HLA

2. Chẩn đoán ĐTĐ type 2

Lâm sàng, bệnh nhân ĐTĐ type 2 có triệu chứng lâm sàng rõ xảy ra sau tuổi 40, đôi khi có thể xảy ra sớm hơn. Dấu lâm sàng thường không rầm rộ như type 1, nhưng cũng có thể là tiểu nhiều, uống nhiều, ăn nhiều (thường có yếu tố làm dễ như stress, nhiễm trùng...), rối loạn thị giác đặc biệt là dấu do tăng glucose máu như rối loạn chiết quang, hoặc là đã có biến chứng về mạch máu và thần kinh. Trong những trường hợp này tăng glucose máu thường phối hợp với glucose niệu và chẩn đoán dễ dàng không cần thiết làm trắc nghiệm chẩn đoán quá phức tạp. Đôi khi hoàn toàn không có triệu chứng, và chẩn đoán phải cần đến các xét nghiệm cận lâm sàng một cách có hệ thống (30-50% ĐTĐ type 2 không được phát hiện).

Bảng 6: Bảng phân biệt ĐTĐ type 1 và ĐTĐ type 2 của Nhóm dữ kiện ĐTĐ quốc gia Hoa Kỳ (NDDG), và của V. Fattorusso và O. Ritter (có phần giống nhau) nêu lên vài nét đặc thù riêng giữa 2 thể như sau

ĐTĐ type 1	ĐTĐ type 2
Tỉ lệ mắc bệnh 10 - 20%	80 - 90%
Khởi đầu đặc hiệu ở tuổi trẻ <40 tuổi	Thường khởi đầu >40 tuổi
Khởi đầu thường cấp	Khởi đầu không rõ ràng.
Gầy	Béo phì hay không béo
Tiết insuline rất thấp	Bình thường hoặc giảm ít
Nồng độ insuline HThanh rất thấp hoặc bằng 0	Tăng hoặc bình thường hoặc giảm ít.
Thụ thể insuline hiếm khi bị tổn thương.	Thường bị tổn thương thụ thể.
Hôn mê do nhiễm toan cétone	Hôn mê tăng thẩm thấu (Rất hiếm nhiễm toan cétone)
Biến chứng vi mạch sớm	Biến chứng mạch máu lớn
Bắt buộc điều trị bằng insuline + tiết thực	Tiết thực, vận động hay tiết thực+ S.U., Metformine hay insuline
Có HLA-DR3 và DR4	Không liên quan đến HLA.
Có kháng thể kháng đảo, KT kháng GAD	Không có KT kháng đảo
Có tiền sử gia đình 10% trường hợp	Có tiền sử gia đình 30% trường hợp

30-50% xảy ra ở trẻ sinh đôi giống nhau Tiền sử nhiễm siêu vi, nhiễm độc	100% xảy ra ở trẻ sinh đôi giống nhau Không có.
---	--

VI. BIẾN CHỨNG

1. Biến chứng cấp

Biến chứng cấp đặc hiệu ở bệnh nhân ĐTĐ type 2 là tăng thẩm thấu do tăng glucose máu, hạ glucose máu, nhiễm toan lactique; ĐTĐ type 1 là nhiễm toan cetone.

1.1. Tăng thẩm thấu do tăng glucose máu (HHS: Hyperglycemic Hyperosmolar State)

Thường xảy ra ở người già. Giảm chức năng thận và rối loạn khát thường gặp ở người già, càng làm tăng cường độ và tính trầm trọng biến chứng này. Hôn mê với độ thẩm thấu HT > 340 mOsm/Kg nước, không có nhiễm toan cetone. Lâm sàng tiến triển nhanh, mất nước, sốt và rối loạn ý thức (sững sờ, hôn mê, co giật động kinh). Mất nước nội và ngoại bào, chủ yếu nội bào. Thở nhanh, nông, nhưng không có mùi cetone.

CLS: - Glucose máu tăng >8g/l (44 mmol/l), có thể đạt đến 20g/l, nhưng luôn luôn > 7g/l, Natri máu tăng rất cao (>150mmol/l); Kali có thể bình thường hoặc giảm do điều chỉnh glucose bằng insuline, cetone niệu (-). Thường có suy thận chức năng, urê luôn trên 1,5 g/l.

- pH máu bình thường, dự trữ kiềm không thay đổi

- Có nhiều cách tính tăng độ thẩm thấu:

$(Na \times 2) + G \text{ mmol/L} > 320 \text{ mOsm/Kg nước}$ hoặc $(Na + K^+) \times 2 + G + \text{Urê} > 340 \text{ mOsm/Kg nước}$

1.2. Hạ glucose máu

Là triệu chứng đáng ngại, nhất là ở bệnh nhân già ĐTĐ type 2 điều trị bằng sulfonylureas. Nếu bệnh nhân ĐTĐ có biến chứng thần kinh tự động làm mất đáp ứng tiết catécholamine, làm che dấu triệu chứng hạ glucose máu nên bệnh nhân cũng như thầy thuốc không cảnh giác được. Hạ glucose máu ở bệnh nhân ĐTĐ già là nguồn gốc của tai biến mạch máu não hoặc mạch vành, càng tăng tử suất ĐTĐ, ngay cả dấu hạ glucose máu mức độ vừa nhưng nếu lặp lại nhiều lần cũng rất nguy hại và không hồi phục.

1.3. Nhiễm toan acid lactic

Xảy ra ở bệnh nhân ĐTĐ type 2 lớn tuổi, thường có tổn thương suy tế bào gan, hoặc suy thận, và thường do điều trị bằng Biguanide. Hiếm gặp

1.4. Nhiễm toan cetone đái tháo đường (DKA: Diabetic Ketoacidosis)

Gặp ở bệnh nhân ĐTĐ type 1, type 2 hiếm. Tiền triệu có thể rất kín đáo: mệt mỏi, chán ăn, nôn mửa. Đau vùng thượng vị, đặc hiệu theo thắt lưng. Tiểu nhiều và khát nước nhiều, nước tiểu có cetone > ++ là triệu chứng báo động, ngay cả khi không có triệu chứng lâm sàng. Có vài trường hợp nhiễm toan cetone nặng xảy ra trong vài giờ, hoặc vài ngày, và tốc độ xuất hiện là yếu tố chính giúp tiên lượng.

Dấu lâm sàng rõ với khó thở do nhiễm toan: thở nhanh 25 l/ph, khó thở 4 thì của Kussmaul. Rối loạn ý thức, thông thường không có dấu thần kinh khu trú và Babinski (-). Có dấu mất nước nội và ngoại bào. Rối loạn tiêu hoá (nôn mửa, đau bụng nhiều, đi chầy càng làm mất điện giải). Hơi thở có mùi acetone, hạ nhiệt thường gặp. Dẫn đồng tử.

Cận lâm sàng: glucose niệu (++++) và cetone niệu (+++).

- ECG: phải thực hiện một cách hệ thống ngay khi bệnh nhân mới vào viện, đánh giá biên độ sóng T và xem có bất thường về dẫn truyền tim tương ứng với kali máu

- Glucose máu: 3 - 5g/l.- Thể ceton trong HT rất cao

- HCO_3^- giảm < 10 mEq/l, pH gần 7,0 hoặc thấp hơn (BT: 7,30)

- Rối loạn kali máu: giờ đầu bình thường hoặc tăng, nhưng giảm nhanh trong 3 giờ sau. Vì thế theo dõi điện tim đều đặn là cần thiết.

Bảng 7: Tiêu chuẩn chẩn đoán nhiễm toan ceton ĐTĐ (DKA) và tăng thẩm thấu do tăng glucose máu (HHS) - (theo ADA 2004)

	DKA			HHS
	Nhẹ	Vừa	Nặng	
G huyết tương (mg/dl)	> 250	> 250	> 250	> 600
pH động mạch	7,25-7,30	7,00-7,24	< 7,00	> 7,30
HCO ₃ ⁻ huyết tương (mEq/L)	15-18	10 - < 15	< 10	> 15
Ceton niệu	+	+	+	ít
Ceton huyết thanh	+	+	+	ít
Posm huyết thanh *	Thay đổi	Thay đổi	Thay đổi	> 320
Khoảng trống anion **	> 10	> 12	> 12	Thay đổi
Tình trạng tri giác	Tỉnh	Tỉnh/ngủ gà	Sững sờ/hôn mê	Sững sờ/hôn mê

*: $P_{osm} (mOsm/kg) = 2 Na (mEq/L) + G (mmol/L)$

** : Khoảng trống anion = $Na^+ - (Cl^- + HCO_3^-)$ (mEq/L)

2. Biến chứng mạn tính

2.1. Biến chứng vi mạch

2.1.1. Bệnh lý võng mạc ĐTĐ

Nguyên nhân chính gây mù. Gồm 2 giai đoạn: bệnh lý võng mạc ĐTĐ không tăng sinh (NPDR: nonproliferative diabetic retinopathy) và bệnh lý võng mạc ĐTĐ tăng sinh (PDR: proliferative diabetic retinopathy).

Bảng 8: Các giai đoạn bệnh lý võng mạc ĐTĐ

Giai đoạn	Thay đổi bệnh học thường gặp
Giai đoạn tiền lâm sàng	Thay đổi lưu lượng máu qua võng mạc
	Mất TB quanh mao mạch võng mạc
	Dày màng đáy
Giai đoạn sớm: NPDR mức độ nhẹ	Vi phình mạch võng mạc và xuất huyết dạng chấm
	Tăng tính thấm mạch máu võng mạc
	Xuất huyết dạng chấm như bông gòn
Giai đoạn trung gian: + NPDR mức độ vừa + NPDR mức độ nặng	Thay đổi khẩu kính tĩnh mạch
	Bất thường vi mạch trong võng mạc
	Mất mao mạch võng mạc
+ NPDR mức độ rất nặng	Thiếu máu cục bộ võng mạc
	Xuất huyết lan tỏa trong võng mạc và vi phình mạch lan tỏa
Giai đoạn muộn: PDR	Tăng sinh mạch ở đĩa thị
	Tăng sinh mạch nhiều nơi
	Tăng sinh mạch ở mống mắt
	Tăng nhãn áp do tăng sinh mạch

	Xuất huyết dịch kính và quanh võng mạc
	Tăng sinh xơ mạch máu
	Co kéo võng mạc, xé võng mạc, bong võng mạc

+ Ngoài biến chứng vi mạch võng mạc, tại mắt còn có các biến chứng sau: rối loạn chiết quang nên nhìn khi tỏ khi mờ, rối loạn màu sắc (xanh, vàng), đục thủy tinh thể, viêm thần kinh thị, liệt cơ vận nhãn, glaucome (do tăng sinh mạch máu tại mống mắt làm ngăn cản lưu thông dịch kính từ tiền phòng ra hậu phòng)

2.1.2. Bệnh lý vi mạch thận (bệnh lý thận ĐTĐ)

Thường xảy ra đồng thời với bệnh lý võng mạc, là nguyên nhân hàng đầu suy thận mạn tiến triển. Triệu chứng ưu thế ở giai đoạn sớm là proteine niệu xuất hiện sau 10-15 năm khởi bệnh ĐTĐ, mà biểu hiện giai đoạn đầu là albumine niệu vi thể.

Bảng 8: Các phương pháp tầm soát albumin niệu (theo ADA - Diabetes Care 1.2004; NEJM 4.2002)

Giai đoạn	Mẫu không theo thời gian		Mẫu theo thời gian	
	Không hiệu chỉnh	Hiệu chỉnh theo C _{crea} _{NT}	Qua đêm	24 h
	µg/ml	mg/g	µg/min	mg/24h
BT	< 20	< 30	< 20	< 30
Alb niệu vi thể	20-200	30-300	20-200	30-300
Alb niệu đại thể	> 200	> 300	> 200	> 300

Ở giai đoạn có albumine-niêu vi thể, sinh thiết thận sẽ thấy dày màng đáy mao mạch với các lắng đọng lan toả trong lớp gian mạch cầu thận. Khi các lắng đọng này có dạng nốt, được gọi là xơ hoá kính-cầu thận dạng nốt Kimmelstiel và Wilson; dạng tổn thương này ít gặp. Sau một thời gian dài, albumine niệu tăng dần và xuất hiện proteine niệu rõ, nếu vượt quá 5 g/24 giờ. Có thể có giảm protide máu, phù đặc hiệu của một hội chứng thận hư, và thường phối hợp hằng định với tăng HA trầm trọng, với bệnh lý võng mạc và thần kinh ĐTĐ.

2.1.3. Biến chứng thần kinh ĐTĐ

Bảng 9: Phân loại bệnh lý thần kinh ĐTĐ (theo ADA 2005):

Bệnh lý đa dây thần kinh đối xứng	Cảm giác cấp tính
	Vận động-cảm giác mạn tính
	Tự động
Bệnh lý một dây thần kinh một ổ hay nhiều ổ	TK sọ
	TK ở thân
	TK ở chi
	Vận động gần gốc chi (teo cơ)
	Bệnh lý đa dây TK hủy myelin do viêm mạn tính cùng tồn tại

Định nghĩa bệnh lý thần kinh ĐTĐ theo ADA 2005: “Sự hiện diện của các triệu chứng và/hoặc dấu hiệu của rối loạn chức năng thần kinh ngoại biên ở người ĐTĐ sau khi đã loại trừ các nguyên nhân khác” (Chẩn đoán bệnh lý thần kinh ĐTĐ là một chẩn

đoán lại trừ. Thường phối hợp với bệnh lý vồng mạc, bệnh lý thận tạo thành “tam bệnh” (triopathie) đặc hiệu của ĐTĐ.

- Bệnh lý TK cảm giác cấp tính: hiếm, xảy ra sau 1 thời gian kiểm soát chuyển hóa kém (như nhiễm toan ceton) hay do thay đổi đột ngột kiểm soát glucose (“viêm TK do insulin”). Triệu chứng cảm giác xảy ra cấp tính và nổi bật, tăng lên về đêm, không có dấu hiệu TK khi khám LS.

- Bệnh lý đa dây TK vận động - cảm giác mạn tính: còn gọi là bệnh lý TK xa gốc đối xứng. Thường gặp nhất, > 50% trường hợp. Đóng vai trò chủ yếu trong bệnh sinh loét bàn chân ĐTĐ.

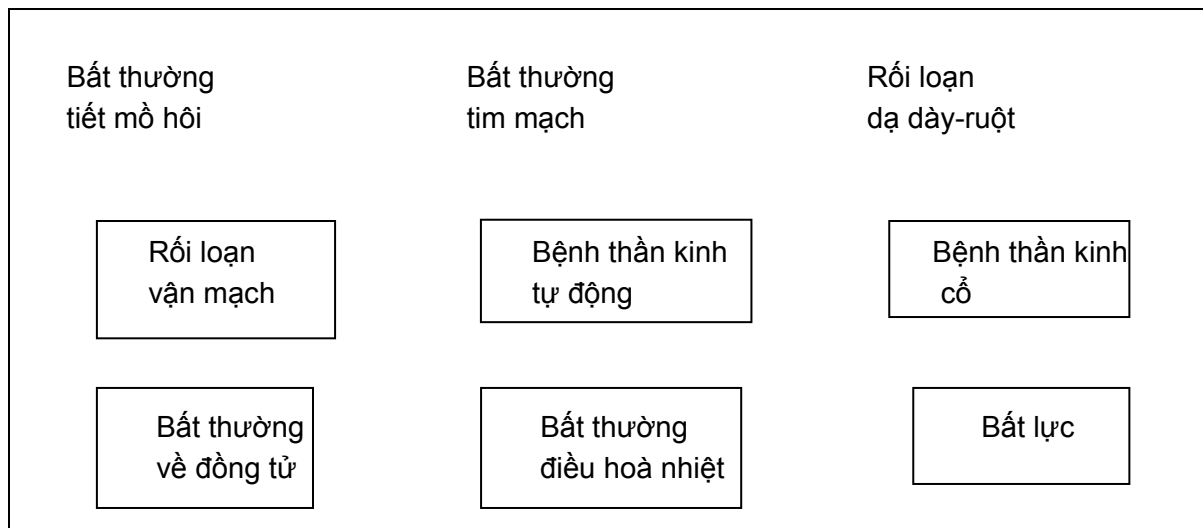
Biểu hiện lâm sàng chủ yếu cảm giác bỏng, cảm giác châm chích, cảm giác điện giật, dị cảm, tăng cảm giác đau và cảm giác đau sâu. Triệu chứng nặng về đêm. Xảy ra chủ yếu ở bàn chân và chi dưới. 50% không có triệu chứng và chỉ được chẩn đoán khi thăm khám; có khi có biểu hiện loét bàn chân không đau.

Khám thấy mất cảm giác rung (dùng âm thoa 128 Hz), cảm giác áp lực (dùng dụng cụ sợi đơn 10g - 10g monofilament), cảm giác đau và cảm giác nhiệt, mất phản xạ gân gót.. Thường kèm các dấu hiệu rối loạn thần kinh tự động ở ngoại biên: bàn chân lạnh hay nóng, đôi lúc tĩnh mạch mu chân dẫn, da khô, nứt chai ở vùng tí đề.

- Bệnh lý một dây thần kinh: ít gặp, khởi phát đột ngột. Tổn thương TK giữa (5,8%), TK trụ (2,1%), TK quay (0,6%), TK mác chung. Tổn thương TK sọ (III, V, VI, VII) rất hiếm gặp (0,05%). Khoảng 1/3 bệnh nhân có biểu hiện chèn ép TK (TK trụ, TK giữa, TK mác và TK giữa ở bàn tay). Bệnh lý teo cơ do ĐTĐ thường gặp ở bệnh nhân ĐTĐ type 2 lớn tuổi với triệu chứng đau nhiều, yếu và teo cơ gần gốc ở một hay hai bên.

- Bệnh lý thần kinh tự động (BLTKTĐ):

Sơ đồ tóm tắt biến chứng thần kinh tự động ở các cơ quan:



2.2. Biến chứng mạch máu lớn

Biểu hiện xơ vữa nhiều mạch máu lớn: thiếu máu cơ tim im lặng, NMCT (50% tử vong), viêm tắc động mạch chi dưới gây hoại tử khô, viêm xương; tắc mạch bàn chân; căng chân, phải cắt cụt chi. Tai biến mạch máu não. Tắc mạch thận: có thể phát hiện được tiếng thổi ở động mạch thận; hậu quả THA, suy thận.

3. Biến chứng nhiễm trùng

Dễ bị nhiễm trùng: lao, nhiễm siêu vi và vi trùng, nhất là nhiễm trùng đường tiểu dai dẳng và tái phát nhiều lần nhất là đường tiểu thấp, làm dễ cho viêm thận bể thận

ngược dòng và suy thận. Nhiễm trùng da và niêm mạc: nốt tụ cầu vàng, viêm âm hộ, viêm bao qui đầu..., đôi khi chính bối cảnh nhiễm trùng này làm khởi phát ĐTĐ có sẵn.

4. Các biến chứng khác

4.1. Tăng HA

Thường phối hợp với ĐTĐ, đôi khi có trước khi ĐTĐ xuất hiện, hoặc thông thường do bệnh lý cầu thận, xơ vữa; tần suất gặp nhiều ở ĐTĐ type 2 nhất là béo phì vì có sự tương quan giữa béo phì và THA.

4.2. Biến chứng da

Ngoài tổn thương nốt nhiễm trùng, ở da còn có những biểu hiệu sau: viêm teo dạng mỡ biểu hiệu bằng những nốt mà phần trung tâm teo lại, vùng viền xung quanh tím dần, định vị ở ngón tay hay chi dưới, dị ứng da do insuline, phì đại mô mỡ hoặc teo mô mỡ.

4.3. Bàn chân ĐTĐ

- Sinh bệnh học nhiễm trùng bàn chân ĐTĐ: 3 yếu tố phối hợp

+ Bệnh lý mạch máu ngoại biên (vi mạch và mạch máu lớn).

+ Bệnh lý thần kinh ngoại biên.

+ Suy giảm miễn dịch: do giảm chức năng TB lympho, do tăng glucose máu, do dày màng đáy.

- Phân loại nhiễm trùng

+ Mức độ nhẹ:

- Loét bề mặt.
- Chảy mủ hay huyết thanh.
- Hoại tử không có hay rất ít.
- Không có biểu hiện nhiễm độc toàn thân.

+ Mức độ vừa:

- Loét bề mặt sâu hơn.
- Thường có chảy mủ.
- Hoại tử mô mức độ trung bình.
- Viêm xương tuỷ xương có thể có.
- Biểu hiện toàn thân nhẹ: sốt, BC tăng.

+ Mức độ nặng:

- Loét bề mặt hay sâu hơn (vào mô dưới da, xương, khớp).
- Chảy mủ.
- Hoại tử mô nặng và lan rộng.
- Biểu hiện nhiễm độc toàn thân nặng nề: nhiễm toan, nhiễm khuẩn huyết.

VII. ĐIỀU TRỊ

1. Điều trị đái tháo đường týp 1

1.1. Mục tiêu điều trị:

- Làm biến mất triệu chứng, tránh biến chứng lâu dài, bằng cách kiểm soát glucose máu tốt, với tỉ HbA1c < 7%, kết hợp điều chỉnh rối loạn lipide, protide tốt, trọng lượng

Ổn định bình thường, và tránh nhiễm cetone. Tránh phát triển biến chứng thoái hóa (hạn chế biến chứng cấp và mạn tính).

- Tránh tai biến do điều trị (teo mô mỡ, hạ glucose máu) và giáo dục bệnh nhân biết bệnh của họ.

Bảng 9: Mục tiêu điều trị ĐTĐ

Mục tiêu điều trị được khuyến cáo của Châu Á Thái Bình Dương			
Xét nghiệm	Tốt	Khá	Xấu
Go (mmol/l)	4,4 - 6,1	< 7	> 7
G bất kỳ (mmol/l)	4,4 - 8	< 10	> 10
HbA1c	< 6,2%	6,2 - 8%	> 8%
Mục tiêu điều trị của ADA (Hiệp Hội ĐTĐ Hoa Kỳ)			
XN	B/Thường	Mục tiêu phải đạt đến khi điều trị	Cần thay đổi kế hoạch điều trị
G trước ăn (mg/dl)	< 110	80 - 120	< 80, > 140
G lúc đi ngủ (mg/dl)	< 120	100 - 140	< 100, > 160
HbA1c	< 6%	< 7%	> 8%

1.2. Điều trị tổng quát và chiến lược điều trị

1.2.1. Giáo dục bệnh nhân về bệnh ĐTĐ: giáo dục cho bệnh nhân biết cách dùng thuốc, tiết thực và các tai biến của thuốc nhất là dấu hạ glucose máu để kịp thời xử trí như dùng đường nhanh hoặc báo cho BS. Chuyên khoa biết hoặc nhập viện ngay.

1.2.2. Tiết thực và vận động

* Tiết thực: bệnh nhân ĐTĐ tít 1 thường là gầy, nên phải tăng nhu cầu calo hàng ngày.

* Vận động và tập thể dục vừa phải, đương nhiên phối hợp insulin. Theo dõi kỹ glucose máu và cẩn thận liều insulin vì dễ nguy cơ hạ glucose máu.

1.2.3. Điều trị bằng insulin

* Các loại insulin được sử dụng

- Insulin thường: tác dụng nhanh; nếu TDD có tác dụng sau 15-30 phút, tác dụng tối đa sau 1 giờ, kéo dài 4-6 giờ., nên được tiêm trước ăn 20- 30 phút..

Tiêm bằng nhiều đường (TM, TB, TDD, trong phúc mạc), mỗi cách tiêm có thời gian tác dụng khác nhau, dùng ống tiêm, bút tiêm

- Insulin trung gian (NPH) (tác dụng kéo dài >8 giờ và <24 giờ). Tác dụng sau 1- 2 giờ, tối đa 4-5 giờ.

- Insulin NPH hỗn hợp: được trộn giữa insulin nhanh và insulin trung gian loại NPH. Tên thị trường là Mixtard 30 HM, Scillin 30 (Insulin người sinh tổng hợp).... Thuốc bắt đầu tác dụng sau 30 phút chích, tác dụng tối đa 2-8 giờ, kéo dài 24 giờ.

Mixtard 30 HM Penfill cũng tương tự như vậy

- Insulin tác dụng trung gian có kềm: thời gian tác dụng trong vòng 6-36 giờ. Điểm bất lợi là gây đau chỗ tiêm, nên phải tiêm ở đùi và hông

- Insulin tác dụng chậm: không dùng trong bút tiêm, bắt đầu tác dụng 2giờ 30 sau chích, tối đa 7-15 giờ, kéo dài 24 giờ, ví dụ như Monotard HM

- Insulin tác dụng rất chậm (ultra lente): tác dụng kéo dài 36 giờ.

- Tế bào beta tiết insuline: mỗi tế bào có 10.000 hạt hay nhiều hơn, mỗi hạt chứa 200.000 phân tử insulin, và insuline chỉ được phóng thích vào máu khi glucose máu cao sau ăn

* Cách tiêm và đường tiêm: thông thường bằng đường TDD, trường hợp biến chứng cấp như hôn mê toan ceton hoặc tăng thẫm thẩu thì truyền TM, tiêm TM.

Chú ý: Chỉ có insuline nhanh là có thể tiêm bằng đường TM, còn các loại trung gian, chậm, kẽm thì không dùng đường TM

* Cách bảo quản insulin: insulin ổn định ở nhiệt độ từ 7 oC-27oC, tuy nhiên tốt nhất nên bảo quản 4 -8 oC, không nên tiêm ngay sau khi lấy từ tủ lạnh ra.

* Tác dụng phụ insulin

.- Hạ glucose máu

- Phản ứng miễn dịch do điều trị insulin: Dị ứng insulin: dưới dạng mề đay. Hiện nay hiếm gặp vì đã có loại insulin bán sinh học hay insulin người.

- Đề kháng insulin.

- Loạn dưỡng mô mỡ tại chỗ tiêm: có 2 biểu hiện: teo mô mỡ dưới da; phì đại mô mỡ dưới da vẫn còn là vấn đề khó tránh.

- Tăng glucose máu mâu thuẫn: hiệu ứng Somogyi: quá liều insulin làm hạ glucose, gây kích thích các hormon làm tăng glucose máu (catecholamin, cortisol, glucagon), càng làm nặng thêm các biến chứng.

- Phù: do giữ muối giữ nước.

* Chỉ định điều trị insulin

- ĐTĐ tít 1: điều trị thay thế suốt đời

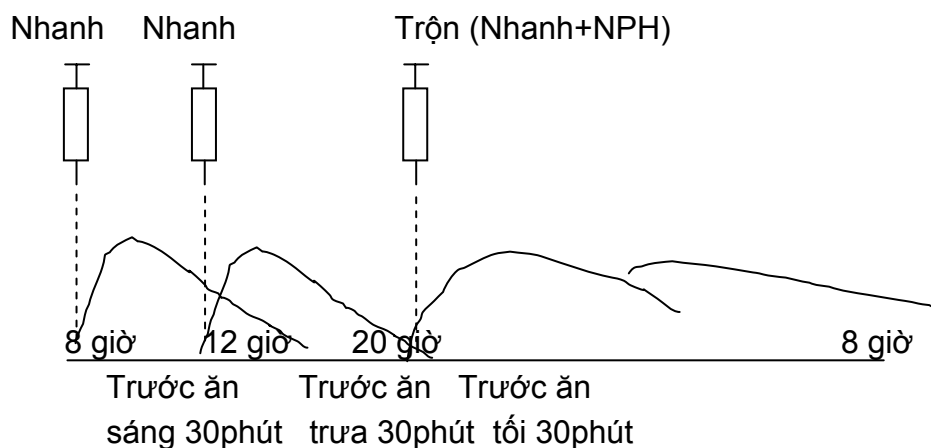
- ĐTĐ tít 2: điều trị tăng cường hay vĩnh viễn tùy thuộc vào biến chứng hay bệnh phối hợp

- ĐTĐ thai nghén

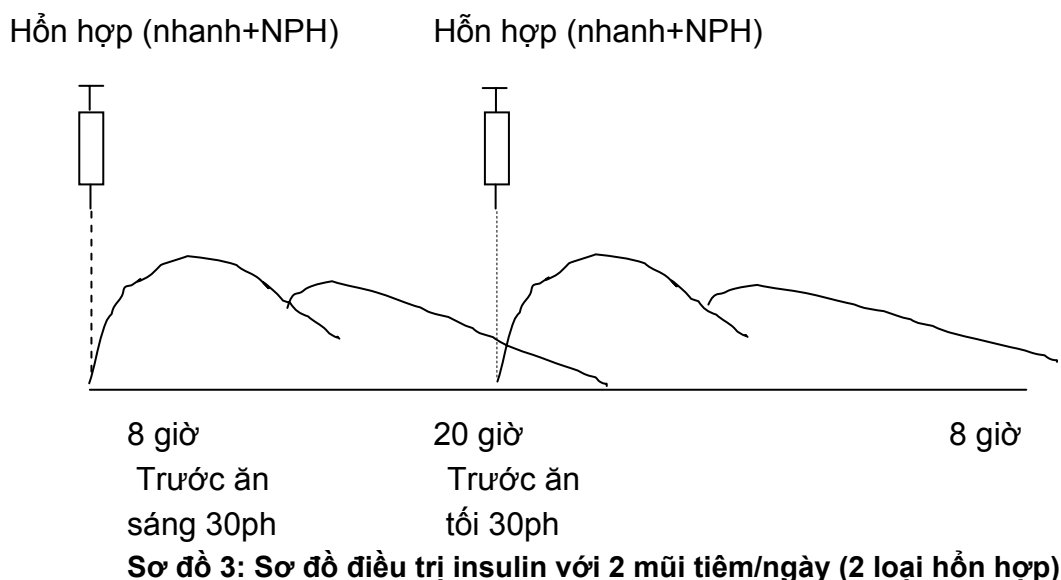
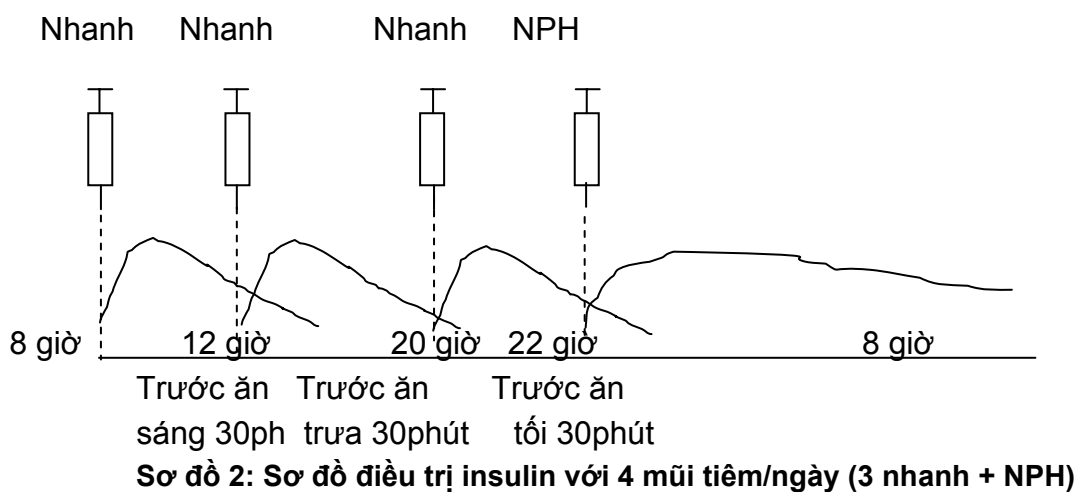
* Phác đồ điều trị insulin

- Đối với insulin nhanh: chỉ định trong trường hợp cấp cứu như hôn mê toan ceton, hôn mê tăng thẫm thẩu (truyền TM, bằng seringue chuyên hoặc bơm). Ngoài ra insulin nhanh thường được chỉ định khi glucose máu dao động, khó kiểm soát. Tiêm dưới da trước ăn 30 phút. Tiêm nhiều lần, hoặc tiêm 2 mũi hoặc 3 mũi nhanh trước bữa ăn, hoặc phối hợp thêm với insulin chậm hoặc hỗn hợp vào buổi tối

- Đối với insulin NPH: hoặc chỉ định trong ĐTĐ mà glucose máu ổn định, cần tiêm 2mũi/ngày: 1 buổi sáng và 1 vào buổi chiều. Hoặc phối hợp với insulin nhanh trong kỹ thuật 3 hoặc 4 mũi tiêm: trung gian tiêm vào tối, insulin nhanh thì tiêm sáng, trưa và tối.



Sơ đồ 1: Sơ đồ điều trị insulin với 3 mũi tiêm/ngày (2 nhanh+1 loại hỗn hợp)



- Đối với insulin NPH trộn lẫn: Loại này được sử dụng theo 2 cách sau:

- + Kỹ thuật 2 mũi tiêm/ngày: tiêm 2 mũi trộn lẫn, chọn loại trộn lẫn này với mục đích là loại nhanh làm giảm nhanh glucose máu sau ăn, còn loại chậm tác dụng cả ngày (mũi ban ngày) và suốt trong đêm đến sáng (mũi ban đêm).
- + Kỹ thuật 3 mũi: insulin nhanh tiêm buổi sáng và buổi trưa, mũi trộn lẫn tiêm vào trước ăn buổi tối, kỹ thuật này hiệu quả hơn 2 mũi.

- Đối với insulin chậm. Kỹ thuật tiêm 1 mũi; chỉ định đối với bệnh nhân ĐTĐ có nhu cầu insulin tương đối không nhiều lắm

1.2.4. Thuốc ức chế miễn dịch

Điều trị ức chế miễn dịch trong ĐTĐ tít 1 ở giai đoạn mới khởi phát là một tiến bộ. Mặc dù có vài trường hợp lui bệnh hoặc giảm nhu cầu insulin, phần lớn bệnh nhân biểu hiện không dung nạp đường. Loại ức chế miễn dịch đặc hiệu nhất là KT đơn dòng, chống đặc hiệu trên sự sản xuất tế bào T. Một vài thuốc không nhằm ức chế miễn dịch như Probucol có xu hướng làm mất gốc tự do, và Nicotinamide ức chế sự

tổng hợp Poly (ADP ribose) (một loại men phục hồi sự thương tổn NAD) nhằm làm suy yếu tế bào cung cấp NAD.

1.2.5. Ghép tụy

2. Điều trị ĐTĐ tít 2.

2.1. Mục tiêu điều trị:

- Kiểm soát glucose máu tốt như đã nói ở trên
- Điều trị các yếu tố nguy cơ phối hợp (thuốc lá, HA. Rối loạn lipid máu)

2.2. Các phương tiện điều trị:

- Giáo dục bệnh nhân
- Tiết thực và vận động thể lực, giảm cân nặng.
- Thuốc hạ glucose máu: Gồm các nhóm thuốc uống chống đái tháo đường sau:

+ Thuốc tăng tiết insulin

Sulfamides (Sulfonyl Uréase)

Metiglinide (Repaglinide) và D. phenylalanine (Nateglinide)

+ Biguanide: Tăng sử dụng glucose ở mô (cơ, tế bào mỡ).

+ Ức chế α -glucosidase

+ Các nhóm thuốc khác: cũng tạo điều hoà glucose máu tốt qua cơ chế tại ruột, và giảm tăng glucose máu sau ăn. Hoặc nhóm Thiazolidinedione giúp cải thiện đề kháng insulin

2.3. Áp dụng thực tế

Đối với ĐTĐ tít 2, nhất là đối với người trẻ tuổi hơn, tiết thực và vận động thể lực là được chọn lựa đầu tiên. Ở bệnh nhân có glucose máu tăng nhẹ < 200 mg/dl và HbA1c < 8.5% nên áp dụng 4-6 vận động và tiết thực, nếu không cải thiện được glucose máu tốt thì mới sử dụng thuốc uống hạ glucose máu

2.3.1. Tiết thực:

* Khẩu phần thức ăn hàng ngày:

- Tiết thực giảm calo ở bệnh nhân béo phì (20 kcalo/kg/ngày)
- Duy trì calo ở bệnh nhân có trọng lượng bình thường (30 kcalo/kg/ngày).
- Tăng calo ở bệnh nhân gầy (40 kcalo/kg/ngày)

* Tôn trọng cân bằng tiết thực giữa 3 loại thức ăn sau

- Glucide: 50-55% (50%) khẩu phần calo hàng ngày (đó là khẩu phần căn bản). Dùng trái cây trong mỗi bữa ăn, nhưng cũng hạn chế. Đường chậm hay đường đă (loại có bột) và những loại có sợi (légume khô) làm chậm tăng đường sau ăn vì hấp thu chậm. Hạn chế dùng đường đơn (hấp thu nhanh). Có thể sử dụng các chất ngọt nhân tạo như đường saccharine, Aspartam

- Lipide: 30-35% (trung bình 35%) khẩu phần calo hàng ngày. Ưu tiên là dầu thực vật

- Protide: 15% khẩu phần calo hàng ngày.

- Rượu: uống bia rượu với lượng vừa ở bệnh nhân ĐTĐ có thể chấp nhận được, với điều kiện phải tính calo/ngày (1g rượu cho 7 Calo) và không nên dùng khi bụng đói, để hạ glucose máu.

2.3.2. Vận động, tập thể dục:

Giảm cân; cải thiện được đường máu trong và sau khi vận động thể lực (giảm đề kháng insulin, tăng tính nhạy cảm insulin ngoại biên). Giảm LDL-C, tăng HDL-C. Tác

dụng có lợi trên tim mạch. Tăng khả năng tối đa sử dụng oxy, làm chậm lại nhịp tim lúc nghỉ ngơi và lúc gắng sức, giảm vừa phải HA

2.3.3. Các thuốc uống hạ glucose máu:

* Thuốc có tác dụng kích thích tiết insulin:

- Nhóm Sulfonyl Uréase: Chuyển hoá ở gan, 1/2 đời khác nhau, thải theo đường mật hay thận, liên kết proteine máu cao, nguy cơ hạ glucose máu vì kích thích tụy tiết insulin.

+ Tác dụng của Sulfonyl uréase (S.U). S.U. có tác dụng chủ yếu là kích thích tụy tiết insulin

Hoạt động ngoài tụy-trên tổng hợp glucose tại gan, vận chuyển glucose, giải phóng glucagon

S.U giảm đề kháng insulin và giảm glucose máu sau ăn do giảm độc tính glucose, và tăng tiềm lực trực tiếp trên gan, khi glucose máu giảm thì tế bào gan nhạy cảm hơn đối với insulin

S.U còn có tác dụng làm tăng tính nhạy cảm sau thụ thể.

+ Các nhóm thuốc S.U.

* Thế hệ I: có 1/2 đời kéo dài: hiện nay ít dùng

- Chlorpropamide: Diabénèse 500mg/viên (thời gian 1/2 đời là 36 giờ)

- Carbutamide: Glucidoral, viên 500mg, Tác dụng 1/2 đời là 45 giờ. Tác dụng kéo dài 24 - 60 giờ. Liều dùng 1/2 - 1 viên/ng, dùng 1 liều duy nhất.

* Thế hệ II: gồm:

- Gliclazide: Diamicon 80 mg, Prédian, Glucodex, Clazic, viên 80mg. Tác dụng 1/2 đời là 12 giờ. Tác dụng kéo dài 12 - 24 giờ. Liều dùng 1-3 viên/ng. Dùng 2 lần/ng (trước hoặc trong bữa ăn sáng và trong bữa ăn tối). Đối với người lớn tuổi, giảm 1/2 liều.

Diamicon MR 30 mg, Clazic SR 30mg, tác dụng chậm, uống 1 lần buổi sáng, liều 1-2 viên/lần

- Glibenclamide: Daonil 5mg, Hémi-Daonil 2,5mg, Daonil faible 1,25mg (5 giờ). Tác dụng 1/2 đời 6 - 16 giờ. Tác dụng kéo dài 12 - 24 giờ. Liều dùng thông thường 1-2viên/ng, có thể tăng 3v/ng. Uống ngay trước bữa ăn chính. 1 - 3 lần/ng

- Glipizide: Glibénèse, Minidiab: tác dụng 1/2 đời là 3-7 giờ; tác dụng kéo dài 6-12 giờ; 5mg/viên; liều 5 - 20mg/ngày, 2 lần/ng.

* Thế hệ III: Glimpiride (Amaryl*, Amarel*) viên 1mg, 2mg, 3mg. Tác dụng 1/2 đời là 5 - 8 giờ. Tác dụng kéo dài 12-24 giờ, Liều dùng là 1mg/ng, có thể tăng dần theo bậc cấp 1mg, 2mg, 3mg, 4mg, 6mg, thời gian tăng theo khoảng cách 1-2 tuần; thông thường liều 1-4 mg/ng. Uống trước bữa ăn điểm tâm hoặc bữa ăn chính, uống một liều duy nhất trong ngày.

- Glinide: có tác dụng kích thích tiết insulin khi glucose máu cao, nên điều hoà được glucose trong bữa ăn, kiểm soát được đường máu sau ăn. Gồm:

+ Répaglinide (Novonorm*, Prandin*): viên 0,5mg, 1mg, 2mg; liều 4mg/ngày chia hai, uống trước ăn 15 phút. Kéo dài 3 giờ

+l D-phenylalanine (Natéglinide). Starlix*, viên 60-120mg, liều 60-120mg/lầnx 3 lần/ngày, cho trước ăn; kéo dài 1 giờ 30 phút

* Biguanides:

a. Metformin (Dimethylbiguanide):

- Metformine tác dụng nhanh: Glucophage, Siofor, Fordia, viên 500mg,
- Metformine tác dụng chậm: Glucophage retard (Metformine HCL) 850mg; Siofor 850mg; Fordia 850mg

Glucophage cho liều đầu tiên 500mg, 2-3 lần/ng; uống trong lúc ăn hoặc sau khi ăn; sau 10-15 ngày có thể thay Glucophage retard 850mg, 2 lần/ng.

- Glucinan, Stigid: liều 2-3 viên/ng, uống trong lúc ăn.

- Tác dụng: không kích thích tiết insulin, nên không có tác dụng hạ đường máu. Tuy vậy do nhiều cơ chế tác dụng nó vẫn làm giảm tác dụng đường máu lúc đói, đặc biệt là sau ăn; thuốc có tác dụng ưu thế trên gan, giảm tân sinh đường ở gan, cải thiện đáp ứng sau thụ thể, tăng tiêu thụ glucose ở tế bào đích, điều hoà được rối loạn lipde máu, giảm ngưỡng ngon miệng. Chỉ định ưu tiên cho ĐTĐ tít 2 béo

* Thuốc ức chế (-Glucosidase: ức chế hấp thu glucose ở ruột

a. Acarbose: Glucobay, Glucor*. Viên 50mg, 100mg. Liều cho tăng dần 50 mg (3 lần/ng, uống ngay khi bắt đầu ăn.

b. Voglibose (Basen*) Thử hệ thứ 2. Viên 0.2mg, 0.3mg. Liều 0.2mg, 3 lần/ng, ngay trước ăn

* Benfluorex: (Mediator):

- Tác dụng: tác dụng giống Metformine, viên 150 mg. Liều: 1-3 viên/ngày (tăng dần liều), bắt đầu 1-2, 3 viên/ngày.

* ThiazolidineDione

- Chỉ định tốt trong ĐTĐ tít 2 không béo có đề kháng insulin.

- Tác dụng: Tăng tính nhạy cảm insulin, Giảm glucose, TG, tăng HDL.

* Các nhóm thuốc mới:

Glitazones tác dụng lên thụ thể, giảm được tính đề kháng insulin một cách trực tiếp ở mô đích, giảm glucose máu, nhưng dễ tăng cân. Gồm Rosiglitazone (Avandia) và Pyoglitazone bắt đầu dùng tại Pháp năm 2000.

Avandia (Rosiglitazone maleate): liều 4mg/ngày, sau 12 tuần nếu cần kiểm soát đường huyết tốt hơn, có thể tăng 8 mg/ngày. Dùng lúc đói hoặc no. Chỉ định:

- ĐTĐ tít 2 không kiểm soát đường huyết tốt sau tiết thực và tập thể dục.
- Phối hợp với SU hoặc metformine khi ĐTĐ2 được điều trị bằng tiết chế và thuốc SU hoặc metformine mà chưa ổn định glucose máu tốt

CCĐ trong suy tim độ 3-4 (NYHA), suy gan hoặc bệnh gan có ALT >2,5 lần BT. Tác dụng phụ: phù do giữ muối, nước, thiếu máu, rụng trứng trở lại trong giai đoạn tiền mãn kinh

2.3.4. Điều trị insulin trong ĐTĐ tít 2.

* Điều trị insulin tạm thời (còn gọi là đái tháo đường tít 2 cần insulin hoặc viện đến insulin (insulino-nécessitant, insulinorequérant):

Điều trị insulin ở bệnh nhân ĐTĐ tít 2 khi:

- Triệu chứng nặng ra, mặc dù được điều trị tiết thực và thuốc uống hạ glucose máu.
 - + Dấu 4 nhiều: khát, tiểu nhiều, uống nhiều, ăn nhiều và gầy rồ.
 - + Có cétone niệu (+++)
 - + Tăng glucose máu nhiều và trường diễn (>3g/l), (HbA1c >7% mặc dù điều trị thuốc uống tối đa (gây tăng độc tính đường).
- Đau nhiều chi dưới.

- Các tình huống cần insulin:
 - Các bệnh nhiễm trùng
 - Can thiệp phẫu thuật.

(Mục đích nhằm tránh sự mất cân bằng glucose máu do phối hợp với một số bệnh trầm trọng như nhiễm trùng hoặc can thiệp phẫu thuật).

- Hoặc ở những bệnh nhân ĐTĐ tít 2 đang điều trị bằng các loại thuốc làm tăng glucose (như corticoides..)
- Hoặc đái tháo đường thai nghén.

Trong phần lớn các trường hợp này, sự sử dụng insulin được thực hiện tại bệnh viện hay tại nhà, glucose máu được theo dõi đều đặn để thích nghi liều insulin. Tùy đáp ứng mà bác sĩ sẽ quyết định ngưng insulin và trở lại điều trị thuốc uống chống ĐTĐ.

Chỉ định insulin trong trường hợp này có thể đơn độc hoặc cùng phối hợp với thuốc uống chống ĐTĐ.

- Nếu insulin < 40UI, Glucophage 2 viên/ngày, buổi sáng và buổi tối, rồi 3v/ng, insulin giảm từ 2-4 UI mỗi 2 ngày.

* Điều trị insulin lâu dài (sau cùng): được chỉ định trong những trường hợp sau:

- Bệnh thận, gan, tim hoặc biến chứng mắt, không thể tiếp tục điều trị các loại thuốc uống chống ĐTĐ được.
- Hoặc vì bệnh ĐTĐ tiến triển nhiều năm, mất cân bằng glucose máu trường diễn. Tuy không sản xuất đủ insulin.

+ Cách sử dụng insulin trong ĐTĐ tít 2: insulin có thể thay thế thuốc viên hoặc phối hợp 2 loại insulin và thuốc uống gọi là điều trị hỗn hợp. Liều insulin thích nghi theo glucose máu. Số lần tiêm giống như trong tít 1.

3. Điều trị biến chứng đái tháo đường

Có rất nhiều biến chứng, cả cấp và mạn, một số biến chứng về tim mạch như THA, bệnh mạch vành, thận thì đã trình bày ở các phần điều trị theo chuyên khoa. Ở đây chúng tôi chỉ nói sơ về điều trị các biến chứng cấp thường gặp như hôn mê toan ceton, hôn mê tăng thẩm thấu, biến chứng mạn như biến chứng thần kinh

3.1. Biến chứng nhiễm toan- ceton (acidocetose)

Điều trị này thực hiện ở trung tâm đặc biệt, và chuyên khoa, theo dõi chặt chẽ

3.1.1. Chống mất nước và cung cấp muối

Để tái lập lại dịch trong lĩnh vực ngoại bào và tăng thể tích. Phải biết trọng lượng của bệnh nhân trước khi bị nhiễm toan: nếu mất 10% trọng lượng thì bù lượng dịch tương đương trọng lượng đã mất. Ví dụ bệnh nhân 60 kg, mất 10% trọng lượng thì bù 6 lít: 3 lít trong 6 giờ đầu và 3 lít trong 24 giờ sau, gồm:

- Dung dịch muối đẳng trương: 1 - 2 lít trong 2 giờ đầu (Nếu HA tối đa < 80 mmHg, và không có hoại tử cơ tim, thì chuyển dịch có phân tử lớn).
- Rồi ngưng thay bằng dd glucose 5%, thậm chí 10% nếu glucose < 2g/l, bao gồm:
 - + 2 lít trong 4 giờ tiếp theo.
 - + 3 lít trong 12 giờ sau nữa.

3.1.2. Điều trị insulin

- Insulin nhanh có thể cho liều đến 300 UI, vì
- Liều dùng: 5-10 UI/giờ insulin nhanh bằng seringue điện. Hoặc bolus 10 UI; nếu chuyển không được thì TB (tránh liều cao).

3.1.3. Cân bằng điện giải: Bicarbonat: chỉ định cẩn thận vì có nguy cơ hạ kali máu:

+ Nếu tần số thở > 26 l/phút.

+ pH máu giảm < 7,10 mới chỉ định chuyển Bicarbonate. Nếu không sẽ gây phản ứng dội kiềm chuyển hoá một khi ceton bị chuyển hoá. Kiềm chuyển hoá sẽ làm thay đổi sự trao đổi Kali làm tăng nguy cơ rối loạn nhịp tim

Liều 500-750 ml Bicarbonate đẳng trương (chú ý không chuyển một mình Bicarbonate, mà phải cho cùng muối đẳng trương).

3.1.4. Kali: Có thể cung cấp kali sau khi điều trị, tùy theo điện giải đồ và biến đổi điện tim.

3.1.5. Các điều trị khác

- Kháng sinh.

- Điều trị bệnh nguyên.

- Ngăn ngừa biến chứng xuất huyết tiêu hoá do thuyên tắc mạch.

3.2. Biến chứng hôn mê tăng thẩm thấu

3.2.1. Bù dịch: Mất nước do tăng thẩm thấu thường đến 10 -11 lít/24, mất cả ngoại bào lẫn nội bào. Vì thế cần cung cấp nước khối lượng lớn, nhưng khó vì theo lý thuyết phải chuyển nước nhược trương, nhanh, phải có sẵn để dùng tức thì (nước cất và glucose đẳng trương), nên hoàn toàn bệnh nhân phải ở khoa đặc biệt (có nguy cơ vỡ hồng cầu). Thực tế thường dùng muối đẳng trương: chlorure natri 0,9%, 1-2 lít trong 1-2 giờ đầu. Sau đó bù nhược trương 0,45%. Lượng dịch bù có thể là 6-8 lít/12 giờ đầu, phần còn lại trong 24 hoặc 48 giờ sau.

3.2.2. Insulin: Tiêm ngay, liều thấp hơn liều của nhiễm toan acidocetose; đầu tiên 10-15 UI, rồi 1-2 UI mỗi 1/2 giờ bằng seringue điện. Nếu không có seringue điện, thì dùng seringue thường cho liều 5-10 UI, lập lại mỗi 2 giờ/lần, nếu glucose máu < 200 mg% thì phải chuyển glucose 5% hoặc dextrose 5%, nhưng phải duy trì glucose máu 250-300 mg%, tránh phù não

3.2.3. Điều chỉnh Kali máu: theo dõi kỹ điện giải đồ để xem có hạ kali không, nếu có cho kali 10-30mmol/L

3.2.4. Héparine: cho sớm tránh thuyên tắc, để thay đổi tiên lượng.

3.2.5. Kháng sinh: điều trị nhiễm trùng tiên hoặc thứ phát.

3.2.6. Điều trị bệnh nguyên.

3.2.7. Chống sốc

- Thuốc vận mạch dobutamine 5-15 µg/kg/phút, hoặc dopamine 3-5 µg/kg/phút.

- Chuyển plasma.

Tóm lại: trong 36 giờ đầu phải đạt đến mục đích sau:

- Glucose máu gần 250 mg%

- Nồng độ thẩm thấu HT gần <320 mOsm/kg nước.

- Lượng NT giảm gần 50 ml/giờ.

3.3. Điều trị biến chứng thần kinh ĐTĐ

3.3.1. Thuốc ức chế Aldo-réductase:

* Sorbinil: điều trị trong 1 năm, cải thiện lâm sàng tốt, và tỏ ra có hiệu quả đối với bệnh lý thần kinh mới khởi phát, nhưng tổn thương lâu, nặng thì kết quả hạn chế.

* Torestat: cũng cho kết quả tốt sau 6 tháng điều trị, không có tác dụng phụ trầm trọng.

3.3.2. Myo-inositol: có tăng thêm sự dẫn truyền TK, nhưng không ngăn chặn được sự ứ Sorbitol.

3.3.3. Ức chế Sorbitol-dehydrogenase: giảm oxyde hóa sorbitol thành Fructose bằng chất S.0773 là một tiền dược (prodrug) được cung cấp bởi Geinsen và cộng sự, liều 100mg/kg/ngày/3ngày.

3.3.4. Điều trị hạ HA tư thế

Trong thời gian đầu, thông thường phải sửa đổi tình trạng giảm thể tích máu, phối hợp với thuốc. Thuốc điều trị hiệu quả nhất là

- Khoáng-corticoid như Fludrocortison, liều 100 - 300(g/ngày (với thực đơn nhiều muối, 2-6 g muối/ngày).

- Métoclopramid (primperan): thuốc đối kháng dopaminergic, liều primperan 10mg/viên x 3lần/ngày,.

- Thuốc đối kháng thụ thể alpha-adrenergic tiền synap

- + yohimbin viên 2mg, liều 4mg x 3 lần/ngày

- + Cảnh thận ở bệnh nhân có tiền sử TBMMN

- Dihydroergotamin: thuốc co động mạch, ngoài điều trị migrain còn điều trị hạ HA tư thế do thần kinh, do có tác dụng đối kháng thụ thể serotonin 5 HT2, nhưng liều cao có tác dụng đồng vận thụ thể adrenergic và tác dụng serotonic.

- + Tamik*, viên 3mg x 2 viên/ngày, trong khi ăn;

- + Seglor* nang 5mg, ikaran LP* viên 5mg, liều 10mg/ngày, chia 2

- + Không nên phối hợp beta-bloquant

- Ức chế beta: ở một số rất ít bệnh nhân có tăng thụ thể beta, thì propranolol được chỉ định (liều thấp).

- Thuốc đồng vận alpha 1: Nếu thất bại khi dùng các loại thuốc trên, thì dùng chất đồng vận alpha 1 như midodrine (gutron). Liều 2.5-4 mg mỗi 6 giờ, thông thường phối hợp với dihydroergotamin và cafein.

- Thuốc đồng vận của somatostatin có tác dụng dài: đối với các thể hạ HA tư thế khó trị, xảy ra trong thời kỳ sau ăn, thì dùng Octreotid liều 0,1-0,5 g/kg TDD vào buổi sáng hoặc tối

- Thuốc ức chế tổng hợp prostaglandin: như indometacin, ibuprofen, cũng có khả năng sửa đổi hạ HA tư thế sau ăn ở bệnh nhân ĐTĐ.

3.3.5. Điều trị liệt dạ dày:

- Liệt dạ dày gây buồn nôn, hay nôn thì điều trị

- + Metoclopramid (primperan), chất đối kháng dopamin, viên 10mg, uống 4 lần/ngày, Nhưng nếu dạ dày liệt nặng thì phải dùng đường tiêm vì hấp thu thuốc tại dạ dày kém.

Các thuốc khác như:

- + Cisapride (prepulside*): có thể làm gia tăng phóng thích acetylcholine từ tòng thần kinh cơ ruột (plexus myenteric), kích thích vận động hang vị và tá tràng, liều 10-40 mg trước ăn 30 phút

- + Dopaminobloquant: domperidone (motilium), cải thiện rối loạn nhịp điện dạ dày, 20mg/viên, liều 10-40 mg/ngày, có thể 80mg/ngày chia bốn lần, cho 30 phút trước ăn.

- + Thuốc đồng vận cholinergic (giống phó giao cảm): bethanechol chloride 10mg, 2 lần/ngày

+ Chất ức chế cholinesterase: pyridostigmin bromid 1-2 mg/ngày, có thể làm giảm khô miệng

+ Erythromycin: kích thích thụ thể motilin, kích thích co thắt hang vị sau ăn và đói

Nếu tất cả đều thất bại, có thể phẫu thuật cắt jujenum, và nuôi ăn qua đường ruột

3.3.6. Điều trị đi chầy ĐTĐ

+ Primperan, hay loperamid (imodium, 2-4mg x 4 lần/ngày). Tác dụng của loperamid làm giảm số lần đi cầu và cũng làm tăng áp lực cơ vòng hậu môn lúc nghỉ ngơi

+ Hoặc phải viên tới codein (30mg x 4 lần/ngày), opium

+ Clonidin: tác dụng có lợi trên cả tăng nhu động ruột và tăng tiết ruột non, liều 0,6 mg/viên x 3 lần/ngày, giảm nhu động thấy rõ.

+ Octreotid: 50-75 (g TDD 2-3 lần/ngày, có thể làm giảm số lần đi cầu từ 6 xuống 1 lần. Tuy nhiên octreotide có thể đưa đến biến chứng hạ glucose máu tái diễn do giảm tiết các hormon chống điều hoà.

+ Diphénoxylat + atropin: lomotil 2mg-5mg, 2-4 lần/ngày, uống. Chú ý diphénoxylat là thuốc được sử dụng sau cùng, và thật cẩn thận vì dễ gây phình đại tràng (megacolon)

- Đôi khi kết hợp kháng sinh chống nhiễm khuẩn.

3.3.7. Điều trị biến chứng tại bàng quang:

Thường giảm kích thích bàng quang, nếu có cầu bàng quang, dùng thủ thuật Crede. Nếu thất bại thì dùng thuốc giống phó giao cảm như bethanechol HCL 10mg, 2 lần/ngày, Có thể dùng alpha-bloquant (xatral) liều cao giảm đề kháng đường thoát tiểu, nhưng có thể gây hạ HA tư thế và rối loạn phóng tinh.

Nếu thất bại, thì phẫu thuật cắt đoạn cổ bàng quang để làm mất sự co thắt của cơ vòng ở đoạn dưới ở nam giới.

3.3.8. Điều trị bất lực

+ Thuốc đối kháng alpha-adrenergic: yohimbin 4mg, 3 lần/ngày, có thể giảm 33% trường hợp, và nếu cần

+ Regitin và papaverin: có thể tiêm trực tiếp vào dương vật, một số có kết quả tốt, nhưng dễ bị nhiễm trùng, hoặc cường quá mức, hoặc xơ hoá..

+ Sildenafil (VIAGRA): thuốc làm tăng tỉ GMP vòng, gây cường dương; viên 25mg, 50mg, 100mg. Liều 25-50mg, 1 giờ trước khi hoạt động sinh dục

+ Caverject: là prostaglandine E1, gây dẫn động mạch dương vật, và dẫn cơ trơn thể hang, lọ 10-20(g, tiêm vào thể hang 5-20(g

+ Hoặc đặt prothese dương vật.

3.3.9. Điều trị triệu chứng đau trong bệnh thần kinh ngoại biên

- Gabapentin (Neurontin): thuộc nhóm chống động kinh, cơ giết, có cấu trúc gần giống cấu trúc của GABA/acid gamma aminobutyric, viên 100mg, 300mg và 400mg, liều 300mg x 2 lần/ngày, tối đa có thể tới 1200mg, tác dụng tối đa sau 2-3 giờ, nửa đời 5-7 giờ, Thận trọng không nên dùng: trẻ em, có thai, cho con bú, suy thận, tài xế lái xe

- Thuốc kháng trầm cảm 3 vòng (amitriptylin, nortriptylin, desipramin): đã được sử dụng chống đau trong bệnh thần kinh ĐTĐ từ lâu:

* Liều lượng: Chia liều nhỏ để giảm tác dụng phụ.

Đánh giá tim mạch trước khi chỉ định.

Bắt đầu 10-25mg lúc đi ngủ có thể tăng liều mỗi tuần, liều đạt đến từ 25-150mg.

Tác dụng phụ thuốc: mờ mắt, thay đổi thái độ nhận thức, khô môi, bón, hạ HA tư thế, tiết mồ hôi, rối loạn sinh dục, mạch nhanh, bí tiểu

3.3.10. Điều trị loét bàn chân ĐTĐ

- Cắt lọc vết thương rộng.
- Điều trị nhiễm trùng
- Tái lập tưới máu tốt.
- Loại bỏ sang chấn
- Giảm áp

HẠ GLUCOSE MÁU

Mục tiêu

1. Trình bày được cơ chế bệnh sinh và bệnh nguyên của hạ glucose máu.
2. Trình bày được những triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng liên quan đến hạ glucose máu.
3. Biết cách xử trí và theo dõi bệnh nhân bị hạ glucose máu theo từng mức độ.
4. Biết phương thức tìm kiếm nguyên nhân và biện pháp dự phòng hạ glucose máu.

Nội dung

I. ĐỊNH NGHĨA

Hạ glucose máu còn được gọi là hạ đường huyết, để diễn đạt những biểu hiện lâm sàng và cận lâm sàng xảy ra đối với cơ thể người khi nồng độ glucose huyết tương tĩnh mạch (50 mg/ dl (2,7 mmol / l)).

Hạ glucose máu là một trong những cấp cứu nội khoa thường gặp trên lâm sàng, là một trong những nguyên nhân gây tử vong ở bệnh nhân đái tháo đường sử dụng insulin hoặc sulfamide hạ đường huyết trong đó tỷ lệ tử vong 3 - 7% ở bệnh nhân đái tháo đường týp1. Tuy nhiên thực tế lâm sàng giới hạn nồng độ đường máu nói trên có thể thay đổi do tình huống lâm sàng cấp hay mạn tùy thuộc vào độ tuổi cũng như bệnh lý đi kèm nhất là bệnh nhân đái tháo đường có thời gian mắc bệnh kéo dài.

II. BỆNH NGUYÊN

1. Hạ đường huyết lúc đói kèm cường insulin

1.1. Phản ứng insulin

- Chế độ ăn không đầy đủ về số và chất lượng hoặc là do quên bữa ăn ở bệnh nhân đái tháo đường điều trị.

- Hoạt động thể lực quá mức: ở người không bị đái tháo đường lượng thu nhận glucose của cơ vân (tăng 20-30 lần trên mức căn bản) được bù tân sinh đường ở gan. Điều này là do giảm insulin lưu hành do tăng catecholamine do vận động làm ức chế tế bào beta. Điều hòa này bị giảm ở bệnh nhân đang điều trị insulin. Khi các nơi lắng đọng thuốc dưới da tiếp tục phóng thích insulin trong quá trình hoạt động và tăng hấp thu insulin ở những vùng cơ gần gốc.

- Hệ thống điều hòa glucose bị tổn thương ở bệnh nhân đái tháo đường bị bệnh lâu ngày. Phần lớn bệnh nhân đái tháo đường týp 1 có sự kém đáp ứng glucagon khi hạ đường huyết

- Quá liều insulin. Do không nhìn rõ hoặc do thay đổi nồng độ Insulin trong lọ thuốc (40 UI/ ml thay thế 100 UI/ ml)

- Quá liều sulfamide hạ đường máu, thuốc có tác dụng kéo dài (Chlopropamide có thời gian bán hủy trên 35 giờ...) Đặc biệt bệnh nhân có thương tổn gan, thận, người lớn tuổi dễ có nguy cơ hạ đường huyết.

- Các nguyên nhân khác

+ Stress: Khi bị stress (bệnh tật, nhiễm trùng, phẫu thuật...) thường tăng liều Insulin để cân bằng đường máu. Khi stress chấm dứt cần phải giảm liều.

+ Suy vỏ thượng thận (bệnh Addison) gây hạ đường huyết vì thế cần giảm liều Insulin.

+ Bệnh lý dạ dày đái tháo đường: Bệnh lý thần kinh thực vật các tạng làm dạ dày giảm trương lực làm chậm đưa thức ăn từ dạ dày vào ruột, nguy cơ hạ đường sau ăn ở bệnh nhân sử dụng Insulin.

+ Thai nghén. Nhu cầu tiêu thụ đường tăng trong thai nghén vì thế cần giảm liều Insulin trong 3 tháng đầu.

+ Suy thận: Làm giảm hóa Insulin và thuốc hạ đường huyết bị kéo dài.

+ Thuốc dùng phối hợp: Bệnh nhân đái tháo đường có phối hợp thuốc điều trị như: Allopurinol, ức chế beta, clofibrate, cimetidine, thuốc chống đông, hydralazine, indomethacine, Maleate de perhexilline, miconazole, phenolbarbitale phenylbutazole, probenecide, salycile, sulfamide chống nhiễm khuẩn, IMAO.quinine, quinidine, ức chế men chuyển, disopyramide, tricycliques, propoxyphene, octreotide, tetracycline, mebendazole, cibenzoline, stanozolol, fluoxetine, ethanol, sertaline, tromethamirne, gancilovir, lithium, temafloxacilline.

+ Hạ đường huyết giả (dùng lén lút Insulin và các thuốc hạ đường huyết): liên quan đến bệnh nhân có bệnh lý tâm thần phối hợp.

+ Hạ đường huyết tự miễn. Có kháng thể kháng Insulin. Hạ đường huyết xảy ra 3 - 4 giờ sau ăn và được quy cho sự phân ly giữa phức hợp miễn dịch kháng thể & Insulin làm phóng thích Insulin tự do... Hạ đường huyết tự miễn do tích lũy số lượng kháng thể lớn có khả năng phản ứng với Insulin nội sinh, đã được ghi nhận ở bệnh nhân điều trị methimazole trong bệnh Basedow tại Nhật Bản, cũng như một số bệnh nhân lymphoma, đái u tủy, hội chứng lupus, trong đó paraprotein và kháng thể phản ứng chéo với Insulin.

Hạ đường huyết do kháng thể kháng thụ thể Insulin tương đối hiếm, bệnh nhân này có thời kỳ đề kháng Insulin và chứng gai đen (acanthosis nigricans).

Hạ glucose máu cũng được ghi nhận sự đáp ứng với điều trị glucocorticoid mà không thấy trong lọc huyết tương và ức chế miễn dịch.

- Hạ đường huyết do dùng Pentamidine: Loại thuốc dùng điều trị nhiễm khuẩn Pneumocystic carinii ở bệnh nhân AIDS, thuốc làm tăng Insulin cấp do tác dụng trên tế bào beta (10 - 20% bệnh nhân).

- U tế bào beta tuyến tụy.

1.2. Hạ đường huyết lúc đói không cường insulin.

1.2.1. Các rối loạn phối hợp với giảm lưu lượng glucose ở gan.

- Do mất một số lượng tế bào gan như teo gan vàng cấp, nhiễm độc gan cấp.

- Do rối loạn cung cấp acid amin đến gan (chán ăn thần kinh, nhịn đói lâu ngày, hội chứng uree máu cao, suy vỏ thượng thận).

-Do bất thường chuyển hóa glucose ở trẻ sơ sinh (thiếu men thoái biến glycogen, men tân sinh glucose).

1.2.2. Hạ đường huyết do rượu

Rượu (ethanol) chuyển hóa tại gan nhờ NAD và xúc tác bởi ethanol dehydrogenase. Vì thế dùng rượu lâu ngày làm giảm lượng NAD ở gan. Đây là chất cần thiết trong phản ứng tân sinh đường. Hạ đường huyết do rượu do giảm tân sinh đường kèm giảm nguồn dự trữ glycogen tại gan. Ngoài ra insulin máu giảm thuận lợi cho tăng cetone máu và trong nước tiểu.

Bệnh nhân hạ đường huyết do rượu thường kèm thiếu vitamine B1 (Beriberi) cấp vì thể ngoài sử dụng glucose cần phối hợp với vitamine B1. Ngoài ra do hai yếu tố nói trên việc sử dụng Glucagon trong hạ đường huyết do rượu không có tác dụng.

Triệu chứng thường xảy ra sau ăn từ 8 - 12 giờ. Bệnh nhân trước đó uống nhiều rượu về số lượng cũng như thời gian làm giảm nguồn dự trữ glycogen một phần do ăn uống không đầy đủ.

1.2.3. U ngoài tuyến tụy.

Fibrosarcome sau phúc mạc, ung thư gan, ung thư thượng thận, ung thư thận, ung thư dạ dày ruột, lymphoma và bạch cầu cấp. Định lượng Insulin khoảng 8 (U/ml vào lúc hạ đường huyết lúc đói). Có lẽ có sự tiết Insulin lạc chỗ.

Khoảng 50 % khối u có tiết peptid có trọng lượng phân tử thấp với tác dụng giống Insulin gọi là peptide hoạt động giống Insulin không bị kiềm hãm (NSILA peptide = nonsuppressible Insulin like activity) bao gồm human Insulin like growth factor và một vài chất của somatomedine.

2. Hạ đường huyết phản ứng (hạ đường huyết không xảy ra lúc đói)

Hạ đường huyết phản ứng xảy ra sau ăn 2 - 3 giờ hoặc muộn hơn 3 - 5 giờ.

2.1. Hạ đường huyết do thức ăn sau cắt dạ dày.

Đây là hậu quả của cường Insulin sau cắt dạ dày. Thức ăn xuống nhanh sau ăn, hấp thu glucose nhanh làm tăng đường huyết, kích thích tiết Insulin làm bệnh nhân chóng mặt, xam xoàng, vã mồ hôi. (dạ dày trống nhanh sau ăn, kích thích thần kinh phế vị và sản xuất hormone dạ dày ruột kích thích tế bào beta (beta cytotropic gastrointestinal hormone). Có thể dùng kháng cholinergic như propantheline (15 mg / ngày 4 lần), nên ăn từng bữa nhỏ, hạn chế đường hấp thu nhanh, có thể dùng thuốc ức chế men alpha glucosidase.

2.2. Hạ đường huyết chức năng do thức ăn.

Thường gặp ở bệnh nhân mệt mỏi mạn tính, loại âu, kích thích, yếu, kém tập trung, giảm tình dục, nhức đầu, đói sau ăn...

2.3. Hạ đường huyết muộn.

Hạ đường huyết sau ăn 4 - 5 giờ sau khi uống đường gợi ý tiền triệu đái tháo đường thể 2.

III. BỆNH SINH HẠ GLUCOSE MÁU

Khi nồng độ Glucose máu bắt đầu giảm dưới mức sinh lý sẽ kích thích vùng dưới đồi kích thích tuyến yên tiết ACTH (tăng Cortisol) và STH (tăng glucose).

Khi hạ glucose máu nhiều còn phát sinh cảm giác thèm ăn đường và kích thích hệ lưới - hành tủy gây kích thích tủy thượng thận tiết adrenaline, hệ phó giao cảm (nhân X), tụy tạng (tế bào alpha) tiết glucagon, dạ dày ruột tiết gastrin, secretine, kích thích tiết ADH.

Adrenaline cùng glucagon làm tăng thoái biến glycogene và tăng tân sinh glucose tại gan, adrenaline (cường giao cảm & thần kinh thực vật: đổ mồ hôi, lo lắng, nhịp tim nhanh)

Gastrin và secretine làm tăng hấp thu glucose ở ống tiêu hóa. Kích thích hệ đối giao cảm (đói bụng, buồn nôn và nôn).

Những triệu chứng trên thường xuất hiện sớm nhưng chủ yếu và trầm trọng của hạ glucose máu tác động chủ yếu trên tế bào não (vì không có nguồn dự trữ glycogene) xảy ra trong vòng vài phút. Thiếu glucose máu kéo theo giảm tiêu thụ oxy. Nhu cầu glucose tế bào não khoảng 60 mg / phút và xảy ra hôn mê khi còn 30 mg / phút. Thương tổn tế bào não không hồi phục khi nếu sự thiếu năng lượng trầm trọng và kéo dài. Do nhạy cảm về thiếu năng lượng của các vùng thuộc não bộ có khác nhau, vì thế thứ tự xuất hiện triệu chứng của các giai đoạn giải phẫu lâm sàng xuất hiện lần lượt như sau.

+ Giai đoạn vỏ não: Mơ, buồn ngủ, kích thích tâm thần, nhìn đôi.

+ Giai đoạn dưới vỏ não và não trung gian: hoạt động tự động, vật vã, co giật.

+ Giai đoạn não giữa: co cứng cơ, uốn vặn, giãn đồng tử và không đáp ứng ánh sáng, giật nhãn cầu.

+ Giai đoạn trước tủy não: dấu mắt não.

+ Giai đoạn tủy não: hôn mê sâu, mất trương lực cơ, mất phản xạ giác mạc.

Chủ mô não bị phù nề nhất là ở bệnh nhân đái tháo đường, hoại tử, xuất huyết, dễ gây dị ứng. Ngoài ra mạch vành, hệ tiêu hóa và hô hấp xảy ra muộn hơn và không thường xuyên.

IV. TRIỆU CHỨNG

1. Triệu chứng lâm sàng

Cần lưu ý triệu chứng lâm sàng thường ít tương ứng với nồng độ glucose máu. Triệu chứng hạ glucose máu thường xảy ra khi đói hoặc xa các bữa ăn, tương ứng thời gian tác dụng tối đa của thuốc (insulin hoặc sulfamide hạ đường huyết) đối với bệnh nhân đái tháo đường. Triệu chứng trên cải thiện nhanh khi cung cấp glucose tức thời.

1.1. Hạ đường huyết mức độ nhẹ:

- Dấu toàn thân: Bệnh nhân có cảm giác mệt mỏi thể lực lẫn tinh thần, buồn ngủ, chóng mặt

- Vã mồ hôi (dấu chứng rất quan trọng trong giai đoạn này).

- Dấu tiêu hóa: đói bụng và co thắt vùng thượng vị, có thể nôn hoặc ỉa chảy.

- Dấu tim mạch: Hồi hộp, nhịp tim nhanh hoặc ngoại tâm thu. Huyết áp tăng. Đau vùng trước tim kèm rối loạn nhịp hoặc dạng đau thắt ngực.

- Dấu thần kinh: Chuột rút, dị cảm đầu chi và quanh môi, nhức đầu thường xuyên hoặc kịch phát. Rối loạn điều tiết, nhìn đôi, run lạnh (dễ nhầm do nhiễm trùng).

- Dấu tâm thần kinh: Rối loạn nhân cách và tính khí: kích thích, vui vẻ, liếng thoắng, hoặc đôi khi buồn bã hoặc nóng tính.

- Dấu hô hấp: cơn khó thở dạng hen.

Nếu giai đoạn này phát hiện kịp thời và xử trí đơn giản với các thức uống có chứa đường, dấu hiệu lâm sàng cải thiện nhanh.

1.2. Hạ đường huyết nặng:

Có thể đột ngột hoặc xảy ra trên nền các biểu hiện lâm sàng kể trên. Trong giai đoạn này biểu hiện lâm sàng chủ yếu là dấu tâm thần kinh.

- Tâm thần kinh: Sững sờ, đờ đẫn, cơn trầm cảm với xu hướng tự sát, kích động hoặc công kích, hoang tưởng, ảo giác, mất ý thức thoáng qua.

- Cứng hàm (dấu quan trọng dễ nhầm uốn ván) và dấu hạ glucose máu nặng.

- Động kinh toàn thể hoặc khu trú dạng Bravais Jackson, liệt nửa người, khu trú, rối loạn tiểu não - tiền đình: chóng mặt, rối loạn vận động (dễ nhầm tai biến mạch máu não).

Giai đoạn này sử dụng glucose ưu trương đường tĩnh mạch trực tiếp hơn là cho đường uống bệnh nhân sẽ hồi phục nhanh.

1.3. Hôn mê hạ glucose máu

Khởi đầu thường không đột ngột, kèm co cơ, co giật, tăng phản xạ gân xương, co đồng tử, cứng hàm, đồ nhiều mồ hôi, kèm nét mặt đỏ bừng và hồi phục sau khi chuyển glucose sớm trước khi qua giai đoạn không phục hồi với hôn mê sâu thương tổn não không hồi phục và tử vong nếu hạ glucose máu nặng và kéo dài.

2. Cận lâm sàng: Glucose huyết tương: (50 mg/dl (2,7 mmol / l))

- + Triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng thường không tương ứng với nhau.
- + Đường huyết tĩnh mạch chính xác nhưng thời gian trả kết quả thường chậm vì thế trong bối cảnh tối cấp đường huyết mao mạch cũng là dấu chứng tin cậy và kết quả có tức thời. Không nên chờ đợi kết quả đường máu tĩnh mạch mà nên làm song hành.

V. CHẨN ĐOÁN HẠ ĐƯỜNG HUYẾT

1. Chẩn đoán xác định: Tam chứng Whipple

- + Triệu chứng lâm sàng hạ glucose máu.
- + Nồng độ glucose máu dưới 2,7 mmol/l (50 mg%).
- + Cải thiện triệu chứng khi dùng các chất chứa đường

2. Chẩn đoán nguyên nhân

2.1. Bệnh nhân mắc bệnh đái tháo đường

Điều trị với các thuốc Insulin hoặc thuốc sulfamide hạ đường huyết tiền sử ghi nhận vài lần qua lời khai bệnh nhân nếu còn tỉnh, thông qua người nhà nếu bệnh nhân hôn mê.

Xác định điều kiện xuất hiện cũng như yếu tố thuận lợi (quên bữa ăn, quá liều thuốc insulin, hoạt động thể lực quá mức nhưng quên bù năng lượng, hoặc sử dụng thêm các thuốc làm tăng tiềm năng của thuốc hạ đường huyết (xem phần nguyên nhân). Rút ra từ hậu quả trên cần hướng dẫn cho bệnh nhân và người nhà ngoài giáo dục hạ đường huyết cần phải.

Giảm liều Insulin hoặc thuốc viên hạ đường huyết.

Xem lại chế độ dinh dưỡng về số lượng và chất lượng nhất là thành phần glucide trong các bữa ăn nhất là những lúc đau ốm.

Điều chỉnh lại giờ ăn cho hợp lý.

Tăng bữa ăn giữa giờ (bữa ăn phụ) ngoài bữa ăn chính.

Cần chú ý

- + Bệnh nhân đái tháo đường được điều chỉnh đường huyết tốt không thể tránh nguy cơ hạ đường huyết.
- + Hạ đường huyết trên bệnh nhân đái tháo đường trẻ không phải là dấu hiệu xấu, nhưng trên bệnh nhân lớn tuổi hoặc có bệnh lý tim mạch (suy vành, tăng huyết áp) là yếu tố nặng với nguy cơ khởi phát tai biến tim mạch (nhồi máu cơ tim, tai biến mạch não).
- + Hạ đường huyết thường xảy ra về đêm gần sáng cần kiểm tra đường máu lúc 4 giờ sáng nếu bệnh nhân có các biểu hiện nghi ngờ.
- + Hiện tượng Somogyi (tăng đường huyết phản ứng) là biểu hiện của hạ đường huyết trước đó.

2.2. Bệnh nhân không mắc bệnh đái tháo đường

2.2.1. Các xét nghiệm cần làm.

Chẩn đoán thường khó đòi hỏi nhiều phương tiện như lượng Insuline máu, C Peptide và các kích tố hoặc các chất khác và các test như sau

- Nghiệm pháp nhịn ăn. Bệnh nhân bắt buộc phải nằm viện nhịn ăn hoàn toàn hoặc chế độ ăn hạn chế glucide (50 g glucide, 50 g protide và 70 g lipide)

Thời gian nhịn: Nhịn ăn cho đến lúc xuất hiện triệu chứng hạ đường huyết hoặc 3 ngày với lao động.

Xét nghiệm cần làm đồng thời

- + Đường máu mao mạch và tĩnh mạch (gửi phòng xét nghiệm) mỗi 4 giờ cho đến khi

xuất hiện dấu hạ đường..

+ Định lượng insulin

+ Định lượng peptide C huyết tương.

Đoán nhận

Dựa vào tỷ lệ insulin / glucose (I/G) theo 2 công thức sau:

Insulin (pmol/l) / glucose (mmol/l) (20 (bình thường).

Hoặc (100 X insulin (U/ ml) / (đường máu - 30 mg%) (50 (bình thường)

Lưu ý: 1(U / ml = 7,17 pmol/l.

2. Test hạ glucose máu bằng insulin như sau

Bệnh nhân cần được theo dõi sát.

Kỹ thuật: lấy máu định lượng đường và peptide C vào các thời điểm Gn.

Liều insulin 0,1 UI/ kg (loại insulin tác dụng nhanh).

Đánh giá kết quả:

- Hạ đường huyết khi đường máu dưới 50 mg/dl.

- Hãm tiết insulin nội sinh được xác định nếu peptide C huyết tương giảm dưới 65% giá trị bình thường.

- Không hãm hoặc hãm yếu: u tuyến tiết insulin, hạ đường do dùng sulfamide. Không hãm peptide C chứng cứ có tiết insulin nội sinh tự động cần phải thăm dò nguyên nhân bằng chẩn đoán hình ảnh. Như Định vị u tiết insulin bằng chụp CT scanner. Chụp mạch chọn lọc động mạch mạc treo tràng trên. Phân tích u tuyến tiết insulin đơn độc trong bệnh cảnh đa nội tiết thể I, chủ yếu trẻ em, có thể tăng sản đảo lan tỏa, không nhìn thấy (nesidioblastose)

2.2.2. Chẩn đoán nguyên nhân hướng đến do: Cần phân biệt 2 tình huống

Hạ đường huyết thực thể và hạ đường huyết chức năng.

1. Hạ đường huyết thực thể

Thường xảy ra khi bụng đói, buổi sáng, ăn muộn hoặc bỏ bữa, sau vận động quá mức. Biểu hiện lâm sàng thường nặng. Cần chú ý đến điều kiện, tình huống xảy ra cũng như yếu tố phối hợp. Định lượng đồng thời glucose máu, insulin và peptide C. Có thể tạo lại tình huống bằng nghiệm pháp nhịn ăn. Có 3 tình huống xảy ra như sau:

1. Insulin máu, peptide C và tỷ insulin/ glucose đều tăng.

U tiết insulin, Kích thích tiết insulin nội sinh do thuốc hay không., Sulfamide hạ đường huyết, Quinine

2. Insulin và tỷ insulin/ glucose đều tăng nhưng peptid C thấp.

Dùng insulin ngoại sinh, Chứng giả bệnh., Nghiệm pháp phạm pháp (manoeuvre criminelle). Tìm kháng thể kháng insulin nếu dùng insulin bò, heo không có nếu dùng insulin người.

3. Insulin thấp, tỷ insulin/ glucose bình thường hoặc thấp.

Có thể liên quan đến bệnh tật, nhiễm độc hoặc do thuốc, hạ đường huyết do u ngoài tụy (u mạc treo định vị phúc mạc, sau phúc mạc, lồng ngực), u gan, u vỏ thượng thận, u biểu mô. Thường hạ đường huyết tái diễn, nặng. Chẩn đoán dễ do u lớn, chụp CT scanner, định lượng tăng IGF2 (insulin like growth factor 2).

2. Hạ đường huyết chức năng:

Thường xảy ra 2- 4 giờ sau ăn, Thường không có dấu thần kinh cảm giác. Rất hiếm

khi hôn mê. Biểu hiện đói cồn cào và đổ mồ hôi. Bệnh nhân thường có tiền sử cắt dạ dày, nối vị tràng, cắt thần kinh X chọn lọc. Đó là hạ đường huyết do cường insulin (do thức ăn xuống quá nhanh trong ruột non) cần phân biệt hội chứng Dumping. Cần phải định lượng đường máu khi xảy ra sự cố trên. Cần thực hiện lại test. Bệnh nhân không có can thiệp bệnh lý dạ dày (thường là phụ nữ) hạ đường huyết do cường insuline hoặc nhạy cảm quá mức đối với insuline. Phản ứng thần kinh thực vật mà không phải hạ đường huyết ở phụ nữ lo âu và trầm cảm.

2.3. Một số tình huống đặc biệt

- Ngộ độc rượu cấp: hạ đường huyết luôn tìm kiếm ở người hôn mê do rượu, suy dưỡng.
- Nhiễm độc gan: Glycol, tetrachlorure de carbone, annannite phalloide.
- Dùng Hypoglycine (trái cây xanh ở vùng Jamaïque)
- Bệnh nặng: suy thận, suy gan, suy tiền yên, suy thượng thận cấp, suy dưỡng, suy tim, choáng nhiễm trùng.
- Sử dụng một số thuốc như (acetaminophene, ức chế beta, chlorpromazine + orphenadrine, ethionamide, disopyramide, haloperidol, maleate de perhexilline, quinine, pentamidine, propoxyphene, salicyles)...

VI. BIẾN CHỨNG VÀ HẬU QUẢ

1. *Phù não sau hạ đường huyết*: Hôn mê kéo dài mặc dù đường máu trở về bình thường kèm phù gai thị. Phù phổi cấp: Do co mao mạch phổi.

2. *Hậu quả thần kinh*: Bệnh lý thần kinh ngoại vi: teo cơ tuần tiến, phần xa của tứ chi xảy ra vài tuần sau khi bị một hoặc nhiều cơn hạ đường huyết nặng, thường phối hợp với dị cảm tứ chi. Thương tổn sừng trước tủy sống có thể bị.

3. *Rối loạn tâm thần kinh kéo dài*: Điên, động kinh sau hạ đường huyết, hội chứng parkinson, múa vờn.

4. *Gãy hoặc xẹp đốt sống*: Xảy ra khi có cơn động kinh nặng.

Lưu ý: Bệnh nhân có tuổi (trên 60 tuổi) nhất là có bệnh lý tim mạch dễ có nguy cơ tai biến tim mạch (cần kiểm tra điện tim nếu nghi ngờ thiếu máu cơ tim im lặng).

Bệnh nhân đái tháo đường, hạ glucose máu có thể xảy ra về đêm thường không nhận biết được. Vì vậy kiểm tra đường máu mao mạch vào lúc 4 giờ sáng.

5. *Di chứng thường xuyên*: Đó là di chứng của những cơn cấp tính, lặp lại và không nhận biết. Liệt bán thân, mất ngôn ngữ, múa vờn, hội chứng Parkinson. Mất trí tuệ dần dần, tình trạng sa sút trí tuệ, hội chứng teo cơ tứ chi xa gốc và mất phản xạ gân xương.

VII. ĐIỀU TRỊ

1. Điều trị triệu chứng

1.1. Bệnh nhân còn tỉnh

Uống các thức uống chứa đường cho đến khi cải thiện triệu chứng.

Không được uống các loại đường hóa học (sacharinate de sodium, saccharineate d'ammonium) dành cho người đái tháo đường.

1.2. Bệnh nhân hôn mê: Điều trị cấp cứu

1.2.1. Dung dịch Glucose 30% hoặc 50%.

Bơm trực tiếp tĩnh mạch một lượng glucose như sau

Lượng Glucose = [Trọng lượng (kg) X 0,2] X [Gbt - Gh]

Trong đó Gbt là nồng độ glucose huyết tương cần đạt ví dụ G = 1 g/l, Gh là nồng độ

glucose máu lúc bị hạ đường máu ví dụ Gh = 0,2 g/l. Như vậy một bệnh nhân nặng 50 kg, Lượng glucose cần bơm lúc đầu là: $50 \times 0,2 \times (1 \times 0,2) \text{ g} = 8 \text{ g}$ glucose.

Không nên truyền nhỏ giọt mà phải bơm trực tiếp tĩnh mạch để đạt nồng độ glucose máu tăng nhanh và cao.

1.2.2. Glucagon (ống 1 mg)

Tiêm tĩnh mạch, tiêm bắp hoặc tiêm dưới da với liều 1 - 2 mg, có thể lập lại sau 10 - 20 phút (thời gian bán hủy ngắn). Không sử dụng glucagon ở đối tượng nghiện rượu nặng do dự trữ glycogen ở gan kém, hoặc bệnh nhân nhịn đói đã lâu không còn glycogen dự trữ ở gan. Bệnh nhân ĐTĐ tít 1 lâu ngày cũng ít đáp ứng với glucagon.

1.2.3. Hydrocortisone: 100 mg.chích tĩnh mạch

2. Điều trị duy trì

- + Nếu bệnh nhân tỉnh có thể ăn được thì tiếp tục ăn như bình thường.
- + Nếu không ăn được (nôn mửa, không dung nạp..) Truyền tĩnh mạch Glucose 10% theo liều 1500-200 ml/ 24 giờ (150-200 gam Glucose) cho đến khi nồng độ glucose huyết tương trở lại bình thường sau nhiều giờ. Không cho liều cao vì cơ thể chỉ có khả năng dung nạp tối đa 1.5g glucose/giờ
- + Cần theo dõi đường máu thường dựa vào thời gian bán hủy của thuốc gây hạ đường huyết (Insuline, Sulfamide hạ đường huyết..), phải điều trị vượt quá thời gian tác dụng của thuốc gây hạ đường huyết
- + Kiểm tra điện tim đặc biệt bệnh nhân lớn tuổi, bệnh mạch vành, tăng huyết áp.

NHỮNG ĐIỀU NÊN LÀM	NHỮNG ĐIỀU NÊN TRÁNH
Xử trí ngay	Hỏi bệnh sử quá lâu
Không chờ đợi kết quả đường máu	Chờ đợi kết quả đường máu
Bơm trực tiếp tĩnh mạch	Chuyển tĩnh mạch nhỏ giọt
Glucose $\geq 20\%$	Glucose $\leq 10\%$
Glucagon	An thần nếu vùng vẫy
Theo dõi sau khi lại	Không theo dõi
Điện tâm đồ bệnh nhân lớn tuổi	Không kiểm tra điện tâm đồ

4. Điều trị nguyên nhân

4.1. Liên quan đến bệnh nhân Đái tháo đường

- + Xác định các điều kiện xuất hiện: quên bữa ăn, thức ăn chứa ít đường, dùng quá liều Insuline, hoạt động thể lực quá mức nhưng quên bù năng lượng. Dùng phối hợp một thuốc có tiềm năng làm tăng tác dụng thuốc sulamide hạ đường huyết
- + Cần thay đổi chỉ thị điều trị:
Thay đổi hoặc giảm liều Insuline, liều sulfamide hạ đường huyết
Điều chỉnh lại thành phần năng lượng lượng Glucide mỗi bữa ăn cho hợp lý.
Điều chỉnh giờ ăn, nên thêm bữa ăn phụ giữa các bữa ăn chính.
- + Không nên chỉ định các thuốc Sulfamide hạ đường huyết cho bệnh nhân trên 70 tuổi, nhất là các thuốc có thời gian bán hủy quá dài (Chlopropamide).
- + Suy thận và suy gan (tăng nhạy cảm thuốc hạ đường huyết)
- + Phối hợp một số thuốc làm tăng tác dụng thuốc hạ đường huyết hoặc bằng cách giảm liều thuốc thường ngày.

+ Không áp dụng tiêu chuẩn cân bằng đường huyết lý tưởng ở những bệnh nhân ĐTĐ trên 60 tuổi.

+ Cần chú ý hiện tượng Somogyi gây tăng đường huyết thứ phát vào buổi sáng do hạ đường huyết trong đêm

4.2. Điều trị các bệnh lý gây hạ glucose máu

- U tụy tiết insuline: Phẫu thuật, Diazoxide (uống hoặc tĩnh mạch) liều 300-1200 mg / ngày + thuốc lợi tiểu. Octreotide tiêm dưới da liều 100-600 (g / ngày. Hóa trị liệu bằng Streptozotocine- 5 fluoro uracile. Chống hạ đường huyết bằng chuyển glucose và điều trị thêm Sandostatine.

- U ngoài tụy tiết insuline: Phẫu thuật, Chống hạ đường huyết (khó) bằng chuyển Glucose, chuyển dưới da liên tục Glucagon bằng bơm theo nhịp không liên tục.

- Bệnh nhân bị phẫu thuật cắt dạ dày: Giáo dục bệnh nhân và thân nhân dấu hiệu và các xử trí hạ đường huyết. Glucagon và Glucose ưu trương luôn có sẵn ở nhà. Chia đều nhiều bữa ăn. Giảm loại đường hấp thu nhanh. Thức ăn phối hợp protide và glucide.

VIII. DỰ PHÒNG

+ Cần giáo dục hạ glucose máu cũng như cách xử trí hạ đường máu cho bệnh nhân đái tháo đường và thân nhân của họ.

+ Xử trí hạ glucose máu cần phải cấp thời, tại chỗ bằng mọi biện pháp có thể thực hiện trước khi chuyển bệnh nhân vào viện, không nên chờ đợi kết quả đường máu.

+ Lưu ý tác dụng hạ đường huyết của một số thuốc khi phối hợp.

+ Tránh tư tưởng “Đường là kẻ thù” đối bệnh nhân đái tháo đường

+ Phương châm “KHÔNG ĂN KHÔNG DỪNG THUỐC HẠ ĐƯỜNG HUYẾT, NẾU DỪNG THUỐC HẠ ĐƯỜNG HUYẾT BẮT BUỘC PHẢI ĂN ” cần áp dụng cho tất cả bệnh nhân đái tháo đường..

BÉO PHÌ

Mục tiêu

1. Trình bày được định nghĩa, bệnh nguyên và sinh lý bệnh của béo phì
2. Trình bày được tiêu chuẩn chẩn đoán và phân loại béo phì
3. Triệu chứng, các phương pháp đánh giá béo phì
4. Biết rõ các biến chứng của béo phì
5. Trình bày được tiết thực, hoạt động thể lực và tập thể dục giảm béo phì
6. Trình bày được thuốc điều trị béo phì

Nội dung

I. ĐỊNH NGHĨA: có nhiều cách định nghĩa

1. Béo phì được định nghĩa bằng sự quá tải lượng mỡ cơ thể, đặc biệt liên quan đến chuyển hóa năng lượng, kéo theo hậu quả xấu cho sức khỏe.
2. Hoặ gọi là béo phì khi tăng trên 25% trọng lượng cơ thể và được đánh giá dựa vào kích thước và giới.
3. Đại đa số dùng công thức BMI để đánh giá mức độ béo phì. BMI từ 20-25kg/m² được xem là tốt, quá tải trọng lượng khi BMI >27kg/m² và theo phân loại hiện nay, được quốc tế chấp nhận, béo phì được định nghĩa bằng BMI (30 kg/ (m²). Từ giá trị này, người ta xem như là sự tích mỡ quá nhiều, bởi vì nó kéo theo một sự gia tăng có ý nghĩa về bệnh suất và tử suất.

II. TẦN SUẤT: Béo phì càng ngày càng gia tăng nhất là ở các nước phát triển kinh tế trên thế giới; đặc biệt trong 10 năm lại đây, lứa tuổi gặp cao nhất là >30 tuổi. Tần suất béo phì phụ thuộc vào tiêu chuẩn chẩn đoán. Tần suất béo phì thay đổi tùy theo tuổi, giới tính và địa dư, chủng tộc, tình trạng kinh tế xã hội:

- Tuổi: 2% lúc 6-7 tuổi, 7% tuổi dậy thì, và cao nhất ở tuổi (50 (Âu Mỹ).

- Giới: nữ gặp nhiều hơn nam (25% so 18%).

- Địa dư, chủng tộc: miền Đông nước Pháp là 33%, miền Tây 17%. Tại Nam Phi béo phì gặp ở các tỉnh phía Nam nhiều hơn các tỉnh phía Bắc. Trong thập kỷ qua, tỉ lệ béo phì của toàn nước Mỹ từ 25 - 33%, tăng 1/3. Phụ nữ da đen tuổi từ 45-55 tuổi có tỉ lệ béo phì gấp 2 lần so nữ da trắng cùng tuổi.

Ở châu Âu, gần đây khoảng chừng 15 nghiên cứu dịch tễ về sự quá tải trong lượng ở 17 nước của châu Âu. Sự sử dụng tiêu chuẩn chẩn đoán khác nhau tùy theo nghiên cứu (BMI, hoặc công thức Lorentz, hoặc công thức Broca).

- Điều kiện kinh, xã hội có liên quan đến chế độ dinh dưỡng, phong cách sống:

- + Ở Trung Quốc, số trẻ em béo phì tăng cao trong những năm gần đây, do được nuông chiều, ăn uống quá mức, từ khi có chủ trương mỗi gia đình chỉ có một con;
- + Ở Singapore, trẻ em béo phì tại các trường tiểu học gia tăng một cách đáng kể.
- + Tại thành phố Hồ Chí Minh, do mức sống ngày càng cao, nên số béo phì trẻ em cũng như người lớn gia tăng.

Nhưng ngược lại tại Mỹ mức kinh tế xã hội thấp thì tần suất béo phì cao hơn so với mức sống kinh tế xã hội cao.

Những người lớn béo phì có khoảng 50-100% nguy cơ chết sớm so người có BMI khoảng 20-25 kg/m².

Bảng 1: Tần suất quá trọng theo nhiều nghiên cứu khác nhau ở châu Âu.

Nước và tuổi ngh/cứu	Định nghĩa quá trọng	Tần suất béo phì		
		Nam	Nữ	Cả 2 giới
Bulgaria: 35-71 tuổi	>20% Broca			19%
Đan mạch: 18-20 tuổi	>20% Broca	10%		
7 nước: 40-59 tuổi				
- Bắc Âu	>27 BMI	13%		
- Nam Âu	>27 BMI	23%		
- Đông Đức	>20% Broca	14%		
- Tây Đức	>20% Broca	16%	41%	
- Hà lan: 19-31 tuổi	>25% BMI	24%	14%	
- Rumani: 15-65 tuổi	>20% TLLT			
+ Thành phố.		25%	32%	
+ Thôn quê		22%	41%	
- Thụy sĩ: 31-40 tuổi	>25% Broca	18%		
41-50 tuổi		28%		

III. BỆNH NGUYÊN

1. *Quá tải calo*: Về phương diện chuyển hoá, béo phì do quá tải calo vượt quá nhu cầu cơ thể. Tuy nhiên có sự khác nhau tùy cá nhân trong sử dụng năng lượng và nhu cầu cơ vận. Có bệnh nhân ăn nhiều nhưng không béo, lý do còn chưa biết, vì trong một gia đình, cùng chế độ dinh dưỡng, nhưng lại có người gầy kẻ béo. Điều này gợi ý thường có tổ tính di truyền về béo phì.

2. *Ăn nhiều*: tức quá nhu cầu cơ thể thường là nguyên nhân béo phì (95%). Ăn nhiều do nhiều nguyên nhân:

- Thói quen có tính gia đình: giải thích thường gặp nhiều người béo phì trong một gia đình, không phụ thuộc di truyền.
- Bệnh tâm thần kinh.
- Giảm hoạt động thể lực mà không giảm ăn: gặp ở người già hoặc ít hoạt động.

3. *Nguyên nhân di truyền*: 69% người béo phì có bố hoặc mẹ béo phì; 18% cả bố lẫn mẹ đều béo phì, chỉ có 7% là có tiền sử gia đình không ai béo phì.

Theo Mayer J. (1959) nếu cả bố lẫn mẹ đều bình thường thì 7% con họ sẽ bị béo phì. Nếu một trong hai người béo phì thì có 40% con họ bị béo phì. Nhưng nếu cả bố lẫn mẹ bị béo phì thì tỉ lệ béo phì ở con là 80%.

Phân định giữa vai trò của di truyền thực sự và vai trò của dinh dưỡng còn chưa rõ. Di truyền có tính trội và yếu tố di truyền làm cho khả năng phân chia tế bào mỡ dễ dàng hơn.

4. *Nguyên nhân nội tiết*: hiếm

- Hội chứng Cushing: phân bố mỡ ở mặt, cổ, bụng, trong khi các chi gầy nhỏ.
- Cường insulin: do u tụy tiết insuline, tăng ăn ngon, ăn nhiều và tân sinh mô mỡ, tăng tiêu glucid.
- Giảm hoạt tuyến giáp: hiếm, phải chú ý rằng chuyển hoá cơ bản được biểu thị bằng calori/m^2 bề mặt da thường giảm ở người béo phì. Thật vậy, bề mặt da gia

tăng là do tăng mô mỡ, là mô ít tiêu thụ oxy. Trái lại, trong phần lớn các trường hợp béo phì khác, sự giảm chuyển hoá cơ bản này không có nguồn gốc tuyến giáp.

- Hội chứng béo phì-sinh dục (hội chứng Froehlich hay Babinski-Froehlich): béo phì ở thân và gốc chi và suy sinh dục, biểu hiện ở thiếu niên với ngừng phát dục cơ quan sinh dục, có thể kèm rối loạn khác như đái tháo nhạt, rối loạn thị lực và tâm thần. Theo A. Froehlich nguyên nhân do u vùng dưới đồi.

- Người bị thiếu: mô mỡ tăng quanh háng, phần cao của đùi, giống như hội chứng béo phì-sinh dục

- Rượu là nguồn quan trọng của năng lượng.

5. Nguyên nhân do thuốc

Gần đây, thuốc được thêm vào danh mục nguyên nhân của các yếu tố béo phì, bởi vì gia tăng dược liệu pháp. Tăng cân có thể là sản phẩm của các hormone steroides và 4 nhóm chính của các thuốc kích thích tâm thần:

- Kháng trầm cảm cổ điển (3 vòng, 4 vòng, ức chế IMAO).

- Benzodiazepine.

- Lithium.

- Thuốc chống loạn thần.

Vậy giới hạn sử dụng thuốc kích thích tâm thần kinh để phòng ngừa tăng cân, có thể làm giảm liệu pháp điều trị

IV. SINH LÝ BỆNH

1. Sự phân bố và tiến triển của khối mỡ ở 2 giới

Ở trẻ <15 tuổi, mỡ nhiều và ưu thế ở phần dưới và ngoại biên cơ thể cả trai và gái giống nhau, nhưng ở gái mỡ nhiều gấp 1,5 lần nam giới.

Ở tuổi dậy thì: mỡ ở phụ nữ 2 lần nhiều hơn nam giới. Không biến đổi phân bố mỡ cho đến 50 tuổi. Sau 50 tuổi, mỡ có xu hướng ở cao hơn và sâu hơn trong cơ thể. Sự tiến triển này thấy rõ ở nam giới ở tuổi 15-20 tuổi.

Sjostrom và Kvist đã nhận thấy rằng ở mức đường đi ngang qua rốn, tương ứng đĩa L4-L5, 53% mỡ ở phía trên đường này ở nam giới; 46% ở nữ giới. Mỡ tạng 9 - 34% ở đàn ông và 4 - 14% ở đàn bà. Sự phân bố này chung cho phần lớn bệnh nhân, nhưng trong một số ít trường hợp sự phân bố mỡ này ít hay nhiều trái ngược nhau.

2. Vai trò kích thích tố trong cơ chế phân bố mỡ

- Androgen làm giảm số lượng tế bào mỡ ở phần thấp cơ thể.

- Cortisol tăng thể tích tế bào mỡ ở phần cao.

- Estrogen và có thể có cả progesterone làm tăng thể tích và số lượng tế bào mỡ

Trong một số ít trường hợp do tổn thương sản xuất và/hay là chuyển vận hormone sinh dục, những nguyên nhân còn lại, sự nhạy cảm tế bào mỡ với hormone sinh dục là nguyên nhân chính của phân bố mỡ trong 2 giới. Hiện tượng này là trội về di truyền.

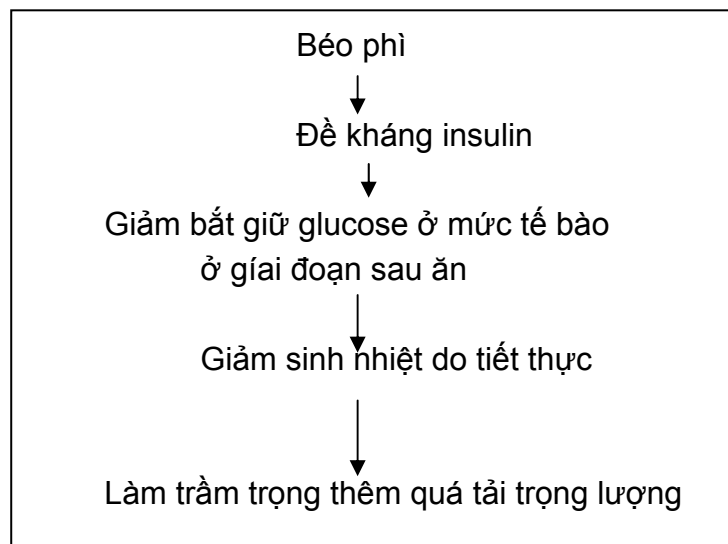
3. Tính chất khác nhau của mỡ nam và mỡ nữ giới

Đáp ứng tế bào mỡ nam và nữ giới khác nhau. Nhiều nghiên cứu của Lafontan đã cho thấy rằng hoạt động tiêu mỡ của (adrenergic ưu thế trên tế bào mỡ nam giới, hoạt động chống tiêu mỡ của (-2 adrenergic ưu thế trên tế bào mỡ nữ giới. Theo Rebuffé Scrive, hoạt động của enzyme Lipoprotein lipase tăng trong mỡ nữ giới, tối đa trong thời kỳ có thai, tối thiểu khi cho con bú.

4. Sự đề kháng insuline trong cơ, mô mỡ trong quá trình béo phì ở chuột

Béo phì súc vật, di truyền hay gây nên bởi thực nghiệm; cũng như béo phì ở người, thường kéo theo tình trạng đề kháng insulin phối hợp tăng insulin máu và với glucose máu bình thường hoặc tăng. Sự đề kháng insulin này tìm thấy trong thực nghiệm ở mức tế bào đích chính của hormon, mô cơ, mô mỡ. Trước hết mô mỡ có pha đáp ứng bình thường với insulin trước khi insulin bị đề kháng. Kiểu diễn tiến này giống nhau ở cả béo phì di truyền và béo phì do ăn quá nhiều.

- Đề kháng insulin ở bệnh nhân béo phì: xem sơ đồ sinh lý bệnh từ béo phì đến đề kháng insulin sau:



Hình 1: Sơ đồ sinh lý bệnh từ béo phì đến đề kháng insulin:

5. Tăng chuyển hóa cơ bản

Ở người béo phì, khối lượng gầy (tức khối thịt, nơi hầu như độc nhất của chuyển hóa cơ bản) là cao rõ so với khối lượng gầy ở người có trọng lượng bình thường, vì thế ở người béo phì có sự tiêu thụ quá mức năng lượng liên quan đến chuyển hóa căn bản.

6. *Giảm sinh nhiệt do chế độ tiết thực:* Sinh nhiệt do chế độ tiết thực ở người béo phì thấp hơn ở người có trọng lượng bình thường.

Hậu quả của hai sự thay đổi nghịch lý của chuyển hoá năng lượng cho thấy rằng ở người béo phì, sự tiêu thụ năng lượng toàn thể chỉ ở mức trên rất ít so với sự tiêu thụ năng lượng toàn thể ở người bình thường.

7. *Ăn nhiều:* Thật vậy, trong chừng mực nào đó, giai đoạn cân bằng trọng lượng, năng lượng đưa vào bằng năng lượng tiêu thụ.

8. *Yếu tố di truyền tổ tính của béo phì:* 1/3 béo phì do di truyền. Không di truyền; truyền theo gia đình có sự tham gia của yếu tố môi trường khoảng hơn 1/3 trường hợp. Thứ 3 phần còn lại là yếu tố môi trường không lan truyền

9. *Gene của béo phì:* Gene Leptin là một loại protein, được mã hoá bằng gene ob, chỉ có trong mô mỡ trắng. Thiếu protein này sẽ gây bất thường chuyển hoá ở chuột (béo phì, tăng insulin, tăng đường máu, giảm thân nhiệt). Giả thuyết cho rằng có lẽ Leptin ngăn cản thái độ ăn uống qua trạm hypothalamus. Nhiều nghiên cứu cho thấy leptin được mô mỡ sản xuất nhiều nhất lúc đói và trong quá trình ĐTĐ thực nghiệm, và cũng trở lại bình thường trong vài giờ sau khi ăn hoặc tiêm insulin. Điều này cho thấy rằng Leptin tác động như một tín hiệu chán ngấy.

Mặt khác, ở chuột ob/ob, cho Leptin vào sẽ làm giảm trọng lượng đáng kể. Leptin cũng điều chỉnh sự hấp thụ thức ăn, đường máu, insulin máu. Nó làm tăng chuyển hoá toàn thể, nhiệt độ cơ thể và mức hoạt động thể lực. Hơn nữa, Leptin cũng tác động trên con vật bình thường và có thể làm mất đi 12% trọng lượng cơ thể và tất cả mỡ của nó trong vòng 4 ngày.

Ở bệnh nhân béo phì, gene ob rất gia tăng. Sự gia tăng này tỉ lệ với trọng lượng cơ thể. Đáng chú ý là ở giới nữ giới, Leptin được tiết ra với mức bổ sung để điều hoà hormon. Như vậy rõ ràng rằng béo phì không phải do Leptin bị giảm tổng hợp, cũng không phải do Leptin bất thường. Theo Catherine Le Stunff và cs, ở người béo phì, Leptin tăng 10 lần cao hơn lượng Leptin ở người bình thường, và tỉ lệ với khối lượng mỡ. Sự gia tăng Leptin không làm giảm sự ngon miệng ở người béo phì, nhưng tiếp tục làm tăng sự ăn nhiều và càng làm tăng trọng, điều này cũng cố cho lý lẽ là có sự đề kháng Leptin ở người béo phì.

V. TRIỆU CHỨNG: chủ yếu dựa vào các chỉ số để đánh giá có béo phì hay không

1. Công thức Lorentz để tính trọng lượng lý tưởng (TLLT) chủ yếu dựa vào chiều cao.

TLLT (nam) = chiều cao - 100 -G hoặc TLLT (nữ) = chiều cao - 100 -G

Nếu TLLT tăng >25% là béo phì.

Hoặc IC = (TLHT/TLLT) (100%. (trọng lượng hiện thực/trọng lượng lý tưởng)

Nếu IC = >120% - 130%: Tăng cân quá mức

Nếu IC = >130% béo phì.

2. BMI: (Body Masse Index=Chỉ số khối lượng cơ thể): Trọng lượng (kg)/chiều cao (m²).

- Theo Tổ chức quốc tế về béo phì (International Obesity Task Force) 1998

Tăng trọng khi BMI = 25 - 29,9; Béo phì khi BMI (30,0

- Theo tiêu chuẩn chẩn đoán béo phì áp dụng cho người châu Á: béo phì khi BMI (25

3. Đo độ dày của nếp da tam đầu: ở giữa khoảng cách từ cùi tay và vai, trung bình 16,5mm ở nam, 12,5mm ở nữ.

4. Béo phì có thể không có triệu chứng: hay có khó thở gắng sức, mệt, khó chịu nóng, rối loạn tiêu hoá, thoái hoá khớp do quá tải cơ thể (khớp háng, đùi, cột sống thắt lưng).

5. Rối loạn chuyển hoá lipide: tăng lipoprotein (type VLDL, LDL).

6. Hậu quả tâm thần kinh béo phì có thể trầm trọng: lo lắng với tăng HA.

7. Giảm dung nạp glucose máu, ĐTĐ thể 2 (Hội chứng chuyển hoá).

8. Béo phì trầm trọng: giảm thông khí phổi (hội chứng Pickwick), suy tim-phổi.

VI. CÁC PHƯƠNG PHÁP ĐÁNH GIÁ BÉO PHÌ

Có nhiều phương pháp đánh giá mô mỡ (béo phì): phương pháp đo nhân trắc (anthropométrique) lâm sàng, phương pháp mới bằng hình ảnh siêu âm, ngay cả cắt lớp có tỉ trọng (tomodensitométrie). Sự chọn lựa giữa các phương pháp khác nhau này tùy thuộc vào ngữ cảnh và mục tiêu nghiên cứu hướng đến.

1. Phương pháp đo nhân trắc

1.1. Chỉ số khối lượng cơ thể (BMI). Kết quả như đã nêu ở trên phần triệu chứng.

1.2. Công thức Lorentz: để tính trọng lượng lý tưởng (TLLT), công thức này dựa vào trọng lượng bệnh nhân tính bằng kg và chiều cao tính bằng cm như đã nêu ở trên:

1.3. Độ dày của nếp gấp da: độ dày của nếp gấp da phản ánh độ dày của lớp mỡ dưới da, có thể đo được bằng một compas Harpender hoặc Holtane, có tay cầm rộng, có khắc số hằng định.

Cách đo: tay trái cầm compas, rồi kẹp nếp gấp da thẳng đứng giữa ngón trỏ và ngón cái, thước sẽ cho biết độ dày của nếp da.

Đo độ dày nếp gấp da ở nhiều vị trí khác nhau là cần thiết: các điểm quanh gốc cánh tay và đùi, cơ nhị đầu, tam đầu, trên bả vai, trên xương chậu, thượng vị, trung vị và hạ vị. Ngược lại, ở nữ giới, nếp gấp da vùng đùi và hạ vị là dày hơn nếp gấp da ở phía trên rốn và cánh tay.

Ví dụ: Đo độ dày của nếp da tam đầu ở giữa khoảng cách từ cùi tay và vai, trung bình 16,5mm ở nam, 12,5mm ở nữ

1.4. Chỉ số phân bố mỡ ở các nếp gấp da (Phương pháp đánh giá phân bố mô mỡ): nhiều chỉ số hoặc phương pháp đã được đưa ra: đo độ dày nếp gấp da phản ánh quan trọng lớp mỡ dưới da, chỉ đưa ra 2 chỉ số dễ đo hơn

- Chỉ số mỡ-cơ của Jean Vague

Chỉ số mỡ- cơ cánh tay - đùi (CSMCCTĐ) gồm độ dày nếp gấp da ở quanh gốc cánh tay và đùi, mặc khác chu vi của đùi cũng được đo cùng ngang mức đó. CSMCCTĐ cho phép đánh giá số lượng sự phân bố mỡ và cơ giữa vùng cơ Delta và cơ đùi, nhưng không liên quan trực tiếp đến lớp mỡ ở bụng.

Giá trị bình thường của CSMCCTĐ ở nữ có trọng lượng bình thường, là 0.76 - 0.8, và ở nam giới 1.01 - 1.10. Jean Vague đã có thể định nghĩa nhiều thể khác nhau về sự phân bố hypergynoide, gynoide, mixte, androide, hyperandroide.

- Chỉ số giữa độ dày mô mỡ-cơ Delta và cơ máu chuyển (trochantérien): chỉ số giữa độ dày mô mỡ vùng Delta và ở phía sau máu chuyển là ít nhạy cảm với lớp cơ bên dưới. 0,7 ở nam, và 0,3 ở nữ.

1.5. Đo chu vi

Chỉ số phân bố khối mỡ ở phần chu vi

- Chỉ số cánh tay-đùi: Đo chu vi cánh tay và đùi ở phần gốc là dễ dàng thực hiện. Đây là chỉ số đáng tin cậy để đo lường sự phân bố mỡ. Tỷ của chu vi cánh tay với chu vi của đùi ở gốc: 0,58 ở nam và 0,52 ở nữ.

- Vòng bụng/vòng hông: chỉ số giữa chu vi vòng bụng/vòng hông đã được M. Ashwell đưa ra như là một chỉ số đo lường đáng tin cậy về sự phân bố mỡ. Trị số bình thường là 0,92 - 0,95 ở nam; 0,75 - 0,80 ở nữ. Béo phì ở nam khi VB/VM >0,95 và nữ >0,80. Hoặc theo ATP III, vòng bụng nam <102 cm, nữ là >88 cm

2. Siêu âm

Độ dày của mô mỡ nông có thể được đo trực tiếp chính xác bằng cách đặt đầu dò thẳng góc với mặt da, không ép, ở tại điểm muốn xác định. Kỹ thuật có thể phân biệt rõ ràng giới hạn phần mỡ, cơ và xương.

3. Chụp cắt lớp tỉ trọng

Phương pháp này mới được áp dụng gần đây để đánh giá sự phân bố mỡ. Nó có thể định lượng mỡ phân bố ở dưới da và quanh tạng. Từ phần cắt ngang của scanner, có thể tính được bề mặt choán chỗ của mô mỡ. Lợi điểm của phương pháp này có thể xác định bề mặt mô mỡ sâu quanh tạng. Phần cắt ngang qua L4-L5 sẽ cho phép phân biệt chính xác sự khác nhau về phân bố mỡ giữa 2 giới. Sự đánh giá bằng phương pháp này cho kết quả đáng tin cậy, chính xác, tuy nhiên giá kỹ thuật đắt, dụng cụ nặng nề khó thực hiện ở các tuyến thông thường.

4. *Impédance métrie*: đo phần trăm lượng mỡ của cơ thể hiện có và lượng mỡ lý tưởng dựa vào trọng lượng, chiều cao, giới, từ đó tính ra lượng mỡ quá tải là bao nhiêu phần trăm.

VII. PHÂN LOẠI BÉO PHÌ

1. *Phân loại theo tuổi*: người ta có thể phân biệt 2 thể béo phì:

- Béo phì xảy ra ở tuổi trưởng thành: (thể phì đại) số tế bào mỡ cố định và tăng trọng là do tích tụ quá nhiều lipide trong mỗi tế bào, điều trị giảm glucide là có hiệu quả.

- Béo phì tuổi trẻ: (thể tăng sản phì đại) không chỉ các tế bào phì đại mà còn tăng số lượng, khó điều trị.

2. *Béo phì nam giới và nữ giới dựa theo sự phân bố mỡ*

Béo phì nam giới (androide): thường gặp nhất ở đàn ông, ưu thế ở phần cao cơ thể, trên rốn, gáy cổ, vai ngực, bụng, bụng trên rốn.

Béo phì nữ giới (gynoide): thường gặp ở phụ nữ, ưu thế ở bụng dưới rốn, háng, đùi, mông và cẳng chân.

Béo phì thường gặp là béo phì androide ở phụ nữ.

3. *Phân loại dựa theo tỉ vòng bụng/vòng mông (VB/VM)*

Đo chu vi vòng bụng/vòng mông ở vị trí trí như đã nói trong phần VI (các phương pháp đánh giá béo phì). Béo phì ở nam khi VB/VM >0,90; béo phì ở nữ khi VB/VM >0,85.

4. *Dựa vào công thức Lorentz*

IC = (TLHT/TLT) (100%. (trọng lượng hiện thực/trọng lượng lý tưởng)

Nếu >120% - 130%: tăng cân quá mức

Nếu >130%: béo phì.

5. *Dựa theo chỉ số BMI*

Bảng 2: Bảng phân loại theo Tổ chức quốc tế về béo phì (International Obesity Task Force)1998

Phân loại	BMI (kg/ (m ²).	Nguy cơ
Gầy	18,5	
Bình thường	18,5 - 24,9	
Tăng trọng	25 - 29,9	Tăng vừa
Béo phì:	≥ 30.0	Tăng rõ
Độ II	30,0 - 34,9	- Béo phì vừa hay chung
Độ II	35,0 - 39,9	- Béo phì nặng
Độ III	≥ 40	- Béo phì quá mức hay béo bệnh

Hiện nay để áp dụng phù hợp với đặc điểm từng vùng qua nghiên cứu thực tế ở các quốc gia châu Á, TCYTTG đã chính thức đồng ý các quốc gia châu Á lấy tiêu chuẩn ban hành tháng 2/2000 làm tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh béo phì.

Bảng 3: Tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh béo phì dựa vào BMI và số đo vòng eo - áp dụng cho người trưởng thành châu Á.

Phân loại	BMI (kg/m ²)	Yếu tố phối hợp
		Số đo vòng eo: < 90cm (với nam) (90cm < 80cm (với nữ) (80cm

Gầy	< 18,5	Thấp (nhưng là yếu tố nguy cơ với các bệnh khác).	Trung bình
Bình thường	18,5-22,9	Trung bình	Có tăng cân
Béo:	≥ 23		
+ Có nguy cơ	23-24,9	Tăng cân	Tăng vừa phải
+ Béo độ 1	25-29,9	Béo vừa phải	Béo nhiều
+ Béo độ 2	>30	Béo nhiều	Quá béo

VIII. BIẾN CHỨNG CỦA BÉO PHÌ

Nguy cơ của quá tải trọng lượng hay béo phì là gây nhiều bệnh thậm chí xuất hiện rất sớm và gây tử vong như do thuốc lá.

Nhiều nghiên cứu cho thấy rằng có sự tương quan rất có ý nghĩa giữa béo phì dạng nam và

các biến chứng chuyển hoá như đái tháo đường, tăng lipide máu, bệnh sinh xơ vữa, goute.

1. Các biến chứng của béo phì

Tăng cân quá mức (120% - 130% so với TLLT)	Béo phì bệnh lý (>130% so với TLLT)
Tình trạng chức năng suy yếu	Giảm tuổi thọ
Tăng huyết áp	Vấn đề về chẩn đoán
Đái tháo đường	Tăng nguy cơ phẫu thuật
Bệnh động mạch vành	Bất động
Bệnh đường mật	Hội chứng Pickwick
Bệnh Gout	Viêm da bề mặt
Ngưng thở khi ngủ	
Nghẽn tĩnh mạch sâu	
Tắc mạch phổi	
Viêm xương khớp	
Loét do áp lực (tư thế)	
Nữ: K tử cung, K vú, K đốt sống, K buồng trứng	
Nam: K đại tràng, K tiền liệt tuyến	

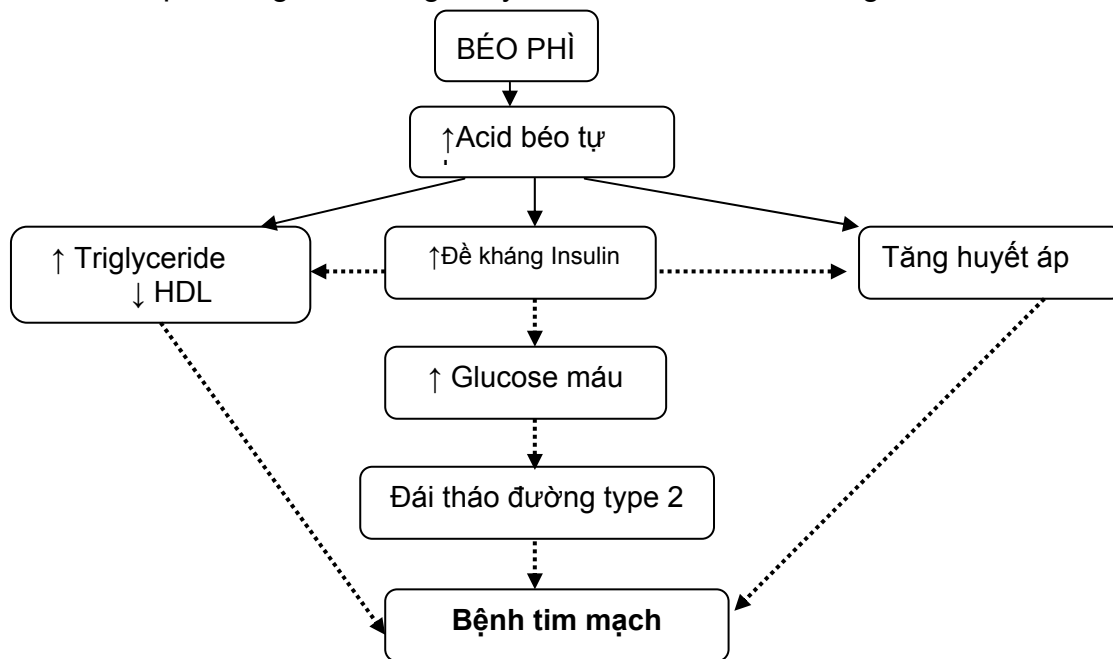
2. Biến chứng về chuyển hoá

Chuyển hoá glucide: có tình trạng kháng insulin, tăng tiết insulin, phát hiện qua nghiệm pháp dung nạp glucose bằng đường uống bị rối loạn, dễ dẫn đến bệnh đái tháo đường, vì vậy béo phì là một yếu tố nguy cơ của đái tháo đường.

Chuyển hoá lipid: triglyceride huyết tương thường tăng trong béo phì, tăng VLDL. Sự tăng lipoprotein có liên quan đến rối loạn chuyển hoá glucid nói trên làm cho gan sản xuất nhiều VLDL hơn. Cholesterol máu ít khi ảnh hưởng trực tiếp bởi béo phì; nhưng nếu có tăng cholesterol trước đó thì dễ làm tăng LDL. HDL thường giảm khi có triglycerid tăng.

Chuyển hoá acid uric: acid uric máu thường tăng, có lẽ có liên quan đến tăng triglycerid máu. Cần chú ý đến sự tăng acid uric đột ngột khi điều trị nhằm giảm cân, có thể gây cơn Gout cấp tính (do thoái giáng protid).

Vai trò của béo phì trong hội chứng chuyển hoá: được mô tả trong hình sau:



3. Biến chứng tim mạch: Béo phì là một trong những yếu tố nguy cơ cho bệnh lý tim mạch như

- Tăng huyết áp (THA): liên quan chặt chẽ giữa béo phì và tăng HA, tần suất THA tăng trong béo phì bất kể nam hay nữ. Huyết áp giảm khi giảm cân. Cơ chế tăng HA trong béo phì chưa rõ hết, ngoài xơ vữa động mạch hay gặp, còn có giả thuyết do tăng insuline máu và đề kháng insuline, làm tăng hấp thu Natri ở ống thận và tăng tiết catecholamine làm co mạch.

Hình 2: Vai trò của béo phì trong hội chứng chuyển hoá khác như

- Các biến chứng khác như suy tim trái, tai biến mạch máu não.

4. Biến chứng ở phổi

- Giảm chức năng hô hấp do lồng ngực di động kém do quá béo.
- Hội chứng Pickwick: ngưng thở khi ngủ.
- Tăng hồng cầu, tăng CO₂ máu.

5. Biến chứng về xương khớp

Tại các khớp chịu lực cao (khớp gối, khớp háng, cột sống) dễ bị đau, thoái khớp.

Tần suất hoại tử thiếu máu đầu xương đùi gia tăng.

Thoát vị đĩa đệm, trượt đốt sống hay gặp

Các biến chứng này tăng lên ở phụ nữ mãn kinh.

6. Biến chứng về nội tiết

- Tăng insuline máu và đề kháng insuline và ĐTĐ thể 2, do tác dụng beta-endorphine hoặc giảm số lượng và chất lượng insulin, kích thích tế bào beta do ăn nhiều glucide.

- Chức năng nội tiết sinh dục: giảm khả năng sinh sản. Chu kỳ kinh kéo dài không phóng noãn. Rậm lông.

7. Các biến chứng khác

- Nguy cơ ung thư gia tăng: ung thư tử cung, vú, đại tràng, tiền liệt tuyến.
- Biến chứng tăng nặng lên do béo phì:
 - + Gan mật: Sỏi mật, gan nhiễm mỡ.
 - + Thận: tắc tĩnh mạch thận, protein niệu.
 - + Sản khoa: nhiễm độc thai nghén, sinh khó, mỡ lấy thai tăng.
 - + Da: rạn da, nấm kẽ, tăng sừng hoá gan bàn chân, bàn tay.

IX. ĐIỀU TRỊ

Mô hình điều trị béo phì: dựa vào 3 phương cách chính sau đây:

- Tiết thực giảm trọng lượng
- Tăng năng lượng tiêu dùng (Tập thể dục).
- Thay đổi chuyển hóa thức ăn.

Phương cách 1 và 2 bao hàm tiết thực và tập thể dục.

1. Tiết thực giảm trọng lượng và tập thể dục

Giảm trọng lượng là mục tiêu chính điều trị, với giảm trọng lượng ở mức nhẹ từ 5% đến 10% trọng lượng ban đầu, bằng tiết thực và tập thể dục cũng cải thiện lâm sàng có ý nghĩa, cải thiện được bệnh tăng HA, bất thường lipide cũng như glucose máu. Khoảng 80% bệnh nhân ĐTĐ tít 2 có tăng trọng hoặc béo phì, nếu giảm trọng lượng từ 5% đến 10% thì cải thiện có ý nghĩa HbA1c.

Theo "Chương trình ĐTĐ Phần Lan" và "Chương trình Ngăn ngừa bệnh ĐTĐ" cho thấy rằng những bệnh nhân có rối loạn dung nạp glucose máu, nếu giảm trọng lượng chừng 7% sẽ giảm được nguy cơ ĐTĐ tít 2 chừng 58%.

1.1. Tiết thực giảm trọng lượng

- Tiết thực giảm trọng lượng: là phương cách đầu tiên và được áp dụng một cách rộng rãi. Cách thức chính là tiết thực giảm calo, giảm mỡ và vài thức ăn khác có khả năng giảm sinh năng lượng cho cơ thể. Nếu năng lượng đưa vào thấp hơn nhu cầu sinh lý, thì năng lượng thêm vào là từ mô mỡ dự trữ. Sự khác biệt lớn giữa nhu cầu đưa vào và năng lượng là do sự đốt. Khi không có thức ăn đưa vào, năng lượng được rút ra từ mô mỡ dự trữ là 1500-3000 kcal. Mỡ cơ thể chứa 7500 kcal/kg. Với cân bằng calo âm tính 1500 kcal/ngày, thì sẽ làm giảm trọng lượng cơ thể 1 kg mỗi 5 ngày. Làm giảm trọng lượng khoảng từ 0,5-1 kg/tuần là thích hợp cho một tiết thực giảm trọng lượng.

Đối với người lớn tuổi vừa, 1200 kcal/ngày duy trì mất > 0,5 kg/tuần.

Nói chung lượng calo cho mỗi bệnh nhân tốt nhất phải dựa vào cân nặng hiện tại. Tiết thực giảm calo khi lượng calo dùng 20-25 Kcalo/kg/ngày

Như vậy nếu lượng calo cung cấp giảm dưới 500 Kcalo/mỗi ngày, thì sẽ làm giảm mất trọng lượng khoảng 0,5kg/tuần. Thành công điều trị tùy vào tuổi bệnh nhân (béo phì thiếu niên phải được điều trị rất sớm) và động lực bệnh nhân rất cần cho điều trị. Đối với những bệnh nhân có thói quen ăn nhiều, chấp nhận hạn chế thức ăn trong suốt cuộc sống là rất khó khăn.

Tiết thực ít mỡ, giảm thức ăn giàu-carbohydrat và tiết thực mỡ đơn không bảo hoà cải thiện được bệnh mạch vành. Nên dùng nhiều trái cây, các loại rau, và những loại toàn hạt, giàu chất xơ. Nên thay thế thức ăn có chất dinh dưỡng thấp, giàu calo bằng những thức ăn có chất dinh dưỡng cao, ít năng lượng

Để tránh các bệnh lý tim mạch, nên dùng các loại rau, trái cây, các loại toàn hạt, cá và các thức ăn được chế biến ít mỡ kèm luyện tập thể dục.

Sau đây là phương cách điều trị nền của “Phương pháp Điều trị thay đổi lối sống” viết tắt là TLC (Therapeutic lifestyle Change) là một chương trình gồm 12 tuần thăm khám, sau đó là mỗi 2 tuần trong vòng 3 tháng nữa được thay thế mỗi 6 tuần nhằm đạt mục đích là Triglyceride, HDL-C và tét NPDNGU bình thường. Mỗi lần thăm khám đánh giá nồng độ LDL-C, vòng bụng, trọng lượng, đánh giá việc tuân thủ tiết thực và tập luyện thể dục của bệnh nhân.

Bảng 4: Thành phần chất dinh dưỡng trong tiết thực điều trị TLC

Chất dinh dưỡng	Nhu cầu cần thiết
Mỡ bão hoà	< 7% calories toàn thể
Mỡ đa không bão hoà	> 10% calories toàn thể
Mỡ đơn không bão hoà	>20% calories toàn thể
Mỡ toàn thể	25%-35% calories toàn thể
Carbohydrate (hạt, trái cây, rau)	50%-60% calories toàn thể
Chất xơ	20-30 gr/ngày
Protêin	Tối đa 15% calories toàn thể
Cholesterol	< 200 mg/ngày
Tổng cộng calories toàn thể (kể cả hoạt động thể lực tối đa 200 Kcal/ngày)	Cân bằng năng lượng đưa vào và năng lượng tiêu dùng để duy trì một trọng lượng thích hợp/ngăn chặn tăng cân

- Tiết thực Cambridge (Cambridge diet)

Cung cấp đầy đủ yếu tố vi lượng, giảm glucide hiệu quả, giảm cân khá tốt, không tai biến

- Điều trị nhịn đói

Nguy hiểm và phải cho nhập viện (béo phì khó điều trị). Nhịn đói gây dị hoá mô mỡ và protein. Giảm natri và có thể làm tổn thương gan trầm trọng.

1.2. Hoạt động thể lực và tập thể dục

Hoạt động thể lực và tập thể dục làm tăng sự tiêu dùng năng lượng, là điều trị đầu tiên cho những bệnh nhân quá tải và béo phì, được xem như là yếu tố chìa khoá trong chương trình giảm trọng lượng.

Mục đích tập luyện thể lực nhằm các lợi điểm sau

- 1) Cải thiện đường máu.
- 2) Giảm đề kháng insulin, tăng nhạy cảm insulin ngoại biên.
- 3) Giảm trọng lượng.
- 4) Cải thiện lipoprotein (giảm triglycerid, cholesterol toàn phần, LDL-Cholesterol và VLDL, Tăng HDL-Cholesterol), nên giảm được xơ vữa động mạch.
- 5) Tác dụng có lợi trên tim mạch (tăng khả năng tối đa sử dụng oxy, làm chậm lại nhịp tim lúc nghỉ ngơi và lúc gắng sức, giảm vừa phải HA, giảm nguy cơ tắc mạch, và giảm tử suất do bệnh mạch vành).

Trong hoạt động thể lực, tần số tim khoảng 50% tần số tim tối đa. Tần số tim tối đa được tính theo công thức sau: $(220 - \text{tuổi})/2$. Ví dụ bệnh nhân 50 tuổi: $220 - 50 = 170/\text{phút}$, thì tần số tim cho phép là 85 lần/phút.

- 6) Tăng sức lực
- 7) Làm gia tăng tính dẻo dai

Như là một chiến lược để giúp người béo phì giảm trọng lượng, dù sao tập thể dục là một phương cách tuyệt hảo, Tập thể dục tăng tiêu thụ năng lượng cơ thể, nhưng cũng đồng thời tăng ngon miệng. Đi dạo 5 km làm tăng tiêu thụ năng lượng 200 calo. Thực chất, nếu năng lượng tiêu dùng không tăng, thì làm giảm trọng rất khó khăn bởi vì khó mà duy trì sự giảm thức ăn đưa vào.

Nên gia tăng hoạt động thể lực từ từ như tập thể dục 10-30 phút/ngày cho đến khi đạt 300 phút/tuần.

Theo Surgeon General's Report on Physical Activity and Health khuyên với mọi lứa tuổi nên tập luyện thể dục trung bình là 30 phút/ngày như chạy nhanh 30 phút, 3 lần/tuần, tuy nhiên gần đây người ta khuyên tốt hơn là 60 phút/ngày.

Theo Bethesda nên tập thể dục khoảng 2 giờ rưỡi/tuần, ăn cử mỡ, và giảm trọng lượng là giảm được tỉ suất ĐTĐ tại Mỹ.

Sau khi tập thể dục xong, tác dụng insulin tăng và kéo dài nhiều giờ. Dưới ảnh hưởng của insulin, gan và cơ thâu nhận glucose và tái dự trữ lại glycogen.

Vận động thể lực thường là đi bộ, đạp xe hay bơi lội..

Để đốt cháy 100 calories (khoảng 10g chất béo) phải đi bộ 20 phút, bơi hoặc đánh tennis 12 phút, 8 phút đạp xe hoặc chạy bộ.

Tuy nhiên, tập thể dục không làm tốt được đối với người quá béo, di chuyển cơ thể nặng nề và vì vậy ra mồ hôi dễ dàng và thường đau khớp, ngoài ra bệnh tim mạch nặng cũng hạn chế tập luyện

Nhưng cũng có không ít trường hợp, với tiết thực và tập thể dục vẫn không làm giảm trọng lượng và gọi là béo không chữa trị được. Vì vậy béo trở lại củ thường rất chung. Đây là lý do người ta dùng thuốc và phẫu thuật.

2. Thuốc điều trị béo phì

Sau 12 tuần tiết thực giảm trọng lượng và tập luyện thể dục mà không cải thiện được trọng lượng thì dùng thuốc.

2.1. Thuốc điều hòa thụ thể adrénergique (Diethylpropion, Mazindol, Phentermine) hoặc thụ thể serotonine (Fenfluramine).

Tất cả các thuốc đều có tác dụng phụ, làm mất sự ăn ngon miệng, giảm trọng lượng, nên chỉ được dùng sau khi đã cân nhắc giữa lợi và hại của cách thức điều trị này. Các thuốc này dùng phối hợp có kết quả tốt hơn là dùng đơn độc, như phối hợp Fenfluramine với Phentermine (noradrenergique). Tuy nhiên năm 1997 vì có một trường hợp có biểu hiện bệnh van tim ở một phụ nữ, nên 1998 Fenfluramine và Dexfenfluramine đã rút khỏi thị trường, chỉ còn lại Phentermine.

2.2. Thuốc làm gia tăng tiêu thụ năng lượng

Hormonee giáp (nhóm L-Thyroxin), nhưng không có tác động thường xuyên, thường ít dùng vì kéo dài gây ức chế chức năng tuyến giáp hay nhiễm độc giáp.

2.3. Thuốc có tác dụng biến đổi chuyển hóa chất dinh dưỡng:

Thuốc làm giảm tiêu hóa thức ăn (ức chế lipase) hoặc biến đổi chuyển hóa (androgen, estrogen, GH)

Hiện nay có 2 loại thuốc được "Ủy Ban Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ/FDA" và TCYTTC chỉ chấp thuận dùng để giảm cân kéo dài là Siburtramine (Meridia*, Reductil*) và Orlistat (Xenical*).

Điều trị bằng Reductil (10mg/viên) có thể giúp giảm (2 kg trong vòng một tháng và 4,4-6,3 kg sau 6 tháng, Reductil không gây chán ăn, không gây lệ thuộc thuốc mà làm bệnh nhân có cảm giác mau no khiến họ ăn ít hơn, vì vậy thích hợp cho những

người luôn có cảm giác mau đói và thèm ăn nhiều, Reductil cũng làm giảm tỉ VB/VM, giảm lipide máu và glucose máu. Tác dụng ngoại ý của thuốc là khô miệng, táo bón, đau đầu nhẹ, cảm giác hồi hộp, tăng nhịp tim THA ở một số người (hiếm). Thận trọng: không dùng cho người THA và có bệnh mạch vành. CCĐ: trẻ em, mẫn cảm với thuốc, có thai cho con bú.

Siburtramine là loại ức chế chọn lọc sự tái thu giữ cả 2 loại serotonin và norepinephrin, nó làm giảm ngưỡng ngon miệng (do tác dụng trung ương làm cho bệnh nhân có cảm giác no sớm) và tăng sinh nhiệt, giảm vận tốc biến dưỡng, nên giảm trọng lượng.

Orlistat, ức chế lipase tụy, giảm hấp thu ở ruột. Tác dụng phụ là kém hấp thu mỡ, giảm các viatmin dầu như vitamin D và E, nên phải tăng cường thêm vitamin.

2.4. Thuốc làm mất sự ngon miệng

	Thời gian tác dụng	Liều lượng và cách dùng
Tác dụng Noadrenergic		
Benzphetamine	6-12	25-50mg trước ăn, 25-50mg/ng
Phendimetrazine	5-12	35mg trước bữa ăn hoặc 105mg/ngày, 17.5-105mg/ng
Diethylpropion	4-6	25mg trước bữa ăn, 25-75mg/ng
Mazindol	10	1-2mg lúc đi ngủ, 1-2mg/ng
Phentermine HCL	7-24	8mg hoặc 15-37.5mg trước bữa ăn, 15-37.5mg/ng
Phenylpropanolamine		25mg trước bữa ăn, 25-75mg/ng
TÁC DỤNG SEROTONERGIC		
Dexfenfluramine	11-30	15mg, 2lần/ng, 30mg/ng
Fenfluramine	11-30	20mg trước bữa ăn, 60-120mg/ng

3. *Phẫu thuật*: Ngoại lệ, chỉ áp dụng béo phì quá trầm trọng, đe dọa sự sống (>50% trọng lượng lý tưởng ở bệnh nhân < 40 - 50 tuổi).

BASEDOW

Mục tiêu

1. Trình bày được định nghĩa, cơ chế bệnh sinh và bệnh nguyên của bệnh.
2. Nêu được những triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng liên quan đến bệnh.
3. Biết cách chẩn đoán bệnh Basedow.
4. Trình bày được cách điều trị bệnh Basedow.
5. Xử trí được những biến chứng chính của bệnh

Nội dung

I. ĐỊNH NGHĨA

Basedow là một trong những bệnh lí cường giáp thường gặp trên lâm sàng với các biểu hiện chính: nhiễm độc giáp kèm bướu giáp lớn lan tỏa, lồi mắt và tổn thương ở ngoại biên.

Bệnh Basedow mang nhiều tên gọi khác nhau Bệnh Graves. Bệnh Parry. Bướu giáp độc lan tỏa. Bệnh cường giáp tự miễn. Nhờ sự tiến bộ của miễn dịch học, ngày càng nhiều kháng thể hiện diện trong huyết tương người bệnh được phát hiện, vì thế hiện nay bệnh được xếp vào nhóm bệnh liên quan tự miễn.

II. BỆNH NGUYÊN

Bệnh xảy ra ở mọi độ tuổi, nhất là độ tuổi 20 - 40 tuổi, ưu thế ở phụ nữ, tỉ lệ nam / nữ = 1/5 - 1/7 ở vùng không bị bướu cổ địa phương. Tuy nhiên, ở vùng dịch tễ tỉ lệ này thấp hơn. Theo Volpé có lẽ liên quan đến sự khiếm khuyết của tế bào lympho T ức chế, là yếu tố cơ bản trong bệnh lí tự miễn ở tuyến giáp. Một vài yếu tố ghi nhận có thể gây đáp ứng miễn dịch trong Basedow như

- Thai nghén nhất là giai đoạn chu sinh (hậu sản)
- Dùng nhiều iod, đặc biệt dân cư sống trong vùng thiếu iod, có thể iod làm khởi phát bệnh Basedow tiềm tàng.
- Dùng lithium làm thay đổi đáp ứng miễn dịch.
- Nhiễm trùng và nhiễm virus.
- Ngừng corticoid đột ngột.
- Người có HLA B8, DR3 (dân vùng Caucase) HLA BW 46, B5 (Trung Quốc) và HLA B17 (da đen).
- Vai trò Stress chưa được khẳng định.
- Liên quan di truyền với 15% bệnh nhân có người thân mắc bệnh tương tự và khoảng chừng 50% người thân của bệnh nhân có tự kháng thể kháng giáp trong máu.

III. BỆNH SINH

Có sự khiếm khuyết của tế bào lympho T ức chế (Ts, T8), cho phép tế bào lympho T hỗ trợ (T H) kích thích tế bào lympho B tổng hợp các kháng thể chống lại tuyến giáp. Globulin miễn dịch kích thích tuyến giáp (TSI: Thyroid stimulating immunoglobulin hoặc TSH. R Ab (Stim): kháng thể kích thích thụ thể TSH) gây tình trạng nhiễm độc giáp. Ngoài ra còn tìm thấy nhiều loại kháng thể kháng thyroglobulin, kháng thể kháng enzyme Peroxydase giáp hoặc kháng thể kháng tiêu thể. Ngoài ra tiến trình viêm nhiễm cơ hốc mắt do sự nhạy cảm của các tế bào lympho T độc tế bào (cytotoxic T lymphocyte) hoặc các tế bào giết (killer cell) đối với kháng nguyên hốc mắt trong sự kết hợp với các kháng thể độc tế bào. Tuyến giáp và mắt có thể có liên quan bởi một kháng nguyên chung giữa tuyến giáp và nguyên bào hốc mắt. Tuy

nhiên vẫn chưa rõ là làm sao gây ra dòng thác miễn dịch này.

1. Tại tuyến giáp

Các tế bào lympho T trở nên nhạy cảm với các kháng nguyên trong tuyến giáp và kích thích các tế bào lympho B tổng hợp kháng thể chống lại các kháng nguyên này. Kháng thể trực tiếp chống lại thụ thể TSH ở màng tế bào giáp và có khả năng kích thích tế bào tuyến giáp phát triển và tăng hoạt động (kháng thể kích thích thụ thể TSH). Điều này có thể liên quan đến di truyền nằm bên dưới, nhưng vẫn chưa giải thích được lí do là làm thế nào “giai đoạn cấp” xảy ra.

2. Tại mắt

Tế bào lympho độc tế bào (Cytotoxic Lymphocyte còn gọi Killer cells) và các kháng thể độc tế bào (Cytotoxic Antibodies) nhạy cảm với các kháng nguyên chung (Commun - Antigen) trong nguyên bào sợi ở hốc mắt (Orbital fibroblast), cơ hốc mắt và tổ chức tuyến giáp. Các cytokin từ các tế bào lympho này đã được mẫn cảm có thể gây viêm nguyên bào sợi ở hốc mắt và viêm cơ hốc mắt. Kết quả làm sưng hốc mắt, lồi nhãn cầu, chứng nhìn đôi, đỏ, sung huyết và phù kết mạc, phù quanh hốc mắt (bệnh lí lồi mắt tuyến giáp).

3. Biểu hiện ở da và đầu chi

Phù niêm ở mặt trước xương chày và thương tổn quanh màng xương ở đầu các ngón tay và đầu các ngón chân (bệnh khớp giáp trạng) cũng có thể liên quan cytokin của các tế bào lympho kích thích nguyên bào sợi ở các vị trí này.

Ngoài ra các triệu chứng của nhiễm độc giáp trước đây người ta cho là hậu quả của chất catecholamine tăng cao trong máu như nhịp tim nhanh, run tay đồ mồ hôi, co kéo mí mắt, nhìn chằm chú. Định lượng nồng độ epinephrine lưu hành ở trong giới hạn bình thường, vì vậy có thể giải thích trong bệnh Basedow làm cho cơ thể tăng nhạy cảm với các catecholamine.

Điều này một phần do sự gia tăng các thụ thể catecholamine ở tim và một số cơ quan khác.

IV. TRIỆU CHỨNG LÂM SÀNG

Chia làm 2 nhóm hội chứng lớn, đó là biểu hiện tại tuyến giáp và ngoài tuyến giáp.

1. Tại tuyến giáp

1.1. Bướu giáp

Bướu giáp lớn, thường lan tỏa, tương đối đều, mềm, đàn hồi hoặc hơi cứng, có thể có rung miu tâm thu, thổi tâm thu tại bướu, nếu bướu lớn có thể chèn ép các cơ quan lân cận. Một số biểu hiện rối loạn vận mạch vùng cổ (đỏ, da nóng, tăng tiết mồ hôi), vẫn có một tỉ lệ nhỏ bệnh nhân không có bướu giáp lớn (liên quan kháng thể).

1. 2. Hội chứng nhiễm độc giáp.

Các dấu chứng này thường tỉ lệ với nồng độ hormon giáp với nhiều cơ quan bị ảnh hưởng.

- Tim mạch: hồi hộp, nhịp tim nhanh, loạn nhịp khó thở khi gắng sức lẫn khi nghỉ ngơi. Ở các động mạch lớn, mạch nhầy nhanh và nghe tiếng thổi tâm thu, huyết áp tâm thu gia tăng (tăng cung lượng tim) so với huyết áp tâm trương, hiệu áp gia tăng, trường hợp nặng suy tim loạn nhịp, phù phổi, gan to, phù hai chi dưới.

- Thần kinh cơ: run rõ ở bàn tay là triệu chứng dễ nhận biết và nổi bật kèm theo yếu cơ. Bệnh nhân thường mệt mỏi, dễ kích thích thay đổi tính tình, dễ cảm xúc, nói nhiều, bất an, không tập trung tư tưởng, mất ngủ.

Rối loạn vận mạch ngoại vi, mặt khi đỏ khi tái, tăng tiết nhiều mồ hôi, lòng bàn tay,

chân ấm. Phản xạ gân xương có thể bình thường, tăng hoặc giảm. Đặc biệt dấu yếu cơ, teo cơ, dấu ghế đầu (Tabouret), yếu cơ hô hấp gây khó thở, yếu cơ thực quản làm khó nuốt hoặc nói nghẹn.

Ở người trẻ tuổi triệu chứng tim mạch thường nổi bật, trong khi người lớn tuổi ưu thế triệu chứng thần kinh và tim mạch.

- Dấu tăng chuyển hóa: tăng thân nhiệt, luôn có cảm giác nóng, tắm nhiều lần trong ngày, gầy nhanh, uống nhiều nước, khó chịu nóng, lạnh dễ chịu. Ngoài ra có các biểu hiện rối loạn chuyển hóa calci gây tăng calci máu hoặc hiện tượng loãng xương ở người lớn tuổi sau mãn kinh gây biến chứng, xẹp đốt sống, gãy xương tự nhiên, viêm quanh các khớp.

- Biểu hiện tiêu hóa: ăn nhiều (vấn gầy), tiêu chảy đau bụng, nôn mửa, vàng da.

- Tiết niệu sinh dục: Tiểu nhiều, giảm tinh dục, rối loạn kinh nguyệt, vô sinh, liệt dương và chứng vú to nam giới.

- Da và cơ quan phụ thuộc: ngứa, có biểu hiện rối loạn sắc tố da, có hiện tượng bạch ban ở lưng bàn tay và các chi; tóc khô, hoe, mắt tím mềm mại rất dễ rụng; rụng lông; các móng tay, chân giòn dễ gãy.

Tuy nhiên cũng cần phân biệt trên lâm sàng hai nhóm triệu chứng để chỉ định điều trị phù hợp.

(1) Thần kinh giao cảm: Nhịp tim nhanh, run tay, tăng huyết áp tâm thu, tăng phản xạ, khoeo mắt rộng, nhìn chăm chú, hồi hộp, trầm cảm, kích thích và lo âu.

(2) Nhiễm độc giáp: Tăng tiêu thụ oxy, ăn nhiều, sụt cân, rối loạn tâm thần, nhịp nhanh, tăng co bóp cơ tim, giảm đề kháng hệ thống mạch máu.

2. Biểu hiện ngoài tuyến giáp

2.1. Thương tổn mắt

Thường hay gặp là lồi mắt. Có 2 loại: lồi mắt giả và lồi mắt thật (lồi mắt nội tiết), có thể không liên quan đến mức độ nhiễm độc giáp hoặc độc lập với điều trị. Vì thế có thể xảy ra sau quá trình điều trị nhất là phẫu thuật hoặc điều trị phóng xạ.

(1) Lồi mắt giả: tổn thương không thâm nhiễm liên quan đến bất thường về chức năng do tăng hoạt động của hệ thần kinh giao cảm, tăng thyroxin gây tăng co kéo cơ nâng mi làm khoeo mắt rộng ra.

(2) Lồi mắt thật (lồi mắt nội tiết): tổn thương thâm nhiễm liên quan đến các thành phần hốc mắt gây bệnh mắt nội tiết trong bối cảnh tự miễn trong bệnh Basedow gây thương tổn cơ vận nhãn và tổ chức sau hốc mắt. Bệnh lí mắt thường phối hợp gia tăng nồng độ kháng thể kháng thụ thể TSH (kích thích). Theo phân loại của Hội giáp trạng Mỹ (American Thyroid Association) các biểu hiện ở mắt được phân độ như sau:

- Độ 0: không có dấu hiệu và triệu chứng.

- Độ I: không có triệu chứng, có dấu co kéo mi trên, mắt đồng vận giữa nhãn cầu và trán, giữa nhãn cầu và mi trên (ưu thế triệu chứng này liên quan đến nhiễm độc giáp, hồi phục sau khi bình giáp).

- Độ II: ngoài các dấu hiệu của độ I, còn có cảm giác dị vật ở trong mắt, sợ ánh sáng (Photophobia), chảy nước mắt, phù mí mắt, sung huyết và sưng kết mạc... (thâm nhiễm cơ và tổ chức hốc mắt, nhất là tổ chức quanh hốc mắt).

- Độ III: lồi mắt thật sự, dựa vào độ lồi nhãn cầu do tầm nhuộm sau tổ chức hốc mắt (tầm nhuộm hốc mắt từ 3 - 4mm (lồi nhẹ); từ 5-7mm (lồi vừa) và (8mm (lồi nặng)). Cần lưu ý về phương diện lâm sàng nên dựa vào yếu tố chủng tộc để đánh giá vì độ

lồi nhẵn cầu bình thường đánh giá qua thước Hertel của người da vàng là 16-18mm, da trắng 18-20mm và da đen 20-22mm..

- Độ IV: thương tổn cơ vận nhãn.
- Độ V: thương tổn giác mạc.
- Độ VI: giảm hoặc mất thị lực do thương tổn thần kinh thị.

Để đánh giá một cách tương đối trung thực về sự tẩm nhuận sau hốc mắt cũng như đánh giá điều trị cần siêu âm nhãn cầu.

2. 2. Phù niêm

Tỉ lệ gặp 2-3%, thường định vị ở mặt trước cẳng chân, dưới đầu gối, có tính chất đối xứng. Vùng thương tổn dày (không thể kéo lên) có đường kính vài cm, có giới hạn. Da vùng thương tổn hồng, bóng, thâm nhiễm cứng (da heo), lỗ chân lông nổi lên, mọc thưa, lông dựng đứng (da cam), bài tiết nhiều mồ hôi. Đôi khi thương tổn lan tỏa từ chi dưới đến bàn chân.

2. 3. To các đầu chi

Đầu các ngón tay và các ngón chân biến dạng hình dùi trống, liên quan đến màng xương, có thể có phản ứng tổ chức mềm, tái và nhiệt độ bình thường phân biệt với bệnh phổi mạn. Ngoài ra có dấu chứng tiêu móng tay (onycholysis).

Ngoài các biểu hiện trên còn tìm thấy một số dấu hiệu của các bệnh lý tự miễn phối hợp khác đi kèm như suy võ thượng thận, suy phó giáp, tiểu đường, nhược cơ nặng, trong bối cảnh bệnh đa nội tiết tự miễn.

V. TRIỆU CHỨNG CẬN LÂM SÀNG

1. Xét nghiệm miễn dịch

Hiện diện trong máu bệnh nhân một số kháng thể chống lại tuyến giáp như:

- + Kháng thể kích thích thụ thể TSH (đặc hiệu của bệnh Basedow).
- + Kháng thể kháng enzym peroxydase giáp (TPO).
- + Kháng thể kháng thyroglobulin (Tg), không đặc hiệu vì có thể gặp trong bệnh Hashimoto.
- + Kháng thể kháng vi tiểu thể (MIC)

Điều này nói lên một số trường hợp kém đáp ứng với thuốc kháng giáp.

Sự hiện diện các loại kháng thể trên còn gặp ở một số bệnh tự miễn tuyến giáp khác như Hashimoto, bướu giáp đơn, bướu giáp nhân, u tuyến giáp với tỉ lệ thay đổi.

2. Xét nghiệm đánh giá chức năng cường giáp

Gia tăng nồng độ hormon giáp trong huyết tương

- + T3 : (95-190 ng/ dl = 1,5-2,9 nmol/l): tăng
- + FT3 : (0,2- 0,52 ng/ dl = 3- 8 pmol/ l): tăng
- + T4 : (5 - 12 (g / dl = 64 - 154 nmol/ l): tăng
- + FT4 : (0,9 - 2 ng / dl = 12 - 26 pmol / l): tăng.
- + Tỷ T3 (ng %) /T4 (microgam %): trên 20 (đánh giá bệnh tiến triển)
- + TSH siêu nhạy (0,5 - 4,5 (U/ ml): giảm.

+ Độ tập trung I131 tại tuyến giáp sau 24 giờ tăng cao hơn bình thường, giai đoạn bệnh toàn phát có góc thoát (góc chạy). Lưu ý một số thuốc kháng giáp cũng gây hiện tượng này (nhóm carbimazole). Nên đánh giá vào các thời điểm 4, 6 và 24 giờ.

+ Test Werner thường sử dụng trong giai đoạn sớm, để phân biệt với những trường hợp có độ tập trung iod phóng xạ cao (bướu đơn háo iod, u tuyến giáp độc). Hiện

nay ít dùng vì đã có TSH siêu nhạy và chụp nhấp nháy tuyến giáp.

+ Test TRH và test Querido (kích thích tuyến giáp bằng TSH): hiện nay ít được chỉ định.

3. Xét nghiệm hình thái và cấu trúc tuyến giáp

+ Siêu âm tuyến giáp: tuyến giáp phì đại, eo tuyến dày, cấu trúc không đồng nhất, giảm âm (nhằm viêm tuyến giáp). Siêu âm Doppler năng lượng có thể thấy hình ảnh cấu trúc tuyến giáp hỗn loạn như hình ảnh đám cháy trong thời kì tâm thu và tâm trương với các mạch máu giãn trong tuyến giáp, động mạch cảnh nhất là động mạch cảnh ngoài nảy mạnh, (động mạch cảnh nhảy múa). Trong nhiều trường hợp không điển hình (khởi đầu hoặc điều trị) khó phân biệt với hình ảnh của Hashimoto.

+ Xạ hình tuyến giáp (chụp nhấp nháy tuyến giáp) giúp xác định phần nào hình thái và chức năng tuyến giáp với I123 hoặc Tc 99m: chất phóng xạ tập trung đồng đều toàn bộ hai thùy tuyến giáp - tuyến giáp phì đại - giúp phân biệt các thương tổn của các bệnh lý cường giáp khác (bướu giáp độc đa nhân, bướu giáp độc, viêm tuyến giáp...).

+ Chụp cắt lớp tuyến giáp (CT Scanner) và MRI ít được sử dụng trong chẩn đoán và cấu trúc ít khác biệt so với một số bệnh lý viêm tuyến giáp.

+ Hình ảnh giải phẫu bệnh: Tuyến giáp lớn đều cả hai thùy, tính chất lan tỏa, mềm và tân sinh nhiều mạch máu. Nhu mô giáp phì đại và tăng sản, gia tăng chiều cao của tế bào thượng bì và thừa lên vách nang tuyến, tạo ra các nếp gấp dạng nhú phản ánh tế bào tăng hoạt động. Sự loạn sản như trên thường kèm thâm nhiễm tế bào lympho, điều này phản ánh bản chất miễn dịch của bệnh và liên quan đến nồng độ kháng thể kháng giáp trong máu.

4. Thăm dò thương tổn mắt

Đo độ lồi nhãn cầu bằng thước HERTEL (đi từ bề ngoài hốc mắt đến mặt phẳng tiếp tuyến mặt trước nhãn cầu): phương pháp đơn giản, thực hiện nhiều lần, trị số thay đổi. Hạn chế của phương pháp này là không đánh giá trực tiếp thương tổn tầm nhuận sau hốc mắt.

- Tìm kiếm dấu viêm giác mạc.

- Khám đáy mắt; đo trương lực nhãn cầu.

- Chụp cắt lớp vùng hốc mắt nhằm phát hiện sớm các bất thường ở hốc mắt, cơ vận nhãn, thần kinh thị giác khi chưa biểu hiện lâm sàng (giai đoạn tiền lâm sàng) và giúp phân biệt các nguyên nhân gây lồi mắt khác.

- Siêu âm mắt: đánh giá bất thường cơ vận nhãn và tổ chức hậu nhãn cầu (có thể đo được bề dày của tổ chức tầm nhuận sau hốc mắt)

5. Xét nghiệm thương tổn da: Sinh thiết vùng phù mềm trước xương chày, nhuộm PAS (+) có sự lắng đọng chất glycosaminoglycan.

6. Chụp X quang xương đầu chi: Màng xương dày

VI. CHẨN ĐOÁN

1. Thể điển hình

Gặp ở phụ nữ trẻ với đầy đủ các dấu chứng lâm sàng như trên.

2. Thể triệu chứng

Ưu thế một số cơ quan

Biểu hiện tim.

Biểu hiện thần kinh.

Biểu hiện cơ.

Nhược cơ nặng và Basedow.

Bệnh xương nhiễm độc giáp.

Biểu hiện tiêu hóa.

Basedow và nôn mửa.

Biểu hiện huyết học.

Thở vú to và Basedow.

Basedow và tăng cân.

3. Thể liên quan nguyên nhân

Phối hợp với các bệnh lý tự miễn khác

Suy vỏ thượng thận và Basedow.

Đái tháo đường và Basedow.

4. Các thể sinh học

- Tăng T3 chủ yếu.

- Tăng T4 chủ yếu.

5. Các thể tiến triển

Thể điển hình : trở về bình giáp sau điều trị.

Thể thoái triển tự phát : 10-20%

Thể cấp và bán cấp : trong thể bán cấp thường phối hợp với đau gầy nhiều, tiêu chảy, rối loạn nhịp tim, có sốt và biểu hiện tâm thần; thể cấp thường xảy ra do sai lầm điều trị, đặc biệt chuẩn bị nội khoa không tốt ở bệnh nhân có chỉ định phẫu thuật.

Thể vô tình cảm (apathies): thường gặp ở người lớn tuổi, bệnh cảnh trội về yếu cơ, liệt, chán ăn và rối loạn nuốt. Thường chẩn đoán khó.

6. Chẩn đoán phân biệt

- Teo cơ trong trường hợp bệnh cơ nặng cần phân biệt bệnh cơ nguyên phát.
- Liệt chu kỳ giáp trạng thường xảy ra ở phụ nữ Châu Á, gây liệt đột ngột và giảm kali máu, đôi khi xảy ra tự phát, có thể dự phòng bằng dùng dung kali và thuốc ức chế β .
- Tim trong cường giáp: khởi đầu loạn nhịp có hồi phục, không đáp ứng với digoxin, kèm tăng cung lượng tim.
- Khoảng 50% không có bệnh lý tim tiềm tàng, bệnh đáp ứng với thuốc kháng giáp.
- Người lớn tuổi biểu hiện sụt cân, bướu giáp không lớn, rung nhĩ chậm và trầm cảm (nặng gọi là cường giáp vô tình cảm = apathic hyperthyroidism).
- Người phụ nữ trẻ đôi khi khởi đầu với mắt kính, vô sinh.
- Hội chứng cường thyroxin do rối loạn albumin gia đình: do có bất thường albumin liên kết chủ yếu với T4, liên kết kém với T3, kết quả tăng T4, FT4I nhưng FT4, FT3 và TSH bình thường, cần phân biệt tình trạng bình giáp trong cường giáp.

VII. BIẾN CHỨNG

Do cơ chế bệnh sinh liên quan tự miễn bệnh có thể hồi phục tự phát hoặc do điều trị. Trong quá trình diễn biến bệnh thường gặp hai biến chứng như sau:

1. Bệnh cơ tim nhiễm độc giáp: Thường biểu hiện dưới 2 dạng

1.1. Rối loạn nhịp tim. đa dạng với nhịp nhanh xoang, ngoại tâm thu, nhịp nhanh kịch phát trên thất...

1.2. Suy tim cường giáp

Cần phân biệt 2 giai đoạn: (1) Giai đoạn đầu suy tim tăng cung lượng (nhịp tim nhanh, huyết áp tăng, cơ tim tăng co bóp...) và (2) Giai đoạn sau là thể bệnh cơ tim (phù, khó thở, tim lớn, rối loạn nhịp, suy tim, huyết áp giảm, chức năng co bóp tim giảm...).

2. *Cơn cường giáp cấp*

- Thường xảy ra ở bệnh nhân không điều trị hoặc điều trị kém.
- Khởi phát sau một sang chấn (phẫu thuật, nhiễm trùng hô hấp, chấn thương, tai biến tim mạch, sau sinh...).
- Khi điều trị triệt để (phẫu thuật, xạ trị liệu) không được chuẩn bị tốt. Bệnh cảnh lâm sàng với các triệu chứng:
 - + Sốt cao 40-41(, đổ mồ hôi, mất nước.
 - + Nhịp tim rất nhanh, rối loạn nhịp, suy tim, choáng trụ mạch.
 - + Run, kích thích, thương tổn cơ (rối loạn nuốt), mê sảng, hôn mê.
 - + Tiêu chảy, đau bụng, buồn nôn, nôn mửa, vàng da.
 - + Có thể gặp cơn bão giáp vô cảm (apathetic storm) với đặc trưng yếu cơ, vô tình cảm, rối loạn tâm thần. Chẩn đoán dựa vào các dữ kiện lâm sàng được gợi ý. Nên điều trị tích cực ngay, không nên chờ đợi kết quả xét nghiệm.

3. *Lỗi mắt ác tính*: (xem phần tổn thương mắt)

VIII. ĐIỀU TRỊ

Hiện nay có nhiều phương pháp và phương tiện điều trị bệnh Basedow. Việc chọn lựa phương pháp điều trị tùy thuộc vào kinh nghiệm của thầy thuốc, điều kiện y tế cơ sở, sự dung nạp và tuân thủ của bệnh nhân trong quá trình điều trị. Dưới đây là một số phương pháp và phương tiện điều trị:

1. *Điều trị nội khoa*

1.1. Nhóm thuốc ức chế tổng hợp hormone giáp

- Trình bày: thường được sử dụng lâm sàng chia làm 2 loại
 - Carbimazole (neomercazole) 5mg, Methimazole 5mg
 - Propylthiouracil (PTU) 50mg, Benzylthiouracil (BTU) 25mg
- Cơ chế tác dụng:
 - Ức chế phần lớn các giai đoạn tổng hợp hormone giáp
 - Carbimazole ức chế khử iod tuyến giáp.
 - PTU ức chế biến đổi T4 thành T3 ngoại vi.
 - Carbimazole liều cao (> 60mg/ ngày) có tác dụng ức chế kháng thể kháng giáp (giảm trình bày kháng nguyên giáp, giảm phóng thích prostaglandin và cytokin từ tế bào giáp, ức chế sinh sản các gốc tự do từ tế bào T và B đặc biệt tế bào trình bày các kháng nguyên vì thế làm giảm kháng thể).
 - Hiệu quả tác dụng: hằng định lượng hormone liên quan đến thời gian nửa đời của T4 và do lượng hormone tích trữ trong tuyến giáp. Hiệu quả sau 1 - 2 tuần, rõ ràng sau 3 - 6 tuần.
 - Liều lượng thuốc kháng giáp tổng hợp
 - Đối với nhóm Thiouracil, thời gian nửa đời khoảng 90 phút, có thể bắt đầu với liều cao chia nhiều lần, khi đạt bình giáp dùng liều độc nhất buổi sáng. PTU 100-150mg/6giờ/ngày. Sau 4 - 8 tuần giảm 50 - 200mg/một hoặc hai lần/ ngày.
 - Đối với nhóm imidazole: thời gian nửa đời khoảng 6 giờ, do có tác dụng kháng giáp trên 24 giờ, dùng liều độc nhất buổi sáng bắt đầu 40mg/ ngày trong 1-2 tháng sau đó

giảm liều dần 5-20mg. Theo dõi FT4 và TSH.

- Thời gian điều trị: (tuỳ thuộc bệnh nguyên và mục đích)
- Thời gian điều trị thuốc kháng giáp từ 6 tháng đến 15 năm hoặc 20 năm.
- Tác dụng phụ của thuốc: tác dụng phụ khoảng 5% trường hợp biểu hiện tương đối đa dạng.
- Nhẹ: rối loạn tiêu hóa, phát ban, nổi mề đay, sốt, đau khớp, mất vị giác (agneusie), vàng da tắc mật (ngừng thuốc), tăng phosphatase kiềm.
- Tác dụng phụ nặng như Lupus, hội chứng Lyeel, rụng tóc, hội chứng thận hư, thiếu máu, đau đa khớp, đau đa rễ thần kinh, mất vị giác.
- Giảm bạch cầu trung tính: khi bạch cầu trung tính $<1200/mm^3$ - phải ngừng thuốc nếu đe dọa chứng mất bạch cầu hạt, vì thế cần theo dõi sát.
- Mất bạch cầu hạt (Agranulocytose): tỷ lệ 0,1% (methimazole) và 0,5% (PTU) trường hợp, được xác định khi số lượng tế bào bạch cầu dưới $200/mm^3$, trên lâm sàng khó nhận biết được, cần báo trước cho bệnh nhân nguy cơ này để phát hiện và điều trị kịp thời. Ngừng bắt buộc thuốc kháng giáp và dùng kháng sinh ngay khi có dấu chứng này nhất là biểu hiện nhiễm trùng, viêm họng.
- Theo dõi khi sử dụng thuốc kháng giáp
- Kiểm tra công thức bạch cầu định kì.
- FT4 và TSH us
- Kiểm tra chức năng gan
- Một số tiêu chuẩn có thể ngưng thuốc kháng giáp
- + Dùng kháng giáp liều rất nhỏ sau một thời gian không thấy bệnh tái phát trở lại.
- + Thẻ tích tuyến giáp nhỏ lại (khảo sát theo siêu âm thẻ tích tuyến giáp (bình thường $18 - 20cm^3$)).
- + Kháng thể kháng thụ thể TSH (kích thích) không tìm thấy trong huyết thanh, sau nhiều lần xét nghiệm.
- + Test Werner (+): Độ tập trung I131 tuyến giáp bị ức chế khi sử dụng Liothyronine (T_3).

1.2. Các phương tiện điều trị khác

1.2.1. Ức chế vận chuyển iode

Chất Thiocyanate và perchlorate ức chế vận chuyển iode nhưng sử dụng thường bất lợi, chỉ trong một vài trường hợp đặc biệt.

1.2.2. Iode vô cơ

Khi phối hợp lugol thì cần sử dụng thuốc kháng giáp trước đó 1- 2 giờ.

Chỉ cần 6mg Iodur đủ ức chế tuyến giáp. Không sử dụng iod vô cơ đơn độc mà cần phối hợp với thuốc kháng giáp để phòng hiện tượng thoát ứ chế.

Chỉ định hiện nay đối với iode vô cơ chủ yếu là:

- + Chuẩn bị ngăn ngày trước khi phẫu thuật cắt giảm tuyến giáp và
- + Điều trị cơn bão giáp.

Trước đây người ta thường sử dụng iode trong nhiều tháng (trên 8 tháng với 62%). Hiện nay liệu trình sử dụng iode trung bình 10 -15 ngày.

Chất iopanoic acid và ipodate sodium (ipodate 500 mg/ ngày, đường uống) có tác dụng ức chế T4 thành T3 và ức chế phóng thích T4, sau 24 giờ ức chế T3.

1.2.3. Lithium

Thận trọng ở bệnh nhân có bệnh lí tim mạch và rối loạn chuyển hóa, nhất là mất nước liều dùng 300 - 450 mg / 8m giờ và duy trì nồng độ 1 mEq/l. Chỉ sử dụng khi bệnh nhân dị ứng với Thionamide hoặc iode.

1.2.4. Glucocorticoide

Dexamethasone liều 2 mg/ 6 giờ có thể ức chế phóng thích hormone giáp.

1.2.5. Thuốc ức chế ((propranolol, atenolol, esmolol)

Liều propranolol trung bình 20 - 80 mg/ 6 - 8 giờ.

1.2.6. Thuốc chống đông

Rung nhĩ chiếm tỉ lệ từ 10 - 25% bệnh nhân Basedow, nhất là bệnh nhân lớn tuổi. Warfarin dễ gây xuất huyết sau khi điều trị phóng xạ. Aspirin có chỉ định nhưng thận trọng nếu sử dụng liều cao (aspirine làm tăng FT3 và T4 do giảm kết hợp protein).

1.2.7. An thần. Nên chọn nhóm barbiturate có tác dụng giảm lượng thyroxine do gia tăng thoái biến.

1.2.8. Cholestyramine. Dùng 4 mg, ngày 4 lần có thể làm giảm T4.

2. *Phẫu thuật cắt giảm tuyến giáp gần toàn phần*

2.1. Chỉ định

- + Bệnh tái phát sau nhiều lần điều trị.
- + Tuyến giáp quá lớn.
- + Cường giáp ở phụ nữ có thai đáp ứng kém với điều trị nội khoa.

2.2. Chuẩn bị trước mổ

Tốt nhất nên điều trị nội khoa đạt bình giáp trước khi phẫu thuật.

2.3. Theo dõi sau mổ

Theo dõi mỗi 4 - 6 tuần để phát hiện suy giáp hoặc cường giáp trở lại. Lưu ý có thể có suy giáp nhẹ tự hồi phục trong vòng 4 - 6 tuần. Suy phó giáp khoảng 3%, liệt dây thần kinh quặt ngược vì thế đòi hỏi phẫu thuật viên có kinh nghiệm.

3. *Điều trị iode phóng xạ*

Dùng I131 tập trung tại tuyến giáp để phá hủy nhu mô tuyến giáp tại chỗ, hiện là phương pháp điều trị được chọn lựa do hiệu quả cao, kinh tế và không có phản ứng phụ nghiêm trọng, chưa có bằng chứng cho rằng điều trị iod phóng xạ ảnh hưởng trên bệnh lí mắt trong Basedow hoặc gia tăng nguy cơ ác tính.

3.1. Chỉ định

- Có thể từ 35 tuổi trở lên
- Bệnh tái phát nhiều lần - không phẫu thuật được
- Khó khăn trong theo dõi (người lớn tuổi)
- Suy tim
- Dị ứng thuốc kháng giáp

Trường hợp suy tim, nhiễm độc giáp nặng, tuyến giáp có thể tích lớn (trên 100 gam), nên điều trị đạt được bình giáp trước khi điều trị iod phóng xạ.

3.2. Chống chỉ định

Tuyệt đối trường hợp thai nghén, tuy nhiên chưa có bằng chứng cho rằng điều trị iod phóng xạ có thể gây ra một số hậu quả xấu ở tử cung (nguy cơ bất thường bẩm sinh thai nhi ở phụ nữ sau khi điều trị phóng xạ) và buồng trứng (phóng xạ vào buồng trứng rất thấp tương đương với liều thăm dò X quang).

4. *Điều trị một số tình huống đặc biệt*

4.1. Điều trị mắt trong bệnh Basedow

* Thể nhẹ: các biện pháp tại chỗ, dùng nước mắt nhân tạo cho trường hợp khô mắt., nằm đầu cao buổi tối, nhỏ Methyl cellulose (0,5%) khi ngủ để bảo vệ giác mạc. Ước chế (để giảm co kéo mí mắt).

* Thể nặng: Mang kính hoặc băng mắt., Làm ẩm tại chỗ., Kháng sinh., Phẫu thuật khâu sụn mi,

* Thể ác tính: Prednisolone 1,5mg/ kg/ngày chia đều, 4 - 12 tuần, sau đó giảm liều duy trì 5-10 mg/ ngày. Có thể dùng methylprednisone 15mg/kg mỗi 2 tuần, azathioprine hoặc cyclophosphamide hoặc cyclosporine A khi corticoide thất bại. Trích huyết tương (hiện nay phương pháp này không sử dụng). Điều trị quang tuyến bên ngoài vào sau hốc mắt liều 2000 C. Gy trong 10 liều với thời gian trong hai tuần. Can thiệp dẫn lưu giảm áp lực nội nhãn, phẫu thuật cơ vận nhãn. Các biện pháp trên có thể giảm lồi nhãn cầu 5 - 7 mm.

Gần đây người ta sử dụng Colchicine và Pentoxifylline

4.2. Điều trị phù niêm trong Basedow

Bôi tại chỗ 1mg betamethasone (Celestoderm) hoặc fluocinolone (Synalar).

4.3. Điều trị cơn bão giáp

Đây là cấp cứu nội tiết vì thế cần điều trị, chăm sóc và theo dõi tích cực.

+ Thuốc kháng giáp: Propylthiouracil (PTU) 250 - 300mg / 6 giờ hoặc Méthimazole 25mg/6 giờ uống hoặc đặt hậu môn (trường hợp không uống được). Trường hợp nặng có thể tăng PTU 100 mg/ 2 giờ.

+ Iode: Sử dụng hai giờ sau khi dùng thuốc kháng giáp, dùng thêm Sodium - Iodide 1g/tĩnh mạch/24 giờ hoặc dung dịch bão hòa potassium - Iodide 10 giọt/12 giờ hoặc Iodate Sodium 1g/ngày đường uống hay đường tĩnh mạch.

+ Propranolol 40 mg đường uống hoặc 1 - 2 mg đường tĩnh mạch mỗi 6 giờ, trong trường hợp có bệnh lí mạch vành đi kèm. Hoặc Verapamil 5-10mg/6 giờ/ tĩnh mạch chậm (trường hợp chống chỉ định ức chế β).

+ Hydrocortisone - hemisuccinate 50mg/6 giờ đường tĩnh mạch (do cortisol dự trữ bị giảm và nhu cầu cortisol tăng trong stress).

+ Mền lạnh

+ Hạ sốt bằng Paracetamol (không dùng aspirine)

+ Bù dịch, điện giải và chế độ dinh dưỡng rất quan trọng.

+ An thần và Phenolbarbital.

+ Thở oxy, lợi tiểu và Digitalis được chỉ định trong trường hợp có suy tim.

+ Điều trị hoặc ngăn cản yếu tố khởi phát.

+ Kháng sinh, chống dị ứng, chăm sóc sau mổ.

Trường hợp nặng không hiệu quả điều trị nội khoa cần trích máu hoặc thẩm phân phúc mạc để giảm bớt nồng độ hormone giáp lưu hành.

+ Kiểm tra thường xuyên nồng độ kích tố giáp mỗi 3 - 4 ngày để điều chỉnh thuốc.

Phối hợp PTU, iode, Dexamethasone có thể làm lượng T3 trở về bình thường sau 24 - 48 giờ.

4.4. Điều trị suy tim

Đây là vấn đề hết sức tinh tế và cần nhắc trước khi chọn lựa thuốc điều trị.

+ Suy tim tăng cung lượng: Chủ yếu là thuốc kháng giáp tổng hợp phối hợp ức chế bê ta nếu không chống chỉ định.

+ Suy tim giảm cung lượng.: Bên cạnh thuốc kháng giáp tổng hợp cần phối hợp với thuốc trợ tim, lợi tiểu, thận trọng thuốc ức chế beta.

4.5. Điều trị Basedow ở phụ nữ có thai

- Chống chỉ định điều trị I131

- Không dùng iod trong quá trình điều trị, gây suy giáp trẻ sơ sinh.

- Điều trị nội khoa.

+ Kháng giáp tổng hợp: Ba tháng đầu dùng PTU và ba tháng giữa có thể phẫu thuật.

+ Propranolol có thể sử dụng (lưu ý suy hô hấp và kém phát triển thai nhi nếu sử dụng liều cao và kéo dài).

Trong thời gian cho con bú có thể sử dụng PTU vì thuốc qua sữa mẹ không đáng kể. Thai nhi cần được theo dõi sát trong quá trình sử dụng thuốc kháng giáp.

4.6. Điều trị chứng giảm - mất bạch cầu hạt

Trong quá trình điều trị thuốc kháng giáp tổng hợp thường xuyên kiểm tra công thức bạch cầu nếu phát hiện số lượng bạch cầu hạt dưới 1200 mm³ cần phải theo dõi sát do có nguy cơ mất bạch cầu hạt nếu bạch cầu dưới 200 / mm³. Ngưng thuốc kháng giáp và tùy mức độ và xử dụng thêm Neupogen (Filgrastim) hoặc Leucomax (Molgramostim)

IX. TIỀN LƯỢNG

Tiền lượng bệnh nhân tùy thuộc thể bệnh, phương tiện điều trị và theo dõi.

BƯỚU GIÁP ĐƠN

Mục tiêu

1. Biết phân biệt bướu cổ đơn thuần và bướu cổ dịch tế.
2. Hiểu được các nguyên nhân gây bướu cổ.
3. Chẩn đoán xác định, phân biệt và chẩn đoán mức độ bướu giáp đơn
4. Các biến chứng của bướu giáp đơn
5. Chỉ định được điều trị bướu giáp đơn.
6. Trình bày được cách sử dụng iode phòng bệnh bướu cổ

Nội dung

I. ĐỊNH NGHĨA

1. *Bướu cổ dịch tế*: còn gọi là bướu giáp địa phương hay bướu giáp lưu hành: Khi nhu cầu sinh lý của iode không đủ trong quần thể dân chúng, thì sẽ phát sinh hàng loạt bất thường, bao gồm tổn thương chức năng tuyến giáp và, khi thiếu iode trầm trọng gây ra bướu cổ dịch tế hay đần độn dịch tế, giảm thông minh và tăng tử suất chu sinh và sơ sinh. Những biến chứng này thật sự là 1 trở ngại lớn cho sự phát triển của quần chúng và được nhóm lại thành một tên chung là rối loạn do thiếu iode.

Từ đó người ta định nghĩa bướu cổ dịch tế như là sự phì đại của tuyến giáp khu trú hay toàn thể trong hơn 10% quần chúng.

2. *Định nghĩa bướu cổ rắn rạc*: là sự phì đại tổ chức tuyến giáp có tính chất lành tính toàn bộ hay từng phần không có triệu chứng suy hay cường giáp, không do viêm, không có tính chất địa phương (tức vùng không có dịch tế), các yếu tố gây bệnh không ảnh hưởng trong quần thể chung.

Nhiều nguyên nhân khác nhau làm tuyến giáp lớn có lẽ là chung cho cả bướu cổ lẻ tẻ và bướu cổ dịch tế.

II. DỊCH TẾ HỌC

Bướu giáp đơn thường gặp ở nữ nhiều hơn nam, tỉ lệ mắc bệnh cao ở một số địa phương. Trên thế giới có những vùng địa dư thiếu iode: như vùng núi có nguy cơ bướu cổ rất cao: vùng tuyết phủ, Hy mã Lạp sơn (Himalaya, Andes)

Tuy nhiên người ta cũng thấy thiếu iode ở những vùng có biên độ thấp, rất xa đại dương như lục địa vùng Trung Phi, lục địa Châu Âu hiện nay. Không có con số chính xác cho biết số lượng nhân loại có nguy cơ phát triển rối loạn do thiếu iode.

Một đánh giá được xem là có thể đang kiểm chứng > 800 triệu, trong đó có 3 triệu bị đần độn dịch tế.

Tại Việt nam, theo điều tra của Bộ Y tế (1993) về iode niệu ở trẻ em 9 - 11 tuổi, có 94% thiếu iod.

III. BỆNH NGUYÊN

1. *Thiếu iode*: gặp trong vùng địa dư đặc biệt như vùng núi và một số vùng đã nêu đã trên.

2. *Rối loạn kích thích tố nữ*: xảy ra ở phụ nữ dậy thì, có thai, tiền mãn kinh

3. *Do chất kháng giáp*: bắp cải trắng hay thuốc kháng giáp tổng hợp hoặc chất ngăn cản sự tải iode như Thiocyanate, Perchlorate

Sắn cũng gây bướu cổ dịch tế, vì sắn có chứa Glucoside cyanogénique, Linamarin, chất này khi bị thủy phân giải phóng cyanure, trong cơ thể cyanure bị khử độc thành thiocyanate, mà thiocyanate ức chế bơm iode tuyến giáp và gia tăng sự thanh thải iode ở thận, hậu quả là thiếu iode cơ thể

4. Do bất thường tổng hợp KTT tuyến giáp

Do thiếu enzyme ảnh hưởng đến sự sinh tổng hợp KTT tuyến giáp.

Do sự sai lệch bẩm sinh trong sự tổng hợp thyroxin sản xuất ra iodoprotein bất thường.

5. Dùng iode liều cao gây ức chế tổng hợp hormon giáp do hiệu quả Wolff Chaikoff (tác dụng thoáng qua)

6. Mất iode: tiêu chảy kéo dài, hội chứng thận hư (giảm protein tải iode), thai nghén (tăng thải iode nước tiểu).

IV. CƠ CHẾ BỆNH SINH

1. Trong bướu cổ, giảm thyroxin sẽ kích thích tuyến yên tăng tiết TSH gây bướu giáp và tăng sản xuất hormon giáp, đây chỉ là hiện tượng bù trừ, phản ứng để cung cấp cho cơ thể đủ thyroxin, do đó tuyến giáp không bị suy hay giảm chức năng.

2. Nồng độ iode trong máu và trong tuyến giáp giảm, làm tuyến giáp phì đại để bù trừ cũng qua cơ chế trên.

3. Vấn đề bướu nhân chưa được giải thích rõ rệt lắm, người ta cho rằng bắt đầu to toàn bộ tuyến giáp và sau đó thu lại còn một hay nhiều nhân. Có ý kiến khác cho rằng TSH tác dụng lên một số nhỏ nang tuyến giáp, và bướu dạng keo là hậu quả của bướu hay phì đại tế bào.

V. TRIỆU CHỨNG

1. Triệu chứng lâm sàng

1.1. Triệu chứng cơ năng

Đối với bướu giáp đơn thuần: bệnh nhân thường có tình trạng bình giáp.

Đối với bướu cổ dịch tế thì ảnh hưởng đến sự phát triển cơ thể nhất là ở trẻ em, giảm thông minh, đàn dòn.

1.2. Triệu chứng thực thể:

Đối với bướu giáp đơn đều: chỉ tình cờ thấy bướu lớn, hoặc do người khác phát hiện có một khối u ở giữa cổ, sờ có ranh giới rõ, không dính vào da, không đau, mềm hay chắc, di động theo nhịp nuốt lên xuống, khi bướu to có thể gây chèn; không có tiếng thổi tại đỉnh bướu.

Đối với bướu giáp nhiều nhân: gồm nhiều khối tròn đường kính từ 0,5 - vài cm.

1.3. Phân độ bướu cổ có tính dịch tế

Kích thước bình thường của mỗi thùy TG: 2,5-4cm chiều cao, 1,5-2cm chiều rộng, 1-1,5 chiều dày; trọng lượng của TG 10-20g.

2. Triệu chứng cận lâm sàng

- Định lượng FT3, FT4 bình thường.

Bình thường FT4 = 0,8 - 2,4ng/dl, hoặc 8 - 18pg/ml, hoặc 10 - 30nmol/L.

FT3 = 0,4ng/dl, hoặc 3 - 4pg/ml

Bình thường tuyến giáp tiết T4 được chuyển dạng thành T3 ở mô ngoại biên dưới tác dụng của desiodases. T3 là hormone hoạt động trên thụ thể tế bào đích. Vì thế tốt nhất là đo FT3, FT4, phản ảnh hoạt tính sinh học, và nhất là FT4 đánh giá trung thực sự sản xuất TG, còn FT3 đặc hiệu cho sự điều hòa ngoại biên.

Còn T3 và T4 toàn phần ít trung thực, do dễ bị biến đổi bởi các yếu tố ngoại lai ảnh hưởng đến chất tải protein:

+ Yếu tố tăng protein tải hay tăng T4 toàn phần: oestrogen, thai nghén, viêm gan nhiễm trùng, u tủy, collagenose...

+ Yếu tố làm giảm T4: suy dưỡng, giảm protid máu, xơ gan, thuốc androgene, corticoide liều cao..

+ Yếu tố ngăn cản sự kết hợp với protein tải: hydantoin, clofibrate, héparine, phenylbutazone.

- TSH cực nhạy (TSH us) bình thường (TSH = 0,3 - 4mUI/L).

TSH kiểm soát TG, sự tiết TSH được điều hòa rất nhạy bởi nồng độ hormone giáp ngoại biên qua cơ chế hồi tác (feed back).

Dùng kỹ thuật cực nhạy thế hệ II hiện nay là 0,1mUI/L, thì TSHus < 0,1mUI/L là cường giáp. Thế hệ III là 0,01mUI/L thì TSH us < 0,01mUI/l là cường giáp.

- Độ tập trung I131 bình thường, trừ trường hợp bướu đơn háo iode, cần làm thêm nghiệm pháp Werner để loại trừ cường giáp.

Bình thường độ tập trung I131 tại tuyến giáp ở các thời điểm 2 giờ là 15%, 6 giờ là 25%, sau 24 giờ là 40%.

- Chụp nhấp nháy xạ hình giáp (Sintigraphie): cho biết hình thái tuyến giáp, chức năng tuyến giáp, khả năng bắt giữ phóng xạ I131 hoặc 99 Technétium của chủ mô giáp (xét nghiệm này cần thiết trong chỉ định bướu hờn): trong bướu đơn, iode phân bố đều khắp tuyến giáp.

- Định lượng T3, T4 tự do bình thường.

- TSH cực nhạy bình thường

- Độ tập trung I131 bình thường, trừ trường hợp bướu đơn háo iode

- Sinh thiết: có khi cần thiết, cho thấy các biến đổi lành tính như trong phần giải phẫu bệnh.

- Đối với bướu cổ dịch tế hay bướu cổ địa phương, cần đo iode niệu/ngày, hoặc tỉ lệ iode niệu/créatinine niệu để đánh giá sự trầm trọng của thiếu hụt iode:

+ Mức độ nhẹ: 50 - 99 (g/ngày hoặc 50 - 99 (g/g créatinine niệu).

+ Mức độ trung bình: 25 - 49 (g/ngày hoặc 25 - 49 (g/g créatinine niệu).

+ Mức độ nặng < 25 (g/ngày hoặc 25 (g/g créatinine niệu).

- Siêu âm để biết cấu trúc TG và thể tích TG

Tuổi	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
V(ml) Giới hạn trên	3,5	4	4,5	5	6	7	8	9	10,5	12	14	16

Thể tích tối đa (giới hạn trên) ở người trưởng thành 18 ml.

VI. CHẨN ĐOÁN

1. Chẩn đoán xác định

Dịch tế và lâm sàng cũng đủ để chẩn đoán.

Trường hợp bướu cổ lẻ tẻ, nên khám kỹ hơn về lâm sàng và xét nghiệm để thăm dò chức năng tuyến.

2. Chẩn đoán phân biệt

2.1. Bướu giáp có suy giáp: chỉ khác nhau về triệu chứng suy giáp.

2.2. Bướu giáp có cường giáp như Basedow, bướu giáp độc lâm sàng có dấu cường giáp, tính chất đặc biệt của bướu và cận lâm sàng giúp cho chẩn đoán dễ.

2.3. Bướu giáp đơn kết hợp với rối loạn thần kinh thực vật: có triệu chứng giống nhau là có bướu cổ, kèm dễ mệt hay hồi hộp, nhịp tim nhanh nhưng nhịp tim dễ trở

lại bình thường khi nghỉ ngơi hay dùng an thần, lòng bàn tay có nhiều mồ hôi nhưng không nóng, các XN thăm dò chức năng tuyến giáp bình thường.

2.4. Bướu giáp đơn hạo iode: không có dấu hiệu cường giáp, chỉ có độ tập trung I131 cao, nhưng nghiệm pháp Werner > 50%, các XN khác bình thường.

2.5. K tuyến giáp: rất cứng, có thể có triệu chứng chèn ép và hạch di căn, không tập trung I131, sinh thiết để loại trừ.

2.6. Viêm tuyến giáp bán cấp và mạn (Hashimoto, Riedel), bướu giáp lan tỏa, có khi nhiều nhân, cứng, tốc độ máu lắng tăng, (globulin tăng, tự kháng thể kháng giáp cao, KT kháng TPO, sinh thiết tổ chức giáp để loại trừ.

2.7. U ngoài tuyến giáp: không di động theo nhịp nuốt

VII. BIẾN CHỨNG

1. *Xuất huyết trong bướu*: bướu to nhanh, đau và nóng, dấu chèn ép cấp

2. *Cường giáp*: thường xảy ra ở bướu nhiều nhân, bướu lâu năm, Basedow hóa phần tuyến bình thường xen kẽ giữa các nhân, thường do cung cấp iode quá nhiều (iode- Basedow).

3. *Ung thư hóa*.

4. *Riêng đối với bướu cổ do thiếu iode ở người mẹ mang thai*: có thể ảnh hưởng đến sự chậm phát triển về tinh thần và thể chất của thai nhi

VIII. ĐIỀU TRỊ

1. *Nguyên tắc điều trị*

Nhằm bình thường hóa nồng độ hormonee tuyến giáp, mà không đòi hỏi tuyến giáp phải tăng hoạt và phì đại, do đó nếu bệnh nguyên:

Thiếu iode thì cung cấp iode, không do thiếu iode, cung cấp thêm hormonee giáp tổng hợp.

Trong bướu giáp đơn do thiếu iode, điều trị bằng iode hay hormonee giáp làm tuyến giáp nhỏ lại nhiều hay ít thay đổi tùy thuộc nhiều yếu tố, như thời gian xuất hiện bướu, kích thước bướu, độ xơ hoá của bướu.

Trong những nguyên nhân khác gây bướu giáp đơn lan tỏa không độc, Levothyroxine có thể được dùng với mục đích nhằm giảm kích thước tuyến giáp

2. *Điều trị cụ thể*

2.1. Điều trị bướu giáp đơn lan tỏa (không độc).

2.1.1. Điều trị ngoại khoa

Hạn chế tối đa phẫu thuật vì bướu giáp trong trường hợp này lớn là do hoạt động bù, nếu cắt bỏ dễ bị suy giáp, nhất là hiếm khi chỉ định đối với các bướu lớn lan tỏa. Tuy nhiên can thiệp phẫu thuật có thể đặt ra trong những trường hợp sau:

Bướu giáp quá lớn gây chèn ép (khó nuốt, khó thở, nói khàn). Bướu giáp lâu năm dễ bị ung thư hoá hoặc nghi ngờ ung thư hoá. Bướu nhiều nhân

Vì lý do thẩm mỹ.

Sau khi phẫu thuật, phải thường xuyên kiểm tra FT4, TSH để phát hiện suy giáp kịp thời

2.1.2. Điều trị nội khoa

* Đối với bướu giáp do thiếu iode hay bướu giáp địa phương:

Phần lớn không hoặc ảnh hưởng rất ít đến chức năng tuyến giáp, nhưng nguyên nhân chính là do thiếu iode, nên tốt nhất là đưa iode vào điều trị và dự phòng, iode có nhiều dạng:

- Iode dưới dạng iodur de potassium (IK) (Lugol) 1 mg muối KI/ngày, tối thiểu trong 6 tháng, hoặc iodat de potassium (KIO₃).

Cần theo dõi biến chứng Iode-Basedow

Tuy nhiên vì cơ chế Feedback còn bình thường, nên có thể sử dụng hormonee giáp để làm giảm thể tích tuyến giáp. L. Thyroxine viên được chỉ định khi:

- + Lâm sàng và siêu âm xác định bướu giáp lớn.
- + Nồng độ Thyroxine giảm và TSH huyết tương tăng.
- + Thể tích tuyến giáp có nhỏ lại so với trước khi điều trị

- Thyroxin (Levothyroxine, L-Thyroxine, Levothyrox) (T4), viên 50µg, 75µg, 100µg, liều tùy thuộc vào tình trạng bệnh nhân 0.5- 2 viên/ng

Levothyroxine có 1/2 đời là 7 ngày, hấp thu tốt, dùng buổi sáng để tránh mất ngủ

- Triiodothyronine (Liothyronine) (T3) viên 25 µg, 1- 2 viên/ng, ít dùng vì hấp thu nhanh, 1/2 đời ngắn, hiệu quả chỉ thoáng qua. Không dùng ở bệnh nhân THA, bệnh mạch vành.

Ở người trẻ, liều bắt đầu 100 µg/ngày, và ngưng khi TSH ở mức bình thường-thấp

Theo dõi cho tăng liều dần để đạt hiệu quả tốt, theo dõi biến chứng cường giáp (mạch nhanh, gầy).

Ở bệnh nhân già, liều khởi đầu 50 µg/ngày, cần cho liều tăng dần theo dõi cơn đau thắt ngực và đo điện tim.

Kết quả

- Bởi vì có khả năng bệnh tuyến giáp tự miễn tiềm tàng, nên thận trọng không dùng thyroxine đặc biệt khi TSH ở giới hạn thấp.

- Ở bệnh nhân già, bướu nhân hoặc bướu xơ hoá, khả năng bướu co nhỏ lại chừng 1/3, bệnh thường giảm sau 3-6 tháng điều trị, nếu sau thời gian này không giảm thì khó có hiệu quả tốt.

* Đối với bướu cổ lẻ tẻ không do thiếu iode:

Vẫn điều trị bằng thyroxine liều như trên, nhằm giảm phì đại tuyến giáp

* Điều trị bướu giáp đa nhân không độc.

- Phần lớn bướu giáp đa nhân không độc có thể để bảo tồn.
- Cung cấp thyroxine hiếm khi làm tuyến giáp nhỏ lại.

Nếu dùng Levothyroxine, dùng liều khởi đầu là 50 µg/ngày, có thể tăng dần liều, nhưng theo dõi TSH.

Chất cản quang hoặc các chất chứa iode nên tránh vì có nguy cơ đưa đến cường giáp do iod (iod-Basedow) do tăng sản xuất hormonee giáp của các nhân giáp.

- Xạ trị liệu ngày càng được chỉ định vì làm kích thích tuyến nhỏ lại, và có thể cắt bỏ chọn lọc các nhân tự trị. Liều I131 phụ thuộc vào kích thích tuyến giáp, và sự bắt giữ iode phóng xạ. Thường khoảng ≥ 100 µCurie/gram mô tuyến. Điều trị có thể lập lại nếu cần. Phần lớn bệnh nhân, kích thích tuyến giáp giảm khoảng 40-50%.

- Khi có sự chèn ép cấp xảy ra, glucocorticoid hoặc phẫu thuật có thể cần thiết được chỉ định.

Suy giáp sau xạ điều trị bướu giáp đa nhân không độc ít xảy ra hơn so sau xạ điều trị Basedow. Tuy nhiên khoảng trên 5% suy giáp tự miễn có thể xảy ra sau điều trị bệnh bướu giáp đa nhân không độc..

IX. PHÒNG BỆNH

Đối với vùng thiếu iode

Có nhiều phương pháp để bổ sung

1. Muối iode hóa

Nồng độ iode trộn vào muối được đề nghị là 1 phần iode cho 10.000-100.000 phần muối, bằng cách dựa trên sự tiêu thụ khoảng 5g-10g muối/ngày, cung cấp chừng 50-500µg iode/ng. Hiện nay dùng iodat bền vững hơn iodure (IK) do đặc tính ổn định của nó trong vùng nhiệt đới ẩm thấp,

Dự phòng bướu cổ bằng cách dùng muối iode có kết quả tốt trong một số QG như Hoa Kỳ, Thụy sĩ, Ấn độ, Mêxico, Phần lan, Tiệp khắc. Tại Hoa Kỳ sau 30 năm cung cấp iode dự phòng đã giảm độ tập trung phóng xạ vào thời điểm 24 giờ từ 40-45% (1960) xuống còn 8-30% (1990). Tuy nhiên theo khuyến cáo của TCYTTG (1996) về sử dụng muối iode cần lưu ý:

- Khoảng 20% iode bị mất đi từ khi sản xuất cho đến khi sử dụng.
- Khoảng 20% iode bị hư biến trong quá trình chế biến thức ăn
- Lượng muối sử dụng trung bình trong ngày là 10g.

Cách trộn

Kali iodat (iodate de potassium: KIO_3) hoặc iodure Kali (IK) 20-25 mg/kg muối, tương ứng nhu cầu trung bình là 150- 300 µg/ngày.

Sự cung cấp được đánh giá tốt khi nồng độ iode trong nước tiểu trung bình từ 100-200µg iode/l

2. Dầu iode: hấp thụ chậm

- Lipiodol

+ Đường uống: 1ml chứa 480mg iode, liều duy nhất bằng 1ml, dự phòng 1-2 năm.

+ Tiêm bắp: liều 0,5-1ml (1ml chứa 480mg iode), dự phòng bướu cổ và chứng đàn đạ phương trong 3 - 5 năm.

Trẻ em <1tuổi: liều 0.5ml, TB ở mông

Trẻ em >1tuổi và người lớn TB ở tay, liều 1ml

3. Nước pha iode: iode loại dung dịch đậm đặc I₂, IK hay KIO₃ cho vào nước uống đạt nhu cầu 150µg /ngày.

4. Lugol: 5g I₂ + 10g IK trong 100ml (hoặc 6mg iode chứa trong 1 giọt Lugol). Thời gian tác dụng ngắn hơn so với loại dầu iode, nên cho nhiều lần trong ngày

Có nhiều cách bổ sung iode, nhưng iode hóa muối là phương pháp được ưa chuộng nhất trong việc bổ sung iode ở quần thể thiếu hụt iode.

SUY GIÁP

Mục tiêu

1. Nêu được nguyên nhân suy giáp.
2. Nêu được các triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng suy giáp.
3. Nêu được phương pháp chẩn đoán suy giáp.
4. Nêu được nguyên tắc và phương pháp điều trị cụ thể suy giáp.

Nội dung

I. ĐẠI CƯƠNG

Suy giáp (SG) là một bệnh cảnh xuất hiện do sự thiếu hụt hormone giáp, gây nên những tổn thương ở mô, những rối loạn chuyển hóa. Những thay đổi bệnh lý này được gọi là triệu chứng giảm chuyển hóa (hypometabolism).

Bệnh khá thường gặp, tỷ lệ trội ở nữ, tỉ lệ bệnh gia tăng theo tuổi. Tỷ lệ mắc bệnh khoảng 1% ở nữ và 0,1% ở nam, tỷ lệ suy giáp tăng hơn nhiều ở những vùng có bướu giáp địa phương.

II. NGUYÊN NHÂN

1. *Suy giáp tiên phát.* Bệnh xảy ra do tổn thương tại chính tuyến giáp, chiếm hơn 90% các trường hợp suy giáp.

1.1. Viêm tuyến giáp Hashimoto: đây là nguyên nhân hay gặp nhất. Tuyến giáp có thể lớn hoặc teo, có khi đi kèm với Addison và các rối loạn nội tiết khác.

1.2. Tai biến do điều trị: nhất là với iode phóng xạ, phẫu thuật tuyến giáp, riêng với thuốc kháng giáp tổng hợp, ít gặp hơn.

1.3. Cung cấp iode không hợp lý (thừa iode, thiếu iode): suy giáp do thiếu iode đang còn là vấn đề ở Việt Nam.

1.4. Viêm tuyến giáp bán cấp, viêm giáp sau sinh: thường xảy ra sau giai đoạn nhiễm độc giáp trước đó, suy giáp ở đây chỉ tạm thời.

1.5. Các nguyên nhân suy giáp tiên phát khác: (hiếm).

- Thiếu enzyme tổng hợp hormone giáp bẩm sinh.

- Các chất kháng giáp trong thức ăn

- Lithium: điều trị bệnh tâm thần.

2. *Suy giáp thứ phát.* Suy tuyến yên do u lành (adenoma) tuyến yên, do phẫu thuật tuyến yên, hoặc do tuyến yên bị hoại tử trong bệnh Sheehan.

3. *Suy giáp đê tam cấp.* Do rối loạn chức năng nhả hormone giáp tại vùng dưới đồi, bệnh cảnh hiếm.

4. *Suy giáp do đề kháng hormone giáp ở ngoại biên.* Bệnh ít gặp.

III. BỆNH HỌC

Suy giáp tiên phát - Bệnh phù niêm (myxedema). Hay gặp ở nữ, ì xung quanh lứa tuổi 50. Bệnh thường xuất hiện từ từ dễ lẫn với các triệu chứng của mãn kinh.

1. *Lâm sàng:* Da, niêm mạc bị thâm nhiễm bởi một chất dạng nhầy chứa nhiều polysaccharid acid hút nước, gây phù cứng ấn không lõm.

1.1. Da niêm mạc

Mặt tròn như mặt trăng, vẻ mặt vô cảm. Nhiều nếp nhăn ở trán trông già trước tuổi. Mi mắt phù, rỗ ở mi dưới, gò má hơi tím, có nhiều mao mạch giãn, môi dày tím tái, phần còn lại của da mặt có màu vàng bủng.

Bàn tay dày, các ngón tay khó gấp, da lạnh đôi khi tím tái, gang bàn tay bàn chân có màu vàng (xanthoderma).

Lưỡi to, giọng khàn trầm (do thâm nhiễm dây thanh đới), ù tai, nghe kém (do thâm nhiễm vòi Eustache). Khi ngủ tiếng ngáy to (do niêm mạc mũi, hầu họng bị phù niêm).

Da phù cứng, khô, bong vảy. Tóc khô dễ rụng, đuôi mày rụng, lông nách, lông mu rụng. Móng tay, chân có vạch, dễ gãy.

1.2. Triệu chứng giảm chuyển hóa

Là dấu soi gương của nhiễm độc giáp.

- Sợ lạnh, thân nhiệt giảm, tay chân lạnh, khô.
- Uống ít, tiểu ít, bài tiết nước tiểu chậm sau uống.
- Tăng cân dù ăn kém
- Tiêu hóa: táo bón kéo dài, kèm giảm nhu động ruột.
- Yếu cơ, chuột rút, đau cơ.
- Dấu tâm thần kinh và rối loạn thần kinh thực vật: trạng thái vô cảm, thờ ơ. Suy giảm các hoạt động cơ thể, hoạt động trí óc, hoạt động sinh dục.

Giảm tiết mồ hôi.

1.3. Tim mạch

- Tim chậm < 60l/ phút, huyết áp thấp (chủ yếu tâm thu), tốc độ tuần hoàn giảm các biểu hiện này do giảm chuyển hóa.
- Các dấu thâm nhiễm cơ tim, màng ngoài tim.

Đau trước tim hoặc cơn đau thắt ngực thật sự, khó thở khi gắng sức. Nghe tim: tiếng tim mờ, chậm, có khi tiếng tim không đều.

ECG: nhịp chậm, điện thế thấp các phức bộ QRS, có khi ST chênh xuống, sóng T dẹt hoặc đảo ngược. Hình ảnh điện tim sẽ trở lại bình thường sau điều trị bằng hormone giáp.

X quang bóng tim to, đập yếu. Có khi tràn dịch màng ngoài tim, dịch có nhiều protein và cholesterol. Siêu âm tim giúp phân biệt tràn dịch màng tim với thâm nhiễm mucoid ở cơ tim. Có khi huyết áp tăng do xơ vữa động mạch.

1.4. Triệu chứng hô hấp

Thở nông, tần số chậm, đáp ứng hô hấp kém đối với sự tăng CO₂ máu hoặc giảm O₂ máu. Suy hô hấp cấp là một triệu chứng chủ yếu của hôn mê phù niêm.

1.5. Chức năng thận

Giảm chức năng thận, giảm mức lọc cầu thận, giảm khả năng thải nước khi quá tải, do đó dễ dẫn đến ngộ độc nước ở bệnh nhân suy giáp nếu nước tụ do được đưa vào cơ thể quá nhiều.

1.6. Thiếu máu

Có ít nhất 4 cơ chế dẫn đến thiếu máu ở bệnh nhân suy giáp:

- Giảm tổng hợp hemoglobuline do thiếu Thyroxine.
 - Thiếu sắt do mất nhiều sắt vì rong kinh, đồng thời giảm hấp thu sắt ở ruột.
 - Thiếu mác ác tính: thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ với thiếu vitamine B12.
- Thiếu máu ác tính thường là một phần trong bệnh cảnh bệnh tự miễn gồm phù niêm do viêm giáp mãn tính phối hợp với tự kháng thể kháng tế bào thành, đái tháo đường phối hợp với tự kháng thể kháng đảo tụy và suy thượng thận phối hợp với tự kháng thể kháng thượng thận (Hội chứng Schmidt)

1.7. Triệu chứng nội tiết

- Tuyến giáp: có thể lớn, tuy nhiên đa số trường hợp tuyến giáp bị teo..
- Các rối loạn nội tiết khác như rong kinh, kinh ít kèm chảy sữa hoặc mất kinh - chảy sữa, chảy sữa đơn thuần
- Lãnh cảm.

1.8. Các triệu chứng thường có trong suy giáp (Theo Perlemuter và Hazard):

Triệu chứng giảm chuyển hóa: Mệt mỏi:99%. Sợ rét:89%. Tăng cân:59%

Triệu chứng tim mạch: Nhịp tim chậm:95%. Hồi hộp:31%. Đau vùng trước tim:25%.

Triệu chứng da niêm mạc: Da khô:97%. Giảm tiết mồ hôi:89%. Lưỡi lớn và dày:82%. Rụng lông: 76%. Xanh tái: 67%. Rụng tóc: 57%. Phù ngoại vi:55%. Giọng khàn: 52%. Điếc: 32%.

Triệu chứng tiêu hóa: Táo bón dai dẳng: 23%.

Triệu chứng cơ bắp: Chuột rút (vọp bẻ) > 70%

Triệu chứng thần kinh: Lừ đừ (Léthargie): 91%. Nói chậm: 91%. Giảm trí nhớ: 66%. Rối loạn tâm thần: 35%.

1.9. Hôn mê suy giáp

Là một biến chứng nặng của suy giáp, hiếm, thường chỉ gặp ở xứ lạnh, xảy ra trên bệnh nhân suy giáp điều trị không đầy đủ hoặc không được điều trị, với các yếu tố thuận lợi như: nhiễm trùng, phẫu thuật, chấn thương, nhiễm độc... hoặc ngưng điều trị thyroxine đột ngột. Tiên lượng thường nặng, tỷ lệ tử vong hơn 50%. Lâm sàng là một tình trạng hôn mê im lặng kèm các dấu hiệu sau:

- Thân nhiệt hạ, đây là dấu hiệu hằng định, nhiệt độ khoảng 32-35°C có khi thấp hơn.

- Rối loạn hô hấp, luôn luôn có, với những đợt ngưng thở, giảm thông khí phế nang.

- Các biểu hiện tim mạch như nhịp tim chậm, hạ huyết áp, cung lượng tim giảm, tim lớn.

- Ngoài xét nghiệm hormone hằng định bệnh cảnh suy giáp, trong đợt hôn mê suy giáp còn cho thấy: Điện giải đồ máu và nước tiểu: Luôn luôn có giảm natri máu, kèm giảm clor, giảm protid máu, gây ứ nước nội bào dễ dẫn đến phù não, glucose máu có thể giảm, ADH tăng.

2. Cận lâm sàng

2.1. Ảnh hưởng thiếu hormone giáp lên chuyển hóa và tổ chức ngoại vi:

- Chuyển hóa cơ bản giảm dưới 10% so với bình thường
- Thời gian phản xạ gân gót kéo dài trên 320ms.
- Cholesterol máu trên 3g/l (dấu không hằng định). Triglyceride tăng song song với Cholesterol.
- CPK (créatin phosphokinaza) tăng do cao iso - enzym cơ của CPK tăng 70UI/l.
- Thiếu máu đẳng sắc hay nhược sắc, hồng cầu bình thường hoặc hồng cầu lớn.

2.2. Định lượng hormone giáp lưu hành:

Iode toàn phần (iode trong hormone) < 4(g/ 100ml).

T₄ < 3μg/dl.

FT4I giảm

T₃ < 80mg/dl (< 1,2 mmol/l)

Nếu chỉ T3 giảm đơn độc thì chưa đủ vì T3 có thể giảm do những nguyên nhân không phải do tuyến giáp (hội chứng T3 thấp).

FT4 < 0,8(g/dl).(T4 tự do).

2.3. Định lượng TSH:

Nếu suy giáp tiên phát TSH luôn luôn tăng trên 10 (UI/ml (TSH > 20 (UI/ml khẳng định chẩn đoán): chứng tỏ tổn thương tuyến giáp tiên phát. Đáp ứng của TSH với TRH rất mạnh (test này không cần thiết nếu TSH tăng rõ).

Nếu suy giáp do nguyên nhân ở cao TSH không tăng.

2.4. Đo độ tập trung iode phóng xạ tại tuyến giáp

Độ tập trung iode phóng xạ đạt dưới 5%, 10% và 20% vào các thời điểm 2h, 6h và 24h, có khi thấp hơn nữa (bình thường: 20%, 30%, 40% vào các thời điểm trên). Xạ hình tuyến giáp thấy hình ảnh iode tập trung rời rạc, không đồng chất, xạ hình ít ích lợi trong chẩn đoán và tiên lượng suy giáp

IV. CHẨN ĐOÁN

1. *Chẩn đoán xác định*: Không khó đối với những trường hợp điển hình. Cần nghĩ đến suy giáp trước tất cả những trường hợp có biểu hiện nghi ngờ như tuyến giáp lớn hoặc có điều trị iode phóng xạ hoặc phẫu thuật giáp.

1.1. Nếu nghi ngờ suy giáp tiên phát: TSH là xét nghiệm tốt nhất giúp chẩn đoán xác định. TSH bình thường, loại trừ suy giáp tiên phát. TSH tăng rõ (>20(U/ml), xác định chẩn đoán. Nếu TSH tăng nhẹ (<20(U/ml), cần định lượng FT4, nếu FT4 thấp: suy giáp lâm sàng, nếu FT4 bình thường: suy giáp dưới lâm sàng (subclinical), những trường hợp này giáp suy nhẹ, nhưng TSH tăng giúp duy trì T4 bình thường, triệu chứng lâm sàng ở những trường hợp này không rõ.

1.2. Nếu nghi ngờ suy giáp thứ phát: Do gợi ý thương tổn tuyến yên, TSH thường giảm nhưng có khi bình thường do đó cần định lượng FT4, không nên chỉ dựa vào định lượng TSH để chẩn đoán suy giáp thứ phát. Những trường hợp này nên thăm dò thêm tuyến yên, dưới đồi.

2. *Chẩn đoán phân biệt*

- Tuổi già: Do suy thoái cơ thể, biểu hiện chậm chạp về tinh thần và thể chất, da khô, rụng lông (nhất là lông mày), kém chịu lạnh, độ tập trung I131 có thể giảm. Các biểu hiện trên cũng có thể có một phần do giảm hoạt giáp.

- Suy thận mạn: chán ăn, chậm chạp, phù nhẹ, thiếu máu, phân biệt dựa vào huyết áp tăng, urê, creatinin máu tăng...

- Hội chứng thận hư: phù, thiếu máu, cholesterol máu tăng, phân biệt dựa vào hội chứng thể dịch và nước tiểu.

- Bệnh Langdon Down: trí tuệ, tay chân kém phát triển, lùn nhưng trẻ năng động hơn, da không khô, mắt xếch, móng mắt có vết trắng (Brushfield).

- Thiếu máu, suy dinh dưỡng: da tái, phù nhẹ, tóc lông có thể rụng nhưng tinh thần không chậm chạp, cholesterol máu không tăng, cần xét nghiệm sinh hóa, hormone để phân biệt.

- Béo phì: tăng cân, nặng nề trong vận động, cholesterol máu tăng, nhưng lông không rụng, tinh thần bình thường, không sợ lạnh, mạch không chậm, thở không chậm.

V. ĐIỀU TRỊ

1. Nguyên tắc điều trị suy giáp

1.1. Tất cả trường hợp suy giáp đều cần được điều trị ngoại trừ các thể suy giáp chỉ có biểu hiện các dấu sinh học nhẹ như:

- Tăng TSH vừa (< 10 (U/ml)
- T3 T4 bình thường.
- Đang ở thời điểm không có biểu hiện bệnh đang phát triển.

1.2. Điều trị suy giáp nói chung là đơn giản và hiệu quả: chủ yếu dựa vào điều trị hormone giáp thay thế.

1.3. Ngoại trừ hôn mê phù niêm, sự điều trị suy giáp không nên vội vàng, cần xác định chẩn đoán chắc chắn trước khi thực hiện điều trị.

1.4. Cần giải thích cho bệnh nhân sự cần thiết dùng thuốc đều đặn và vĩnh viễn. Ngược lại cũng cần hiểu rằng có những trường hợp suy giáp thoáng qua không cần thiết phải điều trị lâu dài.

1.5. Sự điều trị cần rất thận trọng ở người già, suy tim, suy vành, phải biết chấp nhận một điều trị thay thế một phần.

2. Thuốc Hormone giáp

2.1. Tinh chất tuyến giáp (extrait thyroïdien)

Thuốc được chế từ tuyến giáp gia súc.

Hàm lượng: 1cg	5cg	10cg (Pháp)		
	16	32	60	325mg/ viên (Mỹ)

(Biệt dược: Amour Thyroid. Thyroteric, Extrait thyroïdien choay).

2.2. Hormone giáp tổng hợp

2.2.1. Levothyroxine, LT_4

Dạng thuốc: viên nén, thuốc nước, tiêm.

Hàm lượng ; 1 giọt = $5\mu\text{g}$.

Viên nén: 25 - 50 - 75 - 100 - 300(g).

Thuốc tiêm ; 200 - 500 μg (100 $\mu\text{g}/\text{ml}$)

(Biệt dược: Synthroid- levothroid, L Thyroxine - Roche, Levothyrox...)

2.2.2. Liothyronine, LT_3

Dạng uống: viên nén.

Hàm lượng ; 5 - 25 - 50 μg .

(Biệt dược: Cynomel)

2.2.3. LT_4 phối hợp với LT_3

Có nhiều phối hợp với những tỷ lệ khác nhau giữa T_4 và T_3 (4/1, 5/1, 7/1).

Tên chung ở Mỹ là Liothrix.

Hàm lượng: nhiều loại, thông thường nhất là 100mcg LT_4 / 25 mcg LT_3 dạng viên nén cũng có những hàm lượng khác.

(Biệt dược: Euthyroid, Thyrolar, Euthyral, Thyreotoin, Thyreocomb)

Trong điều trị còn có dạng D. Thyroxine. (Dextro - Thyroxine) nhưng dạng L Thyroxine được ưa chuộng vì tác dụng mạnh hơn.

2.3. Ưu nhược điểm của các loại thuốc

Thời gian bán hủy của L Thyroxine khoảng 8 ngày, giải thích một sự ổn định nồng độ thuốc trong máu, chỉ cần cho uống một lần theo giờ cố định trong ngày. L Thyroxine được khử iode ở ngoại biên trở thành Triiodothyronine (T_3).

Riêng đối với T3 (cynomel) được dùng riêng lẻ sẽ có tác dụng nhanh hơn nhiều nhưng nồng độ thuốc tăng đột ngột sau mỗi lần uống gây khó chịu cho bệnh nhân. Thời gian bán hủy của T3 là 48h, thuốc cần dùng 2-3 lần/ ngày. T3 thường chỉ được chỉ định tạm thời cho K giáp biệt hóa trước thăm dò hoặc xạ trị liệu.

Với Euthyral (phối hợp T3 và T4) thuốc cũng có thể gây tăng T3 đột ngột trong máu, do đó cũng ít được lựa chọn trong điều trị, còn tinh chất tuyến giáp (extrait thyroïdien) không được dùng nữa trong điều trị suy giáp với những tỷ lệ khác nhau giữa T3 và T4 khó đánh giá kết quả.

3. Điều trị cụ thể

Thyroxine là thuốc được chọn lựa ưu tiên hiện nay, liều thay thế trung bình 75-125(g/ngày). Trên bệnh nhân già thường thấp hơn, lưu ý bệnh cần điều trị suốt đời.

3.1. Khởi đầu

Nếu bệnh nhân trẻ, còn khỏe nên bắt đầu liều 100µg/ngày. Với liều lượng này tình trạng suy giáp sẽ cải thiện dần, nhưng phải mất nhiều tuần T4 đạt hằng định. Triệu chứng giảm sau vài tuần điều trị. Với bệnh nhân già nên bắt đầu với liều 50µg/ngày. Bệnh nhân có bệnh tim liều khởi đầu nên là 25µg/ngày đồng thời theo dõi sát các biểu hiện về tim trong quá trình điều trị. Những bệnh nhân này tăng liều 25µg/ngày mỗi tuần cho đến khi đạt hiệu quả điều trị mong muốn

3.2.Theo dõi và điều chỉnh liều lượng

3.2.1.Với suy giáp tiên phát

Mục đích điều trị là duy trì TSH ở mức bình thường. Cần định lượng TSH 2-3 tháng sau khi bắt đầu điều trị. Liều thyroxine được điều chỉnh từ 12-25µg/ngày mỗi 6-8 tuần cho đến khi TSH trở về bình thường. Sau đó chỉ cần định lượng TSH từng năm để kiểm soát điều trị như mong muốn, không nên áp dụng liều thyroxine cao biểu hiện nồng độ TSH dưới mức bình thường, có thể gây nguy cơ loãng xương, rung nhĩ.

3.2.2.Với suy giáp thứ phát

Không thể dựa vào TSH để điều chỉnh điều trị. Mục đích điều trị nhằm duy trì FT4 đạt mức bình thường. Liều thyroxine được điều chỉnh mỗi 6-8 tuần cho đến khi đạt mục đích điều trị. Sau đó theo dõi FT4 mỗi năm một lần là đủ để kiểm soát bệnh.

Trong suy giáp thứ phát (hội chứng Sheehan) thường kèm cả suy thượng thận, suy sinh dục cùng với suy giáp, do đó phải cho kèm cho theo các hormone thích hợp. Nên cho hormone thượng thận trước để đề phòng suy thượng thận cấp khi cho hormone giáp làm tăng chuyển hóa của cơ thể.

3.2.3. Với bệnh nhân có bệnh mạch vành

Thyroxine có thể làm nặng thêm bệnh lý mạch vành nói riêng cũng như các bệnh tim như suy tim, rối loạn nhịp, cần cho liều nhỏ, tăng liều rất chậm theo dõi kỹ tình trạng tim mạch, điện tim, cho kèm thuốc chẹn beta nếu cần (chú ý các chống chỉ định). Nếu vẫn xuất hiện triệu chứng đau thắt ngực, dù nhẹ, cũng nên ngưng điều trị hormone giáp, có thể xem xét chỉ định các biện pháp can thiệp trong điều trị mạch vành (lưu ý phải an toàn trên bối cảnh suy giáp).

3.3.Những khó khăn trong kiểm soát suy giáp

Thường do không bằng lòng với điều trị. Một số trường hợp cần phải tăng liều thyroxine như:

3.3.1. Kém hấp thu thuốc

Do bệnh đường ruột hoặc một số thuốc cản trở hấp thu thuốc như cholestyramine, sucralfate, hydroxyde nhôm, sulfate sắt.

3.3.2. Tương tác với các thuốc khác

Làm tăng sự thải thuốc như rifampin, carbamazepine, phenytoine hoặc ức chế sự chuyển T4 thành T3 ở ngoại biên như amiodarone.

3.3.3. Mang thai

Nhu cầu thyroxine tăng trong 3 tháng đầu. Nói chung cần tăng liều thyroxine vừa cho mẹ vừa để tránh bướu giáp lớn cho con.

3.3.4. Chức năng tuyến giáp còn lại

Thường suy giảm dần sau điều trị suy giáp.

3.4. Suy giáp dưới lâm sàng

Nên dùng thyroxine trong những trường hợp sau:

- Có triệu chứng suy giáp
- Có bướu giáp lớn
- Tăng cholesterol máu đến mức phải điều trị.

Những bệnh nhân suy giáp dưới lâm sàng còn lại chưa cần điều trị phải được theo dõi mỗi năm, nên bắt đầu cho thyroxine khi triệu chứng suy giáp xuất hiện hoặc TSH > 20µg/ml.

3.5. Suy giáp và phẫu thuật

Mặc dầu suy giáp có tăng nguy cơ những biến chứng của phẫu thuật nhưng nói chung không nặng. Khi cần phẫu thuật cấp cứu theo yêu cầu chỉ định có thể tiến hành ngay, tuy nhiên cần cho thyroxine ngay trước phẫu thuật, liều đầu tiên bằng đường tĩnh mạch. Những trường hợp phẫu thuật theo chương trình có thể hoãn lại cho đến khi suy giáp điều trị được nhiều tuần..

3.6. Điều trị hôn mê do suy giáp

Mặc dù hiếm gặp, nhất là ở các xứ nóng, nhưng hôn mê suy giáp là một cấp cứu cần điều trị khẩn cấp. Phác đồ điều trị gồm:

3.6.1. Điều trị triệu chứng:

- Hỗ trợ hô hấp ; oxy liệu pháp, đặt nội khí quản, giúp thở, đồng thời điều trị tình trạng trụy mạch một cách tích cực. Nhanh chóng xác định chẩn đoán bằng định lượng TSH, FT4 trước khi cho thyroxine.
- Sưởi ấm từ từ ở nhiệt độ phòng là 22⁰C. Sưởi ấm nhanh quá có thể làm nặng tình trạng trụy mạch và rung thất.
- Bù nước điện giải, glucose.

3.6.2. Thyroxine

50-100µg TM mỗi 6-8 giờ trong 24 giờ, sau đó 75-100µg/ngày TM cho đến khi uống được. Điều trị hormone thay thế được tiếp tục sau đó như thường quy khi mà suy giáp được chẩn đoán xác định. Cần theo dõi kỹ về tim mạch để nhanh chóng phát hiện tác dụng không mong muốn trên tim do thyroxine.

3.6.3. Hydrocortisone

100mg tĩnh mạch sau đó tiêm bắp 50mg mỗi 8h trong đợt cấp, tiếp đó tùy tiến triển có thể giảm bớt liều lượng.

VIÊM TUYẾN GIÁP, UNG THƯ TUYẾN GIÁP

Mục tiêu

1. Nêu được các loại viêm tuyến giáp về bệnh nguyên, triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng.
2. Nêu được các loại ung thư tuyến giáp về triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng.
3. Nêu được phương pháp điều trị cơ bản viêm tuyến giáp, ung thư tuyến giáp

Nội dung

I. VIÊM TUYẾN GIÁP

1. Đại cương

Viêm tuyến giáp là một nhóm bệnh gây tổn thương tuyến giáp có thể do nhiễm trùng hoặc quá trình viêm xảy ra trên tuyến giáp bình thường. Bệnh cảnh lâm sàng cận lâm sàng, diễn tiến khác nhau tùy theo nguyên nhân gây bệnh. Viêm tuyến giáp xơ hoá có thể diễn tiến rất nặng, viêm tuyến giáp lympho thường dẫn đến suy giáp, viêm tuyến giáp bán cấp luôn luôn lành hẳn.

2. Các loại viêm tuyến giáp

2.1 Viêm tuyến giáp cấp

Bệnh ít gặp, xảy ra do nhiễm trùng tuyến giáp, với vi khuẩn như: tụ cầu vàng, liên cầu, E.Coli, vi khuẩn kỵ khí, salmonella... có khi với cả BK, với nấm như actinomyces, cá biệt với ký sinh trùng như Echinococcus.

+ Lâm sàng: Trường hợp do vi trùng thường, gây hội chứng nhiễm trùng, tại giáp có biểu hiện như một abscess với nóng, đỏ, sưng, đau, đau có thể lan lên tai, chẩm, hàm.

+ Cận lâm sàng: Công thức máu có bạch cầu tăng cao, đa nhân chiếm ưu thế. Siêu âm giáp thấy vùng giảm âm (hypoechoic). Xạ hình giáp thấy vùng không bắt giữ iode. Chọc dò thấy mủ. T3, T4, TSH bình thường, không có kháng thể.

2.2. Viêm tuyến giáp bán cấp (De Quervain hoặc Crile)

Nguyên nhân do virus như virus quai bị, Coxsacki, E.C.H.O, adenovirus. Bệnh thường xảy ra trên người có HLA BW 35.

+ Lâm sàng: Thường có triệu chứng cảm cúm trước đó. Chẩn đoán dựa trên các triệu chứng đau từ giáp lan ra, tuyến giáp lớn, ban đầu một bên sau đó lan ra toàn giáp, sờ thấy mật độ tuyến giáp chắc, đau, hạch không lớn. Toàn thân có sốt nhẹ, đau cơ, suy nhược. Có 1/2 số trường hợp có biểu hiện nhiễm độc giáp.

+ Cận lâm sàng: Hội chứng viêm khi xét nghiệm, với VS tăng, bạch cầu bình thường hoặc tăng nhẹ. Xạ hình thấy giảm hoặc mất tập trung iode. Hormone giáp bình thường hoặc tăng nhẹ (phóng thích do mô giáp bị huỷ hoại). TSH bình thường hoặc thấp. Không có kháng thể.

+ Tiến triển: Thường lui bệnh tự nhiên sau 6 tuần, có khi lâu hơn. Cũng có trường hợp gặp suy giáp thoáng qua.

2.3. Viêm tuyến giáp không đau (viêm tuyến giáp im lặng)

Khá thường gặp, nhất là ở phụ nữ sau sinh (5-7% các trường hợp thai nghén).

+ Lâm sàng: Bướu giáp chắc, không đau. Dấu nhiễm độc giáp vừa, không có lồi mắt.

+ Cận lâm sàng: VS bình thường hoặc tăng nhẹ. Hiện diện kháng thể kháng giáp với chuẩn độ thấp. Hormone giáp tăng, TSH giảm. Xạ hình giáp không bắt giữ iode.

+ Tiến triển: Lành tự nhiên sau 2-4 tháng, ít khi chậm hơn. Suy giáp thoáng qua khá thường gặp. Có thể tái phát một nhiễm độc giáp rất lâu sau đó. Bướu giáp có thể tồn tại lâu dài.

+ Ghi chú: Viêm tuyến giáp không đau rất giống với viêm tuyến giáp bán cấp, chỉ khác nhau triệu chứng đau, một điểm khác nữa viêm tuyến giáp im lặng là tự miễn bệnh. Lạm dụng iode có thể gây biểu hiện tương tự, phân biệt dựa vào iode máu, iode niệu bình thường trong viêm giáp im lặng.

2.4. Viêm tuyến giáp lympho (Hashimoto).

Là bệnh tự miễn, trên các đối tượng thuộc nhóm HLA B8 DR3. Thâm nhiễm giáp với lympho và tương bào, với những nang giáp bị phá huỷ bên cạnh những nang giáp tăng sản. Diễn tiến mạn tính có thể dẫn đến suy giáp.

+ Lâm sàng: Bướu giáp lớn lan toả, mật độ chắc, giới hạn rõ, không đau, hạch lân cận không lớn. Biểu hiện bình giáp, có khi nhanh chóng dẫn đến suy giáp (suy giáp ở người trưởng thành + bướu giáp lớn = Hashimoto). Có khi biểu hiện nhiễm độc giáp thoáng qua.

+ Cận lâm sàng: Hiện diện kháng thể kháng thyroglobuline, kháng thể kháng micrososome tuyến giáp, kháng thể kháng peroxydase. Định lượng hormone giáp bình thường hoặc thấp với TSH tăng. Rất hiếm nhưng có thể T3,T4 tăng kèm TSH giảm trong giai đoạn nhiễm độc giáp. Xạ hình giáp có hình lốm đốm không đồng nhất. VS bình thường hoặc tăng nhẹ.

+ Tiến triển: Rất thay đổi, có khi tồn tại bệnh cảnh bướu giáp bình giáp, có khi dẫn đến suy giáp với tuyến giáp teo nhỏ.

+ Lưu ý:

- Hiện diện kháng thể kháng giáp không chỉ riêng Hashimoto, còn có trong bệnh Basedow.

- Tỷ lệ lớn suy giáp ở người lớn kèm teo tuyến giáp có nguyên nhân viêm giáp Hashimoto mà giai đoạn khởi phát đã bị bỏ qua.

- Hashimoto có thể phối hợp với những bệnh khác như suy thượng thận, buồng trứng, đái tháo đường. Hoặc bệnh bạch biến, Biermer; hoặc thương tổn mắt kiểu Basedow (hiếm).

2.5. Viêm tuyến giáp hoá sợi (Riedel)

Bệnh hiếm, chưa rõ nguyên nhân, tiến triển nặng.

+ Lâm sàng: Bướu giáp cứng như đá, ban đầu khu trú, sau lan toàn tuyến giáp. Sự xơ hoá lan rộng đến các cơ ở cổ, cơ quan lân cận gây cảm giác bó chặt cổ, khó nuốt, khó thở. Bệnh có thể phối hợp xơ hoá sau màng bụng, trung thất, sau hốc mắt, tuyến lệ.

+ Cận lâm sàng: T3,T4, TSH bình thường, VS bình thường, độ tập trung iode phóng xạ giảm.

+ Tiến triển: Tử vong không tránh khỏi, điều trị duy nhất là phẫu thuật, nhưng khả năng phẫu thuật rất hạn chế.

Bảng 1: Phân biệt các loại viêm giáp

	Cấp	Bán cấp	Im lặng	Hashimoto	Riedel
Đau	+++	+++	0	0	0
Giáp	Abces	Rất chắc	Chắc	Rất chắc	Cứng như đá

Dấu toàn thân	++	++	0	0	0
FT3, FT4	BT	BT hoặc ↑	BT hoặc ↑	BT hoặc ↓	BT
TSH	BT	BT hoặc ↓	BT hoặc ↓	BT hoặc ↑	BT
Kháng thể	0	0 hoặc +	0 hoặc +	+++	0
VS	↑↑↑	↑↑↑	(hoặc BT	BT	BT
Xạ hình	Vùng lạnh	Không bắt iode	Không bắt iode	Không đồng chất	Vùng lạnh

II.UNG THƯ TUYẾN GIÁP

1.Phân loại.

Ung thư tuyến giáp chiếm tỷ lệ 1% trong số những trường hợp tử vong do ung thư, đây là một nhóm bệnh có tiên lượng rất khác nhau, người ta chia ra:

- Những ung thư biểu mô tế bào tuyến giáp bao gồm:
 - + Ung thư biệt hoá, tiên lượng tốt nếu điều trị đúng, bệnh dễ xuất hiện khi chiếu xạ ở cổ từ tuổi thiếu niên hoặc nhiễm nguyên tử.
 - + Ung thư không biệt hoá tiên lượng rất xấu.
- Những ung thư biểu mô tuỷ, phát triển từ tế bào C của tuyến giáp.
- Cá biệt có lymphoma hoặc ung thư nơi khác di căn đến

1.1. Ung thư tuyến giáp biệt hoá.

Tỷ lệ gặp cao, nhất là ở phụ nữ trẻ, tiên lượng tốt. Đôi khi có khả năng bắt giữ iode, nhưng hiếm khi là u tiết.

1.1.1. K biểu mô nhú (carcinome papillaire)

Chiếm 50% các trường hợp, gặp ở mọi lứa tuổi, nhưng hay gặp ở trẻ em và thanh niên trước 40 tuổi, chiếu xạ vùng cổ là điều kiện thuận lợi gây K biểu mô nhú, K lan rộng theo đường bạch huyết, có khi bệnh được gợi ý ban đầu từ một hạch di căn ở vùng cổ.

Xạ hình u bắt iode kém (vùng “lạnh”).

1.1.2. K biểu mô nang (carcinome folliculaire)

Chiếm dưới 25% các trường hợp, hay gặp ở lứa tuổi 40-60, di căn bằng đường máu đến xương, phổi, gan.

Xạ hình u có thể bắt iode không đều, điểm di căn cũng có thể bắt giữ iode phóng xạ.

1.1.3. K biểu mô tuỷ (carcinome medullaire)

Hoặc chất đệm dạng bột (struma amyloide), hoặc cận nang (parafolliculaire), chiếm dưới 5% các trường hợp, thường gặp sau 50 tuổi, lan rộng bằng đường máu và đường bạch huyết, có khi phối hợp với các u khác như pheochromocytome (Hội chứng Sipple), có thể có tinh gia đình.

Xạ hình u không bắt iode (vùng lạnh). Chẩn đoán dựa vào định lượng calcitonine huyết tương tăng, định lượng sau kích thích với pentagatrine thấy calcitonine tăng rất nhiều. Kháng nguyên biểu mô phôi (ACE) thường tăng.

1.2. Ung thư tuyến giáp không biệt hoá

K biểu mô không biệt hoá, chiếm khoảng 20% các trường hợp, thường xuất hiện sau 50 tuổi, từ một nốt đơn độc lan rất nhanh đến vùng lân cận, gây triệu chứng chèn ép. Diễn tiến nặng nhanh trong vòng vài tháng.

Xạ hình thấy u không bắt iode (nhân lạnh).

Sự phát triển của u bị tác động bởi nồng độ TSH trong máu, U phát triển nhanh khi TSH tăng và ngược lại.

2. Chẩn đoán

Triệu chứng gợi ý K giáp:

+ Phát hiện một nốt ở tuyến giáp thể tích tăng dần, hoặc một nốt đã có từ lâu, gần đây chột tăng thể tích.

+ Dấu hiệu chèn ép cơ quan lân cận (hội chứng trung thất).

+ Hạch cổ hoặc thượng đòn lớn dần, chắc, không đau.

+ Siêu âm giáp giúp phân biệt nang với khối đặc.

+ Xạ hình giáp: Kết quả tùy thuộc loại u, nếu phát hiện nhân “lạnh” cần chọc hút xét nghiệm tế bào học, hoặc sinh thiết xét nghiệm mô học.

3. Tiên lượng

Tỷ lệ sống còn 10 năm khi có điều trị như sau:

+ 80% đối với K biểu mô nhú.

+ 60% đối với K biểu mô nang.

+ Với K biểu mô không biệt hoá tiên lượng rất xấu.

4. Điều trị

Phẫu thuật cắt tuyến giáp một bên, khi còn khu trú, hoặc cắt toàn phần, bóc hạch xâm lấn.

Sau phẫu thuật cho thêm iode phóng xạ với liều điều trị và hormone giáp với liều ức chế.

Đối với K giáp không biệt hoá cần phẫu thuật rộng, iode phóng xạ liều cao, có thể xem xét hoá trị liệu tạm thời.

Đối với K biểu mô tuỷ, sau khi phẫu thuật toàn bộ tuyến giáp, định lượng calcitonine giúp phát hiện mô ung thư còn lại chưa được lấy hết.

ĐÁI THÁO NHẠT

Mục tiêu

1. Nêu được sinh lý về ADH.
2. Nêu được phân loại đái tháo nhạt.
3. Nêu được bệnh học đái tháo nhạt.
4. Nêu được nguyên tắc điều trị đái tháo nhạt
5. Nêu được các loại thuốc điều trị đái tháo nhạt.

Nội dung

I. ĐỊNH NGHĨA

Đái tháo nhạt (ĐTН) là tình trạng bệnh lý do mất khả năng tái hấp thu nước ở ống thận, hậu quả của sự thiếu ADH tương đối hoặc tuyệt đối dẫn đến tiểu nhiều, uống nhiều, nước tiểu có tỉ trọng thấp và uống nhiều, bệnh có thể xảy ra do kém phóng thích ADH (ĐTН trung ương hoặc thần kinh) hoặc do thận đáp ứng kém với ADH (ĐTН thận). Có khoảng 50% trường hợp ĐTН không rõ nguyên nhân.

II. SINH LÝ

ADH (antidiuretic hormone) được tiết ra từ vùng dưới đồi, từ đó đến nơi chứa là thùy sau tuyến yên. ADH tác động lên sự điều hoà nước do điều chỉnh sự tái hấp thu nước ở thận.

ADH ở người còn gọi là arginine-vasopressin (AVP) là một polypeptide có 8 acid amin (octapeptide). Ở lợn arginine được thay bằng lysine (LVP). Đáng chú ý ở trên người LVP còn có thể kích thích tiết ACTH.

Với độ thẩm thấu huyết tương 280mOsm/kg, ADH đo được trong máu là < 2pmol/l (=pg/ml), ADH sẽ tăng lên 10-12pmol/l khi độ thẩm thấu của máu đạt 310mOsm/Kg. Thời gian nửa đời của ADH rất ngắn: 10-20 phút. ADH bị phân hủy nhanh chóng do enzyme ở cơ quan đích chủ yếu ở thận (2/3), số còn lại được phân hủy ở gan (1/3).

Độ thẩm thấu huyết tương = (natri máu +kali máu) x 2 + ure máu + glucose máu.

Tất cả tính bằng đơn vị mM/l. Trị số bình thường: 290-300mOsm/kg

1. Tác dụng sinh lý: Tác dụng chủ yếu của ADH xảy ra ở thận, ADH làm tiết kiệm nước tự do. Thận lọc 120ml nước/phút (hoặc 172 lít/24h). Hơn 85% nước được tái hấp thu bắt buộc ở ống lượn gần cùng với Na⁺, như vậy còn 23,5 lít được tái hấp thu do vai trò của ADH.

Thiếu ADH tuyệt đối chắc chắn sẽ gây mất nước cấp nếu không uống đủ. Tuy nhiên thực tế cho thấy sự tiểu nhiều do thiếu ADH không vượt quá 8-12 lít (1/2 của lượng 23,5 lít lệ thuộc ADH theo lý thuyết).

2. Cơ chế tác dụng

ADH tác dụng thông qua 2 loại thụ thể V1 và V2:

+ Thụ thể V1 làm co cơ trơn mạch máu, kích thích sự tổng hợp prostaglandine và phân hủy glycogène ở gan. Tác động lên thụ thể này làm gia tăng phân hủy phosphatidylinositol gây nên sự huy động calci.

+ Thụ thể V2 chịu trách nhiệm của tác dụng vasopressin trên thận. ADH làm tăng tính thấm nước của lớp thượng bì ống góp. Thiếu ADH sự tái hấp thu nước bị giảm dẫn đến tiểu nhiều. Có ADH thì ngược lại, tính thấm của lớp thượng bì tăng rõ, nước được tái hấp thu. Tác dụng này xảy ra do ADH gắn với thụ thể V2.

Trên tim mạch ADH tác dụng lên thụ thể V1 trên các tiểu động mạch ở ngoại biên làm tăng huyết áp. Tuy nhiên bản thân ADH lại làm chậm nhịp tim, ức chế thần kinh

giao cảm lại làm giảm bớt tác dụng tăng huyết áp. Dù sao tác dụng làm tăng huyết áp có thể nổi bật khi thể tích máu giảm lúc đó ADH huyết tương tăng rất cao.

Về vai trò tác dụng của thụ thể V1, V2 còn có nhiều ý kiến chưa thống nhất. Riêng đối với thụ thể V2 mọi ý kiến đều đồng ý khi kích thích làm tăng tái hấp thu nước.

Với các thụ thể V1 có ý kiến cho rằng V1 có tác dụng làm giảm đáp ứng chống bài niệu của AVP trên thận.

3. Điều hòa sự tiết ADH

Áp lực thẩm thấu và thể tích huyết tương là 2 yếu tố quan trọng nhất.

- Các yếu tố kích thích sự tiết ADH:

+ Yếu tố thần kinh thực vật: xúc cảm, đau, vận động.

+ Các dược chất: acetylcholine, morphine, nicotine.

+ Sức nóng.

+ Các yếu tố thẩm thấu: Truyền dung dịch ưu trương, tăng áp lực thẩm thấu huyết tương, giảm thể tích huyết tương.

- Các yếu tố ức chế sự tiết ADH:

+ Dược chất: Adrenaline, Alcohol.

+ Lạnh.

+ Yếu tố thẩm thấu: Truyền dung dịch nhược trương, giảm áp lực thẩm thấu huyết tương.

+ Tăng thể tích huyết tương.

III BỆNH NGUYÊN ĐÁI THÁO NHẠT

1. ĐTN trung ương (ĐTN thần kinh)

Các thương tổn vùng dưới đồi tuyến yên gây suy tuyến yên có thể là nguyên nhân gây ĐTN, các thương tổn vùng dưới đồi như u sọ hầu (craniopharyngiomas) hoặc các thương tổn khác của thần kinh trung ương do thâm nhiễm, thường dễ dẫn đến ĐTN.

ĐTN cũng có thể do chấn thương, hoặc do các phẫu thuật u dưới đồi, u tuyến yên.

ĐTN do gia đình, là một bệnh hiếm, do di truyền, xảy ra ở tuổi nhỏ.

ĐTN vô căn thường xuất hiện ở cuối tuổi ấu thơ, thanh niên và tuổi trưởng thành, bệnh cảnh cũng thường có sự giảm số lượng sợi thần kinh chứa ADH. Có khoảng 30 -40% các bệnh nhân có kháng thể trực tiếp neuron vùng dưới đồi tiết ADH.

ĐTN do di truyền thường đi kèm với đái tháo đường, teo mắt, điếc, ĐTN với rối loạn men của ADH lưu thông do gia tăng enzyme Vasopressinase xuất hiện lúc mang thai.

2. ĐTN thận

Bệnh xuất hiện do thận không đáp ứng với tác dụng sinh lý của ADH, trong trường hợp này ADH trong máu bình thường hoặc gia tăng.

Các bệnh thận mãn tính, nhất là các bệnh gây tổn thương vùng túy, và các ống góp có thể dẫn đến ĐTN do thận.

Các rối loạn điện giải: Hạ kali máu, tăng Calci máu làm giảm khả năng cô đặc nước tiểu.

Có nhiều loại thuốc góp phần làm xuất hiện bệnh ĐTN do thận như lithium, Demeclocycline, Methoxyflurane, Amphotericin B, Aminoglycosides, Cysplatin, Rifampiciny.

Trong thai kỳ, một aminopeptidase từ nhau thai làm tăng chuyển hoá AVP gây thiếu AVP dẫn đến tiểu nhiều..

3. Uống nhiều tiên phát (thói uống nhiều-potomanie)

Thực chất không phải bệnh ĐTN, bệnh nhân uống nhiều do tâm lý. Lượng nước uống có thể nhiều hơn cả trường hợp ĐTN thật sự. Bệnh thường gặp trên một cơ địa loạn thần, bệnh xuất hiện từ từ sau một sang chấn tâm lý. Phân biệt với ĐTN dựa trên nghiệm pháp nhịn khát.

IV. TRIỆU CHỨNG LÂM SÀNG

Các triệu chứng lâm sàng của ĐTN có thể xuất hiện đột ngột, tiến triển nhanh chóng với 2 triệu chứng tiểu nhiều và uống nhiều.

1. Tiểu nhiều

Là triệu chứng chính của ĐTN, lượng nước tiểu từ 5 -10l/ ngày, có khi lên đến 15 - 20l/ ngày, có khi ít hơn nhưng đặc biệt nước tiểu loãng như nước lã.

2. Khát và uống nhiều

Luôn luôn đi kèm với tiểu nhiều với 3 đặc điểm khát nhiều, không ngừng, không hết khát.

Sự khát nước đánh thức bệnh nhân dậy trong đêm.

Toàn trạng bệnh nhân vẫn tốt, trừ trường hợp ĐTN kèm sự thương tổn làm phá hủy vùng dưới đồi - tuyến yên.

Nếu bệnh nhân không thể uống được (ví dụ hôn mê vì chấn thương sọ não, thuốc mê...) có thể dẫn đến tử vong.

Các trường hợp chấn thương sọ não hoặc phẫu thuật ở đầu có thể làm xuất hiện bệnh cảnh này, cần theo dõi lượng nước tiểu, nồng độ huyết tương và nước tiểu ở bệnh nhân có hôn mê giúp ngăn ngừa thiếu nước trầm trọng, do ĐTN không được chẩn đoán.

Rất hiếm khi ĐTN kèm phá hủy trung tâm khát, làm trầm trọng nhanh chóng bệnh cảnh dẫn đến tử vong.

Các trường hợp hẹp niệu đạo kèm gây thận ứ nước cũng rất hiếm.

V. DẤU SINH HỌC

1. Các xét nghiệm thường quy

- Tỷ trọng nước tiểu sáng sớm lúc đói < 1,005.
- Áp lực thẩm thấu nước tiểu 200 mOsm/kg nước.

Nếu bệnh vẫn uống đầy đủ, thường các xét nghiệm sinh học tỏ ra vẫn bình thường như:

- Công thức máu bình thường, có thể có một thiếu máu nhẹ do loãng máu.
- Điện giải đồ hoàn toàn bình thường (máu)
- Điện giải đồ niệu /24h bình thường

Chẩn đoán xác định phải dựa trên các test động, các test này vừa để chẩn đoán nguồn gốc rối loạn vừa để phân biệt một ĐTN với một uống nhiều do tâm lý (potomanie)

2. Các test động học:

Ở bệnh nhân ĐTN, các test động học nhằm một mặt đánh giá sự hạn chế nước có kích thích tiết ADH không, mặt khác đánh giá số lượng hormone được tiết ra làm giảm ĐTN.

2.1 Nghiệm pháp nhịn khát:

Cần thực hiện ở bệnh viện vì tai biến nguy hiểm có thể xảy ra.

Mục đích xem ADH có khả năng bài tiết hay không.

- Cho bệnh nhân đi tiểu hết nước tiểu, cân bệnh nhân rồi nằm nghỉ.

- Lấy mạch, HA mỗi 15 phút, nước tiểu mỗi 30 phút. Tiếp tục theo dõi chừng nào mà bệnh nhân còn chịu đựng được, không khó chịu.

- Các triệu chứng báo động là: lo lắng, các dấu khởi đầu của mất nước như khô niêm mạc, khát nhiều, mạch nhanh, nhất là HA hạ. Phải ngưng nghiệm pháp khi cân nặng giảm đến 3% trọng lượng cơ thể.

Kết quả

Ở người bình thường:

Lượng nước tiểu giảm < 5ml/ phút

Tỷ trọng nước tiểu (1,020 tăng dần.

Ở bệnh nhân ĐTN:

Lượng nước tiểu lớn hơn 5ml/ phút

Nồng độ thẩm thấu nước tiểu < 200 mosm/kg H₂O

Tỷ trọng 1,001 - 1,005

2.2. Các nghiệm pháp kích thích tiết ADH

Cổ điển có test của Carter và Robbins hoặc test cải tiến của J. Deccourt hoặc test nicotine, mục đích nhằm kích thích tiết ADH dưới tác động của chuyển dịch muối.

Các test hiện nay ít dùng. Hoặc test chuyển dịch muối ưu trương đồng thời định lượng ADH. Ở ĐTN ADH sẽ không tăng (Robertson 1980).

Nói chung các test này hiện nay ít dùng.

3. Các test đặc biệt vừa để chẩn đoán vừa thăm dò điều trị

3.1 Test Chlorothiazide

Bình thường Chlorothiazide là một thuốc lợi tiểu làm mất NaCl. Ở bệnh nhân ĐTN, uống Chlorothiazide lại làm giảm tiểu một cách mâu thuẫn mà không làm âm tính độ thanh thải nước tự do. Cơ chế chưa được hiểu rõ. Có giả thuyết cho rằng ĐTN cải thiện do sự mất muối của thuốc. Test này ngày càng ít dùng.

3.2 Các test điều trị đặc hiệu

Chlorpropamide làm tăng cường hoạt động của ADH ở ống thận.

Clofibrate và Carbamazepine có tác dụng kích thích vùng dưới đồi tăng tiết ADH. Người ta đo độ thải nước tự do trong 24 giờ hoặc trong các mẫu nước tiểu lấy từ 3 thời kỳ (8-14 giờ, 14 giờ - 19 giờ, 19 giờ - 8 giờ) thuốc sẽ làm giảm lượng nước tiểu, và nhất là tăng cô đặc nước tiểu.

Nếu độ thanh thải nước tự do trở về âm tính mới được phép kết luận thuốc có tác dụng tốt.

Các test này có vị trí quan trọng trong việc lựa chọn điều trị lâu dài sau này cho bệnh nhân.

3.3 Dùng tinh chất thùy sau tuyến yên:

Nhằm phân biệt ĐTN do thiếu ADH và ĐTN do thận. Pitressin 5/1000đ/v (5 milliunits) truyền tĩnh mạch chậm trong một giờ hoặc 5 đơn vị vasopressin tannate dầu tiêm bắp sẽ làm giảm ĐTN do thiếu ADH, nhưng không giảm nếu ĐTN do thận đề kháng tác dụng của ADH.

4. Định lượng ADH bằng miễn dịch huỳnh quang

Nồng độ có thể bình thường nhưng không gia tăng trong nghiệm pháp nhịn nước, test tăng muối.

Ở ĐTN do thận, nồng độ ADH căn bản tăng cao.

VI. ĐIỀU TRỊ

1. Thuốc điều trị có cấu trúc giống AVP

1.1. Desmopressine (DDAVP)

1.1.1. Biệt dược

Minirin

1.1.2. Trình bày

Thuốc được trình bày dưới 2 dạng: Dạng xịt mũi, lọ chứa 2,5ml. Dạng chích, 4µg/ml. Bảo quản ở +2° đến +8°C.

1.1.3. Chỉ định

Đây là thuốc được chọn lựa đầu tiên trong điều trị bệnh đái tháo nhạt trung ương. Riêng dạng chích chỉ định cho bệnh nhân đái tháo nhạt trung ương nhưng bệnh nhân không thể dùng dạng xịt do khó chịu hoặc đái tháo nhạt sau phẫu thuật thần kinh hoặc sau chấn thương.

1.1.4. Dược động học

Desmopressine có cấu trúc giống ADH tự nhiên. Tuy nhiên so với ADH tự nhiên desmopressine có tác dụng chống lại sự tiểu tiện (tác dụng lên thụ thể V2) mạnh hơn và kéo dài lâu hơn, nhưng các tác dụng khác lên thụ thể V1 lại ít hơn AVP. Sau khi chích liều 1-4µg TM chỉ 15-30 phút sau là có tác dụng giảm tiểu, tác dụng kéo dài 5-20 giờ tùy theo liều lượng. Với liều cao hơn (0,3-0,4µg/kg cân nặng) thuốc có tác dụng làm tăng yếu tố VIII và yếu tố von Willebrand gấp 3-4 lần nồng độ căn bản. Với liều 0,4µg/kg cân nặng, thuốc có tác dụng giãn mạch, mặt ửng đỏ, huyết áp tâm trương sụt và nhịp tim gia tăng thoáng qua. Bằng đường xịt mũi thuốc chỉ cần cho 2 lần/ngày là đủ.

1.1.5. Liều lượng

Với dạng xịt mũi: Người lớn 0,1-0,2ml (10-20µg). Trẻ em 0,05-0,1ml (5-10µg) ngày 1-2 lần. Thông thường mỗi lọ Minirin chứa 25 lần xịt, mỗi lần xịt chứa 0,1ml tức là 10µg desmopressine.

Với dạng chích: có thể chích TM, bắp hoặc dưới da 1-2lần/ngày. Người lớn: 1-4µg (0,25-1ml). Trẻ em trên 1 tuổi: 0,4-1µg (0,10-0,25ml). Trẻ em từ 1 tuổi trở xuống: 0,2-0,4µg (0,05-0,10ml).

1.1.6. Chống chỉ định

Nhạy cảm với các thành phần của thuốc sử dụng.

Mang thai, cho con bú.

1.1.7. Tương tác thuốc

Dù thuốc ít tác dụng lên thụ thể V1, không ảnh hưởng nhiều lên tim mạch, tuy nhiên khi dùng đồng thời với các thuốc vận mạch khác cũng cần thận trọng.

Tác dụng chống tiểu tiện có thể thay đổi khi dùng chung các thuốc khác:

- Clofibrate, indometacine, carbamazepine, chlorpropamid: tăng tác dụng chống tiểu tiện.

- Glibenclamide: giảm tác dụng chống tiểu tiện.

1.2. Lypressine

1.2.1. Biệt dược, trình bày, dược động học

Diapid, trình bày dưới dạng dung dịch xịt mũi. Lọ 12ml. Bảo quản ở +2° đến +15°. Thuốc tổng hợp có cấu trúc giống AVP có tác dụng kích thích sự tái hấp thu nước ở phần xa của ống thận.

1.2.2. Chỉ định

Điều trị đái tháo nhạt do thiếu ADH do bất kỳ nguyên nhân nào.

1.2.3. Liều lượng, chống chỉ định

Một xịt cho mỗi lỗ mũi, 3-6 lần/ngày, phải cách nhau ít nhất 4 giờ giữa các lần xịt (Mỗi xịt phóng thích 0,12ml dung dịch tức là 6đ/v lypressine. Mỗi lọ xịt được 100 lần). Không dùng cho người suy mạch vành, mẫn cảm với thuốc, gây mê với hallogen, phụ nữ mang thai, cho con bú.

2. Các loại thuốc uống

2.1. Chlorpropamide

2.1.1. Biệt dược, trình bày, dược động học

Dabinese (Pfizer), Diabetoral (Boehring Mannheim), Chloronase (Hoechst) trình bày dưới dạng viên nén, hàm lượng 250mg/viên. Thuốc thuộc nhóm sulfonylurease thế hệ I làm hạ glucose huyết, riêng đối với đái tháo nhạt, ở liều lượng 250-500mg/ngày thuốc làm tăng độ thấm thấu của nước tiểu và làm giảm sự tiểu tiện 25-75% trên các bệnh nhân ĐTN nặng. tuy nhiên thời gian cần để thuốc có tác dụng giảm tiểu rất thay đổi. Thuốc có tác dụng tăng cường hoạt động của ADH trên ống thận. Tác dụng phụ quan trọng là hạ glucose máu.

2.1.2. Chỉ định

Đái tháo đường Typ 2, ĐTN trung ương, có thể dùng phối hợp với DDAVP, ĐTN thận.

2.1.3. Liều lượng, chống chỉ định

250-500mg/ngày. Chống chỉ định trong trường hợp suy gan, suy thận hoặc suy giáp nặng, tiền sử dị ứng với sulfamide, phụ nữ có thai, cho con bú.

2.2. Clofibrate

2.2.1. Biệt dược, trình bày, dược động học

Lipavlon (ICI; Avlon), Atromid (ICI), Clofibril (Negma), Normolipol (Delagrangé)...Trình bày dưới dạng viên, hàm lượng 500mg. Thuốc được biết chủ yếu dùng trong điều trị tăng VLDL, LDL cholesterol, triglyceride, ngoài ra thuốc cũng có tác dụng làm giảm tiểu như chlorpropamide nhưng yếu hơn, cơ chế tác dụng chưa hoàn toàn rõ, thuốc không có tác dụng trên bệnh ĐTN do thận. Đã chứng minh được thuốc làm tăng tiết AVP. Tác dụng phụ gây đau cơ, yếu, tăng men của cơ.

2.2.2. Chỉ định

Tăng cholesterol, tăng triglyceride máu, ĐTN trung ương

2.2.3. Liều lượng, chống chỉ định

500mg 3-4 viên/ngày. Chống chỉ định: suy gan, suy thận

2.3. Carbamazepine

2.3.1. Biệt dược, trình bày, dược động học

Tégrétol hoặc Tegretal (Ciba-Geigy), Biston (Spofa, Tchecoslovaquie), Sirtal (Labaz). Trình bày dưới dạng viên, hàm lượng 200mg. Chỉ định chủ yếu của thuốc là: Động kinh, đau dây thần kinh tam thoa, ngoài ra thuốc cũng có tác dụng góp phần

làm giảm tiểu, cơ chế chưa hoàn toàn rõ, thuốc kích thích tiết ADH. Tác dụng phụ quan trọng là ức chế tuỷ xương.

2.3.2. Chỉ định

Đái tháo nhạt trung ương, động kinh, đau dây thần kinh tam thoa. Do thuốc có nhiều tác dụng phụ vì vậy thuốc chỉ nên chỉ định khi các thuốc khác không dùng được.

2.3.3. Liều lượng, chống chỉ định

100-200mg hai lần mỗi ngày. Chống chỉ định: Dị ứng với thuốc, mang thai (nhất là 3 tháng đầu), suy gan, rối loạn tạo máu, bệnh tăng nhãn áp, ứ đọng nước tiểu, các rối loạn về tim mạch.

2.4. Hydrochlorothiazide

2.4.1. Biệt dược, trình bày, dược động học, chỉ định

Dichlotride (Merck, Sharp, Dohm), Esidrex (Ciba-Geigy)... Trình bày viên 25mg. Thuốc thường được dùng giúp tăng thải muối và nước ở những trường hợp chỉ định thông thường như phù, tăng huyết áp, suy tim... tuy nhiên thuốc có tác dụng giảm tiểu một cách nghịch lý ở tất cả những trường hợp ĐTN, tác dụng này xuất hiện thứ phát sau khi nước tiểu bị loãng ở nhánh lên của quai Henle, cũng như thứ phát sau khi thể tích giảm nhẹ ở ống lượn xa. Với liều lượng tiêu chuẩn, thuốc làm giảm 30-50% lượng nước tiểu ở tất cả các thể ĐTN, do đó thuốc rất hữu ích khi dùng hỗ trợ với các thuốc uống khác trong điều trị ĐTN trung ương cũng như ĐTN do thận

2.4.2. Liều lượng, chống chỉ định

1-5mg/kg/ngày. Không dùng thuốc khi suy thận nặng, phụ nữ mang thai, cho con bú, dị ứng với sulfamide, bệnh gout mạn, hạ Natri, hạ Kali máu.

3. Một số nguyên tắc trong điều trị

3.1. Giáo dục, theo dõi

Giáo dục bệnh nhân chỉ uống nước khi thật sự khát. Theo dõi thấy Natri huyết tương < 130mEq/l xuất hiện ≥ 2 lần xét nghiệm chứng tỏ uống quá nhu cầu thật.

3.2. Thời gian của liệu trình

Đối với ĐTN trung ương trong phần lớn các trường hợp phải điều trị suốt đời, ngay cả những trường hợp nguyên nhân gây bệnh đã được loại bỏ, một số rất ít các trường hợp bệnh có cải thiện đến mức ngưng điều trị, thường không phải do AVP hồi phục sự tăng tiết mà có thể do các yếu tố khác nặng hơn như suy thượng thận, tiết AVP lạc chỗ từ u ác tính, tình trạng mất nước trầm trọng do rối loạn cơ chế khát nước. Tuy nhiên đã có những báo cáo bệnh hồi phục do đó mỗi năm nên thử ngưng điều trị vài ngày để đánh giá sự hồi phục.

3.3. Tích cực tìm nguyên nhân

Cần tích cực tìm hiểu nguyên nhân gây bệnh bằng nhiều phương tiện về chẩn đoán hình ảnh học, các xét nghiệm dịch não tuỷ cũng như những thăm dò về nội tiết vùng dưới đồi, thủy trước tuyến yên ngay cả khi hình ảnh hố yên bình thường.

3.4. Đái tháo nhạt ở người mang thai

Thuốc duy nhất được dùng là DDAVP, liều dùng thường cao hơn một ít so với bệnh nhân ĐTN không mang thai do nhau thai sản xuất vasopressinase, Trong thai kỳ chấp nhận natri máu thấp hơn 5mEq/l so với người ĐTN không mang thai. DDAVP không có tác dụng lên cơ cơ tử cung. Thai kỳ không được dùng các thuốc uống điều trị ĐTN do khả năng gây quái thai.

3.5. Uống nhiều tiên phát

Điều trị chủ yếu giáo dục bệnh nhân. Thuốc an thần kinh không hiệu quả đối với uống nhiều do tâm lý. Hạn chế uống cũng làm bệnh cải thiện nhưng khó thực hiện, thực tế với những bệnh nhân này càng hạn chế uống, càng làm khát nhiều hơn.

Dùng DDAVP làm tiểu ít lại nhưng không tác động gì trên tình trạng uống nhiều do tâm lý, bệnh nhân vẫn tiếp tục uống, do đó luôn luôn dẫn đến ngộ độc nước, hại hơn là lợi, biểu hiện trong 24-48 giờ với hạ Natri máu, nhức đầu, chóng mặt, lo lắng, buồn nôn, nôn, lẫn lộn, co giật, hôn mê, ngay cả tử vong. Cần chẩn đoán chính xác trước khi quyết định điều trị. Nếu cần, thuốc cũng có thể cho vào lúc đi ngủ, cần cân nhắc kỹ liều lượng sao cho thuốc không kéo dài tác dụng đến ngày hôm sau, đó là lúc bệnh nhân lại uống nhiều có thể gây ngộ độc nước.

SUY THUYỀN TRƯỚC TUYẾN YÊN

Mục tiêu

1. Trình bày sơ lược chức năng của tuyến yên
2. Nắm được các nguyên nhân suy thùy trước tuyến yên
3. Triệu chứng lâm sàng của suy thùy trước tuyến yên
4. Trình bày các triệu chứng cận lâm sàng của suy thùy trước tuyến yên

Nội dung

I. ĐẠI CƯƠNG

Tuyến yên là tuyến quan trọng điều chỉnh sự hoạt động của các tuyến nội tiết khác gọi là tuyến tiếp nhận gồm tuyến thượng thận, tuyến giáp, tuyến sinh dục, tuyến vú...

Mặc khác tuyến yên được điều hòa hoạt động bởi vùng dưới đồi.

Một sự thừa hoặc thiếu hormon tuyến yên sẽ biểu hiện lâm sàng học bằng sự tăng hay giảm hoạt động của các tuyến đó, đây là hiện tượng Feed- Back. Tuyến yên có hai thùy chính, thùy trước và thùy sau:

1. *Thùy trước*: Có 3 nhiệm vụ

1.1. Điều chỉnh sự phát triển cơ thể: do STH (Somathormone, Somatotropine, Somatotrope, hoặc GH: Growth hormone) tiết ra từ tế bào ưa acide. Sự tiết STH cũng được điều hòa bởi chất trung gian Somatoméđine hoặc IGF-1 là chất được tiết ra từ gan, ruột, tụy.

1.2. Điều chỉnh sự hoạt động của các tuyến đích: nhờ

- TSH: điều chỉnh hoạt động tuyến của tuyến giáp (thyreotrope).

- ACTH: do tế bào ưa base tiết ra, điều chỉnh hoạt động tuyến thượng thận (corticotrope).

- Hormon sinh dục: LH, FSH (gonadotrope)

FSH: Follicule stimulating hormone, ở nam, phụ trách sự phát triển tinh hoàn, ống sinh tinh và sản xuất tinh trùng. Ở nữ, FSH kích thích nang trứng (De Graaf) phát triển.

LH: Lutéotrophin Hormone, ở nam, có tác dụng dinh dưỡng tế bào Leydig, kích thích bài tiết testosterone. Ở nữ, LH phối hợp với FSH làm nang De Graaf chín và chế tiết estrogène, LH có tác dụng làm rụng trứng và tạo hoàng thể, chế tiết progesterone và estrogène.

- Hormon tiết sữa: PRL (lactotrope): PRL được tiết gia tăng khi có thai, cho con bú, có stress, Tỉ PRL ở nữ tăng cao hơn ở nam gần 50%. Sự điều hòa tiết PRL chủ yếu là do ảnh hưởng kìm hãm của Dopamin. Một số thuốc đối kháng dopaminergique thường được dùng như thuốc tâm thần, thuốc băng dạ dày ruột cũng gây tăng tiết PRL quan trọng.

Bình thường: PRL < 25 ng/ml ở nữ., < 18ng/ml ở nam.

1.3. Tác dụng đến chuyển hóa cơ bản nhất là chuyển hóa đường.

2. *Thùy sau*

Chứa đựng hormon ADH (Vasopressin, Oxytocin), ADH được tiết ra từ vùng dưới đồi (hypothalamus).

II. NGUYÊN NHÂN: Suy tuyến yên: có thể do nhiều nguyên nhân.

1. *Phát triển /Cấu trúc*

- Tổn thương yếu tố chuyển vận

- Loạn sản/bất sản tuyến yên
- Khối thần kinh sọ não bẩm sinh, encephalocele
- Rỗng tuyến yên tiên phát
- Rối loạn hypothalamus bẩm sinh (loạn sản vách ngăn-thị, hội chứng Prader-Willi, h/c Laurence-Moon-Biedl, h/c Kallmann).

2. Chấn thương.

- Phẫu thuật cắt lọc
- Chiếu tia xạ
- Thương tổn ở đầu

3. Khối u

- Adenome tuyến yên
- U ngoài tuyến yên (meningioma, germinoma, ependymoma, glioma)
- Nang Rathke
- U sàn sọ hầu (craniopharyngiome),
- Hypothalamic hamarcoma, gangliocystoma
- Lymphoma, leukemia
- Meningioma

4. Thâm nhiễm/Viêm

- Hemochromatosis
- Viêm tuyến yên tế bào lympho
- Sarcoidosis
- Histiocytosis X.
- Viêm tuyến yên dạng hạt

5. Tổn thương mạch máu

- Thiếu máu tuyến yên
- Liên quan đến thai nghén: nhồi máu trong ĐTĐ, hoại tử tuyến yên sau sinh (Sheehan).
- Bệnh tế bào Sickle
- Viêm động mạch

6. Nhiễm trùng

- Nấm: histoplasmosis
- Ký sinh trùng: Toxoplasmosis
- Lao.
- Pneumocystis carinii

III. LÂM SÀNG

1. Lâm sàng suy thùy trước tuyến yên

Ngược lại với cường chức năng tiên phát của tiền yên, thông thường là cường một loại hormon, trong suy tiền yên thông thường là suy toàn thể. Biểu hiện lâm sàng ưu thế là rối loạn tăng trưởng, dậy thì, rối loạn chức năng sinh dục. Nói chung biểu hiện lâm sàng của suy tiền yên phụ thuộc vào loại hormone tuyến yên bị thiếu hoặc không có.

Thiếu GH là nguyên nhân làm giảm sự phát triển cơ thể.

Thiếu Gonadotropin nguyên nhân của rối loạn kinh nguyệt và vô sinh ở đàn bà và giảm chức năng sinh dục và mất dục tính thứ phát ở nam giới.

Thiếu TSH và ACTH thường phát triển sau một tiến trình suy tuyến yên. Thiếu TSH ở trẻ em sẽ làm chậm phát triển, và có biểu hiện suy giáp ở cả trẻ em và người lớn. Thiếu ACTH sẽ đưa đến suy tuyến thượng thận

Thiếu PRL giảm tiết sữa.

Sau đây là các biểu hiện lâm sàng của suy thùy trước tuyến yên

1.1. Bệnh nhi tính

Tồn tại ở người lớn tuổi, các triệu chứng tinh thần và tình dục của trẻ em, chiều cao của người bệnh phụ thuộc vào tuổi của họ vào lúc bị suy tuyến yên. Nếu phát sinh lúc nhỏ, bệnh nhân sẽ lùn, nếu phát sinh ở tuổi thành niên, chiều cao gần bình thường hoặc bình thường.

1.2. Hội chứng phì sinh dục

- Béo phì mặt trước cổ, gáy không bị.

- Mập ở ngực, bụng và các gốc chi.

- Da mịn và mềm.

- Sinh dục: ở trẻ chậm hoặc không phát triển thể lực, ở thiếu niên không dậy thì, ở người lớn, đàn bà mất kinh, rụng lông, vô sinh. Đàn ông liệt dương, bộ phận sinh dục trẻ con, bộ phận sinh dục phụ nữ ít phát triển.

- Triệu chứng do u chèn.

1.3. Bệnh Simonds

-Nguyên nhân: do suy toàn bộ tuyến yên, chủ yếu là do suy thùy trước. Hội chứng suy nhiều tuyến do giảm hormon thùy trước tuyến yên

-Lâm sàng

+ Dấu chức năng: suy nhược, mỏi mệt, thường buổi chiều mệt nhiều hơn buổi sáng). Rối loạn sinh dục. Thiểu (lipothymie) do giảm HA và giảm đường máu

+ Dấu thực thể: xanh; teo da và phần phụ thuộc; giảm tính chất sinh dục (liệt dương, mất kinh, mãn kinh không có phừng mặt); giảm HA. Dấu hiệu do u tuyến yên chèn: nhức đầu, nhức sau hốc mắt, giới hạn thị trường

- Cận lâm sàng

+ CTM: thiếu máu; Glucose máu giảm; Na⁺ máu giảm, K⁺ máu tăng

+ Suy thyrotrope: T3, T4 giảm, TSH cực nhạy giảm (hoặc bình thường)

+ Suy gonadotrope: Testostérone, Oestradiol giảm, FSH, LH giảm

+ Suy corticotrope: Cortisone, ACTH giảm, test Synacthene (ACTH) dương tính

+ Xét nghiệm phân biệt suy vùng dưới đồi (hypothalamus) hay suy tại tuyến yên: Test TRH, Test LH-RH, LVP, dương tính nếu nguyên nhân suy tại hypothalamus, âm tính nếu nguyên nhân tại tuyến yên.

+ Đo PRL huyết tương.

+ Test TRH: tiêm TM 200 - 400 µg TRH, rồi đo PRL ở thời điểm 0', 30', 60', 120'.

Kết quả bình thường: PRL tăng < 60 ng/ml ở nữ.

< 80 ng/ml ở nam.

1.4. Sheehan: hoại tử tuyến yên sau sinh, triệu chứng nhẹ hơn rất nhiều. Khởi đầu triệu chứng này rất nhanh sau sinh, dấu báo hiệu là không chảy sữa, lông mu không mọc (sau khi cạo), hoặc rụng, không có kinh trở lại, không đổ phừng mặt, không ra

mồ hôi. Các triệu chứng đầy đủ thường xuất hiện sau một thời gian dài với teo da, mất màu da, suy nhược với tất cả dấu chứng suy tiền yên.

1.5. Cận lâm sàng

Chẩn đoán sinh hoá của suy tuyến yên cho thấy các hormone đều ở mức thấp. Ví dụ FT4 thấp với TSH thấp gợi ý là suy giáp thứ phát. Tương tự testosterone thấp mà không có gia tăng gonadotropin gợi ý giảm năng tuyến sinh dục do suy tuyến yên giảm tiết gonadotrophin.

Bảng 1: Tét chẩn đoán suy tuyến yên

Hormon	Tét	Mẫu máu	Diễn giải kết quả
GH	Tét dung nạp insulin: điều hoà insulin (0,05-0,15 U/kg TM)	- Đo Glucose, GH: -30, 0, 30, 60, 120 phút	Glucose <40 mg/dl GH >3µg/L
	GHRH tét: 1 µg/kg TM	- Đo GH: 0, 15, 30, 45, 60, 120 phút	-Đáp ứng bình thường nếu GH >3 µg/L
	Tét L-Arginin 30 g TM trên 30 phút	- Đo GH: 0, 30, 60, 120 phút	-Đáp ứng bình thường nếu GH >3 µg/L
	Tét L-Dopa 500 mg uống	- Đo GH: 0, 30, 60, 120 phút	-Đáp ứng bình thường nếu GH >3 µg/L
Prolactin	Tét TRH: 200-500 µg TM	Đo TSH và PRL	Prolactin BT >2 µg/L và tăng khi Prolactin > 200% liều cơ bản
ACTH	Tét dung nạp Insulin: Insulin thường 0,05-0,15 U/kg TM	Đo glucose và cortisol -30, 0, 30, 60, 90 ph	Glucose <40 mg/dl Cortisol tăng >7-20µg/dl
	Tét CRH: 1 µg/kg TM lúc 8 g	Đo ACTH và cortisol: 0, 15, 30, 60, 90	-ACTH cơ bản tăng 2-4 lần và đạt tối đa 20-100pg/ml Cortisol >20-25 µg/dl
	Tét Metyrapone: Metyrapone 30 mg/kg lúc nửa đêm	Đo 11-deoxycortisol và cortisol lúc 8 giờ	-Cortisol HT < 4 µg/dl đến đáp ứng đầy đủ
	Tét kích thích ACTH: ACTH 1-24 (Cosyntropin) 0,25 mg TB hay TM	Đo cortisol và aldosterone 0, 30, 60'	Đáp ứng cortisol BT >21µg/dl, và đáp ứng aldosterone >4 ng/dl trên cơ bản Cortisol >21 µg/dl
	Tét ACTH liều thấp: ACTH 1-24 (Cosyntropin) 1 mg TM.	Đo cortisol 0, 30, 60'	Cortisol >21 µg/dl
	Tét kích thích ACTH trong 3 ngày: 0,25 mg ACTH 1-24 (Cosyntropin) TM mỗi 8 giờ/ngày		
TSH	Đo FT3, F T4, TSH	Tét cơ bản	FT3, F T4, TSH thấp
	Tét TRH: 200-500 µg TM	Đo TSH, PRL: 0, 20, 60'	TSH tăng >5 mU/l, trừ phi hormon giáp gia tăng
LH, FSH	LH, FSH, testosterone,	Tét cơ bản	LH, FSH tăng ở phụ nữ

	estrogen Tét GnRH: GnRH 100µg TM	Đo LH, FSH 0,30, 60'	mãn kinh. Testosteron thấp khi Lh, FSH thấp. Phần lớn ở người trưởng thành, LH tăng đến 10 IU/l Và LH tăng 2 IU/L. Đáp ứng BT là thay đổi
Nhiều loại hormon	Tét kết hợp tiền tuyến yên: GHRH (1 µg/kg) CRH (1 µg/kg), GnRH (100 µg), TRH (200 µg)	Đo GH, ACTH, cortisol LH, FSH, TSH -30, 0, 15, 30, 60, 90, 120'	Đáp ứng phóng thích hormone riêng rẽ hay kết hợp phải tăng

2. Hội chứng suy thùy sau

2.1. Nguyên nhân: Do thiếu ADH (do viêm tuyến yên tự miễn) hoặc do tổn thương vùng dưới đồi-tuyến yên.

2.2. Biểu hiện lâm sàng: là bệnh đái tháo nhạt

- Triệu chứng lâm sàng: xảy ra thường đột ngột

+ Tiểu nhiều: thể tích nước tiểu 8-10 lít/24 giờ. Trong vài trường hợp, tiểu nhiều có thể đạt tới 15-20 lít hoặc không nhiều lắm, nhưng hình thái nước tiểu rất đặc thù: nhạt giống như nước lã.

+ Uống nhiều: uống nhiều xảy ra sau khi tiểu nhiều, để bù số lượng nước mất đi do tiểu nhiều. Nếu không uống nước, bệnh nhân rất khó chịu, có khi có hiện tượng mất nước cấp: sốt cao, khó thở, buồn nôn, nôn, có khi mê sảng, vì thế uống nhiều trong ĐTN có 3 đặc tính đặc thù: không nhịn được, uống không thấy chán và uống liên tục. Uống cả ngày lẫn đêm, bệnh nhân phải thức dậy vì khát.

Nếu cố gắng không uống nước vẫn đi đái nhiều, nhưng lại chịu ảnh hưởng của tinh chất hậu não thùy, tiêm tinh chất thùy sau tuyến yên, sẽ giảm số lượng nước tiểu (test điều trị bằng ADH) hoặc bằng dDAVP.

Thường không ảnh hưởng thể trạng nhiều

+ Các triệu chứng khác: mạch tăng nhanh, huyết áp hạ

2.3. Cận lâm sàng:

+ Nồng độ thẩm thấu nước tiểu thấp < 200mosm/l

+ Độ thẩm thấu huyết tương tăng

+ Na⁺ máu tăng (> 142mM/l)

+ ADH huyết tương thấp

+ Tỷ trọng nước tiểu thấp < 1,005

+ Protein niệu (-), Glucose niệu (-)

+ Test dDAVP: Tiêm tĩnh mạch 4µg hay 2µg dDAVP (p < 50kg) mỗi 2 giờ, theo dõi mạch, HA, thể tích nước tiểu, độ thẩm thấu nước tiểu. Nếu thể tích nước tiểu giảm và thẩm thấu nước tiểu tăng, Đ.T.N. trung ương hoặc dưới đồi

+ Test hạn chế nước

Nếu thể tích nước tiểu giảm và độ thẩm thấu nước tiểu tăng: uống nhiều tiên phát.

Nếu thể tích nước tiểu và độ thẩm thấu niệu không thay đổi đái tháo nhạt do ADH, sau đó tiêm dDA.V.P, nếu thể tích niệu và độ thẩm thấu không thay đổi thì Đ.T.N. do thận.

CẬN LÂM SÀNG BỔ SUNG

- XQ sọ não để xem hố yên: Hốc xương hàm và trán rộng ra, sọ dày, không đều, nhất là phần ngoài. Hố yên có thể rộng ra, hoặc sâu hơn, các đường vách không rõ, mỏm góc yên bị mỏng đi, có hình mỏm chim.

- Scanner sọ não.

- Đo STH (GH) trong 24 giờ hoặc ngày hoặc đêm mỗi 20 - 60 phút (vì STH được tiết ra theo nhịp điệu ngày đêm).

+ Đo STH niệu /24 giờ.

+ Somatomédine, hoặc IGF huyết tương..

+ Đo STH trong khi làm Test hãm bằng cách cho uống đường (HGPO),

Bình thường STH hoặc GH căn bản là < 5ng/ml, sau nghiệm pháp dung nạp glucose uống, STH < 2ng/ml, nếu là bệnh to các viển cực, thì test hãm suy yếu ≥ 2 ng/ml.

+ Khám thị trường: có giới hạn thị trường.

TĂNG HOẠT VỎ THƯỢNG THẬN

Mục tiêu

1. Trình bày được các xét nghiệm chẩn đoán hội chứng Cushing.
2. Nêu được 5 nguyên nhân chính của cường aldosteron nguyên phát.
3. Mô tả được các xét nghiệm tầm soát và xét nghiệm chẩn đoán cường aldosteron nguyên phát.
4. Mô tả được các biểu hiện lâm sàng của cường vỏ thượng thận sinh dục theo lứa tuổi.
5. Nêu được phương pháp điều trị các thể tăng hoạt vỏ thượng thận: bệnh Cushing, cường aldosteron nguyên phát, cường vỏ thượng thận sinh dục

Nội dung

I. HỘI CHỨNG CUSHING

Sự gia tăng mạn tính hormon glucocorticoid do nhiều nguyên nhân khác nhau gây ra hội chứng Cushing. Nguyên nhân thường gặp nhất của hội chứng Cushing là do thuốc. Các nguyên nhân khác là do rối loạn ở tuyến yên, thượng thận hoặc do sự tiết ACTH lạc chỗ. Danh từ bệnh Cushing để chỉ hội chứng Cushing do tuyến yên tăng tiết ACTH.

1. Sinh lý bệnh

1.1. Bệnh Cushing

Sự tăng tiết ACTH xảy ra từng đợt ngẫu nhiên gây ra sự tăng tiết cortisol không còn tuân theo nhịp điệu trong ngày. 90% trường hợp bệnh Cushing gây ra do u tuyến của tuyến yên.

Sự tiết ACTH không thể bị ức chế được bởi nồng độ glucocorticoid sinh lý, vì thế dù nồng độ glucocorticoid tăng cao, ACTH vẫn tiết ra đưa đến sự tăng tiết glucocorticoid mạn tính, nồng độ ACTH cao cả ngày lẫn đêm, từng đợt.

Ngoài ACTH, u còn có thể tăng tiết β LPH, β endorphin. Sự tiết ACTH và cortisol không tăng thêm khi có stress. Nồng độ cortisol tăng cao cũng ảnh hưởng đến sự tiết TSH, GH và gonadotropin và gây ra những triệu chứng toàn thân.

Trong bệnh Cushing cũng có cả sự tăng tiết androgen từ tuyến thượng thận, DHEA, DHEA sulfat, androstenedion cũng tăng và được chuyển thành dihydrotestosteron ở mô ngoại vi gây các biểu hiện nam hóa ở phụ nữ.

1.2. Hội chứng tiết ACTH lạc chỗ

Do u không thuộc tuyến yên tổng hợp và tiết ra các chất ACTH có đặc tính sinh học, cũng có u tiết β LPH, β endorphin và cả ACTH không có hoạt tính, có thể u tiết ACTH và tiết CRH hoạt tính không rõ. Các u thường gây tiết ACTH lạc chỗ là: ung thư biểu mô tế bào nhỏ ở phổi, u carcinoid ở phổi, u tuyến ức, ruột, tụy, buồng trứng, u tửy thượng thận.

Sự tiết ACTH và cortisol trong trường hợp này thường cao hơn trong bệnh Cushing nhiều và cũng liên tục hơn, tuy nhiên các triệu chứng điển hình của hội chứng Cushing lại ít gặp vì sự tăng tiết cortisol xảy ra nhanh và bệnh nhân kém ăn, ngoài ra còn có các biểu hiện khác của bệnh ác tính.

1.3. U tuyến thượng thận

U tuyến thượng thận tăng tiết cortisol tự phát, tuyến yên sẽ bị ức chế và sự tiết ACTH giảm, do đó phần tuyến thượng thận bình thường bên còn lại sẽ teo. Các nghiệm pháp gây ảnh hưởng lên trục hạ khâu não-tuyến yên như ức chế bằng

dexamethason liều cao hoặc metyparon đều không gây đáp ứng gì trên u tuyến thượng thận.

U tuyến của tuyến thượng thận thường chỉ tiết cortisol.

Ung thư biểu mô tuyến thượng thận tiết nhiều loại hormon thượng thận và cả tiền chất của nó.

2. Lâm sàng

Các triệu chứng đã được mô tả đầy đủ ở phần Triệu chứng học “Hội chứng tăng và giảm hoạt võ thượng thận”: mặt phù trung tâm, thay đổi ở da (da teo, mỏng, dễ bầm máu, vết nứt da), rậm lông, tăng huyết áp, rối loạn sinh dục, rối loạn thần kinh tâm lý, yếu cơ, loãng xương, sỏi thận, khát và tiểu nhiều.

3. Cận lâm sàng

Các xét nghiệm để chẩn đoán hội chứng Cushing.

3.1. Nghiệm pháp ức chế bằng Dexamethason qua đêm kết hợp đo cortisol trong nước tiểu (nghiệm pháp tầm soát)

Uống 1mg dexamethason lúc 23h, 8h sáng hôm sau đo cortisol máu; đồng thời tính lượng nước tiểu 24h và đo lượng cortisol tự do trong đó. Nếu cortisol máu giảm dưới 3µg/dL vào 8h sáng hôm sau là bình thường. Nếu cortisol máu sáng hôm sau giảm hơn 5µg/dL rất khó chẩn đoán là hội chứng Cushing, nếu kết hợp thêm cortisol tự do trong nước tiểu bình thường có thể loại bỏ hội chứng Cushing. Nếu 2 kết quả bất thường có thể chẩn đoán hội chứng Cushing sau khi loại các nguyên nhân làm sai kết quả.

3.2. Đo cortisol tự do trong nước tiểu

Bình thường 90-100 µg trong nước tiểu 24h. Tăng trong hội chứng Cushing.

3.3. Khảo sát sự thay đổi nhịp điệu trong ngày

Trong hội chứng Cushing có sự tăng tiết cortisol cả sáng lẫn chiều, tuy nhiên khó phát hiện tình trạng này vì cả ACTH và cortisol đều thường tiết thành từng đợt. Nếu bệnh nhân không có stress, nồng độ cortisol huyết thanh 7 µg/dL lúc 24h được xem là đặc hiệu cho hội chứng Cushing.

3.4. Nghiệm pháp ức chế bằng dexamethason liều thấp

Ngày đầu hứng nước tiểu 24h, đo cortisol tự do và 17 OH corticosteroid và đo cortisol máu lúc 8h. Ngày thứ hai và thứ ba cho bệnh nhân uống dexamethason 0,5mg mỗi 6h. Ngày thứ ba lượng nước tiểu 24h, đo như trên; 8h sáng ngày thứ tư đo cortisol máu.

Bình thường: 17 OH corticosteroid trong NT 24h < 4mg, cortisol trong NT 24h < 25µg, cortisol máu < 5µg/dL.

II. CƯỜNG ALDOSTERON NGUYÊN PHÁT

1. Nguyên nhân

Có 5 thể bệnh chính:

- U tuyến tiết aldosteron.
- Cường aldosteron vô căn.
- Tăng sản thượng thận nguyên phát 1 bên.
- Cường aldosteron đáp ứng với glucocorticoid.
- Ung thư biểu mô thượng thận tiết aldosteron.

2. Lâm sàng

Triệu chứng lâm sàng không đặc hiệu, bệnh nhân như cảm thấy yếu mệt; nặng hơn gây nhức đầu, hồi hộp, uống nhiều, tiểu nhiều, tiểu đêm và dị cảm. Bệnh nhân thường đến khám vì các triệu chứng của hạ kali máu và tăng huyết áp.

Triệu chứng thực thể: tăng huyết áp từ nhẹ đến nặng, đáy mắt giai đoạn I, II; giảm kali nặng có thể có hạ áp tư thế không kèm tim đập nhanh vì giảm độ cảm nhận của thụ thể áp lực. Khi kiểm máu nặng có thể có triệu chứng như hạ calci máu (Chvostek, Trousseau).

3. Cận lâm sàng

Kali máu giảm trong trường hợp điển hình, Natri máu hơi tăng, rối loạn dung nạp glucose.

4. Chẩn đoán

4.1. Tầm soát

Nên tầm soát cường aldosteron nguyên phát khi có hạ kali máu có kèm tăng huyết áp, và đa số là tăng huyết áp đề kháng điều trị.

4.1.1. Kali máu

Tránh ăn nhiều kali và ngưng thuốc lợi tiểu ít nhất 3 tuần. 20% bệnh nhân có kali máu bình thường hoặc ở giới hạn thấp của bình thường.

4.1.2. Đánh giá hệ thống renin-angiotensin-aldosteron

Đo hoạt tính renin huyết tương bất kỳ (PRA): giảm trong cường aldosteron nguyên phát.

Đo nồng độ aldosteron trong huyết tương (PAC) lúc 8h sáng sau ít nhất 4h nằm nghỉ và ăn đầy đủ muối vào mấy hôm trước.

Nếu PAC/PRA > 30 và PAC > 20 ng/mL: cường aldosteron nguyên phát với độ nhạy 90%, độ đặc hiệu 91%.

4.1.3. Nghiệm pháp Captopril

Uống 25mg Captopril sáng, 2h sau lấy máu thử, bệnh nhân ở tư thế ngồi.

Bình thường: PAC giảm, PRA tăng.

Cường aldosteron nguyên phát: PAC và PRA không đổi. PAC/PRA > 50, PAC > 15 ng/dL.

4.2. Xác định chẩn đoán

Dùng nghiệm pháp ức chế aldosteron bằng NaCl uống hay truyền tĩnh mạch để xác định aldosteron trong nước tiểu và huyết tương không bị ức chế được.

4.2.1. Nghiệm pháp ức chế bằng NaCl uống

Ăn muối liều cao trong 3-4 ngày, bổ sung KCl 40-200mEq/ngày. Ngày sau cùng lấy nước tiểu 24h đo aldosteron, natri, creatinin. Nếu Natri nước tiểu > 200mEq/L và aldosteron nước tiểu > 10-14 μ g thì giúp chẩn đoán xác định.

4.2.2. Nghiệm pháp truyền tĩnh mạch NaCl

Nhịn đói qua đêm, nằm; truyền tĩnh mạch 2L dung dịch NaCl 0,9%. Sau đó đo aldosteron huyết tương (PAC). Chẩn đoán xác định khi PAC > 10 ng/mL.

III. CƯỜNG VỎ THƯỢNG THẬN SINH DỤC

1. Nguyên nhân

1.1. Cường vỏ thượng thận

Tăng sản, u tuyến, ung thư biểu mô.

1.2. Tăng sản thượng thận bẩm sinh do thiếu men

Enzyme hydroxylase P450_{C21}, P450_{C18}, P450_{C17}, P450_{C11β}.

Men 3 β hydroxysteroid dehydrogenase (3β HSD).

2. Lâm sàng

Triệu chứng thay đổi tùy theo bệnh lý khởi đầu từ lúc còn bào thai, sơ sinh, trẻ em hay người lớn. Thường nghĩ đến chẩn đoán cường vỏ thượng thận sinh dục khi có tăng huyết áp, hạ kali máu kết hợp với rậm lông, thiếu kinh, mụn trứng cá và nam hóa.

2.1. Ảnh hưởng từ bào thai

Thai nam: ít triệu chứng, chỉ có phì đại bộ phận sinh dục.

Thai nữ: nam hóa bộ phận sinh dục.

2.2. Ảnh hưởng trên trẻ nhỏ

Sụn tăng trưởng cốt hóa sớm nên trẻ ngưng tăng trưởng chiều cao sớm.

Bé trai: da bìu có nhiều nếp nhăn, sậm màu.

Bé gái: có triệu chứng nam hóa, rậm lông, cơ bắp phát triển; da dày, nhiều mồ hôi, mụn trứng cá; giọng khàn; âm vật lớn.

2.3. Ảnh hưởng tuổi dậy thì

Trẻ nam: dậy thì sớm, mọc lông mu, dương vật lớn nhưng tinh hoàn nhỏ, không có tinh trùng và hoạt động phóng tinh.

Trẻ nữ: vú không phát triển, tử cung nhỏ, buồng trứng nhỏ, không có kinh.

2.4. Ảnh hưởng trên người lớn

Nam giới: không có triệu chứng đặc hiệu.

Nữ giới: triệu chứng thay đổi từ giảm nữ tính với kinh thưa, ít hoặc tắt kinh. Vú teo, vô sinh (không rụng trứng). Nếu nặng sẽ có triệu chứng nam hóa: mọc râu mép, cằm; lông nhiều hơn ở tay, bộ phận sinh dục; da nhờn, giọng khàn; âm vật lớn, môi lớn phì đại.

3. Cận lâm sàng

- 17-cetosteroid trong nước tiểu 24h tăng. Nam > 20mg/24h (bình thường < 5mg); nữ > 14 mg/24h (bình thường < 3mg).

- Dehydroepiandrosteron sulfat trong huyết tương và trong nước tiểu tăng.

- Testosteron trong huyết tương và trong nước tiểu tăng.

IV. ĐIỀU TRỊ

1. Cushing

1.1. Điều trị bệnh Cushing

1.1.1. Phẫu thuật

Phương pháp điều trị bệnh Cushing tốt nhất là phẫu thuật. Đối với phẫu thuật viên có tay nghề cao, vi phẫu thuật tuyến yên bằng đường tiếp cận xuyên qua xương bướm đạt thành công đến 80%, tử vong hiếm, tai biến khoảng 2%.

1.1.2. Xạ trị

Chiếu xạ với các hạt nặng có tỉ lệ thành công 80% nhưng đòi hỏi kỹ thuật rất cao nên không được áp dụng rộng rãi. Xạ trị theo kiểu cũ chỉ thành công 15-20%. Trước kia để điều trị bệnh Cushing ta hay dùng phương pháp cắt bỏ tuyến thượng thận 2 bên nhưng phương pháp này chỉ dùng khi phương pháp trên không thành công vì nó kém hiệu quả và có thể đưa đến hội chứng Nelson (u tuyến của tuyến yên tăng thể tích sau khi cắt tuyến thượng thận 2 bên).

1.1.3. Các thuốc ức chế tiết cortisol

- Ketoconazol được sử dụng nhiều, có tác dụng trên hầu hết bệnh nhân, ít tác dụng phụ. Liều hiệu quả 400-500mg/ngày chia 2 lần uống. Thuốc có thể gây độc cho gan nhưng ít khi nặng.
- Metyparon 2g/ngày cùng với Aminoglutethimide 1g/ngày (uống chia 4 lần). Hai thuốc này đắt, có thể làm rối loạn tiêu hóa và làm tăng ACTH sau khi dùng lâu.
- Mitotan 3-6 g/ngày. Đáp ứng chậm sau hàng tuần, hàng tháng; có thể gây buồn nôn, nôn, tiêu chảy, buồn ngủ, mẩn đỏ da, suy thượng thận.
- Reserpin, Bromocriptin, Cyproheptadin, Valproat natri trước đây cũng được dùng để ức chế ACTH nhưng chỉ một số ít bệnh nhân đáp ứng.

1.2. U tiết ACTH lạc chỗ

Điều trị tận gốc là cắt bỏ u, nếu u ác tính và đã di căn xa không thể mổ được thì dùng các thuốc kể trên để ngăn sự gia tăng cortisol.

1.3. U tuyến thượng thận

Chủ yếu là phẫu thuật. Trường hợp K biểu mô tuyến thượng thận, nếu còn sót lại sau mổ thì dùng Mitotan để ức chế sự tổng hợp cortisol.

2. Cường Aldosteron nguyên phát

2.1. U tuyến tiết aldosteron

Cắt bỏ thượng thận 1 bên nơi có u tuyến.

Cần điều trị tình trạng hạ kali máu trước phẫu thuật bằng Spironolacton.

Tốt hơn là cắt bỏ thượng thận qua nội soi.

2.2. Tăng sản thượng thận nguyên phát một bên

Cũng đáp ứng tốt với điều trị phẫu thuật như trường hợp u tuyến.

2.3. Cường aldosteron vô căn

Tăng huyết áp không giảm sau điều trị phẫu thuật tuy hạ kali máu có thể cải thiện, do đó phương pháp điều trị thích hợp trong trường hợp này là nội khoa:

- Ăn nhạt < 100 mEq Na⁺ mỗi ngày.
- Giữ cân nặng lý tưởng, cử rượu, tập thể dục đều đặn.
- Spironolacton: điều trị tăng huyết áp, liều đầu 200-300 mg/ngày; giảm dần đến 100 mg/ngày khi huyết áp và kali máu cải thiện.
- Amiloride cũng có hiệu quả nếu bệnh nhân không dung nạp Spironolacton.

Nếu huyết áp không giảm sau khi dùng liều đầy đủ, có thể dùng thêm thuốc ức chế calci, ức chế men chuyển hoặc lợi tiểu.

2.4. Cường aldosteron đáp ứng với corticoid

Glucocorticoid với thay đổi liều từ liều sinh lý đến liều dược lý có thể kiểm soát được huyết áp và tình trạng hạ kali. Tuy nhiên Spironolacton cũng có hiệu quả tương tự và về lâu dài an toàn hơn glucocorticoid.

2.5. K biểu mô thượng thận tiết aldosteron

- Điều trị phẫu thuật. Nếu sau phẫu thuật còn sót lại tổ chức K thì điều trị bằng Mitotan.
- Nếu u tiết cortisol có thể dùng Ketoconazol.
- Nếu u tiết quá nhiều aldosteron có thể dùng Spironolacton.

3. Cường vỏ thượng thận sinh dục

3.1. K biểu mô thượng thận

Phẫu thuật. Nếu không thực hiện được thì dùng Mitotan.

3.2. Tăng sản tuyến thượng thận

Hydrocortison liều gấp 1-1,5 lần lượng hydrocortison tiết ra mỗi ngày (10-13mg) cho mỗi mét vuông cơ thể. Hoặc có thể ước lượng 10-26 mg Hydrocortison/ngày; hoặc Dexamethason 0,5-1 mg/ngày.

Liều được chỉnh theo 17-cetosteroid trong nước tiểu, DHEA trong huyết tương và nồng độ các tiền chất của cortisol.

Nếu có triệu chứng mất muối: Syncortyl 1 mg/kg tiêm bắp hoặc liều duy trì 9 α -Fluorohydrocortison 25-50 μ g/ngày.