

**BỘ Y TẾ
BỆNH VIỆN BẠCH MAI**

NỘI TIẾT CƠ BẢN

(GIÁO TRÌNH ĐÀO TẠO SAU ĐẠI HỌC)

Hà Nội - 2013

LỜI GIỚI THIỆU

Trong lịch sử hơn 100 năm xây dựng và phát triển, Bệnh viện Bạch Mai luôn là cơ sở đào tạo lớn nhất của Trường Đại học Y Hà Nội và cũng là địa chỉ tin cậy của hàng triệu người dân Việt Nam khi họ cần được chăm sóc sức khoẻ. Cùng đó, Bệnh viện đã nỗ lực hỗ trợ các bệnh viện tuyến trước thông qua công tác đào tạo, chỉ đạo tuyến, tăng cường cán bộ y tế về cơ sở và đặc biệt triển khai mô hình bệnh viện vệ tinh.

Song song với Đề án “Xây dựng một số Bệnh viện vệ tinh của Bệnh viện Bạch Mai” được triển khai từ tháng 8/2009 theo Quyết định số 2741/QĐ-BYT ngày 30/7/2009, Bộ trưởng Bộ Y tế đã giao cho Bệnh viện Bạch Mai nhiệm vụ Đào tạo bác sĩ chuyên khoa cấp I, cấp II, Nội trú bệnh viện với mục đích nâng cao năng lực chuyên môn cho cán bộ y tế và tăng cường chất lượng dịch vụ khám chữa một cách bền vững.

Một trong các mục tiêu ưu tiên của công tác đào tạo là chuẩn hoá hoạt động đào tạo, chỉ đạo tuyến thông qua áp dụng hệ thống quản lý chất lượng theo tiêu chuẩn quốc tế ISO 9001:2008; đặc biệt là biên soạn, chuẩn hoá các chương trình, tài liệu đào tạo về các lĩnh vực lâm sàng và cận lâm sàng. Các chương trình và tài liệu đào tạo đã được phê duyệt bởi Hội đồng Khoa học của Bộ Y tế để áp dụng rộng rãi trong các cơ sở đào tạo y học. Đến nay gần 100 khung chương trình, tài liệu đào tạo đã được biên soạn, chuẩn hóa.

Sách “*Nội tiết cơ bản*” được các Giáo sư, Tiến sỹ, Bác sỹ đang công tác tại Bệnh viện Bạch Mai biên soạn trên cơ sở chương trình đào tạo đã được Hội đồng Khoa học Bộ Y tế thẩm định và phê duyệt, theo phương châm: kiến thức cơ bản, hệ thống; nội dung chính xác, khoa học; cập nhật các tiến bộ khoa học, kỹ thuật hiện đại và thực tiễn của Việt Nam.

Bệnh viện Bạch Mai xin chân thành cảm ơn các tác giả đã dành nhiều công sức hoàn thành cuốn sách; xin cảm ơn các Giáo sư, Tiến sỹ trong Hội đồng khoa học đã đọc phản biện, nhận xét và góp nhiều ý kiến quý báu cho việc hoàn thiện cuốn sách này.

Chúng tôi mong nhận được nhiều ý kiến đóng góp của đồng nghiệp, các học viên và độc giả để cuốn sách được hoàn chỉnh hơn trong lần xuất bản sau.

Xin trân trọng cảm ơn!

PGS. TS. NGUYỄN QUỐC ANH
GIÁM ĐỐC BỆNH VIỆN BẠCH MAI

LỜI NÓI ĐẦU

Trong vòng 20 năm trở lại đây, chúng ta đã và đang chứng kiến sự gia tăng với tốc độ đáng lo ngại của bệnh đái tháo đường. Tỷ lệ mắc đái tháo đường ở Việt Nam năm 2012, theo kết quả điều tra dịch tễ của Bệnh viện Nội tiết, là 5,7%. Mặc dù kết quả các thử nghiệm lâm sàng và sự ra đời các loại thuốc viên cũng như các loại insulin mới đã giúp kiểm soát đường huyết tốt hơn nhưng mục đích cuối cùng là làm giảm tỷ lệ tử vong và biến chứng thì vẫn chưa đạt được, thậm chí đôi khi điều trị quá tích cực lại làm tăng cao tỷ lệ bị hạ đường huyết, dẫn đến các biến cố tim mạch nhiều hơn.

Bên cạnh sự thường gặp của bệnh đái tháo đường và các biến chứng của bệnh, trong thực hành lâm sàng, các thầy thuốc chuyên khoa nội chung và nội tiết còn thường xuyên phải thăm khám và điều trị cho các bệnh nhân mắc các bệnh nội tiết điển hình như bệnh bướu nhân tuyến giáp, hội chứng Cushing và suy thượng thận do lạm dụng Corticoid... Để có được chẩn đoán sớm và thái độ xử trí chính xác là hết sức khó khăn khi nhiều bệnh viện không làm được các xét nghiệm hormone và không có các phương tiện chẩn đoán hình ảnh hiện đại.

Trong hoàn cảnh đó, việc tự trang bị cho mình những kiến thức cơ bản và học hỏi các kinh nghiệm lâm sàng từ các thầy thuốc chuyên khoa sẽ giúp ích rất nhiều cho các Bác sỹ tuyến tỉnh, huyện trong công tác chuyên môn hàng ngày. Với trách nhiệm của một trung tâm đầu ngành, Khoa Nội tiết – Đái tháo đường, Bệnh viện Bạch Mai đã biên soạn cuốn sách “Nội tiết cơ bản” nhằm cung cấp những kiến thức cơ bản và chia sẻ những kinh nghiệm quý báu về chẩn đoán và điều trị bệnh đái tháo đường và các bệnh nội tiết thường gặp cho các thầy thuốc thực hành. Mặc dù đã có nhiều cố gắng nhưng chắc chắn cuốn sách vẫn còn những thiếu sót, chúng tôi rất mong nhận được sự đóng góp ý kiến của các đồng nghiệp.

Xin trân trọng cảm ơn!

PGS.TS. Nguyễn Khoa Diệu Vân
Trưởng khoa Nội tiết & Đái tháo đường

BAN BIÊN SOẠN

Chủ biên: PGS.TS. NGUYỄN QUỐC ANH

Giám đốc Bệnh viện Bạch Mai

PGS.TS. NGUYỄN KHOA ĐIỀU VÂN

Trưởng khoa Nội tiết & Đái tháo đường

Các thành viên tham gia biên soạn:

1. PGS.TS. NGUYỄN KHOA ĐIỀU VÂN
2. ThS. NGUYỄN QUANG BẢY
3. BSCKII. NGUYỄN PHƯƠNG MAI
4. ThS. TRỊNH NGỌC ANH
5. BS. PHẠM THU HÀ
6. ThS. NGUYỄN THỊ THỰC HIỀN
7. ThS. HOÀNG TIẾN HÙNG
8. ThS. LÊ BÁ NGỌC
9. ThS. ĐÀO ĐỨC PHONG
10. ThS. PHAN THỊ MINH TÂM
11. ThS. HÀ LƯƠNG YÊN
12. ThS. HOÀNG THỊ LIÊN PHƯƠNG
13. ThS. BÙI PHƯƠNG THẢO
14. ThS. LÊ THỊ TÂM

Thư ký biên soạn:

1. ThS. VŨ TRÍ TIỀN
Phó Giám đốc Trung tâm đào tạo và Chỉ đạo tuyến
2. ThS. LÊ THỊ TÂM
Khoa Nội tiết và Đái tháo đường
3. BS. NGUYỄN PHƯƠNG ANH
Khoa Nội tiết và Đái tháo đường

CHAPTER 1

The first chapter of the book is devoted to the study of the properties of the function $f(x)$ defined by the equation $f(x) = \int_0^x f(t) dt$. It is shown that $f(x)$ is a constant function, and its value is determined by the initial condition $f(0) = 1$.

In the second chapter, we consider the problem of finding the maximum and minimum values of a function $f(x)$ on a closed interval $[a, b]$. It is shown that the extreme values of $f(x)$ are attained at the endpoints of the interval or at the points where the derivative of $f(x)$ is zero. The method of Lagrange multipliers is also discussed for finding the extreme values of a function subject to constraints.

The third chapter is devoted to the study of the properties of the function $f(x) = \sin x$. It is shown that $f(x)$ is a periodic function with period 2π , and its range is the interval $[-1, 1]$. The properties of the function $f(x) = \cos x$ are also studied, and it is shown that $f(x)$ is a periodic function with period 2π , and its range is the interval $[-1, 1]$.

MỤC LỤC

1	Đái tháo đường	<i>PGS. TS. Nguyễn Khoa Diệu Vân</i>	1
2	Biến chứng hôn mê do tăng áp lực thẩm thấu	<i>ThS. Lê Bá Ngọc</i>	20
3	Biến chứng hôn mê toan xê tôn do đái tháo đường	<i>ThS. Trịnh Ngọc Anh</i>	28
4	Biến chứng hạ đường huyết do đái tháo đường	<i>ThS. Hà Lương Yên</i>	37
5	Biến chứng mạch máu nhỏ của đái tháo đường	<i>ThS. Đào Đức Phong</i>	43
6	Biến chứng mạch máu lớn của đái tháo đường	<i>ThS. Hoàng Thị Liên Phương</i>	52
7	Đái tháo đường thai kỳ	<i>ThS. Lê Thị Tâm</i>	60
8	Bệnh Basedow	<i>ThS. Phan Thị Minh Tâm</i>	72
9	Viêm tuyến giáp	<i>ThS. Nguyễn Thị Thục Hiền</i>	82
10	Bướu nhân tuyến giáp	<i>BS. Phạm Thu Hà</i>	90
11	Suy giáp	<i>ThS. Hoàng Tiến Hưng</i>	102
12	Ung thư tuyến giáp	<i>ThS. Nguyễn Quang Bảy</i>	110
13	Các u tuyến thượng thận thường gặp	<i>BSCCKII. Nguyễn Phương Mai</i>	118
14	Suy thượng thận	<i>ThS. Hoàng Liên Phương</i>	126
15	Chẩn đoán và điều trị bệnh u tuyến yên	<i>ThS. Bùi Phương Thảo</i>	136

TỪ VIẾT TẮT

ALTT	Áp lực thẩm thấu
BC	Biến chứng
BN	Bệnh nhân
ĐTĐ	Đái tháo đường
HĐH	Hạ đường huyết
TXT	Toan xê tôn

QUESTION

1. $\frac{1}{2} \times \frac{3}{4} = ?$

2. $\frac{2}{3} \times \frac{5}{6} = ?$

3. $\frac{3}{4} \times \frac{7}{8} = ?$

4. $\frac{4}{5} \times \frac{9}{10} = ?$

5. $\frac{5}{6} \times \frac{11}{12} = ?$

6. $\frac{6}{7} \times \frac{13}{14} = ?$

7. $\frac{7}{8} \times \frac{15}{16} = ?$

8. $\frac{8}{9} \times \frac{17}{18} = ?$

9. $\frac{9}{10} \times \frac{19}{20} = ?$

10. $\frac{10}{11} \times \frac{21}{22} = ?$

11. $\frac{11}{12} \times \frac{23}{24} = ?$

12. $\frac{12}{13} \times \frac{25}{26} = ?$

Bài 1

ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

Mục tiêu

1. Trình bày được các triệu chứng, phân loại của bệnh đái tháo đường.
2. Trình bày được tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh đái tháo đường.
3. Trình bày được các phương pháp điều trị bệnh đái tháo đường.

1. ĐỊNH NGHĨA

Đái tháo đường (ĐTĐ) là tình trạng tăng đường máu (DM) mạn tính đặc trưng bởi rối loạn chuyển hoá carbonhydrat, lipid và protid kết hợp với giảm tuyệt đối hoặc tương đối tác dụng của insulin và/hoặc tiết insulin.

2. DỊCH TỄ

– **Thế giới:** Theo công bố của Tổ chức Y Tế thế giới, năm 1985 toàn thế giới có 30 triệu người mắc ĐTĐ, năm 2000 là 150 triệu và ước tính đến năm 2025 có khoảng 333 triệu người bị ĐTĐ. ĐTĐ được coi là một trong 3 bệnh có tốc độ gia tăng nhanh nhất thế giới.

– **Việt Nam:** Qua điều tra tại một số thành phố lớn thấy tỉ lệ mắc bệnh ĐTĐ là khá cao và cũng đang gia tăng nhanh chóng. Tại Hà Nội, điều tra năm 1991 phát hiện tỉ lệ mắc ĐTĐ trong dân số trên 15 tuổi là 1,1% thì đến năm 2000 tỉ lệ này tăng lên 2,4%, đặc biệt có nhiều vùng tỉ lệ mắc ĐTĐ là trên 3%. Tại Thành phố Hồ Chí Minh, tỉ lệ mắc ĐTĐ ở thời điểm năm 1993 là 2,52% dân số.

3. PHÂN LOẠI

3.1. ĐTĐ týp 1: Tế bào β bị phá huỷ, thường dẫn tới thiếu insulin hoàn toàn.

– ĐTĐ týp 1 do bệnh tự miễn dịch: Các tế bào β tuyến tụy bị phá huỷ bởi chất trung gian miễn dịch, sự phá huỷ này có thể nhanh hoặc chậm. Dạng phá huỷ nhanh thường xảy ra ở trẻ em nhưng cũng có thể gặp ở người lớn. Dạng phá huỷ chậm hay gặp ở người lớn, gọi là ĐTĐ tự miễn dịch tiềm tàng ở người lớn (LADA: latent autoimmune diabetes in adults).

– ĐTĐ týp 1 vô căn, không thấy căn nguyên tự miễn dịch.

3.2. ĐTD týp 2

– ĐTD týp 2 trước đây được gọi là ĐTD không phụ thuộc insulin, ĐTD ở người lớn. Đặc trưng của ĐTD týp 2 là kháng insulin đi kèm với thiếu hụt insulin tương đối. Trong phần lớn thời gian bị bệnh, những bệnh nhân ĐTD týp 2 không cần insulin cho điều trị sinh tồn. Căn nguyên của ĐTD týp 2 còn chưa biết rõ.

3.3. Các loại ĐTD khác

- *Thiếu hụt di truyền chức năng tế bào β*
- *Thiếu hụt di truyền về tác động của insulin.*
- *Bệnh tuyến tụy ngoại tiết:* viêm tụy mạn, xơ sỏi tụy, chấn thương tụy, cắt tụy toàn bộ, ung thư tụy, xơ nang tụy.
- *ĐTD thứ phát sau các bệnh nội tiết:* bệnh to đầu chi (Acromegaly), hội chứng Cushing, cường giáp, u tủy thượng thận (Pheochromocytoma), u tế bào tiết glucagon...
- *ĐTD do thuốc hoặc hoá chất:* Glucocorticoid, hormon tuyến giáp, Vacor, acid nicotinic, diazoxide, thiazide, interferon...
- *Nhiễm khuẩn:* virus sởi, quai bị, Cytomegalovirus
- *Một số hội chứng di truyền kết hợp với bệnh ĐTD:* Hội chứng Down, Klinefelter, Turner, Wolfram.
- *Đái tháo đường thai kỳ:* ĐTD được phát hiện lần đầu tiên trong thời kỳ mang thai (loại trừ các trường hợp ĐTD đã được chẩn đoán từ trước khi có thai).

4. LÂM SÀNG

Các triệu chứng phụ thuộc vào mức độ thiếu insulin, giai đoạn đầu thường không rõ ràng. Các triệu chứng lâm sàng xuất hiện rầm rộ ở các bệnh nhân ĐTD týp 1, các bệnh nhân ĐTD týp 2 thường được phát hiện tình cờ khi đi khám bệnh hoặc khi phải nhập viện vì các biến chứng cấp hoặc mạn tính của ĐTD.

- Mệt mỏi, gầy sút có thể kéo dài trong nhiều tháng.
- Đái nhiều (do nguyên nhân thẩm thấu), gây khát và uống nhiều. Có thể có dấu hiệu mất nước.

- Có thể chán ăn (thường ở ĐTĐ típ 1 hoặc khi đã có biến chứng thần kinh tự động của hệ tiêu hoá) hoặc có cảm giác đói nhiều, ăn nhiều (giai đoạn tăng insulin máu ở bệnh nhân ĐTĐ típ 2).
- Da hay bị ngứa và dễ bị nhiễm trùng, lâu liền vết thương.
- Giảm thị lực.
- Chuột rút vào ban đêm, tê bì chân tay.
- Giảm tinh dục, liệt dương, rối loạn kinh nguyệt.
- Ở người già có tình trạng lú lẫn, chóng mặt, ngã (do mất nước).

5. XÉT NGHIỆM

- **Đường huyết** : có giá trị nhất vì cho phép chẩn đoán xác định bệnh.
- **Đường niệu**: không có giá trị chẩn đoán bệnh,
- **Lipide máu**: cholesterol toàn phần, triglycerid, HDL-C và LDL-C. Bệnh nhân ĐTĐ thường có tăng triglycerid và giảm HDL-C.
- **HbA1c**: đánh giá tình trạng đường huyết trong 3 tháng gần đây.
- **Fructosamin**: cho biết đường huyết trung bình trong 2 tuần gần đây.
- **Peptid-C**: được tạo ra trong quá trình chuyển proinsulin thành insulin nên cho phép đánh giá chức năng tế bào β tụy.
- **Creatinin máu, urê máu**.
- **Protein niệu hoặc microalbumin niệu**.

6. CHẨN ĐOÁN

6.1. Chẩn đoán xác định

Tiêu chuẩn chẩn đoán ĐTĐ theo ADA (Hiệp hội ĐTĐ Mỹ) năm 2010:
chẩn đoán ĐTĐ khi có 1 trong các tiêu chuẩn dưới đây:

1. Đường huyết tương bất kỳ $\geq 11,1$ mmol/l kèm theo các triệu chứng của tăng đường huyết (khát nhiều, tiểu nhiều, ăn nhiều, gầy sút).
2. Đường huyết tương lúc đói (nhịn ăn > 8 giờ) ≥ 7 mmol/l trong 2 buổi sáng khác nhau.
3. Đường huyết tương 2 giờ sau khi uống 75g glucose $\geq 11,1$ mmol/l.
4. HbA1c (định lượng bằng phương pháp sắc ký lỏng) $\geq 6,5\%$.

Nghiệm pháp tăng đường huyết (theo Tổ chức Y Tế thế giới)

– Điều kiện tiến hành nghiệm pháp

- + Nhịn đói 8 - 14 giờ (6 giờ tối → 7 giờ sáng).
- + 3 ngày trước khi làm nghiệm pháp: khẩu phần ăn giàu carbonhydrat (150g - 200g/ngày).
- + Không tiến hành nghiệm pháp khi đang bị bệnh cấp tính, suy dinh dưỡng, chấn thương tâm lý.
- + Không tiến hành nghiệm pháp khi đang dùng thuốc: corticoid, thiazid, phenyltoin, thuốc ngừa thai.
- + Không vận động quá sức trước và trong khi làm nghiệm pháp.

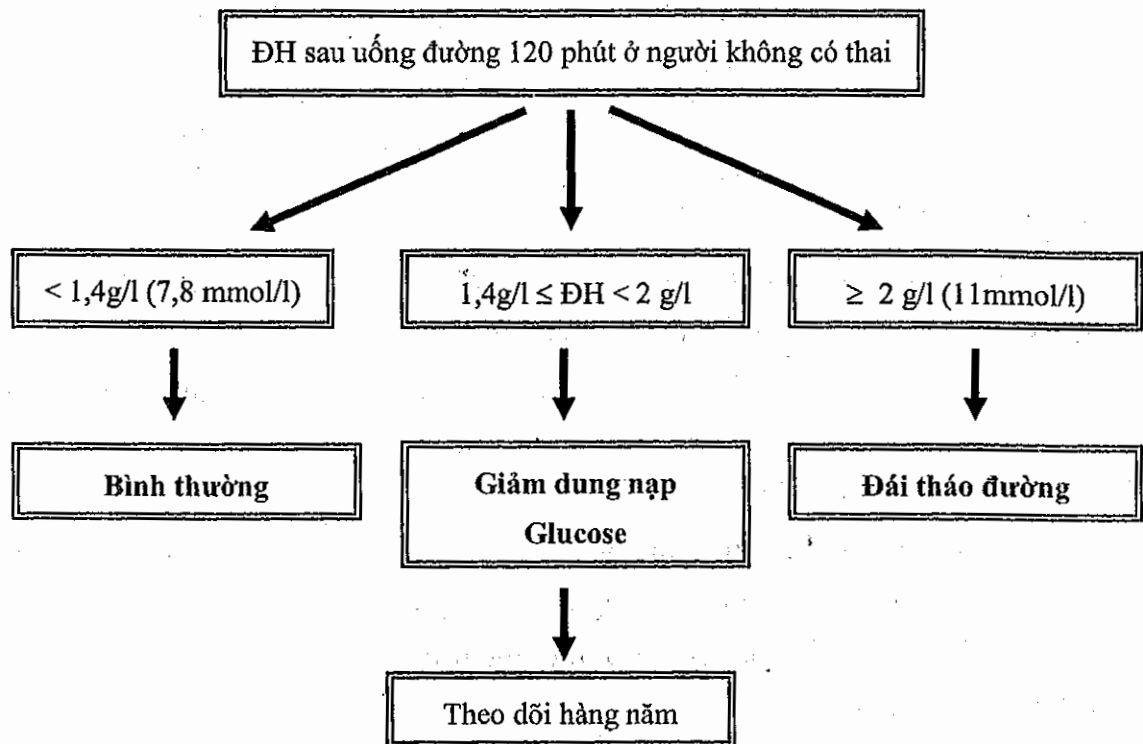
– Chỉ định

- + Rối loạn đường huyết lúc đói (đường huyết đói > 5,6mmol/l)
- + Đường huyết đói bình thường kèm các yếu tố nguy cơ:
 - Béo dạng nam.
 - Tiền sử gia đình có người bị ĐTĐ.
 - Tiền sử đẻ con to > 4 kg.
 - Rối loạn lipid máu (tăng Triglycerid hoặc tăng hỗn hợp).
 - Biểu hiện lâm sàng như các biến chứng mạn tính.
 - Sử dụng thuốc tránh thai.
 - Đường huyết đói bình thường nhưng có đường niệu.

– Phương pháp tiến hành

- + Uống 75g glucose hoà loãng trong 250 - 300 ml nước lọc, uống trong 5 phút.
- + Xét nghiệm đường huyết ở các thời điểm: đói và 120 phút đối với người nghi ngờ ĐTĐ (phụ nữ không mang thai).

– Phương pháp đánh giá



6.2. Chẩn đoán thể ĐTĐ

6.2.1. Đái tháo đường típ 1

6.2.1.1. Sinh lý bệnh

- Giả thuyết về bệnh lý tự miễn dịch được nhiều người quan tâm.
- Cơ địa (yếu tố HLADR₃ - D.R₄).

6.2.1.2. Đặc điểm

- Bắt đầu < 30 tuổi
- Triệu chứng lâm sàng rõ rệt.
- Thể trạng trung bình hoặc gầy.
- Tiền sử gia đình: có người bị đái tháo đường và/hoặc các bệnh lý tự miễn dịch khác.
- Có bệnh lý tự miễn dịch phối hợp.
- Xét nghiệm:
 - + HLADR₃ - DR₄(+)
 - + KT kháng đảo tụy (++)

- + Định lượng insulin máu thấp.
- + Test Glucagon (6 phút sau tiêm, peptid-C < 0,3 nmol/l).
- Điều trị bằng các thuốc viên hạ đường huyết không có tác dụng.
- Biến chứng cấp tính hay gặp: hôn mê nhiễm toan Xê tôn.

6.2.2. Đái tháo đường týp 2

6.2.2.1. Sinh lý bệnh

Có 2 yếu tố cơ bản trong sinh lý bệnh của đái tháo đường týp 2, đó là sự đề kháng insulin và rối loạn tiết insulin.

- Rối loạn tiết insulin: đái tháo đường týp 2 có tiết insulin nhưng tiết insulin chậm so với mức đường huyết.
- Đề kháng insulin:
 - + Tăng sản xuất glucose ở gan.
 - + Giảm thu nạp glucose ở ngoại vi.
 - + Giảm thụ thể insulin ở các mô ngoại vi.

6.2.2.2. Đặc điểm

- Người lớn > 40 tuổi.
- Triệu chứng lâm sàng không rõ ràng (phát hiện tình cờ).
- Thể trạng béo (hay gặp béo kiểu nam).
- Tiền sử: đái tháo đường thai kỳ ở nữ.
- Xét nghiệm:
 - + HLADR₃ - DR₄ (-).
 - + Kháng thể kháng đảo tụy (-)
 - + Test glucagon: Peptid-C > 1 mmol/l.
- Điều trị: điều trị lâu dài có hiệu quả bằng chế độ ăn và các thuốc viên hạ ĐH và hoặc bằng Insulin liên nhau.

6.2.3. Đái tháo đường thứ phát (do các nguyên nhân khác)

- Gặp ở mọi lứa tuổi.
- Xét nghiệm: HLADR₃/DR₄ (-).
- Kháng thể kháng đảo tụy (-).
- Có nguyên nhân : bệnh lý tụy, bệnh lý nội tiết, do thuốc.....

7. ĐIỀU TRỊ BỆNH ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

7.1. Mục đích

- Giảm các triệu chứng.
 - + Lâm sàng: uống nhiều, tiểu nhiều.
 - + Cận lâm sàng: đường huyết gần bình thường nhất, không còn đường niệu.
- Đạt cân nặng lý tưởng (giảm cân với đái tháo đường týp 2 béo phì).
- Chậm xuất hiện các biến chứng cấp và mạn tính.
- Giúp người bệnh có cuộc sống bình thường.

7.2. Mục tiêu điều trị

Mục tiêu kiểm soát ĐH theo Hiệp hội ĐTD Mỹ (ADA) năm 2013

- HbA1c < 7% được coi là mục tiêu chung cho cả ĐTD týp 1 và týp 2 không mang thai
- Đường huyết lúc đói nên duy trì ở mức 3,9 – 7,2 mmol/l (70 – 130mg/dl).
- Đường huyết sau ăn 2 giờ < 10mmol/l (< 180mg/dl).
- Mục tiêu kiểm soát đường huyết đối với ĐTD tùy theo từng bệnh nhân, tùy theo tuổi, thói quen sinh hoạt, tình trạng biến chứng và thời gian bị bệnh.
- Điều trị các yếu tố nguy cơ đi kèm: tăng huyết áp, rối loạn lipid máu (tham khảo phần điều trị biến chứng mạn tính của bệnh nhân ĐTD).

7.3. Chế độ dinh dưỡng cho người đái tháo đường

Đái tháo đường cả hai thể: chế độ ăn giảm glucid, giảm lipid (acid béo bão hoà).

7.3.1. Chế độ ăn

7.3.1.1. Chế độ ăn rất quan trọng, là nền tảng cơ bản của chế độ điều trị bệnh ĐTD, nó cần phù hợp với từng bệnh nhân và phải thoả mãn đầy đủ 1 số yếu tố cơ bản sau:

- Đủ chất đạm, béo, bột, đường, vitamin, muối khoáng và nước với khối lượng hợp lý.
- Không làm tăng đường huyết nhiều sau ăn.
- Không làm hạ đường huyết lúc xa bữa ăn.
- Đủ duy trì hoạt động thể bình thường hàng ngày.

- Duy trì cân nặng ở mức lý tưởng hoặc giảm cân đến mức hợp lý.
- Không làm tăng các yếu tố nguy cơ như rối loạn lipid máu, tăng huyết áp, suy thận...
- Phù hợp tập quán ăn uống theo địa dư, dân tộc, của từng BN và gia đình.
- Đơn giản và không quá đắt tiền.
- Không nên thay đổi quá nhiều và quá nhanh cơ cấu cũng như khối lượng các bữa ăn.

7.3.1.2. Nhu cầu năng lượng

- Đảm bảo nhu cầu calo theo giới, tuổi, nghề nghiệp, cân nặng lý tưởng.
+ Nam: 35 Kcalo/kg.
+ Nữ: 30 Kcalo/kg.
- Cân nặng lý tưởng được tính theo công thức:

$$P = T - 100 - \frac{T - 150}{N}$$

P: cân nặng (kg); T: chiều cao (cm)

N: nam = 4; nữ = 2

7.3.2. Tỷ lệ các loại thức ăn

- Thành phần chất bột - đường (carbonhydrat):
+ Là nguồn cung cấp năng lượng chính cho cơ thể, chiếm 60% – 70% tổng số calo hàng ngày.
+ Nên ăn các loại ngũ cốc toàn phần có đủ vitamin, chất xơ và muối khoáng.
- Thành phần chất béo (lipid):
+ Tỷ lệ chất béo trong khẩu phần ăn là 15 – 20%.
+ Tỷ lệ chính xác phụ thuộc vào đặc điểm của từng BN như thói quen ăn uống của người đó và gia đình, tình trạng béo phì, rối loạn lipid máu, huyết áp, đường huyết....
+ Về nguồn gốc chất béo: Vì đa số các bệnh nhân ĐTĐ có tuổi > 60 nên tỷ lệ chất béo có nguồn gốc động vật/thực vật nên là 50/50.
- Thành phần chất đạm (protid):

- + Tỷ lệ chất đạm chiếm từ 10 – 20% tổng số calo hàng ngày, tương ứng 0,8 -1,2g/kg cân nặng.
- + Một chế độ ăn giàu đạm hơn có thể ảnh hưởng đến tổn thương thận do đái tháo đường. Khi suy thận cần giảm lượng đạm tiêu thụ xuống 0,6g/kg/ngày nhưng không được thấp < 0,5g/kg/ngày vì có thể gây suy dinh dưỡng.
- Các yếu tố vi lượng và vitamin:
 - + Các vitamin C, vitamin E, β -caroten, selenium là những chất chống oxi hoá, có tác dụng bảo vệ trong các bệnh tim mạch.
 - + Trong những trường hợp cần thiết (suy nhược, kém hấp thu...) và được xác định có thiếu vitamin thì nên bổ sung vitamin với liều vừa phải.
- Rượu bia: uống với lượng vừa phải (5 - 15g/ngày) nhất là rượu vang làm giảm nguy cơ tim mạch. Một phụ nữ có thể uống bia 340ml (12g), rượu vang 140 ml (5g), rượu mạnh 42 ml (1,5g). Nam giới có thể uống gấp đôi lượng trên.

7.3.3. Phân bố bữa ăn

- 3 bữa chính.
- 3 bữa chính + 2 bữa phụ (nếu tiêm nhiều mũi insulin).

7.4. Vận động thể lực

- Làm giảm lượng mỡ thừa trong các tạng và trong ổ bụng, làm giảm nhu cầu insulin và giảm đường máu.
- Quy tắc ước lệ: ví dụ 30 phút chơi thể thao cần thêm khoảng 2 đơn vị bánh mỳ (tương đương 24 g đường).

7.5. Các thuốc điều trị đái tháo đường

7.5.1. Insulin

7.5.1.1. Một vài nét về insulin: insulin được tiết ra từ tế bào β của tụy.

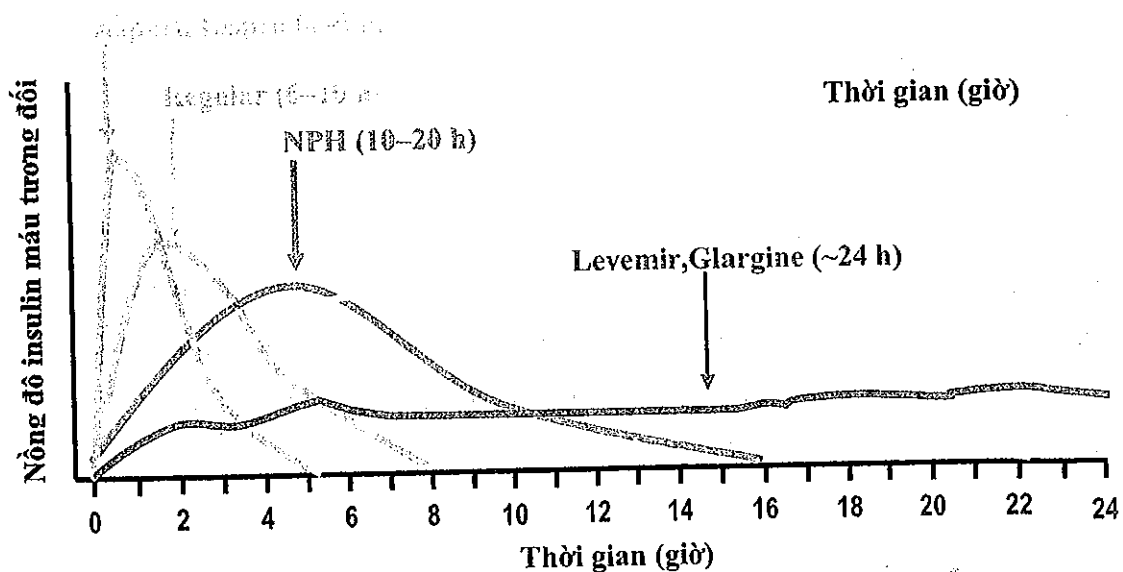
- Insulin được tiết liên tục trong 24 giờ tùy thuộc lượng đường huyết. Nhu cầu insulin/24h: 0,7 - 0,8đv/kg; trong đó 2/3 là insulin nền (0,3 - 0,5đv/kg), 1/3 lượng insulin theo nhu cầu ăn uống.

- Trong điều trị, người ta dùng insulin chiết xuất từ tụy heo và bò. Ngày nay người ta còn chế tạo được insulin bằng phương pháp sinh học cao giống insulin của người (Human Insulin).

7.5.1.2. Các loại insulin

Insulin được phân loại theo thời gian tác dụng. Tuy nhiên, tác dụng của insulin cũng có khi thay đổi tùy theo từng cá nhân (ví dụ như insulin nhanh dùng cho bệnh nhân này có khi tác dụng kéo dài hơn loại insulin chậm dùng cho bệnh nhân khác).

Loại Insulin	Bắt đầu tác dụng (giờ)	Đỉnh tác dụng (giờ)	Tác dụng kéo dài (giờ)
Apart (NovoLog) Lispro (Humalog) Apidra (Glulisin)	< 0,25	1	3 - 4
Regular	0,5 - 1	2 - 3	3 - 6
NPH Lente	2 - 4 3 - 4	6 - 10 6 - 12	10 - 16 12 - 18
Mixtard (NPH/Regular) (70/30, 80/20, 40/60)	0,5 - 1	4 - 10	10 - 16
Ultralente	6 - 10	Phụ thuộc liều	16 - 20
Glargin (Lantus) Detemir (Levemir)	2 - 3	Không	20 - 24



THỜI GIAN TÁC DỤNG CỦA CÁC LOẠI INSULIN

7.5.1.3. Cách sử dụng insulin

Cách bảo quản insulin

Ở nhiệt độ 25°C , insulin đang sử dụng có thể giữ được 24 - 36 tháng. Chính vì vậy, không nhất thiết phải để lọ insulin đang dùng ở trong tủ lạnh. Tuy nhiên, để bảo quản tốt nhất insulin cần giữ các lọ insulin ở nhiệt độ từ $2 - 15^{\circ}\text{C}$ nhưng tuyệt đối không được để đông lạnh.

Cách tiêm insulin

Insulin được tiêm bằng bơm tiêm hoặc bút tiêm.

Khi tiêm cần để mũi kim 45° hoặc vuông góc với mặt da tùy theo loại insulin. Các mũi tiêm không được sát nhau tránh gây loạn dưỡng mỡ dưới da. Cần lưu ý luân chuyển vị trí các vùng tiêm: cánh tay, đùi hoặc bụng.

Liều tiêm insulin

- Liều insulin cần thiết ở những bệnh nhân ĐTĐ typ 1 từ 0,7 - 0,9 đv/kg cân nặng. Tuy nhiên liều khởi đầu thường từ 0,4 - 0,5 đv/kg.
- Liều insulin ở bệnh nhân ĐTĐ typ 2 là 0,25 - 0,5 đv/kg/ngày; ĐTĐ typ 2 điều trị tạm thời 0,2 - 0,4 đv/kg/ngày.

7.5.1.4. Các phác đồ điều trị

– Đa số BN đáp ứng tốt với phác đồ tiêm 1 - 2 lần/ngày (điều trị theo quy ước). Có thể sử dụng insulin hỗn hợp (VD: Mixtard 30/70) hoặc insulin bán chậm đơn thuần vào 2 bữa ăn sáng và tối.

– Khi phác đồ điều trị theo quy ước thất bại, chế độ ăn và chế độ sinh hoạt thất thường, hoặc khi cần kiểm soát chặt chẽ ĐH như khi có thai hoặc khi có các biến chứng nặng cần chuyển sang các phác đồ khác với nhiều mũi insulin.

+ Tiêm 3 lần trong ngày (2 mũi Insulin tác dụng nhanh và 1 mũi bán chậm hoặc 1 mũi nhanh và 2 mũi bán chậm...).

+ Tiêm 4 lần trong ngày (3 mũi nhanh và 1 mũi bán chậm hoặc 1 mũi Insulin nền).

Lưu ý:

– Khi đổi từ phác đồ này sang phác đồ khác cần kiểm tra ĐH chặt chẽ. Một phác đồ nên giữ 2 – 3 ngày trừ trường hợp ĐH quá cao hoặc quá thấp nguy cơ gây các biến chứng tăng hoặc giảm ĐH.

– Không nên cho quá 40 đơn vị một lần tiêm.

– Cần thận trọng khi tiêm nhiều mũi insulin cho những người lớn tuổi.

7.5.1.5. Chỉ định:

– Bắt buộc với đái tháo đường type 1.

– Đái tháo đường có hôn mê nhiễm toan xê tôn hoặc hôn mê tăng ALTT.

– Đái tháo đường type 2 điều trị tạm thời trong một số trường hợp: có thai, nhiễm khuẩn, phẫu thuật...

7.5.1.6. Biến chứng của điều trị insulin

– Hạ đường huyết: là biến chứng hay gặp của insulin. Hạ đường huyết thường do điều trị quá liều insulin, do người bệnh bỏ bữa ăn, do vận động quá mức, do rối loạn tiêu hoá.

– Kháng insulin: khi nhu cầu điều trị insulin vượt quá 2đv/kg hoặc khi phải dùng trên 200đv/ngày trong 2 - 3 ngày mà ĐH không hạ.

– Hội chứng Somogyi: đây là biểu hiện hạ đường huyết về đêm mà không được nhận biết.

– Phản ứng tại chỗ:

- + Loạn dưỡng mỡ do tiêm insulin không thay đổi vị trí gồm 2 thể loạn dưỡng thể teo hoặc phì đại. Loạn dưỡng thể phì đại có tích tụ insulin tại chỗ và có thể gây hạ ĐH đột ngột.
- + Dị ứng: tại chỗ tiêm đỏ và đau, khi thay đổi insulin sẽ mất hiện tượng này.

7.5.1.7. Các cách dùng insulin khác

Bút tiêm insulin: Cấu tạo như một bút máy mà ngòi bút là kim tiêm insulin, ruột bút là 1 lọ insulin nhỏ (cartridge). Bút có bộ phận cho phép chọn liều insulin từ 1 - 40đv một lần tiêm.

- **Bơm insulin:** thường sử dụng cho những người cần kiểm soát ĐH liên tục như có thai, ĐTĐ không ổn định do bơm insulin giúp insulin được bơm truyền liên tục dưới da.

7.6. Các thuốc uống

7.6.1. Thuốc kích thích tiết insulin nhóm Sulfonylureas

- **Cơ chế tác dụng**
 - + Làm tăng tiết insulin từ các tế bào β tụy
 - + Làm tăng tác dụng của insulin ở các tế bào đích.
- **Chỉ định:** ĐTĐ tít 2
- **Chống chỉ định:** ĐTĐ tít 1, ĐTĐ nhiễm toan xê tôn, suy gan, suy thận nặng, có thai hoặc dị ứng với sulfonylurea.
- **Các chế phẩm, liều lượng, cách dùng:**

Thuốc - hàm lượng	Liều lượng	Thời gian tác dụng
Chlopropamide (Diabinese 0,1/0,25g)	0,1 - 0,5g liều duy nhất	24 - 72h
Tolbutamide (Dolipol 0,5g)	0,5 - 2g chia 2 - 3 lần	6 - 12h
Glibenclamide (Daonil 1,25/5mg; Maninil 5mg; Glibenhexal 3,5mg)	1,25 - 15mg chia 2 - 3 lần	
Glyburide (1,25/2,5/5mg)	1,25 - 20mg; liều duy nhất	tối 24h

Thuốc - hàm lượng	Liều lượng	Thời gian tác dụng
	hoặc chia 2 lần	
Glipizide (Glucotrol 5/10mg)	2,5 - 40mg; liều duy nhất hoặc chia 2 lần	6 - 12h
Gliclazide (Diamicon 80mg/ Diamicon MR 30mg)	80 - 240mg chia 2 - 3 lần/ 30 - 120mg liều duy nhất	
Glimepiride (Amaryl 1/2/4mg)	1 - 6mg liều duy nhất	tới 24h

- **Tác dụng phụ:** Hạ đường huyết, rối loạn tiêu hoá, dị ứng, tăng men gan, thay đổi công thức máu (giảm bạch cầu và tiểu cầu).
- **Tương tác thuốc**

Tăng tác dụng (làm giảm đường huyết)	Giảm tác dụng (làm tăng đường huyết)
Thuốc chẹn β giao cảm, clofibrate, aspirin, thuốc chống đông coumarin, rượu, ranitidin, phenylbutazone, reserpin, clonidine, sulfamide	Thiazide, glucocorticoide, hormon tuyến giáp, estrogen, progesteron, dẫn chất nicotinic

7.6.2. Nhóm kích thích tiết insulin không phải là sulfonylurea: Meglitinide

- **Cơ chế tác dụng:** gắn vào receptor của sulfonylurea và làm đóng kênh kali nhạy với ATP.
- **Dược động học:**
 - + Thuốc được hấp thu nhanh qua đường tiêu hoá và được chuyển hoá hoàn toàn ở gan. Thời gian bán huỷ dưới 1 giờ nên gây tăng insulin nhanh và trong thời gian ngắn.
 - + Liều lượng bắt đầu là 0,5 mg 3 lần/ngày, uống trước bữa ăn. Có thể tăng tới liều tối đa 16 mg/ ngày.
 - + Có thể kết hợp với biguanide.
 - + Có thể dùng được cho BN suy thận hoặc BN có tuổi.

– **Tác dụng phụ:**

- + Gây hạ đường máu nhưng ít hơn sulfonylurea.
- + Có thể gây tăng cân.

7.6.3. Các thuốc làm tăng tác dụng của insulin

Biguanide: thuốc duy nhất còn sử dụng là Metformin (1,1-dimethylbiguanide hydrochloride).

– **Tác dụng dược lý:** còn chưa biết rõ ràng nhưng có thể do:

- + Làm giảm tân tạo glucose ở gan.
- + Ức chế hấp thu glucose ở đường tiêu hoá và làm tăng bắt giữ glucose ở cơ vân.
- + Theo các kết quả nghiên cứu, thuốc làm giảm đường huyết lúc đói cũng như đường huyết sau ăn ở các BN ĐTĐ type 2 nhưng không có tác dụng trên đường huyết lúc đói ở người bình thường.

– **Chỉ định:** ĐTĐ tít 2, nhất là BN có thừa cân hoặc béo phì.

– **Chống chỉ định:** ĐTĐ tít 1, nhiễm toan xê tôn, thiếu oxy tổ chức ngoại biên (suy tim, suy hô hấp), suy thận, rối loạn chức năng gan, có thai, chế độ ăn ít calo (để giảm cân), ngay trước và sau phẫu thuật hoặc BN > 70 tuổi.

– **Liều lượng:** Metformin (Glucophage, Metformal, Glyfor): 500mg, 850mg và 1000mg. Liều 500mg - 2550mg, với liều thấp nhất có tác dụng. Liều thường dùng để có hiệu quả cao nhất là 1500mg, ít khi cần liều > 2000mg.

– **Tác dụng phụ:** Các tác dụng phụ trên đường tiêu hoá như chán ăn, buồn nôn, nôn, đầy bụng, ỉa chảy...

Thiazolidinediones

– **Cơ chế tác dụng:** Chưa rõ ràng nhưng các tác dụng quan sát được là

- + Làm tăng chất vận chuyển glucose (GLUT 1 và GLUT 4).
- + Làm giảm các acid béo tự do (FFA).
- + Làm giảm tân tạo glucose ở gan.
- + Làm tăng biệt hoá các tiền acid béo thành các acid béo.

– **Chỉ định:**

- + Điều trị kết hợp với sulfonylurea hoặc metformin.

- + Điều trị đơn trị liệu: còn đang tranh cãi vì thuốc mới được đưa vào điều trị nên cần thêm thời gian để khẳng định chắc chắn.
- **Chống chỉ định:** mẫn cảm với thuốc và các thành phần của thuốc, có thai và cho con bú, bệnh gan (men ALT lớn hơn 2,5 lần giới hạn cao của bình thường), suy tim.
- **Liều lượng:** Pioglitazone (Pioz viên 15mg): Liều 15 - 45 mg/ ngày
Thuốc uống 1 lần trong ngày, xa bữa ăn, có thể uống trước bữa ăn sáng.

7.6.4. Các thuốc có ảnh hưởng đến hấp thu glucose: ức chế hấp thu đường, làm giảm đường máu sau ăn.

Ức chế Alpha-Glucosidase

- **Cơ chế tác dụng:** Thuốc cạnh tranh với men α -glucosidase ở niêm mạc ruột. Thuốc có khả năng ức chế glucoamylase, α -amylase, và sucrase nhưng tác dụng kém với enzym khác.
- **Chỉ định:** Tăng đường huyết sau ăn với điều trị bằng chế độ ăn hoặc bằng thuốc.
- **Liều lượng và cách dùng:**
 - + Acarbose (Glucobay 50/100mg): 50 - 200 mg; 3 lần/ngày.
 - + Voglibose (Basen 0,2/0,3mg): 0,2 - 0,3mg; 3 lần/ngày.
 - + Miglitol (Glyset 25/50/100mg): 75 - 300 mg; 3 lần/ngày.

Uống thuốc trong bữa ăn, cụ thể là sau miếng cơm đầu tiên. Bắt đầu bằng liều thấp nhất và tăng dần lên tùy theo đáp ứng với điều trị hoặc mức độ tác dụng phụ.

- **Tác dụng phụ:**
 - + Buồn nôn, đầy chướng bụng (20 - 30% BN sử dụng glucobay).
 - + Cảm giác mót đi ngoài, ỉa chảy (3% BN sử dụng glucobay).

7.6.5. Nhóm các thuốc incretin

Các thuốc đồng phân GLP-1 (Glucagon-like Peptide 1)

- **Cơ chế tác dụng:** kích thích tiết insulin khi nồng độ đường máu tăng lên sau ăn. GLP-1 cũng làm giảm tiết glucagon, làm chậm trống dạ dày và giảm cảm giác ngon miệng giúp làm giảm đường máu sau ăn.
- **Chỉ định:** ĐTD type 2, tăng đường máu sau ăn.

– **Liều lượng và cách dùng:** thuốc exenatide (Byeta dạng bút tiêm), tiêm dưới da 5 hoặc 10µg, 2 lần/ngày, trước bữa ăn 60 phút.

– **Tác dụng phụ:** buồn nôn gặp ở 15 - 30% BN (thường tự hết), hạ đường huyết có thể xảy ra khi dùng cùng thuốc kích thích tiết insulin.

Thuốc ức chế DPP-4

– **Cơ chế tác dụng:** ức chế enzyme phân huỷ GLP-1 là DPP-4 (Dipeptidyl peptidase-4) nhờ đó làm tăng nồng độ và tác dụng của các GLP-1 nội sinh.

– **Chỉ định:** ĐTĐ týp 2, tăng đường huyết sau ăn.

– **Liều lượng và cách dùng:** đa số các thuốc đều sử dụng một lần duy nhất trong ngày

+ Sitagliptin (Januvia viên 25, 50 và 100mg).

+ Vidagliptin (Galvus 50mg)

+ Saxagliptin (Ongliza 5mg)

+ Linagliptin (Tradjenta 5mg)

– **Tác dụng phụ:** buồn nôn (nhưng ít hơn so với thuốc đồng phân GLP-1), đau đầu, đau họng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Mai Thế Trạch, Nguyễn Thy Khê, (2003), Nội tiết học đại cương, Nhà xuất bản Y học.**
2. **American Diabetes Association, (2013), Standards of medical care in Diabetes – 2013, Diabetes Care; 36 (Suppl 1): S1 – S45.**
3. **Endocrinology Subspecialty Consult – The Washington Manual (2009), Second Edition.**
4. **William Textbook of Endocrinology, (2008), 11th Edition, Saunders Elsevier.**

TỰ LƯỢNG GIÁ

Anh (chị) hãy khoanh tròn chữ cái đầu các câu trả lời đúng nhất:

1. Chẩn đoán xác định ĐTĐ dựa vào xét nghiệm:
 - A. Đường niệu
 - B. Đường huyết lúc đói
 - C. Đường huyết 2 h sau nghiệm pháp tăng đường huyết
 - D. Đường huyết lúc đói và đường huyết 2h sau nghiệm pháp tăng đường huyết
2. Chỉ định phù hợp nhất để làm nghiệm pháp tăng đường huyết là:
 - A. BN có ĐH là khi đang bị tai biến mạch máu não
 - B. BN bị cắt 2/3 dạ dày do loét dạ dày có ĐH đói 7,3 mmol/l
 - C. BN có mẹ bị ĐTĐ hiện ĐH đói là 6,5 mmol/l
 - D. BN có đường trong nước tiểu và bị gầy sút 10kg trong 3 tháng
3. Cơ chế bệnh sinh của ĐTĐ typ 1 là:
 - A. Thiếu hụt hoàn toàn Insulin
 - B. Thiếu hụt tương đối Insulin
 - C. Kháng Insulin
 - D. Tăng sản xuất Glucose ở gan
4. Mục tiêu kiểm soát đường máu theo ADA 2013 là, TRỪ:
 - A. HbA1c < 7%
 - B. ĐM lúc đói 3,9 – 7,2 mmol/l (70 – 130mg/dl)
 - C. ĐM sau ăn 2 giờ < 10mmol/l (< 180mg/dl)
 - D. Kiểm soát ĐM càng thấp càng tốt
5. Trong các thuốc sulfamid hạ ĐH sau thuốc nào chỉ cần sử dụng một lần duy nhất trong ngày:
 - A. Diamicron 80mg
 - B. Amaryl 4mg
 - C. Glibenhexal 5mg
 - D. Maninil 5mg
6. Cơ chế tác dụng chính của nhóm Biguanid là:
 - A. Kích thích tiết insulin

- B. Kích thích tân tạo đường
 - C. Tăng sử dụng đường ở ngoại vi
 - D. Giảm ngưỡng đường thận
7. Thuốc nào được chỉ định ưu tiên cho BN ĐTD typ 2, béo phì, và đường huyết không quá cao:
- A. Metformin
 - B. Ức chế men alpha-glucosidase
 - C. Sulfonylurea
 - D. Glinid
8. Chỉ định tiêm insulin cho các BN đái tháo đường typ 2 khi, TRỪ:
- A. Mới được chẩn đoán đái tháo đường, đường huyết đói = 16,4 mmol/L
 - B. Có tăng huyết áp, và nhồi máu cơ tim cũ
 - C. HbA1C = 11,5%
 - D. Có hội chứng thận hư, Creatinin máu = 145 μ mol/L
9. Trong các loại Insulin sau đây, loại nào được gọi là Insulin không có đỉnh tác dụng:
- A. NPH
 - B. Mixtard
 - C. Glargin
 - D. Ultralent
10. Liều insulin khởi đầu cho BN đái tháo đường typ 2 là:
- A. 0,2 – 0,4 đơn vị/kg/ ngày
 - B. 0,3 – 0,6 đơn vị/kg/ ngày
 - C. 0,5 – 0,8 đơn vị/kg/ ngày
 - D. 0,7 – 1,0 đơn vị/kg/ ngày

Bài 2

BIẾN CHỨNG HÔN MÊ DO TĂNG ÁP LỰC THẨM THẤU

Mục tiêu

1. Trình bày được các triệu chứng của biến chứng hôn mê do tăng áp lực thẩm thấu.
2. Trình bày được chẩn đoán biến chứng hôn mê do tăng áp lực thẩm thấu.
3. Trình bày được các phương pháp điều trị biến chứng hôn mê do tăng áp lực thẩm thấu.

1. ĐẠI CƯƠNG

1.1. Định nghĩa: hôn mê do TALTT là biến chứng chuyển hóa cấp tính thường xảy ra ở bệnh nhân đái tháo đường (ĐTĐ) týp 2 do tình trạng đường huyết tăng rất cao, mất nước nặng và không đi kèm nhiễm toan xê tôn.

1.2. Một số điểm khác biệt giữa hôn mê tăng áp lực thẩm thấu máu (TALTT) và hôn mê nhiễm toan xê tôn (TXT)

	Nhiễm toan xê tôn	Tăng áp lực thẩm thấu
Đặc điểm chung	Mất nước nhẹ, nhiễm toan nặng	Mất nước nặng, không nhiễm toan
Tuổi	BN trẻ, gầy	BN già, béo phì
Týp ĐTĐ	ĐTĐ týp 1	ĐTĐ týp 2
Thời gian mắc ĐTĐ	Trước đó hoàn toàn khỏe mạnh	50% có tiền sử mắc ĐTĐ
Khởi phát	Đột ngột, vài giờ đến vài ngày	Từ từ, vài ngày đến vài tuần
Bệnh lý thận hoặc tim mạch đi kèm	Rất thường gặp	Không
Điều trị sau hồi phục	Insulin	Chế độ ăn hoặc thuốc viên hạ đường huyết
Tiền lượng	Tỷ lệ tử vong 4 – 10%	Tỷ lệ tử vong 10 – 20%

2. TRIỆU CHỨNG LÂM SÀNG

- Biểu hiện lâm sàng tăng đường huyết: mệt, tiểu nhiều, khát nước, nhìn mờ
- Biểu hiện lâm sàng mất nước: yếu, mệt mỏi, chán ăn, khát nước, khô da và niêm mạc, chuột rút, mạch nhanh, tụt huyết áp.
- Rối loạn ý thức do mất nước như lơ mơ, ngủ gà, hôn mê.
- Tình trạng này tiến triển từ từ trong vài ngày đến vài tuần.

3. CẬN LÂM SÀNG

- Glucose máu > 33,3 mmol/l
- Áp lực thẩm thấu máu > 320 mOsm/L, thường > 350 mOsm/L. Áp lực thẩm thấu máu hiệu dụng có thể ước tính bằng công thức:
$$\text{mOsm/l} = 2(\text{Na}^+ + \text{K}^+) + \text{glucose (mmol/l)}$$
- Xê tôn máu/ niệu : vết hoặc không có. Bệnh nhân không bị toan chuyển hoá.
- Natri máu có thể tăng, bình thường hoặc giảm. Khi glucose máu tăng mỗi 5,6 mmol/l, sẽ làm natri máu giảm đi 1,6 mEq/l. Vì vậy, để xác định được con số natri thật của bệnh nhân, cần áp dụng công thức tính natri hiệu chỉnh:

$$\text{Natri hiệu chỉnh} = [(\text{glucose} - 5,6)/5,6 * 1,6]$$

- Nồng độ Kali trong máu có thể cao, bình thường hoặc thấp .

4. CHẨN ĐOÁN

4.1. Chẩn đoán xác định:

	Nhiễm toan xe tôn			Tăng áp lực thẩm thấu
	nhẹ	vừa	nặng	
Glucose huyết tương (mmol/l)	> 14	> 14	> 14	> 33.3
pH máu động mạch	7,25-7,30	7,00 - < 7,25	<7,00	>7,30
Bicarbonat huyết thanh (mEq/l)	15-18	10 - <15	<10	>15

	Nhiễm toan xe tôn			Tăng áp lực thẩm thấu
	nhẹ	vừa	nặng	
Xê tôn niệu *	(+)	(+)	(+)	vết
Xê tôn huyết thanh *	(+)	(+)	(+)	vết
ALTT máu (mOsm/kg) **	Thay đổi	Thay đổi	Thay đổi	>320
Khoảng trống anion ***	>10	>12	>12	<12
Biến đổi về nhận cảm hay giảm ý thức	Chậm	Ngủ gà	Lơ mơ/ hôn mê	Lơ mơ/ hôn mê
<i>** Làm theo phương pháp phản ứng nitroprusside</i> <i>*** Tính theo công thức $2 [Na^+ + K^+] + Glucose (mmol/l)$</i> <i>*** Tính theo công thức $[Na^+ + K^+] - [Cl^- + HCO_3^-]$</i>				

4.2. Chẩn đoán phân biệt

- Hôn mê TXT dựa theo các điểm khác biệt giữa hai biến chứng nêu tại các bảng trên.
- Các nguyên nhân ảnh hưởng tới hệ thần kinh trung ương: hạ đường huyết, hạ natri máu, mất nước nặng, tăng ure máu, ngộ độc thuốc...
- Tăng thẩm thấu không tăng đường máu ở người uống quá nhiều rượu.
- Tăng thẩm thấu ở người lọc màng bụng bằng dung dịch glucose ưu trương.
- Đái tháo nhạt gây mất nước, tăng natri máu.

4.3. Yếu tố nguy cơ

- Nhiễm trùng.
- Bệnh lý cấp tính: nhồi máu cơ tim, nhồi máu phổi, viêm tụy cấp, tai biến mạch não, chấn thương, sau mổ...
- Bỏ tiêm hoặc tiêm không đầy đủ insulin
- Do thuốc: corticoid, lợi tiểu, ...
- 5-7% không rõ nguyên nhân.

5. ĐIỀU TRỊ

5.1. Bù dịch

- Truyền muối đẳng trương NaCl 9‰ tốc độ 1 lít/h ở bệnh nhân giảm thể tích nhưng không có biểu hiện suy tim.
- Phụ thuộc vào tình trạng mất nước, rối loạn điện giải và lượng nước tiểu để lựa chọn loại dịch thay thế tiếp sau:
 - + Truyền muối nhược trương NaCl 4,5‰ tốc độ 250 – 500ml/h nếu nồng độ natri hiệu chỉnh bình thường hoặc tăng.
 - + Truyền muối đẳng trương NaCl 9‰ tốc độ 250 – 500ml/h nếu nồng độ natri hiệu chỉnh giảm.
- Khi glucose máu < 16,7 mmol/l, truyền bổ sung glucose 5% cho đến khi hết tình trạng TALTT.

5.2. Insulin

- Không truyền insulin khi nồng độ K^+ máu < 3,3 mmol/l.
- Tiêm tĩnh mạch insulin actrapid liều 0,1UI/kg, sau đó truyền tĩnh mạch insulin actrapid liều 0,1UI/kg/h.
- Khi nồng độ đường máu < 16,7 mmol/l giảm liều insulin truyền tĩnh mạch xuống 0,05UI/kg/h và truyền glucose 5% bổ xung, duy trì nồng độ đường máu từ 13,8 – 16,7 mmol/l cho đến khi hết tình trạng TALTT (ALTT máu < 315 mOsm/kg, bệnh nhân tỉnh táo).
- Ngay sau khi tình trạng tăng ALTT được điều trị ổn định, bệnh nhân có thể ăn được → chuyển sang phác đồ tiêm insulin dưới da để kiểm soát đường huyết.

5.3. Bù kali máu

- Nếu nồng độ kali máu < 3,3 mmol/l: ngừng truyền insulin, bù Kali 20-30 mEq/h cho đến khi K^+ > 3,3 mmol/l.
- Nếu nồng độ K^+ từ 3,3 – 5,3 mmol/l, bù Kali nồng độ 20 – 30 mEq/l duy trì K^+ 4 – 5 mmol/l.
- Nếu K^+ > 5,3 mmol/l: không bù kali, kiểm tra kali máu mỗi 2h.

5.4. Theo dõi

- Theo dõi các dấu hiệu sinh tồn 30 phút/ lần trong giờ đầu, 1h/lần trong 4 giờ tiếp theo và 2-4h/ lần cho đến khi hết TALTT.
- Đường máu mao mạch nên được kiểm tra 1h/lần để điều chỉnh tốc độ truyền insulin.
- Điện giải đồ, chức năng thận (ure, creatinin), ALTT máu nên được theo dõi mỗi 4h/lần cho đến khi bệnh nhân ổn định.

6. Phòng bệnh

- Bệnh ĐTD cần được điều trị đúng, hợp lý và đầy đủ. Bệnh phải được theo dõi thường xuyên.
- Không tự ý bỏ thuốc, thay đổi phác đồ điều trị nếu không có ý kiến bác sỹ chuyên khoa.
- Phát hiện sớm và kịp thời các yếu tố nguy cơ gây mất bù như nhiễm trùng, tai biến mạch não, nhồi máu cơ tim...

Tài liệu tham khảo

1. Abbas E Kitabchi, Burton D Rose, et al (2009). *Diagnosis and treatment of diabetic ketoacidosis in adults*. Diabetes Care 2009; 32:1335.

TỰ LƯỢNG GIÁ

Anh (chị) hãy khoanh tròn chữ cái đầu các câu trả lời đúng:

1. Những đặc điểm sau đây, đặc điểm nào không xuất hiện ở bệnh nhân TALTT:

- A. Thường gặp ở bệnh nhân ĐTĐ typ 2
- B. Mất nước thường rất nặng
- C. Nhiễm toan chuyển hóa
- D. Khởi phát từ từ

2. Trong các triệu chứng sau đây triệu chứng nào không phải là triệu chứng của TALTT:

- A. Tiểu nhiều, khát nước, nhìn mờ
- B. Yếu, mệt mỏi, chán ăn, khát nước, khô da và niêm mạc, chuột rút, mạch nhanh, tụt huyết áp
- C. Rối loạn ý thức do mất nước như lơ mơ, ngủ gà, hôn mê.
- D. Đói, run chân tay, vã mồ hôi lạnh

3. Tiêu chuẩn chẩn đoán hôn mê TALTT bao gồm:

- A. pH > 7.3
- B. $\text{HCO}_3^- > 18 \text{ mEq/l}$
- C. Glucose > 33,3 mmol/l
- D. ALTT máu > 320 mOsm/L
- E. Xê tôn máu/niệu: vết hoặc không có
- F. Tất cả các ý trên

4. Trong những nguyên nhân sau, nguyên nhân nào không gây TALTT?

- A. Do nhiễm trùng
- B. Bỏ tiêm hoặc tiêm không đầy đủ insulin
- C. Do thuốc: corticoid, lợi tiểu, ...
- D. Ăn quá nhiều

5. Hãy kể tên một số nguyên nhân thường gặp gây TALTT:

- A. Bỏ thuốc
- B. Nhiễm trùng
- C. Sau khi mắc các bệnh cấp tính: nhồi máu cơ tim, tai biến mạch não

D. Tất cả các ý trên

6. Trong các loại dịch sau đây, loại dịch nào sẽ được lựa chọn để truyền cho bệnh nhân khi xét nghiệm có nồng độ Natri máu tăng cao?

- A. Dung dịch NaCl 9‰
- B. Dung dịch NaCl 4,5‰
- C. Dung dịch NaCl 10%
- D. Dung dịch Glucose 5%

7. Lựa chọn tình huống đúng nhất:

- A. Truyền insulin liên tục liều 0,1UI/kg/h, đưa glucose máu về mức bình thường (glucose máu < 7 mmol/l). Chỉ truyền dịch để điều trị mất nước, chờ cho đến khi hết mất nước thì chuyển sang tiêm insulin dưới da
- B. Truyền insulin liên tục liều 0,1UI/kg/h. Khi glucose máu < 16,7 mmol/l thì ngừng truyền insulin. Chỉ truyền dịch để điều trị mất nước. Khi hết TALTT thì chuyển insulin tiêm dưới da
- C. Truyền insulin liên tục liều 0,1UI/kg/h. Khi glucose máu < 16,7 mmol/l thì giảm truyền insulin 0,05UI/kg/h. Truyền bổ xung glucose 5% không cho glucose máu < 13,8 mmol/l. Chờ đến khi hết TALTT thì chuyển insulin tiêm dưới da

8. Hãy chọn câu trả lời đúng nhất

- A. Không truyền insulin khi $K^+ < 3,3$ mmol/l
- B. Không truyền insulin khi $K^+ > 5,5$ mmol/l
- C. Không truyền insulin khi $3,3 > K^+ > 5,5$ mmol/l
- D. Truyền insulin là bắt buộc trong điều trị TALTT, không phụ thuộc nồng độ K^+

9. Hãy chọn câu trả lời đúng nhất

- A. Chỉ bổ xung Kali khi nồng độ K^+ trong máu thấp < 3,3 mmol/l
- B. Bù Kali khi nồng độ K^+ bình thường hoặc thấp. Khi nồng độ K^+ tăng cao > 5,5 mmol/l thì tạm ngừng bù Kali nhưng phải theo dõi điện giải đồ thường xuyên và bổ xung Kali kịp thời khi K^+ xuống thấp

C. Bù Kali là chỉ định bắt buộc không phụ thuộc vào nồng độ K^+ máu do K^+ mất qua đường niệu do TALTT

10. Dựa vào những tiêu chuẩn nào để quyết định ngừng truyền insulin để chuyển sang tiêm insulin dưới da

- A. ALTT < 315 mOsm/kg
- B. Bệnh nhân tỉnh táo
- C. Bệnh nhân hết dấu hiệu mất nước
- D. Hết suy thận cấp
- E. Tất cả các ý trên

Bài 3

BIẾN CHỨNG HÔN MÊ TOAN XÊ TÔN DO ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

Mục tiêu

1. Trình bày được các triệu chứng của biến chứng hôn mê nhiễm toan xê tôn và nhiễm toan lactic ở bệnh nhân đái tháo đường.
2. Trình bày được chẩn đoán biến chứng hôn mê toan xê tôn và nhiễm toan lactic do đái tháo đường.
3. Trình bày được phương pháp điều trị biến chứng hôn mê toan xê tôn và nhiễm toan lactic do đái tháo đường.

1. ĐẠI CƯƠNG

Nhiễm toan xê tôn (TXT) do đái tháo đường (ĐTĐ) – Diabetic ketoacidosis - là một trong các cấp cứu nội tiết thường gặp nhất. Ba bất thường sinh học, kết hợp chặt chẽ với nhau được thấy chỉ riêng trong tình trạng TXT do ĐTĐ: tăng glucose máu, nhiễm xê tôn và nhiễm toan chuyển hóa.

Tần xuất bị khoảng 1 lần bị TXT do ĐTĐ là 1/10.000 dân/năm. Khi xem xét quần thể bệnh nhân ĐTĐ, tần suất này là 46 lần gặp/10.000 người ĐTĐ.

Tỷ lệ tử vong của tình trạng TXT do ĐTĐ khoảng 5-10%. Tỷ lệ này tăng theo tuổi của bệnh nhân và phụ thuộc nhiều vào bệnh lý phối hợp hơn là vào bản thân tình trạng TXT do ĐTĐ.

2. SINH LÝ BỆNH VÀ CÁC YẾU TỐ KHỞI PHÁT

2.1. Tình trạng thiếu hụt Insulin

Thiếu hụt insulin là hiện tượng chính, cần và đủ để khởi phát một đợt TXT do ĐTĐ. Tăng glucose là hậu quả của tình trạng giảm hấp thu và oxy hóa của glucose ở ngoại vi và tăng sản xuất glucose của gan do hoạt hóa quá trình phân huỷ và tân tạo glycogen. Tăng tạo xê tôn có liên quan với tình trạng tăng phân huỷ mỡ và tăng chuyển đổi các acid béo tự do thành thể xê tôn ở gan. Sử dụng ngoại vi của các thành phần này bị suy giảm do tình trạng thiếu insulin.

Tình trạng thiếu insulin gây một biến đổi về tỷ lệ insulin/glucagon kích thích quá trình tạo xê tôn, cũng như quá trình tân tạo glucose và phân hủy glycogen. Tăng glucose gây ra tăng bài niệu thẩm thấu dẫn tới mất nước, natri và kali, tình trạng tăng xê tôn gây ra nhiễm toan chuyển hóa.

2.2. Các tình huống khởi phát

Các tình huống khởi phát TXT do ĐTĐ luôn đi kèm với tình trạng thiếu insulin tuyệt đối hay tương đối.

a. Thiếu insulin tuyệt đối

- Khởi phát ĐTĐ phụ thuộc insulin.
- Ngừng điều trị insulin.
- Kỹ thuật tiêm insulin không đúng.

b. Thiếu insulin tương đối

- Bệnh lý cấp tính: nhiễm khuẩn, chấn thương, phẫu thuật...
- Bệnh nội tiết: Pheocromocytome; cường giáp, cường năng tuyến thượng thận.
- Có thai.
- Do thuốc: corticoid, các chất giống adrenergic.

Đôi khi không nguyên nhân nào được tìm thấy và vai trò của yếu tố tâm thần được đề cập

3. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ CHẨN ĐOÁN

3.1. Bệnh cảnh kinh điển

- Dấu hiệu mất nước toàn thể (*khát, khô da và niêm mạc*).
- Thở nhanh sâu, có mùi axê tôn trong hơi thở được mô tả như mùi táo thối
- Các biểu hiện ở bụng (*buồn nôn, nôn, đau bụng*).
- Thân nhiệt hiếm khi tăng, thường là bình thường, thậm chí hơi giảm do tình trạng giãn mạch ngoài da. Biểu hiện giảm thân nhiệt được thấy trong 10% các ca và được coi là một dấu hiệu tiên lượng xấu.

3.2. Bệnh cảnh lâm sàng đôi khi không điển hình

- Tụt huyết áp trong nhiễm TXT được điều chỉnh dễ dàng bằng cách bồi phụ nước hay bồi phụ thể tích trong lòng mạch bằng truyền dung dịch keo. Tình trạng tụt huyết áp kéo dài và nhất là khi có tình trạng sốc

thường có liên quan với một nguyên nhân khởi phát khác ngoài tình trạng nhiễm TXT.

- Các rối loạn tâm thần (*tình trạng lú lẫn, chậm chạp*) chỉ gặp ở 30- 40% các bệnh nhân. Các rối loạn nặng ý thức chỉ được thấy ở 10% các bệnh nhân. Tình trạng này liên quan với áp lực thẩm thấu máu mà không liên quan với nhiễm toan.
- Đau bụng dữ dội được thấy trong 22% các ca, có thể đặt ra vấn đề khó khăn trong chẩn đoán và có liên quan chủ yếu với các bệnh nhân trẻ. Ở các bệnh nhân >40 tuổi, luôn cần tìm một nguyên nhân nền gây đau bụng.

3.3. Xác định chẩn đoán

3.3.1. Gợi ý chẩn đoán

Dễ được thực hiện ngay khi thấy có tam chứng:

Thở nhanh + Xê tôn niệu dương tính mạnh + Glucose máu cao

3.3.2. Tiêu chuẩn chẩn đoán

Cần xét nghiệm glucose máu tĩnh mạch, khí máu động mạch (bao gồm cả bicarbonate), xê tôn máu hoặc xê tôn niệu. Chẩn đoán xác định nhiễm TXT do ĐTD khi:

- Glucose máu $> 14,6 \text{ mmol/l}$ (250 mg/dl).
- Toan hóa máu với $\text{pH} < 7,3$.
- Bicarbonate máu $< 15 \text{ mmol/l}$.
- Xê tôn máu cao hoặc xê tôn niệu dương tính mạnh.

Tùy theo mức độ toan, tình trạng nhiễm toan xê tôn do ĐTD được chia thành 3 mức độ:

- Nhiễm toan nhẹ: $\text{pH } 7,2 - 7,3$; $\text{HCO}_3^- 10 - 15 \text{ mmol/l}$.
- Nhiễm toan vừa: $\text{pH } 7,1 - 7,2$; $\text{HCO}_3^- 5 - 10 \text{ mmol/l}$.
- Nhiễm toan nặng: $\text{pH} < 7,1$; $\text{HCO}_3^- < 5 \text{ mmol/l}$.

3.3.3. Các xét nghiệm cận lâm sàng khác

- Phát hiện xê tôn niệu đôi khi chỉ dương tính nhẹ do chất phản ứng được sử dụng chỉ phát hiện được thành phần aceto-acetat.
- Creatinin máu tăng thường do suy thận trước thận.

- Số lượng bạch cầu thường tăng lên do tác động của tình trạng cô đặc máu và do tăng bài xuất cortisol, catecholamin.
- Tăng CPK, transaminase và amylase còn chưa rõ nguyên nhân và không có ý nghĩa đặc biệt. Vì vậy tình trạng tăng amylase máu này không đồng nghĩa là bệnh nhân bị viêm tụy.
- Natri máu hiệu chỉnh thường bình thường. K máu có thể tăng, bình thường hoặc giảm (trường hợp nặng).
- Tăng khoảng trống anion trong máu:

$$\text{Anion gap} = \text{Na} - (\text{Cl} + \text{HCO}_3) > 20 \text{ mmol/l.}$$
- Điện tâm đồ cần thiết để chứng minh các biểu hiện của tình trạng thiếu hụt kali và loại trừ nhồi máu cơ tim thâm lặn, nhất là trên một bệnh nhân ĐTD có tuổi.
- Tình trạng đau bụng nặng nề trên một người có tuổi > 40, nên yêu cầu thêm XQ và siêu âm bụng để loại trừ bệnh lý đau bụng cấp tính.

3.3.4. Chẩn đoán phân biệt

- *Nhiễm toan xê tôn do rượu*: xảy ra trên một người nghiện rượu nặng gần đây tạm ngừng uống rượu và không ăn uống gì. Các rối loạn tiêu hóa chiếm ưu thế trong bệnh cảnh lâm sàng. Đôi khi khó phân biệt TXT với tình trạng đường huyết hơi cao kết hợp TXT do rượu.
- *Kết hợp tăng đường huyết và toan chuyển hóa*: không đồng nghĩa là có TXT do ĐTD. Trong trường hợp bị tác nhân đả kích nặng (*nhiễm khuẩn, chấn thương*) có tình trạng tăng đường huyết mà tình trạng này có thể phối hợp với sốc và nhiễm toan lactic hậu quả. Không có xeton niệu và/hoặc không có tăng xeton máu đáng kể, bệnh cảnh lâm sàng và tình trạng tăng lactat máu giúp loại bỏ chẩn đoán TXT do ĐTD.

4. THÁI ĐỘ XỬ TRÍ

4.1. Nhanh chóng làm chẩn đoán xác định

- Chẩn đoán được gợi ý trên tất cả bệnh nhân ĐTD (80% các trường hợp) hay trước một bệnh cảnh lâm sàng gợi ý.

- Trong các tình huống kém điển hình, làm các xét nghiệm đơn giản như tổng phân tích nước tiểu và glucose máu mao mạch có thể cung cấp các bằng chứng quý báu trong định hướng chẩn đoán.
- Trong tình huống nghi vấn (*nhễm toan xê tôn do rượu hay tăng đường huyết sau khi bị bệnh lý cấp tính*), điều trị bằng insulin sẽ khác biệt, bắt đầu điều trị nên được chậm lại sau vài giờ và ưu tiên tiến hành điều trị triệu chứng.

4.2. Điều trị nhiễm TXT do ĐTD

4.2.1. Điều trị chung

Điều trị ở các bệnh viện tuyến dưới dành cho hầu hết các bệnh nhân với tình trạng không bị đe dọa tức thì: huyết áp động mạch bình thường, ý thức biến đổi ít, không có tình trạng suy hô hấp. Tất cả các trường hợp nhiễm toan xê tôn do ĐTD nặng cần chuyển lên bệnh viện tuyến trên theo dõi và xử trí.

Các phác đồ xử trí cần được linh hoạt áp dụng tùy theo tình huống lâm sàng:

- Đặt và lưu sonde dạ dày không được chỉ định hệ thống. Đặt sonde dạ dày đường như chỉ hữu ích khi có hội chứng tắc nghẽn rõ rệt hay có tình trạng căng dẫn dạ dày rõ rệt.
- Chỉ định đặt và lưu sonde tiểu khi thấy có cầu bàng quang, rối loạn ý thức hay bệnh nhân không bài niệu sau khi điều trị vài giờ.
- Đặt catheter tĩnh mạch trung tâm cũng không được tiến hành hệ thống, song được dành cho các tình huống đặc biệt như khó duy trì được một đường truyền tĩnh mạch hay cần truyền truyền kali với cung lượng cao, bệnh nhân suy tim, có bệnh lý thận mạn tính.

4.2.2. Điều trị cụ thể (theo protocol của ADA 2008)

- *Truyền dịch*
 - + 2-3 lít muối đẳng trương NaCl 0.9% trong 1-3h đầu tiên (10-15ml/kg/h);
 - + Các giờ tiếp theo truyền với tốc độ 300 - 400ml/h, dùng dung dịch đẳng trương nếu Na máu < 150mmol/l, dùng dung dịch nhược trương 0,45% khi Na máu > 150mmol/l.

- + Khi glucose máu hạ xuống còn 11,1mmol/l (200mg/dl) truyền thêm glucose 5% 100-200ml/h kết hợp với truyền muối duy trì glucose máu 8,3-11,1mmol/l.
- *Truyền insulin tĩnh mạch*
 - + Chỉ truyền insulin khi K máu > 3,5 mmol/l.
 - + Sử dụng insulin regular tiêm tĩnh mạch bolus 0,1 UI/kg hay tiêm bắp 0,3UI/kg.
 - + Sau đó truyền tĩnh mạch bắt đầu ở tốc độ 0,1 UI/kg/giờ (có thể pha 50 đơn vị Insulin Regular trong 50ml NaCl 0,9%).
 - + Nếu glucose máu không giảm > 10% sau giờ đầu lặp lại liều bolus; tăng liều lên 2 lần nếu không đáp ứng sau 2 - 4h, chú ý truyền đủ dịch đường máu cũng sẽ hạ dần.
 - + Khi glucose máu giảm xuống <11,1mmol/l (200mg/dl) giảm liều insulin truyền tĩnh mạch còn 0.02-0.05UI/kg/giờ duy trì đường máu 8,3-11,1mmol/l cho đến khi hết toan máu, khoảng trống anion về bình thường.
- *Bù Kali*
 - + Nếu kali máu thấp < 3,3mmol/l cần bồi phụ kali trước 20-30 mmol/h sau đó mới dùng Insulin.
 - + Bù 20-30 mmol K cho mỗi 1l dịch truyền vào khi $3,5 < K < 5,5$ mmol/l, ECG không rối loạn, lượng nước tiểu, creatinin máu bình thường
 - + Bù 40-80 mmol K mỗi 1l dịch truyền vào nếu $K < 3,5$ mmol/l hay khi có sử dụng bicarbonate.
- Kiểm tra đường máu mao mạch 2 giờ/lần, kiểm tra điện giải đồ 4 giờ/lần trong 24 giờ đầu.
- Insulin truyền tĩnh mạch được duy trì đến khi đạt mục tiêu hết toan chuyển hóa: duy trì glucose máu < 11,1mmol/l kèm theo 2/3 tiêu chuẩn pH > 7,3; $\text{HCO}_3^- > 18\text{mEq/l}$, Anion gap < 14mEq/l. Bắt đầu tiêm dưới da nếu bệnh nhân có thể ăn được.
- Truyền bicarbonate: không sử dụng một cách có hệ thống do nguy cơ gây hạ kali máu, đường cong bão hòa Hb chuyển trái gây khó vận chuyển

oxy cho mô, toan hóa dịch não. Chỉ sử dụng tại bệnh viện tuyến trên trong các trường hợp nặng.

4.2.3. Một số lưu ý khi điều trị

- Cần tìm và điều trị các hậu quả của nhiễm TXT do ĐTĐ và các nguyên nhân khởi phát, nhất là nhiễm khuẩn (được thấy trong 25 đến 60% các ca).
- Luôn lưu ý theo dõi điện giải đồ do bệnh nhân có thể tử vong vì hạ kali máu.
- Truyền bù dịch nhanh chỉ trong những giờ đầu để ổn định các dấu hiệu sinh tồn (chống sốc), sau đó phải bù dịch từ từ để tránh hiện tượng quá tải dịch.
- Không hạ glucose máu quá nhanh do nguy cơ gây phù não, thậm chí xuất huyết não.
- Nên duy trì insulin truyền tĩnh mạch cho tới khi insulin tiêm dưới da bắt đầu khởi phát tác dụng nhằm tránh giảm insulin trong máu đột ngột có thể làm tái phát tình trạng nhiễm toan.

Tài liệu tham khảo

1. Abbas E Kitabchi, Burton D Rose, et al (2009). *Diagnosis and treatment of diabetic ketoacidosis in adults*. Diabetes Care 2009; 32:1335.

TỰ LƯỢNG GIÁ

Anh (chị) hãy khoanh tròn chữ cái đầu các câu trả lời đúng nhất:

1. Ba bất thường sinh học chính được thấy trong nhiễm toan xê tôn do ĐTD

- A. Tăng glucose máu, tăng Na máu và mất nước
- B. Tăng glucose máu, nhiễm xê tôn và nhiễm toan chuyển hóa
- C. Tăng Na máu, nhiễm xê tôn và nhiễm toan chuyển hóa
- D. Tăng Lactate máu, mất nước và nhiễm toan chuyển hóa

2. Nhiễm toan xê tôn có thể khởi phát trong các trường hợp sau, TRỪ

- A. Nhiễm khuẩn cấp
- B. Bỏ điều trị insulin
- C. Bỏ thuốc viên hạ đường huyết
- D. Chấn thương và/hoặc phẫu thuật

3. Bệnh cảnh lâm sàng kinh điển của nhiễm toan xê tôn bao gồm các triệu chứng sau, TRỪ

- A. Run tay, vã mồ hôi
- B. Dấu hiệu mất nước
- C. Thở nhanh, sâu
- D. Đau bụng, buồn nôn

4. Các xét nghiệm cận lâm sàng gặp trong nhiễm toan xê tôn do ĐTD bao gồm:

- A. pH máu tăng
- B. Số lượng bạch cầu giảm
- C. Natri máu hiệu chỉnh tăng cao
- D. Khoảng trống anion máu tăng

5. Tiêu chuẩn chẩn đoán nhiễm toan xê tôn do ĐTD bao gồm các tiêu chuẩn sau, TRỪ

- A. Glucose máu $> 14,6$ mmol/l
- B. Toan chuyển hóa với pH $< 7,3$; $\text{HCO}_3^- < 15$ mmol/l
- C. Xê tôn máu cao, xê tôn niệu dương tính
- D. Na máu hiệu chỉnh > 150 mmol/l

6. Nhiễm toan xê tôn do ĐTD cần phải chẩn đoán phân biệt với các bệnh lý sau:
- A. Nhiễm toan do rượu
 - B. Nhiễm toan do nhện đói
 - C. Nhiễm toan lactic
 - D. Cả 3 ý trên
7. Điều trị nhiễm toan xê tôn phải bao gồm các biện pháp điều trị sau:
- A. Truyền dịch, truyền insulin, bồi phụ Kali
 - B. Truyền insulin, truyền bicarbonate, bồi phụ Kali
 - C. Truyền dịch, truyền insulin, truyền bicarbonate
 - D. Truyền muối nhược trương, truyền insulin, bồi phụ Kali
8. Điều trị bằng insulin trong nhiễm toan xê tôn cần phải tuân thủ:
- A. Chỉ cần tiêm dưới da
 - B. Truyền tĩnh mạch insulin hỗn hợp
 - C. Chỉ truyền insulin khi K máu $> 3,5$ mmol/l
 - D. Điều chỉnh liều insulin theo lâm sàng
9. Bồi phụ Kali trong điều trị nhiễm toan xê tôn do ĐTD cần tuân thủ:
- A. Kali máu thấp $< 3,3$ mmol/l cần bồi phụ kali 10 mmol/h trước khi truyền insulin
 - B. Bù 20 - 30 mmol K cho mỗi 1l dịch truyền vào khi $3,5 < K < 5,5$ mmol/l
 - C. Bù 30 - 40 mmol K mỗi 1l dịch truyền vào nếu $K < 3,5$ mmol/l
 - D. Bù 20 - 30 mmol K mỗi 1l dịch truyền vào nếu có sử dụng Bicarbonate
10. Điều trị nhiễm toan xê tôn do ĐTD phải lưu ý các điểm sau, **TRỪ**:
- A. Truyền dịch nhược trương tích cực để Na máu về mức bình thường
 - B. Truyền insulin tĩnh mạch kết hợp glucose duy trì glucose máu từ 8,3 - 11,1 mmol/l
 - C. Bồi phụ Kali thiếu hụt trước khi truyền insulin
 - D. Truyền Bicarbonate chỉ áp dụng khi pH máu $< 7,0$

Bài 4

BIẾN CHỨNG HẠ ĐƯỜNG HUYẾT DO ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

Mục tiêu

1. Trình bày được các triệu chứng của hạ đường huyết.
2. Thực hiện được các bước xử trí một bệnh nhân đái tháo đường bị hạ đường huyết.

1. ĐẠI CƯƠNG

Hạ đường huyết (HĐH) là một biến chứng cấp tính hay gặp ở bệnh nhân đang điều trị đái tháo đường, đặc biệt ở nhóm bệnh nhân (BN) đang sử dụng thuốc viên hạ đường huyết sulfonylurea hoặc tiêm insulin. HĐH dễ xảy ra ở nhóm bệnh nhân cao tuổi hoặc có rối loạn chức năng gan, thận. Mặt khác, biến chứng này có thể là hậu quả của việc hoạt động thể lực quá mức mà không bổ sung thêm bữa ăn phụ hoặc khi bệnh nhân bỏ bữa ăn. HĐH là yếu tố gây cản trở cho việc đưa đường máu về mục tiêu mong muốn ở bệnh nhân đái tháo đường. Khi phát hiện ra có triệu chứng của HĐH phải điều trị kịp thời nếu không điều trị BN có thể co giật, hôn mê. Nên giáo dục cho người nhà sống cùng BN dấu hiệu của hạ ĐH để có thể xử trí kịp thời hoặc gọi trợ giúp.

2. CƠ CHẾ BỆNH SINH

2.1. Phản ứng của cơ thể khi hạ đường huyết

Khi nồng độ glucose trong máu giảm đột ngột, hai hormon đối kháng gây tăng đường huyết là glucagon từ tụy và epinephrine từ tuyến thượng thận sẽ nhanh chóng được giải phóng để ngăn chặn quá trình HĐH và thường bắt đầu khi glucose máu giảm dưới ngưỡng 3,9 mmol/l. Trường hợp phản ứng của hormon này không đủ để ngăn chặn quá trình HĐH, một loạt các triệu chứng lâm sàng của hệ thần kinh tự động sẽ xuất hiện, thường khi ngưỡng glucose máu thấp hơn 3,3 mmol/l. Glucagon sẽ tác động ngay tức thì, tiếp sau là tác động của epinephrine và hệ thần kinh tự động như là một hệ thống cảnh báo cơ thể phải bổ sung carbohydrate kịp thời để tránh mắc phải các biến chứng nặng nề hơn đe dọa tính mạng người bệnh.

2.2. Sự thiếu hụt các hormon gây tăng đường huyết ở bệnh nhân đái tháo đường

Bệnh nhân đái tháo đường (ĐTĐ) týp 1 thường bị mất khả năng bài tiết glucagon sau một vài năm mắc bệnh. Theo thời gian, cơ thể bệnh nhân ĐTĐ chỉ còn lại duy nhất vai trò của hệ thần kinh tự động giúp chống lại cơn hạ đường huyết. Khi hệ thống thần kinh tự động bị tổn thương do biến chứng mạn tính của bệnh, các dấu hiệu cảnh báo sớm cơn HĐH sẽ mất hoặc không rõ ràng và người bệnh rất dễ đi vào hôn mê, co giật và tử vong.

3. TRIỆU CHỨNG LÂM SÀNG

3.1. Triệu chứng lâm sàng HĐH: gồm triệu chứng lâm sàng của rối loạn hệ thần kinh tự động và rối loạn hệ thần kinh trung ương. Triệu chứng lâm sàng HĐH không hoàn toàn giống nhau giữa các bệnh nhân. Đối với bệnh nhân lớn tuổi, bệnh nhân thường xuyên bị HĐH, bệnh nhân có biến chứng thần kinh tự động, triệu chứng lâm sàng rối loạn hệ thần kinh tự động thường không rõ ràng hoặc không xuất hiện. Khi đó, triệu chứng lâm sàng HĐH ở những bệnh nhân này là biểu hiện của rối loạn hệ thần kinh trung ương.

3.2. Triệu chứng lâm sàng hệ thần kinh tự động: gồm các biểu hiện của hệ thần kinh giao cảm như hồi hộp, nhịp tim nhanh, vã mồ hôi, run tay và các biểu hiện của hệ phó giao cảm như cảm giác đói, nôn. Ngoài trừ triệu chứng vã mồ hôi, triệu chứng lâm sàng của hệ thần kinh giao cảm thường bị lu mờ ở những bệnh nhân đang uống thuốc chẹn beta giao cảm để điều trị tăng huyết áp và bệnh mạch vành. Mặc dù vậy, thuốc này không hoàn toàn là chống chỉ định nhưng phải đặc biệt chú ý ở những bệnh nhân đang tiêm insulin.

3.3. Triệu chứng lâm sàng hệ thần kinh trung ương: là biểu hiện muộn của HĐH. Triệu chứng lâm sàng bao gồm: mệt, chóng mặt, đau đầu, nhìn mờ, lơ mơ, nói khó, mất tập trung, rối loạn hành vi, hôn mê, co giật, thậm chí tử vong khi HĐH không được phát hiện. Chức năng hệ thần kinh trung ương rất khó hồi phục nếu HĐH không được điều trị kịp thời.

3.4. Những bệnh nhân bị HĐH không cảnh báo và thiếu hụt các hormon gây tăng đường huyết có biểu hiện lâm sàng HĐH là co giật và hôn mê. Triệu chứng lâm sàng của hệ thần kinh tự động không rõ ràng hoặc không xuất hiện.

4. CHẨN ĐOÁN

4.1. Chẩn đoán xác định: dựa vào tam chứng Whipple

- Triệu chứng hạ đường huyết:
 - + Triệu chứng của rối loạn thần kinh tự động: lo lắng, run tay chân, vã mồ hôi, hồi hộp đánh trống ngực, cảm giác đói cồn cào.
 - + Triệu chứng của rối loạn hệ thần kinh trung ương: mất khả năng tập trung, nhìn mờ, lơ mơ, lú lẫn, co giật, hôn mê.
- Nồng độ glucose máu $< 3,9 \text{ mmol/l}$.
- Triệu chứng lâm sàng mất đi khi nồng độ glucose máu về bình thường.

4.2. Chẩn đoán nguyên nhân

- Quá liều thuốc insulin hoặc sulfunylurea.
- Bỏ bữa hoặc ăn không đầy đủ.
- Uống rượu.
- Điều trị không đúng chỉ dẫn.
- Hoạt động thể lực quá sức.

5. ĐIỀU TRỊ

- Ngừng các thuốc hạ đường huyết hoặc insulin đang dùng.
- Trường hợp HĐH nhẹ, bệnh nhân tỉnh táo :
 - + Ăn ngay bánh, hoa quả, nước ngọt có sẵn.
 - + Nếu không đỡ cần tối thiểu 15g đường (3 miếng đường hoặc 3 thìa cà phê đường pha trong 100ml nước).
- Truyền tĩnh mạch dung dịch glucose trong trường hợp HĐH nặng, ý thức không tỉnh táo, bệnh nhân không thể ăn bằng đường miệng.
 - + Tiêm tĩnh mạch 20 – 50 ml glucose 20%.
 - + Tiếp theo truyền đường glucose 5% (hoặc G 10%) duy trì đường máu $> 5,6 \text{ mmol/l}$.
 - + Chú ý trên BN lớn tuổi, chức năng thận suy giảm, hạ ĐH do dùng các thuốc viên uống hạ ĐH tác dụng kéo dài thì biểu hiện của hạ ĐH có thể kéo dài nên việc chấm dứt điều trị nên cân nhắc kỹ.

6. PHÒNG BỆNH

Tư vấn cho bệnh nhân và người nhà sống cùng cách phát hiện và xử trí tại nhà khi bị HĐH: do HĐH thường hồi phục rất nhanh sau khi được bổ sung glucose, bệnh nhân ĐTĐ nên được tư vấn cách phát hiện triệu chứng và nên mang theo viên đường ngọt hoặc bất kỳ loại bánh kẹo ngọt để phòng trường hợp xuất hiện cơn HĐH.

Tư vấn chế độ ăn uống, tập luyện, cách sử dụng thuốc: như không được bỏ bữa, không uống thuốc khi không ăn hay vận động thể lực gắng sức, đi khám định kì để chỉnh liều thuốc cho phù hợp...

Tài liệu tham khảo

1. Mai Thế Trạch, Nguyễn Thy Khuê (2003). *Bệnh đái tháo đường*. Nội tiết học đại cương. Nhà xuất bản Y học: 335-408.
2. American Diabetes Association (2011). *Clinical practice recommendations*

TỰ LƯỢNG GIÁ

Anh (chị) hãy khoanh tròn chữ cái đầu các câu trả lời đúng nhất:

1. Anh chị cho biết chẩn đoán hạ ĐH dựa vào dấu hiệu nào dưới đây?

- A. Bệnh nhân có biểu hiện rối loạn thần kinh tự động hoặc trung ương như: Run tay chân, vã mồ hôi, tim đập nhanh, đói cồn cào...
- B. Nồng độ Glucose máu $< 3,9$ mmol/l.
- C. Các dấu hiệu và các triệu chứng trên mất khi đường máu trở lại trị số bình thường.
- D. Cả 3 dấu hiệu trên.

2. Những thuốc viên nào có thể gây hạ ĐH nặng?

- A. Metformin.
- B. Thuốc ức chế DPP-4.
- C. Sulfonylurea.
- D. Acarbose.

3. Khi đang sử dụng thuốc điều trị ĐTD, những yếu tố nào sau đây có thể gây hạ ĐH?

- A. Tập thể dục thể thao gắng sức.
- B. Ăn ít hơn chế độ ăn thường ngày.
- C. Uống rượu.
- D. Tất cả các yếu tố trên.

4. Khi có biểu hiện thần kinh tự động của hạ ĐH, lời khuyên nào sau đây không cần thiết?

- A. Đến ngay cơ sở y tế gần nhất.
- B. Ăn hoặc uống ngay các chế phẩm có chứa đường.
- C. Dừng các thuốc hạ ĐH đang sử dụng.

5. Các đối tượng nào dễ bị hạ ĐH

- A. Người có tuổi.
- B. Bệnh nhân suy gan, thận.
- C. Bệnh nhân có thị lực giảm.
- D. Tất cả các loại trên.

6. Bệnh nhân ĐTĐ cần khuyến khích những gì phòng hạ ĐH

- A. Luôn mang theo đồ ăn, uống có chứa đường bên người.
- B. Dùng thuốc khi ốm bệnh.
- C. Tập luyện trước bữa ăn.

7. Những người nào cần được giáo dục về hạ ĐH

- A. Người thân trong gia đình.
- B. Người sống cùng nhà với BN.
- C. Bản thân bệnh nhân.
- D. Tất cả các ý trên.

8. Hạ ĐH có dấu hiệu thần kinh tự động

- A. Run tay chân.
- B. Vã mồ hôi.
- C. Lú lẫn.
- D. Nhịp tim nhanh.

9. Các hormon nào có vai trò trong hạ ĐH

- A. Hormon tuyến giáp.
- B. Hormon thượng thận.
- C. Glucagon.
- D. Tất cả ý trên đều đúng.

10. Khi điều trị bệnh nhân hạ ĐH cần phải

- A. Cho về nhà ngay khi XN không còn hạ ĐH.
- B. Phải theo dõi thêm tránh hạ ĐH tiếp tục.

Bài 5

BIẾN CHỨNG MẠCH MÁU NHỎ CỦA ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

Mục tiêu

1. Trình bày được các triệu chứng của biến chứng mạch máu nhỏ của đái tháo đường.
2. Trình bày được chẩn đoán biến chứng mạch máu nhỏ của đái tháo đường.
3. Trình bày được các phương pháp điều trị biến chứng mạch máu nhỏ của đái tháo đường.

Biến chứng mạch máu nhỏ bao gồm các biến chứng mắt, thận, thần kinh. Những biến chứng này có liên quan tới tình trạng đường máu tăng cao và có thể ngăn ngừa khi đường máu được kiểm soát chặt chẽ

1. BIẾN CHỨNG MẮT

1.1. Bệnh võng mạc mắt

1.1.1. Đại cương: bệnh võng mạc mắt là nguyên nhân hàng đầu gây ra mù loà ở bệnh nhân ĐTD. Đa số BN có biến chứng võng mạc không có triệu chứng lâm sàng cho đến khi tổn thương tiến triển nặng. Phát hiện sớm bằng cách theo dõi thường xuyên và điều trị kịp thời sẽ giúp phòng ngừa và trì hoãn sự tiến triển của biến chứng này.

1.1.2. Chẩn đoán xác định: bằng phương pháp soi chụp đáy mắt có tiêm thuốc cản quang Fluorescein.

- Bệnh võng mạc giai đoạn tiền tăng sinh: đặc trưng bởi các vi phình mạch, chấm xuất huyết, xuất tiết, phù gai thị
- Bệnh võng mạc giai đoạn tăng sinh: đặc trưng bởi sự tăng sinh những tân mạch, tổ chức xơ lan vào hoàng điểm, xuất huyết dịch kính

1.1.3. Điều trị bệnh võng mạc mắt

- Kiểm soát chặt ĐM HbA1c < 7%
- Liệu pháp laser quang đông được chỉ định khi có bệnh võng mạc giai đoạn tăng sinh để phá huỷ các mô võng mạc bị tổn thương giúp các mô

lành được cung cấp nhiều oxy hơn và làm giảm sự phát các tân mạch mới.

1.1.4. Phòng bệnh

- Kiểm soát tốt ĐM luôn là yếu tố quan trọng
- Kiểm soát huyết áp
- Không hút thuốc lá
- Sàng lọc phát hiện và điều trị sớm bệnh vồng mạc ở bệnh nhân ĐTĐ chuẩn bị mang thai
- Bệnh nhân cần được khám mắt ngay tại thời điểm chẩn đoán đối với ĐTĐ tít 2 và sau 3 - 5 năm đối với ĐTĐ tít 1 và được kiểm tra định kì hàng năm.

2. BIẾN CHỨNG THẦN KINH

2.1. Đại cương: biến chứng thần kinh là một dạng biến chứng hay gặp ở bệnh nhân ĐTĐ, biểu hiện ở nhiều dạng khác nhau. Biến chứng thần kinh ngoại vi và biến chứng thần kinh tự động là hai dạng thường gặp nhất. Khoảng 50% BN ĐTĐ tít 2 có biến chứng này. Các dạng tổn thương khác như liệt dây thần kinh sọ, teo cơ ít gặp hơn.

2.2. Chẩn đoán xác định và điều trị các biến chứng thần kinh do ĐTĐ

2.2.1. Biến chứng thần kinh tự động

a) Biến chứng thần kinh tự động tim mạch:

- Chẩn đoán :
 - + Triệu chứng lâm sàng: nhịp tim nhanh khi nghỉ > 100 lần/phút, nhồi máu cơ tim không triệu chứng, hạ huyết áp tư thế, rối loạn thân nhiệt
 - + Test chẩn đoán:
 - Đo nhịp tim khi nghỉ > 100 chu kỳ/phút
 - Kiểm tra huyết áp tư thế: HATT đo lần thứ nhất ở tư thế nằm. Lần thứ 2 tư thế đứng thời điểm 2 phút sau khi đứng dậy đột ngột. Đáp ứng: bình thường giảm < 10 mmHg, giới hạn giảm 10-29 mmHg, bất thường giảm > 30 mmHg kết hợp với triệu chứng.
- Điều trị: Kiểm soát tốt ĐM và điều trị triệu chứng bằng
 - + Dùng chẹn beta giao cảm khi nhịp tim nhanh làm cho BN khó chịu

+ Tránh yếu tố thuận lợi gây hạ huyết áp tư thế: chế độ ăn ít muối, thuốc lợi tiểu, thuốc chống trầm cảm. Băng cổ định cẳng chân trước khi đứng dậy.

+ Thuốc: Fluorohydrocortisone 100 - 300 µg/ngày.

b) Biến chứng thần kinh tự động tiêu hóa

*** Bệnh thần kinh ống tiêu hóa trên**

– Chẩn đoán:

+ Triệu chứng lâm sàng : nuốt nghẹn, đầy bụng, ăn chậm tiêu, ợ chua, nóng bỏng hoặc đau thượng vị, buồn nôn, nôn.

+ Phát hiện: chụp dạ dày bằng scintigraphy , nội soi dạ dày - thực quản.

– Điều trị: Kiểm soát tốt ĐM và điều trị triệu chứng bằng một trong các loại thuốc sau:

+ Metoclopramide (primperan): 10-20mg/ngày, chia 3 lần, uống trước ăn 30 phút

+ Domperidon (Motilium): 10-20mg/ngày, chia 3 lần, uống trước ăn 30 phút

+ Erythromycin: 500 - 750 mg/ng, chia 4 lần trong 4 tuần.

*** Bệnh thần kinh ống tiêu hóa dưới**

– Táo bón: chế độ ăn cân đối, đủ chất xơ, chia nhiều bữa. Thuốc: Sorbitol hoặc Lactulose, Octreotide 150 µg/ngày.

– Tiêu chảy: Metronidazole 750mg/ng x 3 tuần, Loperamide 2mg x 4lần/ng, Cholestyramine 4gr/ngày, Octreotide 150 µg/ngày

c) Bệnh lý thần kinh tự động tiết niệu - sinh dục

*** Bệnh thần kinh bàng quang:**

– Chẩn đoán:

+ Đo nước tiểu tồn dư bằng siêu âm

+ Nội soi bàng quang: bàng quang giãn do mất trương lực

– Điều trị: Kiểm soát tốt ĐM và điều trị triệu chứng bằng

+ Bàng quang giảm hoạt động: Thuốc kích thích phó giao cảm trực tiếp (Urecholine) hoặc gián tiếp bởi ambenonium chlorure.

- + Bàng quang tăng hoạt động: ức chế phó giao cảm kháng cholinergic bằng oxybutynine (Ditropan).

*** Bệnh thần kinh hệ sinh dục:**

- Nam giới: rối loạn cương dương, liệt dương do giảm nitric oxid của nội mạc.
- + Đánh giá: hỏi về quan hệ tình dục, khám bộ phận sinh dục, xét nghiệm testosterone, prolactin.
- + Triệu chứng: liệt dương, trào ngược tinh dịch, phóng tinh ra quá sớm.
- + Điều trị: kiểm soát tốt ĐM và điều trị triệu chứng bằng
Tư vấn tâm thần kinh, sử dụng sildenafil, vardenafil.
- Nữ: rối loạn kinh nguyệt, mất kinh, khô âm đạo, giảm cảm giác vùng bẹn, mất cảm giác kích thích tình dục.
- + Đánh giá: hỏi về quan hệ tình dục, khám bộ phận sinh dục, xét nghiệm nước tiểu.
- + Điều trị: bôi kem chứa Estrogen tại chỗ hoặc sử dụng điều trị hormon thay thế nếu không có chống chỉ định.

d) Bệnh thần kinh vận mạch

- Tăng tiết mồ hôi: vùng mặt và thân, xảy ra lúc bắt đầu các bữa ăn, lúc tập thể dục hoặc vào ban đêm.
- Giảm tiết mồ hôi ở phần xa gốc chi dưới: da khô, ngứa, rụng lông, bong vảy, dạn nứt, giá tăng chai chân và loạn dưỡng móng, tăng nguy cơ loét chân. Trường hợp nặng có thể gặp ở chi trên, phần dưới thân.
- Điều trị: Scopolamin, thuốc giãn mạch (Buflomedil; Ginkgo biloba).

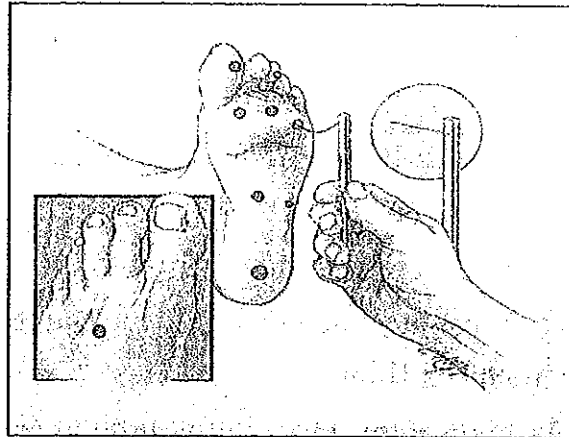
e) Hạ đường huyết không nhận biết: ĐTĐ lâu năm dẫn đến rối loạn phóng thích Catecholamine và đôi khi cả Glucagon do mất kiểm soát thần kinh phế vị làm lu mờ dấu hiệu hạ đường huyết.

2.2.2. Biện chứng thần kinh ngoại vi

2.2.2.1. Chẩn đoán:

- Triệu chứng cơ năng:
 - + Dị cảm ở đầu chi: cảm giác kiến bò, tê rần kim châm, rát bỏng.
 - + Giảm hoặc mất cảm giác tiếp xúc da, cảm giác nhiệt.
 - + Mất cảm giác ngược lên “dạng bột” ở chân, “dạng đeo găng ở tay”.

- + Đau âm ỉ hoặc kịch phát, tăng cảm giác đau ở chi và bụng nhiều về đêm.
- Khám thực thể
 - + Đánh giá cảm giác nông (cảm giác sờ): sử dụng monofilament 10gram, khám 10 vị trí. Mất 2/10 vị trí được đánh giá có rối loạn cảm giác nông, mất 4/10 vị trí được đánh giá có nguy cơ bị bệnh lý bàn chân ĐTĐ.



- + Đánh giá cảm giác sâu (cảm giác rung - bản thể).
- + Thăm dò điện cơ thần kinh.
- + Trước khi chẩn đoán bệnh thần kinh do ĐTĐ cần loại trừ các bệnh lý thần kinh ngoại vi không do ĐTĐ như thiếu B12, nghiện rượu, suy thận, ngộ độc kim loại nặng, các bệnh viêm thoái hóa thần kinh mạn tính.
- Điều trị: Kiểm soát tốt ĐM và điều trị triệu chứng bằng một trong các thuốc sau đây:
 - + Ibuprofen 200 - 400mg, mỗi 4-6h, tối đa 1200mg/ngày
 - + Thuốc chống trầm cảm 3 vòng (Amitriptylin 25mg), liều khởi đầu 25-50mg, tối đa 150 mg/ngày
 - + Gabapentin: 300mg x 3lần/ngày, tối đa 3600mg/ngày, Pregabalin (75 mg; 150mg; 300mg): 75mg x 2lần/ngày, tăng 150mg x 2l/ngày sau 1tuần, tối đa 300mg x 2 lần/ngày

3. BIẾN CHỨNG THẬN DO ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

3.1. Đại cương

Biến chứng thận do ĐTĐ chiếm gần 50% các trường hợp suy thận giai đoạn cuối, là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu đối với các BN ĐTĐ

3.2. Chẩn đoán xác định

Biến chứng thận do ĐTĐ được chẩn đoán dựa vào

- Microalbumin niệu (+) khi tỉ số albumin/ creatinin: $30 - < 300$ mcg/mg creatinin niệu. Thường là dấu hiệu sớm nhất, điển hình của bệnh cầu thận do ĐTĐ
- Macroalbumin niệu (+) khi tỉ số albumin/ creatinin ≥ 300 mcg/mg
- Chỉ nên chẩn đoán biến chứng thận do ĐTĐ khi 2 trong 3 mẫu định lượng microalbumin niệu dương tính trong vòng 3 - 6 tháng do microalbumin niệu bị ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố: tập thể dục, nhiễm khuẩn tiết niệu, đái máu, sốt virus, tăng đường máu
- Định kỳ kiểm tra creatinin máu và tính mức lọc cầu thận và phân loại mức độ bệnh thận mạn dựa trên mức lọc cầu thận

3.3. Điều trị biến chứng thận

- **Chế độ ăn giảm đạm:** giảm lượng protein ăn vào từ 0,8-1,0g/kg/ngày ở giai đoạn sớm của bệnh lý thận và $< 0,8$ g/kg/ngày ở giai đoạn muộn có thể cải thiện chức năng thận
- **Kiểm soát HA:** mục tiêu HA $< 140/80$ mmHg
 - +Ức chế men chuyển (ACE) và chẹn thụ thể angiotensin (ARBs) là hai lựa chọn đầu tay trong điều trị biến chứng thận do ĐTĐ
 - + Nên sử dụng ACE trong các trường hợp ĐTĐ týp1, ĐTĐ týp2 có microalbumin niệu dù THA hay không.
 - + Nên sử dụng ARBs ở bệnh nhân ĐTĐ týp 2, THA, macroalbumin, creatinine $> 1,5$ mg/dl
 - + Tuy nhiên thuốc ức chế thụ thể angiotensin chưa có bằng chứng phòng xuất hiện Microalbumin niệu ở BN ĐTĐ không có THA
 - + Chẹn kênh canxi, chẹn beta giao cảm, lợi tiểu có thể dùng thay thế khi BN không dung nạp hai loại thuốc trên
- **Kiểm soát chặt Glucose máu HbA1c $< 7\%$:** làm giảm sự xuất hiện cũng như làm chậm tiến triển của đái niệu ở BN ĐTĐ
- **Điều trị mỡ máu :**

- + Các thuốc giảm mỡ máu được sử dụng với mục đích phòng các biến cố tim mạch có ý nghĩa với suy thận giai đoạn 3,4; còn BN suy thận giai đoạn cuối thì lợi ích chưa rõ ràng.

3.4. Phòng bệnh: nên định lượng microalbumin niệu đối với BN ĐTĐ tít 2 ngay từ khi chẩn đoán và ĐTĐ tít 1 sau 5 năm và kiểm tra lại hàng năm

Tài liệu tham khảo

1. **American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes (2010). *Diabetes care* 2010; 33 (Suppl 1): S11 – S61.**

TỰ LƯỢNG GIÁ

Anh (chị) hãy khoanh tròn chữ cái đầu các câu trả lời đúng nhất:

1. Sàng lọc biến chứng thận ở BN ĐTĐ typ 1 khi nào ?

- A. ĐTĐ typ1 ngay khi phát hiện
- B. ĐTĐ typ1 sau khi chẩn đoán bệnh 5 năm
- C. ĐTĐ typ1 sau khi chẩn đoán bệnh 10 năm
- D. ĐTĐ typ1 sau khi chẩn đoán bệnh 15 năm

2. Sàng lọc biến chứng thận ở BN ĐTĐ typ2 khi nào ?

- A. ĐTĐ typ2 ngay khi phát hiện
- B. ĐTĐ typ2 sau 5 năm
- C. ĐTĐ typ2 sau 10 năm
- D. ĐTĐ typ2 sau 15 năm

3. Chẩn đoán bệnh thận do đái tháo đường

- A. Dựa vào Microalbumin niệu
- B. Dựa vào định lượng protein niệu/24h
- C. Định lượng Creatinin máu, tính mức lọc cầu thận
- D. Cả A và C

4. Biện pháp nào sau đây có phòng được sự xuất hiện đạm niệu vi thể

- A. Sử dụng thuốc ức chế men chuyển hoặc thuốc ức chế thụ thể ngay cả khi huyết áp bình thường
- B. Kiểm soát chặt Glucose máu
- C. Kiểm soát huyết áp đạt mục tiêu < 140/80 mmHg
- D. Cả B và C

5. Biện pháp nào dưới đây làm giảm albumin niệu trừ

- A. Chế độ ăn giảm đạm
- B. Thuốc ức chế men chuyển hoặc thuốc ức chế thụ thể angiotensin
- C. Kiểm soát glucose máu
- D. Hút thuốc lá

6. Khi chẩn đoán Microalbumin niệu do bệnh cầu thận ĐTĐ phân biệt với các nguyên nhân sau:

- A. Suy tim

- B. Glucose máu cao
- C. Nhiễm khuẩn , sốt
- D. Vận động nặng
- E . Tất cả trên

7. Cần sàng lọc bệnh võng mạc do ĐTD khi nào ?

- A. ĐTD typ2 ngay khi phát hiện
- B. ĐTD typ1 sau chẩn đoán 5 năm
- C. Phụ nữ mắc ĐTD chuẩn bị có thai hoặc đã có thai
- D. Tất cả câu trên

8. BN đái tháo đường được thăm khám bằng sợi Monofilament nhận định là có RL cảm giác nông khi

- A. Mất cảm nhận ở 2/10 vị trí.
- B. Mất cảm nhận ở 3/10 vị trí
- C. Mất cảm nhận ở 4/10 vị trí
- D. Mất cảm nhận ở 6/10 vị trí

9. Khi chẩn đoán biến chứng thần kinh ngoại vi ở BN ĐTD cần loại trừ các nguyên nhân nào ?

- A. Thiếu vitamin B12
- B. Ngộ độc kim loại nặng , các thuốc độc Thần kinh
- C. Bệnh thận mạn
- D. Nghiện rượu
- E. Tất cả nguyên nhân trên

10. Biện pháp nào sau đây được cho làm giảm bệnh thần kinh thần kinh ngoại vi do ĐTD

- A. Kiểm soát Glucose, tránh Glucose máu dao động quá mức
- B. Sử dụng Aspirine liều thấp
- C. Kiểm soát huyết áp
- D. Kiểm soát mỡ máu

Bài 6

BIẾN CHỨNG MẠCH MÁU LỚN CỦA ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

Mục tiêu

1. Trình bày được các triệu chứng của biến chứng mạch máu lớn của đái tháo đường.
2. Trình bày được chẩn đoán biến chứng mạch máu lớn của đái tháo đường.
3. Trình bày được các phương pháp điều trị biến chứng mạch máu lớn của đái tháo đường.

1. ĐẠI CƯƠNG

Biến chứng mạch máu lớn của bệnh ĐTĐ chính là tình trạng xơ vữa động mạch lớn và vừa kèm với các hậu quả của nó. Xơ vữa động mạch được cho là kết hợp tình trạng viêm và tổn thương ở lớp nội mạc mạch máu, các tiểu phân tử mỡ xấu LDL bị oxid hóa sẽ thâm nhập vào thành mạch máu, kích hoạt sự thâm nhập tế bào viêm và tăng sinh lớp cơ trơn ở thành mạch, tích tụ collagen, tạo nên mảng xơ vữa giàu lipid với phần trên là các sợi fibrin. Mối liên quan giữa bệnh ĐTĐ và xơ vữa động mạch chưa được hoàn toàn hiểu rõ. ĐTĐ làm tăng kết dính ở thành mạch máu, các tiểu cầu dễ tích tụ lại ở vùng mạch máu đã bị tổn thương, các sợi fibrin cũng tồn tại lâu hơn ở bệnh ĐTĐ, do đó người ĐTĐ có nguy cơ bị xơ vữa động mạch nhiều hơn người không bị ĐTĐ, và bệnh nhân ĐTĐ bị xơ vữa động mạch ở lứa tuổi sớm hơn so với người không bị ĐTĐ.

Biến chứng mạch máu lớn chiếm tới 80% các nguyên nhân gây tử vong ở BN ĐTĐ. Biến chứng mạch máu lớn bao gồm: bệnh động mạch vành tim, tai biến mạch não, bệnh mạch máu ngoại vi. Các loại biến chứng mạch lớn cần có nguyên tắc điều trị chung như điều trị biến chứng tim mạch là điều trị các yếu tố nguy cơ gồm: kháng insulin, tăng đường máu, rối loạn lipid máu, hút thuốc lá, béo phì.

2. CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ

- Tuổi > 45.

- Yếu tố gen.
- Tăng huyết áp.
- Có rối loạn chuyển hóa lipid.
- Kiểm soát đường huyết kém, nồng độ HbA1c cao.
- Tiền sử gia đình có bệnh tim mạch sớm (nam < 55 tuổi, nữ < 60 tuổi).
- Hút thuốc lá, nghiện bia, rượu.
- Béo phì.
- Microalbumin niệu dương tính.

3. BỆNH MẠCH VÀNH

3.1. Đại cương: tổn thương động mạch vành ở BN ĐTD có thể gặp ở người trẻ tuổi và có thể có những biểu hiện lâm sàng không điển hình. Tổn thương xơ vữa động mạch vành trong ĐTD thường có tính chất lan tỏa, ở nhiều vị trí và nhiều nhánh động mạch. Xơ vữa động mạch vành dẫn đến bệnh thiếu máu cục bộ cơ tim, nhồi máu cơ tim thường có tiên lượng xấu.

3.2. Triệu chứng

- Con đau thắt ngực: đau thắt ngực ổn định, hoặc không ổn định. Đau mờ nhạt, không điển hình, gọi là thiếu máu cơ tim thầm lặng, thậm chí nhồi máu cơ tim cấp không có đau ngực.

- Nhồi máu cơ tim: có khi phát hiện tình cờ trước dấu hiệu nhồi máu cũ trên điện tâm đồ, có khi là cơn đau thắt ngực dữ dội điển hình. Đôi khi chính nhờ dấu hiệu nhồi máu cơ tim mà bệnh đái tháo đường mới được phát hiện.

- Tiên lượng của nhồi máu cơ tim ở người đái tháo đường thường không tốt vì có thể suy tim, có thể khởi phát một đợt nhiễm toan xê tôn dễ bị bỏ qua trong một bệnh cảnh như vậy. Nguyên tắc nên làm điện tâm đồ có hệ thống cho bệnh nhân ≥ 40 tuổi bị nhiễm toan xê tôn.

3.3. Chẩn đoán: dựa vào đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng

- Đau thắt ngực: có thể điển hình hoặc không điển hình, thậm chí không có đau thắt ngực là đặc điểm lâm sàng riêng của tổn thương mạch vành ở bệnh nhân ĐTD.

- Điện tâm đồ: khi nghi ngờ giúp chẩn đoán bệnh mạch vành và nhồi máu cơ tim không có triệu chứng. Cần theo dõi điện tâm đồ thường xuyên (3 tháng/1 lần) giúp phát hiện sớm tổn thương mạch vành không có triệu chứng

- Chụp mạch vành xác định chính xác các vị trí tổn thương của bệnh.

3.4. Điều trị bệnh động mạch vành

– Không có điều trị đặc hiệu nào cho bệnh mạch vành trong đái tháo đường. Các phương pháp điều trị như: chụp động mạch vành, phẫu thuật tạo hình mạch máu bằng bóng, phẫu thuật tái tạo tuần hoàn là những phương pháp đòi hỏi kỹ thuật cao và phải có sự quyết định của các chuyên gia tim mạch.

- Các biện pháp dự phòng sau đây là có ích lợi chung:

- + Kiểm soát đường huyết chặt chẽ.
- + Điều trị có hệ thống các rối loạn chuyển hóa lipid.
- + Ngưng hút thuốc lá.

– **Kiểm soát đường máu sau nhồi máu cơ tim:** kiểm soát đường máu chặt chẽ trong và sau NMCT làm tăng khả năng cứu sống người bệnh. Mức đường máu $> 5,6 \text{ mmol/l}$ (110 mg/dl) làm tăng nguy cơ tử vong và suy tim ở BN nhồi máu cơ tim.

4. BỆNH MẠCH MÁU NÃO

4.1. Đại cương

ĐTD làm gia tăng tỉ lệ mắc, tử vong, thường để lại di chứng nặng nề đối với các trường hợp bị tai biến mạch não. Nhồi máu não, đặc biệt là nhồi máu ổ khuyết gặp nhiều hơn so với xuất huyết não.

4.2. Triệu chứng

– Tất cả các dấu hiệu định khu: vỏ não, dưới vỏ, ... đều có thể xảy ra, nhanh ít hay nhiều. Liệt nửa người, liệt mặt, nói khó, nuốt khó, thất ngôn, rối loạn cảm giác nửa người, rối loạn thị giác, mất thăng bằng...

- Rối loạn ý thức
- Đau đầu, buồn nôn gặp trong chảy máu dưới nhện.
- Nghe động mạch cảnh có thể có tiếng thổi chứng tỏ có hẹp.
- Siêu âm doppler là phương pháp tốt không xâm lấn để phát hiện tổn thương động mạch vùng cổ.
- Chụp động mạch được chỉ định khi tiến hành thủ thuật khai thông động mạch cảnh.

4.3. Các thể bệnh

4.3.1. Nhồi máu não

- Chẩn đoán
 - + Các triệu chứng lâm sàng: yếu hoặc liệt nửa người
 - + Chụp cộng hưởng từ, CT scanner sọ não giúp chẩn đoán xác định tổn thương nhồi máu não.
 - + Siêu âm doppler động mạch cảnh để phát hiện xơ vữa động mạch
- Điều trị
 - + Aspirin 50 - 325 mg/ngày hoặc
 - + Các thuốc chống ngưng tập tiểu cầu khác như clopidogrel (Plavix) 75 mg/ngày, ticlopidine 250mg/ngày trong trường hợp chống chỉ định với aspirin
 - + Sử dụng thuốc tiêu sợi huyết Rt-PA trong trường hợp nhồi máu não < 3 giờ với một số tiêu chuẩn lựa chọn chặt chẽ theo chỉ định của bác sĩ chuyên khoa tại các cơ sở y tế chuyên khoa
 - + Phẫu thuật cắt bỏ lớp áo trong động mạch cảnh khi xơ vữa động mạch mức độ nặng để ngăn ngừa nguy cơ mắc và tử vong do nhồi máu não gây ra.

4.3.2. Xuất huyết não

- Chẩn đoán: chụp CT scanner sọ não để chẩn đoán xác định
- Điều trị:
 - + HA được hạ từ từ trong nhiều ngày, duy trì HA cao hơn mức bình thường đảm bảo não được tưới máu não đầy đủ.
 - + Phẫu thuật lấy khối máu tụ hoặc dẫn lưu não thất theo chỉ định của bác sĩ chuyên khoa

5. BỆNH MẠCH MÁU NGOẠI VI

5.1. Đại cương

Xảy ra khi các mạch máu ở chân bị hẹp, tắc bởi các mảng xơ vữa khiến dòng máu tới chân và bàn chân bị giảm đi (bệnh lý bàn chân). Bệnh lý bàn chân ĐTD ngày càng được nhiều người quan tâm do tính phổ biến của bệnh. Tổn

thương rất nhỏ ở bàn chân có thể gây ra loét và cắt cụt chi. Nguy cơ cắt cụt chi dưới ở bệnh nhân ĐTD gấp 15 - 46 lần so với người không bị ĐTD.

5.2. Triệu chứng

- Đau cách hồi, đau khi đi bộ.
- Đau chân ở tư thế nằm, tăng lên về đêm.
- Chân lạnh, tím đỏ ở phần dưới, ở ngón chân.
- Cảm giác tê bì kim châm.
- Teo các cơ liên đốt.
- Vết loét, hoại tử, có thể kèm nhiễm trùng dẫn đến cắt cụt.
- Tiến triển tới hoại thư có tiên lượng xấu
- Đánh giá qua thăm khám: tình trạng da, màu sắc, nhiệt độ da nóng/lạnh, tình trạng mạch của động mạch chày sau, động mạch mu chân, tình trạng các cơ cẳng chân và bàn chân.
- Siêu âm Doppler: xác định vị trí và sự lan rộng các chỗ động mạch hẹp hay tắc nếu có. Có thể kết hợp đo huyết áp ở mắt cá, ngón chân cái bằng các dụng cụ đặc biệt và so sánh với huyết áp động mạch cánh tay rồi tính chỉ số gọi là chỉ số HA tâm thu ngón chi. Chỉ số này thường ≥ 1 . Chỉ số HA mắt cá/ HA cánh tay, chỉ số HA ngón chân cái/HA cánh tay < 1 là có thiếu máu tại chỗ.
- Đo phân áp O_2 qua da ($TcPo_2$) ở tiếp điểm có triệu chứng hoại thư hay ở vị trí dự kiến phẫu thuật: nếu áp lực $< 20\text{mmHg}$ là có thiếu máu tại chỗ nặng.
- Chụp động mạch bằng phương pháp thường hay chụp động mạch số hóa khi dự tính tái tạo tuần hoàn. Cho phép thấy được chi tiết các động mạch để có kế hoạch phẫu thuật thích hợp.

5.3. Chẩn đoán: dựa vào đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng

- Triệu chứng lâm sàng của bệnh mạch máu ngoại vi bao gồm: giai đoạn sớm là đau cách hồi, đau khi nghỉ, nặng có thể dẫn tới tắc mạch chi gây hoại tử mô thậm chí phải cắt cụt chi. Một số BN có thể không có triệu chứng rõ rệt do có biến chứng thần kinh đi kèm.
- Khám lâm sàng: mạch ngoại vi yếu thậm chí mất mạch, rụng lông, thiếu dưỡng móng, da khô lạnh.

- Siêu âm doppler mạch chi: giúp chẩn đoán BN có bệnh mạch máu ngoại vi.
- Có thể chỉ định chụp mạch chi khi nghi ngờ hẹp tắc cần can thiệp (ở các tuyến chuyên khoa).

5.4. Điều trị

- Kiểm soát các yếu tố nguy cơ như trên
- Sử dụng thuốc chống ngưng tập tiểu cầu: clopidoprel (Plavix) 75 mg/ngày, hoặc aspirin 100mg/ngày
- Đối với đau cách hồi có thể điều trị bằng các biện pháp luyện tập phục hồi chức năng.

6. MỤC TIÊU CHUNG TRONG ĐIỀU TRỊ CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ LÀM HẠN CHẾ SỰ GIA TĂNG CÁC BIẾN CHỨNG MẠCH MÁU

- Kiểm soát chặt chẽ đường máu : $HbA1c \leq 7\%$
- Kiểm soát tốt huyết áp $< 130/80$ mmHg
- Kiểm soát tình trạng rối loạn lipid máu với các mục tiêu sau:
- LDL-C $< 2,6$ mmol/l (100 mg/dl) hoặc 1,8mmol/l (< 70 mg/dl ở BN có bệnh động mạch vành); HDL-C > 50 mg/dl; Tryglycerid < 150 mg/dl
- Hạn chế thuốc lá và giảm cân
- Aspirin 81 - 325 mg/ ngày giúp ngăn ngừa nhồi máu cơ tim và tai biến mạch não

Tài liệu tham khảo

1. **Trần Đức Thọ.** Bệnh học nội khoa.
2. **Janet B.McGill.** *Standards of Care for Diabetes Mellitus. Endocrinology subspecialty consult, 2nd edition; 2009: 228 – 237.*
3. **Umesh Masharani et al.** *Pancreatic Hormons and Diabetes Mellitus. Greenpan's Basic and clinical endocrinology, 8th edition; 2007: 661 – 747.*
4. **Ernesto Bernal, Mizrachi et al.,** *Diabetes Mellitus and related disorders. Washing ton Manual of Medical Therapeutics, 32th edition; 2009: 600 – 623.*
5. **American Diabetes Association.** *Standards of medical care in diabetes (2010). Diabetes care 2010; 33(Suppl 1): S11 – S61.*

TỰ LƯỢNG GIÁ

Anh (chị) hãy khoanh tròn chữ cái đầu các câu trả lời đúng nhất:

1. Biến chứng mạch máu lớn của bệnh ĐTD chính là tình trạng

- A. Xơ vữa động mạch lớn
- B. Xơ vữa động mạch vừa
- C. Xơ vữa động mạch lớn và vừa
- D. Xơ vữa động mạch nhỏ

2. Đây là các biến chứng mạch máu lớn ở bệnh nhân ĐTD, trừ:

- A. Bệnh động mạch vành
- B. Bệnh lý võng mạc
- C. Bệnh động mạch não
- D. Bệnh động mạch chi dưới

3. Triệu chứng gợi ý bệnh lý động mạch chi dưới do ĐTD:

- A. Đau cách hồi
- B. Đau kiểu thần kinh tọa
- C. Phù to 2 chân
- D. Không có triệu chứng gợi ý

4. Để đánh giá tình trạng thiếu máu ở chi dưới người ta thường dựa vào:

- A. Chỉ số HA cánh tay / HA ngón chân cái
- B. HA ngón chân cái
- C. HA mắt cá
- D. Chỉ số HA mắt cá / HA cánh tay

5. Để phát hiện sớm tổn thương mạch vành không có triệu chứng ở bệnh nhân ĐTD cần theo dõi điện tâm đồ thường xuyên:

- A. 1 tháng/1 lần
- B. 2 tháng/1 lần
- C. 3 tháng/1 lần
- D. 6 tháng/1 lần

6. Bệnh động mạch chi dưới ở bệnh nhân ĐTD có các triệu chứng sau, trừ

- A. Đau chân ở tư thế nằm, tăng lên về đêm
- B. Teo các cơ liên đốt

- C. Chân lạnh, tím đỏ ở phần dưới, ở ngón chân
- D. Đau khớp cổ chân

7. Nhồi máu cơ tim ở bệnh nhân ĐTĐ thường gặp:

- A. Con đau thắt ngực điển hình
- B. Thâm lặng, không triệu chứng
- C. Không có biến đổi trên điện tâm đồ
- D. Tiên lượng tốt

8. Tổn thương động mạch vành ở bệnh nhân ĐTĐ thường:

- A. Có tính chất lan tỏa, nhiều nhánh động mạch
- B. Có tính chất khu trú một nhánh động mạch
- C. Tắc động mạch vành trái
- D. Tắc động mạch liên thất trước

9. Nhồi máu não ổ khuyết ở bệnh nhân ĐTĐ là hậu quả của:

- A. Biến chứng vi mạch
- B. Biến chứng thần kinh ngoại vi
- C. Biến chứng mạch máu lớn
- D. Biến chứng thần kinh tự động

10. Nguyên tắc điều trị biến chứng mạch máu lớn của bệnh ĐTĐ; trừ:

- A. Kiểm soát đường huyết
- B. Kiểm soát huyết áp
- C. Kiểm soát rối loạn chuyển hóa lipid
- D. Không dùng thuốc chống ngưng tập tiểu cầu (Aspirin)

ĐÁI THÁO ĐƯỜNG THAI KỲ

Mục tiêu

1. Trình bày được định nghĩa, cách sàng lọc và tiêu chuẩn chẩn đoán đái tháo đường thai kỳ.
2. Trình bày được phương pháp theo dõi đường máu và điều trị đái tháo đường trong thời gian mang thai và trong quá trình chuyển dạ.
3. Trình bày được cách theo dõi sau đẻ của đái tháo đường thai kỳ.

1. ĐẠI CƯƠNG

Khoảng 2-8% số phụ nữ có thai bị giảm dung nạp glucose, thường xảy ra ở nửa thời gian sau của thai kỳ. Tần xuất mắc bệnh phụ thuộc vào chủng tộc (Cao ở người Mỹ gốc Á, Latin, người Mỹ thuần chủng...), và tăng lên ở những người béo bụng hoặc người có tiền sử gia đình bị đái tháo đường. Tại Mỹ, tỉ lệ 7% các phụ nữ có thai bị đái tháo đường tương đương với 200.000 bệnh nhân mỗi năm.

Trong ba tháng đầu thai kỳ do tăng cung cấp glucose cho thai dẫn đến giảm mức glucose máu đói ở mẹ. Glucose máu thai phụ thường dao động trong khoảng 3,1-3,6 mmol/l. Bên cạnh đó có sự giảm nồng độ hầu hết các acid amin và thúc đẩy tổng hợp xê tôn. Đến ba tháng giữa và ba tháng cuối có sự gia tăng kháng Insulin ở thai phụ do tăng các hormon gây kháng insulin: Human placental lactogen (HPL), estrogen, progesterone, cortisol làm cho mức insulin máu của người mẹ thường tăng gấp 2 - 3 lần bình thường ở quý ba của thai kỳ. Ở phụ nữ mang thai sự nhạy cảm insulin bắt đầu giảm từ tuần thứ 12 - 14 của thai kỳ, đến ba tháng cuối thai kỳ, sự kháng insulin rõ rệt nên liều dùng sẽ tăng lên.

Theo nghiên cứu của Paretti và cộng sự năm 2001 cho thấy glucose máu trung bình vào thời điểm quý ba thai kỳ thường dao động trong khoảng $105,2 \pm 4,86$ mg/dl ($5,8 \pm 0,27$ mmol/l). Từ tuần thứ 28 - 38 của thai kỳ glucose máu trung bình trong ngày dao động $71,9 \pm 5,7$ mg/dl ($3,91 \pm 0,31$

mmol/l), tuần thứ 38 là $78,3 \pm 5,4$ mg/dl ($4,35 \pm 0,3$ mmol/l). Định của glucose máu sau ăn một giờ ≤ 105 mg/dl ($5,84$ mmol/l). Nghiên cứu cũng cho thấy glucose máu sau ăn một giờ từ tuần thứ 28 cho đến hết quý ba có liên quan đến sự phát triển của thai. Glucose máu sau ăn một giờ còn giúp tiên lượng về cân nặng trẻ, thai to, chu vi vòng bụng của thai.

2. ĐỊNH NGHĨA VÀ CHẨN ĐOÁN

2.1. Định nghĩa

Đái tháo đường thai kỳ (ĐTĐTK) là tình trạng rối loạn dung nạp glucose ở bất kỳ mức độ nào, khởi phát hoặc được phát hiện lần đầu tiên trong lúc mang thai. Định nghĩa này không loại trừ trường hợp bệnh nhân đã có tình trạng rối loạn dung nạp glucose từ trước (nhưng chưa được phát hiện) hay là xảy ra đồng thời với quá trình mang thai.

2.2. Phát hiện và chẩn đoán đái tháo đường thai kỳ

Tất cả các phụ nữ có thai cần được đánh giá nguy cơ bị đái tháo đường ở lần khám thai đầu tiên. Chỉ định làm nghiệm pháp dung nạp glucose tùy thuộc mức độ nguy cơ của họ.

- Với các phụ nữ có nguy cơ thấp: không cần làm nghiệm pháp nếu họ là:
 - + Thuộc chủng tộc mà tỉ lệ đái tháo đường thai nghén rất thấp
 - + Trong gia đình không có ai bị đái tháo đường
 - + Tuổi < 25
 - + Cân nặng bình thường trước khi có thai.
 - + Không có tiền sử bị rối loạn chuyển hóa glucose hoặc tiền sử sản khoa bất thường
- Với các phụ nữ có nguy cơ trung bình: cho làm nghiệm pháp dung nạp glucose ở tuần thứ 24-28 của thai kỳ.
- Trường hợp có một trong các yếu tố nguy cơ dưới đây thì chỉ định làm nghiệm pháp tăng đường huyết sớm hơn vào lần khám sản khoa đầu tiên của thai kỳ:
 - + BMI > 25 .
 - + Tiền sử bị đái tháo đường thai kỳ ở lần có thai trước.
 - + Tiền sử gia đình có người bị đái tháo đường.

- + Tiền sử đẻ con to 4000gr.
- + Đa ối.
- + Cân nặng thai to hơn so với tuần tuổi của lần mang thai hiện tại.
- + Có đường niệu.

Nếu kết quả nghiệm pháp bình thường thì nên làm lại ở tuần 24 - 28 của thai kỳ.

Nghiệm pháp dung nạp Glucose với 75 gram Glucose

– Cho uống Glucose vào buổi sáng sau khi cần nhịn đói qua đêm ít nhất 8 giờ nhưng không quá 14 giờ. Trước đó 3 ngày bệnh nhân phải được ăn không hạn chế carbohydrate (>150g) và hoạt động thể lực bình thường. Thử đường máu 3 lần trong quá trình làm nghiệm pháp.

– Đánh giá kết quả: Theo Hiệp hội quốc tế nghiên cứu về đái tháo đường và thai nghén (IADPSG - International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group) năm 2010.

Bảng 7.1. Tiêu chuẩn chẩn đoán ĐTĐTK của IADPSG

Chẩn đoán ĐTĐTK khi có ít nhất 1 kết quả lớn hơn hoặc bằng mức sau		
Đường huyết lúc đói	5,1 mmol/l	92 mg/dl
Đường huyết sau 1h	10,0 mmol/l	180 mg/dl
Đường huyết sau 2h	8,5 mmol/l	153 mg/dl

Bảng 7.2. Tiêu chuẩn chẩn đoán ĐTĐ rõ ở phụ nữ có thai theo IADPSG

Đường huyết lúc đói $\geq 7,0$ mmol/l (126 mg/dl), hoặc
HbA1C $\geq 6,5\%$, hoặc
Đường huyết bất kỳ $\geq 11,1$ mmol/l (200 mg/dl) + khẳng định lại bằng đường huyết lúc đói hoặc HbA1C

2.3. Tiến triển

Có khoảng 45% bệnh nhân ĐTĐTK có nguy cơ bị ĐTĐTK ở lần có thai sau và 65% bệnh nhân này có nguy cơ thành đái tháo đường typ2 sau 10 - 15 năm.

3. THEO DÕI ĐƯỜNG MÁU VÀ ĐIỀU TRỊ ĐÁI THÁO ĐƯỜNG THAI KỲ

3.1. Theo dõi đường máu

Các nghiên cứu đều cho thấy theo dõi glucose sau ăn một giờ và sau ăn hai giờ là tối ưu hơn so với việc theo dõi glucose máu lúc đói do làm giảm: mức HbA1c, tỷ lệ đình chỉ thai, tỷ lệ thai to hơn so với tuổi thai, tỷ lệ nhiễm độc thai nghén, tỷ lệ kiểm soát đường huyết có ý nghĩa thống kê. Lợi ích tăng thêm khi theo dõi đồng thời glucose máu và sau ăn một giờ hoặc sau ăn hai giờ.

ĐTĐTK thử đường máu càng nhiều thì tần xuất phát hiện các giá trị đường máu bất thường càng nhiều, góp phần nâng cao chất lượng điều trị. Bệnh nhân ĐTĐTK theo dõi đường máu ít nhất bốn lần trong ngày vào các thời điểm: đói buổi sáng, đường máu sau bữa ăn một giờ hoặc hai giờ. Giảm số lần thử đường máu hai ngày/tuần (4 lần/ngày) nếu sau 1 tuần theo dõi các giá trị glucose máu đạt mục tiêu. Tiếp tục theo dõi liên tục đường máu 4 lần/ngày, theo dõi hàng ngày nếu có bất kỳ giá trị xét nghiệm bất thường. Bệnh nhân có chỉ định dùng insulin theo dõi đường máu 6 lần/ ngày, hàng ngày vào trước các mũi tiêm, sau ăn một giờ hoặc hai giờ.

3.2. Các phương pháp điều trị

3.2.1. Chế độ tập luyện

Tập luyện vừa phải có tác dụng làm giảm đường máu ở người mẹ. Mặc dù ảnh hưởng của tập luyện đến các biến chứng của thai vẫn còn đang được nghiên cứu nhưng Hội ĐTĐ Mỹ khuyến cáo các phụ nữ có thai, nếu không có chống chỉ định về sản khoa hoặc nội khoa, thì nên bắt đầu hoặc tiếp tục tập luyện ở mức vừa phải và được coi như là một phần của chế độ điều trị. Chế độ luyện tập có thể áp dụng như đi bộ vào thời gian một giờ sau mỗi bữa ăn chính: 15-20 phút giúp kiểm soát nồng độ đường máu sau ăn. Bơi cũng là một bài tập tốt, có thể tham gia lớp tập thể dục với cường độ thấp, nếu thấy mệt mỏi nên ngừng tập và nghỉ ngơi. Một số hoạt động nên tránh trong thai kỳ như quần vợt, bóng chuyền, bóng rổ, chạy bộ, lặn có bình khí nén. Trong quá trình luyện tập không để nhịp tim không vượt quá 140 chu kỳ/phút và không nên để nhịp tim nhanh kéo dài quá 20 phút. Không tập khi huyết áp không kiểm soát được, tình trạng phù nhiều, đường máu quá cao, hoặc quá thấp.

3.2.2. Chế độ ăn

Tất cả các bệnh nhân đái tháo đường thai kỳ cần được tư vấn về dinh dưỡng để có chế độ ăn hợp lý, cung cấp đủ calo và các chất dinh dưỡng cho người mẹ, cũng như phù hợp với mục tiêu kiểm soát đường máu (xem bảng 7.3). Các chất tạo vị ngọt không sinh năng lượng (như đường aspartam) có thể dùng vừa phải. Mục đích của điều trị ở đa số các bệnh nhân không phải là để giảm cân mà nhằm ngăn chặn tăng đường máu cả lúc đói và sau ăn. Nhưng với các phụ nữ béo phì, BMI > 30 kg/m², thì nên giảm khoảng 30% tổng lượng calo. Theo các nghiên cứu, chế độ ăn này có khả năng làm giảm đường máu và triglyceride mà không làm tăng xê tôn niệu.

Bảng 7.3. Điều trị bằng chế độ ăn cho các bệnh nhân đái tháo đường thai kỳ

- 1- Đánh giá khẩu phần ăn hiện tại
- 2- Cân bằng lượng calo để giữ cân nặng tối ưu
 - a- Lượng calo ăn vào: 25-35 kcal/kg cân nặng lý tưởng
 - b- Tăng cân 0,45 kg mỗi tháng trong 3 tháng đầu; tăng 0,2-0,35 kg mỗi tuần trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối. Tăng cân trung bình 10-12,5 kg trong cả quá trình mang thai.
 - c- Lượng calo cần để nuôi thai trong một ngày tăng thêm tùy theo tuần tuổi của thai, ở thời điểm quý 1 khoảng 100 kcal/ngày, từ quý 2 cần thêm 200-300 kcal/ngày (1 cốc sữa)
- 3- Phân chia lượng calo và carbohydrate thành 3 bữa chính và 3 bữa phụ, bữa phụ buổi tối gồm carbohydrate phức và có thịt. Tổng lượng Kcalo phân chia: 20% cho bữa sáng; 30% cho bữa trưa, 30% cho bữa tối và 20% cho các bữa phụ. Tránh dùng các bữa ăn quá nhiều, hoặc quá no.
- 4- Thay đổi thức ăn để có lượng carbohydrate, protein và chất bột :
 - a- Carbohydrate: 40-55% tổng lượng calo hoặc ≥ 150g/ ngày
 - b- Protein: 20% tổng lượng calo hoặc ≥ 74g/ ngày
 - c- Chất bột: 25-40% tổng lượng calo
- 5- Chú trọng chế độ ăn nhiều chất xơ, thức ăn có chứa carbohydrate phức.
- 6- Bổ sung: sắt, acid folic, calci (0,5mg/ng), các vitamin

7- Phát hiện những bệnh nhân đặc biệt có đáp ứng đường máu với một số thức ăn nhất định.

8- Đặt chế độ ăn theo nhu cầu của cá nhân bệnh nhân.

Một số loại thức ăn cần tránh và hạn chế như thức ăn chứa nhiều chất béo như chocolate, bánh kem, bánh gatô, bánh trứng, chứa nhiều năng lượng gây tăng cân quá mức. Hạn chế thức ăn chứa chất béo bão hòa như mỡ động vật, bơ. Nên ăn dầu oliu, dầu lạc. Hạn chế đường, mía, mật ong, các loại mứt, hoa quả khô, các loại nước ngọt như coca cola, nước hoa quả, một số hoa quả ngọt (nhãn, vải, nho, chuối, xoài, mít).

3.2.3. Điều trị thuốc làm hạ đường máu: Chỉ định khi thay đổi chế độ ăn và áp dụng chế độ luyện tập mà không kiểm soát được đường máu dưới mức sau:

Bảng 7.4. Mục tiêu kiểm soát đường máu ở bệnh nhân ĐTĐ thai kỳ

	Máu toàn phần (mmol/l)	Huyết tương (mmol/l)
Đói	3,3 - 5,3	3,6 - 5,8
Sau ăn 1 giờ	5,5 - 7,8	6,1 - 8,6
Sau ăn 2 giờ	≤ 6,7	≤ 7,2
2-6 giờ sáng	3,3 - 6,7	3,6 - 7,5

Liệu pháp insulin đã được chứng minh có tác dụng làm giảm tỉ lệ các biến chứng ở thai nhi. Mục đích của điều trị insulin trong khi mang thai là nhằm ổn định đường máu. Thai phát triển tốt nhất nếu đường máu của người mẹ lúc đói dưới 5,6 mmol/l và sau ăn dưới 7,2 mmol/l.

3.2.4. Chỉ định dùng insulin

Theo hiệp hội đái tháo đường Mỹ năm 2004 bệnh nhân đái tháo đường thai kỳ khi có từ hai giá trị glucose đói > 5,8 mmol/l và hoặc từ hai giá trị glucose máu sau ăn hai giờ > 7,2 mmol/l trong 1-2 tuần theo dõi liên tục. Khi glucose máu đói ≥ 7,0 mmol/l hoặc sau ăn hai giờ ≥ 11,1 mmol/l cần điều trị Insulin ngay.

Theo Caroline khi có hai giá trị đường máu đói > 5,5 mmol/l hoặc glucose máu sau ăn hai giờ > 7,2 mmol/l trong hai tuần theo dõi liên tục.

Theo Thomas Moore: khi có lớn hơn 20% giá trị glucose máu sau ăn hai giờ > 7,2 mmol/l hoặc 10% nồng độ glucose máu đói buổi sáng > 5,5 mmol/l.

Có nhiều phác đồ tiêm insulin tùy vào mức glucose máu và đáp ứng của bệnh nhân nhằm mục tiêu kiểm soát tốt glucose máu suốt cả ngày. Phác đồ tiêm 1 mũi/ngày sử dụng Insulin bán chậm tiêm dưới da vào buổi tối trước khi đi ngủ chỉ định cho các sản phụ tăng đơn thuần glucose máu đói buổi sáng, hoặc tiêm một mũi insulin nhanh trước bữa ăn nào có glucose máu sau ăn tăng. Phác đồ 2 mũi tiêm sử dụng Insulin hỗn hợp (nhanh- bán chậm) phân chia 2/3 liều vào buổi sáng, 1/3 liều vào buổi chiều. Phác đồ 3 mũi tiêm/ngày lựa chọn insulin nhanh sáng, trưa, hỗn hợp nhanh - bán chậm vào chiều. Phác đồ 4 mũi tiêm/ngày lựa chọn insulin nhanh trước 3 bữa ăn chính, insulin bán chậm buổi tối trước khi đi ngủ.

4. CÁC NGUY CƠ CHO THAI

4.1. Các dị tật bẩm sinh: đa số các dị tật bẩm sinh là nghiêm trọng và có ảnh hưởng đến cuộc sống của đứa trẻ hoặc đòi hỏi phải phẫu thuật lớn để sửa chữa. Tỷ lệ cá dị tật ở những đứa trẻ là con của các bà mẹ được kiểm soát đường máu kém là 6-12%, so với 2% ở những đứa trẻ của các bà mẹ không bị ĐTĐ. Các dị tật hay gặp là vô sọ, nứt đốt sống, não úng thủy, các dị tật thần kinh khác, dị tật tim, dị tật thận, không có hậu môn.

4.2. Thai to (> 4 kg): nhiều thai nhi của các bà mẹ được kiểm soát đường máu kém có trọng lượng to (so với tuổi thai), do tích trữ nhiều mỡ, dài người, và tăng các tỉ số bụng - đầu, hoặc ngực - đầu. Ngưỡng đường máu gây thai to, ở thời điểm sau ăn là trên 7,2 mmol/l.

4.3. Đa ối: đa ối là tình trạng có quá nhiều nước ối (> 1000 ml, thường là > 3000 ml), có thể gây khó chịu hoặc đau nhiều trước khi đẻ, và thường kết hợp với thai to.

4.4. Thai chậm phát triển: thai của một số bà mẹ bị ĐTĐ có thể bị kém phát triển trong tử cung, liên quan đến sự kém tưới máu cho tử cung-rau thai.

4.5. Thai chết lưu: ngoài nguyên nhân do dị tật bẩm sinh, nguy cơ gia tăng khi kiểm soát đường máu kém.. Một số trường hợp chết thai có liên quan đến sản giật hoặc tiền sản giật. Một yếu tố nguy cơ khác có thể là do sự kết hợp

giữa tăng đường máu của thai nhi và tình trạng thiếu oxy (hypoxia) dẫn tới nhiễm toan và rối loạn chuyển hoá cơ tim. Kiểm soát tốt đường máu của người mẹ có khả năng làm giảm rất nhiều nguy cơ bị thai chết lưu.

5. ĐIỀU TRỊ ĐÁI THÁO ĐƯỜNG KHI ĐẸ

5.1. Thời điểm mổ lấy thai: Trừ khi người mẹ hoặc thai nhi có biến chứng, thì thời điểm sinh tốt nhất là tuần thứ 38-41 để làm giảm tỉ lệ bị biến chứng chu sinh do đẻ sớm. Tuy nhiên các bác sỹ sản khoa có thể cho đẻ trước tuần thứ 39 nếu tiên lượng là thai to. Để giảm tối đa nguy cơ bị hội chứng suy hô hấp thì nên trì hoãn cuộc đẻ nếu có thể tới tuần 38-41 và hạn chế việc mổ đẻ.

5.2. Cách thức đẻ: Nếu dự đoán được là phổi của thai đó trưởng thành thì việc chọn lựa cho đẻ đường nào hoàn toàn dựa vào các chỉ định sản khoa thông thường. Nếu khám lâm sàng và làm siêu âm thấy thai to (> 4200 g) thì nên mổ đẻ để tránh nguy cơ bị trật khớp vai hoặc chấn thương khi sinh.

5.3. Điều trị insulin trong khi chuyển dạ và trong cuộc đẻ: các bệnh nhân ĐTĐ có thể nhạy với insulin một cách bất thường trong khi chuyển dạ và trong cuộc đẻ, nên người mẹ dễ bị hạ đường máu nặng trong thời điểm này. ĐTĐTK kiểm soát bằng chế độ ăn và luyện tập, chuyển dạ đẻ như sản phụ không bị ĐTĐ, thường kết thúc thai kỳ vào tuần 41 nếu vẫn chưa có dấu hiệu chuyển dạ. Với những sản phụ cần đến Insulin để kiểm soát đường máu thì phải áp dụng phác đồ truyền tĩnh mạch liên tục insulin liều thấp trong khi chuyển dạ và trước khi mổ đẻ kiểm soát đường máu thật chặt chẽ nhằm làm giảm tỉ lệ thai bị suy hô hấp trong cuộc đẻ hoặc trẻ sơ sinh bị các rối loạn chuyển hóa. Trong khi đẻ, đường máu người mẹ nên giữ ở mức dưới 6,1 mmol/l bằng cách truyền tĩnh mạch 1-2 đơn vị insulin nhanh cùng với 7,5 g glucose mỗi giờ. Nếu bệnh nhân phải mổ đẻ thì điều trị insulin cũng tương tự và đứa trẻ cũng sẽ bình thường dù người mẹ được gây mê hoặc gây tê tuỷ sống hay gây tê ngoài màng cứng hoặc người mẹ không được truyền tĩnh mạch nhanh thể tích lớn dịch có chứa glucose trong thời gian dài.

6. MỘT SỐ NGUY CƠ Ở TRẺ SƠ SINH

6.1. Hội chứng suy hô hấp cấp (Respiratory Distress Syndrome): con của những BN không được kiểm soát đường máu tốt có nguy cơ cao bị hội chứng SHH cấp. Các nguyên nhân có thể là do bất thường về sản xuất chất

surfactant ở phổi hoặc do những biến đổi của mô liên kết dẫn tới giảm độ đàn hồi của phổi.

6.2. Hạ đường máu: Trẻ sơ sinh có thể bị hạ đường máu trong vòng 48 giờ đầu sau đẻ, và được định nghĩa là khi đường máu dưới 1,7 mmol/l bất kể là được sinh ở tuần thứ bao nhiêu. Về triệu chứng, thường là đứa trẻ bị hôn mê hơn là kích thích, và hạ đường máu có thể phối hợp với ngừng thở, hoặc thở nhanh, tím, hoặc co giật. Hạ đường máu có thể có liên quan đến tăng nồng độ insulin máu ở đứa trẻ trong và sau đẻ. Con của những bà mẹ bị ĐTĐ cũng có thể bị giảm tiết catecholamin và glucagon, và hạ đường máu có thể liên quan đến giảm sản xuất glucose ở gan. Cần chú ý phát hiện hạ đường máu ở những đứa trẻ có vẻ vẫn khoẻ mạnh. Phòng ngừa bằng cách cho uống chai hoặc cho qua sonde dạ dày dung dịch glucose 10% pha sau đẻ khoảng 1 giờ, nếu biện pháp này không thành công thì cho truyền tĩnh mạch dung dịch glucose. Thường hạ đường máu ở trẻ sơ sinh không để lại hậu quả lâu dài.

6.3. Một số rối loạn khác: ở những đứa trẻ của các bà mẹ bị ĐTĐ là hạ calci máu < 7 mg/dl (1,75 mmol/l), tăng bilirubin máu > 15 mg/dl, đa hồng cầu (hematocrite > 70%) và ăn kém.

7. THEO DÕI SAU ĐẺ

Tất cả các bệnh nhân ĐTĐ thai kỳ sau đẻ và ĐTĐ ở phụ nữ có thai nên:

Khuyến khích cho con bú. Khuyến cáo nên thay đổi lối sống để làm giảm đề kháng insulin, duy trì cân nặng bình thường. Tránh dùng các thuốc làm tăng đề kháng insulin nếu có thể như glucocorticoid, acid nicotinic. Nên đi khám ngay nếu thấy có triệu chứng của tăng đường máu như khát nước, đái nhiều.

Tiến hành test dung nạp glucose với 75 g trong 2 giờ sau khi đẻ 6-12 tuần, áp dụng tiêu chuẩn chẩn đoán giống như người bình thường (tiêu chuẩn của WHO 1999). Nếu kết quả nghiệm pháp bình thường thì nên làm lại sau mỗi 3 năm. Còn nếu bị tăng đường máu lúc đói hoặc rối loạn dung nạp glucose thì nên làm lại nghiệm pháp dung nạp glucose mỗi năm 1 lần. Xét nghiệm lại đường máu hàng năm, đặc biệt trước khi có thai lần sau. Các anh chị em ruột của bệnh nhân ĐTĐ thai kỳ cần được chẩn đoán ĐTĐ, đặc biệt nếu có béo phì và/ hoặc bị rối loạn dung nạp glucose.

Tài liệu tham khảo

1. *American Diabetes Association: Gestational Diabetes Mellitus, Clinical practice Recommendation 2003. Diabetes Care, Supplement 1: S 103 – S 105.*
2. *International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel. Diabetes Care, Vol 33, No 3, March 2010: 676-682*
3. *The Hapo Study Cooperative Research Group: Hyperglycemie and Pregnancy Outcomes. N Eng J Med 2008; 358: 1991-2002.*

TỰ LƯỢNG GIÁ

Anh (chị) hãy khoanh tròn chữ cái đầu các câu trả lời đúng nhất:

1. Đái tháo đường thai kỳ là tình trạng RL dung nạp Glucose phát hiện
 - A. Lần đầu tiên trong 3 tháng đầu của thai kỳ
 - B. Lần đầu tiên trong 3 tháng giữa của thai kỳ
 - C. Lần đầu tiên trong 3 tháng cuối của thai kỳ
 - D. Lần đầu tiên ở bất kỳ thời điểm nào của thai kỳ
2. Nghiệm pháp dung nạp Glucose thường được chỉ định ở tuần thai nào của thai kỳ
 - A. 8 - 12 tuần
 - B. 20 - 24 tuần
 - C. 24 - 28 tuần
 - D. 28 - 32 tuần
3. Tiêu chuẩn chẩn đoán đái tháo đường thai kỳ khi làm nghiệm pháp dung nạp Glucose 75 gram theo IADPSG năm 2010 khi
 - A. Có ít nhất một kết quả $\geq$ mức sau: đường máu lúc đói $\geq 5,1\text{mmol/l}$, đường máu sau 01 giờ $\geq 10, \text{mmol/l}$, đường máu sau 2 giờ $\geq 8,5\text{mmol/l}$
 - B. Có ít nhất 2 kết quả $\geq$ mức sau: đường máu lúc đói $\geq 5,1\text{mmol/l}$, đường máu sau 01 giờ $\geq 10, \text{mmol/l}$, đường máu sau 2 giờ $\geq 8,5\text{mmol/l}$.

C. Có cả 3 kết quả $\geq$ mức sau: đường máu lúc đói $\geq 5,1\text{mmol/l}$, đường máu sau 01 giờ $\geq 10, \text{mmol/l}$, đường máu sau 2 giờ $\geq 8,5\text{mmol/l}$

D. Tất cả các ý trên đều đúng

4. Đái tháo đường có thể gây ra các nguy cơ cho thai trong thời kỳ mang thai

A. Đa ối

B. Thai lưu

C. Thai chậm phát triển

D. Tất cả các ý trên

5. Bệnh nhân đái tháo đường thai kỳ sau đẻ

A. Không nên cho con bú

B. Làm lại nghiệm pháp dung nạp Glucose sau đẻ 6-8 tuần

C. Tiếp tục sử dụng Insulin với liều như cũ

D. Không cần tiếp tục theo dõi

6. Những phụ nữ được coi là có nguy cơ cao mắc đái tháo đường thai kỳ, TRỪ

A. BMI > 25

B. Tiền sử đẻ con to $> 4000\text{gr}$

C. Tiền sử bị đái tháo đường thai kỳ ở lần mang thai trước

D. Tuổi < 25

7. Nguy cơ có thể xảy ra với thai nhi sau đẻ khi mẹ bị đái tháo đường thai kỳ, TRỪ

A. Hạ đường huyết

B. Hạ Calci máu

C. Thiếu máu

D. Suy hô hấp cấp

8. Các biện pháp điều trị làm giảm đường máu ở bệnh nhân đái tháo đường thai kỳ, TRỪ

A. Chế độ ăn và luyện tập

B. Bắt buộc phải tiêm Insulin

C. Chế độ ăn và tiêm Insulin

D. Chế độ ăn, luyện tập và tiêm Insulin khi cần thiết

9. Các thuốc hạ đường huyết được sử dụng ở bệnh nhân đái tháo đường mang thai TRỪ

A. Insulin Actrapid

B. Insulin Mixtard

C. Insulatard

D. Sulfonylurea

10. Lựa chọn đường đẻ ở bệnh nhân đái tháo đường thai kỳ nên, TRỪ

A. Mổ lấy thai sớm ngay khi thai được 38 tuần

B. Chỉ nên mổ đẻ khi có chỉ định của sản khoa

C. Mổ đẻ khi thai to > 4000gr

D. Có thể đẻ đường dưới nếu không có chống chỉ định sản khoa

Bài 8

BỆNH BASEDOW

Mục tiêu

1. Trình bày được các triệu chứng của bệnh Basedow.
2. Trình bày được các phương pháp điều trị bệnh Basedow.

1. ĐẠI CƯƠNG

Định nghĩa: Basedow là một bệnh cường giáp do tình trạng hoạt động quá mức của tuyến giáp dẫn tới sản xuất hormone tuyến giáp nhiều hơn bình thường, gia tăng nồng độ hormone trong máu, gây nên các tổn hại về mô và chuyển hóa.

Basedow là nguyên nhân gây cường giáp hay gặp nhất.

Là một bệnh tự miễn, có tính chất gia đình, bệnh thường gặp ở phụ nữ, tuổi 20 – 50.

2. TRIỆU CHỨNG LÂM SÀNG CỦA BASEDOW

2.1. Dấu hiệu cường giáp

- Các dấu hiệu toàn thân: mệt mỏi, liên quan tới tổn thương cơ. Gầy sút, dù ăn nhiều..
- Dấu hiệu tim mạch: hồi hộp, đánh trống ngực. Nhịp tim nhanh thường xuyên trên 90 lần/phút, đều, tăng lên khi xúc động. Nghe tim có thể có tiếng thổi cơ năng do tăng cung lượng.
- Dấu hiệu tiêu hóa: tăng nhu động ruột, ỉa chảy
- Dấu hiệu thần kinh-cơ: run lan tỏa, ưu thế ngón chi, nhanh, thường xuyên, tăng khi xúc động. Teo cơ, ưu thế gốc chi, với giảm cơ lực, dấu hiệu ghé đầu (+). Basedow có thể kèm theo bệnh nhược cơ. Có thể gặp hạ kali máu ở BN nam giới, trẻ tuổi, gây liệt 2 chi dưới.
- Tăng nhẹ nhiệt độ da, sợ nóng, ra nhiều mồ hôi.
- Rối loạn tâm thần: kích thích, trầm cảm, rối loạn chức năng sinh dục, giảm ham muốn...
- Các dấu hiệu khác: sạm da, rụng tóc, da nóng ẩm, vú to nam giới...

2.2. Bướu cổ: to lan tỏa, điển hình là bướu mạch, đồng nhất không có nhân, di động khi nuốt, không đau, không có dấu hiệu chèn ép.

2.3. Biểu hiện mắt

- Lồi mắt thực sự một hay hai bên.
- Co cơ mi với nhiều mức độ khác nhau.
 - + Dấu hiệu Dalrymple: hở khe mi.
 - + Dấu hiệu Stellwag: mi nhắm không kín.
 - + Dấu hiệu Von Graefe: mắt đồng tác giữa nhãn cầu và mi mắt.
- Mắt đồng vận nhãn cầu- mi trên. Phù nề mi mắt, liệt cơ vận nhãn gây nhìn đôi...

2.4. Phù niêm trước xương chày

- Tổn thương màu vàng hay đỏ cam, da sần sùi.
- Thường đối xứng hai bên, ở vùng cẳng chân hay mu chân.
- Ấn không lõm, không đau.

3. TRIỆU CHỨNG CẬN LÂM SÀNG

3.1. Xét nghiệm đặc hiệu

- Hormon tuyến giáp: FT3, FT4 tăng, TSH giảm.
- Các xét nghiệm kháng thể kháng thyroglobuline, kháng TPO, kháng receptor của TSH (TRAb) tăng. TRAb tăng đặc hiệu cho bệnh Basedow.

3.2. Các xét nghiệm khác

- Công thức máu có thể có thiếu máu thiếu sắt, hồng cầu nhỏ hoặc hồng cầu to do thiếu folate hay vitamine B₁₂ hay bệnh Biermer kèm theo.
- Giảm cholesterol, triglycerid máu, có thể gặp tăng men gan, tăng gamma GT.
- Có thể có hạ kali máu.
- Điện tâm đồ: thường nhịp nhanh xoang, có thể thấy rung nhĩ, ngoại tâm thu, hình ảnh dày thất trái nếu đã có biến chứng tim mạch.

3.3. Siêu âm tuyến giáp (điển hình):

Tuyến giáp to, lan tỏa, giảm âm, không có nhân.

3.4. Xạ hình tuyến giáp (I¹²³, I¹³¹, Tc99m) cho thấy hình ảnh tuyến giáp lớn hơn bình thường, bắt xạ đều và đồng nhất lan tỏa. Độ tập trung iode phóng xạ tăng.

4. CHẨN ĐOÁN

4.1. Chẩn đoán xác định: dựa vào các triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng nêu đã trên (phần 2 và 3)

4.2. Chẩn đoán phân biệt: với các nguyên nhân khác gây cường giáp

4.2.1. Cường giáp do điều trị L-Thyroxine

- Có tiền sử dùng thuốc L-Thyroxine.
- Không có biểu hiện mắt.
- Độ tập trung iod phóng xạ ở tuyến giáp thấp.
- Iod máu, iod niệu tăng.

4.2.2. Cường giáp do bướu (đa) nhân độc tuyến giáp

- Không có biểu hiện mắt, phù niêm trước xương chày
- Khám bướu giáp sờ có nhân.
- Siêu âm tuyến giáp có nhân.
- Xạ hình iod phóng xạ tập trung ở nhân phần còn lại không lên hình (nhân nóng).

4.2.3. Cường giáp do viêm tuyến giáp bán cấp

- Sốt, đau nhiều tại tuyến giáp.
- Có hội chứng viêm: máu lắng tăng, CRP tăng.
- Xạ hình độ tập trung iod giảm.
- Biểu hiện cường giáp thoáng qua, tự khỏi trong vài tuần.

5. BIẾN CHỨNG: Basedow có thể có các biến chứng tim mạch, lồi mắt ác tính và cơn bão giáp trạng.

5.1. Biến chứng tim mạch

- Các rối loạn nhịp tim, thường gặp
 - + Rung nhĩ: có thể kịch phát hay tồn tại dai dẳng. Thường khó điều trị khỏi bằng các biện pháp thông thường. Có thể khỏi tự nhiên khi được kiểm soát tình trạng cường giáp. Có thể có nguy cơ tắc mạch và cần điều trị chống đông.
 - + Cường nhĩ cũng hay gặp.

- Suy tim là biểu hiện nặng nhất của biến chứng tim mạch. Thường xảy ra ở người già, có các bệnh tim mạch từ trước hoặc phối hợp cùng rung nhĩ. Thường là suy tim xung huyết, cung lượng tim cao lúc đầu, kháng với digital.
- Suy vành cũng thường nặng thêm bởi cường giáp. Cần điều trị nhanh chóng cả suy vành và cường giáp, tiên lượng nặng.

5.2. Biến chứng mắt

- Basedow có nhiều biểu hiện mắt khác nhau, từ co cơ mi trên ở nhiều mức độ khác nhau, phù nề mi mắt, đến lồi mắt thực sự một hoặc hai bên
- Bệnh mắt Basedow có thể xuất hiện trước, trong hay sau khi phát hiện bệnh Basedow. Điều trị phóng xạ có thể làm biến chứng mắt nặng hơn.
- Có một số biến chứng mắt hay gặp:
 - + Viêm kết mạc, xung huyết, viêm giác mạc: cảm giác cộm vướng, do mắt nhắm không kín, giác mạc và củng mạc không được bảo vệ tốt
 - + Liệt cơ vận nhãn: gây nhìn đôi
 - + Lồi mắt ác tính: thâm nhiễm ở tổ chức hậu nhãn và cơ thẳng khiến nhãn cầu bị đẩy ra trước, nhiều khi BN không thể nhắm mắt được và bị viêm, loét giác mạc. Trường hợp nặng có thể bị vỡ nhãn cầu
- Xử trí:
 - + Không chỉ định điều trị I^{131} cho các BN Basedow có biểu hiện mắt nặng
 - + Corticoid trị liệu: liều cao 60 – 100 mg/ngày x 5 – 7 tuần (có thể kéo dài 2 – 4 tháng), có tác dụng giảm viêm và phù nề, tuy nhiên phải lưu ý các tác dụng phụ của thuốc.
 - + Khi tình trạng cường giáp đã được kiểm soát, có thể phẫu thuật chỉnh hình mắt, cắt sửa cơ thẳng, chỉnh hình co cơ mi.
 - + Xạ trị hốc mắt hoặc phẫu thuật giảm áp lực ổ mắt

5.3. Con bão giáp trạng (con cường giáp trạng cấp):

- Hoàn cảnh xuất hiện (yếu tố thuận lợi): Bệnh nhân bị cường giáp tiến triển lâu chưa được chẩn đoán và điều trị hoặc điều trị không đầy đủ. Can thiệp ngoại khoa hay điều trị iode phóng xạ ở BN chưa kiểm soát được tình trạng cường giáp. Nhiễm trùng nặng, các stress tâm lý hay bệnh lý cấp tính ở BN cường giáp.

– Triệu chứng lâm sàng: Nhịp tim rất nhanh, không đều, sốt cao, nôn, buồn nôn, ỉa chảy, mệt nhiều. Có thể có suy tim. Kích động, hoảng hốt, lú lẫn, mê sảng, rối loạn tâm thần, rối loạn tri giác, hôn mê.

– Xử trí: là cấp cứu nội khoa, điều trị chính là làm giảm nồng độ hormon tuyến giáp lưu hành trong máu cũng như giảm hình thành hormon.

+ Ức chế tổng hợp và phóng thích hormon:

- Hai thuốc thường được dùng là PTU và methimazol liều cao để làm giảm tổng hợp hormon.
- Ức chế giải phóng hormon bằng dung dịch iode (Lugol).
- Các thuốc Beta blocker như propranolol giúp kiểm soát nhịp tim.
- Corticoid đường tĩnh mạch: ngăn sự phóng thích hormon tuyến giáp, ngăn chuyển T4 thành T3 ở ngoại vi, giúp hỗ trợ tuần hoàn.

+ Duy trì dấu hiệu sinh tồn: truyền dịch, bù điện giải. Hạ nhiệt bằng acetaminophen. Điều trị suy tim nếu có.

6. ĐIỀU TRỊ BASEDOW

6.1. Điều trị nội khoa

6.1.1. Kháng giáp trạng tổng hợp

- Chỉ định: lựa chọn hàng đầu cho BN trẻ < 50 tuổi, điều trị lần đầu, bướu lan tỏa.
- Thường kết quả cho BN có biểu hiện cường giáp nhẹ, bướu cổ nhỏ. 60 – 70% khỏi bệnh
- Thời gian điều trị từ 18 – 24 tháng
- Thuốc thường dùng:

+ **Thiamazol (Carbimazole, Metimazole, Thyrozol)**

- Liều ban đầu 15 - 40 mg/ngày, chia 3 lần (cường giáp nhẹ liều 15mg, trung bình liều 30 - 40mg, nặng liều trên 40mg/ngày).
- Chính liều khi BN dần về bình giáp.
- Liều duy trì: 5-10 mg/ngày.

+ **Propylthiouracil (PTU)**

- Liều ban đầu: 300 - 400 mg/ngày, chia nhiều lần.
- Giảm dần liều khi BN dần về bình giáp.

- Duy trì: 50-100 mg/ngày.
- Tác dụng phụ:
 - + Giảm hoặc mất bạch cầu hạt: thường gặp trong những tháng đầu điều trị (3 tháng đầu), BN đau họng, sốt cao, rất dễ bị nhiễm trùng huyết vì mất bạch cầu hạt trung tính, mất khả năng bảo vệ cơ thể chống lại sự xâm nhập của vi khuẩn. Khi bạch cầu < 4000, bạch cầu trung tính < 45% thì ngừng thuốc.
 - + Tăng men gan
 - + Dị ứng mẩn ngứa ngoài da

6.1.2. Điều trị phối hợp, nhằm làm giảm triệu chứng ngoại biên của tình trạng tăng hormon tuyến giáp

- Chọn beta giao cảm: Propranolol, liều trung bình 40 mg – 120 mg/ngày, chia 4 – 6 lần. Có thể thay bằng thuốc khác Atenolol, betaloc...
- Vitamin.

6.2. Điều trị ngoại khoa

- Chỉ định điều trị phẫu thuật: nghi ngờ ung thư, có bướu đơn hoặc đa nhân, BN muốn chữa khỏi ngay nhưng từ chối điều trị phóng xạ, phụ nữ có thai không dung nạp kháng giáp trạng tổng hợp (thường chỉ định vào 3 tháng giữa của thai kỳ). Biến chứng: Suy giáp, tổn thương thần kinh quặt ngược, tụ máu, phù nề thanh quản, có thể suy cận giáp thoáng qua.

- Chuẩn bị phẫu thuật: Điều trị nội khoa đưa bệnh nhân về bình giáp để giảm nguy cơ con nhiễm độc giáp cấp: dùng kháng giáp trạng tổng hợp. Iod vô cơ: dung dịch Lugol 2 – 3 tuần trước mổ nhằm giảm tổng hợp hormon, đỡ chảy máu trong phẫu thuật.

- Tỷ lệ tái phát 20%

6.3. Điều trị I¹³¹

- Chỉ định: BN lớn tuổi > 40 tuổi, suy tim, thể trạng yếu hoặc có tai biến của điều trị nội khoa, tái phát sau điều trị nội khoa hoặc ngoại khoa.
- Chống chỉ định: Phụ nữ có thai, cho con bú, lòi mắt ác tính.
- Chuẩn bị trước phóng xạ: Kháng giáp trạng tổng hợp, không cần thiết nếu cường giáp nhẹ nhẹ, cần thiết nếu cường giáp nặng, phải ngừng thuốc

trước phóng xạ ít nhất 3 ngày. Chẹn beta giao cảm: có thể cần thiết để kiểm soát triệu chứng.

- Liều phóng xạ: 80 -120 Ci/g tuyến giáp.
- Hiệu quả điều trị: trên 80% đạt bình giáp sau phóng xạ. Bướu to cần tăng liều phóng xạ để giảm nguy cơ tái phát. 10- 30% BN suy giáp sau phóng xạ 2 năm, 5% mỗi năm sau đó.
- Có thể gây ra hay làm nặng thêm bệnh mắt Basedow, nhất là ở người hút thuốc lá.

6.4. Điều trị một số trường hợp đặc biệt

6.4.1. Basedow ở trẻ em và vị thành niên

- Điều trị nội khoa là ưu tiên. Liều tấn công PTU 5-7mg/kg, Methimazole 0,5-0,7mg/kg, phối hợp thuốc chẹn beta giao cảm.
- Iod131: Chống chỉ định.
- Phẫu thuật: tỉ lệ tai biến cao, chỉ dùng khi thất bại với điều trị nội khoa hoặc bướu quá to.

6.4.2. Basedow ở người lớn tuổi có bệnh lý tim mạch: cường giáp thường dẫn tới suy tim, rung nhĩ...do đó cần khống chế nhanh tình trạng cường giáp và tránh tái phát bệnh.

- Lựa chọn điều trị: dùng kháng giáp trạng tổng hợp và chẹn beta giao cảm khi đạt gần bình giáp thì chuyển điều trị Iod phóng xạ.
- Phẫu thuật: ít chỉ định.

6.4.3. Basedow biến chứng mắt: lồi mắt nặng

- Điều trị nội khoa bằng kháng giáp trạng tổng hợp
- Điều trị biểu hiện mắt (lồi mắt ác tính): liệu pháp corticoid, xạ trị hốc mắt, phẫu thuật mắt.
- Không nên điều trị iod phóng xạ khi có lồi mắt nặng.
- Phẫu thuật có thể chỉ định sau khi đã bình giáp.

7. THEO DÕI BỆNH VÀ PHÒNG BỆNH

7.1. Các BN điều trị nội khoa

- Khám lâm sàng và xét nghiệm hormon FT4, TSH, men gan hàng tháng trong thời gian điều trị.

– Sau khi ngừng điều trị: Khám lại mỗi 3 - 6 tháng trong năm đầu và hàng năm sau đó để xem có tái phát không.

– Tỷ lệ tái phát là khoảng 50%

7.2. Các BN điều trị ngoại khoa

– Khám và xét nghiệm xem có đạt bình giáp hay suy giáp sau mổ không?

– Nếu có suy giáp cần cho điều trị thay thế bằng L-Thyroxine.

7.3. Các BN điều trị I^{131}

– Do nguy cơ bị suy giáp cao nên cần xét nghiệm để phát hiện và điều trị kịp thời. Điều trị thay thế bằng L-Thyroxine khi có suy giáp.

– Lưu ý: Bệnh mắt có thể nặng thêm khi điều trị Iode-131. Nên điều trị phòng ngừa bằng Prednisolon.

Tài liệu tham khảo

1. **Mai Thế Trạch, Nguyễn Thy Khuê (2007).** *Bệnh Basedow. Nội tiết học đại cương.* Nhà xuất bản Y học: 150-15
2. **Bunevicius R, Prange AJ Jr.,** *Psychiatric manifestations of Graves' hyperthyroidism: pathophysiology and treatment options.* *CNS Drugs.* 2006;20(11):897-909.
3. **Falgarone G, Heshmati HM, Cohen R, Reach G (2013).** *"Mechanisms in endocrinology. Role of emotional stress in the pathophysiology of Graves' disease". Eur. J. Endocrinol.* 168 (1): R13–8. doi:10.1530/EJE-12-0539.

TỰ LƯỢNG GIÁ

Anh (chị) hãy khoanh tròn chữ cái đầu các câu trả lời đúng nhất:

1. Các triệu chứng lâm sàng của Basedow gồm các triệu chứng sau trừ một triệu chứng:

- A. Biểu hiện cường giáp
- B. Biểu hiện mắt
- C. Bướu mạch lan tỏa
- D. Tăng cân
- E. Phù niêm trước xương chày.

2. Bướu cổ trong Basedow có các đặc điểm sau, trừ:

- A. Bướu giáp lan tỏa
- B. Bướu mạch
- C. Thường bướu to vừa phải
- D. Di động khi nuốt
- E. Bướu chắc, đau khi sờ nắn

3. Xét nghiệm cận lâm sàng gặp trong bệnh Basedow là:

- A. TSH tăng, FT4 tăng
- B. TSH tăng, FT4 giảm
- C. TSH giảm, FT4 tăng
- D. TSH giảm, FT4 giảm

4. Các phương pháp điều trị Basedow gồm, trừ:

- A. Điều trị bằng L-Thyroxin
- B. Phẫu thuật cắt tuyến giáp
- C. Điều trị I131
- D. Điều trị bằng kháng giáp trạng tổng hợp

5. Các tác dụng phụ của kháng giáp trạng tổng hợp, trừ:

- A. Dị ứng, mẩn ngứa da
- B. Ung thư tuyến giáp
- C. Tăng men gan, viêm gan do thuốc
- D. Giảm bạch cầu hạt

6. Các triệu chứng cường giáp trong Basedow là:

- A. Gầy sút cân
- B. Mạch nhanh
- C. Run tay
- D. Tất cả các ý trên.

7. Các biến chứng mắt thường gặp trong bệnh Basedow là:

- A. Lồi mắt ác tính
- B. Viêm kết, giác mạc
- C. Liệt vận nhãn
- D. Tất cả các ý trên

8. Chỉ định điều trị I131 trong bệnh Basedow là:

- A. Có thai
- B. Thanh thiếu niên
- C. Trên 40 tuổi, có biến chứng tim mạch
- D. Lồi mắt ác tính.

9. Biến chứng tim mạch thường gặp ở bệnh nhân Basedow:

- A. Loạn nhịp hoàn toàn, suy tim
- B. Nhồi máu cơ tim
- C. Viêm cơ tim
- D. Nhịp chậm xoang.

10. Cường giáp do Basedow cần chẩn đoán phân biệt với các nguyên nhân:

- A. Cường giáp do viêm tuyến giáp
- B. Cường giáp do nhân độc tuyến giáp
- C. Cường giáp do thuốc
- D. Tất cả các ý trên.

Bài 9

VIÊM TUYẾN GIÁP

Mục tiêu

1. Trình bày được các triệu chứng của một số bệnh viêm tuyến giáp thường gặp.
2. Trình bày được chẩn đoán một số bệnh viêm tuyến giáp thường gặp.
3. Trình bày được các phương pháp điều trị một số bệnh viêm tuyến giáp thường gặp.

Viêm tuyến giáp là hiện tượng viêm cấp hoặc mạn tính tại tuyến giáp do nhiều căn nguyên khác nhau và thường gây ra nhiều thay đổi khác nhau của chức năng tuyến giáp. Chức năng tuyến giáp có thể chuyển từ tình trạng cường giáp, bình giáp hoặc suy giáp tùy theo từng giai đoạn bệnh. Để phân biệt các loại viêm tuyến giáp cần dựa vào các triệu chứng lâm sàng, đặc biệt là tình trạng đau vùng cổ, tốc độ khởi phát bệnh, tiền sử gia đình và kết quả xét nghiệm sinh hoá.

1. CÁC LOẠI VIÊM TUYẾN GIÁP CÓ TRIỆU CHỨNG ĐAU

1.1. Viêm tuyến giáp bán cấp

Còn gọi viêm tuyến giáp bán mô hạt cấp, viêm tuyến giáp de Quervain's. Viêm tuyến giáp bán cấp là viêm tuyến giáp gây đau hay gặp nhất.

1.1.1. Triệu chứng lâm sàng

Thường khởi phát với đau người, đau họng, sốt nhẹ. Sau đó thường đột ngột hoặc từ từ xuất hiện sốt cao, đau vùng cổ.. Tuyến giáp thường sưng to, sờ mềm, rất đau, thường bắt đầu từ một bên sau đó lan sang bên kia. Đau có thể lan lên tai, ra khắp cổ, hạn chế vận động cổ, kèm theo BN có thể khó nuốt, khó thở.

Triệu chứng nhiễm độc giáp thường vừa hoặc nhẹ. Đa số bệnh nhân sẽ trở lại bình giáp sau vài tuần hoặc xuất hiện suy giáp nhẹ, thoáng qua.

1.1.2. Cận lâm sàng

- Hội chứng viêm: bạch cầu bình thường hoặc có thể tăng nhẹ. Máu lắng thường tăng cao.

- Thăm dò tuyến giáp:
 - + Bệnh nhân thường đến khám ở giai đoạn cấp với FT4 tăng nhẹ, vừa, TSH giảm.
 - + Kháng thể kháng tuyến giáp: thường không tăng.
 - + Đo độ tập trung I^{131} : độ tập trung I^{131} rất thấp.
 - + Siêu âm: tuyến giáp giảm âm, ít mạch máu.

1.1.3. Chẩn đoán phân biệt

- Cần chẩn đoán phân biệt với các trường hợp đau khác vùng cổ.
 - + Viêm tuyến giáp do vi khuẩn sinh mủ: biểu hiện nhiễm trùng rõ ràng, sốt cao, bạch cầu tăng cao.
 - + Xuất huyết trong nang tuyến giáp: đau khu trú, triệu chứng nhiễm trùng không rõ, không sốt, siêu âm tuyến giáp thấy hình ảnh nang lớn giúp chẩn đoán loại trừ.
- Chẩn đoán phân biệt cường giáp do viêm tuyến giáp bán cấp với Basedow: bệnh nhân Basedow không có biểu hiện đau, tuyến giáp to có tiếng thổi, có thể có triệu chứng mắt hoặc phù niêm trước xương chày, độ tập trung I^{131} tăng cao.

1.1.4. Điều trị: bệnh thường tự khỏi nên chủ yếu là điều trị triệu chứng

- Giảm đau: thuốc chống viêm giảm đau không steroid hoặc aspirin. Những trường hợp nặng hoặc không đáp ứng với điều trị thông thường, có thể dùng nhóm glucocorticoid (Prednisone 20-40 mg/ngày) giảm liều dần và có thể ngừng thuốc sau 4-6 tuần.
- Giảm triệu chứng cường giáp: dùng các thuốc nhóm chẹn β giao cảm như propranolol hoặc atenolol tới khi xét nghiệm FT4 trở về bình thường.
- Pha suy giáp: thường không cần điều trị vì suy giáp thường nhẹ và thoáng qua. Trường hợp suy giáp rõ cần điều trị bằng levothyroxine tới khi chức năng tuyến giáp trở về bình thường.

1.2. Viêm tuyến giáp sinh mủ

Là viêm tuyến giáp nhiễm trùng rất hiếm gặp do vi khuẩn (đặc biệt *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus aureus* hoặc *Streptococcus pneumoniae*), do nấm hoặc ký sinh trùng gây ra.

Viêm tuyến giáp sinh mủ thường xuất phát từ các nhiễm khuẩn lân cận, qua đường máu, bạch huyết hoặc những ổ nhiễm khuẩn từ xa.

1.2.1. Triệu chứng: xảy ra rất cấp tính với sưng tấy, đỏ một bên vùng trước cổ. Tuyến giáp thường mềm, rất đau. Bệnh nhân thường sốt cao, có thể rét run, tình trạng nhiễm trùng. Hay gặp khó nuốt, khó nói.

1.2.2. Xét nghiệm

- Hội chứng viêm: bạch cầu tăng cao, máu lắng tăng cao.
- Chức năng tuyến giáp thường bình thường.
- Siêu âm tuyến giáp, CT Scan vùng cổ có thể thấy khối áp xe trong tuyến giáp.
- Khám, nội soi tai mũi họng có thể thấy đường dò trong áp xe đo dò xoang lê.
- Chọc tổn thương: thấy dịch mủ, cấy có thể phân lập được vi khuẩn.

1.2.3. Chẩn đoán phân biệt

- VTG bán cấp: nhiễm trùng không rầm rộ, thường có biểu hiện cường giáp.
- Các áp xe, dò vùng cổ: cần các biện pháp chẩn đoán hình ảnh để phân biệt với áp xe tuyến giáp.

1.2.4. Điều trị

Thường khỏi hoàn toàn không để lại di chứng nhưng có thể gây tử vong nếu không được chẩn đoán và điều trị kịp thời.

– Nội khoa: cần dùng kháng sinh thích hợp đường tĩnh mạch. Tốt nhất là dựa vào kháng sinh đồ. Khi chưa có kháng sinh đồ có thể lựa chọn kháng sinh nhạy cảm với vi khuẩn vùng khoang miệng như penicillin G liều cao, ampicillin..., có thể kết hợp với metronidazole hoặc clindamycin nếu nghi ngờ nhiễm khuẩn kỵ khí. Với các nhiễm khuẩn nặng, nhiễm khuẩn nghi ngờ xuất phát từ các ổ nhiễm khuẩn từ xa tới, cần lựa chọn các loại kháng sinh nhạy cảm với tụ cầu kháng kháng sinh, kháng sinh phổ rộng như cephalosporin thế hệ 3...

– Khi ổ áp xe hoá mủ: cần dẫn lưu ổ áp xe.

– Phẫu thuật loại bỏ đường rò trong trường hợp rò xoang lê vào tuyến giáp gây viêm tuyến giáp cấp.

2. VIÊM TUYẾN GIÁP KHÔNG ĐAU

2.1. Viêm tuyến giáp Hashimoto

Còn gọi là viêm tuyến giáp tự miễn, viêm tuyến giáp lympho bào mạn tính. Viêm tuyến giáp mạn tính Hashimoto là nguyên nhân chính gây suy giáp.

Bệnh hay gặp ở nữ, mọi lứa tuổi nhưng thường tập trung ở độ tuổi 30-50.

2.1.1. Triệu chứng

– Bướu tuyến giáp: đa số có bướu giáp to, chắc, đối xứng và thường không đau. Khoảng 10% trường hợp tuyến giáp bị teo. Bướu to nhiều có thể chèn ép gây cảm giác nghẹn ở cổ, khó nuốt, nói khàn... tuy nhiên ít gặp. Viêm tuyến giáp lâu không được điều trị có thể khám thấy tuyến giáp to, rắn chắc, có khi cứng, bề mặt gồ ghề, có nhiều thùy.

– Suy giáp: là triệu chứng thường gặp ở giai đoạn muộn với các biểu hiện như sợ lạnh, táo bón, mạch chậm. Nhiều trường hợp suy giáp nhẹ, biểu hiện chủ yếu ở các rối loạn trong xét nghiệm chức năng tuyến giáp. Nếu bệnh nhân đến khám sớm trong giai đoạn đầu có thể có triệu chứng nhiễm độc giáp nhưng thường nhẹ, thoáng qua.

2.1.2. Cận lâm sàng

- Hội chứng viêm: thường không có biểu hiện viêm.
- Thăm dò tuyến giáp.
 - + Xét nghiệm chức năng tuyến giáp: thường là suy giáp với FT3, FT4 giảm, TSH tăng cao hoặc suy giáp cận lâm sàng với FT3, FT4 bình thường, TSH tăng.
 - + Kháng thể kháng tuyến giáp: tăng hiệu giá kháng thể kháng tuyến giáp Anti thyroid peroxidase (Anti-TPO) trong 90% các trường hợp, kháng thể kháng thyroglobulin tăng trong 20-50% các trường hợp.
 - + Siêu âm: tuyến giáp giảm âm, hình ảnh thay đổi tùy theo giai đoạn của bệnh.
 - + Tế bào học tuyến giáp: cần thực hiện trong trường hợp viêm tuyến giáp Hashimoto có nhân trong tuyến để loại trừ lymphoma hoặc ung thư tuyến giáp.

2.1.3. Điều trị

- Không chỉ định điều trị corticoid vì không có tác dụng đến sự tiến triển của bệnh.
- Suy giáp rõ: điều trị thay thế bằng levothyroxine liều từ 50-100 µg/ngày (xem thêm điều trị suy giáp).
- Suy giáp cận lâm sàng: có nhiều ý kiến khác nhau, thường bắt đầu điều trị levothyroxine khi TSH > 10 µu/ml.

2.2. Viêm tuyến giáp không đau sau sinh

Viêm tuyến giáp sau sinh xảy ra ở khoảng 5-7% phụ nữ sau sinh đẻ, thường xuất hiện trong vòng một năm sau đẻ, có thể liên quan đến hiện tượng tự miễn. Khoảng một nửa số bệnh nhân có tiền sử gia đình bị bệnh lý tuyến giáp tự miễn.

2.2.1. Triệu chứng

- Khoảng 1/3 bệnh nhân chức năng tuyến giáp có biểu hiện ba pha: nhiễm độc giáp xảy ra sau sinh 1-6 tháng và tồn tại 1-2 tháng, tiếp đến là pha suy giáp xảy ra sau 2-6 tháng và kéo dài 4-6 tháng, sau đó trở về bình thường.
- Bướu giáp: thường nhỏ, không đau, chắc xuất hiện sau sinh 2-6 tháng.

2.2.2. Xét nghiệm

- Máu lắng: bình thường.
- Chức năng tuyến giáp: thường gặp ở giai đoạn cường giáp với FT4 tăng, TSH giảm thấp.
- Kháng thể kháng receptor tuyến giáp (TRAb) thường không tăng.
- Độ tập trung I¹³¹ thấp (không được chỉ định nếu bệnh nhân cho con bú). Nếu cần có thể thay bằng Tc^{99m}.

2.2.3. Chẩn đoán phân biệt:

Cần phân biệt các biểu hiện nhiễm độc giáp trong viêm tuyến giáp với bệnh Basedow.

2.2.4. Điều trị

- Nếu triệu chứng nhiễm độc giáp không rõ không cần điều trị. Nếu triệu chứng rõ: điều trị giảm triệu chứng bằng chẹn β giao cảm.

– Cần tiếp tục theo dõi chức năng tuyến giáp. Nếu sau pha nhiễm độc giáp là pha suy giáp rõ nên điều trị ngắn hạn bằng levothyroxin.

2.3. Viêm tuyến giáp thâm lặn

Biểu hiện giống như viêm tuyến giáp sau sinh nhưng xảy ra không liên quan đến sinh đẻ. Gặp ở 1% các trường hợp nhiễm độc giáp. Tỷ lệ gặp ở nữ gấp 4 lần nam giới và nguy cơ mắc cao hơn ở những vùng thiếu iod.

2.3.1. Triệu chứng

- Bướu giáp gặp ở 50% BN: bướu thường to nhẹ, lan tỏa, mật độ chắc.
- Triệu chứng nhiễm độc giáp ở mức độ trung bình kéo dài 3-4 tháng, sau đó là giai đoạn suy giáp rồi trở về bình giáp. Khoảng 20% bệnh nhân trở thành suy giáp mạn tính.

2.3.2. Xét nghiệm

- Anti-TPO và antithyroglobulin tăng trong 50% các trường hợp. TRAB thường không tăng.
- Độ tập trung I^{131} thấp.

2.3.3. Chẩn đoán phân biệt: trong giai đoạn cường giáp cần chẩn đoán phân biệt với Basedow để tránh chỉ định điều trị không phù hợp bằng kháng giáp trạng tổng hợp.

2.3.4. Điều trị: tương tự như viêm tuyến giáp sau sinh.

Tài liệu tham khảo

1. **Mai Thế Trạch (2003), Viêm tuyến giáp, Nội tiết học đại cương, tr.175-180.**
2. **Elizabeth N. Pearce, Alan P.Fawell, Lewis E.Bravemen (2003), Thyroiditis current concepts, New Engl J Med, 348(26), pp. 2646-2655.**
3. **Williams Textbook of ENDOCRINOLOGY, 11th Edition, Saunders-Elsevier 2008.**

TỰ LƯỢNG GIÁ

Anh (chị) hãy khoanh tròn chữ cái đầu các câu trả lời đúng nhất:

1. Triệu chứng đau vùng cổ, sốt cao luôn gặp trong

- A. Viêm tuyến giáp sau sinh.
- B. Viêm tuyến giáp mạn tính Hashimoto.
- C. Viêm tuyến giáp sinh mủ (VTG cấp).
- D. Viêm tuyến giáp bán cấp.

2. Trong viêm tuyến giáp bán cấp ít khi gặp

- A. Sốt.
- B. Sưng đau vùng cổ.
- C. Bạch cầu máu tăng cao.
- D. Máu lắng tăng cao.

3. Triệu chứng nào không gặp trong cường giáp do viêm tuyến giáp

- A. Cường giáp nhẹ.
- B. Co cơ mi.
- C. Nhịp tim nhanh.
- D. Bướu giáp.

4. Bướu giáp trong viêm tuyến giáp mạn tính có thể gặp

- A. Bướu to, chắc đối xứng.
- B. Bướu to, cứng như gỗ.
- C. Không sờ thấy bướu.
- D. Cả 3 ý trên.

5. Chẩn đoán phân biệt viêm tuyến giáp bán cấp với viêm tuyến giáp sinh mủ dựa vào:

- A. Triệu chứng sốt, đau thường ít rầm rộ.
- B. Máu lắng tăng nhưng bạch cầu máu không tăng.
- C. Biểu hiện cường giáp kèm theo.
- D. Cả 3 biểu hiện trên.

6. Xét nghiệm giúp phân biệt cường giáp do viêm tuyến giáp thâm lặn với Basedow

- A. FT4 tăng, TSH giảm.

- B. Đo độ tập trung I^{131} tại tuyến giáp giảm thấp.
- C. Siêu âm tuyến giáp giảm âm.
- D. Kháng thể kháng receptor tuyến giáp (TRAb) tăng nhẹ.

7. Nhóm thuốc nào không dùng trong điều trị viêm tuyến giáp bán cấp

- A. Thuốc kháng sinh.
- B. Chẹn beta giao cảm.
- C. Thuốc chống viêm giảm đau.
- D. Glucocorticoid.

8. Nhóm thuốc không được chỉ định để điều trị tình trạng cường giáp trong viêm tuyến giáp

- A. Chẹn beta giao cảm.
- B. An thần.
- C. Kháng giáp trạng tổng hợp.
- D. Điều trị bằng I^{131} .

9. Loại viêm tuyến giáp là nguyên nhân chính gây suy giáp

- A. Viêm tuyến giáp thâm lặn.
- B. Viêm tuyến giáp Hashimoto.
- C. Viêm tuyến giáp cấp.
- D. Viêm tuyến giáp bán cấp.

10. Chức năng tuyến giáp ít thay đổi trong

- A. Viêm tuyến giáp bán cấp.
- B. Viêm tuyến giáp cấp.
- C. Viêm tuyến giáp thâm lặn.
- D. Viêm tuyến giáp sau sinh.

BƯỚU NHÂN TUYẾN GIÁP

Mục tiêu

1. Trình bày được quy trình chẩn đoán nhân tuyến giáp.
2. Trình bày được các phác đồ điều trị nhân tuyến giáp.

1. VẤN ĐỀ LÂM SÀNG

Bướu nhân tuyến giáp là một trong những bệnh lý khá thường gặp, khám lâm sàng có thể phát hiện bướu nhân tuyến giáp ở khoảng 4-7% dân số (phụ nữ nhiều gấp 5 lần nam giới), lứa tuổi được phát hiện nhiều là 36 - 55. Tỷ lệ phát hiện được bằng siêu âm lớn hơn rất nhiều, dao động từ 19 đến 67% tùy nhóm nghiên cứu và tăng lên người già, ước tính xấp xỉ 50% số người trên 60 tuổi có bướu nhân tuyến giáp tuy nhiên chỉ có khoảng 1/20 số này là ác tính. Tại Mỹ, ung thư tuyến giáp chiếm 1% các loại ung thư và 0,5% tổng số tử vong do ung thư.

Vấn đề chẩn đoán và điều trị bướu nhân tuyến giáp vẫn còn nhiều tranh cãi, chủ yếu là làm cách nào phát hiện được ung thư tuyến giáp. Năm 1996, Hội các thầy thuốc nội tiết lâm sàng Mỹ (AACE) và trường môn nội tiết Mỹ (ACE) đã xây dựng hướng dẫn xử trí bướu nhân tuyến giáp và đến năm 2006 hướng dẫn này đã được cập nhật thêm, trở thành cơ sở cho thực hành lâm sàng. Ở Việt Nam hiện đang có tình trạng lạm dụng điều trị ức chế bằng thyroxine theo thói quen và lạm dụng phẫu thuật do sợ ung thư tuyến giáp.

2. HỎI BỆNH VÀ KHÁM LÂM SÀNG

Hỏi bệnh và khám lâm sàng vẫn là nền tảng trong đánh giá bướu nhân tuyến giáp và có thể phát hiện được dấu hiệu gợi ý ung thư tuyến giáp. Tuy nhiên, đa số các bướu nhân tuyến giáp không có triệu chứng và nhiều trường hợp được phát hiện tình cờ bởi người thân trong gia đình hoặc thầy thuốc khi đi khám các bệnh khác hay khám kiểm tra sức khỏe. Nhiều bệnh nhân (BN) ung thư tuyến giáp có những đặc điểm giống như bướu lành tính, nhất là khi nhân nhỏ. Hỏi về tiền sử chiếu tia xạ vùng đầu cổ, tiền sử gia đình bị ung thư tuyến

giáp, bị bệnh Cowden, hội chứng Gardner... Tuy nhiên ở Việt Nam, hầu như không gặp BN ung thư tuyến giáp nào có tiền sử chiếu tia xạ vùng đầu cổ khi còn là trẻ em. Các triệu chứng cần hỏi khác là u tuyến giáp to nhanh, nói khàn, nuốt khó, đau hoặc bị chèn ép vùng cổ; các triệu chứng của cường giáp hoặc suy giáp. Dấu hiệu chèn ép thường chỉ xuất hiện ở những BN lứa tuổi trung niên hoặc người già có bướu đa nhân trong thời gian dài, còn ung thư tuyến giáp thể biệt hóa (nhú, nang) lại hiếm khi gây triệu chứng chèn ép.

Khám có thể thấy nhân tuyến giáp mềm hoặc cứng, nhỏ (khu trú) hoặc to (lan tỏa), di động hoặc cố định, và đau hoặc không đau. Nếu sờ thấy nhân cứng, mới xuất hiện thì có thể là nang tuyến giáp chảy máu hoặc viêm tuyến giáp bán cấp. Kết quả khám lâm sàng có thể không chính xác vì phụ thuộc kỹ năng người khám và vị trí nhân giáp. Các nhân có đường kính < 1 cm rất khó sờ thấy trừ khi nó nằm ở phía trước, các nhân lớn thì dễ sờ thấy trừ khi nó nằm sâu trong tuyến. Tính chung thì trên 50% các nhân không sờ thấy trên lâm sàng. Khám lâm sàng cần lưu ý các dấu hiệu gợi ý ung thư như có hạch cổ, nhân cứng, ít di động, nhân to > 4 cm hoặc nhân to nhanh, các dấu hiệu xâm lấn tại chỗ (nuốt khó, khàn tiếng, đau vùng cổ). Hội tuyến giáp Mỹ (ATA) nhận định nguy cơ bị ung thư tuyến giáp của các nhân < 1 cm cũng cao như các nhân lớn và bướu đa nhân cũng có nguy cơ bị ung thư ngang bằng với bướu đơn nhân. Bảng 10.1 liệt kê các dấu hiệu gợi ý ung thư tuyến giáp.

Bảng 10.1. Các dấu hiệu gợi ý chẩn đoán ung thư tuyến giáp có bướu nhân đặc

Nghi ngờ cao	Nghi ngờ trung bình
Tiền sử gia đình bị ung thư tuyến giáp thể tủy hoặc MEN Nhân rất rắn hoặc cứng Nhân dính vào tổ chức xung quanh, ít di động Liệt dây thanh Có hạch cổ Có dấu hiệu di căn xa	Tuổi < 20 hoặc > 70 Nam giới Tiền sử bị tia xạ vùng đầu, cổ Nhân có đường kính > 4 cm hoặc một phần là nang. Có triệu chứng chèn ép, gây khó nuốt, nói khàn, khó thở và ho

3. THĂM DÒ

Vì khám lâm sàng khó xác định chính xác các đặc tính của nhân tuyến giáp, đồng thời cũng có sự khác biệt giữa các thầy thuốc về kỹ năng thăm khám và chẩn đoán lâm sàng nên ngày càng nhiều người chỉ định các thăm dò, nhất là chẩn đoán hình ảnh như một xét nghiệm thường quy.

3.1. Xét nghiệm sinh hóa

Đầu tiên là phải đo nồng độ TSH và FT4, tính chung chỉ có dưới 1% BN có TSH bất thường. Nếu TSH tăng thì làm thêm xét nghiệm kháng thể antithyroperoxidase (Anti-TPO) để xác định viêm tuyến giáp Hashimoto. Trong trường hợp này vẫn cần chọc hút tế bào kim nhỏ để loại trừ BN có cả ung thư tuyến giáp, bao gồm u lympho (chiếm 5% ung thư tuyến giáp nhưng rất hay đi kèm viêm tuyến giáp Hashimoto). Tuy nhiên, cần nhớ là đa số các BN ung thư tuyến giáp là bình giáp.

Nếu BN có tiền sử gia đình bị ung thư tuyến giáp thể tủy hoặc đa u tuyến nội tiết týp 2 (MEN 2) thì cần đo thêm nồng độ calcitonin, nếu tăng > 100 pg/ml thì gợi ý ung thư thể tủy. Ngoài ra trước khi phẫu thuật còn cần thăm dò bệnh lý cường cận giáp tiên phát và/hoặc pheochromocytoma. Không nên đo calcitonin thường quy vì tỷ lệ ung thư tuyến giáp thể tủy chỉ là 1/250 trường hợp bướu nhân tuyến giáp.

3.2. Siêu âm tuyến giáp và vùng cổ

Siêu âm độ phân giải cao có giá trị phát hiện chính xác các nhân không sờ được trên lâm sàng, xác định là bướu đơn nhân (đa số) hay đa nhân, đo kích thước các nhân và thể tích bướu giáp, phân biệt các nang đơn thuần có nguy cơ bị ung thư rất thấp với các nhân đặc và nhân hỗn hợp có nguy cơ bị ung thư tuyến giáp cao hơn. Siêu âm còn có tác dụng hỗ trợ chẩn đoán (hướng dẫn chọc hút tế bào) cũng như điều trị (hút dịch, tiêm cồn hoặc điều trị laser), theo dõi hiệu quả điều trị. Sử dụng siêu âm có thể làm giảm tỷ lệ kết quả chọc hút tế bào không xác định từ 15% xuống dưới 4%.

Siêu âm có giá trị lớn trong phát hiện các đặc điểm của ung thư giáp như nhân giảm âm, calci hóa nhỏ (microcalcification), bờ không đều, nhân hình tròn đều hoặc cao, tăng sinh mạch máu trong nhân, đặc biệt là các băng

chúng xâm lấn của khối u hoặc hạch lympho vùng cổ. Tuy nhiên siêu âm không thực sự tin cậy trong chẩn đoán phân biệt tổn thương lành tính với tổn thương ác tính. Vì thế siêu âm được chỉ định cho tất cả các BN có bướu nhân tuyến giáp nhưng không nên sử dụng như là một xét nghiệm sàng lọc cho cộng đồng.

3.3. Xạ hình tuyến giáp

Thường được chỉ định khi BN có TSH thấp. Xạ hình có thể bằng I^{123} , I^{131} hoặc Tc-99m, trong đó iod phóng xạ được bắt và hữu cơ hóa nên được ưa dùng hơn vì có khoảng 3-8% nhân giáp là bắt Tc-99m nhưng lại không bắt iod và một số nhân này là ác tính. Lưu ý là xạ hình không cho phép đánh giá chính xác kích thước nhân. Kết quả xạ hình có thể là 1 trong 3 dạng: nhân nóng (tăng bắt chất phóng xạ, gặp ở 10% bướu nhân đặc), hầu hết là lành tính, nhân lạnh (giảm bắt chất phóng xạ) có nguy cơ ác tính cao (5-15%) do các tế bào ung thư bắt iod kém hơn các tế bào bình thường và nhân ấm (bắt tương đương mô xung quanh). Do đó với những BN có TSH thấp, xạ hình là nhân nóng thì có thể không cần chọc hút tế bào nữa.

Xạ hình cũng được chỉ định để xác định liệu bướu đơn nhân trên lâm sàng có thực sự là bướu đơn nhân hay là đa nhân, và chẩn đoán trường hợp bướu sau xương ức. Ở những vùng bị thiếu iod, thăm dò xạ hình tuyến giáp được chỉ định cho cả những trường hợp TSH bình thường vì có thể có nhân tự chủ nhưng tốc độ tổng hợp hormon giáp bị giảm do thiếu iod. Không nên làm xạ hình sau khi chụp CT có tiêm thuốc cản quang có chứa Iode vì khi đó tuyến giáp thường giảm bắt iod phóng xạ.

3.4. Các thăm dò khác

Chụp CT scanner và cộng hưởng từ (MRI) hiếm khi được chỉ định trong thăm khám bướu nhân do không đủ độ tin cậy để phân biệt tổn thương lành tính với tổn thương ác tính. Một ngoại lệ là khi BN có bướu sau xương ức, chụp để đánh giá chính xác mức độ lan tỏa cũng như mức độ chèn ép khí quản. Tuy nhiên, ngày càng có nhiều trường hợp bướu nhân tuyến giáp được phát hiện tình cờ khi chụp CT hoặc MRI vùng cổ trong chẩn đoán các bệnh không liên quan đến tuyến giáp.

Kỹ thuật PET đánh giá chuyển hóa glucose sử dụng fludeoxyglucose F18 (Fluorodeoxyglucose) có thể phân biệt được nhân lành với nhân ác tính nhưng nó bị hạn chế bởi kỹ thuật và giá thành và nó cũng không thể thay thế được chọc hút tế bào.

4. CHỌC HÚT TẾ BÀO BẰNG KIM NHỎ

Đây là kỹ thuật đơn giản nhưng rất giá trị vì nó có thể cung cấp các thông tin trực tiếp và đặc hiệu về một nhân tuyến giáp. Theo hướng dẫn của Hội các thầy thuốc nội tiết lâm sàng Mỹ (AACE) thì đây là phương pháp “được tin tưởng là hiệu quả nhất hiện nay trong phân biệt các nhân giáp lành tính và ác tính” với độ chính xác lên tới 95%, nếu người chọc có kinh nghiệm và người đọc có trình độ. Tuy nhiên, Việt Nam xét nghiệm này không được làm thường quy nên dẫn tới tình trạng hoặc là bỏ sót ung thư hoặc lạm dụng điều trị phẫu thuật do người bệnh quá lo sợ. Theo các nghiên cứu, kỹ thuật này có tỷ lệ âm tính giả là 1-11%, tỷ lệ dương tính giả là 1-8%, độ nhạy là 68-98% và độ đặc hiệu là 72-100%. Rất hiếm khi xảy ra các biến chứng và nếu có thì chỉ là cảm giác khó chịu tại chỗ chọc.

Chọc hút bằng kim nhỏ, sử dụng kim cỡ 25 hoặc 27 gắn với bơm tiêm 10 hoặc 20ml, thông thường chọc hút 2-4 lần, chỉ hút khi đầu kim đã nằm ở trong nhân. Tỷ lệ thành công cao hơn nếu được trợ giúp bởi siêu âm, đặc biệt là với các nhân to > 4 cm hoặc nhỏ < 1 cm, nhân nằm ở phía sau, nhân hỗn hợp (nang chiếm hơn 50%) cần lấy được tổn thương ở phần đặc vì nguy cơ ác tính của các nhân này là tương đương với nhân đặc. Nếu BN có hạch cổ thì cần phải chọc hút tế bào hạch luôn. Mức độ chính xác phụ thuộc vào việc có chọc được vào vùng nghi ngờ hay không.

Kết quả: có 4 dạng

- Ác tính (dương tính): chiếm khoảng 4-5%. Có 4 thể là ung thư thể nhú, ung thư thể nang, ung thư thể tủy và ung thư thể không biệt hóa.
- Lành tính (âm tính): chiếm khoảng 69-74% với các dạng như bướu keo, viêm tuyến giáp Hashimoto, viêm tuyến giáp bán cấp, nang tuyến giáp.
- Nghi ngờ (không xác định): quá sản nang, quá sản tế bào Hurthle và các kết quả khác nghi ngờ (nhưng không khẳng định) ung thư.

– Không xác định: hoặc chỉ thấy tế bào bọt (Foam cell) hoặc chỉ thấy dịch nang hoặc có quá ít tế bào hoặc quá nhiều hồng cầu hoặc làm khô quá mạnh. Những trường hợp này nên chọc hút tế bào lại dưới hướng dẫn của siêu âm.

Trường hợp bướu đa nhân, siêu âm giúp xác định nhân nào cần được chọc hút, ví dụ nhân đặc giảm âm, có calci hóa nhỏ và tăng sinh mạch máu trong nhân. Nếu không thì nên chọc hút nhân to nhất. Các trường hợp bướu hỗn hợp thường là lành tính nhưng vẫn cần xét nghiệm tế bào vì một số rất ít trường hợp ung thư thể nhú có thể là dạng nang.

Ngoại trừ nhuộm miễn dịch (huỳnh quang) calcitonin trong ung thư tuyến giáp thể tùy thì không có xét nghiệm hóa mô miễn dịch hoặc phân tử nào có thể phân biệt được nhân lành tính với nhân ác tính.

5. ĐIỀU TRỊ BƯỚU NHÂN TUYẾN GIÁP

Hiện vẫn có sự tranh cãi là những nhân tuyến giáp nào cần điều trị và điều trị như thế nào, tuy nhiên cơ sở chính quyết định phương pháp điều trị là kết quả chọc hút tế bào. Bảng 2 có so sánh ưu nhược điểm giữa các phương pháp.

5.1. Điều trị nội bằng Thyroxine

Chỉ định điều trị ức chế bằng Thyroxine còn nhiều tranh cãi và không phải là điều trị thường quy vì tỷ lệ có đáp ứng là rất thấp. Có thể chỉ định cho các BN sống ở vùng thiếu iod, BN trẻ có nhân tuyến giáp nhỏ, BN được chẩn đoán bướu keo (trên tế bào học) với điều kiện không phải là nhân tự chủ và đã loại trừ ác tính. Có lẽ nhóm BN đạt nhiều lợi ích nhất khi áp dụng liệu pháp này là những BN sau mổ nhân giáp và có tiền sử bị chiếu xạ điều trị trứng cá hoặc tuyến ức to lúc còn nhỏ. Trong nhóm này, tỷ lệ tái phát nhân giáp thấp hơn 5 lần nếu được điều trị thyroxin sau mổ.

Nhiều tác giả gợi ý nên điều trị thyroxine với liều đủ để đưa TSH xuống thấp $< 0,3$ mU/l trong thời gian từ 6-12 tháng nhằm ngăn ngừa sự phát triển của các nhân lành tính, và nếu sau 12 tháng có giảm kích thước nhân trên siêu âm thì có thể kéo dài thời gian dùng thuốc. Khả năng nhân nhỏ đi cũng cao hơn nếu TSH bị ức chế xuống mức $< 0,1$ so với mức $< 0,3$ mU/l. Trong 1 thử nghiệm ngẫu nhiên kéo dài 5 năm, điều trị ức chế TSH $< 0,1$ còn làm giảm

tần xuất hiện các nhân mới (8% so với 29%). Tuy nhiên một phân tích tổng hợp mới đây cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa về kích thước của nhân giáp sau 6-12 tháng điều trị ức chế bằng thyroxine so với không điều trị, mặc dù tỷ lệ giảm kích thước nhân trên 50% ở nhóm điều trị thyroxine lớn hơn nhóm không điều trị. Tính chung thì chỉ có < 20% các nhân giáp đáp ứng với điều trị ức chế bằng Thyroxine.

Điều trị ức chế Thyroxine có nguy cơ gây rung nhĩ, và giảm mật độ xương. Một nguy cơ khác là nhân phát triển trở lại sau khi ngừng điều trị. Thyroxine không có tác dụng lên sự tái phát của các nang tuyến giáp sau khi chọc hút. Chống chỉ định điều trị thyroxine cho BN bướu nhân trên 60 tuổi, có bệnh mạch vành, rối loạn nhịp tim, TSH thấp, BN có bướu nhân to hoặc bướu nhân đã được chẩn đoán từ lâu.

5.2. Phẫu thuật

Chỉ định chính là ung thư hoặc nghi ngờ ung thư tuyến giáp trên lâm sàng hoặc kết quả tế bào học. Chỉ định khác là bướu nhân gây ra các triệu chứng chèn ép hoặc ảnh hưởng đến thẩm mỹ; bướu nhân nóng kèm theo các triệu chứng cường giáp cũng có thể cần phẫu thuật.

Nếu có chẩn đoán ung thư tuyến giáp từ trước khi mổ thì nhiều chuyên gia sẽ lựa chọn cắt toàn bộ hoặc gần toàn bộ tuyến giáp và nạo vét hạch cổ nếu có. Nếu kết quả tế bào học là lành tính thì phương pháp phẫu thuật tốt là cắt bán phần tuyến giáp. Nếu kết quả tế bào học là không xác định thì cũng nên phẫu thuật, đặc biệt khi xạ hình cho kết quả là nhân lạnh. Phẫu thuật nên do các chuyên gia có kinh nghiệm thực hiện để giảm thiểu nguy cơ bị biến chứng (1% bị suy cận giáp, 1% bị tổn thương thần kinh quặt ngược). Chỉ điều trị thyroxine sau mổ nếu BN có suy giáp.

5.3. Điều trị Iode phóng xạ

Điều trị Iode phóng xạ được lựa chọn cho những BN có bướu nhân hoạt động, kèm hoặc không kèm theo cường giáp. Chống chỉ định ở BN là phụ nữ có thai hoặc cho con bú.

Kết quả: Với liều I^{131} là 100Gy, tỷ lệ khỏi bệnh (xạ hình tuyến giáp và TSH về bình thường) là 75% các trường hợp, còn thể tích tuyến giáp giảm

trung bình 40%, kết quả này không phụ thuộc chức năng tuyến giáp trước điều trị. Các trường hợp bướu nhân tự chủ có tính đề kháng nên liều xạ thường cao hơn so với bướu lan toả. Tác dụng phụ chủ yếu là suy giáp, gặp ở khoảng 10% BN trong vòng 5 năm sau điều trị, tỷ lệ này tăng lên theo thời gian. Nguy cơ bị suy giáp không liên quan đến liều điều trị nhưng cao hơn ở BN có kháng thể peroxidase. Đa phần các nhân không biến mất sau điều trị Iode phóng xạ nhưng có thể trở nên rắn chắc hơn và cho kết quả tế bào học bất thường do chịu ảnh hưởng của iode phóng xạ. Cần kiểm tra chức năng tuyến giáp thường xuyên trong những năm sau điều trị để phát hiện sớm suy giáp. Nếu thấy các nhân phát triển to lên sau điều trị iode phóng xạ thì phải chọc hút tế bào ngay.

5.4. Tiêm cồn qua da

Một số nghiên cứu nêu tác dụng của tiêm cồn qua da dưới hướng dẫn của siêu âm để điều trị các bướu nhân đặc hoặc u hỗn hợp hoặc u nang (hiệu quả hơn). Cơ chế tác dụng có thể do gây hoại tử coagulative và gây tắc các mạch máu nhỏ. Nhìn chung thì hiệu quả của phương pháp này tốt hơn so với điều trị ức chế bằng thyroxine. Điều kiện là kết quả tế bào lạnh tính, không phải là nhân tự chủ và thầy thuốc có kinh nghiệm và kỹ năng tốt. Tác dụng phụ chính là đau.

Với các u nang, tỷ lệ tái phát sau chọc hút là khá cao. Tiêm cồn sau chọc hút dịch có thể ngăn ngừa tái phát dịch và làm giảm trên 50% thể tích nhân ở khoảng 90% số BN, trong đó hiệu quả thường lớn nhất với mũi tiêm đầu tiên. Kết quả kém hơn với trường hợp bướu đa nhân. Một thử nghiệm ngẫu nhiên, mù đôi trong 6 tháng cho thấy 21/33 BN (64%) đạt khỏi bệnh sau 1 lần tiêm cồn so với chỉ 6/33 BN (18%) ở các BN được tiêm nước muối.

5.5. Điều trị quang đông bằng laser

Hiện mới chỉ được thực hiện tại một số trung tâm và chưa có nhiều nghiên cứu đối chứng, có thể đạt hiệu quả tương đương tiêm cồn với ít tác dụng phụ hơn.

6. CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ BƯỚU NHÂN TUYẾN GIÁP Ở PHỤ NỮ VÀ TRẺ EM

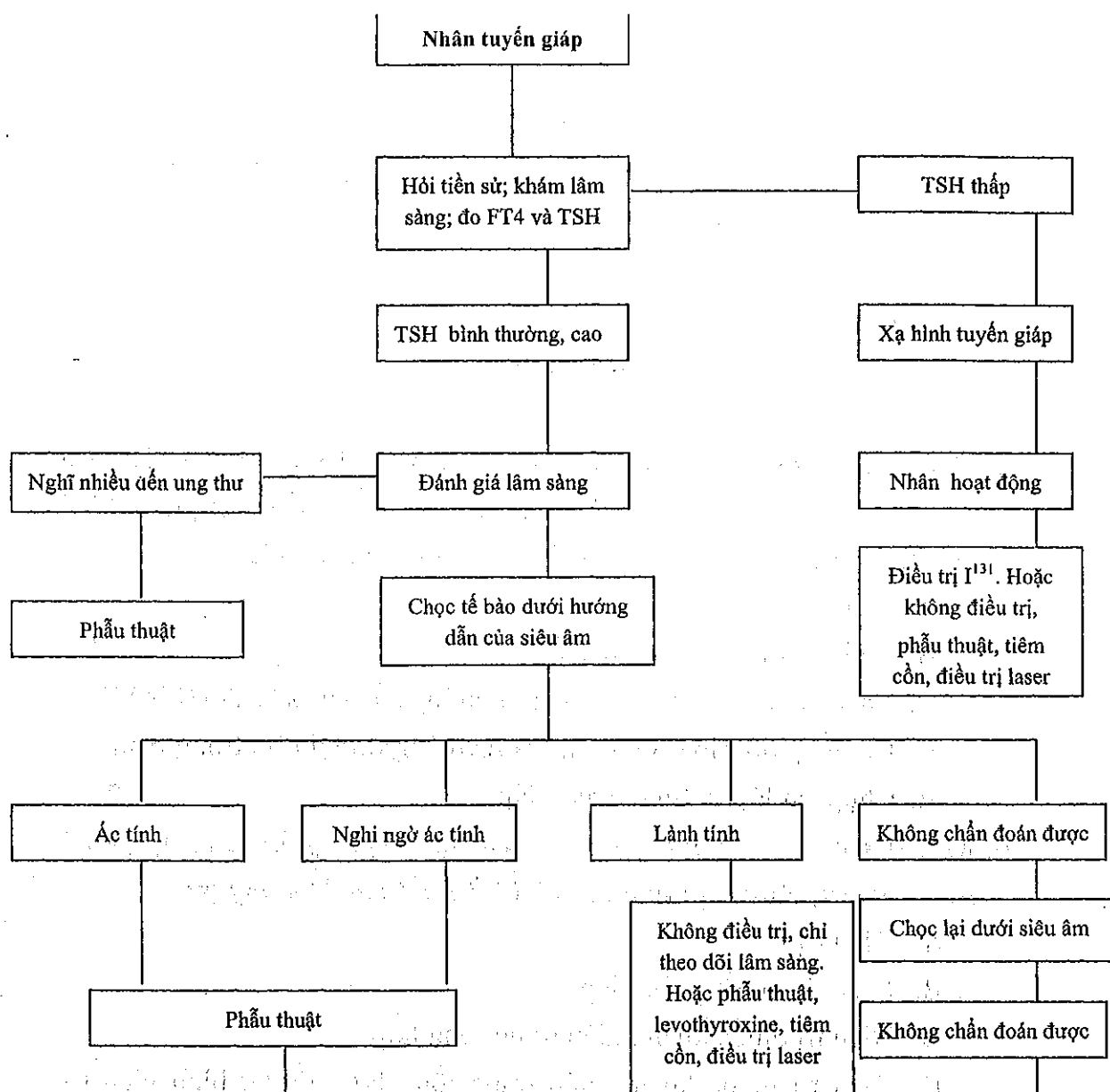
Nhìn chung tỷ lệ bướu nhân giáp ở trẻ em thấp hơn người lớn nhưng nguy cơ bị ung thư thì lại cao gấp hơn 2 lần. Một số nghiên cứu gần đây cho rằng chọc hút tế bào có vai trò rất quan trọng trong chẩn đoán bướu nhân giáp ở trẻ em. Điều trị nên là phẫu thuật hoặc thyroxine hoặc chỉ theo dõi tùy kết quả tế bào học.

Chẩn đoán và điều trị bướu nhân tuyến giáp ở phụ nữ có thai giống như người không có thai, trừ xạ hình tuyến giáp bị chống chỉ định. Đa phần các nhân này có từ trước khi có thai và kích thước nhân có thể to lên trong quá trình mang thai. Về điều trị, nếu phải phẫu thuật thì an toàn nhất là trong 3 tháng giữa thai kỳ, trường hợp được chẩn đoán muộn ở nửa sau thai kỳ thì nên trì hoãn tới sau đẻ. Không có bằng chứng về tác dụng của thyroxine cho những BN này.

7. THEO DÕI

Cho đến nay người ta vẫn chưa rõ tiến triển tự nhiên của bướu nhân đặc vì thường thì các nhân nghi ngờ ung thư, nhân to gây chèn ép hay ảnh hưởng đến thẩm mỹ đều được điều trị phẫu thuật. Nhìn chung các nhân tuyến giáp lành tính đều có sự phát triển, nhất là các nhân đặc. Trong 1 nghiên cứu, 89% các nhân được theo dõi trong 5 năm có tăng thể tích ít nhất 15%. Tỷ lệ tiến triển hàng năm của nhân đặc có hoạt động là khá cao, tới 6%. Các yếu tố nguy cơ có liên quan thuận với kích thước nhân và liên quan nghịch với nồng độ TSH.

Nếu nhân giáp lành tính, không chèn ép... thì nên theo dõi định kỳ mỗi 6-18 tháng (gồm khám lâm sàng vùng cổ và tuyến giáp, xét nghiệm TSH và chọc hút tế bào kim nhỏ nếu thấy nhân to lên hoặc có các dấu hiệu nghi ngờ khác).



Sơ đồ chẩn đoán và điều trị bướu nhân tuyến giáp

Tài liệu tham khảo

1. Alexander EK, Hurwitz S, Heering JP et al, (2003), Natural history of benign solid and cystic thyroid nodules. *Ann Intern Med*; 138:315-318.
2. American Thyroid Association: Management Guideline for patients with thyroid nodule and differentiated thyroid carcinoma; (2006), *Thyroid*, Vol 16; No2.
3. Endocrinology Subspecialty Consult – The Washington Manual, Second Edition (2009).

TỰ LƯỢNG GIÁ

Anh (chị) hãy khoanh tròn chữ cái đầu các câu trả lời đúng nhất:

1. Kết quả xét nghiệm FT4 và TSH ở các bệnh nhân bướu nhân tuyến giáp thường là:

- A. FT4 tăng, TSH giảm.
- B. FT4 giảm, TSH tăng.
- C. FT4 bình thường, TSH bình thường.
- D. FT4 giảm, TSH giảm.

2. Một BN nữ 48 tuổi, tình cờ làm siêu âm phát hiện một nhân hỗn hợp thùy phải tuyến giáp, kích thước 1,6 x 0,9 cm. Xét nghiệm FT4 và TSH bình thường. Xét nghiệm cần làm tiếp theo là:

- A. Xạ hình tuyến giáp với I^{123} .
- B. Xạ hình tuyến giáp với Tc^{99m} .
- C. Chọc hút tế bào tuyến giáp dưới hướng dẫn của siêu âm (FNAC).
- D. Đo nồng độ Thyroglobulin và Anti-Thyroglobulin trong máu.
- E. Chụp cắt lớp vi tính tuyến giáp.

3. Một BN nam 72 tuổi có bướu nhân độc tuyến giáp (cường giáp + nhân nóng), phương pháp điều trị tốt nhất cho BN này là:

- A. Điều trị I^{131} .
- B. Phẫu thuật cắt nhân giáp.
- C. Điều trị thuốc kháng giáp trạng tổng hợp.
- D. Điều trị thuốc kháng giáp trạng tổng hợp để đạt bình giáp rồi phẫu thuật.
- E. Không điều trị gì, theo dõi và khám lại sau 1 tháng.

4. Bướu nhân tuyến giáp là bệnh hay gặp hơn ở:

- A. Nam giới.

- B. Nữ giới.

- C. Trẻ em.

5. Xét nghiệm cơ bản nào sau đây cần chỉ định cho một bệnh nhân mới phát hiện có bướu nhân giáp trạng:

- A. FT4, TSH.

- B. FT4, TSH và siêu âm tuyến giáp.
 - C. T3, T4 và siêu âm tuyến giáp.
 - D. Xạ hình tuyến giáp.
- 6. Xét nghiệm nào sau đây có giá trị cao nhất trong chẩn đoán đặc tính bướu nhân lành hay ác tính :**
- A. FT4, TSH.
 - B. Chọc hút tế bào kim nhỏ.
 - C. Siêu âm tuyến giáp.
 - D. Xạ hình tuyến giáp.
- 7. Các đặc điểm hình ảnh siêu âm điển hình nào sau đây gợi ý tính chất ác tính của bướu nhân giáp :**
- A. Nhân đơn độc giảm âm.
 - B. Bướu đa nhân hỗn hợp.
 - C. Nhân tăng âm.
 - D. Nhân giảm âm, bờ không đều, có vi vôi hóa, tăng sinh mạch máu.
- 8. Dạng bướu giáp nào sau đây không có nguy cơ ác tính :**
- A. Bướu đa nhân.
 - B. Nang keo đơn thuần.
 - C. Nhân hỗn hợp.
 - D. Nhân tăng âm.
- 9. Chọc hút tế bào kim nhỏ được chỉ định trong điều kiện bệnh nhân :**
- A. Cường giáp.
 - B. Suy giáp.
 - C. Bình giáp
 - D. Không cường giáp.
- 10. Biến chứng của bướu đa nhân tuyến giáp có thể là :**
- A. Ác tính hóa.
 - B. Chèn ép cơ giới.
 - C. Cường giáp hóa.
 - D. Tất cả các ý trên.

Bài 11

SUY GIÁP

Mục tiêu

1. Trình bày được các triệu chứng của suy giáp.
2. Trình bày được chẩn đoán suy giáp.
3. Trình bày được các phương pháp điều trị suy giáp.

1. ĐẠI CƯƠNG

Suy giáp là hội chứng đặc trưng bằng tình trạng suy giảm chức năng tuyến giáp, sản xuất hormon tuyến giáp không đầy đủ so với nhu cầu của cơ thể, gây nên tổn thương ở các mô, cơ quan, các rối loạn chuyển hóa trên lâm sàng và xét nghiệm.

Bệnh thường gặp ở phụ nữ, chiếm tỉ lệ 2%, trong khi ở nam giới chỉ có 0,1%. Suy giáp cận lâm sàng gặp ở 7,5% phụ nữ và 3% ở nam giới, tăng dần theo tuổi. Suy giáp bẩm sinh gặp ở 1/5000 trẻ sơ sinh.

2. TRIỆU CHỨNG LINH SÀNG

- Bệnh nhân mệt mỏi không rõ nguyên nhân, tăng cân dù ăn uống kém, sợ lạnh, chậm chạp, giảm trí nhớ.
- Tổn thương da-niêm mạc, lông tóc móng: thâm nhiễm da và niêm mạc làm bệnh nhân biến đổi hình thể. Mặt tròn, ít biểu lộ cảm xúc. Da khô, vàng sáp. Niêm mạc lưỡi bị thâm nhiễm làm lưỡi bị to ra, giọng khàn. Thâm nhiễm niêm mạc mũi làm cho ngửi có tiếng ngáy. Tóc khô dễ rụng.
- Triệu chứng tim mạch: tim nhịp chậm < 60 chu kỳ/phút, huyết áp thấp, tốc độ tuần hoàn giảm, cung lượng tim thấp, tim to do thâm nhiễm cơ tim, thể nặng có thể có tràn dịch màng tim. Nghe tim thấy tim mờ, chậm đều hoặc không đều.
- Rối loạn tiêu hoá: táo bón dai dẳng do giảm nhu động ruột.
- Khám tuyến giáp: thường không sờ thấy được.
- Dấu hiệu cơ bắp: yếu cơ, chuột rút, đau cơ hay gặp.

3. XÉT NGHIỆM CẬN LÂM SÀNG

3.1. Xét nghiệm cơ bản

- Siêu âm tuyến giáp: thường dùng đầu dò 7,5 Hz. Thường quan sát được hình ảnh tuyến giáp teo nhỏ hoặc không quan sát được nhu mô tuyến giáp trên siêu âm (trong các trường hợp suy giáp sau phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến giáp), đậm độ nhu mô tuyến giảm âm, có thể có nhiều xơ hoá (do viêm tuyến giáp mạn tính Hashimoto)
- Công thức máu: thường có thiếu máu, hồng cầu bình thường hoặc to.
- Sinh hoá máu:
 - + FT4, TSH.
 - + Cholesterol, triglycerid: tăng.
 - + Glucose, natri giảm, CK, CKMB tăng.
- Siêu âm tim: phát hiện tràn dịch màng ngoài tim, viêm màng ngoài tim.
- Chụp XQ tim phổi: bóng tim to do thâm nhiễm cơ tim, có thể có tràn dịch màng tim.
- Điện tâm đồ: nhịp chậm xoang, QRS điện thế thấp lan toả ở tất cả các chuyển đạo.

3.2. Xét nghiệm chẩn đoán nguyên nhân gây suy giáp

3.2.1. Suy giáp tại tuyến

- Anti-TPO hoặc anti-TG thường tăng trong suy giáp tại tuyến do viêm tuyến giáp tự miễn mạn tính Hashimoto.
- Hình ảnh giải phẫu bệnh điển hình của viêm tuyến giáp tự miễn mạn tính Hashimoto: nhu mô tuyến bị phá huỷ, thay vào đó là các tổ chức lympho bào.

3.2.2. Suy giáp ngoài tuyến

- Phải định lượng hormon tuyến thượng thận và tuyến sinh dục.
- Chụp MRI sọ não để phát hiện khối u tuyến yên (trong một số trường hợp nghi ngờ do nguyên nhân tuyến yên, kết hợp khám chuyên khoa mắt: đo thị trường, thị lực).

4. CHẨN ĐOÁN

4.1. Chẩn đoán xác định: dựa vào triệu chứng lâm sàng và xét nghiệm cận lâm sàng: FT3, FT4 giảm, TSH tăng. Đây vừa là dấu hiệu giúp chẩn đoán xác

định suy giáp và đồng thời còn giúp chẩn đoán phân biệt suy giáp tại tuyến, suy giáp ngoài tuyến và suy giáp cận lâm sàng.

- Suy giáp tại tuyến: TSH tăng ($> 10 \mu\text{mol/l}$), FT4 giảm.
- Suy giáp ngoài tuyến: TSH bình thường hoặc giảm, FT4 giảm.
- Suy giáp cận lâm sàng: TSH tăng ($> 5 \mu\text{mol/l}$), FT4 bình thường.

4.2. Chẩn đoán phân biệt

4.2.1. Theo thể lâm sàng

– Khi có một số triệu chứng gợi ý suy giáp dù không đầy đủ như: Hội chứng trầm cảm, phụ nữ 50 tuổi có các triệu chứng mãn kinh nặng hoặc Alzheimer, nên định lượng hormon tuyến giáp để chẩn đoán.

- Những người thiếu máu, dinh dưỡng kém.
- Những người béo phì.

4.2.2. Hội chứng T3 giảm

Có đặc điểm là T4 bình thường hoặc hơi cao, T3 thấp, FT3 tăng và TSH bình thường có thể gặp trong các bệnh cấp và mạn tính như nhiễm khuẩn nặng, ung thư di căn, suy tim giai đoạn cuối, điều trị hồi sức tích cực lâu ngày, suy dinh dưỡng. Khi không có tăng TSH có thể loại trừ suy giáp.

4.2.3. Chứng dần dần của bệnh Langdon-Down

Bệnh nhân có biểu hiện mắt xếch, da và hệ lông tóc móng bình thường, bàn tay khỉ.

4.2.4. Những bệnh gây lùn

Bệnh ngắn xương chi có biểu hiện các chi ngắn vì các sụn đầu xương chi sớm liền.

4.3. Chẩn đoán nguyên nhân

4.3.1. Nguyên nhân của suy giáp tiên phát

Nguyên nhân tại tuyến giáp

- Viêm tuyến giáp mạn tính tự miễn Hashimoto giai đoạn cuối: là loại viêm giáp trạng tăng tân bào, có sự thâm nhiễm tân bào vào tổ chức giáp trạng và có kháng thể kháng giáp trạng.
- Tuyến giáp teo ở phụ nữ mãn kinh.
- Viêm tuyến giáp bán cấp tái phát nhiều lần.

- Một số nguyên nhân hiếm gặp:
 - + Những khiếm khuyết bẩm sinh trong quá trình tổng hợp và bài tiết hormon giáp trạng.
 - + Rối loạn sinh tổng hợp tuyến giáp biểu hiện muộn.
 - + Rối loạn chuyển hoá Iod: thừa hoặc thiếu Iod.
 - + Rối loạn gen tại tuyến giáp.
 - + Không có tuyến giáp.

Nguyên nhân do điều trị

- Sau phẫu thuật tuyến giáp (Cắt quá nhiều hoặc cắt toàn bộ tuyến giáp).
- Sau điều trị Basedow bằng Iod phóng xạ (I-131).
- Sau điều trị Basedow bằng thuốc kháng giáp trạng tổng hợp quá liều.

4.3.2. Nguyên nhân của suy giáp thứ phát

- Khối u lành hoặc ác tính của tuyến yên.
- Sau phẫu thuật tuyến yên hoặc chấn thương tuyến yên.
- Hoại tử tuyến yên do mất máu sau đẻ (Hội chứng Sheehan).
- Chiếu tia xạ vào vùng tuyến yên.
- Rối loạn chức năng vùng dưới đồi.

5. ĐIỀU TRỊ

5.1. Nguyên tắc chung

- Mọi trường hợp suy giáp phải điều trị, trừ các trường hợp nhẹ mới có biến đổi về xét nghiệm ở những bệnh nhân có nguy cơ mạch vành. Điều trị bằng hormon thay thế đường uống, vĩnh viễn.

- Thuốc thường dùng L-T4 (*Levothyrox*, *Berlthyrox*, *Tamidan*): là lựa chọn đầu tiên để điều trị suy giáp, an toàn khi sử dụng cho phụ nữ có thai và có thể sử dụng trong hôn mê do suy giáp. Uống 1 lần mỗi ngày, vào lúc đói, trước bữa ăn sáng 30 phút. Cần lưu ý không uống thuốc này cùng thời điểm với các chế phẩm calcium carbonate, sắt.

- Cần loại trừ hoặc điều trị suy thượng thận trước khi điều trị thay thế hormon tuyến giáp.

5.2. Điều trị cụ thể

5.2.1. Bệnh nhân không có bệnh lý mạch vành

Liều tấn công ban đầu tương đối cao: levothyrox 1÷2 $\mu\text{g/kg/ngày}$ (trung bình 1,6 $\mu\text{g/kg/ngày}$). Tăng liều từ từ khoảng 25÷50 $\mu\text{g/tuần}$, cho tới liều thích hợp (TSH về bình thường). Rồi duy trì liều ổn định. Triệu chứng quá liều là triệu chứng cường giáp.

5.2.2. Bệnh nhân lớn tuổi và/hoặc có nghi ngờ bệnh mạch vành

- Nên điều trị tại các cơ sở y tế.
- Trước khi điều trị hormone thay thế cần kiểm tra và điều trị thiếu máu (nếu có), tăng liều thuốc điều trị đau thắt ngực đang dùng; nếu không có chống chỉ định thì dùng thuốc chẹn beta-giao cảm chọn lọc, chỉnh liều cho phù hợp với chức năng tim.
- Điều trị suy giáp: Nên bắt đầu với levothyrox liều tối thiểu (12,5 $\mu\text{g/ngày}$), tăng liều từ từ 12,5 $\mu\text{g/tuần}$, thậm chí còn thấp hơn.

5.2.3. Điều trị phụ nữ suy giáp có thai

Khi có thai thì liều thuốc phải tăng 25÷50% so với lúc chưa có thai. Cần phải theo dõi kỹ bệnh, chỉ số FT4, TSH trong thai kỳ đặc biệt là quý đầu của thai kỳ vì đây là khoảng thời gian thai nhi cần nhu cầu lớn hormone cho việc phát triển trí tuệ.

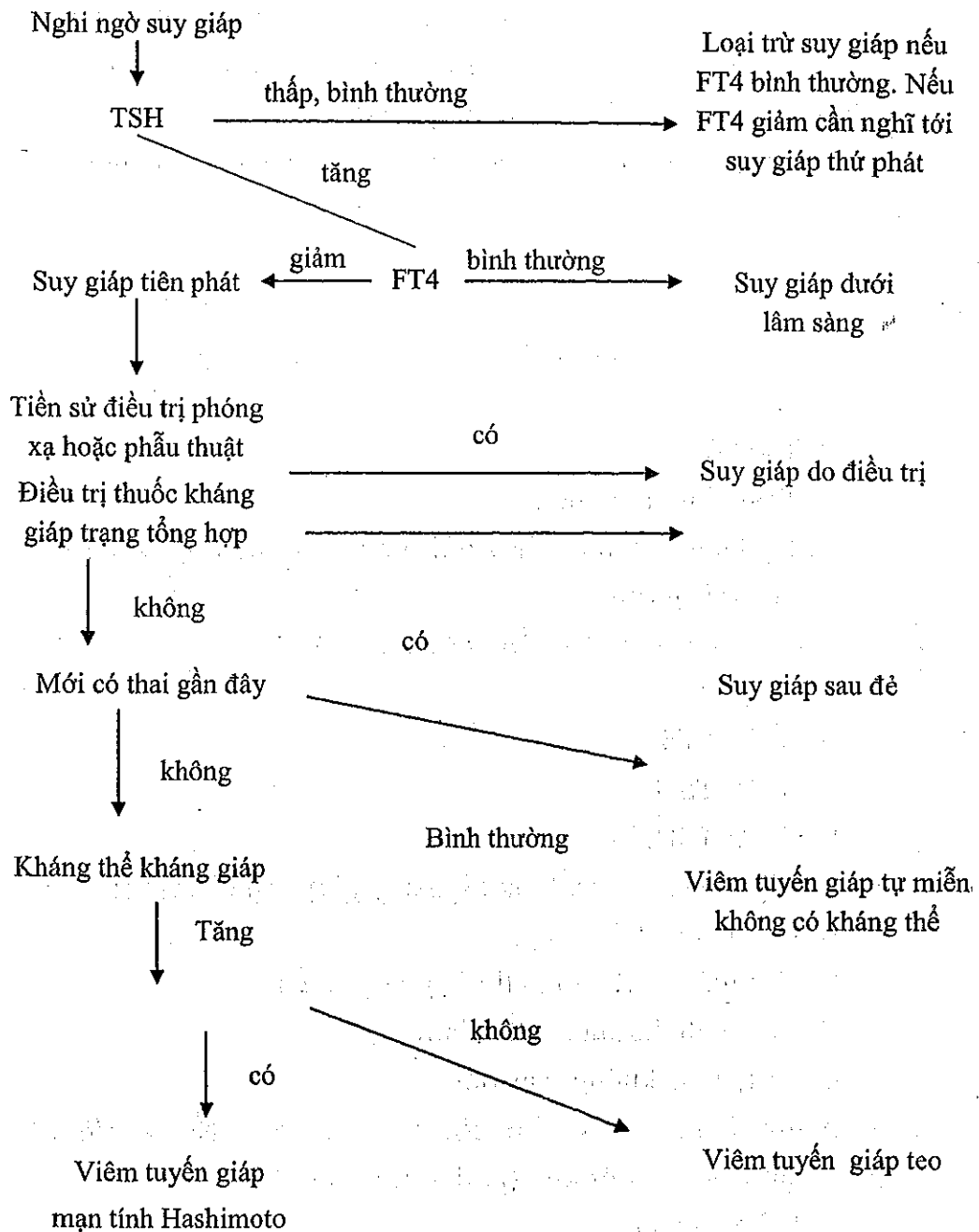
5.2.4. Điều trị suy giáp do nguyên nhân trên cao

- Nguyên tắc điều trị như ở trên.
- Phải điều trị thay thế hormone tuyến thượng thận trước khi điều trị hormone tuyến giáp (nguyên tắc điều trị: xem bài điều trị suy thượng thận).

5.2.5. Suy giáp cận lâm sàng phải điều trị khi:

- Có triệu chứng lâm sàng của suy giáp.
- Tăng cholesterol máu phải điều trị.
- Bướu cổ.
- Có thai.
- TSH > 10 $\mu\text{mol/l}$.

SƠ ĐỒ CHẨN ĐOÁN SUY GIÁP



Tài liệu tham khảo

1. *Mai Thế Trạch, Nguyễn Thy Khuê (2003), Suy giáp, Nội tiết học đại cương, Nhà xuất bản Y học Thành phố Hồ Chí Minh, tr. 163-171.*
2. *Trần Đức Thọ (2001), Bài giảng bệnh học nội khoa, NXB Y học*
3. *MIMS endocrinology guide 2010/2011, 3rd Edition, trang 13*
4. *Oxford Handbook of Endocrinology (2002).*
5. *Endocrinology Subspecialty Consult. The Washington Manual. 2nd Edition*

TỰ LƯỢNG GIÁ

Anh (chị) hãy khoanh tròn chữ cái đầu các câu trả lời đúng nhất:

1. Triệu chứng lâm sàng điển hình của bệnh suy giáp:

- A. Ngủ ngáy.
- B. Táo bón
- C. Thay đổi giọng nói.
- D. Sợ lạnh, táo bón, thay đổi giọng nói, ngủ ngáy, có thể có tràn dịch màng tim.

2. Xét nghiệm cơ bản để chẩn đoán suy giáp:

- A. T3, T4.
- B. FT3, FT4.
- C. FT3, TSH.
- D. FT4, TSH.

3. Xét nghiệm nào sau có biểu hiện suy giáp ngoài tuyến:

- A. FT4 giảm, TSH tăng.
- B. FT4 giảm, TSH bình thường hoặc thấp.
- C. FT4 bình thường, TSH giảm.
- D. FT4, TSH không thay đổi.

4. Hình ảnh siêu âm điển hình của suy giáp tại tuyến do viêm tuyến giáp mạn tính Hashimoto (giai đoạn muộn) là:

- A. Echo tăng âm
- B. Giảm âm, nhiều dải xơ hóa
- C. Có nhiều nhân
- D. Có thể có hình ảnh vách hóa

5. Ở người cao tuổi, cần chẩn đoán phân biệt bệnh suy giáp với :

- A. Bệnh Alzheimer.
- B. Phụ nữ mãn kinh.
- C. Bị bệnh béo phì.
- D. Cả ba câu trên đều đúng

6. Nguyên tắc điều trị bệnh suy giáp là:

- A. Tất cả bệnh nhân suy giáp đều phải điều trị, trừ suy giáp cận lâm sàng.
- B. Tất cả bệnh nhân suy giáp đều phải điều trị trừ ở người cao tuổi.
- C. Tất cả bệnh nhân suy giáp đều phải điều trị, trừ ở phụ nữ có thai
- D. Tất cả các bệnh nhân suy giáp đều phải điều trị.

7. Thuốc sử dụng trong bệnh suy giáp là:

- A. Thuốc kháng giáp trạng tổng hợp.
- B. Thuốc giãn mạch vành.
- C. Thuốc L-T4.
- D. Thuốc chẹn beta-giao cảm

8. Bệnh nhân suy giáp có tuổi, có bệnh mạch vành thì liều thuốc LT4 điều trị suy giáp thường phải bắt đầu bằng liều:

- A. Dùng liều cao tấn công để nhanh chóng đưa các chỉ số về bình thường.
- B. Dùng $\frac{1}{2}$ liều so với người trẻ tuổi.
- C. Nên bắt đầu bằng liều thấp ($12,5 \mu\text{g}/\text{ngày}$) và tăng liều từ từ.
- D. Bắt đầu bằng liều $25 \mu\text{g}/\text{ngày}$ và tăng liều từ từ

9. Điều trị suy giáp ở phụ nữ có thai:

- A. Phải tăng liều so với trước khi có thai.
- B. Phải giảm liều so với trước khi có thai.
- C. Phải giữ nguyên liều so với trước khi có thai.
- D. Tăng liều so với trước khi có thai, thường tăng khoảng 25-50%.

10. Suy giáp cận lâm sàng, khi nào phải điều trị?

- A. Mệt mỏi không rõ nguyên nhân, táo bón kéo dài.
- B. Bệnh nhân chuẩn bị mang thai.
- C. TSH tăng cao
- D. Tất cả ý trên.

Bài 12

UNG THƯ TUYẾN GIÁP

Mục tiêu

1. Trình bày được các triệu chứng của ung thư tuyến giáp.
2. Trình bày được chẩn đoán ung thư tuyến giáp.
3. Trình bày được các phương pháp điều trị ung thư tuyến giáp.

1. ĐẠI CƯƠNG

Ung thư tuyến giáp chỉ chiếm 1% trong tổng số các loại ung thư nhưng nó là loại ung thư tuyến nội tiết thường gặp nhất và gây tử vong nhiều nhất.

Trên 95% các trường hợp ung thư tuyến giáp là từ tế bào biểu mô nang giáp (gồm ung thư thể nhú, ung thư thể nang, ung thư thể kém biệt hoá), phần còn lại là từ tế bào cạnh nang giáp (tế bào C – ung thư thể tủy). Ung thư thể hỗn hợp cả nang và tế bào C là rất hiếm gặp và khó chẩn đoán.

2. CƠ CHẾ BỆNH SINH

2.1. Ung thư thể nhú

Tế bào nang giáp có thể phát triển từ cả các u lành tính và ác tính và mô bệnh học khối u ác tính có thể là dạng nang hoặc dạng nhú. Không có bằng chứng về việc một khối u lành chuyển thành ung thư thể nhú cổ điển. Khoảng 50% số BN ung thư thể nhú có rối loạn nhiễm sắc thể, thường là ở nhánh dài nhiễm sắc thể số 10. Gen ung thư RET nằm ở nhiễm sắc thể 10q11-2, nó mã hoá cho receptor xuyên màng với domain tyrosine kinase.

2.2. Ung thư thể nang

Cho đến nay cơ chế bệnh sinh ung thư thể nang còn chưa rõ. Một số yếu tố liên quan đến cơ chế bệnh sinh ung thư thể nang đã được biết rõ.

Đầu tiên, phần lớn adenoma nang và tất cả các ung thư thể nang có lẽ có nguồn gốc đơn dòng. Thứ 2, hoạt hoá gen ung thư, đặc biệt là đột biến gen RAS khá thường gặp ở adenoma nang (20%) và ung thư thể nang (40%), ủng hộ vai trò gen sinh u sớm. Đột biến gen RAS này không đặc hiệu vì gặp ở khoảng 10% ung thư thể nhú, chủ yếu là biến thể nang. Gen RET dường như

không liên quan đến ung thư thể nang. Thứ 3, các rối loạn di truyền học tế bào và bằng chứng về việc mất gen phổ biến ở ung thư thể nang hơn ung thư thể nhú và cũng xảy ra ở adenoma nang.

Các rối loạn di truyền học tế bào trong ung thư thể nang, phổ biến nhất là gây 1 phần và gây kèm thay đổi nhánh p của nhiễm sắc thể số 3. Một tính dị hợp tử ở nhiễm sắc thể 3p xảy ra với adenoma nang hoặc ung thư thể nhú.

3. TRIỆU CHỨNG LÂM SÀNG

Triệu chứng lâm sàng của ung thư tuyến giáp rất nghèo nàn. Đa số BN chỉ có nhân tuyến giáp đơn thuần. Ở giai đoạn muộn, một số BN có dấu hiệu ung thư di căn vào tổ chức xung quanh gây nên khàn tiếng, nuốt vướng...

Các triệu chứng gợi ý BN bị ung thư tuyến giáp là:

- Tiền sử gia đình bị ung thư tuyến giáp thể tủy hoặc đa u tuyến nội tiết (MEN).
- Nhân giáp rắn hoặc cứng và dính vào tổ chức xung quanh, ít di động.
- BN có liệt dây thanh gây khàn tiếng.
- Có hạch cổ.
- Có dấu hiệu di căn xa ở xương, phổi...

4. TRIỆU CHỨNG CẬN LÂM SÀNG

4.1. Xét nghiệm máu

- Nồng độ TSH và FT4 bình thường ở đa số BN. Nồng độ calcitonin tăng ở BN ung thư tuyến giáp thể tủy.
- Calci máu có thể tăng ở những BN ung thư giáp di căn vào xương

4.2. Siêu âm tuyến giáp và vùng cổ: Đầu dò 7,5 – 10 MHZ

- Siêu âm tuyến giáp có giá trị sàng lọc, phát hiện sớm các nhân tuyến giáp.
- Một số dấu hiệu gợi ý nhân giáp ác tính là nhân giảm âm, calci hóa nhỏ (microcalcification, thường là ung thư thể nhú), bờ không đều, nhân hình tròn đều hoặc cao, tăng sinh mạch máu trong nhân, đặc biệt là các bằng chứng xâm lấn của khối u hoặc hạch lympho vùng cổ.

4.3. Chọc hút tế bào nhân tuyến giáp

- Chọc hút tế bào nhân tuyến giáp bằng kim nhỏ là kỹ thuật có độ chính xác lên tới 95%, có giá trị nhất trong chẩn đoán ung thư tuyến giáp trước mổ. Tỷ lệ thành công cao hơn nếu được trợ giúp bởi siêu âm, đặc biệt là

với các nhân to > 4 cm hoặc nhỏ < 1 cm, nhân nằm ở phía sau, nhân hỗn hợp (nang chiếm hơn 50%).

– Nếu tìm thấy tế bào ung thư thì chắc chắn BN bị ung thư tuyến giáp, nhưng nếu kết quả âm tính cũng không cho phép loại trừ ung thư tuyến giáp. Chỉ có xét nghiệm giải phẫu bệnh sau mổ mới cho phép xác định chắc chắn ung thư tuyến giáp và loại ung thư.

4.4. Các xét nghiệm khác

– Xạ hình tuyến giáp (bằng I^{131} , I^{123}): Nhân ung thư tuyến giáp thường giảm bắt chất phóng xạ (nhân lạnh). I^{123} chỉ phát ra tia gamma, thời gian bán rã là 8h nên được ưa dùng hơn I^{131} (phát ra cả tia beta và gamma, thời gian bán rã kéo dài).

– Các xét nghiệm để xác định mức độ lan tỏa của khối u: Chụp CT Scanner hoặc cộng hưởng từ vùng cổ và lồng ngực khi khối u to xuống trung thất.

– Các xét nghiệm để xác định xem đã có di căn hay chưa: Chụp XQ phổi, siêu âm gan, xạ hình xương, chụp PET Scan sử dụng ^{18}F FDG....

5. CHẨN ĐOÁN

5.1. Chẩn đoán xác định ung thư tuyến giáp dựa vào:

– Lâm sàng và/hoặc siêu âm phát hiện có bướu nhân tuyến giáp.

– Chọc hút tế bào nhân giáp thấy có tế bào ung thư.

5.2. Chẩn đoán phân biệt

– Bướu nhân tuyến giáp lành tính: chẩn đoán phân biệt bằng chọc hút tế bào kim nhỏ.

– Ung thư di căn đến tuyến giáp: hiếm gặp, chủ yếu là từ sarcom sợi hoặc sarcom tế bào lympho. Chẩn đoán bằng xét nghiệm tế bào học và tìm ổ ung thư tiên phát.

6. ĐẶC ĐIỂM CÁC THỂ UNG THƯ TUYẾN GIÁP

6.1. Ung thư thể nhú (papillary carcinoma)

– Ung thư thể nhú là dạng ung thư tuyến giáp phổ biến nhất, chiếm 50-90% tổng số ung thư tuyến giáp.

– Ung thư thể nhú gặp chủ yếu ở người 30-50 tuổi. Có tới 60-80% các BN là nữ. Đa số các khối u có đường kính 2-3 cm. Trong những năm gần đây,

có sự gia tăng phát hiện những ung thư thể nhú có kích thước nhỏ. Ung thư thể nhú thường là đa ổ nếu chỉ ở 1 thùy nhưng có từ 20-80% trường hợp ung thư nằm ở cả 2 thùy tùy mức độ được thăm khám kỹ hay không. Xâm lấn ngoài tuyến giáp vào mô mềm kế cận gặp ở 15% trường hợp khi phẫu thuật, còn di căn hạch gặp ở 1/3 BN lúc được chẩn đoán. Xét nghiệm mô học thấy khoảng 35-50% các hạch được lấy bỏ có di căn nhưng ở các BN trẻ tuổi, tỷ lệ này có thể lên tới 90%. Khoảng 1-7% BN có di căn xa lúc được chẩn đoán.

– Tiên lượng tốt do ung thư tiến triển chậm, tỷ lệ sống > 10 năm tới 95%. Các yếu tố tiên lượng không tốt là tuổi cao, khối u to, có xâm lấn ngoài tuyến giáp, có di căn xa. Tiên lượng còn phụ thuộc vào mức độ cắt bỏ khối u, có hay không di căn hạch hoặc mô tại chỗ.

6.2. Ung thư thể nang (follicular carcinoma)

– Chiếm khoảng 5-10% ung thư tuyến giáp. Ung thư thể nang có xu hướng gặp nhiều ở người trong độ tuổi 50, nữ gặp nhiều gấp đôi nam. Đa số biểu hiện bằng nhân tuyến giáp không đau và hiếm khi có biểu hiện xâm lấn hạch trên lâm sàng (chỉ từ 4-6%). Rất hiếm gặp ung thư thể nang hoặc các biến thể có di căn hạch cổ. Ung thư thể nang thường xâm lấn mạch máu, hay di căn xa đến não, phổi, xương...

– Kích thước khối u trong ung thư thể nang thường lớn hơn so với ung thư thể nhú. Khoảng 5 – 20% BN đã có di căn xa lúc được chẩn đoán, thường là tới xương.

– Đa phần BN ung thư thể nang ở giai đoạn II theo phân loại TNM (53-69%). Khoảng 4% BN ở giai đoạn III và 17% ở giai đoạn IV (có di căn xa tại thời điểm được chẩn đoán).

– Tiên lượng tương đối tốt. Tỷ lệ sống > 5 năm khoảng 85% tùy mức độ xâm lấn. Các yếu tố tiên lượng ung thư thể nang gần giống với ung thư thể nhú: có di căn xa lúc được chẩn đoán, tuổi cao, khối u to và có xâm lấn ngoài tuyến giáp. Ở mức độ thấp hơn, các yếu tố phối hợp với tăng tử vong là nam giới và độ ác tính cao hơn (u ít biệt hoá hơn). Các yếu tố khác là xâm lấn mạch, có di căn hạch lúc được chẩn đoán và mô học ưa acid...

6.3. Ung thư thể không biệt hoá (anaplastic carcinoma)

- Chiếm khoảng 1-3% ung thư tuyến giáp. Gặp chủ yếu ở nữ giới, tuổi > 60. Ung thư tiến triển nhanh, xâm lấn và chèn ép tổ chức xung quanh như thần kinh, mạch máu, thanh quản, thực quản...
- Tiên lượng xấu, BN thường chết trong vòng 1 năm sau khi được chẩn đoán.

6.4. Ung thư thể tuỷ (medullary carcinoma)

- Chiếm 5-10% các loại ung thư tuyến giáp, xuất phát từ tế bào cạnh nang giáp và trong trường hợp điển hình, tế bào ung thư sản xuất calcitonin. Gặp ở mọi lứa tuổi, kể cả trẻ em, nữ bị nhiều hơn nam. Trong 5-10% các trường hợp, ung thư tuyến giáp thể tuỷ có tính gia đình, nằm trong bệnh cảnh đa u tuyến nội tiết (MEN). Ung thư thể tuỷ rất hay xâm lấn hạch bạch huyết và tổ chức xung quanh nhưng cũng có thể di căn xa đến nhiều cơ quan như gan, phổi, xương.
- Tiên lượng tuỳ thuộc tuổi BN, tình trạng di căn lúc phát hiện bệnh. Tỷ lệ sống thêm > 5 năm là khoảng 50%.

7. ĐIỀU TRỊ VÀ THEO DÕI UNG THƯ TUYẾN GIÁP

7.1. Điều trị ung thư tuyến giáp thể biệt hoá: Ung thư thể nhú và thể nang

- Phải phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến giáp (và hạch cổ nếu có) với mục đích chính là loại bỏ khối u, làm giảm tỷ lệ tử vong, ngoài ra còn để chẩn đoán mô bệnh học, giai đoạn bệnh và giúp điều trị I^{131} được thuận lợi.
- Điều trị I^{131} nhằm làm giảm tỷ lệ tái phát. Sau cắt tuyến giáp 2-3 tuần, khi TSH > 30 IU/l các BN sẽ được cho làm xạ hình toàn thân với liều I^{131} từ 3-5 mCi nhằm phát hiện tổ chức tuyến giáp còn sót lại hoặc ổ di căn ung thư. Nếu kết quả dương tính thì sẽ được cho điều trị I^{131} với liều 30-50mCi nhằm phá hủy hết mô tuyến giáp này. Những BN thuộc nhóm nguy cơ thấp (ung thư thể nhú, tuổi 15-45, không có tiền sử bị tia xạ ngoài, khối u nhỏ, chưa có di căn, đã cắt toàn bộ tuyến giáp) có thể không cần điều trị I^{131} .
- Điều trị ức chế TSH: Sau điều trị I^{131} , BN sẽ được điều trị bằng L-thyroxine nhằm ức chế TSH ở dưới mức bình thường để phòng ngừa ung thư tái phát. Mục tiêu TSH nên là càng thấp càng tốt nhưng không có tác dụng phụ (vì thế cần theo dõi thêm nồng độ FT4 để tránh quá liều). Bắt đầu kiểm

tra FT4 và TSH sau điều trị 3 tháng, sau khi đã đạt mục tiêu là mỗi 6 tháng để chỉnh liều.

– Phải theo dõi suốt đời sự tái phát ung thư tuyến giáp bằng siêu âm vùng cổ, xét nghiệm (thyroglobulin) và anti-Tg cùng lúc làm xạ hình toàn thân lần đầu tiên (khi TSH tăng cao) và sau mỗi 6-12 tháng (phải ngừng L-T4). Thyroglobulin tăng chứng tỏ ung thư tái phát và cần được điều trị I^{131} lại.

7.2. Điều trị ung thư tuyến giáp thể không biệt hoá

Có hiệu quả kém do thường được phát hiện muộn không còn khả năng phẫu thuật và cũng không đáp ứng với điều trị bằng I^{131} , hoặc hoá chất. Ở đa số BN chủ yếu điều trị triệu chứng và giảm nhẹ.

7.3. Điều trị ung thư tuyến giáp thể tuỷ

Chủ yếu bằng phẫu thuật cắt tuyến giáp nếu có thể, sau đó điều trị L-Thyroxine để giữ TSH trong giới hạn bình thường. Các khối u này không bắt Iode nên không thể điều trị I^{131} . Có thể sử dụng điều trị tia xạ ngoài và hoá chất cho một số BN ở giai đoạn muộn để làm giảm triệu chứng hoặc khi ung thư tiến triển nhanh.

Tài liệu tham khảo

1. *American Thyroid Association (2006): Management Guideline for patients with thyroid nodule and differentiated thyroid carcinoma; Thyroid, Vol 16; No*
2. *Iwao Sugitani and Yoshihide Fujimoto (2010): Does Postoperative Thyrotropin Suppression Therapy Truly Decrease Recurrence in Papillary Thyroid Carcinoma? A Randomized Controlled Trial. J Clin Endocrinol Metab. 2010; 95: 4576-4583.*
3. *Martin-Jean Schlumberger, Sebastiano Filetti, and Jan D.Hay (2008): Nontoxic diffuse and Nodular goiter and Thyroid Neoplasia. Williams Textbook of Endocrinology, Saunders Elsevier, 11th Edition: 411 – 442.*
4. *William E.Cutter (2009): Euthyroid goiter and Thyroid Nodules. The Washington Manual. Endocrinology Subspecialty Consult. 2nd Edition: 43-48.*

TỰ LƯỢNG GIÁ

Anh (chị) hãy khoanh tròn chữ cái đầu các câu trả lời đúng nhất:

1. Thể ung thư tuyến giáp thường gặp nhất là:

- A. Ung thư thể nhú
- B. Ung thư thể nang
- C. Ung thư thể không biệt hóa
- D. Ung thư thể tủy

2. Điều trị đầu tay ở các BN ung thư tuyến giáp thể nhú và thể nang là

- A. Điều trị ức chế bằng L-Thyroxin
- B. Phẫu thuật cắt tuyến giáp
- C. Điều trị I^{131}
- D. Điều trị tia xạ ngoài

3. Các thể ung thư tuyến giáp theo tế bào học là, TRỪ:

- A. Ung thư thể nhú
- B. Ung thư thể nang
- C. Ung thư thể tế bào nhỏ
- D. Ung thư thể không biệt hóa
- E. Ung thư thể tủy

4. Các dấu hiệu lâm sàng gợi ý ung thư tuyến giáp là, TRỪ:

- A. Bướu giáp to nhanh, cứng
- B. Khàn tiếng
- C. Tiền sử gia đình có người bị ung thư tuyến giáp thể tủy
- D. Nuốt nghẹn
- E. Có hạch cổ

5. Dấu hiệu gợi ý ung thư tuyến giáp trên siêu âm là, TRỪ:

- A. Nhân giảm âm
- B. Nhân to > 4 cm
- C. Có nhiều calci hóa nhỏ
- D. Bờ không đều

6. Xét nghiệm chức năng tuyến giáp ở BN ung thư tuyến giáp thường cho kết quả sau:

- A. FT4 tăng, TSH giảm
- B. FT4 giảm, TSH tăng
- C. FT4 và TSH bình thường
- D. FT4 giảm, TSH giảm

7. Ung thư tuyến giáp thể nhú có đặc điểm sau đây, TRỪ:

- A. Hay gặp ở người 30 – 50 tuổi
- B. Gặp ở nữ nhiều hơn nam
- C. Khối u thường > 3 cm
- D. Ít di căn xa hơn so với ung thư thể nang

8. Điều trị L-Thyroxin cho các BN ung thư tuyến giáp thể nang sau mổ nhằm mục đích chính là:

- A. Chữa suy giáp
- B. Phòng ngừa ung thư tái phát
- C. Nâng cao chất lượng cuộc sống người bệnh
- D. Hạn chế nguy cơ bị rối loạn lipid máu

9. Xét nghiệm có giá trị nhất để chẩn đoán ung thư tuyến giáp là:

- A. Siêu âm tuyến giáp
- B. Xạ hình tuyến giáp bằng I-131
- C. Chọc hút tế bào nhân giáp
- D. Xét nghiệm nồng độ Calcitonin trong máu

10. Một BN ung thư tuyến giáp thể nhú đã có di căn hạch, sau mổ BN được cho điều trị L-Thyroxin. Mục tiêu TSH ở BN này là:

- A. 5,0 – 10,0 IU/L
- B. 2,0 – 5,0 IU/L
- C. 0,5 – 2,0 IU/L
- D. 0,3 – 0,5 IU/L

CÁC U TUYẾN THƯỜNG THẬN THƯỜNG GẶP

Mục tiêu

1. Trình bày được các triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng của các loại u tuyến thượng thận.
2. Trình bày được phương pháp điều trị các loại u thượng thận thường gặp.

1. ĐẠI CƯƠNG VỀ TUYẾN THƯỢNG THẬN

Tuyến thượng thận là tuyến nội tiết gồm hai tuyến, có hình dạng giống như hình tháp, nằm úp phía trên hai thận. Tuyến thượng thận được cấu tạo bởi hai phần: vỏ thượng thận và tuỷ thượng thận. Phần vỏ chiếm khoảng 80% trọng lượng tuyến được cấu tạo bởi ba lớp: lớp cầu, lớp bó, lớp lưới. Lớp cầu là lớp tế bào rất mỏng, nằm ở vùng ngoài của tuyến, tiết các hormon chuyển hoá muối nước, đại diện là aldosteron. Lớp bó nằm ở giữa, dày nhất, tiết cortisol và androgen. Lớp lưới nằm trong cùng của vỏ, giáp với vùng tuỷ thượng thận, tiết ra cortisol và androgen. Phần tuỷ nằm ở phần trung tâm của tuyến, chiếm khoảng 20% trọng lượng tuyến, được cấu tạo bởi các tế bào đa giác bố trí thành dây có mắt lưới rộng bắt màu nâu xẫm gọi là sắc bào. các hạt này chế tiết adrenalin. Ngoài ra, tuỷ thượng thận còn gồm những tế bào hạch giao cảm kích thước không đều, rải rác hợp thành đám nhỏ, chế tiết catecholamin, những hormon này có tác dụng giống tác dụng của hệ thần kinh giao cảm (cận hạch).

2. BỆNH LÝ U TUYẾN THƯỢNG THẬN

2.1. U vỏ thượng thận tiết cortisol

Bệnh thường gặp ở nữ giới nhiều hơn nam giới (tỷ lệ nam /nữ khoảng 1/8), tuổi từ 20 - 40. Khối u có thể lành tính hoặc ác tính.

2.1.1. Triệu chứng lâm sàng

Biểu hiện hội chứng Cushing, thay đổi hình thể diễn ra từ từ.

- Tăng cân, béo vùng trung tâm, tổ chức mỡ tập trung chủ yếu ở vùng mặt, cổ, ngực, bụng.
- Mặt tròn như mặt trăng, đỏ.

- Teo cơ, yếu cơ.
- Da mỏng, đỏ, giãn mạch dưới da, dễ xuất huyết, bầm tím.
- Rạn da tím, thường gặp ở mông, đùi, bụng dưới.
- Rậm lông, mọc nhiều tóc mai, lông tơ ở mặt, ria mép, thậm chí có thể ở cả cổ ngực và tay chân. Tuyến bã nhờn tăng tiết, nhiều trứng cá
- Nữ giới rối loạn kinh nguyệt, nam giới yếu sinh lý
- Rối loạn tâm thần, trầm cảm
- Huyết áp tăng.
- Rối loạn dung nạp đường, có thể đái tháo đường, rối loạn lipid máu, loãng xương...

2.1.2. Xét nghiệm cận lâm sàng

- Định lượng cortisol máu 8h và 20h tăng.
- Tiết cortisol mất nhịp ngày đêm.
- Cortisol tự do trong nước tiểu 24h tăng
- Bình thường: cortisol niệu < 250nmol/24h (90mcg/24h)
- Giá trị chẩn đoán: cortisol niệu > 830nmol/24h (300mcg/24h)
- Test ức chế dexamethasone liều cao: không ức chế được (nghiệm pháp âm tính).
- Chẩn đoán hình ảnh:
 - + Siêu âm: khó phát hiện những khối u nhỏ hơn 2cm.
 - + Chụp cắt lớp vi tính hoặc chụp cộng hưởng từ ổ bụng thượng thận: có độ nhạy cao hơn, có thể phát hiện thấy cả những khối u có kích thước nhỏ hơn 1cm, khối u có xu hướng giảm tỷ trọng, sau tiêm khối u ngấm thuốc mạnh.

2.1.3. Điều trị

- Điều trị ngoại khoa: cắt bỏ u hoặc tuyến thượng thận là chỉ định trong hầu hết các trường hợp.
- Cần chú ý tình trạng suy thượng thận cấp sau mổ.
- Điều trị nội khoa

- + Điều trị ức chế tổng hợp corticoid : áp dụng trong trường hợp chuẩn bị phẫu thuật, không thể phẫu thuật hoặc phẫu thuật thất bại, khi đang chờ hiệu quả xạ trị, hay khi bệnh nhân có tình trạng tâm thần hay thực thể cần kiểm soát ngay cortisol.

Ketoconazole: 600-1200 mg/ngày, uống

Aminoglutethimide: 1-2g/ngày, uống, chia nhiều lần

Mitotane: 2-6 g/ngày, uống, chia liều làm 3-4 lần. Tối đa 16g/ngày

Metyrapone: 750mg-6g/ngày, uống, chia 3 lần

- + Thuốc đối kháng với glucocorticoid

Mifepristone (Mifégyne) hay RU 486: tới 20 mg/kg/ngày, uống

2.2. U vô thượng thận tăng tiết aldosteron

Bệnh thường gặp ở lứa tuổi từ 30 đến 60, nữ giới nhiều gấp 2 lần so với nam giới.

2.2.1. Triệu chứng lâm sàng

Biểu hiện hội chứng Conn

- Tăng huyết áp: huyết áp cao thường xuyên, có thể tăng từ từ, tăng cả huyết áp tối đa và huyết áp tối thiểu, có khi kháng trị với điều trị thông thường.
- Có thể có các biến chứng ở mắt, tim, thận, não do tăng huyết áp gây nên.
- Hạ kali máu: Dị cảm đầu chi, mỏi cơ chuột rút, liệt hai chi dưới chu kỳ, có thể uống nhiều, đái nhiều về đêm. Một số bệnh nhân không bị hạ kali.

2.2.2. Xét nghiệm cận lâm sàng

- Kali máu hạ $< 3,5 \text{ mmol/l}$. Có khi bình thường.
- Kali niệu $> 25 \text{ mmol/24h}$.
- Khí máu: kiềm chuyển hóa .
- Aldosteron máu tăng $> 15 \text{ ng/dl}$.
- Hoạt tính Renin huyết tương giảm.
- Tỷ lệ aldosteron (ng/dl) / rennin (ng/ml/h) cao > 25
- Chẩn đoán hình ảnh:
 - + Siêu âm ổ bụng: có thể thấy hình ảnh khối u khi kích thước $> 1 \text{ cm}$.
 - + Chụp cắt lớp vi tính hoặc cộng hưởng từ tuyến thượng thận: có thể phát hiện cả những khối u nhỏ.

- + Trường hợp khó có thể lấy mẫu tĩnh mạch thượng thận: tiêu chuẩn vàng để xác định tăng sản xuất hormon bên nào.
- + Xạ hình iodocholesterol thượng thận: tăng bắt xạ tại khối u.

2.2.3. Điều trị

- Ngoại khoa: phẫu thuật cắt bỏ u hoặc tuyến thượng thận
 - + Tăng huyết áp khỏi ở 70% bệnh nhân
 - + Chuẩn bị trước mổ bằng Spironolacton 200-400mg/ng
- Nội khoa: Chuẩn bị trước phẫu thuật hoặc điều trị tăng huyết áp còn tồn tại sau phẫu thuật.
 - + Kháng aldosteron (Spironolacton): liều 200-400mg/ngày.
 - + Amiloride, Triamterene: Các lợi tiểu giữ kali

2.3. U tủy thượng thận

Là một trong những khối u hiếm gặp, phát triển từ các tế bào ưa crôm, tiết catecholamin. U tủy thượng thận chiếm khoảng 0,1% trong tổng số các nguyên nhân gây tăng huyết áp. Bệnh gặp ở cả hai giới, ở mọi lứa tuổi, nhưng thường từ 20 đến 40. Có khoảng 90% trường hợp bệnh có tính chất cá lẻ trong quần thể và 10% có tính gia đình (MEN IIa và IIb, Neurofibromatosis), loại này thường có u cả hai bên. Có khoảng 10% u tủy thượng thận là ác tính.

2.3.1. Triệu chứng lâm sàng

Con tăng huyết áp kịch phát: là triệu chứng đặc hiệu nhưng không thường xuyên, có thể xảy ra tự phát hoặc sau những yếu tố thuận lợi như: xúc động, gắng sức, sờ nắn vùng có khối u khu trú.

Những triệu chứng phối hợp trong cơn: Đau đầu, nhịp tim nhanh, đánh trống ngực, hồi hộp, ra mồ hôi chân tay, nhợt nhạt. Sau cơn bệnh nhân mệt lả, huyết áp tụt, có cơn tiểu nhiều, có thể có trụy mạch. Huyết áp có thể tăng từ từ, liên tục.

Có thể có triệu chứng giống triệu chứng cường giáp (nhưng chức năng tuyến giáp bình thường), có thể có tăng đường huyết. Đây là do tác dụng chuyển hoá của catecholamin.

2.3.2. Xét nghiệm cận lâm sàng

- Quan trọng nhất là định lượng catecholamin máu trong con và nước tiểu 24h.
 - + Catecholamin niệu 24h $>1000\mu\text{g}$
 - + Adrenalin niệu 24h $>100\mu\text{g}$
 - + Noradrenalin niệu 24h $>250\mu\text{g}$
 - + VMA $>8\mu\text{g}/24\text{h}$.
 - + Định lượng catecholamin trong con $>100\text{ pg/l}$ và catecholamin trong nước tiểu 24h cao trên 2 - 3 lần giá trị bình thường rất có giá trị để chẩn đoán.
- Chẩn đoán hình ảnh: Giúp xác định vị trí khối u khi đã có chẩn đoán dựa trên lâm sàng và xét nghiệm sinh hóa và giúp tìm di căn nếu có trong trường hợp ác tính. Khối u có thể nằm trong tuyến thượng thận hoặc nằm bên ngoài (cận hạch), trong ổ bụng, quanh mạch máu, trong lồng ngực cạnh tim.
 - + Siêu âm phát hiện khối u vị trí thượng thận có cấu trúc đặc, có thể hoại tử hay dịch.
 - + Chụp cắt lớp vi tính hoặc cộng hưởng từ : có độ nhạy cao (93 - 100%) đối với các u tủy thượng thận có kích thước $>10\text{ mm}$. Trường hợp điển hình, trước tiêm khối u có hình ảnh khối tròn, kích thước $>3\text{ cm}$, ranh giới rõ, tỷ trọng tổ chức không đồng đều. Sau tiêm, khối u ngấm thuốc mạnh, đôi khi có giảm tỷ trọng vùng trung tâm do hoại tử, nang hay chảy máu.
 - + MIBG Scintigraphie : xét nghiệm hữu ích trong trường hợp khối u có vị trí bất thường, khối u tái phát hoặc di căn.

2.3.3. Điều trị

- Điều trị ngoại khoa:
 - + Là điều trị lựa chọn hàng đầu cho đa số trường hợp
 - + Nguyên tắc: loại bỏ khối u và toàn bộ tuyến thượng thận cùng bên để ngăn ngừa tái phát và hạn chế di căn nếu ác tính
- Điều trị nội khoa: điều trị để chuẩn bị cho phẫu thuật hoặc những trường hợp mạn tính hay không tìm được khối u.
 - + Thuốc ức chế alpha-adrenergic: hạ huyết áp và ngăn chặn cơn kịch phát. Phenoxybenzamine là nhóm tốt nhất.

- + Thuốc ức chế beta-adrenergic: chỉ được phép dùng sau khi đã có ức chế alpha. Giúp giảm nhịp tim nhanh có thể xuất hiện do dùng ức chế alpha và ngăn ngừa loạn nhịp tim.
- + Metirosine: dùng điều trị nội khoa cho những ca mãn tính hoặc không mổ được.

2.4. U thượng thận phát hiện tình cờ

- Là khối u của tuyến thượng thận, được tình cờ phát hiện ra trong quá trình thăm dò ngẫu nhiên bằng chẩn đoán hình ảnh một bệnh lý ngoài thượng thận, hoặc đánh giá về mặt chức năng khi có một số biểu hiện rối loạn dưới lâm sàng (subclinic syndrome).
- Đứng trước một khối u thượng thận phát hiện tình cờ, cần đánh giá về mặt lâm sàng, sinh hóa và hình ảnh để trả lời những vấn đề sau:
 - + Khối u có tiết hormon không?
 - + Đặc điểm về mặt hình ảnh có gợi ý tổn thương ác tính không?
 - + Bệnh nhân có tiền sử một bệnh lý ác tính từ trước không?
- Thống kê cho thấy:
 - + 80% là adenoma không tiết
 - + 5% hội chứng Cushing dưới lâm sàng
 - + 5% là pheochromocytoma
 - + < 5% carcinoma vỏ thượng thận
 - + 2,5% là tổn thương di căn
 - + Còn lại là ganglioneuroma, myelolipoma, hoặc nang lành tính.
- Đối với những khối u không tiết, có kích thước < 4cm, không có tiền sử hoặc nghi ngờ ác tính thì có thể không cần phẫu thuật, theo dõi tiến triển định kỳ hàng năm.

Tài liệu tham khảo

1. *AACE/AAES Adrenal Incidentaloma Guideline, Endocr Pract, 2009, 15(Suppl 1).*
2. *Endocrinology Subspecialty Consult, The Washington Manual, 2nd Edition.*
3. *Oxford handbook of Endocrinology 2002.*
4. *Williams Textbook of Endocrinology, 11th edition, 2008.*

TỰ LƯỢNG GIÁ

Anh (chị) hãy khoanh tròn chữ cái đầu các câu trả lời đúng nhất:

1. Các triệu chứng lâm sàng thường gặp ở bệnh nhân có HC Cushing là:
 - A. Rối loạn phân bố mỡ: béo bụng, mặt...
 - B. Rạn da tím
 - C. Yếu cơ, teo cơ
 - D. Tất cả các triệu chứng trên
2. Xét nghiệm sinh hóa quan trọng để chẩn đoán xác định HC Cushing do u vỏ thượng thận là:
 - A. Xét nghiệm cortisol niệu 24h
 - B. Xét nghiệm cortisol máu 8h
 - C. Xét nghiệm cortisol máu 20h
 - D. Test ức chế Dexamethason liều cao
3. Trong hội chứng Conn điển hình có các dấu hiệu sinh hóa sau, ngoại trừ:
 - A. Hạ Natri máu
 - B. Hạ Kali máu
 - C. Kiểm chuyển hóa
 - D. Tăng aldosteron máu và niệu
4. U thượng thận tiết aldosteron có biểu hiện bất thường về hormon là:
 - A. Tăng aldosteron máu, tăng renin máu
 - B. Tăng aldosteron máu, giảm renin máu
 - C. Giảm aldosteron máu, giảm renin máu
 - D. Giảm aldosteron máu, tăng renin máu
5. Thuốc được lựa chọn để điều trị tăng huyết áp trong hội chứng Conn khi không có chỉ định phẫu thuật là:
 - A. Furosemide
 - B. Lợi tiểu thiazide
 - C. Spironolactone
 - D. Chẹn beta giao cảm

6. Tăng huyết áp điển hình do u tủy thượng thận có đặc điểm:

- A. Tăng nhẹ, thường không có triệu chứng
- B. Tăng rất cao, liên tục cả ngày và đêm
- C. Tăng thành từng cơn, ngoài cơn tăng nhẹ hoặc không tăng

7. Phương pháp chẩn đoán hình ảnh có độ nhạy cao, thường được dùng trong chẩn đoán u tủy thượng thận

- A. Siêu âm ổ bụng
- B. PET scanner
- C. MRI và CT scanner
- D. MIBG Scintigraphie

8. Xét nghiệm sinh hóa quan trọng nhất góp phần chẩn đoán u tủy thượng thận

- A. Định lượng Catecholamin máu
- B. Catecholamin tự do 24h trong nước tiểu
- C. Định lượng Aldosteron máu
- D. Định lượng cortisol máu

9. Thuốc điều trị nội khoa trước mổ của u tủy thượng thận

- A. Thuốc ức chế alpha – adrenergic receptor
- B. Chỉ được dùng thuốc chẹn beta sau khi đã có thuốc chẹn alpha
- C. Có thể phối hợp với thuốc chẹn kênh calci trong trường hợp chưa kiểm soát được huyết áp.
- D. Tất cả các ý trên đều đúng

10. Loại u thượng thận nào thường gặp nhất khi phát hiện tình cờ:

- A. U di căn ung thư từ nơi khác đến
- B. U vỏ thượng thận tiết aldosteron
- C. U không tiết
- D. U vỏ thượng thận tiết cortisol

Bài 14

SUY THƯỢNG THẬN

Mục tiêu

1. Trình bày được các nguyên nhân chính của suy thượng thận
2. Trình bày được chẩn đoán suy thượng thận cấp và mạn
3. Trình bày được nguyên tắc điều trị trong suy thượng thận mạn tính và cấp tính.

1. ĐẠI CƯƠNG

Suy thượng thận là rối loạn chức năng vùng vỏ tuyến thượng thận, làm giảm sản xuất corticoid chuyển hóa đường (glucocorticoid), corticoid chuyển hóa muối nước và androgen. Những rối loạn này có thể nguyên phát tùy thuộc vào tổn thương tại tuyến thượng thận hoặc thứ phát do tuyến yên tiết ACTH (Adrenocorticotrophic hormon) không đủ. Tỷ lệ mắc: 4 - 6/100.000, thường gặp ở lứa tuổi trung bình ở người trưởng thành khoảng 40 tuổi.

Vỏ thượng thận gồm 3 phần:

- Vùng cầu (phần ngoài): tiết ra Aldosteron và không có hoạt tính của enzym 17α - hydroxylase nên không tiết cortisol và androgen.
- Vùng bó (phần giữa): dày nhất, tiết cortisol và androgen.
- Vùng lưới (phần trong): tiết ra cortisol và androgen.

Vùng bó và vùng lưới hoạt động như một thể thống nhất chịu ảnh hưởng của ACTH, thiếu ACTH hai vùng này teo lại, thừa ACTH hai vùng này phì đại và tăng sinh.

2. NGUYÊN NHÂN CỦA SUY THƯỢNG THẬN

2.1. Suy thượng thận nguyên phát (Nguyên nhân tại tuyến: Suy của tuyến thượng thận) gồm:

- Bệnh lý tự miễn: Viêm thượng thận tự miễn
- Nhiễm khuẩn: Lao thượng thận, Nhiễm khuẩn huyết não mô cầu
- Ung thư di căn: Ung thư phổi, Ung thư vú, Bệnh bạch cầu

- Nhiễm virus: CMV, HIV/AIDS; Nhiễm Nấm: Histoplasmosis, Coccidiomycosis
- Bệnh lý thâm nhiễm: Sarcoidosis, Amyloidosis, Hemochromatosis
- Xuất huyết thượng thận: điều trị chống đông, chấn thương bụng
- Tăng sản thượng thận bẩm sinh, phẫu thuật cắt bỏ tuyến thượng thận
- Nhồi máu tuyến thượng thận: nhiễm khuẩn quá nặng (H/c Waterhouse - Friderich)

2.2. Suy thượng thận thứ phát (Giảm sản xuất ACTH của tuyến yên) gồm:

- Do dùng glucocorticoid: phụ thuộc vào thời gian và liều dùng, (Liều an toàn prednisone < 5mg/ngày, dùng < 2 tuần ít khi gây suy thượng thận) thường xảy ra ở những trường hợp dùng liều cao, kéo dài để điều trị một số mãn tính như bệnh khớp, hen phế quản, dị ứng... là nguyên nhân hay gặp nhất, phải điều trị thay thế trong khoảng thời gian dài từ nhiều tháng đến hàng năm.

- Suy thượng thận do dùng thuốc: Etomidate, Ketoconazole, Fluconazole, aminoglutethimide, Methylrapone.

- Suy tuyến yên do: hoại tử tuyến yên sau để mất máu, khối u, nhiễm khuẩn, tự miễn, thâm nhiễm hạt, chấn thương, teo, phẫu thuật, xạ trị vùng hố yên.

2.3. Suy thượng thận đệ tam cấp

Giảm sản xuất CRH (Corticotropin releasing hormon) của vùng dưới đồi: U màng não, khối u vùng dưới đồi.

3. CHẨN ĐOÁN

3.1. Chẩn đoán xác định suy thượng thận:

3.1.1. Suy thượng thận mạn tính (Addison)

a) *Triệu chứng lâm sàng*: biểu hiện của thiếu glucocorticoid, corticoid chuyển hóa muối nước và androgen của suy thượng thận nguyên phát mạn tính:

- **Mệt mỏi**: đây là một triệu chứng đáng lo ngại, thường là lý do đưa bệnh nhân đi khám bệnh: mệt về thể xác, tinh thần và sinh dục. Ngay khi ngủ dậy đã mệt và tăng lên dần trong ngày, dần dần bệnh nhân không đi được, nằm liệt giường, không ăn được. Mệt mỏi tâm thần biểu hiện bằng suy nghĩ chậm, vô cảm, trầm cảm xen lẫn với những lúc nóng nảy, gây gổ. Nam giới có thể bị bất lực, phụ nữ lãnh cảm, mất kinh.

– **Sút cân:** từ từ, do mất nước, mất muối, kém ăn, nhiều khi bệnh nhân không để ý

– **Rối loạn tiêu hóa:** chán ăn, nôn, buồn nôn, đau bụng, ỉa chảy

– **Xạm da:** màu nâu đồng (chỉ có trong suy thượng thận nguyên phát) gặp vùng hờ, vùng tiếp xúc với ánh nắng, những vùng cọ sát và các vùng có sẹo mới, mặt, cổ, nếp gấp bàn tay như xạm nắng, xạm da ở núm vú có màu nâu sẫm, thất lưng, đầu gối, vùng dây đeo quần. Ở bàn tay đặc biệt các nếp gấp đều nâu hoặc đen, móng tay có gạch sậm màu. Xạm niêm mạc: má, lợi, lưỡi, sàn miệng.

– **Hạ huyết áp:** huyết áp bệnh nhân thường thấp, mạch yếu, rất thường gặp hạ huyết áp tư thế, shock

– **Các triệu chứng khác:** Hạ đường huyết, chuột rút, thèm ăn muối, muốn uống nước lạnh.

b) **Triệu chứng cận lâm sàng:** Xét nghiệm chứng tỏ tiết không đủ cortisol

– Cortisol máu nền 8h thấp: nếu $< 138 \text{ nmol/l}$ ($5 \mu\text{g/dl}$) gợi ý suy thượng thận.

– Đo nồng độ ACTH: suy thượng thận nguyên phát: ACTH $> 55,5 \text{ pmol/l}$ ($> 250 \text{ pg/ml}$); suy thượng thận thứ phát ACTH: $0-11 \text{ pmol/l}$ ($0-50 \text{ pg/ml}$). Định lượng ACTH nhiều khi không cho phép kết luận rõ ràng vì ACTH tiết ra từng đợt và thời gian bán hủy tương đối ngắn.

– Tuy nhiên có nhiều trường hợp trên lâm sàng có triệu chứng gợi ý nhưng kết quả đo lường hormon không thay đổi rõ rệt, do đó cần có các nghiệm pháp động để đánh giá dự trữ của tuyến thượng thận:

– **Nghiệm pháp kích thích bằng ACTH (Test Synacthene nhanh):** tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch 01 ống Synacthene $250 \mu\text{g}$, định lượng cortisol máu trước và trong vòng 30 đến 60 phút sau khi tiêm. Nếu sau tiêm 30 phút và 60 phút đạt đỉnh Cortisol $> 552 \text{ nmol/l}$ ($20 \mu\text{g/dl}$): loại trừ suy thượng thận nguyên phát và hầu hết suy thượng thận thứ phát. Đáp ứng bình thường chứng tỏ chức năng vỏ thượng thận bình thường. Tuy nhiên đáp ứng bình thường không trực tiếp đánh giá khả năng của trục hạ khâu não tuyến yên đáp ứng với stress và cũng không đánh giá được dự trữ tuyến yên ở những bệnh

nhân dùng corticoid lâu ngày đã ngưng thuốc, trường hợp này muốn đánh giá dùng nghiệm pháp hạ đường huyết bằng Insulin.

– *Nghiệm pháp hạ đường huyết bằng insulin*: là tiêu chuẩn vàng để phân biệt suy thượng thận nguyên phát và thứ phát. Nguyên lý: dùng insulin gây hạ đường huyết sẽ kích thích vùng dưới đồi yên tiết ra CRH kích thích tuyến yên tiết ACTH từ đó làm tăng tiết Cortisol máu. Tuy nhiên test này nguy hiểm, đặc biệt chống chỉ định ở người già, tiền sử bệnh tim mạch, bệnh tâm thần và được theo dõi cẩn thận nên chỉ nên áp dụng ở tuyến chuyên khoa.

3.1.2. Suy thượng thận cấp

Đây là một cấp cứu nội tiết nguy hiểm, cần phải được chẩn đoán ngay lập tức và điều trị kịp thời, phải xác định các dấu hiệu của những bệnh dẫn đến suy thượng thận cấp.

a) *Triệu chứng lâm sàng*: xuất hiện trên nền suy thượng thận mạn tính có tăng nhu cầu corticoid như: nhiễm khuẩn nặng, stress cấp tính hay xuất huyết thượng thận 2 bên, dùng glucocorticoid đột ngột, các bệnh nhân có bệnh lý tuyến yên, tiền sử mô u tuyến yên... nên nghĩ đến suy thượng thận cấp.

– Sốt, trụy mạch không lý giải được do các bệnh lý khác

– Triệu chứng thần kinh hay tâm thần do hạ đường huyết, hạ natri máu, mất nước như: suy nhược, kích động, lú lẫn, tăng nhiệt, đau cơ, chuột rút...

– Bệnh cảnh viêm dạ dày ruột cấp như buồn nôn, nôn hay đau bụng cấp

b) *Triệu chứng cận lâm sàng*: Cần định lượng Cortisol máu nền và ACTH. Khi nghi ngờ suy thượng thận cấp cần điều trị ngay kể cả khi chưa làm được hay chưa có kết quả xét nghiệm cortisol, tiêm tĩnh mạch Dexamethasone để tránh phản ứng chéo với xét nghiệm Cortisol. Cortisol máu nền > 690nmol/l (25µg/dl) thường không nghĩ đến suy thượng thận. Khi tình trạng bệnh qua giai đoạn cấp tính cần làm thêm test Synacthene nhanh như trên hoặc nghiệm pháp hạ đường huyết bằng insulin để khẳng định chẩn đoán.

3.2. Chẩn đoán phân biệt suy thượng thận nguyên phát với thứ phát:

	Suy thượng thận nguyên phát	Suy thượng thận thứ phát
Lâm sàng	- Có các triệu chứng biểu hiện của thiếu glucocorticoid, chuyển hóa muối nước và androgen của suy thượng thận nguyên phát mạn tính. - Xạm da, xạm niêm mạc - Không có triệu chứng của suy tuyến yên gồm suy sinh dục và suy giáp đi kèm	- Có các triệu chứng biểu hiện của thiếu glucocorticoid - Không có xạm da, có màu da nhợt nhạt - Triệu chứng của suy tuyến yên: gồm suy sinh dục như: không có lông nách, lông mu hoặc thừa thớt, tinh hoàn nhỏ, dậy thì chậm; biểu hiện của suy giáp thứ phát; đái tháo nhạt và các triệu chứng tại chỗ khác như đau đầu, giảm thị lực.
Xét nghiệm	- Cortisol máu nền 8h thấp - Định lượng ACTH máu: tăng	- Cortisol máu nền 8h thấp - ACTH thấp hoặc bình thường
Nghiệm pháp thăm dò	Nghiệm pháp kích thích bằng ACTH (Test Synacthene nhanh): không đáp ứng	- Nghiệm pháp kích thích bằng ACTH (Test Synacthene nhanh) có thể vẫn đáp ứng bình thường. - Nghiệm pháp hạ đường huyết bằng insulin: không đáp ứng

(Nghiệm pháp hạ đường huyết bằng insulin là tiêu chuẩn vàng để phân biệt suy thượng thận nguyên phát và thứ phát)

3.3. Chẩn đoán phân biệt

Chẩn đoán phân biệt suy thượng thận nguyên phát đặt ra trước khi định lượng hormon, có một số bệnh có triệu chứng tương tự bệnh Addison

- **Mệt mỗi tâm thân:** thường mệt vào buổi sáng, có khuynh hướng biến mất trong ngày

- **Xạm da:** toàn thân được chia làm 4 nhóm nguyên nhân: nội tiết, chuyển hóa, miễn dịch và thuốc
 - + Nguyên nhân nội tiết: HC Nelson, HC tiết ACTH lạc chỗ, một số nhỏ bệnh nhân bị bệnh cushing và cường giáp
 - + Nguyên nhân chuyển hóa: Porphyria da (xạm da chỗ tiếp xúc với ánh sáng mặt trời), Hemochromatosis (rối loạn di truyền, sắt được hấp thu nhiều và lắng đọng tại các mô, da bệnh nhân có màu nâu đồng; do sắt lắng đọng tại các cơ quan nên có thể có bệnh xơ gan, ung thư gan, đái tháo đường, suy tim kèm theo, có thể gây tử vong sớm, xét nghiệm máu thấy Fe, Ferritin tăng rất cao, điều trị bằng thuốc thải sắt, chích máu), thiếu vitamin B12, acid folic, vitamin PP (da màu nâu nhất là vùng tiếp xúc với ánh sáng mặt trời, ở những vùng này da thường có vảy mỏng, bệnh Wilson (rối loạn chuyển hóa đồng có tính di truyền, sự thoái đồng qua gan bị giảm nên đồng bị ứ lại ở gan, não và các cơ quan khác.
 - + Nguyên nhân tự miễn: Xơ gan do tắc mật, Xơ cứng bì, lupus ban đỏ hệ thống.
 - + Nguyên nhân do thuốc: Cyclophosphamid, ACTH liều cao, tác dụng kéo dài, arsenic vô cơ, bạc, vàng.

4. CẬN LÂM SÀNG

4.1. Xét nghiệm đặc hiệu: định lượng Cortisol máu nền, ACTH huyết tương, nghiệm pháp kích thích bằng ACTH.

4.2. Xét nghiệm khác:

- Các rối loạn khác như: rối loạn điện giải nặng (Hạ Natri máu (88%) Aldosterone thấp, thanh lọc nước tự do kém; ức chế Cortisol của AVP giảm; *Tăng Kali máu:* Thiếu hụt corticoid chuyển hoá muối khoáng), có cô đặc máu, protid máu tăng, hematocrite tăng, suy thận chức năng, toan chuyển hóa.
- Thiếu máu bình sắc hồng cầu bình thường, giảm bạch cầu lympho, giảm bạch cầu trung tính, tăng bạch cầu ái toan do nồng độ cortisol và androgen thấp.
- Đường huyết đói: có thể thấp.

4.3. Chẩn đoán hình ảnh: (Chỉ tiến hành khi đã có các xét nghiệm nội tiết và đã có chẩn đoán)

- **Cộng hưởng từ sọ não, CT scanner:** tiến hành khi nghi ngờ u tuyến yên (nên chụp cộng hưởng từ sọ não hơn là CT scanner).
- **Siêu âm ổ bụng và CT thượng thận:** Phát hiện ra u thượng thận, kích thước và tính chất khối u: Can xi hóa thường do lao, u do nấm, di căn ung thư, u lympho hay AIDS.
- **X quang tim phổi thẳng:** phát hiện có lao phổi kèm theo, u hay ung thư gây di căn.

5. ĐIỀU TRỊ

5.1. Nguyên tắc điều trị

- Chẩn đoán chắc chắn.
- Ở suy thượng thận nguyên phát mạn tính, cần bổ sung corticoid chuyển hoá muối khoáng. Ở suy thượng thận thứ phát, chỉ bổ sung glucocorticoid có thể đã đủ.
- Thay thế một cách thận trọng: liều tối thiểu có thể mà không gây ra tác dụng phụ. Mục tiêu là thay thế sản xuất cortisol bình thường: liều thay thế đủ có thể không ức chế được hoàn toàn ACTH, MSH thay đổi màu da, nguy cơ loãng xương về lâu dài và/hoặc mắc hội chứng Cushing.
- Bệnh nhân cần tăng liều gấp đôi hoặc gấp ba trong giai đoạn stress hoặc phẫu thuật.
- Bệnh nhân phải đeo vòng tay cảnh báo.

5.2. Điều trị tại tuyến tỉnh và trung ương

5.2.1. Khẩu phần ăn muối bình thường

5.2.2. Glucocorticoid liều thay thế

- Hydrocortisone: là thuốc điều trị tốt nhất. Liều từ 10 - 30mg/ngày chia 2 lần (2/3 tổng liều sau ăn sáng và 1/3 sau ăn chiều)
- Hoặc Prednisone: 5mg - 7,5mg một lần/ngày
- * Các chế phẩm corticoid nên dùng sau ăn

5.2.3. Corticoid chuyển hóa muối nước: Fludrocortisone 50 - 300mcg một lần/ ngày.

Điều trị suy thượng thận thứ phát hoặc tam phát: tương tự như suy thượng thận nguyên phát ít khi cần bù corticoid chuyển hóa muối nước.

5.2.4. Khi ốm hoặc phẫu thuật

- Điều chỉnh điện giải, huyết áp, bù đủ dịch
- Tiêm Hydrocortisone sodium succinat tĩnh mạch 50 - 100mg mỗi 6 - 8h trong phòng mổ và phòng hồi sức, nếu tình trạng bệnh nhân ổn định giảm 25mg mỗi 6 giờ trong vòng 24 giờ, giảm liều dần cho đến liều duy trì trong 1 - 3 ngày và chuyển dần thành liều uống 15-30mg/ngày khi bệnh nhân có thể uống được. Duy trì hoặc tăng liều Hydrocortisone đến 200 - 400mg/ngày nếu có sốt, hạ huyết áp hay biến chứng khác xảy ra. Nếu không có Hydrocortisone sodium succinat, có thể dùng thay thế bằng Methylprednisolone 40mg tiêm tĩnh mạch.

5.2.5. Phòng ngừa suy thượng thận mất bù:

- Giáo dục bệnh nhân hiểu lý do điều trị thay thế suốt đời, không được bỏ thuốc điều trị, chế độ ăn muối bình thường. Đặc biệt biết cách tăng liều thuốc 2 - 3 lần hoặc tiêm Hydrocortisone khi bị bệnh..
- Với các bệnh nhân phải dùng Corticoid kéo dài hoặc liều cao để điều trị một số bệnh mạn tính cần tránh giảm hay ngừng liều đột ngột để tránh suy thượng thận cấp.

5.3. Điều trị suy thượng thận cấp

- Bù nước và điện giải đường tĩnh mạch để hồi phục thể tích dịch thiếu: 2 - 3 lít NaCl 9‰ hoặc Glucose 5% pha thêm NaCl nếu đường huyết thấp.
- Khi chẩn đoán chưa rõ dùng Dexamethasone 4mg tiêm tĩnh mạch trước khi làm nghiệm pháp synacthene, Hydrocortisone sodium succinat : tiêm tĩnh mạch 50 - 100mg mỗi 6 - 8h ngay khi chẩn đoán, duy trì trong 24h đầu, giảm liều dần trong ngày tiếp theo khi tình trạng bệnh nhân ổn định với tổng liều 150mg, sau đó duy trì 75mg/ngày trong 3 ngày, và chuyển thành liều uống duy trì 15 - 30 mg/ngày nếu có thể.
- Mineralocorticoid: thường ít dùng trong suy thượng thận cấp. Bù Natri đủ có thể chỉ bằng truyền muối tĩnh mạch, cũng có thể dùng đường uống khi hết truyền muối.

- Theo dõi đường máu và truyền Glucose ưu trương nếu cần.
- Điều trị nguyên nhân gây khởi phát suy thượng thận cấp.

Tài liệu tham khảo

1. *Endocrinology Subspecialty Consult, The Washington Manual, 2nd Edition.*
2. *Oxford handbook of Endocrinology 2002.*
3. *Williams Textbook of Endocrinology, 11th edition, 2008.*

TỰ LƯỢNG GIÁ

Anh (chị) hãy khoanh tròn chữ cái đầu các câu trả lời đúng nhất:

1. Sau đây là nguyên nhân của suy thượng thận thứ phát, trừ:

- A. Lao tuyến thượng thận
- B. Dùng corticoid kéo dài
- C. Dùng Ketoconazole kéo dài
- D. Suy tuyến yên

2. Sau đây là nguyên nhân của suy thượng thận nguyên phát, trừ:

- A. Bệnh lý tự miễn tuyến thượng thận
- B. Dùng corticoid kéo dài
- C. Ung thư phổi di căn tuyến thượng thận
- D. Xuất huyết thượng thận

3. Chẩn đoán suy thượng thận cần dựa vào:

- A. Nghiệm pháp tăng đường huyết
- B. Nghiệm pháp ức chế Dexamethazone liều thấp
- C. Nghiệm pháp Synacthene
- D. Nghiệm pháp nhịn đói

4. Tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán phân biệt suy thượng thận tiên phát và thứ phát là:

- A. Nghiệm pháp hạ đường huyết bằng insulin
- B. Nghiệm pháp tăng đường huyết
- C. Nghiệm pháp ức chế Dexamethazone liều cao
- D. Nghiệm pháp Synacthene

5. Vỏ thượng thận tiết cortisol từ:

- A. Vùng cầu và vùng bó
- B. Vùng cầu và vùng lưới
- C. Vùng lưới
- D. Vùng bó và vùng lưới

6. Triệu chứng nào gợi ý suy thượng thận mạn tính

- A. Sút cân
- B. Xạm da
- C. Nhịp tim nhanh
- D. Tăng huyết áp

7. Sau đây là các nguyên nhân gây suy thượng thận phát, trừ:

- A. Cắt bỏ tuyến thượng thận
- B. Nhồi máu tuyến thượng thận
- C. Suy tuyến yên
- D. Viêm thượng thận tự miễn

8. Kết quả xét nghiệm nghĩ đến chẩn đoán suy thượng thận tiên phát khi:

- A. Định lượng cortisol máu 8h sáng thấp, ACTH máu tăng
- B. Định lượng cortisol máu 8h sáng thấp, ACTH máu thấp
- C. Định lượng cortisol máu 8h sáng thấp, ACTH máu bình thường
- D. Định lượng cortisol máu 8h sáng thấp, ACTH máu thấp hoặc bình thường

9. Kết quả xét nghiệm nghĩ đến chẩn đoán suy thượng thận thứ phát khi:

- A. Định lượng cortisol máu 8h sáng thấp, ACTH máu tăng
- B. Định lượng cortisol máu 8h sáng thấp, ACTH máu thấp
- C. Định lượng cortisol máu 8h sáng thấp, ACTH máu bình thường
- D. Định lượng cortisol máu 8h sáng thấp, ACTH máu thấp hoặc bình thường

10. Sau đây là các nguyên tắc điều trị suy thượng thận, trừ:

- A. Bổ sung Glucocorticoid
- B. Chế độ ăn giảm muối
- C. Tăng liều Glucocorticoid trong giai đoạn stress
- D. Dùng liều Glucocorticoid tối thiểu có thể mà không gây tác dụng phụ

CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ BỆNH U TUYẾN YÊN

Mục tiêu

1. *Nắm được các phân loại u tuyến yên*
2. *Nêu được các triệu chứng lâm sàng của các loại u tuyến yên theo tính chất tiết hormon*
3. *Nêu được các đặc điểm về cận lâm sàng của khối u tuyến yên*
4. *Nêu được các phương pháp điều trị u tuyến yên*

1. ĐẠI CƯƠNG

1.1. Dịch tễ học

U tuyến yên là những khối u xuất phát từ các tế bào của thùy trước tuyến yên, thường là lành tính. Đây là loại khối u thường gặp nhất trong số các khối u vùng tuyến yên, chiếm tới trên 10% các loại khối u trong hộp sọ.

U tuyến yên thường gặp nhất ở nhóm tuổi 20 – 50 đối với cả hai giới, nữ mắc bệnh nhiều hơn nam, tỷ lệ nữ/nam từ 1,23 – 2,05. Ở Việt Nam chưa có nghiên cứu nào mang tính chất dịch tễ học rộng rãi về u tuyến yên. Tuy nhiên, tại các bệnh viện Ngoại khoa lớn đã có một số nghiên cứu cho thấy độ tuổi thường phát hiện u tuyến yên 20 – 50 tuổi và tỷ lệ mắc ở hai giới là tương đương nhau.

1.2. Nhắc lại về giải phẫu và sinh lý tuyến yên

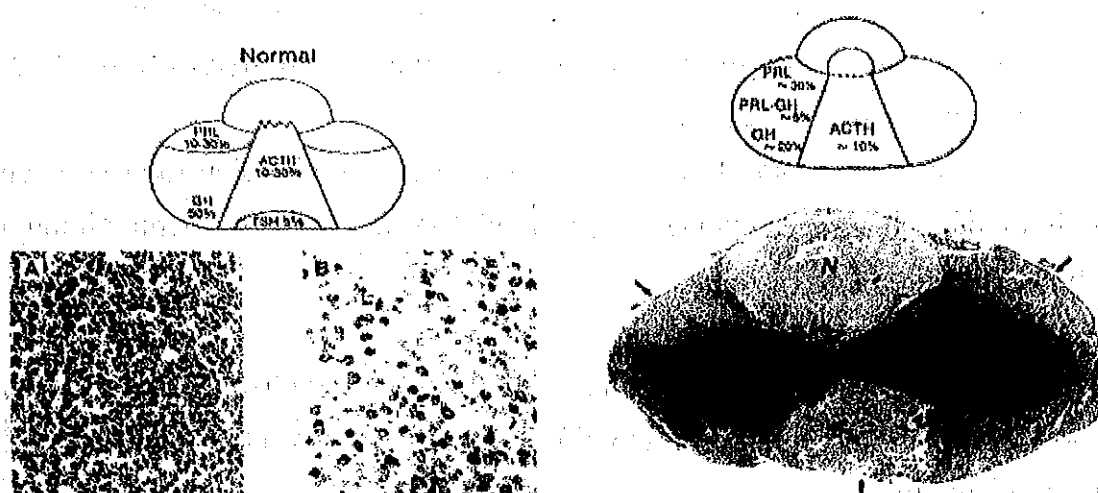
Ở người trưởng thành, tuyến yên nặng khoảng 1 gam, tuyến rộng 15mm, cao 6 mm. Ở nữ tuyến yên to hơn so với nam giới. Tuyến yên gồm 2 thùy: thùy trước và thùy sau, 2 thùy có nguyên uỷ khác nhau. Vùng tuyến yên bao gồm: giao thoa thị giác (nơi dây thần kinh thị giác bắt chéo nhau), cuống tuyến yên, các mạch máu não và các bể nước não tủy.

Thùy trước và thùy sau tuyến yên có chức năng khác nhau. Thùy trước tuyến yên được cấu tạo bởi các tế bào chế tiết, tế bào này gồm nhiều loại, mỗi loại tổng hợp và bài tiết một loại hormon, gồm:

- GH (Growth Hormon): Hormon kích thích phát triển cơ thể

- ACTH (Adreno Corticotropin Hormon): Hormon kích thích tuyến vỏ thượng thận
- TSH (Thyroid Stimulating Hormon): Hormon kích thích tuyến giáp
- FSH (Follicle Stimulating Hormon): Hormon kích thích nang trứng
- LH (Luteinizing Hormon): Hormon kích thích hoàng thể
- PRL (Prolactin): Hormon kích thích bài tiết sữa

Ngoại trừ GH là hormon có tác dụng điều hoà trực tiếp chức năng chuyển hoá của toàn bộ cơ thể, các hormon còn lại chỉ tác dụng đặc hiệu lên một tuyến hoặc một mô tế bào nào đó và thông qua tác dụng lên các tuyến nội tiết này để điều hoà chức năng chuyển hoá của cơ thể.



Hình 15.1. Phân bố tế bào tiết hormon tuyến yên bình thường và khối u tuyến yên

2. CHẨN ĐOÁN U TUYẾN YÊN

2.1. Triệu chứng nội tiết và các xét nghiệm hormon

2.1.1. U tuyến yên tăng tiết Prolactin: Đây là loại khối u thường gặp nhất trong số u tuyến yên có hoạt tính nội tiết tố, lên tới 50%, trong đó có 10% là u hỗn hợp tăng tiết 2 hormon thụ trước tuyến yên.

Triệu chứng lâm sàng:

– Ở nữ: mất kinh, kinh thưa, vô sinh và vú tiết sữa, thậm chí bệnh nhân vẫn có kinh nguyệt nhưng thời kỳ hoàng thể bất thường dẫn đến vô sinh. U thường

được phát hiện sớm ở phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ, khi chỉ là microadenoma, ngược lại, ở phụ nữ mãn kinh, thường khó phát hiện.

– Ở nam, u tuyến yên tiết prolactin có gây ra các triệu chứng suy giảm tình dục, giảm chức năng cương dương, vô sinh, vú to, có thể gặp vú tiết sữa, hầu hết được phát hiện khi đã có triệu chứng chèn ép thần kinh do khối u to, macroadenoma.

Xét nghiệm hormon:

- Nồng độ PRL tăng ở bất kỳ mức độ nào, có thể không nhiều cũng có thể do u tuyến yên tiết PRL gây ra, hoặc do macroadenoma gây chèn ép cuống tuyến yên (cần loại trừ nguyên nhân tăng PRL máu do tác dụng phụ của thuốc điều trị các bệnh lý khác như Risperidol).
- PRL máu $> 1000\mu\text{g/l}$ cho phép khẳng định là do u tuyến yên tiết PRL.

2.1.2. U tuyến yên tăng tiết GH:

Sự tiết không cân xứng hormon GH và IGF-1 gây biểu hiện lâm sàng bệnh to đầu chi (acromegaly) ở người đã trưởng thành và bệnh khổng lồ (gigantism) ở trẻ em.

Triệu chứng lâm sàng:

Bệnh to đầu chi diễn biến âm ỉ, chẩn đoán thường chậm, khoảng 10 năm từ khi khối u xuất hiện. Những thay đổi về hình dạng xuất phát từ sự phát triển xương và mô mềm.

- Khuôn mặt thay đổi, gồm có môi và mũi to, dày, xương trán và xương hàm dưới nhô ra, xương hàm trên nở rộng làm cho răng thưa, so le.
- BN thường xuyên phải thay đổi cỡ giày, dép, nhẫn.
- Da dày lên là kết quả của sự lắng đọng glycosaminoglycans.
- Tuyến nhờn và tuyến mồ hôi cũng phì đại làm da cũng trở nên ẩm và nhiều mồ hôi.
- Đau các khớp lớn (70% bệnh nhân), biến đổi về trục cột sống. Gù vẹo cột sống cổ gặp ở 21% và ở cột sống thắt lưng là 37% các bệnh nhân to đầu chi.

Bên cạnh những biến đổi ngoại hình, u tuyến yên tiết GH còn tác động lên các tạng, nổi bật là tim mạch, hô hấp và tiêu hoá.

- Bệnh cơ tim phì đại.
- Cấu trúc đường hô hấp trên thay đổi cũng do sự phì đại của niêm mạc và sụn thanh quản, lưỡi to, môi dày và hàm nhô. Sự biến đổi này gây ra ngủ ngáy, cơn ngừng thở khi ngủ, giảm thông khí, giảm oxy hoá máu trong khi dung tích trao đổi khí vẫn bình thường.

Bệnh to đầu chi cũng tác động tới các chức năng nội tiết khác

- Bướu giáp và tuyến giáp bất thường cũng phổ biến.
- Đái tháo đường cũng có thể xuất hiện do sự đề kháng Insulin của GH.

Các bệnh nhân to đầu chi cũng hay xuất hiện polyp đại trực tràng.

Xét nghiệm hormon:

Với khối u tuyến yên tiết GH, xét nghiệm tốt nhất là định lượng nồng độ IGF-1 huyết thanh. Nồng độ IGF-1 không thay đổi từng giờ sau khi ăn uống, luyện tập, ngủ, nhưng thay đổi theo tuổi, nó tăng cao trong thời gian dậy thì và giảm đi sau đó, đặc biệt thấp rõ rệt ở những người trên 60 tuổi.

Định lượng nồng độ GH được chỉ định khi kết quả IGF-1 không rõ ràng. Khác với IGF-1, nồng độ GH bị ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố như tình trạng đói kéo dài, luyện tập, ngủ, căng thẳng, các bệnh lý gan, đái tháo đường không được kiểm soát, tình trạng suy dinh dưỡng, hơn nữa thời gian bán thải GH rất ngắn (khoảng 20 phút). Tất cả các bệnh nhân to đầu chi đều tăng tiết GH, nồng độ GH ngẫu nhiên dao động từ 2 -10 ng/ml suốt cả ngày. Tuy nhiên, khi định lượng GH sau 2 giờ uống 75 gam đường glucose (nghiệm pháp dung nạp glucose) cho thấy nồng độ GH > 2 ng/ml ở trên 85% bệnh nhân to đầu chi. Lấy mốc giá trị GH > 1ng/ml là một tiêu chuẩn chẩn đoán.

2.1.3. U tuyến yên tăng tiết ACTH:

Bệnh Cushing hiếm gặp, nữ mắc bệnh nhiều hơn nam.

Triệu chứng lâm sàng:

- Triệu chứng điển hình là sự biến đổi về hình dạng, bao gồm:
 - + Béo trung tâm, bệnh nhân tăng cân, chủ yếu béo nửa người trên, ụ mỡ sau gáy.
 - + Chân, tay nhỏ do teo cơ, yếu cơ gốc chi.

- + Mặt to, tròn, đỏ, nhiều mụn trứng cá ở mặt, ngực, lưng, tóc mai mọc thấp.
- + Có thể có nhiều vết rạn da đỏ, ở bụng, đùi và vú 2 bên, trên da có nhiều đám thâm tím do xuất huyết khi bị va chạm, hoặc xuất huyết tự nhiên.
- Rối loạn kinh nguyệt như mất kinh hoặc kinh thưa hay gập ở nữ, ở nam giới có thể bị liệt dương, giảm ham muốn tình dục, hậu quả là vô sinh.
- Gãy xương tự nhiên cũng có thể gặp do loãng xương.
- Rối loạn tâm thần: tâm lý thường không ổn định, có những thay đổi hành vi bất thường, đôi khi nguy hiểm, ảnh hưởng tính mạng và dễ bị chẩn đoán nhầm.

Xét nghiệm hormon:

Định lượng cortisol máu và cortisol tự do trong nước tiểu 24h khẳng định có tăng cortisol.

Nghiệm pháp ức chế bằng 1mg Dexamethason, định lượng cortisol máu và ACTH 8 giờ sáng ngày hôm sau. Nếu cortisol máu thấp < 5µg/dl và ACTH máu cao, chụp cộng hưởng từ sọ não tìm u tuyến yên là chỉ định cần thiết.

2.1.4. U tuyến yên tăng tiết TSH

U tuyến yên tăng tiết TSH rất hiếm gặp (< 1% trong số các u tuyến yên).

Triệu chứng lâm sàng: là hội chứng cường giáp, cũng có một vài BN biểu hiện hội chứng cường giáp nhẹ, thậm chí là không có triệu chứng. Các triệu chứng khác có thể gặp là bướu giáp lan toả (95%), thu hẹp thị trường (45%), rối loạn kinh nguyệt (30%), có thể kết hợp với u tiết prolactin (30%).

Xét nghiệm hormon: nồng độ TSH cao hoặc bình thường, nồng độ FT3, FT4 cao. Khoảng 30% BN u tuyến yên tiết TSH có nồng độ TSH trong giới hạn bình thường.

2.1.5. U tuyến yên tăng tiết LH, FSH

U tuyến yên tăng tiết LH, FSH thường không biểu hiện triệu chứng trên lâm sàng hoặc biểu hiện suy sinh dục. Việc chẩn đoán bệnh sớm rất khó, đặc biệt với phụ nữ tiền mãn kinh hoặc đã mãn kinh.

Với khối u tuyến yên tiết hormon sinh dục, nồng độ LH tăng, hoặc FSH tăng, hoặc kết hợp cả hai. Một vài trường hợp tăng testosterone liên quan tới u tiết LH đã được báo cáo, cũng như tăng các hormon kích thích buồng trứng liên quan tới khối u tiết FSH.

2.1.6. U tuyến yên gây suy tuyến yên

U tuyến yên gây suy tuyến yên thường gặp trên những BN bị khối u lớn (macroadenoma), gây chèn ép cuống tuyến yên, hoặc khối u to bị chảy máu trong khối u. Kết quả là BN bị suy thượng thận thứ phát (ACTH, Cortisol giảm), suy giáp (TSH, FT4 giảm), suy sinh dục thứ phát (LH, FSH giảm), giảm GH. Cùng lúc đó các triệu chứng thần kinh cũng góp phần phát hiện khối u.

2.1.7. U tuyến yên không có hoạt tính nội tiết

U tuyến yên không có hoạt tính nội tiết không được chẩn đoán sớm vì không có biểu hiện lâm sàng, khối u không tiết hormon nào để đưa vào hệ tuần hoàn của cơ thể, vì vậy xét nghiệm hormon cũng không bị biến đổi. Chúng thường được phát hiện khi đã có triệu chứng thần kinh do chèn ép (đau đầu, nhìn mờ, thu hẹp thị trường...). Chẩn đoán xác định duy nhất phụ thuộc vào kết quả giải phẫu bệnh sau phẫu thuật. Tuy nhiên, đôi khi, sự giảm nhẹ nồng độ hai hormon LH và FSH là biểu hiện suy thứ phát của một macroadenoma.

2.1.8. U tuyến yên hỗn hợp

U tuyến yên tăng tiết prolactin có hay không có triệu chứng tăng tiết sữa gặp ở 30% bệnh nhân to đầu chi. Đó là do cuống tuyến yên bị chèn ép hoặc do khối u tuyến yên hỗn hợp tiết GH và PRL. Cũng có khi u tiết hỗn hợp TSH và PRL.

2.2. Triệu chứng thần kinh

Thường xuất hiện khi khối u lớn, có triệu chứng xâm lấn tổ chức xung quanh hoặc có biến chứng chảy máu trong khối u. Đặc biệt, nó có thể là triệu chứng để chẩn đoán khối u tuyến yên không có triệu chứng.

2.2.1. Rối loạn thị giác

Do cấu trúc giải phẫu, tuyến yên có liên quan rất gần với dây thần kinh thị giác và chéo thị giác, đường thị giác có thể bị chèn ép khi khối u phát

triển. Đánh giá chính xác triệu chứng thần kinh – thị giác cũng là một cách giúp chẩn đoán xác định, theo dõi trước và sau phẫu thuật, cũng như là một triệu chứng phát hiện khối u tái phát. Triệu chứng thị giác thường xuất hiện khi khối u phát triển lên trên và ra trước hố yên, chèn ép vào giao thoa thị giác, lâu dần sẽ dẫn đến teo dây thần kinh thị giác. Cũng có thể bệnh nhân bị song thị, ảo giác, glaucoma.

2.2.2. Đau đầu

Là triệu chứng thường gặp của u tuyến yên, thấy ở 50% bệnh nhân. Đặc điểm là đau lan ra hốc mắt hai bên, đau liên tục. Một số u rất nhỏ cũng có thể gây đau đầu, thường là đau nửa đầu hoặc đau không liên tục. Đau đầu do tăng áp lực nội sọ thường gặp khi u to, chèn ép vào não thất III, gây tắc lỗ Monro, giãn não thất hoặc có thể do u lớn quá gây tăng áp lực nội sọ.

2.2.3. Triệu chứng chèn ép thần kinh khác

U lớn có thể chèn ép vào vùng dưới đồi, thùy trán gây nên rối loạn nhân cách, rối loạn tri giác, trí nhớ. Ngoài ra, một số biểu hiện hiếm gặp như cơn động kinh thái dương. Các khối u tuyến yên có thể bị chảy máu đột ngột, thường xuất hiện ở khối u không có hoạt tính nội tiết tố, không được phát hiện sớm. Biểu hiện lâm sàng là đau đầu đột ngột, mất tri giác tạm thời, buồn nôn, nôn, cứng gáy. BN có thể hôn mê và tử vong do chảy máu dưới nhện. Các dây thần kinh vận nhãn có thể bị tổn thương cả hai bên, thị lực bị suy giảm nặng, thu hẹp thị trường, thậm chí mù hoàn toàn.

2.3. Triệu chứng về hình ảnh

2.3.1. X-quang tuyến yên

Tổn thương u nhỏ ít làm thay đổi hình thể tuyến yên. Với u lớn, có thể thấy được một số đặc điểm trên phim: hố yên mở rộng, sàn hố yên cong lõm, mờ hoặc mất các bờ của hố yên, sự mài mòn hoặc mất đi của các mỏm yên.

2.3.2. Chụp cắt lớp vi tính tuyến yên

Cắt lớp vi tính tuyến yên cho phép đánh giá tốt về cấu trúc xương. Chụp CLVT cũng đánh giá được sự vôi hoá, ít gặp trong u tuyến yên nhưng lại là một đặc điểm của u sọ hầu, u màng não, đôi khi của phình mạch não... mà

không đánh giá được trên phim MRI. Chụp CLVT tuyến yên cũng cho phép đánh giá và phát hiện tổn thương chảy máu trong khối u, tổn thương di căn.

2.3.3. Chụp cộng hưởng từ tuyến yên

MRI tuyến yên cho phép đánh giá chi tiết khối u và những cấu trúc mô mềm xung quanh như chéo thị giác, các xoang tĩnh mạch, xoang bướm, cuống tuyến yên, vùng dưới đồi.

Với u có kích thước dưới 10mm (microadenoma): ở T1, tổ chức u giảm tín hiệu hơn so với tổ chức tuyến lành, ở T2 có hình ảnh đồng tín hiệu. Sau khi tiêm Gadolinium, là một chất cản từ, khối u tăng tín hiệu hơn so với tổ chức tuyến lành, đặc biệt là quan sát vài phút đầu sau khi tiêm thuốc. Trong trường hợp khối u chảy máu, nó sẽ biểu hiện tăng tín hiệu tại T1.

Với những khối u kích thước trên 10mm (macroadenoma): MRI cho phép xác định đúng khối u và đánh giá sự xâm lấn của khối u. Macroadenoma rất giàu mạch máu, vì vậy chúng có ái lực cao với Gadolinium. Khi u xâm lấn lên trên, sẽ thấy khối u lấp đầy bể nước não tủy trên yên, không nhìn thấy cuống tuyến yên. Có thể nhìn thấy giao thoa thị giác bị đẩy lên cao trên lớp cắt đứng dọc, nếu u lớn quá, cũng không thể thấy giao thoa thị giác. Khi u xâm lấn xuống dưới, u sẽ ăn mòn đáy hố yên, phát triển rộng vào xoang bướm. Khi u xâm lấn sang hai bên, sẽ đè đẩy thành trong của xoang hang trước khi thâm nhập qua màng cứng vào trong xoang hang.

3. CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT

- Nang Rathke: có nguồn gốc từ túi Rathke, là tổn thương lành tính, không bị canxi hóa.
- U sọ hầu: ưu thế gặp ở trẻ em, thường có thiếu hụt hormon thùy trước tuyến yên và đái tháo nhạt.
- U tế bào mầm: phát sinh ở vùng hố yên hoặc trên yên, tác động tới vùng dưới đồi, giao thoa thị giác, thần kinh thị giác và vùng tuyến tùng.
- Các di căn tuyến yên: thường ở bệnh nhân lớn tuổi, phát sinh từ ung thư biểu mô vú và ung thư biểu mô phổi, ung thư đường tiêu hóa, tuyến tiền liệt, da.

- Chảy máu và nhồi máu tuyến yên: thường biểu hiện suy tuyến yên khi 75% tổ chức tuyến yên bị tổn thương, thường khu trú ở thùy truuwocs tuyến yên.
- Túi phình động mạch: có thể xuất phát từ xoang tĩnh mạch hoặc các mạch cảnh ở trong móm yên hoặc trên móm yên. Túi phình có thể lan rộng vào hố yên gây nên tình trạng suy tuyến yên và tăng nồng độ Prolactin máu.
- Các u hạt của tuyến yên: u hạt tế bào khổng lồ, bệnh Sarcoidose của vùng dưới đồi – tuyến yên. Bệnh thường gây suy tuyến yên và tăng Prolactin máu.

4. PHÂN LOẠI U TUYẾN YÊN

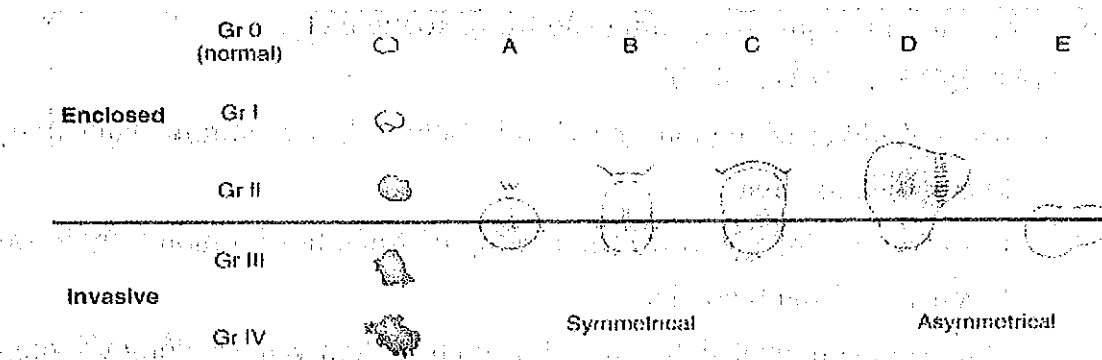
Các khối u TY được phân loại dựa vào kích thước, mức độ xâm lấn của khối u tới các vùng não xung quanh, gồm cả hố yên, tính chất tăng tiết hormon.

4.1. Phân loại theo Viện Ung thư Quốc gia Mỹ

- Microadenoma: u tuyến yên < 1cm
- Macroadenoma: u tuyến yên $\geq$ 1cm

Hầu hết các khối u tuyến yên là microadenoma

4.2. Phân loại của Hardy theo sự xâm lấn u tuyến yên lên trên và sang hai bên hố yên



Hình 15.4. Phân loại sự xâm lấn của khối u theo Hardy

- Giai đoạn A: u xâm lấn lên trên hố yên 10mm trong bề giao thoa thị giác.
- Giai đoạn B: u vượt lên trên hố yên 20mm, đè đẩy cuống yên và giao thoa thị giác.

- Giai đoạn C: u xâm lấn lên trên hố yên 30mm, đè đẩy phần trước não thất III, phát triển lên tới lỗ Monro.
- Giai đoạn D: u lớn vượt lên trên hố yên hơn 30mm, có giãn não thất do tắc lỗ Monro.
- Giai đoạn E: u xâm lấn vào trong xoang hang.

4.3. Phân loại theo giải phẫu bệnh:

Từ khi có sự ra đời của hoá miễn dịch tế bào, u tuyến yên được phân loại theo sự có mặt của tế bào chế tiết hormon có trong khối u.

- U tế bào tiết Prolactin: chiếm 30 – 40%
- U tế bào tăng trưởng tiết GH: chiếm 20%
- U tế bào tiết ACTH: chiếm 10%
- U tế bào tiết TSH, LH, FSH, u hỗn hợp nhiều loại tế bào tiết hormon: ít gặp.
- U tế bào không tiết hormon: chiếm 25 – 30%

5. ĐIỀU TRỊ U TUYẾN YÊN

Mục đích điều trị u tuyến yên nhằm giảm bớt hiệu ứng khối gây chèn ép của khối u, giảm sự tăng tiết hormon với những khối u có hoạt tính nội tiết tố, giải phóng hormon trở lại với những khối u gây giảm tiết hormon, duy trì tối đa chức năng bình thường của tuyến yên.

Có 3 phương pháp điều trị : nội khoa, phẫu thuật, xạ trị. Lựa chọn phương pháp điều trị nào cần phải được đánh giá lợi ích, nguy cơ, tính chất khối u với một cá thể bệnh nhân một cách toàn diện.

5.1. Phẫu thuật u tuyến yên

Chỉ định phẫu thuật u tuyến yên nội soi qua đường xương bướm

Chỉ định chung:

- U tuyến yên xâm lấn màng cứng gây rò dịch não tủy
- Khối u không đáp ứng với điều trị nội khoa
- Chảy máu trong khối u tuyến yên
- Khối u tuyến yên chèn ép gây suy tuyến yên
- Khối u phát triển bên trong hố yên, có đè ép vào đường thị giác hoặc có dấu hiệu thần kinh trung ương

- Khối u tuyến yên tái phát sau phẫu thuật hoặc xạ trị

Chỉ định chuyên biệt:

- U tuyến yên tiết GH gây bệnh to đầu chi
- U tuyến yên tiết ACTH gây bệnh Cushing
- U tuyến yên tiết TSH
- Macroadenoma không có triệu chứng lâm sàng

Tác dụng phụ

- Chấn thương nội sọ: liệt nửa người, liệt vận nhãn, các bệnh não khác
- Đái tháo nhạt
- Suy tuyến yên một phần hay toàn bộ
- Tắc mạch
- Mất thị lực
- Có khoảng 1% tử vong trong cuộc phẫu thuật

5.2. Xạ trị u tuyến yên

Là phương pháp sử dụng tia bức xạ ion mang năng lượng gây hoại tử tổn thương. Thách thức đặt ra là phải làm hoại tử tối đa vùng tổn thương của tuyến yên trong khi chỉ được tổn thương tối thiểu vùng nhu mô tuyến lành xung quanh. Một số phương pháp nâng cao đã cải thiện hiệu quả và tính an toàn của xạ trị, bao gồm: sử dụng phương pháp định vị chính xác khối u, sử dụng máy gia tốc hạt nhân với điện thế cao (6 – 15 MeV).

Chỉ định điều trị

- U tuyến yên không chế tiết
- U tuyến yên tiết PRL
- U tuyến yên tiết GH
- U tuyến yên tiết ACTH
- Các khối u tuyến yên có tiết hormon tái phát

5.3. Điều trị nội khoa

Có 3 nhóm thuốc đã được sử dụng, gồm: Các octreotide (tương tự somatostatin), thuốc đối kháng receptor của GH, các chất tương tự Dopamin.

Các Octreotide và chất đối kháng receptor của GH (Pegvisonant) là sự lựa chọn với u tuyến yên tiết GH làm giảm nồng độ GH < 2,5µg/l và đưa nồng độ IGF-1 về mức bình thường ở 61 – 63% bệnh nhân.

Các chất tương tự Dopamin (Bromocriptine và Cabergoline) là chỉ định đầu tiên cho microadenoma tiết PRL làm giảm triệu chứng lâm sàng, giảm PRL máu, giảm kích thước khối u. Ngược lại với kết quả trên, khi sử dụng những thuốc này cho BN to đầu chi, chỉ có khoảng 30% số bệnh nhân đưa nồng độ GH máu < 2µg/l. Bromocriptine hoặc Cabergoline có thể được sử dụng sau phẫu thuật nếu không lấy được hết khối u hoặc nồng độ hormone vẫn còn cao sau phẫu thuật.

Tài liệu tham khảo

1. Christy N.P. (1975), "Diagnosis and treatment of pituitary tumors", *Textbook of Medicine*, 14th Editor, p: 1687 – 1689.
2. Jiri Horak. Prof. MUDr (2007): "Pituitary and Hypothalamic Disorders", *Seminars for the 5th year international student*.
3. Law ER Jr, Thapar K (1999), "Pituitary Surgery", *Endocrinol Metab Clinic N Amer*, 28, p: 119 – 133.
4. Mary Lee Vance, MD (2003): "Pituitary Tumors", *Handbook of Diagnostic Endocrinology*, Edited by J. E. Hall and L. K. Nieman, Chapter 3, p: 55 – 65.
5. Shlomo Melmed, David Kleinberg (2008), "Anterior pituitary", *Williams Textbook of Endocrinology*, 11th Edition, Elsevier Saunder.

TỰ LƯỢNG GIÁ

Anh (chị) hãy khoanh tròn chữ cái đầu các câu trả lời đúng nhất

1. Các hormon do các tế bào thùy trước tuyến yên tiết gồm, **TRỪ:**

- A. LH, FSH
- B. TSH, FT4
- C. Prolactin
- D. ADH

2. Triệu chứng thường gặp ở bệnh nhân u tuyến yên tiết Prolactin, **TRỪ:**

- A. Vú tiết sữa
- B. Mất kinh, kinh thưa
- C. Rong kinh
- D. Vô sinh

3. Triệu chứng lâm sàng thường gặp ở bệnh nhân u tuyến yên tiết

GH, TRỪ:

- A. Chân, tay teo nhỏ
- B. Trán và cung mày nhô
- C. Đau khớp
- D. Bướu cổ

4. Triệu chứng lâm sàng thường gặp ở bệnh nhân u tuyến yên tiết ACTH

- A. Rối loạn kinh nguyệt
- B. Rối loạn tâm thần
- C. Đỏ da toàn thân
- D. Rạn da vùng bụng

5. Khối u tuyến yên được gọi là microadenoma khi kích thước khối u

- A. $\leq 5\text{mm}$
- B. $> 5\text{mm}$ và $< 10\text{mm}$
- C. $< 10\text{mm}$
- D. $\geq 10\text{mm}$

6. Triệu chứng thần kinh có thể gặp ở bệnh nhân u tuyến yên

- A. Đau đầu
- B. Bán manh

- C. Co giật
 - D. Tất cả các triệu chứng trên
- 7. Bệnh nhân u tuyến yên có thể xuất hiện các triệu chứng của suy tuyến yên khi**
- A. U to gây chèn ép phần tuyến yên lành
 - B. Hoại tử khối u
 - C. Chảy máu khối u
 - D. Tất cả các nguyên nhân trên
- 8. Phẫu thuật lấy khối u tuyến yên được chỉ định**
- A. Khối u to gây chèn ép giao thoa thị giác
 - B. Tất cả các khối u có kích thước > 10mm
 - C. Tất cả các khối u tuyến yên không tiết
 - D. Tất cả các khối u tuyến yên
- 9. Biến chứng sau phẫu thuật có thể xảy ra, TRỪ**
- A. Suy tuyến yên
 - B. Đái tháo nhạt
 - C. Mất khứu giác
 - D. Giảm hoặc mất thị lực
- 10. Điều trị nội khoa đáp ứng với các khối u tuyến yên, TRỪ**
- A. U tiết Prolactin
 - B. U tiết TSH
 - C. U tiết GH
 - D. U tiết hỗn hợp GH, Prolactin

ĐÁP ÁN

Bài 1	1. D,	2. C,	3. A,	4. D,	5. B,
	6. C,	7. A,	8. B,	9. C,	10. B
Bài 2	1. C,	2. D,	3. F,	4. D,	5. D,
	6. B, D,	7. C,	8. A,	9. B,	10. E
Bài 3	1. B,	2. C,	3. A,	4. D,	5. D,
	6. D,	7. A,	8. C,	9. B,	10. A
Bài 4	1. D,	2. C,	3. D,	4. A,	5. D,
	6. A,	7. D,	8. C,	9. D,	10. B
Bài 5	1. B,	2. A,	3. D,	4. D,	5. D,
	6. A,	7. D,	8. A,	9. E,	10. A
Bài 6	1. C,	2. B,	3. A,	4. D,	5. C,
	6. D,	7. B,	8. A,	9. C,	10. D.
Bài 7	1. D,	2. C,	3. A,	4. D,	5. B,
	6. D,	7. C,	8. B,	9. D,	10. A.
Bài 8	1. D,	2. E,	3. C,	4. A,	5. B,
	6. D,	7. D,	8. C,	9. A,	10. D.
Bài 9	1. C,	2. C,	3. B,	4. D,	5. D,
	6. B,	7. A,	8. C,	9. B,	10. B.
Bài 10	1. C,	2. C,	3. D,	4. B,	5. B,
	6. B,	7. D,	8. B,	9. D,	10. D.
Bài 11	1. D,	2. D,	3. B,	4. B,	5. D,
	6. A,	7. C,	8. C,	9. D,	10. D.
Bài 12	1. A,	2. B,	3. C,	4. D,	5. B,
	6. C,	7. C,	8. B,	9. C,	10. D.
Bài 13	1. D,	2. D,	3. A,	4. B,	5. C,
	6. C,	7. C,	8. B,	9. D,	10. C.
Bài 14	1. A,	2. B,	3. C,	4. A,	5. D,
	6. B,	7. C,	8. A,	9. D,	10. B.
Bài 15	1. D,	2. C,	3. A,	4. C,	5. C,
	6. D,	7. D,	8. A,	9. C,	10. B.